



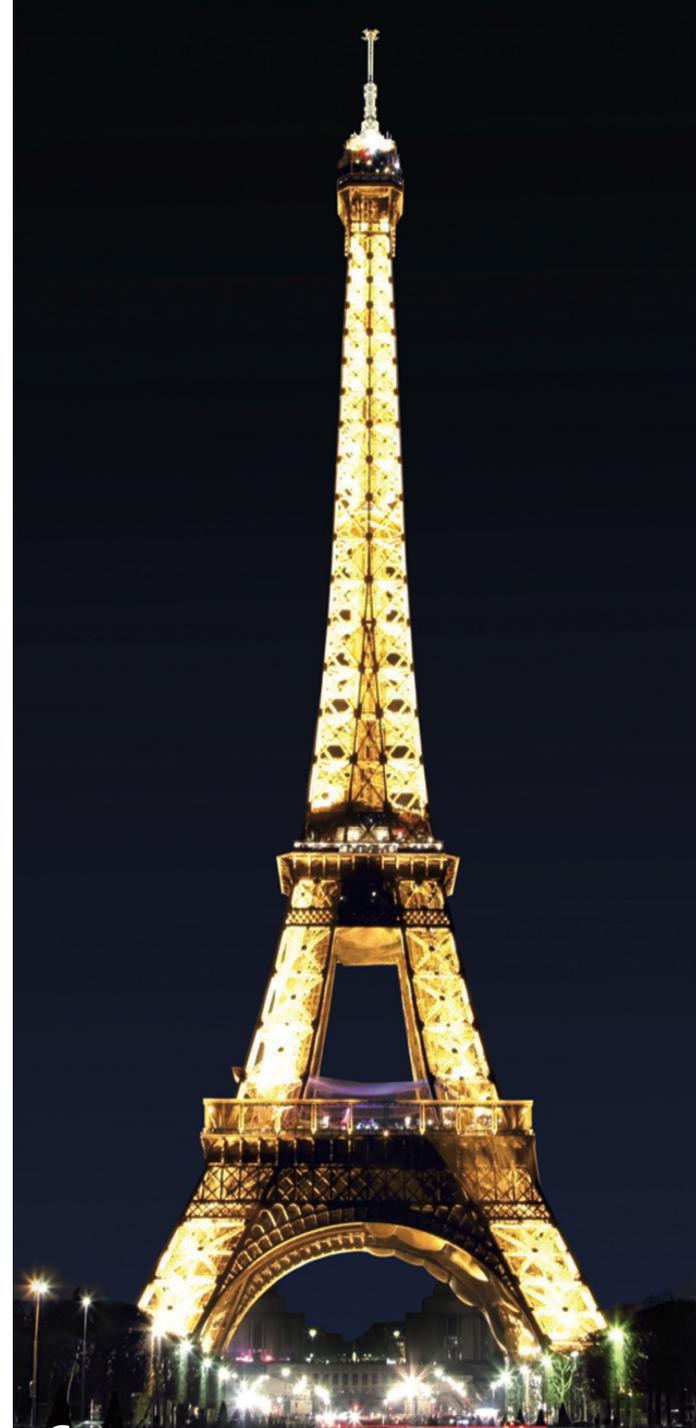
Traitement des patients rechuteurs et non-répondeurs

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/m²
- ✓ Pas de comorbidité
- ✓ Pas de traitement concomitant
- ✓ Pas de consommation d'alcool, tabac, drogues

2010

VHC G 1, naïve
ARN VHC= 5,7 log

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

Hb = 15,2 g/dl
Plq = 112000/mm³
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 + Ribavirine 1000 mg/j

M1: ARN VHC = 4,7 log

M3: ARN VHC = 4,1 log

NON REPONDEUSE (Réponse nulle)

CAS CLINIQUE 1



Rôle des facteurs de l'hôte pour prédire la réponse au traitement avec la trithérapie

CAS CLINIQUE 1

Mme B, 50 ans

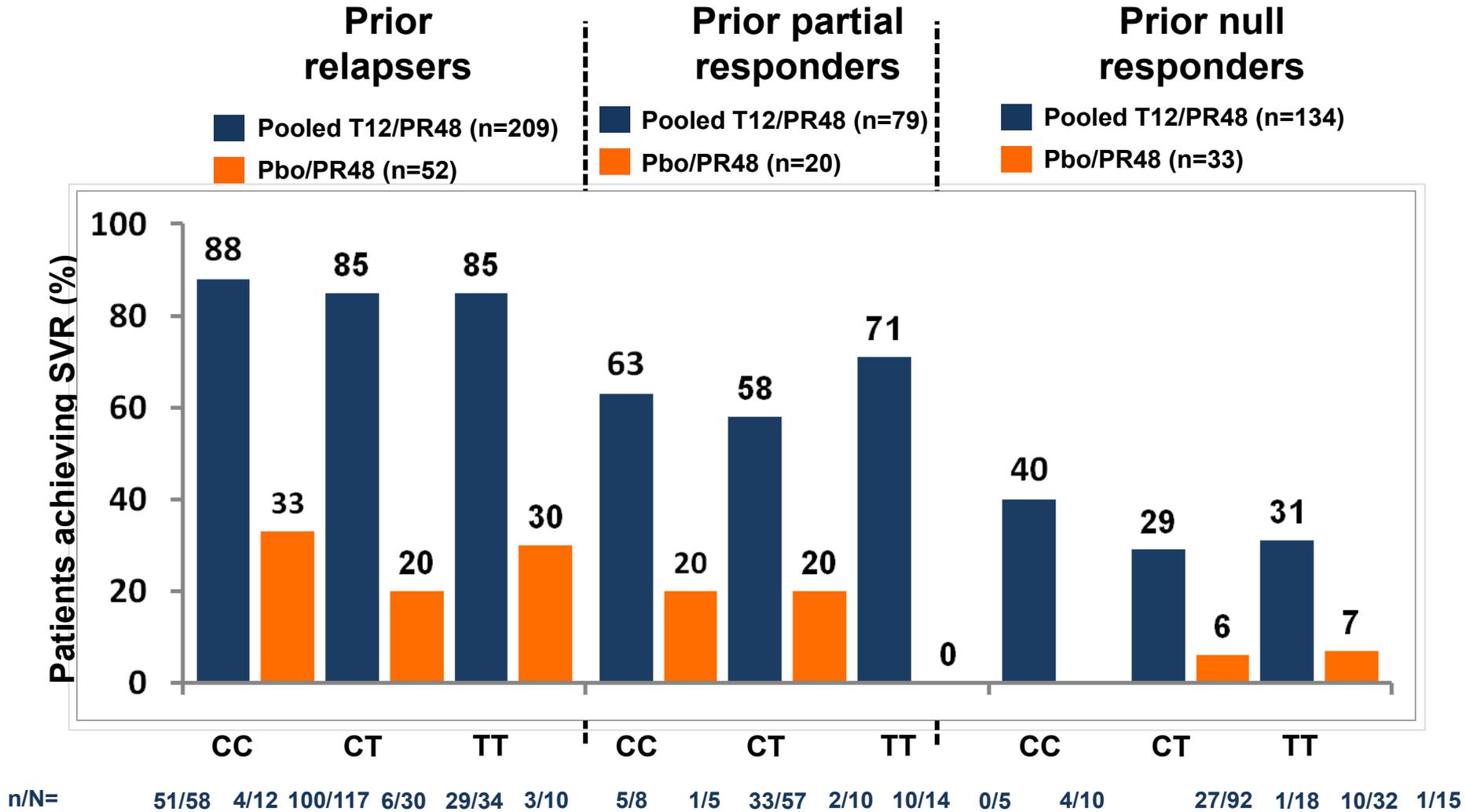
VHC G1

Non-répondeur PR

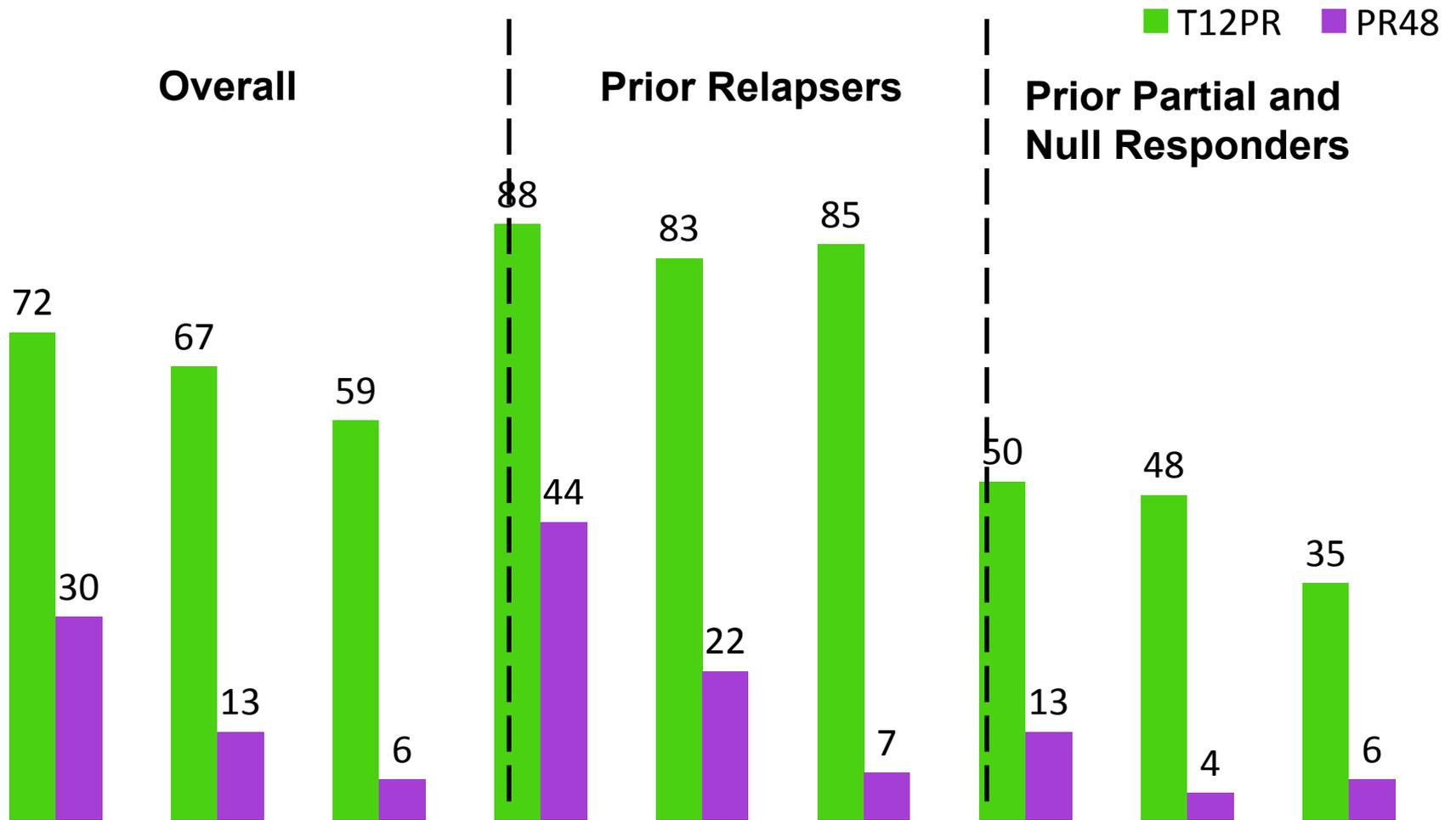
IL28B – C/T

HOMA IR = 4,2

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





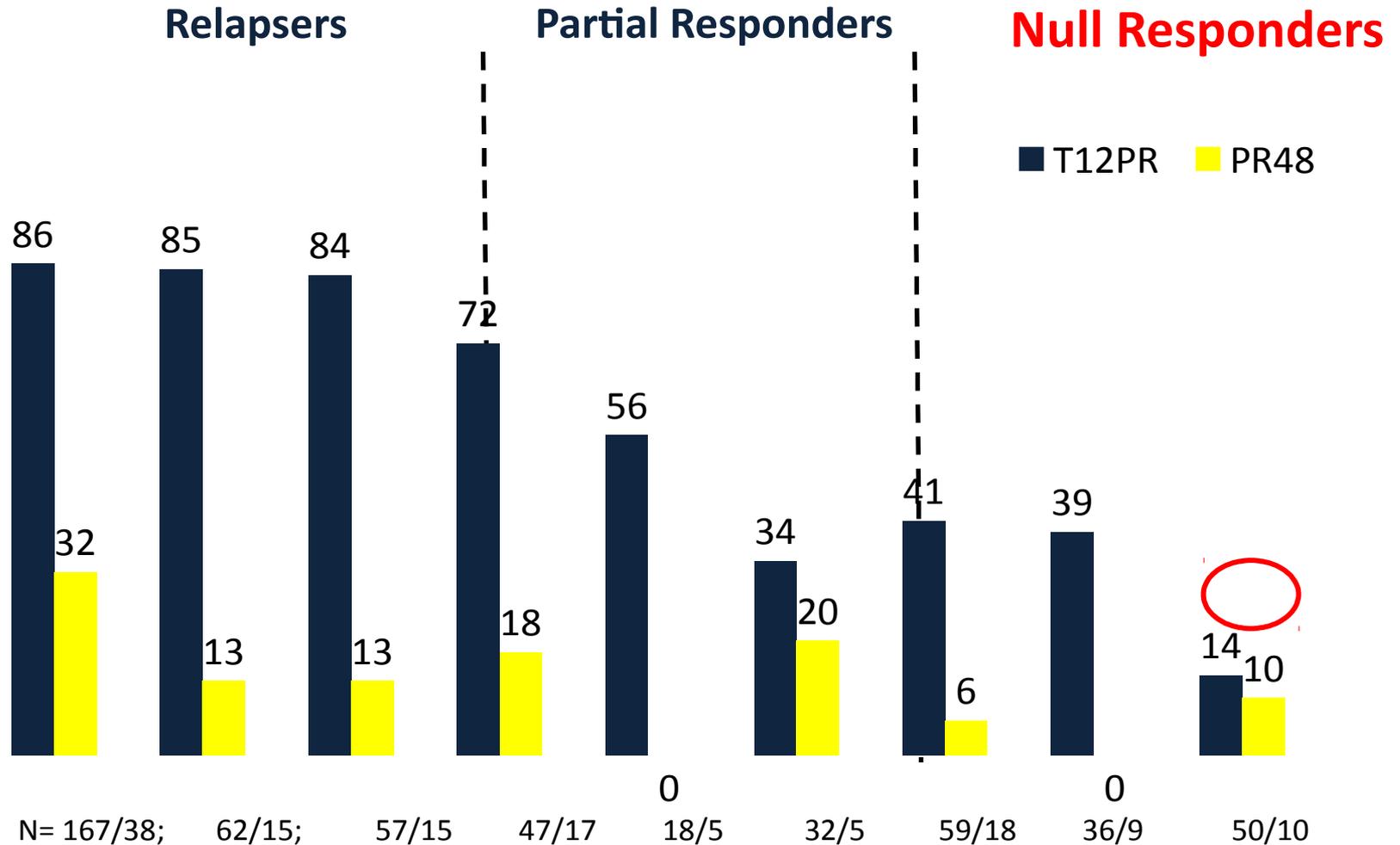
**Take
home message*

1

**Les facteurs de l'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

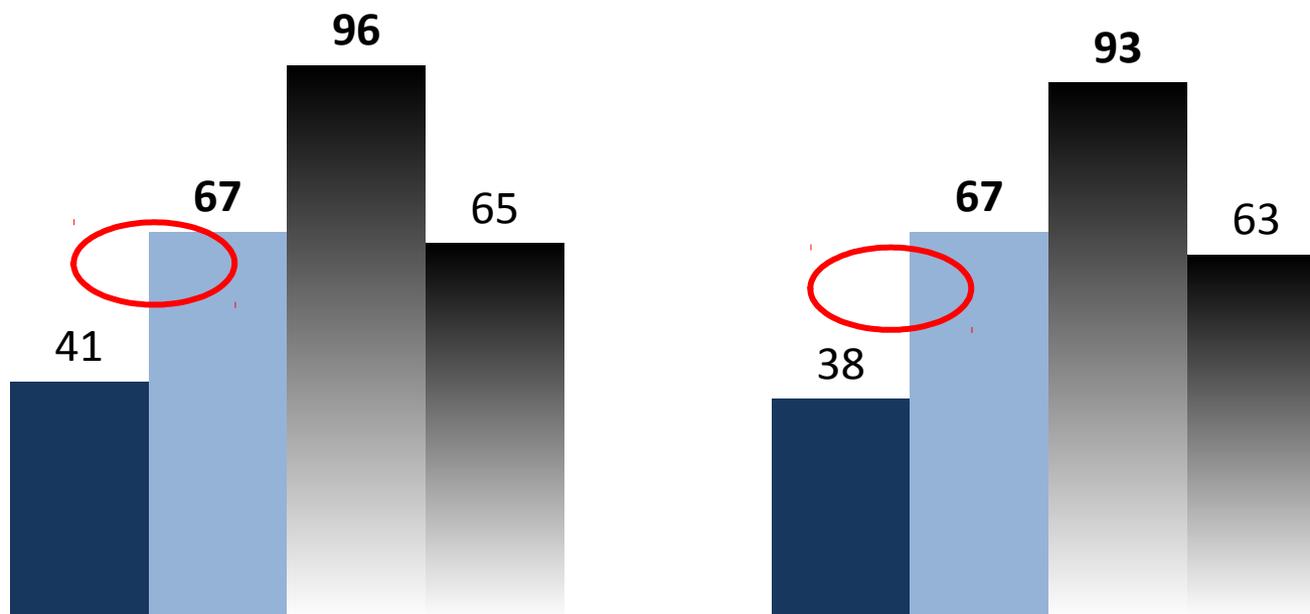
Subanalysis of REALIZE study



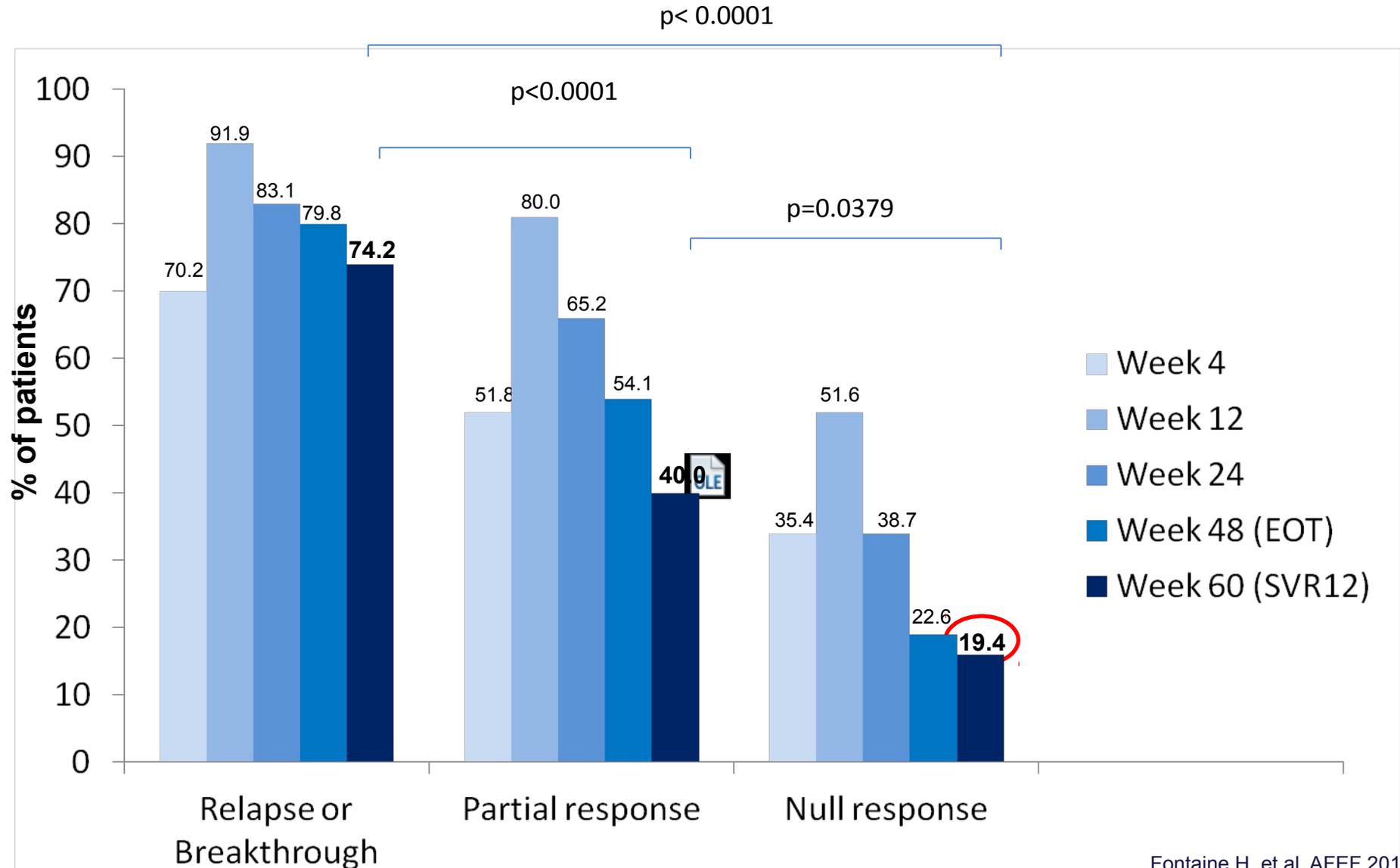
SVR rates with Boceprevir in G1 treatment experienced patients

PROVIDE study

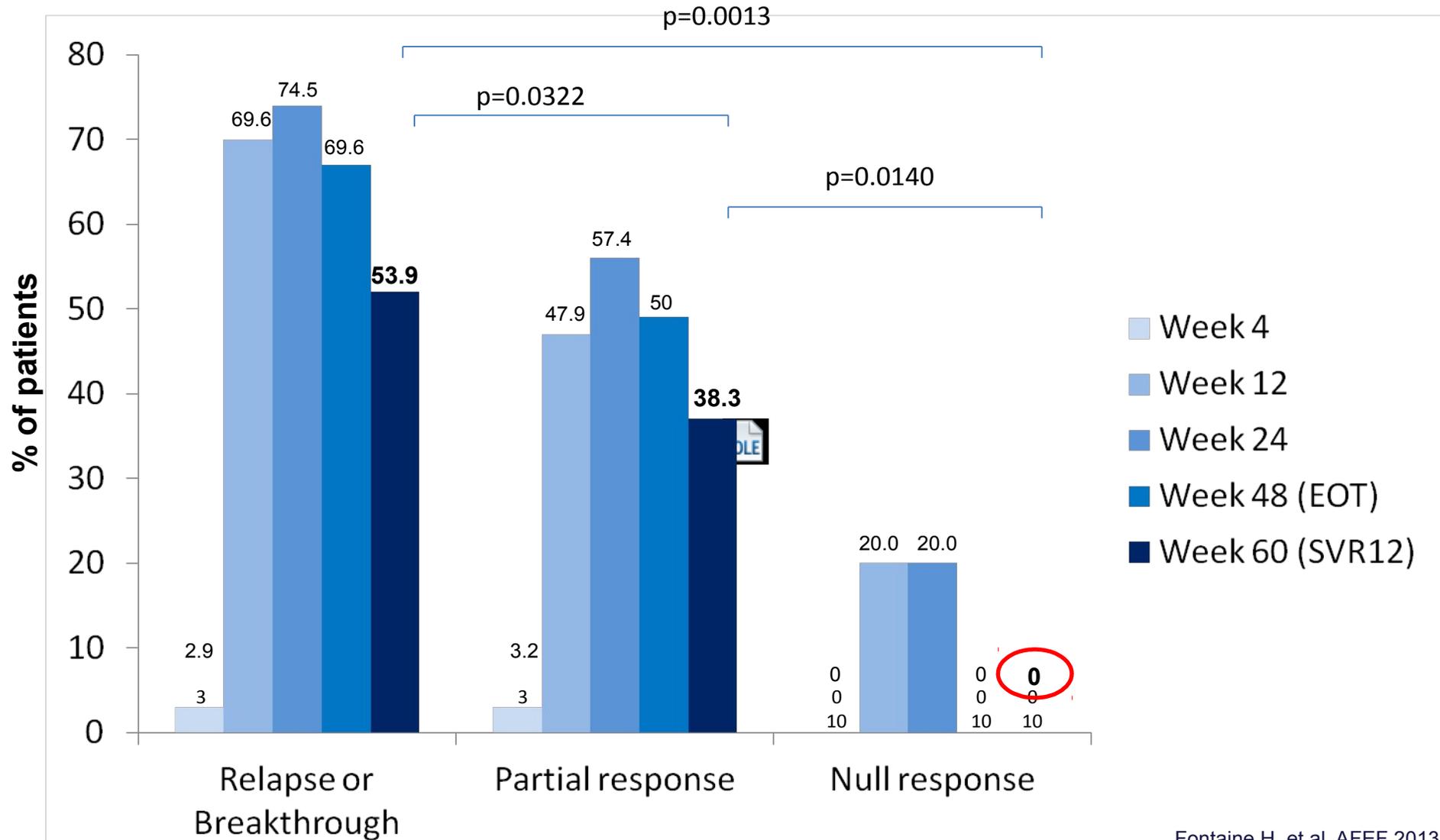
■ Null Responders ■ Partial responders ■ Relapsers ■ All (n) (%)



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



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



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 (%)	37 19 (51.4%) 10 (27.0%)	31 5 (16.1%) 9 (29.0%)
Albumin 35 g/L	N Complications, n (%) SVR12, n (%)	74 9 (12.2%) 27 (36.5%)	306 19 (6.2%) 168 (54.9%)

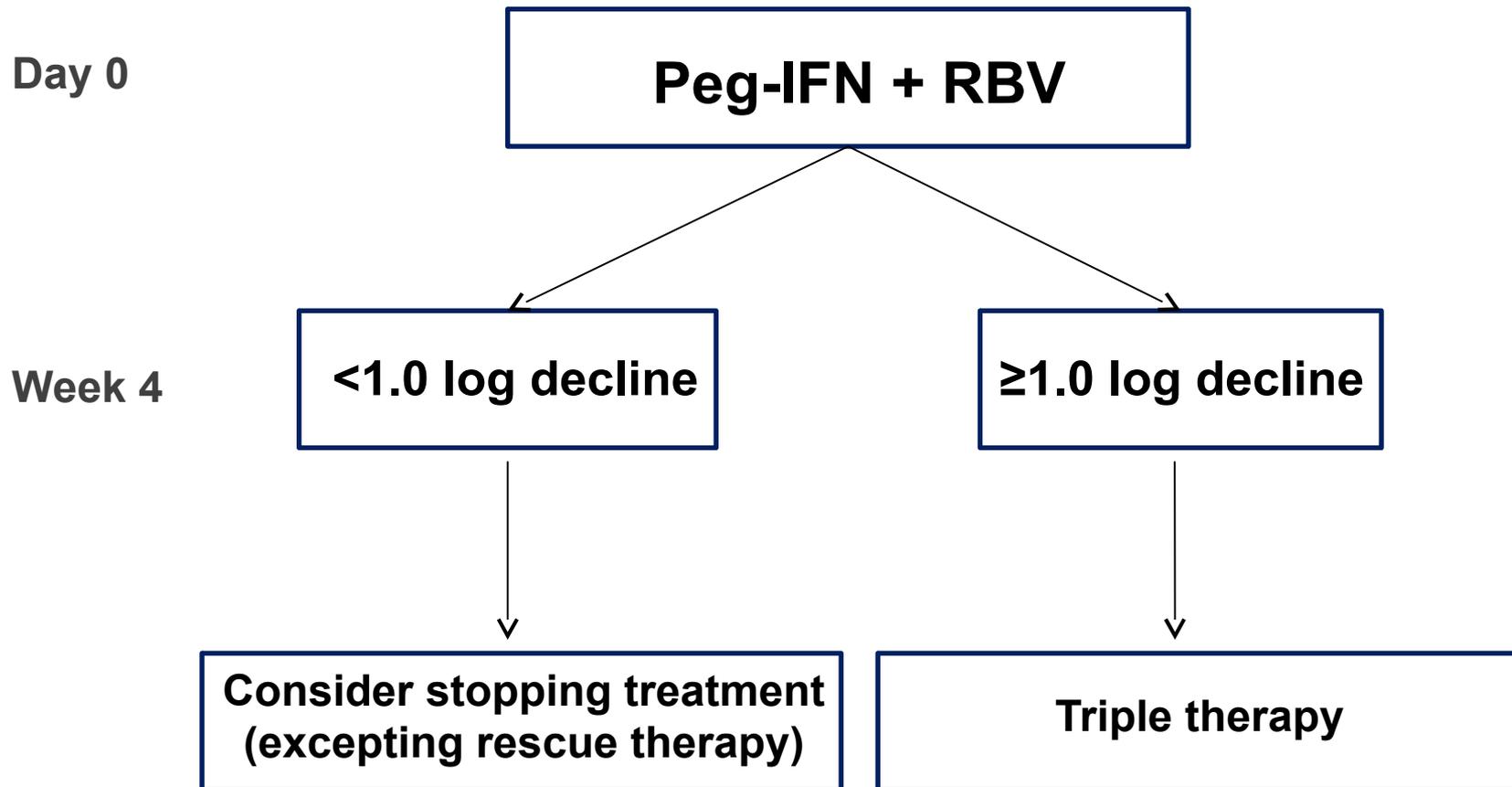
CAS CLINIQUE 1

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

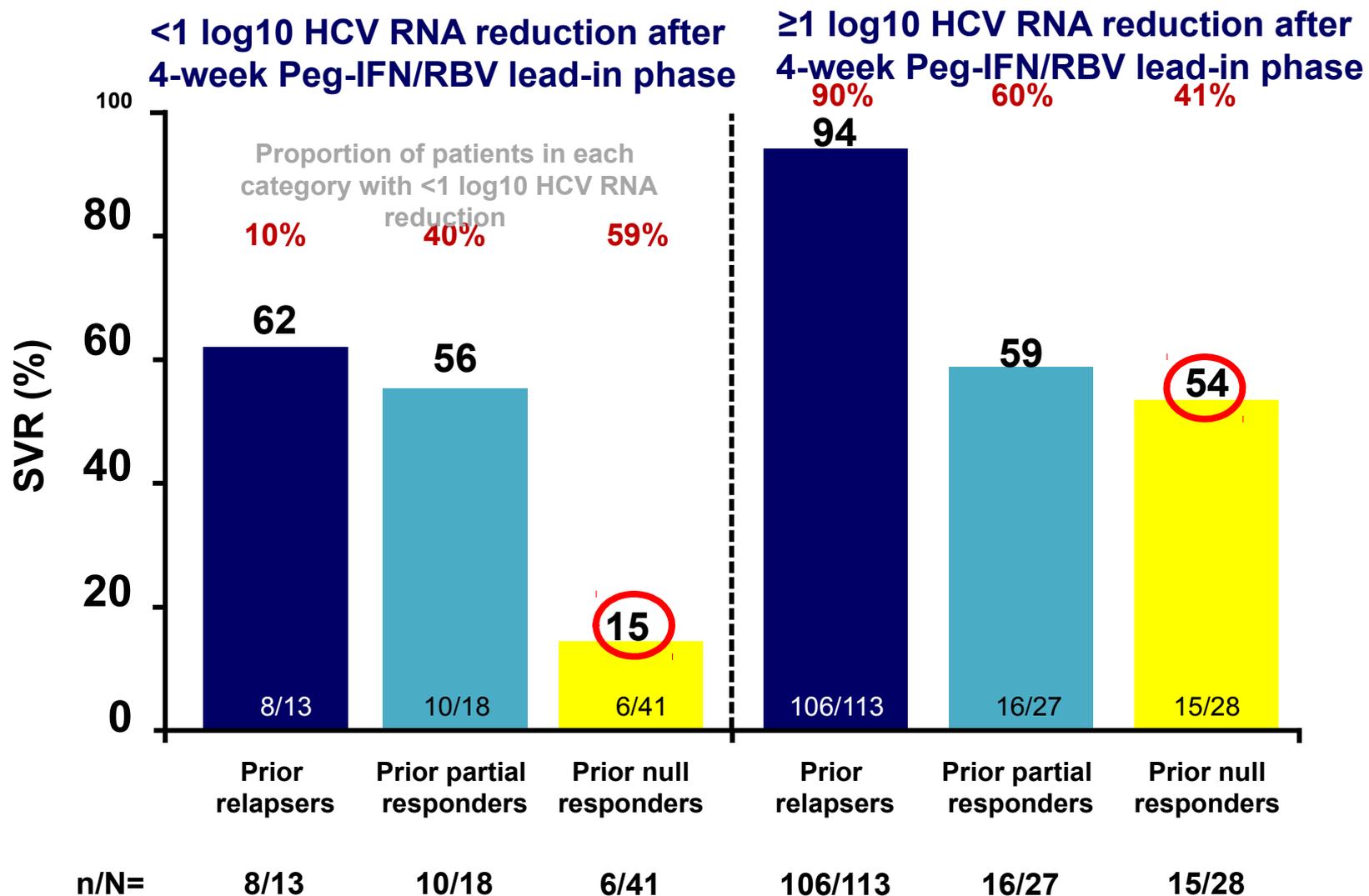


L'intérêt de la phase de Lead-In ?

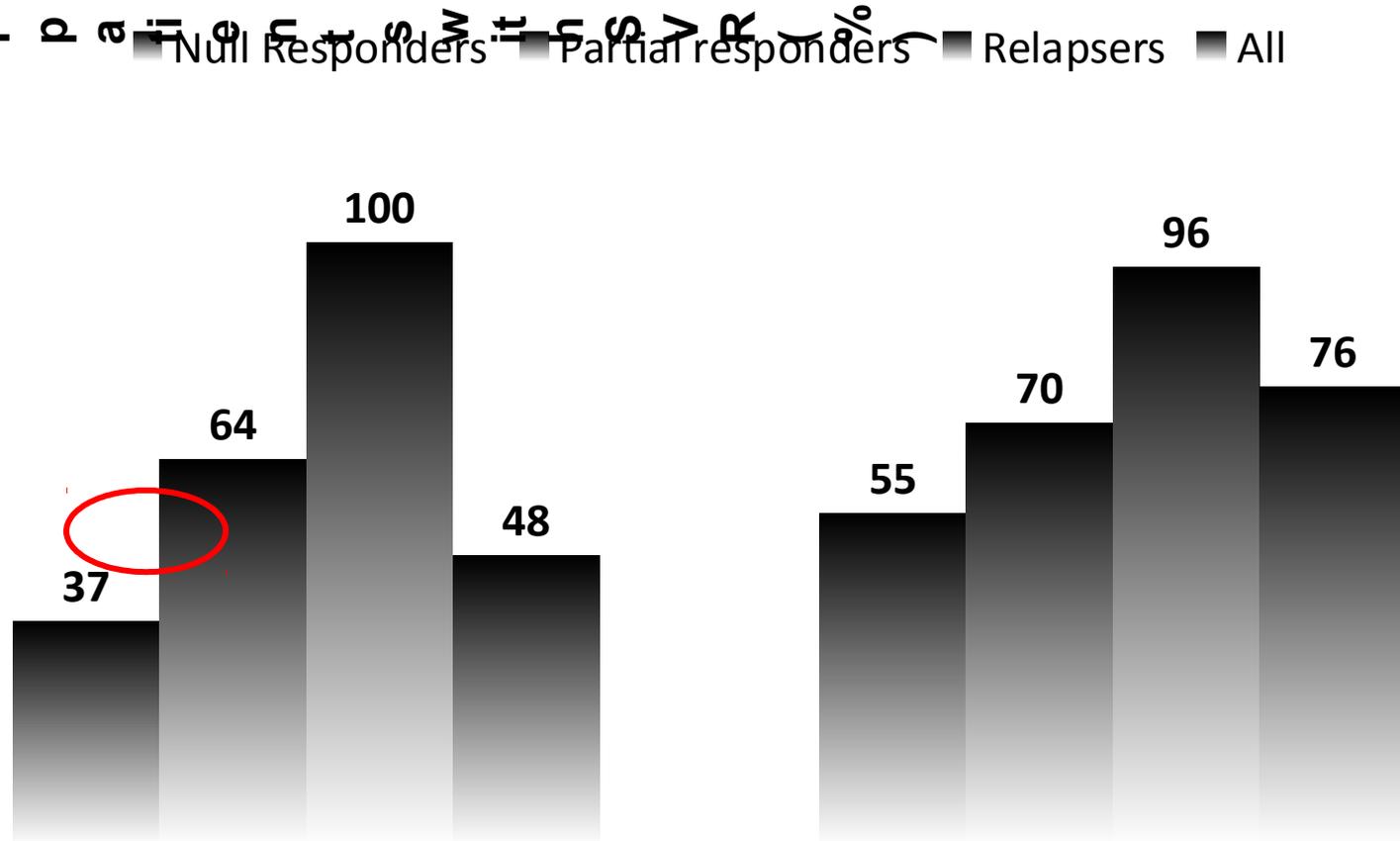
Recommandations pour les répondeurs nuls



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



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





**Take
home message*

2, 3

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

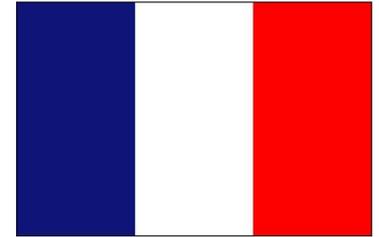
MAIS.....

- ✓ **La trithérapie avec IP de 1ère génération chez les répondeur nuls n'est pas la solution idéale (15% SVR F4 et 40% F3) ; à proposer si rien d'autre disponible.....**

- ✓ 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.

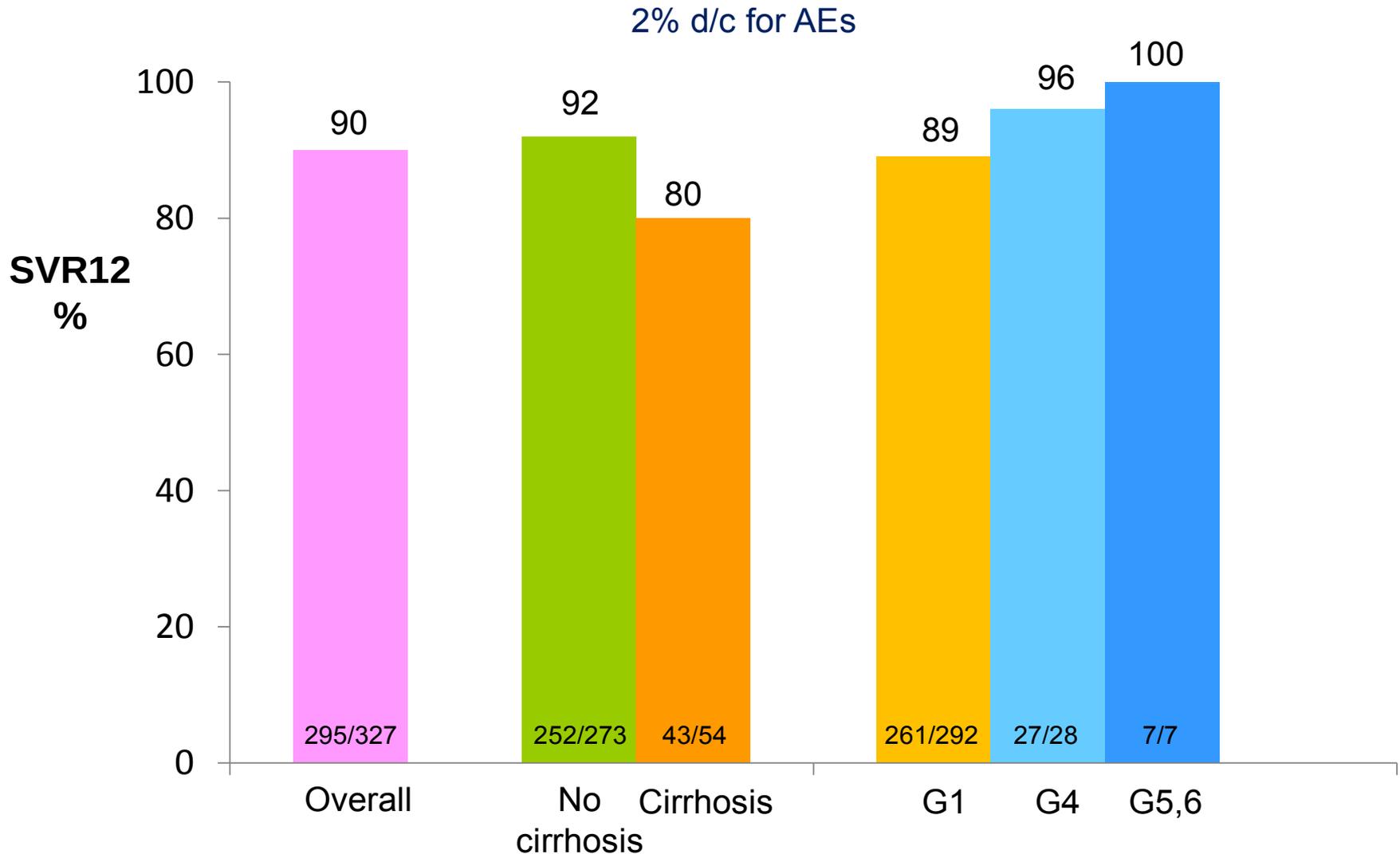


ATU DE COHORTE SOFOSBUVIR

SOF + PR 12 semaines (G1 naïfs)

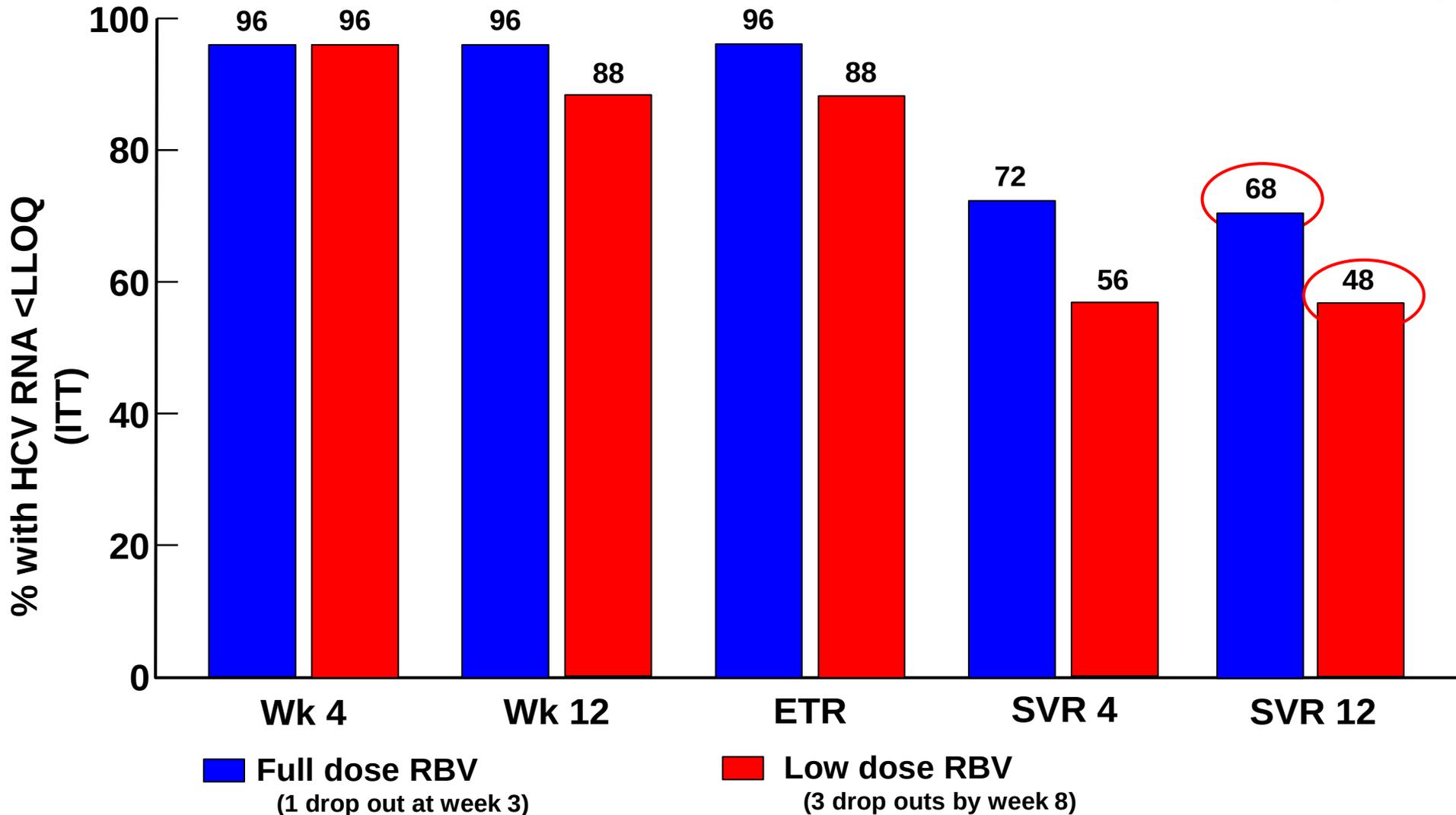
Sofosbuvir (Nucleotide) 400 mg QD + PEG IFN/RBV

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



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

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



CAS CLINIQUE 1



REPONDEURS NULS?

SANS INTERFERON?

Femme, 50 ans

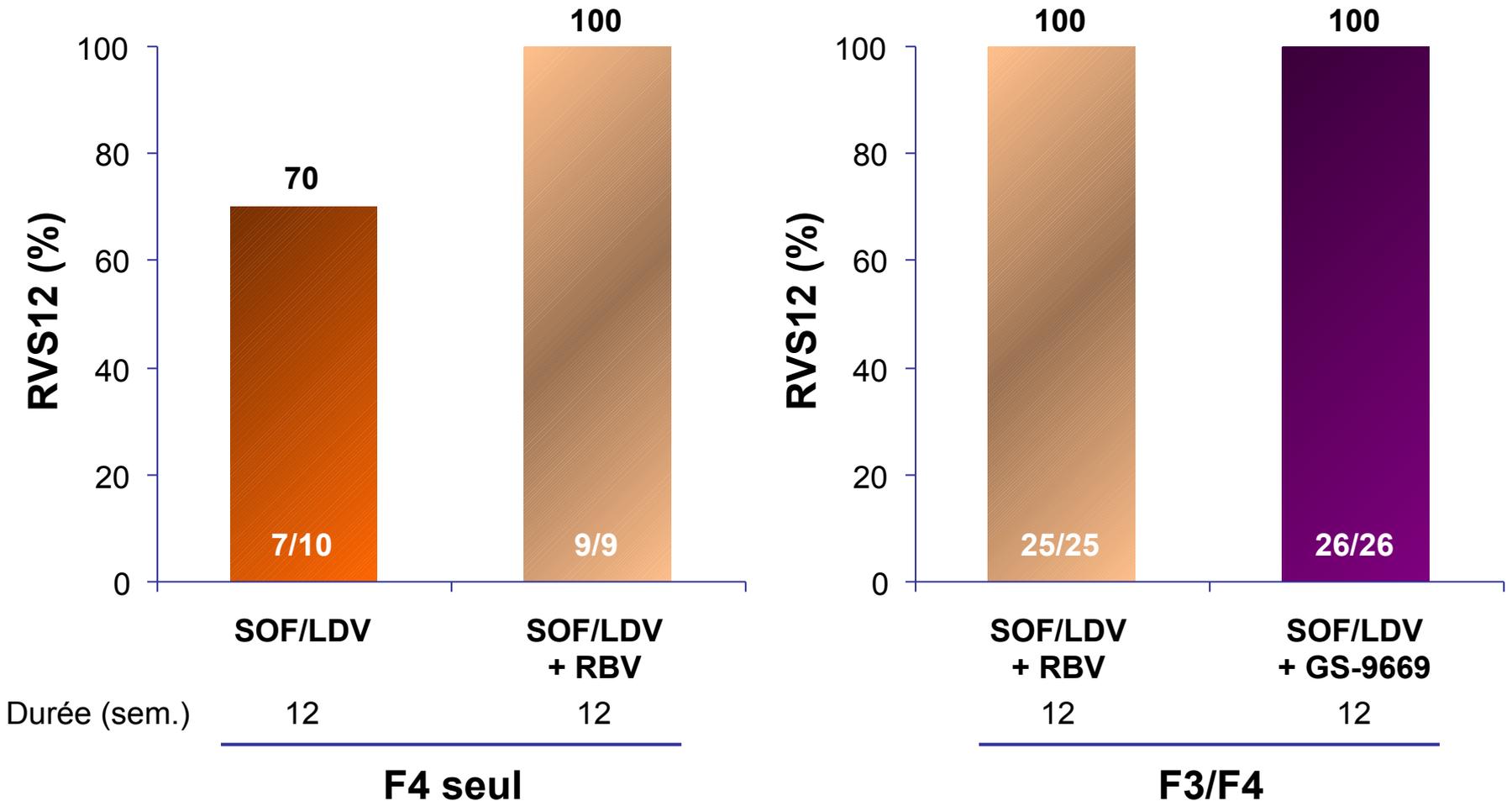
G1b

Cirrhose compensée Child A5

Répondeur nul à la bithérapie

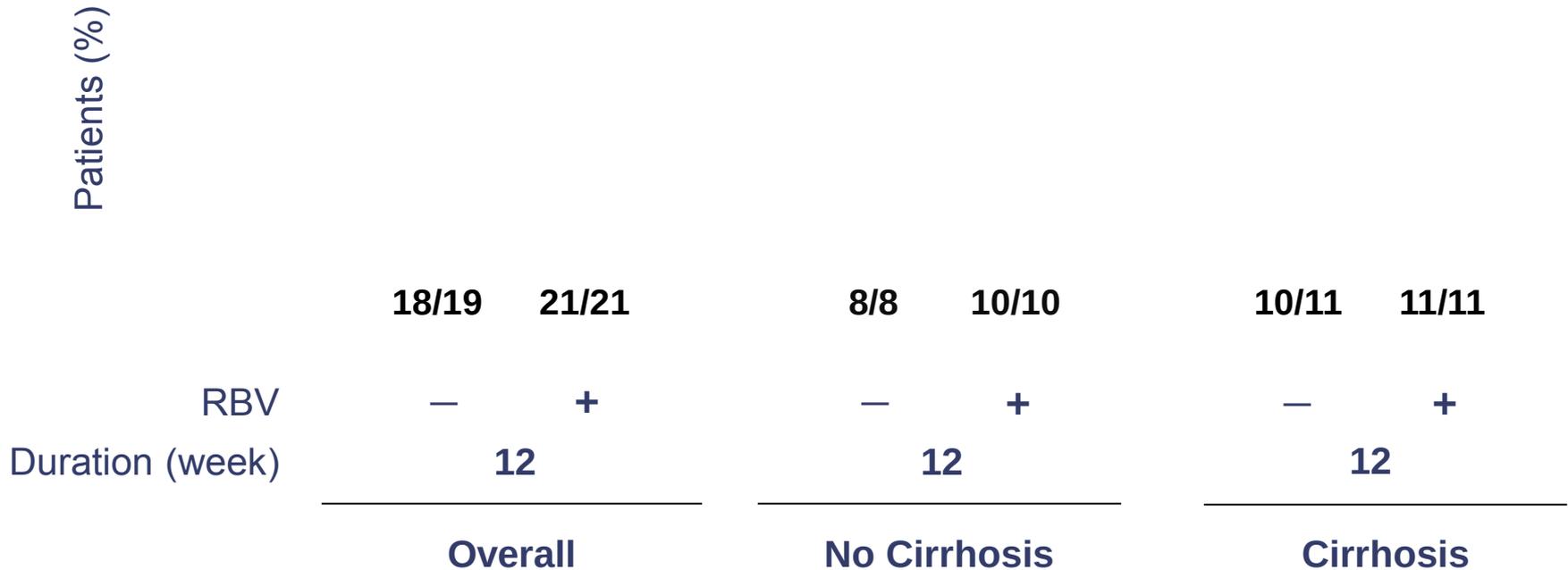
Etude ELECTRON : sofosbuvir (SOF)/ledipasvir (LDV) ± ribavirine chez les patients G1

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



Ledipasvir + Sofosbuvir ± RBV

LONESTAR: Genotype 1, Protease Inhibitor Failures

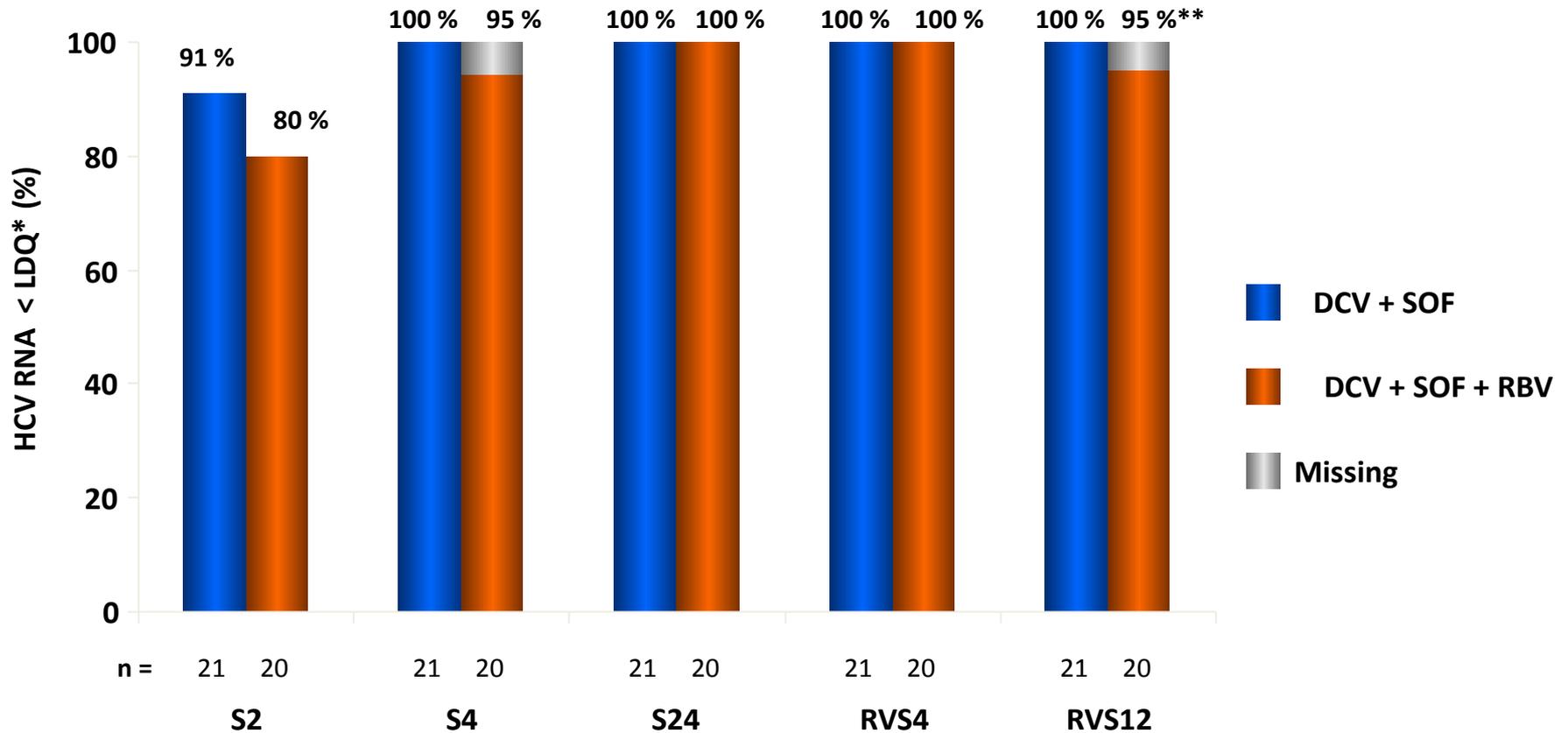


ATU NOMINATIF DACLATASVIR

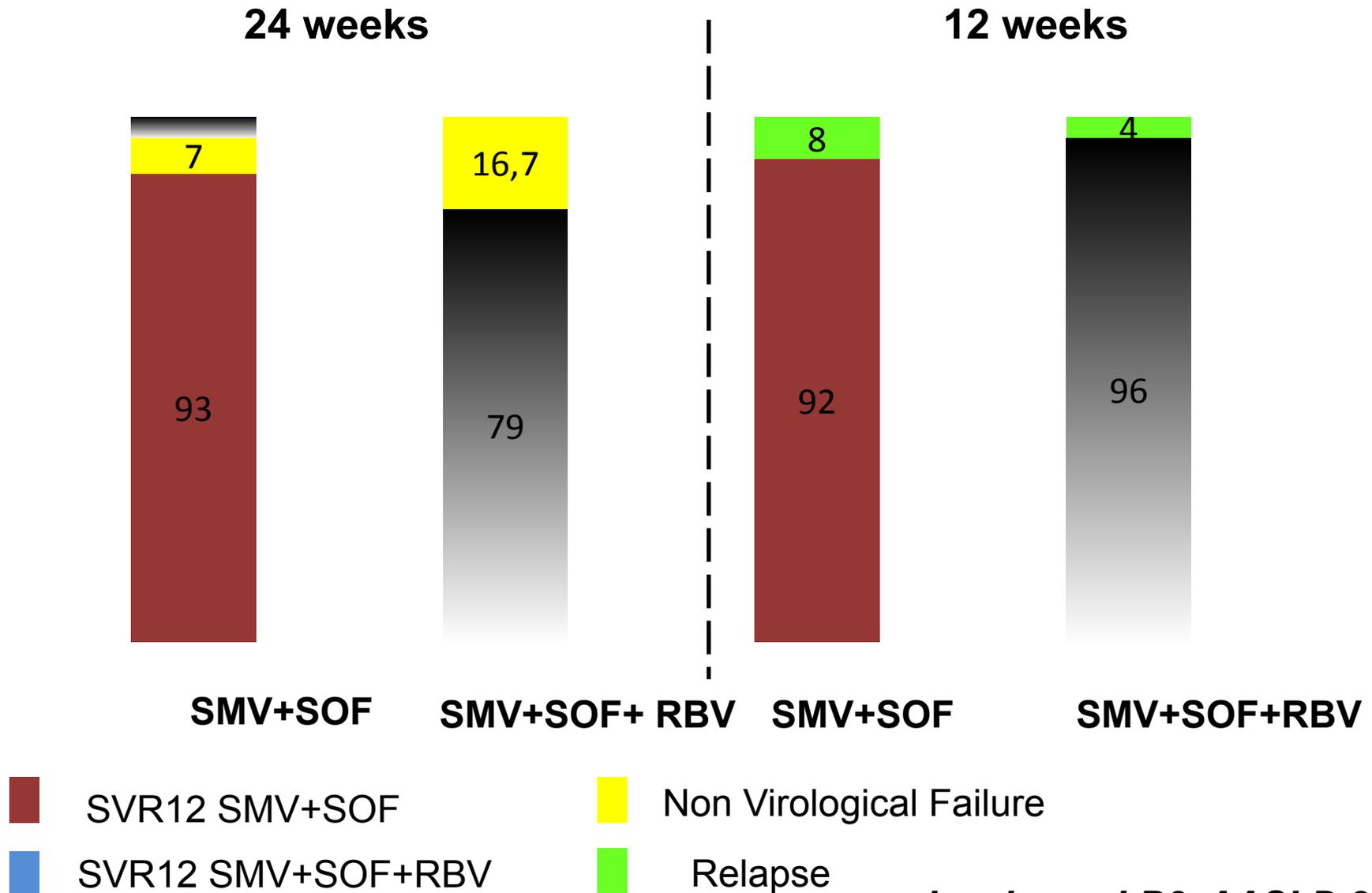
CHMP, 22 novembre 2013

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.

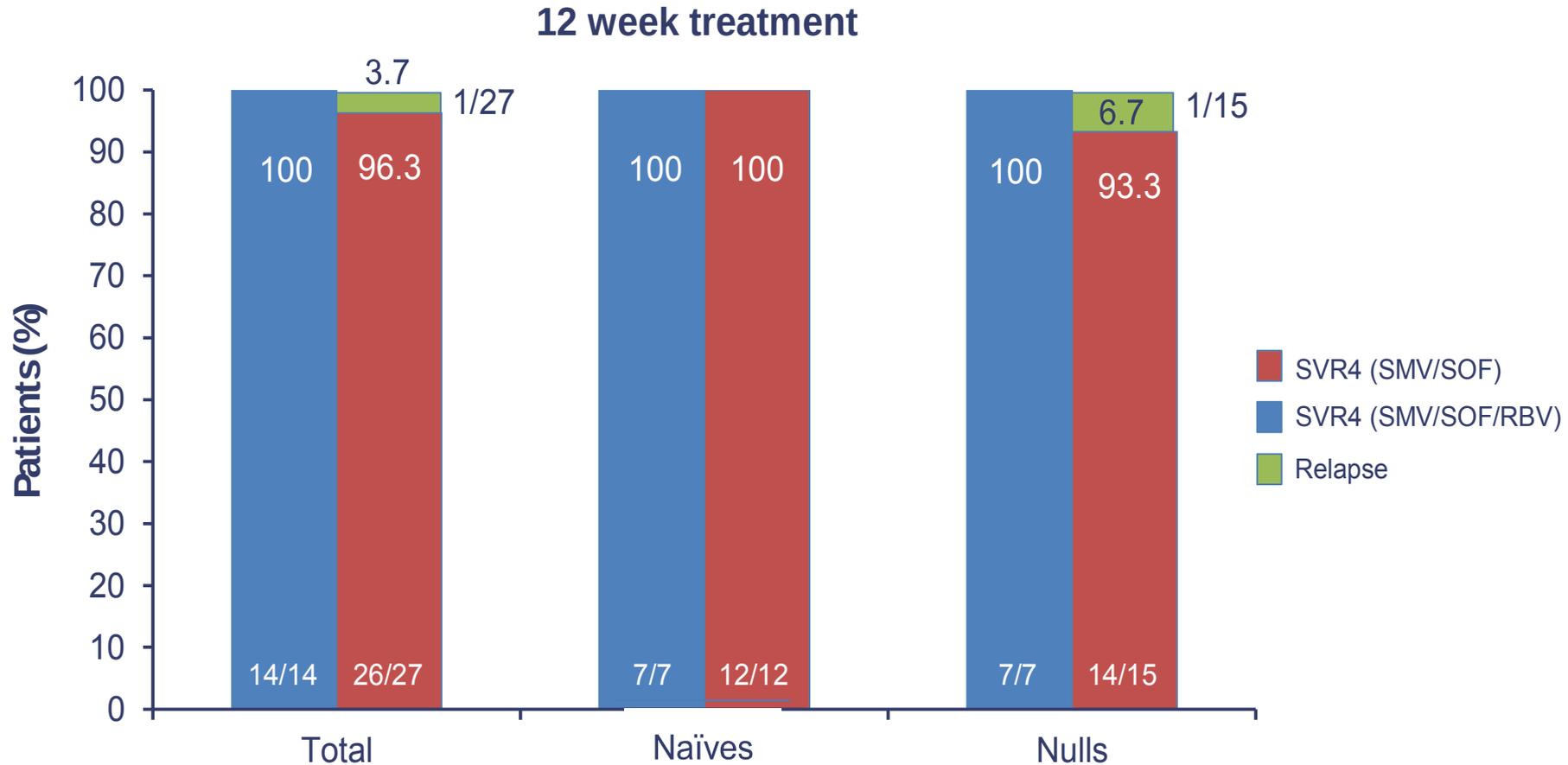
Sofosbuvir + Daclatasvir in G1 PI failures without cirrhosis



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



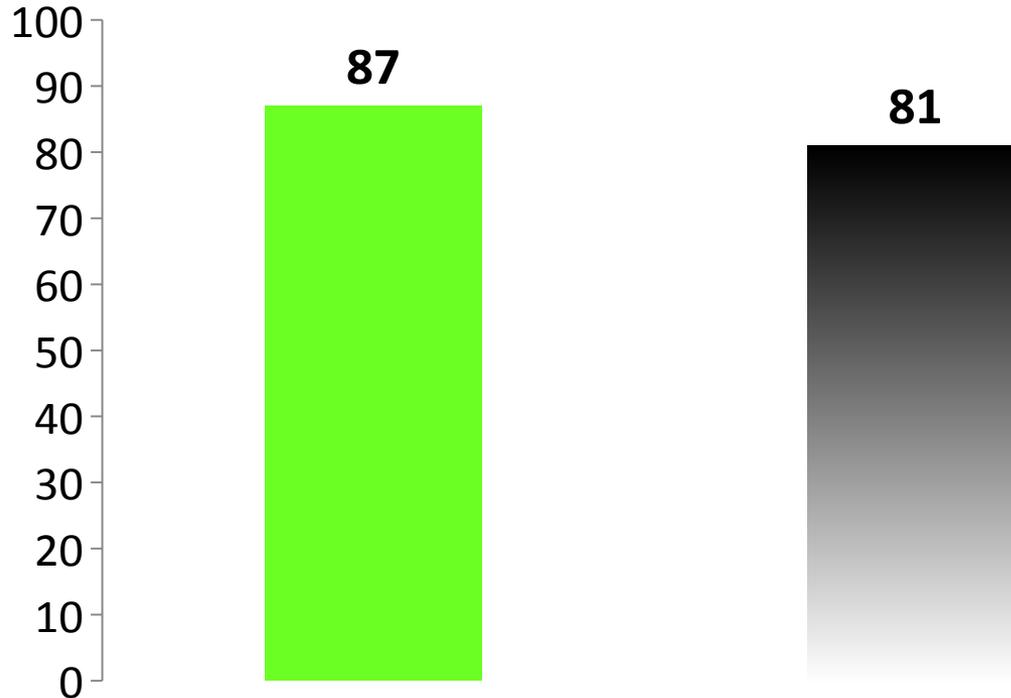
Cohort 2: Naïve and prior null responders (F3-4): Interim analysis, SVR4



Daclatasvir + Asunaprevir

Open Label, Phase III, 24 W, Japan

Proportion of Patients with SVR, %





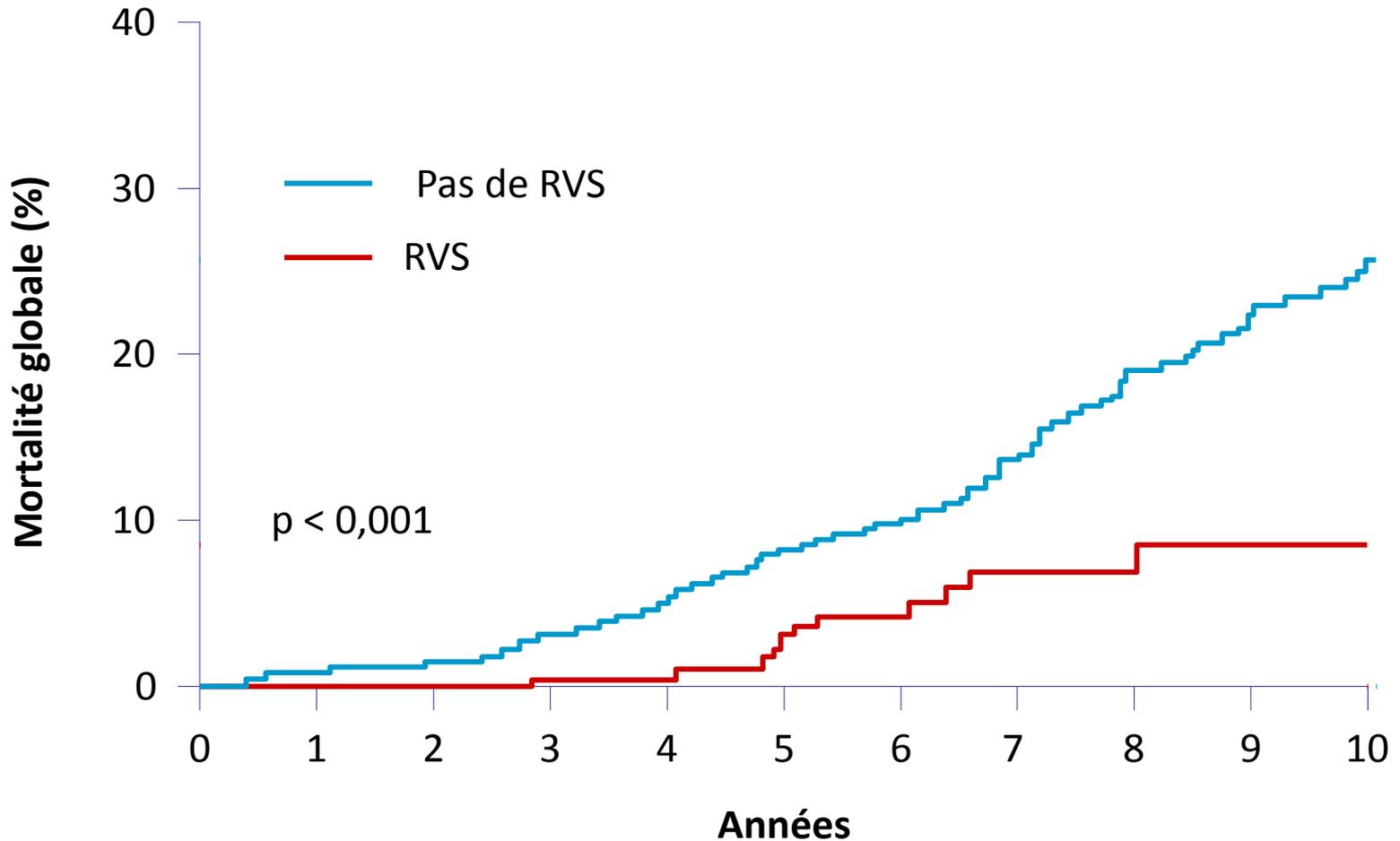
**Take home message*

4

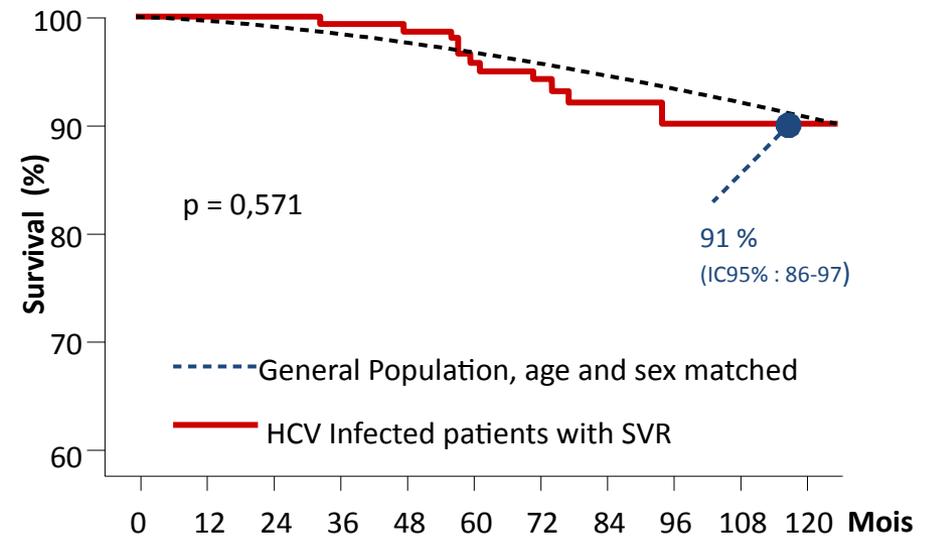
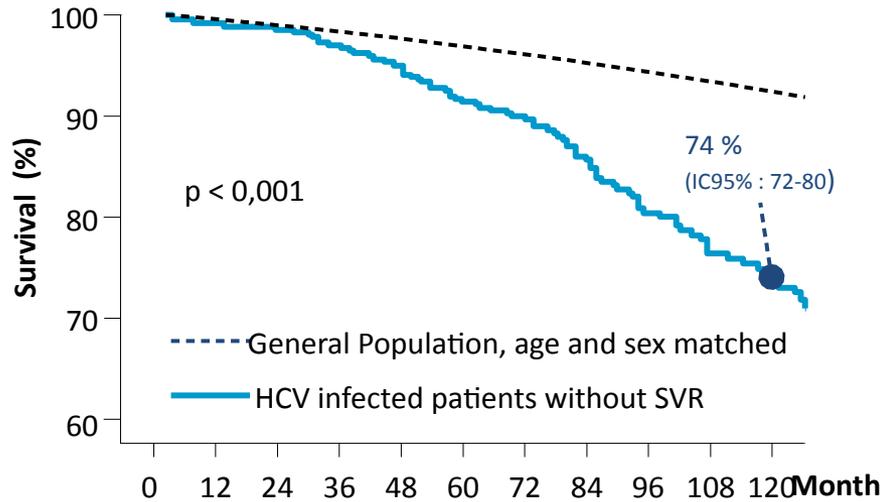
IFN-FREE THERAPEUTIC OPTIONS POUR G1 EXPERIENCED PATIENTS

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

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 serene and captures a moment of natural movement.

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 ± 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 /mm³
- 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

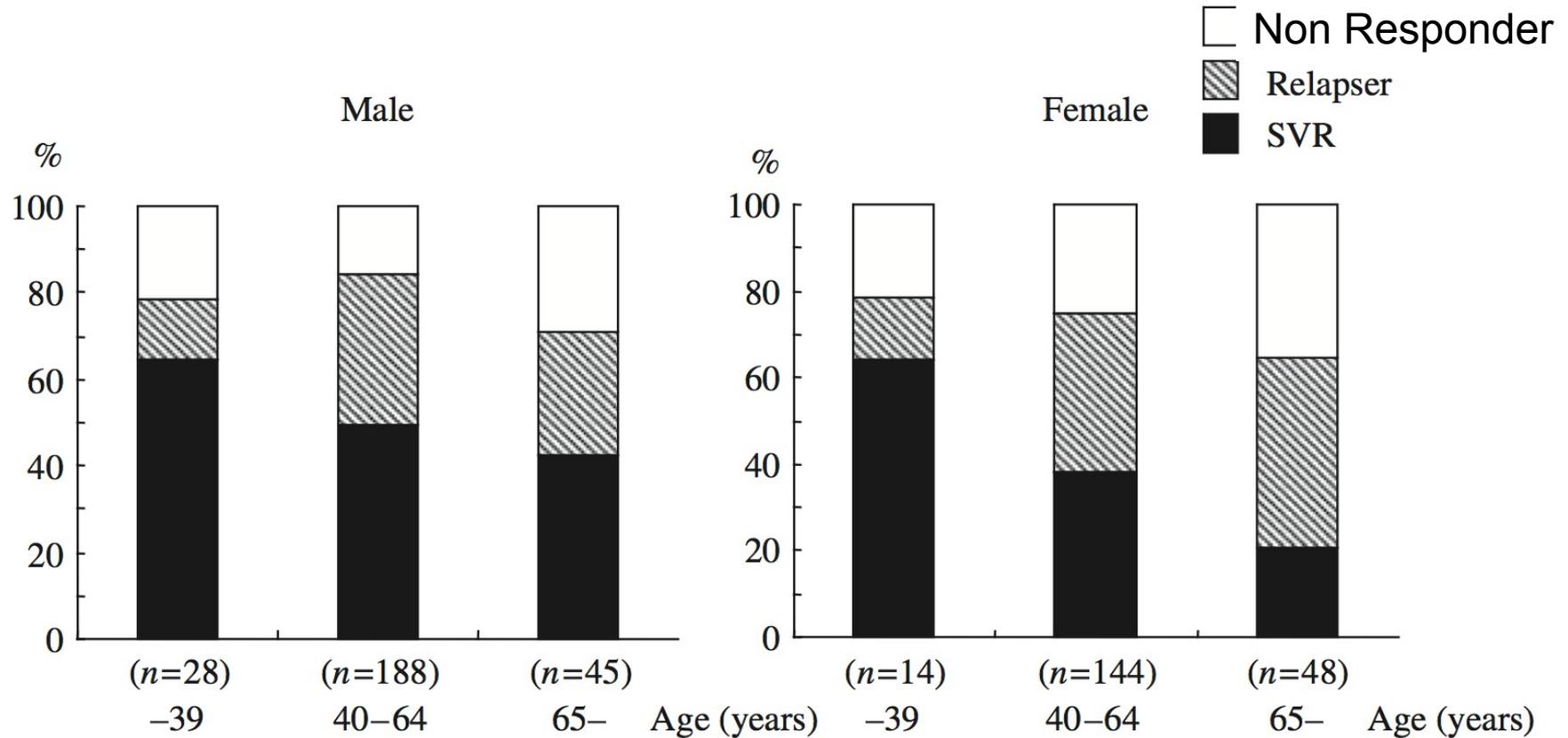
- Progression plus lente de la fibrose
- Plus faible prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus fort taux de réponse virologique soutenue (RVS)

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

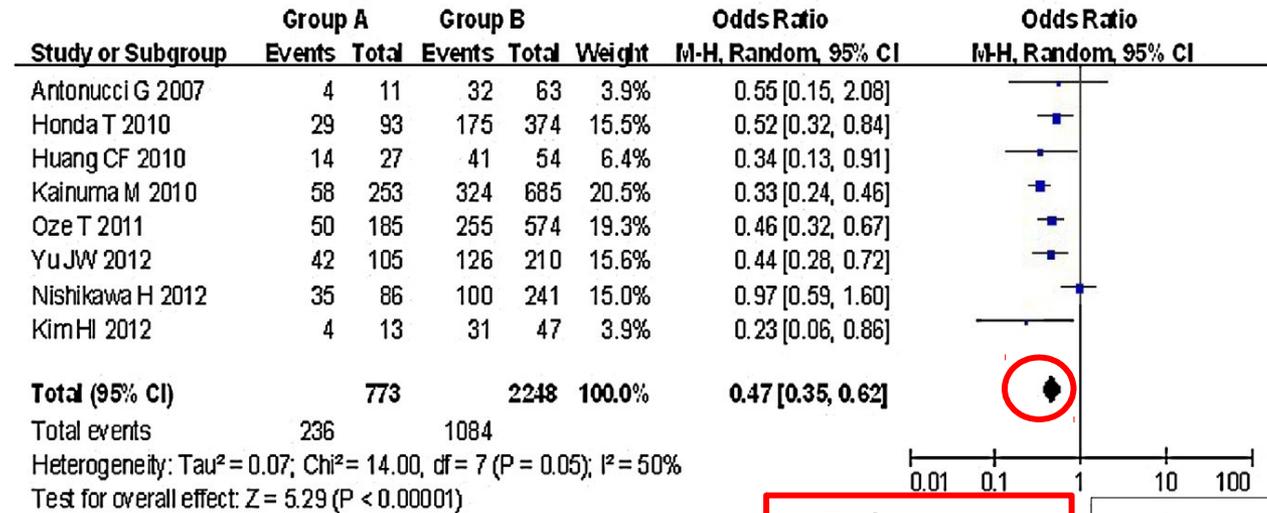


ITT analysis
Sustained Virological Response (SVR) à une bithérapie selon l'âge et le sexe d'une cohorte de patients japonais ayant un hépatite C de génotype

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.

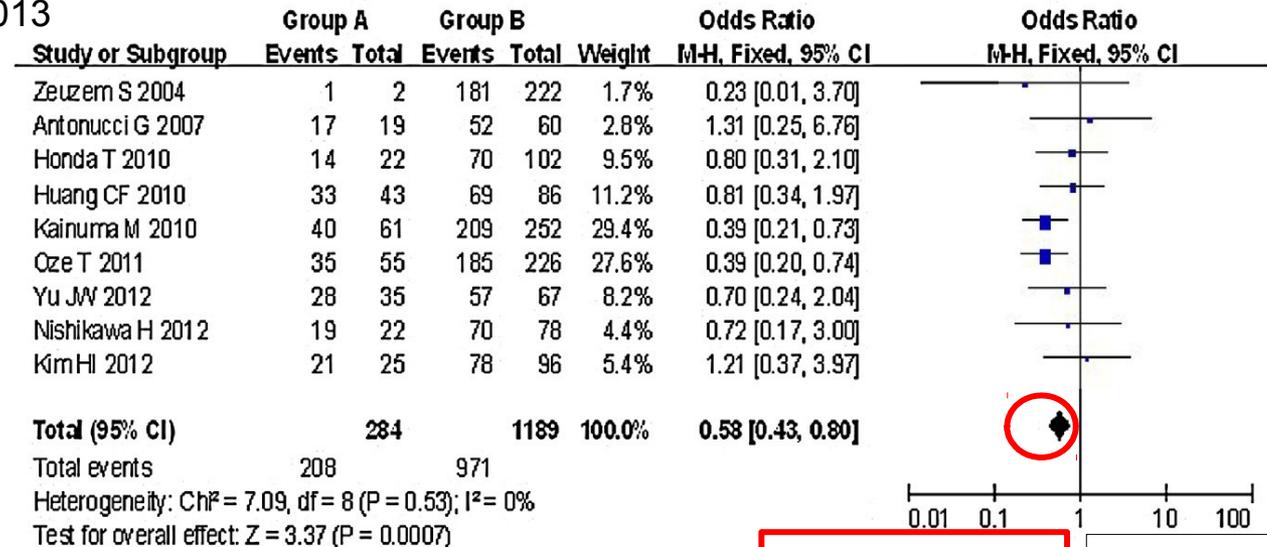
a. SVR of CHC with genotype 1/4 by intention-to-treat (ITT)



En faveur des patients <65ans

En faveur des patients >65ans

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

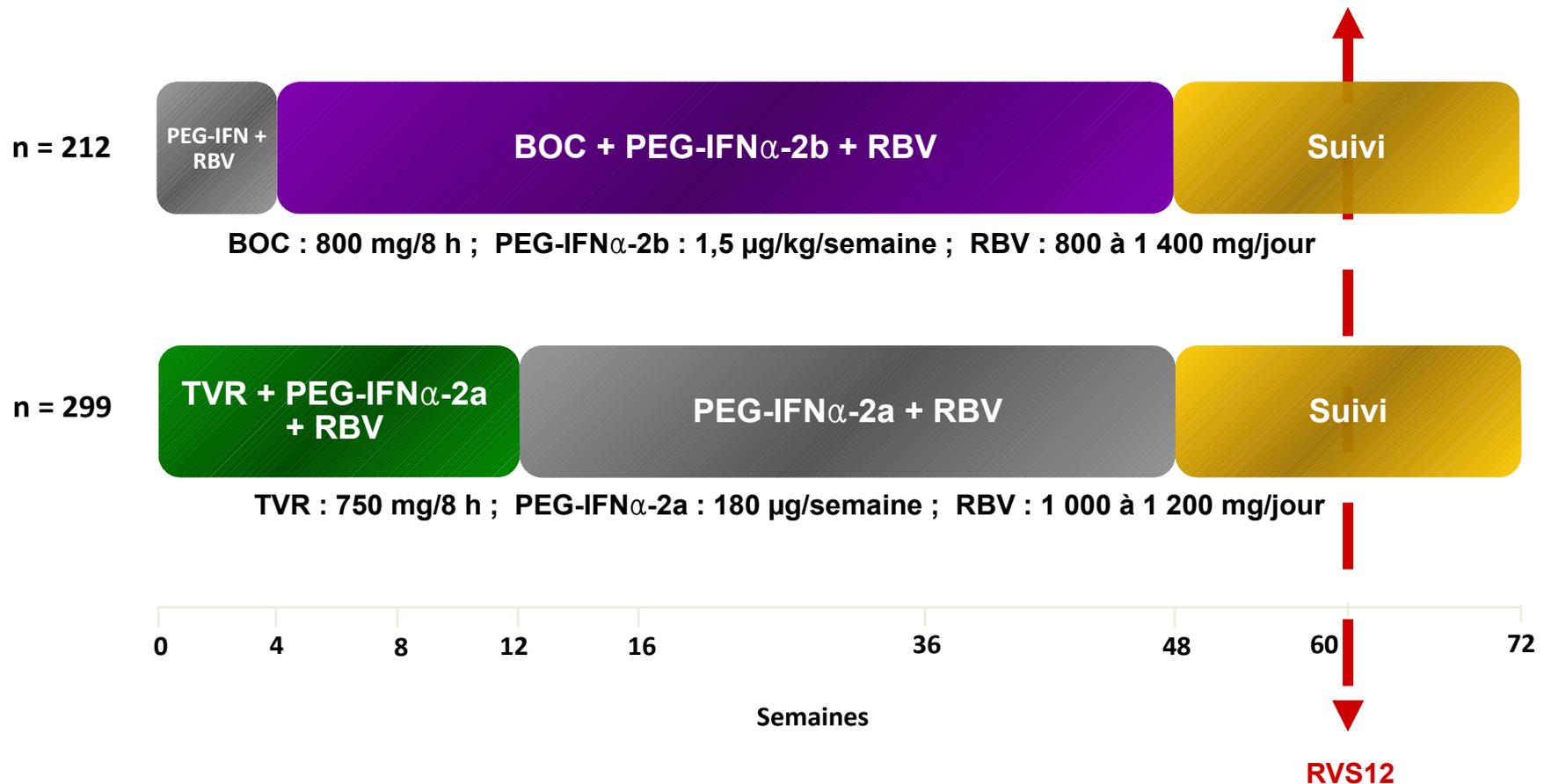


En faveur des patients <65ans

En faveur des patients >65ans

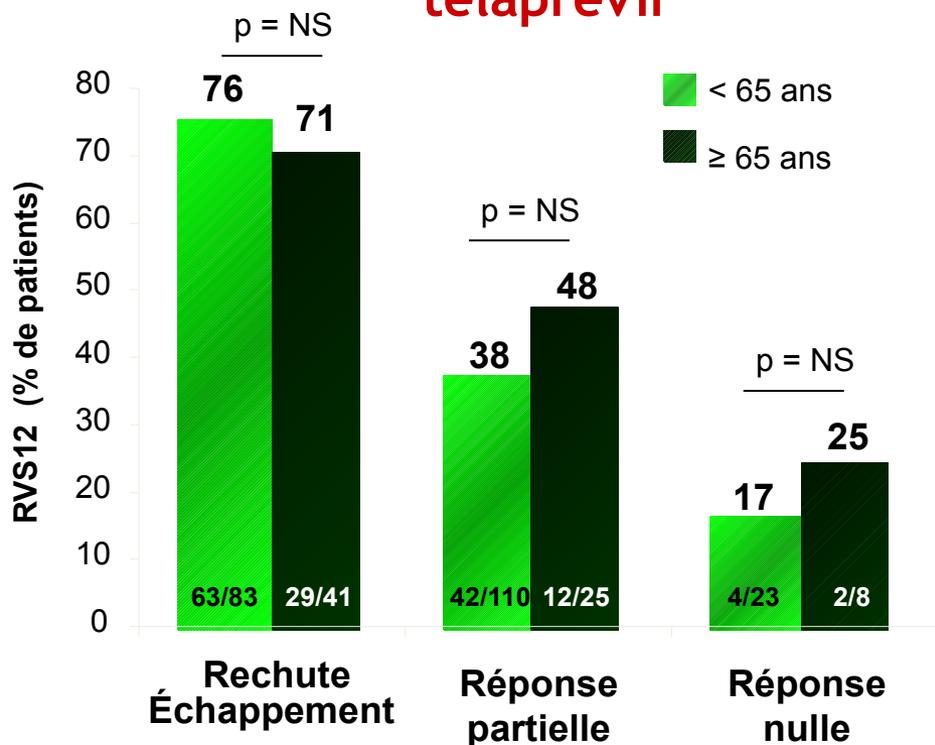
Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (1)

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

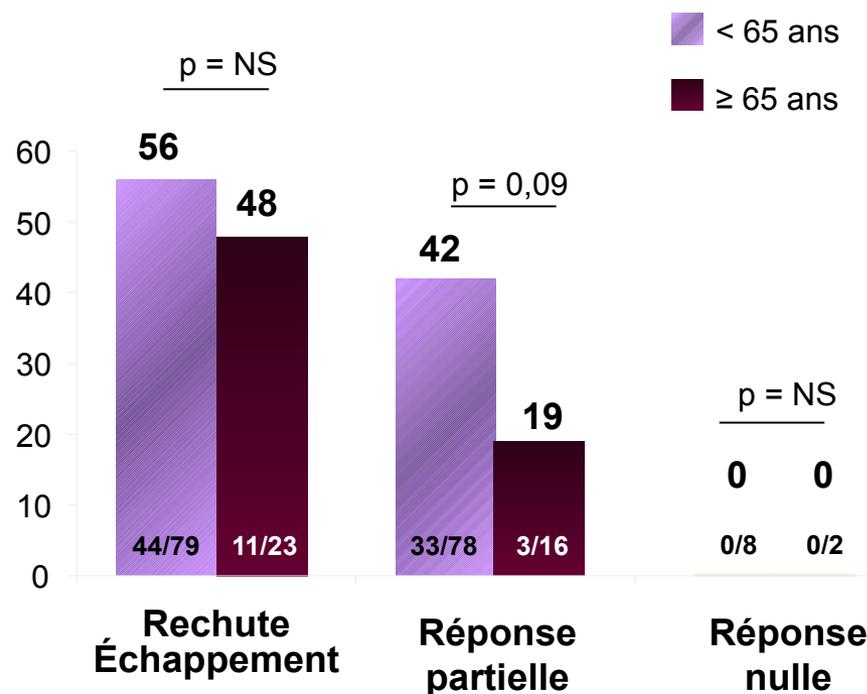


Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (2)

RVS12 telaprevir



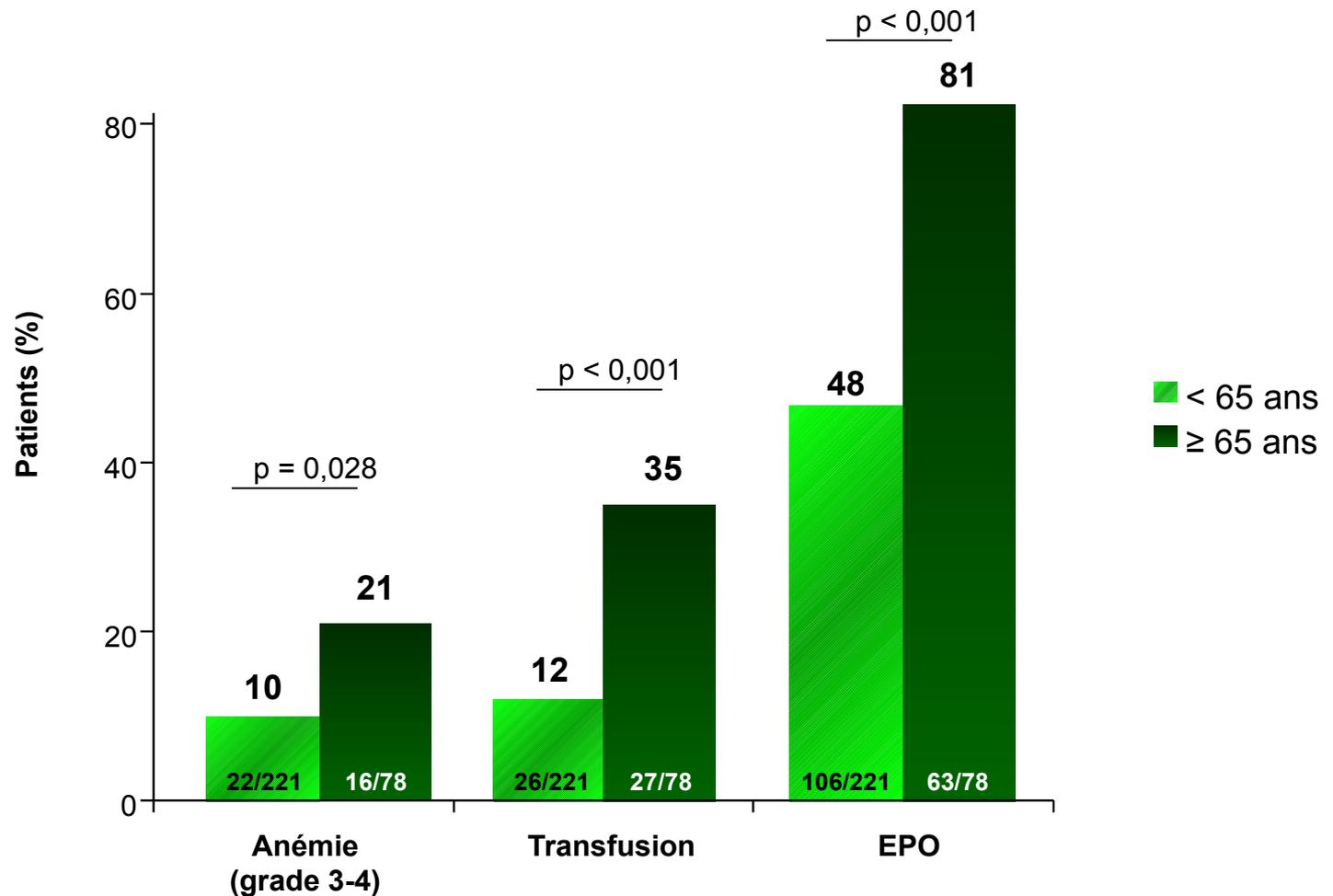
RVS12 boceprevir



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

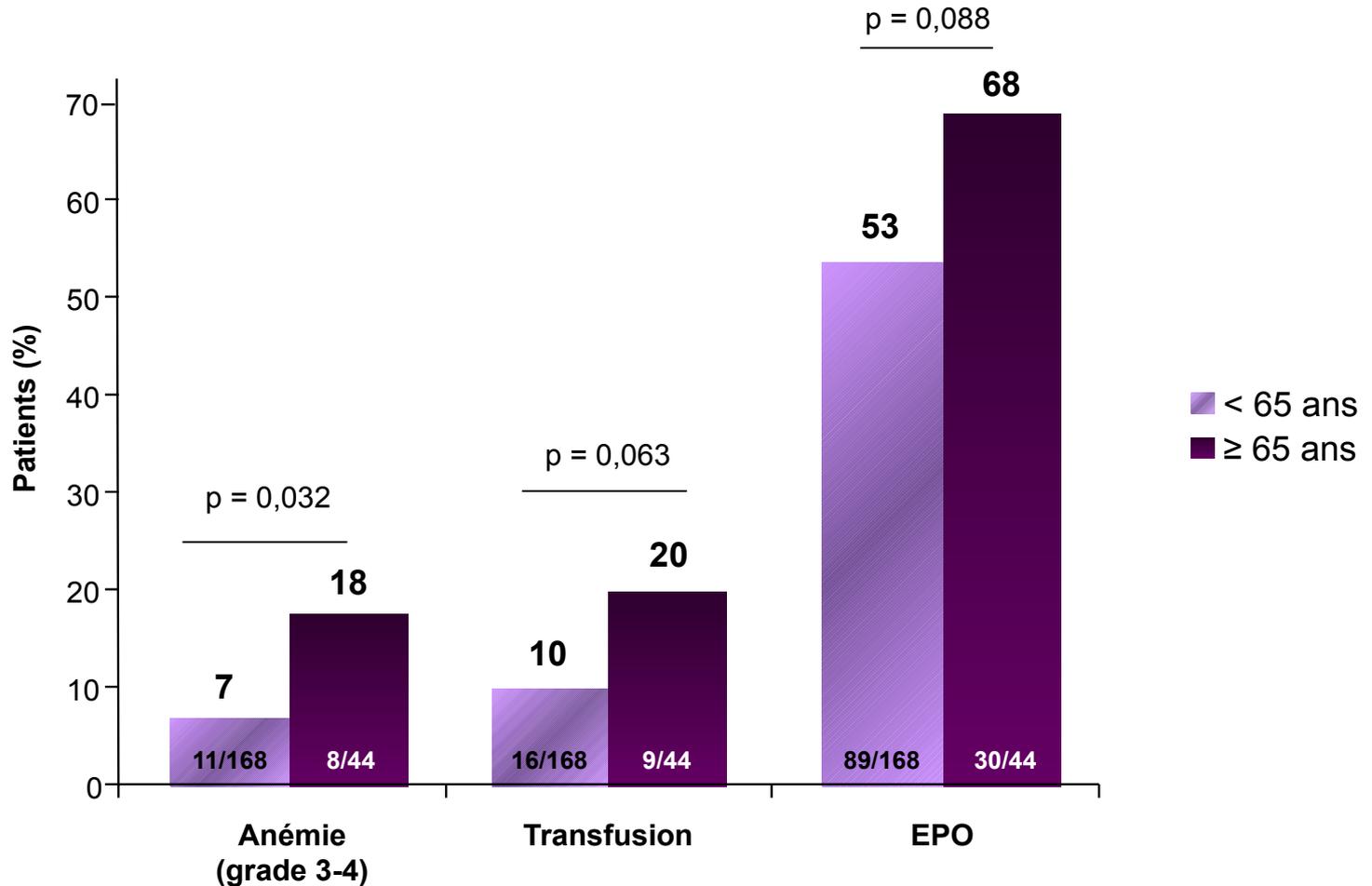
Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (3)

Telaprevir et anémie



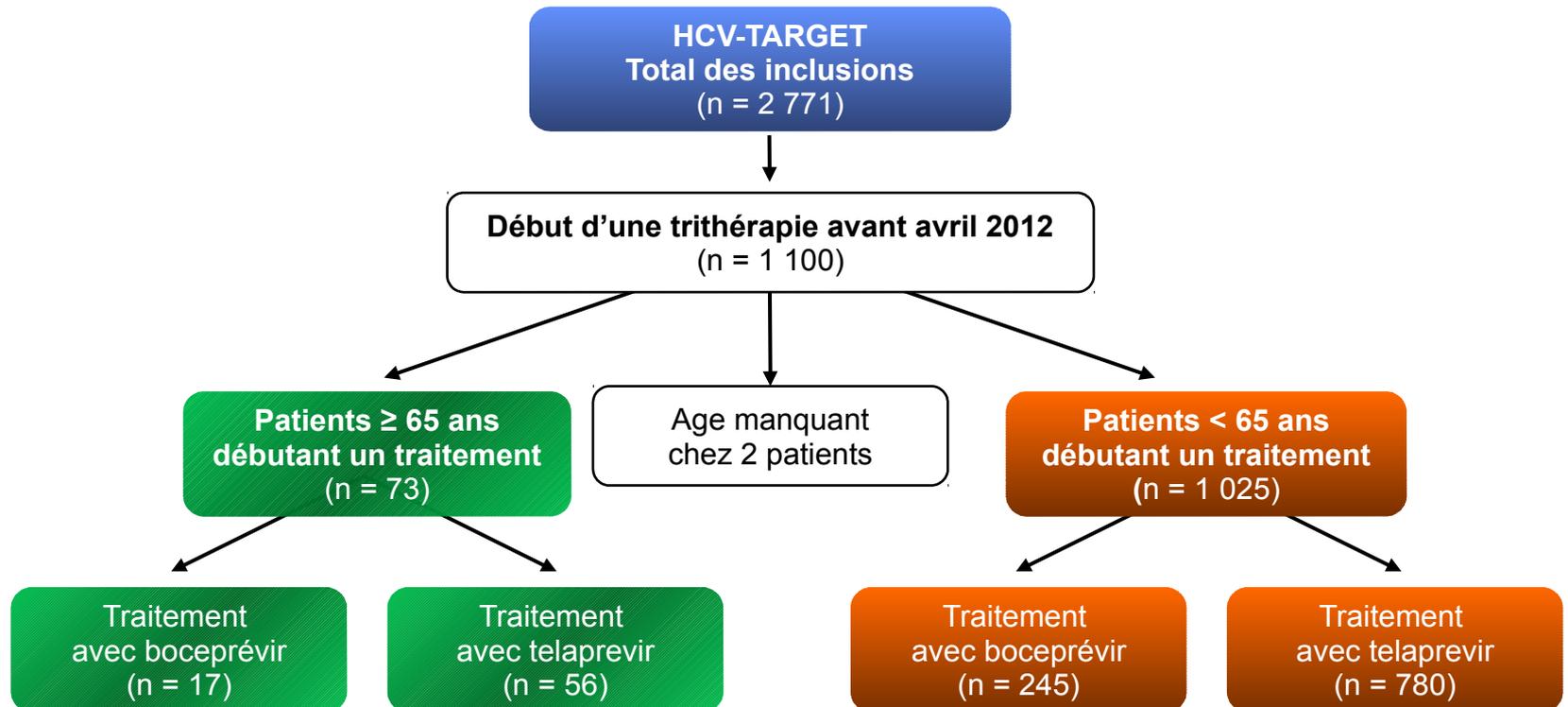
Influence de l'âge dans la cohorte CUPIC (4)

Boceprevir et anémie



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

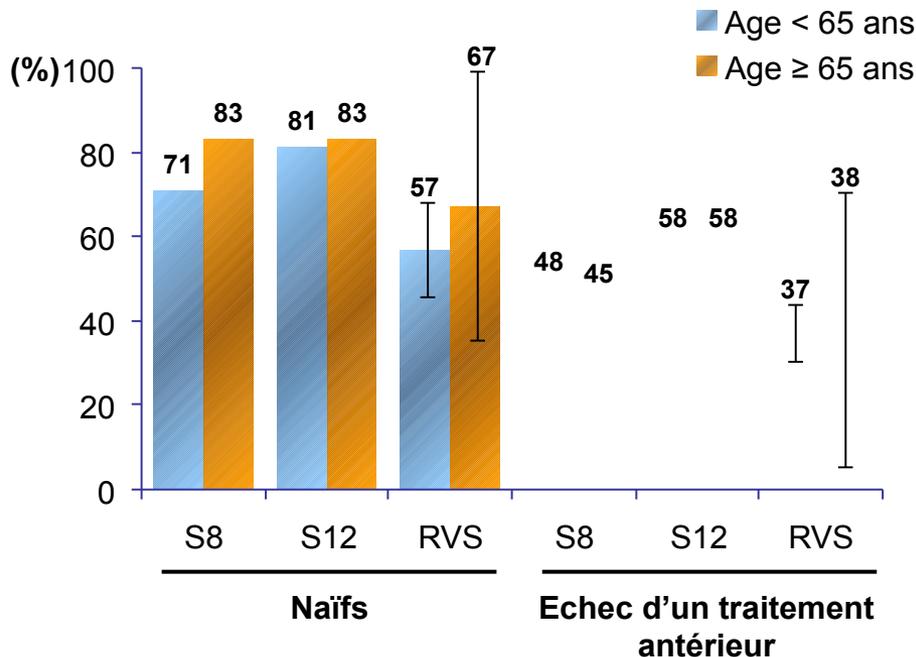
- Patients traités dans 44 centres académiques et 59 centres de soins médicalisés (indications et suivis de traitements non standardisés)
- Collecte dans une base commune des caractéristiques socio-démographiques et cliniques du patient, et du suivi des traitements



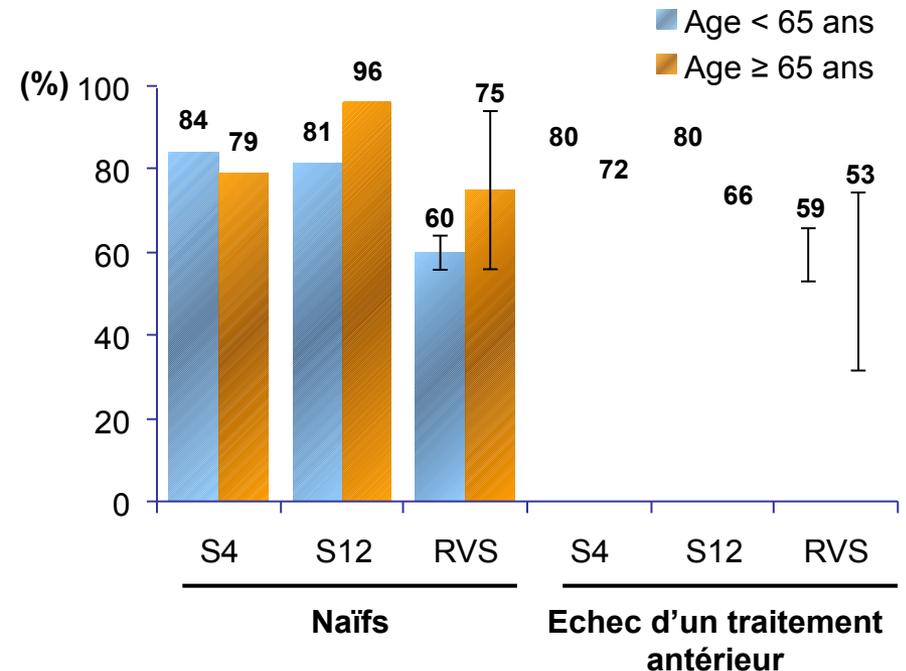
Trithérapie avec boceprevir ou telaprevir : influence de l'âge sur l'efficacité et la tolérance (2)

- Efficacité du traitement

Boceprevir



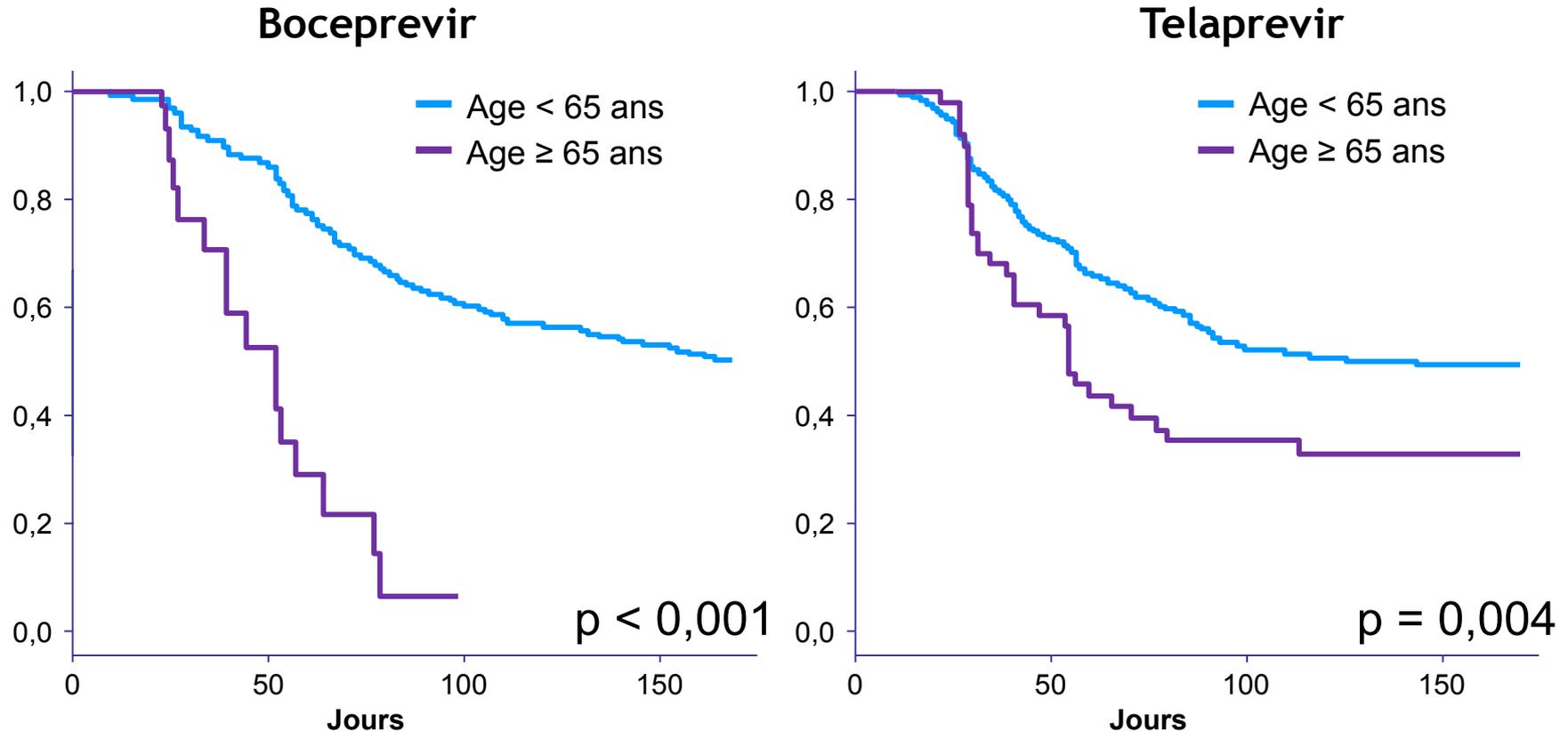
Telaprevir



➔ 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

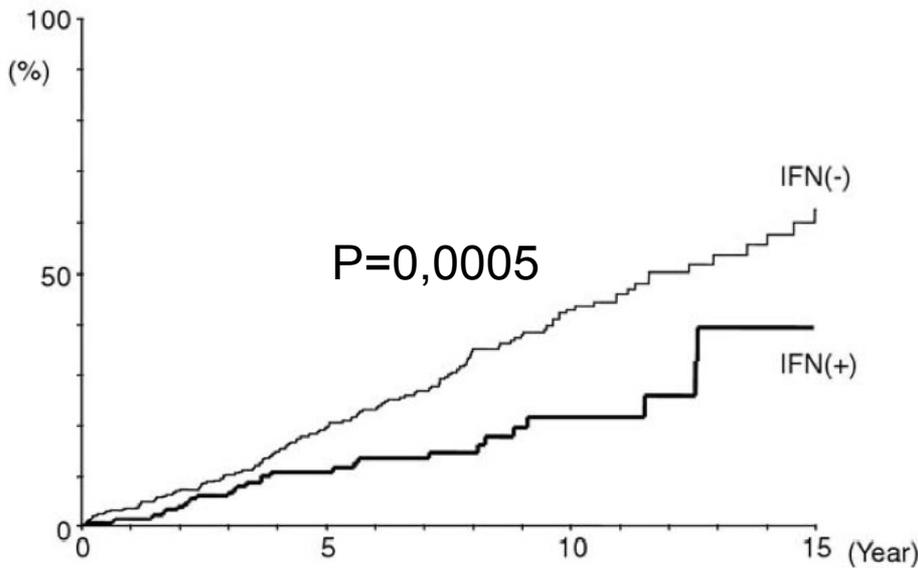
- Progression plus lente de la fibrose
- Plus faible prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus fort taux de réponse virologique soutenue (RVS)

Adultes >65 ans

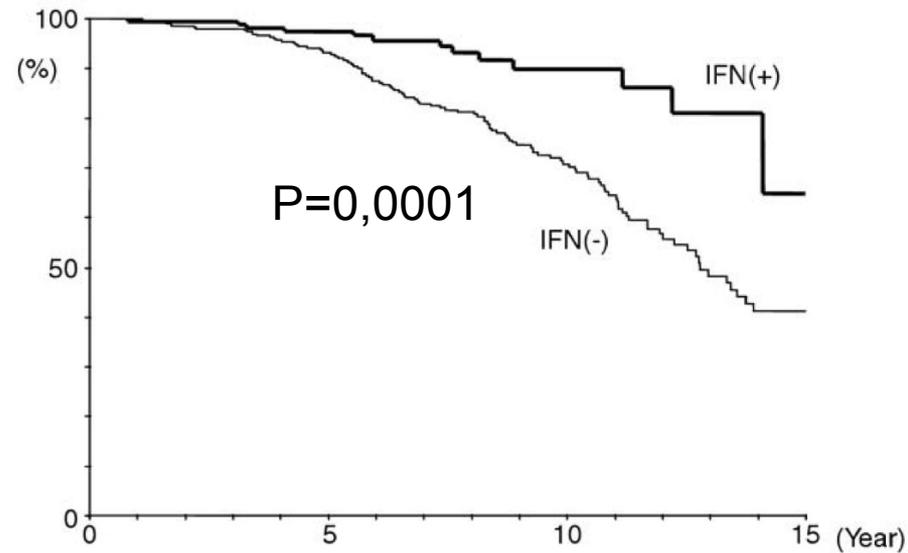
- **Progression plus rapide de la fibrose**
- Forte prévalence des co-morbidités limitant le traitement
- Plus faible taux de RVS reflétant de plus fréquentes réductions de doses et un plus fort taux d'échec

Necessities of interferon therapy in elderly with chronic hepatitis C

Carcinogenesis rates



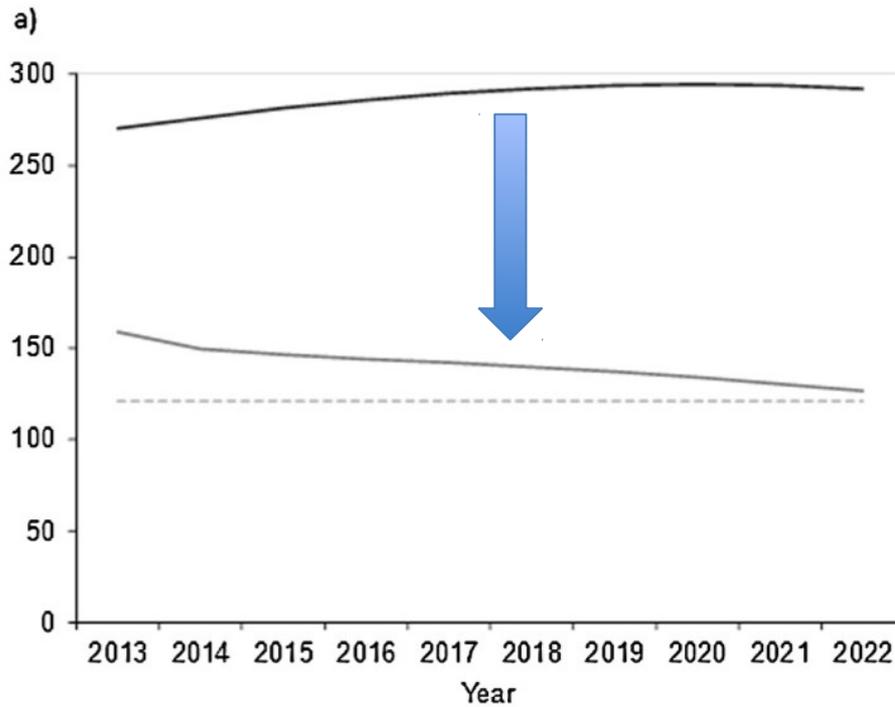
Survival rates



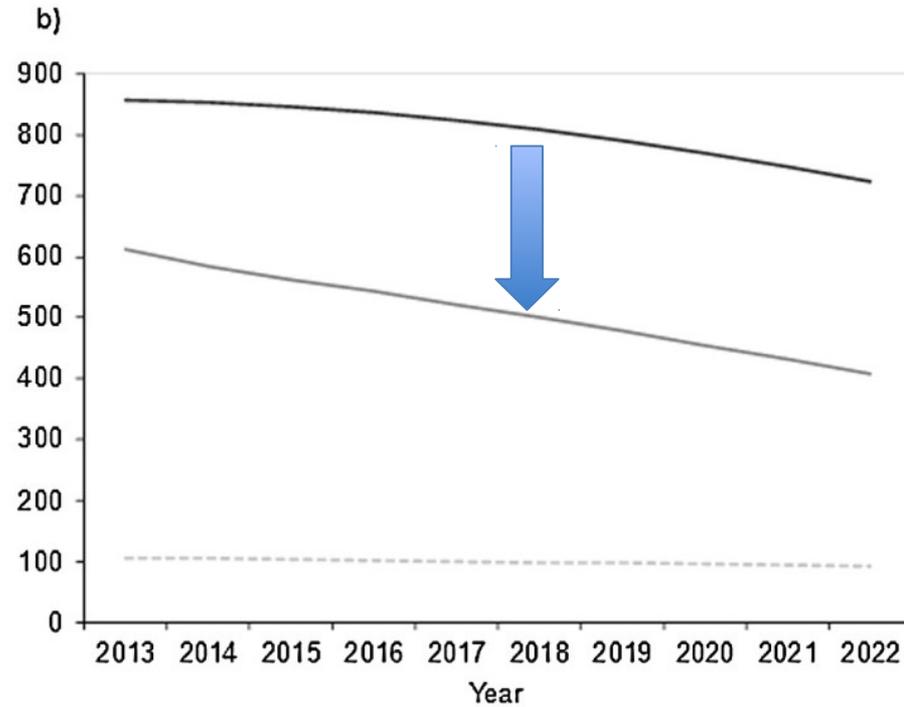
Etude rétrospective du taux d'apparition d'un carcinome hépatocellulaire et survie globale parmi 1917 patients japonais de plus de 60 ans suivis de 1974 à 2004:
454 patients traités par interféron (IFN+), âge=62 (60-80) ans
1463 patients non traités (IFN-), âge=65 (60-88) ans

Les différences significatives sont observées parmi les patients ayant un niveau abaissé de plaquettes (<150 000/mm³)

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

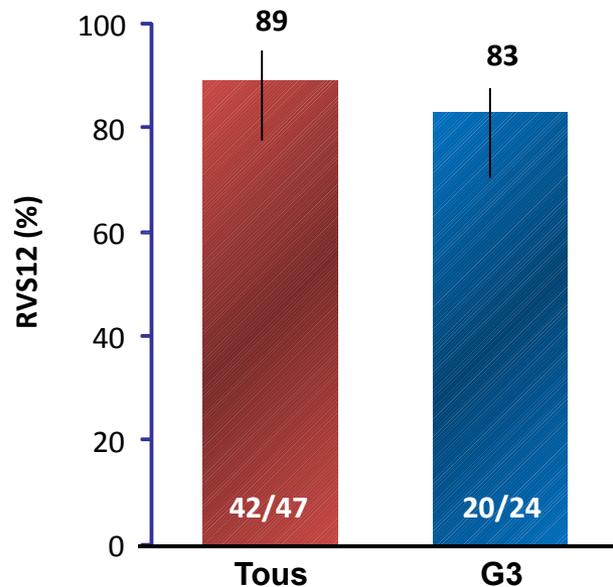
- « Is 3 the new 1: perspectives on virology, natural history and for hepatitis C genotype 3 »
Tapper et al. J Vir Hep 2013
- « Is the genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? » Goosens et al. Hepatology 2014

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

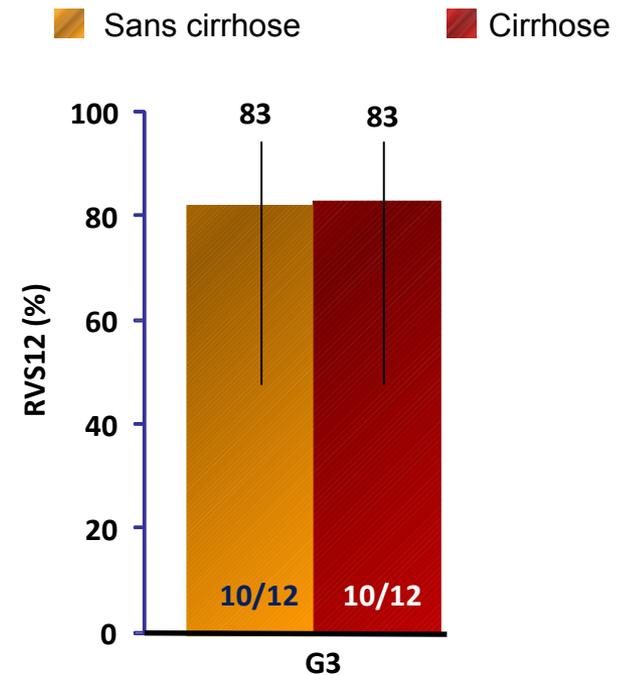
Etude LONESTAR-2 : sofosbuvir + PEG-IFN/RBV chez les patients G2/3 déjà traités

- 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 α -2a 180 μ 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



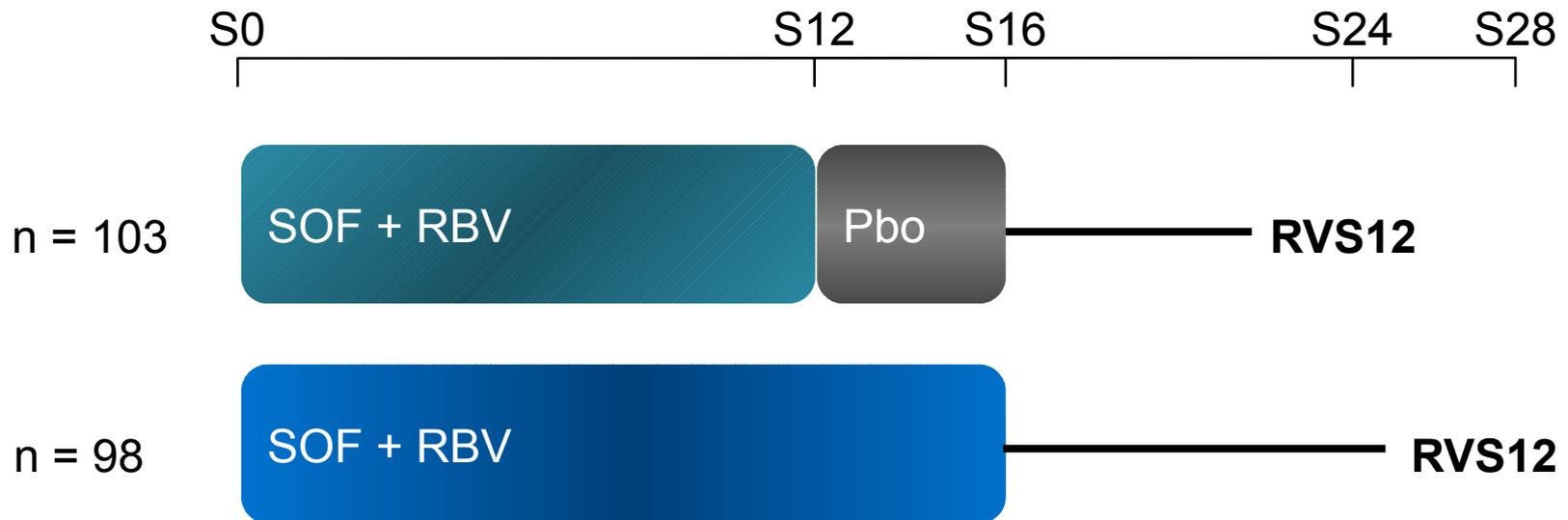
Résultats des retraitements des G3 rechuteurs
avec les nouveaux schémas sans interféron

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

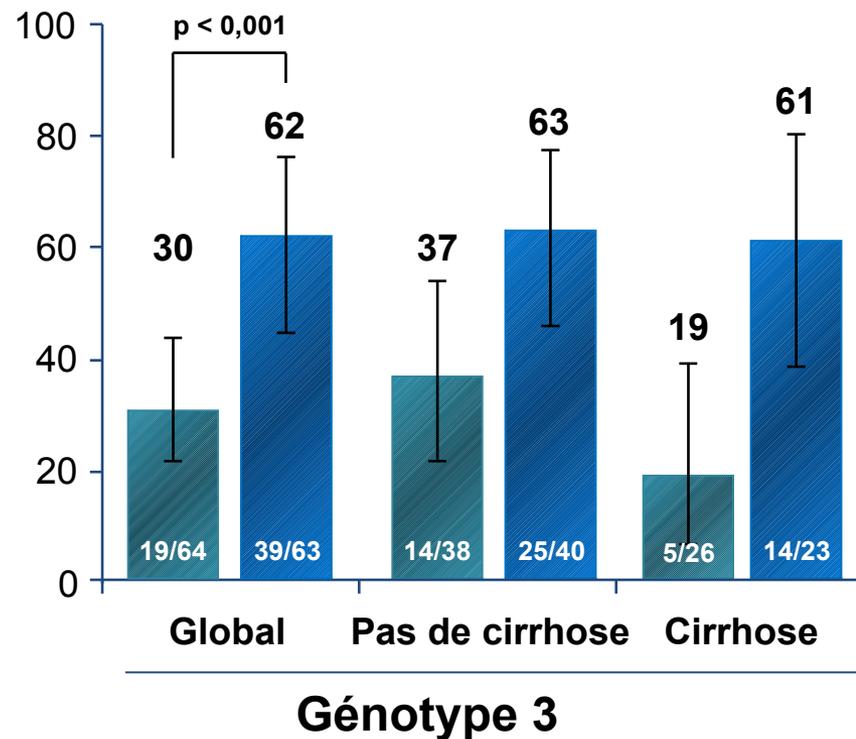


FUSION : sofosbuvir + ribavirine

12 ou 16 semaines – Génotypes 3 (3)

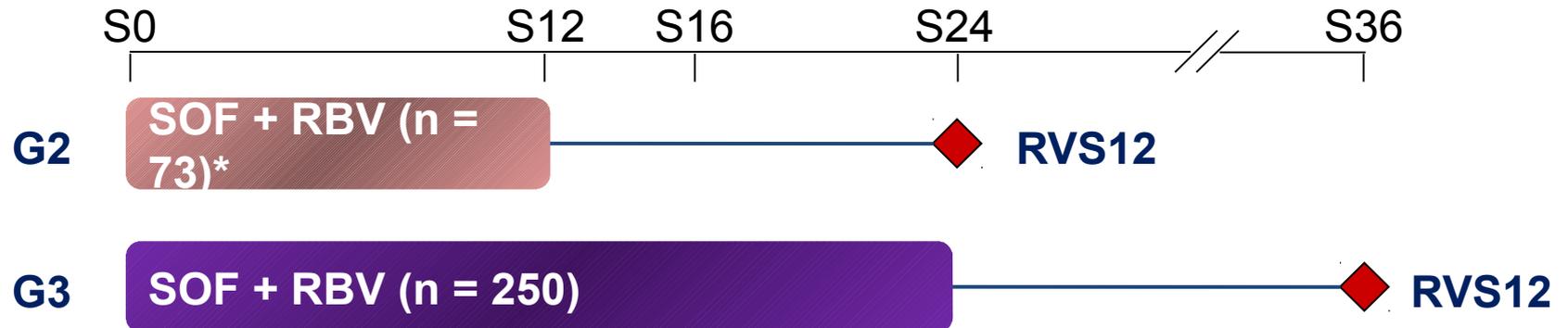
RVS selon le génotype et la présence d'une cirrhose

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



Etude VALENCE : sofosbuvir chez G2/3 (1)

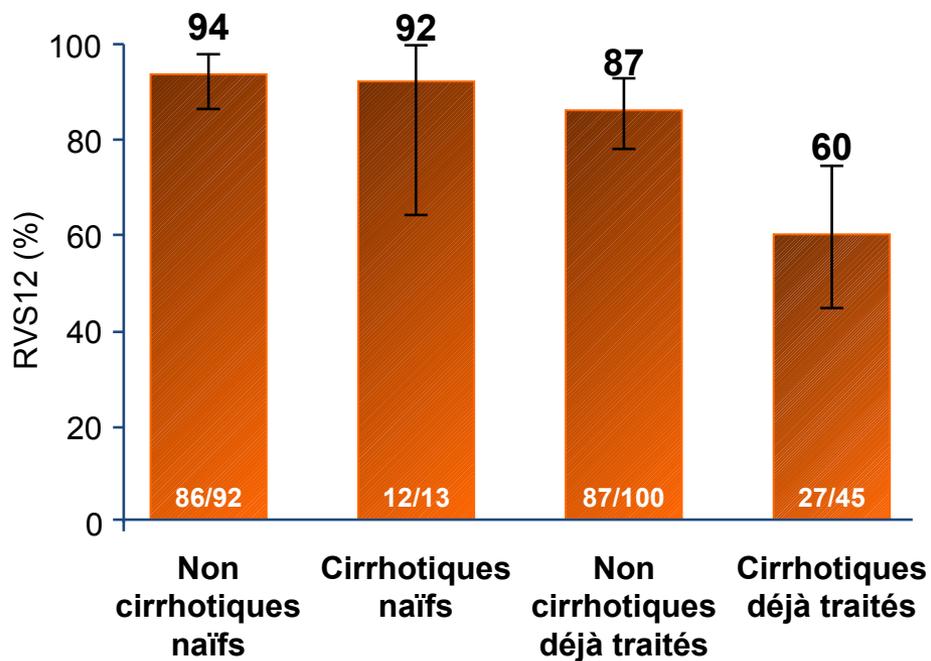
- Etude multicentrique européenne, phase III, patients G2 ou 3 naïfs ou en échec préalable, SOF + RBV pendant 12 à 24 semaines
VALENCE : protocole amendé



- 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