



*International Coalition of
Hepatology Education Providers*

Le meilleur du VHC de l'EASL

Patrick Marcellin, MD
Clichy, France

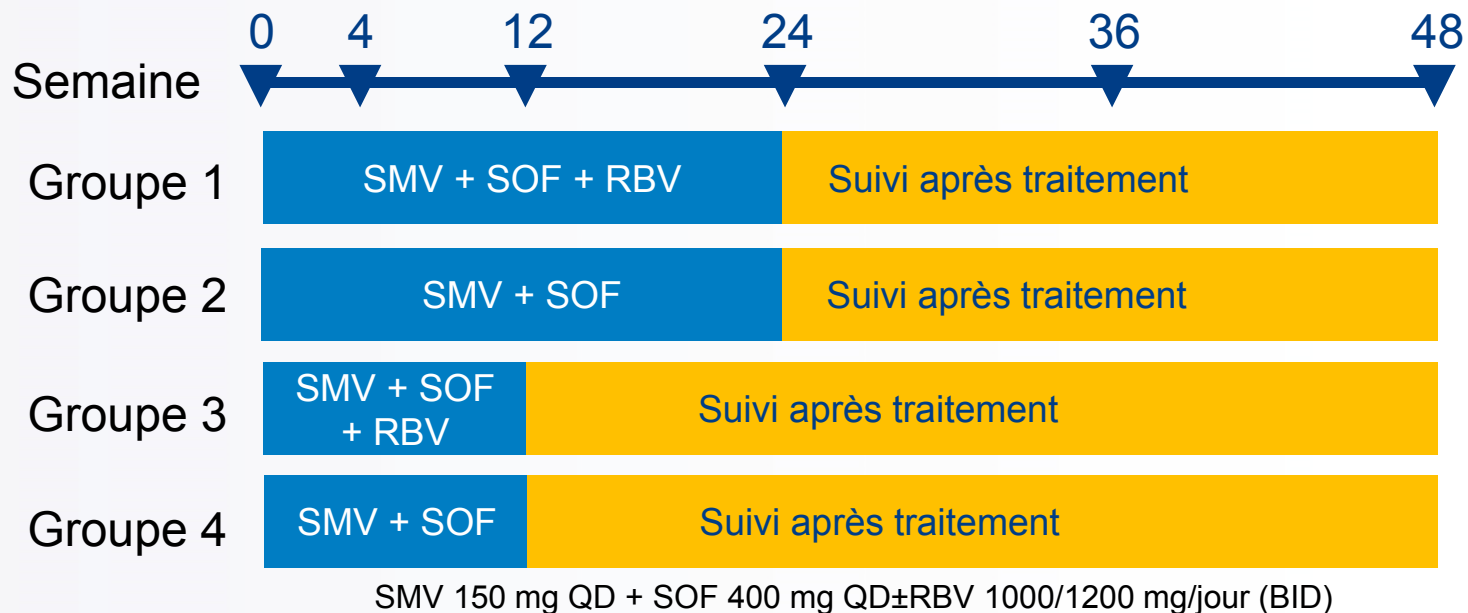
*This activity is supported by an independent medical
education grant from AbbVie, Bristol-Myers Squibb
and Gilead Sciences*

Prevenir Plus Sofosbuvir Avec/Sans ribavirine pour les patients naïfs de traitement/non répondeurs, atteints du génotype 1 du VHC (étude COSMOS): Point final primaire (SVR12) Résultats chez les Patients METAVIR F3-4 (Cohorte 2)

E. Lawitz¹, R. Ghalib², M. Rodriguez-Torres³, Z.M. Younossi⁴, A. Corregidor⁵, M.S. Sulkowski⁶, E. DeJesus⁷, B. Pearlman⁸, M. Rabinovitz⁹, N. Gitlin¹⁰, J.K. Lim¹¹, P.J. Pockros¹², B. Fevery¹³, T. Lambrecht¹⁴, S. Ouwkerk-Mahadevan¹³, K. Callewaert¹³, W.T. Symonds¹⁵, G. Picchio¹⁶, K. Lindsay¹⁶, M. Beumont-Mauviel¹³, I.M. Jacobson¹⁷

¹Texas Liver Institute, San Antonio, ²Medicine and Gastroenterology and Hepatology, The Liver Institute, Dallas, TX, ³Instituto de Investigación, San Juan, PR, ⁴Department of Medicine, Inova Fairfax Hospital, Falls Church, VA, ⁵Borland-Liver Clinic, 4800 Belfort Rd, Jacksonville, FL, ⁶Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, ⁷Orlando Hepatology Center, Orlando, FL, ⁸Atlanta Medical Center, Atlanta, GA, ⁹University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA, ¹⁰Atlanta Gastroenterology Association, Atlanta, GA, ¹¹Yale School of Medicine, New Haven, CT, ¹²Scripps Clinic, La Jolla, CA, ¹³United States, ¹⁴Janssen Research & Development, Beerse, ¹⁵Novellas Healthcare, Zellik, Belgique, ¹⁶Gilead Sciences, Foster City, CA, ¹⁷Janssen Research & Development LLC, Titusville, NJ, ¹⁸Weill Cornell Medical College, New York, NY, ¹⁹Etats-Unis

Protocole de l'étude COSMOS : Essai ouvert randomisé, multicentre



omisé
:2:1

Cohorte 1 : METAVIR F0-F2, non répondeurs au traitement antérieur

Cohorte 2 : METAVIR F3-F4, non répondeurs au traitement antérieur ou naïfs de traitement

Stratifié selon les antécédents de traitement, VHC GT 1a/1b

Critère principal : SVR12

Critères secondaires : RVR, échec thérapeutique, taux de rechute, sécurité et tolérabilité

deux fois par jour ; GT, génotype; QD, une fois par jour ; RBV, ribavirine; RVR, réponse virologique rapide ;

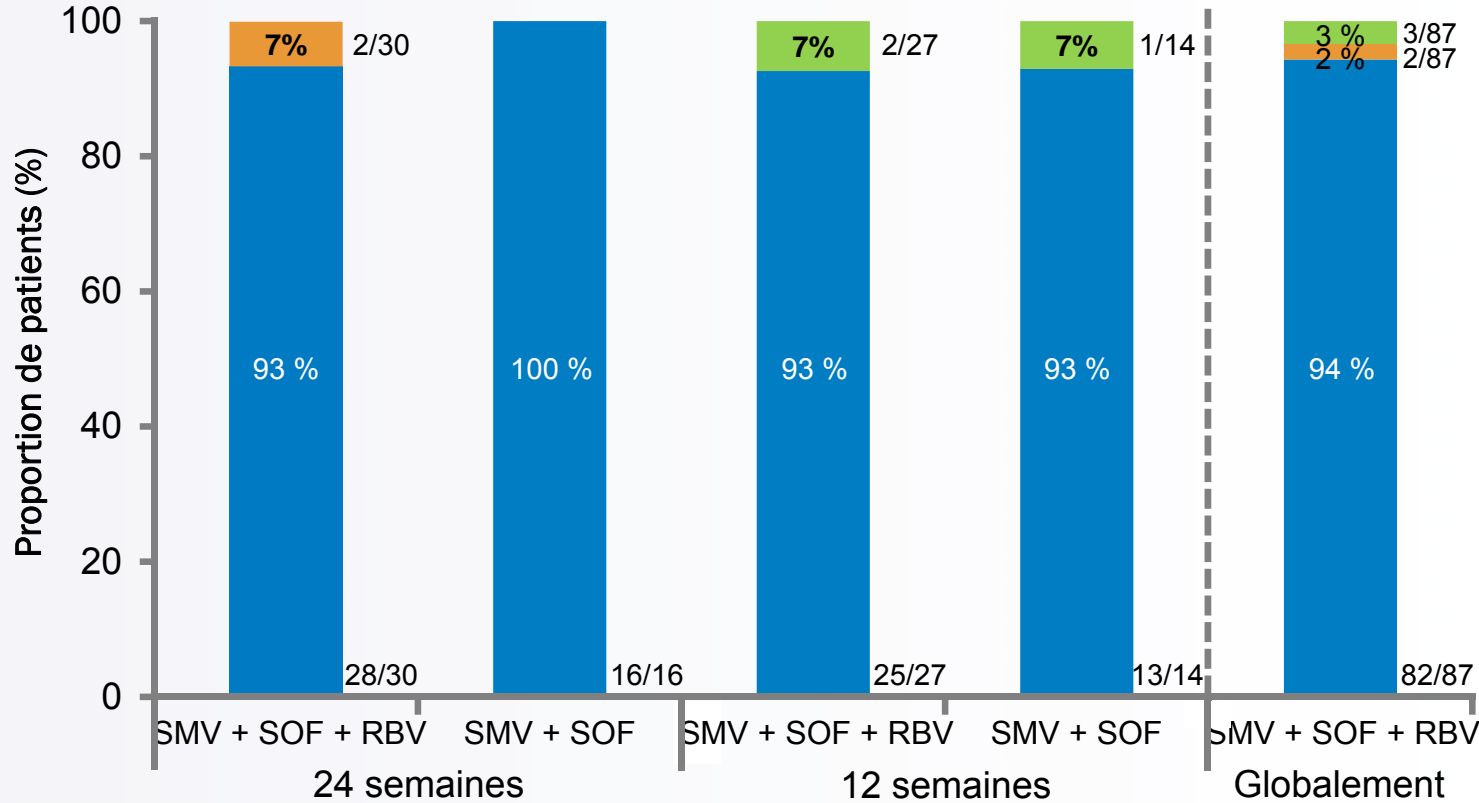
sofosbuvir; SOF, sofosbuvir ; SVR12, réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement

OSMOS Cohorte 2 : SVR12 – Critère principal



(Population ITT)

■ SVR12 ■ Non-VF ■ Rechute



Patients non-VF qui ne sont pas parvenus à SVR12 pour des raisons autres que l'échec virologique
 (non-VF, Echec non virologique; RBV, ribavirine ; SMV, simeprevir ; SOF, sofosbuvir ;
 Rechute, réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement prévu)

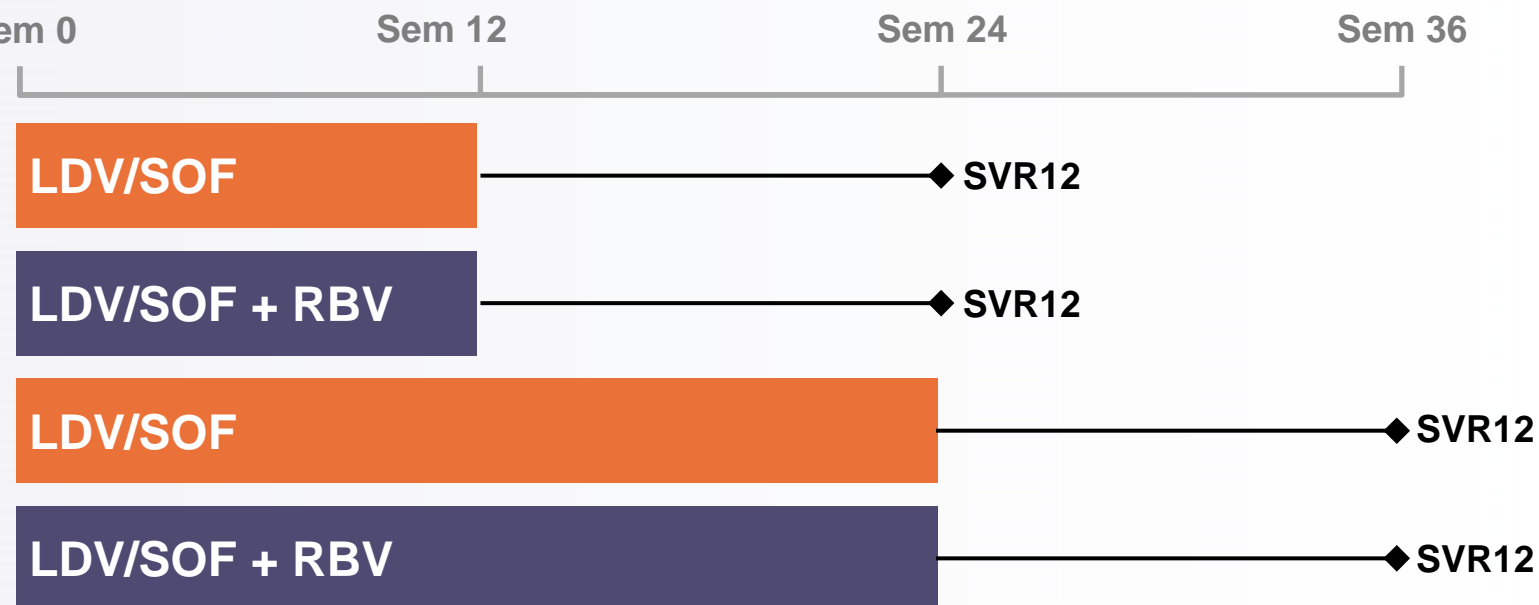
Toutes les combinaisons de doses fixes par voie orale de
sofosbuvir/Sofosbuvir Avec ou Sans ribavirine pendant 12 ou 24 semaines
chez les
patients naïfs de traitement, infectés par le génotype 1 du VHC : Phase 3
de l'étude ION-1

**Alessandra Mangia,¹ Patrick Marcellin,² Paul Kwo,³ Graham R. Foster,⁴ Maria Buti,⁵ Norbert Bräu,⁶
Andrew Muir,⁷ Jenny C. Yang,⁸ Hongmei Mo,⁸ Xiao Ding,⁸ Phil S. Pang,⁸ William T. Symonds,⁸
John G. McHutchison,⁸ Stefan Zeuzem,⁹ Nezam Afdhal¹⁰**

¹Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, San Giovanni Rotondo, Italie ; ²Centre Hospitalier Universitaire
de Cluj, Clichy-sous-Bois, France ; ³Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, Etats-Unis ;
⁴Queen Mary's University of London, Barts Health, RU ; ⁵Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona,
Cataluña, Espagne ; ⁶Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA ; ⁷Duke University Medical
Center, Durham, NC, Etats-Unis ; ⁸Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA ; ⁹Johann Wolfgang Goethe
University, Frankfurt, Allemagne ; ¹⁰Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, Etats-Unis

Protocole de l'étude

1 Naïfs de traitement (ION-1)



Patients naïfs de traitement au GT 1 VHC en Europe et aux Etats-Unis

Critères d'inclusion très généraux

• Inscription ciblée de 20 % pour les patients atteints de cirrhose

• Pas de limite d'âge ou d'IMC

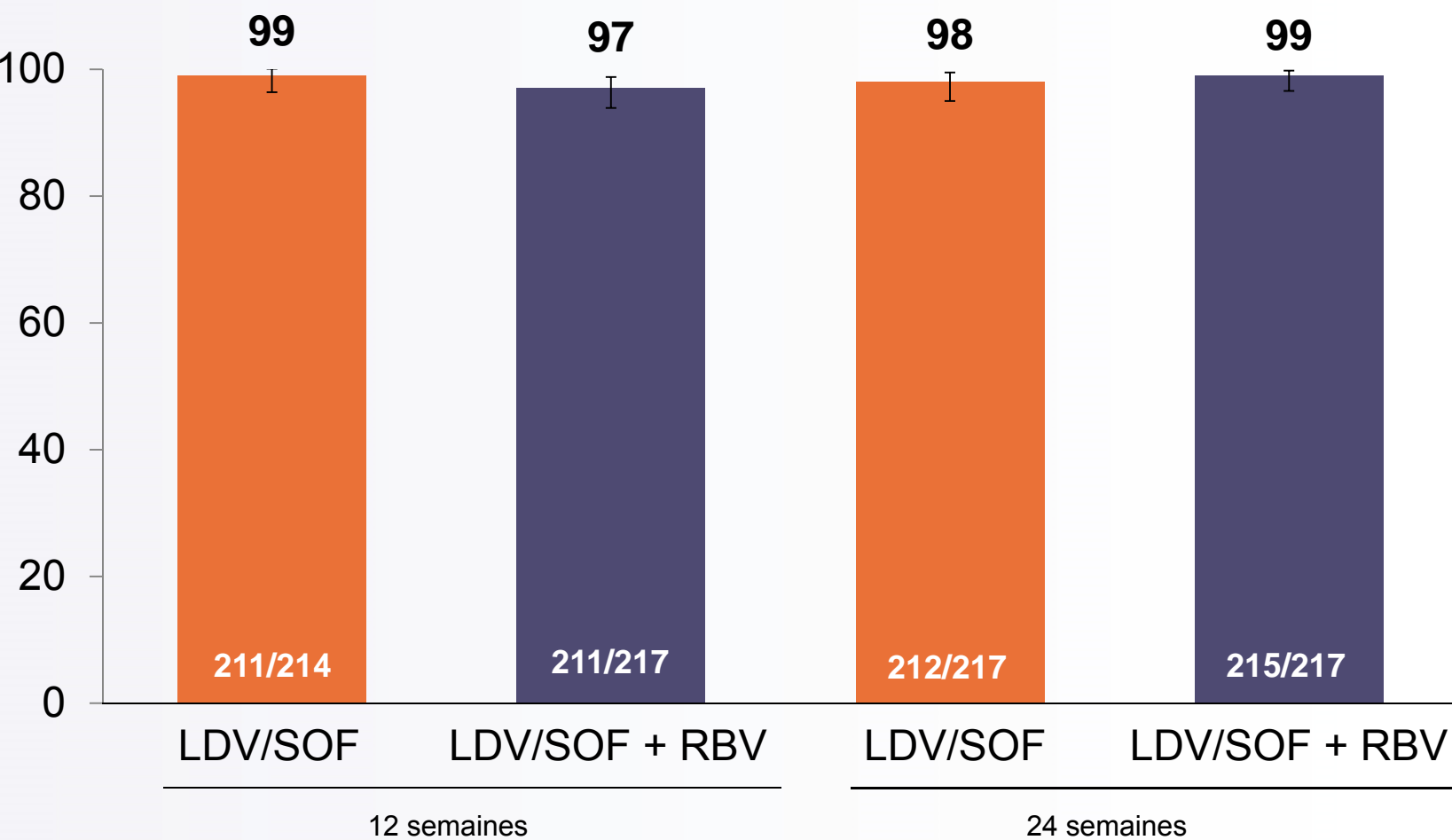
• Numération plaquettaire $\geq 50,000/\text{mm}^3$, pas de taux minimum pour les neutrophiles

15 patients randomisés 1:1:1:1 sur quatre groupes

Stratifié par sous-type de VHC (1a ou 1b) et de cirrhose

Resultats : SVR12

1 Naïfs de traitement (ION-1)



Erreurs d'erreurs représentent des intervalles de confiance de 95 %.

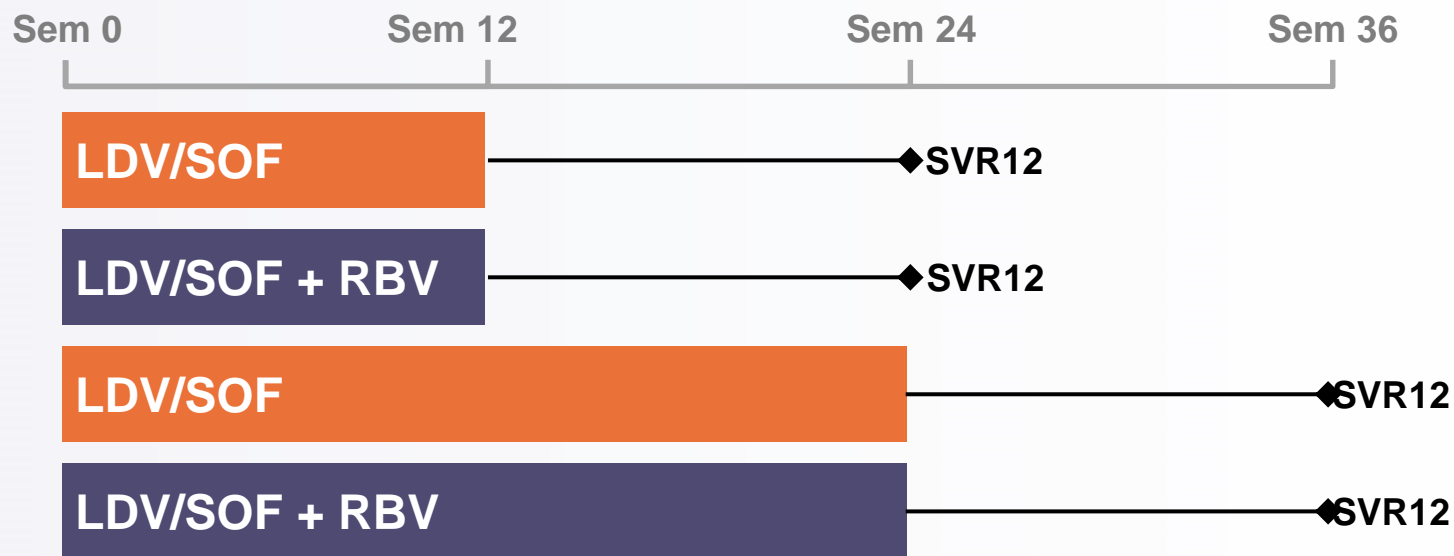
Toutes les combinaisons de doses fixes par voie orale de
pasvir/Sofosbuvir Avec ou Sans Ribavirine pendant 12 ou 24 semaines
chez des patients déjà sous traitement, infectés par le génotype 1 du VHC :
La Phase 3 de l'étude ION-2

**Mezam Afdhal¹, Rajender K. Reddy², Paul Pockros³, Adrian M. Di Bisceglie⁴, Sanjeev Arora⁵,
Jenny C. Yang⁶, Hadas Dvory-Sobol⁶, Yanni Zhu⁶, Phil S. Pang⁶, William T. Symonds⁶,
John G. McHutchison⁶, Mark Sukowski⁷, Paul Kwo⁸**

¹Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, Etats-Unis ; ²University of Pennsylvanie, Philadelphie, Etats-Unis ; ³Scripps Clinic, La Jolla, CA; ⁴St Louis University, Saint Louis, MO, USA; ⁵University of New Mexico, Albuquerque, NM; ⁶Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA ; ⁷Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, MD, Etats-Unis ; ⁸Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, Etats-Unis

Protocole de l'étude

1 déjà sous traitement (ION-2)



Patients GT1 HCV dont le traitement antérieur à base d'IFN a échoué, notamment les schémas posologiques contenant un inhibiteur de protéase NS3/4A

Critères d'inclusion très généraux

Inscription ciblée de 20 % pour les patients atteints de cirrhose

Pas de limite d'âge ou d'IMC

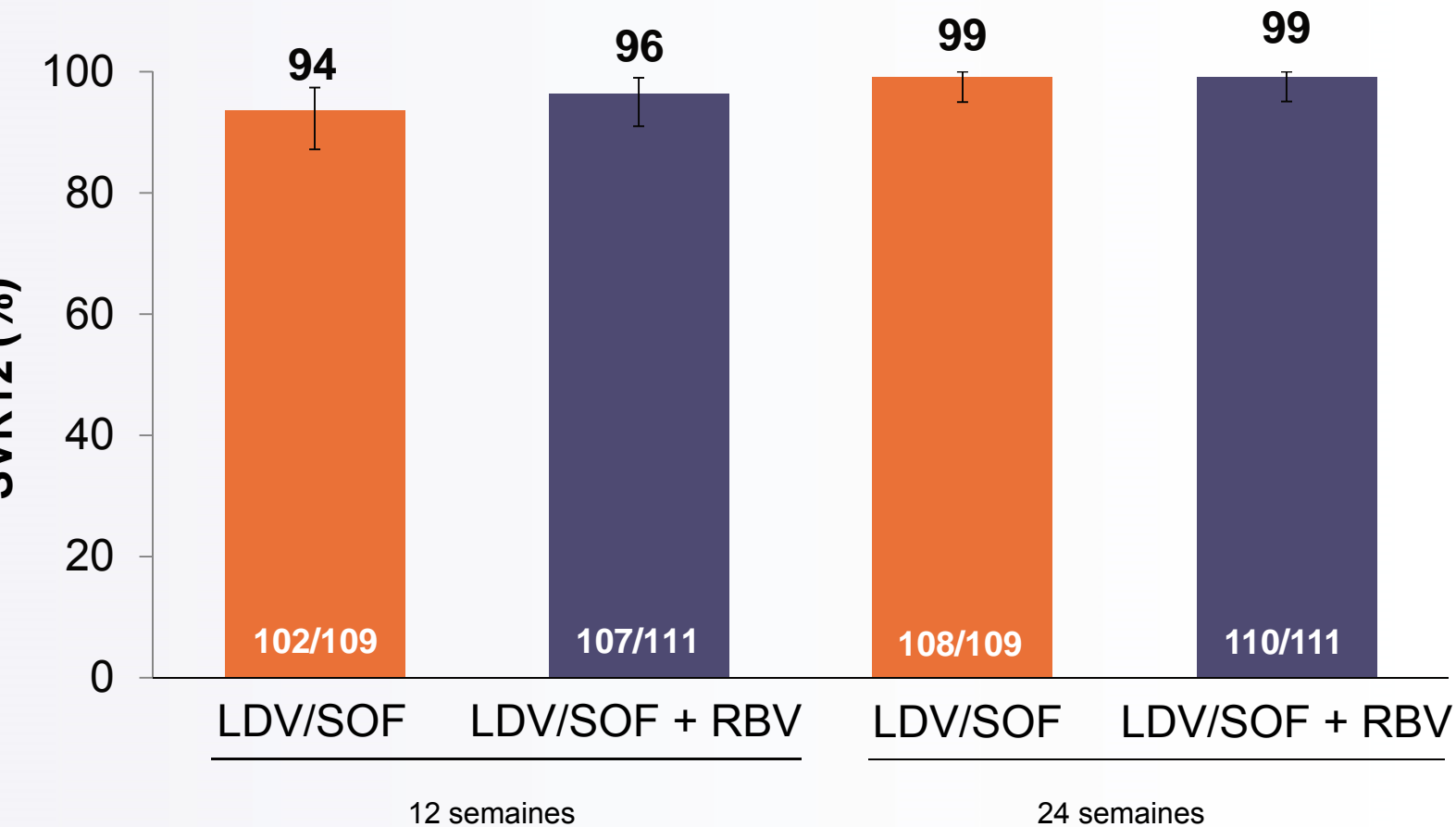
Numération plaquettaire $\geq 50,000/\text{mm}^3$, pas de taux minimum pour les neutrophiles

Patients randomisés 1:1:1:1 sur un ensemble de quatre groupes

Stratifié par le sous-type VHC (1a ou 1b), la cirrhose, réponse au traitement antérieur

Resultats : SVR12

1 Déjà sous traitement (ION-2)



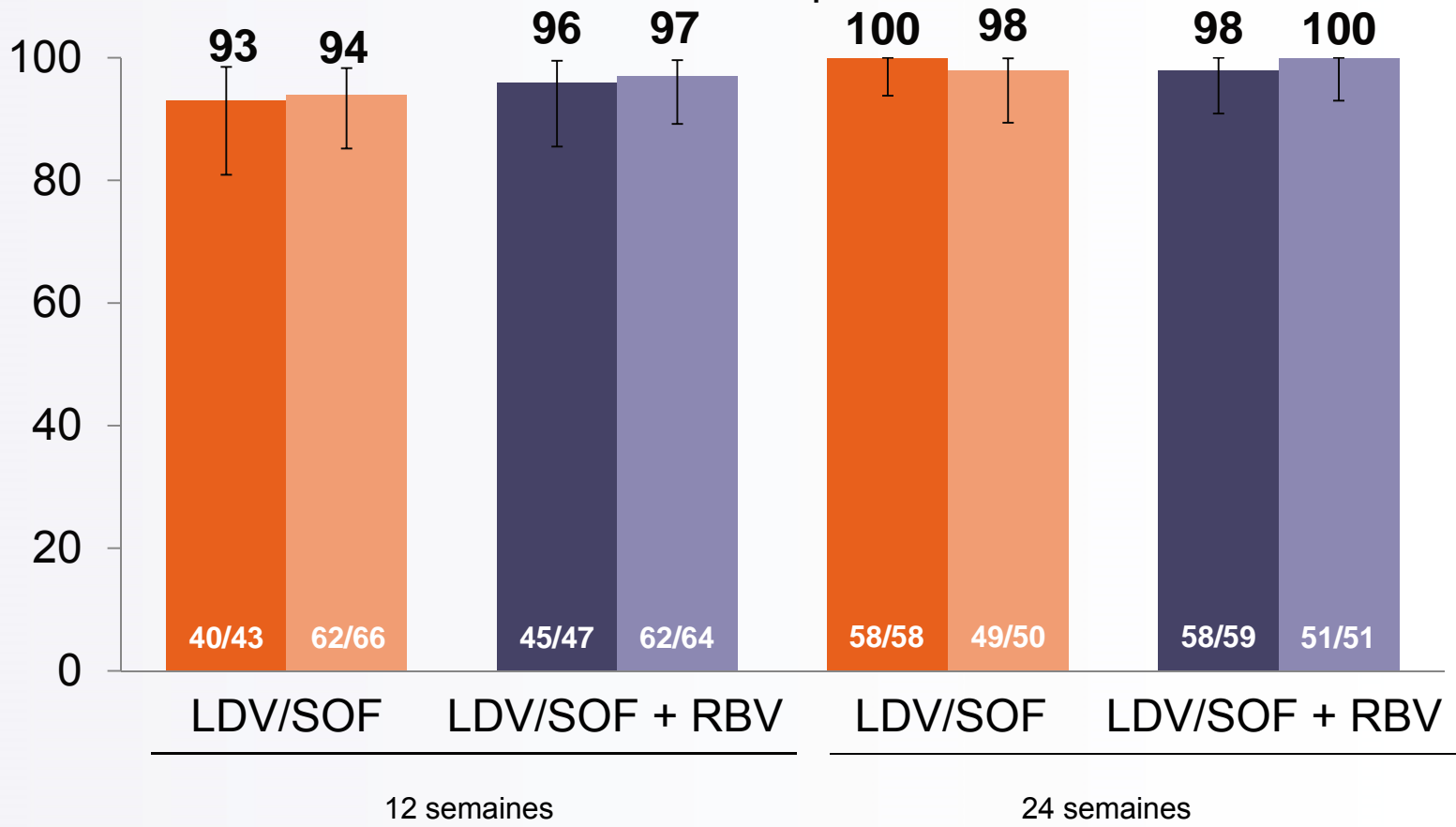
Barres d'erreurs représentent des intervalles de confiance de 95 %.

R12 : Echecs PEG/RBV vs PI + PEG/RBV

1 Déjà sous traitement (ION-2)



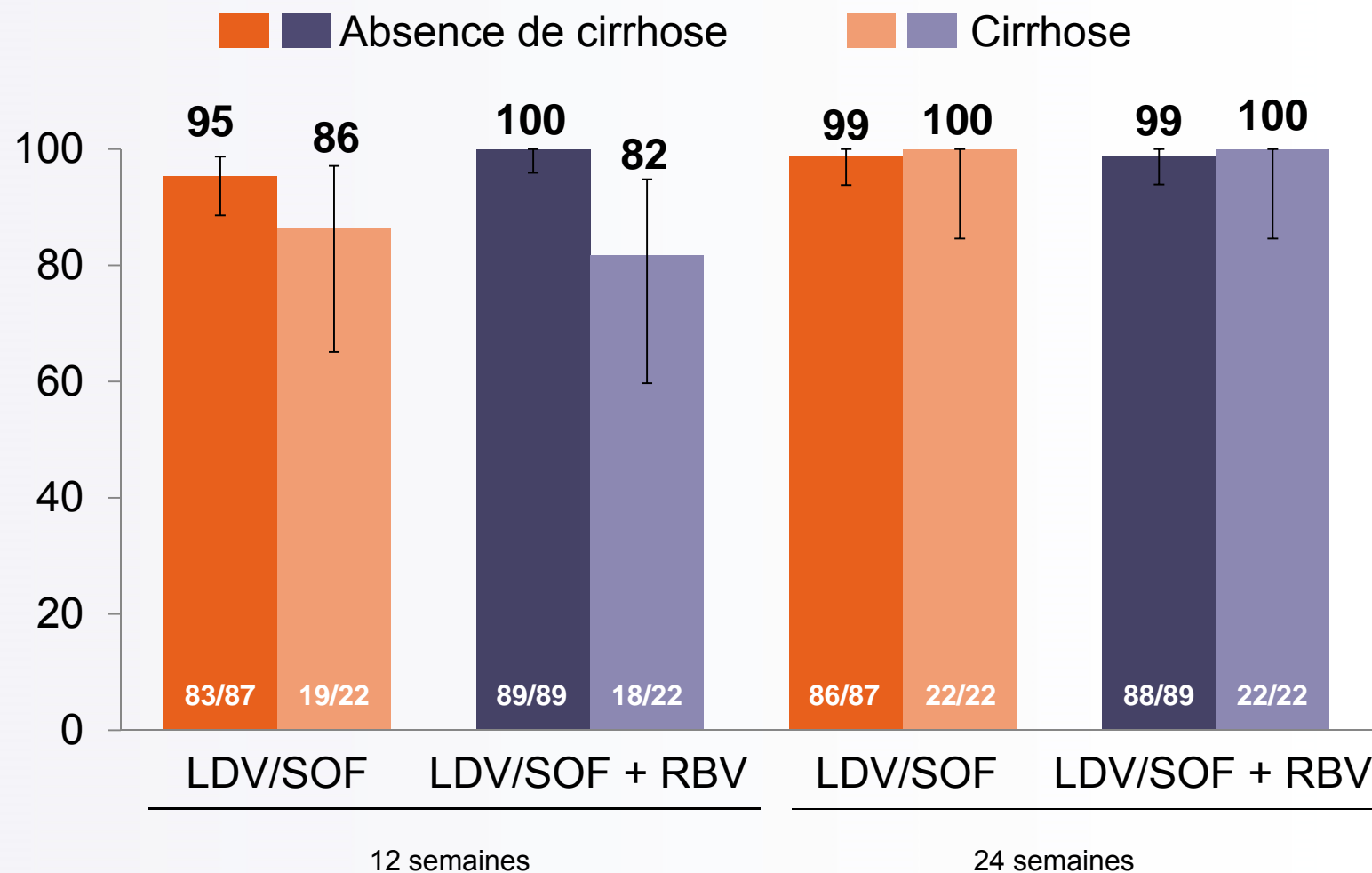
■ Echecs PEG/RBV ■ Echec de l'inhibiteur de protéase



Barres d'erreurs représentent des intervalles de confiance de 95 %.

VR12 : Absence de cirrhose vs Cirrhose

1 déjà sous traitement (ION-2)



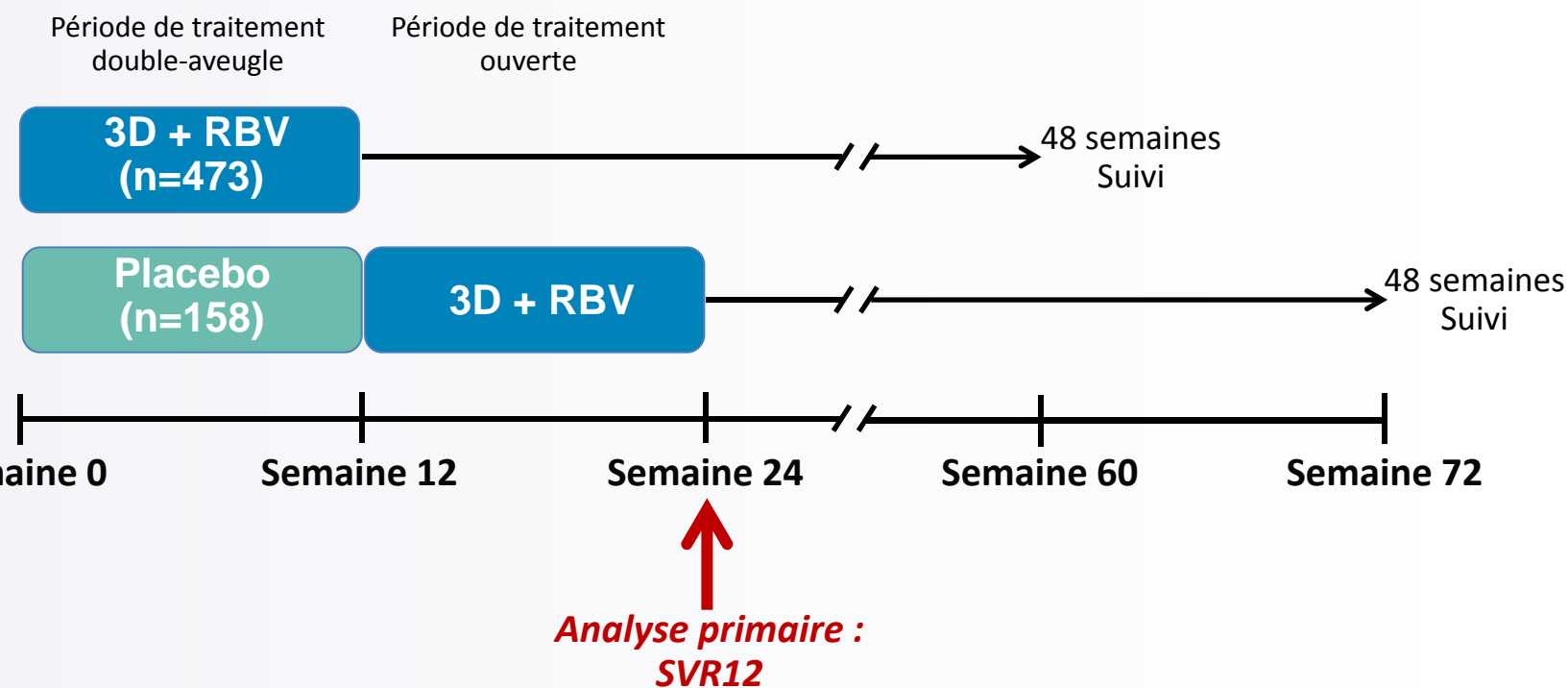
Barres d'erreurs représentent des intervalles de confiance de 95 %.

SAPPHIRE I : Phase 3 de l'étude contrôlée par placebo sans interféron, pour un schéma posologique de 12 semaines de ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, et ribavirine chez 631 adultes naïfs de traitement, atteints du génotype 1 du virus de l'hépatite C

Feld¹, K.V. Kowdley², E. Coakley³, S. Sigal⁴, D. Nelson⁵, D. Crawford^{6,7}, O. Weiland⁸, H. Aguilar⁹, J. Xiong³, B. DaSilva-Tillmann³, L. Larsen³, T. Podsadecki³

¹North Western Hospital Liver Centre, Toronto, ON, Canada, ²Digestive Disease Institute, Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, ³AbbVie Inc., North Chicago, IL, ⁴NYU Langone Medical Center, New York, NY, ⁵University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, Etats-Unis, ⁶Gallipoli Medical Research Foundation, ⁷The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australie, ⁸Karolinska University Hospital Hinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Suède, ⁹Louisiana Research Center, LLC, Shreveport, LA, Etats-Unis

APPHIRE-I : Conception contrôlée par placebo (N=631)

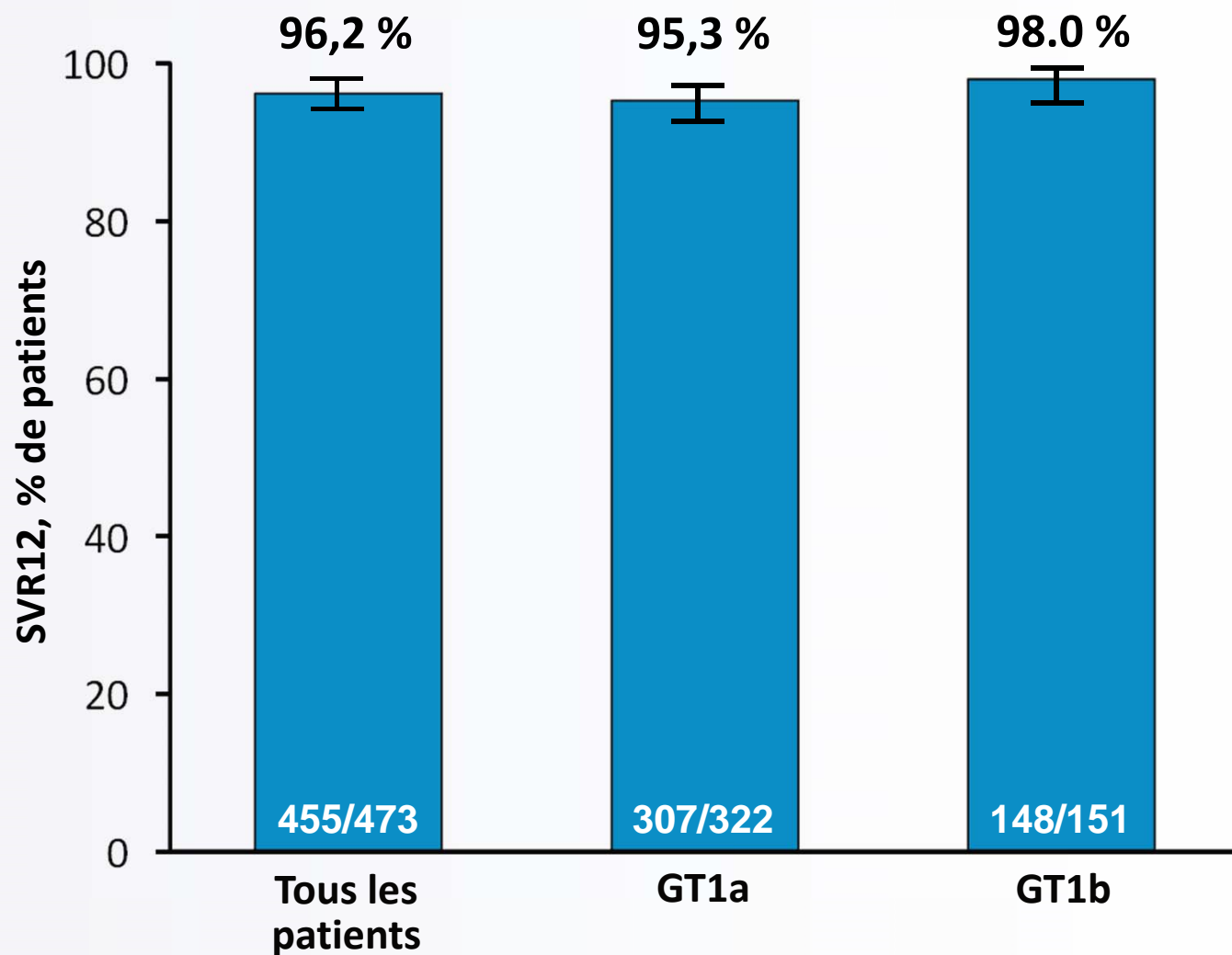


3D : association ABT-450/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD;
dasabuvir, 250 mg BID

RBV : 1000-1200 mg par jour selon le poids (<75 kg et >75 kg, respectivement)

APPHIRE-I Résultats : Taux ITT SVR12

(supériorité au taux de placebo calculé)

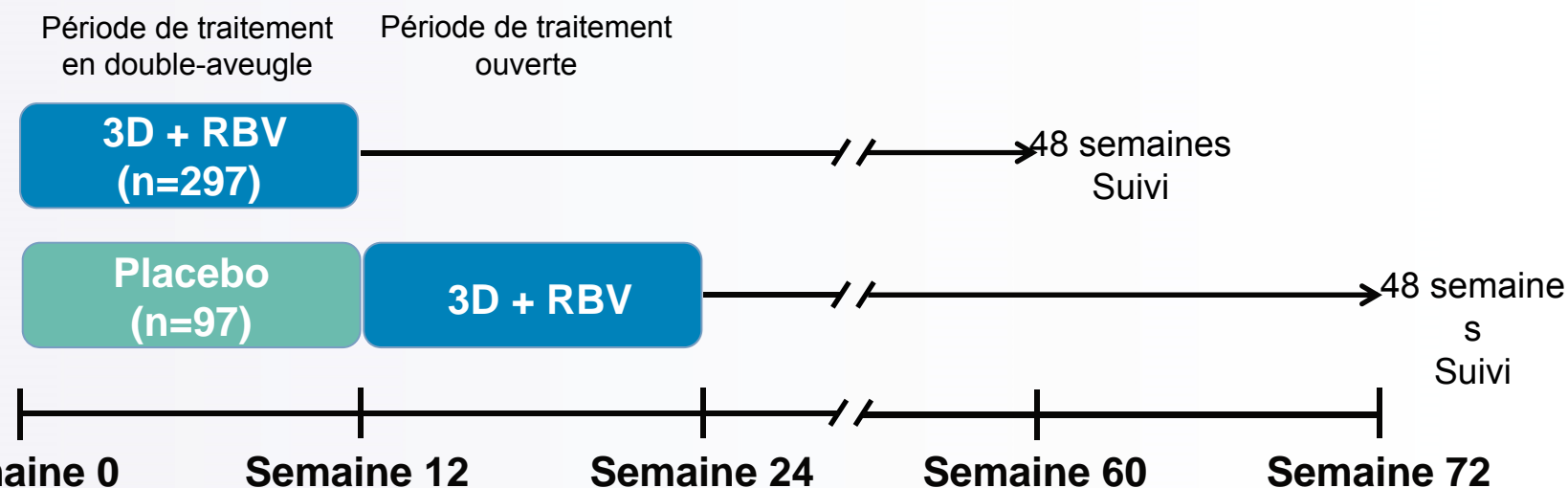


APPHIRE II : Phase 3 de l'étude contrôlée par placebo sans interféron, pour un schéma posologique de 12 semaines de ABT-450/r/ABT-267, ABT-333, et ribavirine chez des adultes déjà sous traitement, atteints du génotype 1 du virus de l'hépatite C

S – Zeuzem¹, I. Jacobson², T. Baykal³, R.T. Marinho⁴, F. Poordad⁵, M. Bourliere⁶, M. Sulkowski⁷, G. Redemeyer⁸, E. Tam⁹, P. Desmond¹⁰, D. Jensen¹¹, A.M. Di Bisceglie¹², P. Varunok¹³, T. Hassanein¹⁴, J. Xiong³, B. DaSilva-Tillmann³, L. Larsen³, T. Podsadecki³

¹Goethe University, Frankfurt, Allemagne, ²Weill Cornell Medical College, New York, NY, ³AbbVie Inc., North Chicago, IL, Etats-Unis, ⁴Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Lisbonne, Portugal, ⁵The Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, Etats-Unis, ⁶Hopital Saint Joseph, Marseille, France, ⁷Johns Hopkins University, Baltimore, MD, Etats-Unis, ⁸Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Allemagne, ⁹LAIR Centre, Vancouver, BC, Canada, ¹⁰St Vincent's Hospital (Melbourne), Fitzroy, VIC, Australie, ¹¹Center for Liver Diseases, University of Chicago Medical Center, Chicago, IL, ¹²Saint Louis University, St. Louis, MO, ¹³Premier Medical Group of the Hudson Valley, Poughkeepsie, NY, ¹⁴Southern California Liver Centers and Southern California Research Center, Coronado, CA, Etats-Unis

APPHIRE-II : Conception contrôlée par placebo (N=394)

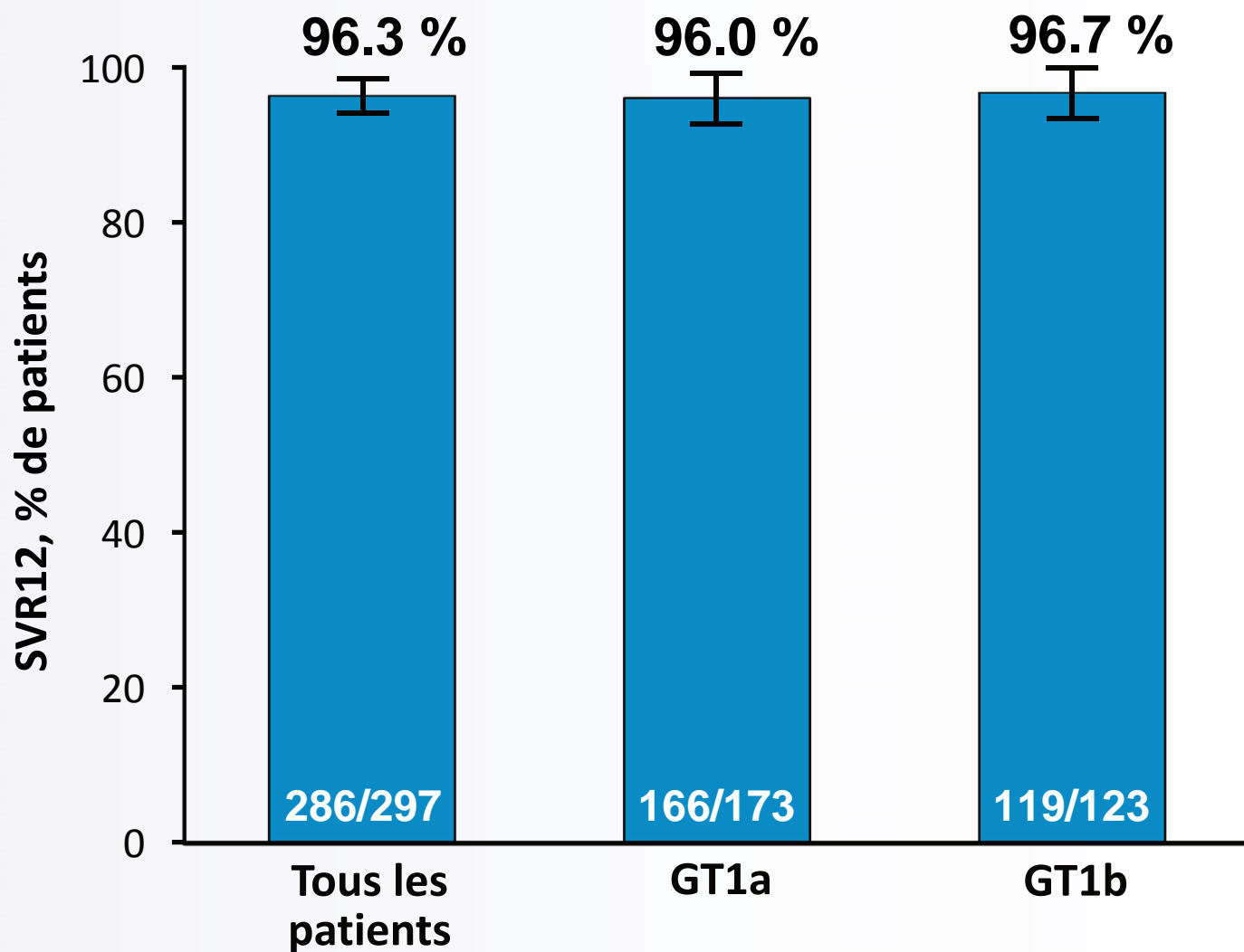


**Analyse
primaire :
SVR12**

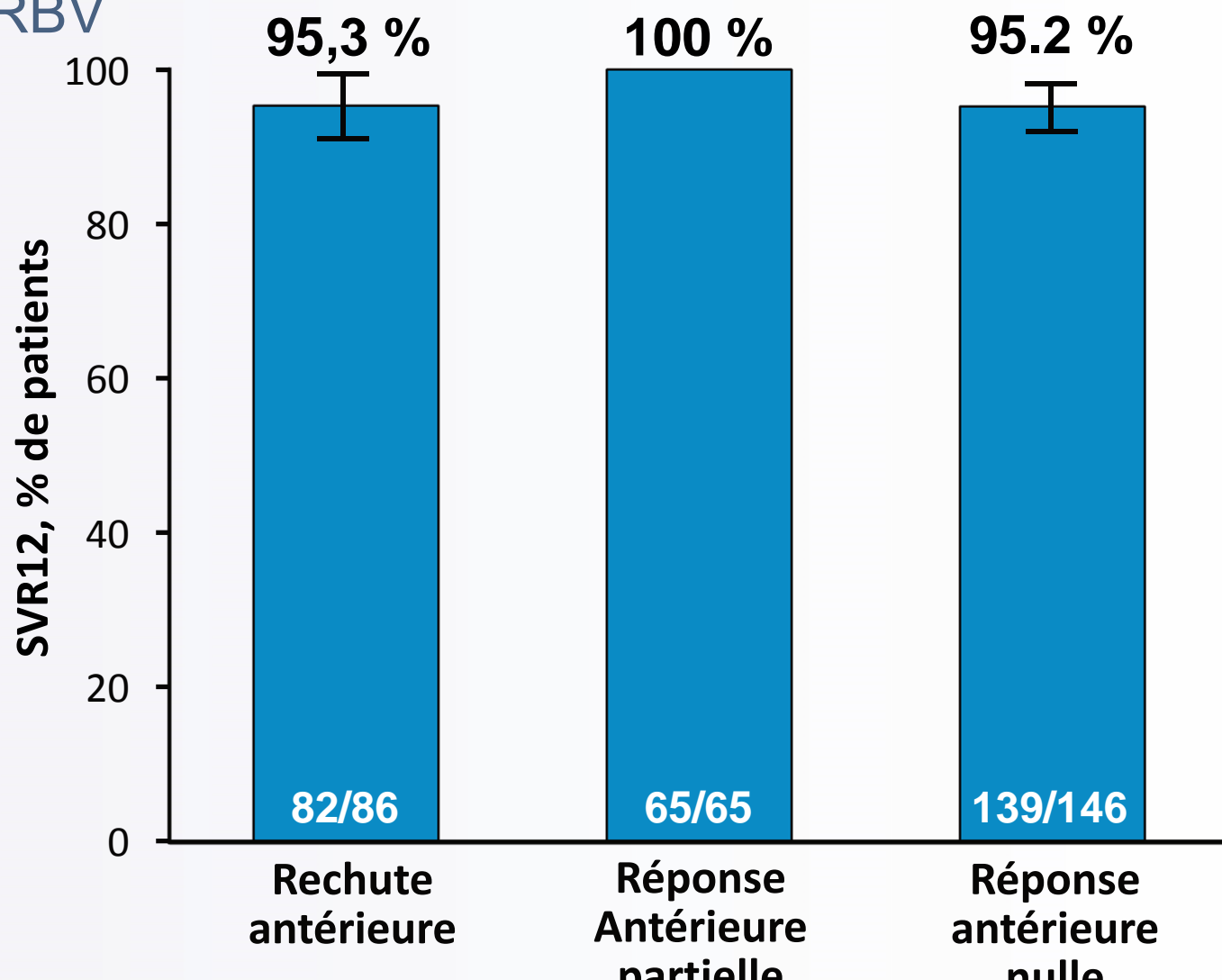
3D : association ABT-450/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD;
dasabuvir, 250 mg BID

RBV : 1000-1200 mg par jour selon le poids (<75 kg and >75 kg,
respectivement)

PPHIRE-II Résultats : Taux ITT SVR12 (supérieurs au Placebo)



PROPHIRE-II Résultats : Taux ITT SVR12 > à 95 % dans tous les groupes de répondeurs précédents de G/RBV



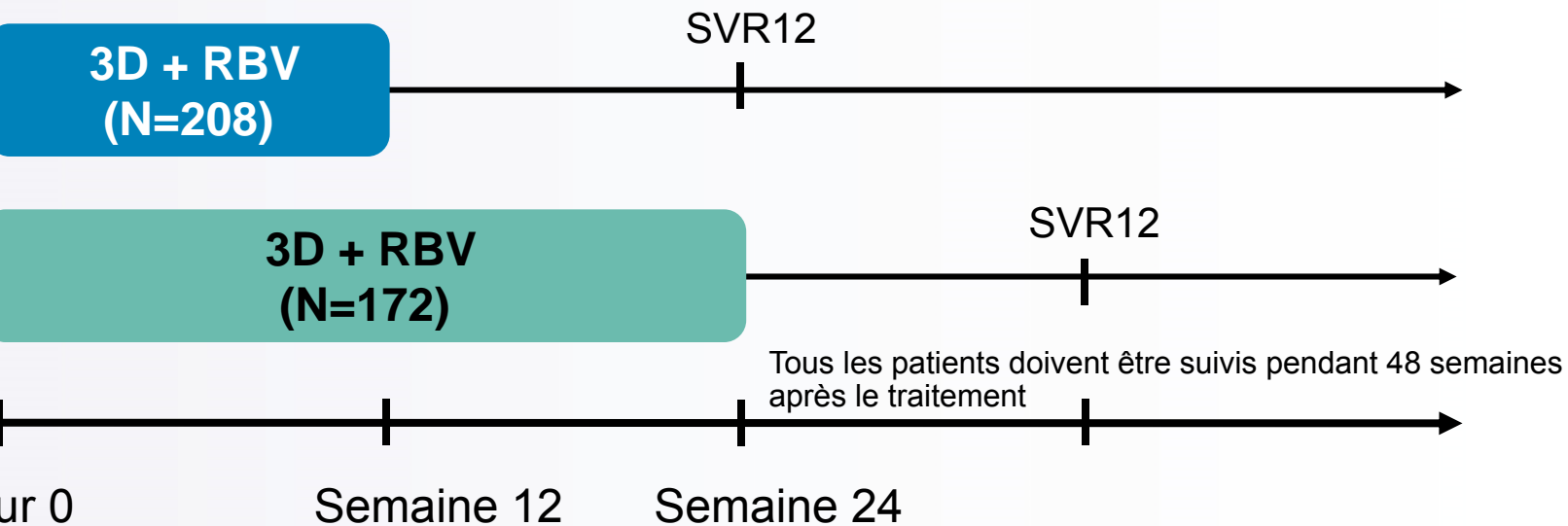
TURQUOISE-II : Taux SVR12 de 92 %-96 % chez 380 adultes infectés par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, dont la cirrhose compensée est traitée par ABT-450/r/ABT-267 et ABT-333 Plus ribavirine (3D+RBV)

**F. Poordad¹, C. Hezode², R. Trinh³, K.V. Kowdley⁴, S. Zeuzem⁵, K. Agarwal⁶, M.L. Shiffman⁷,
H. Wedemeyer⁸, T. Berg⁹, E.M. Yoshida¹⁰, X. Forn¹¹, S.S. Lovell³, B. Da Silva-Tillmann³,
A.L. Campbell³, T. Podsadecki³**

*Au nom des enquêteurs de **TURQUOISE-II***

¹Texas Liver Institute/University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, Etats-Unis, ²Henri
Mondor Hospital, APHP, University Paris-Est, Inserm U955, Creteil, France, ³AbbVie Inc., North Chicago, IL,
⁴Center for Digestive Disease Institute, Virginia Mason Medical Center, Seattle, WA, Etats-Unis, ⁵J.W. Goethe
University, Frankfurt, Allemagne, ⁶Institute of Liver Studies, Kings College Hospital, Londres, Royaume-Uni,
⁷Center for Digestive Disease Institute of Virginia, Newport News, VA, Etats-Unis, ⁸Medizinische Hochschule Hannover, Hannover,
⁹Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Allemagne, ¹⁰University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada,
¹¹Liver Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS and CIBEREHD, Barcelone, Espagne

ARQUOISE-II Protocole de l'étude : Phase 3 de
essai menée exclusivement chez les patients
chroniques infectés par GT1 (N=380)



3D: association ABT-450/r/ombitasvir, 150 mg/100 mg/25 mg QD; dasabuvir, 250 mg BID

RBV : 1000-1200 mg par jour selon le poids (<75 kg and 75 kg, respectivement)

Slide 21

13 typo in Poordad in footnote through all slides for this abstract. Please go back and check all presentations...

Lisa Pedicone, 4/17/2014

URQUOISE-II : Critères d'éligibilité



Patients naïfs de traitement et patients pegIFN/RBV, déjà sous traitement et infectés par le génotype 1 du VHC, qui n'ont pas été traités correctement par des agents antiviraux.

Hépatite compensée (Child-Pugh A) lors du dépistage

Hépatite documentée par une biopsie du foie, ou un FibroScan (≥ 14.6 kPa) dans un délai de 6 mois ou au cours du dépistage

Numération plaquettaire $\geq 60,000$ cellules/mL

Sérum-albumine ≥ 2.8 g/dL

Bilirubine totale < 3 mg/dL

INR ≤ 2.3

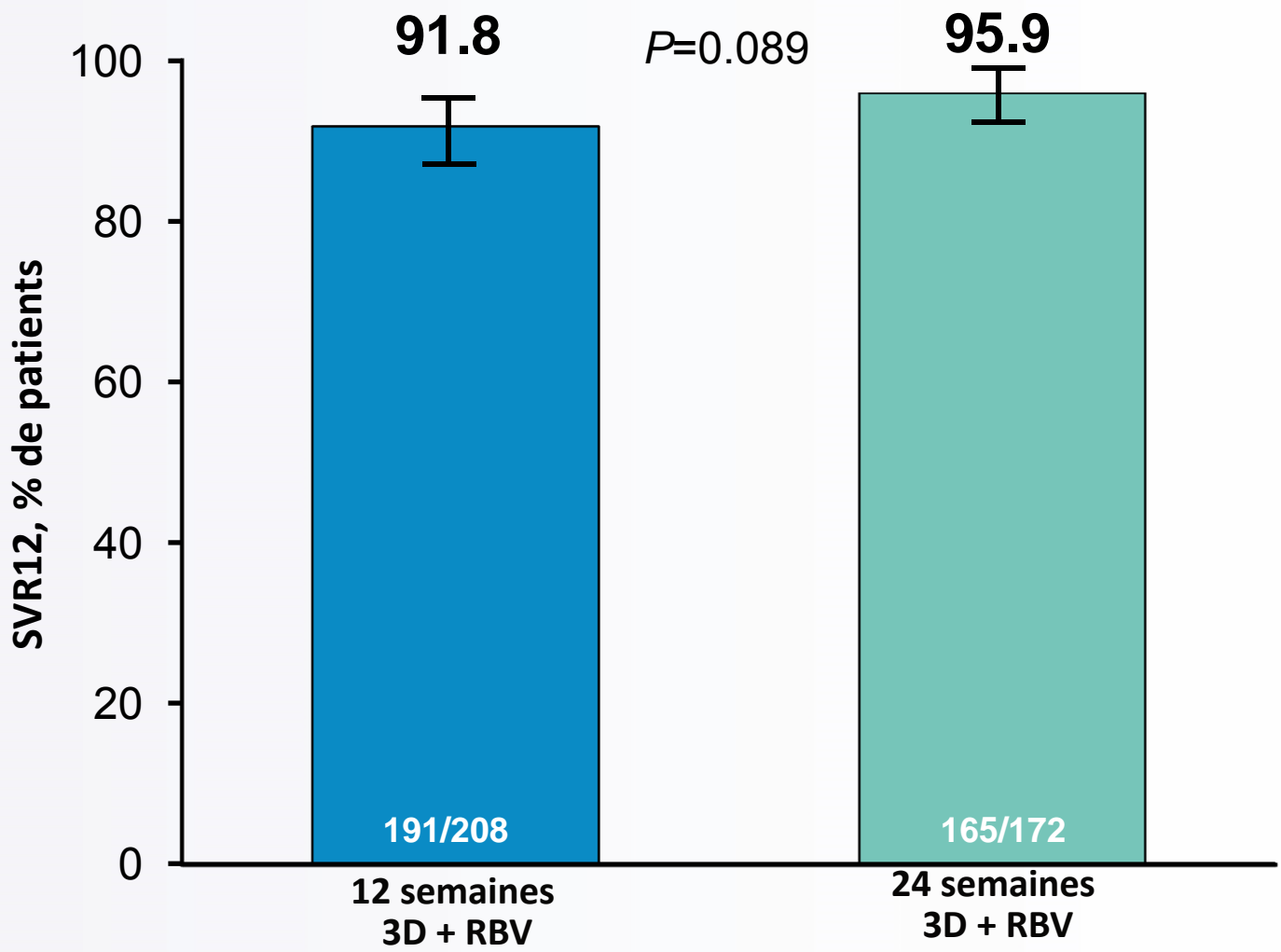
AFP ≤ 100 ng/mL

Les patients atteints d'ascites radiographiques et ceux qui sont atteints de varices sont autorisés

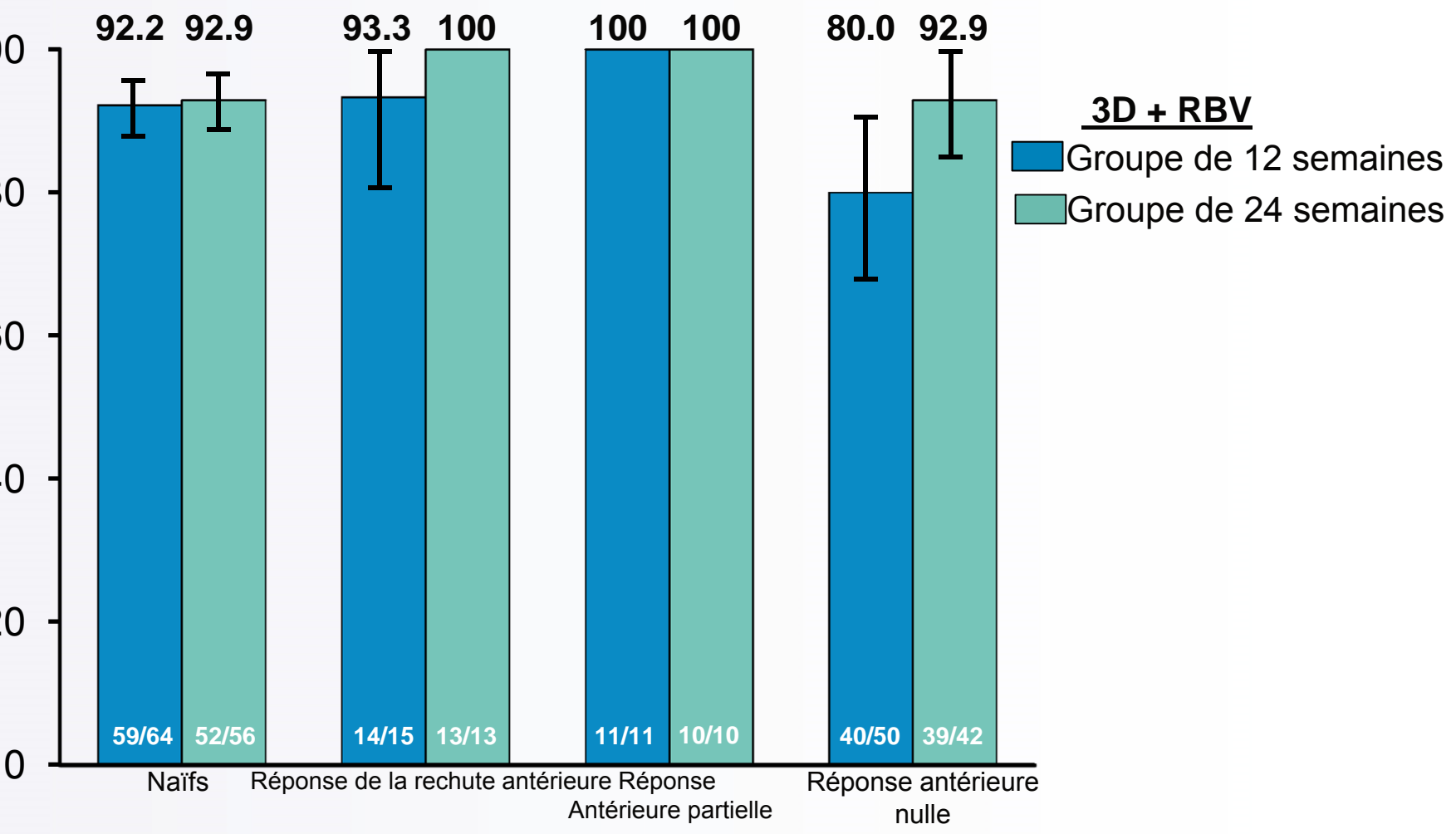
ARQUOISE-II Résultats : Taux ITT SVR12



92 % à 96 %



TRUOISE-II Résultats : Taux ITT SVR12 des réponses à un traitement antérieur du sous-type VHC 1a



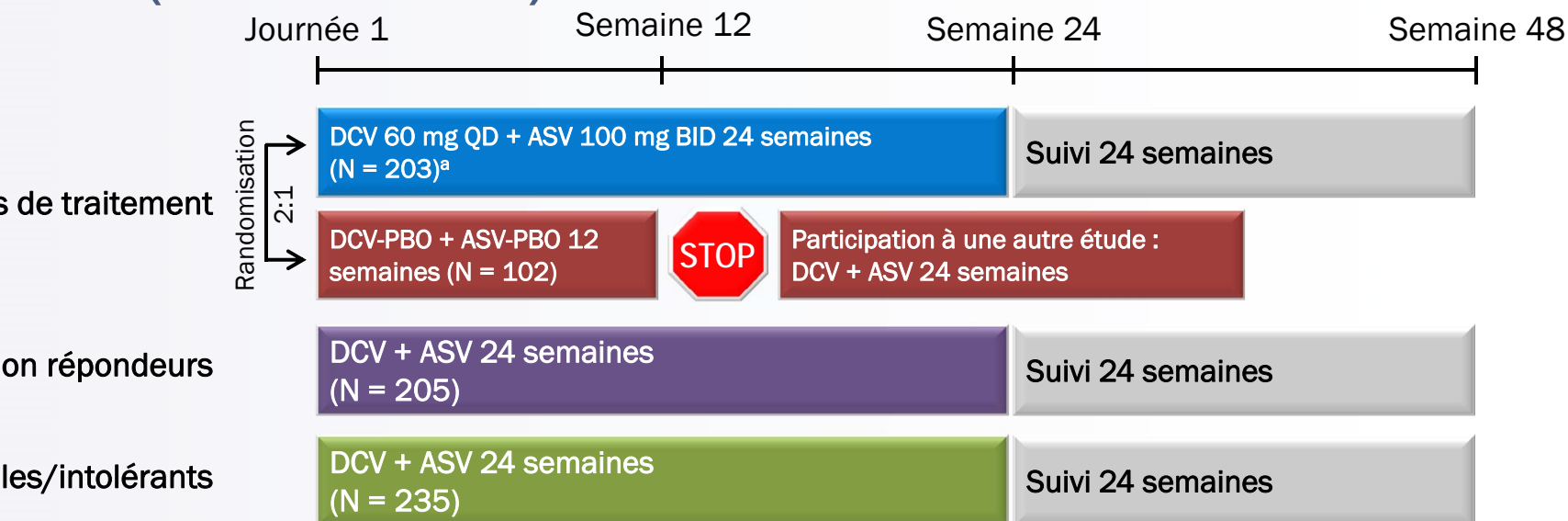
Sous-type VHC 1a

itement tout oral à double thérapie au Daclatasvir et Asunaprevir chez les Patients atteints de l'infection du génotype 1b du VHC : Résultats de la phase 3 de l'étude HALLMARK-DUAL

J. Manns¹, S. Pol², I. Jacobson³, P. Marcellin⁴, S. Gordon⁵, C.-Y. Peng⁶, T.-T. Chang⁷, G. Everson⁸,
Heo⁹, G. Gerken¹⁰, B. Yoffe¹¹, W.J. Towner¹², M. Bourliere¹³, S. Metivier¹⁴, C.-J. Chu¹⁵, W. Sievert¹⁶,
Bronowicki¹⁷, D. Thabut¹⁸, Y.-J. Lee¹⁹, J.-H. Kao²⁰, F. McPhee²¹, J. Kopit²¹, P. Mendez²², M. Linaberry²²,
E. Hughes²², S. Noviello²², HALLMARK DUAL Study Team

Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover,
Germany, ²Hôpital Cochin, Paris, France, ³Weill Cornell Medical College, New York, NY, United
States, ⁴Hopital Beaujon, Clichy, France, ⁵Henry Ford Health Systems, Detroit, MI, United States, ⁶School of
Medicine, China Medical University, Taichung, ⁷National Chen Kung University Hospital, Tainan,
Taiwan, ⁸University Of Colorado Denver, Aurora, CO, United States, ⁹Pusan National University Hospital,
Pusan, Korea, Republic of, ¹⁰University of Duisburg-Essen, Essen, Germany, ¹¹VAMC, Baylor College of
Medicine, Houston, TX, ¹²Kaiser Permanente, Los Angeles, CA, United States, ¹³Hôpital Saint Joseph,
Paris, France, ¹⁴CHU Purpan, Toulouse, France, ¹⁵Taipei Veterans General Hospital and National Yang-Ming
University, Taipei, Taiwan, ¹⁶Monash Health and Monash University, Melbourne, VIC, Australia, ¹⁷INSERM
Unité 954, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy and Université de Lorraine, Vandoeuvre-lés-
Nancy, ¹⁸Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, ¹⁹Inje University Busan Paik Hospital, Busan, Korea,
Republic of, ²⁰National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan, ²¹Bristol-Myers Squibb Research
Development, Wallingford, CT, ²²Bristol-Myers Squibb Research and Development, Princeton, NJ, Etats-

Phase 3 de l'étude mondiale : HALLMARK- JAL (AI447-028)



^a Exclut 2 patients affectés par inadvertance, au lieu d'être randomisés, à DCV + ASV ; les patients ont été exclus des analyses d'efficacité mais sont tous deux parvenus à SVR₁₂

ère principal : proportion de patients traités au DCV + ASV avec SVR₁₂

ients infectés par le génotype 1b du VHC

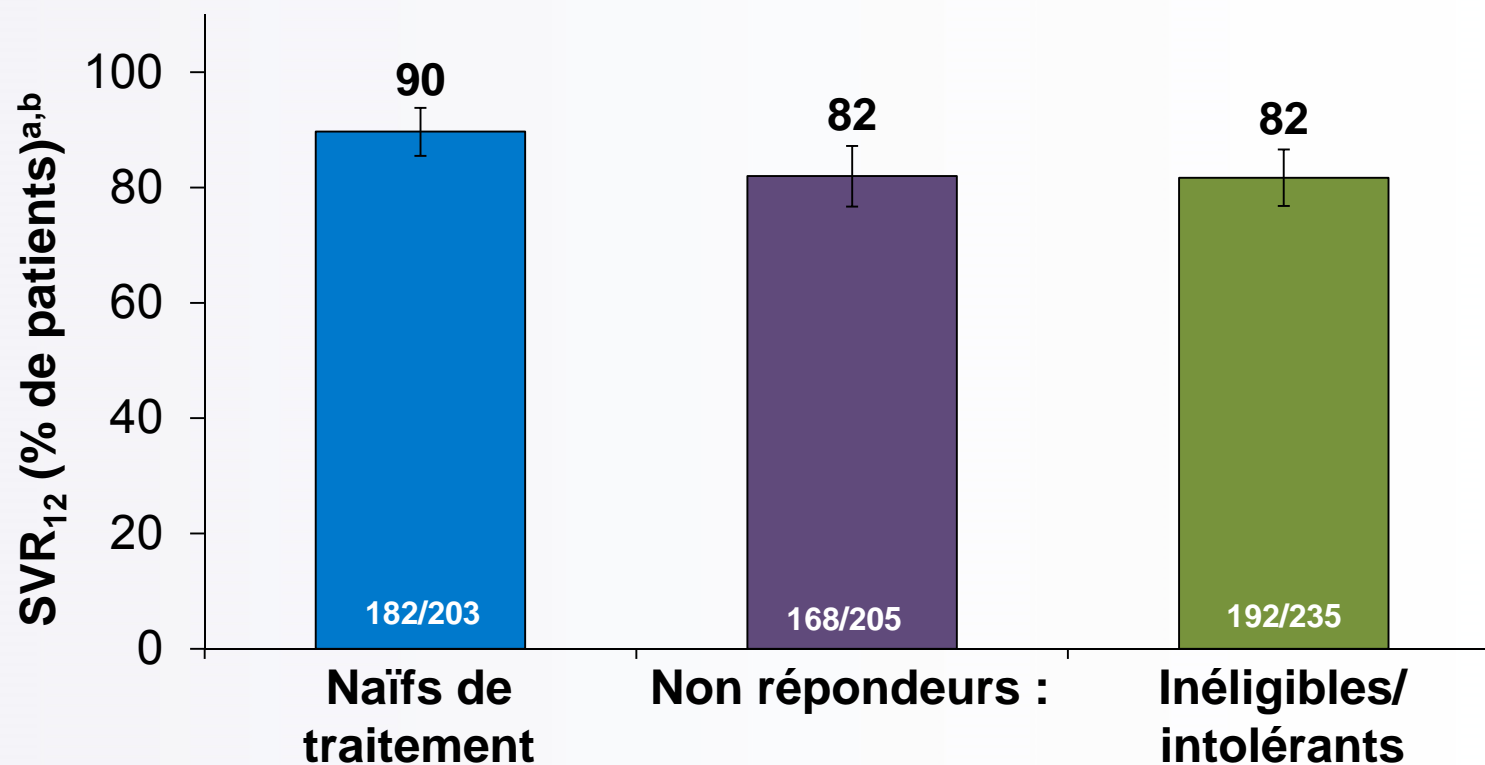
Naïfs de traitement

Non répondeurs : Réponse antérieure nulle ou partielle à pegIFN/RBV

Inéligibles/intolérants à l'interféron ou (naïfs de traitement ou déjà sous traitement) en raison de

- Dépression
- Anémie/neutropénie
- Fibrose/cirrhose compensée au stade avancé (F3/F4) avec thrombocytopénie

Response virologique : SVR₁₂



Les taux SVR₁₂ documentés 12 semaines après le traitement ou plus tard

Naïfs de traitement : 91 %

Non répondeurs : 82 %

Inéligibles/intolérants : 83 %

UHC < limite inférieure de l'analyse quantitative du biotest (25 IU/mL)

Les patients dont les données SVR₁₂ manquent, sont considérés comme des échecs au traitement

Patients sans SVR₁₂

Patients, n (%)	Naïfs de traitement (N = 203)	Non répondeurs (N = 205)	Inéligibles/intolérants (N = 235)
Patients	21 (10)	37 (18)	43 (18)
Effets pendant le traitement			
Échec virologique	9 (4)	26 (13)	20 (9)
Mort	0	0	1 (0.4)
ARN détectable ou manquant à la fin du traitement	4 (2)	3 (1)	8 (3)
Effets postérieurs au traitement			
Échec ^a	5 (3)	7 (4)	12 (6)
ARN manquant à la semaine 12 postérieure au traitement ^a	3 (2)	1 (1)	2 (1)

Percentages basés sur le nombre de patients atteints d'ARN-VHC indétectable à la fin du traitement (naïfs de traitement, n = 189 ; non répondeurs, n = 174 ; inéligibles/intolérants, n = 204).

fficacité et sécurité de MK-5172 et de MK-8742 ± ribavirine chez les patients infectés par le génotype 1 de l'hépatite C avec cirrhose ou réponse précédemment nulle : Etude C- WORTHY

**E. Lawitz¹, C. Hezode², E. Gane³, E. Tam⁴, M. Lagging⁵, L. Balart⁶, L. Rossaro⁷, R. Ghalib⁸,
M. Shaughnessy⁹, P. Hwang⁹, J. Wahl⁹, M.N. Robertson⁹, B. Haber⁹**

The Texas Liver Institute, University of Texas Health Science Center, San Antonio, TX, Etats-Unis,
Department of Hepatology-Gastroenterology, Henri Mondor Hospital, University of Paris-Est, Créteil,
nce, ³Auckland Clinical Studies, Grafton, Auckland, Nouvelle-Zélande, ⁴LAIR Centre, Vancouver, BC,
la, ⁵Department of Infectious Disease, Institute of Biomedicine, University of Gothenburg, Gothenburg,
Suède, ⁶Gastroenterology & Hepatology, Tulane University Medical Center, New Orleans, LA,
roenterology and Hepatology, University of California, Davis Medical Center, Sacramento, CA, ⁸Texas
Clinical Research Institute, Arlington, TX, ⁹Merck, Whitehouse Station, NJ, Etats-Unis

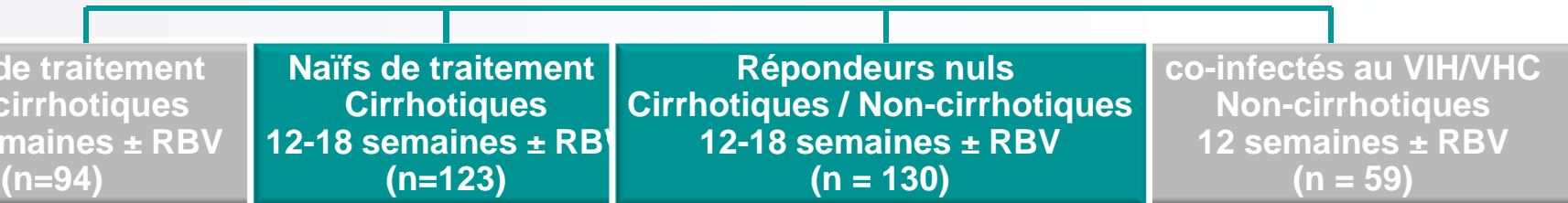
WORTHY :

Patients atteints de cirrhose et naïfs de traitement, et sans réponse

Objectif : Evaluer l'efficacité, la sécurité et la durée optimale du traitement de MK-5172 + MK-8742 ± ribavirine chez les patients atteints d'infection par le génotype 1 du VHC, qui sont :

• naïfs de traitement et atteints de cirrhose ; ou

• Non répondeurs concernant la prise antérieure de peginterferon/ribavirine (PR) ± cirrhose



Critères clés d'éligibilité :

• Patients naïfs de traitement ≥18 ans atteints d'infection chronique VHC GT1a ou GT1b

• Sans réponse = <2 log₁₀ déclin du niveau de référence d'ARN-VHC au bout de 12 semaines de PR antérieur


• Biopsie du foie ou test non invasif

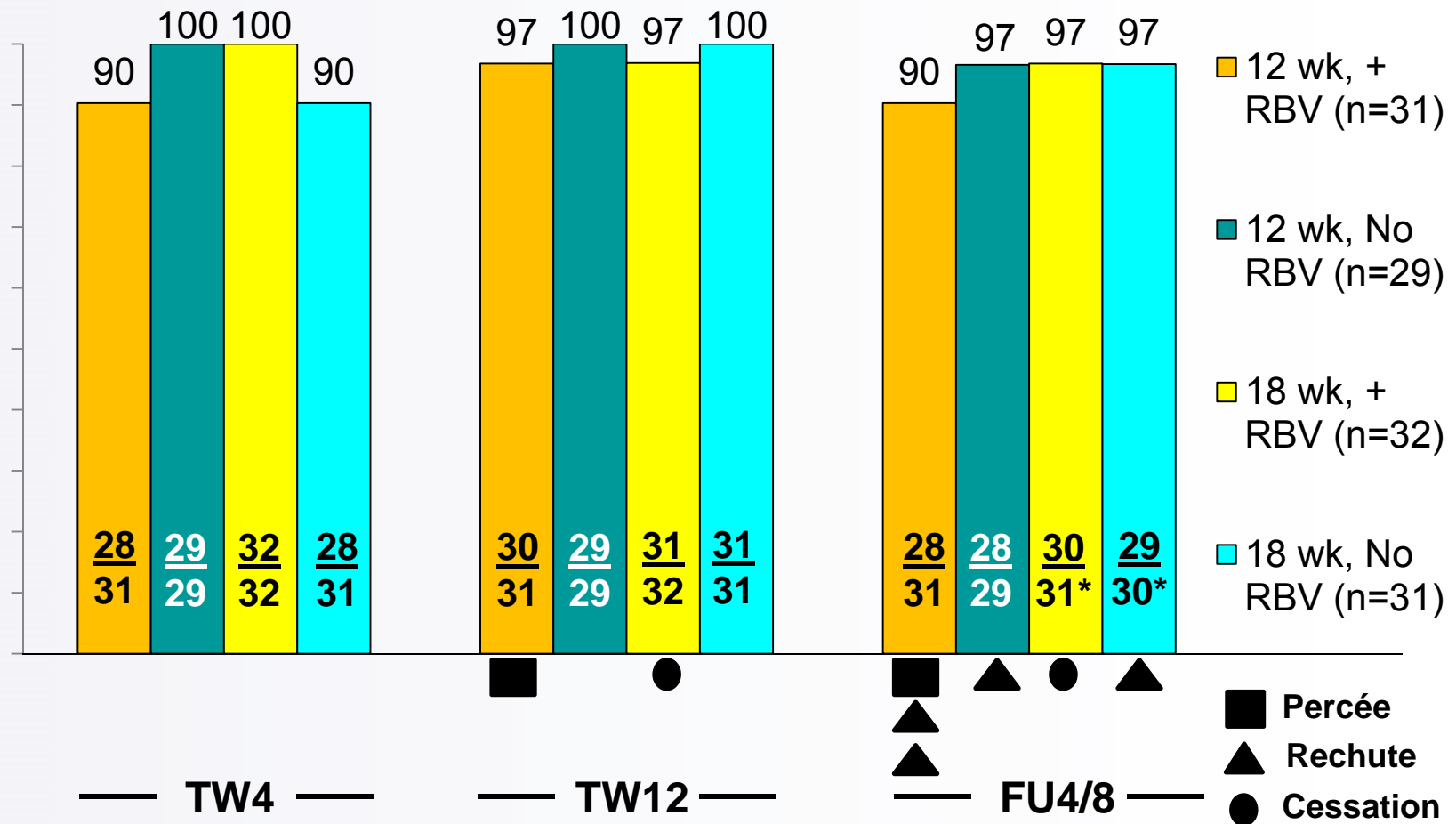
• Taux d'hémoglobine minimal de base : 12 g/dL (femmes) ou 13 g/dL (hommes)

• Test négatif pour le VIH et le VHB

• GPT et SGOT <350 IU/L

• Albumine ≥3.0 g/dL; plaquettes ≥70,000/mm³

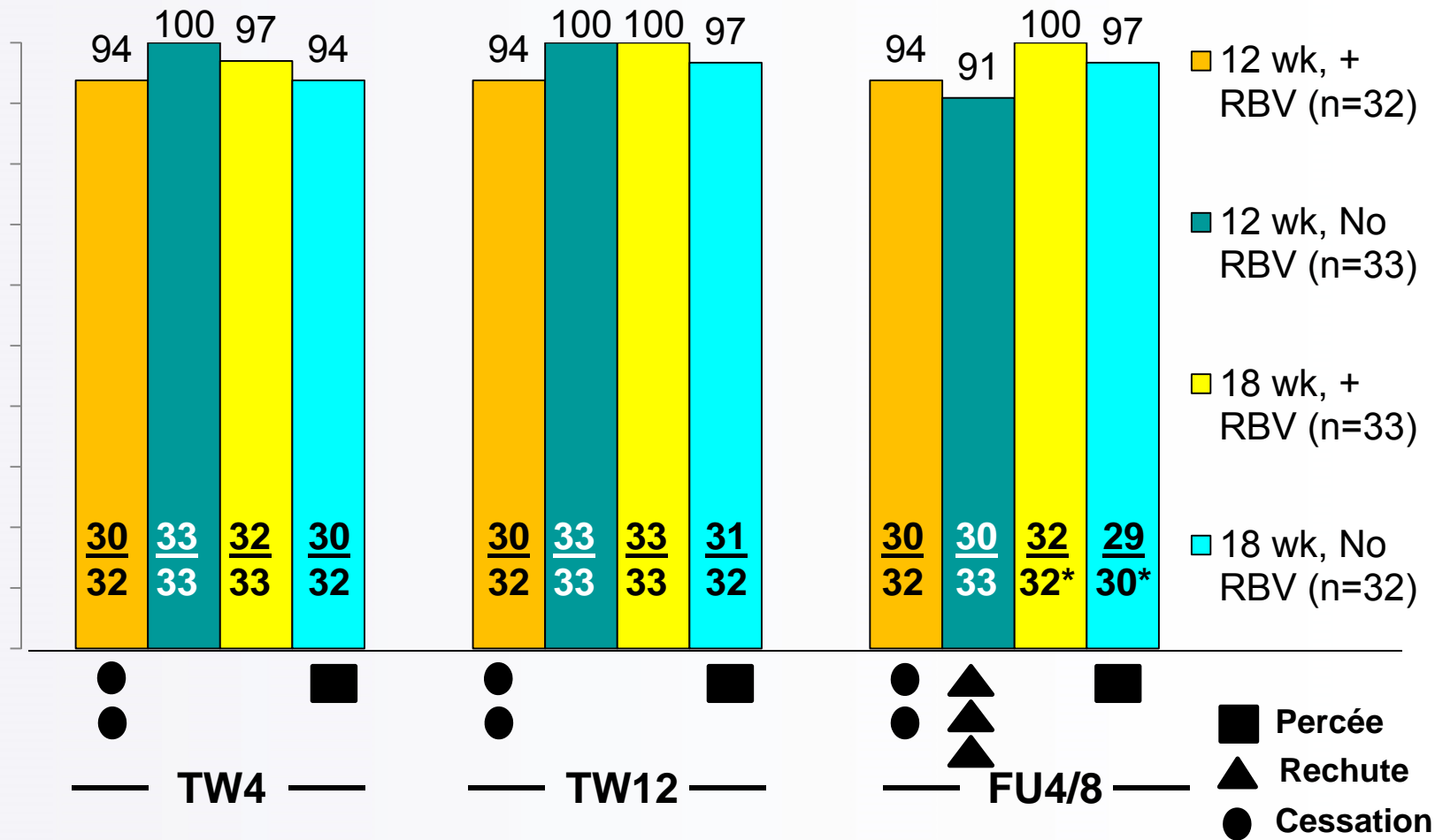
Efficacité du MK-5172 + MK-8742 ± RBV chez les patients  naïfs de cirrhose et naïfs de traitement : 12 vs 18 semaines



Exclut les patients qui n'ont pas encore atteint le FU4 time point
 Les groupes de 12 semaines incluent 97 % des résultats FU8

Efficacité de MK-5172 + MK-8742 ± RBV

Chez les patients PR-Null ± cirrhose : 12 vs 18 semaines



Exclut les patients qui n'ont pas encore atteint le FU4 time point
 Les groupes de 12 semaines incluent 97 % des résultats FU8