



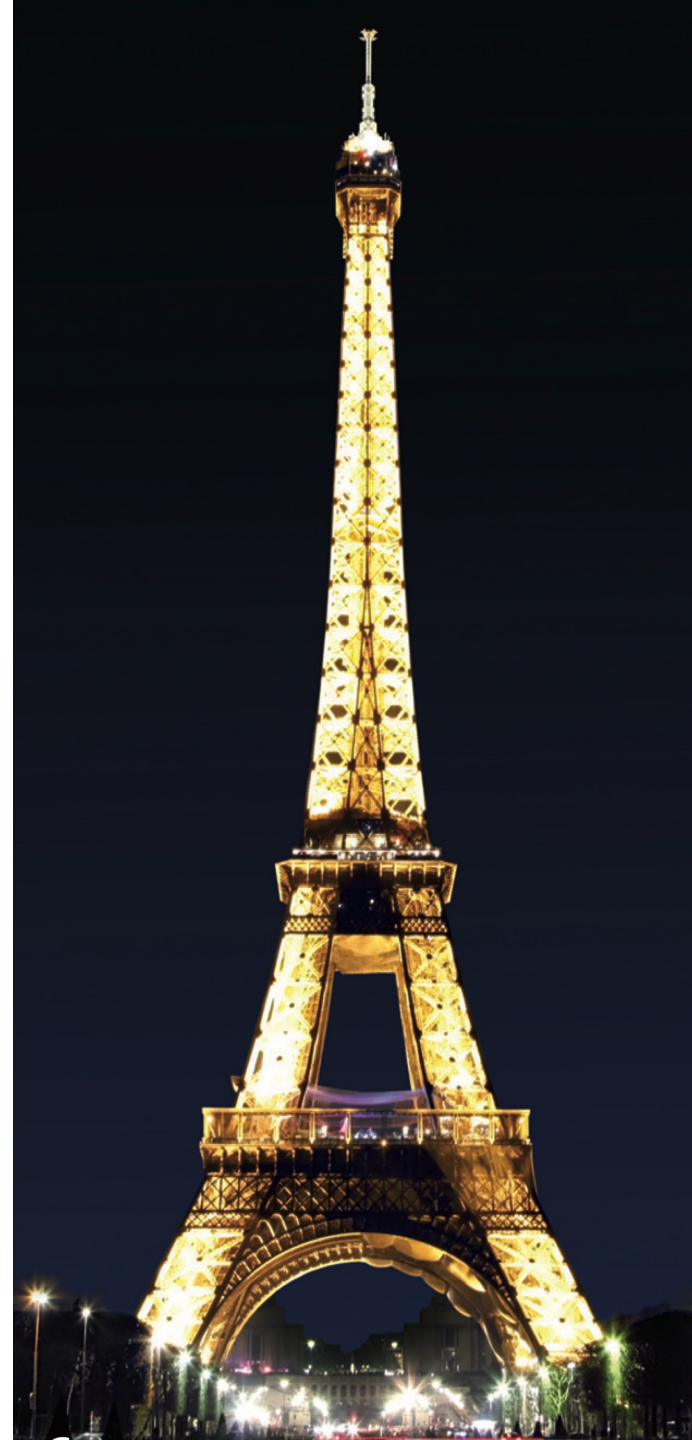
# Traitement des patients rechuteurs et non-répondeurs

**Dr Raluca Pais**

Hôpital Pitie Salpetrière, Paris

**Dr Rodolphe Anty**

Hôpital Archet 2, Nice



# CAS CLINIQUE 1

---

## BM, femme, caucasienne, 50 ans

- ✓ P = 72 kg; T = 1,58m; BMI = 28,8 kg/m<sup>2</sup>
- ✓ Pas des comorbidités
- ✓ Pas de traitement concomitant
- ✓ Pas de consommation d'alcool, tabac, drogues

2010

VHC G 1, naïve  
ARN VHC= 5,7 log  
IL28B = C/T

ASAT = 63 IU/l  
ALAT = 54 IU/l  
GGT = 93 IU/l  
Bilirubine T = 11 mmol/l  
Albumine = 37 g/dl

Hb = 15,2 g/dl  
Plq = 112000/mm<sup>3</sup>  
TP = 97%

# CAS CLINIQUE 1

---

**FibroTest = 0.86 (F4); FS = 18,8 kPa**

Echographie abdominale: foie des contours bosselés; splénomégalie

FOGD = N

**CIRRHOSE COMPENSÉE CHILD A5 Génotype 1b**

Traitement:

Pegylated Interferon 180 µg/s + Ribavirin 1000 mg/j

M0: ARN VHC = 5,7 log

M1: ARN VHC = 4,7 log

M3: ARN VHC = 4,1 log

**NON REPONDEUR (Réponse nulle)**

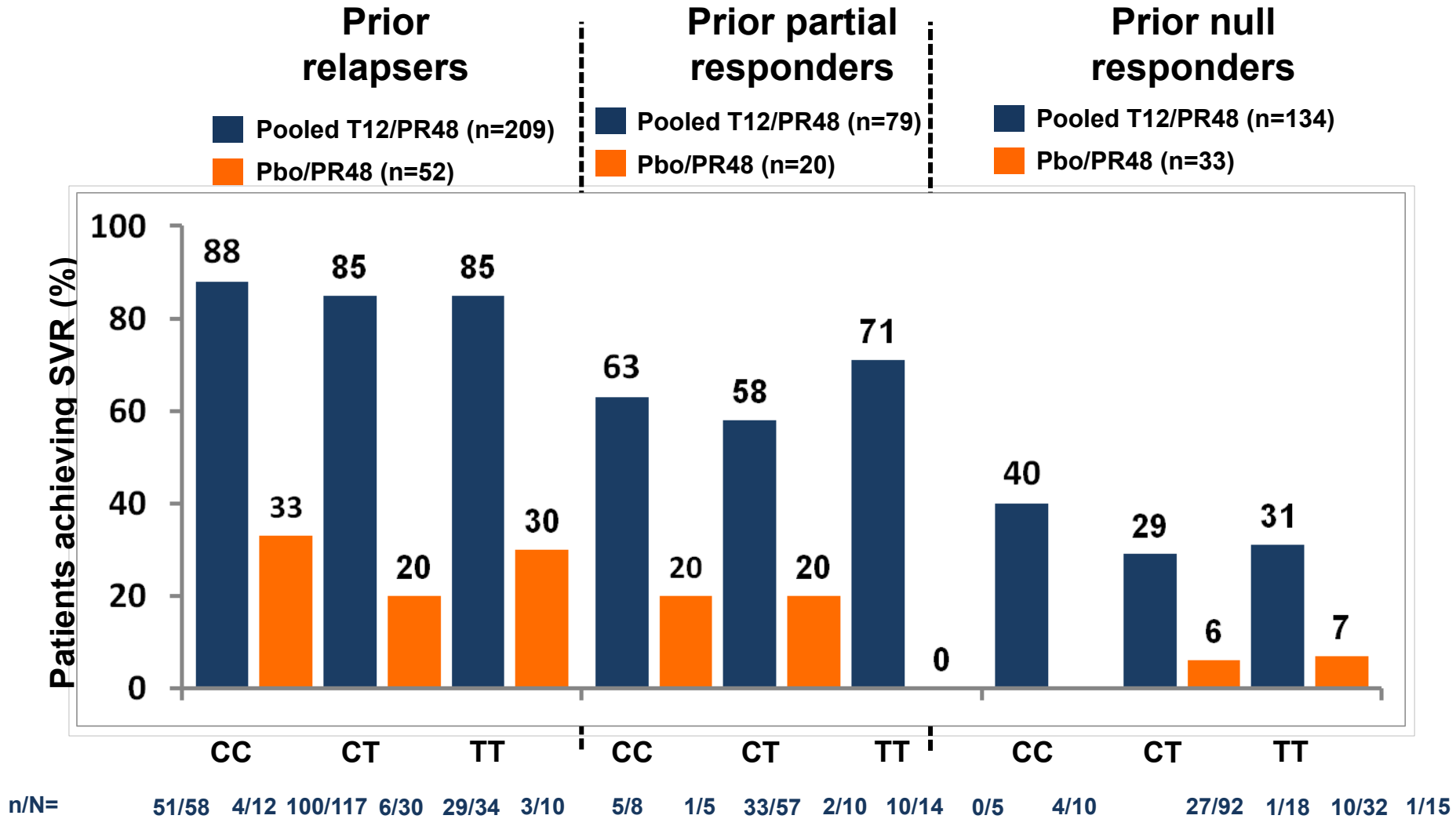
# CAS CLINIQUE 1

---

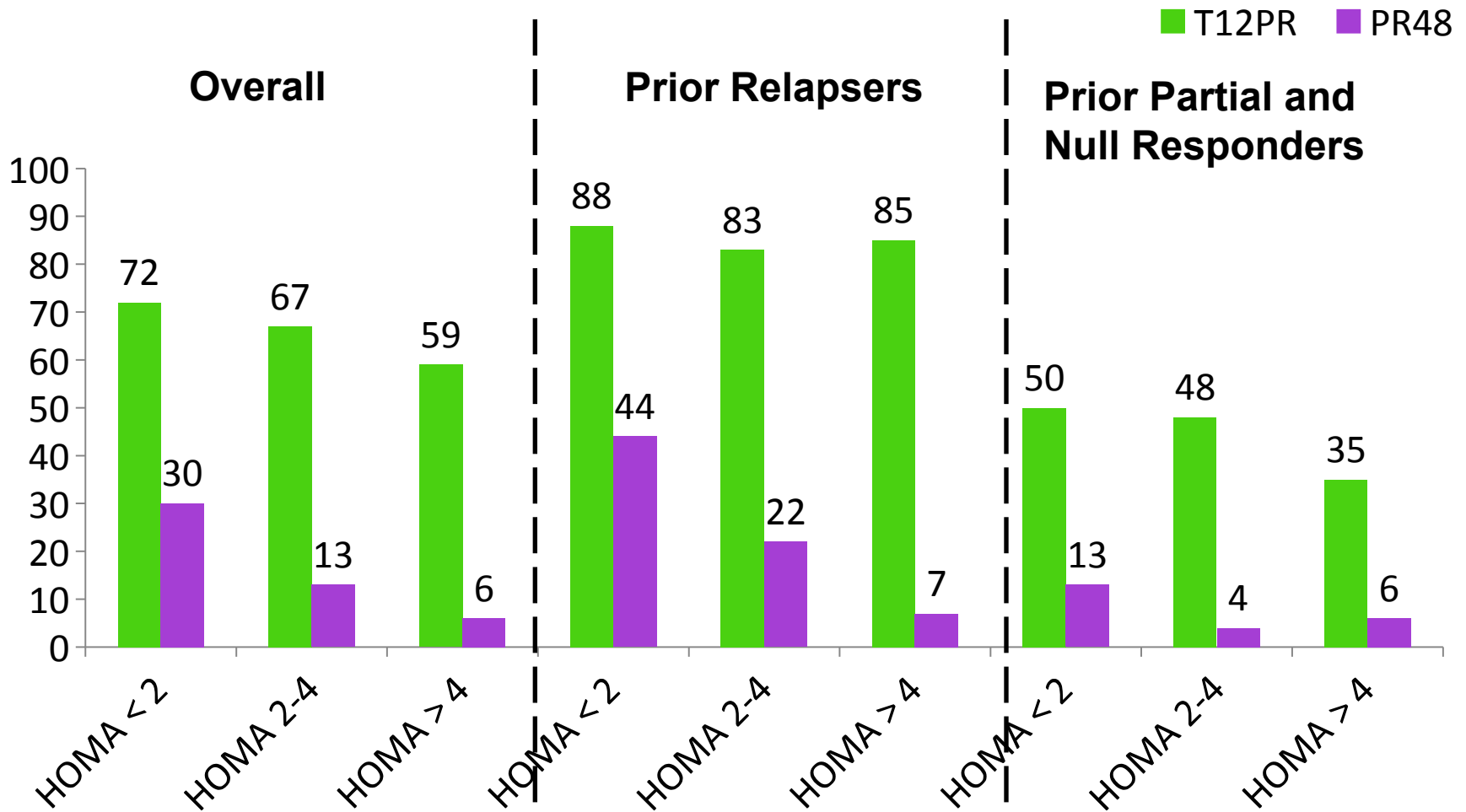


**Rôle des facteurs d'hôtes pour prédire la réponse au traitement avec la trithérapie**

# Telaprevir in treatment experienced patients: SVR Rates by *IL28B* Genotype and Prior Response



# Telaprevir in treatment experienced patients: SVR Rates by *HOMA IR* and Prior Response





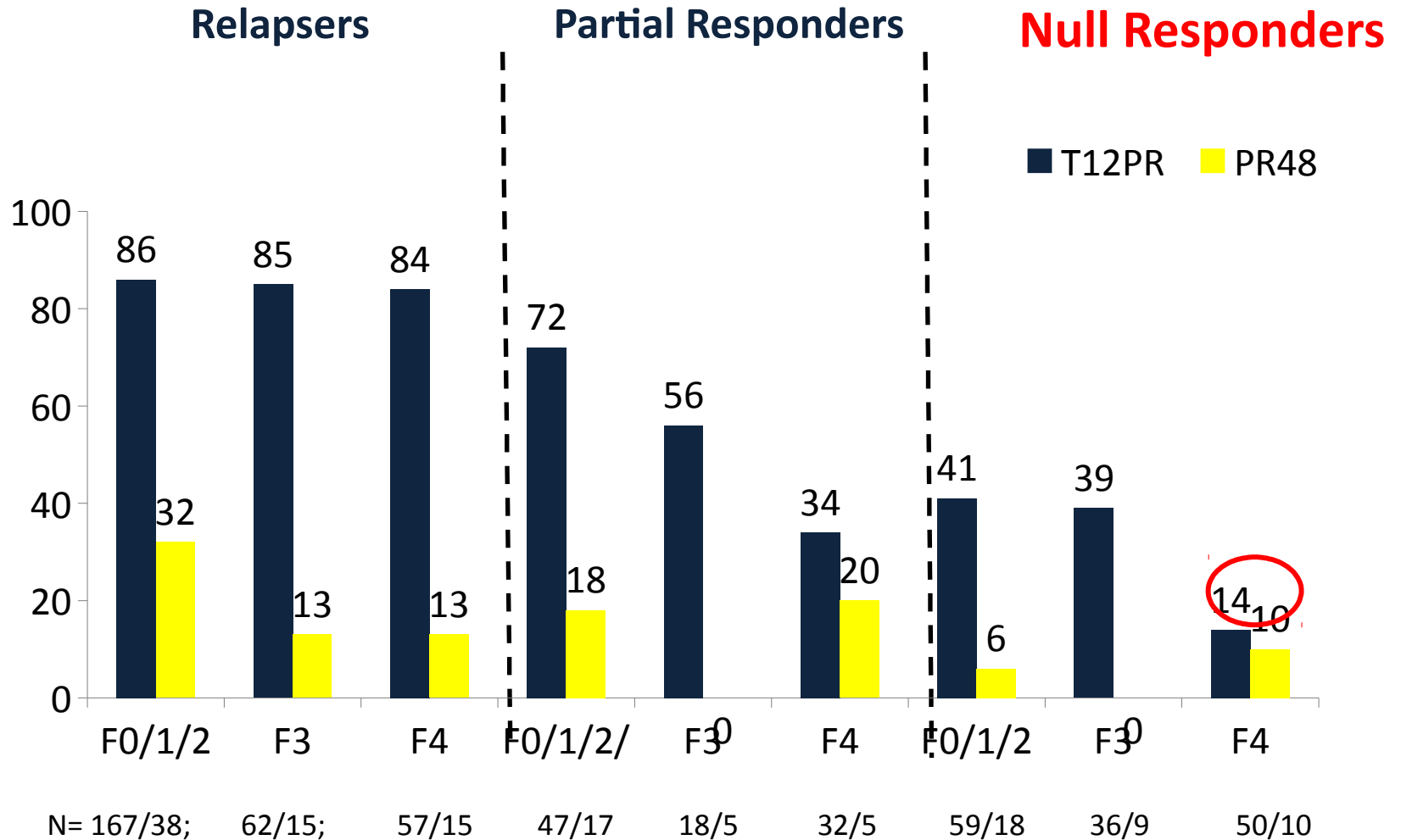
*\*Take  
home message*

1

**Les facteurs d'hôte (HOMA IR, IL28B, n'ont plus de valeur prédictive pour la RVS avec la trithérapie)**

# SVR rates with telaprevir in G1 treatment experienced patients

## Subanalysis of REALIZE study

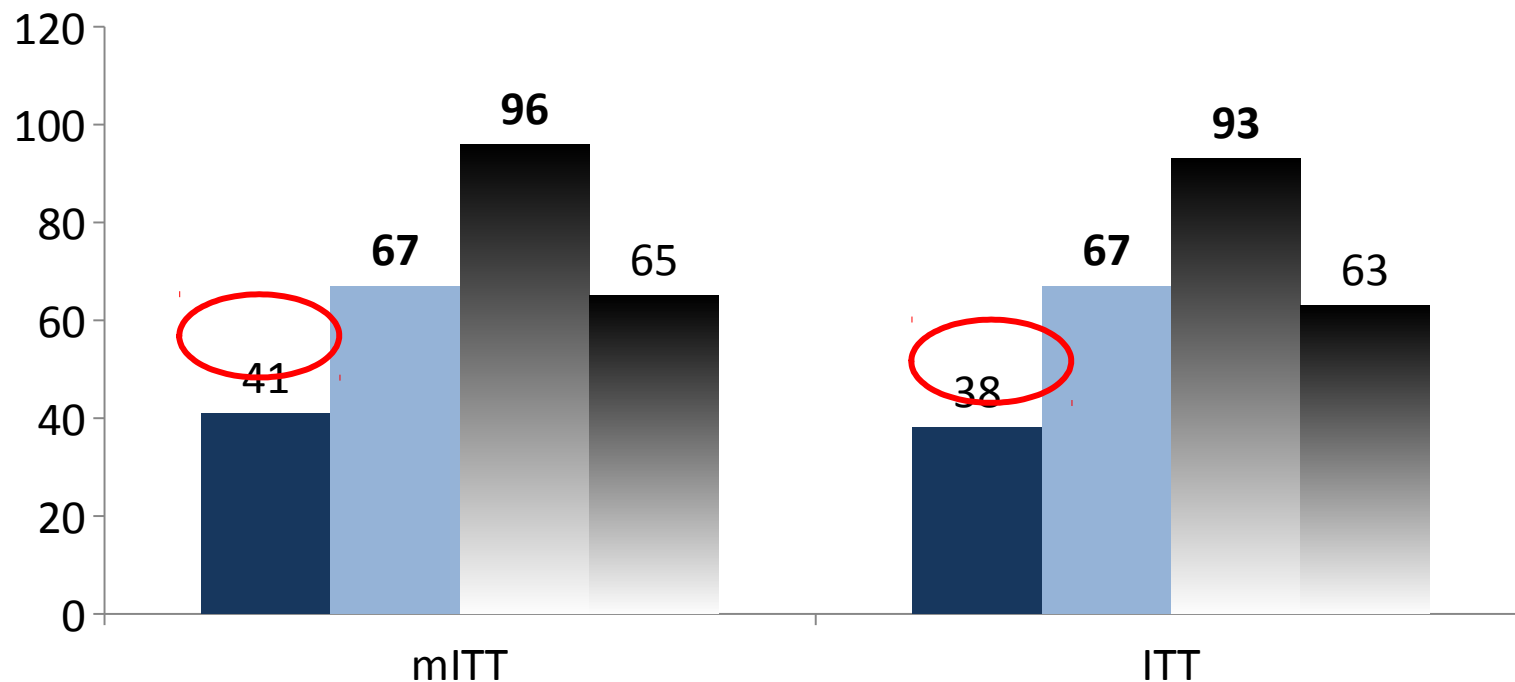




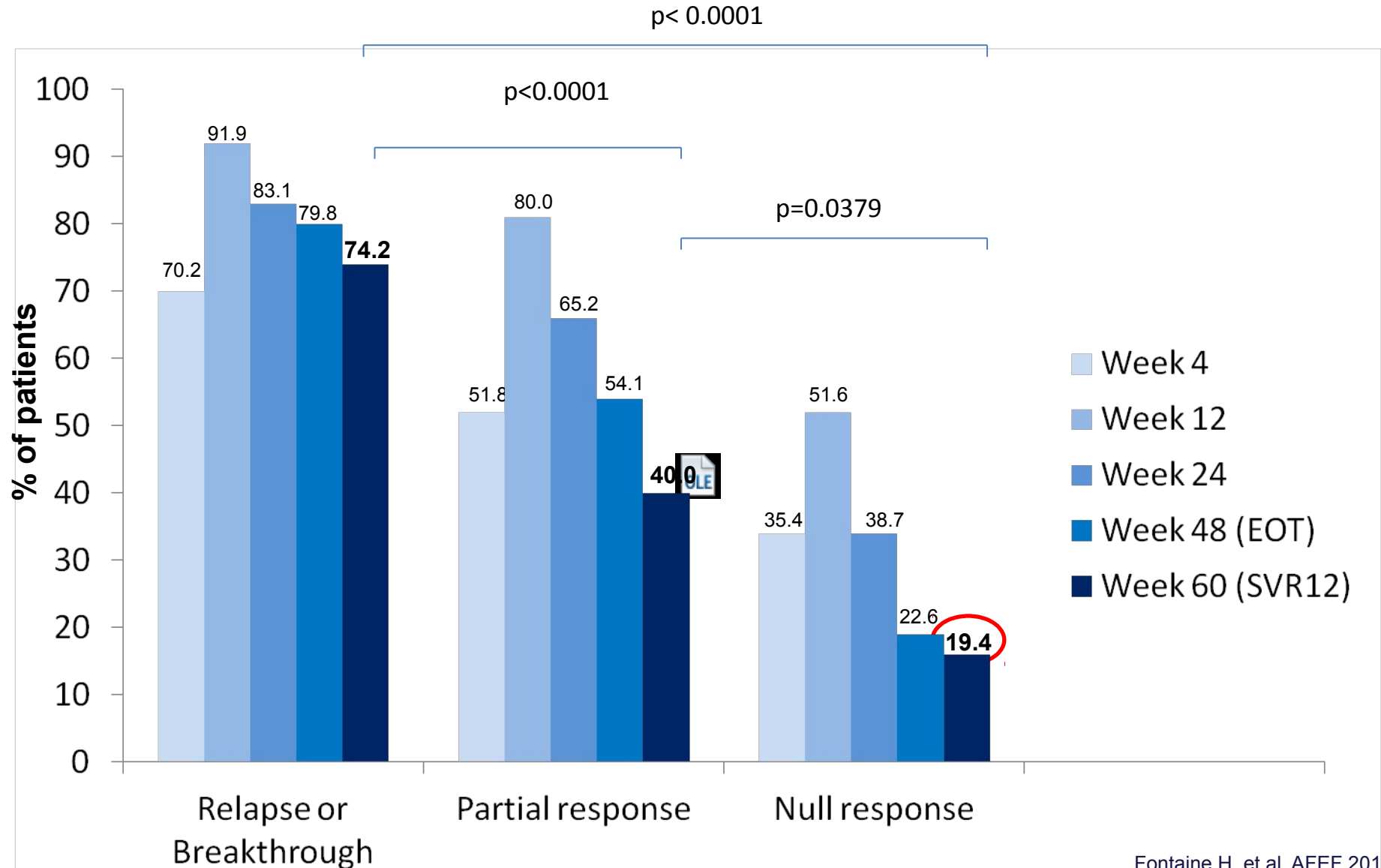
# SVR rates with Boceprevir in G1 treatment experienced patients

## PROVIDE study

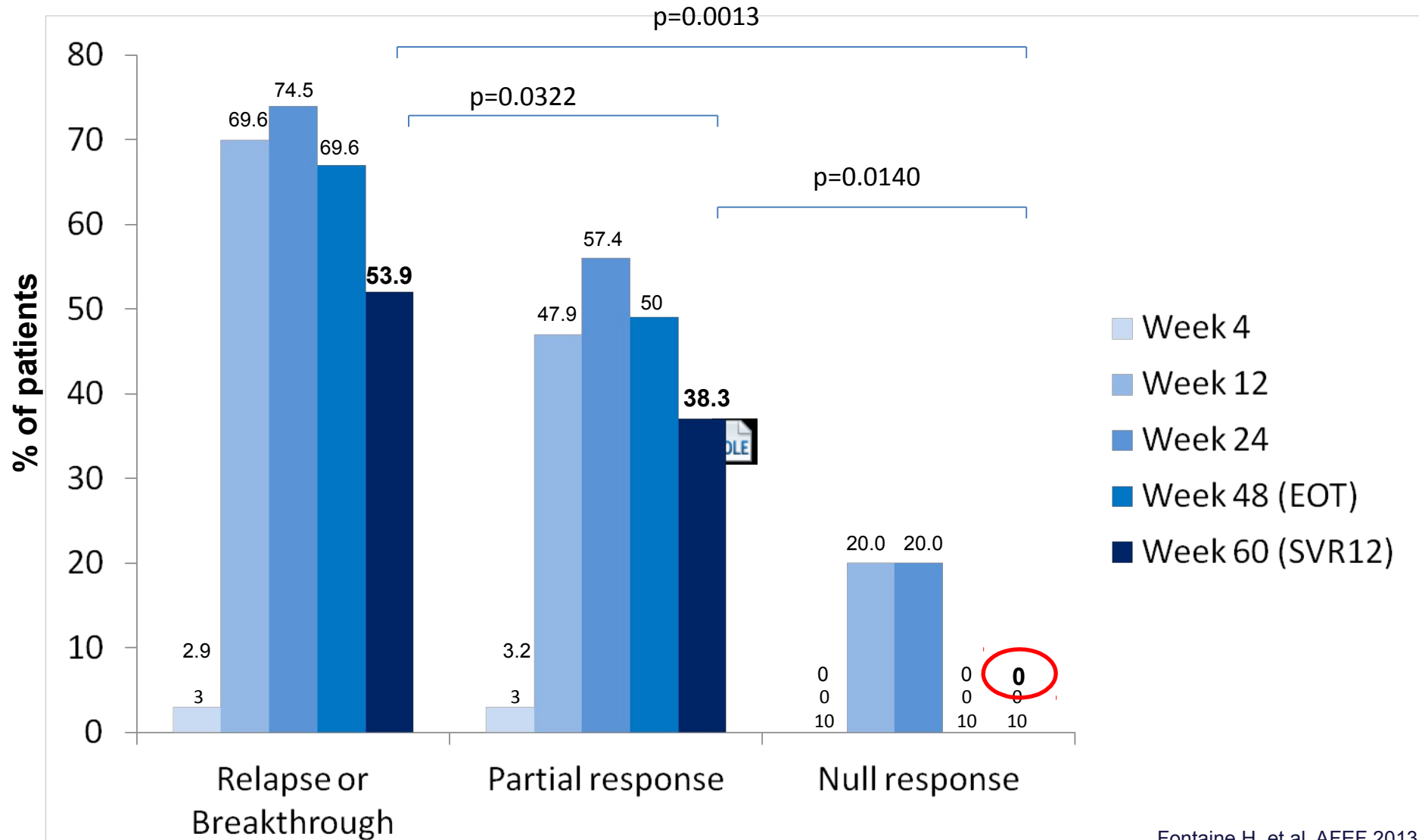
■ Null Responders ■ Partial responders ■ Relapsers ■ All (n=%)



# Real Life (CUPIC) Telaprevir: SVR12 by prior treatment response



# Real Life (CUPIC) Boceprevir: SVR12 by prior treatment response



# CAS CLINIQUE 1

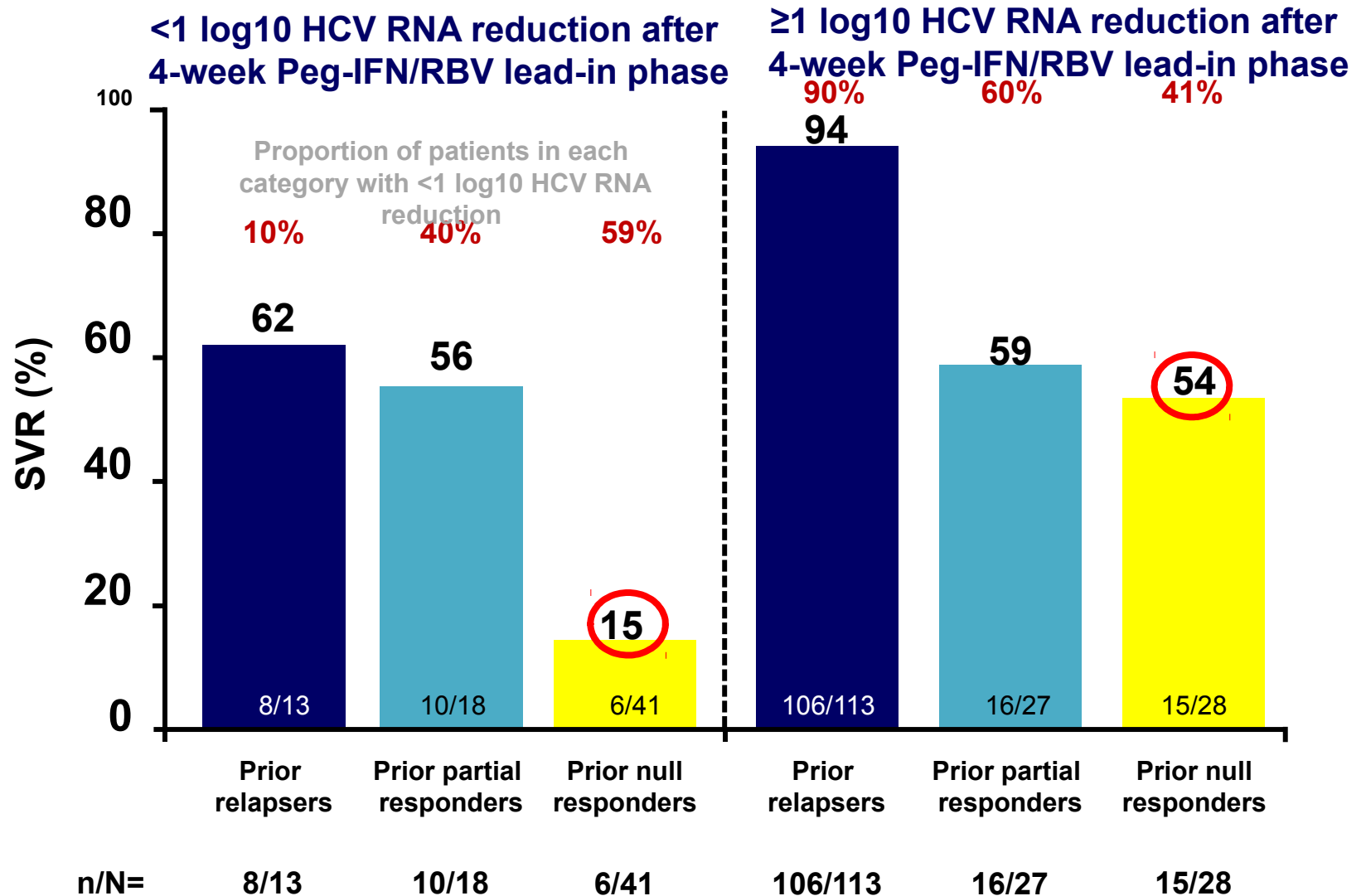
---

**Prédire la réponse a la trithérapie  
chez les répondeurs nuls?**

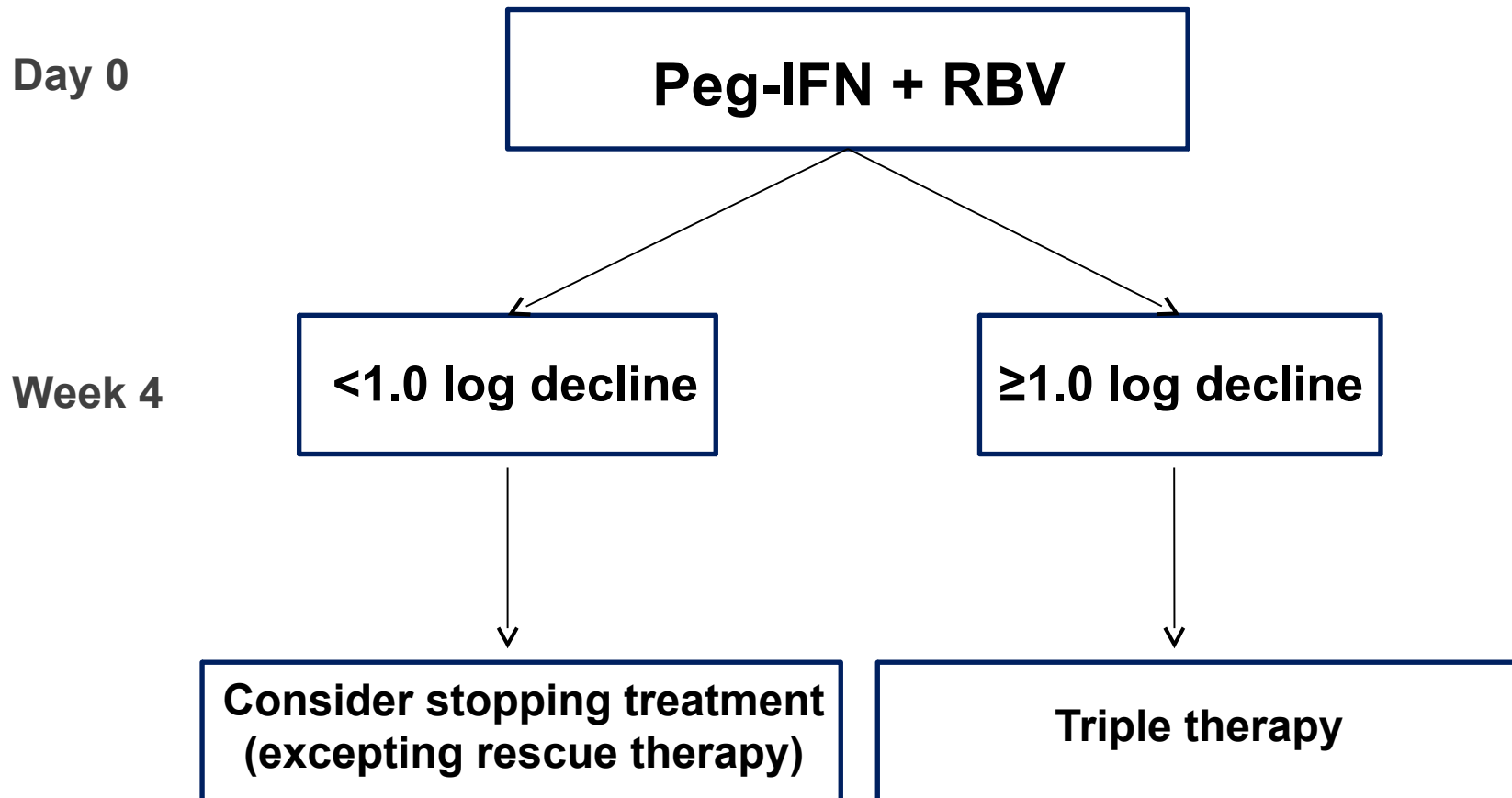


**L'intérêt de la phase de Lead-In ?**

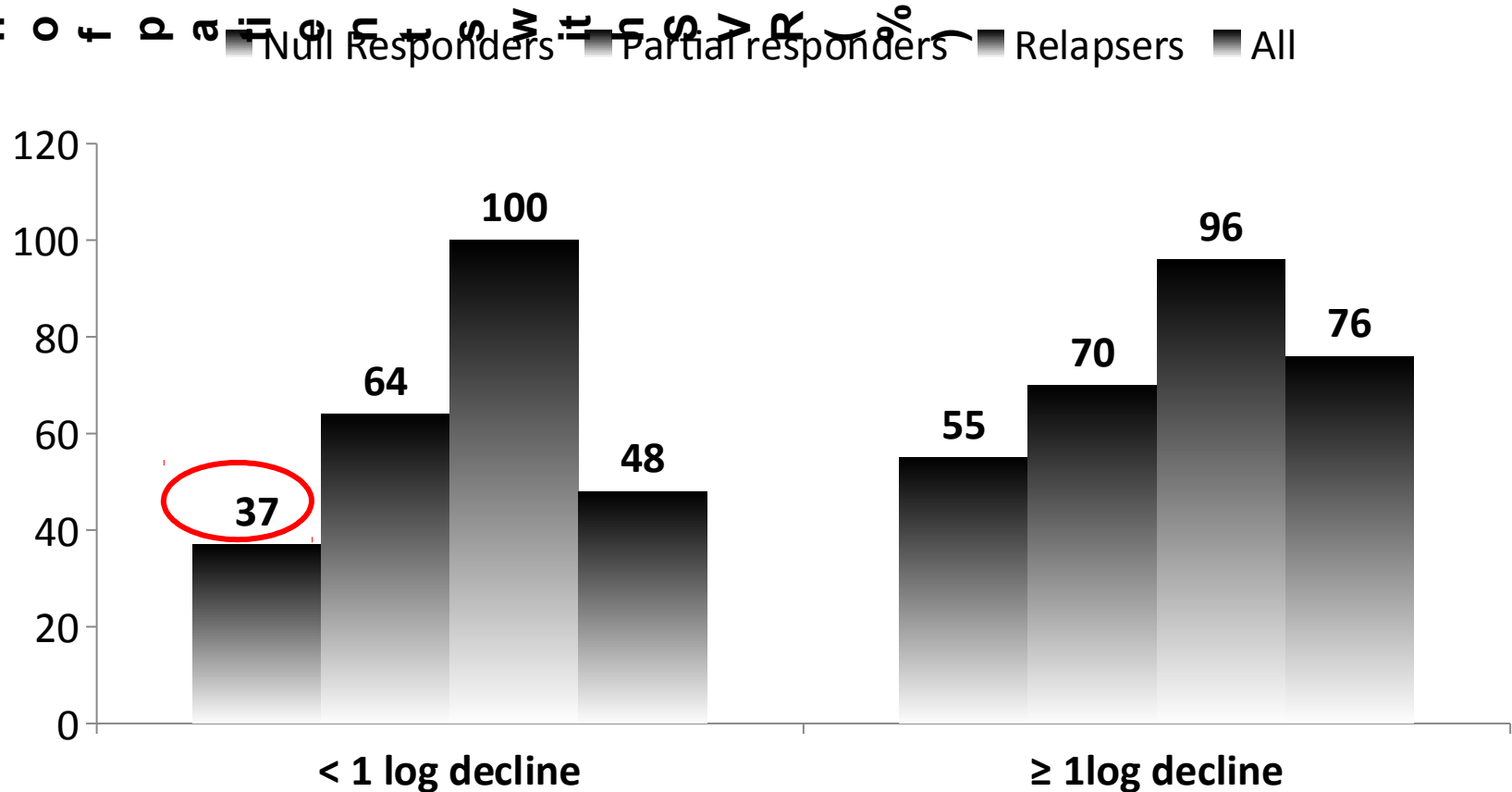
# REALIZE (telaprevir) : Efficacité en fonction de la réponse pendant la phase initiale de bithérapie



## Recommandations pour les répondeurs nuls



# PROVIDE (boceprevir) : Efficacité en fonction de la réponse pendant la phase initiale de bithérapie



# Balance bénéfiques / risques

		Platelets count $\leq 100,000/\text{mm}^3$	Platelets count $> 100,000/\text{mm}^3$
Albumin < 35 g/L	N Complications, n (%) SVR12, n (%)	<b>37</b> <b>19 (51.4%)</b> <b>10 (27.0%)</b>	<b>31</b> <b>5 (16.1%)</b> <b>9 (29.0%)</b>
Albumin 35 g/L	N Complications, n (%) SVR12, n (%)	<b>74</b> <b>9 (12.2%)</b> <b>27 (36.5%)</b>	<b>306</b> <b>19 (6.2%)</b> <b>168 (54.9%)</b>





*\*Take  
home message*

2, 3

- ✓ **Chez les répondeurs nuls la phase de Lead-In a une importance majeure pour prédire la réponse a la trithérapie**

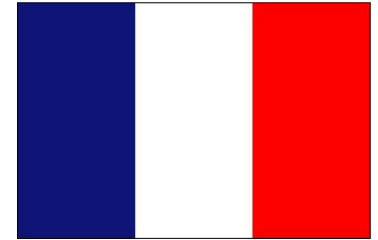
MAIS.....

- ✓ **La trithérapie avec IP de 1-ere génération chez les répondeur nuls n'est pas la bonne solution (15% SVR F4 et 40% F3) que si on n'a rien d'autre.....**

- ✓ On November 22, 2013, FDA approved **OLYSIO™** (simeprevir), an NS3/4A protease inhibitor



- ✓ « On December 6, 2013, FDA approved **SOVALDI** (sofosbuvir) tablets for the treatment of chronic hepatitis C.

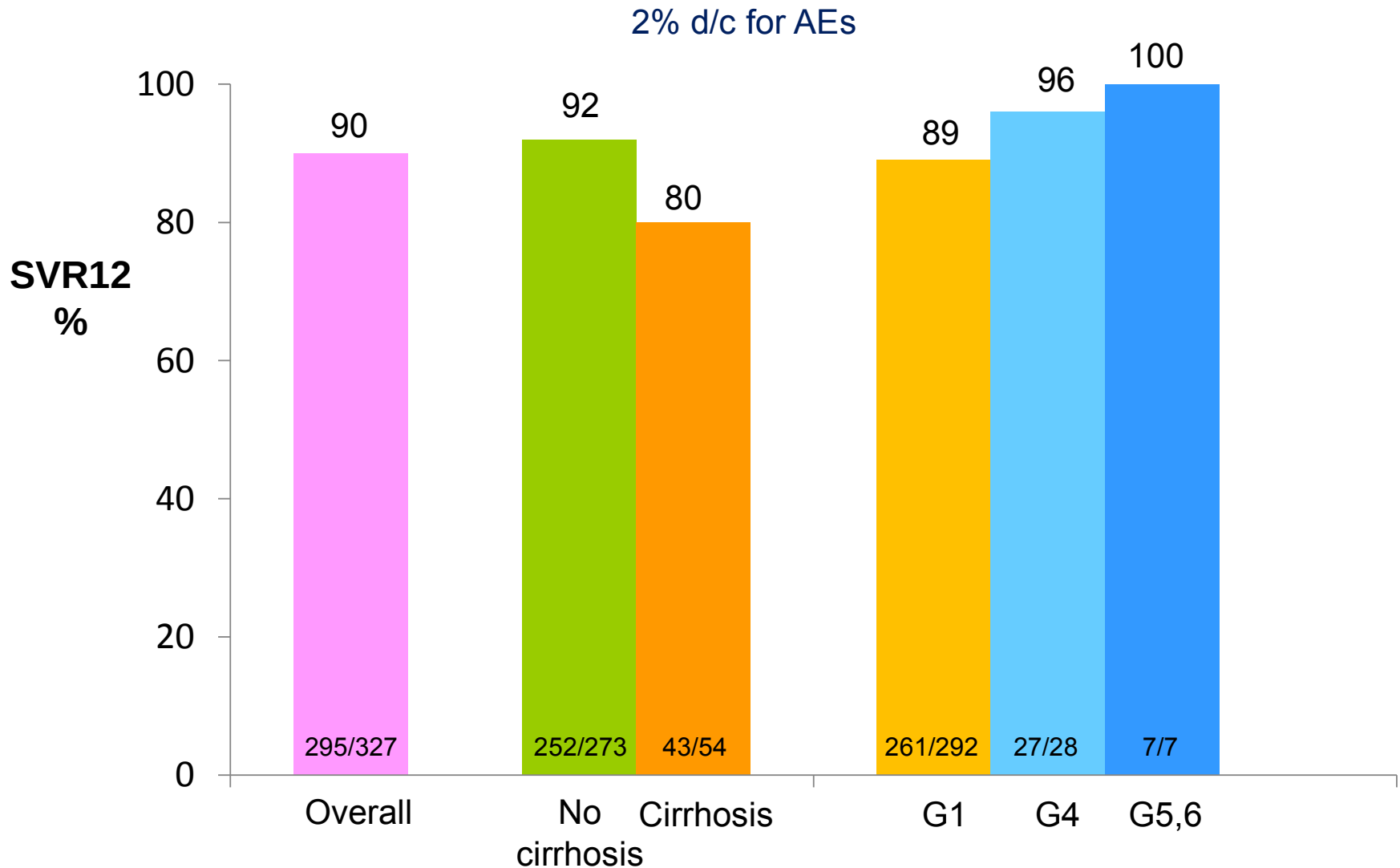


## **ATU DE COHORTE SOFOSBUVIR**

**SOF + PR 12 semaines (G1 naïfs)**

# Sofosbuvir (Nucleotide) 400 mg QD + PEG IFN/RBV

*NEUTRINO: Treatment-Naive G1, 4, 5, 6 (12 Weeks, No RGT)*



# CAS CLINIQUE 1

---



**REPONDEURS NULS?**

**SANS INTERFERON?**

**Femme, 50 ans**

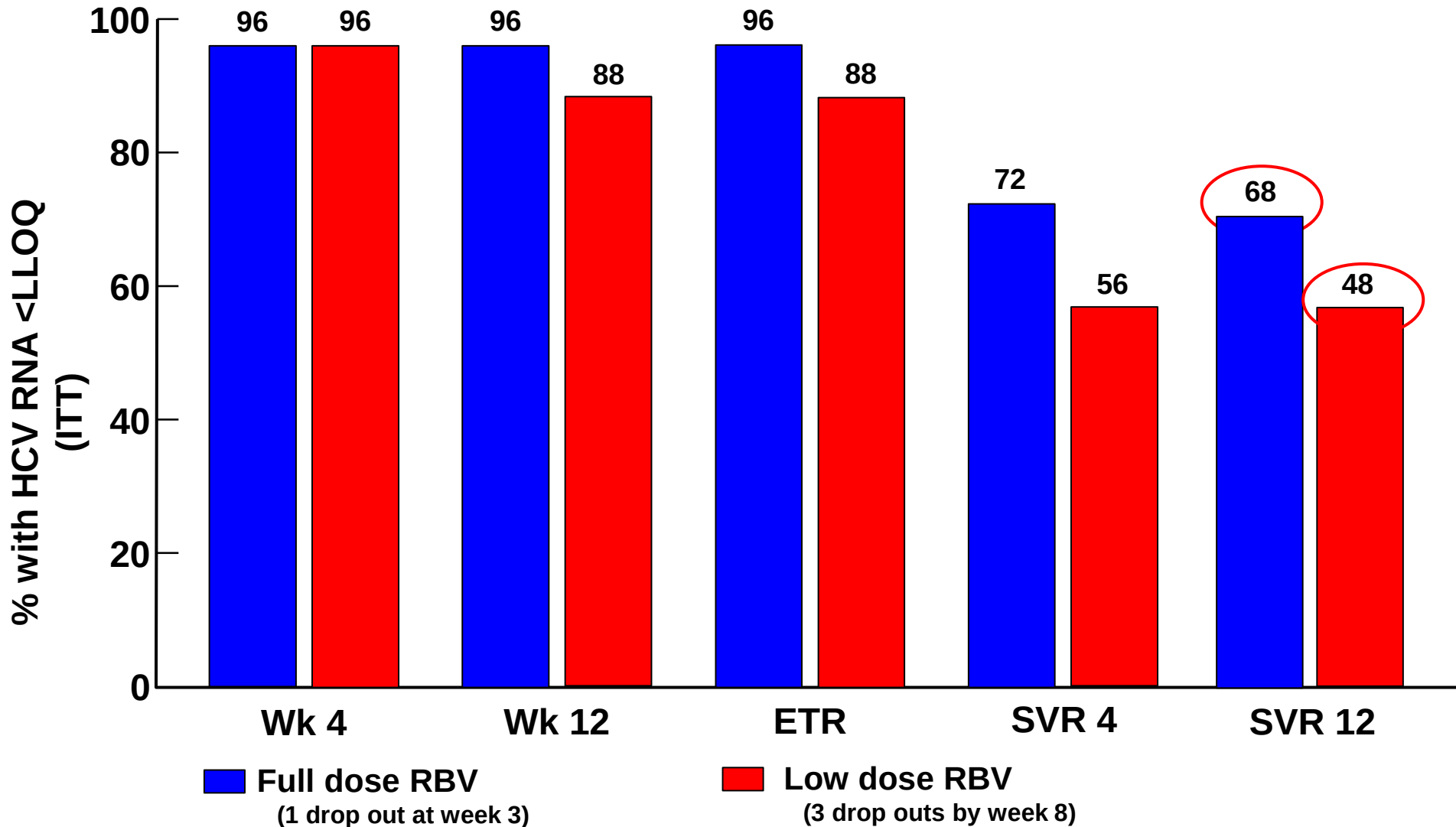
**G1b**

**Cirrhose compensé Child A5**

**Répondeur nul a la bithérapie**

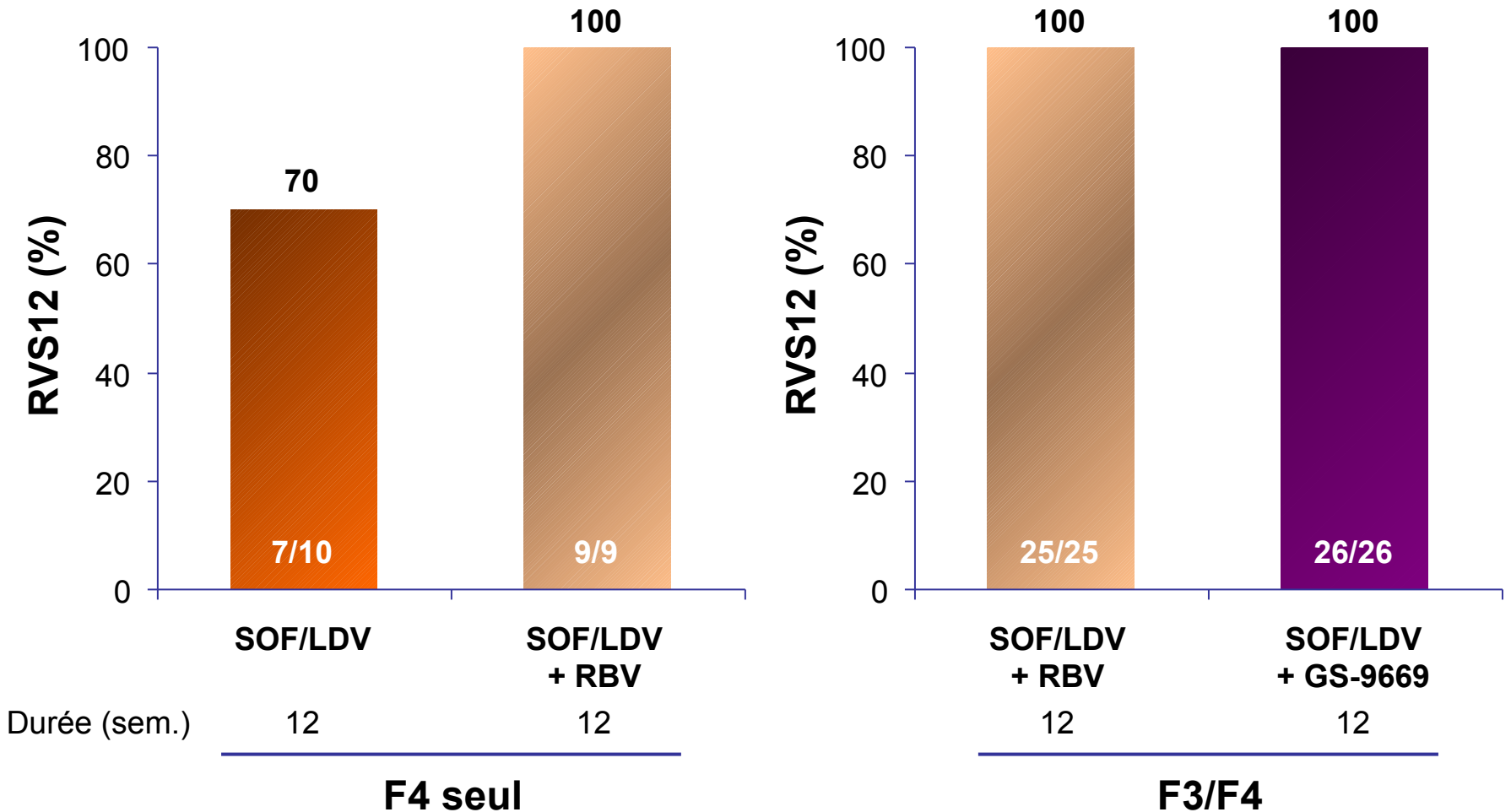
# SPARE SVR SOFOSBUVIR + RBV, 24 W, G 1 NAIFS

Full dose RBV: 71% SVR12 (*mITT*)  
Low dose RBV: 55% SVR12 (*mITT*)



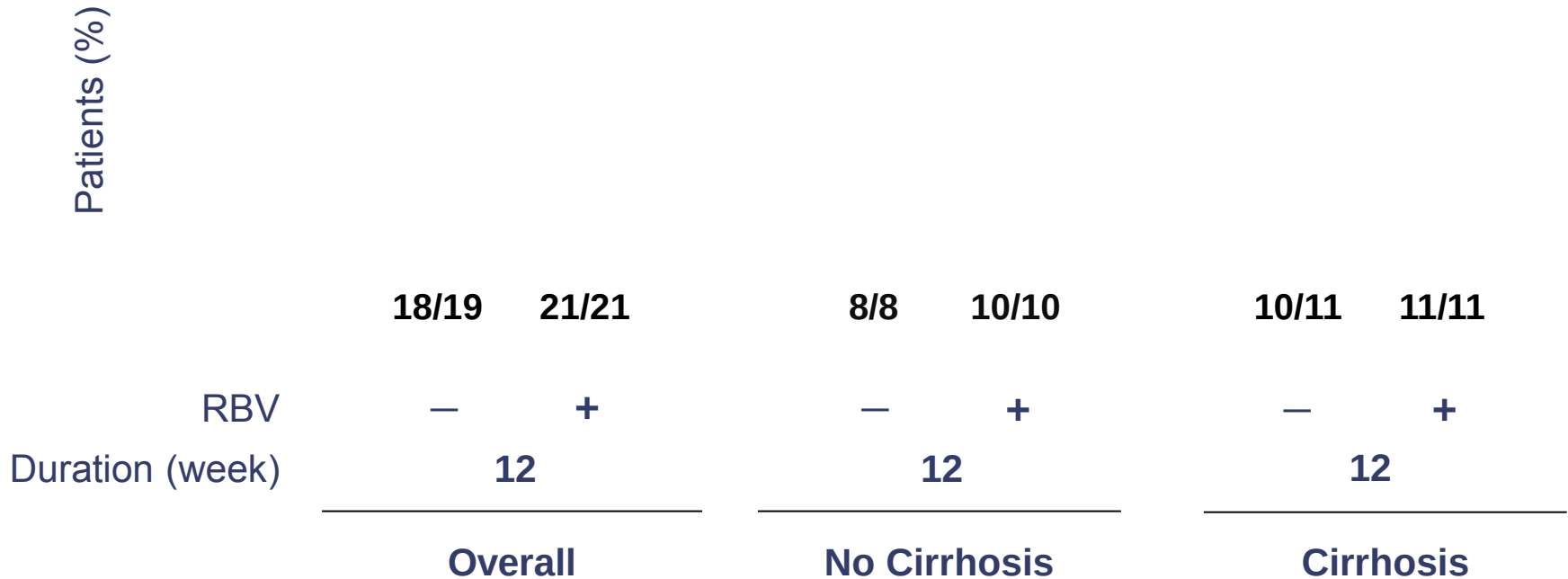
# Etude ELECTRON : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) ± ribavirine chez les patients G1

RVS12 chez les patients G1 déjà traités avec fibrose extensive/cirrhose



# Ledipasvir + Sofosbuvir ± RBV

*LONESTAR: Genotype 1, Protease Inhibitor Failures*



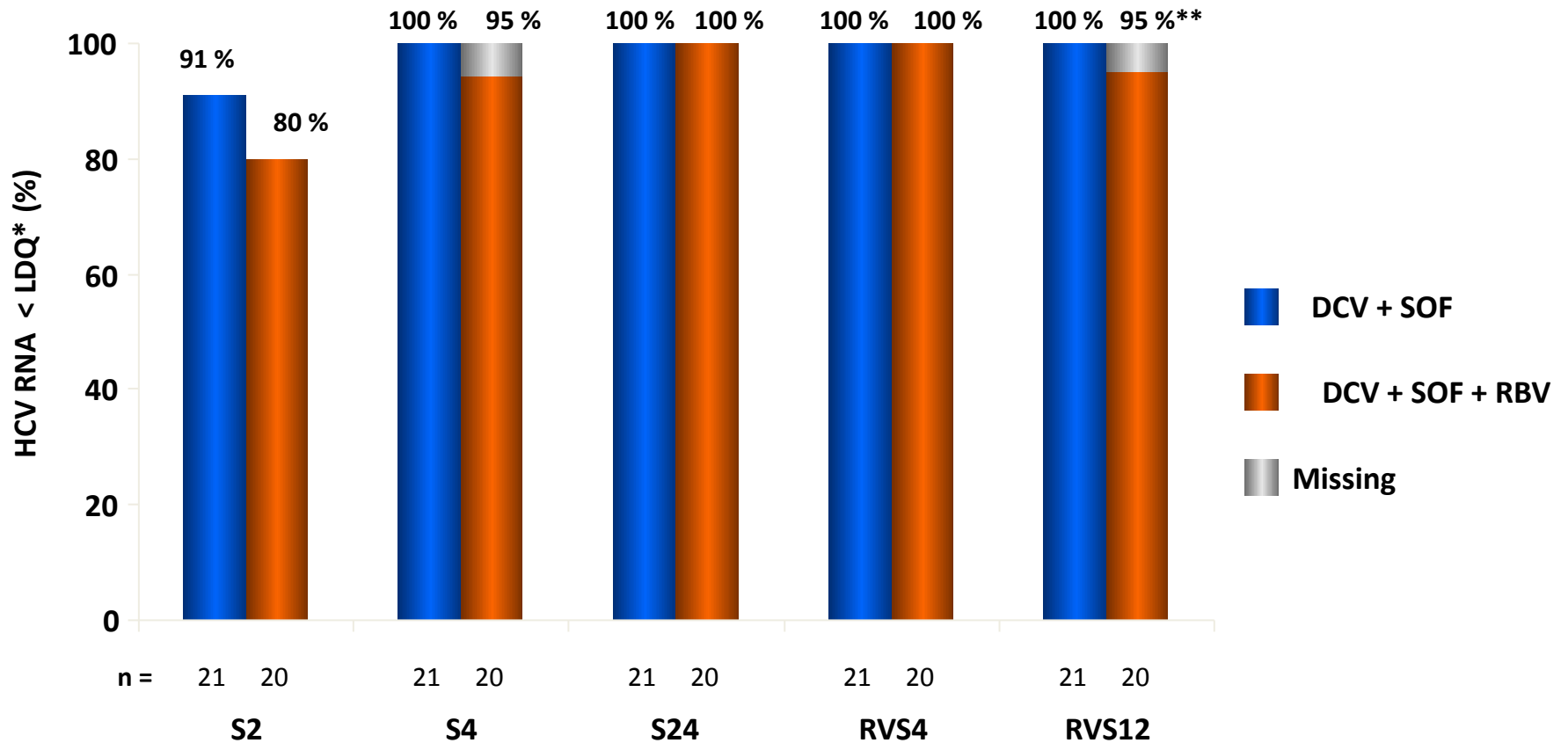


# **ATU NOMINATIF DACLATASVIR**

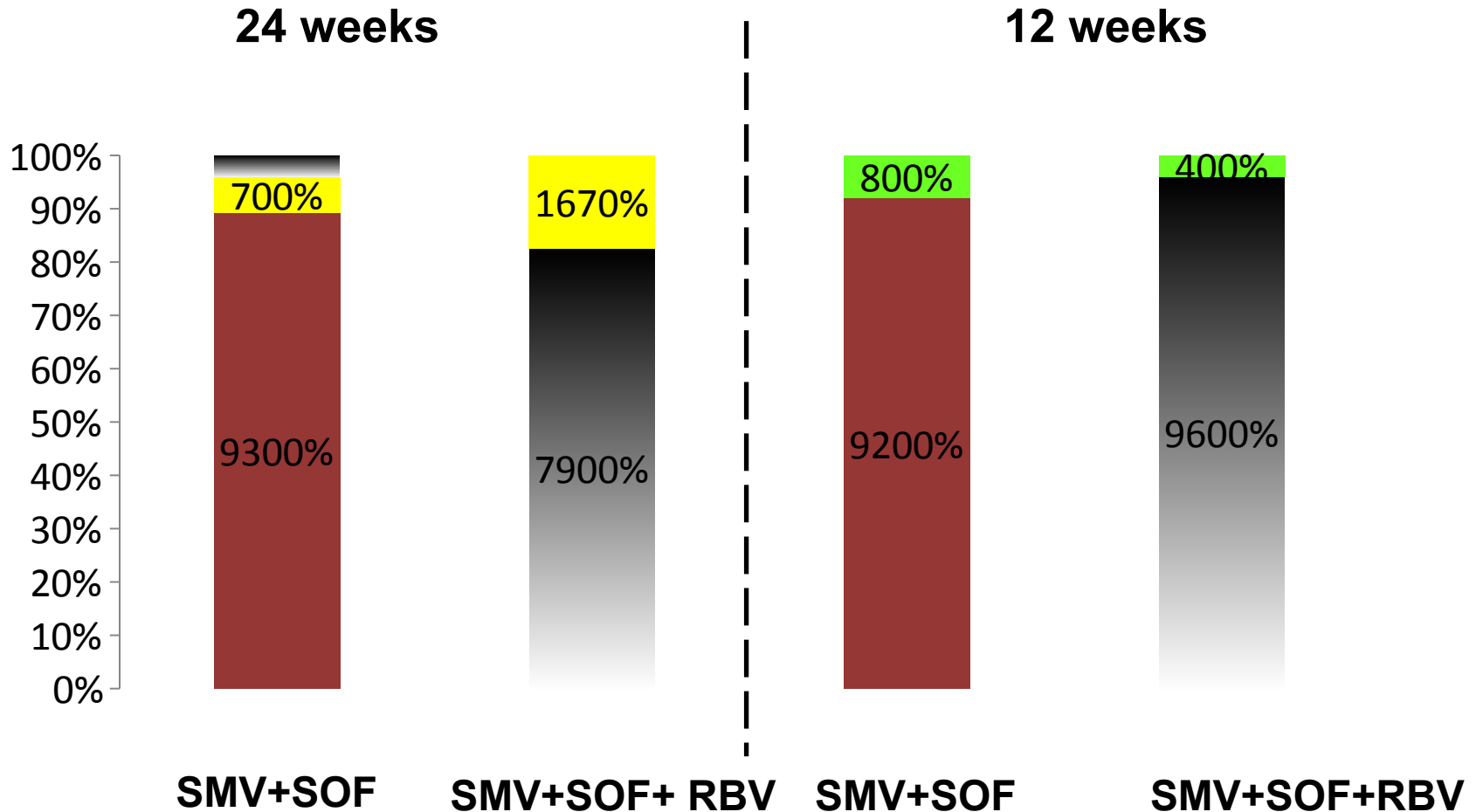
**CHMP, 22 novembre 2013**

**Mise en place d'accès compassionnels combinant le sofosbuvir et le daclatasvir, pour les adultes ayant un VHC de génotype 1 et à haut risque de décompensation hépatique ou de mort dans les 12 mois.**

# Sofosbuvir + Daclatasvir in G1 PI failures without cirrhosis

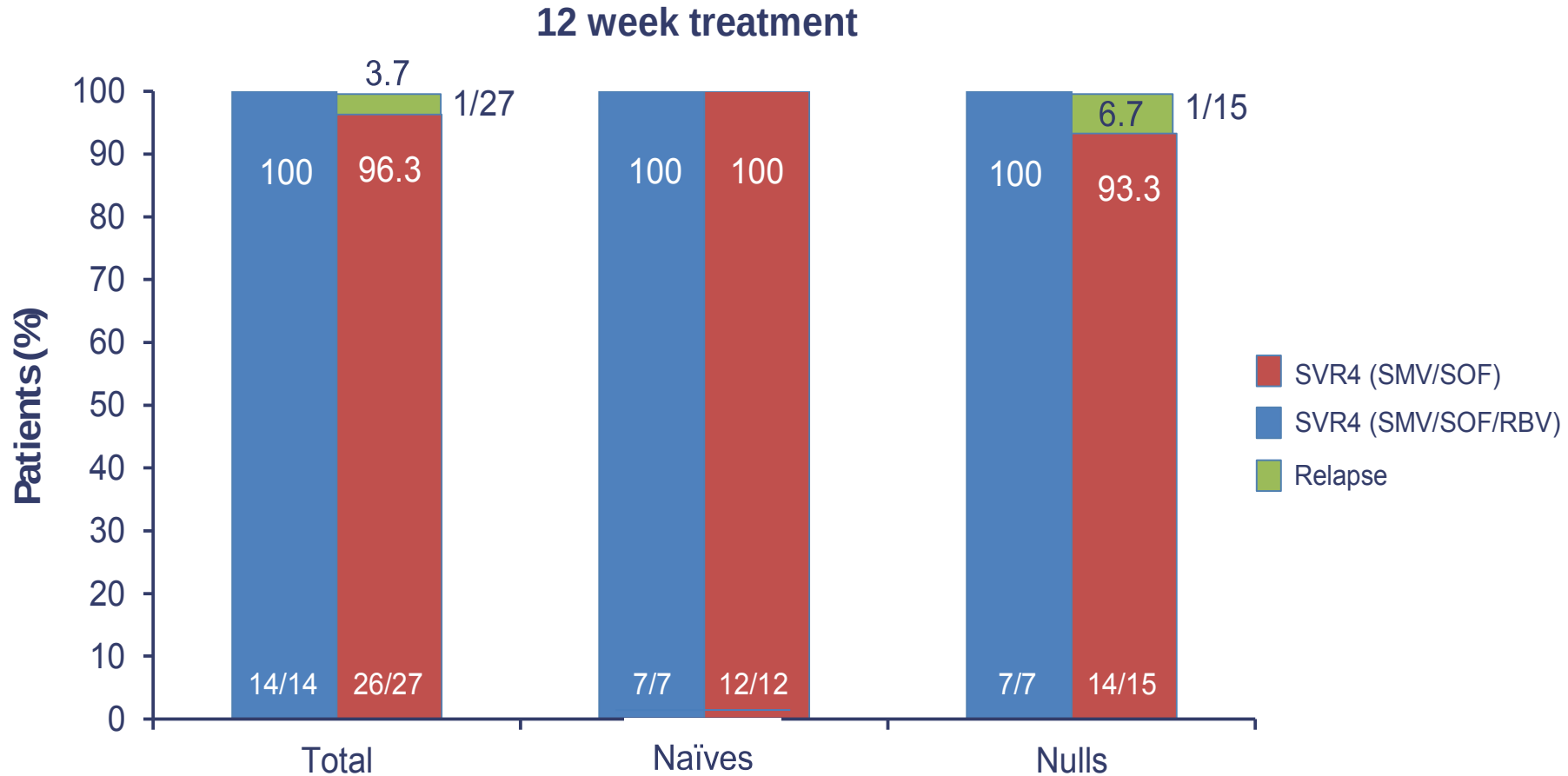


# COSMOS, Cohort 1: Null Responders (F0-F2) (ITT)



- SVR12 SMV+SOF
- Non Virological Failure
- SVR12 SMV+SOF+RBV
- Relapse

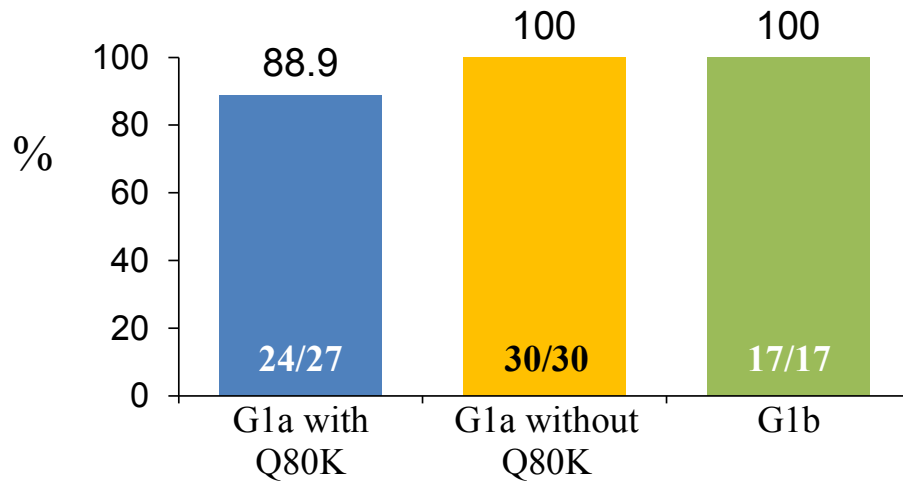
# Cohort 2: Naïve and prior null responders (F3-4): Interim analysis, SVR4



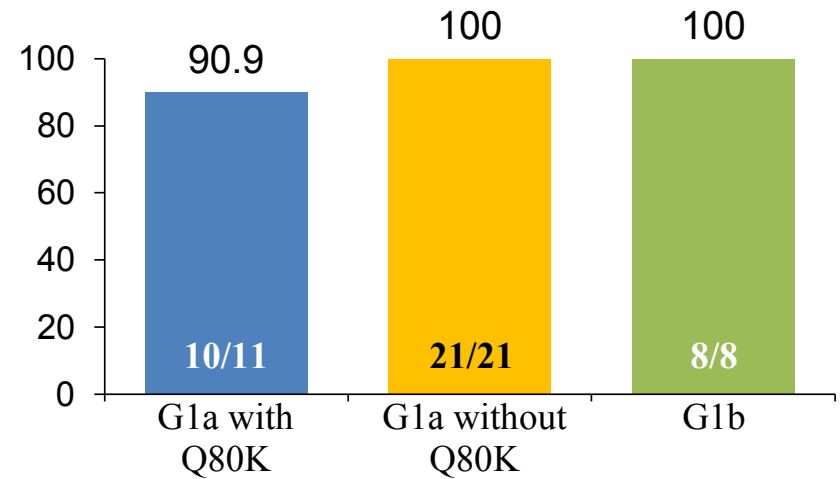
# COSMOS: Impact of G1a Q80K (Interim Analysis)

Analysis excludes nonvirologic failures

SVR12: Cohort 1 (12 + 24-week arms)



SVR4: Cohort 2 (12-week arm)





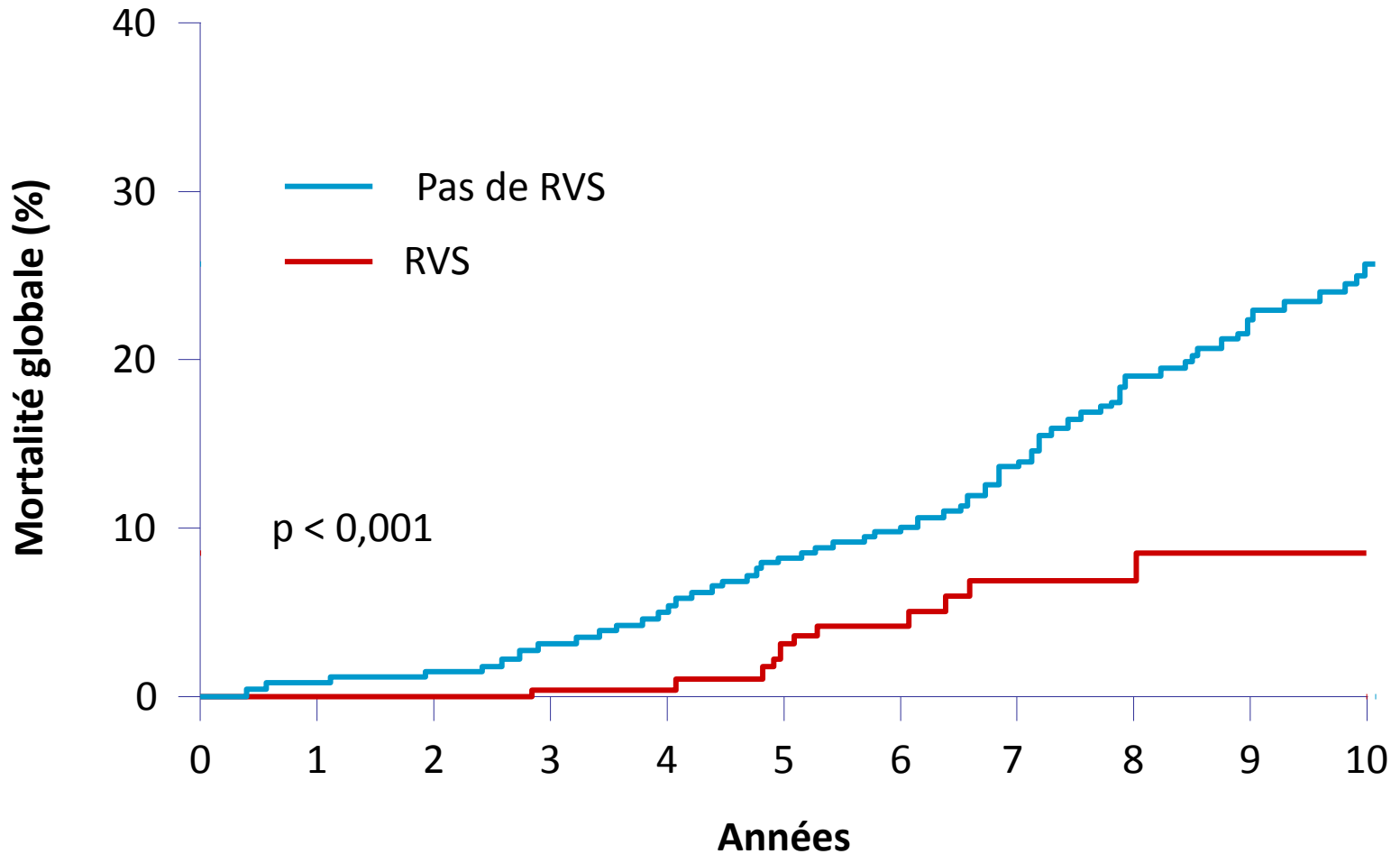
*\*Take home message*

**4**

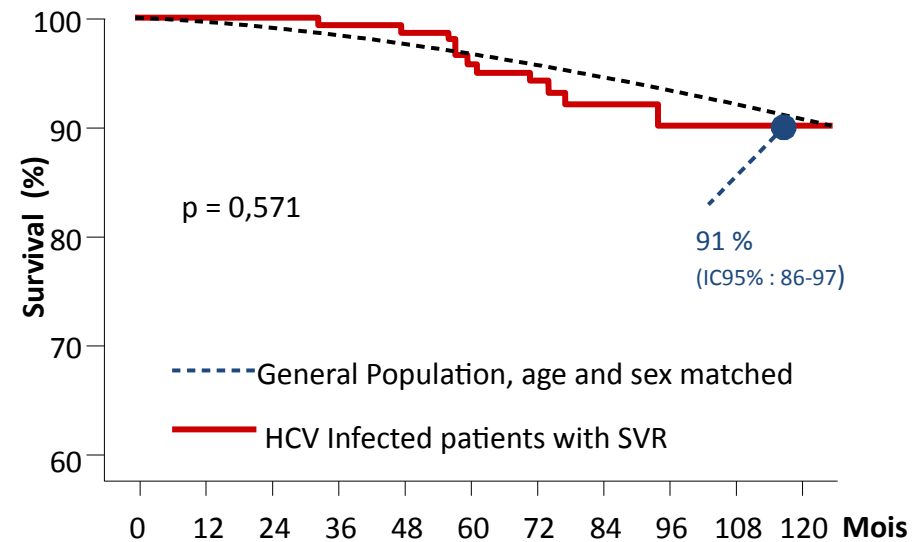
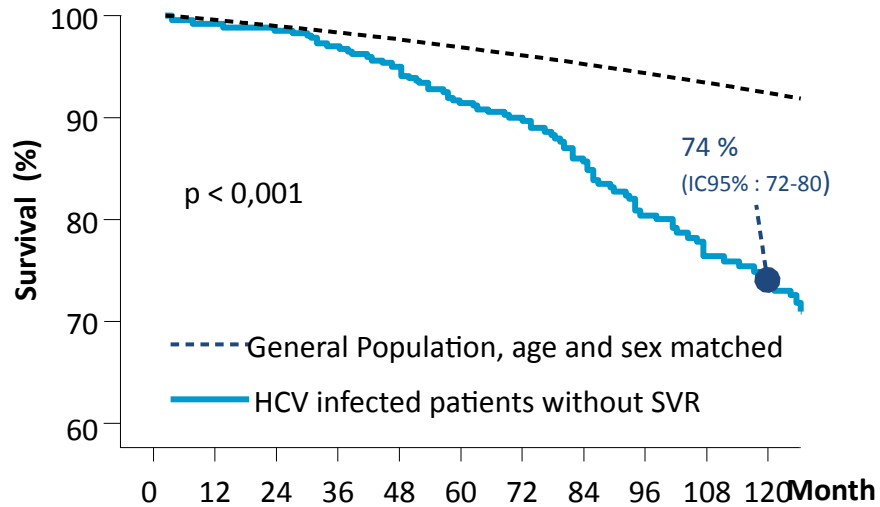
# IFN-FREE THERAPEUTIC OPTIONS POUR G1 EXPERIENCED PATIENTS

Treatment regimen	Cirrhosis	Treatment status	Duration	SVR
SOF+DCV±RBV	No	PI Failure	24	95%
SOF+ SMV±RBV	No F3-F4	Null Naive/Null	12/24 12	80 – 90% 95%
SOF+LDV±RBV	+/-	PI Failure	12	95%
SOF+LDV+RBV/ GS9669	F3-F4	Experienced	12	100%

# Après éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale

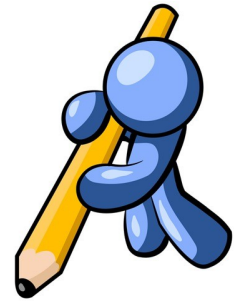


# Après éradication virale la survie des patients ayant une fibrose extensive rejoint celle de la population générale





# CONCLUSIONS



- ✓ **Host factors (IL28B, HOMA), are not predictors for SVR with DAA's**
- ✓ **Lead-In phase is a major predictor of SVR in null responders;  $< 1$  log HCV RNA decline in the lead-in phase is predictive for low SVR with 1st wave PI**
- ✓ **IFN-free combination of DAA's will lead to high SVR rates even in difficult to treat patients**
- ✓ **Patients achieving SVR has improved survival despite advanced fibrosis**

# THE END

A black and white photograph of two horses running across a flat, open field. The horses are in the middle ground, moving from left to right. The background features a range of low, rolling hills under a clear sky. The overall scene is minimalist and evocative.

NO, IT ISN'T

# Monsieur G. : un patient et 2 challenges

R ANTY  
CHU Nice

# Janvier 2010 : Mr G.

- 71 ans, caucasien
- Poids=75kg, t=1,75 m, excellent état général
- Antécédent : transfusion sanguine en 1980
- Hépatite C génotype 3, connue depuis 15 ans
- ALAT=2N, plaquettes normales
- Biopsie hépatique : A2F2
- Fibroscan :  $12 \pm 1$  kPa
- Charge virale 1600000 UI/ml

# Janvier 2010 : Mr G.

- Bithérapie interféron Pégylé et ribavirine
- Ribavirine 15 mg/kg/j
- Bonne observance
- Charge virale VHC négative à S12
- Traitement pendant 48 semaines

## Janvier 2010 : Mr G.

- Anémie <10g/dl symptomatique ayant nécessité EPO et baisse de la ribavirine
- Asthénie marquée, qualité de vie altérée
- Charge virale négative en fin de traitement
- Rechute 3 mois après la fin du traitement

# Janvier 2014 : Mr G.

- 75 ans
- Excellent état général
- ALAT=2N
- Plaquettes= 140 000 /mm<sup>3</sup>
- Fibroscan = 13,5 ±1 kPa
- Echographie abdominale et gastroscopie normales

# Faut-il le retraiter?

**oui**

**non**



# Faut-il le retraiter?

**oui**

**non**

- Espérance de vie encore importante

# Espérance de vie à 75 ans pour un homme : environ 10 ans

## Espérance de vie chez l'homme en fonction de l'âge :

naissance = 74 ans  
à 20 ans = 54 ans  
à 30 ans = 45 ans  
à 40 ans = 36 ans  
à 50 ans = 27 ans  
à 55 ans = 23 ans  
à 60 ans = 20 ans  
à 65 ans = 16 ans  
à 70 ans = 13 ans  
à 80 ans = 7 ans  
à 90 ans = 3 ans

## Espérance de vie chez la femme en fonction de l'âge :

naissance = 82 ans  
à 20 ans = 62 ans  
à 30 ans = 52 ans  
à 40 ans = 43 ans  
à 50 ans = 34 ans  
à 55 ans = 29 ans  
à 60 ans = 25 ans  
à 65 ans = 20 ans  
à 70 ans = 16 ans  
à 80 ans = 9 ans  
à 90 ans = 4 ans

# Faut-il le retraiter?

## oui

- Espérance de vie encore importante
- Pas d'autre comorbidité
- Maladie hépatique probablement évolutive
- « Je veux un traitement »

## non

- Âge
- Bithérapie interféron Pégylé et ribavirine déjà optimisée Anémie symptomatique lors de la bithérapie
- Altération de la qualité de vie pendant 1 an
- « Je ne veux plus d'interféron »

# Treatment of hepatitis C in elderly patients: challenge for the future or present reality?

Grange et al. Liver int 2009

# Différences de l'hépatite C entre les patients < et > 65 ans

## Adultes <65 ans

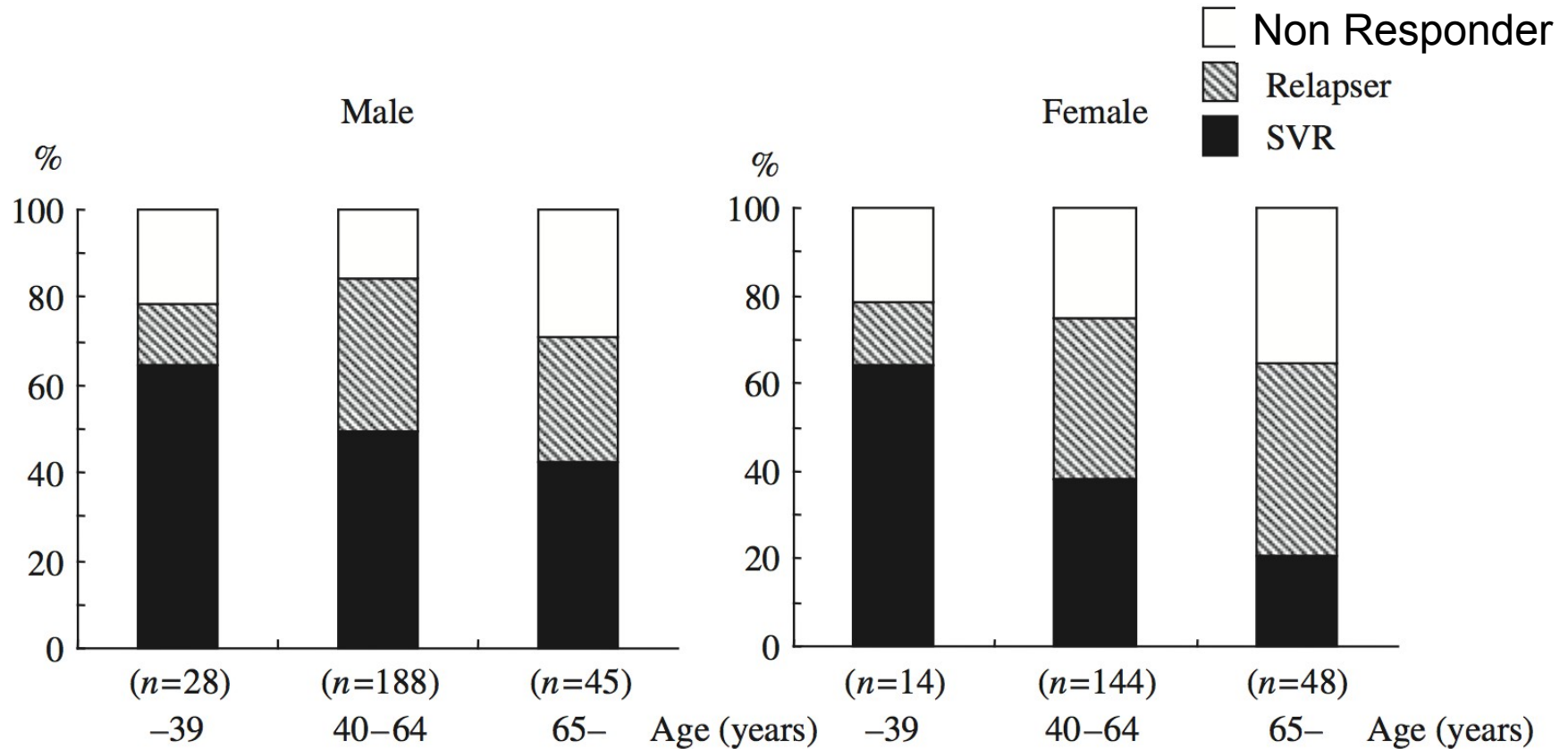
- Progression plus lente de la fibrose
- Plus faible prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus fort taux de réponse virologique soutenue (RVS)

## Adultes >65 ans

- Progression plus rapide de la fibrose
- Forte prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus faible taux de RVS reflétant de plus fréquentes réductions de doses et un plus fort taux d'échec

# Treatment of hepatitis C in elderly patients: challenge for the future or present reality?

Grange et al. Liver int 2009

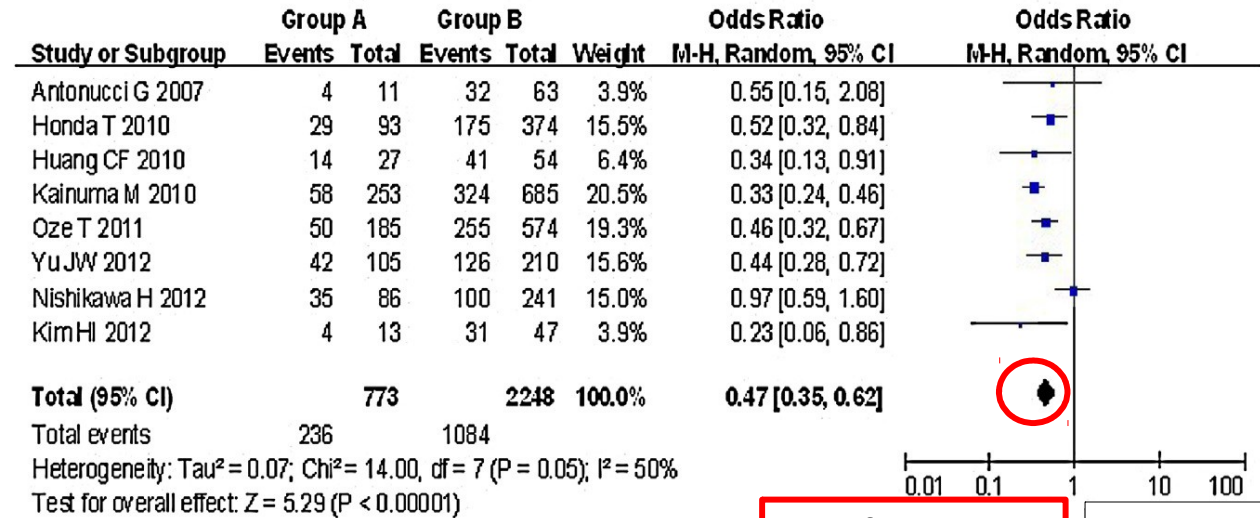


ITT analysis  
Sustained Virological Response (SVR) à une bithérapie selon l'âge et le sexe d'une cohorte de patients japonais ayant un hépatite C de génotype

1  
Age moyen des 115 sujets « âgés »: 67,9±2,2 ans

Métaanalyse  
Efficacité et tolérance  
Bithérapie anti-virale C  
selon l'âge des patients  
Yang et al.

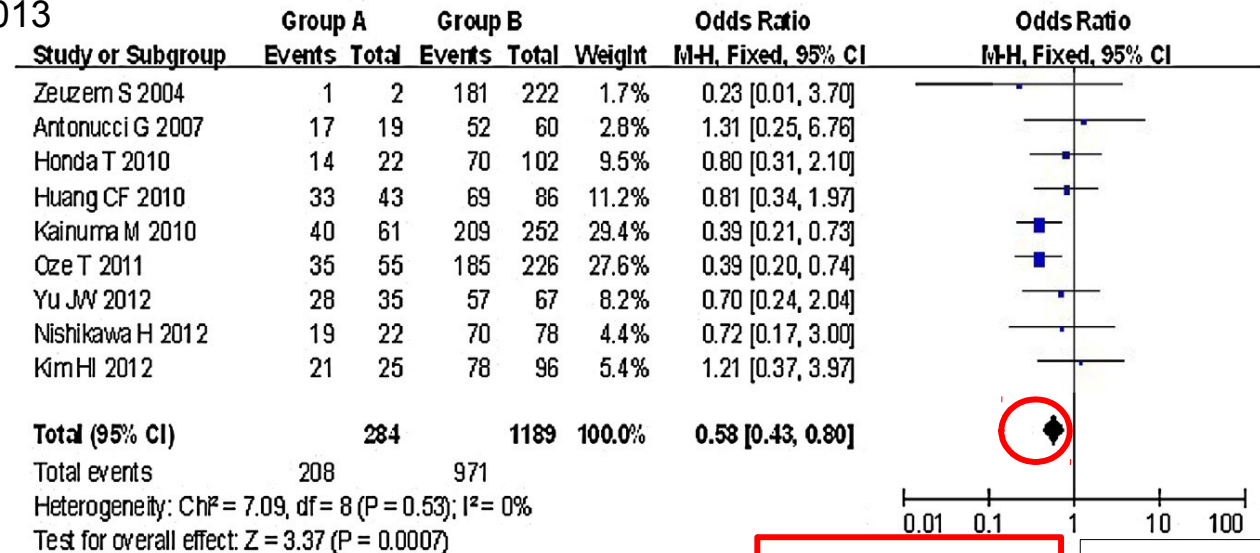
a. SVR of CHC with genotype 1/4 by intention-to-treat (ITT)



En faveur des patients <65ans

En faveur des patients >65ans

b. SVR of CHC with genotype 2/3 by intention-to-treat (ITT)

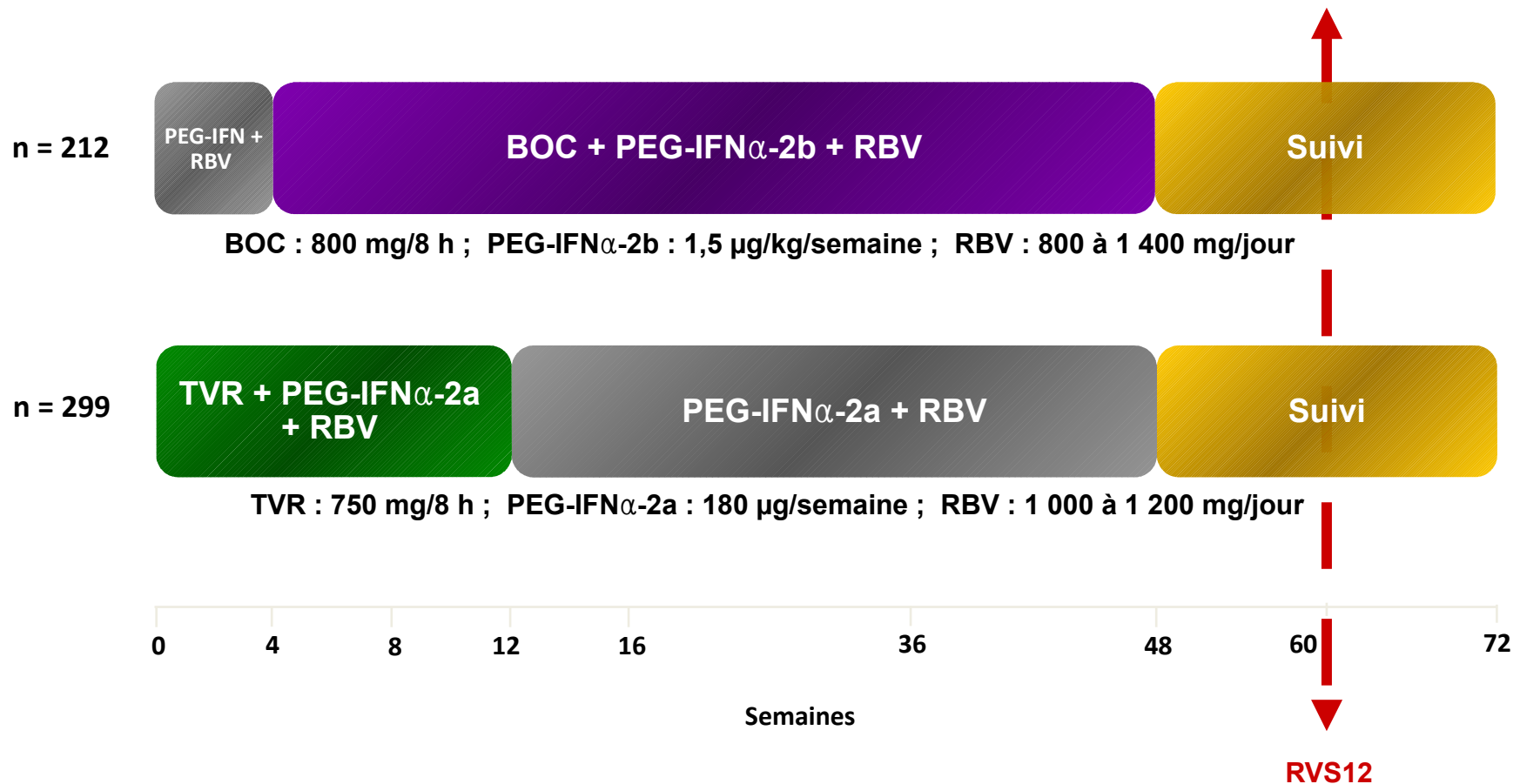


En faveur des patients <65ans

En faveur des patients >65ans

# Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (1)

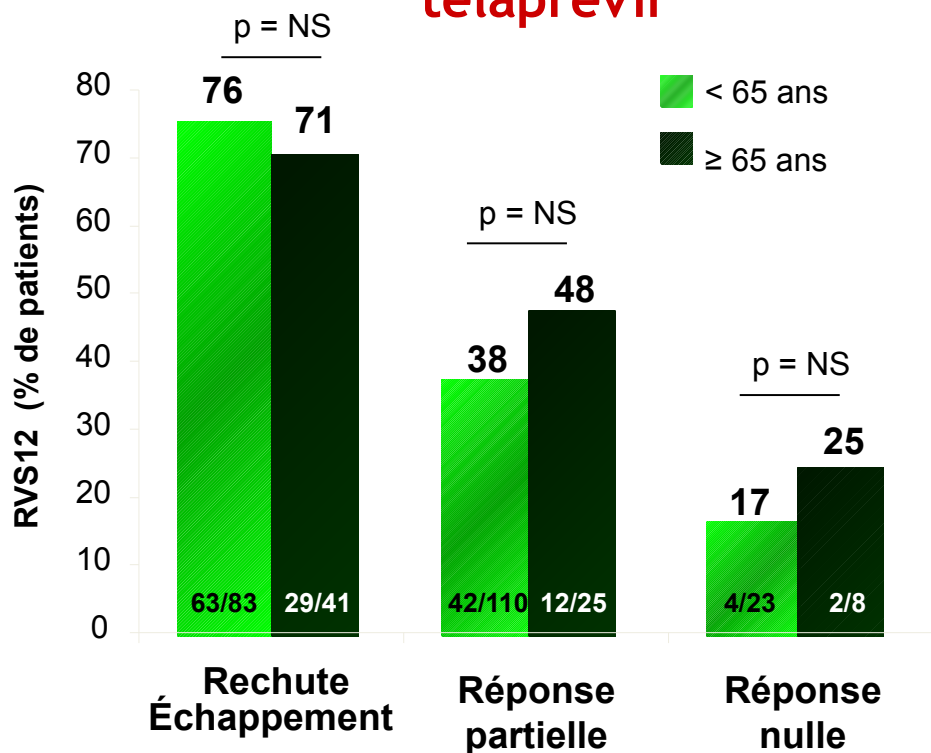
- Patients génotype 1 avec cirrhose compensée et en échec de traitement
- Retraitement par trithérapie incluant le boceprevir ou le telaprevir (étude non comparative)



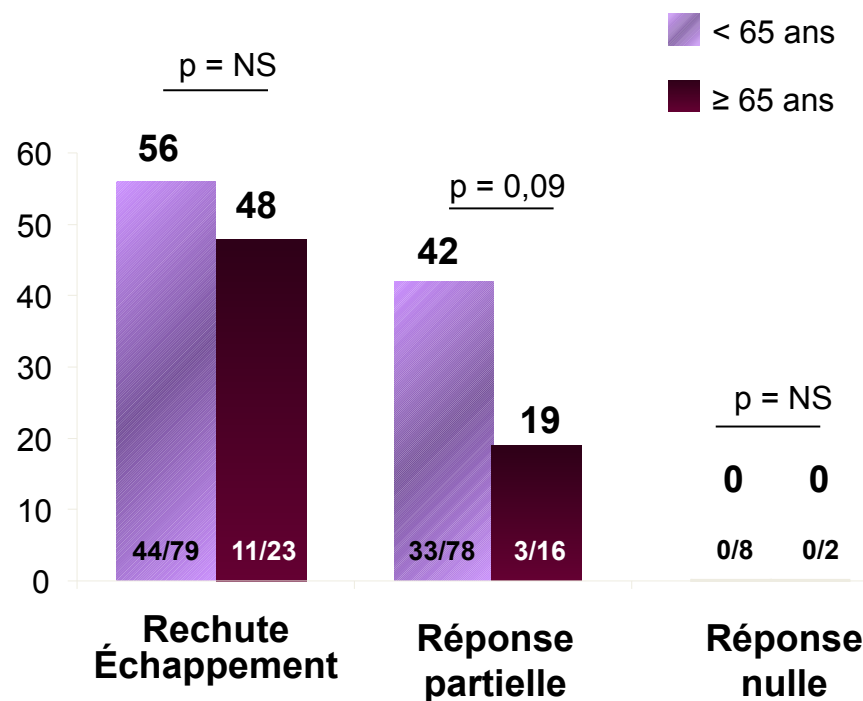


# Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (2)

## RVS12 telaprevir



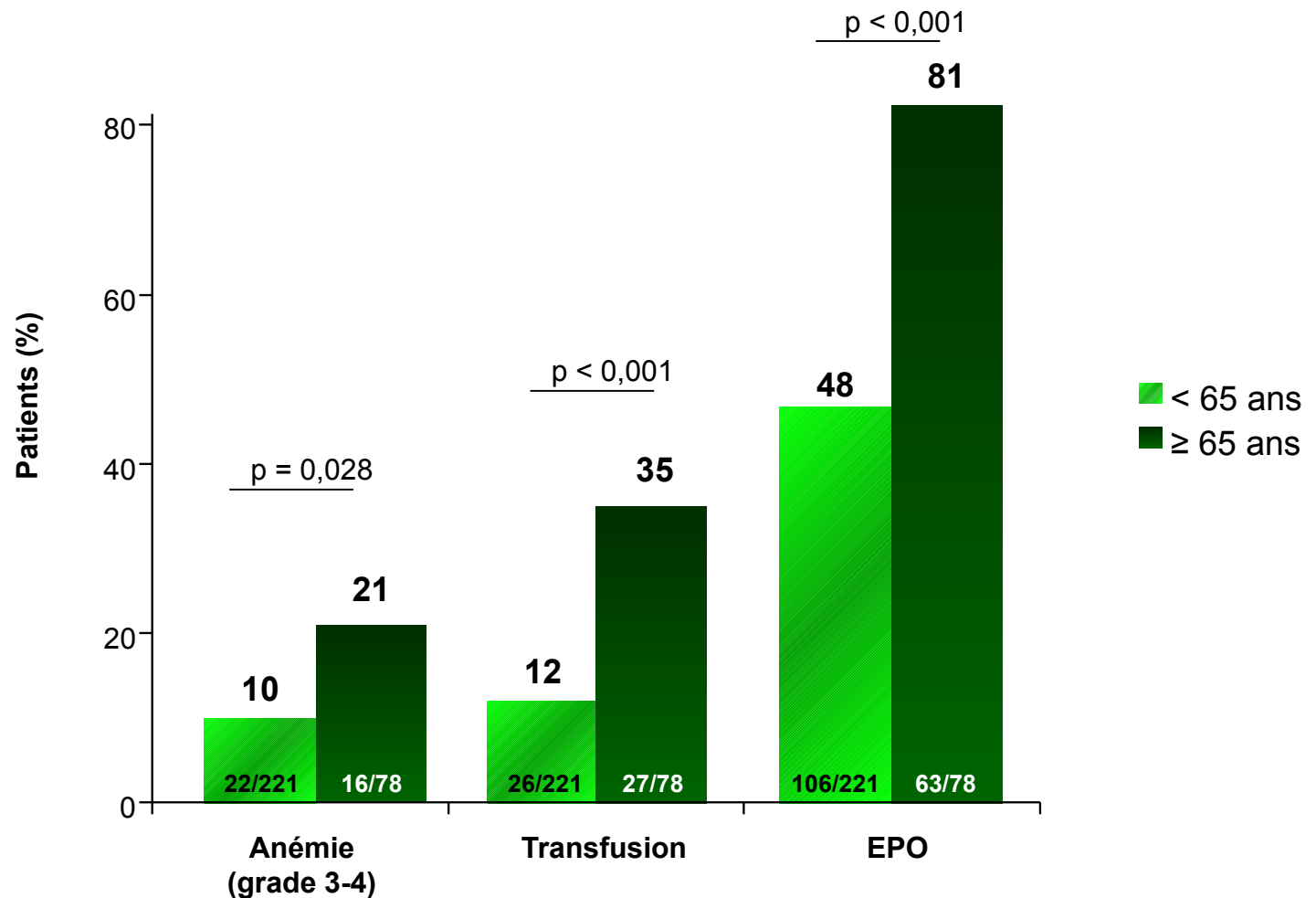
## RVS12 boceprevir



➔ Pas de différence d'efficacité virologique en fonction de la réponse antérieure en traitement

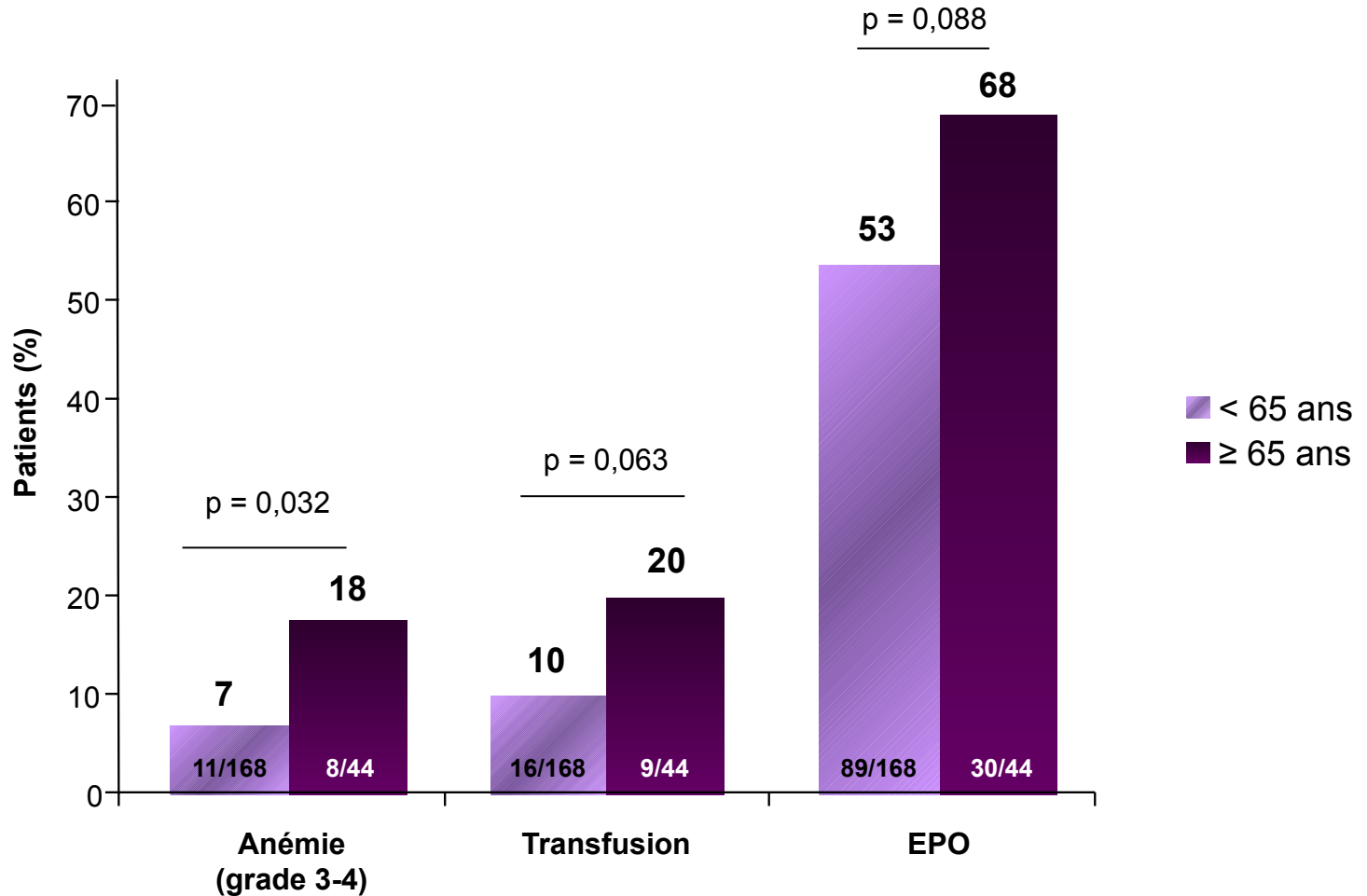
# Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (3)

## Telaprevir et anémie



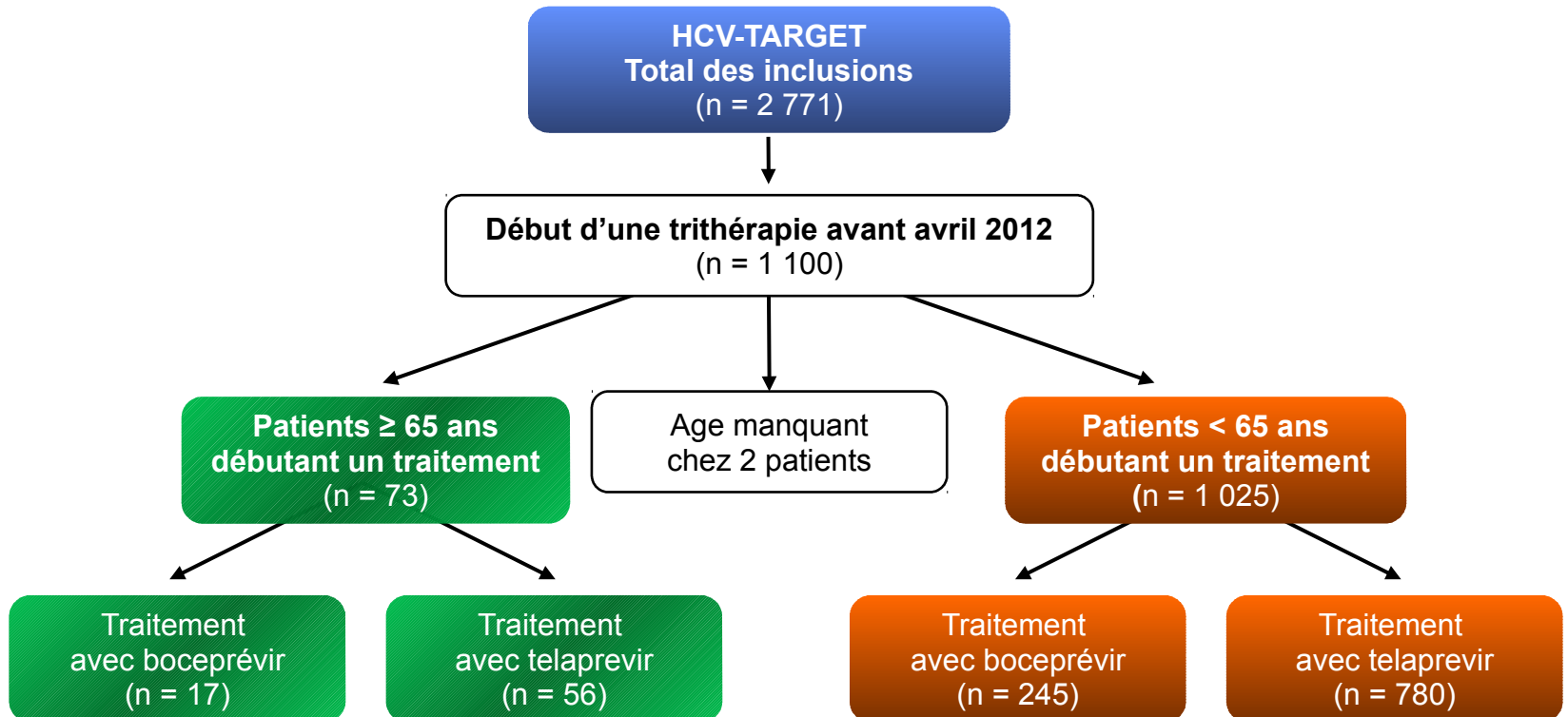
# Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (4)

## Boceprevir et anémie



# Trithérapie avec boceprevir ou telaprevir : influence de l'âge sur l'efficacité et la tolérance (1)

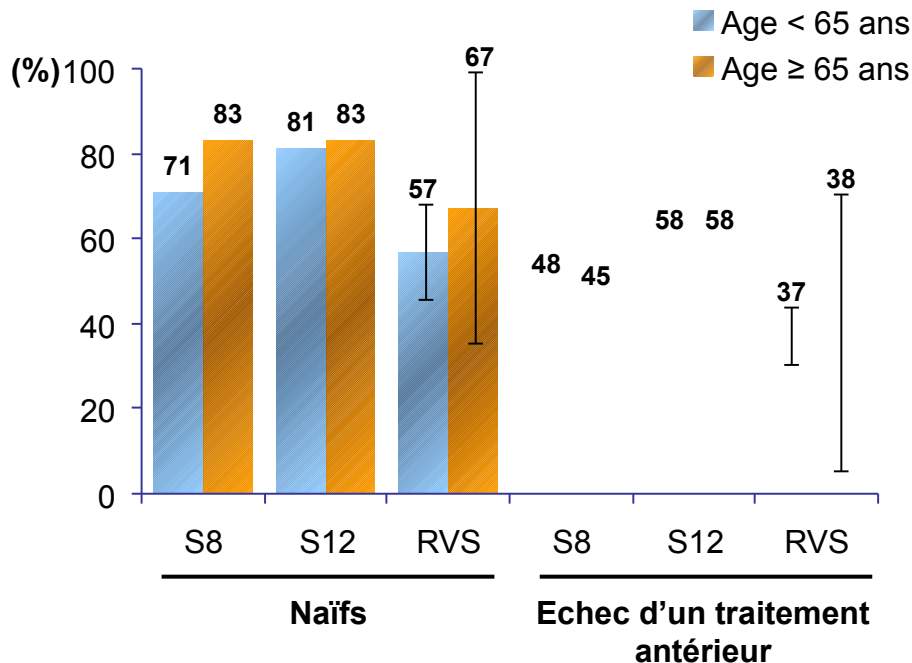
- Patients traités dans 44 centres académiques et 59 centres de soins médicalisés (indications et suivis de traitements non standardisés)
- Collecte dans une base commune des caractéristiques socio-démographiques et cliniques du patient, et du suivi des traitements



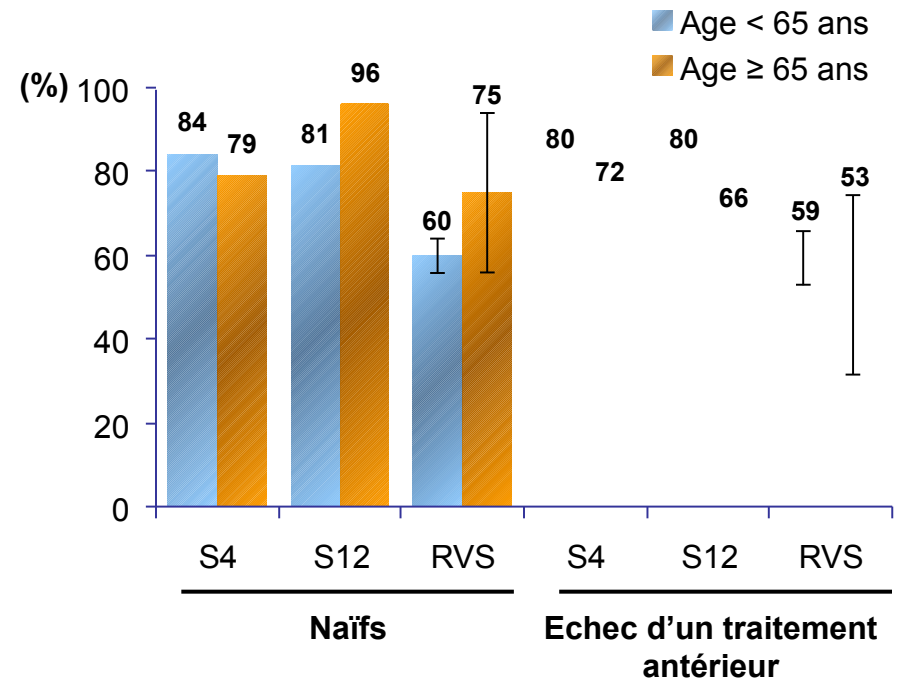
# Trithérapie avec boceprevir ou telaprevir : influence de l'âge sur l'efficacité et la tolérance (2)

- Efficacité du traitement

## Boceprevir



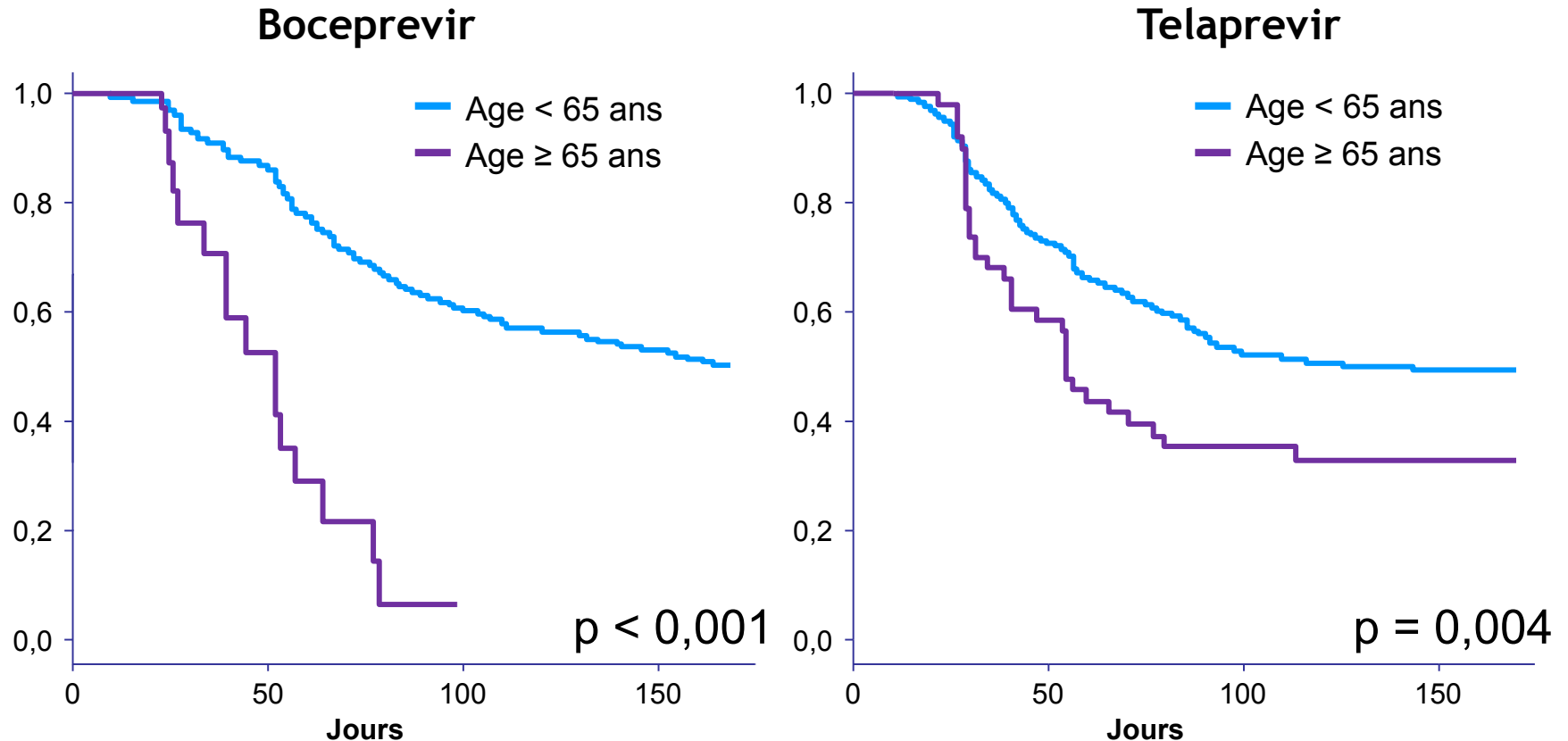
## Telaprevir



➔ Efficacité comparable selon l'âge, pour le boceprevir et le telaprevir chez les patients naïfs ou échec de traitement

# Trithérapie avec boceprevir ou telaprevir : influence de l'âge sur l'efficacité et la tolérance (4)

**Patients sans anémie (hémoglobine < 10 g/dl)**



➔ L'anémie est plus fréquente chez les patients traités âgés de plus de 65 ans

# Différences de l'hépatite C entre les patients < et > 65 ans

## Adultes <65 ans

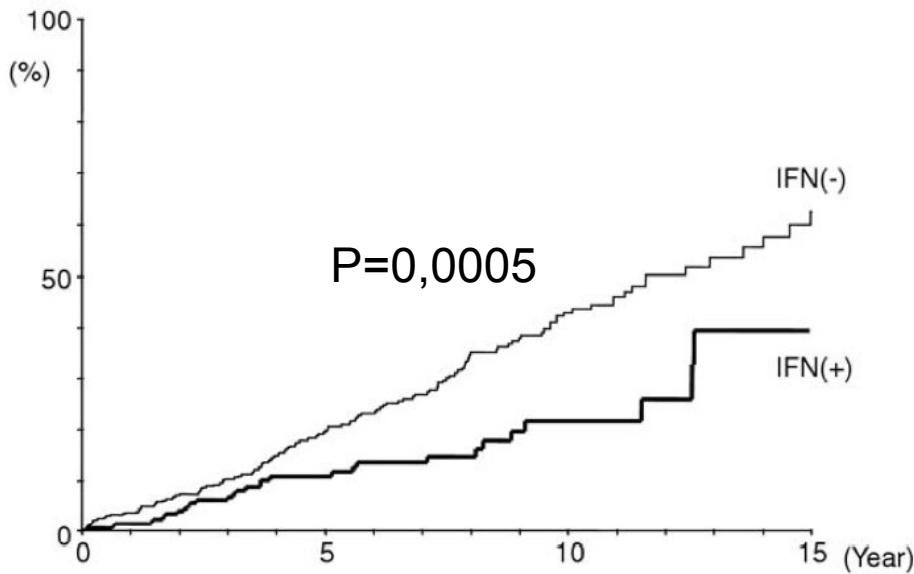
- Progression plus lente de la fibrose
- Plus faible prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus fort taux de réponse virologique soutenue (RVS)

## Adultes >65 ans

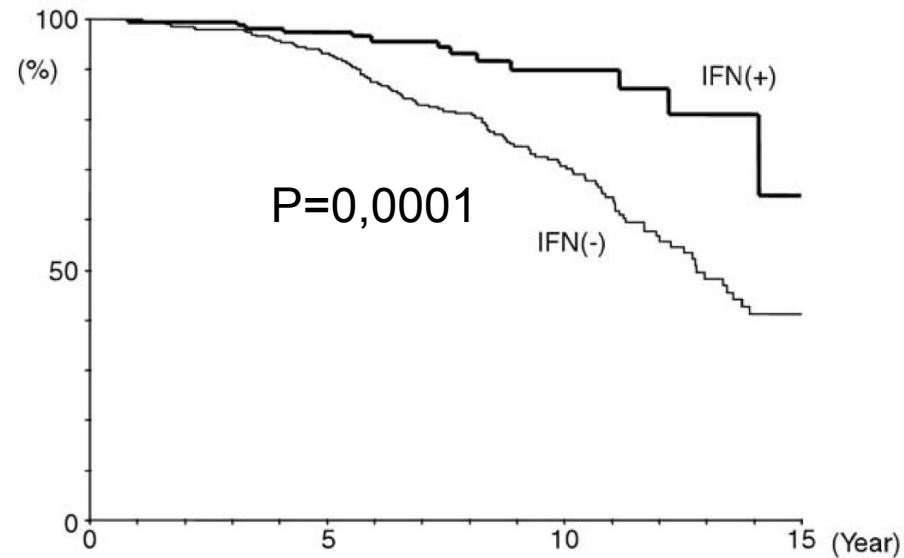
- **Progression plus rapide de la fibrose**
- Forte prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus faible taux de RVS reflétant de plus fréquentes réductions de doses et un plus fort taux d'échec

# Necessities of interferon therapy in elderly with chronic hepatitis C

Carcinogenesis rates



Survival rates

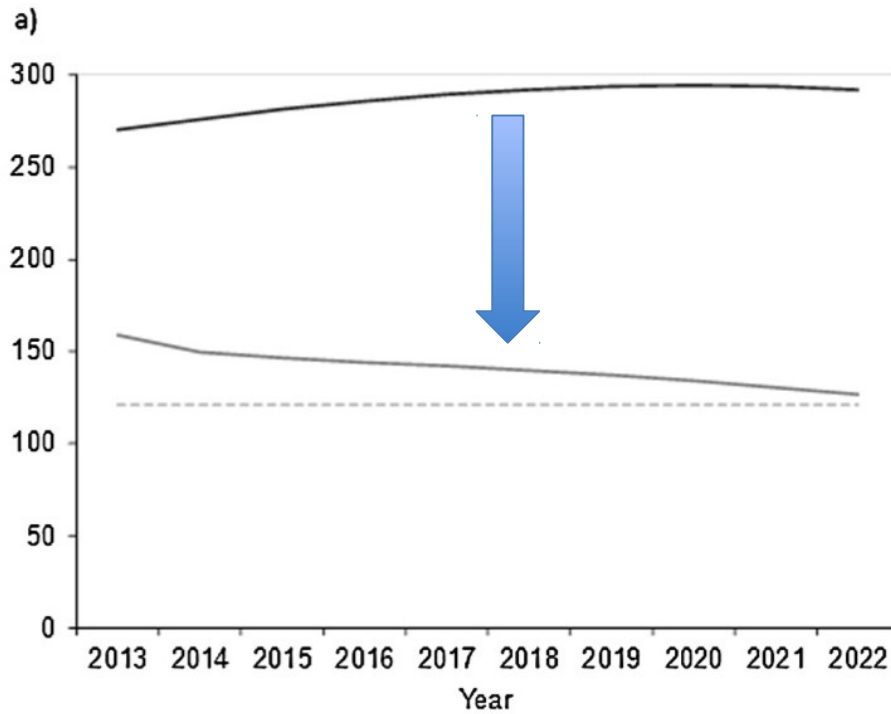


Etude rétrospective du taux d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire et survie globale parmi 1917 patients japonais de plus de 60 ans suivis de 1974 à 2004:  
454 patients traités par interféron (IFN+), âge=62 (60-80) ans  
1463 patients non traités (IFN-), âge=65 (60-88) ans

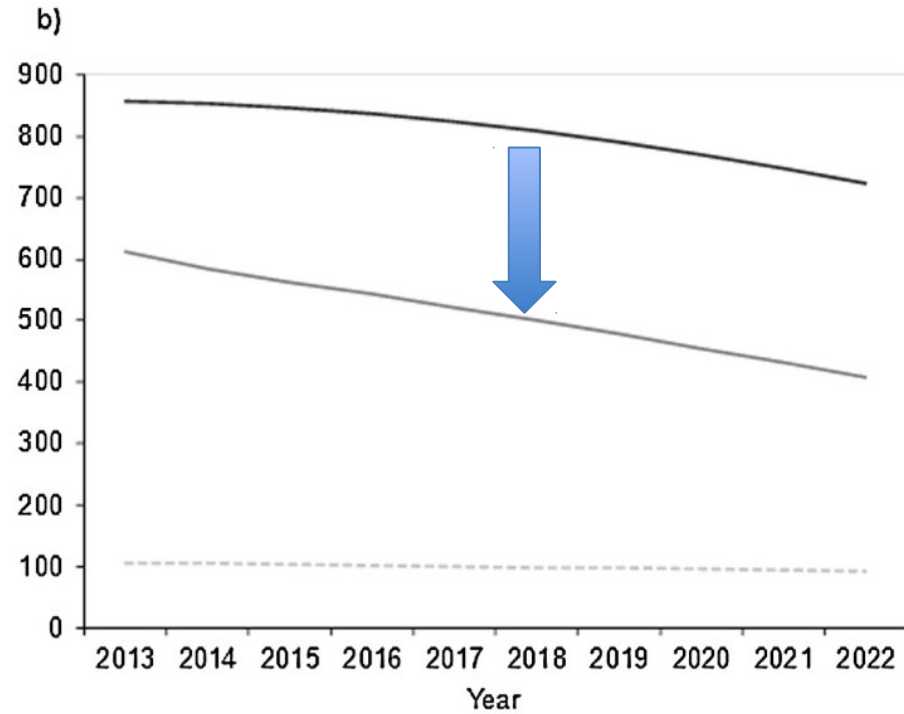
Les différences significatives sont observées parmi les patients ayant un niveau abaissé de plaquettes (<150 000/mm<sup>3</sup>)



# Impact des nouveaux traitements de l'hépatite C pour la transplantation hépatique en France : Modélisation chez les patients de moins de 65 ans



- Transplant candidates for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma (no treatment)
- Transplant candidates for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma (dual and triple therapy)
- Expected transplant activities for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma



- Transplant candidates for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis (no treatment)
- Transplant candidates for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis (dual and triple therapy)
- Expected transplant activities for hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis

Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years

Taner et al. Hepato Int 2012

Mayo Clinic Florida, Jacksonville, USA

?

## Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years

Patient	Sexe	Age	MELD	Cause	Survie (mois)	Statut actuel	
1	H	75	15	cryptogénique	105	Vivant	
2	F	76	20	CBP/CHC	83	Vivant	
3	H	78	11	VHC	81	Vivant	
4	H	79	29	VHC/CHC	29	Décédé	Insuffisance respiratoire
5	F	75	21	CHC	31	Décédé	CHC
6	M	75	27	Alcool	71	Décédé	Cancer de langue
7	M	80	19	Cryptogénique	41	Décédé	sepsis
8	M	75	9	Cryptogénique/CHC	61	Vivant	
9	M	76	13	Cryptogénique/CHC	57	Vivant	
10	M	75	16	Alcool	22	Décédé	Insuffisance cardiaque
11	M	75	14	Cryptogénique/CHC	27	Décédé	AVC, démence
12	M	76	12	Cryptogénique	49	Vivant	
13	F	75	7	VHC/CHC	22	Vivant	

# Mr G 75 ans, G3 rechuteur

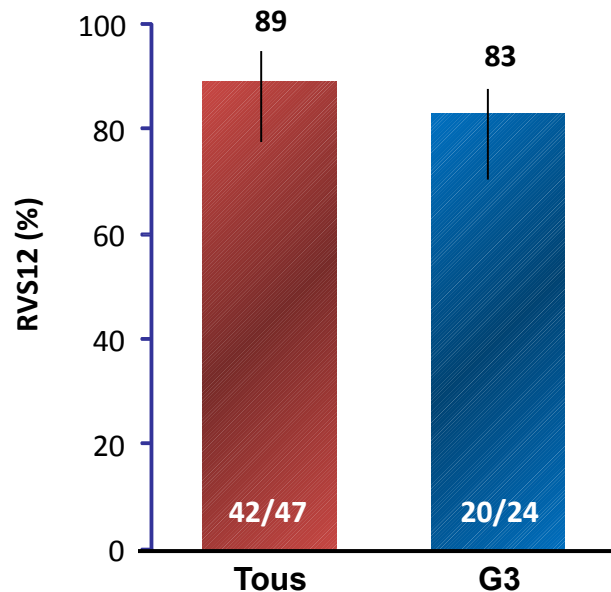
- « Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and for hepatitis C genotype 3 »  
Tapper et al. J Vir Hep 2013
- « Is the genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? » Goosens et al. Hepatology 2014

Résultats des retraitements des G3 rechuteurs  
avec les nouveaux schémas avec interféron

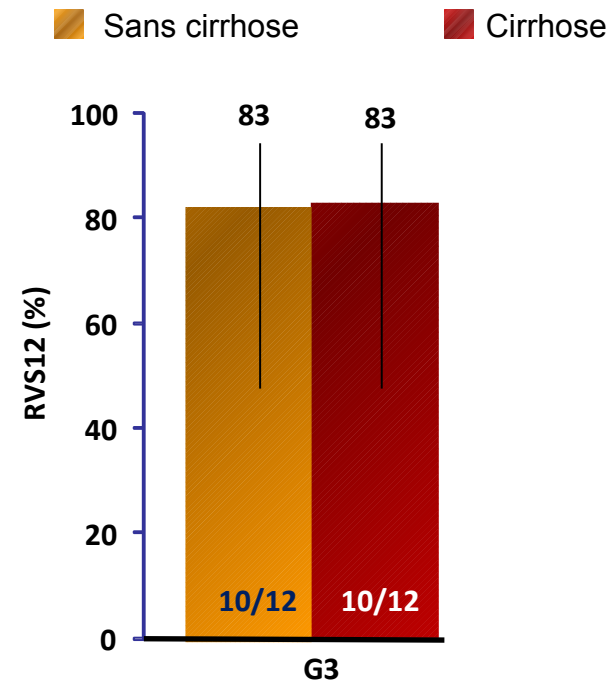
# Etude LONESTAR-2 : sofosbuvir + PEG-IFN/RBV chez les patients G2/3 déjà traités

- 47 patients, âge médian 56 ans, 68 % hommes, 51 % G3, 55 % cirrhose, 36 % IL28B CC, 85 % rechuteurs ou échappeurs
- SOF 400 mg/j + PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. + RBV 1 000-1 200 mg/j pendant 12 semaines

## RVS12 selon le génotype



## RVS12 selon le génotype et la présence de cirrhose



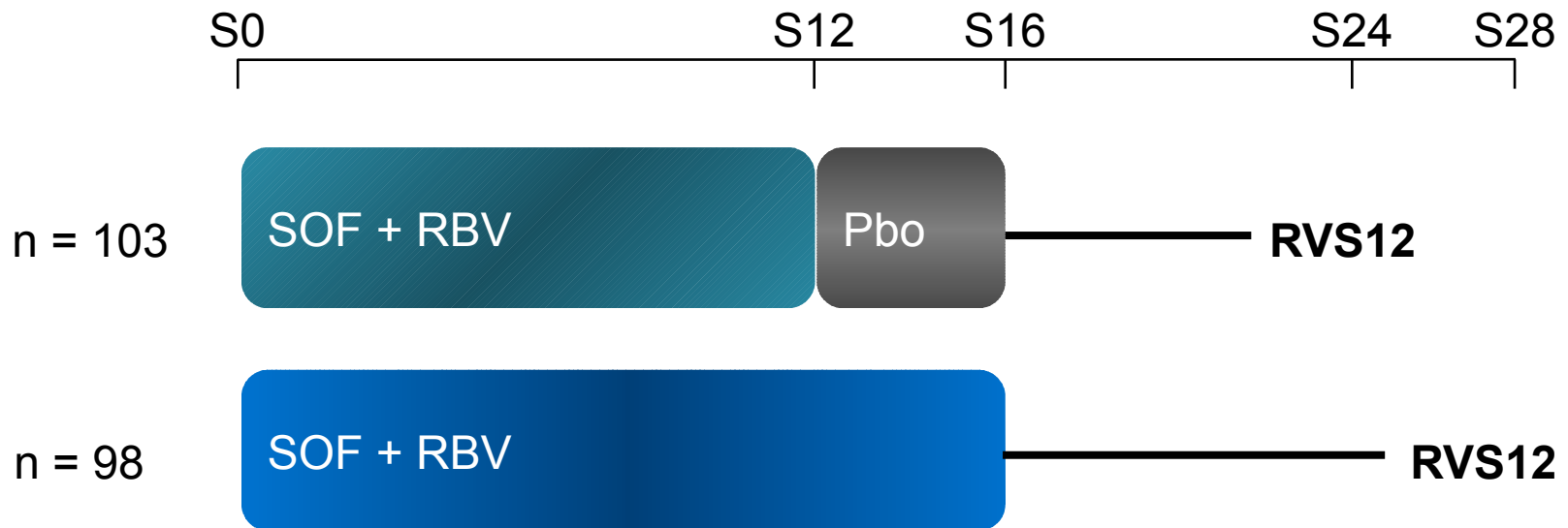
Résultats des retraitements des G3 rechuteurs  
avec les nouveaux schémas sans interféron

# FUSION : sofosbuvir + ribavirine

## 12 ou 16 semaines - Génotypes 2 et 3 (1)

- Etude de phase III chez 201 malades G2/G3 en échec d'un traitement par PEG-IFN + ribavirine

### Schéma de l'étude



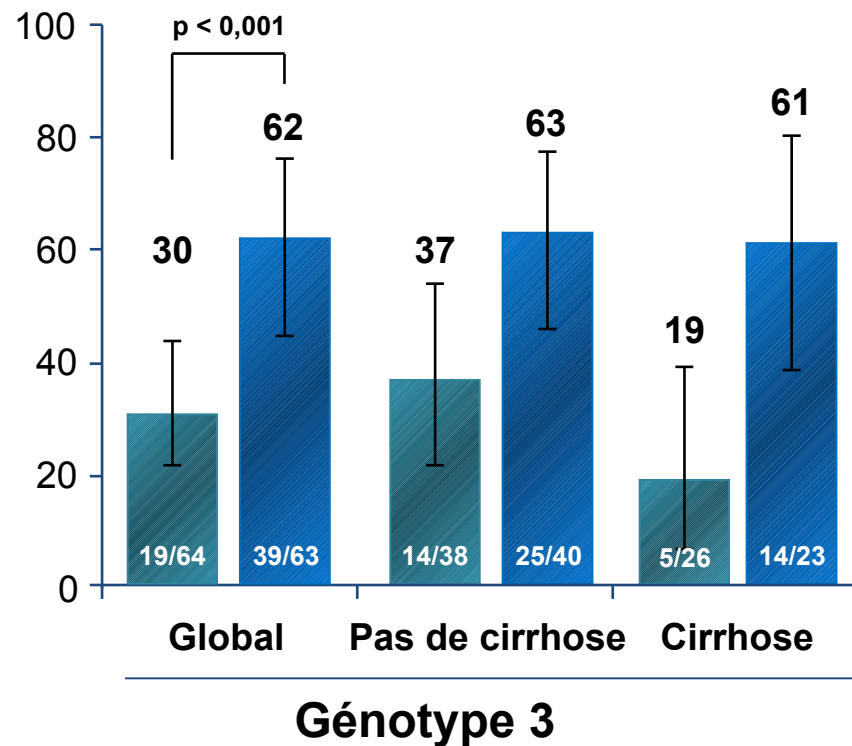


# FUSION : sofosbuvir + ribavirine

## 12 ou 16 semaines – Génotypes 3 (3)

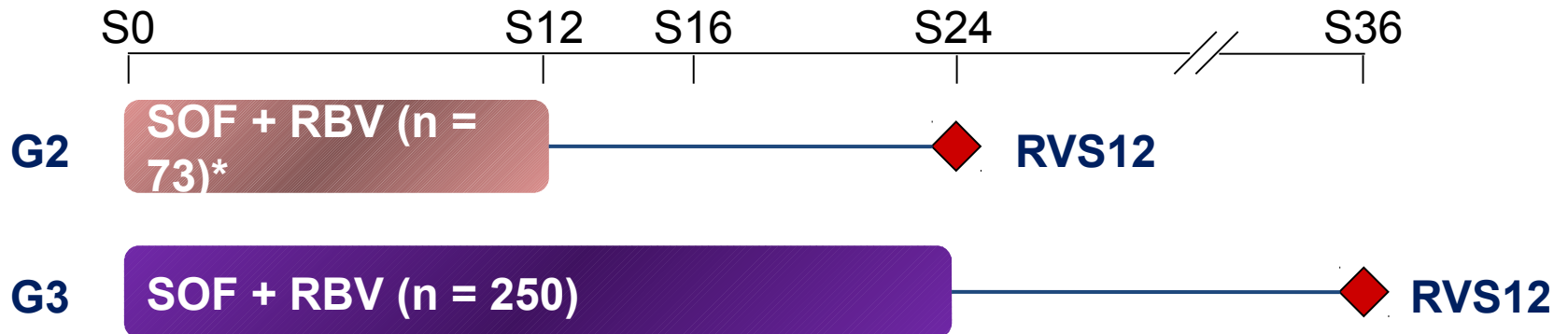
RVS selon le génotype et la présence d'une cirrhose

■ SOF + RBV 12 semaines    ■ SOF + RBV 16 semaines



## Etude VALENCE : sofosbuvir chez G2/3 (1)

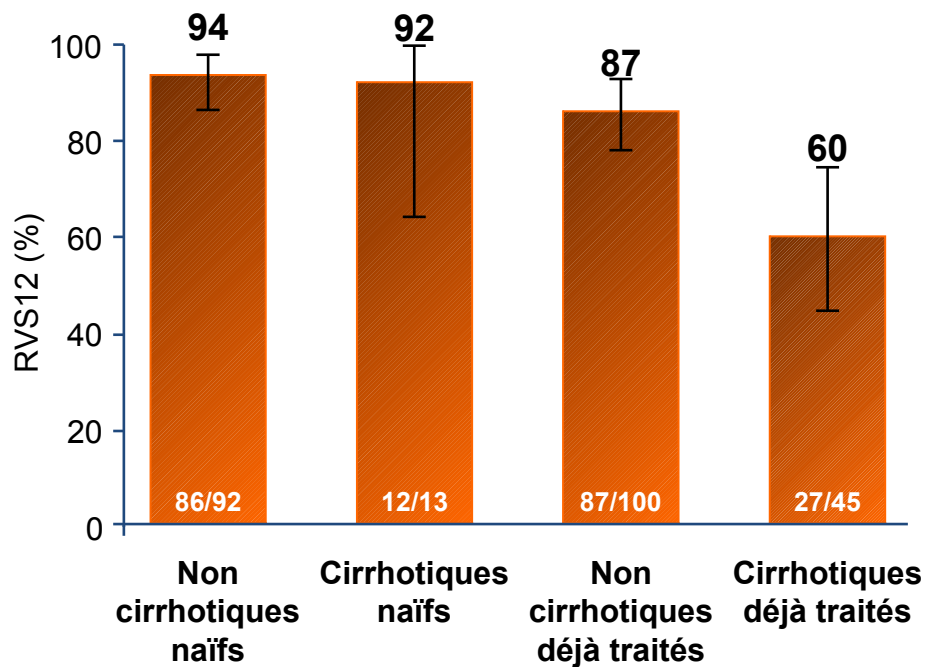
- Etude multicentrique européenne, phase III, patients G2 ou 3 naïfs ou en échec préalable, SOF + RBV pendant 12 à 24 semaines  
**VALENCE : protocole amendé**



- 11 patients G3 ont eu 12 semaines de traitement. Ils étaient inclus avec G2 mais pour l'efficacité, ils étaient analysés séparément

## Etude VALENCE : sofosbuvir chez G3 (2)

### RVS12 chez patients G3 traités 24 semaines



# Conclusion

- Emergence à venir de « l'hépatogériatrie » ?
- L'amélioration de l'efficacité et de la tolérance des nouveaux traitements de l'hépatite C devrait permettre d'élargir le nombre de patients âgés traités
- Ce groupe de patients pourrait particulièrement bénéficier du traitement à l'instar des patients avec une cirrhose décompensée