Cas cliniques

Atelier co-infections VIH-VHC

Marseille, septembre 2015

Molécules anti-virales C



Inhibiteurs de protéase

Sime-**PREVIR** Asuna-**PREVIR PREVIR** Dano-**PREVIR** Sova-Vedro-**PREVIR** Vani-**PREVIR** Parita-**PREVIR** Grazo-PREVIR (2°)

Inhibiteurs de NS5A

Daclat-

Ledip- ASVIR
Ombit- ASVIR
Samat- ASVIR
Elb- ASVIR (2°)
GS5816- ASVIR

ASVIR

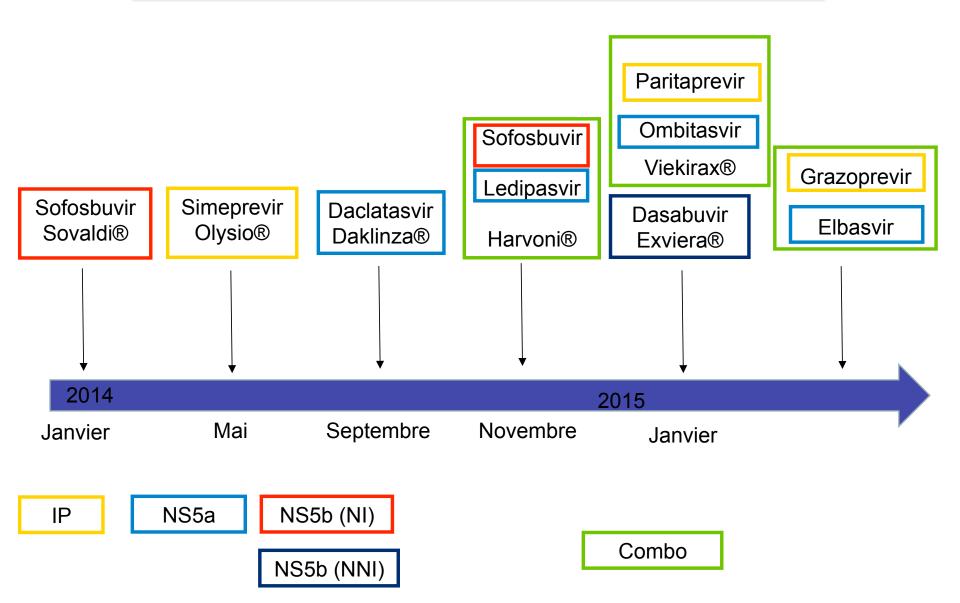
Inhibiteurs de NS5B (polymérase)

Sofos- BUVIR Deleo- BUVIR

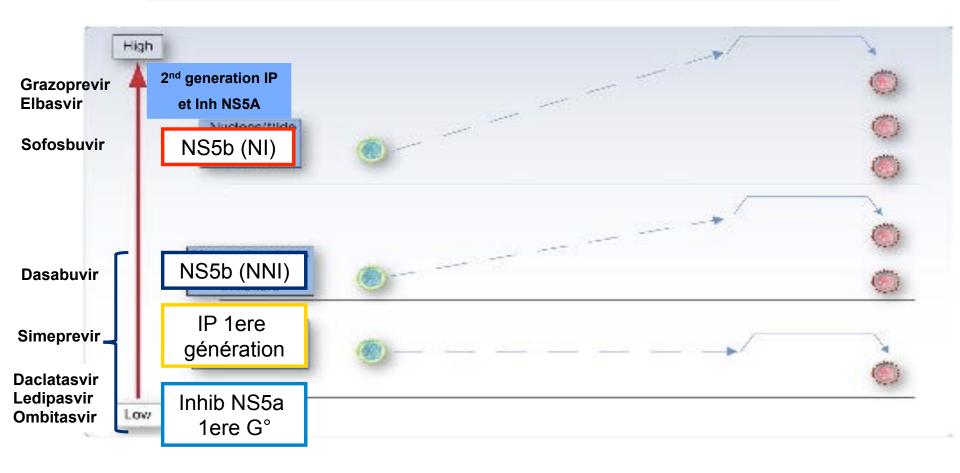
Dasa- BUVIR (NNI)

Setro- BUVIR Becla- BUVIR

Molécules disponibles en France



Barrière génétique de résistance



Barrière génétique: nombre de substitutions amino-acidiques nécessaires pour acquérir une résistance clinique vis-à-vis d'un traitement antiviral

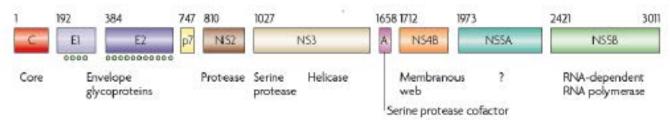
Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. J Hepatol (2011), doi:10.1016/j.jhep.2011.01.011

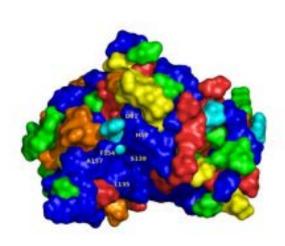
DAA: Puissance Antivirale et Résistance selon les génotypes

Drug Class	Subclass		1a	2	3	4
	1 st Generation first wave i.e. Telaprevir/Boceprevir	•	•	•	•	•
Protease inhinbitors	1 st Generation 2 nd wave i.e. Faldaprevir/Simeprevir	•	•	•	•	•
	2nd Generation MK5172 ABT 493	•	•	•	•	•
NOT 1 1 11 11	1 st Generation Daclatasvir Ledipasvir Ombitasvir	•	•	•	•	•
NS5a Inhibitor	2 nd Generation MK 8742 GS 5816 ABT 530	•	•	•	•	•
NN Polymerase Inhibitors	Dasabuvir Deleobuvir	•	•	•	•	•
Nucleos/tides Polymerase inhibitors	2 nd Generation : Sofosbuvir	•	•	•	•	•

High • Moderate • Low • Very low

Variabilité +++ des proteïnes VHC: PR, NS5a, NS5b

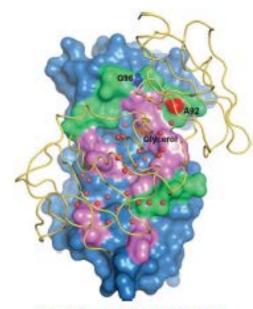




47% amino acid of HCV PROTEASE NS3 are conserved among All HCV-genotypes

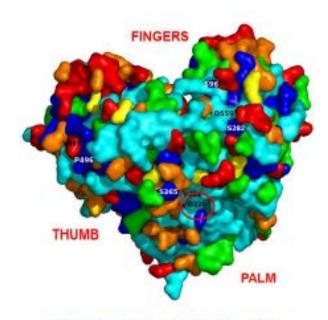
Amino acid variability:

0% <1% 1.5% 5-10% 10-25% >25%



46.1% amino acid of HCV NS5A are conserved among All HCV-genotypes

Love et al., J Vir 2009



54.8% amino acid of HCV
POLYMERASE NS5B are conserved
among All HCV-genotypes

Amino acid variability:

0% <1% 1-5% 5-10% 10-25% >25%

Di Maio et al., submitted 2013

Cas clinique 1

- Patient né en 1959
- Antécédents HDLM:
 - Polonais en France depuis 2012 (ne parle pas Français) – logé chez une amie
 - Hypoacousie congénitale toxicomanie ancienne sevrée
 - Infection par le VIH connue depuis 1991
 - Stade CDC A2?
 - Sous traitement antirétroviral par KALETRA-TRUVADA depuis 2007
 - CD4 241 (29%), CV VIH <20 copies/mL

Cas clinique 1

- Patient né en 1959
 - Co-infection VHC connue depuis?
 - Génotype 3
 - CV VHC 6,35 log d'IU/mL
 - Pas de signe clinique d'hypertension portale
 - AST 87 UI/I ALT 145 UI/I
 - Echographie hépatique IRM Hépatosplénomégalie homogène sans lésion focale
 - Elastométrie 9,7 à 10,1 kPa selon incidence (TdR 100% IQR<20%)



Discussion

- Pourquoi traiter?
- Y a-t-il encore une spécificité des personnes coinfectées VIH-VHC?
 - Rôle de l'immunité
 - Problématique du traitement ARV (interactions, simplifications)
- Discussion des solutions thérapeutiques anti-VHC
- Quel critère de guérison?
- Quelles conséquences en cas d'échec?

Bénéfice du traitement anti-VIH?

Liver-related death among HIV/hepatitis C virus-co-infected individuals: implications for the era of directly acting antivirals

D. Grint^a, L. Peters^b, J.K. Rockstroh^c, A. Rakmanova^d, T. Trofimova^e, K. Lacombe^f, I. Karpov^g, M. Galli^h, P. Domingoⁱ, O. Kirk^b, J.D. Lundgren^b and A. Mocroft^a for EuroSIDA in EuroCoord AIDS 2015, 29:000–000

The Effect of HIV Viral Control on the Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Veterans With Hepatitis C and HIV Coinfection

Jennifer R. Kramer, PhD, MPH,*† Marc A. Kowalkowski, PhD,*† Zhigang Duan, MD, MS,*† and Elizabeth Y. Chiao, MD, MPH*†

(J Acquir Immune Defic Syndr 2015;68:456-462)

Probability of LDR by fibrosis stage and CD4 cell count F2 CD4 < 300 - - - - > F2 CD4 > 300 - - - < F2 CD4 < 300 -0.15 Probability 0.10 0.05 0.00 Time (years) 185 106 236 199 71 714 558 475 Gray's test for equality of strata P <0.0001

Conclusions: The risk of HCC in HCV- and HIV-coinfected veteran men was higher than HCV monoinfection. Diagnosis of cirrhosis and low recent CD4+ cell count were the most important predictors of developing HCC in this group.



Importance du taux de CD4 – de la restauration immune

Cumulative incidence functions of liver-related death stratified by liver fibrosis staging and CD4+ cell count.

Bénéfice du traitement anti-VHC?

Clinical Infectious Diseases Advance Access published May 17, 2015

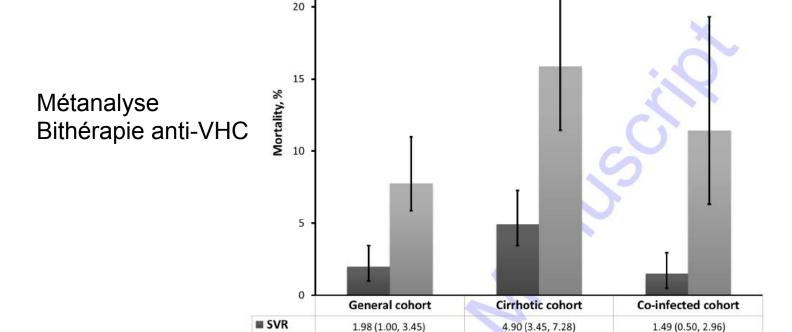
Long-term treatment outcomes of patients infected with Hepatitis C virus: a systematic review and meta-analysis of the survival benefit of achieving a Sustained Virological Response

Bryony Simmons¹, Jawaad Saleem¹, Katherine Heath¹, Graham S. Cooke¹, Andrew Hill²

15.88 (11.44, 21.80)

11.44 (6.33, 19.31)

Figure 1. Five-year mortality rates (95%CI) for SVR versus non-SVR groups for each cohort



7.75 (5.86, 10.98)

■ non-SVR

Bénéfice du traitement anti-VHC?

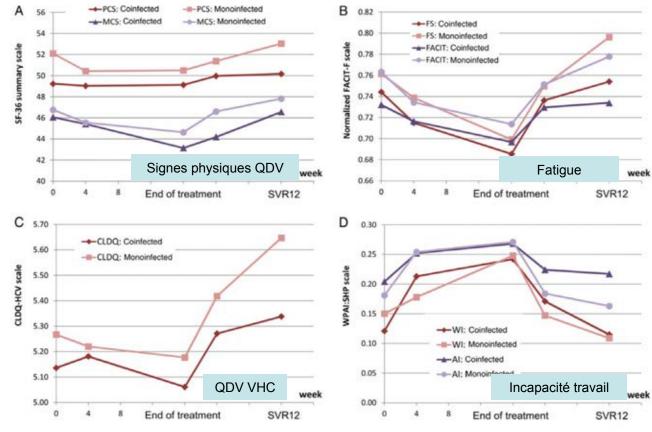
Sofosbuvir and Ribavirin for Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and HIV: The Impact on Patient-Reported Outcomes

Journal of Infectious Diseases Advance Access published February 11, 2015

MAJOR ARTICLE

Zobair M. Younossi,^{1,2} Maria Stepanova,^{1,2,3} Mark Sulkowski,⁴ Susanna Naggie,⁶ Massimo Puoti,⁶ Chloe Orkin,⁷ and Sharon L. Hunt^{1,2}

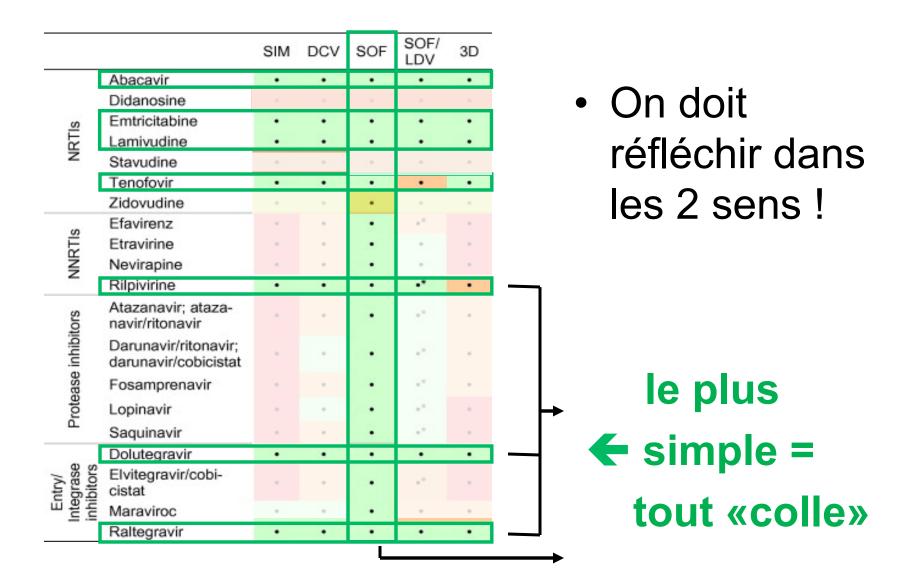
 Photon 1-2/ Valence

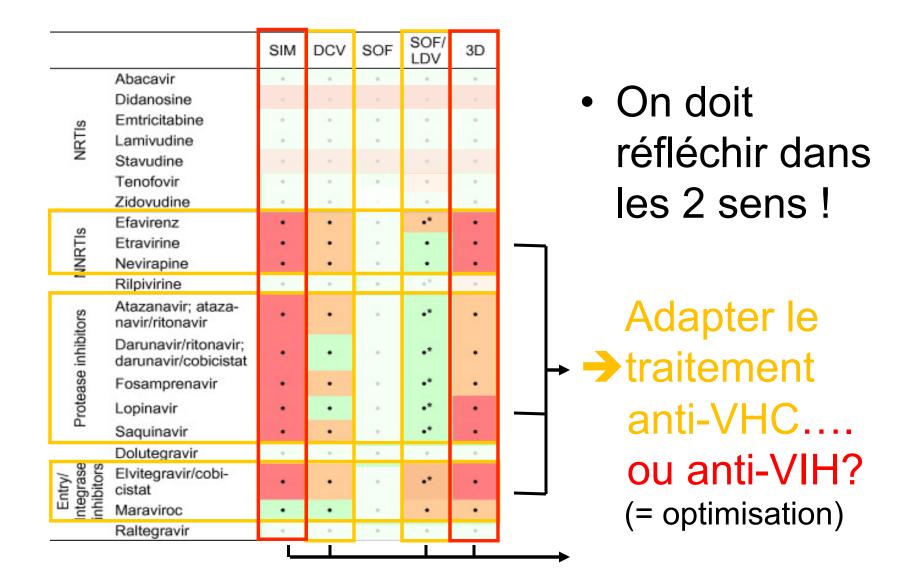


		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
	Abacavir	•	•	•	•	•
	Didanosine	•			•	•
S	Emtricitabine	•	•	•	•	•
NRTIS	Lamivudine		•	•	•	•
z	Stavudine		•		•	٠
	Tenofovir	•		•		
	Zidovudine				•	
	Efavirenz	•	•	•	•*	•
NNRTIS	Etravirine					
¥	Nevirapine					
~	Rilpivirine		•		•*	•
tors	Atazanavir; ataza- navir/ritonavir		٠		••	
Protease inhibitors	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat		٠		••	•
ase	Fosamprenavir				••	
rote	Lopinavir				.*	
Ф.	Saquinavir				••	
	Dolutegravir	•				
Entry/ Integrase inhibitors	Elvitegravir/cobi- cistat	•	100		••	
in Be	Maraviroc					
	Raltegravir					

		SIM	DCV	SOF	SOF/ LDV	3D
	Abacavir		•	•		•
	Didanosine			•		•
S	Emtricitabine	•	•	•	•	•
NRTIS	Lamivudine	•	•	•	•	•
Z	Stavudine					
	Tenofovir	•	•	•		•
	Zidovudine					
(A)	Efavirenz	•	•	•	•*	•
NNRTIs	Etravirine	•			•	
Ž	Nevirapine	•	•	•		
_	Rilpivirine		•	•	•*	•
tors	Atazanavir; ataza- navir/ritonavir	•	٠	٠	••	٠
Protease inhibitors	Darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat	•	٠	•	••	•
ase	Fosamprenavir			•	••	
rote	Lopinavir				.*	
о.	Saquinavir			•	•*	
175011000	Dolutegravir					
Entry/ Integrase inhibitors	Elvitegravir/cobi- cistat	•			••	13•
in in E	Maraviroc					•
	Raltegravir	•	•	•		•

 Ne pas oublier les fondamentaux (ribavirine)





Les recommandations



Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)
	Pas de cirrhose	(cemanice)
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12
	Sofosbuvir + GS-5816	12
	Cirrhose compensée	
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12
	Cirrhose décompensée	
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24

Table 5, Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfected patients with chronic hepatiti C without cirrhosis, including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on PegIFN-\alpha and ribavirin (RBV).





Table 6, Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfected patients with chronic hepatitis (with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis including treatment-naïve patients and patients who failed on a treatment based on PegIFN-\alpha and ribavirin (RBV).

L'efficacité dans la co-infection VIH-VHC

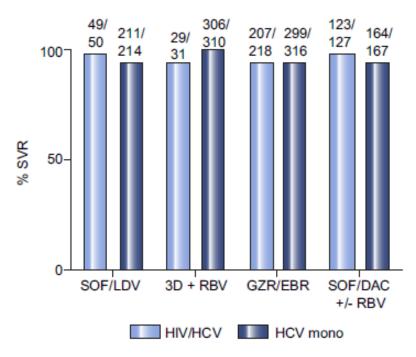


Fig. 1. SVR12 rates in IFN-free DAA studies in HIV/HCV co-infected patients with comparator data for HCV mono-infected patients. Studies included solely or mostly HCV genotype 1 patients. HIV/HCV coinfected patients are depicted in light blue bars and the HCV mono-infected patients in dark blue bars. Depicted studies are: SOF/LDV – ION-4 [31] and ION-1 [116]; 3D+RBV – Turquoise-1 [33] and PEARL-III and PEARL-IV [117]; GZR/EBR – C-EDGE COINFECTION [34] and C-EDGE [118]. SOF, sofosbuvir; LDV, ledipasvir; 3D, paritaprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir; RBV, ribavirin; GZR, grazoprevir; EBR, elbasvir; DAC, daclatasvir.

Natural history and treatment of HCV/HIV coinfection: Is it time to change paradigms?

L'efficacité dans la co-infection VIH-VHC

H C V genotype		DAA combination	Study design	Treatment duration	Efficacy (SVR12)		
3	Naive	Sofosbuvir + RBV	Phase 3 trial (PHOTON-1)	12 weeks	67% (28/42)		
			Phase 3 trial (PHOTON-2)	24 weeks	91% (52/57)		
		Sofosbuvir + Daclatasvir	Phase 3 trial (ALLY 2)	12 weeks	100% (6/6)		
			Treatment experienced	Sofosbuvir + RBV	Phase 3 trial (PHOTON-1)	24 weeks	94% (16/17)
			Phase 3 trial (PHOTON-2)	24 weeks	86% (42/49) 92% (24/26) (non cirrhotics) 78% (18/23) (cirrhotics)		
		Sofosbuvir + Daclatasvir	Phase 3 trial (ALLY 2)	12 weeks	100% (4/4)		

L'efficacité dans la co-infection VIH-VHC

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4
Non cirrhotique	SOF+LDV 12S 98% (Eradicate, Ion-4) SOF-DCV 12S 96% (Ally-2)	88% (Photon 1+2) 90% TE 24S (Photon 1+2)	SOF+RBV 24S 91% (Photon 2) SOF-DCV 12S 100% (Ally-2)/ 94-97%	SOF+LDV 12S 95% SOF-DCV 12-24S (ATU)
Cirrhotique naïf	SOF+LDV 12S 96% (lon 4)	SOF+RBV 12S 89% (Photon 2)	SOF-DCV 24S 100%? 88-93%? (ATU - Hepavih)	95% (+ RBV?)
Cirrhotique prétraité (PR+/- IP1G)	SOF+LDV 12S 97% (lon 4)	SOF+RBV 24S	SOF-RBV 24S (Photon 2) 78%	••••

Génotypes 3 prétraités cirrhotiques

Sofosbuvir With Peginterferon-Ribavirin for 12 Weeks in Previously Treated Patients With Hepatitis C Genotype 2 or 3 and Cirrhosis

Eric Lawitz, 1,2 Fred Poordad, 1,2 Diana M. Brainard, 3 Robert H. Hyland, 3 Di An, 3 Hadas Dvory-Sobol, 3 William T. Symonds, 3 John G. McHutchison, 3 and Fernando E. Membreno 4

Table 2. Response During and After Treatment

Response	Genotype 2 (N = 23)	Genotype 3 (N = 24)	Total (N = 47)
HCV RNA < LLOQ during treatment	, n/N (%)	11.71.71	
At baseline	0/23	0/24	0/47
Week 1	10/23 (43)	8/24 (33)	18/47 (38)
Week 2	18/23 (78)	16/23 (70)	34/46 (74)
Week 4	22/22 (100)	21/23 (91)	43/45 (96)
Week 6	22/22 (100)	22/23 (96)	44/45 (98)
Week 8	22/22 (100)	23/23 (100)	45/45 (100)
Week 12	22/22 (100)	22/22 (100)	44/44 (100)
HCV RNA < LLOQ after end of treat	tment, n/N (%)		
SVR4	22/23 (96)	21/24 (88)	43/47 (92)
95% CI	[78 100]	[68 07]	[80 08]
SVR12	22/23 (96)	20/24 (83)	42/47 (89)
95% CI	[78-100]	[63-95]	[77-97]
SVR 24	22/23 (96)	20/24 (83)	42/47 (89)
95% CI	[78-100]	[63-95]	[77-97]
Overall virologic failure, n/N (%)	0/23	2/24 (8)	2/47 (4)
Relapse	0/22	2/23 (9)	2/45 (4)
Study drug completer	0/22	2/22 (9)	2/44 (5)
Study drug noncompleter	0/0	0/1	0/1
On-treatment virologic failure	0/23	0/24	0/47
Other	1/23 (4)	2/24 (8)	3/47 (6)

Table 4. Overall Adverse Events, Discontinuations, and Hematologic and Chemistry Abnormalities

Event, n (%)	Genotype 2 or 3 ($N = 47$		
Any adverse event	45 (96)		
Discontinuation of any study drug owing to an adverse event	4 (9)		
Serious adverse event	4 (9)		

HEPATOLOGY, March 2015

RVS12 ou RVS24?

3004 patients traités par sofosbuvir+/-RBV ou ledipasvir (essais de phase 2 et 3) avec RVS12

→ 12 ARN VHC à S24 post-traitement

Dotionto	Études	Gé	Distance	
Patients	ratients Etudes	Inclusion	Post-traitement	phylogénétique
1	PHOTON-2	4d	1a	Non défini*
2	PHOTON-1	1a	1a	Non défini*
3	PHOTON-2	1a	1a	Non défini*
4	GS-US-334-0119	1b	1b	Non défini*
5	FUSION	3а	3a	Non défini**
6	PHOTON-2	1a	1a	À distance
7	FUSION	3a	3a	À distance
8	PHOTON-1	3a	3a	Proche
9	VALENCE	3a	3a	Proche
10	VALENCE	3a	3a	Proche
11	FISSION	3a	3a	Proche
12	PHOTON-2	3a	3a	Proche*

^{*}Résultats similaires pour NS3, NS5A et NS5B quand la séquence est connue.

^{**} Séquençage d'un segment court de NS5B étant donné la charge virale faible.

RVS12 ou RVS24?

Low Relapse Rate Leads to High Concordance of Sustained Virologic Response (SVR) at 12 Weeks With SVR at 24 Weeks After Treatment With ABT-450/Ritonavir, Ombitasvir, and Dasabuvir Plus Ribavirin in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in the AVIATOR Study

Fred Poordad, Kosh Agarwal, Ziad Younes, Daniel Cohen, Wangang Xie, and Thomas Podsadecki

Clinical Infectious Diseases® 2015;60(4):608-10

Table 1. Concordance With Sustained Virologic Response at 24 Weeks, Intention-to-Treat Population

		3 0	3 DAAs + RBV for 12 or 24 wk (N = 247)						
Response	Rate, %	PPV, %	NPV, %	Sensitivity, %	Specificity,	$\begin{array}{c} \text{Cohen's} \\ \kappa \end{array}$			
RVR	99.6	94.3	100	100	6.7	0.12			
SVR at 4 wk	96.4	97.5	100	100	60.0	0.74			
SVR at 12 wk	95.5	98.3	100	100	73.3	0.84			
SVR at 24 wk	93.6								

→ La RVS n'est pas la fin...

HIV/hepatitis C virus-coinfected patients who achieved sustained virological response are still at risk of developing hepatocellular carcinoma

Nicolás Merchante^{a,n}, Esperanza Merino^{b,o},
Francisco Rodríguez-Arrondo^{c,p}, Cristina Tural^d, Josefa Muñoz^{e,p},
Marcial Delgado-Fernández^{f,n}, Francisco Jover^{g,o}, Maria J. Galindo^{h,o},
Antonio Rivero^{i,n}, José López-Aldeguer^{j,o}, Koldo Aguirrebengoa^{k,p},
Alberto Romero-Palacios^{l,n}, Eduardo Martínez^{m,p} and Juan A. Pineda^{a,n}

AIDS 2014, Vol 28 No 1

Methods: All HIV/HCV-coinfected patients diagnosed with HCC in 26 hospitals in Spain before 31 December 2012 were analyzed. Comparisons between cases diagnosed in patients with and without previous SVR were made.

Results: One hundred and sixty-seven HIV/HCV-coinfected patients were diagnosed with HCC in the participant hospitals. Sixty-five (39%) of them had been previously treated against HCV. In 13 cases, HCC was diagnosed after achieving consecution of SVR, accounting for 7.8% of the overall cases. The median (Q1–Q3) elapsed time from SVR to diagnosis of HCC was 28 (20–39) months.

Et... si pas de RVS?

Sofosbuvir

Infrequent Development of Resistance in Genotype 1–6 Hepatitis C Virus–Infected Subjects Treated With Sofosbuvir in Phase 2 and 3 Clinical Trials

Evguenia S. Svarovskaia, ^{1,e} Hadas Dvory-Sobol, ^{1,e} Neil Parkin, ² Christy Hebner, ¹ Viktoria Gontcharova, ³ Ross Martin, ¹ Wen Guyang, ³ Bin Han, ¹ Simin Xu, ¹ Karin Ku, ¹ Sophia Chiu, ¹ Edward Gane, ² Ira M. Jacobson, ⁵ David R. Nelson, ⁵ Eric Lawitz, ⁶ David L. Wyles, ⁷ Neby Bekele, ¹ Diana Brainard, ¹ William T. Symonds, ¹ John G. McHutchison, ¹ Michael D. Miller, ¹ and Hongmei Mo¹

Clinical Infectious Diseases® 2014;59(12):1666-74

Trial Number (Name)	Phase	Subject Population	HCV Genotype	Regimen	Duration	Reference	ClinicalTrials.gov Identifier
P2938-0721 (QUANTUM)	2	Naive	1, 2, 3	SOF/RBV	12 or 24 wk	[32]	NCT01435044
P7977-0221	2	Naive	1	SOF/RBV/PEG	4 wk	[33]	NCT01054729
P7977-0422 (PROTON)	2	Naive	1, 2, 3	SOF/RBV/PEG	12 wk	[22]	NCT01188772
P7977-0523 (ELECTRON,	2	Naive	2, 3	SOF/RBV	12 wk	[23]	NCT01260350
treatment arms 1-9)				SOF/RBV/PEG	12, 4/8 or 8/4 wk		
				SOF	12 wk		
				SOF/RBV/PEG	8 wk		
		Experienced	2, 3	SOF/RBV	12 wk		
		null responders	1	SOF/RBV	12 wk		
		Naive	1	SOF/RBV	12 wk		
P7977-0724 (ATOMIC)	2	Naive	1, 4, 6	SOF/RBV/PEG	12 or 24 wk	[12]	NCT0132997
GS-US-334-0107 (POSITRON)	3	IFN intolerant	2, 3	SOF/RBV	12 wk	[13]	NCT01542788
GS-US-334-0108 (FUSION)	3	IFN failure	2,3	SOF/RBV	12 or 16 wk	[13]	NCT01604850
GS-US-334-0110 (NEUTRINO)	3	Naive	1, 4, 5, 6	SOF/RBV/PEG	12 wk	[14]	NCT01641640
P7977-1231 (FISSION)	3	Naive	2.3	SOF/RBV	12 wk	[14]	NCT01497366

Results. No NS5B variants present at baseline among 1645 sofosbuvir-treated subjects were associated with treatment failure; sofosbuvir susceptibility was within 2-fold of reference. Among 282 subjects who did not achieve sustained virologic response, no novel sofosbuvir resistance–associated variants were identified, and the NS5B changes observed did not confer significant reductions in sofosbuvir susceptibility.

Autres AVDs?

Cas Clinique 2

- Mme Nicole M, 50 ans, 86 kg
- Congolaise, 2 enfants (27, 22 ans)
- Aide soignante
- Pas de consommation d'alcool ou drogue ex-fumeuse
- ATCD,
 - **OHTA**
 - ■Vaccination efficace contre VHB

Histoire de la maladie VIH

- Découverte VIH 1991- Stade CDC: C3
- 2000 : Toxoplasmose cérébrale
- Non observance au ttt ARV: pris 3-4x/semaine avec décalages horaires
- 2006 : Insuffisance rénale aigüe sur HIVAN
- depuis 2010 : hémodialyse
- Juin 2014 : inscrite sur liste de transplantation rénale
- CD4=245/mm³ (15%), CV VIH =<40 cop/ml
- TTT VIH : Etravirine, Raltégravir, Abacavir

Histoire de la maladie VHC

- VHC connu depuis 1994
- G1a- ARN VHC: 3 450 601 UI/ml (6,54 log)
- IL 28: CT
- Fibroscan 2011: 4,9 kPa
- 2011 2012 : Peg IFN+ RBV 600 mg après chaque de dialyse (3x sem)
 - RV partielle : → ARN VHC 1,5 log
 - anémie hémolytique = 6g/dL , Coombs + (prise Kaolin)
 - Fibrose 4.8, CV VHC 6.58 log.
 - Arrêt à M8
 - **—** ?

Que fait on?

2ème traitement pour VHC?

Dans quel délai?

Le VHC contre indique t il la transplantation?

La dialyse peut-elle interférer avec le dosage des DAA?

RCP Fevrier 2014:

- L'infection VHC n'est pas une contre indication à la transplantation
- plus facile pour la tolérance et la cinétique des antiviraux de la traiter en post Tx

RCP Oct 2014:

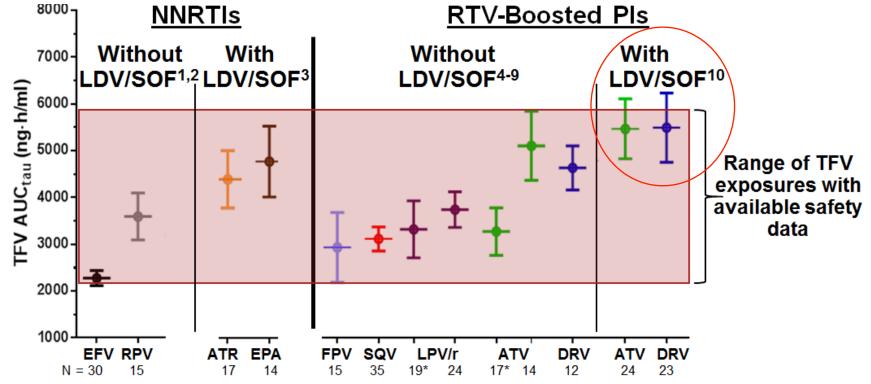
 La patiente étant sur liste des greffe rénale, elle peut bénéficier d'une ATU SOFOSBUVIR et DACLATASVIR

Insuffisance rénale ou hémodialyse



- Pour les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min/1,73 m²), aucun ajustement de dose n' est nécessaire (A)
- Pour les patients ayant une clairance de la créatinine < 30 ml/min/ 1,73m², il est recommandé de prendre l'avis d'un centre expert (AE)
- Le traitement de l'hépatite C est recommandé chez tous les patients hémodialysés avec ou sans projet de transplantation rénale (A)
- Chez les patients hémodialysés, les schémas thérapeutiques sans ribavirine sont à privilégier (A)
- Chez les patients de génotype 1 ayant une clairance de la créatinine
 < 30 ml/min/1,73m², le traitement par grazoprevir + elbasvir pendant
 12 semaines sera le schéma thérapeutique recommandé (A)

Influence du LDV/SOF sur la PK du TFV



- TFV exposures are higher when TDF is <u>coadministered</u> with LDV/SOF compared to without LDV/SOF
- Monitor for tenofovir adverse events during <u>coadministration</u> with any TDF-based regimen
- 1, Data on File, Gilead Sciences.
- Hoetelmans RMW, et al. 6th IWCPHT 2005. Quebec City, Canada. Poster #2.11
- German P, et al. ICPHHT 2014, #06
- 4. Luber AD, et al. HIV Medicine. 2010;11:193-9 (FPV + RTV)
- Chittick GE, et al. AAC. 2006; 50(4):1304-10 (SQV + RTV)

- 6. Zhu L, et al. 9th IWCPHT 2008. #023 (ATV+RTV & LPV/r)
- Kearney B, et al. JAIDS. 2006;43(3):278-83 (LPV/r)
- 8. Agarwala S, et al. 6th IWCPHT 2005. #16. (ATV + RTV)
- Hoetelmans RMW, et al. BJCP. 2007;64(5):655-61 (DRV + RTV)
- 10. German P, et al. CROI 2015. Oral #82 (ATV + RTV and DRV + RTV)

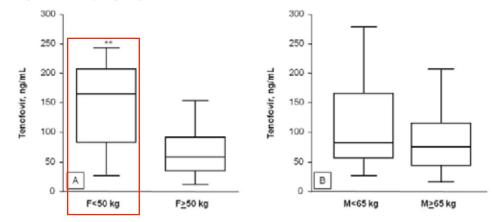
* HIV-infected subjects

Données démographiques et Cmin (C24h) du TFV plasmatique

TABLE 3. Multivariate Analysis of Factors Associated With GFR Changes at the Time of TDF Concentration Determination

	Men	pi.	Women		
Variable	Coefficient	P	Coefficient	P	
Age	-0.865	0.001	-1.043	0.03	
BMI	1.726	0.028	1.552	0.18	
BL-GFR	-0.313	0.007	-0.489	0.01	
CTrough-TDF >90 ng/mL	-3.201	0.475	-15.307	0.02	
Hypertension	-1.946	0.734	20.657	0.18	
Diabetes	-1.346	0.833	14.946	0.22	
HCV-PCR+	2.481	0.623	13.274	0.08	
PI/r	0.399	0.932	-13.109	0.11	
ATV	-4.105	0.364	-6.830	0.37	

Figure 2. TDF plasma trough concentrations measured female (panel A) and male (panel B) HIV infected patients stratified according to median body weight (**p<0.01).



(Poizot-Martin I et al., JAIDS 2013)

(Gervasoni C et al., Plos one 2013)

- Patients recevant 300 mg de TDF en association à d'autres ARVs
- → risque majoré de toxicité rénale pour des Cmin (C24h) de TFV comprises entre 90 et 145 ng/ml
- → Ne pas administrer LDV/SOF en présence d'un IP/r et de Truvadaau moins chez la femme de faible poids corporel

Influence du LDV/SOF sur la PK du TFV

Recommandations EASL 2015

The fixed-dose combination of sofosbuvir and ledipasvir can be used with all antiretrovirals. However, this regimen should not be used with the combination of tenofovir/emtricitabine with atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir or elvitegravir/cobicistat when possible, or used with caution with frequent renal monitoring (B1)

Recommandations AASLD 2015

Because ledipasvir increases tenofovir levels, concomitant use mandates consideration of creatinine clearance (CrCl) rate and should be avoided in those with CrCl below 60 mL/min. Because potentiation of this effect is expected when tenofovir is used with ritonavir-boosted HIV protease inhibitors, ledipasvir should be avoided with this combination (pending further data) unless antiretroviral regimen cannot be changed and the urgency of treatment is high.

Rating: Class IIa, Level C

Fixed-dose combination of ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) (hereafter ledipasvir/sofosbuvir) should NOT be used with cobicistat and elvitegravir, pending further data.

Rating: Class III, Level C

- ⇒ <u>Augmentation de 30-60% de l'exposition au TDF en présence de ledipasvir/ sofosbuvir + PIR</u>
- ⇒ **Recommandations**
- EASL : LDV/SOF + TDF/IP/r ou + STB : utilisation avec précautions, mesure créat
- A LIC . CL

- Nov 2014
 - Sofosbuvir 3 fois par semaine après la dialyse
 - Daclatasvir 90mg tous les jours
- J0 : ARN VHC (10/12/2014): 4.849.976UI/ml
- J8 (18/12/2014): 611UI/ml
- M1 (08/01/2015): 32 UI/ml

Dosages à M1 (13/01/2015)

DOSAGES avant dialyse	ng/mL
Raltegravir	1305
Etravirine	593
Sofosbuvir	<1
Daclatasvir (N=255)	2566

très élevé

Que proposer?

- Décision de
 - vérifier les dosages ARV et DAA pré- et postdialyse
 - réduire DVC à 60mg
- Dosage des antiviraux avant et après la dialyse

DOSAGE DAA/ARV	avant dialyse	après dialyse
Daclatasvir	3460 ng/mL	1758 ng/mL
Etravirine	952 ng/mL	662 ng/mL
Raltegravir	1458 ng/mL	300 ng/mL

•CV VHC 05/02/2015 (M2) :18.552UI/mL

Que proposer à cette patiente?

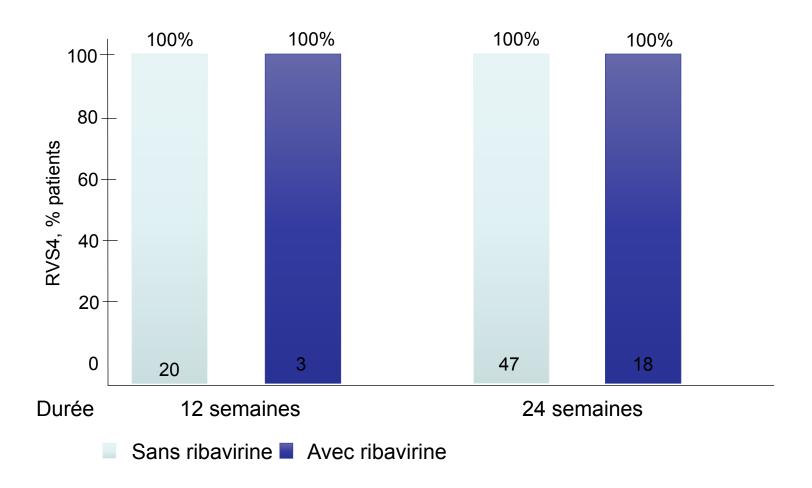
- Décision de
 - vérifier les dosages ARV et DAA pré- et postdialyse
 - réduire DVC à 60mg
- Dosage des antiviraux avant et après la dialyse

DOSAGE DAA/ARV	avant dialyse	après dialyse
Daclatasvir	3460 ng/mL	1758 ng/mL
Etravirine	952 ng/mL	662 ng/mL
Raltegravir	1458 ng/mL	300 ng/mL

- •CV VHC 05/02/2015 (M2) :18.552UI/mL
- •Echec ⇒ Arrêt ttt le 17/02/2015 ⇒ CV VHC 190.097
- Génotypage protéine NS5A: mutation Y93N

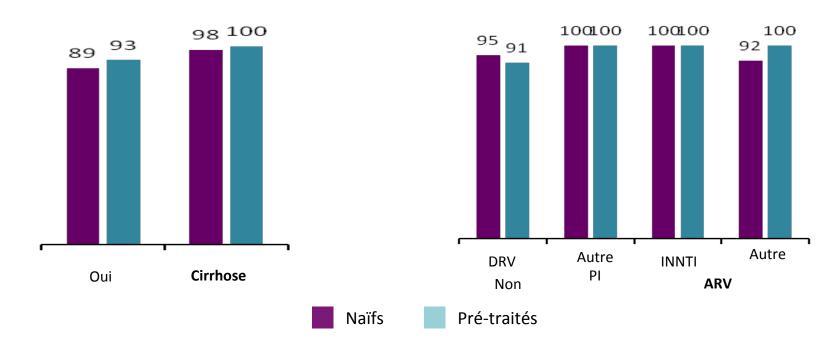
« Vraie vie » sofosbuvir + daclatasvir : Hepather

Malades non cirrhotiques (essentiellement F3): n=90



Étude ALLY-2: daclatasvir + sofosbuvir chez les co-infectés VIH-VHC

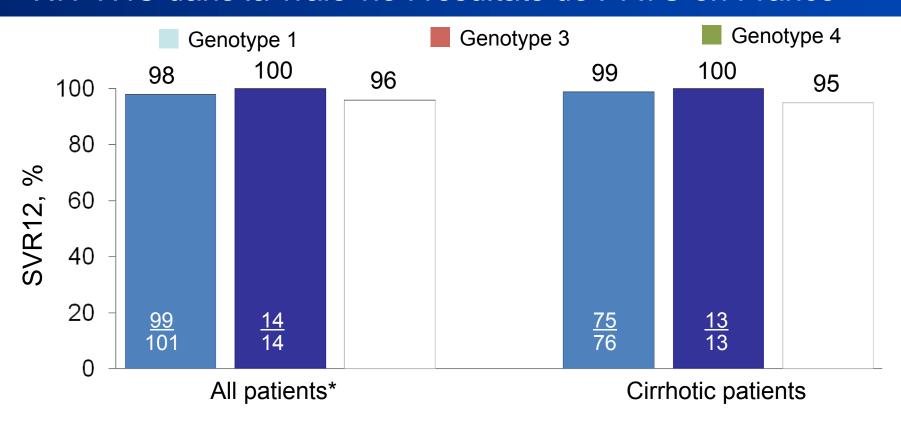
RVS12 en fonction des caractéristiques à l'inclusion – bras 12 semaines



Taux de RVS12 comparables chez les patients avec ou sans mutations associées à une résistance à la N5SA à l'inclusion

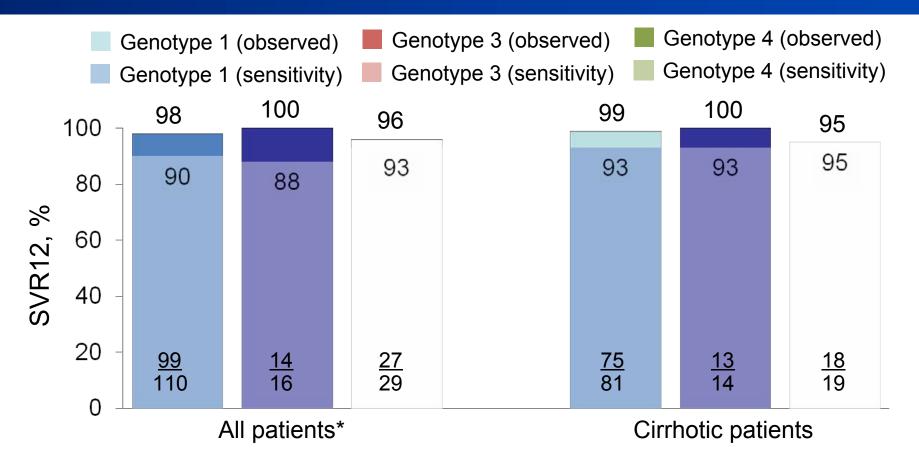
RVS12 (n/N)*	Avec	Sans	
Groupe 12 sem.	96 % (22/23)	98 % (122/125)	
Groupe 8 sem.	67 % (6/9)	78 % (31/40)	

Sofosbuvir et daclatasvir chez les patients co-infectés VIH-VHC dans la vraie vie : résultats de l'ATU en France



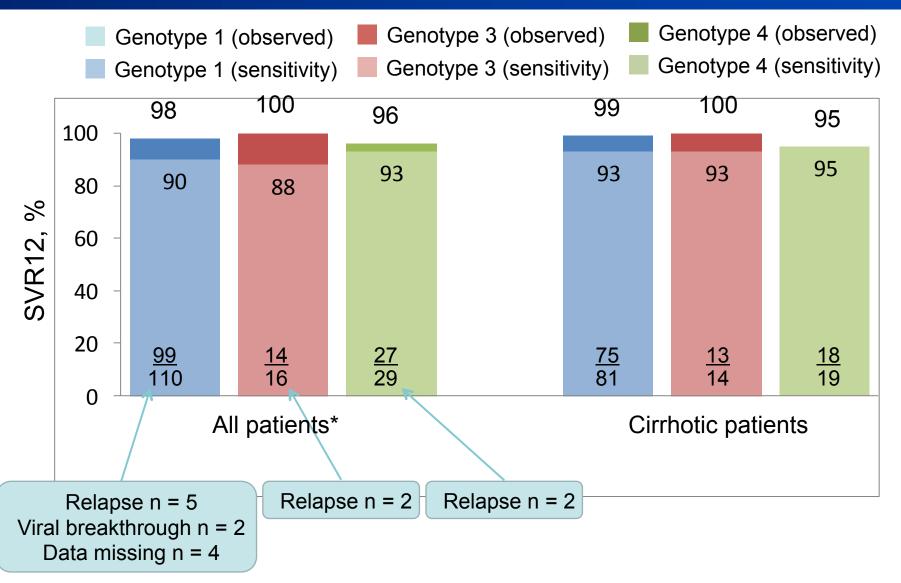
- Among GT-1 cirrhotic patients, no apparent benefit of RBV use or extending treatment duration to 24 weeks on SVR12:
 - DCV + SOF:
 12 weeks, 100% (n= 15/15); 24 weeks, 98% (n = 52/53)
 - DCV + SOF + RBV: 12 weeks, 100% (n = 3/3); 24 weeks, 100% (n = 4/4)

Sofosbuvir et daclatasvir chez les patients co-infectés VIH-VHC dans la vraie vie : résultats de l'ATU en France



Sensitivity analysis: all patients with available HCV RNA assessments at PT12, and patients with HCV RNA detectable at PT4 but without PT12 data available (considered as virologic failures at PT12). n/N values indicate results for the sensitivity analysis.

Sofosbuvir et daclatasvir chez les patients co-infectés VIH-VHC dans la vraie vie : résultats de l'ATU en France



Virologic failure data are based on the sensitivity population.

Viral sequencing data are not available for analysis of virologic failures.

*Three patients had undetermined HCV GT and one patient had mixed HCV GT1b/3

Emergence et devenir des mutations aux NS5A

- Prévalence de l'émergence et persistance?
- -Mutations de résistance observées chez majorité des patients en échec de DAA (1)
- -La persistance de variants résistants dépend du type de DAA
 - Dispraissent progressivement pour NS3
 - Persistent de façon prolongée pour NS5A

-Tests de génotypage NS5a et NS3 : réseau de 6 centres de virologie soutenu par ANRS en place

Emergence et devenir des mutations aux NS5A

- Que faire ?

- Ajouter un 3 agent de classe différente, revenir à PegIFN+RBV + DAA de classe différente
- En développement: Nouveaux IP anti VHC (GS9857), inhibiteurs de NS5a de 2nde génération



Les variants résistants préexistent avant traitement

Patient	genotype IL28B	Sous- type	pegIFN	RBV	T/R	Réponse	V36 A/M	T54 A/S	V55A	Q80 R/K	R155 K/T/Q	A156 S/T/V	D168 A/V/T/H	I170 A/T
Pt-1	CT	1a				NR		90.0%		-	0.1%	0.4%	0.1%	0.5%
Pt-2	СТ	1a				NR			-		0.1%	1.1%		0.2%
Pt-3	СТ	1b				RR				147	0.5%	0.5%		0.2%
Pt-4	П	1b				RR		29.4%			-	1.3%	-	0.1%
Pt-5	СТ	1a				RR	-	- 3		- (-)	0.1%	2.9%	0.1%	-
Pt-6	СТ	1b				RR	4.2%	4	-	-	0.1%	0.1%	0.1%	0.1%
Pt-7	СТ	1a				RVS		11.1%	-	0.7%		0.3%	-	0.3%
Pt-8	СТ	1a				RVS				- * -	0.1%	0.5%	0.1%	
Pt-9	CC	1a				RVS		•			0.6%	1.8%		
Pt-10	CC	1a				RVS			• •		0.6%			0.1%
Pt-11	π	1a				RR			100.0%	0.1%	6.0%	3.2%	0.1%	0.3%
Pt-12	СТ	1b				RVS	•			0.5%		0.3%		0.1%
Pt-13	СТ	1b				RVS			-		0.2%	0.2%	-	0.8%
Pt-14	П	1b				NR					0.1%	0.2%		0.1%
Pt-15	СТ	1b				RVS					0.4%	0.2%	0.1%	0.1%
Pt-16	СТ	1a				RVS			1.3%	0.5%	7.8%	0.2%	0.1%	0.1%
Pt-17	СТ	1a				RVS		47.4%	-	_	0.1%	0.4%	0.1%	0.1%
Pt-18	СТ	1b				RVS		20.0%	-		0.1%	0.4%	0.1%	0.1%

RVS: réponse virologique soutenue; RR: réponse-rechute; NR: non réponse

*SNP rs12979860

Prévalence des variants viraux résistants avant traitement et impact sur la RVS

Inhibiteur polymerase NS5B (NI)- Sofosbuvir

Sofosbuvir: prévalence des variants résistants avant traitement

	Baseline Samples Sequenced in Phase 3 Studies, n					
GT	Population Sequence	Deep Sequence	NS5B 282 Variants			
1a	229	22				
1b	69	14				
2	346	150				
3	612	223	All WT S282			
4	28	2				
5	1	1				
6	6	4				
Total	1291	416	All WT S282			

Aucun variant S282T détecté avant traitement par séquençage de population ou UDPS quel que soit le génotype

NI: pangénotypique, peu/pas polymorphisme (pas de prise en compte à baseline), barrière élevée de R,

Svarovskaia E et al. AASLD 2013

WT, wild-type.

Prévalence des variants viraux résistants avant traitement et impact sur la RVS

Inhibiteurs Protease

- Simeprevir
- Grazoprevir

Simeprevir: prévalence des variants résistants avant traitement et mutation Q80K

FIGURE 1: Prevalence of baseline NS3 polymorphisms in SMV Phase 2b/3 studies.

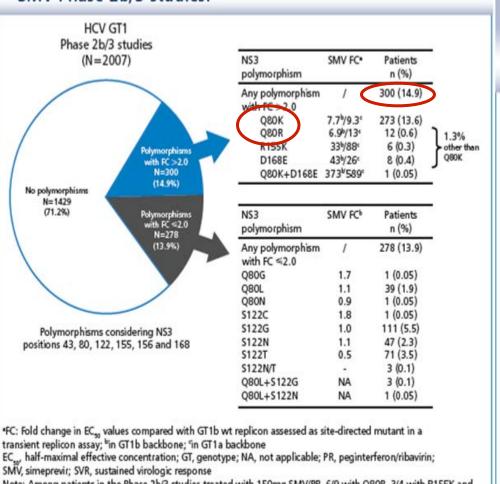


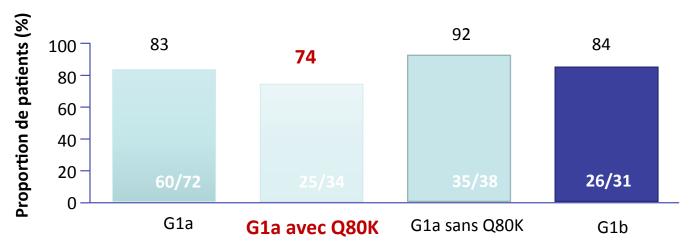
TABLE 1: Overall prevalence of Q80K and across different regions in SMV Phase 2b/3 studies.

n/N (%)	All HCV GT 1	HCV GT1a ^a	HCV GT1b
Overall	274/2007 (13.7)	269/911 (29.5)	5/1096 (0.5)
Europe	76/1254 (6.1)	73/377 (19.4)	3/877 (0.3)
North America	185/538 (34.4)	185/385 (48.1)	0/153 (0)
South America	2/60 (3.3)	2/22 (9.1)	0/38 (0)

Note: Among patients in the Phase 2b/3 studies treated with 150mg SMV/PR, 6/9 with Q80R, 3/4 with R155K and 3/6 with D168E polymorphism achieved SVR

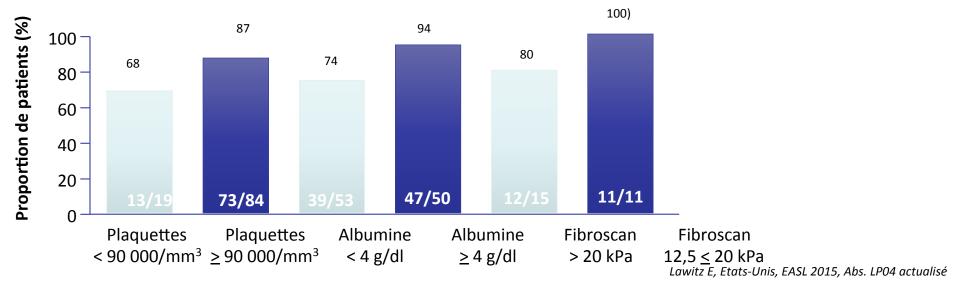
Simeprevir + sofosbuvir

impact de la mutation Q80K avant traitement sur la RVS (Phase III, Optimist-2)



Impact négatif de la mutation Q80K à J0 sur la RVS/ génotypes 1a

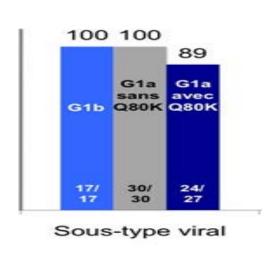
SOF + SIM sans RBV paraît insuffisante chez les patients avec des critères de sévérité de la cirrhose (plaquettes basses, albumine basse, élasticité élevée).

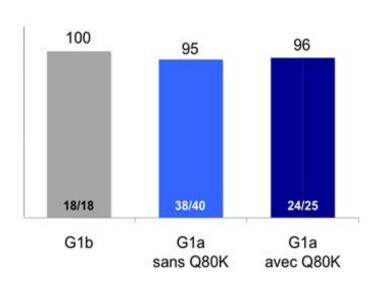


Simeprevir + sofosbuvir

impact de la mutation Q80K avant traitement sur la RVS (COSMOS)

RVS selon sous-type de VHC





Pas d'Impact de la mutation Q80K à J0 sur la RVS

- → COSMOS cohorte 1: 3 échecs virologiques chez les malades Q80K
- → COSMOS cohorte 2: Absence d'impact du polymorphisme Q80K
- → AMM Simeprevir (15 Mai 2014): « la recherche de la présence d'un polymorphisme Q80K doit être envisagée avant l'instauration du simeprevir en association au sofosbuvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a ».
- → En pratique: pas de Simeprevir/GT1a?

Grazoprevir + Elbasvir (MK-5172/MK-8742) : prévalence des variants résistants avant traitement et impact sur la RVS

Viral failure occurred in 4% (10/253) of patients:

- 8 Relapsers; 7 GT1a and 1 GT1b
- · 2 Breakthroughs; 1 GT1a and 1 GT1e

Virologic Fallure Category	+ RBV n=128	No RBV n=125
Viral Breakthrough	1	1
Viral Relapse	2	6

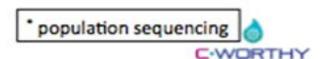
Effect of Baseline RAVs ** on SVR12

Gene	% Patients with Baseline RAVs	% SVR12 in Patients With Baseline RAVs	% SVR12 in Patients Without Baseline RAVs
NS3	32% (78/245)	94% (73/78)	98% (163/167)
NS5A	14% (33/240)	85% (28/33)	98% (203/207)

"Excludes 3 non-virologic failures RAVs detected at virologic failure*

NS3: Y56H, A156T/G/V, and D168A/Y

NS5A: M28T, Q30L/R, L31M, and Y93H/N



IP/NS5a 2eme génération: puissance>, pangénotypique... Mais RESISTANCE idem...

Prévalence des variants viraux résistants avant traitement et impact sur la RVS

Inhibiteurs NS5A

- Daclatasvir
- Ledipasvir
- Ombitasvir

- Elbasvir

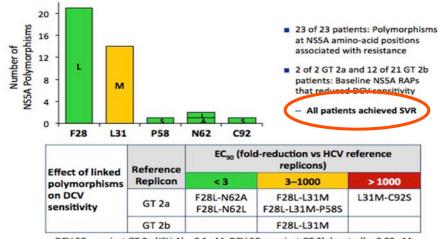
Daclatasvir + sofosbuvir chez Naïfs, selon GT

impact des RAV avant traitement sur la RVS

Baseline NS5A RAPs: GT 1a Treatment-Naive 10 24 of 97 patients: Polymorphisms NSSA Polymorphisms at NSSA amino-acid positions associated with resistance 7 of 97 patients: Baseline NSSA RAPs that reduced DCV sensitivity All patients achieved SVR Q30 L31 **H58** E62 M28 EC (fold-reduction vs reference HCV replicon) Effect of linked 3-1000 > 1000 <3 polymorphisms on DCV M28V-H54C M28V-Q30H Q30E-Y93N sensitivity M28V-E62D M28V-Q30R Q30H-L31M

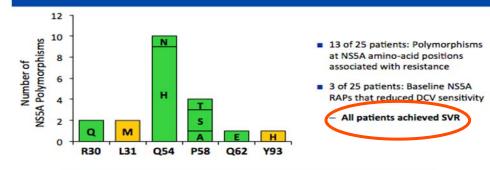


Baseline NS5A RAPs: GT 2 Treatment-Naive



DCV EC₉₀ against GT 2a (JFH-1) = 0.1 nM; DCV EC₉₀ against GT 2b (control) = 0.03 nM

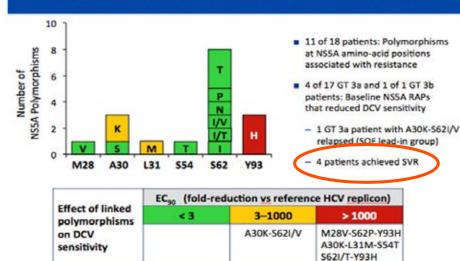
Baseline NS5A RAPs: GT 1b Treatment-Naive



CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF	EC ₉₀ (fold-redu	ction vs reference	HCV replicon)
Effect of linked polymorphisms	< 3	3-1000	> 1000
on DCV	Q54H-P58A/S/T	L31M-Q54H	
sensitivity	Q54H-Q62E	R30Q-L31M	
**************************************		Q54N-Y93H	

DCV EC₉₀ against GT 1b (Con1) = 0.005 nM

Baseline NS5A RAPs: GT 3 Treatment-Naive



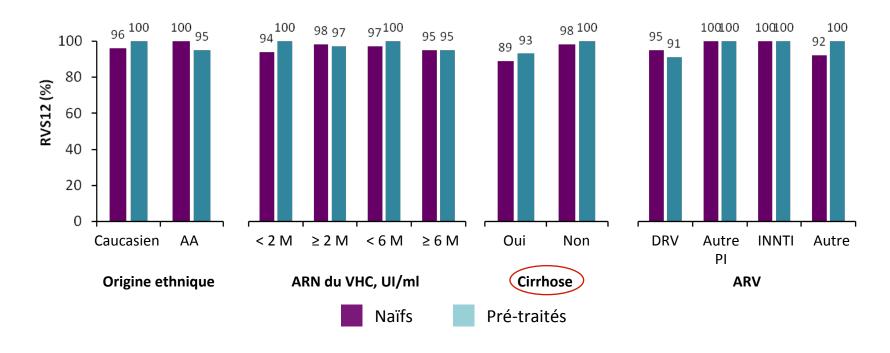
GT 3 (control) = 0.5 nM

Number of

daclatasvir + sofosbuvir chez les co-infectés VIH-VHC (Étude ALLY-2)

impact des RAV avant traitement sur la RVS

RVS12 en fonction des caractéristiques à l'inclusion – bras 12 semaines



Taux de RVS12 comparables chez les patients avec ou sans mutations associées à une résistance à la N5SA à l'inclusion

RVS12 (n/N)*	Avec	Sans	
Groupe 12 sem.	96 % (22/23)	98 % (122/125)	
Groupe 8 sem.	67 % (6/9)	78 % (31/40)	

Pas d'Impact RAV à J0 sur la RVS

Ledipasvir/Sofosbuvir ± RBV.

Pooled data from Phase 2 and 3 LDV/SOF ± RBV studies
 LONESTAR, ELECTRON, ELECTRON-2, 337-0113, ION-1, ION-2, and SIRIUS¹⁻⁷

impact des NS5A Resistance-Associated Variants RAV avant traitement sur la RVS (Compensated Cirrhosis)

EASL 2015 Vienna Christophe Sarrazin

Objectives

 To evaluate the prevalence and effect of baseline HCV NS5A resistance-associated variants (RAVs) on treatment outcome in 513 patients with cirrhosis treated with LDV/SOF ± ribavirin (RBV)

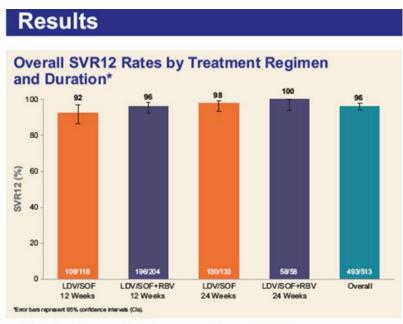
Methods

- Population (n=34) or deep (n=477) sequencing for the HCV NS5A gene was performed at baseline (BL) in all enrolled patients with cirrhosis in the phase 2/3 studies of LDV/SOF
- SVR12 analysis did not include patients who were lost to follow-up or had early termination for other reasons

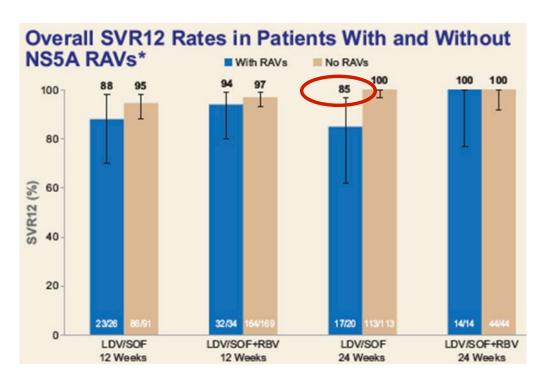
Ledipasvir/Sofosbuvir ± RBV.

impact des NS5A Resistance-Associated Variants RAV avant traitement sur la RVS (Compensated Cirrhosis)

EASL 2015 Vienna Christophe Sarrazin

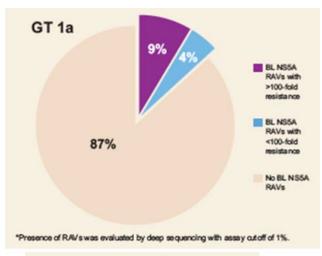


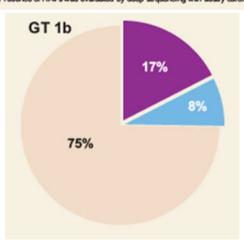
- Of 513 patients, 20 failed to achieve SVR12
 - 18 patients relapsed
 - 2 patients (1 lost to follow-up and 1 death due to presumed infection) excluded from resistance analysis

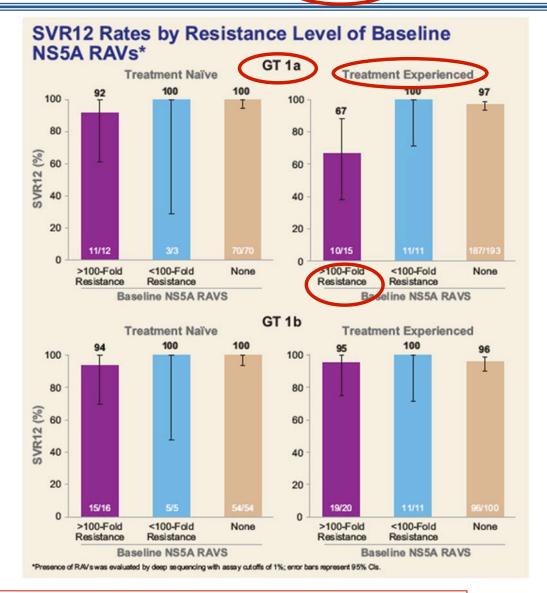


Ledipasvir/Sofosbuvir ± RBV.

Impact des NS5A RAV avant traitement sur la RVS (Compensated Cirrhosis)







Cumul de facteurs de mauvais pronostic → Impact des RAV sur SVR12

Ombitasvir/ABT450/r + Dasabuvir ± RBV (analyse poolée phase II-III)

impact des RAV avant traitement sur la RVS24 (trithérapie)

- Over 2500 patients treated with 3D regimens
- Overall virological failure rate was low (2.9%), almost exclusively GT 1a
- All 74 virological failures (20 VBT and 54 relapsers) were studied
- Population sequencing used to evaluate RAVs at baseline and at virological failure

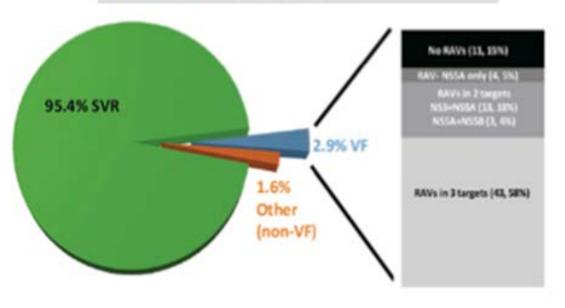
Baseline RAVs did not impact SVR

		Number of Pa SVR2			
GT1a	Baseline Variant	With Variant	Without Variant	Pvalue	
	Q80K	78/89, 87.6	122/130, 93.8	.140	
NS3	D168A	0.70	200/218, 91.7	.087	
	M28T/V	12/14, 85.7	192/209, 91.9	.339	
	Q30R	3/3, 100	201/220, 91.4	1.000	
NSSA	L31V	1/1, 100	203/222, 91.4	1.000	
	Y93C/NH	4/5, 80	200/218, 91.7	.362	
	S5566	7/7, 100	220/239, 92.1	1.000	
NSSB	C316Y	1/2,50	226/244, 92.6	.149	

Patients not achieving SVR24 due to non-virologic reasons, eg. early discontinuations, missing SVR24 data etc., were excluded from this analysis.

Distribution of RAVs in Virological Failure

- No RAVs = 15%
- NS3/NS5A RAVs = 18%
- NS5A/NS5B RAVs = 4%
- RAVs in 3 targets = 58%



Elbasvir (2°G) + Grazoprevir (2°G) + SOF (C-SWIFT)

impact des NS5A RAV avant traitement sur la RVS

Resistance-Associated Variants

- Virologic failure occurred in 28/102 (27%) patients (Table 5)
 - 28 patients relapsed; 25 GT1a and 3 GT1b
 - · Post-failure sequence data available for 23 of these 28 patients
 - Baseline sequence was available for all patients
- 12 of the 23 virologic failures (based on population sequencing) relapsed with wild-type virus, based on population sequencing
- 1 patient had both treatment-emergent NS3 (D168E) and NS5A (Y93N) RAVs
- 10 patients had only NS5A RAVs; 4/10 subjects had preexisting NS5A RAVs
- The most common NS5A RAVs were M28T, Q30R/K/H/L, L31M and Y93H/N
- No postbaseline NS5B RAVs were noted

Table 5. Virologic Failure and Resistance-Associated Variants

Virologic Failure Category	No Cir	rhosis	Cirrhosis		Total
virologic Failule Category	4 Weeks	6 Weeks	6 Weeks	8 Weeks	Iotai
Viral relapse, n	19	4	4	1	28
Patients with sequence data at relapse, n	17	4	2	0	23

- NS5A baseline RAV detected in 8 patients (Table 6)
- 3 achieved SVR8 and 5 relapsed
 - 3 patients from the 4-week treatment arm: 3 relapsed
 - 3 patients from the 6-week treatment arm: 2 SVR, 1 relapsed
- 2 patients from the 8-week treatment arm: 1 SVR, 1 relapsed
- NS3 baseline RAV identified in 1 patient: this patient achieved SVR
- NS5B baseline RAV: none identified

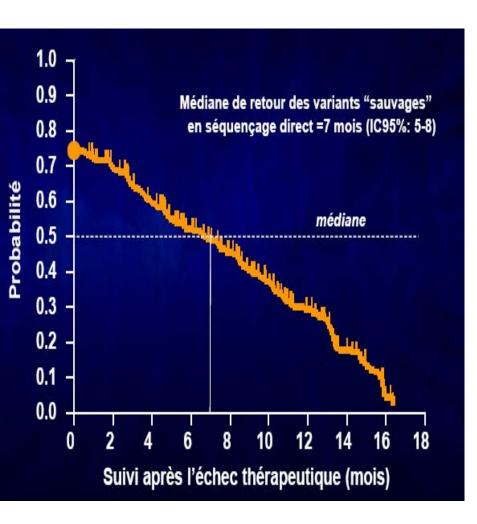
Table 6. Profile of NS5A Resistance-Associated Variants (mITT analysis)

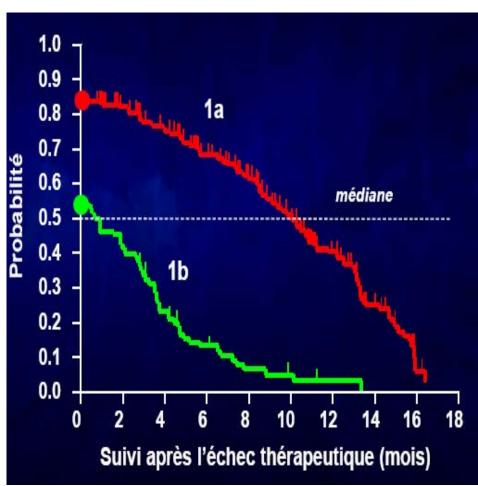
Treatment Group	Patients With BL NS5A RAV n	SVR in Patients With BL NS5A RAVs n (%)	Patients Without BL NS5A RAVs n	SVR in Patients Without BL NS5A RAVs n (%)	
4 weeks	3	0 (0)	28	12 (43)	
6 weeks	3	2 (66)	47	40 (85)	
8 weeks	2	1 (50)	17	17 (100)	
Total	8	3/8 (38)	92	69/92 (75)	

Traitement trop court, avec ou sans RAV!

Evolution des mutations de résistance après traitement

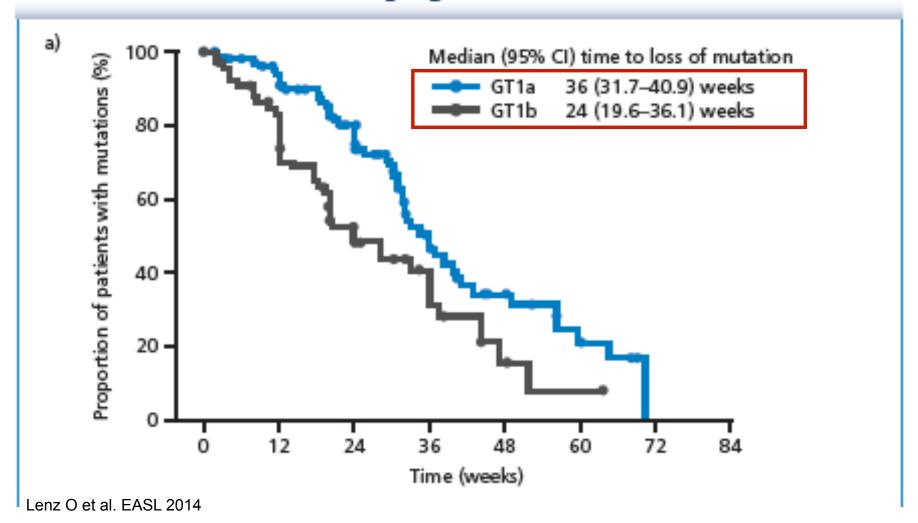
Evolution des mutations de résistance après traitement: Telaprevir/Boceprevir





Evolution des mutations de résistance après traitement: Simeprevir

FIGURE 4: Loss of emerging mutations over time.



Long-Term Persistence of HCV NS5A Variants After Treatment With NS5A Inhibitor Ledipasvir

David Wyles¹, Alessandra Mangia², Wendy Cheng³, Stephen Shafran⁴, Christian Schwabe⁵, Wen Ouyang⁶, Krishna Chodavarapu⁶, John McNally⁶, Brian Doehle⁶, Evguenia Svarovskaia⁶, Michael D. Miller⁶, Hongmei Mo⁶, Hadas Dvory-Sobol⁶

¹University of California San Diego, California, USA; ²Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo, Italy; ³Royal Perth Hospital, Western Australia, Australia; ⁴University of Alberta, Edmonton, Canada; ⁵Auckland Clinical Studies Ltd, Auckland, New Zealand; ⁶Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, USA

EASL 2015, Vienna

Study Design

Sequence Registry Study



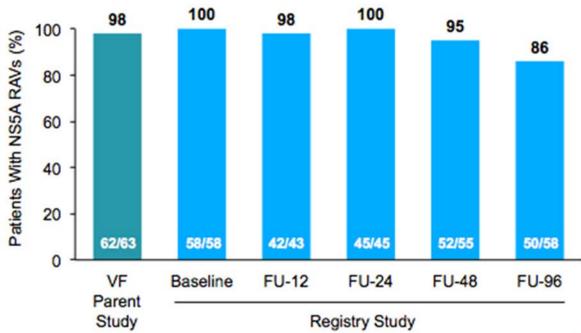
- Patients who did not achieve SVR in Gilead studies evaluating direct-acting antiviral (DAA) regimens including LDV but not SOF were enrolled in a 3-year registry study
- Plasma samples for sequence analysis were collected at baseline and follow-up Weeks 12, 24, 36, 48, and 96

Methods

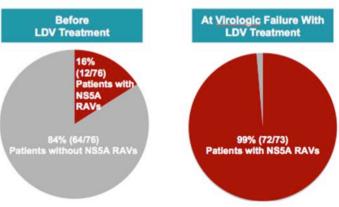
TGV, tegobuvir (GS-9190); VDV, vedroprevir (GS-9451).

- Sequencing analysis
 - Population sequencing performed on sample from the parent study
 - Deep sequencing using the MiSeq platform was used for all samples
 - 1% detection threshold was used for identification of variants
- NS5A RAVs at positions 24, 28, 30, 31, 32, 58, 93 that confer >2.5-fold reduced susceptibility to LDV in vitro were included in the analysis

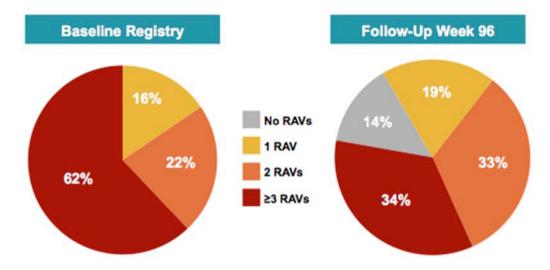
Proportion of Patients With Any NS5A RAVs at More Than 1%



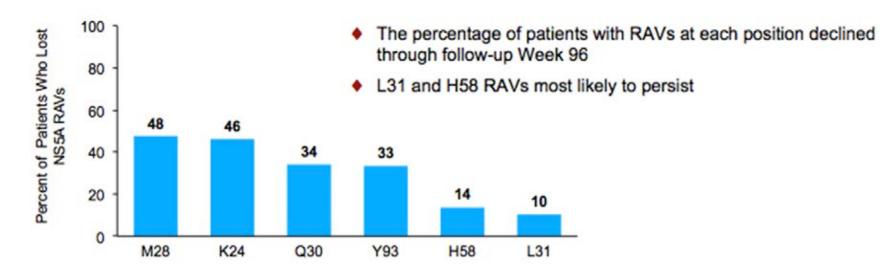
NS5A RAVs persisted in majority of patients for 96 weeks



Number of NS5A RAVs at Baseline and Follow-Up Week 96: Registry Study



Number of RAVs per patient declined over the 96-week observation period



Conclusions

- Patients who failed treatment with LDV-containing regimens without SOF had a high prevalence of NS5A RAVs at virologic failure
- NS5A RAVs persisted in >95% of patients through Week 48 and in 86% through Week 96
 - L31 and H58 RAVs most likely to persist
 - However, a decline in the number of RAVs per patient was observed
 - Decrease in overall NS5A RAVs viral population through follow-up Week 96
- The optimum regimen for retreatment of patients with high prevalence of NS5A RAVs requires investigation

Résistances croisées

Target	Variant	NS3 Linear Télaprévir Bocéprévir	NS3 Macrocycli c	NS5A inhibitor	NS5B nucleoside	NS5B Palm	NS5B Thumb	NS5B Finger	IFN	RBV
NS3 Protease	V36M	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	T54A	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	R155K	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	A156T	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	D168V	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NS5A	L28V	S	S	R	S	S	S	S	S	S
	Y93H	S	S	R	S	S	S	S	S	S
NS5B	S282T	S	S	S	R	S	S	S	S	S
	C316Y	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	M414T	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	R422K	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	M423T	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	P495S	S	S	S	S	S	S	R	S	S



Back_up

- Patient né en 1969
- Antécédents HDLM:
 - Pas d'antécédents particuliers
 - VIH
 - Séropositivité VIH diagnostiquée en avril 2013 (sérologie négative en février 2013) – contamination homosexuelle
 - Bilan mai 2013
 - Pas de manifestations cliniques de primo-infection VIH
 - Premier bilan 567 CD4 (29%), CV VIH 4,65 log10 copies/ml
 - Stade CDC A1
 - IgG VHA négatifs
 - Sérologie VHB négative
 - Sérologie VHC positive, ARN VHC négatif
 - TPHA 1/5120, VDRL 1 / 2

- Juin 2013 CD4 466 (34%), CV VIH 5,73
 - Génotypage VIH = pas de résistance
 - HLA B57*01 négatif
 - ASAT 195 UI/I, ALAT 664 UI/I (normales auparavant)



- Sérologies VHA et VHB toujours négatives
 » PCR ADN VHB négatif
- Sérologie VHE (IgM) négative
- CMV positif en IgG
- TPHA 1/5120, VDRL 1 / 2
- PCR ARN VHC +
 - » Génotype VHC 1a

Discussion

- Faut il traiter
 - le VIH
 - le VHC?
 - Importance de l'antécédent d'hépatite C éradiquée
- Quand?
- Comment?
 - Quel traitement initier en premier?
 - Quelles molécules utiliser?
 - Quel cadre règlementaire/ de prise en charge?

Les recommandations





If a decision has been made to initiate treatment during the acute infection period, monitoring HCV RNA for at least 12 weeks to 16 weeksbefore starting treatment is recommended to allow for spontaneous clearance.

Rating: Class IIa, Level C

Recommended regimens for patients with acute HCV infection.

Owing to high efficacy and safety, the same regimens that are recommended for chronic HCV infection are recommended for acute infection.

Rating: Class IIa, Level C

- Based on existing data, PegIFN-α monotherapy (PegIFN-α2a, 180 μg/week or PegIFN-α2b, 1.5 μg/kg/week) for 12 weeks can be used in patients with acute hepatitis C, who will achieve SVR in as many as 90% of cases (A1)
- PegIFN-α (PegIFN-α2a, 180 µg/week or PegIFN-α2b, 1.5 µg/kg/week) should be combined with daily weight-based ribavirin (1000 or 1200 mg in patients <75 kg or ≥75 kg, respectively) for 24 weeks in patients with acute hepatitis C who are HIV-coinfected (B1)
- Although no data is available yet, IFN-free regimens
 can be used in these patients as they are expected to
 achieve high SVR rates. The same doses and durations
 as for patients with chronic hepatitis C can be used,
 without ribavirin, until new data indicate whether shorter
 and/or less intensive treatment is sufficient to achieve
 high infection cure rates (B1)



- 3. Le traitement des hépatites aiguës C est recommandé chez tous les patients à partir de la 24ème semaine après la date supposée de contamination et peut être discuté à partir de la 12ème semaine (AE)
- 5. En cas d'hépatite C aiguë, il est recommandé de traiter avec les mêmes combinaisons d'agents antiviraux directs sans interféron que pour les hépatites chroniques C (AE)

Décrets, arrêtés, circulaires

Comment? Le cadre...

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Tous génotypes

Arrêté du 30 octobre 2014 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics

NOR: AFSS1425844A

La spécialité pharmaceutique suivante est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie sont, pour la spécialité visée ci-dessous :

- le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte présentant un stade de fibrose hépatique F3 ou F4;
- le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte présentant un stade de fibrose hépatique F2 sévère;
- le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte infecté concomitamment par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique;
- le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte atteint de cryoglobulinémie mixte (II et III) systémique et symptomatique, quel que soit le stade de fibrose hépatique;
- le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'hépatite C chronique chez l'adulte atteint de lymphome B associé au VHC, quel que soit le stade de fibrose hépatique.

CODE CIP	PRÉSENTATION
34009 277 070 7 0	SOVALDI 400 mg, comprimés pelliculés, 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 28 comprimés (laboratoire GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD)

Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités de cette spécialité pharmaceutique est subordonné au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue, dans les pôles de référence hépatites, d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Décrets, arrêtés, circulaires

Comment? Le cadre...

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ ET DES DROITS DES FEMMES

Arrêté du 29 avril 2015 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics Plus de pôle de
/ référence
(abrogé
explicitement)

Au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins, l'agrément à l'usage des collectivités des spécialités pharmaceutiques qui figurent dans la présente annexe est subordonné au respect de la condition relative à l'organisation des soins suivante : l'initiation du traitement est subordonnée à la tenue d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

Les spécialités pharmaceutiques suivantes sont inscrites sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Les seules indications thérapeutiques ouvrant droit à la prise en charge par l'assurance maladie sont, pour les spécialités visées ci-dessous :

DAKLINZA® 30 et 60mg, HARVONI®

le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez l'adulte de génotype 1, 3 ou 4, infecté concomitamment par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique;

OLYSIO®

le traitement, en association avec d'autres médicaments, de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C chez l'adulte de génotype 1 ou 4, infecté concomitamment par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique;

- Patient né en 1959
- Antécédents HDLM:
 - Toxicomanie sevrée depuis 1990 alcoolisme chronique depuis 2012
 - Dyskinésies bucco-linguo-faciales
 - Infection par le VIH connue depuis 2007
 - Stade CDC B2 (zona)
 - Sous traitement antirétroviral par EVIPLERA depuis 2014
 - CD4 819 (32%), CV VIH <20 copies/mL

- Patient né en 1959
 - Co-infection VHC connue depuis 2007
 - Génotype 1a cytolyse 1,5 xN
 - Hépatomégalie homogène sans lésion focale avec stéatose
 - Elastométrie 9,3 KPa, IQR à 6,7 ; TdR à 91 %.
 - 1er traitement en 2009 par PEG-IFN+RBV
 - Échappement sous traitement
 - 2e traitement en 2011 par Boceprevir + PEG-IFN+RBV
 - De nouveau échappement sous traitement

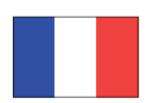


Discussion

- Problématique de l'observance des traitements (échappeur)
 - ETP, monitoring PK,
- Quelle probabilité / stabilité/ impact des résistances VHC sur retraitement?

Quelles options thérapeutiques?

Les recommandations



Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
	Génotype 1 non cirrhotique		
Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	В
in the state of th	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	Α
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	Α
,	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	Α
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	Α
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	А
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)	12	С
	Sofosbuvir + GS-5816	12	В
	Génotype 1 avec cirrhose compensée		
Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	С
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	Α
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	24	A
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)	12	Α
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	16	С



Table 7. Treatment recommendations for retreatment of HCV-monoinfected or HCV/HIV coinfected patients with chronic hepatitis C who failed to achieve an SVR on prior antiviral therapy containing one or several DAA(s) RBV: ribavirin.

Failed treatment	Genotype	Sofosbuvir and ledipasvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, ombitasvir and dasabuvir	Ritonavir-boosted paritaprevir, and ombitasvir	Sofosbuvir and simeprevir	Sofosbuvir and daclatasvir
PegIFN-α, RBV and either telaprevir or boceprevir	Genotype 1	12 wk with RBV	No	No	No	12 wk with RBV

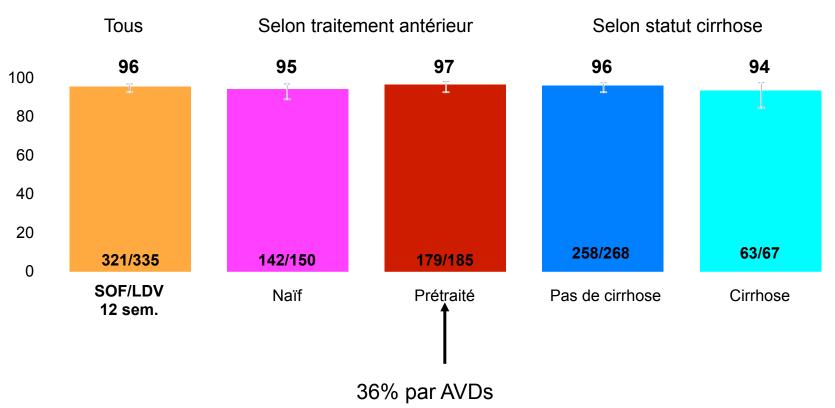
ION-4

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1

Susanna Naggie, M.D., M.H.S., Curtis Cooper, M.D., Michael Saag, M.D.,

RVS12 (%)



ION-4

ORIGINAL ARTICLE

Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1

Susanna Naggie, M.D., M.H.S., Curtis Cooper, M.D., Michael Saag, M.D.,

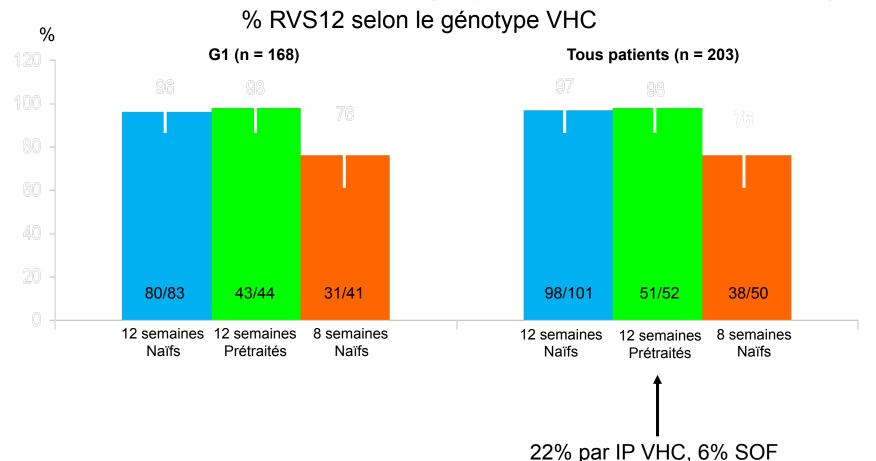
Of the 10 patients with virologic relapse, NS5A variants were detected in 4 patients at baseline and in 8 patients at the time of relapse. The resistance-associated NS5B variant S282T was not detected in any patient at baseline or at the time of virologic failure.

ALLY-2

ORIGINAL ARTICLE

Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1

D.L. Wyles, P.J. Ruane, M.S. Sulkowski, D. Dieterich, A. Luetkemeyer,



ALLY-2

ORIGINAL ARTICLE

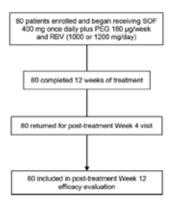
Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1

D.L. Wyles, P.J. Ruane, M.S. Sulkowski, D. Dieterich, A. Luetkemeyer,

Of the 12 patients who had a relapse through post-treatment week 12, only 3 were found to have daclatasvir-resistance polymorphisms at baseline.

Of the remaining 9 patients who had a relapse, 2 with genotype 1a had treatment-emergent NS5A-Q30 substitutions:

Génotypes 1 Prétraités



Sofosbuvir Plus Pegylated Interferon and Ribavirin in Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus in Whom Previous Therapy With Direct-Acting **Antivirals Has Failed**

HEPATOLOGY, July 2015

Table 2. Baseline RAVs

Baseline class resistance, n (%)	
0	5 (6)
1	32 (40)
2	32 (40)
3	10 (13)
Not available	1 (1)
Q80K polymorphism and RBV-associated variants	
Q80K	34 (43)
RBV	8 (10)
Baseline RAVs (by gene)	
NS3 (PI)*	38 (51)
NS5A	66 (84)
NS5B [†]	22 (28)
NNI (non-SOF)	22 (28)
SOF RAV or TEV	3 (4)

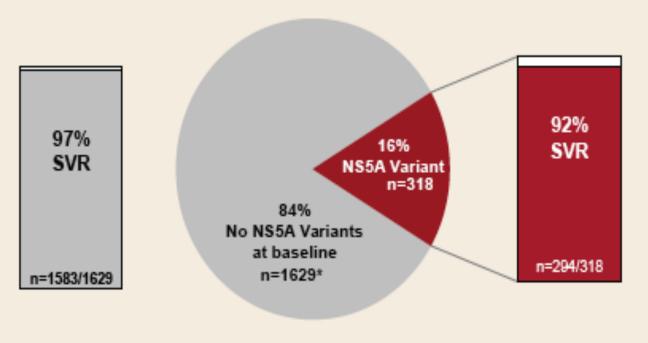
Table 3. Overall Response During and After Treatme	Table 3	e 3. Uverali	Response	During	and	aπer	ireatme
--	---------	--------------	-----------------	--------	-----	------	---------

		SOF + Peg-IFN + RBV for 12 Weeks (n = 80
	Treatment week 2 (%)	71/80 (89)
	Treatment week 4 (%)	79/80 (99)
1	Treatment week 12 (%)	80/80 (100)
	SVR4 (%)	68 (85)
	95% CI	75-92
	SVR12 (%)	63 (79)
	95% CI	68-87
	VF (%)	
	During treatment	0
	Relapse	17 (21)

Mean duration of previous treatment, weeks (SD) 25 (17) Previous DAAs, n (%) GS-9451/9256 6 (8) GS-9451/9256 + TGV 10 (13) GS-9451 + LDV 42 (53) GS-9451 + TGV + LDV22 (28)

Ledipasvir: prévalence des variants résistants avant traitement et impact sur la RVS

Figure 2. NS5A Variant Analysis (1% cutoff) ION Phase 3 Program (ION-1, ION-2, ION-3)



- SVR 12 for subjects with RAVs including lost to follow up (LTFU) and early termination
- SVR12 for subjects with RAVs excluding LTFU and early termination is 94% (294/312)
- 5 subjects not successfully sequenced