

Hépatites virales B et C

Actualités thérapeutiques 2011

Isabelle FOUCHARD-HUBERT
Pôle de référence Hépatites
CHU Angers

Quantification Ag HBs (Liaw, 2011)

Nouvel outil ?

Quantification Ag HBs (Liaw, 2011)

- Nécessité de standardisation des techniques de mesure (pas à la nomenclature)
- Taux d'AgHBs = reflet de l'ADN du virus B super enroulé, reflet de la charge virale B
- Ce taux pourrait être utile pour classer les patients (porteurs inactifs ++ pour différencier des mutants avec réactivation, immunotolérants)

Quantification Ag HBs pendant le traitement IFN

- Diminution plus importante pour les patients traités par IFN et ayant une séroconversion e (Janssen, 1994)
- Pas encore de consensus pour prédiction de la réponse
 - (- 0,5 log à S12 et -1 log à S24) VPP de 89% de réponse (Moucari)
 - Diminution d'au moins 25% en cours de traitement

Quantification Ag HBs pendant le traitement IFN

- Facteur prédictifs de non réponse sous IFN ? Pas encore de consensus
 - Pas de diminution à S12
 - Règle d'arrêt à S12 : combinaison du taux Ag HBs et baisse de l'ADN < 2 log à S12 (Rijckborst 2010)

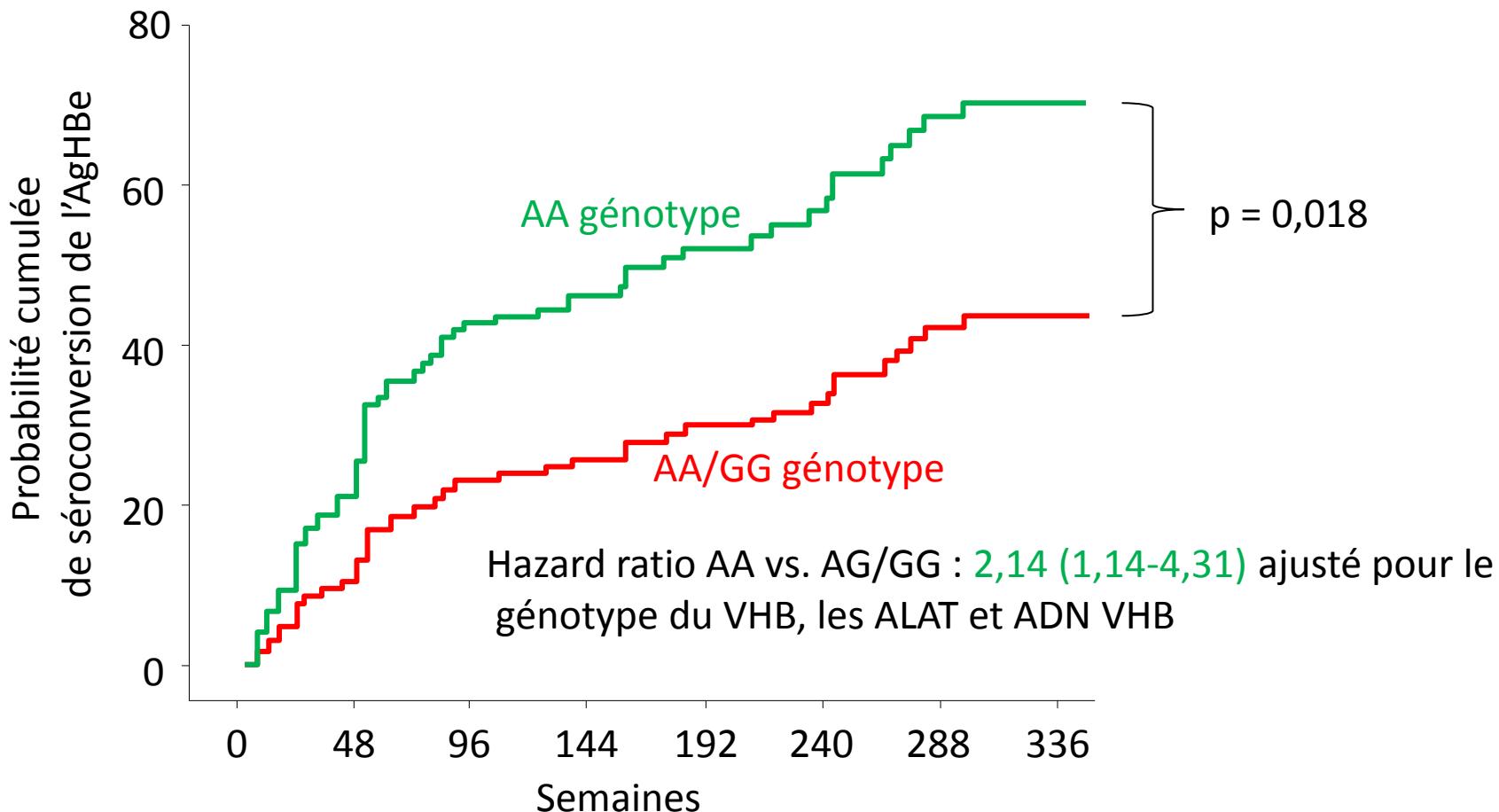
Quantification Ag HBs pendant le traitement par Analogues

- Diminution du taux d'Ag HBs facteur prédictif
 - de la perte de l'Ag HB e ?
 - de la perte de l'Ag HBs (diminution du taux d'Ag HBs pendant la première année, Ag HBe+)
 - Pourrait peut être aider à sélectionner les patients qui pourraient stopper le traitement

IL 28 B

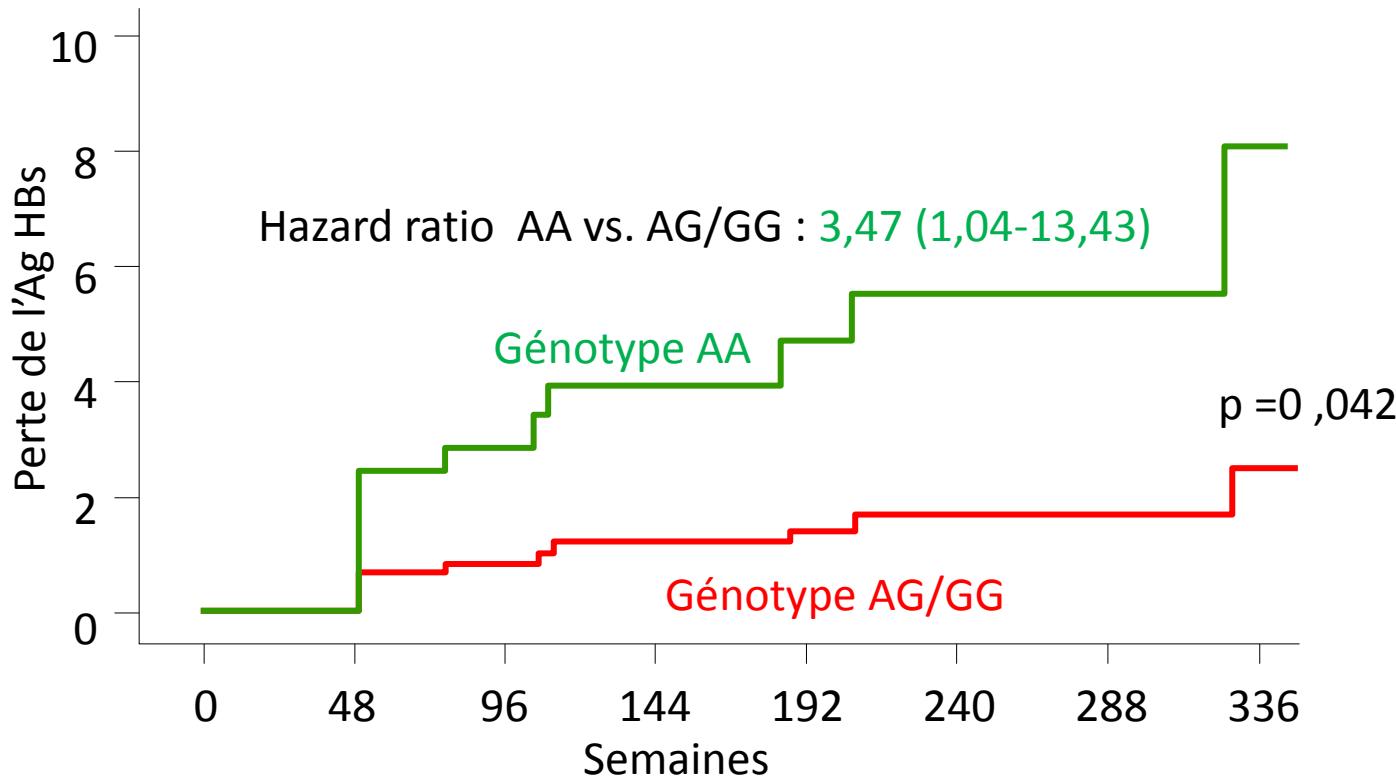
Impact du polymorphisme de l'IL28B dans le traitement par PEG-IFN du VHB (173 patients)

- Le génotype IL28B est indépendamment associé à la séroconversion HBe lors du suivi



Impact du polymorphisme de l'IL28B dans le traitement par PEG-IFN du VHB

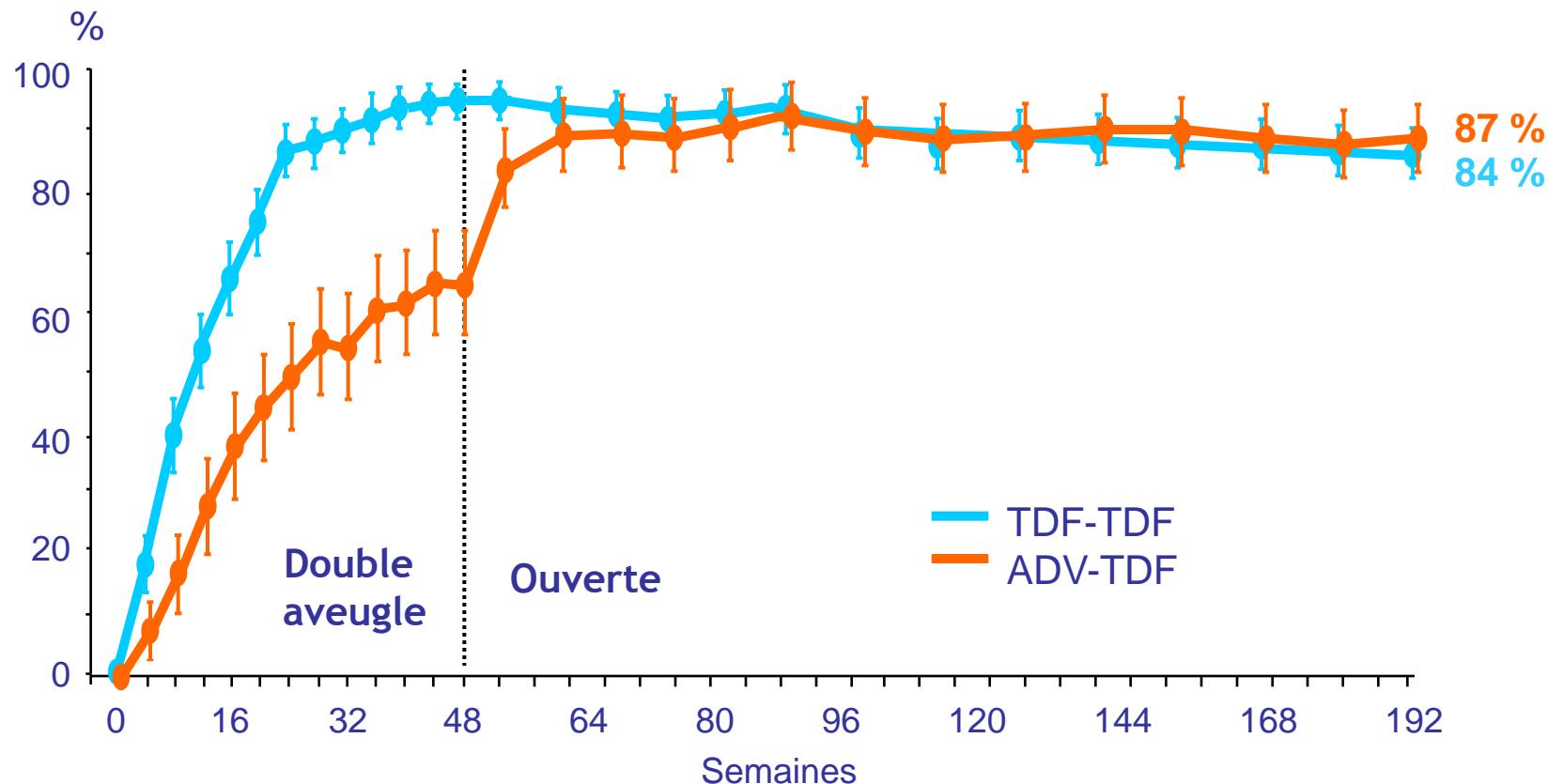
- Le génotype IL28B (rs12980275) AA est indépendamment associé à la clairance de l'AgHBs lors du suivi : observation chez 18 (9 %) patients après un suivi de 173 semaines



→ Le polymorphisme de l'IL28B est indépendamment associé à la séroconversion HBe ou HBs en fin de traitement ou en fin de suivi

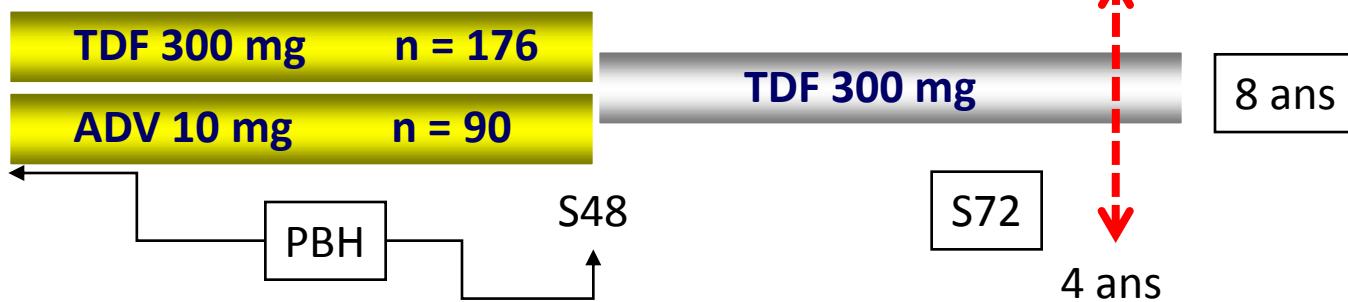
Efficacité et tolérance du ténofovir chez les patients AgHBe- : résultats à 4 ans (Etude 102) (375 patients)

Pourcentage de malades ayant un ADN VHB < 400 copies/ml (ITT)

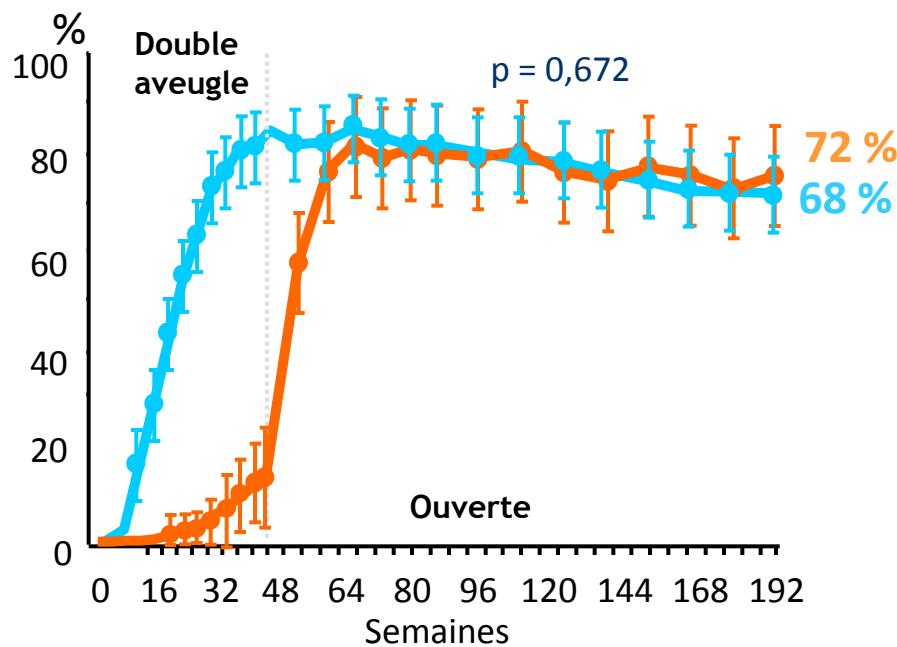


Efficacité du tenofovir après 4 ans

chez les patients AgHBe+ (Etude 103)



Pourcentage de patients indéetectables
(ADN VHB < 400 cp/ml) en ITT

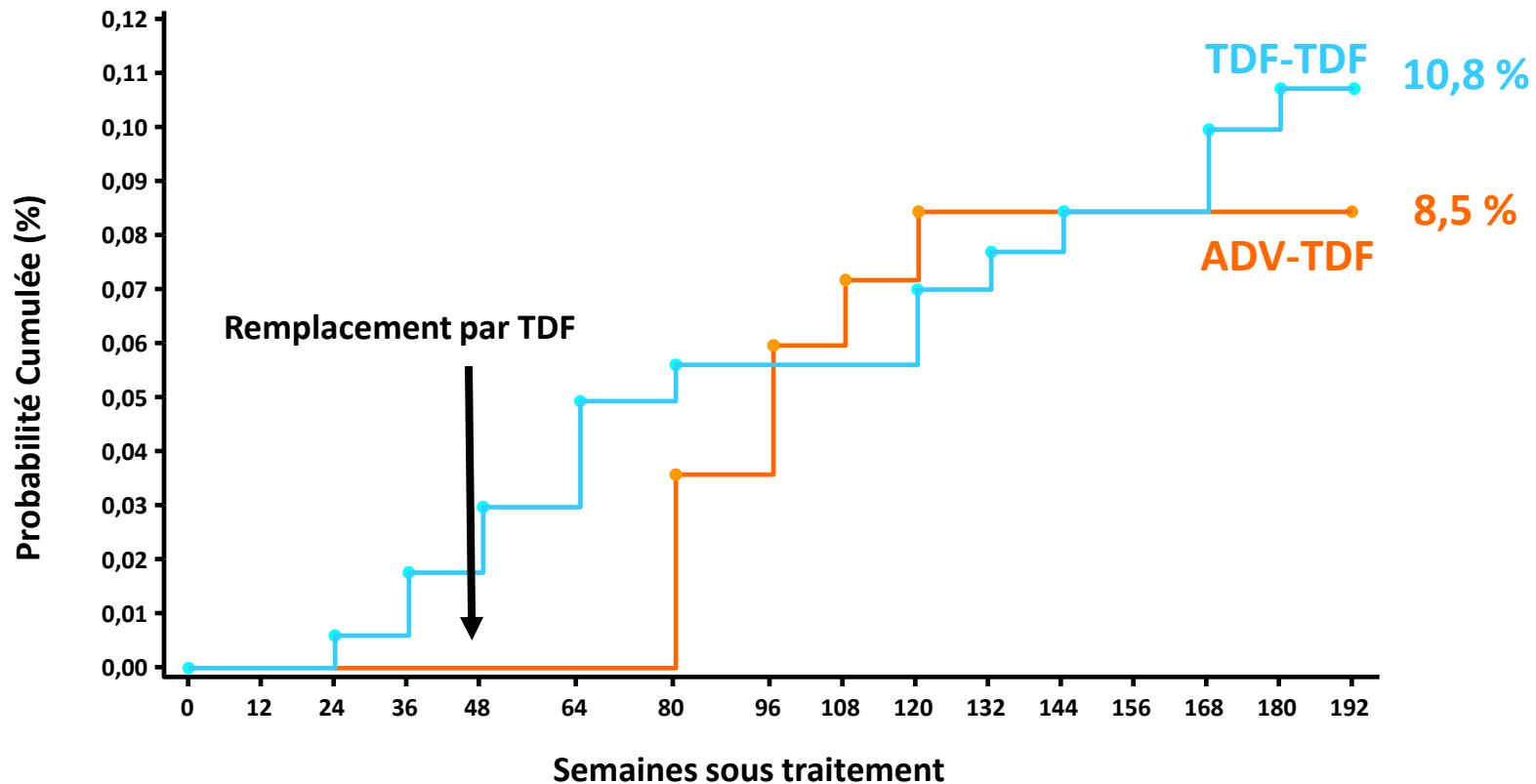


21/06/2011

AASLD 2010 – Heathcote E.J., Canada, Abstract 477 actualisé

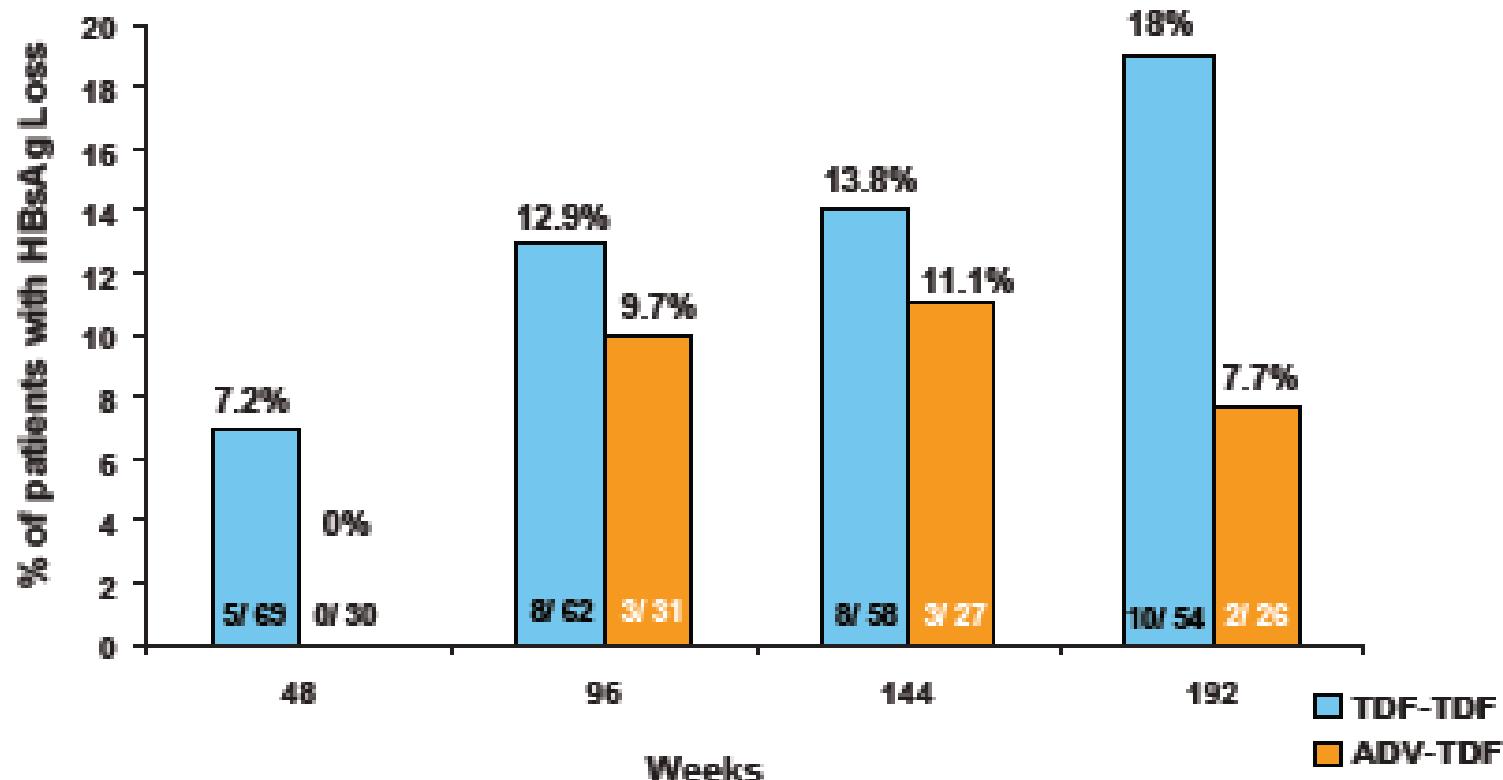
Efficacité du ténofovir après 4 ans chez les patients AgHBe+ (Etude 103)

Probabilité cumulative de perte de l'AgHBs

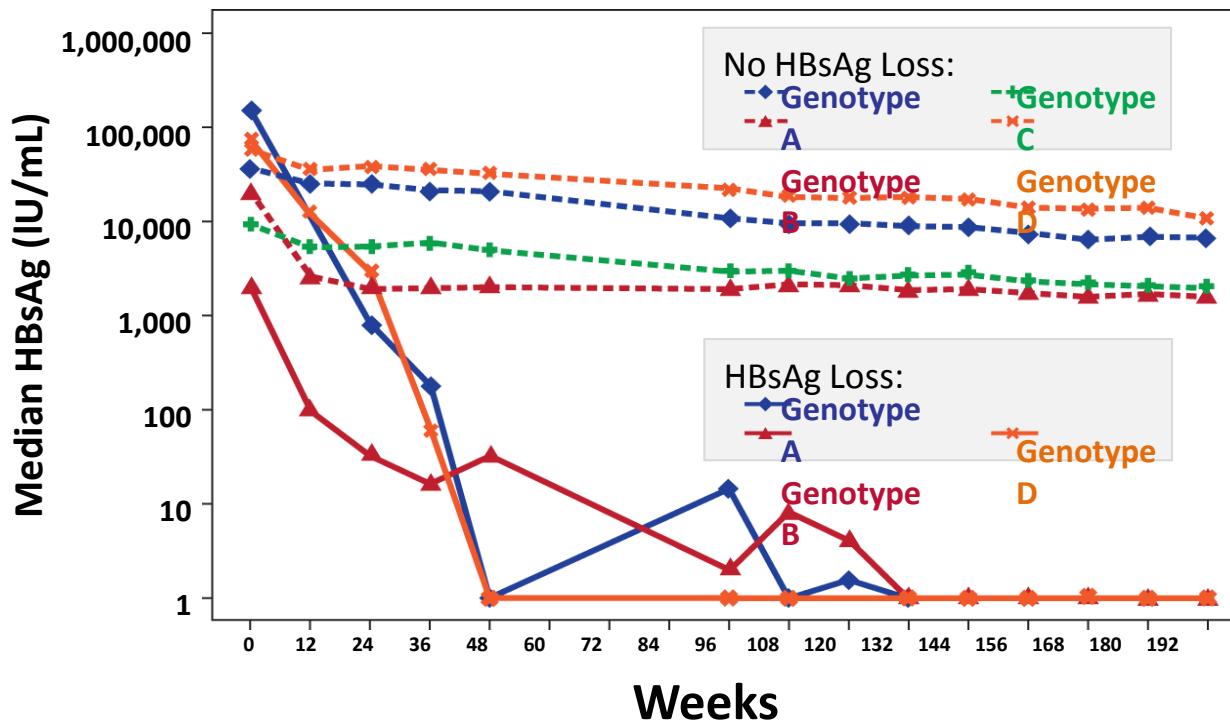


Efficacité du ténofovir après 4 ans chez les patients AgHBe+ (Etude 103)

Perte Ag HBs chez les patients ayant fait une séroconversion HBe



Facteurs associés à la perte de l'Ag HBs sous TDF



Cinétique de
Décroissance
Titre Ag HBs
Selon génotype VHB

Analyse Multivariée

Characteristic	Odds Ratio	95% CI for OR	P-value
HBeAg Loss in first 24 Weeks	13.460	(2.159, 83.927)	0.0054
Log ₁₀ Slope of HBsAg: Baseline to Week 12	12.440	(1.888, 81.961)	0.0088
Years from Diagnosis of HBV: ≤4 vs. 5+	6.944	(1.119, 43.478)	0.0375

* Multivariate analysis of Genotypes A to D gave similar results

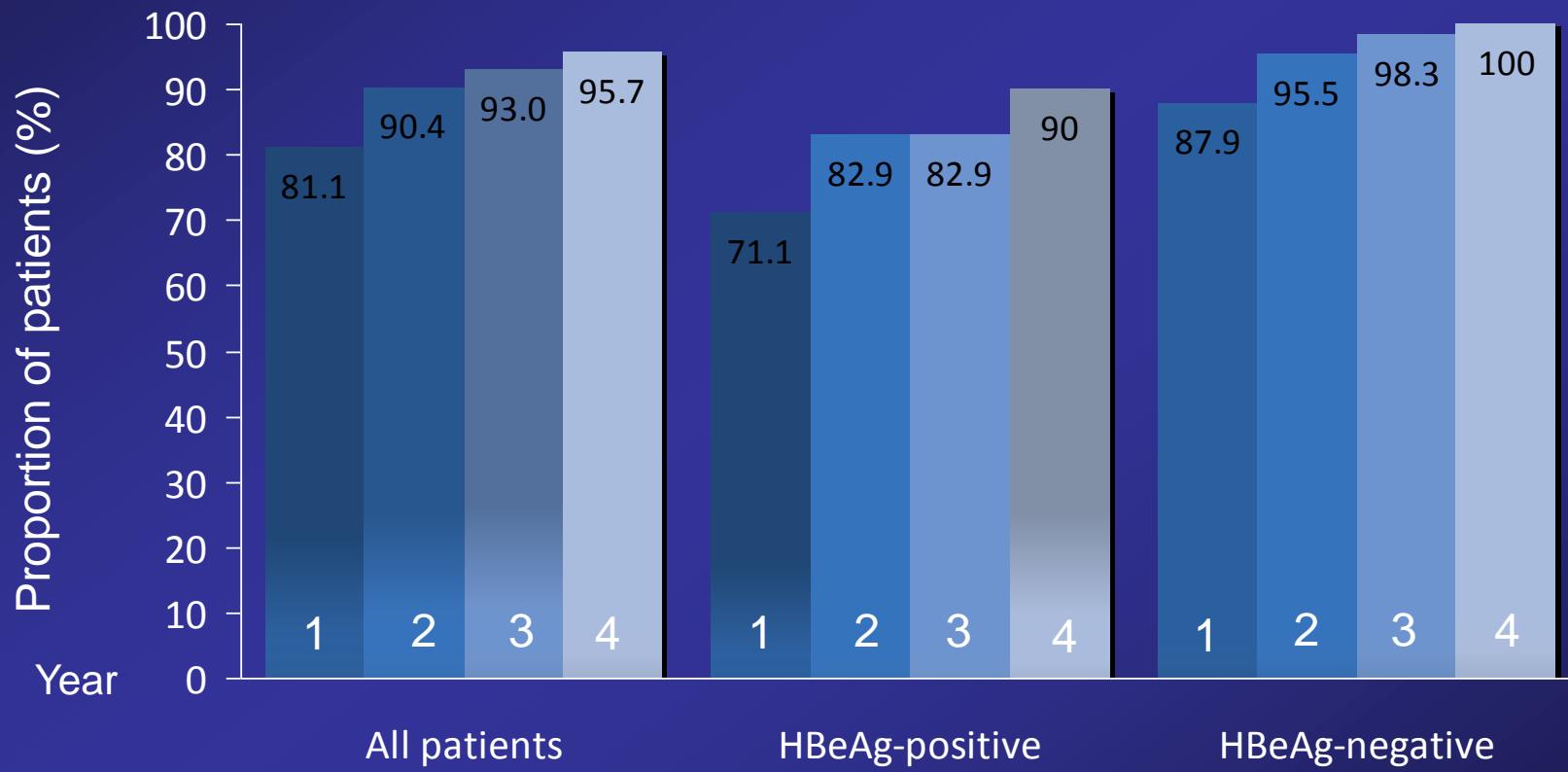
Entecavir : résultats à 4 ans

Wai-Kay Seto, Ching-Lung Lai, James Fung, Danny Ka-Ho Wong, John Yuen, Ivan Fan-Ngai Hung, Man-Fung Yuen

Department of Medicine, The University of Hong Kong, Queen Mary Hospital, Hong Kong SAR

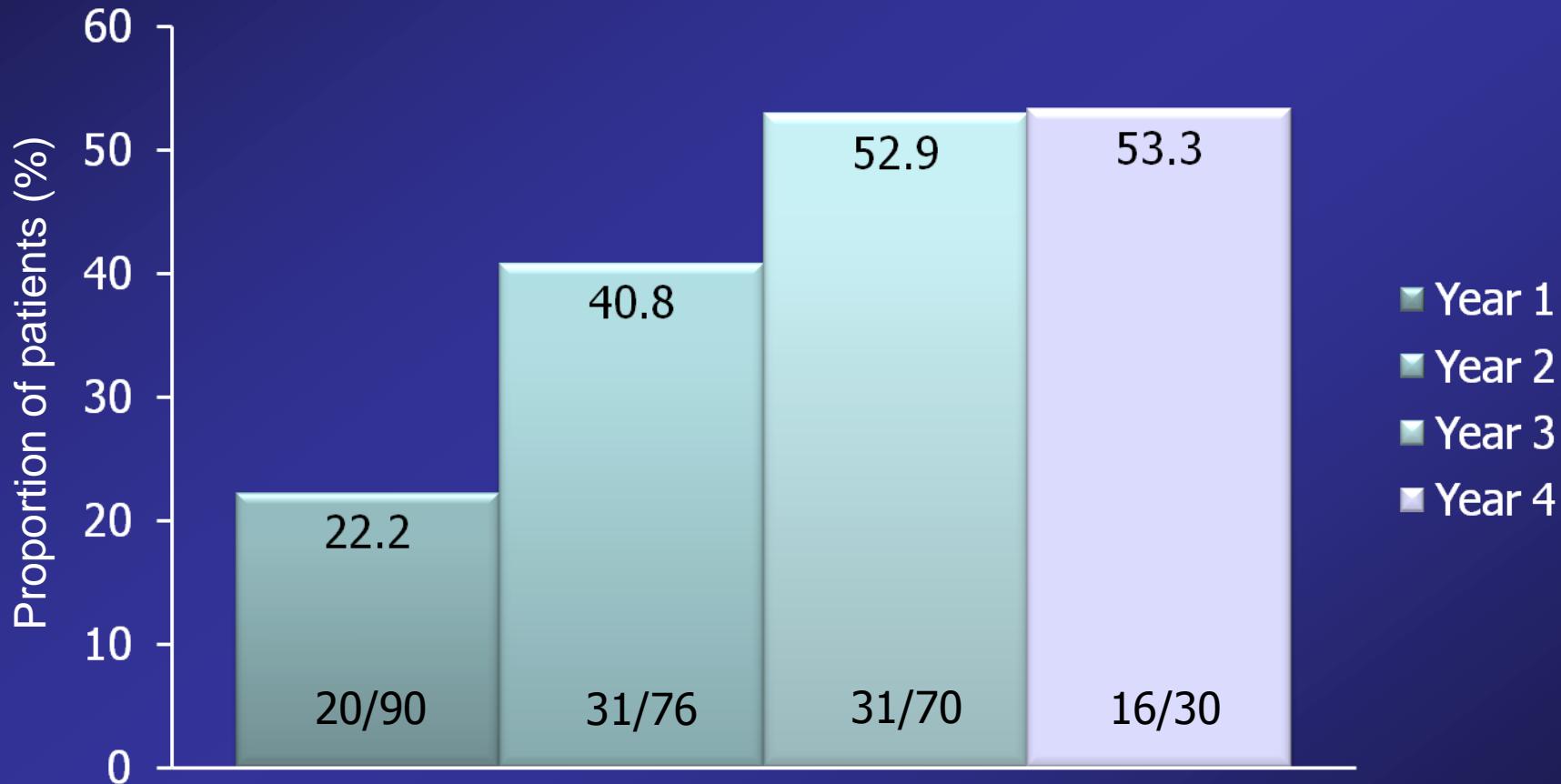
HBV DNA undetectability rate through Year 4 (<12 IU/mL)

N/year² ■Year1 (n)=222 ■Year 2 (n)=188 ■Year 3 (n)=172 ■Year 4 (n)= 70



Median duration of follow-up: 36 (12–60.3) months

Cumulative HBeAg seroconversion rate through Year 4



4 years real-world ETV therapy: Summary of results

- One case of HBsAg-seroconversion
- Three cases of virologic breakthrough
 - One case of ETV resistance

Cumulative probability of developing ETV resistance was 0.6% at Year 4

Hépatite C

Recommandations AFEF

Avril 2011

Génotype non 1

- Pas de changement

Génotype 1

- Deux antiprotéases vont obtenir l'AMM
 - Télaprévir = Incivo®
 - Bocéprevir = Victrelis ®
- ATU en France pour cirrhotiques non répondeurs partiels ou rechuteurs génotype 1
 - Télaprévir = 406 demandes acceptées
 - Bocéprevir = 328 demandes acceptées
 - Extension aux coinfestés VIH cirrhotiques ayant déjà été traités

Génotype 1 naïfs

Parameter	TELAPREVIR ^[1]	BOCEPREVIR ^[2]
PR lead-in?	Non	Oui : 4 sem
Peginterferon alfa formulation	2a	2b
PI dosing requirements	750mg (2cps)/ 8 H avec repas gras	800 mg (4gel)/ 8 H avec nourriture
Duration of PI triple therapy	12 sem suivi par 12-40 sem PR	24-44 sem après 4 sem PR lead-in
Qualification for shortened therapy (response guided)	eRVR	RVR (Wk 4 after addition of BOC; Wk 8 of total therapy)
Qualified for shortened therapy, %	58 (24 wks)	44 (28 wks)
SVR, %	69-75	63-66
Relapse, %	9	9
Adverse events more frequent in PI arms	Rash, anemia, pruritus, nausea	Anemia, dysgeusia

1. Jacobson IM, et al. AASLD 2010. Abstract 211. 2. Poordad F, et al. AASLD 2010. Abstract LB-4.

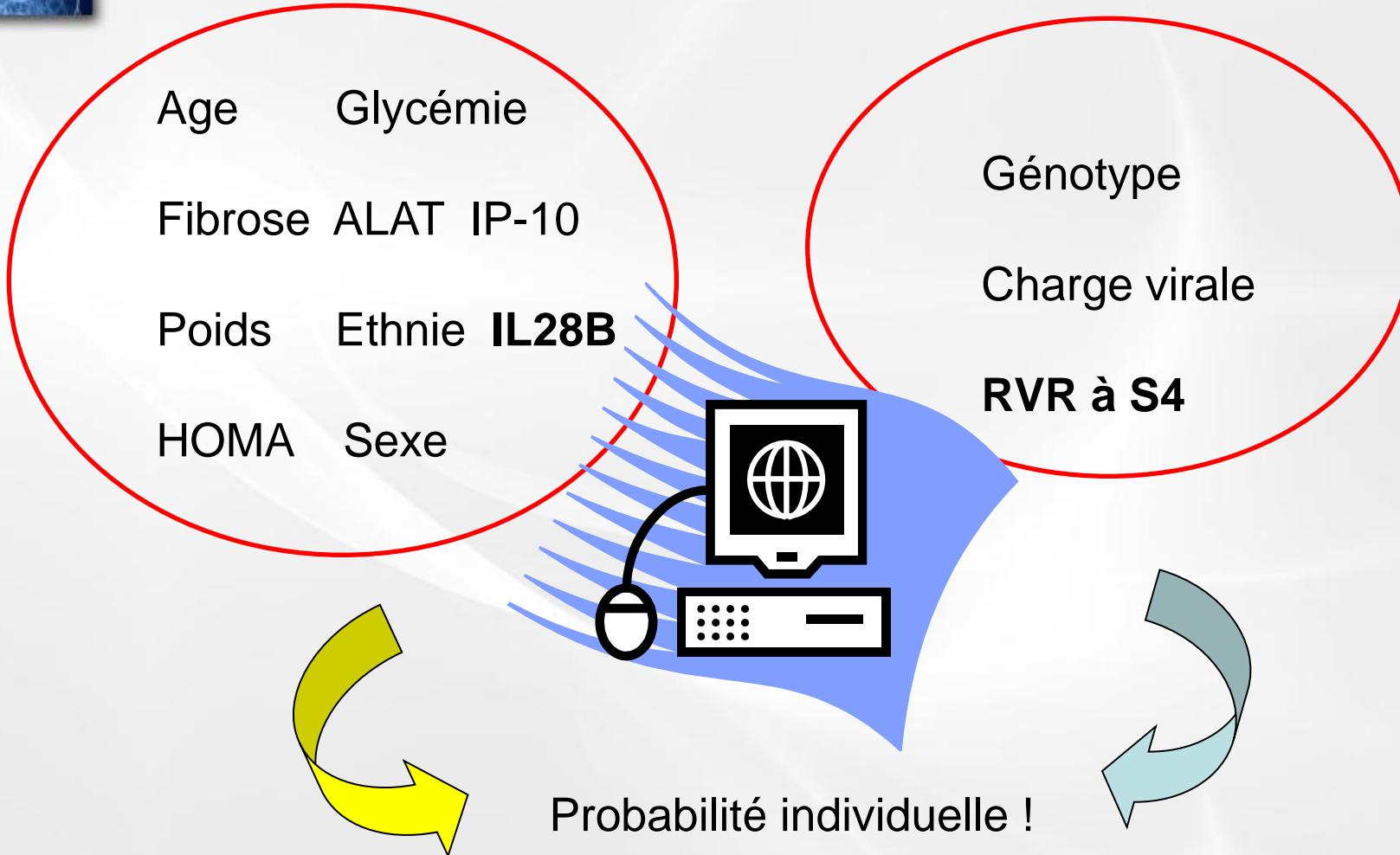
Interactions médicamenteuses

- Pas de pamplemousse
- www.Pharmacoclin.ch (document téléchargeable, centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance)

Facteurs de réponse à la bithérapie

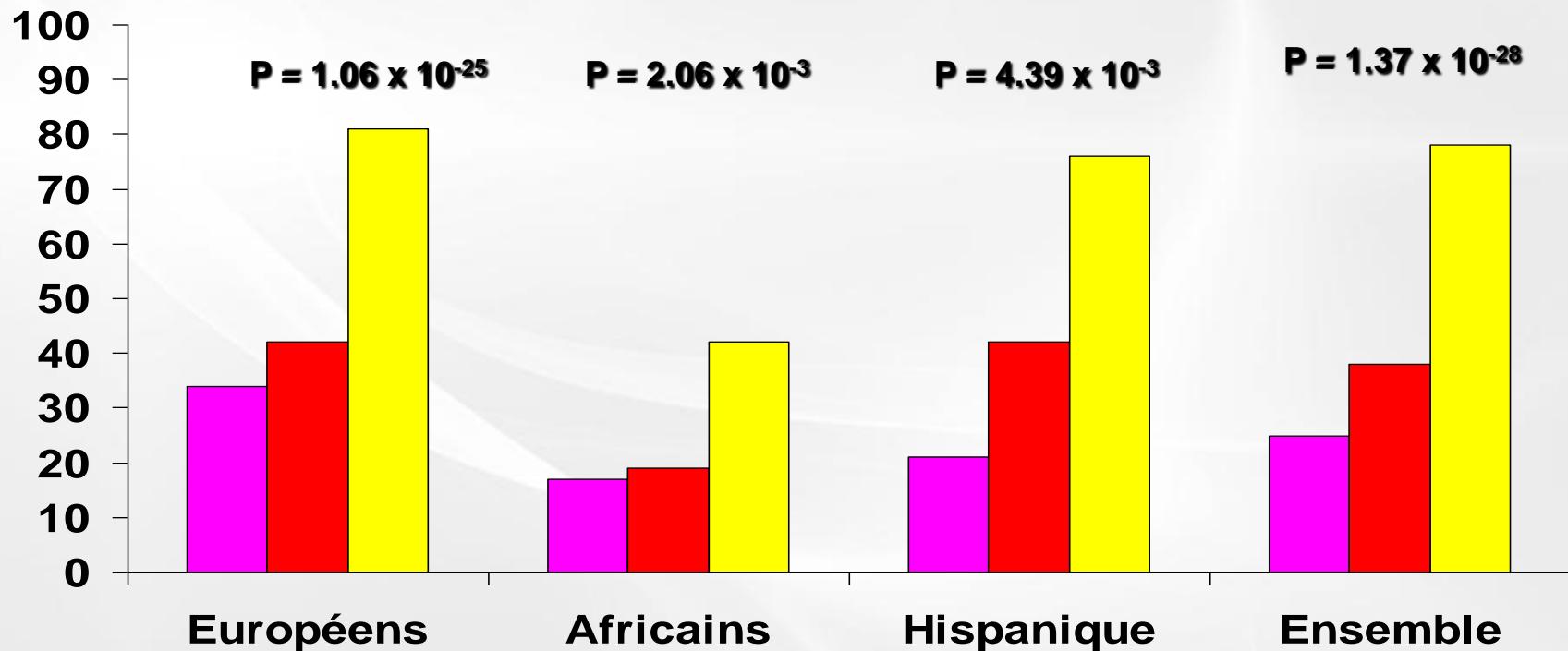


Prédiction individuelle de la réponse





Polymorphisme génétique de l'IL28B



Génotype
Effectif

T/T T/C C/C
102 : 433 : 336

T/T T/C C/C
70 : 91 : 30

T/T T/C C/C
14 : 35 : 26

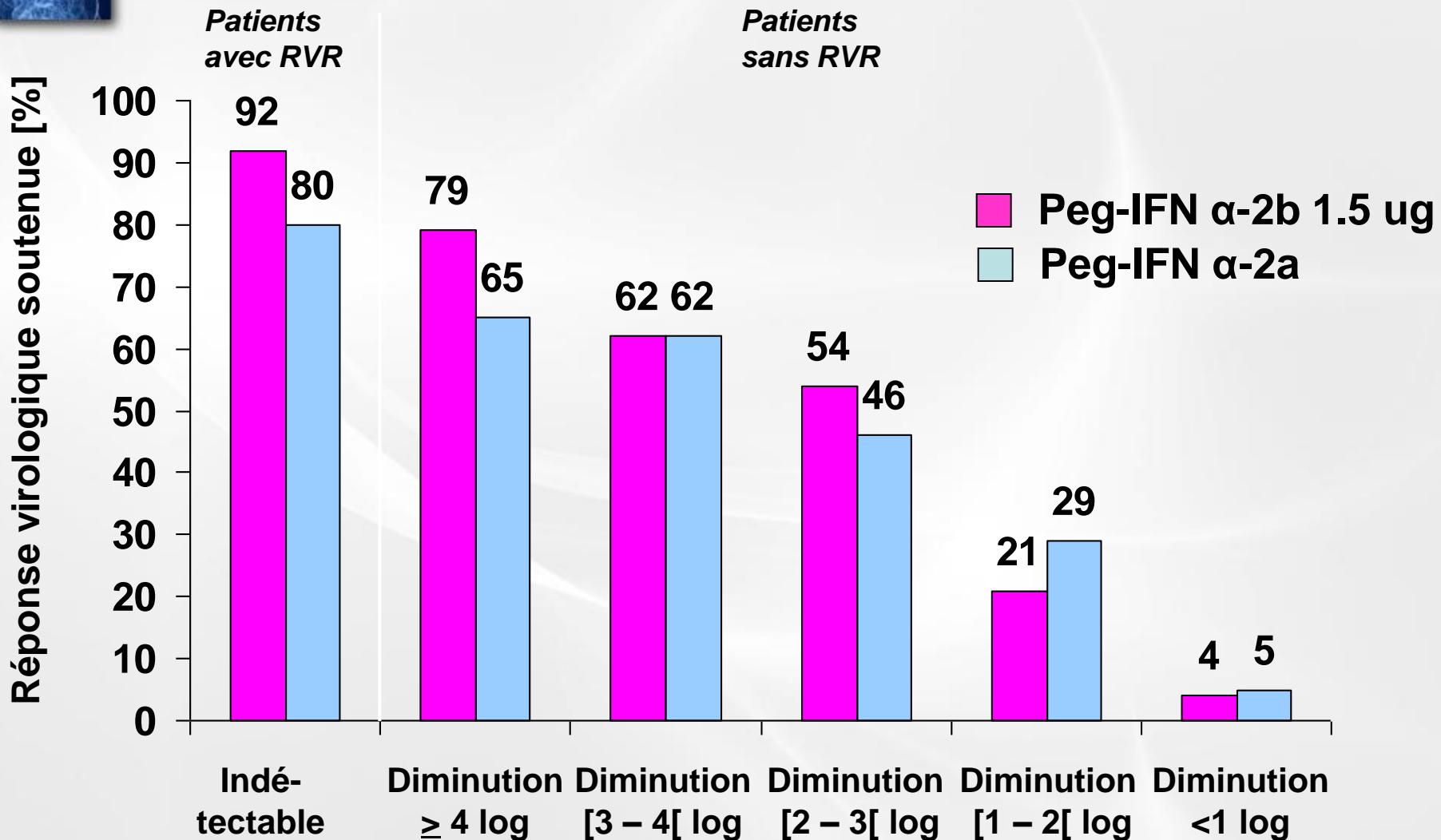
T/T T/C C/C
186 : 559 : 392



- IL 28 B : 30 % des patients génotype 1 sont génotype cc



Facteurs per-thérapeutiques : réponse à S4





- La réponse à S4 est le facteur prédictif le plus puissant (90% de RVS quelque soit le génotype, mais concerne 15% des malades au total)
- 30% des patients génotypes cc ont une réponse à S4 (RVR) contre 5% pour autres génotypes IL 28 B

Facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie

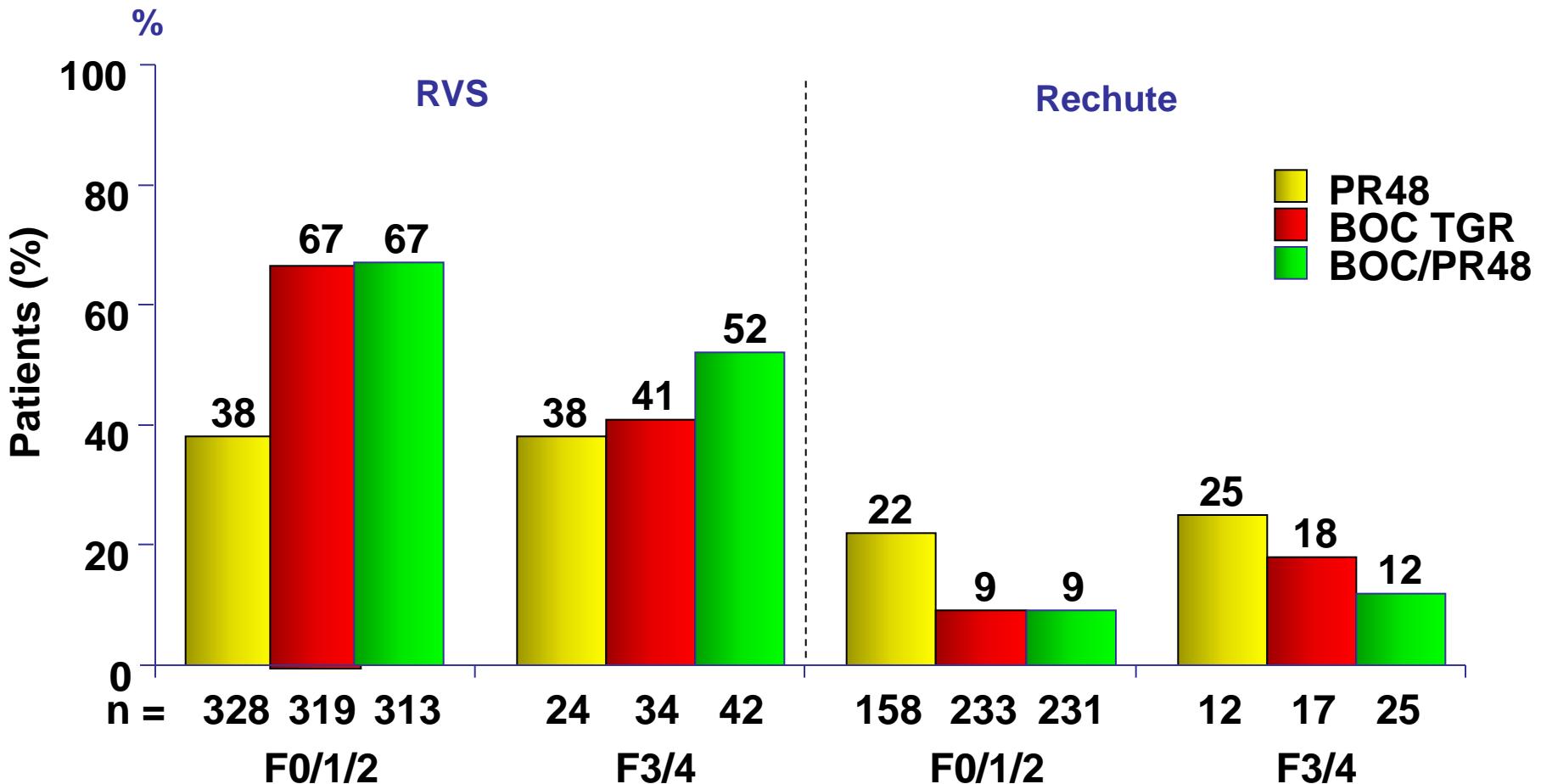
Les facteurs prédictifs sont les mêmes que pour la bithérapie, mais leur poids est plus faible

Taux de Réponse Virologique Soutenue (RVS) sous tri-thérapie vs bi-thérapie dans les études de phase III

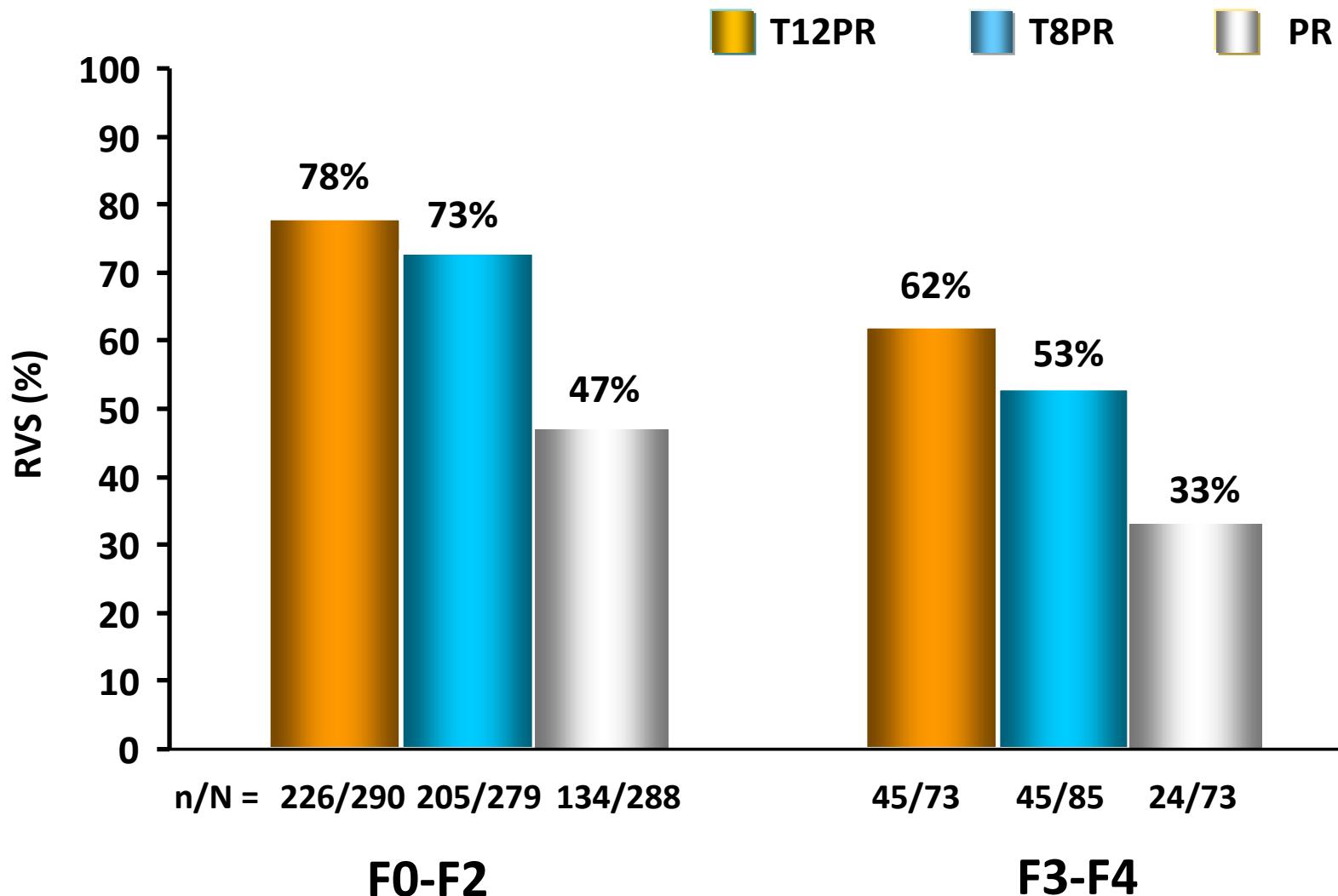
RVS	Naïfs		Rechuteurs / Non répondeurs	
IL28B allèles	ADVANCE	SPRINT-1	REALIZE	RESPOND-2
CC	89% vs 64%	80% vs 78%	79% vs 29%	79% vs 46%
CT / TT	72% vs 24%	66% vs 27%	60% vs 15%	73% vs 25%

Impact de la fibrose sévère

Patients naïfs (SPRINT-2, Bocéprévir)



RVS en fonction du stade de fibrose (Advance, Télaprévir)



- Le bénéfice de la trithérapie chez les malades IL28B CC parait modeste (26% pour Télaprévir) ou absent (Bocéprévir)
- Même en cas de facteurs de mauvaise réponse, les pourcentage de SVR sont de 50 à 60%
 - soit un gain de 30% globalement
 - voire de 40 à 50% pour génotype ct ou tt

Recommandations expert AFEF

avril 2011

- Patients génotype 1 ayant une fibrose F < F3
- Faire génotype interleukine 28 B (non à la nomenclature)
- Si génotype cc
 - Traitement par bithérapie
 - Evaluation à S4
 - Si PCR indétectable à S4 = tt standard 44 semaines (pas de données pour un tt de 24 semaines)
 - Si PCR détectable à S4 = trithérapie (en sachant qu'on traite les patients au moins 4 semaines de plus)

Recommandations expert AFEF

avril 2011

- Patients génotype 1 avec fibrose F>3 et/ou génotype IL 28B ct ou tt
- Traitement en trithérapie
 - En cas de fibrose sévère ou F4 : recommandations de traitement de 48 semaines
 - Pour F1-F2 et réponse virologique à 4 sem de trithérapie et maintenue
 - Traitement de 24 sem (télaprévir) ou de 28 sem (Bocéprévir)

Recommandations expert AFEF

avril 2011

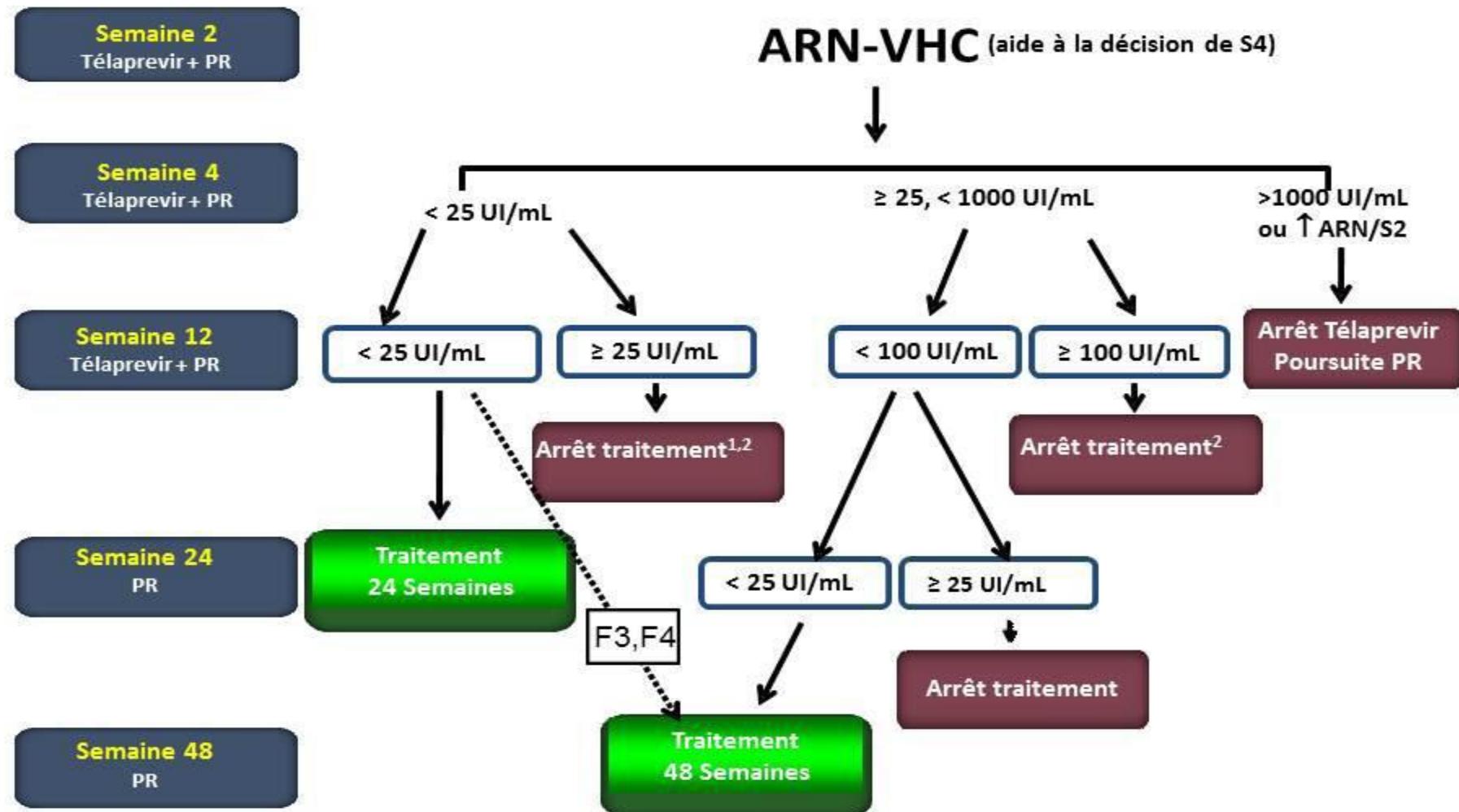
- Surveillance de la charge virale C
 - Technique PCR temps réel (seuil < 15 ou 25 UI)
 - À S2 de la trithérapie
 - A répéter tant que la charge virale C est détectable
 - À S16 pour le télaprévir (soit à 4 semaines de la bithérapie)

Recommandations expert AFEF

avril 2011

- Règles d'arrêt du traitement
 - Ont été définies de manière arbitraire et sont différentes d'un essai à l'autre
- Ne pas arrêter s'il y a toujours une décroissance virale C
- Arrêt si remontée significative de la charge virale C sous traitement
 - Souche résistante au traitement
 - Pas de test de résistance (tests actuels insuffisants, on peut conserver des serums)

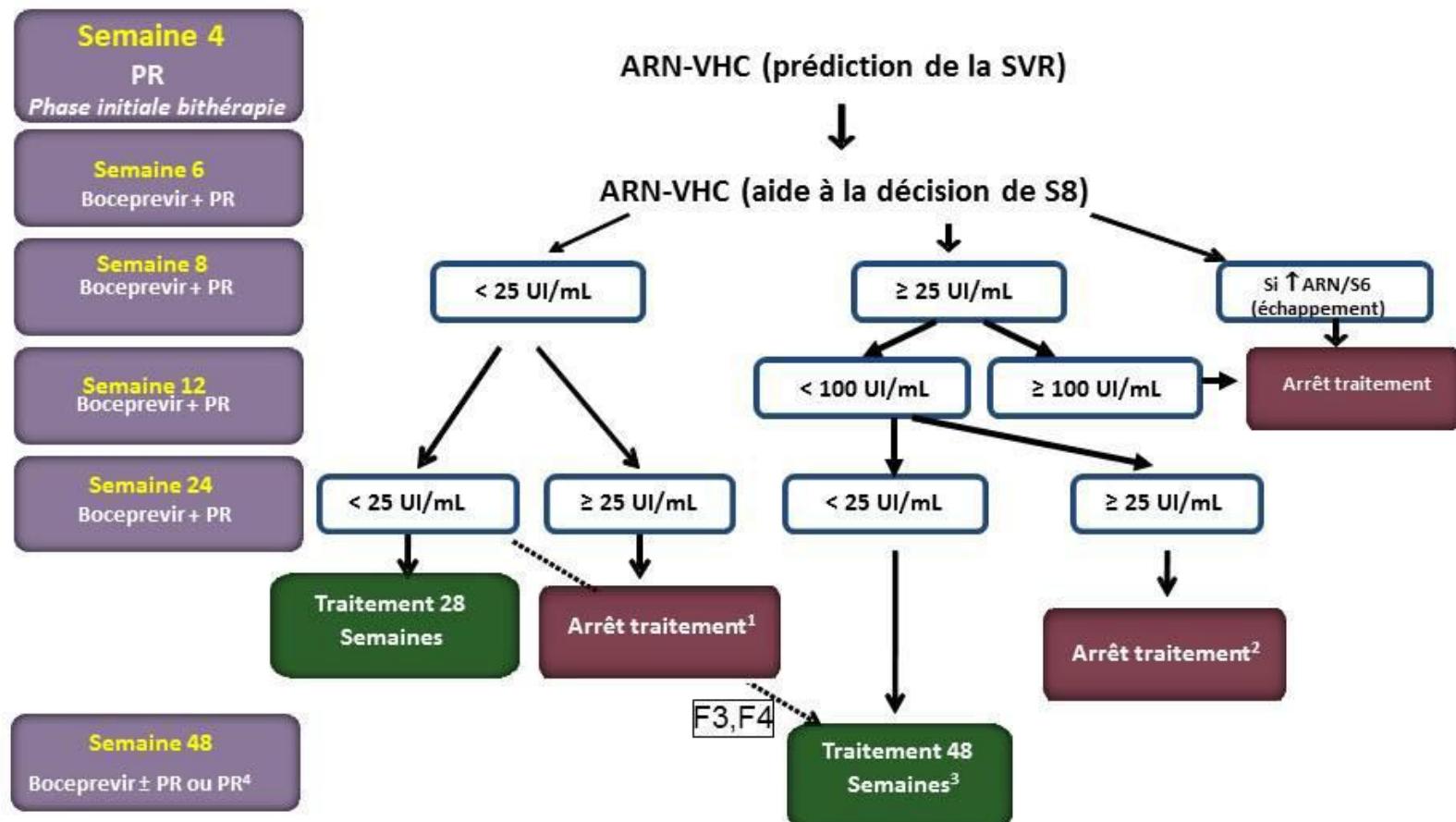
Figure 1 : Conduite du traitement par télaprévir chez les patients naïfs



¹Avant d'arrêter le traitement, il est recommandé, en cas d'ARN détectable, de confirmer rapidement sa positivité

²La poursuite du traitement par PR peut être discutée si la CV diminuait lors de la trithérapie

Figure 2 : Conduite du traitement par bocéprévir chez les patients naïfs



¹Avant d'arrêter le traitement, il est recommandé, en cas d'ARN détectable, de confirmer rapidement sa positivité

²La poursuite du traitement par trithérapie peut être discutée si la CV continue à diminuer

³Après la PIB, 24 semaines de trithérapie

⁴Après la PIB, 32 semaines de trithérapie suivie de 12 semaines de bithérapie. En cas de cirrhose, 44 semaines de trithérapie après la PIB.

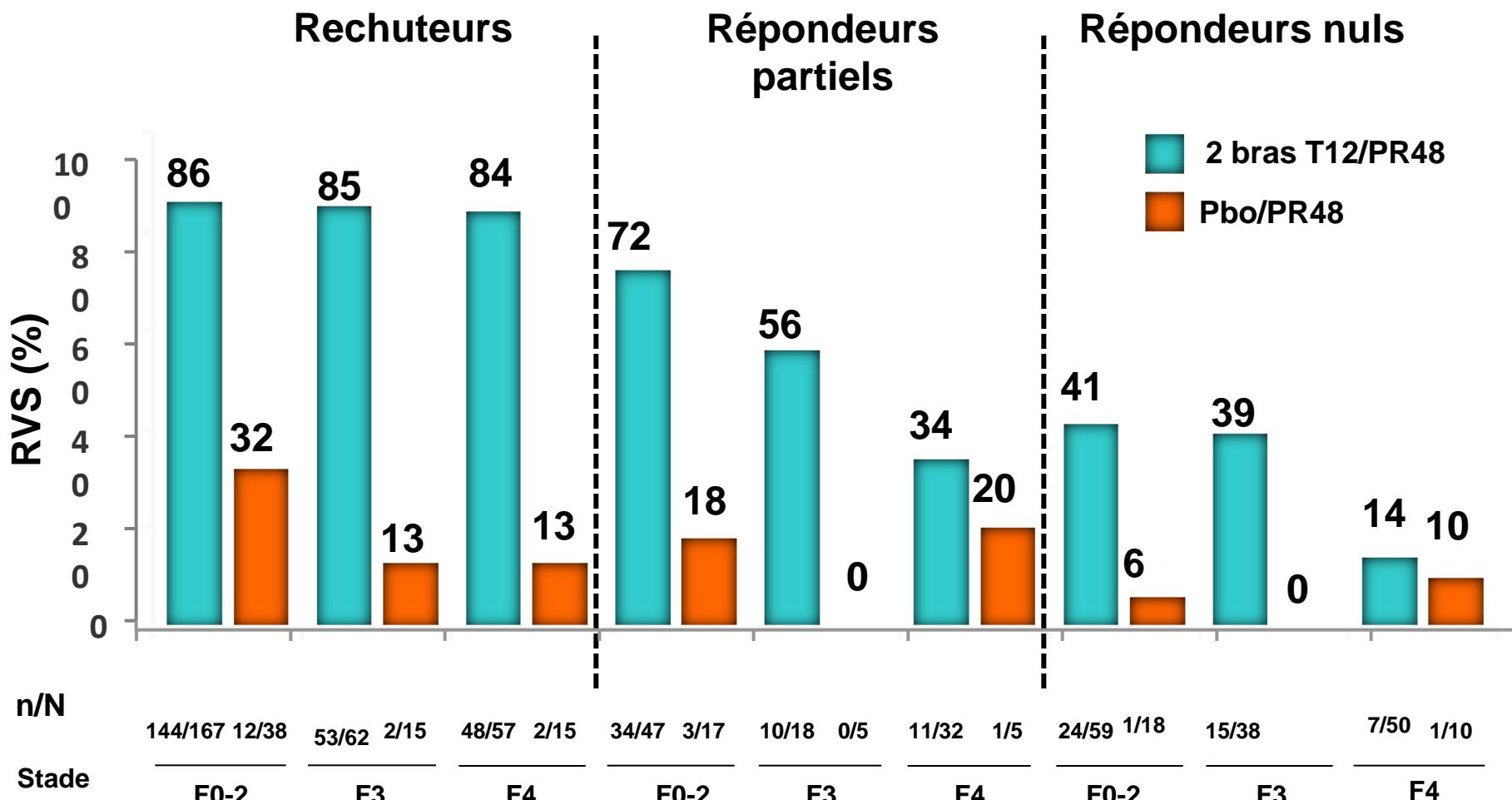
Génotype 1 déjà traités

- Principal facteur prédictif = profil de réponse antérieur (pouvoir bien l'évaluer)
 - Rechuteurs : 80% RVS (pas d'impact fibrose)
 - Répondeurs partiel : 60 % RVS (impact fibrose)
 - Non répondeurs : 30% RVS (impact fibrose)
- Pas de différence en fonction génotype IL 28B
- Génotype 1b (71% SVR) vs génotype 1a (59% SVR) pour le télaprévir (NR partiel ou nul)

Résultats de l'analyse en sous-groupes

Réponse antérieure	n	< 1 log ₁₀ à S 4		≥ 1 log ₁₀ à S 4		Total % RVS
		% (n)	% RVS	% (n)	% RVS	
Bras contrôle PR						
Rechuteurs	61	10 (6)	0	90 (55)	27	24
Répondeurs partiels	26	31 (8)	0	69 (18)	22	15
Répondeurs nuls	34	68 (23)	0	32 (12)	18	5
Bras Lead in T/PR						
Rechuteurs	126	10 (13)	62	90 (113)	94	88
Répondeurs partiels	45	40 (18)	56	60 (27)	59	54
Répondeurs nuls	69	59 (41)	15	41 (28)	54	33

Impact de la cirrhose sur la réponse



Recommandations expert AFEF

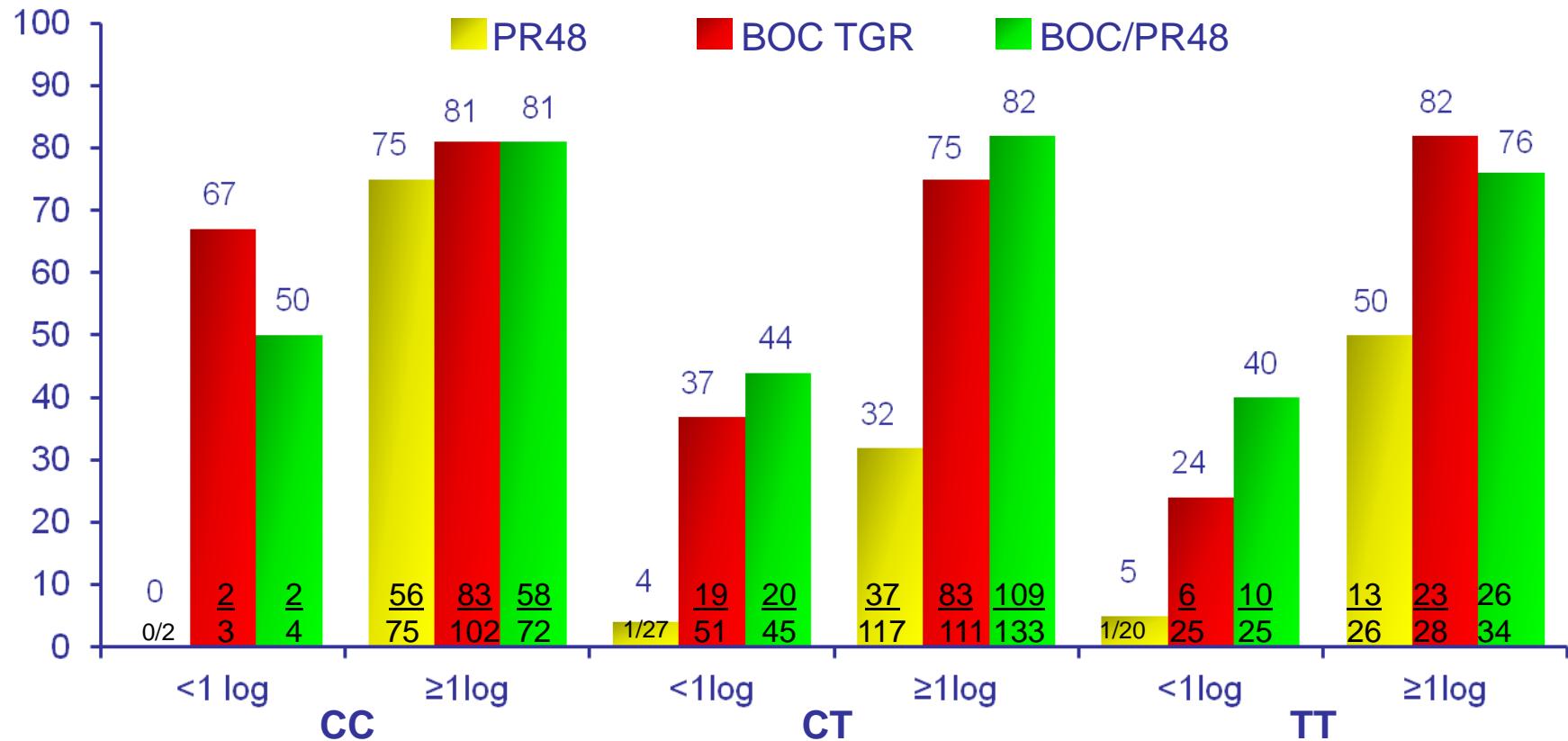
avril 2011

Si statut préalable non connu = traitement par bithérapie au préalable de 4 semaines

discuter de poursuivre ou non le traitement si baisse de la charge virale de moins de 1 log (au cas par cas, fonction de la fibrose)

Boceprevir : impact du polymorphisme de l'IL28B

RVS en fonction du génotype IL28B et de la réponse virologique pendant la *lead-in*
Patients naïfs et en échec (SPRINT-2 + RESPOND-2)



→ La réponse virologique pendant la *lead-in* associée au polymorphisme de l'IL28B augmente la prédition de la RVS

Recommandations expert AFEF

avril 2011

- La trithérapie devient le traitement de référence des patients ayant déjà été traités
- Patients rechuteurs
 - À débuter rapidement si F3-F4
 - Indiquée si F2
 - A discuter au cas par cas si F0-F1

Recommandations expert AFEF

avril 2011

- Patients non répondeurs partiels
 - À débuter rapidement si F3-F4
 - A discuter au cas par cas si $F \leq F2$

Recommandations expert AFEF

avril 2011

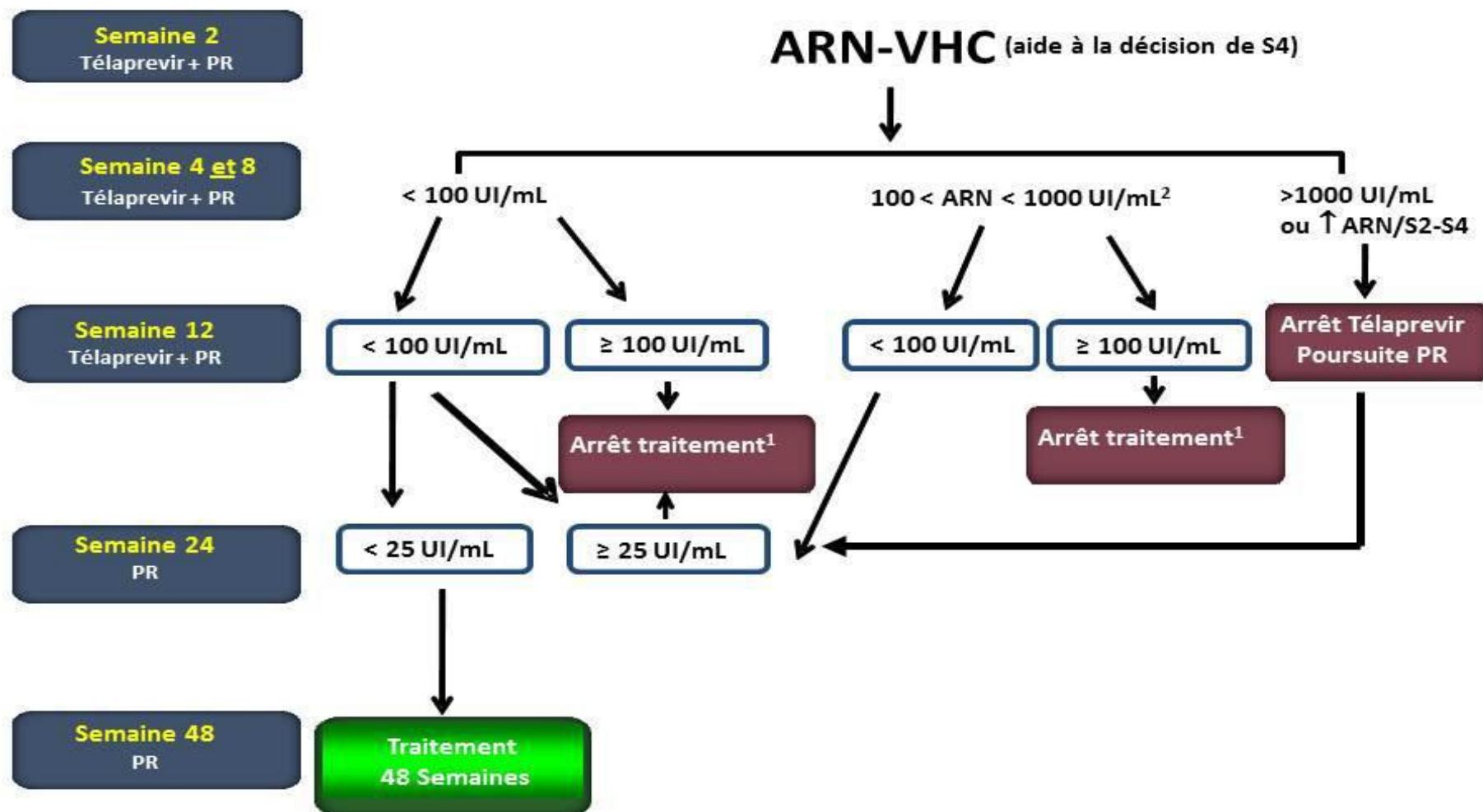
- Patients répondeurs nuls
 - Une RVS est espérée que chez 15 % des patients F4 et 40% des F3 (pour le télaprévir, pas de données pour bocéprèvir). Traitement à discuter en dehors d'essai thérapeutique
 - A discuter au cas par cas si $F \leq F2$ (rapport bénéfice risque)

Recommandations expert AFEF patients déjà traités

Durée du traitement

- Pour le télaprévir = 48 sem (pas d'étude durée plus courte)
- Pour F3-F4 = 48 semaines (télaprévir ou bocéprévir)
- Pour boceprévir F0-F2 = traitement de 36 sem si eRVR (indétectable à S8 puis tout le long)

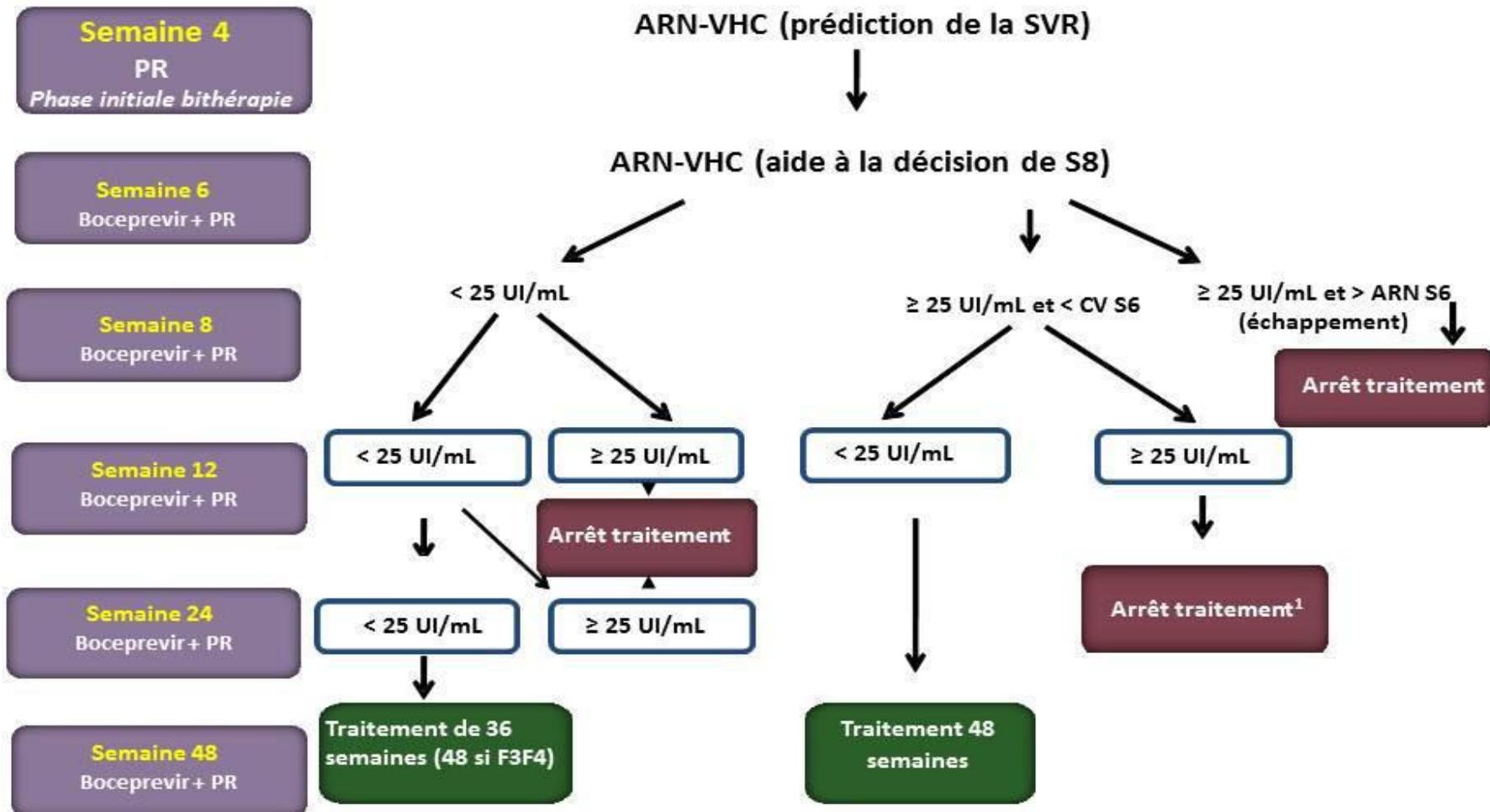
Figure 3 : Conduite du traitement par télaprévir chez les patients déjà traités



¹La poursuite du traitement (PR) peut toutefois être envisagée au cas par cas en fonction de la cinétique de décroissance virale et de la valeur absolue de la charge virale. L'arrêt du traitement est impératif si le delta-log S12-S0 est < 2.

² Résultats non évalués car il s'agissait d'un critère d'arrêt du télaprévir dans l'essai de phase III REALIZE

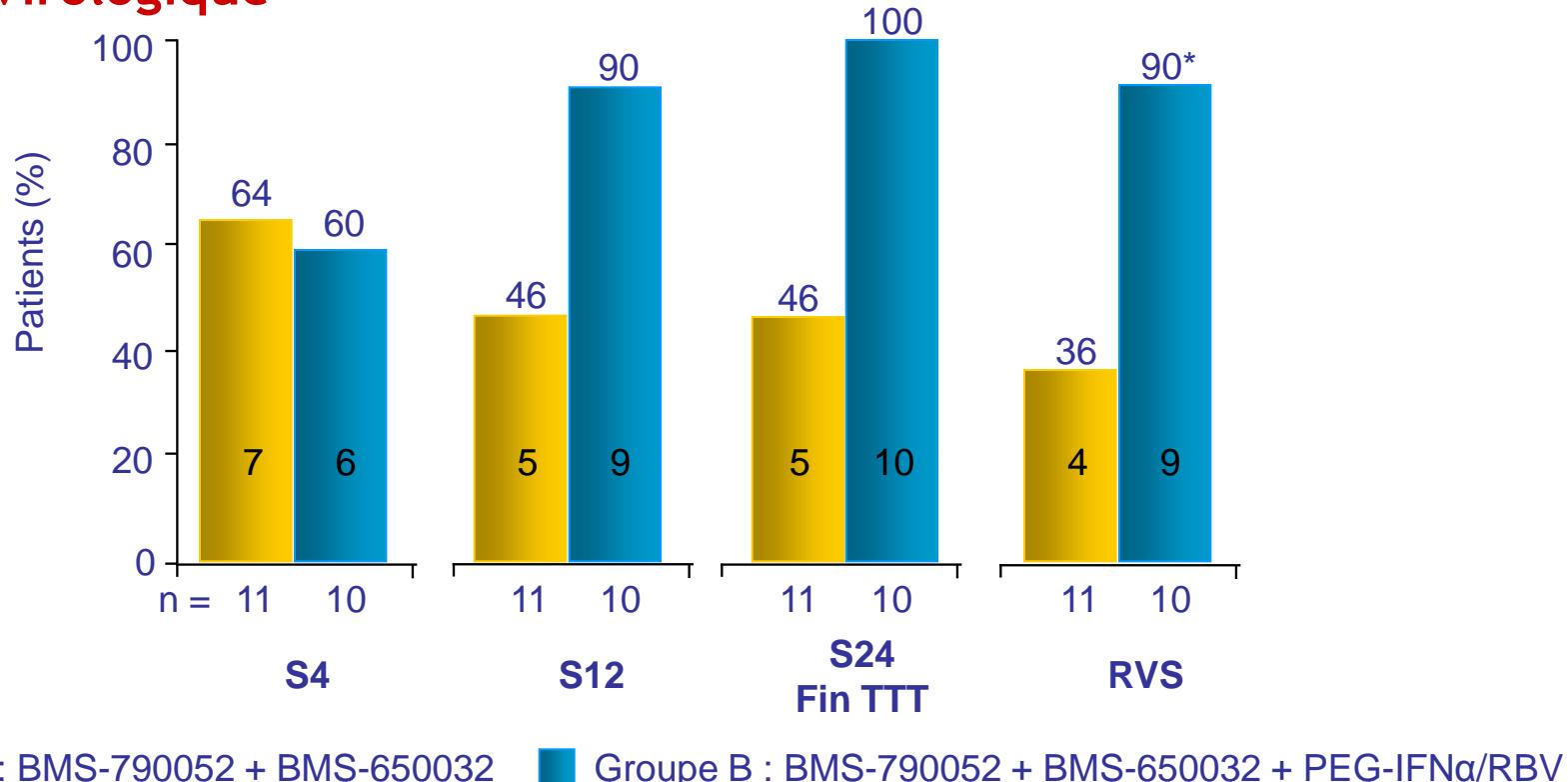
Figure 4 : Conduite du traitement par bocéprévir chez les patients déjà traités



¹Critère d'arrêt de l'étude RESPOND-2. Le traitement pourra toutefois être poursuivi au cas par cas en fonction de la cinétique virale et du niveau de CV à S12. Dans ce cas l'arrêt devra être impératif si la CV est détectable à S24.

Quadrithérapie PEG-IFN + RBV + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de protéase (**BMS790052 + BMS-650032**) chez les répondeurs nuls génotype 1

Réponse virologique



*Un patient a eu un ARN < 25 UI/ml détectable au suivi S24 et était < 10 UI/ml (indétectable 35 jours après)