



12 & 13 January 2015

PARIS - Palais des Congrès

# Cas Clinique : Non Répondeur

*Badreddine Kilani*

*CHU La Rabta , Tunis , Tunisie*

# Introduction

---

- **Problème de santé publique**
- **La seule infection virale chronique dont on peut guérir**
- **Révolution thérapeutique en cours**
- **Pays en voie de développement**

# Cas clinique

---

- Homme de 52 ans
- Découverte d'une infection par le VHC (don de sang)
- Pas de facteur de risque connu : ni toxico ni transfusion
- Juillet 2010 , il vous est adressé pour bilan et PEC
- Genotype 1b
- Charge virale 5.4 log10
- Fibrotest : 0.65 (Fibrose  $\approx$  F3-F4)
- IL28b TT

# Au plan clinique

---

- Asthénie ++
- Pas d'HSM , ni ictère
- ALAT/ASAT : 85 / 63
- P : 72 kg
- TP : 95 %
- Alb : 32 g/l ; Plaquettes : 75 000/mm<sup>3</sup>
- Hémogramme normal
- Echographie abdominale : foie bosselé
- FOGD : pas de V0

# Cirrhose compensée child A

---

- Traitement : PegIFN 180 µg / S + Riba 1000 mg
- M1 : ARN VHC 4.9
- M3 : ARN VHC 4.3

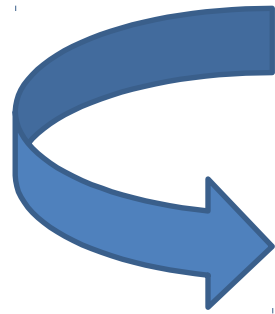
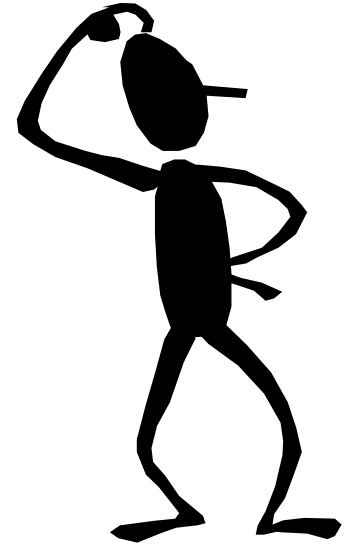


Réponse nulle  
Arrêt du traitement

G1b  
IL28b  
CT

**Quelle est votre conduite thérapeutique ?**

# Trithérapie

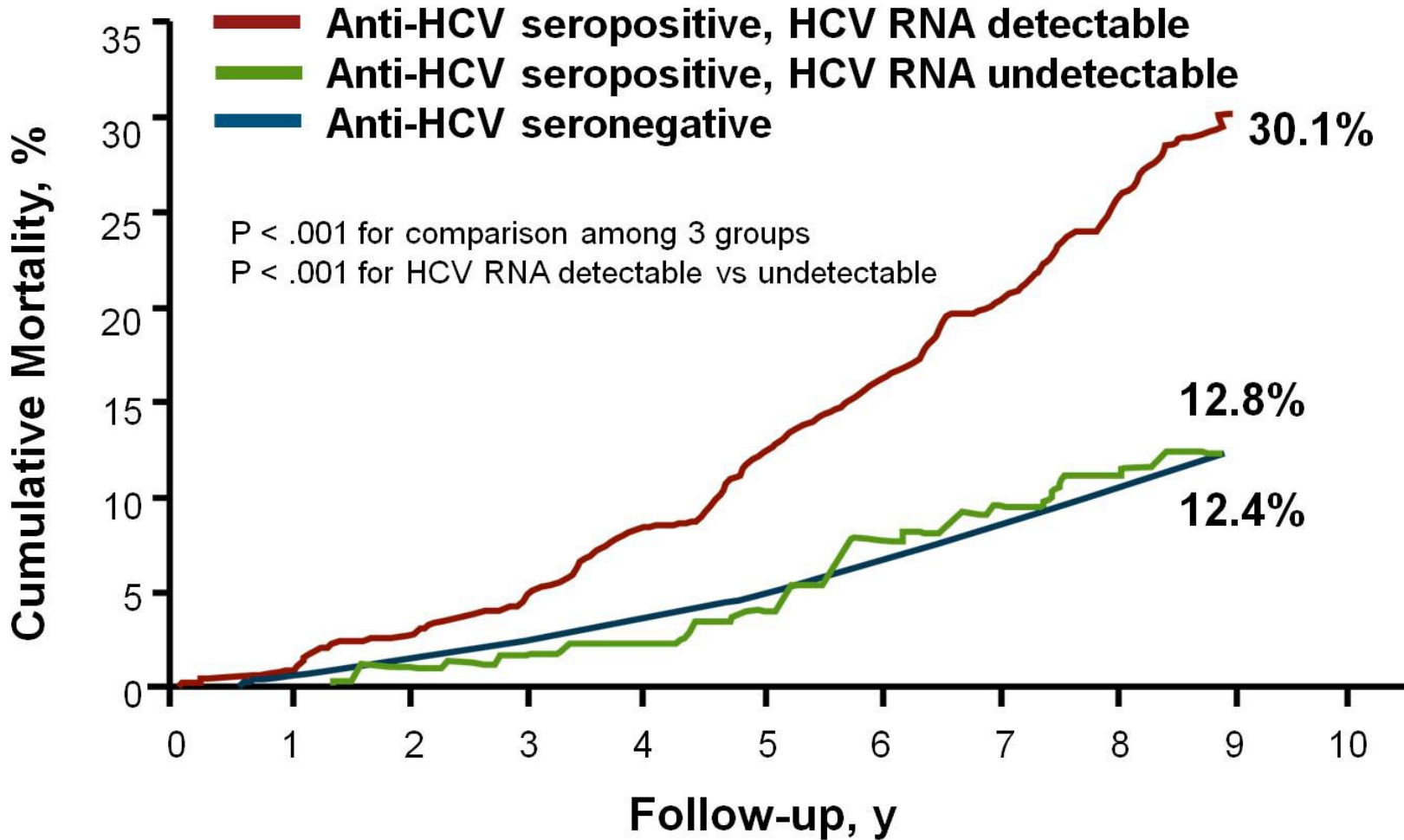


**RV**

**S**

# Pourquoi la RVS est si importante ?

Toutes causes de mortalité

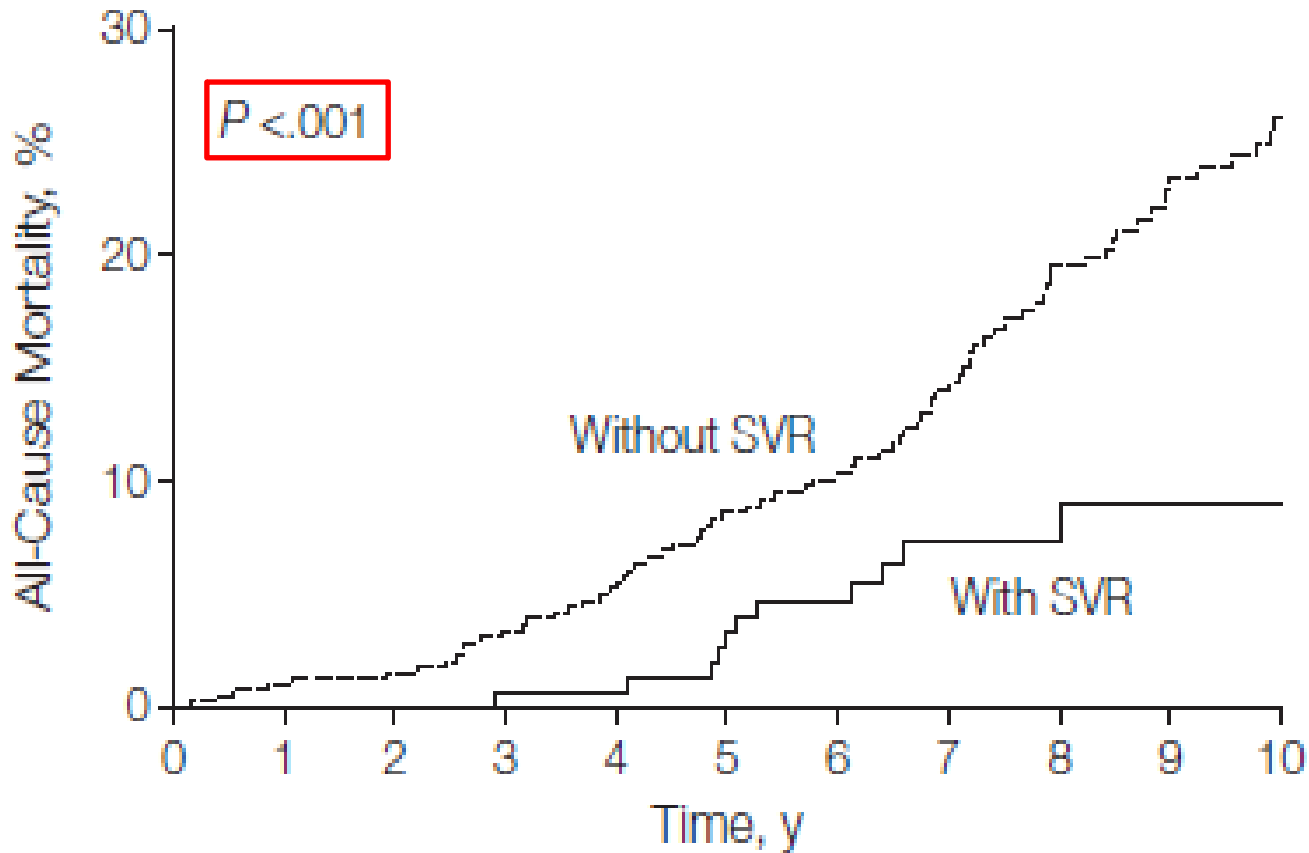




# Pourquoi la SVR est importante ?

## Toutes causes de mortalité

454 malades ayant une fibrose sévère (F3 ou F4)

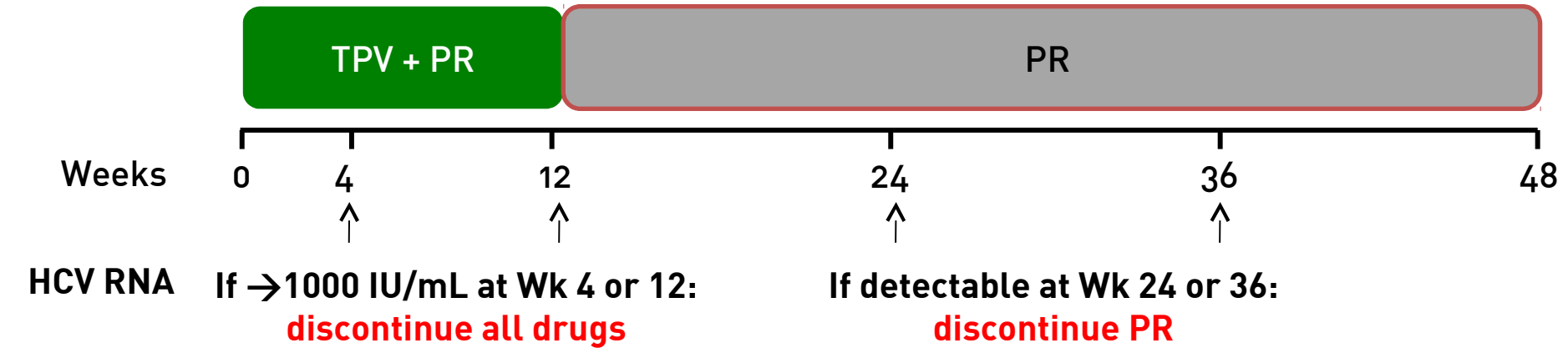
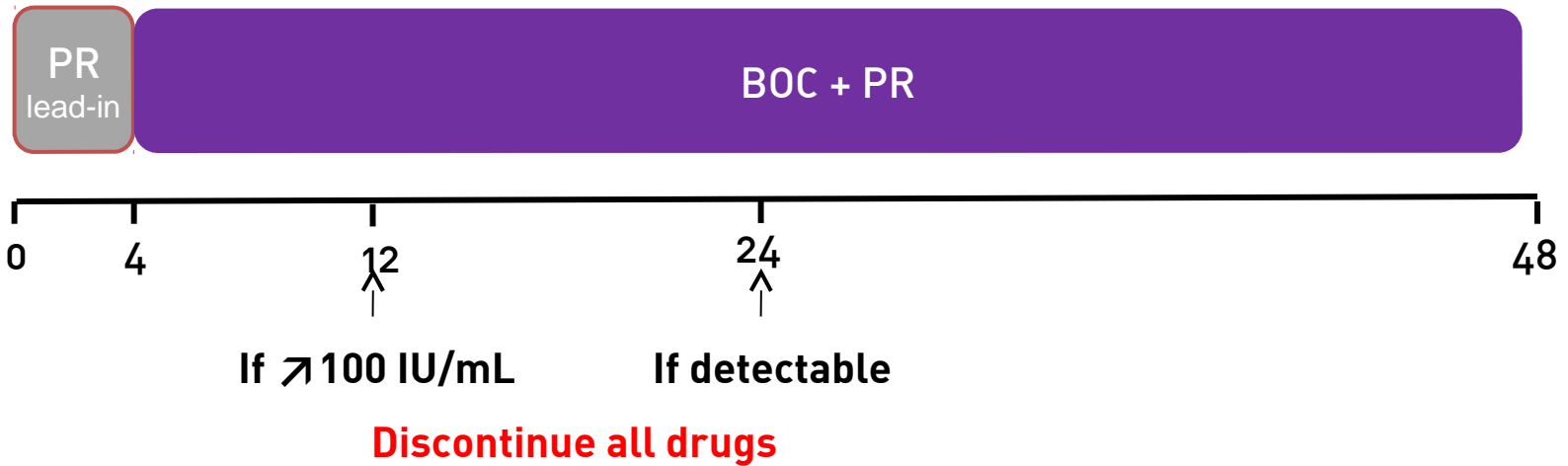


# Traitement de 2ème intention

---

- **Telaprevir + PEG-IFN/RBV**
  - \* ARN viral détectable S4
  - \* Arrêt du TT
  - \* Baisse de l'hémoglobine (2g)
  - \* Patient fatigué , démotivé
  - \* Surveillance biologique et échographique

# BOC or TPV in G1 prior null responders



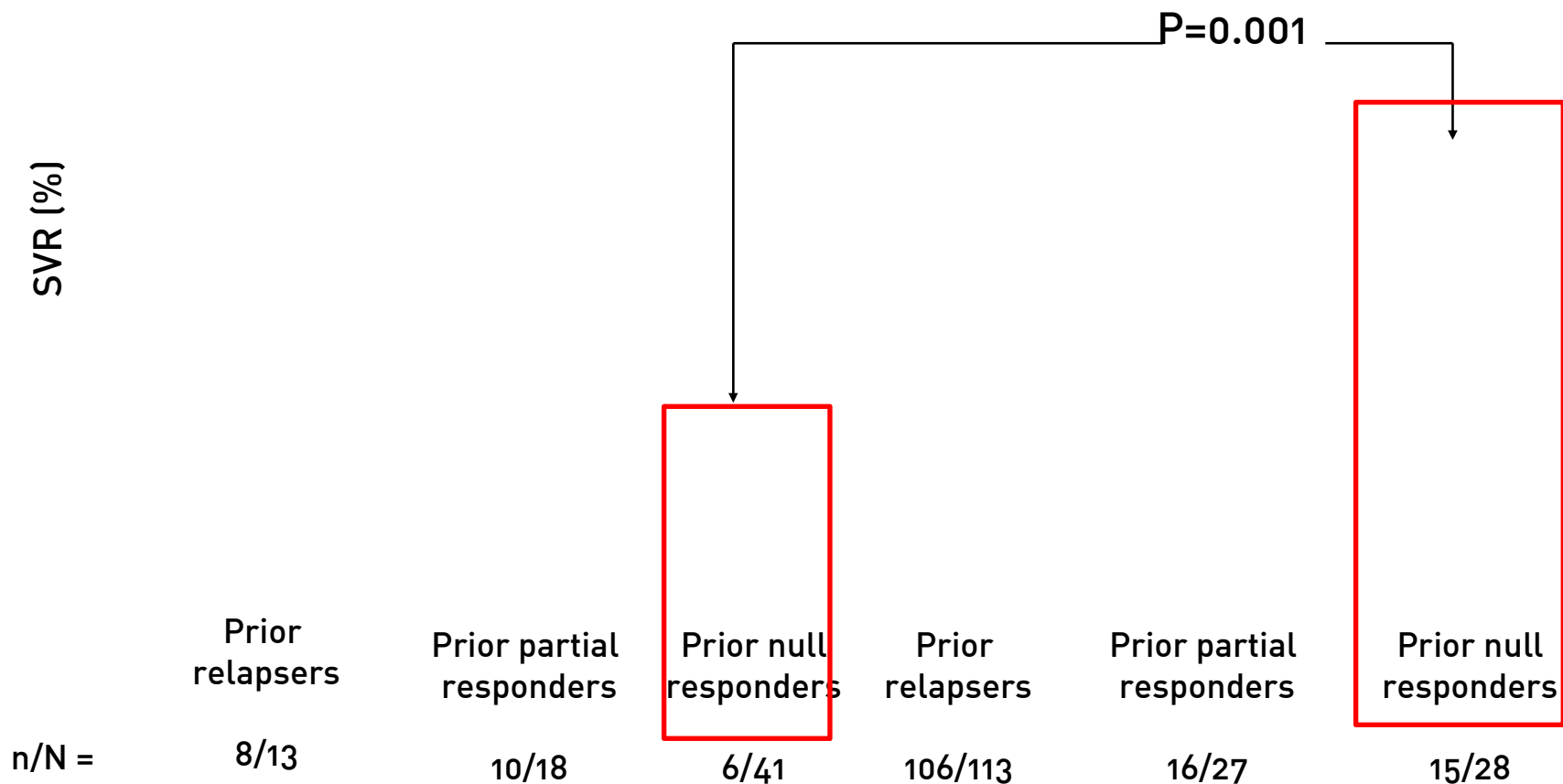


**Peut-on prédire la réponse à la trithérapie chez les non répondeurs**

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

↓ 1 log<sub>10</sub> HCV RNA reduction after 4-week Peg-IFN/RBV lead-in phase

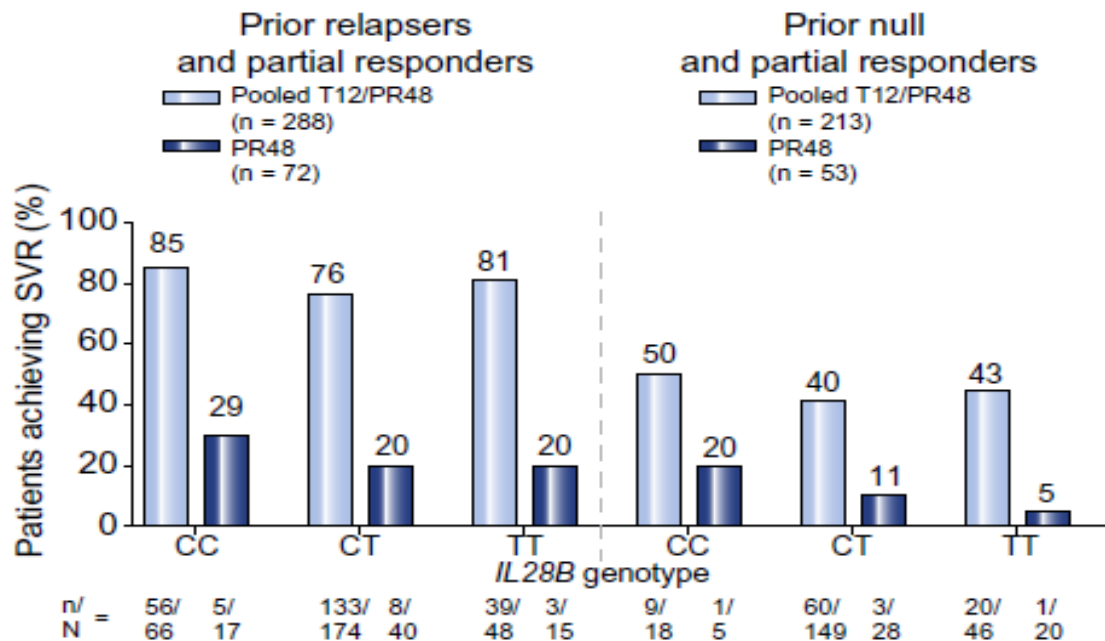
↘ 1 log<sub>10</sub> HCV RNA reduction after 4-week Peg-IFN/RBV lead-in phase



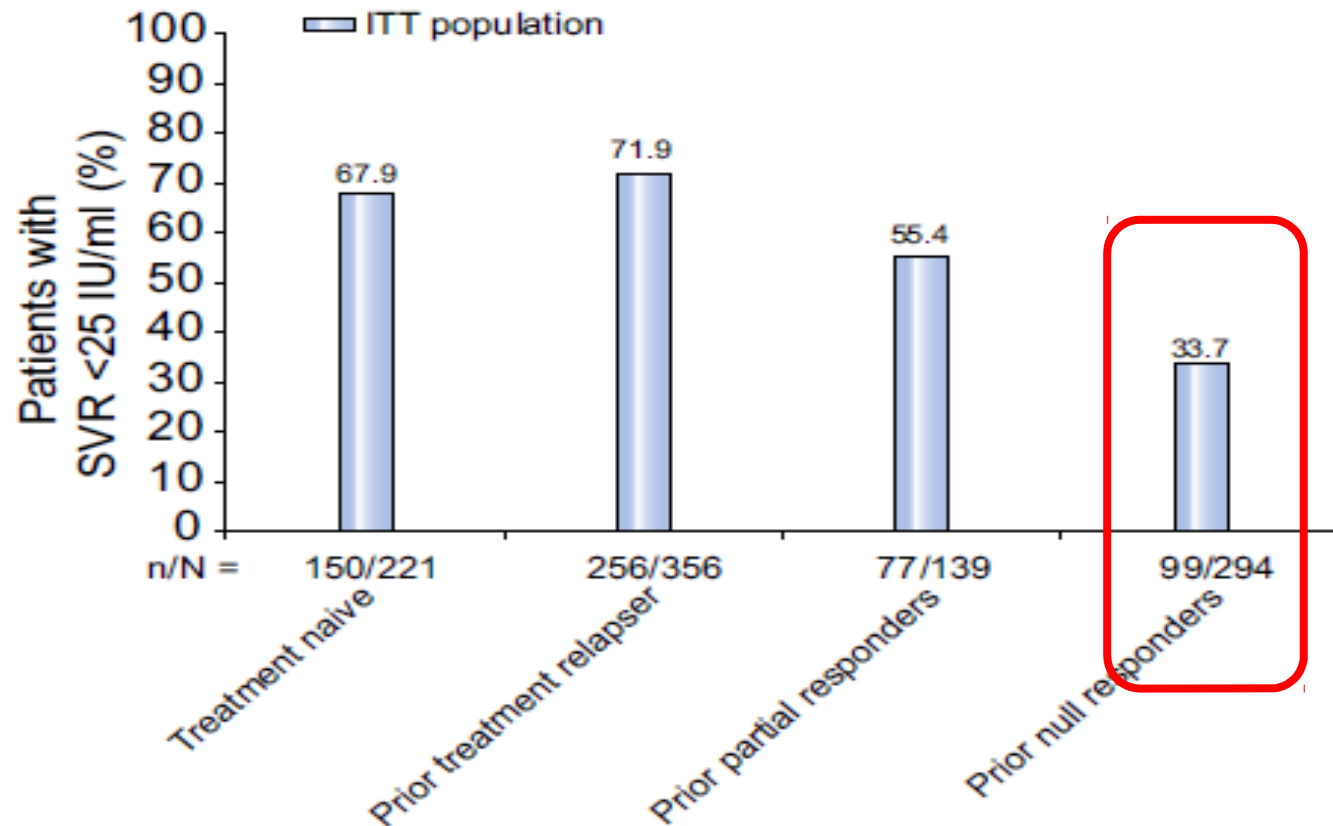
# IL28b ?

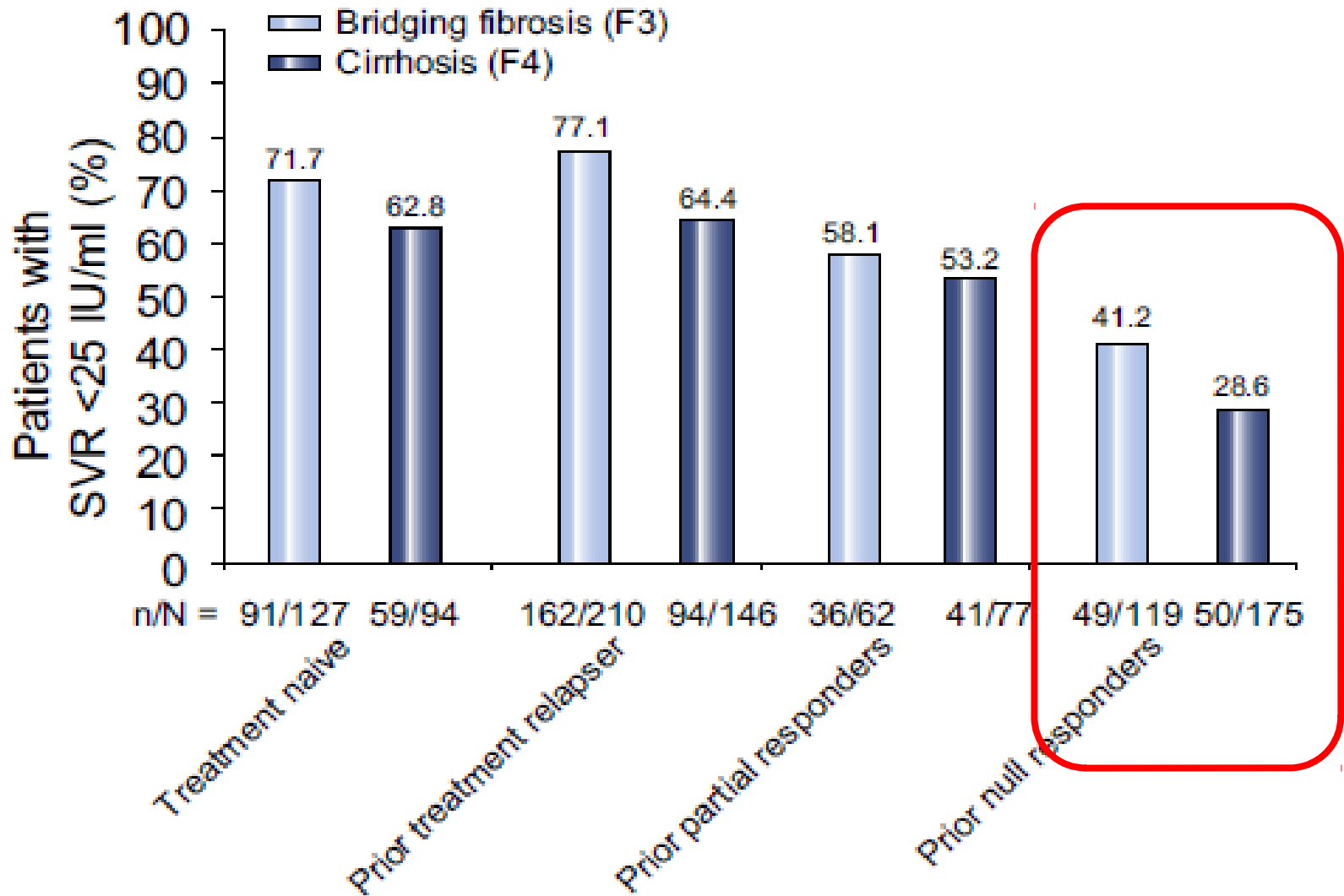
## Limited impact of *IL28B* genotype on response rates in telaprevir-treated patients with prior treatment failure<sup>☆</sup>

Stanislas Pol<sup>1,\*</sup>, Jeroen Aerssens<sup>2</sup>, Stefan Zeuzem<sup>3</sup>, Pietro Andreone<sup>4</sup>, Eric J. Lawitz<sup>5</sup>, Stuart Roberts<sup>6</sup>, Zobair Younossi<sup>7</sup>, Graham R. Foster<sup>8</sup>, Roberto Focaccia<sup>9</sup>, Andrzej Horban<sup>10</sup>, Paul J. Pockros<sup>11</sup>, Rolf P.G. Van Heeswijk<sup>2</sup>, Sandra De Meyer<sup>2</sup>, Don Luo<sup>12</sup>, Martyn Botfield<sup>13</sup>, Maria Beumont<sup>2</sup>, Gaston Picchio<sup>12</sup>



# Sustained virological response with telaprevir in 1078 patients with advanced hepatitis C: The international telaprevir access program







# Peg/IFN+RBV + Téla/Boc

- HCV + cirrhose
- Echec : répondeurs partiels (44,8%) ,  
répondeurs nuls (8%)
- N = 511 : Téla : 299pts et Boc : 212pts
- RVS 12

	N	Répondeur s partiels	Répondeurs nuls
Télaprévi r	299	40%	19,4%
Bocéprévi r	212	38,3	0

# il revient vous voir en 2013

---

- Hémogramme : Hb = 11g/dl
- Plaquettes à 65 000
- AST = 92 U/L , ALT = 63 U/L
- Albumine = 30 g/L
- Echographie : foie de cirrhose, pas d'ascite
- Asthénique mais Motivé

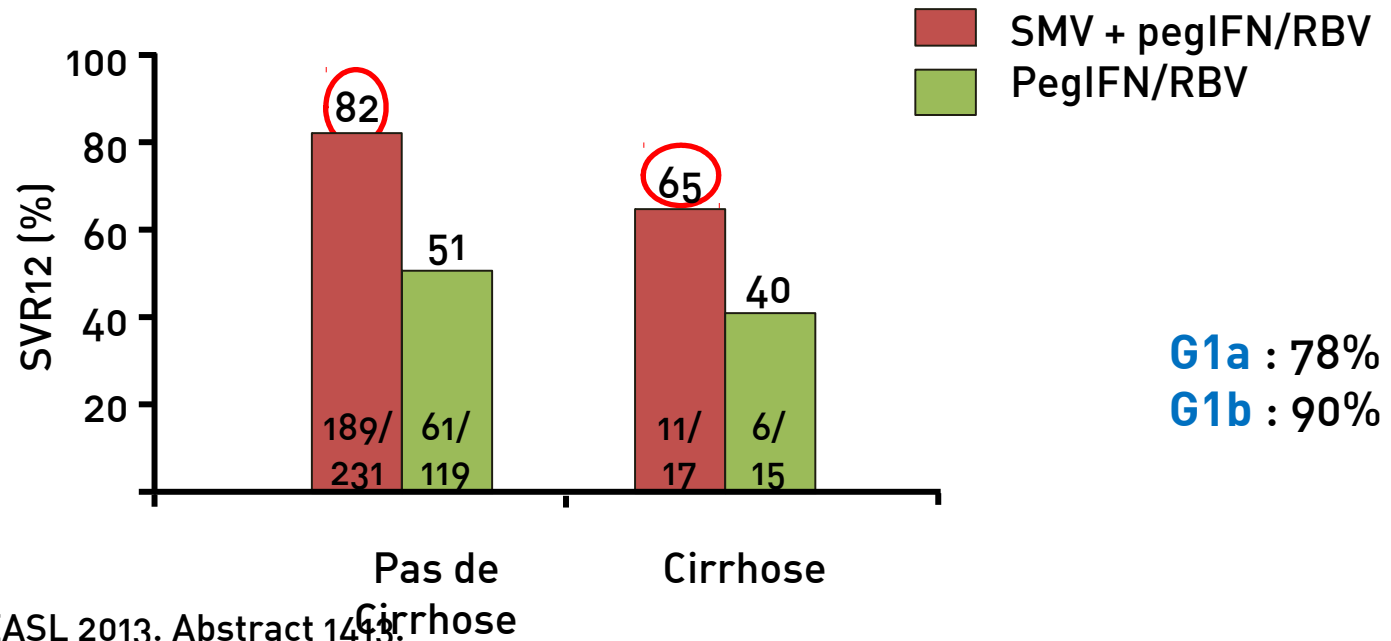
# Quelles options thérapeutiques ?

---

- La trithérapie avec IP de première génération a échoué
- Trithérapie avec ou sans IFN ?
- Bithérapie ou trithérapie orale ?

# QUEST- 1: Simeprevir + PegIFN/RBV RGT

- Etude randomisée en double aveugle ,Siméprévir vs placebo, phase III , GT 1 , patients naïfs
- Protocole:
  - Placebo + pegIFN/RBV , 12 sem, suivi par pegIFN/RBV 36 sem
  - Simeprevir + pegIFN/RBV , 12 sem, suivi par pegIFN/RBV , 12-36 sem (RGT)



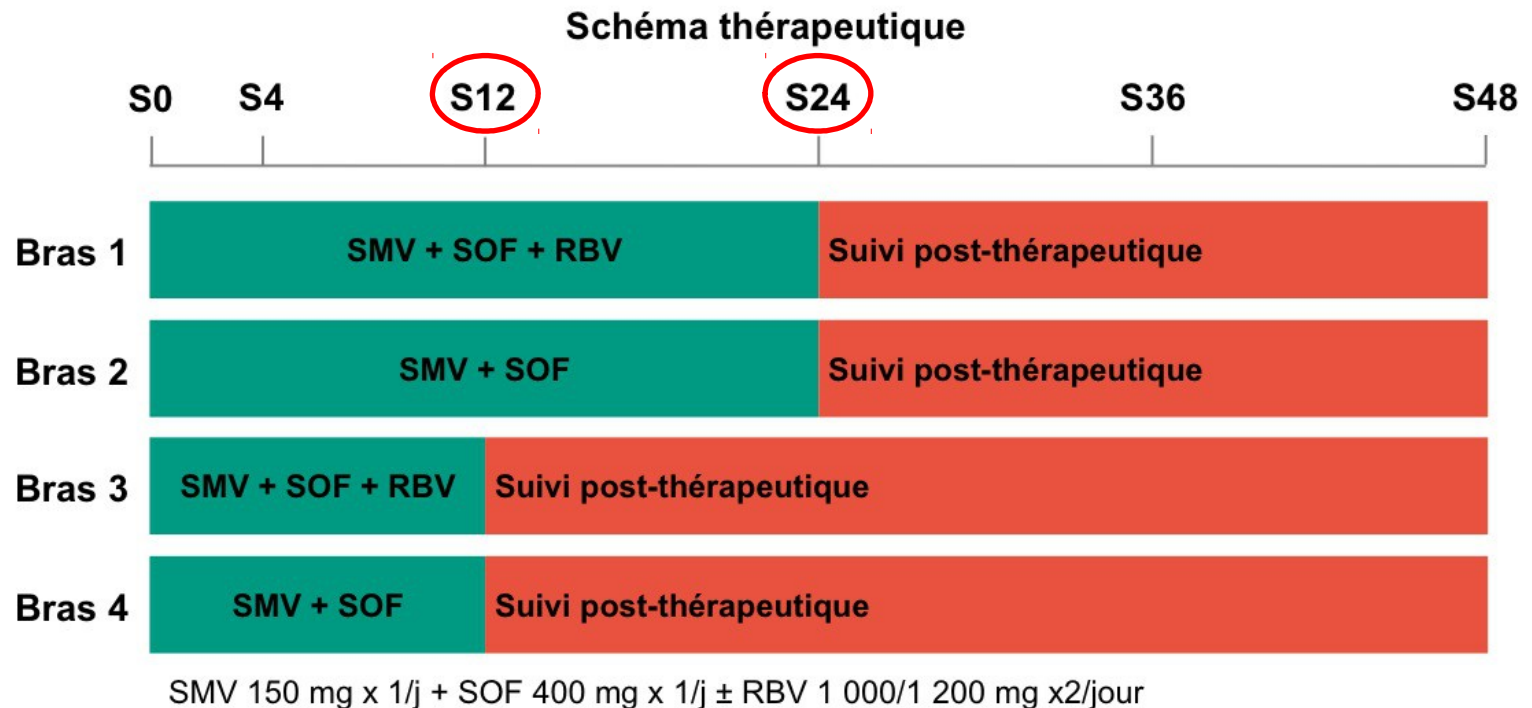
# ASPIRE : Simeprevir + PegIFN/RBV

---

- Etude de Phase IIb randomisée VS placebo
- Non répondeurs Peg-IFN/RBV
- 12 , 24 , 48 sem
- SVR12 : **38-59%** vs 19% null responders  
**48-86%** vs 9% partial responders
- Bonne tolérance globale (rash , neutropénie)
- Facteurs prédictifs : G1b, absence mutation Q80K  
G1a, fibrose modérée

# Etude COSMOS : Sofosbuvir + Siméprévir

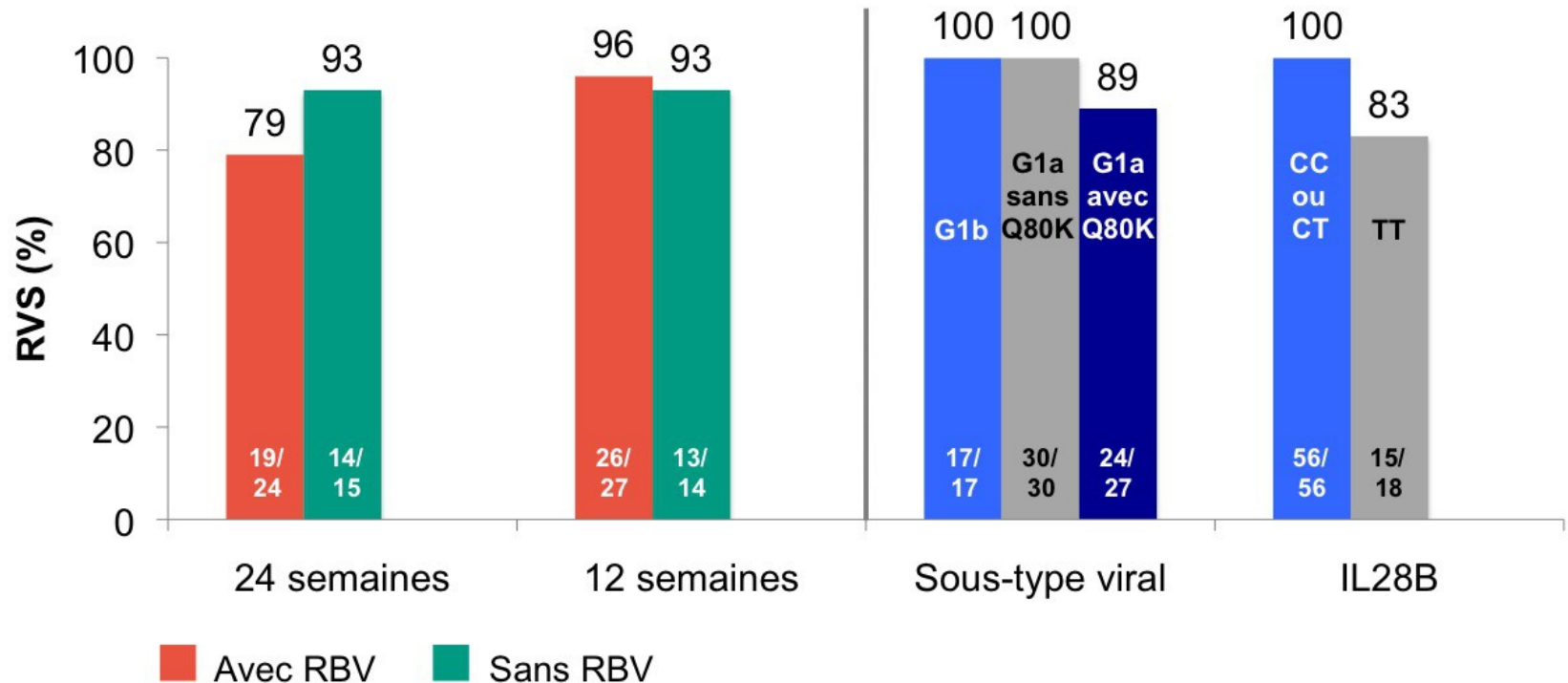
- Étude internationale, multicentrique, chez des malades de génotype 1
  - Cohorte 1 : n = 80, répondeurs nuls F0-2 (G1a : 78 %)
  - Cohorte 2 : n = 87, naïfs ou répondeurs nuls F3-4 (G1a : 78 %)



SMV : siméprévir ; SOF : sofosbuvir ; RBV : ribavirine.

# Etude COSMOS – Cohorte 1 : Répondeurs nuls F0 – F2

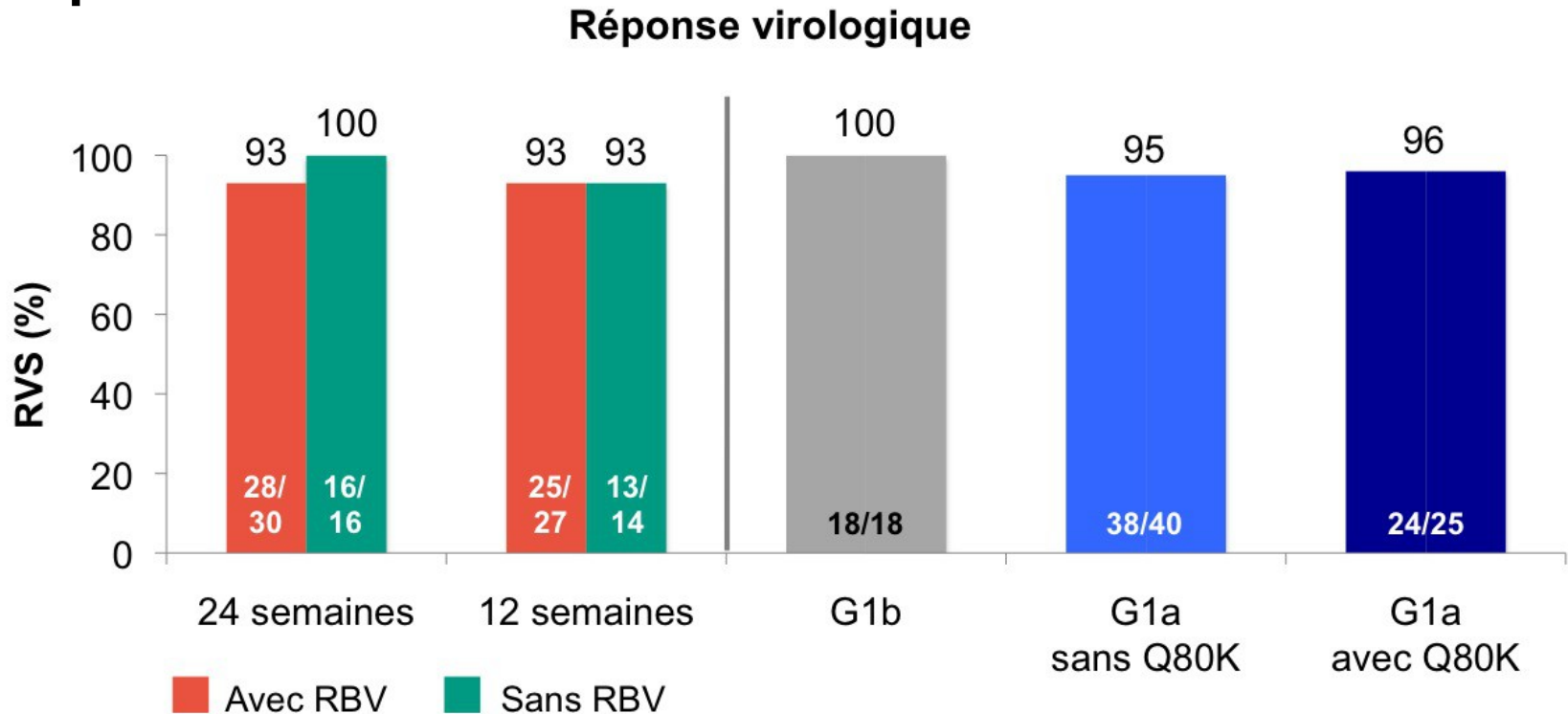
## Réponse virologique soutenue



\* Excellente efficacité de cette combinaison

\* 3 échecs virologiques chez des malades Q80K + IL 28B TT

# Cohorte 2 – Naïfs et répondeurs nuls F 3 - F4



- 3 rechutes : mutations de résistance D168, R155K et D168E (NS3)

**\* Confirmation de l'excellente efficacité de cette combinaison**

**\* Absence d'impact du polymorphisme Q80K**

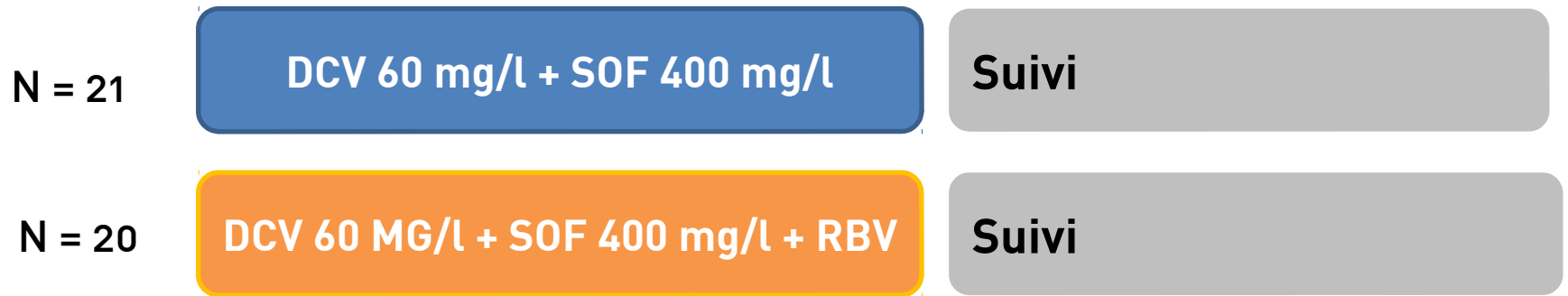
Sulkowski M et al. EASL 2014, Abstr OP7. Lawitz E et al. Lancet 2014;384:1756-1765



# La combinaison Sofosbuvir/Daclatasvir chez les malades en échec de la trithérapie

- Etude randomisée de phase IIa
- 41 malades de Génotype 1 en échec de la trithérapie (BOC,TVR)

## Shéma de l'étude



S24  
RVS12

RVS4

Sulkowski M et al. *N Engl J Med*  
2014

# Caractéristiques des patients

	DCV + SOF	DCV + SOF + RBV
Gén 1a	16 (76)	17 (85)
Gén 1b	5 (24)	3 (15)
F0 ou F1	2 (10)	3 (15)
F2 ou F3	14 (76)	11 (55)
F4	3 (14)	6 (30)

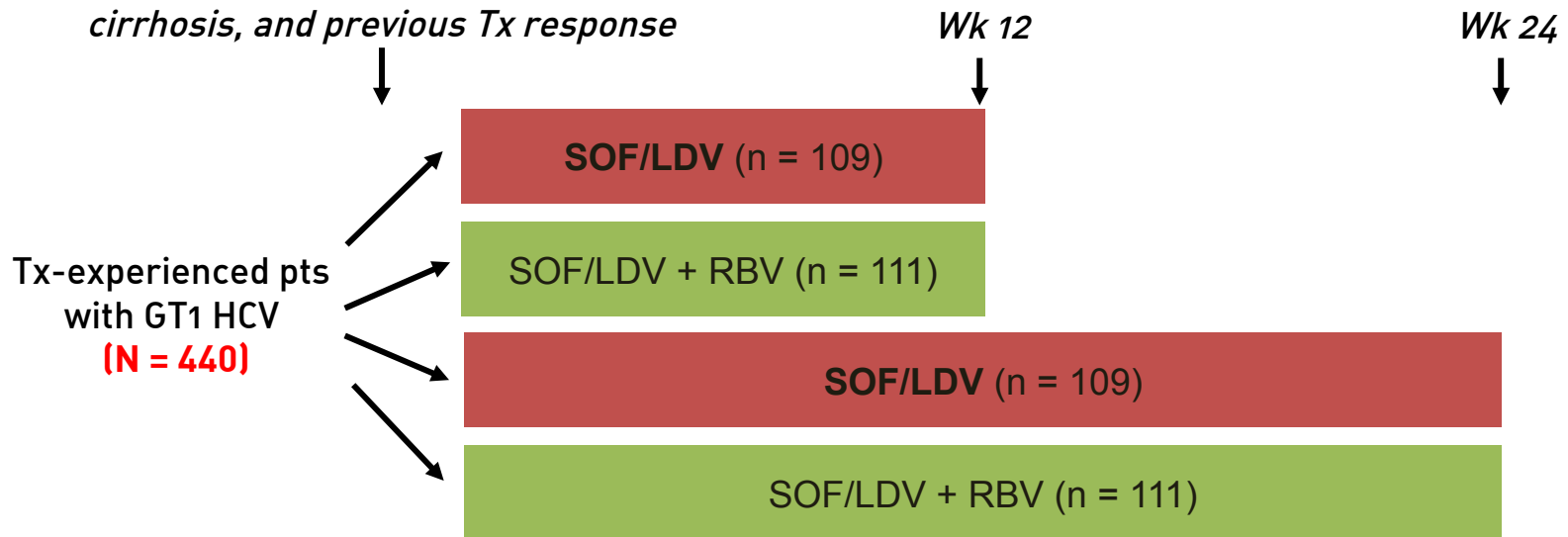
# Résultats

<i>HCV RNA &lt; 25 UI/ml</i>	<i>Daclatasvir + Sofosbuvir (n = 21)</i>	<i>Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin (n = 20)</i>
Wk 2	91	80
Wk 4	100	95
End of treatment	100	100
SVR4	100	100
SVR12	100	95

- Les 21 malades qui ont fait la visite de suivi à S24 ont tous un ARN indétectable
- Bonne tolérance globale
- Pas de rechute

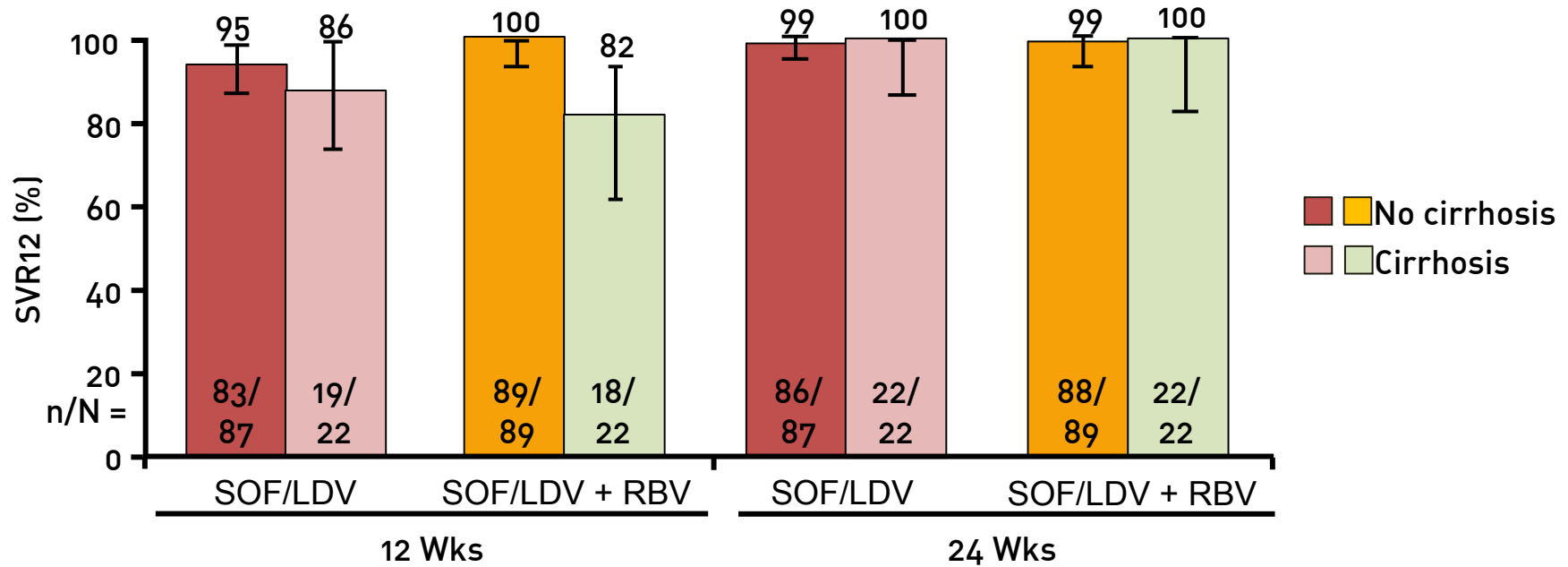
# ION-2: SOF/LDV FDC ± RBV for 12 or 24 Wks in Tx-Experienced GT1 Pts

- Open-label phase III trial
- **20% of participants had cirrhosis**, 41% to 46% were previous nonresponders, and 46% to 61% had experienced PI failure
- No upper age or BMI limit; platelet count  $\geq$  50,000/mm<sup>3</sup>, no neutrophil min  
*Stratified by HCV subtype (1a vs 1b), cirrhosis, and previous Tx response*



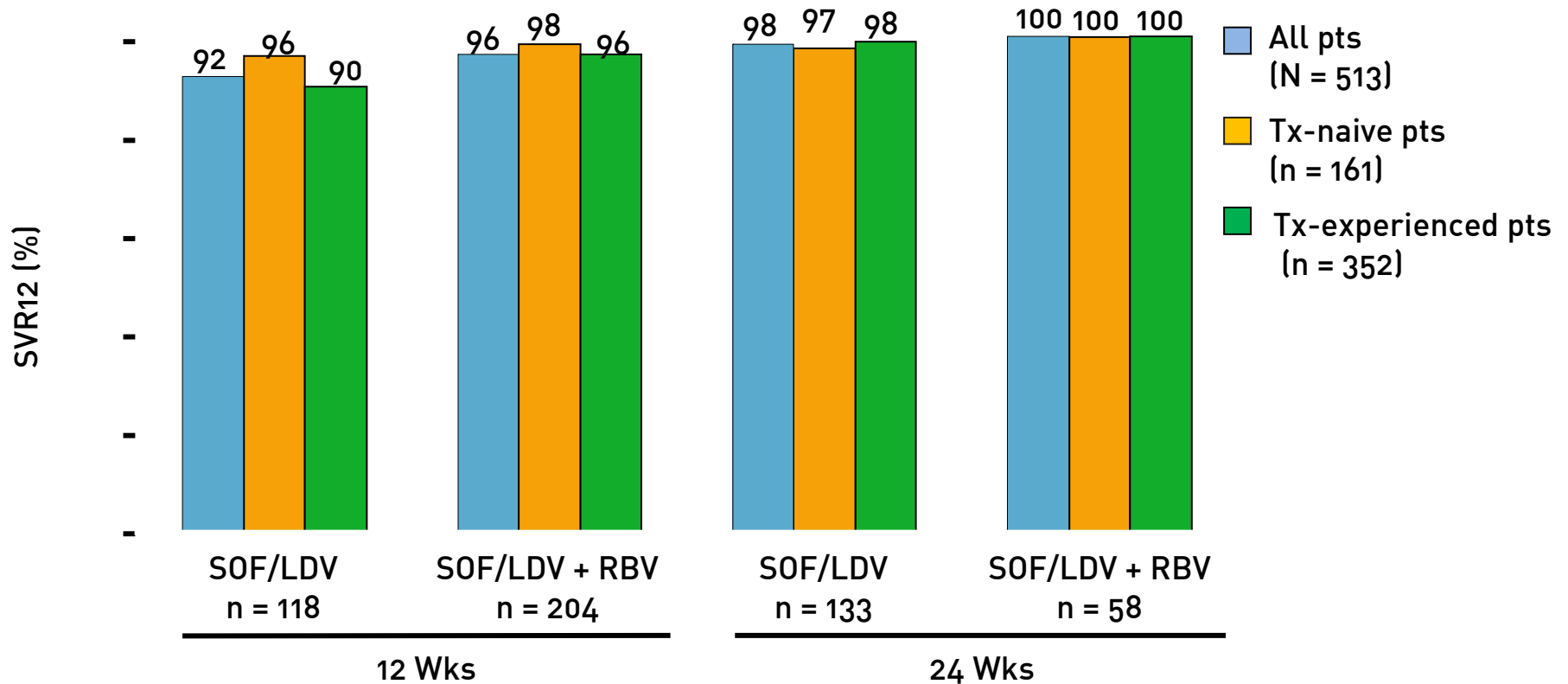
Sofosbuvir/ledipasvir 400/90 mg FDC tablet once daily; weight-based RBV 1000-1200 mg/day.

# ION-2: SVR12 According to Cirrhosis Status



- Absence of cirrhosis was significantly associated with SVR12 in multivariate exact logistic regression model (OR: 5.1;  $P = .012$ )

# SOF/LDV ± RBV in Pts With Compensated Cirrhosis



- SOF/LDV was safe and well tolerated
- AEs, including anemia, more frequent with RBV

# Safety With SOF/LDV

---

## Treatment-related AEs:

45% SOF/LDV **vs**  
71% SOF/LDV + RBV

## Without RBV:

\* ↓ 1% d/c due to AEs

\* ↓ 1% serious AEs

Headache, fatigue: ~ 20%

Nausea, diarrhea: ~ 8% to  
10%

Almost no anemia

# Sofosbuvir/Ledipasvir 400/90 mg: Prescribing Information for GT1 HCV

Patient Population	Recommended Treatment Duration, Wks
Treatment naive with or without cirrhosis	12*
Treatment experienced† without cirrhosis	12
Treatment experienced† with cirrhosis	24

\*8-wk duration can be considered in treatment-naive patients without cirrhosis who have pretreatment HCV RNA  $\downarrow$  6 million IU/mL.

†Treatment-experienced patients who have experienced treatment failure with either pegIFN/RBV or an HCV PI plus pegIFN/RBV.



**Et notre patient  
alors**



# RVS chez les non répondeurs

## Sans IFN

Combinaison	Dose	Durée	RVS
SOF + LDV	400mg/90 mg	12 S	92%
cirrhose	400mg/90 mg	24 S	100%
SOF + SIM	400 mg/150 mg	12 S	93%
SOF + DCL ± RBV Échec IP	400 mg/60 mg	24 S	95 - 100%
3D + RBV	150/100/25/250 1.0 - 1.2 g	12 S	95 - 100%
3D + RBV cirrhose	150/100/25/250 1.0 - 1.2 g	24 S	95 - 100%

# AFEF Déc

## 2014

Génotype 1	Ordre	Traitement	Durée (semaines)
<b>Fibrose F3F4</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	12
	2	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	3	Sofosbuvir + Simeprevir *	12
Echec Telaprevir ou Boceprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + ribavirine	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
Echec Sofosbuvir + Simeprevir	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
	1	Sofosbuvir + Ledipasvir	24
Echec Sofosbuvir + Daclatasvir	1	Avis d'expert recommandé	
<b>Cirrhose décompensée</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12
<b>Fibrose F2 « sévère »</b>			
Naif & rechuteur & NR	1	Attendre quelques mois	

\* uniquement pour les malades de génotype 1b



**Café des  
délices**

**Merci pour votre attention**