

2^{èmes} journées franco-tunisiennes de bon usage des anti-infectieux

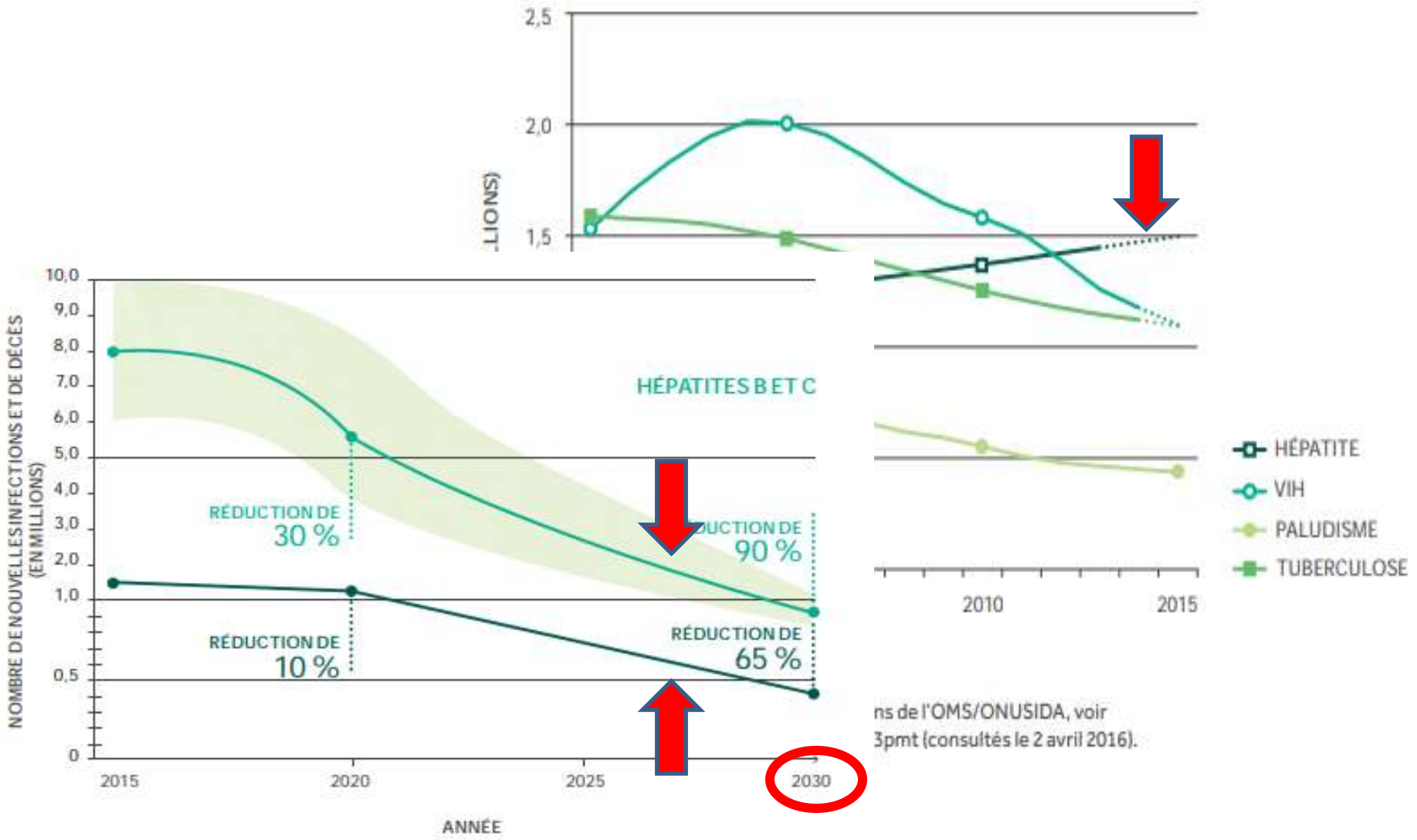
Vendredi 19 octobre 2018

Actualités sur les molécules pan génotypiques
dans le traitement de l'hépatite C

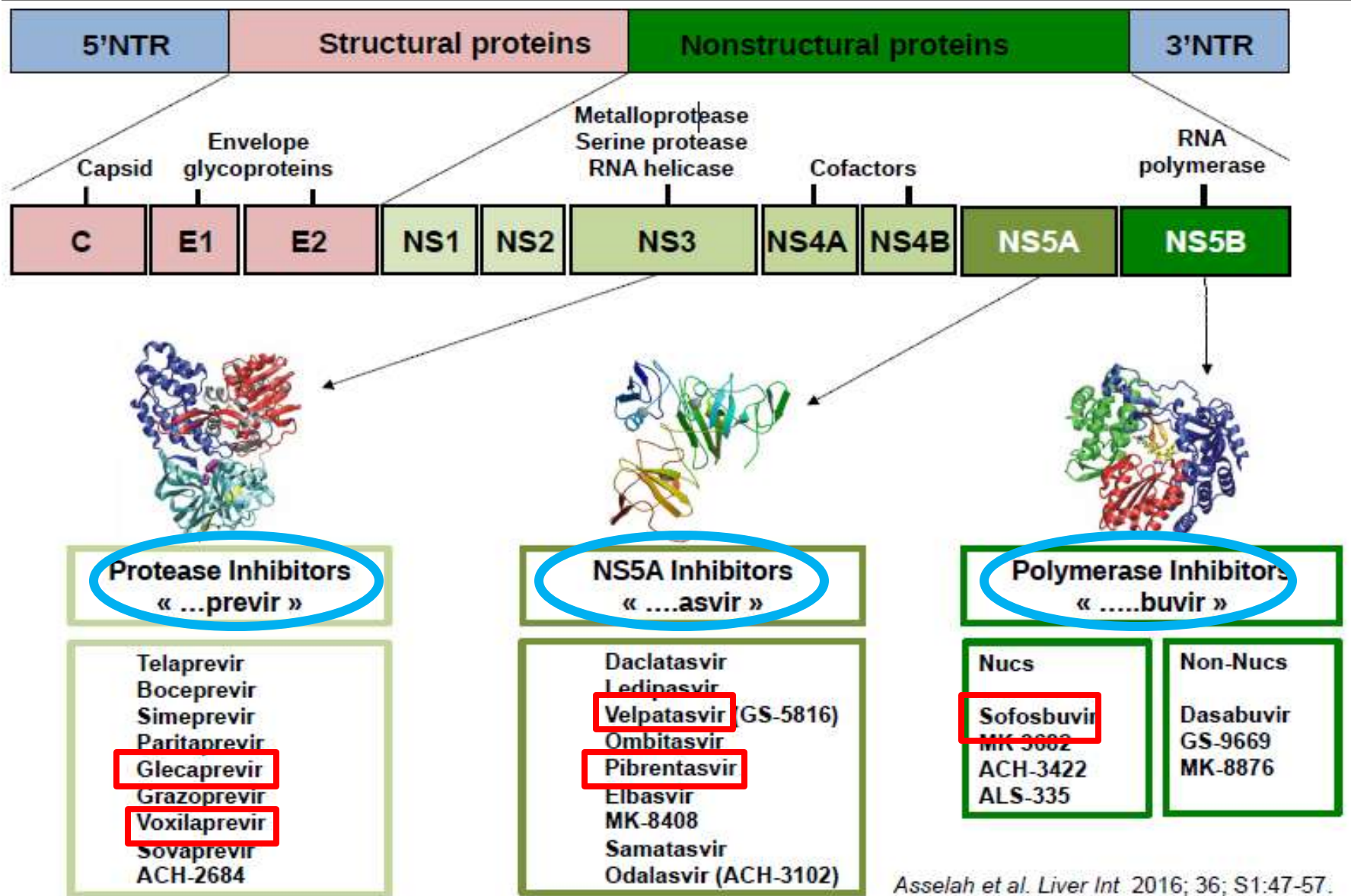
Présenté par: Résidente Olfa Hazgui
Laboratoire de Microbiologie Farhat
Hached de Sousse

Hépatite C: quelques chiffres!!

- Hépatite C: problème de santé publique partout dans le monde avec 71 000 000 de personnes infectées.



Direct-acting antivirals : a Revolution



Asselah et al. Liver Int. 2016; 36; S1:47-57.



Pan génotypiques

New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review

Tamer Elbaz ^{a,*}, Mohamed El-Kassas ^b, Gamal Esmat ^a

^a Endemic Medicine and Hepatogastroenterology Department, Faculty of Medicine, Cairo University, Egypt

^b Hepatology Department, National Hepatology and Tropical Medicine Research Institute, Cairo, Egypt

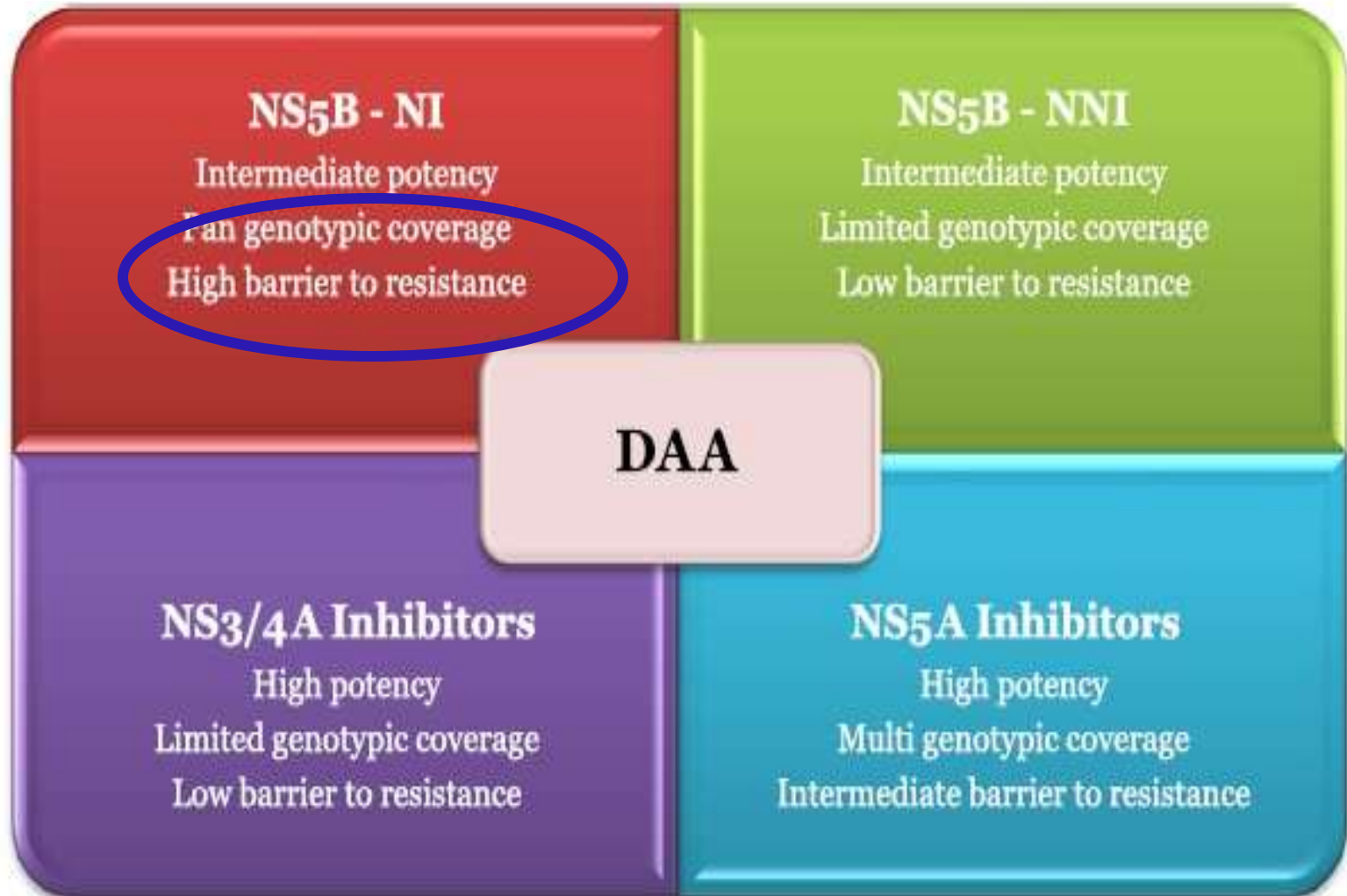


Fig. 2 Differences between the different DAA classes.



EASL
The Home of Hepatology

THE INTERNATIONAL
LIVER CONGRESS™

2018



Table 3. HCV DAAs approved in Europe in 2018 and recommended in this document.

Product	Presentation	Posology
Pangenotypic drugs or drug combinations		
Sofosbuvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 100 mg of velpatasvir	One tablet once daily
Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir, 100 mg of velpatasvir and 100 mg of voxilaprevir	One tablet once daily
Glecaprevir/pibrentasvir	Tablets containing 100 mg of glecaprevir and 40 mg of pibrentasvir	Three tablets once daily
Genotype-specific drugs or drug combinations		
Sofosbuvir/ledipasvir	Tablets containing 400 mg of sofosbuvir and 90 mg of ledipasvir	One tablet once daily
Paritaprevir/ombitasvir/ ritonavir	Tablets containing 75 mg of paritaprevir, 12.5 mg of ombitasvir and 50 mg of ritonavir	Two tablets once daily
Dasabuvir	Tablets containing 250 mg of dasabuvir	One tablet twice daily (morning and evening)
Grazoprevir/elbasvir	Tablets containing 100 mg of grazoprevir and 50 mg of elbasvir	One tablet once daily

DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus.

Maviret®:
Glecaprèvir+Pibrentavir
(G/P)

Epclusa®:
Sofosbuvir+ Velpatasvir
(SOF/VEL)

Vosevi®:
Sofosbuvir+Velpatasvir
+voxilaprevir
(SOF/VEL/VOX)

Glecaprevir/pibrentasvir expands reach while reducing cost and duration of hepatitis C virus therapy

Ameer Abutaleb^{1,2} · Shyam Kottilil¹ · Eleanor Wilson¹ 

Received: 13 March 2018 / Accepted: 18 May 2018

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) treatments have dramatically progressed from poorly tolerated, moderately successful interferon-based therapies to highly effective all-oral interferon-free regimens. While sustained virologic responses have significantly improved with fixed-dose combinations (FDC) of these direct-acting antivirals (DAA), cost remains high and certain populations of patients remain difficult to treat. Glecaprevir (GLE, an NS3/4A protease inhibitor) and pibrentasvir (PIB, NS5A inhibitor) were recently approved as a FDC therapy for HCV, and have expanded reach, reduced cost, and in certain populations, reduced HCV treatment duration. GLE/PIB is effective across all genotypes, and has been shown to be effective in HIV-infected patients, patients with chronic kidney disease, and Child–Pugh A-compensated cirrhosis. GLE/PIB is also effective for a shortened duration of 8 weeks in treatment-naïve non-cirrhotic patients.

Points forts:

- Pan génotypique**
- Ecourter la durée du traitement parfois jusqu'à 8 semaines (sujets naïfs sans cirrhose ou cirrhose Child Pugh A)**
- traitement des patients ayant une coïnfection VHC/VIH**
- Traitement des patients en IRC même au stade de dialyse**

G/P



Review article: novel antivirals for hepatitis C—sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir

Brian L. Pearlman^{1,2,3} | Andrew E. Hinds¹

TABLE 5 Phase 3 studies of glecaprevir/pibrentasvir

Study	HCV genotype	Study design	Population	Duration	No. treated	8 Weeks	12 Weeks	16 Weeks
ENDURANCE-1 ¹⁵	1	Open label	TN or TE, no cirrhosis	8 or 12 weeks	703	99%	99.7%	—
ENDURANCE-2 ¹⁶	2	Double blind	TN or TE, no cirrhosis	12 weeks	202	—	99%	—
ENDURANCE-3 ¹⁵	3	Open label	TN, no cirrhosis	8 or 12 weeks	390	95%	95%	—
ENDURANCE-4 ¹⁶	3	Open label	TN or TE, no cirrhosis	12 weeks	121	—	—	—
SURVEYOR-2, Part 3 ¹⁷	3	Open label	TN or TE, with or w/o compensated cirrhosis	12 or 16 weeks	131	—	91%	95%
EXPEDITION-1 ¹⁸	1,2,4,5,6	Open label	TN or TE, with compensated cirrhosis	12 weeks	146	—	GT1: 99% GT2,4,5,6: 100%	—
EXPEDITION-2 ¹⁹	1-6 ^a	Open label	TN or TE, ^a HIV coinfection	8 or 12 weeks	153	98% for 8 and 12 combined		—
EXPEDITION-4 ⁸	1-6	Open label	TN or TE, renal impairment, with or w/o compensated cirrhosis	12 weeks	104	—	98%	—
MAGELLAN-1, Part 2 ¹⁷	1 or 4	Open label	TE with NS3/4A or NS5A inhibitor with or w/o compensated cirrhosis	12 or 16	91	—	89%	91%

GT, genotype; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; SVR, sustained virologic response; TE, treatment-experienced; TN, treatment-naïve, W/O, without.
^aIn EXPEDITION-2, all patients with HCV genotype 3 infection were treatment-naïve.

Points faibles:
 -Efficacité variable allant de 89% à 99,7% avec une durée de traitement variable de 8 à 16 semaines selon le **génotype**, la notion de **traitement antérieur**, l'existence de **cirrhose compensée**...

-CI chez les patients ayant une cirrhose avancée (Child Pugh B/C)

Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C

SOF/
VEL

Sofosbuvir/velpatasvir: clinical considerations in chronic hepatitis C

Pangenotypic, single-tablet regimen of sofosbuvir (HCV NS5B polymerase inhibitor) and velpatasvir (HCV NS5A inhibitor) with once-daily administration

Highly effective in patients with chronic HCV genotype 1–6 infection, including those with compensated cirrhosis or HIV-1 co-infection

In patients with decompensated cirrhosis, is effective across all HCV genotypes when used in combination with ribavirin

Generally well tolerated

Points forts:

- Pan génotypique
- Excellente efficacité en cas de cirrhose compensée ou de coïnfection avec le VIH (*mais ceci reste à confirmer par d'autres études*)
- Bonne tolérance

SOF/
VEL

Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C

Sofosbuvir/Velpatasvir

Table 1 Efficacy of once-daily sofosbuvir/velpatasvir in adult patients with chronic hepatitis C virus infection in phase III trials

Study	HCV genotype(s)	Treatment ^a (duration; weeks)	No. of mITT pts	Rate (% of pts)		
				SVR12 ^b	On-treatment failure ^c	Relapse ^d
<i>Pts without cirrhosis or with compensated cirrhosis</i>						
ASTRAL-1 [12]	1a, 1b, 2, 4, 5 or 6	SOF/VEL (12)	624	99 ^a	0	0.3
		PL (12)	116	0		
ASTRAL-2 [13]	2	SOF/VEL (12)	134	99 ^{7c}	0	0
		SOF + RBV (12)	132	94	0	4.5
ASTRAL-3 [13]	3	SOF/VEL (12)	277	95 ^{11c}	0	4.0
		SOF + RBV (24)	275	80	0.4	14.0
<i>Pts with decompensated cirrhosis</i>						
ASTRAL-4 [14]	1a, 1b, 2, 3, 4 or 6	SOF/VEL + RBV (12)	87	94 ⁷	1.1 ^f	2.3
		SOF/VEL (12)	90	83 ⁷	0 ^f	12.2
		SOF/VEL (24)	90	86 ⁷	1.1 ^f	7.8
<i>Pts with HCV/HIV co-infection</i>						
ASTRAL-5 [15]	1a, 1b, 2, 3 or 4	SOF/VEL (12)	106	95		1.9

Points faibles:

1- Nécessité de l'association avec la Ribavérine en cas de cirrhose décompensée: (l'efficacité passe de 86% à 94%)

SOF/
VEL

Sofosbuvir and Velpatasvir for the Treatment of Hepatitis C

Whitney E. Jackson & Gregory T. Everson

Gane et al[10], examined the efficacy of 24 weeks of sofosbuvir/velpatasvir/ribavirin in patients with previous relapse or treatment failure after a shorter course of sofosbuvir/velpatasvir. The study included HCV genotypes 1, 2, and 3 and 26% of the patients had cirrhosis. The overall rate of SVR was 91% (59/65). In subgroup analyses, rates of SVR were 97% (33/34) for GT1, 91% (13/14) for GT2, and 76% (13/17) for GT3. RASs did not appear to have an effect on response in GT1 and GT2 but the analysis of RASs in HCV genotype 3 suggested that the patients who had baseline RASs (predominantly mutation Y93H) had lower response rates to this retreatment regimen.

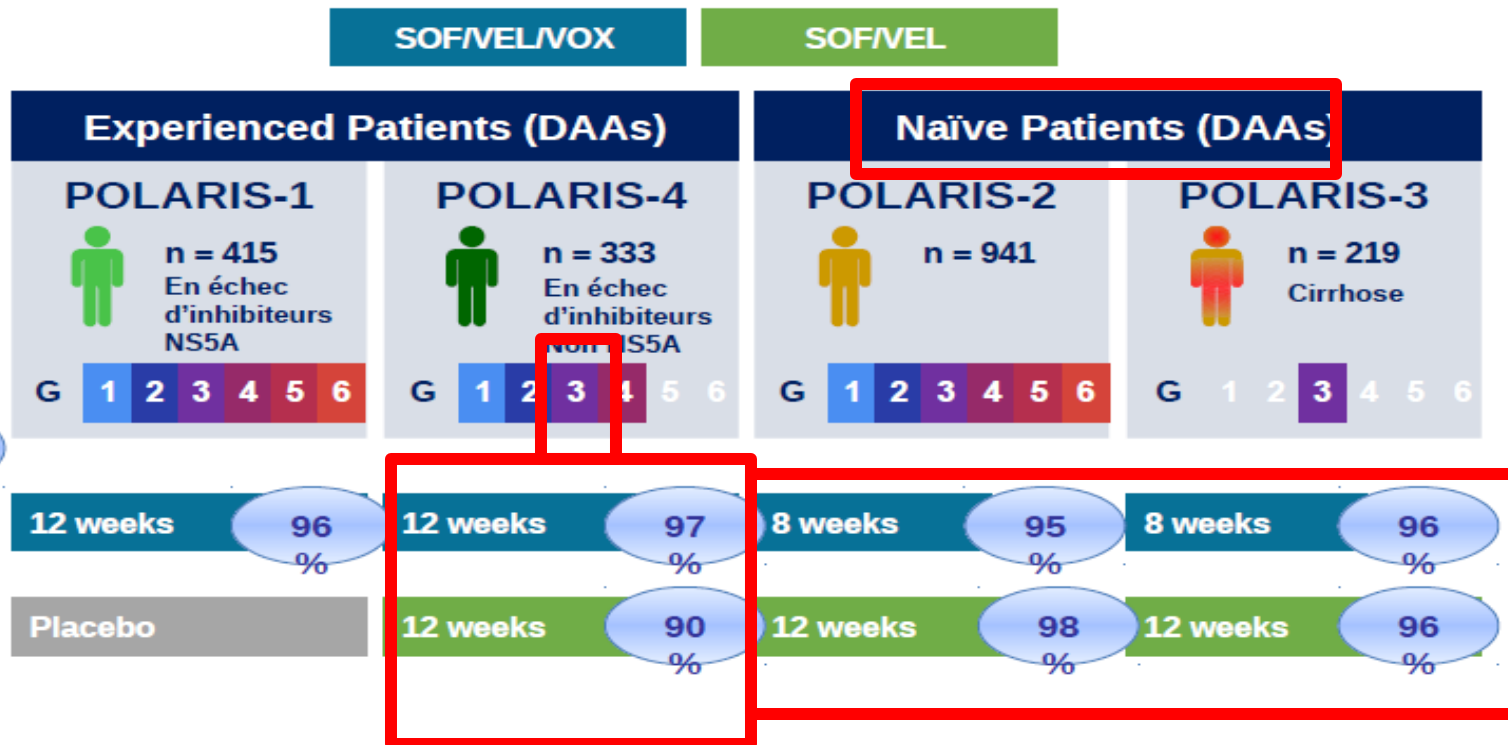
2- CI en cas d'insuffisance rénale sévère en raison de la présence du Sofusbuvir

3- Moindre efficacité chez les génotypes 3 en cas de traitement antérieur (SVR=76% en particulier en présence de cirrhose)

POLARIS : sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir

SOF/
VEL/
VOX

SVR12



Bourlière et al, AASLD 2016, A194
Zeuzem et al, AASLD 2016, A109

Jacobson et al, AASLD 2016, LB-12
Foster et al, AASLD 2016, A258

-Point fort: Polaris 4: Traitement des patients en cas d'échec de traitement antérieur en particulier pour le génotype 3 (96%vs 85%)

-Point faible: **Aucun intérêt** du traitement par SOF/VEL/VOX chez les patients naïfs même en présence du génotype 3 (pourquoi traiter par une trithérapie lorsqu'une bithérapie suffit!!!)

Table 6. IFN-free, ribavirin-free combination treatment regimens available for treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin), without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, recommended for each HCV genotype/subtype in 2018 and onwards.

Genotype	Pangenotypic regimens		Genotype-specific regimens			
	SOF/ VEL	GLE/PIB	SOF/ VEL/ VOX	SOF/ LDV	GZR/ EBR	OBV/ PTV/r + DSV
Genotype 1a	Yes	Yes	No ^a	Yes ^a	Yes ^b	No
Genotype 1b	Yes	Yes	No ^a	Yes	Yes	Yes
Genotype 2	Yes	Yes	No ^a	No	No	No
Genotype 3	Yes ^c	Yes	Yes ^d	No	No	No
Genotype 4	Yes	Yes	No ^a	Yes ^a	Yes ^a	No
Genotype 5	Yes	Yes	No ^a	Yes ^a	No	No
Genotype 6	Yes	Yes	No ^a	Yes ^a	No	No

DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; IFN, interferon; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX, voxilaprevir.

^a Triple combination therapy efficacious but not useful due to the efficacy of double combination regimens.

^b Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

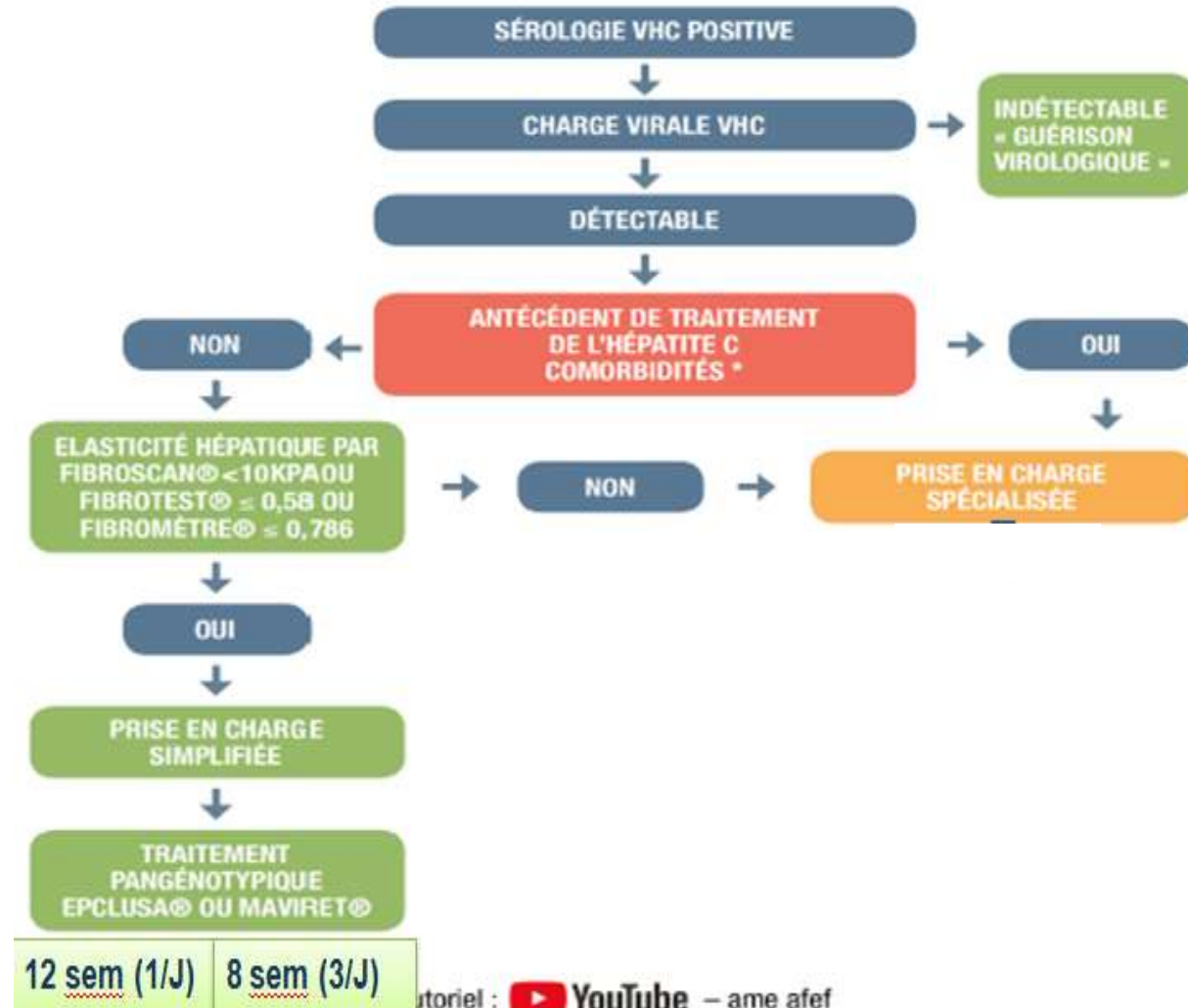
^c Treatment-naïve and treatment-experienced patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level $\leq 800,000$ IU/ml (5.9 Log_{10} IU/ml).

^d Treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

^e Treatment-naïve and treatment-experienced patients with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis.

^f Treatment-naïve patients without cirrhosis or with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis with an HCV RNA level $\leq 800,000$ IU/ml (5.9 Log_{10} IU/ml).

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE



Patients naïfs, sans cirrhose décompensée et en absence de coinfection

Parcours simplifié: existe!!!

Monitorage virologique simplifié: → pas de génotypage

Prise en charge thérapeutique simplifiée: → 1 prise médicamenteuse par jour

vidéo :  YouTube – avec afef

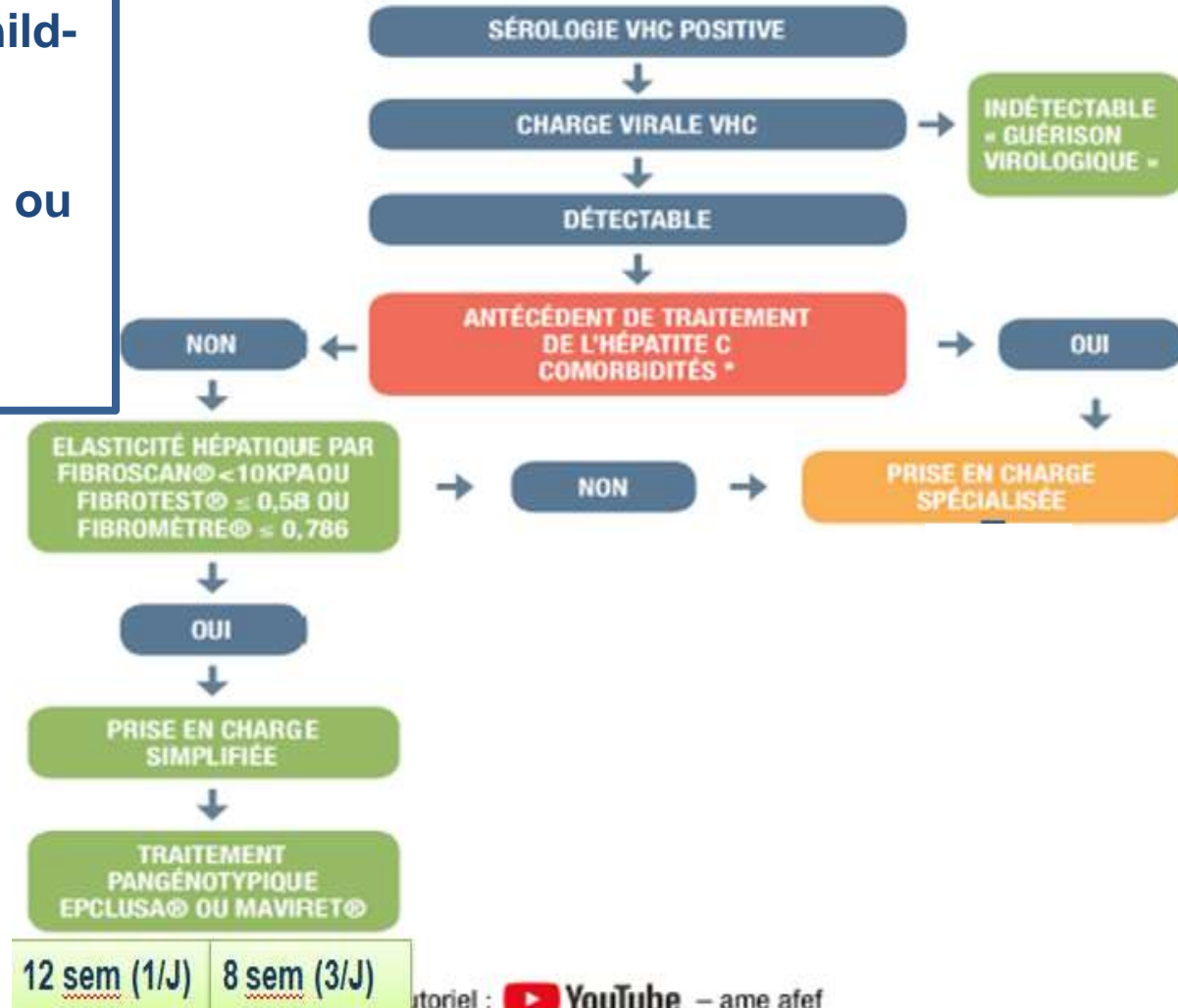
* Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE

Populations spécifiques:

1. Cirrhose décompensée Child-Pugh B/C
2. Traitement antérieur
3. Coïnfection hépatite B/VIH ou d'autres comorbidités
4. IRC ou transplantation

Parcours simplifié:



12 sem (1/J) | 8 sem (3/J)

vidéo :  YouTube – avec afef

* Co-infection VHB VIH, insuffisance rénale sévère Comorbidités (consommation d'alcool à risque, diabète, obésité) mal contrôlées

EN CONCLUSION

Les moyens actuels de traitement de l'hépatite C semblent être satisfaisants dans l'attente de l'arrivée, dans le futur, de notre molécule miracle **PERFECTOVIR** qui nous permettra de traiter efficacement **tous** les génotypes, **toutes** les populations, avec une **courte** durée de traitement et **sans** effets indésirables.

Espérons le!!!!

Merci



Traitement

RECOMMANDATIONS :

1. Deux options thérapeutiques pangénotypiques sont recommandées
 - Epclusa® (Sofosbuvir + Velpatasvir) pendant 12 semaines (A)
 - Maviret® (Glecaprevir + Pibrentasvir) pendant 8 semaines (A)
2. Pour évaluer les interactions médicamenteuses, la consultation du site : www.hep-druginteractions.org ou l'utilisation de l'application smartphone HEP iChart sont recommandées (AE)
3. La mesure de la charge virale 12 semaines après l'arrêt du traitement est indispensable (A)

RECOMMANDATIONS :

1. Chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, les options thérapeutiques suivantes sont recommandées :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines (A)
- Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir + ou - ribavirine pendant 12 à 24 semaines chez les patients cirrhotiques infectés par un VHC de génotype 3 (AE)

2. Chez les patients avec cirrhose décompensée en échec d'un traitement par agent antiviral direct de première génération, l'option thérapeutique suivante est recommandée :

- Sofosbuvir + Velpatasvir + ribavirine pendant 24 semaines (AE)

RECOMMANDATION :

En cas de cirrhose décompensée ou de cirrhose compensée avec un antécédent de décompensation chez les patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct, les options contenant un inhibiteur de protéase (Voxilaprevir, Glecaprevir) ne sont pas recommandées.

Table 7. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C without cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	8-12 wk	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)	8 wk (F0-F2) 12 wk (F3)
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	8 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	8 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

Table 8. Treatment recommendations for HCV-monoinfected or HCV/HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C with compensated (Child-Pugh A) cirrhosis, including treatment-naïve patients (defined as patients who have never been treated for their HCV infection) and treatment-experienced patients (defined as patients who were previously treated with pegylated IFN- α and ribavirin; pegylated IFN- α , ribavirin and sofosbuvir; or sofosbuvir and ribavirin).

Patients	Prior treatment experience	SOF/VEL	GLE/PIB	SOF/VEL/VOX	SOF/LDV	GZR/EBR	OBV/PTV/r + DSV
Genotype 1a	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
Genotype 1b	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk	12 wk
Genotype 2	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	No	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 3	Treatment-naïve	No	12 wk	12 wk	No	No	No
	Treatment-experienced	No	16 wk	12 wk	No	No	No
Genotype 4	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	12 wk (HCV RNA \leq 800,000 IU/ml)	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 5	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No
Genotype 6	Treatment-naïve	12 wk	12 wk	No	12 wk	No	No
	Treatment-experienced	12 wk	12 wk	No	No	No	No

DAA, direct-acting antiviral; DSV, dasabuvir; EBR, elbasvir; GLE, glecaprevir; GZR, grazoprevir; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; LDV, ledipasvir; OBV, ombitasvir; PIB, pibrentasvir; PTV, paritaprevir; r, ritonavir; SOF, sofosbuvir; VEL, velpatasvir; VOX: voxilaprevir.

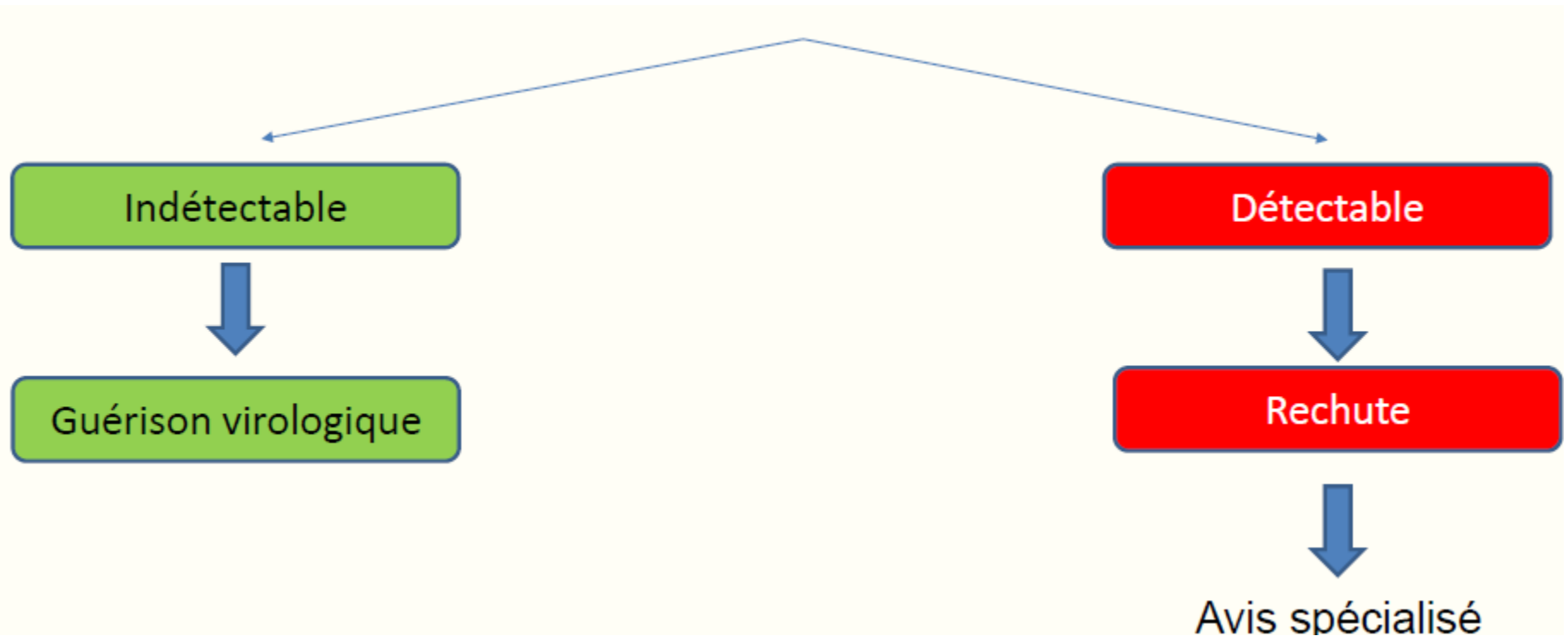
Avant de débuter le traitement : bilan initial



- NFS plaquettes
- Bilan hépatique : ASAT, ALAT, GGT, bilirubine
- Débit de filtration glomérulaire
- Bilan viral : antigène HBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc, sérologie VIH
- Vérifier que la charge virale du VHC est bien détectable
- Rechercher d'éventuelles interactions médicamenteuses
- (www.hep-druginteractions.org ou application smartphone HEP iChart)
- Enquêter sur l'automédication et sur la médecine naturelle (millepertuis, compléments alimentaires...)
- S'assurer de l'absence de consommation de pamplemousse ou d'orange sanguine pendant le traitement
- Insister sur la nécessité d'une observance optimale au traitement
-

Après le traitement

Charge virale du VHC 12 semaines après l'arrêt du traitement



Review article: novel antivirals for hepatitis C—sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir

TABLE 1 Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir duration of therapy

Treatment-experienced patients without cirrhosis or with compensated cirrhosis (Child-Pugh A)		
	Prior regimen	Duration
HCV genotype		
1, 2, 3, 4, 5, or 6	NS5A inhibitor	12 weeks
1a or 3	Sofosbuvir without NS5A inhibitor	12 weeks

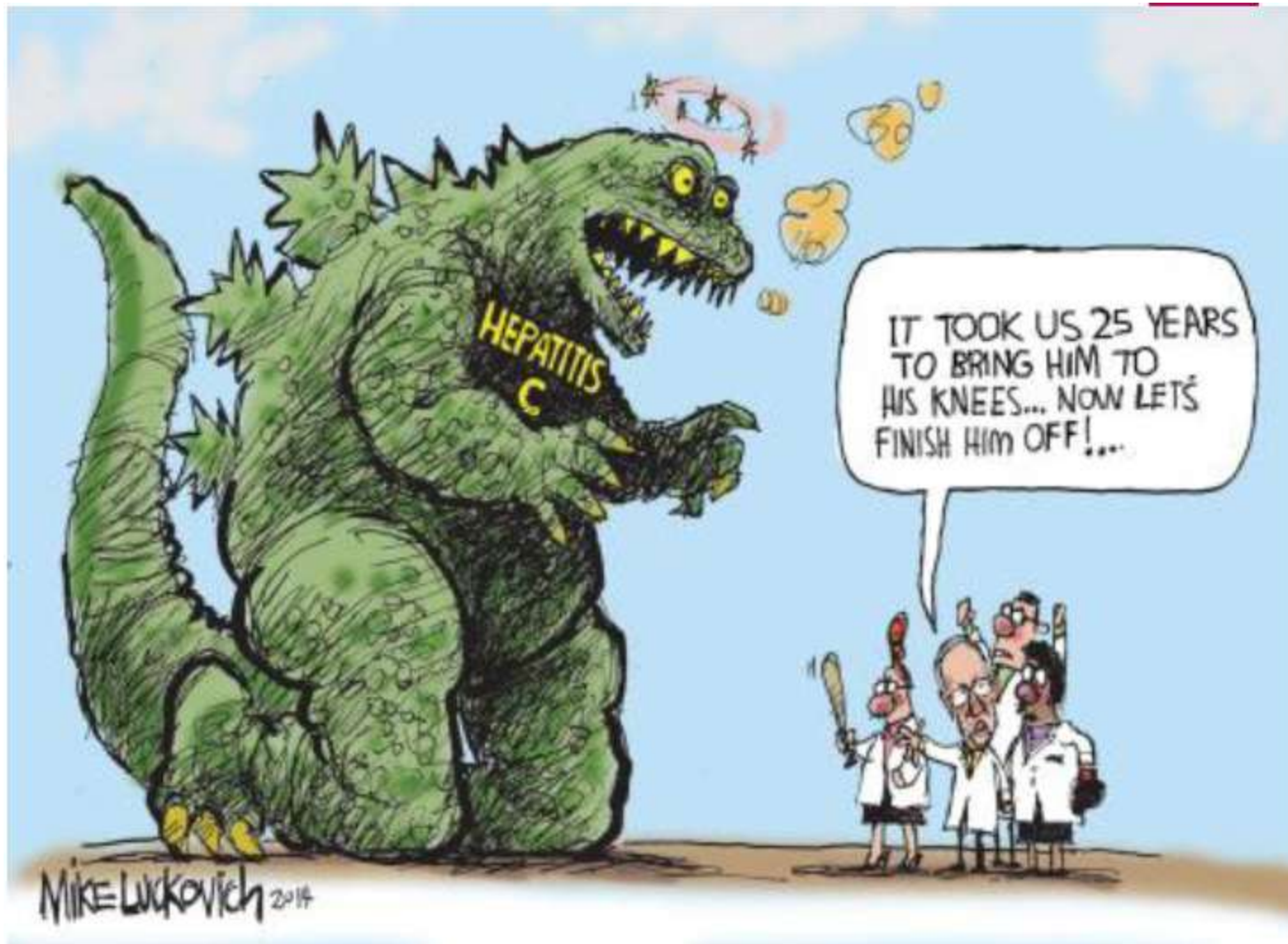
linds¹

HCV, hepatitis C virus.

TABLE 2 Glecaprevir/pibrentasvir duration of therapy

		Duration	
Prior regimen		No cirrhosis	Compensated cirrhosis (Child-Pugh A)
Treatment-naïve			
HCV genotype			
1, 2, 3, 4, 5, or 6		8 weeks	12 weeks
Treatment-experienced			
HCV genotype			
1	NS5A inhibitor w/o NS3/A inhibitor	16 weeks	16 weeks
1	NS3/4A inhibitor w/o NS5A inhibitor	12 weeks	12 weeks
1, 2, 4, 5, or 6	Interferon, peginterferon, ribavirin ± sofosbuvir but w/o NS3/4A or NS5A inhibitor	8 weeks	12 weeks
3	Interferon, peginterferon, ribavirin ± sofosbuvir but w/o NS3/4A or NS5A inhibitor	16 weeks	16 weeks

HCV, hepatitis C virus; w/o, without.



- Dans l'étude POLARIS-4, 182 patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct
- de première génération ne contenant pas d'inhibiteur de NS5A ont été traités par Sofosbuvir +
- Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines. La RVS était de 98 % (19). Dans l'étude POLARIS-1,
- 263 patients en échec d'un traitement par agent antiviral direct contenant un inhibiteur de NS5A de
- première génération ont été traités par Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines
- (19). La RVS était de 96 %. Les 7 cas d'échec virologique (6 rechutes et un échappement) étaient
- tous observés chez des patients avec une cirrhose compensée. Ainsi, le taux de RVS était plus
- élevé chez les patients sans cirrhose par rapport à ceux avec cirrhose, respectivement 99 % versus
- 93 %. Aucun impact des RAS initiaux sur la RVS n'a été rapporté. Le traitement par Sofosbuvir +
- Velpatasvir + Voxilaprevir pendant 12 semaines est donc une approche optimale pour tous les
- patients. Cependant, chez les patients infectés par un VHC de génotype 3 qui ont une cirrhose
- compensée, la prolongation du traitement pendant 24 semaines ou l'ajout de ribavirine pourrait
- apporter un bénéfice en termes d'efficacité mais il n'existe pas de donnée de tolérance.

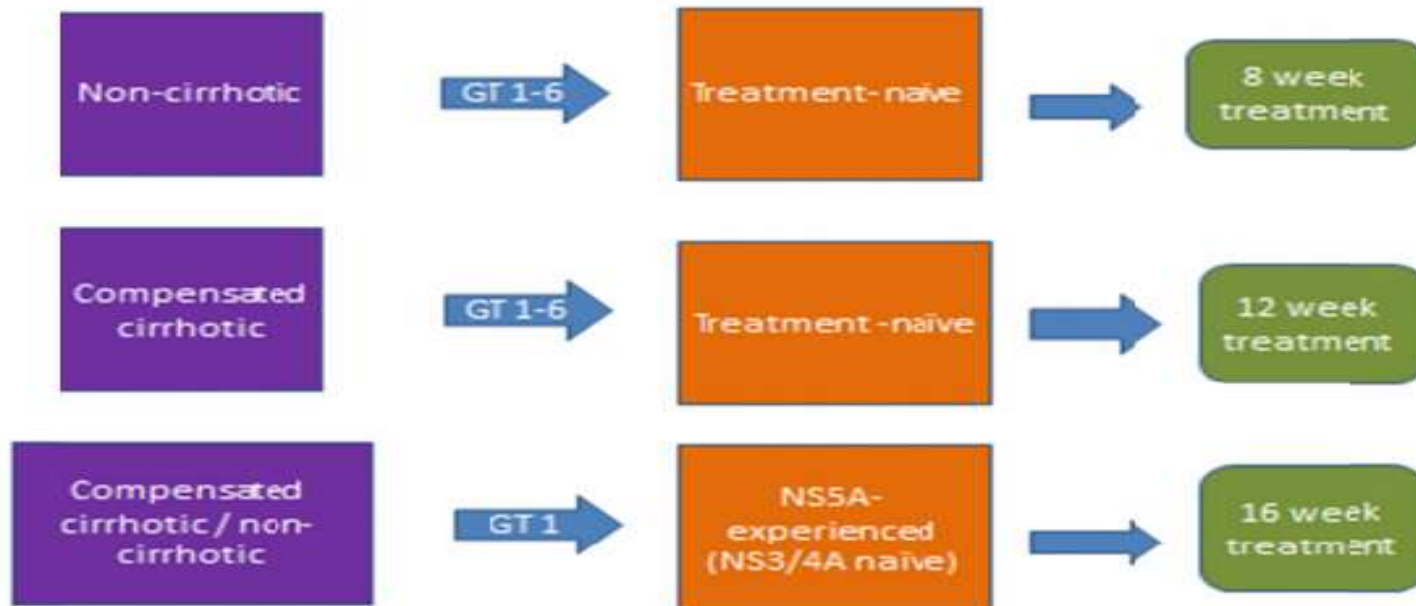
Evaluation of sofosbuvir, velpatasvir plus voxilaprevir as fixed-dose co-formulation for treating hepatitis C

Vicente Soriano, Laura Benítez-Gutiérrez, Ana Arias, Itziar Carrasco, Pablo Barreiro, Jose M. Peña & Carmen de Mendoza

Expert opinion: The triple co-formulation of sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir represents a major step towards HCV eradication. It depicts high efficacy even in patients infected with viruses harboring resistance-associated substitutions (RAS), including those selected after DAA failures. Likewise, very high success rates and good tolerance are seen in special patient populations, including decompensated cirrhotics, HIV coinfection, organ transplantation or renal insufficiency. A pill once daily for 8 weeks gives SVR rates above 95%. In prior DAA failures, extending treatment to 12 weeks maximizes SVR rates.

Glecaprevir + pibrentasvir (ABT493 + ABT-530) for the treatment of Hepatitis C

Treatment guidance for glecaprevir / pibrentasvir



The safety of daclatasvir for the treatment of hepatitis C

Syed-Mohammed Jafri & Stuart C. Gordon

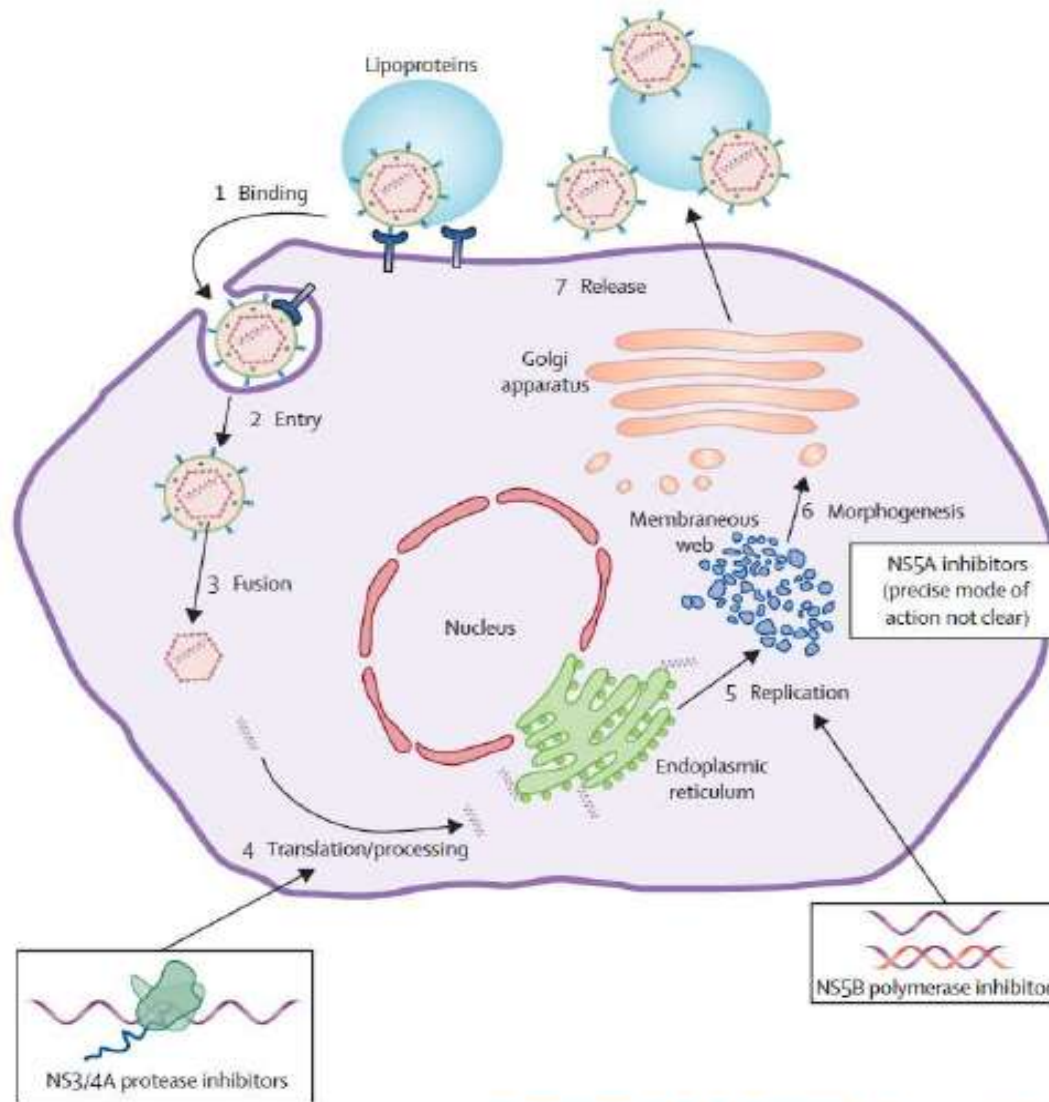
Table 2. Virologic response data from the phase 3 UNITY-2 study of patients with cirrhosis.

	Treatment naïve		Treatment experienced	
	No Ribavirin (%)	Ribavirin (%)	No Ribavirin (%)	Ribavirin (%)
SVR12	93	98	87	93
On-treatment failure	0	0	2	4
Posttreatment relapse	7	0	11	2

Note: UNITY-2 evaluated 12 weeks of therapy using daclatasvir 30 mg, asunaprevir 200 mg, beclabuvir 75 mg (non-nucleoside NS5B inhibitor) with or without ribavirin [38, 43]

Les buts du traitement

- Le but du traitement de l'hépatite est l'éradication de l'infection par HCV, afin d'éviter la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire
- L'éradication survient lorsque le HCV RNA n'est plus décelable dans le sérum 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (réponse virologique soutenue, ou *sustained virological response, SVR*)



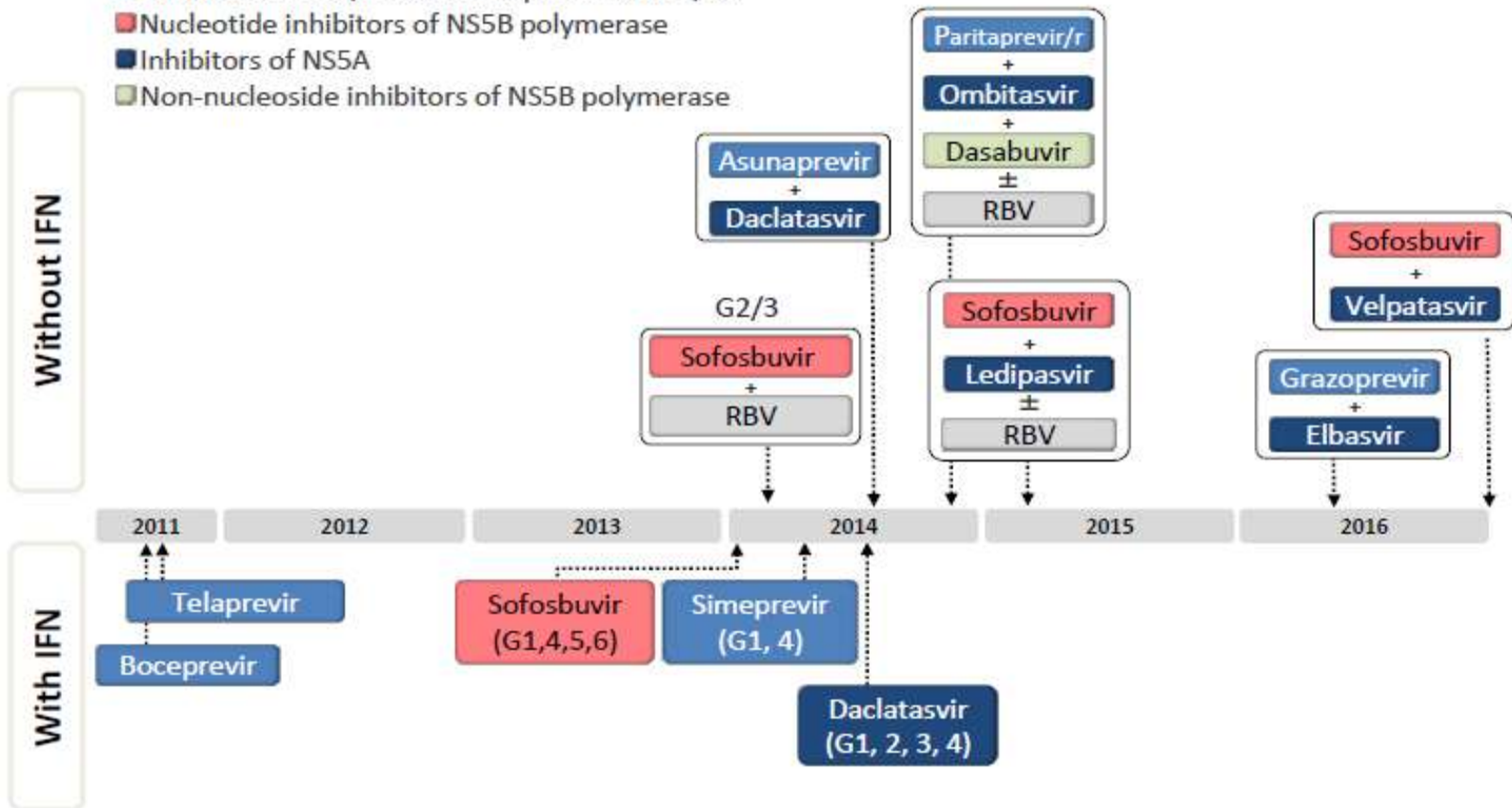
...previr

...asvir

...buvir

Direct acting antivirals (DAA) against HCV

- Inhibitors of NS3/NS4A serine protease NS3/4A
- Nucleotide inhibitors of NS5B polymerase
- Inhibitors of NS5A
- Non-nucleoside inhibitors of NS5B polymerase



ABT-493 = glecaprevir ABT-530 = pibrentasvir

Nouveaux médicaments: Maviret et Vosevi

- Maviret contient deux agents antiviraux et d'action directe de la prochaine génération: le glecaprévir, un inhibiteur de la protéase NS3 / 4A du HCV et le pibrentasvir, un inhibiteur du HC5 NS5A. Les deux composants sont pangénotypiques.
- Vosevi est composé de sofosbuvir (un inhibiteur nucléotidique non structurel protéine NS5B polymérase inhibiteur), le velpatasvir (un inhibiteur de NS5A du VHC), qui a été préalablement approuvé dans un autre médicament, auquel est ajouté le voxilaprevir (un nouvel inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3 / 4A du VHC).

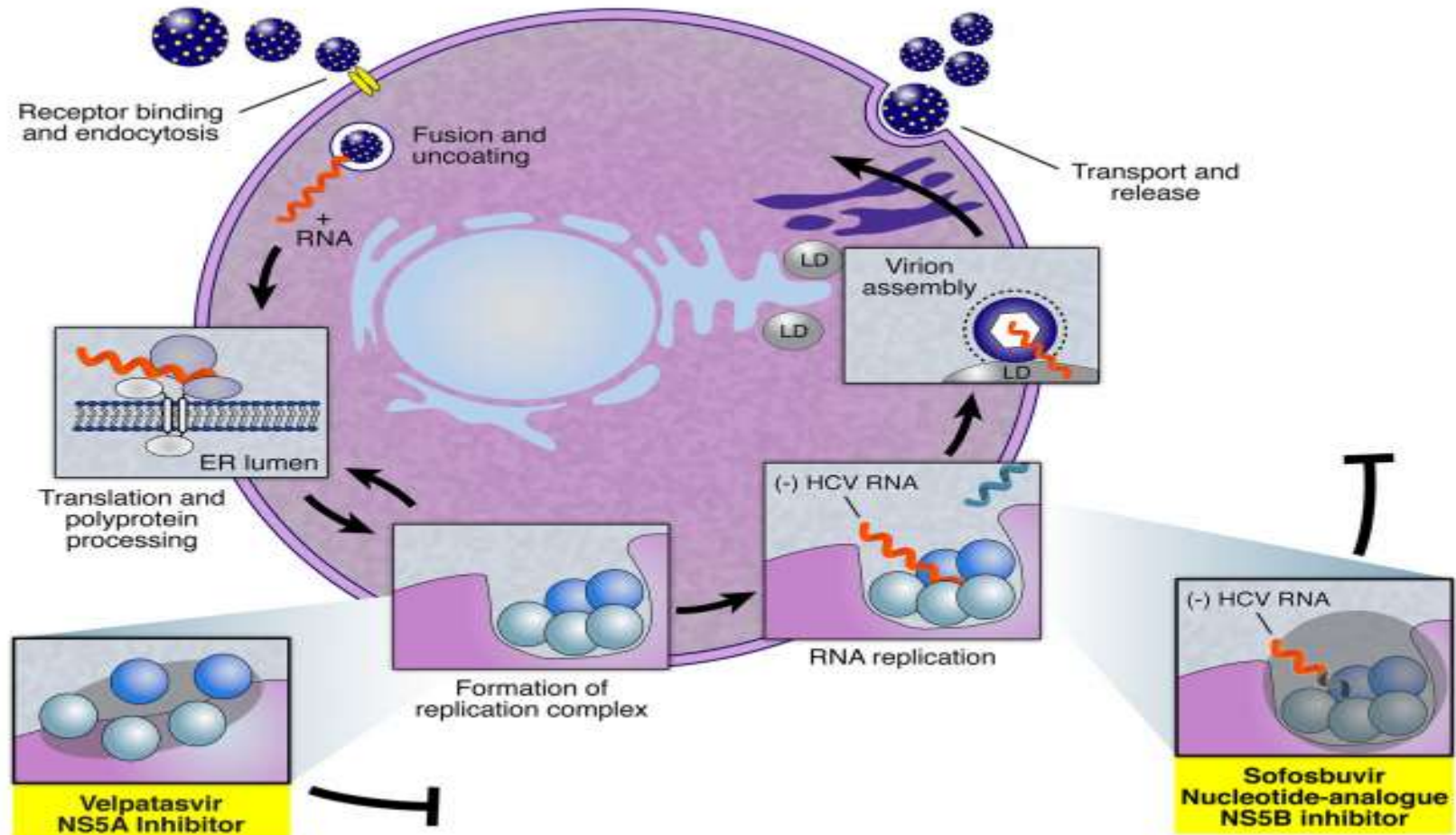
TABLE 4 Phase 3 studies of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

Study	HCV genotype	Population	Duration	No. treated	SVR12	
					8 weeks	12 weeks
POLARIS-1 ¹¹	1-6	TE w/NS5A inhibitor, with or w/o cirrhosis	12 weeks	263	—	96%
POLARIS-2 ¹¹	1-6	DAA TN, no cirrhosis	8 weeks	501	95%	—
POLARIS-3 ¹³	3	DAA TN, with cirrhosis	8 weeks	110	96%	—
POLARIS-4 ¹¹	1-4	TE, DAA regimen w/o NS5A inhibitor ^a , with or w/o cirrhosis	12 weeks	182	—	98%

GT, genotype; HCV, hepatitis C virus; SVR, sustained virologic response; TE, treatment experienced; TN, treatment naïve, W/O, without.

^aPOLARIS-4 also excluded patients who previously received a protease inhibitor only with peginterferon and ribavirin, because this population had approved treatment regimens.

Mécanisme d'action de la Sofosbuvir et Velpatasvir



Box 1. List of US FDA-approved indications for prescribing GLE/PIB

Treatment-naïve patients who are HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5, or 6 AND

- Non-cirrhotic OR
- Have Child–Pugh A-compensated cirrhosis

Treatment-experienced patients who are HCV genotype 1 AND

- NS5A inhibitor experienced, NS3/4A protease inhibitor naïve OR
- NS3/4A protease inhibitor experienced, NS5A inhibitor naïve

Treatment-experienced patients who are HCV genotype 1,2,3,4,5, or 6 AND

Conclusions

GLE/PIB has been shown to be widely efficacious in treating HCV, with coverage that spans all genotypes and multiple special populations. It has dramatically reduced the cost of treatment compared to other available DAAs on the market and can be administered as a shortened therapy for treatment-naïve, non-cirrhotic patients. GLE/PIB is an excellent option for HCV treatment in notoriously difficult populations, including genotype 3-infected patients and patients with compensated cirrhosis. GLE/PIB has expanded access to treatment in patients with severe renal impairment, including those on renal replacement therapy. Further research is needed to determine utility of GLE/PIB therapy in HBV co-infected patients, and the role of RBV in combination with GLE/PIB for cirrhotic patients.

- Excellente efficacité chez les non cirrhotique quelque soit le génotype avec une durée unique de 8 semaines
- Excellente efficacité chez les cirrhotique de génotype 1,2,4,5 et 6 avec une durée de traitement de 12 semaines.
- Une excellente tolérance y compris chez les cirrhotiques.
- Un traitement pan génotypique excellent en cas de coinfection VHC-VIH.
- Excellente efficacité en cas d'insuffisance rénale avec absence d'altération de la fonction rénale.
- Un traitement pangénotypique excellent chez les transplantés
- Un traitement efficace mais insuffisant chez les malades exposés aux traitements anti-protéases+ anti-NS5A en particulier lorsqu'il existe une double mutation

Sofosbuvir/Velpatasvir: The First Pangenotypic Direct-Acting Antiviral Combination for Hepatitis C

Annals of Pharmacotherapy
1-10
© The Author(s) 2016
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1060028016668897
asp.sagepub.com


Elias B. Chahine, PharmD, FCCP, BCPS (AQ-ID)¹,
Allana J. Sucher, PharmD, BCPS²,
and Brian A. Hemstreet, PharmD, FCCP, BCPS²

Study	Study Design	Patient Population	Genotypes	Treatment	SVR (%)
Everson et al ¹⁷	R, OL, MC, ^a phase II	Treatment-naïve noncirrhotic (n = 377)	1, 2, 3, 4, 5, and 6	Part A SOF 400 mg + VEL 25 mg for 12 weeks	93 to 96
				SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	93 to 100
Piano et al ¹⁸	R, OL, MC, ^c phase II	Treatment-experienced with or without compensated cirrhosis (n = 321)	1 and 2	Part B SOF 400 mg + VEL 25 mg ± RBV ^b for 8 weeks	77 to 88
				SOF 400 mg + VEL 100 mg ± RBV ^b for 8 weeks	81 to 90
			3	Cohort 1 (without cirrhosis) SOF 400 mg + VEL 25 mg ± RBV ^b for 12 weeks	85 to 96
				SOF 400 mg + VEL 100 mg ± RBV ^b for 12 weeks	100
			3	Cohort 2 (with cirrhosis) SOF 400 mg + VEL 25 mg ± RBV ^b for 12 weeks	58 to 84
				SOF 400 mg + VEL 100 mg ± RBV ^b for 12 weeks	88 to 96
1	Cohort 3 (~33% had cirrhosis) SOF 400 mg + VEL 25 mg ± RBV ^b for 12 weeks	97 to 100			
	SOF 400 mg + VEL 100 mg ± RBV ^b for 12 weeks	96 to 100			
Feld et al ¹⁹	R, DB, PC, MC, ^d phase III	Treatment-naïve and treatment- experienced (32%) with (19%) or without compensated cirrhosis (n = 740)	1, 2, 4, 5, ^e and 6	SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	99 (95% CI = 98 to >99)
Foster et al ²⁰	R, OL, MC, ^f phase III	Treatment-naïve and treatment- experienced (14% to 15%) with (14%) or without compensated cirrhosis (n = 266)	2	SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	99 (95% CI = 96 to 100)
Foster et al ²⁰	R, OL, MC, ^f phase III	Treatment-naïve and treatment- experienced (26%) with (29% to 30%) or without compensated cirrhosis (n = 552)	3	SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	95 (95% CI = 92 to 98)
				SOF 400 mg + RBV ^b for 24 weeks	80 (95% CI = 75 to 85; P < 0.001)
Curry et al ²¹	R, OL, MC, ^g phase III	Treatment-naïve and treatment- experienced (55%) with decompensated cirrhosis (n = 267)	1, 2, 3, 4, 5, and 6	SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	83 (95% CI = 74 to 90)
Wyles et al ²²	OL, MC, phase III	Treatment-naïve and treatment- experienced (29%) with (18%) or without compensated cirrhosis (n = 106)	1, 2, 3, and 4	SOF 400 mg + VEL 100 mg ± RBV ^b for 12 weeks	94 (95% CI = 87 to 98)
				SOF 400 mg + VEL 100 mg for 24 weeks	86 (95% CI = 77 to 92; P > 0.05) ^h
				SOF 400 mg + VEL 100 mg for 12 weeks	95 ⁱ

Sofosbuvir/velpatasvir: a pangenotypic drug to simplify HCV therapy

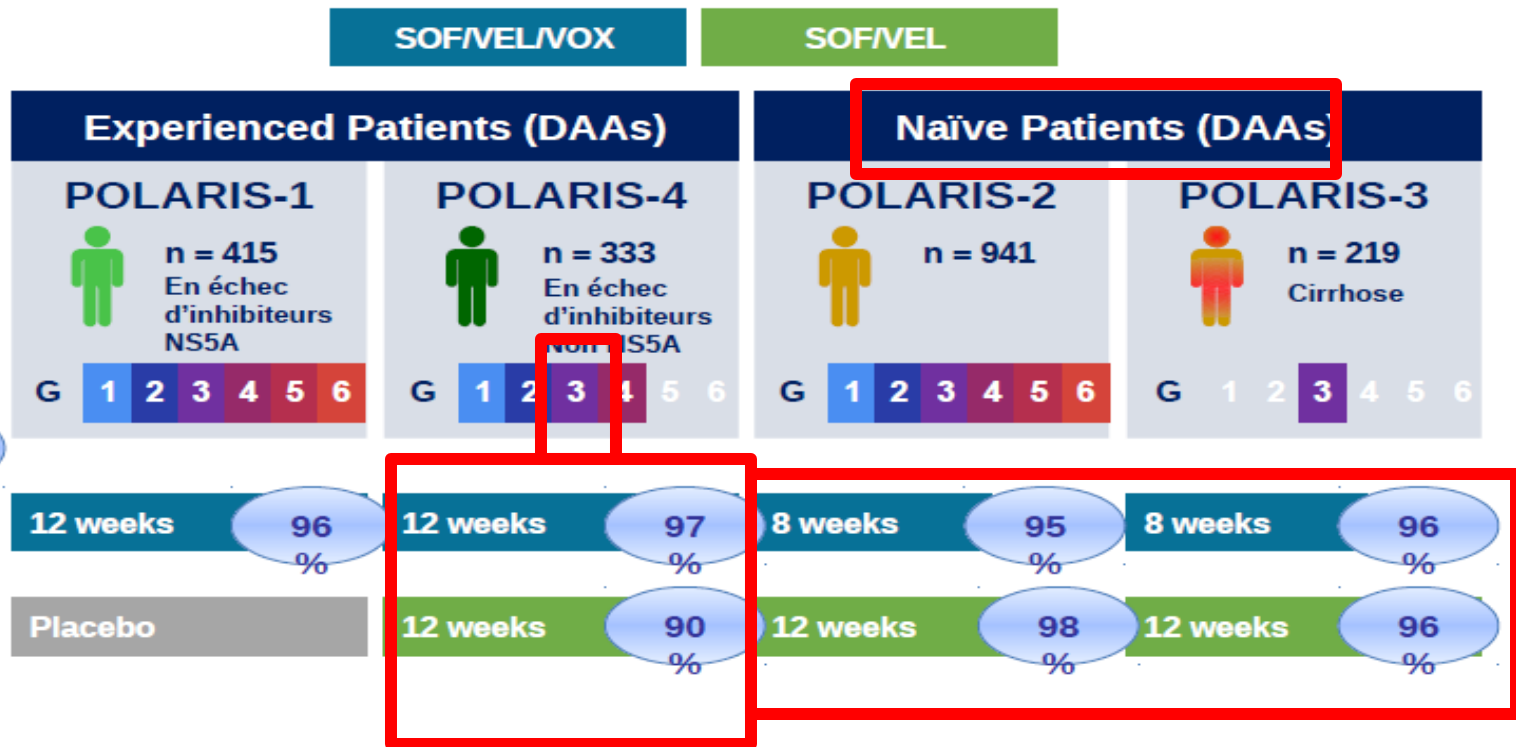
Future directions for SOF/VEL should also be directed towards the treatment of challenging patient populations, such as patients coinfecting with HIV and GT-3 HCV-infected patients. As discussed in ASTRAL-5, SOF/VEL is effective in treating HCV/HIV-coinfecting patients. However, most clinical trials, including ASTRAL-5, study patients with mean CD4 counts greater than 500 cells/ μ L with complete HIV viral suppression, [25] which does not necessarily represent the typical patient in this population. A second patient population of concern are those infected with GT-3. The role of the RAVs Y93H and A30K in DAA therapy remain to be elucidated. In the seminal IMPACT

- Coïnfection VIH/VHC car l'étude a été réalisé chez des patients ayant des CD4 >500 et charge virale indétectable → non représentatif de toute la population ayant une coïnfection
- CI en cas d'insuffisance rénale sévère avec DFG <30ml/ en raison de la présence du Sofusbuvir

POLARIS : sofosbuvir/velpastasvir/voxilaprevir

(SOF /VEL/ VOX)

SVR12



Bourlière et al, AASLD 2016, A194
Zeuzem et al, AASLD 2016, A109

Jacobson et als, AASLD 2016, LB-12
Foster et al, AASLD 2016, A258

- Polaris 1: SOF/VEL/VOX est une alternative pour les patients en échec de traitement par in inhibiteur de la NS5A quelque soit le génotype
- Polaris 4: efficacité SOF/VEL/VOX vs SOF/VEL en particulier pour le génotype 3 (96%vs 85%)
- Polaris 2-3: prouve la non supériorité de la trithérapie pendant 8 semaines vs bithérapie pendant 12 semaines
- Aucun intérêt du traitement par SOF/VEL/VOX chez les patients naïfs même en présence du génotype 3