

# Cas clinique génotype 1 rechuteur

Vincent LEROY

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie

INSERM U823

CHU de Grenoble

# Conflits d'intérêts

---

Roche : Speaker symposium, board

BMS : Speaker symposium, board , soutien recherche

MSD : speaker symposium , board

Gilead : speaker symposium, board

Abbvie : speaker symposium, board

Janssen : speaker symposium, board

# Cas clinique

---

Roche : Speaker symposium, board

BMS : Speaker symposium, board , soutien recherche

MSD : speaker symposium , board

Gilead : speaker symposium, board

Abbvie : speaker symposium, board

Janssen : speaker symposium, board

# Homme de 52 ans

---

- Diabète de type II
- HTA
- Fumeur actif 20 PA
- Alcool 30 g/jour (plus dans le passé)
- Hépatite C connue depuis 2008
- Génotype 1a
- METAVIR A2F2 + stéatose (biopsie 2009)
- Echec bithérapie pegylée 48 semaines (rechute)

# Homme de 52 ans : réévaluation en 2014

---

- Asymptomatique, surpoids (IMC=28)
- ALAT = 2,2 N
- Plaquettes = 176 G/L
- TP=92%
- Charge virale = 6,6 log UI/ml
- Génotype 1a
- Fibromètre : 0,65
- Fibroscan 16,8 kPa (IQR/e=2,3; TDR=100%)
- Echographie : stéatose hépatique



# Avis d'experts AFEF septembre 2014

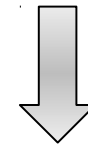
- Fibroscan > 9,5 5,6-9,4 < 5,6
- Fibrotest > 0,59 0,27-0,58 < 0,27
- Fibromètre > 0,63 0,33-0,62 < 0,33



Maladie hépatique

Sévère

Difficile à évaluer Peu sévère



Traitement rapide

2° test

Surveillance



# Quelles options thérapeutiques ?

---

- Paritaprévir/r + ombitasvir + dasabuvir + RBV 12 s
- Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir 12 semaines
- Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine 12 semaines

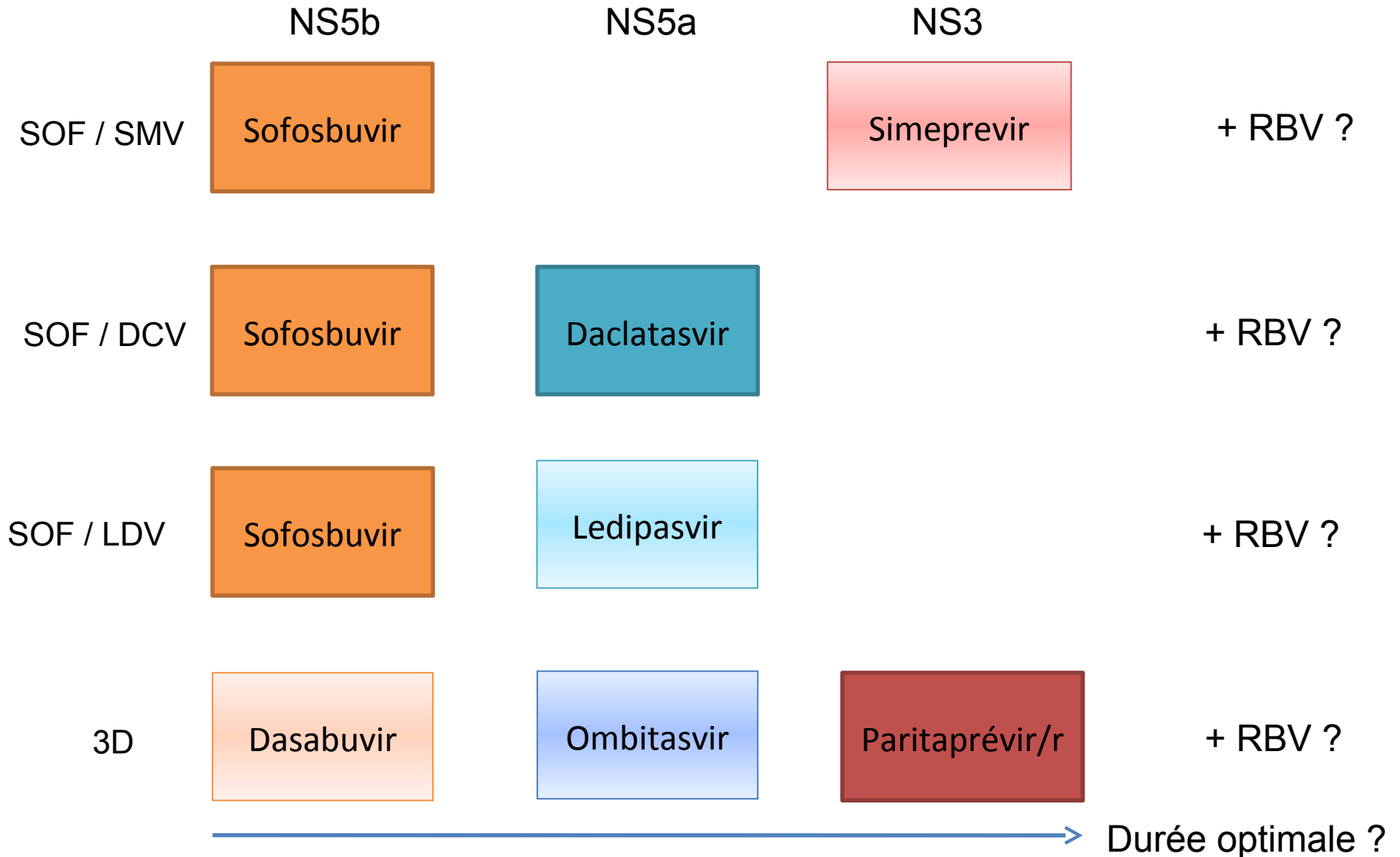
# Quelles options thérapeutiques ?

---

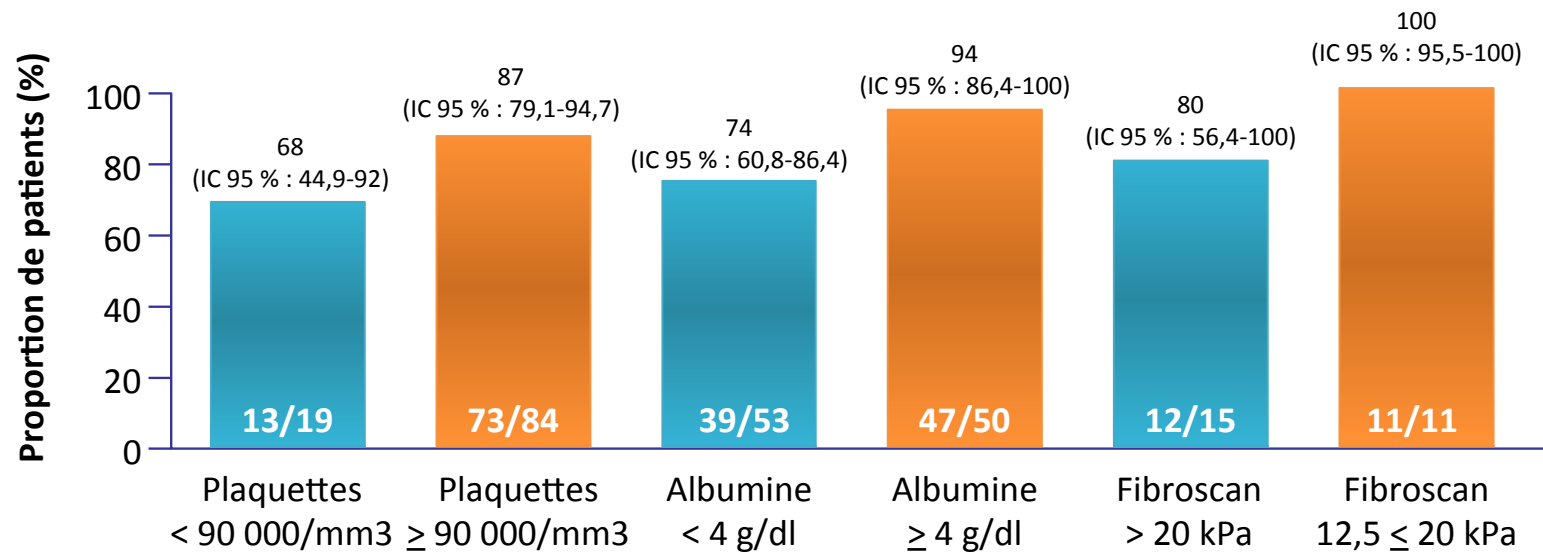
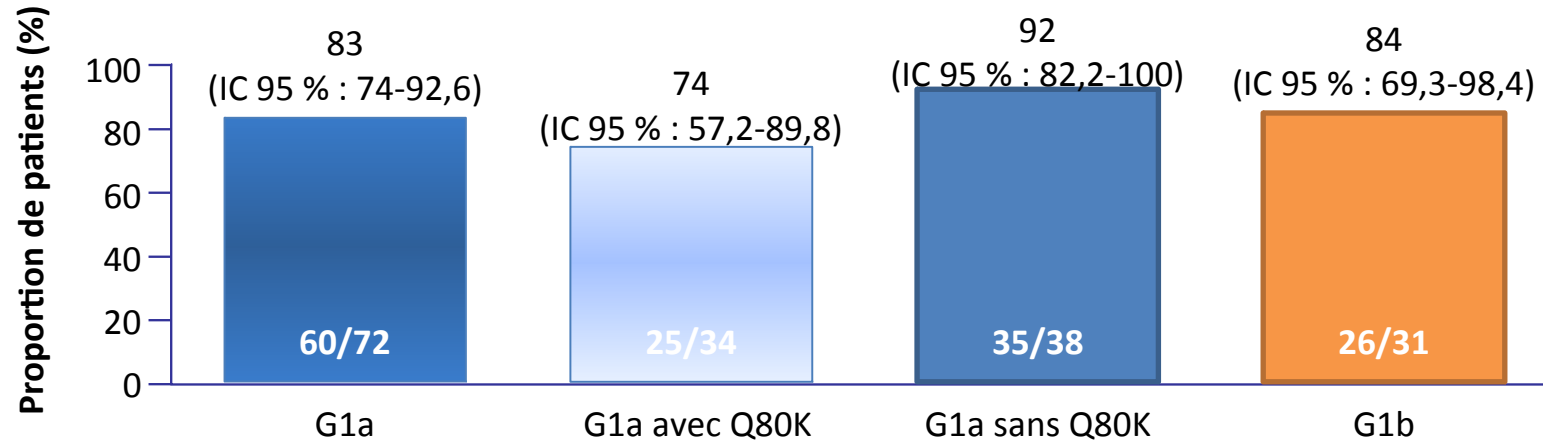
- Paritaprévir/r + ombitasvir + dasabuvir + RBV 12 s
- Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines
- **Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine 12 semaines**
- Sofosbuvir + Ledipasvir 12 semaines
- **Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine 12 semaines**



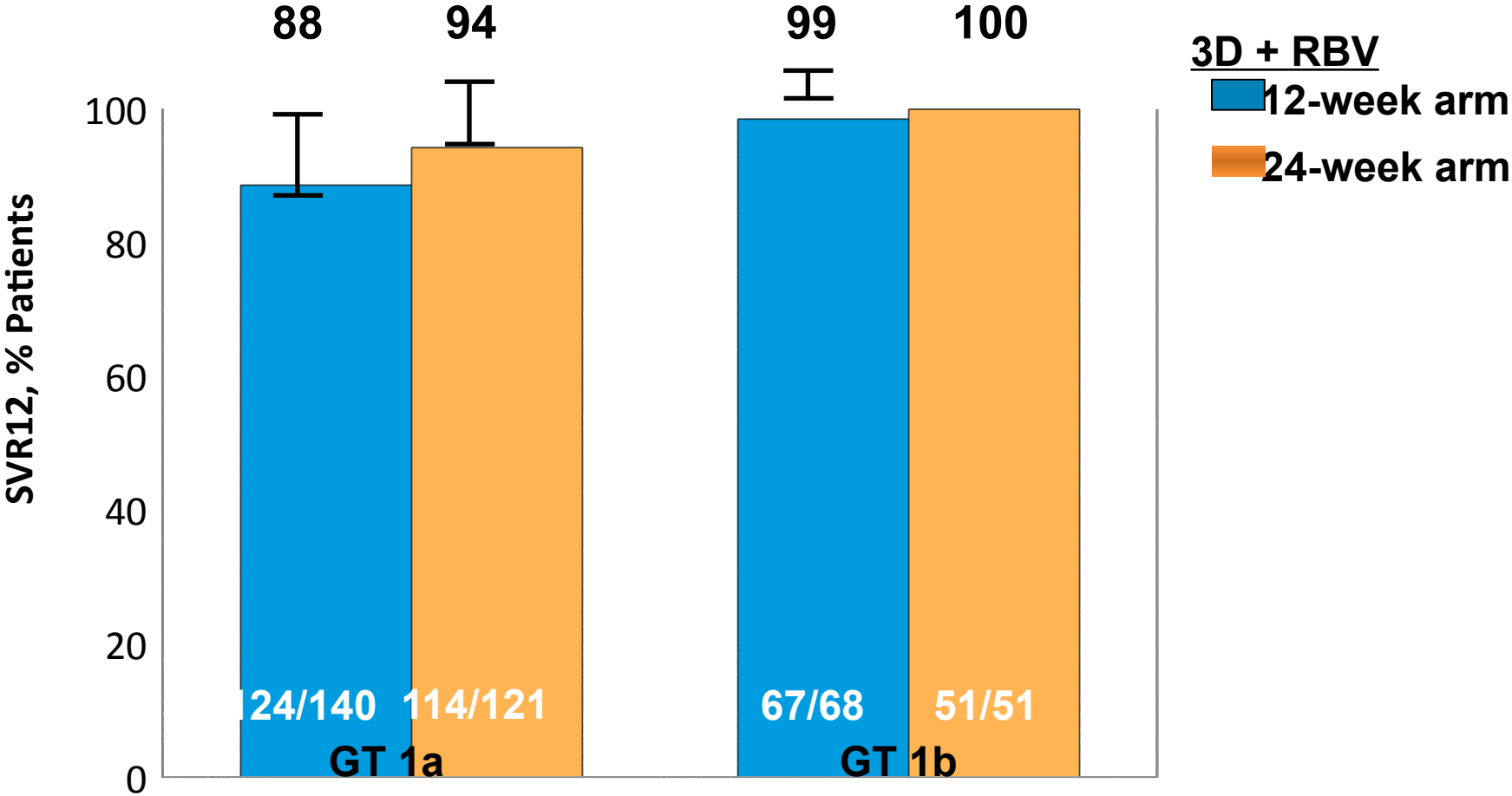
# Options thérapeutiques pour le génotype 1



# Phase III sofosbuvir + simeprevir (Optimist-2)

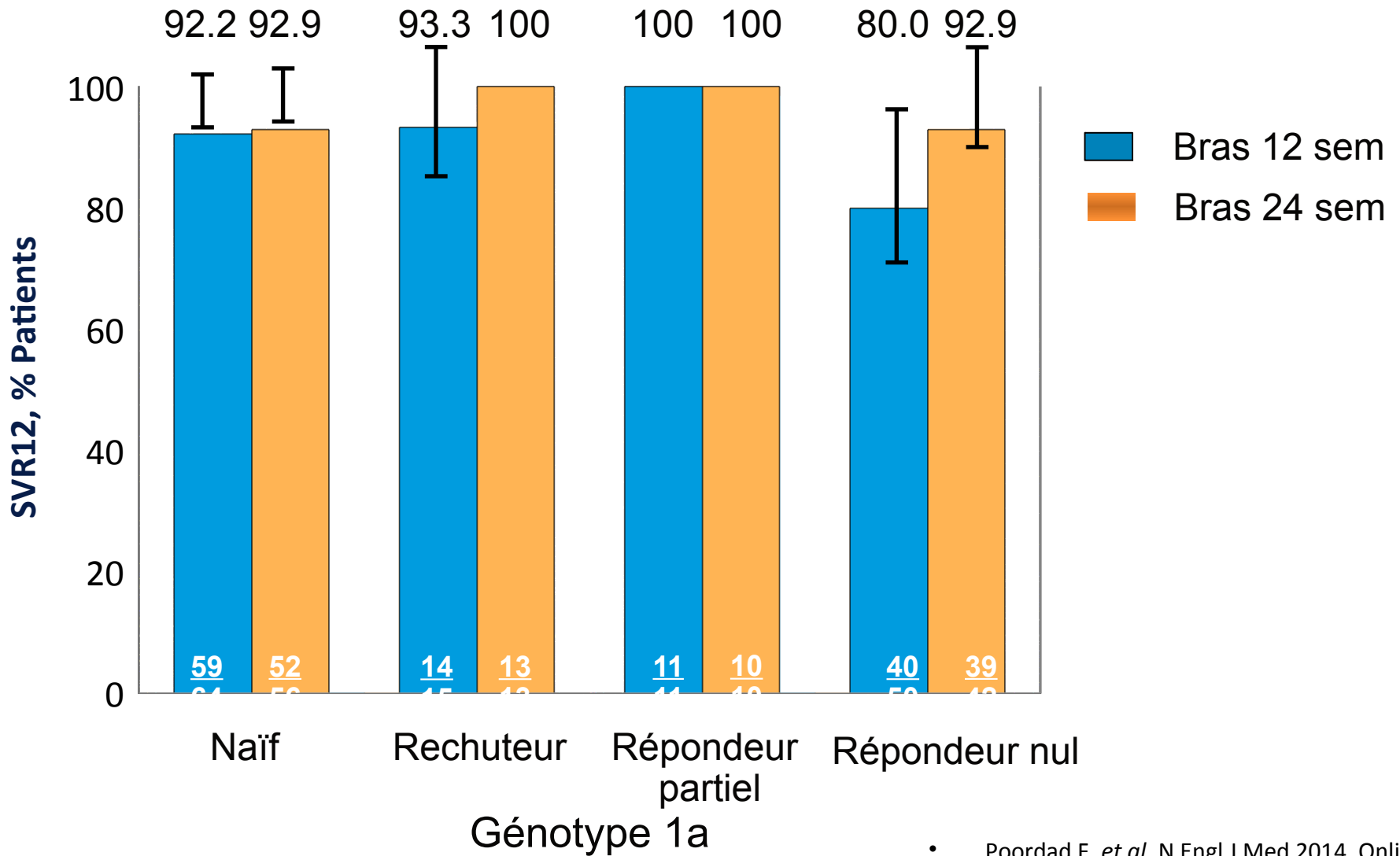


# Phase III Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir : Turquoise 2

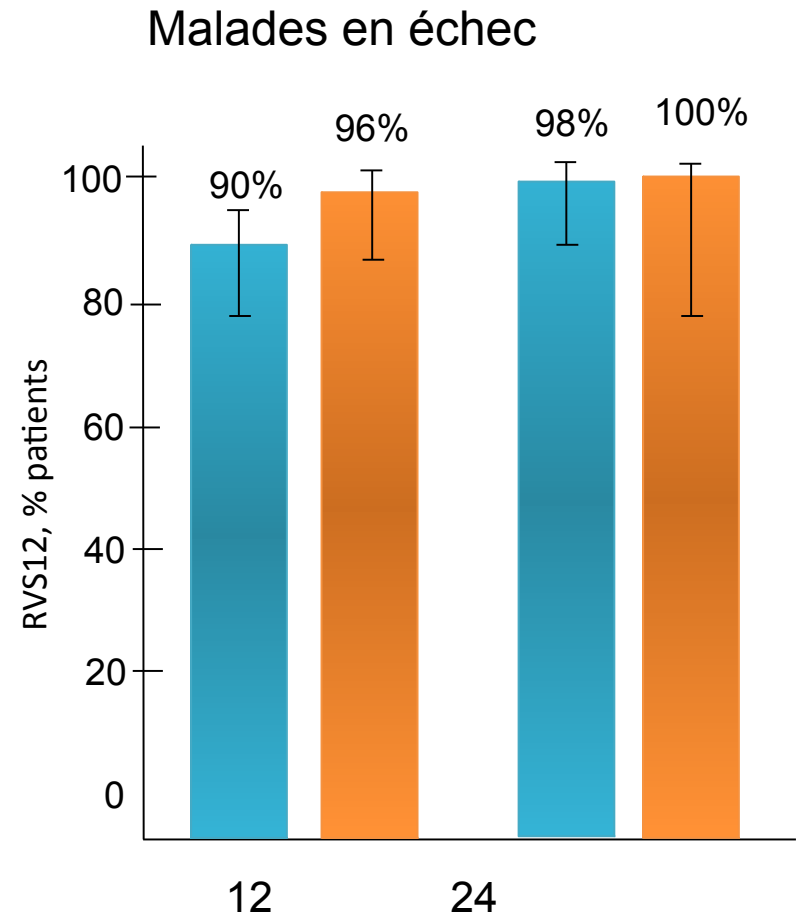
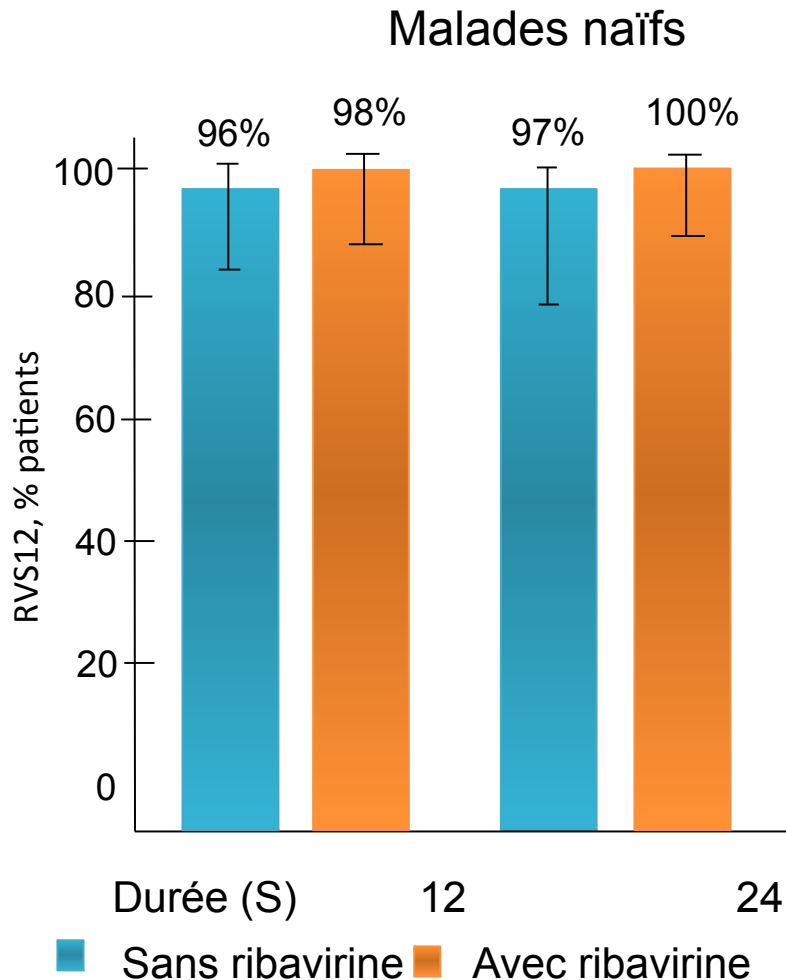


**3D + RBV**  
■ 12-week arm  
■ 24-week arm

# Phase III Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir : Turquoise 2

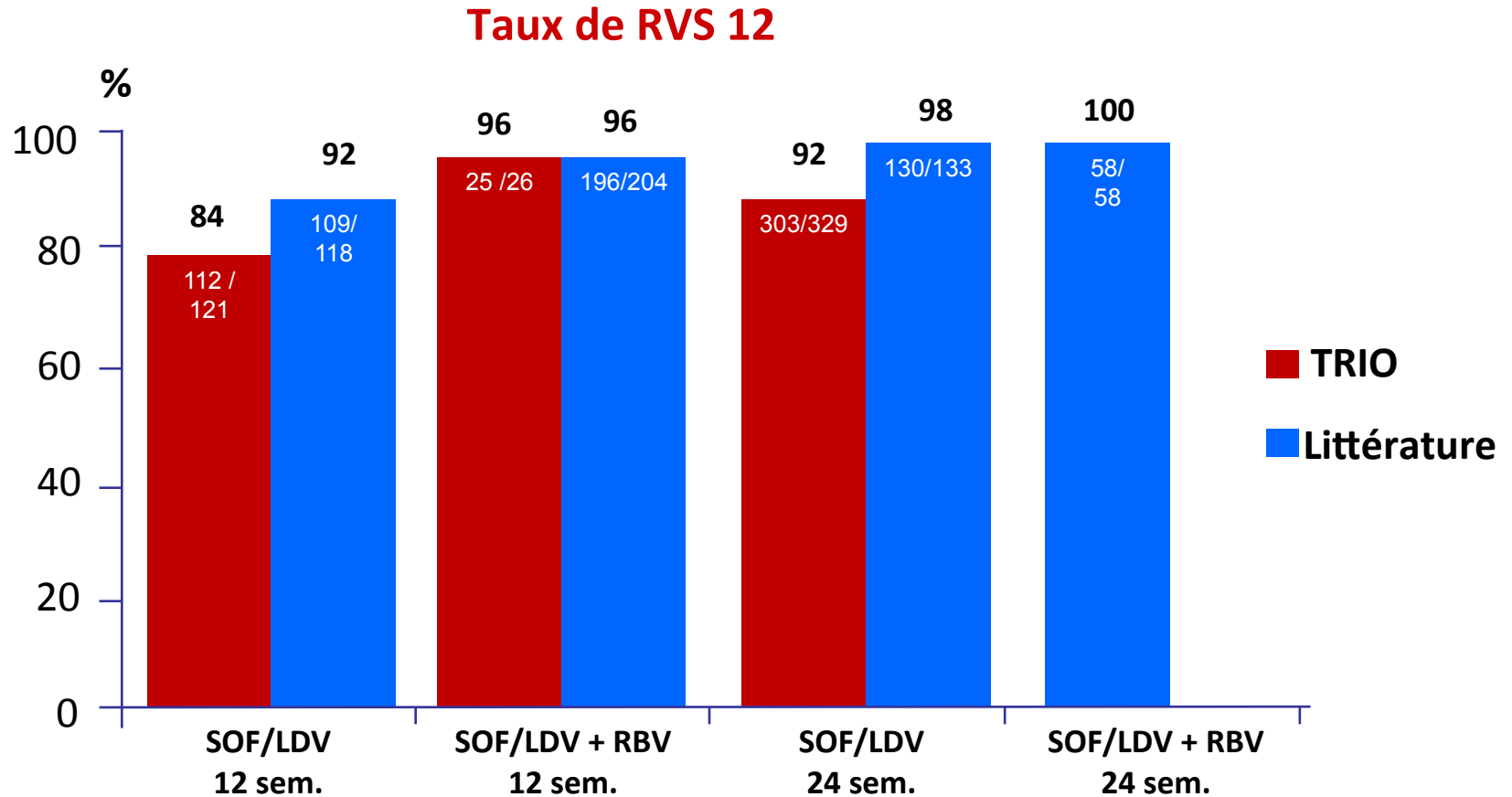


# Phases III sofosbuvir + ledipasvir : analyse poolée



# Sofosbuvir/ledipasvir : 12 ou 24 semaines, avec ou sans ribavirine dans la cirrhose virale C de G1 ?

- TRIO : réseau US public/privé 476 malades, âge moyen : 60 ans, hommes : 69 %, G1a : 67 %, G1b : 27 %, 432 prétraités

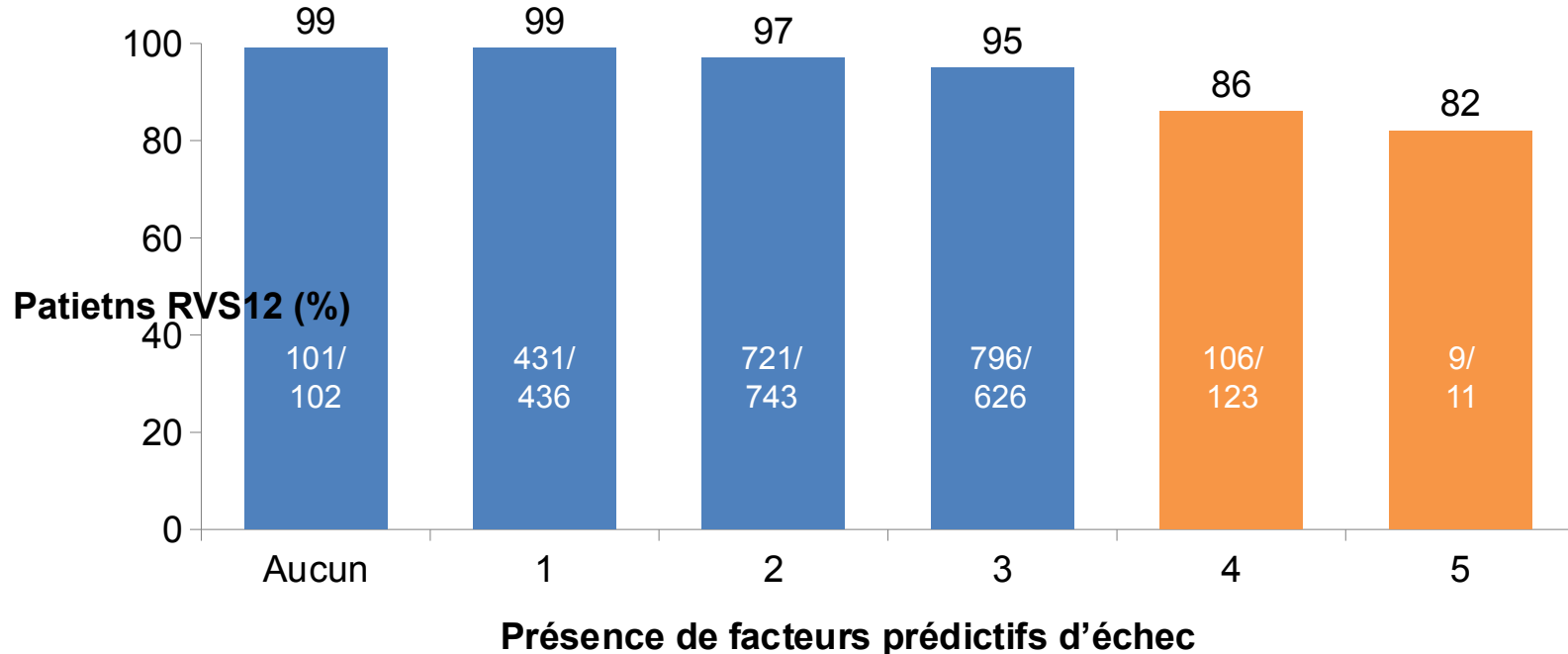


# Prédicteurs de réponse au traitement

*Patients G1 (n > 2 000) issus des essais de phase III traités par 3D ± RBV\**

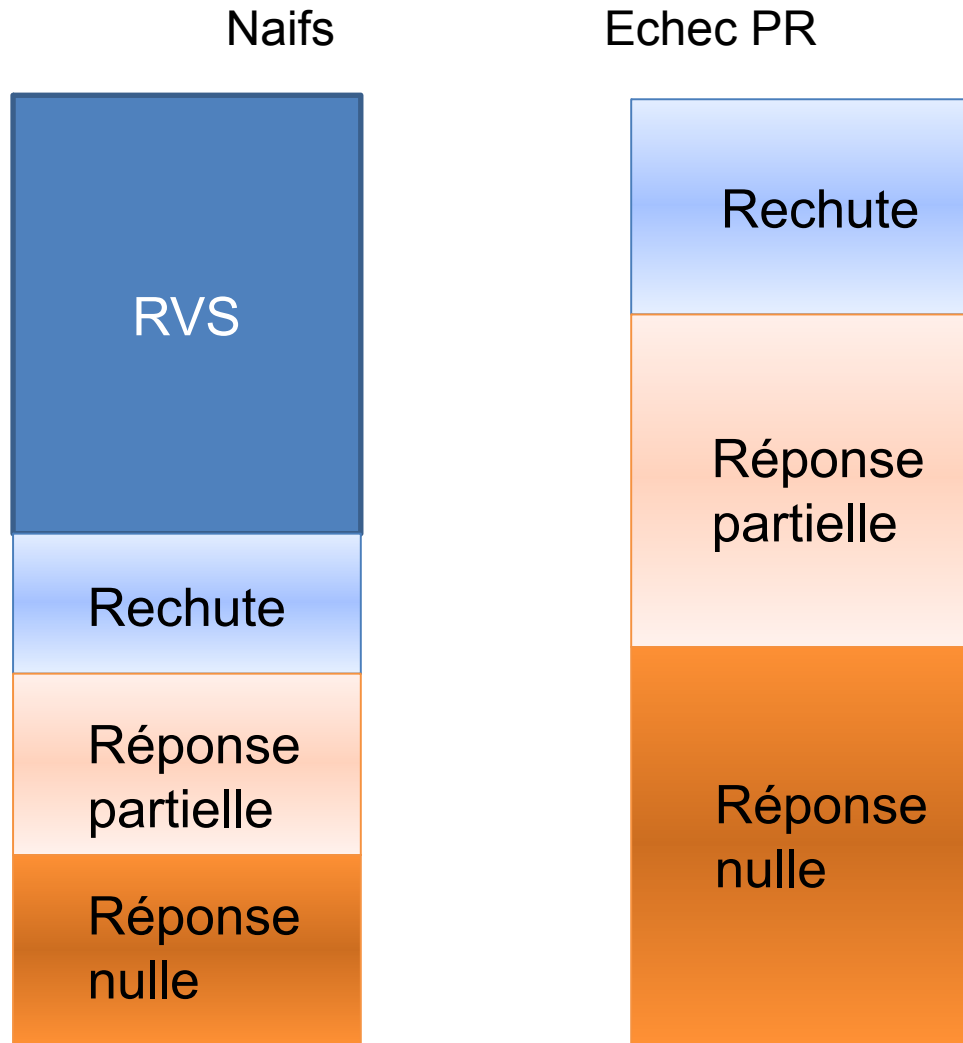
*Facteurs prédictifs : G1a, poids > 75 Kg, origine hispanique, ARN VHC > 800 000 UI/ml et IL28B T/T*

## RVS12 selon le nombre de prédicteurs



*\*Études SAPPHERE-I, SAPPHERE-II, TURQUOISE-II, PEARL-II, PEARL-III, PEARL-IV.*

# Malades naïfs vs en échec de PR





# Traitement par SOF + DCV + RBV

Evolution jusqu'à S12

	S0	S2	S4	S8	S12
ARN VHC	6,6 log	2,6 log	1,5 log	< LQ	< LQ
ALAT	84	54	56	47	37
Bilirubine	17	24	28	25	27
Hb	13,2	12,3	11,2	11,1	11,3



Tolérance excellente

# Quelle est votre stratégie thérapeutique ?

---

- Arrêt du traitement
- Prolongation jusqu'à négativation de l'ARN
- Prolongation jusqu'à S16
- Prolongation jusqu'à S24
- Prolongation et ajout Peg-IFN jusqu'à S24

# Quelle est votre stratégie thérapeutique ?

---

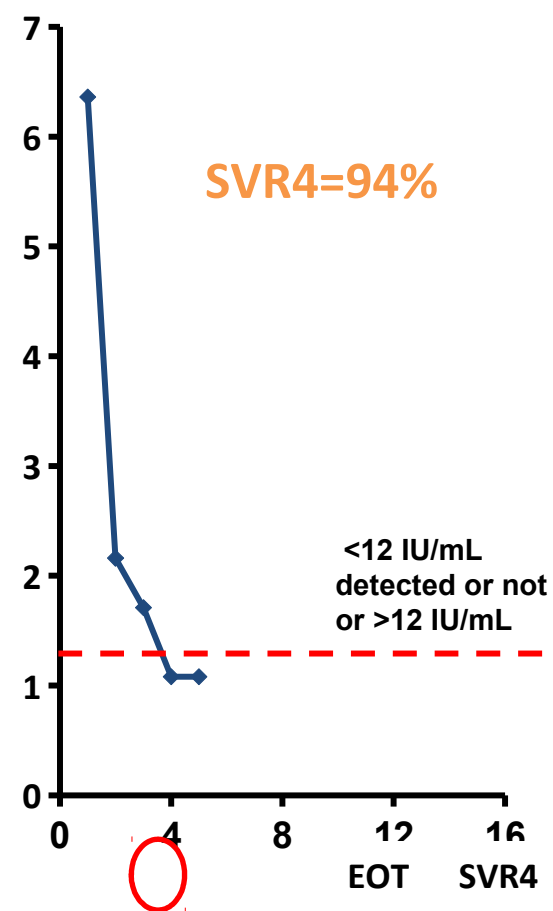
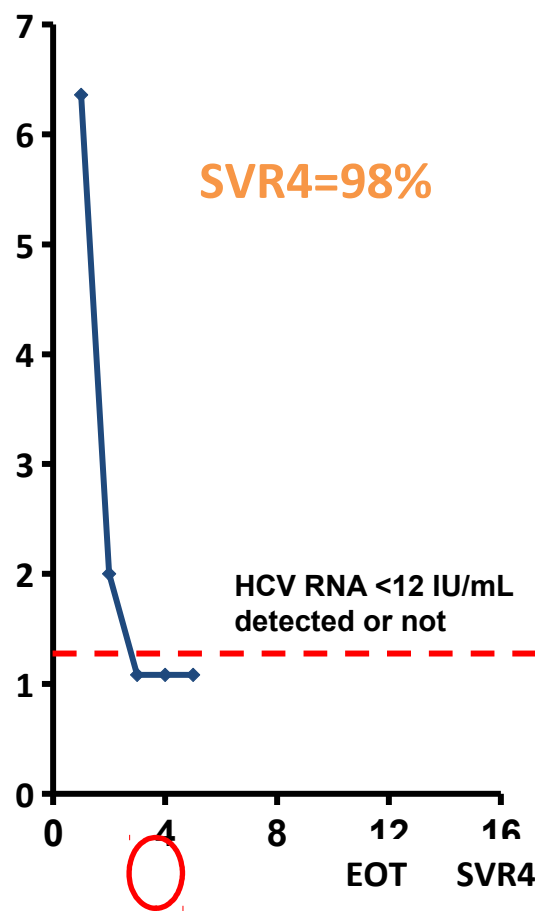
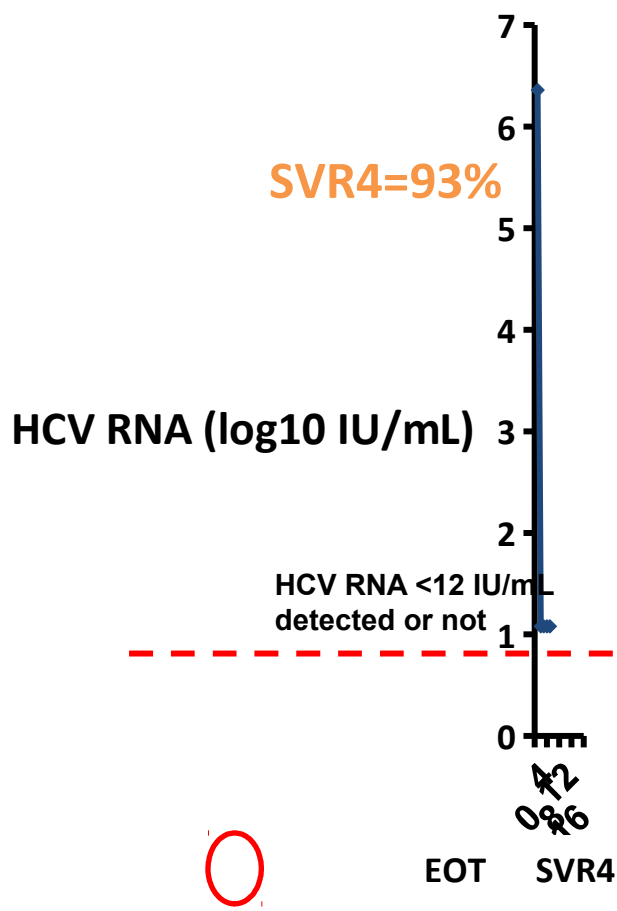
- Arrêt du traitement
- Prolongation jusqu'à négativation de l'ARN
- Prolongation jusqu'à S16
- Prolongation jusqu'à S24
- Prolongation et ajout Peg-IFN jusqu'à S24

# Cinétiques Virales

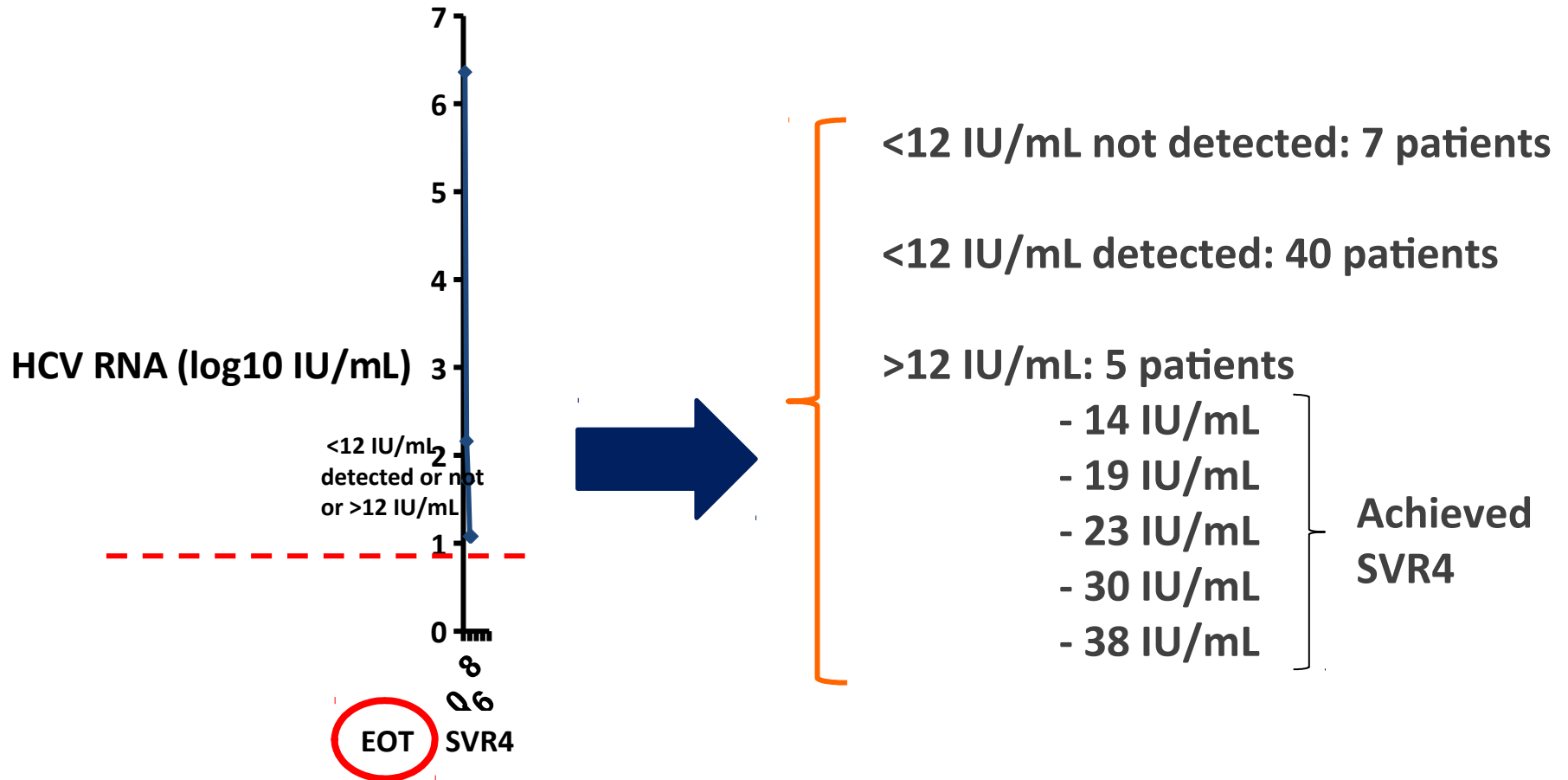
Rapid response  
n=106 (53%)

Early response  
n=42 (21%)

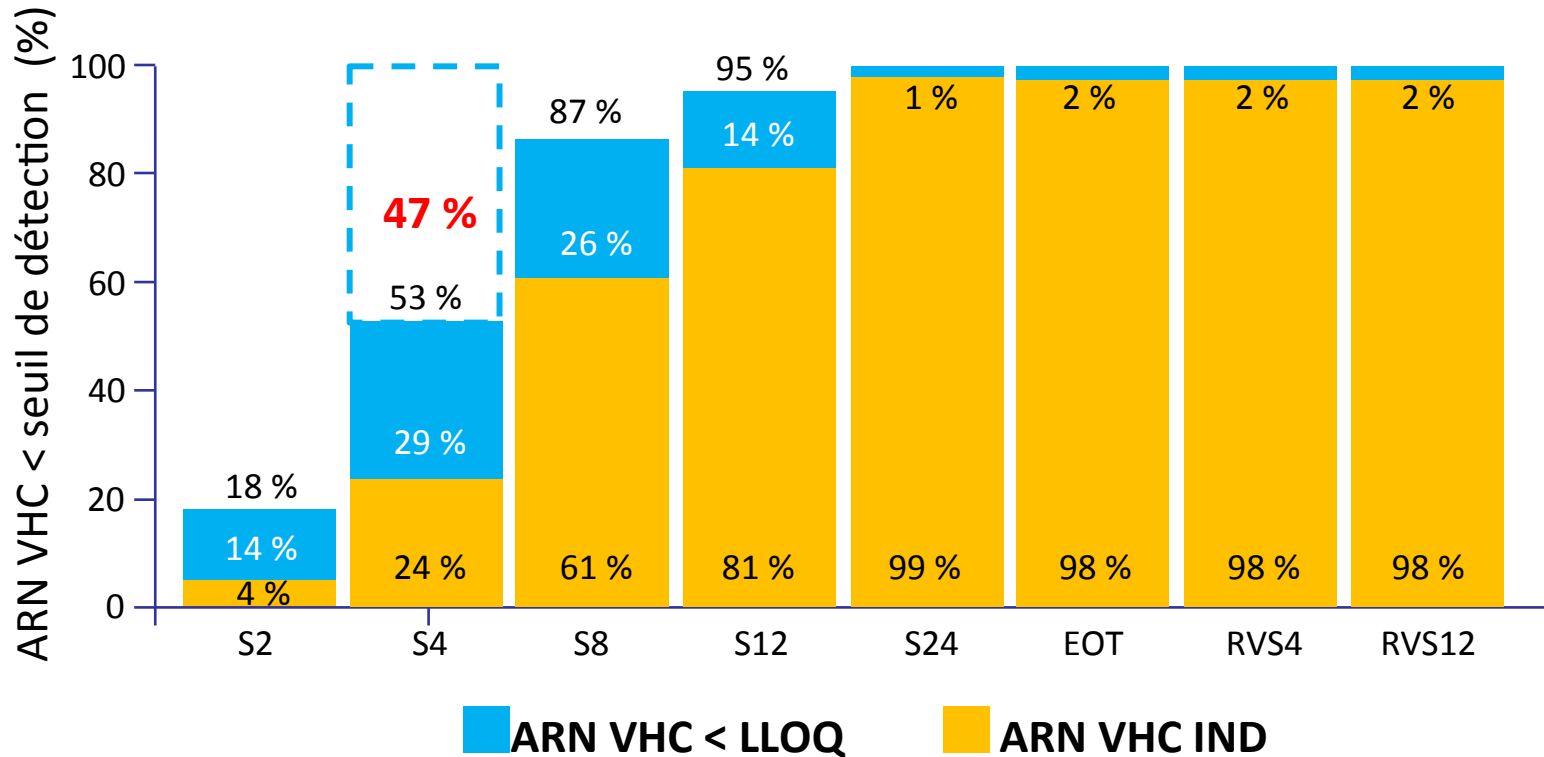
Late response  
n=52 (26%)



# Cinétiques Virales



# Sofosbuvir + daclatasvir + ribavirine après TH



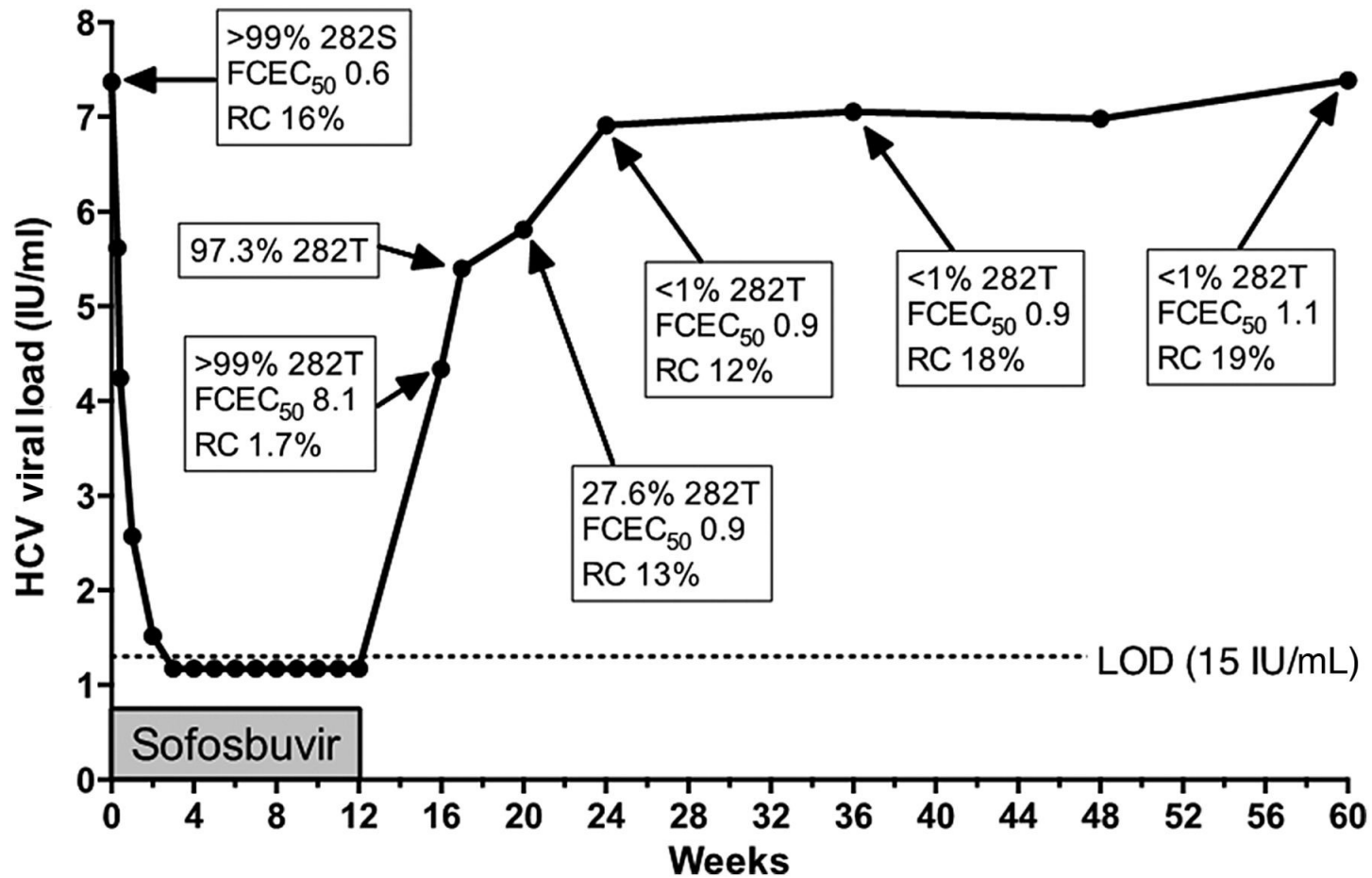
- Facteurs prédictifs : MMF, fibrose, leucocytes, ASAT et ARN VHC

# Evolution

---

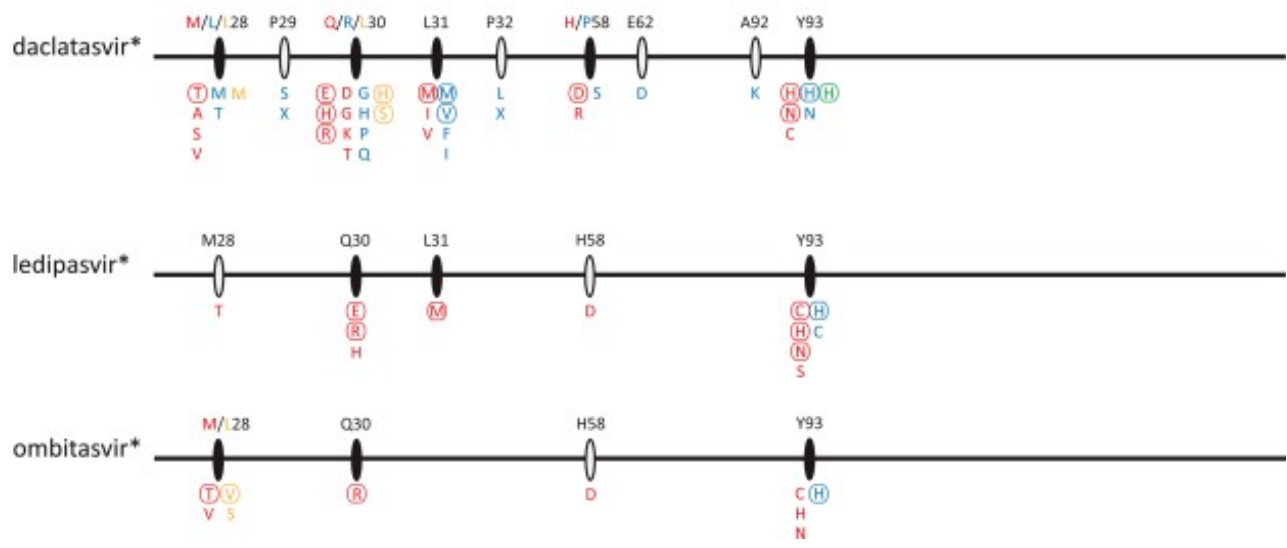
- Poursuite du traitement jusqu'à S24
- Contrôle de l'observance : satisfaisante
- Dosage DCV : satisfaisant
- Négativisation ARN du VHC à S16
- Obtention d'une RVS4
- Mais rechute en S4 et S12 post-traitement

# Dynamiques des variants résistants au SOF





# Profils de résistance aux anti-NS5A



Genotype and subtype designation: 1a – red, 1b – blue, 3a – green, 4 – orange (daclatasvir – genotype 4, ombitasvir – genotype 4d), X – amino acid deletion

# Quelles sont les meilleures options?

---

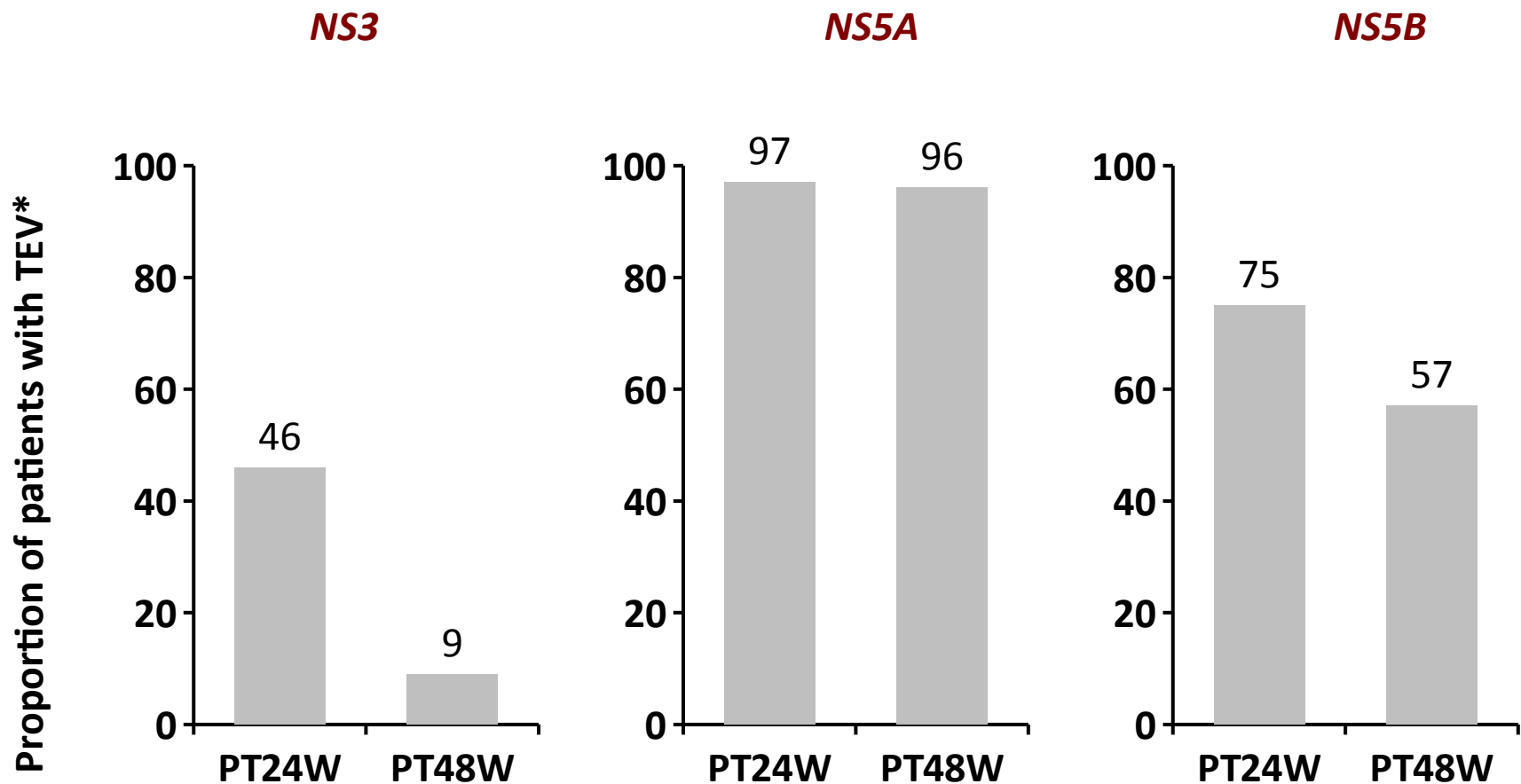
- Attendre 1 à 2 ans la disparition des mutations
- Attendre les nouveaux anti-NS5a (elbasvir, velpatasvir)
- Retraitement par paritaprevir+ombitasvir+dasabuvir
- Retraitement par sofosbuvir+ledipasvir
- Retraitement par sofosbuvir+simeprevir
- Retraitement par sofosbuvir+simeprevir+daclatasvir
- Inclusion dans un essai clinique

# Quelles sont les meilleures options?

---

- Attendre 1 à 2 ans la disparition des mutations
- Attendre les nouveaux anti-NS5a (elbasvir, velpatasvir)
- Retraitement par paritaprevir+ombitasvir+dasabuvir
- Retraitement par sofosbuvir+ledipasvir
- Retraitement par sofosbuvir+simeprevir
- Retraitement par sofosbuvir+simeprevir+daclatasvir
- Inclusion dans un essai clinique

# Persistence des Variants Résistants chez les Patients G1a en Échec de la Combinaison 3D

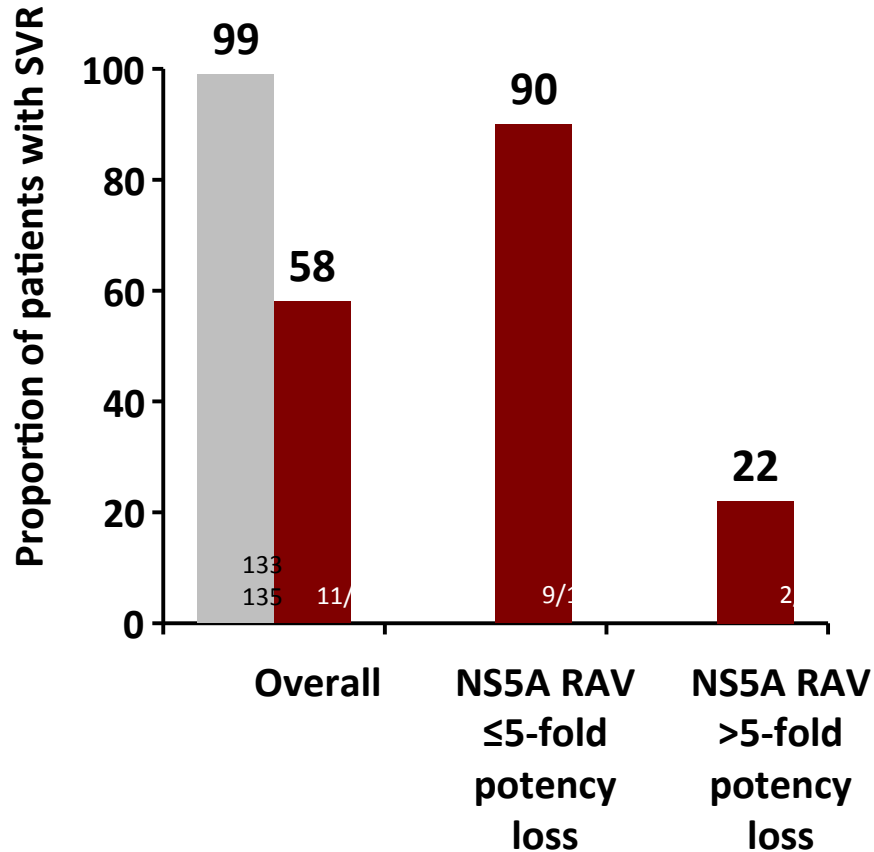


# Recherche de résistances

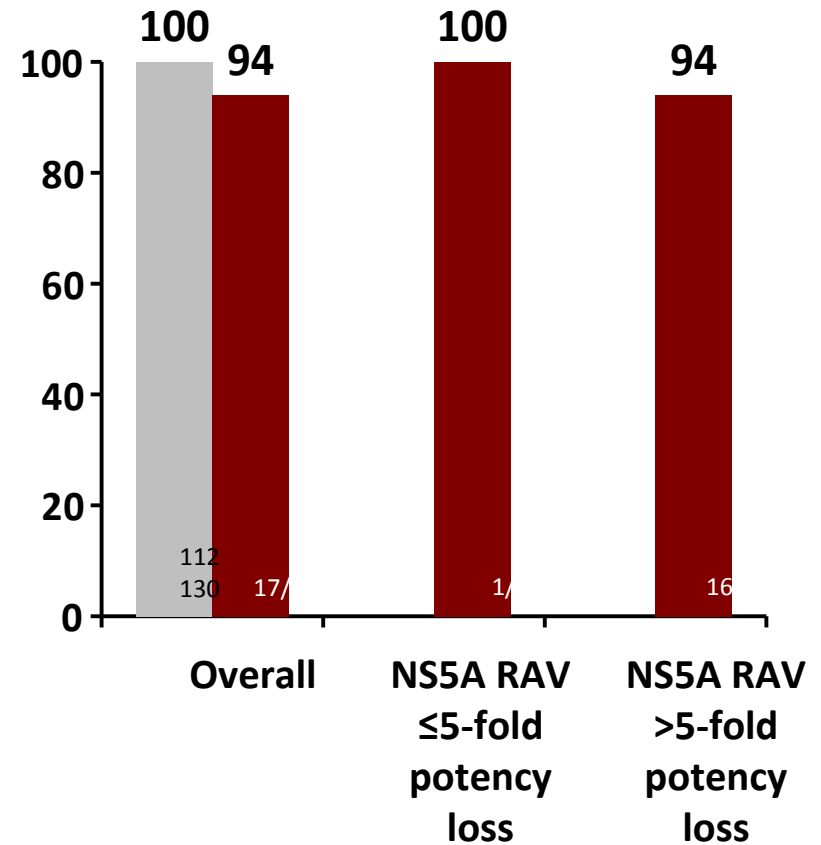
---

# SVR Rates According to Presence of NS5A RAVS at Baseline (C-EDGE)

*Genotype 1a (n=154)*



*Genotype 1b (n=130)*

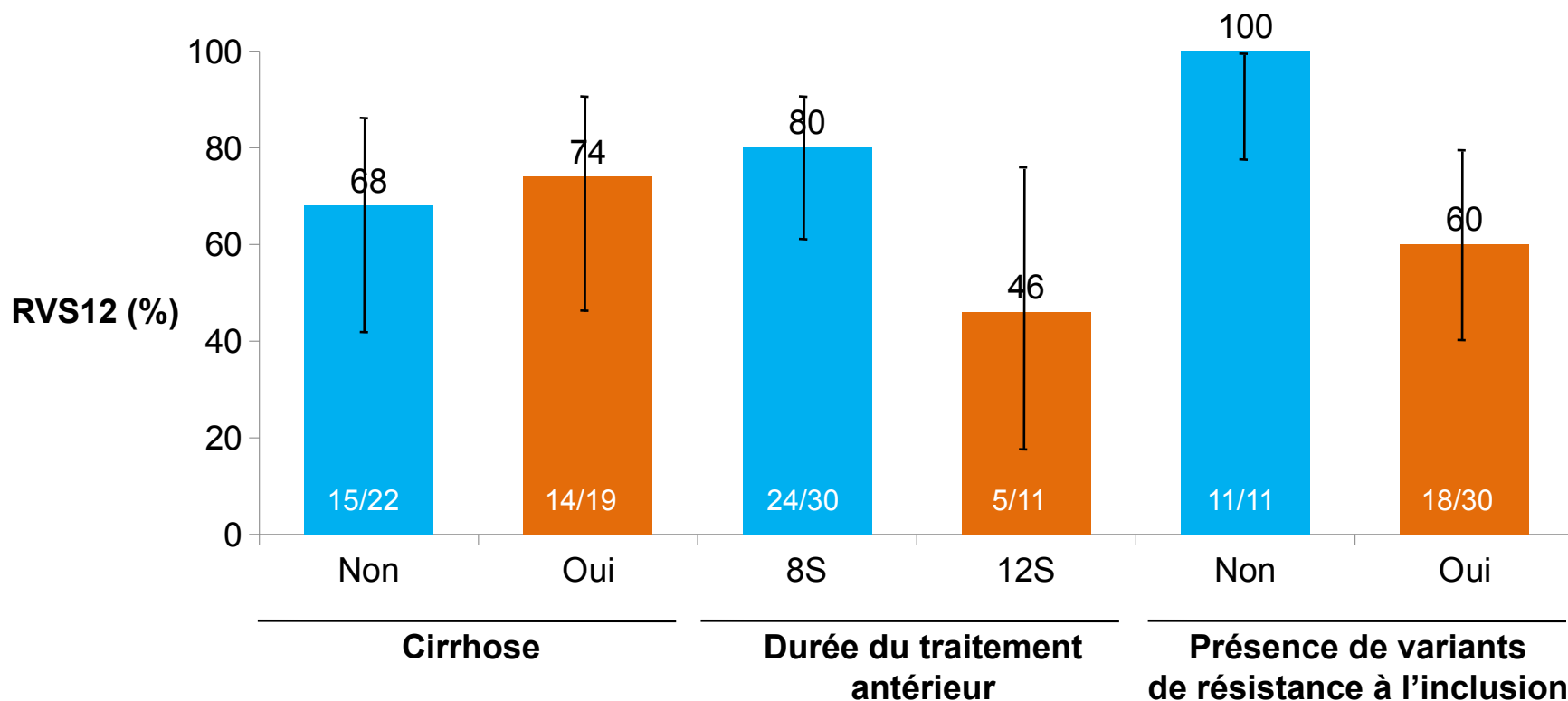


■ No BL NS5A RAV

■ BL NS5A RAV

# Malades en échec de SOF + anti-NS5a

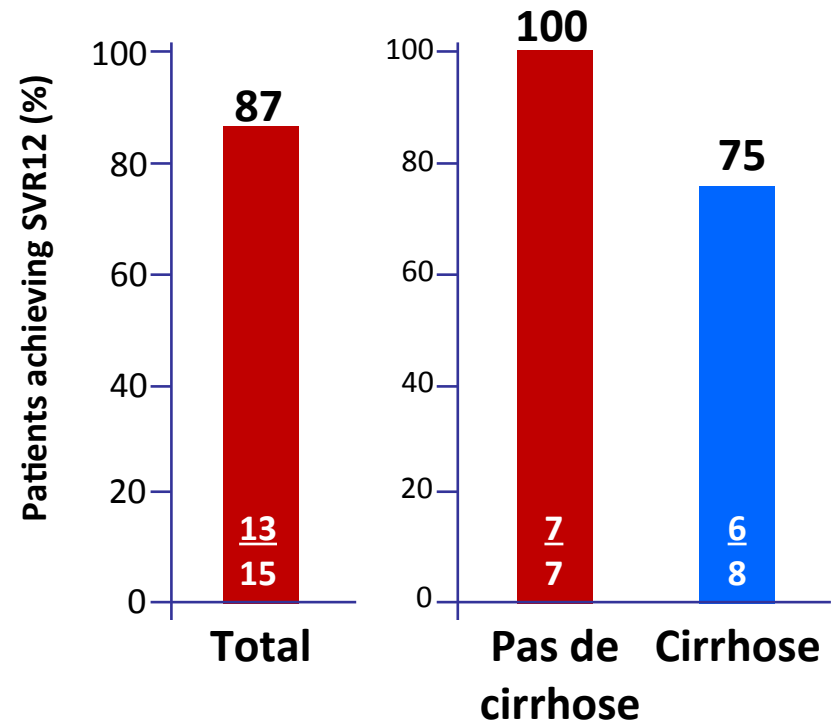
- 41 patients en échec de SOF + LDV 8 à 12 semaines
- Retraités par LDV/SOF pendant 24 semaines



# SOF + SIM 12 semaines chez les patients rechuteurs après une association avec un inhibiteur NS5A

- Etude pilote : 13 patients en échec DCV + PR

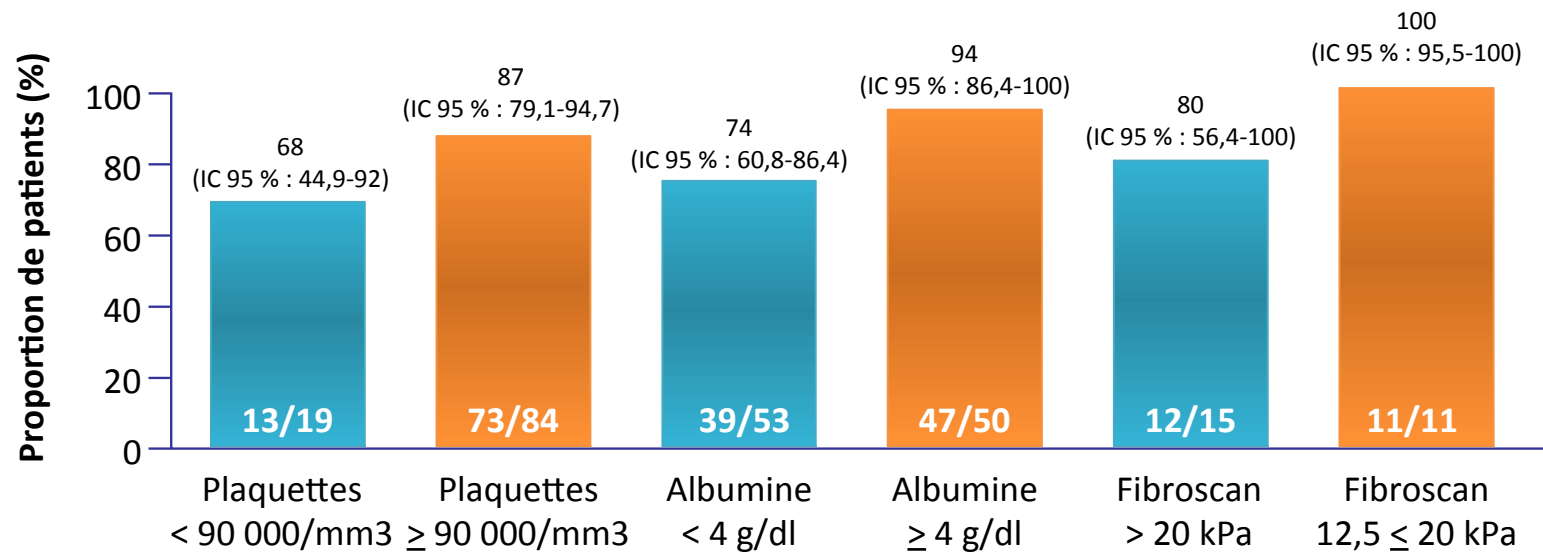
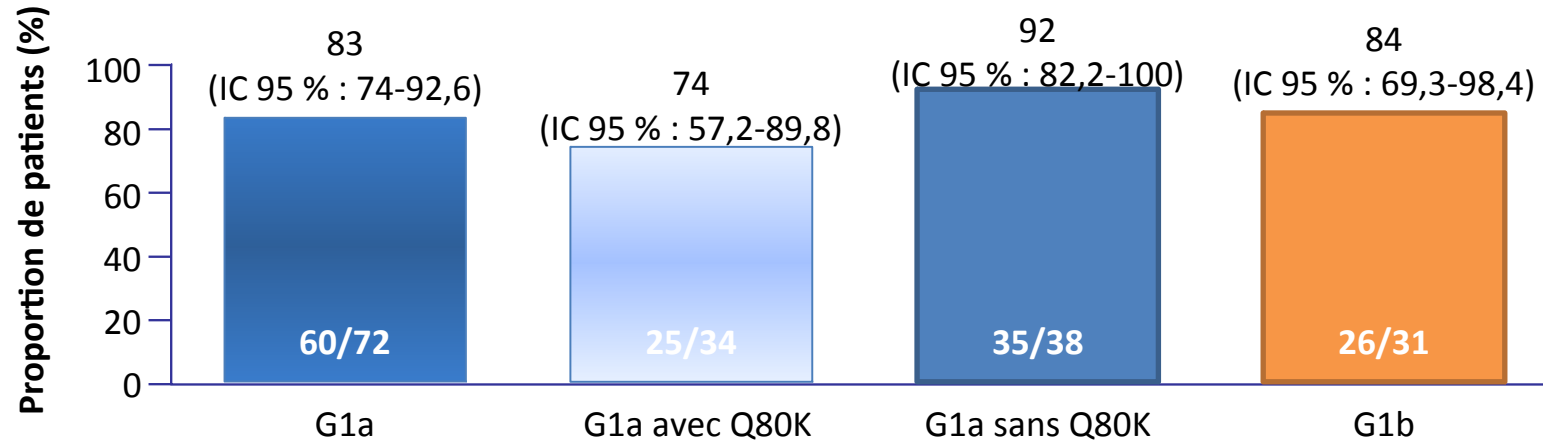
	SMV/SOF 12 sem. (n = 16)
Age moyen, ans (range)	54 (43-73)
Homme, n (%)	13 (81)
G1a, n (%)	11 (69)
G1b, n (%)	3 (23)
G4, n (%)	2 (13)
ARN VHC médiane, 106 UI/ml	1,38
ARN VHC > 800 000 IU/ml, n (%)	14 (88)
Fibrose sévère (FS 9,6 – 12,5 kPa), n (%)	7 (44)
Cirrhose (FS > 12,5 kPa), n (%)	9 (56)
Délai médian entre 2 traitements	32 (16-53)
RAV NS5A	13 (81)
RAV NS3	8 (57)



➔ SOF + SIM est efficace chez les patients rechuteurs après un traitement avec un inhibiteur de NS5A



# Phase III sofosbuvir + simeprevir (Optimist-2)

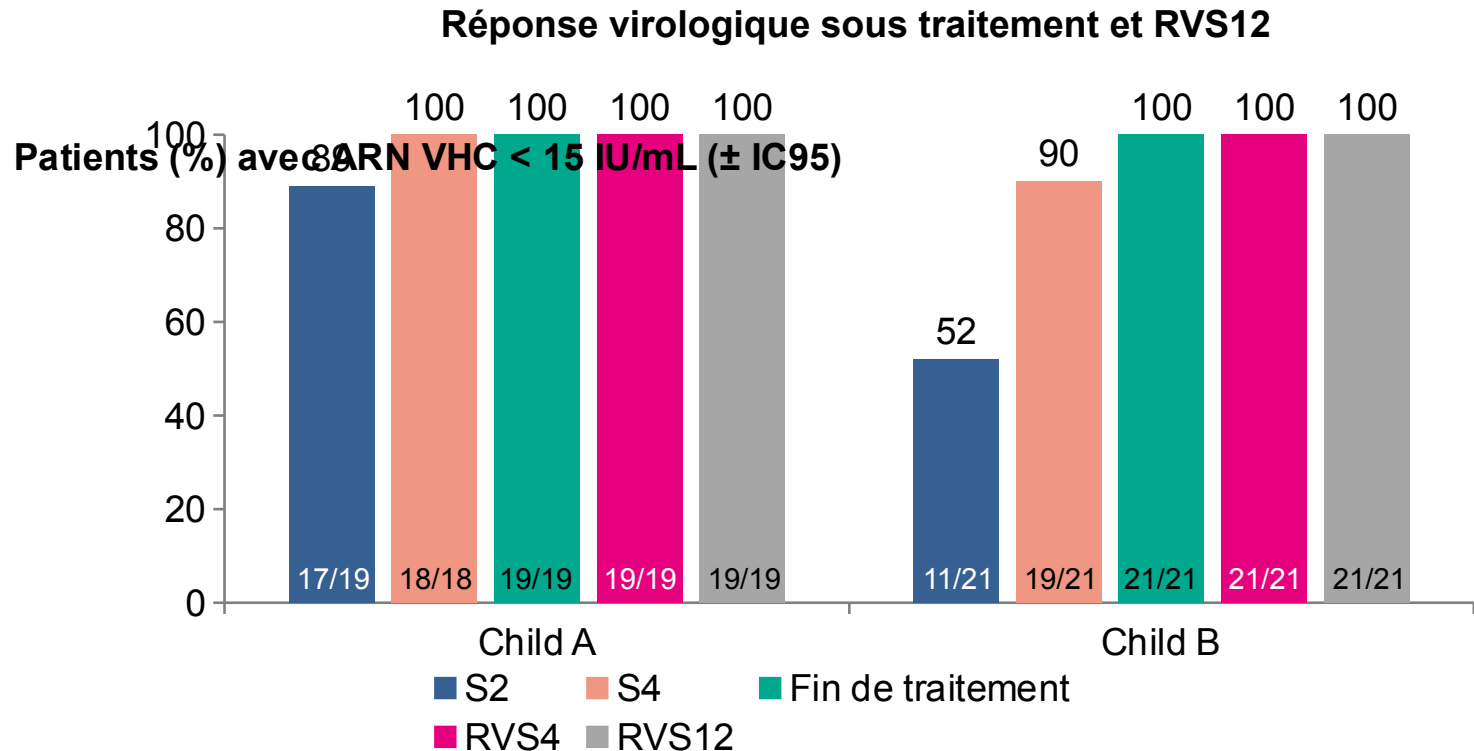


# IMPACT : trithérapie par siméprévir-sofosbuvir-daclatasvir chez des patients cirrhotiques décompensés de génotypes 1 et 4

→ 40 patients cirrhotiques avec hypertension portale (HTP) ou décompensation, de génotype 1 ou 4, naïfs ou prétraités par PEG-RBV

→ SMV 150 mg/j + SOF 400 mg/j + DCV 60 mg/j pendant 12 semaines

→ 19 patients Child A (score > 7) avec HTP ; 21 patients Child B (score 7-9)



# Conclusion

---

- En cas d'échec virologique : recherche de résistance
- Stratégies de retraitement :
  - Molécules sans résistance croisée
  - Régime contenant du sofosbuvir
  - Avec une ou deux molécules sans résistance croisée
  - RCP avec virologues
  - Protocoles +++ (exemple ANRS REVENGE)