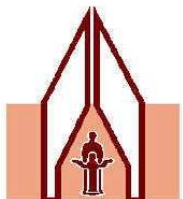


Traitements actuels et futurs de l'hépatite C

Marc Bourlière
Hôpital Saint Joseph
Marseille

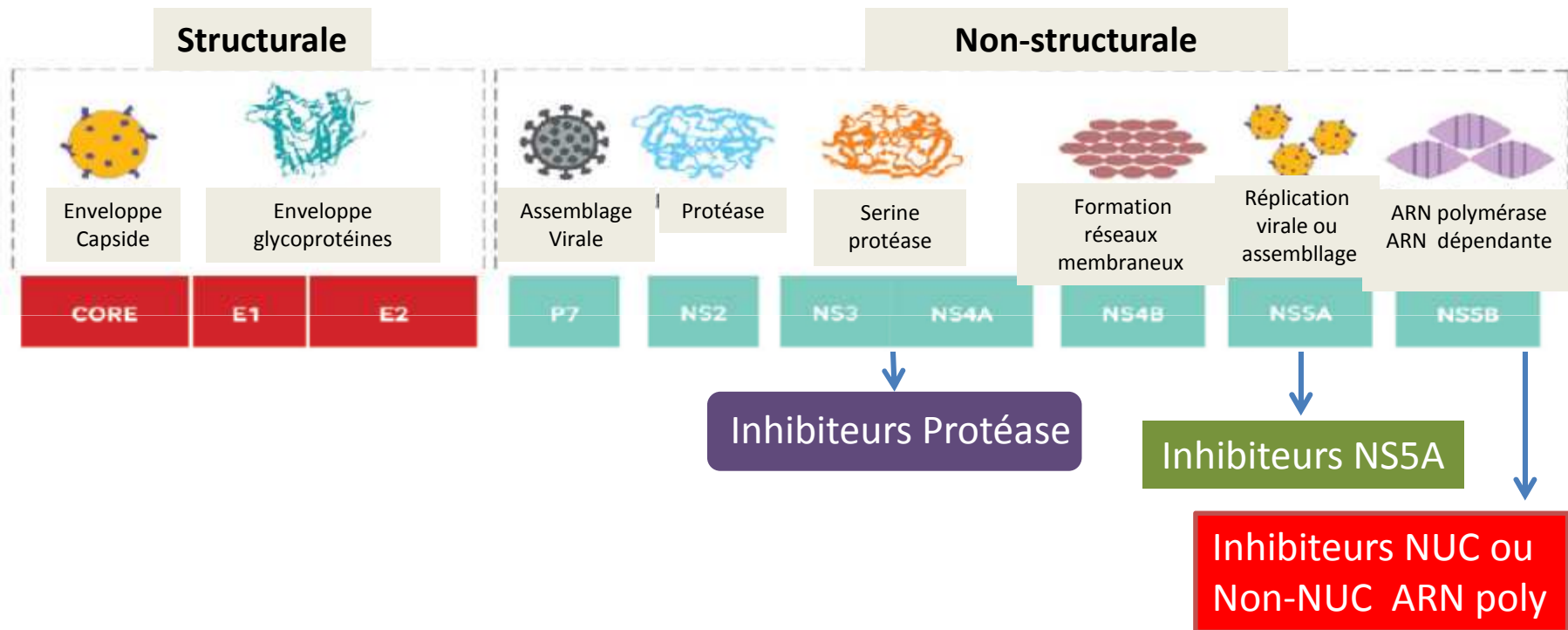
Journée nationale de lutte contre
les hépatites virales
Paris le 25 Mai 2016



Conflits d'intérêts

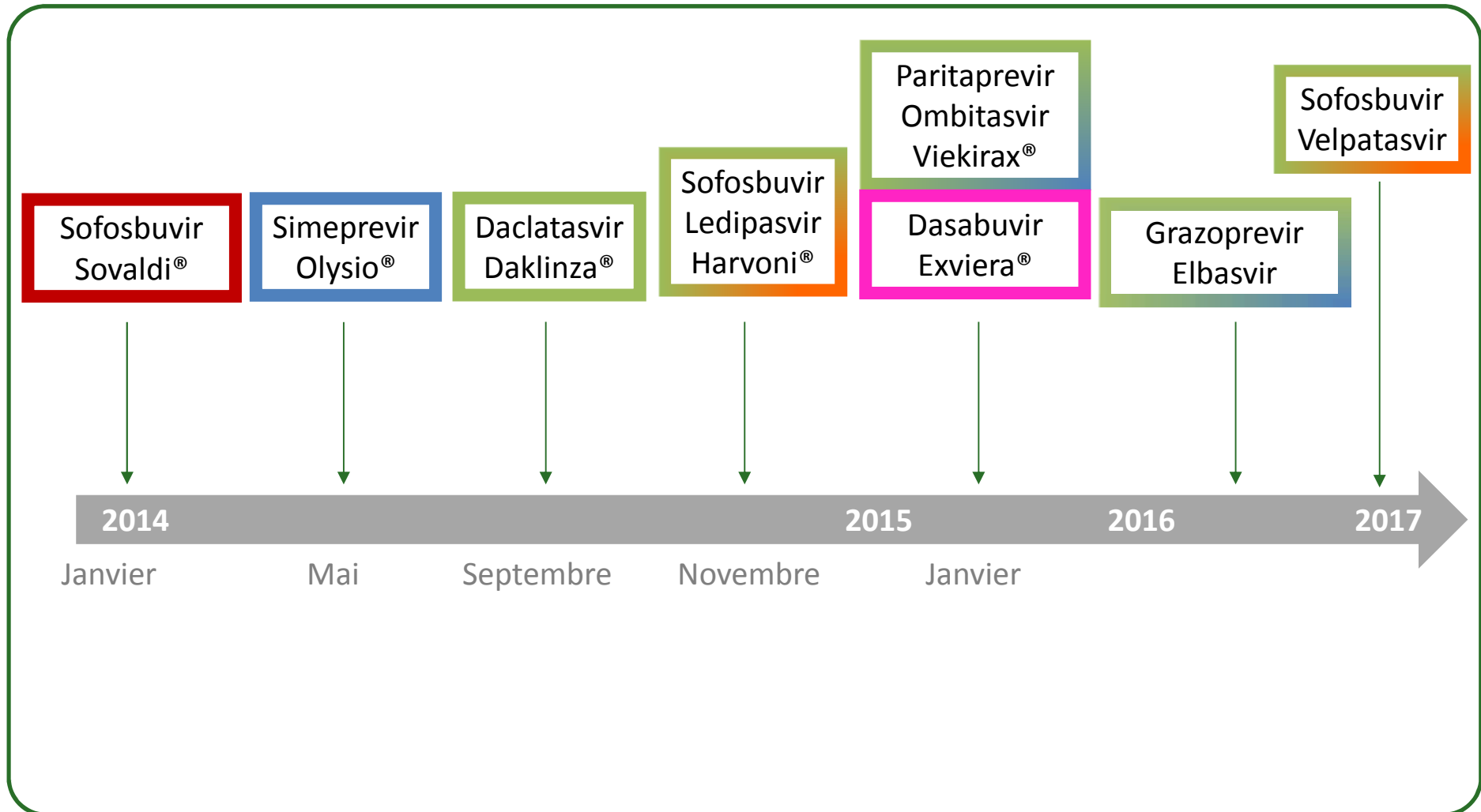
- Consultant : Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer Ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK, Vertex, Idenix
- Orateur : Roche, Schering-Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS, Abbvie

Nous avons des armes efficaces contre plusieurs déterminants du cycle de la réplication du VHC



qui nous permettent des options thérapeutiques sans interféron (et parfois sans ribavirine) pour la plupart des patients.

Molécules disponibles (ou bientôt disponibles) en France



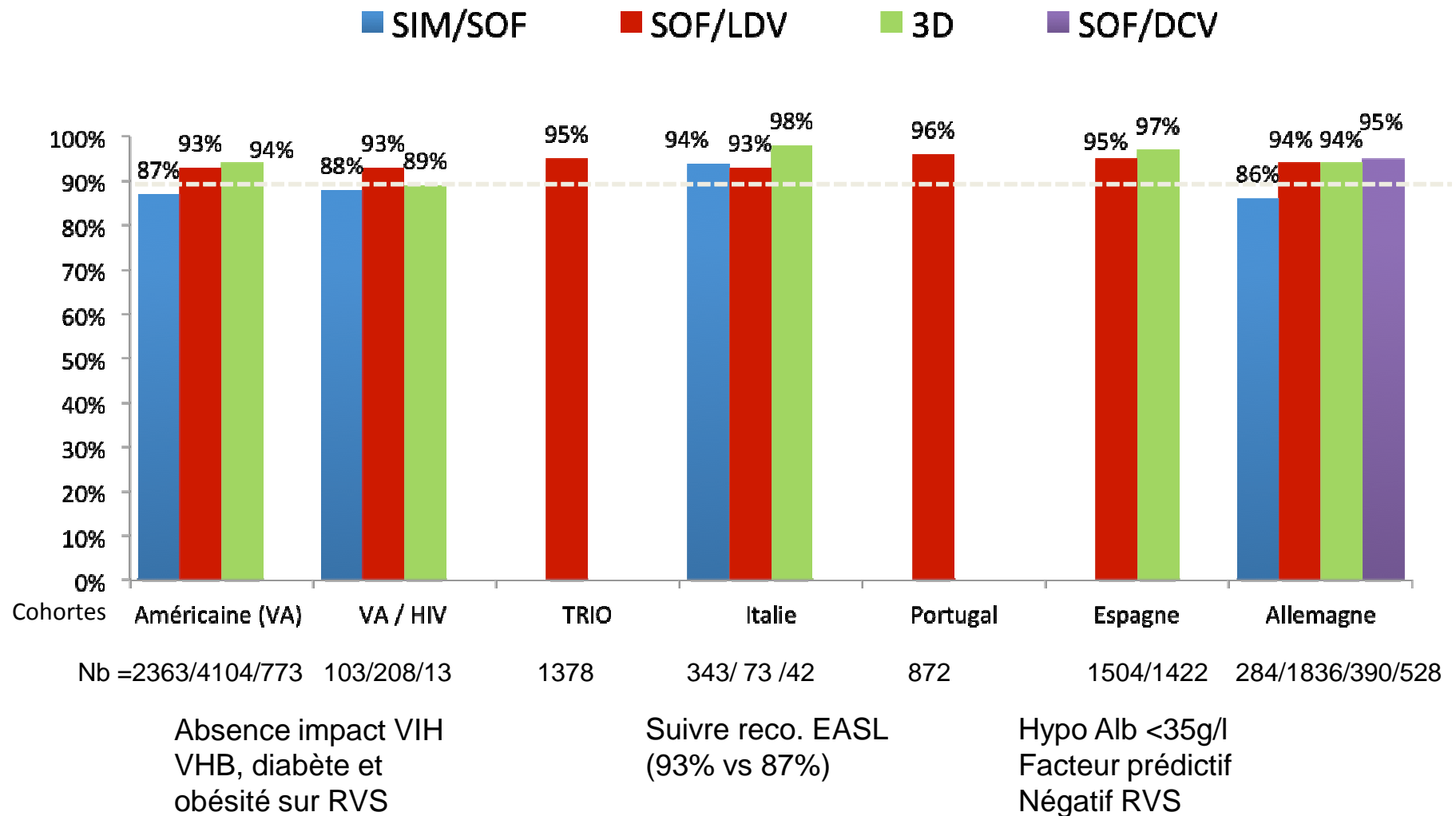
Une RVS $\geq 95\%$ est atteinte dans quasiment toutes les situations.

Génotype	Sans cirrhose		Avec cirrhose	
Génotype 1	SOF/LDV	8/ 12 sem	SOF/LDV	12 sem+RBV /24 sem
	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	12sem +RBV/24 sem
	PROD \pm RBV	12sem	PROD	12sem \pm RBV /24 sem
	SOF/SIM (G1b)	12sem		
Génotype 2	SOF/RBV	12sem	SOF/DCV	12 ou 24 sem (CD)
			SOF/RBV	24 sem
Génotype 3	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	24 sem \pm RBV 90%
Génotype 4	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem +RBV /24 sem
	PRO/RBV	12 sem	PRO/RBV	12 sem
Génotype 5 ou 6	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV / 24 sem
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem + RBV / 24 sem

Une RVS $\geq 95\%$ est atteinte dans quasiment toutes les situations.

Génotype	Sans cirrhose		Avec cirrhose	
Génotype 1	SOF/LDV	8/ 12 sem	SOF/LDV	12 sem+RBV /24 sem
	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	12sem +RBV/24 sem
	PROD \pm RBV	12sem	PROD	12sem \pm RBV /24 sem
	SOF/SIM (G1b)	12sem		
Génotype 2	SOF/RBV	12sem	SOF/DCV	12 ou 24 sem (CD)
			SOF/RBV	24 sem
Génotype 3	SOF/DCV	12sem	SOF/DCV	24 sem \pm RBV 90%
Génotype 4	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem +RBV /24 sem
	PRO/RBV	12 sem	PRO/RBV	12 sem
Génotype 5 ou 6	SOF/LDV	12 sem	SOF/LDV	12 sem + RBV / 24 sem
	SOF/DCV	12 sem	SOF/DCV	12 sem + RBV / 24 sem

Les résultats en vie réelle confirment les essais cliniques : 16 236 patients G1



Aghemo AM, Italie, Abs. LBP 500; McCombs J, USA, Abs. LBP 510; Crespo J, Espagne, Abs. LBP 511; Calleja JL, Espagne, Abs. LBP 512; McGinnis J, USA, Abs. LBP 514; Afdhal N, USA, Abs. LBP 519; Rodrigues J, Portugal, Abs. LBP 523; Mauss S, Allemagne, Abs. SAT-263 actualisés

Génotype 1 : excellente RVS chez les patients cirrhotiques même décompensés

	Durée (semaine)	RVDS (Compensée)	RVS (Décompensée)
SOF + PEG-IFN + RBV	12–24	81% ¹	43% (3/7)* ²
SOF + RBV	24–48	36–78% ^{3–5}	68% (CTP B)
SOF + SMV	12–24	86–100% ^{7,8}	
SOF + DCV ± RBV	12–24	94–100% ¹⁸	60–86% ¹⁹
PTV/RTV + OMV + DSV ± RBV	12–24	89–100% ⁹	
SOF + LDV ±RBV	12–24	86–100% ^{10–14}	60–90% ^{15,16}

1. Lawitz E, et al. N Engl J Med 2013;368:1878–87; 2. Forns X, et al. Hepatology 2015;61:1485–94; 3. Gilead Sciences Europe Ltd. SOVALDI[™] (sofosbuvir), SmPC, March 2015; 4. Sulkowski MS, et al. JAMA 2014;312:353–61; 5. Molina JM, et al. Lancet. 2015;385:1098–106; 6. Afdhal N, et al. EASL 2014; Oral #68; 7. Lawitz E, et al. Lancet 2014;384:1756–65; 8. Janssen Products LP. OLYSIO[™] (simeprevir), US PI, November 2014; 9. AbbVie Ltd. VIEKIRAX[™] (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir), SmPC, January 2015; 10. Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1889–98; 11. Gilead Sciences Europe Ltd. HARVONI[™] (ledipasvir/sofosbuvir), SmPC, November 2014; 12. Afdhal N, et al. N Engl J Med 2014;370:1483–93; 13. Reddy KR, et al. Hepatology 2015. doi: 10.1002/hep.27826; 14. Bourlière M, et al. Lancet Infect Dis 2015;15:397–404; 15. Flamm S, et al. AASLD 2014; Oral #239; 16. Reddy KR, et al. AASLD 2014; Oral #8
17. Reddy KR EASL 2015 Abst 0007. 18. Pol S et al EASL 2015 Abst LB03 19. Foster G et al EASL 2015 Abst 0002
20. Agel B et al AASLD 2014 Abst 19.

*Post-transplant patients (n=22);

[†]On-treatment response 95% at Week 24;

[‡]See late breaker presentation (S. Pol; Abstract L03) at this meeting. DCV: daclatasvir; DSV: dasabuvir; GT: genotype; LDV: ledipasvir; OMV: ombitasvir; PEG-IFN: pegylated interferon; PI: prescribing information; PTV: paritaprevir; RBV: ribavirin; RTV: ritonavir; SmPC: Summary of Product Characteristics; SMV: simeprevir; SOF: sofosbuvir

Quels sont les « problèmes » à résoudre ?

- Le traitement des patients de génotype 3 avec cirrhose
- Le traitement des patients en échec d' AVD

Le Futur

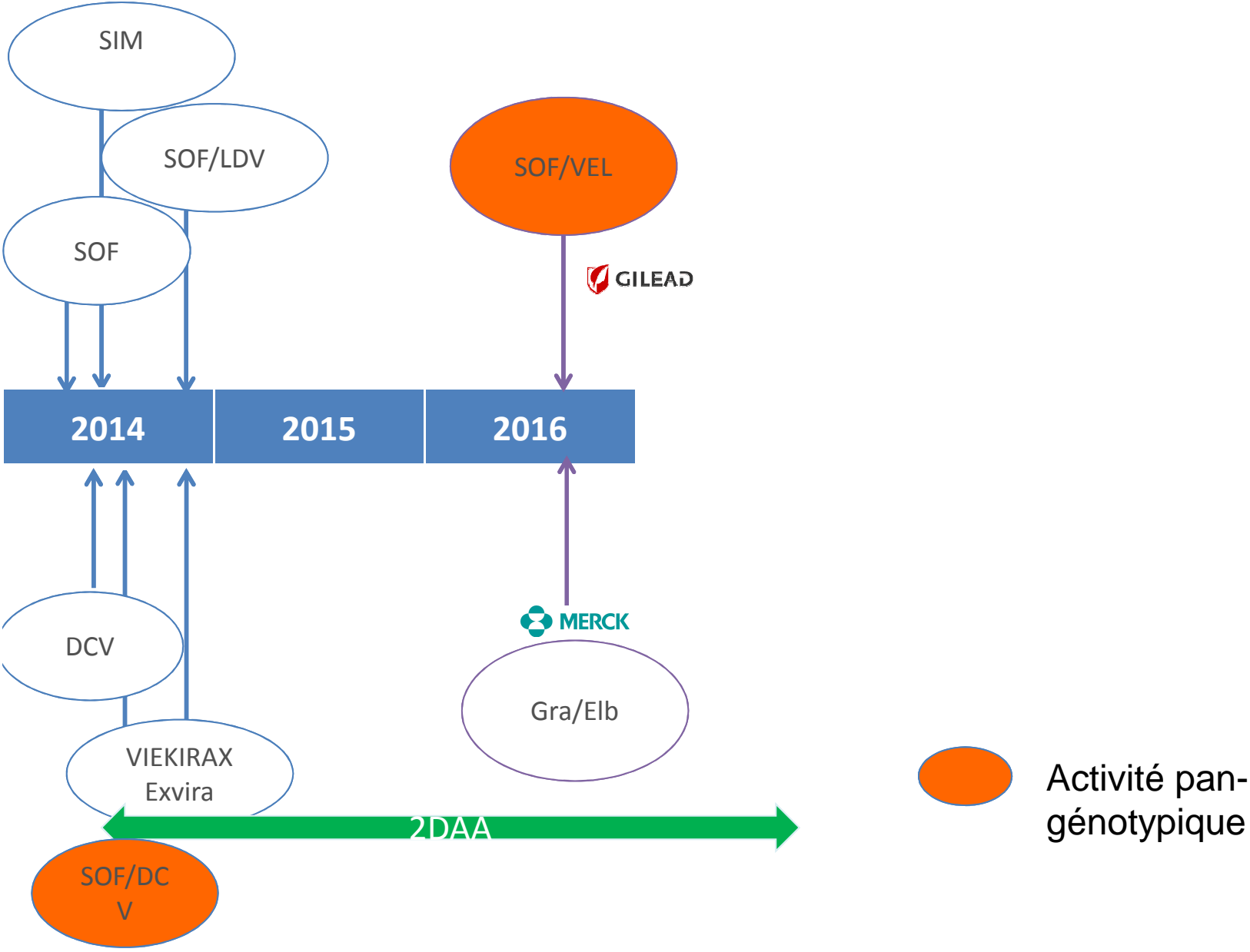
Molécules pangénotypique

Sans ribavirine?

Des durées plus courtes

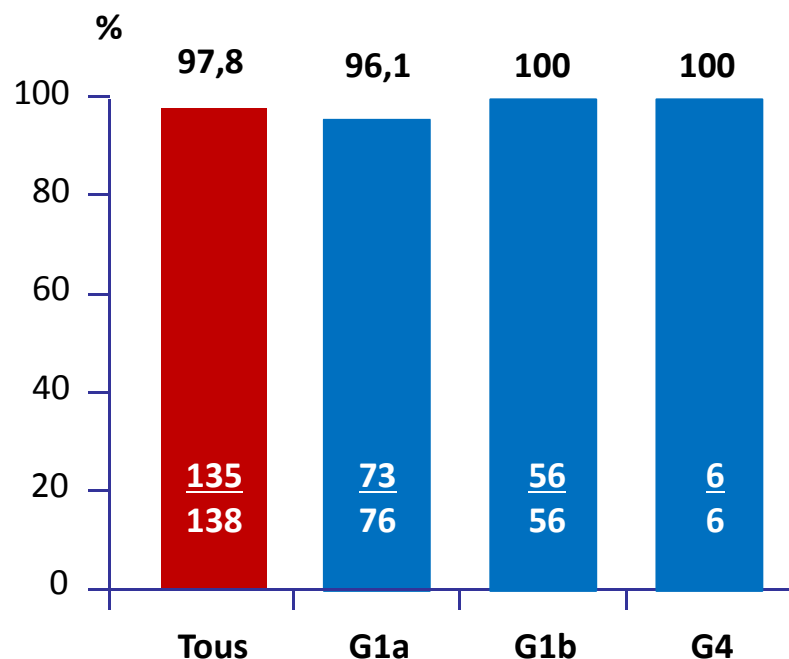
De nouveaux concepts

Les Futures combinaisons (AMM)



Grazoprévir/elbasvir chez les patients cirrhotiques de génotype 1, 4 ou 6

RVS chez les patients naïfs

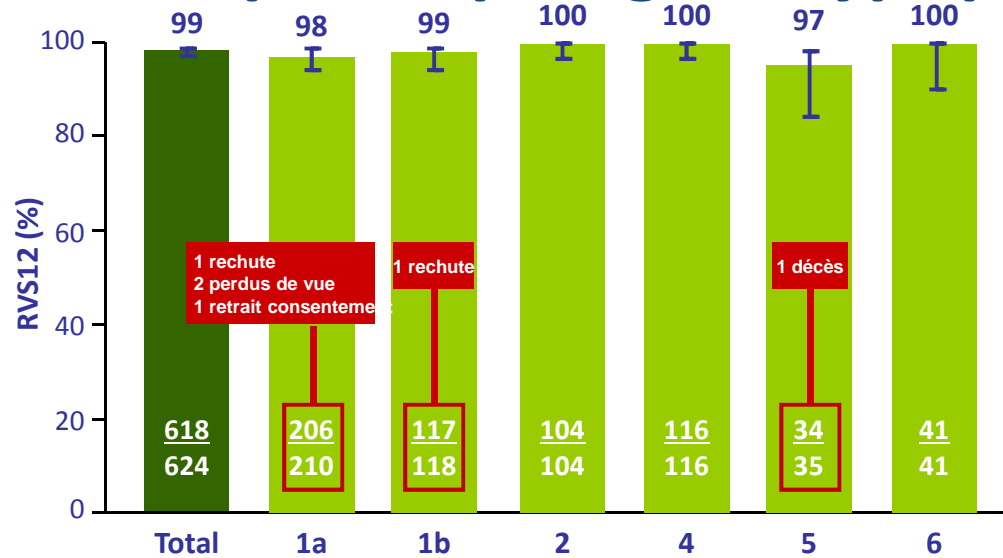


RVS chez les patients en échec de traitement

RVS12, % (n/N)	12 sem. sans RBV (n = 52)	16/18 sem. + RBV (n = 49)
Rechuteurs, % (n/N)		
G1	100 % (10/10)	100 % (11/11)
G4	100 % (2/2)	--
G6	--	100 % (1/1)
Non répondeurs, % (n/N)		
G1	91,9 % (34/37)	100 % (33/33)
G4	66,7 % (2/3)	100 % (4/4)
G6	--	--

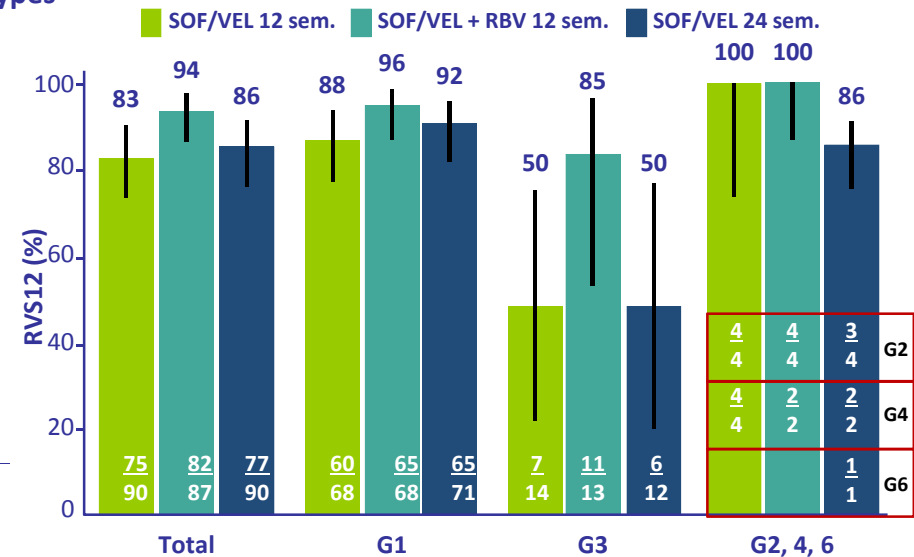
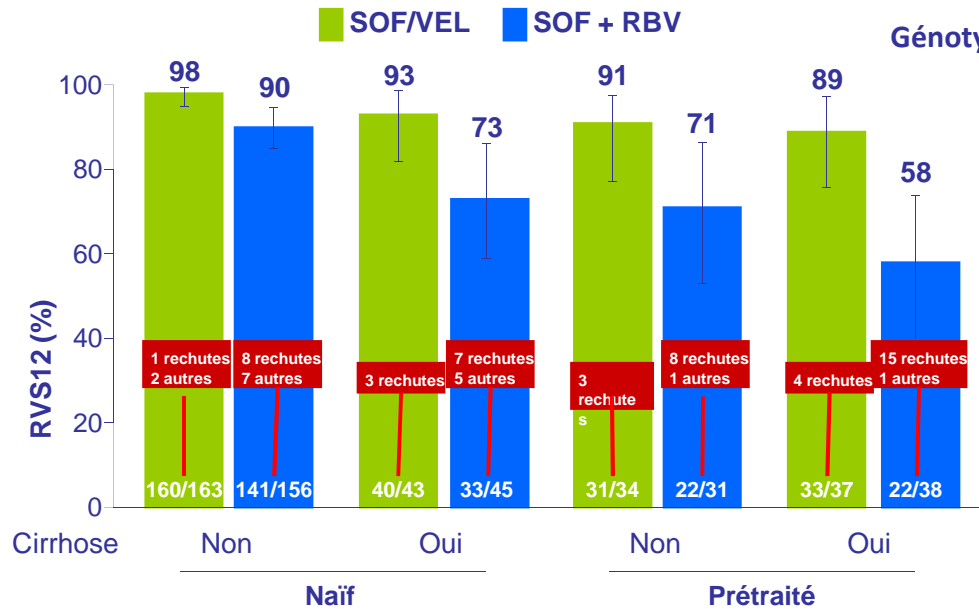
➔ 12 semaines sans RBV chez les patients naïfs et rechuteurs et 16 semaines avec RBV chez les patients non répondeurs de GT-1a

Sofosbuvir / velpatasvir : un comprimé pan génotypique



Génotype 3

Cirrhose décompensée

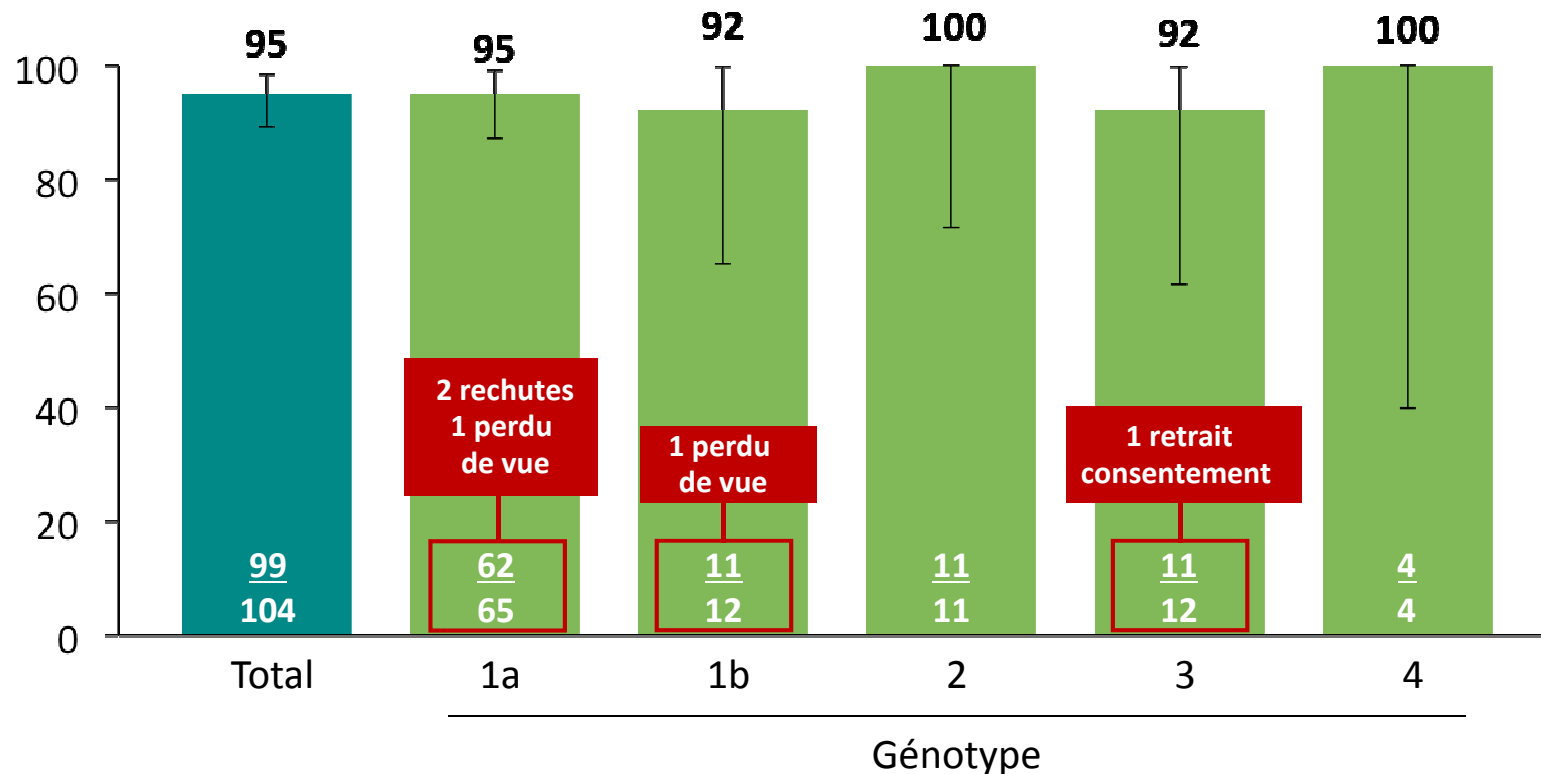


ASTRAL-5 : SOF/VEL 12 semaines chez les patients co-infectés VIH-VHC (1)

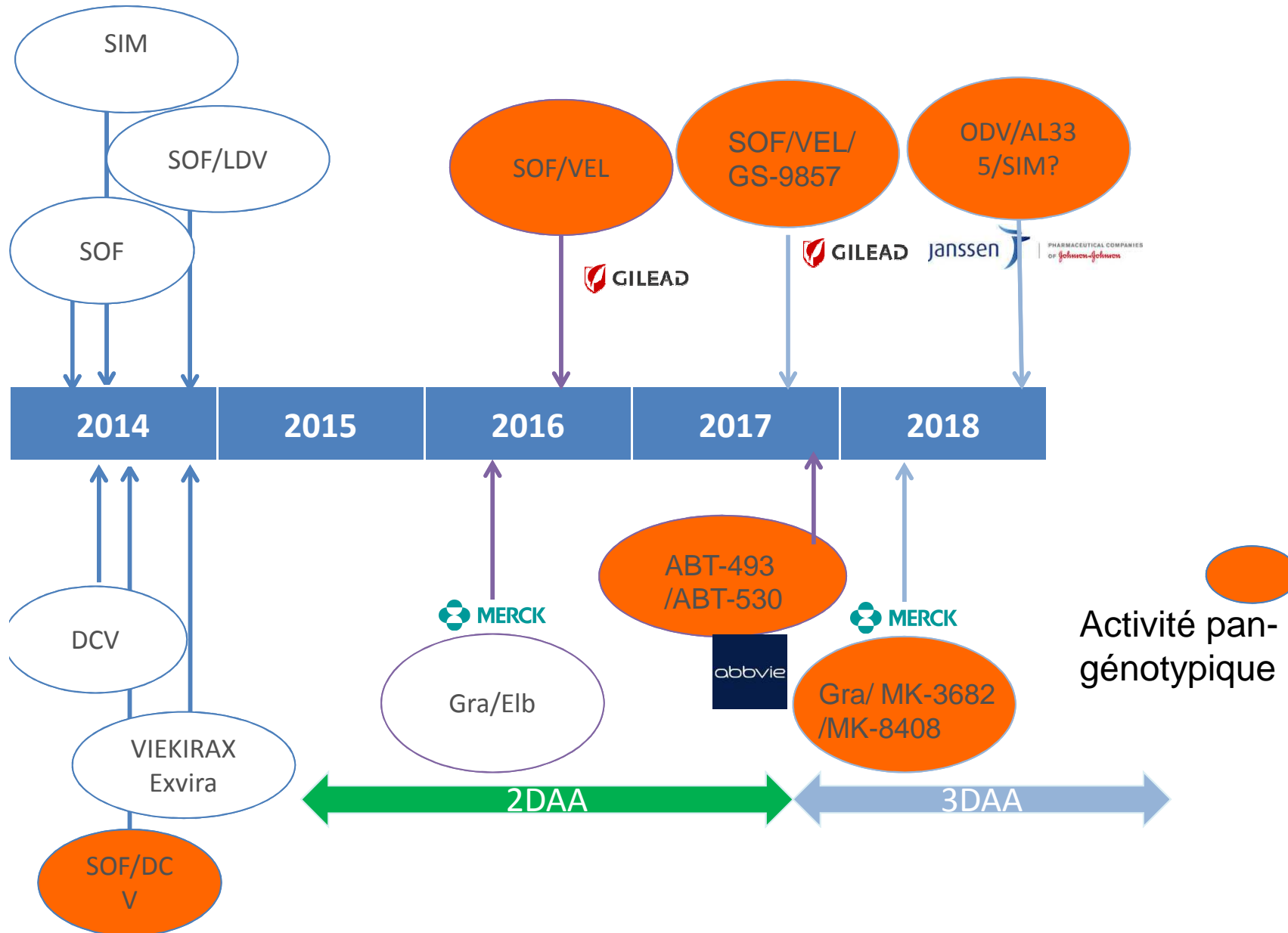
Schéma thérapeutique



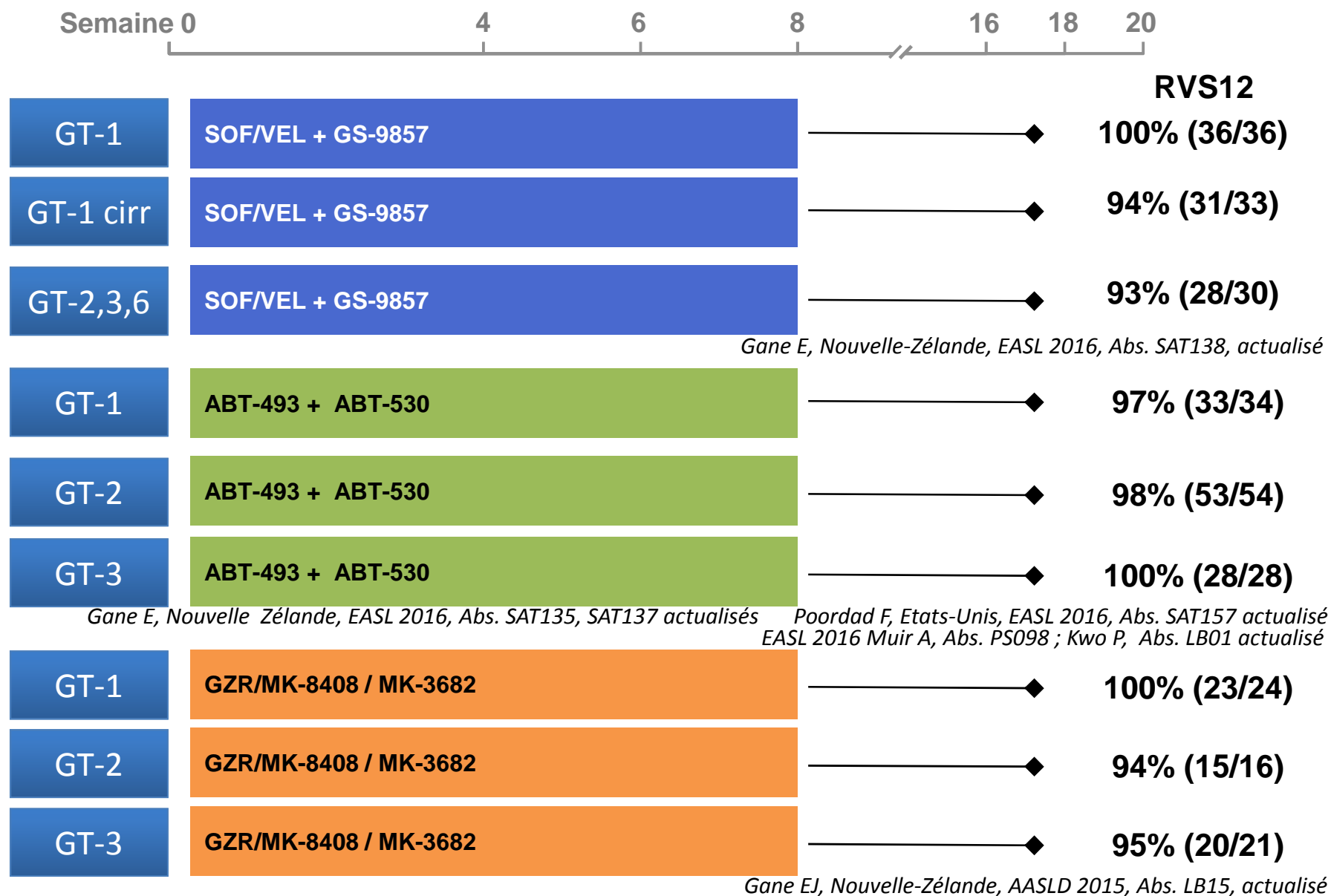
RVS12 en fonction du génotype



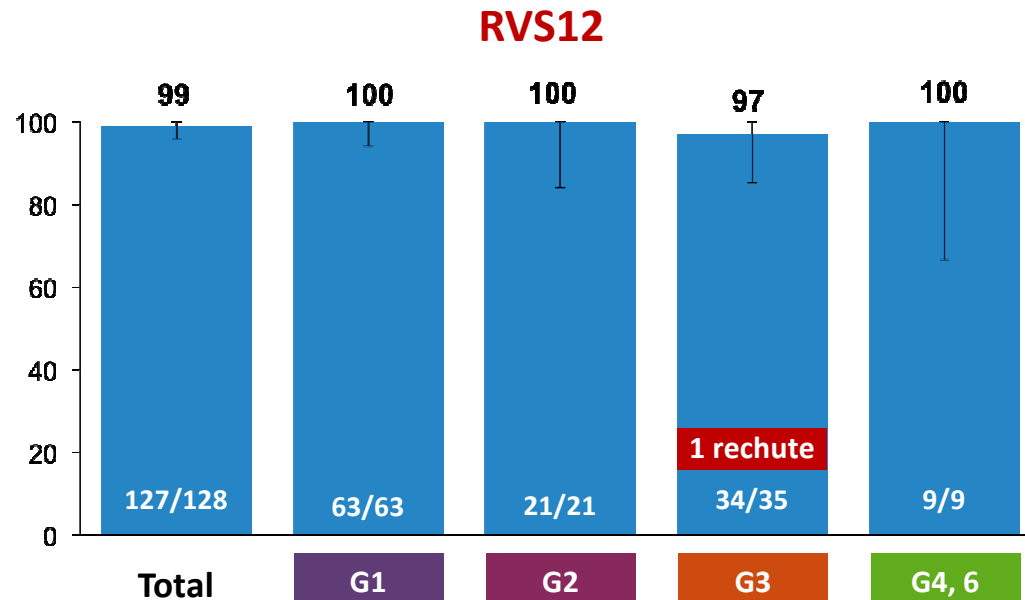
Les Futures combinaisons (AMM)



Des traitements plus courts (8 semaines)

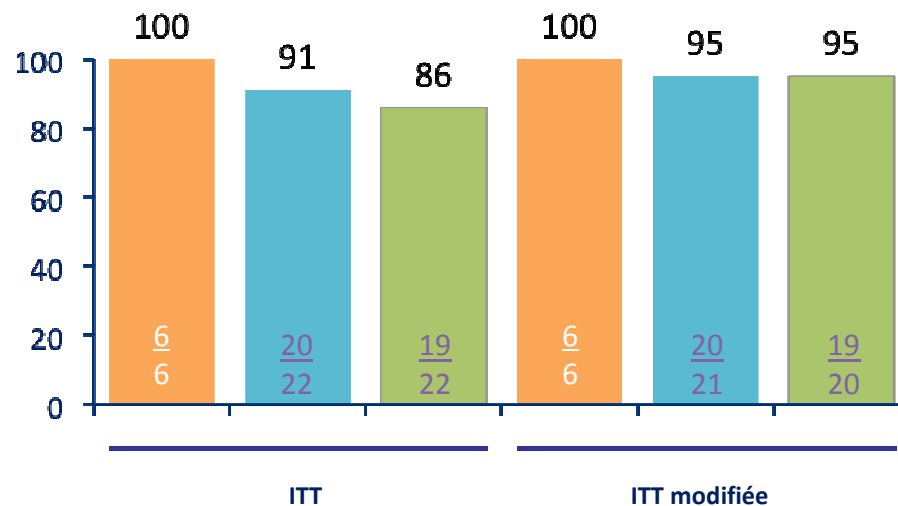


Le traitement des patients en échec des AVD



**SOF/ VEL/ GS-9857
12 semaines**

Lawitz E, Etats-Unis, EASL 2016, Abs. PS008 actualisé



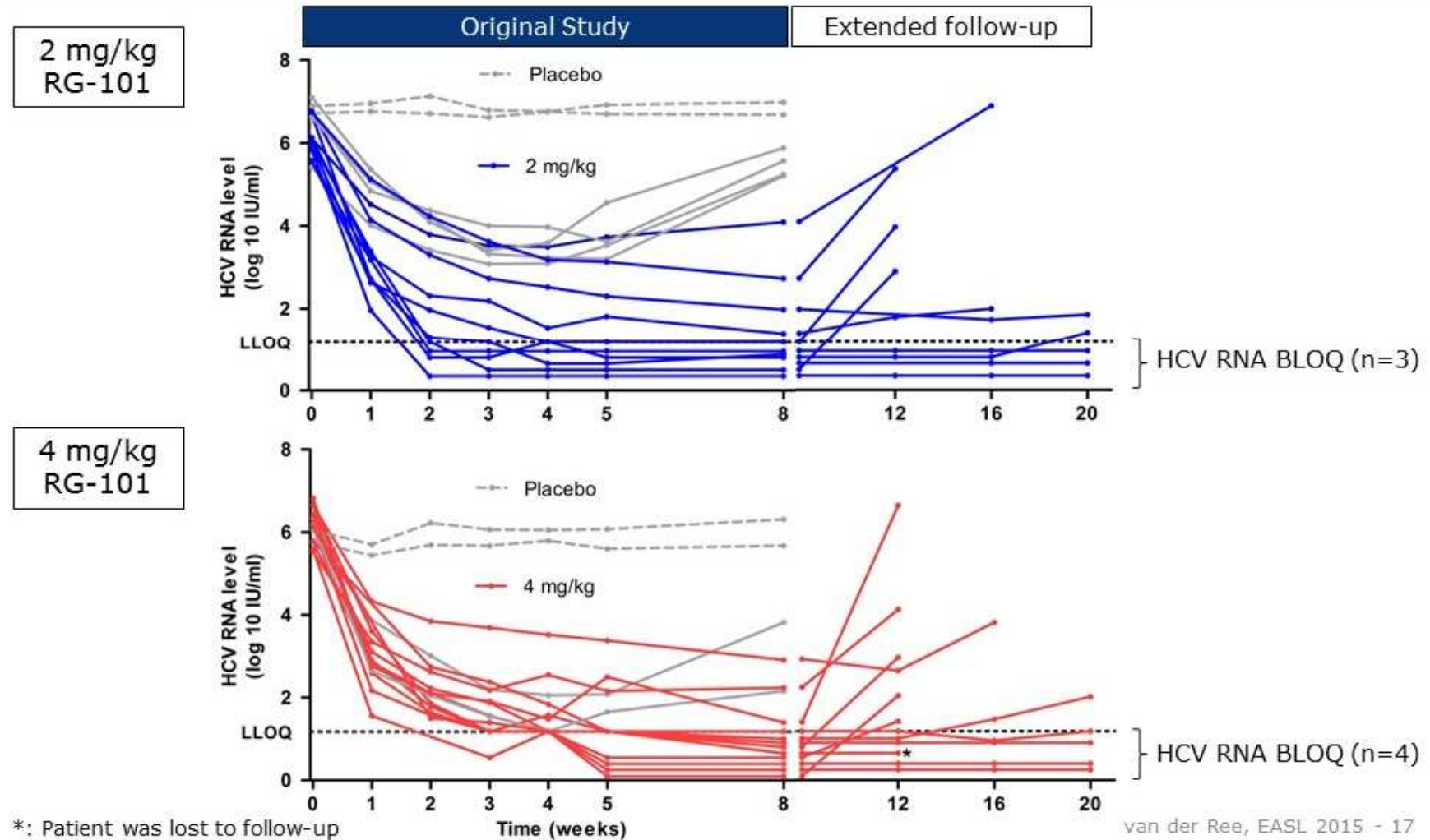
**ABT-493 / ABT-530
12 semaines**

Poordad F, Etats-Unis, EASL 2016, Abs. GS11 actualisé

De nouveaux concepts !

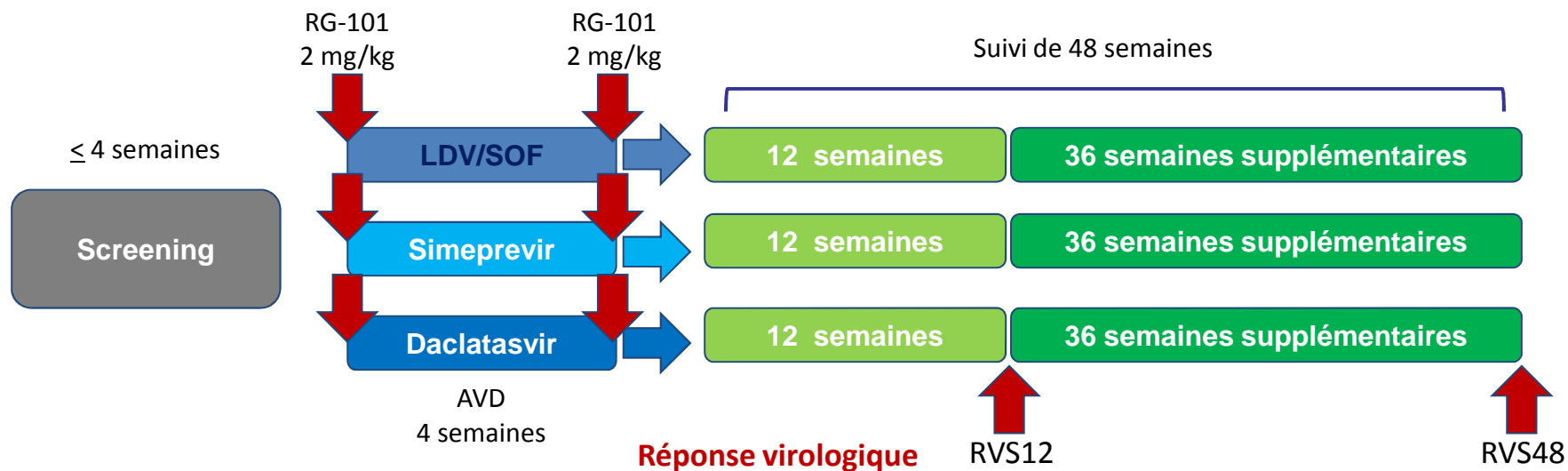
Une dose unique en s/c d'un inhibiteur de miR-122 (micro ARN de l'hôte) : le RG-101

28 patients dosed and 4 placebo



RG-101 en association avec des AVD sur 4 semaines : « Un nouveau concept »

- 79 patients : 77 % GT-1, 23 % GT-4 , non cirrhotique (89 % F0-F2, 11 % F3)



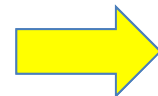
Suivi	RG-101+ SOF/LDV	RG-101 + SIM	RG-101 + DCV
RVS8	21/21 (100 %)	21/21 (100 %)	20/22 (91 %)
RVS12	14/14 (100 %)	14/15 (93 %)	12/12 (100 %)
RVS16	9/9 (100 %)	8/9 (89 %)	9/9 (100 %)
RVS20	2/2 (100 %)	2/2 (100 %)	2/2 (100 %)
RVS24	1/1	2/2	-/-

- 2 rechutes :
 - une dans le bras DCV à S8 et un slow responder+ S8 négatif S12
 - une dans le bras SIM à S12

Les futures stratégies



HTA
RG-101



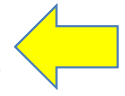
≈100%
Éradication
virale



Guérison ?



Du virus : oui
Du Foie : ?



PerfectoVir

Durée traitement
<12 sem
(4-6-8)

Comorbidité :
Alcool
Surpoids, Diabète
Addictions.....

**Prévenir toute nouvelle infection
ou réinfection**

**Vaccin contre
VHC**

Vaccin anti VHC

HCV v

The

co

E1E2

cellular

volunteer

Further inv

strains in so

broadly cross-

A prophylactic vaccine blocks all infections

However, preventing the progression of HCV infection

therapeutic vaccine may be a more realistic goal

RESEARCH ARTICLE

HEPATITIS C VIRUS

**A human vaccine strategy
using adenoviral and MVA
sustains functional**

Leo Swadling,^{1*} Stefania C
Rachel Richardson,¹ Evan C
Joannah Fergusson,¹ Ma
Fabiana Grazioli,² Ma
Stefano Colloca,² Ma
Paul Klenerman,^{1,2}

Arch Virol (2015) 160:140–152
DOI 10.1007/s00705-014-2353-8

ORIGINAL ARTICLE

**Enhancement of HCV polytope DNA vaccine efficacy by fusion
to an N-terminal fragment of heat shock protein gp96**

Leila Pishrafi-Sabet · Anna D. Kosinska · Sima Rafati · Azam Bolhasseini ·
Tabersh Taheri · Arash Memarnejadian · Seyed-Moayed Alavian ·
Michael Roggendorf · Katsuyasu Samimi-Rad ·
Anthony Brown,¹
Stabel Kelly,^{1,6} Dan Bowen,¹
Cinzia Traboni,² Adrian Hill,^{1,3}
Ardo Cortese,^{9†} Antonella Folgori,²

Vaccine	Targeted immune response	Animal testing	Clinical trial	Ref.
Recombinant protein	gpE1 and gpE2 Adjuvant: MF59 and MF75	Humoral Immunogenic in small animals; Protects chimpanzees from acute or chronic infection	Phase 1a; neutralizing antibodies and CD4 ⁺ T cell responses	68,100,101
Core	Adjuvant: Iscomatrix	Immunogenic in small animals and macaques	Phase 1a; CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cell responses	109,110
gpE1	Adjuvant: al	Immunogenic in small animals; Protects chimpanzees from acute or chronic infection	Phase 1a; antibodies and CD4 ⁺ T cell responses; no longer in development	111
		Immunogenic in small animals; no acute or chronic infection	None	101
		Immunogenic in all animals; no acute or chronic infection	None	89
		Immunogenic in all animals; no acute or chronic infection	Phase 1/2 (NS3–NS5); CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cell responses	67,102
		Immunogenic in all animals; no acute or chronic infection	None	86
		Immunogenic in all animals; no acute or chronic infection	Phase 1/2 as therapeutic vaccine; CD4 ⁺ and CD8 ⁺ T cell response	81,83
				80
				112

Frey SE et al. *PLoS One* 2010; 28: 6367-73
Law JL et al. *PLoS One* (2013) 8:e59776.
Liang TJ. *Nature Med* 2013; 19: 869-78.

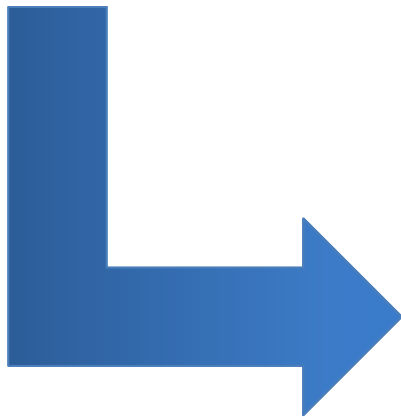
Prévenir toute nouvelle infection ou réinfection

- Pas rapidement disponible !!

... contre
VHC

CONCLUSIONS

- Le présent est satisfaisant (à condition de pouvoir traiter tous les patients)
- Le Futur est prometteur
- Eradication virale sera possible chez tous les patients théoriquement dans un à deux ans



Le virus C : une histoire
courte moins de 40 ans!