

BENVINGUTS!

SIMPOSI JANSSEN

ACTUALITZACIÓ DEL TRACTAMENT
DEL VHC AMB TRIPLE TERÀPIA:
EVIDÈNCIES I REPTES D'AVUI



Divendres,
31 gener 2014
19:00-20:00 h

Moderació:
Dr. Xavier Forns



PALAU DE CONGRESSOS DE LLEIDA

Auditori
Leandre
Cristòfol

Moderació: Dr Xavier Forns (Hospital Clínic, Barcelona)

Benvinguda

Abordatge del pacient amb fibrosi moderada al 2014

Dra Carme López
Hospital Josep Trueta, Girona

Pacient amb fibrosi avançada: reptes i oportunitats

Dr Joan Carles Quer
Hospital Joan XXIII, Tarragona

Ús de futurs fàrmacs en poblacions especials: tractament antiviral en pre i post transplantament

Dr. Xavier Forns
Hospital Clínic, Barcelona

Conclusions i preguntes

The **goal of therapy is to eradicate HCV infection** in order to prevent the complications of HCV-related liver and extrahepatic diseases, including liver necroinflammation, fibrosis, cirrhosis, HCC, and death.

The **endpoint of therapy is the SVR**, defined by undetectable HCV RNA 24 weeks after the end of therapy, as assessed by a sensitive molecular method with a lower limit of detection <15 IU/ml (SVR24).

The combination of **PegIFN/RBV and TVR or BOC is the approved standard of care** for chronic hepatitis C genotype 1 (recommendation A1).

All treatment-naive patients with compensated disease due to HCV should be considered for therapy (recommendation A1)



CUPIC baseline characteristics: F4 treatment-experienced patients

Baseline characteristic, %	TVR CUPIC ¹ N=299	REALIZE F4 ² N=169*	BOC CUPIC ¹ N=212	RESPOND 2 ³ (BOC44/PR48) F0-F4 N=161
Male	68	75	68	70
Mean/median age, years (range)	57.1 (27–83)	54 (24–68)	56.8 (34–81)	52.3
F4	100	100	100	14
HCV genotype 1 subtype				
1a	34	57	41	60
1b	56	42	49	38
HCV RNA ≥800,000 IU/mL	62	89	64	88
Hb level, g/dL (range)	14.5 (9.0–19.7)	15.6 (12.3–18.9)	14.8 (9.1–18.4)	-
Platelets, /mm ³ (range)	151,000 (18,000–604,000)	167,000 (88,000–425,000)	144,000 (33,900–346,000)	88% >150,000
Serum albumin, g/L (range)	40.0 (20.7–53.2)	-	40.4 (27.0–50.3)	-
Total bilirubin, μmol/L (range)	15.4 (4.0–73.5)	-	15.1 (3.4–78.0)	-
Esophageal varices	36	excluded	38	-
Exclusion criteria				
REALIZE	34	-	30	-
RESPOND 2	47		41	

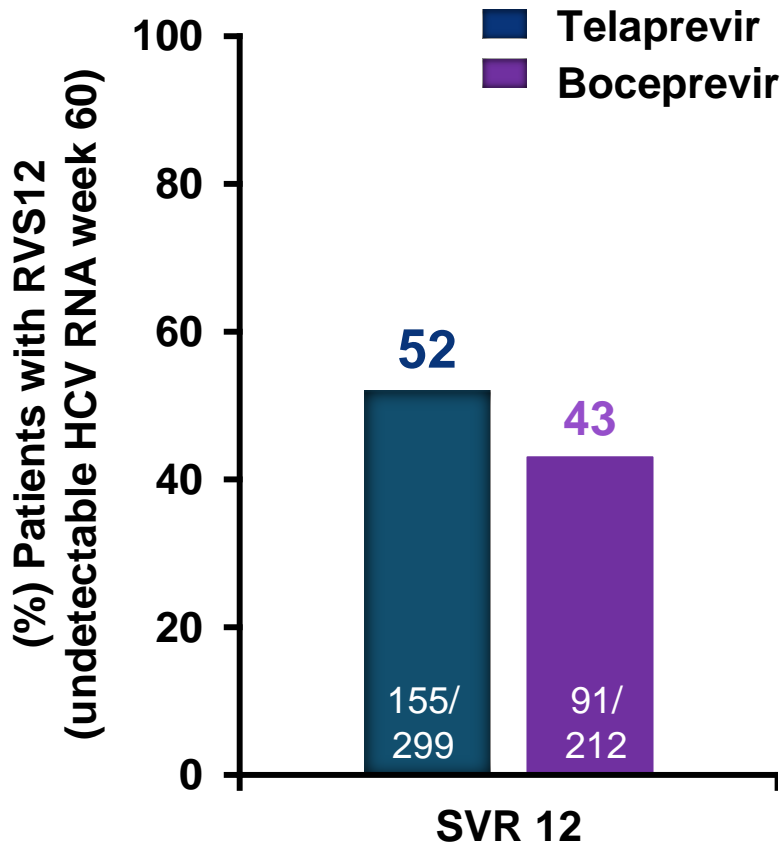
1. Hézode C, et al. Unpublished data. Updated 26 September 2013

2. Pol S, et al. AASLD 2011; Abstract 31

3. Bacon B, et al. N Engl J Med 2011;364:1207–17

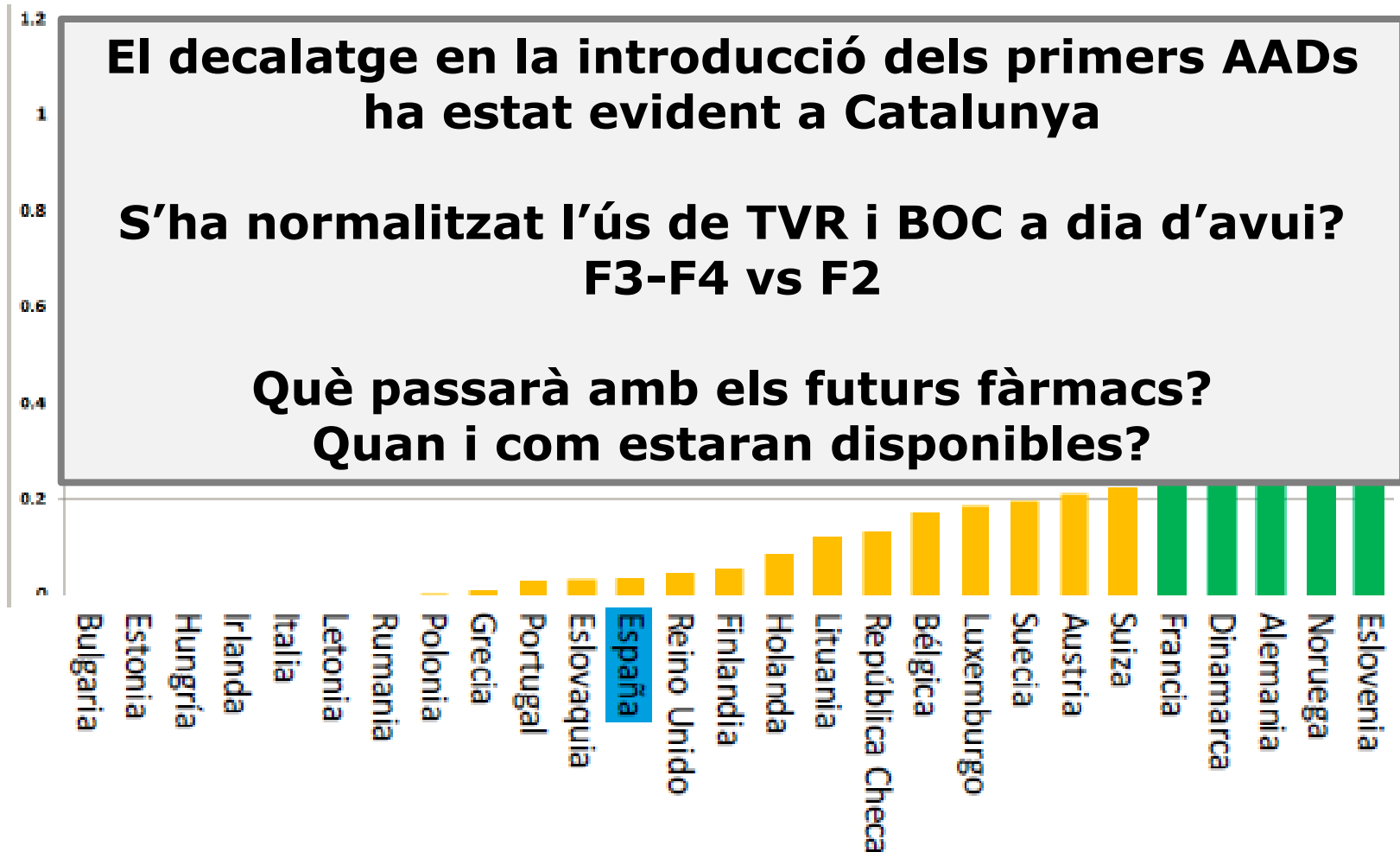
*All arms (TVR arms + control arm)

COHORT CUPIC: RESULTATS FINALS DE RVS I SEGURETAT (relapsers/partials)



Outcomes, %	TVR CUPIC N=299	BOC CUPIC N=212
Serious adverse event	53.8	44.3
Premature discontinuations due to serious adverse events	23.8	17.5
Death, n (%)	8 (2.7)	3 (1.4)
Infections (grade 3/4)	9.7	2.4
Hepatic decompensation	4.7	4.2
EPO use	56.5	56.1
Transfusion	17.7	11.8
RBV dose reduction	27.8	23.6

Ratio d'ús dels AADs vs doble teràpia



El pacient F2: el gran oblidat?

Dra Carme López
Hospital Josep Trueta, Girona

El pacient amb fibrosi F2

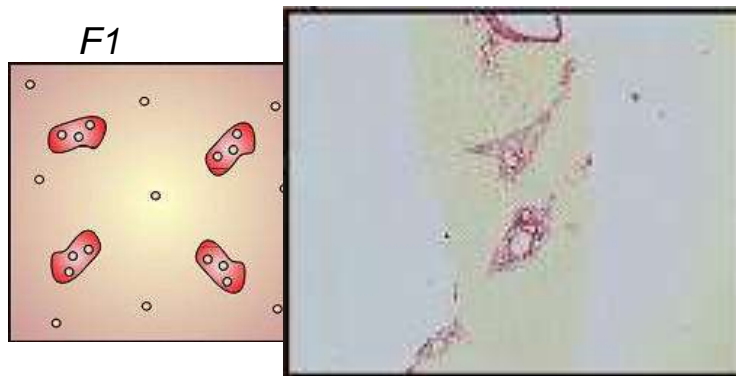
- Des de l'aprovació dels IPs per al tractament del VHC genotipus 1 hem estat obligats a limitar la teràpia majoritàriament en aquells pacients amb fibrosi avançada i cirrosi.
- Això ens ha aportat a una acumulació d'experiència clínica en pacients F3, F4, trasplantats hepàtics, pacients amb manifestacions extrahepàtiques, amb comorbiditats (diabetes, insuficiència renal, ...), etc

Què hem de fer amb el pacient F2?

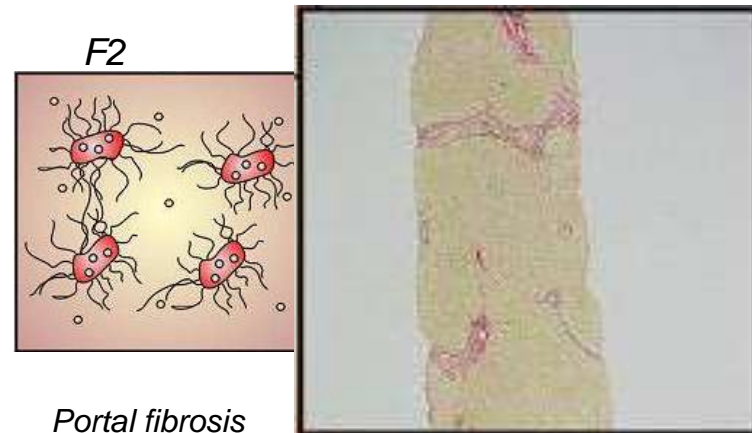
Avaluació del grau de fibrosi F2: quan la progressió de la fibrosi ja és evident

Estadis de la fibrosi hepàtica

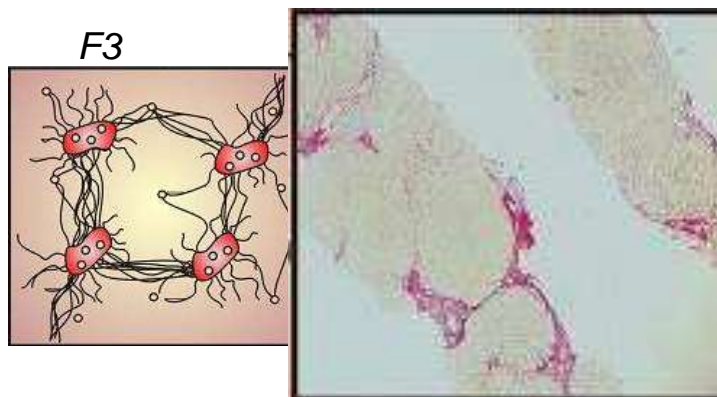
Staging according to Metavir score



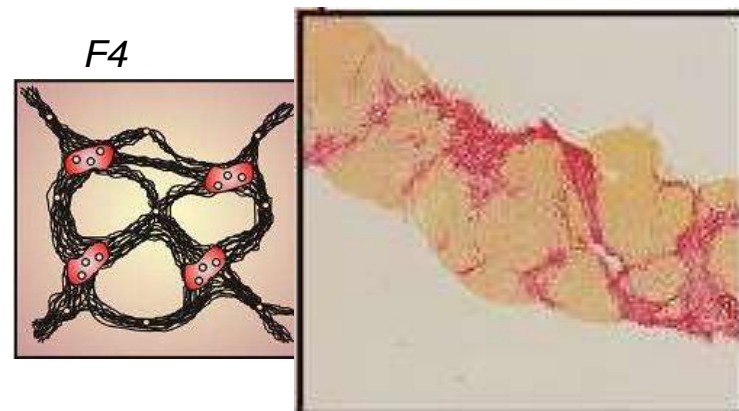
Portal fibrosis



Portal fibrosis with few septa





Septal fibrosis



Cirrhosis

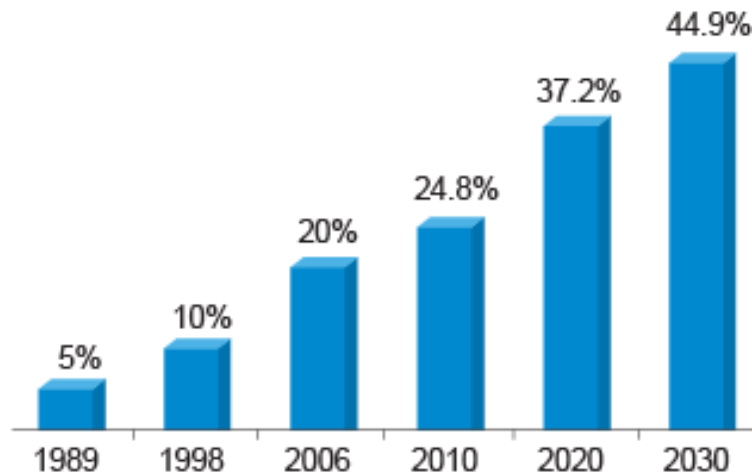
En absència de tractament la fibrosi progressa

En un estudi prospectiu amb 106 pacients naïve i fibrosi lleu basal, aproximadament el 60% en un període de ≥ 5 anys van tenir progressió de la fibrosi.

		Biopsia Final	
F0 = 27/106 	F0 = 14 (51.9%)	} 48.1%	
	F1 = 5 (18.5%)		
	F2 = 8 (29.6%)		
F1 = 79/106 	F1 = 28 (35.4%)	} 64.6%	
	F2 = 22 (27.8%)		
	F3 = 16 (20.2%)		
	F4 = 13 (16.6%)		

La progressió de la fibrosi hepàtica NO és lineal

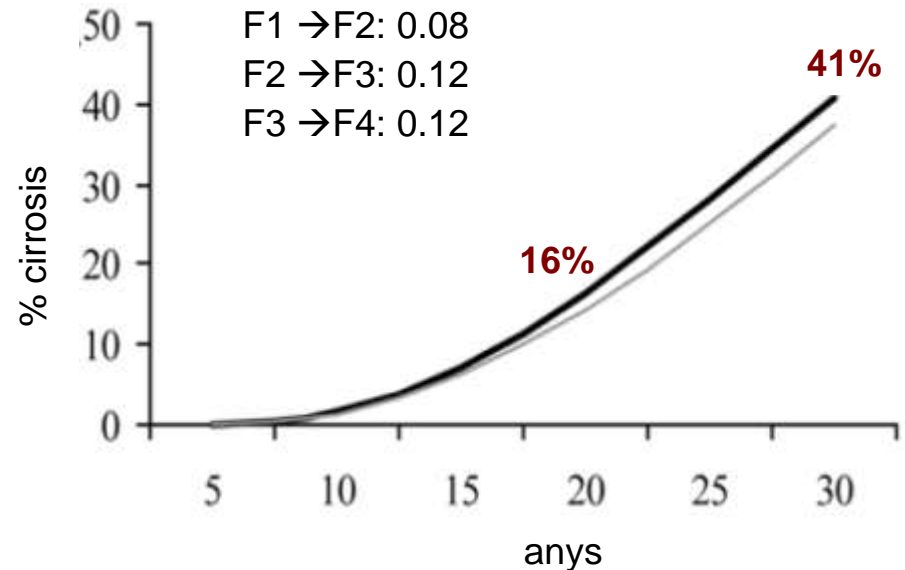
Incidència (%) històrica i projectada de cirrosi entre pacients amb infecció pel VHC¹



Meta-anàlisi de 111 estudis (n=33.121) amb HCC

Progressió Anual de la fibrosi:

F0 → F1: 0.11
F1 → F2: 0.08
F2 → F3: 0.12
F3 → F4: 0.12

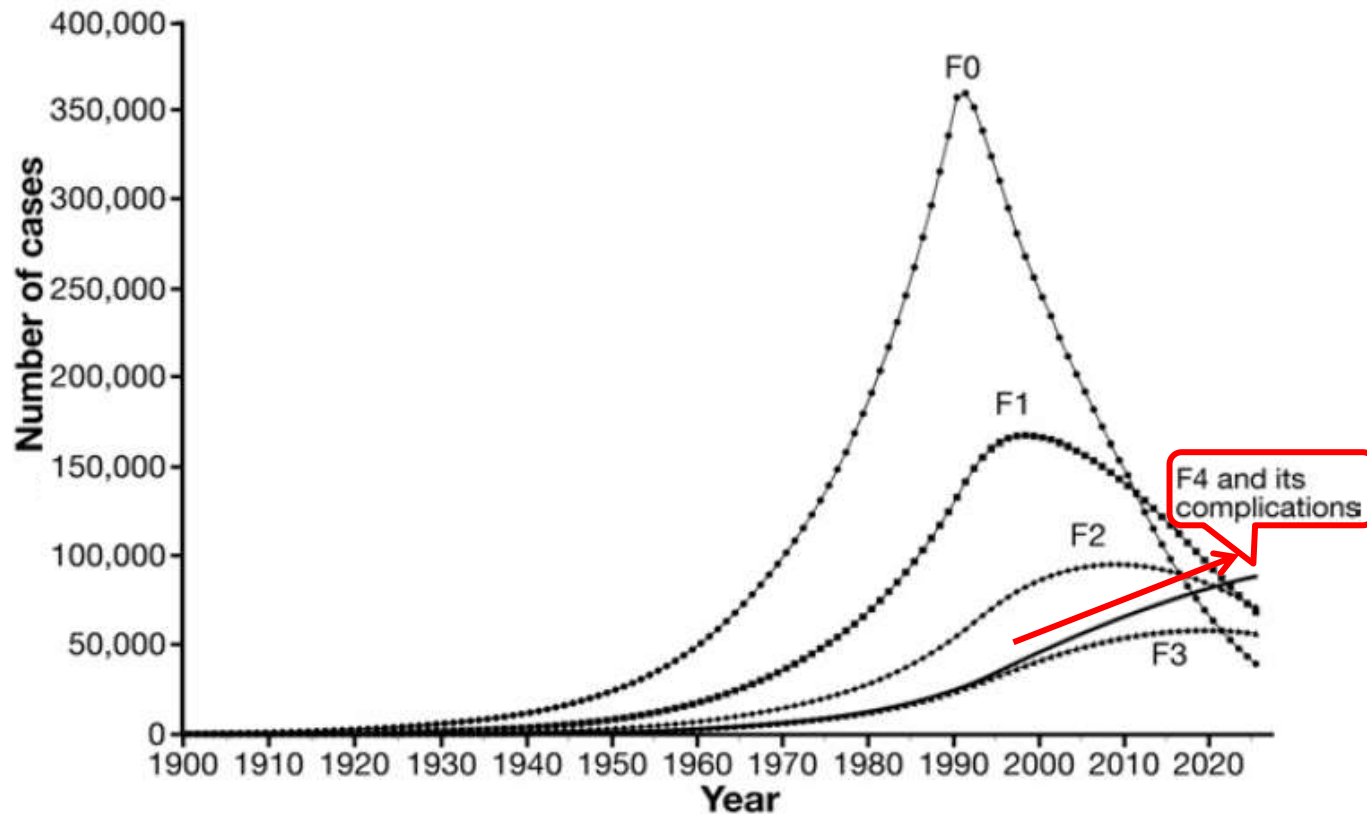


1. Smith BD, et al. *MMWR*. 2012;61(4):1-32.
2. *Thein et al., Hepatology* 2008

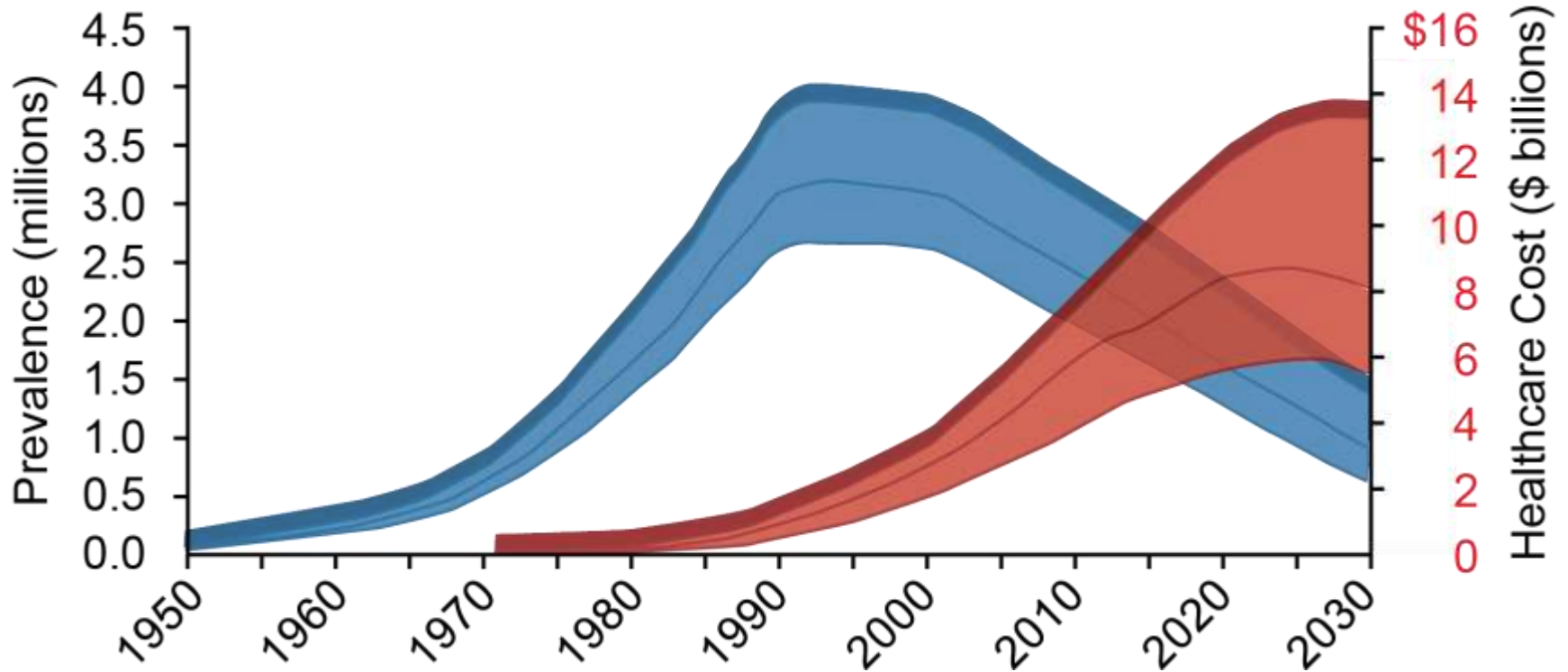
El tractament del pacient amb fibrosi F2 és cost-efectiu i clínicament beneficiós

I el moment és ara

D'acord amb la història natural de la hepatitis C, els casos de cirrosi i les seves complicacions arribaran al seu punt màxim a Espanya en el 2030



Increment del cost de la malaltia



- La població amb infecció per VHC està envellint
- L'enfermetat hepàtica greu associada amb el VHC tindrà un major impacte en el sistema sanitari a mesura que envelleix la població infectada

El benefici clínic en el pacient F2

- Grup GESIDA: anàlisi retrospectiu per a l'avaluació de l'impacte de la RVS en pacients amb biòpsies determinants de fibrosis no avançades (F0, F1 i F2).

N= 695 pacients, dels quals 274 amb RVS i 421 No-RVS

Descripció de la Cohort

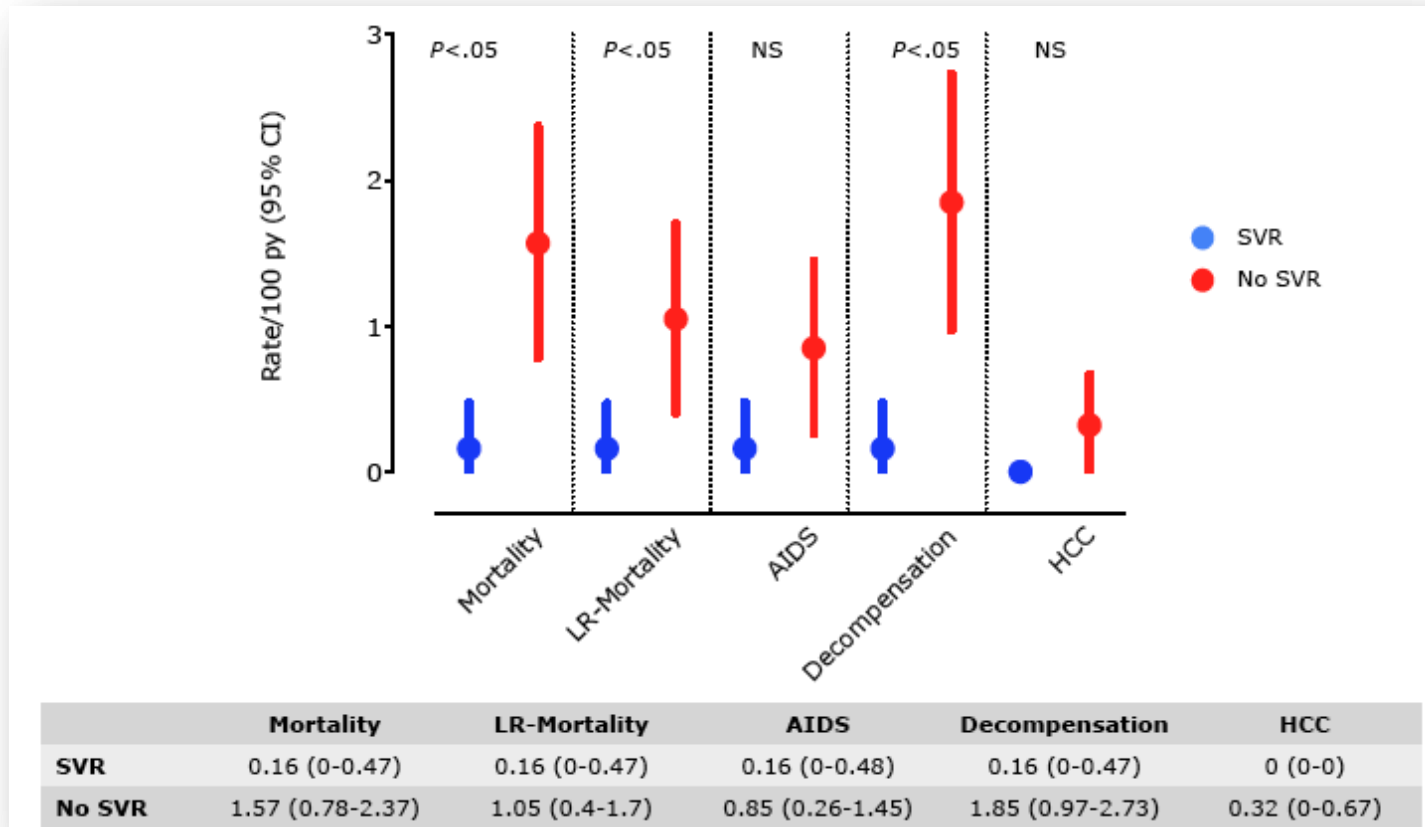
- Pacients VIH/VHC+ que van començar tractament amb IFN-RBV entre Gener 2000 i Gener 2008 a 19 centres d'Espanya, i seguiment fins al juliol de 2010.
- Monitoritzat, centralitzat amb CRD online
- Comprovació durant el seguiment de: supervivència, descompensació hepàtica, progressió VIH, TARV, i proves de laboratori. Biòpsies hepàtiques i fibroscan.

Selecció dels pacients

- Biòpsia hepàtica amb METAVIR F0,F1 o F2

Taxa d'events durant el seguiment: pacients F2

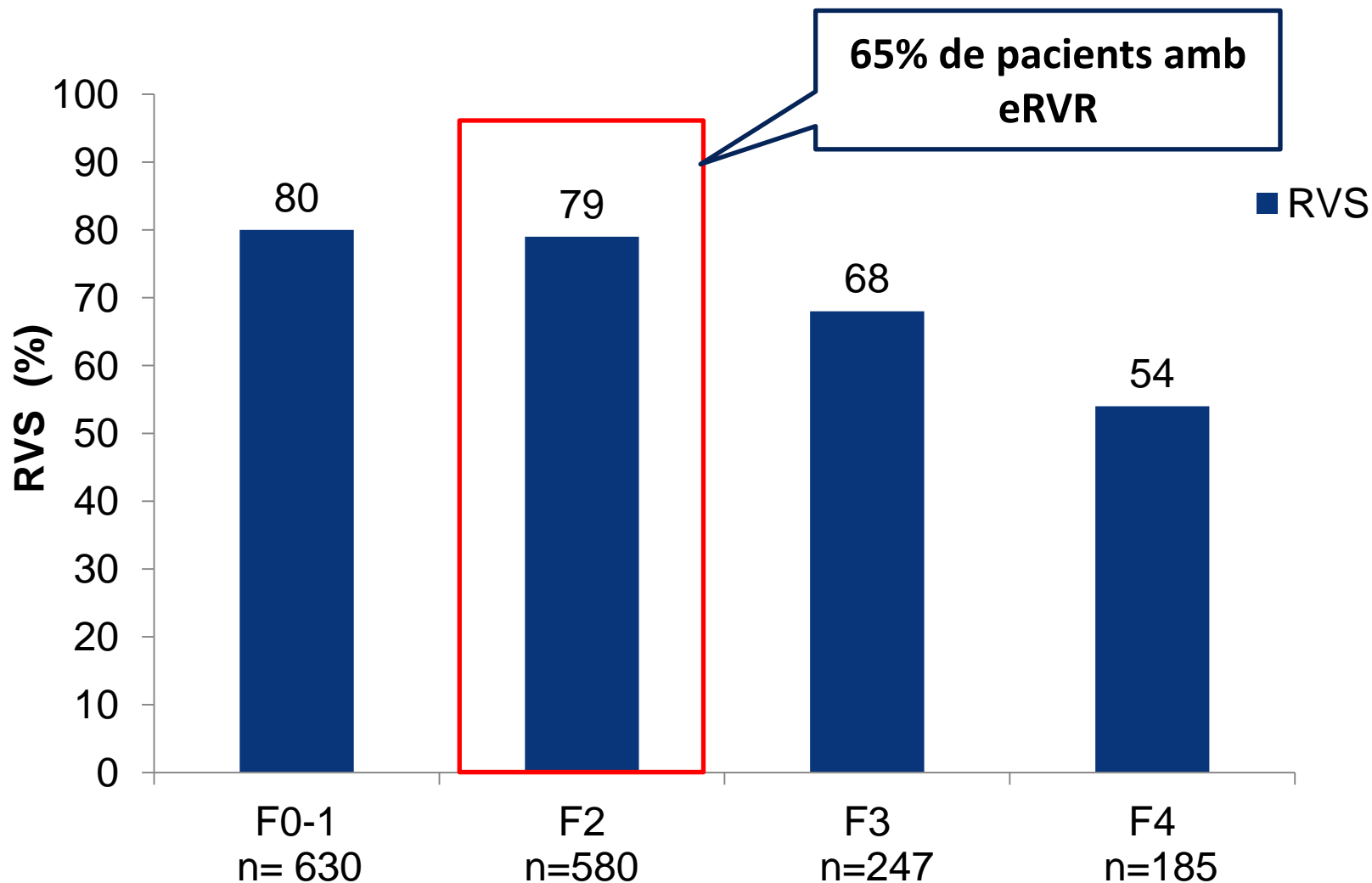
- Per pacients F2 - 100 pacients/any (IC 95%)



L'erradicació del VHC en pacients coinfectats amb fibrosi F2 és associat amb una reducció del risc de mortalitat i d'events de descompensació hepàtica.

L'evidència d'eficàcia i seguretat en el pacient F2 és àmplia en els estudis clínics i en pràctica real

Pacients naive: RVS en funció del grau de fibrosi



Resultats de seguretat en pacients F2 similars al braç PR

Pacients amb fibrosi F2, n %	T12PR n=156	PR48 n=141
Qualsevol EA	155 (99)	140 (99)
Discontinuació degut a EA*	16 (10)	9 (6)
Qualsevol EAS	12 (8)	11 (8)
Discontinuació degut a EAS	2 (1)	3 (2)
EAs més comuns‡		
Rcc dermatològiques [§]	90 (58)	65 (46)
Prurijs [§]	87 (56)	60 (43)
Fatiga	73 (47)	71 (50)
Nàusees	68 (44)	46 (33)
Anèmia ^{§¶}	62 (40)	36 (26)
Mal de cap	42 (27)	38 (27)
Insomni	41 (26)	39 (28)

*Inclou discontinuacions degut a rcc dermatològiques en 12 pacients T12PR i 7 pacients PR48, i degut a anèmia en 2 T12PR i 2 pacients PR48.

‡Reportat en ≥25% dels pacients tractats amb TVR durant qualsevol fase de tractament

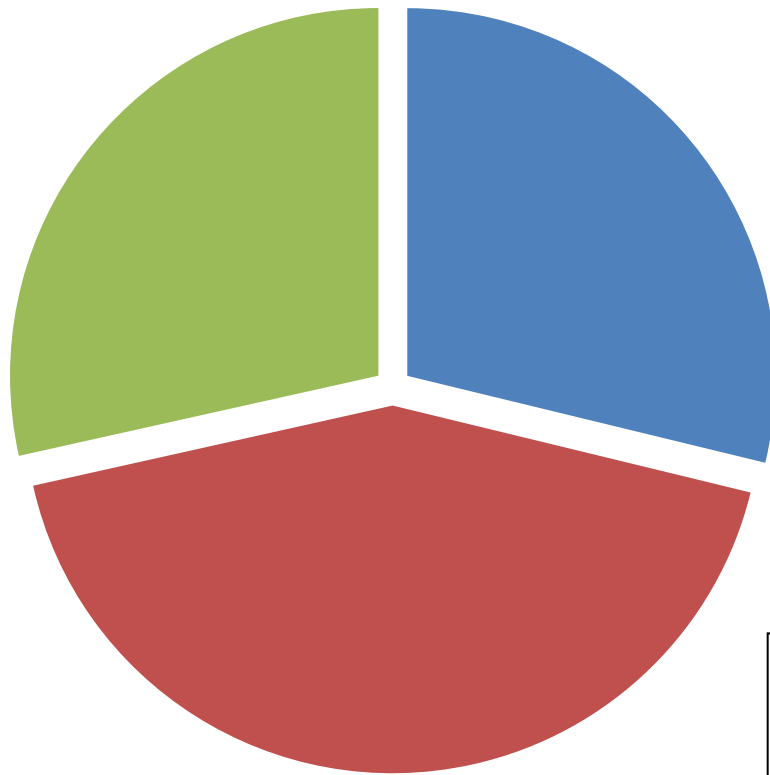
§Categoria de cerca especial arupada

¶Anèmia reportada per l'investigador com a EA

Triple terapia basada en telaprevir en pacientes con fibrosis moderada. Estudio multicéntrico en práctica clínica real.

- Estudio observacional, multicéntrico (23 hospitales), EPA-OD (Código JCG-TEL-2013-01)
- Se incluyeron 548 pacientes (67% varones) con una HCC genotipo 1
- Con fibrosis F2 (208) o avanzada (F3: 138; F4: 202).
- No se incluyeron los pacientes coinfectados por el VIH, con hepatocarcinoma o trasplantados.

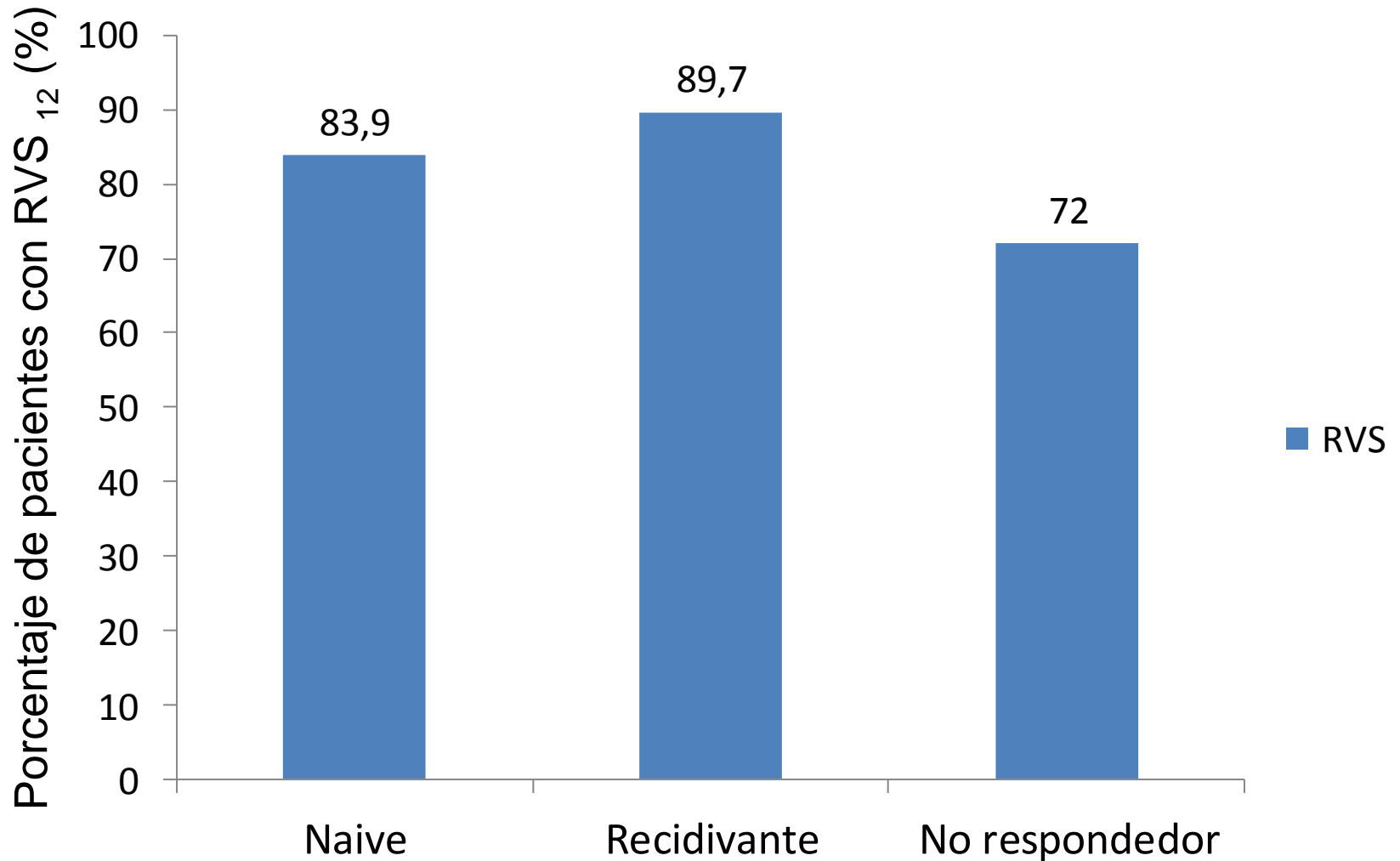
Tratamiento previo y tipo de respuesta (n= 170).



- Naive
- Recidivante
- No respondedor (R. Parcial + Nulo)

	n	%
Naive	158	28,8
Previamente tratado		71,2
- Recidivante	234	42,7
- No respondedor	156	28,5

Eficacia: RVS12 en pacientes F2



Triple terapia basada en telaprevir en pacientes con fibrosis moderada. Estudio multicéntrico en práctica clínica real.

Respuesta virológica sostenida semana 12. Los resultados se expresan en %.					
	Naïve (n=158)	Recidivante (n= 234)	Parcial (n= 49)	Null (n= 107)	No respondedor (parcial + null; n=156)
F2 (n= 208)	83,9	89,7	80	70	72
F3/F4 (n= 340)	62,7	83,8	65,2	41,7	46,9
p (F2 vs F3/F4)	0,039	ns	ns	0,014	0,028

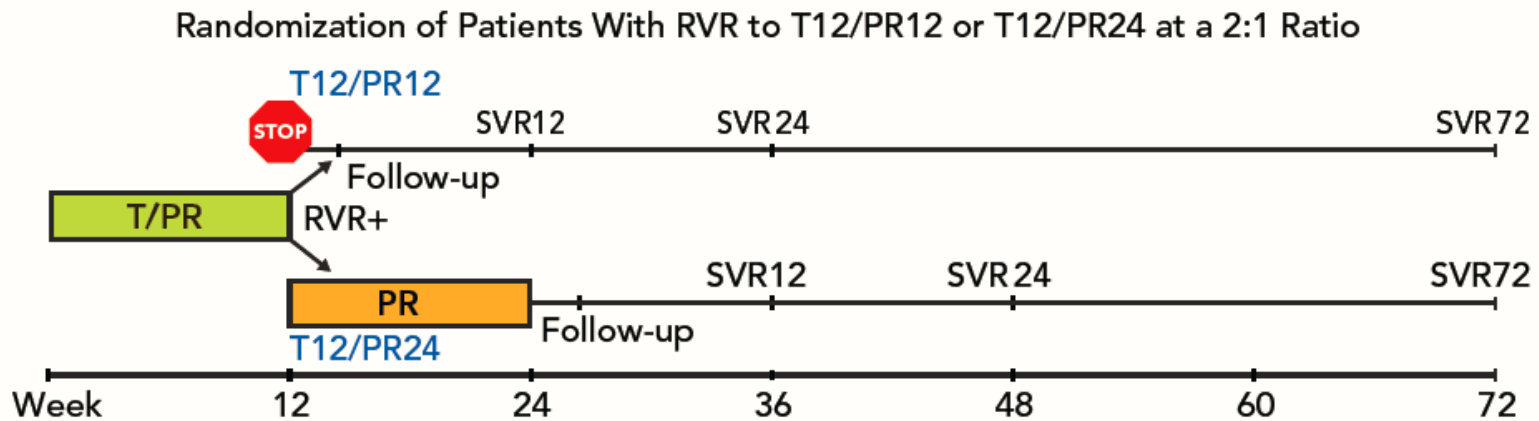
El pacient amb Fibrosi fins a F3 i genotip IL28B CC: anar encara més enllà

Estudi CONCISE: resultats finals

Estudi CONCISE: Disseny

- Estudi Fase 3b, aleatoritzat, exploratori de dues duracions del tractament T/PR en pacients naive i recaedors amb VHC genotipus 1 no cirròtics i amb IL28B CC.
- Telaprevir es va administrar BiD

Figure 1. Treatment Regimen for Randomized Patients With RVR Who Completed 12 Weeks of T/PR



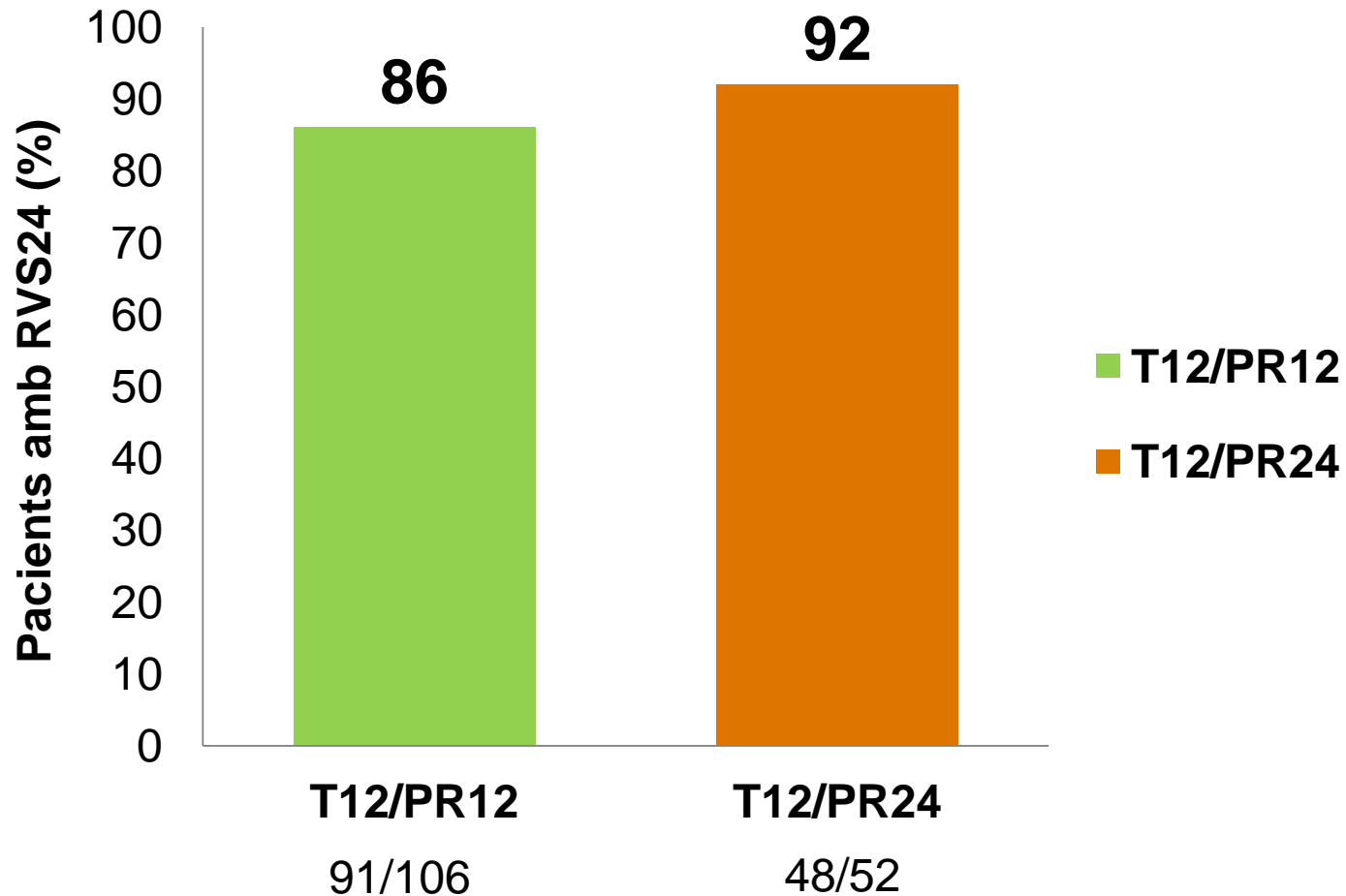
Patients without RVR or not completing 12 weeks of T/PR were assigned to a total of 24 or 48 weeks of PR depending on virologic response

PR, peginterferon + ribavirin; RVR, rapid virologic response; SVR, sustained virologic response; SVR12, SVR at 12 weeks after end of planned treatment; SVR24, SVR at 24 weeks after end of planned treatment; SVR72, SVR at week 72; T, telaprevir.

Estudi CONCISE: característiques basals

Variable	T12/PR12 (n=106)	T12PR24 (n=52)
Resposta prèvia, n(%)		
Naive	91 (86)	45 (87)
Recaiguda prèvia	15 (14)	7 (13)
Edat mitja, anys (SD)	46 (13)	45 (13)
IMC mitjana, kg/m ² (SD)	26 (4)	27 (5)
Home, n(%)	67 (63)	36 (69)
Raça, n(%)		
Blanca	93 (88)	44 (85)
Negra	1 (1)	-
Asiàtica	9 (9)	4 (8)
Altres	3 (3)	4 (8)
Ètnia, n(%)		
Hispanica/Llatina	3 (3)	3 (6)
No hispanica/latina	103 (107)	48 (92)
No recollit	-	1 (2)
RNA VHC basal log ₁₀ , UI/ml (SD)	6,44 (1,01)	6,64 (0,78)
Subtipus del genotip, n(%)		
1a	70 (66)	32 (62)
1b	36 (34)	20 (38)

Estudi CONCISE: eficàcia



Estudi CONCISE: seguretat

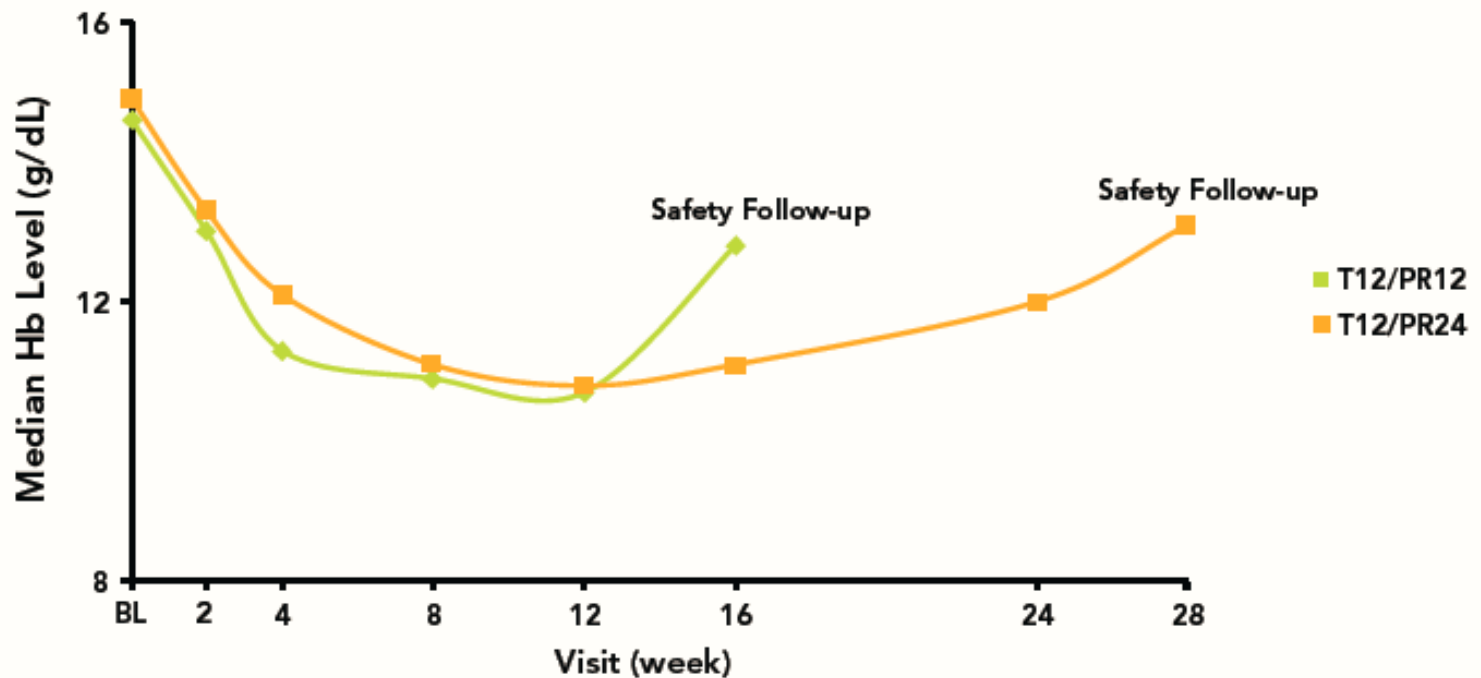
Event, n(%)	Durada total del tractament	
	12 setm (n=106)	24 setm (n=71)
Pacients amb qualsevol EA	104 (98)	70 (99)
Pacients amb EA que van portar a discontinuar la medicació	1 (1)	7 (10)
Pacients amb EA greus	5 (5)	7 (10)
Pacients amb EA greus relacionats	3 (3)	5 (7)
EA informats en $\geq 20\%$ dels pacients		
Fatiga	55 (52)	37 (52)
Rcc dermatològiques	53 (50)	40 (56)
Nàusees	49 (46)	32 (45)
Anèmia	46 (43)	34 (48)
Prurija	44 (42)	25 (35)
Mal de cap	30 (28)	21 (30)
Simpt Pseudogripal	28 (26)	18 (25)
Pirèxia	26 (25)	17 (24)
Discomfort anorectal	22 (21)	12 (17)
Insomni	22 (21)	17 (24)
Disminució d'apetit	21 (20)	10 (14)
Dispnea	18 (17)	16 (22)
Alopècia	13 (12)	15 (21)
Pell seca	11 (10)	17 (24)

*Agrupats pacients del braç T12PR24 randomitzats i no randomitzats

EA: Efecte Advers

Estudi CONCISE: seguretat

Figure 5. Hemoglobin Levels Assessed at Scheduled Study Visits Through 4 Weeks After Planned End of Treatment in Randomized Patients Treated With T12/PR12 and T12/PR24



	n=	2	4	8	12	16	24	28
T12/PR12	106	105	104	105	105	92	0	0
T12/PR24	52	52	52	50	52	46	44	43

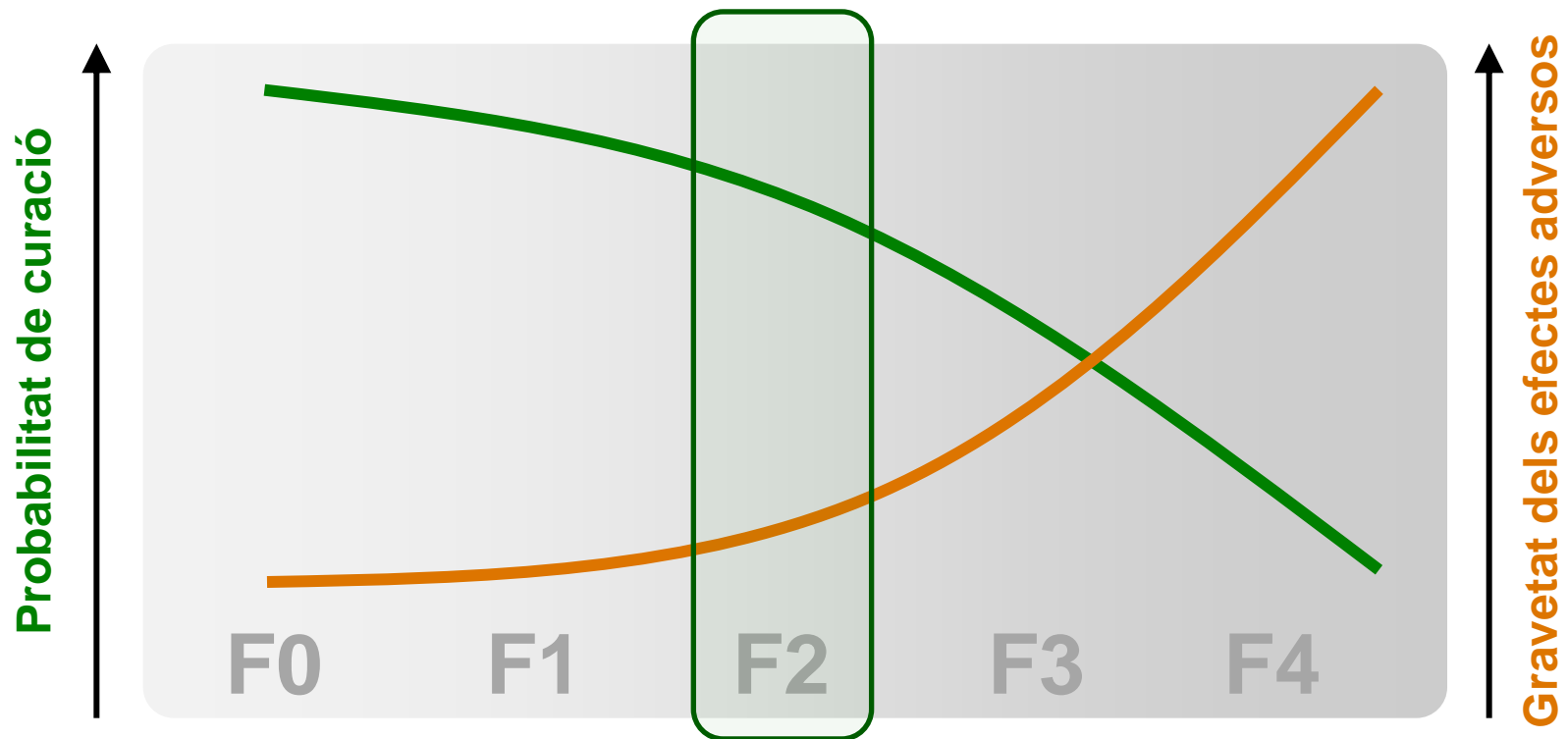
BL, Baseline; Hb, hemoglobin; PR, peginterferon + ribavirin; T, telaprevir.

Conclusions: Què fem amb el pacient F2?

- La **progressió de la fibrosi** en el pacient F2 ja és evident, i es desconeix amb quina velocitat avançarà més la fibrosi
- L'**eficàcia** de la **trinitat** en la **relació de** pacients **naive** i **recaedors** **abilitat molt** **bona en** **vançades.**
- L'estudi **C** **er anar més** **enllà en el tractament de pacients amb predictors de bona resposta** (IL28B CC, naive i recaedors, no F4) i poder escurçar el tractament a tan sols 12 setmanes totals.

Amb tot això...
Tractem el pacient F2?

“... en los pacientes F2 (fibrosis moderada) es donde el tratamiento triple se ha mostrado más efectivo y seguro, con una tasa de efectos adversos muy inferior a los pacientes con fibrosis avanzada.”



Els pacients F3 i F4 tenen una necessitat clara de tractament
Els pacients F2 són els que més es poden beneficiar d'una major eficàcia i un millor perfil de seguretat

No deixis de tractar avui el que puguis tractar demà



El pacient amb fibrosi avançada i cirrosi

Dr Joan Carles Quer
Hosp. Joan XXIII, Tarragona

El pacient amb Fibrosi F3 i cirrosi hepàtica

- Són els pacients amb els quals hem pogut acumular més experiència en el tractament, i hem vist que una adequada selecció del malalt evita riscos i maximitza les possibilitats de curació
- Disposem d'evidències d'eficàcia en pràctica clínica habitual que es centren en els pacients amb fibrosi avançada i cirrosi

**Hem de seguir tractant els
pacients F3 i F4 ara?**

EEUU: en els últims 20 anys, les morts conseqüència de la cirrosi han augmentat un 43% i per hepatocarcinoma s'han doblat

Deaths and YLLs from liver cirrhosis in the United States in 1990 and 2010

Diseases and Injuries	YLL Rank		Deaths				YLLs			
	1990	2010	No. (in Thousands)		Median Change, %		No. (in Thousands)		Median Change, %	
			1990	2010	Age-Standardized Death Rate	Age-Standardized YLL Rate	1990	2010	YLLs	Age-Standardized YLL Rate
Cirrhosis	14 (10-15)	8 (7-12)	35.5 (31.3-42.1)	49.5 (39.5-54.6)	43.3 (14.0 to 56.0)	-2 (-22.5 to 6.4)	917.3 (808.7-1095.1)	1232.7 (966.2-1364.7)	37.9 (9.8 to 50.8)	-5.3 (-23.8 to 3.3)

35.500 49.500 43% 917.300 1.232.700 37%

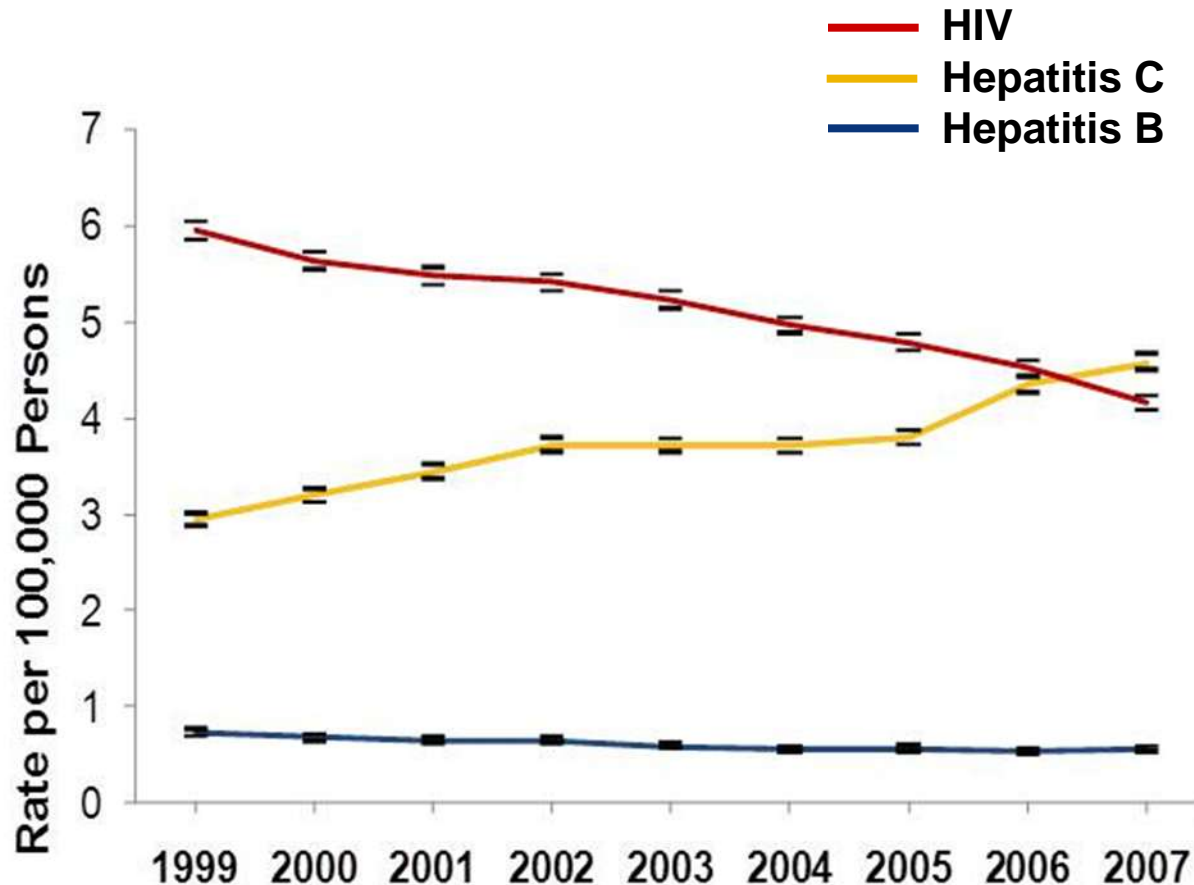
Deaths and YLLs from liver cancer in the United States in 1990 and 2010

Diseases and Injuries	YLL Rank		Deaths				YLLs			
	1990	2010	No. (in Thousands)		Median Change, %		No. (in Thousands)		Median Change, %	
			1990	2010	Age-Standardized Death Rate	Age-Standardized YLL Rate	1990	2010	YLLs	Age-Standardized YLL Rate
Liver cancer	39 (33-43)	30 (25-35)	9.3 (8.3-11.9)	19.5 (13.3-22.7)	118.4 (36.1 to 151.3)	55.3 (-4.9 to 76.4)	184.7 (167.7-235.4)	398.9 (260.6-461.5)	125.5 (34.9 to 156.5)	58.5 (-6.4 to 80.5)

9.300 19.500 118% 184.700 398.900 125%

YLLs = Years of life lost

La mortalitat per hepatitis C ajustada per edat va sobrepassar a la del VIH a EEUU



El maneig dels efectes adversos és possible amb una bona selecció dels pacients candidats

Hem après a fer un bon maneig de l'anèmia

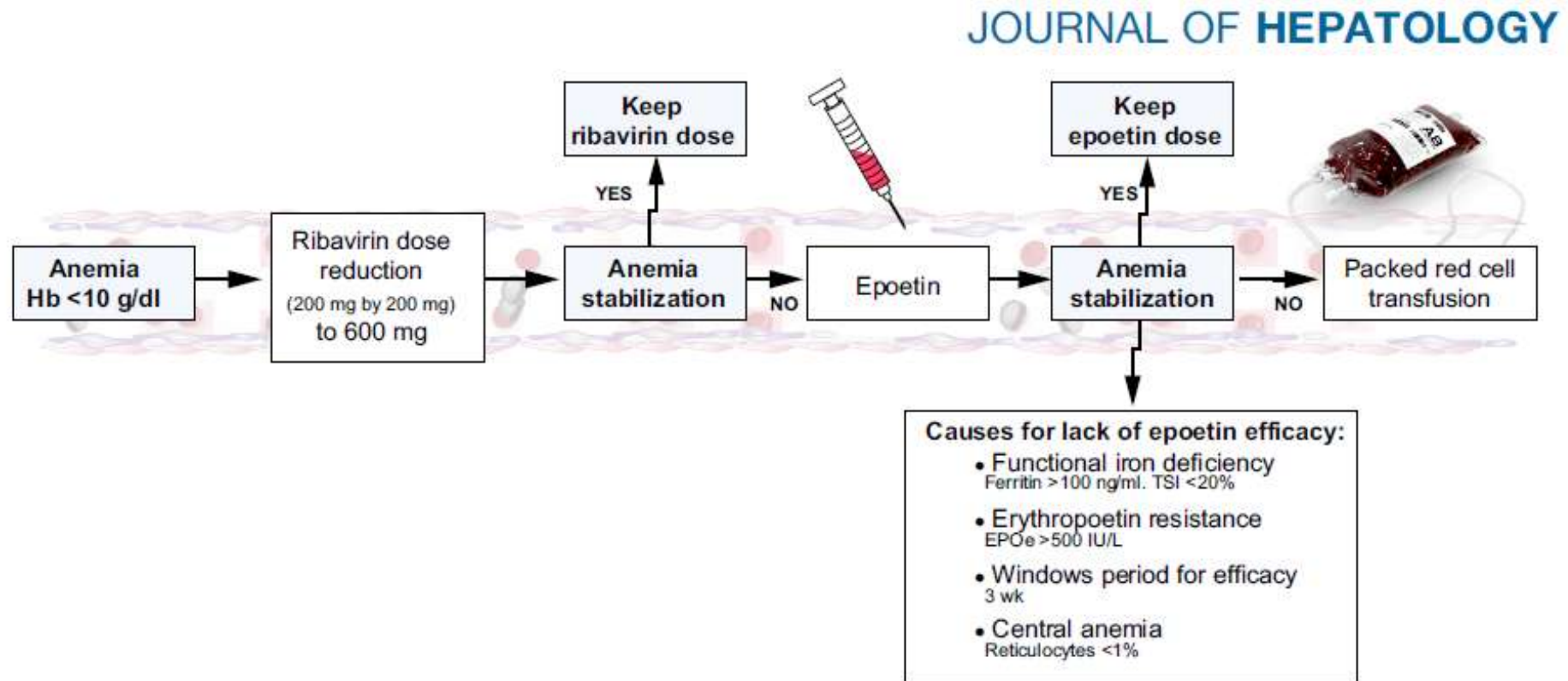
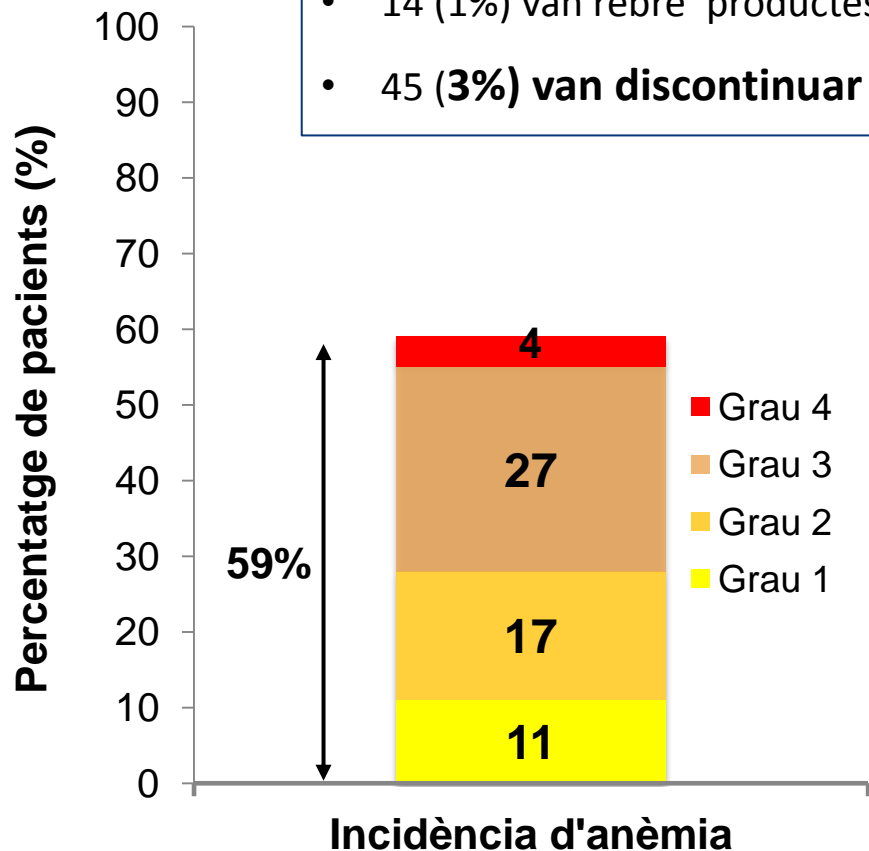


Fig. 2. Management of anemia in patients with chronic hepatitis C genotype 1 receiving protease inhibitor-based triple therapy with telaprevir or boceprevir.

AASLD 2013: EAP TELAPREVIR- MANEIG DE L'ANÈMIA

- 630 pacients (40%) van reduir dosi de RBV
- 332 (21%) van rebre EPO
- 157 (10%) es van transfondre
- 14 (1%) van rebre productes basats en ferro
- 45 (3%) van **discontinuar el tractament per anèmia**



Factors predictors d'anèmia

(Hb <10 g/dL):

- Sexe femení (OR=1.69)
- Edat >65 anys (OR=2.31)
- Baixa Hb basal (OR=1.08)
- Major dosificació de RBV segons pes (OR=1.13)

Disposen d'informació sobre el benefici/risc del tractament segons el nivell de deteriorament hepàtic

		Plaquetes $\leq 100,000/\text{mm}^3$	Plaquetes $> 100,000/\text{mm}^3$
Albúmina <35 g/L	N	37	31
	Complicacions, n (%)	19 (51.4%)	5 (16.1%)
	RVS12, n (%)	10 (27.0%)	9 (29.0%)
Albúmina ≥ 35 g/L	N	74	306
	Complicacions, n (%)	9 (12.2%)	19 (6.2%)
	RVS12, n (%)	27 (36.5%)	168 (54.9%)

Cohort CUPIC: RVS12 i risc d'aparició de complicacions

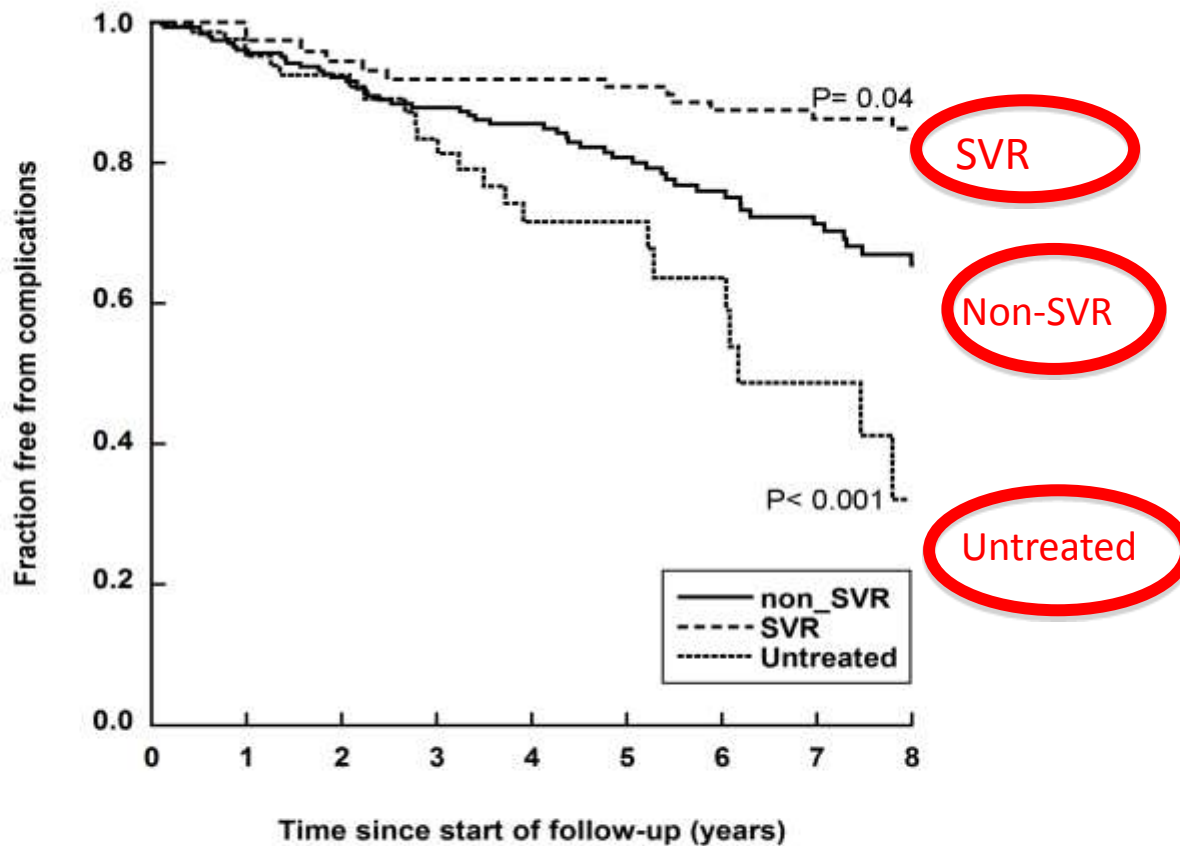
*Missing data for 63 patients

Severe complications include death, hospitalisation and hepatic decompensation

És necessari prevenir o retrassar les complicacions de la cirrosi

Menor probabilitat de descompensació i de CHC en els pacients amb RVS

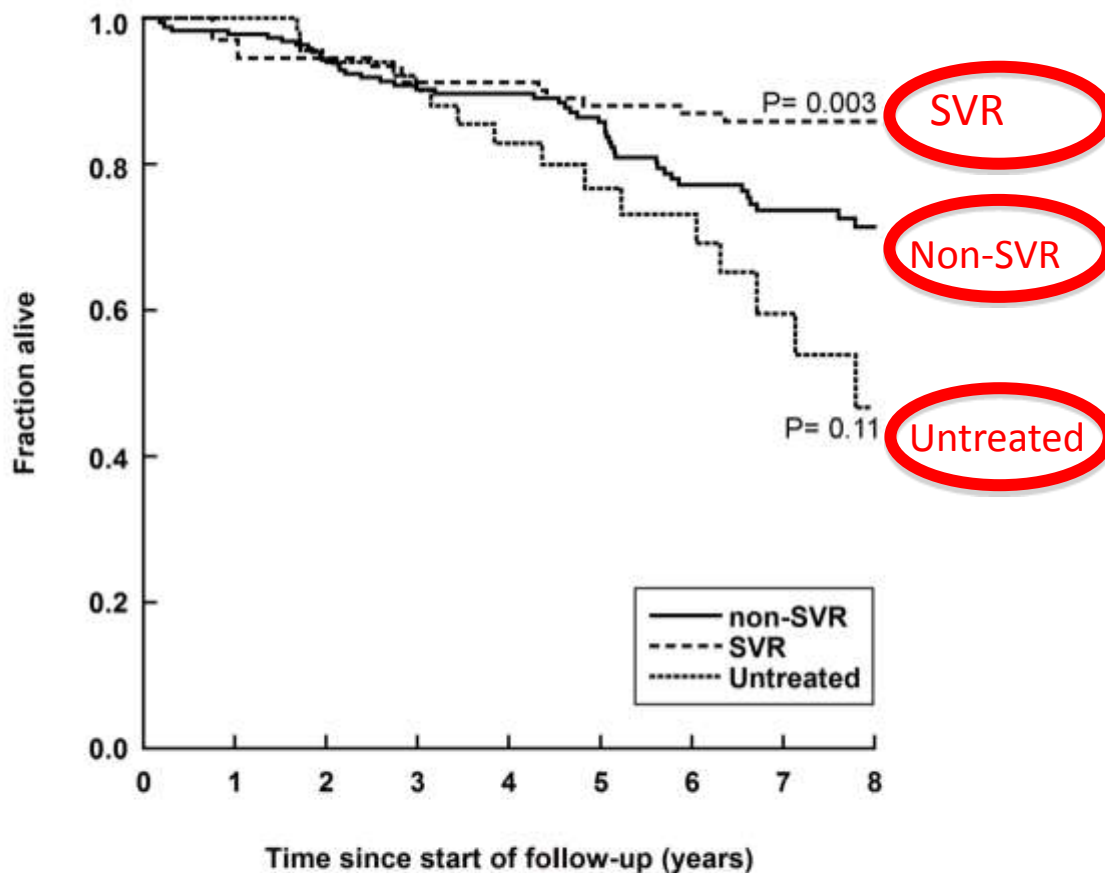
Avaluació prospectiva de 351 pacients cirròtics



No at risk for non-SVR:	127	176	135	85	44
SVR:	24	67	81	77	61
Untreated:	200	58	26	13	3

Major supervivència global en els pacients amb RVS

Avaluació prospectiva de 351 pacients cirròtics



No at risk for	0	1	2	3	4
non-SVR: 127	127	176	135	85	44
SVR: 24	24	67	82	77	61
Untreated: 200	200	58	26	13	3

**L'evidència en pràctica clínica real avala els
bons resultats de la triple teràpia també en
aquesta població de pacients**

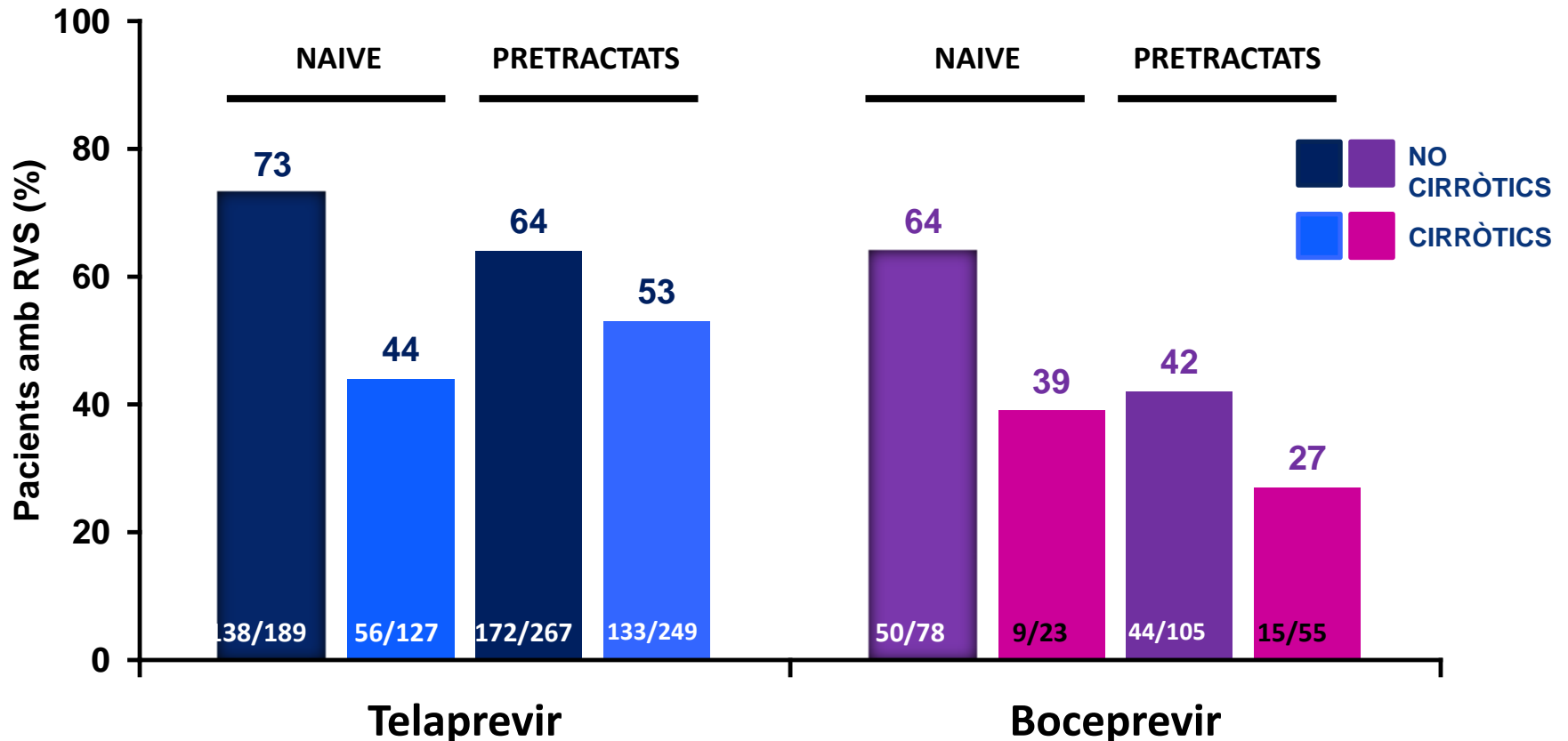
Cohort americana: HCV- TARGET

Característiques		Boceprevir N=262	Telaprevir N=838	Total N=1100
Homes		158 (60,3%)	509 (60,7%)	667 (60,6%)
Raça	Blanca	208 (79,4%)	673 (80,3%)	881 (80,1%)
	Negra	41 (15,7%)	133 (15,9%)	174 (15,8%)
	Asiàtica	9 (3,4%)	18 (2,2%)	27 (2,5%)
	Altres/desconegut	4 (1,5%)	8 (1%)	12 (1,1%)
Edat mitja (rang)		56 anys (20-76)	56 anys (18-75)	56 anys (18-76)
Genotip VHC especificat)	1a	136 (51,9%)	432 (51,6%)	568 (51,6%)
	1b	66 (25,2%)	200 (23,9)	266 (24,2%)
	1 (no	58 (22,1%)	187 (22,3%)	245 (22,3%)
	Altres	2 (1%)	19 (2%)	21 (2%)
RNA VHC > 800.000 UI/ml		192 (73,3%)	610 (72,8%)	802 (72,9%)
Cirrosi*		78 (29,8%)	377(45%)	455 (41,4%)
Plaquetes (mitjana)		182.000	168.000	172.000
Albúmina (mitjana, g/dl)		4,1	4,0	4,1

* Cirrosi definida per histologia i/o criteris predefinits

Cohort americana: HCV-TARGET

- HCV-TARGET és un estudi longitudinal observacional dut a terme a 103 centres d'EEUU.
- Dels 2.771 pacients inclosos a la cohort TARGET, 1.100 pacients són els que s'inclouen en aquest anàlisi (RVS12): **TVR = 838** , **BOC = 262**

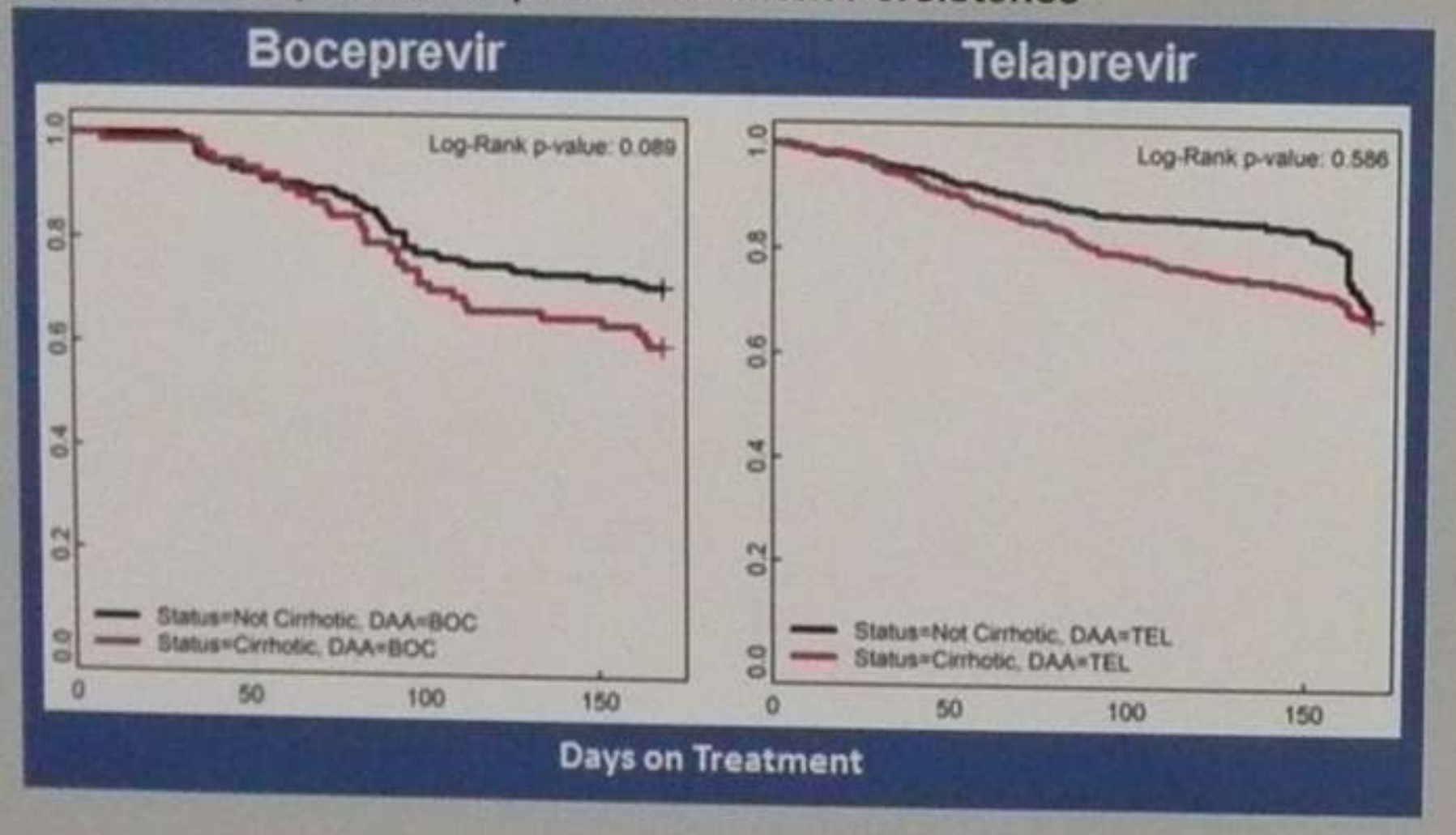


HCV Target: seguretat

Característiques	Telaprevir N=838	Boceprevir N=262	Total N=1100
Discontinuacions prematures	34,7%	41,6%	36,4%
Falta d'eficàcia	15%	20%	16%
Efectes Adversos	16%	16%	16%
Qualsevol Efecte Advers	96%	92%	95%
Freqüència d'anèmia	66%	65%	66%
Anèmia, maneig			
Reducció de dosi RBV	43%	37%	42%
Ús d'EPO	38%	41%	38%
Transfusió	10%	10%	10%
Reaccions cutànies	63%	32%	56%
Síntomes anorectals	40%	12%	33%
Efectes Adversos Greus	11%	15%	12%
Morts	N=2	N=0	N=2

HCV-TARGET – Persistència al tractament en pacients F4 vs no-F4

Figure 2. Kaplan-Meier plots: Treatment Persistence



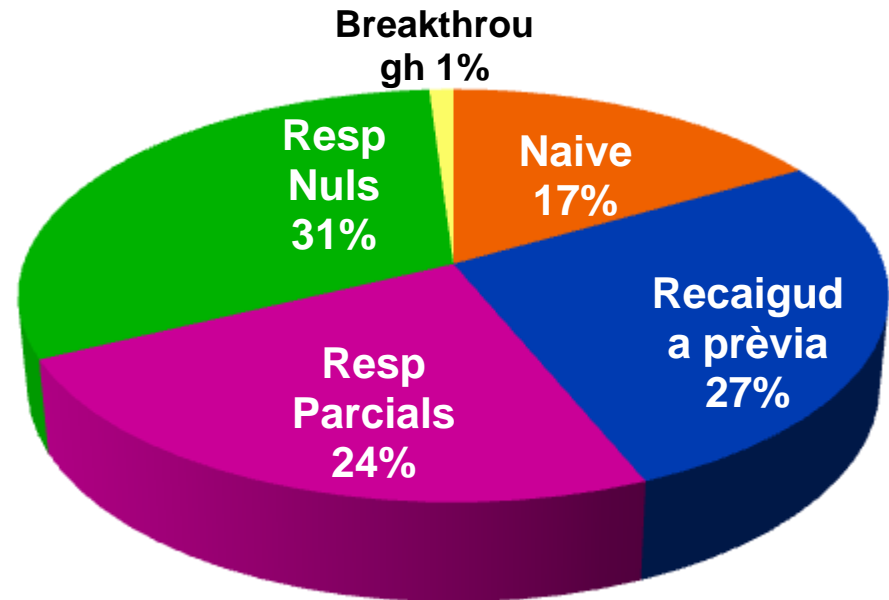
EAP TELAPREVIR A ESPANYA: RVS24

Pacients F3-F4, Anàlisi per ITT (N= 160*)

CARACTERÍSTIQUES BASALS

Edat mitja, anys	53
Homes	68%
Genotip VHC 1a	24%
RNA VHC ≥ 800.000 IU/ml	80%
Fibrosi F3	32%
Cirrosi (F4)	67%

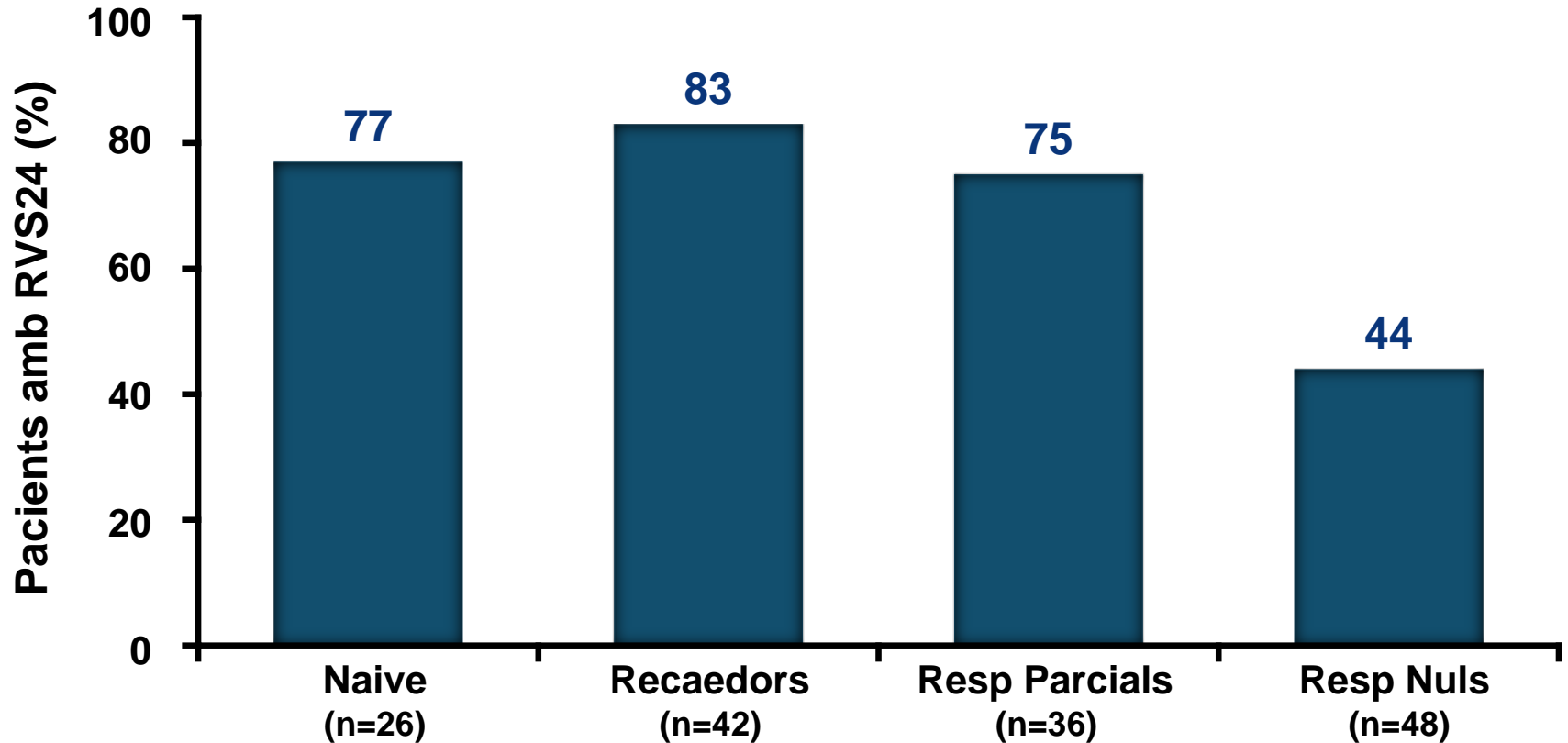
Perfil dels pacients (%)



* Inclou 6 pacients amb resposta prèvia no especificada

EAP TELAPREVIR A ESPANYA: RVS24

Pacients F3-F4, Anàlisi per ITT (N= 160*)

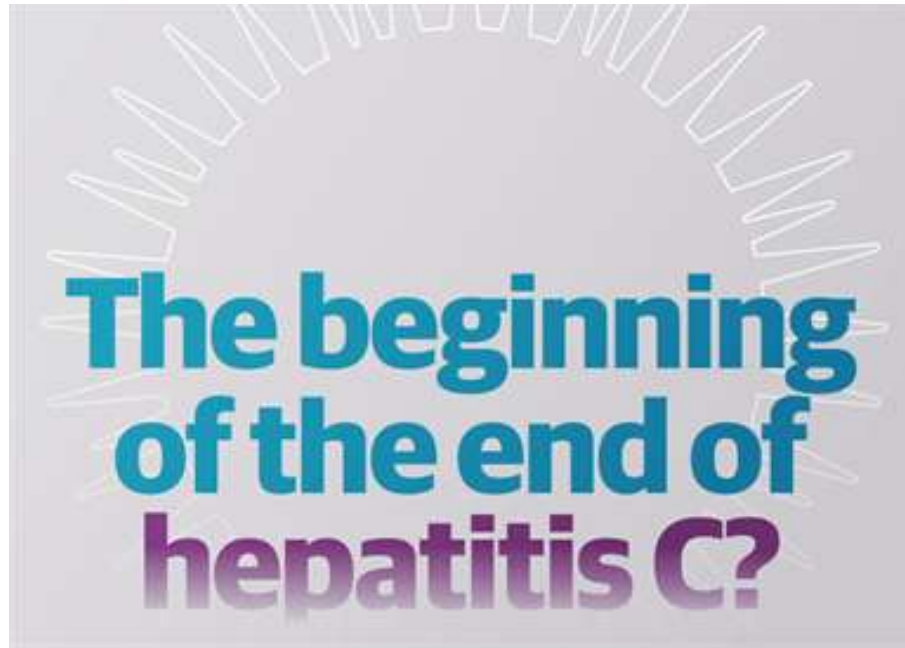


Vint-i-cinc pacients (16%) van interrompre el tractament amb Telaprevir, dels quals 19 (12%) ho van fer per efectes adversos

* Inclou 6 pacients amb resposta prèvia no especificada i 2 pacients amb rebrot viral previ no inclosos a la taula. RVS24 global: 66%

Conclusions

- Els pacients F3 i F4 estan en fases finals de l'enfermetat, i l'única manera de prevenir-ne la progressió és la erradicació del VHC (RVS)
- Aquests pacients usualment porten anys esperant els nous fàrmacs (IPs) que, encara que produeixen efectes adversos més freqüents, han augmentat significativament la probabilitat de curació
- Avui dia disposem d'evidències en pràctica clínica real que mostren que una adequada selecció del perfil de pacient candidat a tractament presenta un **perfil de tolerabilitat òptim i unes elevades taxes de RVS amb Telaprevir.**



Finalitat de tot tractament de VHC:

CURAR

Us de futurs fàrmacs en situacions especials: tractament antiviral en el pre i en el post-transplantament

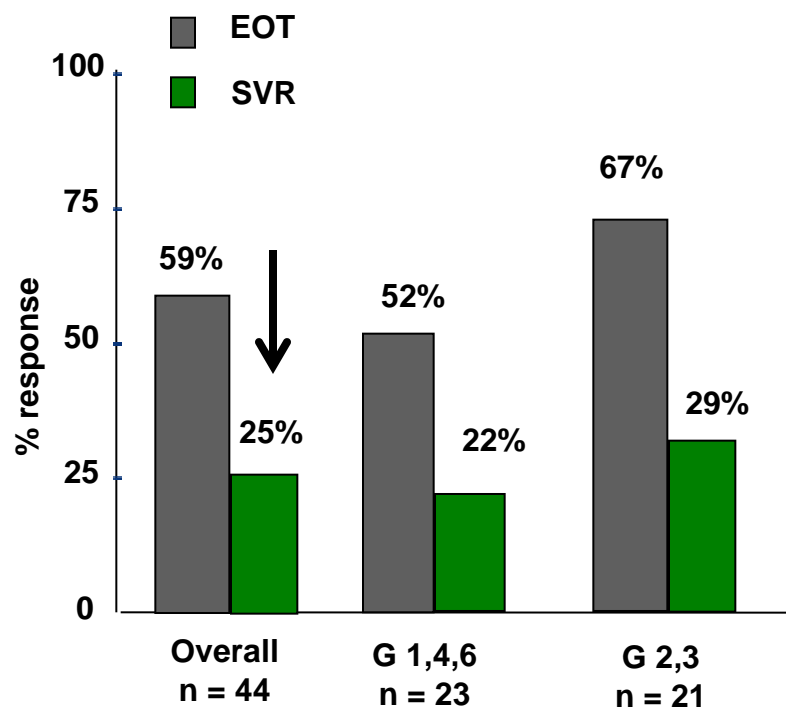
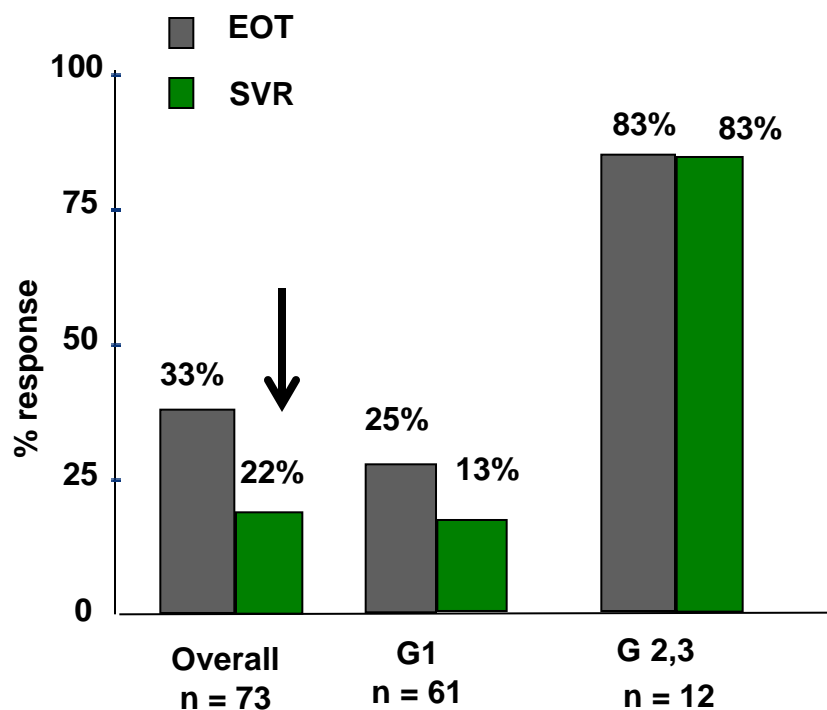
Xavier Forns, MD
Liver Unit , Hospital Clínic
IDIBAPS and CIBREHD
Barcelona



Treatment in the liver transplant setting

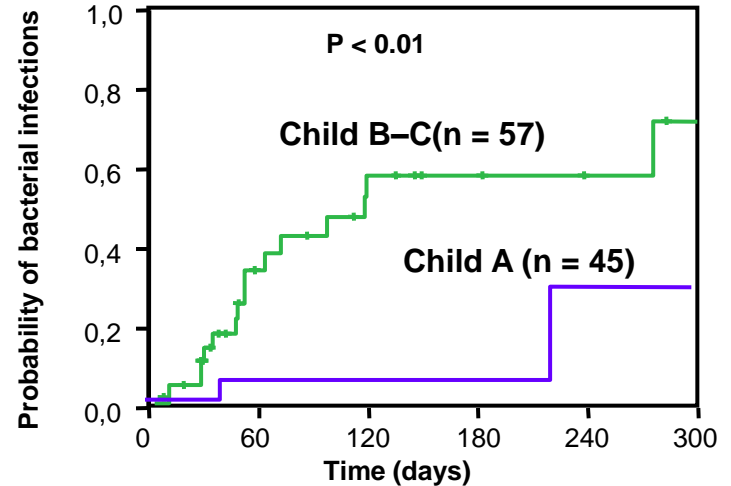
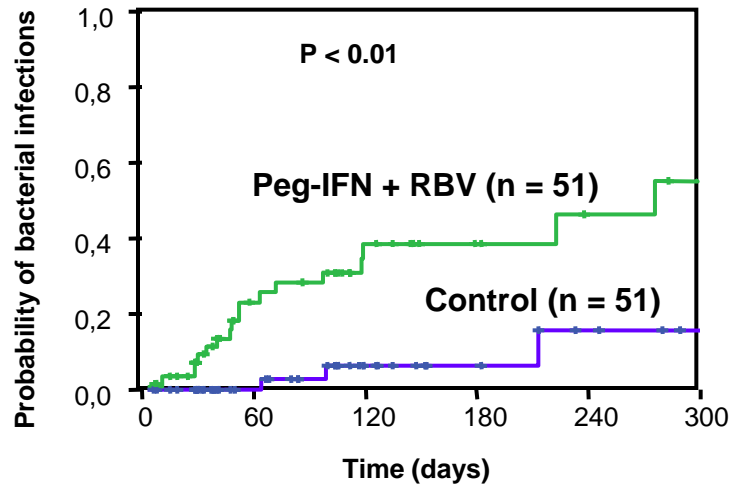
- Patients awaiting liver transplantation
- Liver transplant recipients with hepatitis C recurrence

Efficacy of Peg+RBV in patients awaiting LT



Safety of antiviral therapy in decompensated cirrhosis

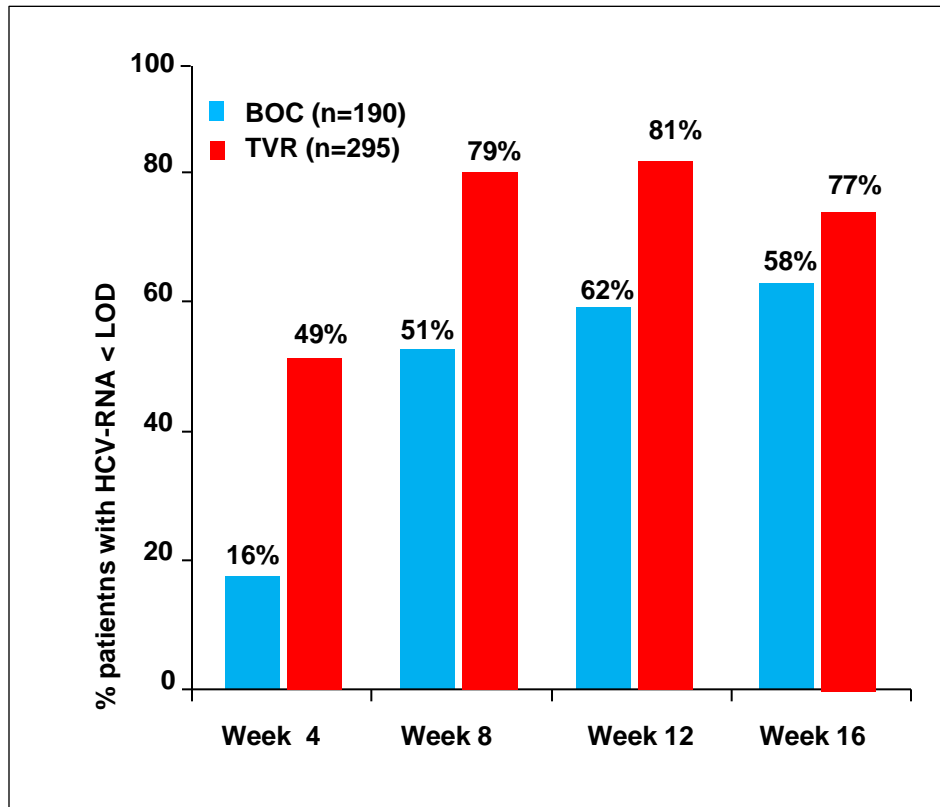
Risk of life-threatening side effects: bacterial infections (SBP, SB)



Triple therapy in cirrhotics: safety and efficacy

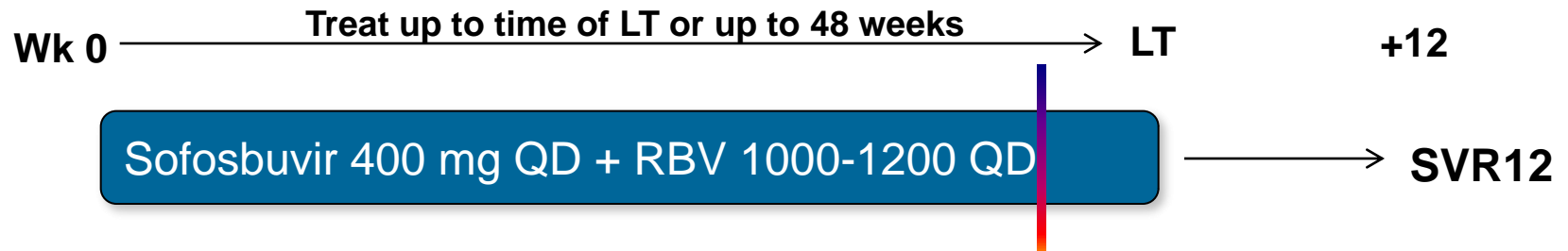
Increased on treatment virological response with PR + BOC/TPV

Cirrhotic patients (CUPIC)
relapsers/partial responders



Factor	OR
Platelets < 100.000/mm ³	3,11
Albumin < 3,5 g/dl	6,33

CONTAINMENT: Sofosbuvir + RBV Prior to Liver Transplant Phase 2 study

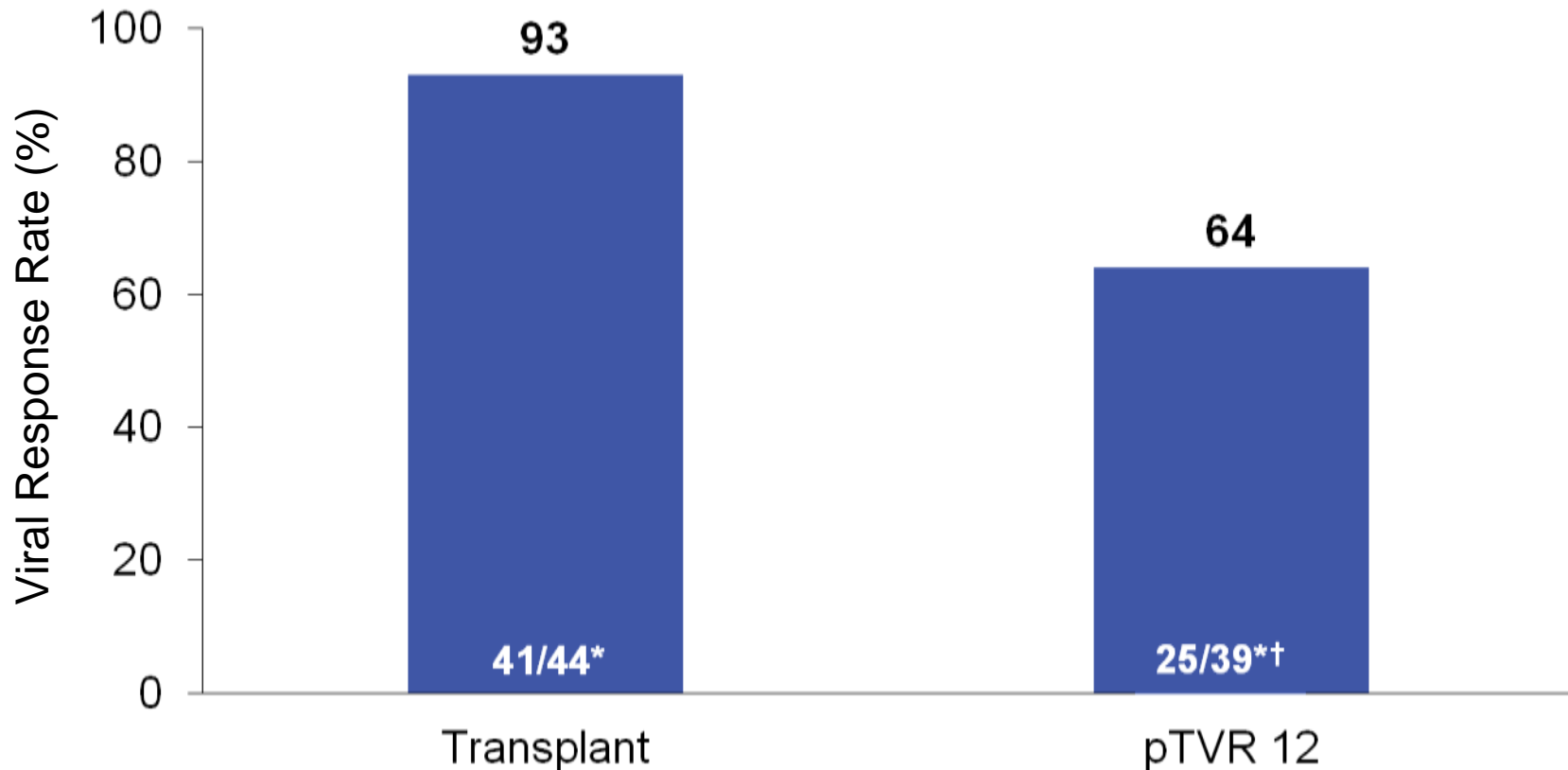


- ◆ 61 HCV Patients on LT list due to HCC
 - Expected transplant within 3-12 months
- ◆ Primary efficacy endpoint : SVR12 post-LT

Sofosbuvir + RBV Prior to Liver Transplant in patients with Child-Pugh A (B 7) and HCC

Baseline features (n=61)	
Age (mean)	59
Sex male (%)	80
Race (%)	
African-American	10
Hispanic	20
Genotype n (%)	
1a	39
1b	34
2	13
3	11
4	2
HCV-RNA IU/mL (log mean)	6.14
Previous treatment n(%)	75

Results: Post-Transplant Virologic Response

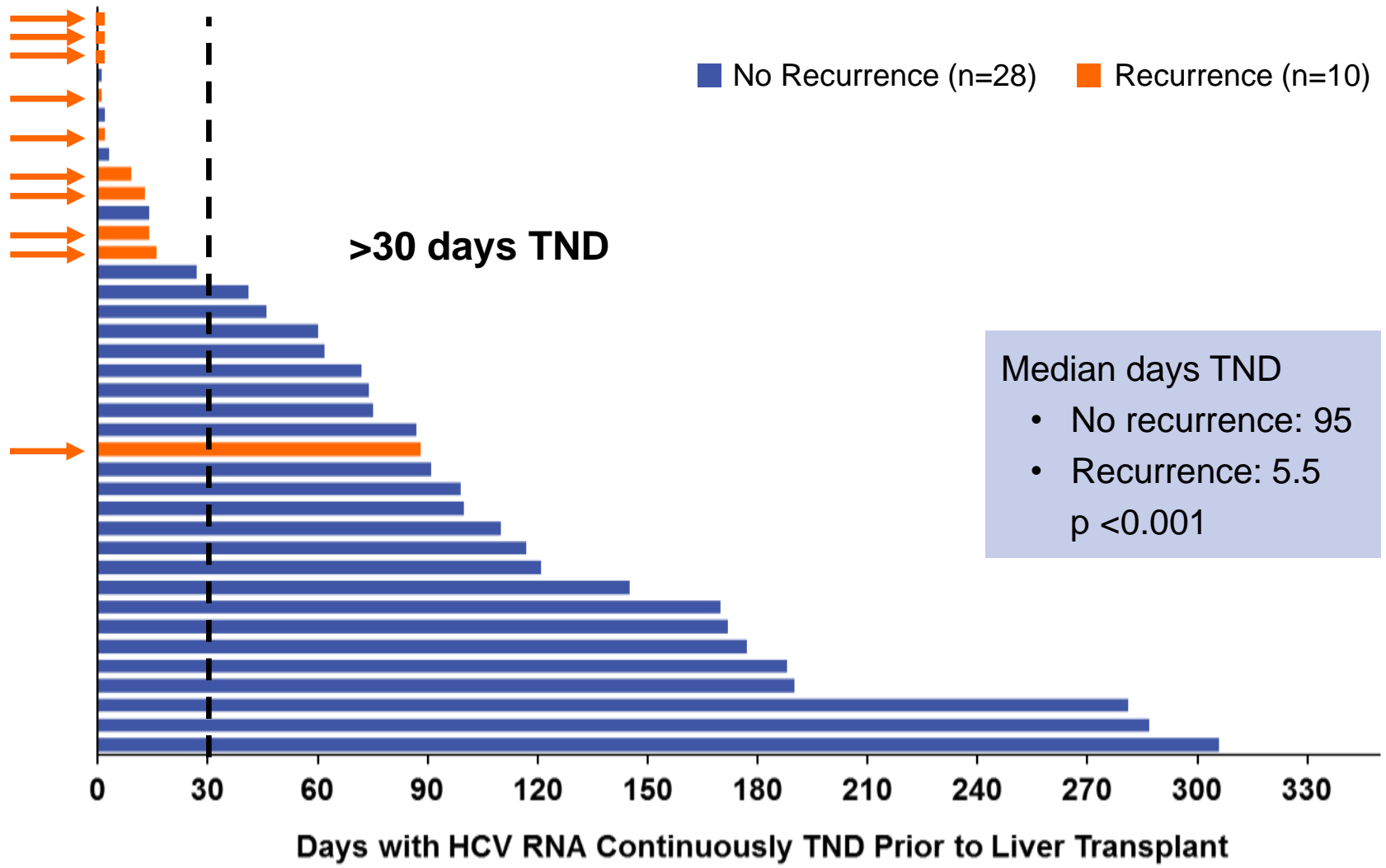


*3 subjects were >LLOQ at transplant.

†1 subject has not reached pTVR12, 1 subject LTFU at Week 8 post transplant.

DAA and prevention of hepatitis C recurrence

Days Continuously TND Prior to Transplant: No Recurrence vs Recurrence in GT 1-4



HCV patients in the waiting list for LT

Compensated cirrhosis
(Child Pugh ≤ 7 , MELD < 18)

Decompensated cirrhosis

Genotypes 2, 3

Genotype 1, 4

Incoming therapies 2014-2015 (consider clinical trials with DAA)*

Sofosbuvir+RBV (PEG-IFN)
ABT-450/r+ABT-267+ABT-333+RBV
Asunaprevir+Daclatasvir
PEG-IFN+Simeprevir+RBV

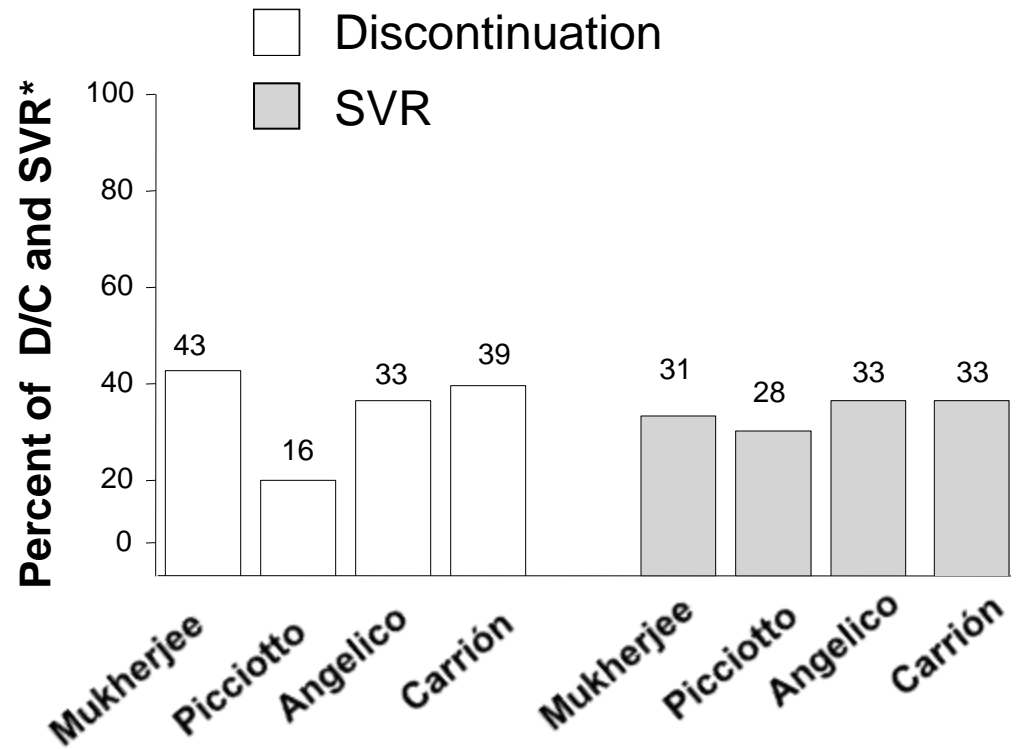
a) Sofosbuvir+RBV (off-label)
b) Compassionate use programs:
Sofosbuvir/Ledipasvir (RBV)
Sofosbuvir/Simeprevir (RBV)
Sofosbuvir/Daclatasvir (RBV)

Sofosbuvir+RBV
(consider PEG-IFN in G3)

Treatment in the liver transplant setting

- Patients awaiting liver transplantation
- Liver transplant recipients with hepatitis C recurrence

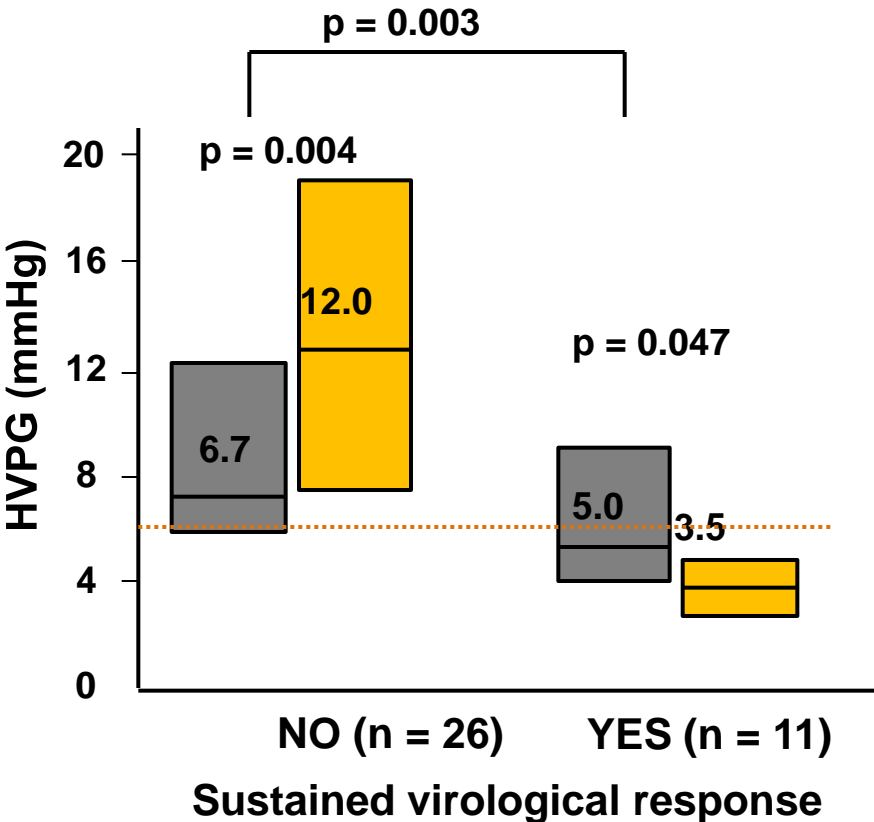
Current efficacy with SOC: 30% in G1 (ITT)



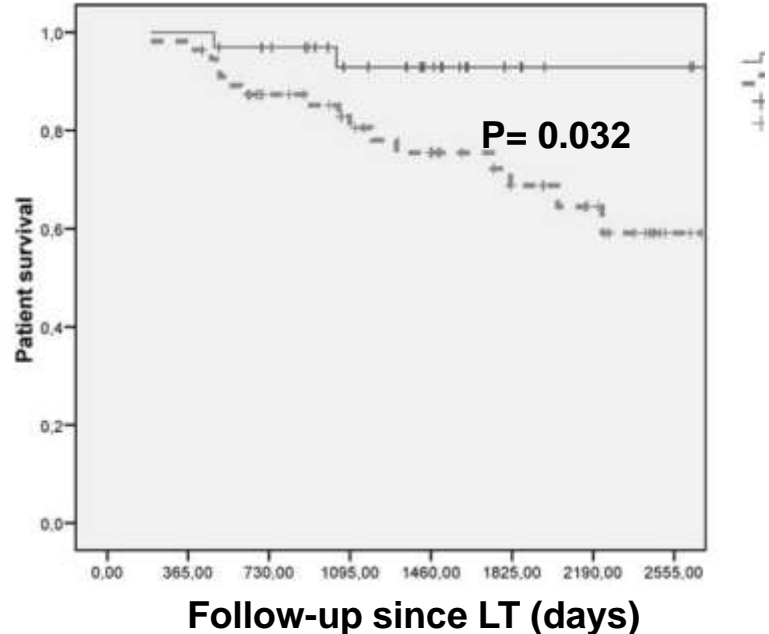
Mukherjee et al. Transpl Proc, 2003; Picciotto et al. J Hepatol, 2007; Angelico et al. J Hepatol, 2007; Carrión et al. Gastroenterology, 2007.

Outcomes and response to antiviral therapy after LT

Effect of SVR on disease progression



Patient survival in SVR (n = 33) vs NR (n = 56)



Carrion JA, et al. Gastroenterology 2007;

Berenguer M, et al. Am J Transpl. 2008

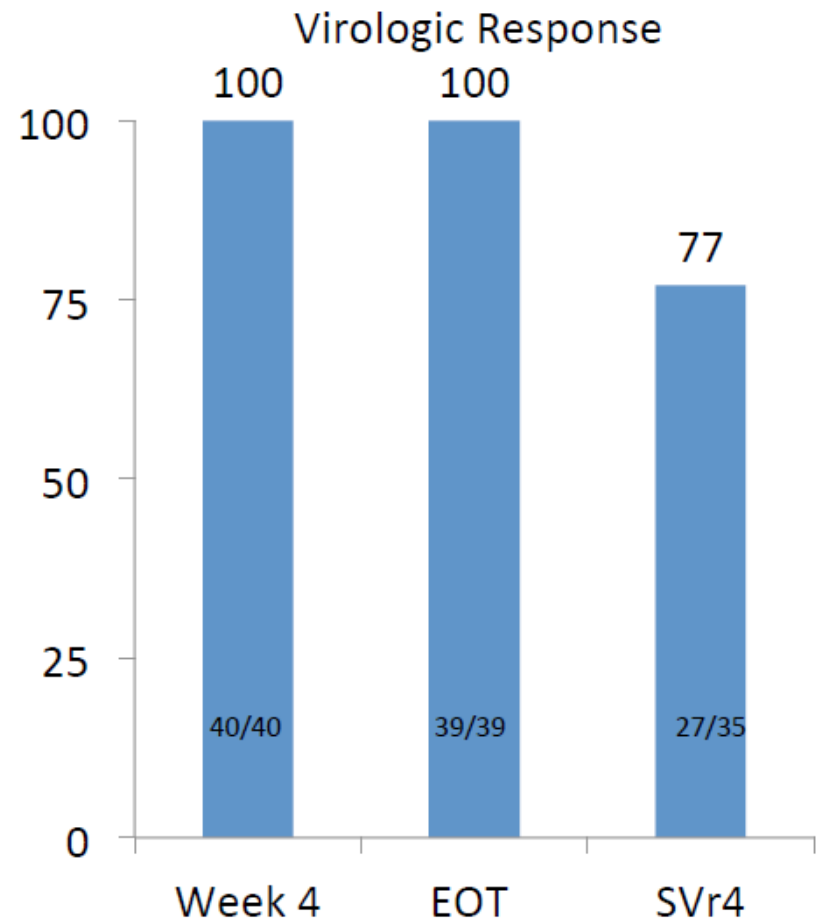
Telaprevir or Boceprevir plus PegIFN/RBV for recurrent HCV after liver transplantation

Study Cohort	GT 1 Patients	Drug Regimen with PEG/RBV	Virologic Response	Safety
Canadian Multicenter Faisal N et al	N=76	Telaprevir, n=35 Boceprevir, n=41	RVR: 67% (n=76) Wk 12: 84% (n=76) SVR ₁₂ : 58.3% (n=36)	Early DC, n=23 SAE, n=19 Anemia < 8 g/dL, EPO, 43%
European Multicenter Coilly A et al	N=79	Telaprevir, n=44 Boceprevir, n=35 (±lead-in)	EOT: 50.6% (n=79) SVR ₁₂ : 48.6% (n=79)	Early DC, n=44 Anemia, 95% Transfusion, 49% Death, n=6
United States Multicenter REFRESH Study Brown K et al	N=46	Telaprevir BID (no lead-in)	RVR: 53% (n=43) Wk 1:2 60% (n=30)	Early DC, n=6 SAE, n=7 Anemia common Renal failure, n=6

Faisal N et al. Abstract 63; Coilly A et al. Abstract 216; Brown KA et al. Abstract 3.

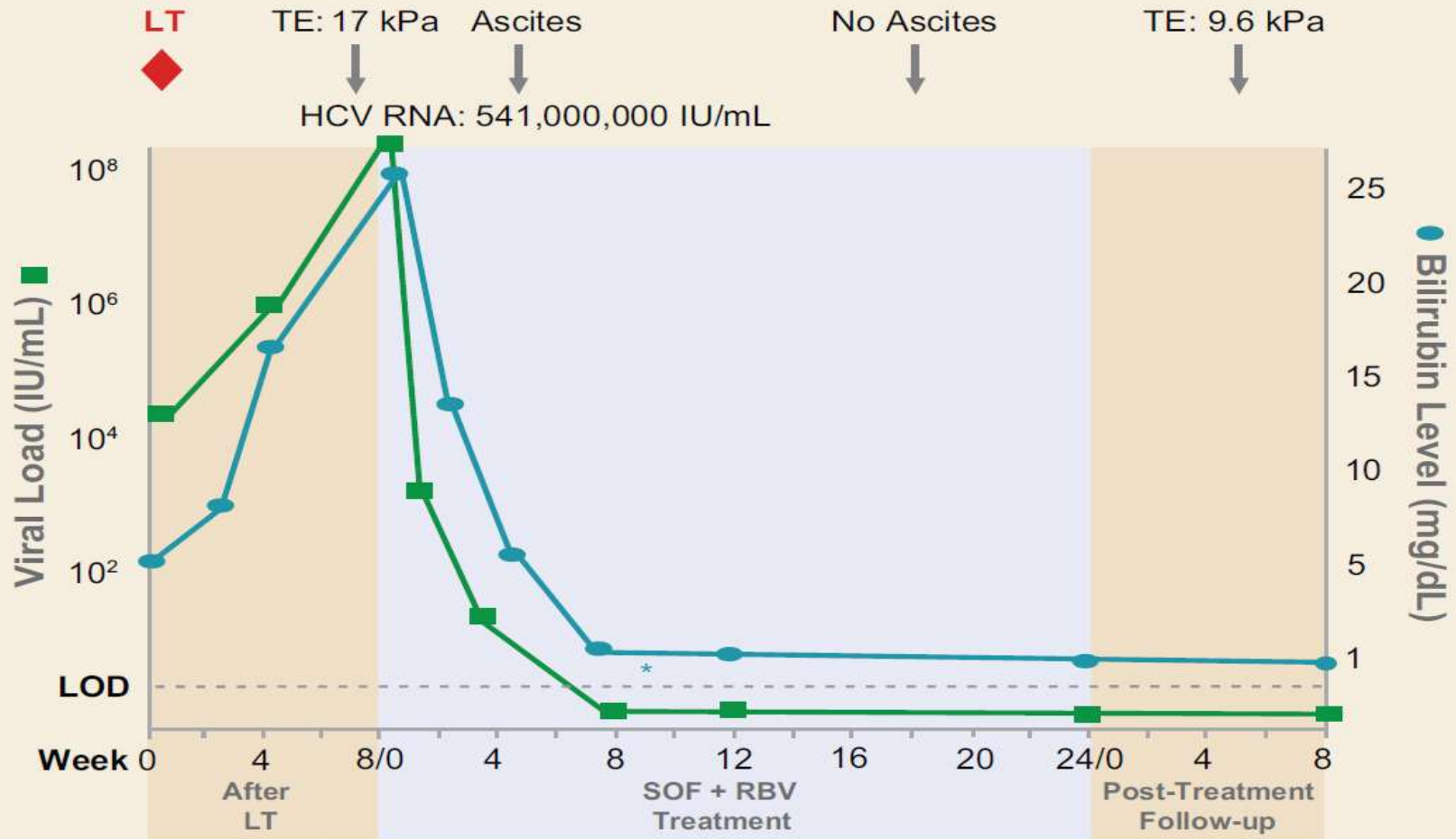
Sofosbuvir and Ribavirin for Recurrent Hepatitis C Infection After Liver Transplantation

- 40 patients with recurrent HCV \geq 6 months post- transplant
 - MELD \leq 17; CPT \leq 7
 - Cirrhosis, n=16
 - Genotype 1, n=33
 - Years since transplant, 4.3
- SOF 400 mg QD + RBV x 24 weeks
 - Relapse in 9 patients (22.5%)
- Discontinuation due to AEs, n=2
 - Anemia, n=8 (20%)



Clinical, Laboratory, and Virologic Outcomes in a Representative Patient

Fibrosing Cholestatic Hepatitis Diagnosed 2 Months After LT



*Bilirubin normalized at Week 9. TE, transient elastography.

Patients with HCV recurrence after LT

Mild progression of recurrence at one year:
Liver Stiffness <8.7 Kpa
(* no need for liver biopsy or HVPG)

Severe progression of recurrence at one year:
Liver Stiffness ≥ 8.7 KPa
F ≥ 2 liver biopsy
HVPG ≥ 6 mmHg

Follow up /
Individualize therapy

Peg-IFN + RBV
(TVP/BOC in G1 patients only)

*Incoming therapies 2014-2015 (*consider clinical trials with DAAs)*

Compassionate use programs
Sofosbuvir+ RBV (PEG-IFN)
Sofosbuvir+Ledipasvir (RBV)*
ABT-450/r+ABT-267+ABT-333+RBV*
Sofosbuvir+Simeprevir (RBV)
Simeprevir+Daclatasvir (RBV)*

Conclusions
