

Nouveaux traitements du VHB : la place de l'entécavir

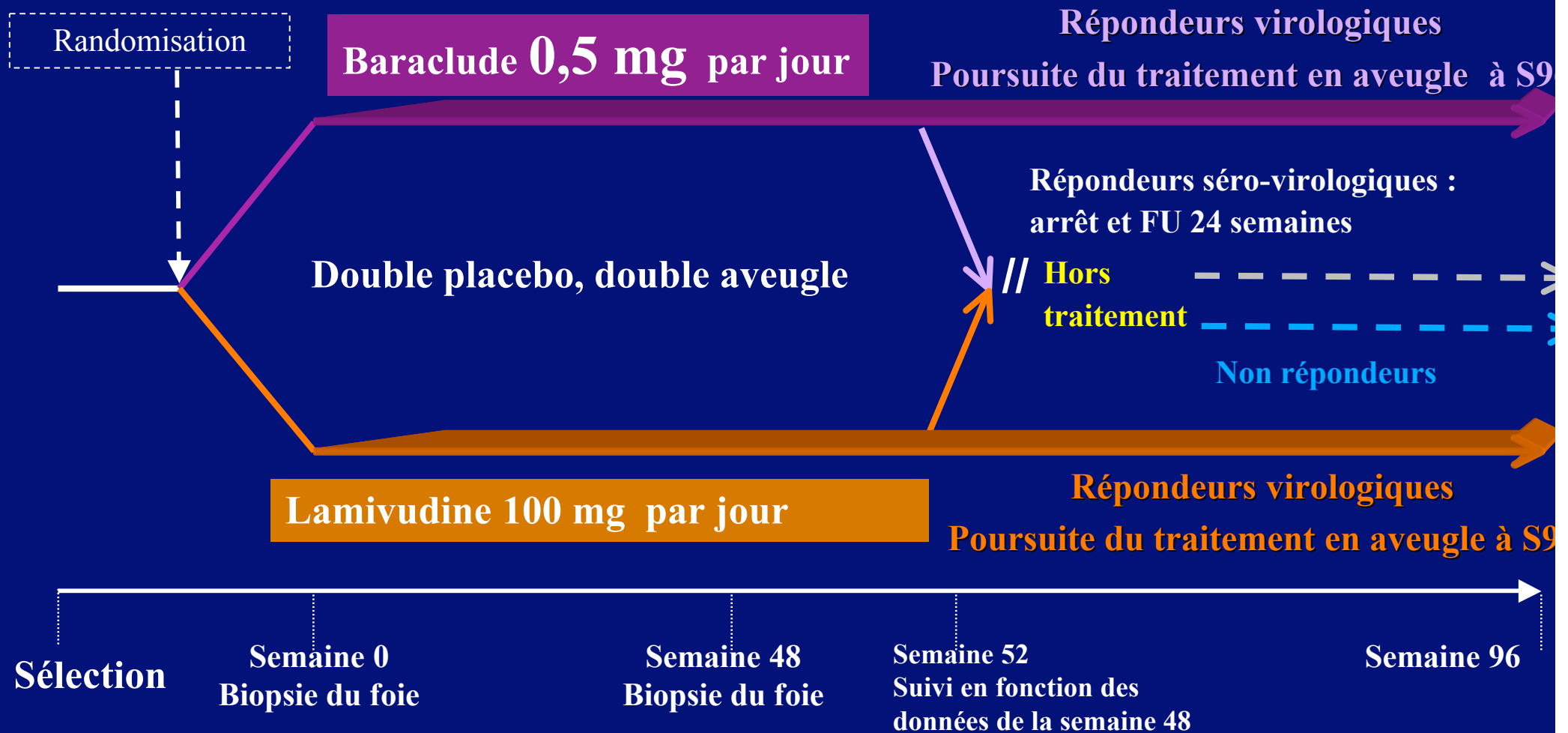
H. Fontaine, Unité d'Hépatologie clinique, Hôpital Cochin

Traitements disponibles en AMM

- Interféron standard 3 MUI x 3/semaine 6 à 12 mois ou pégylé alpha-2a 180 µg/semaine pendant 12 mois
- Lamivudine (Zeffix®) 100 mg/j
- Adéfovir Dipivoxil (Hepsera®) 10 mg/j
- Entécavir (Baraclude®) 0,5 mg/j en l'absence de résistance à la lamivudine et 1 mg/j si résistance à la lamivudine

Résultats chez les patients Ag HBe+

AI463-022



Résultats à 48 semaines

	ETV N = 354	LVD N = 355	p
Amélioration histologique*†	72%	62%	p = 0,009
ADN VHB <300 copies/ml	67%	36%	p < 0,001
↓ Moyenne de l'ADN VHB (log ₁₀)	-6,9 (+/-2)	-5,4 (+/-2,6)	p < 0,001
ALAT ≤1N	68%	60%	p = 0,02
Séroconversion HBe	21%	18%	p = 0,33
RSV / RV / NR	74 / 247 / 19	67 / 165 / 94	

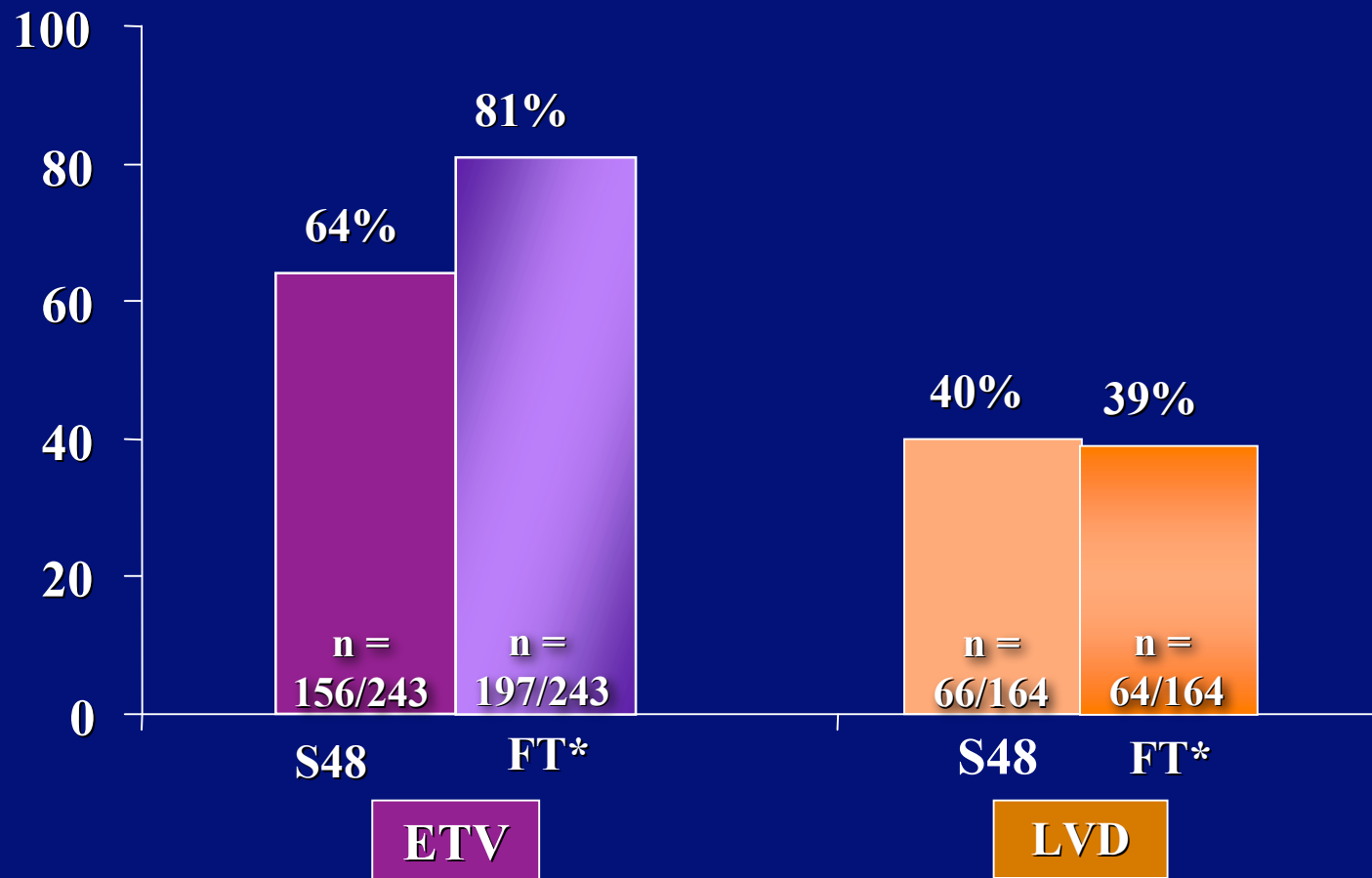
*Amélioration histologique : diminution ≥2 points du score nécrotico-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

†ETV N = 314, LVD N = 314 en raison du nombre de biopsies évaluables.

Chang TT et al A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. NEJM 2006 ;354:1001-10

Patients traités la 2ème année (RV)

% de patients avec ADN VHB <300 copies/ml



*FT (fin de traitement) défini comme la dernière observation.

Données cumulées de tolérance jusqu'à S96

Sous traitement jusqu'à 96 semaines	N (%)	
	ETV N = 354	LVD N = 355
Tout effet indésirable (EI)	308 (87)	297 (84)
EI de grade 3–4	51 (14)	59 (17)
EI Grave	28 (8)	29 (8)
Poussée d'ALAT en cours de traitement*	12/352 (3)	23/346 (7)
Interruption due à EI	1 (< 1)	9 (3)
Toutes causes de décès†	2 (< 1)	4 (1)
Poussée d'ALAT hors traitement‡	4/174 (2)	13/147 (9)

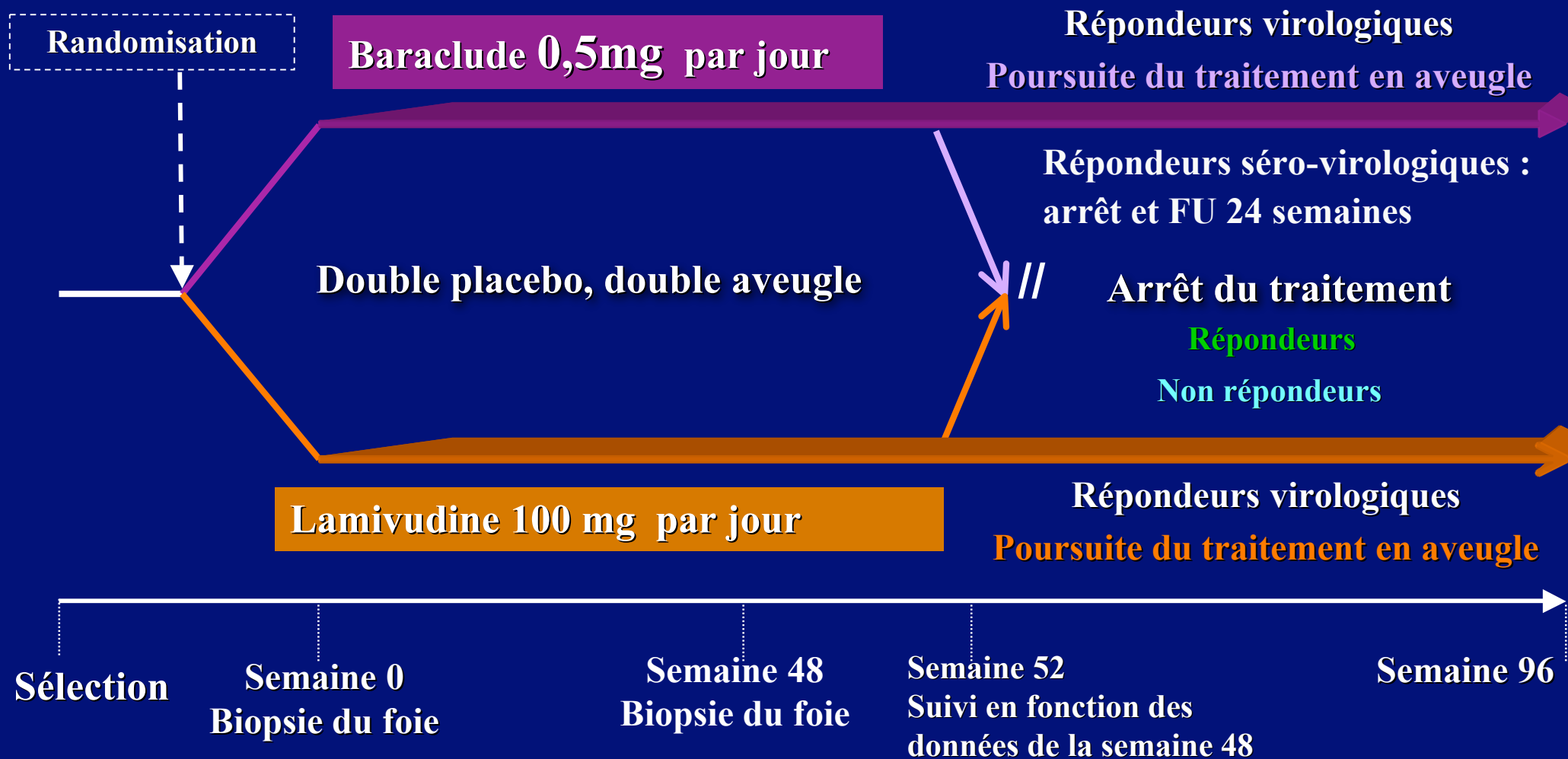
*Poussée d'ALAT en cours de traitement = ALAT >2 x la BL et >10 x LSN.

†En cours de traitement et pendant le suivi.

‡Poussée d'ALAT hors traitement = ALAT >2 x la référence et >10 x LSN.

Résultats chez les patients Ag HBe -

AI463-027



Résumé des résultats à S48

AI463-027			
	ETV n=325	LVD n=313	Valeur p
Amélioration histologique*†	70%	61%	p=0,014
ADN VHB <300 copies/ml	90%	72%	p<0,001
ADN VHB réduction moyenne (log ₁₀)	-5,0 (± 1,7)	-4,5 (± 1,9)	p<0,001
ALAT ≤1 x N*	78%	71%	p=0,045
RC / RV / NR	275 / 34 / 3	245 / 34 / 18	

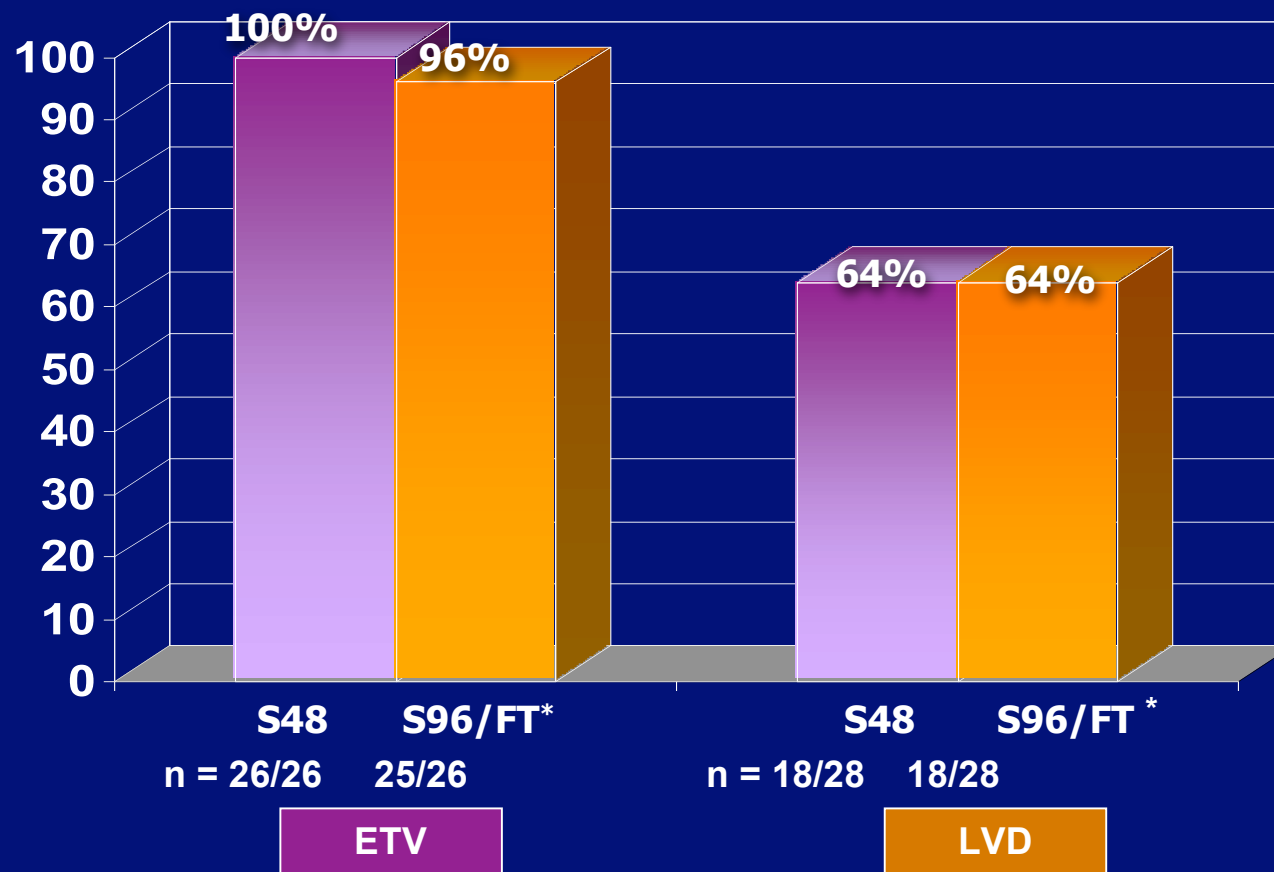
*Amélioration histologique : diminution ≥2 points du score nécrotico-inflammatoire sans aggravation du score de fibrose selon Knodell.

†ETV N=296, LVD N=287 en raison du nombre de biopsies appariées.

Lai et al, Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B *N Engl J Med* 2006 ;354:1011-1020

Patients traités la 2ème année (RV)

% ADN VHB <300 copies/ml



*FT (fin de traitement) défini comme la dernière observation.

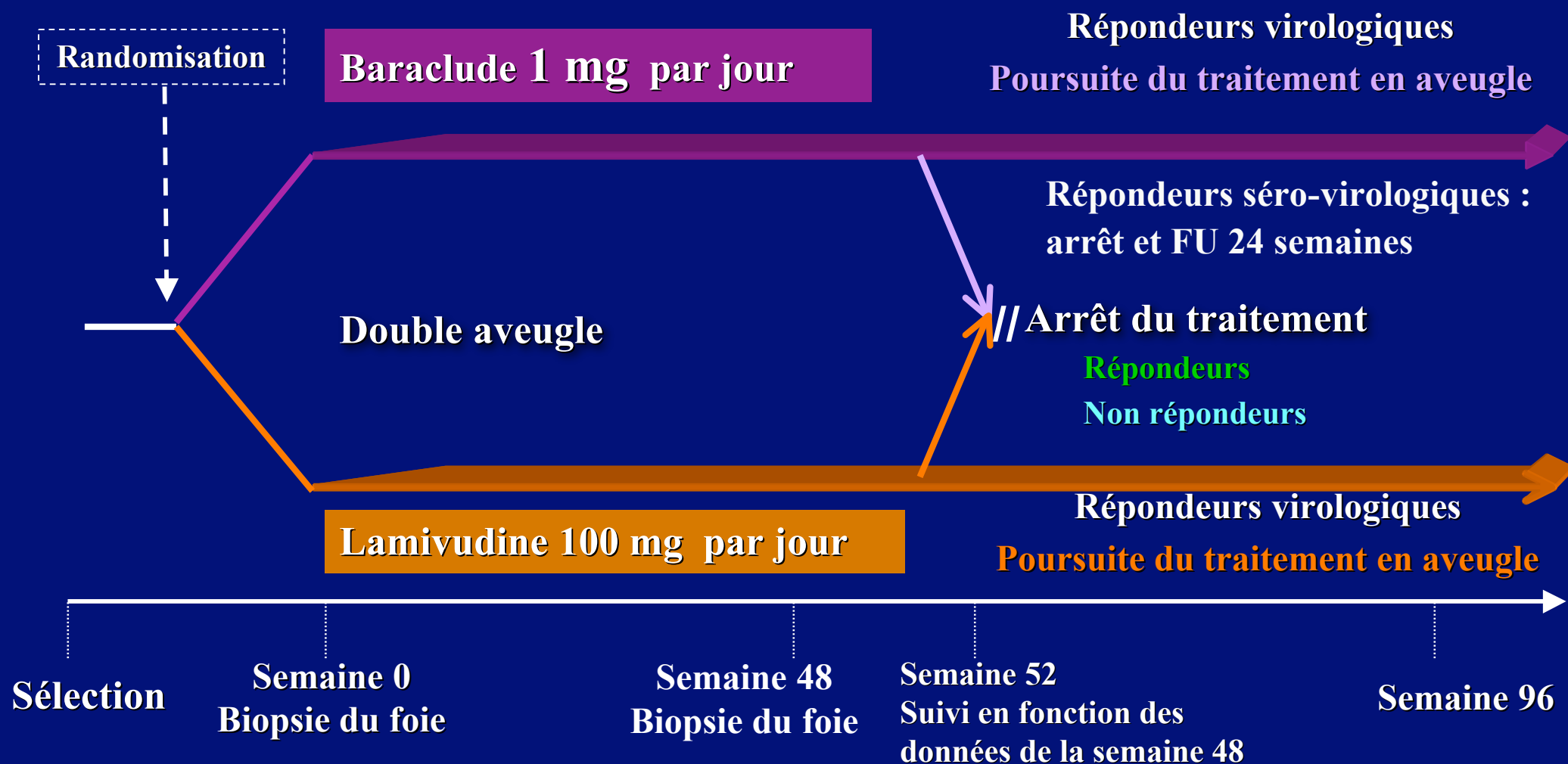
Tolérance jusqu'à 96 semaines

	n (%)	
	ETV n=325	LVD n=313
Tout effet indésirable (EI)	246 (76)	249 (80)
EI de grade 3–4	27 (8)	36 (12)
EI Grave	21 (6)	24 (8)
Interruption due à EI	6 (2)	9 (3)
Toutes causes de décès*	3 (<1)	0
Poussée d'ALAT en cours de traitement[†]	3/324 (<1)	5/311 (2)
Poussée d'ALAT hors traitement[†]	24/302 (8)	30/270 (11)

*En cours de traitement et pendant le suivi

[†]Poussée d'ALAT = ALAT >2 x la baseline et >10 x LSN

Résultats chez les patients infectés par une souche résistante à la lamivudine

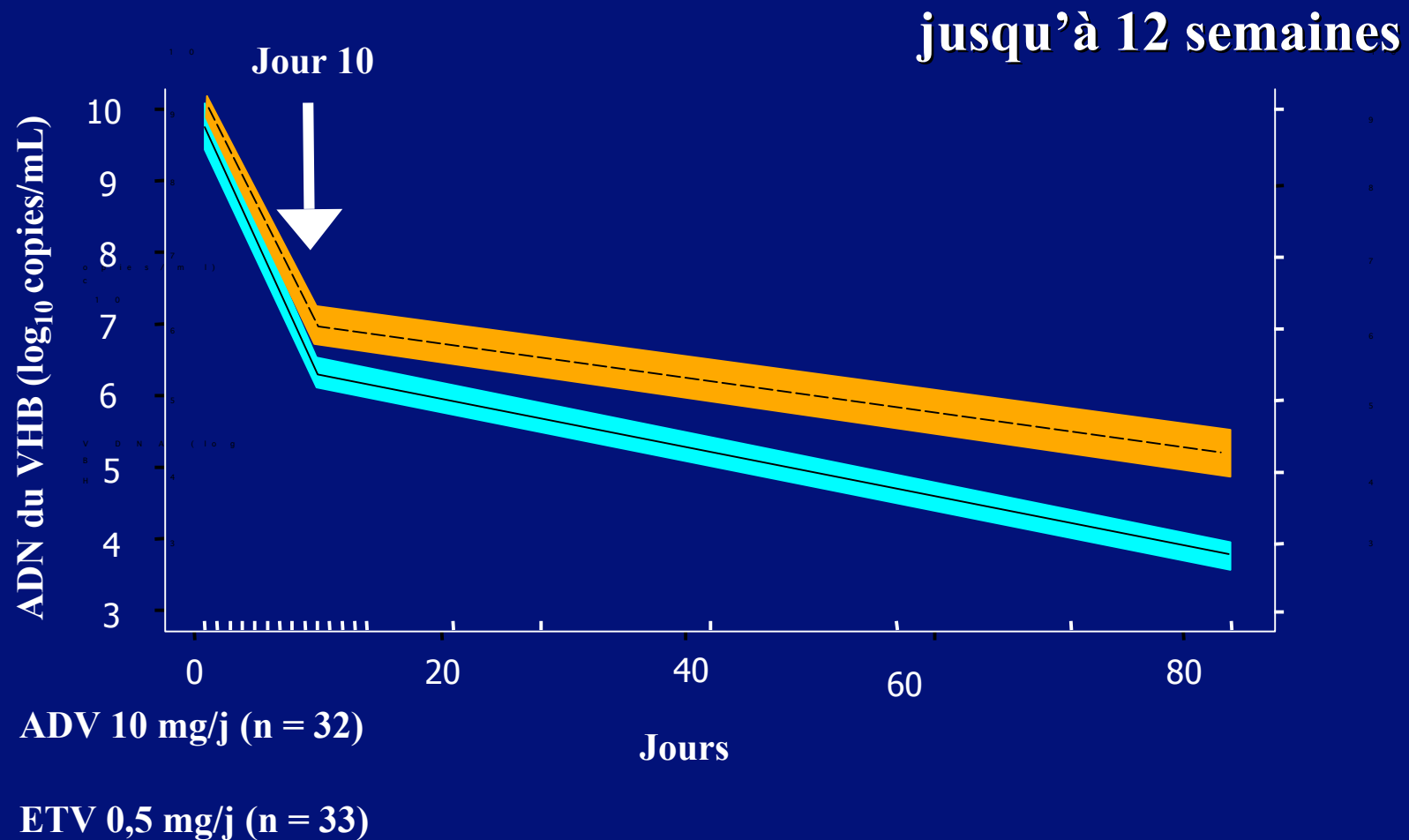


Résultats à 48 semaines

	ETV N = 141	LVD N = 145	p
Amélioration histologique*†	55%	28%	p < 0,0001
ADN VHB < 300 copies/ml	19 %	1 %	p < 0,0001
ADN VHB < 0,7 MEq/ml	72 %	17 %	p < 0,0001
↓ Moyenne de l'ADN VHB (log₁₀)	-5,11	-0,48	p < 0,0001
ALAT ≤ 1N	61 %	15 %	p < 0,0001
Négativation de l'Ag HBe	10 %	3 %	p < 0,0278
Séroconversion HBe	8 %	3 %	p = 0,06
Rebond viro 2° à 1 mutation à l'ETC	2/141		
Mutation à l'ETC sans échappement viro	10/141		
RVP quand réponse viro + séro à S48	= 38 %		

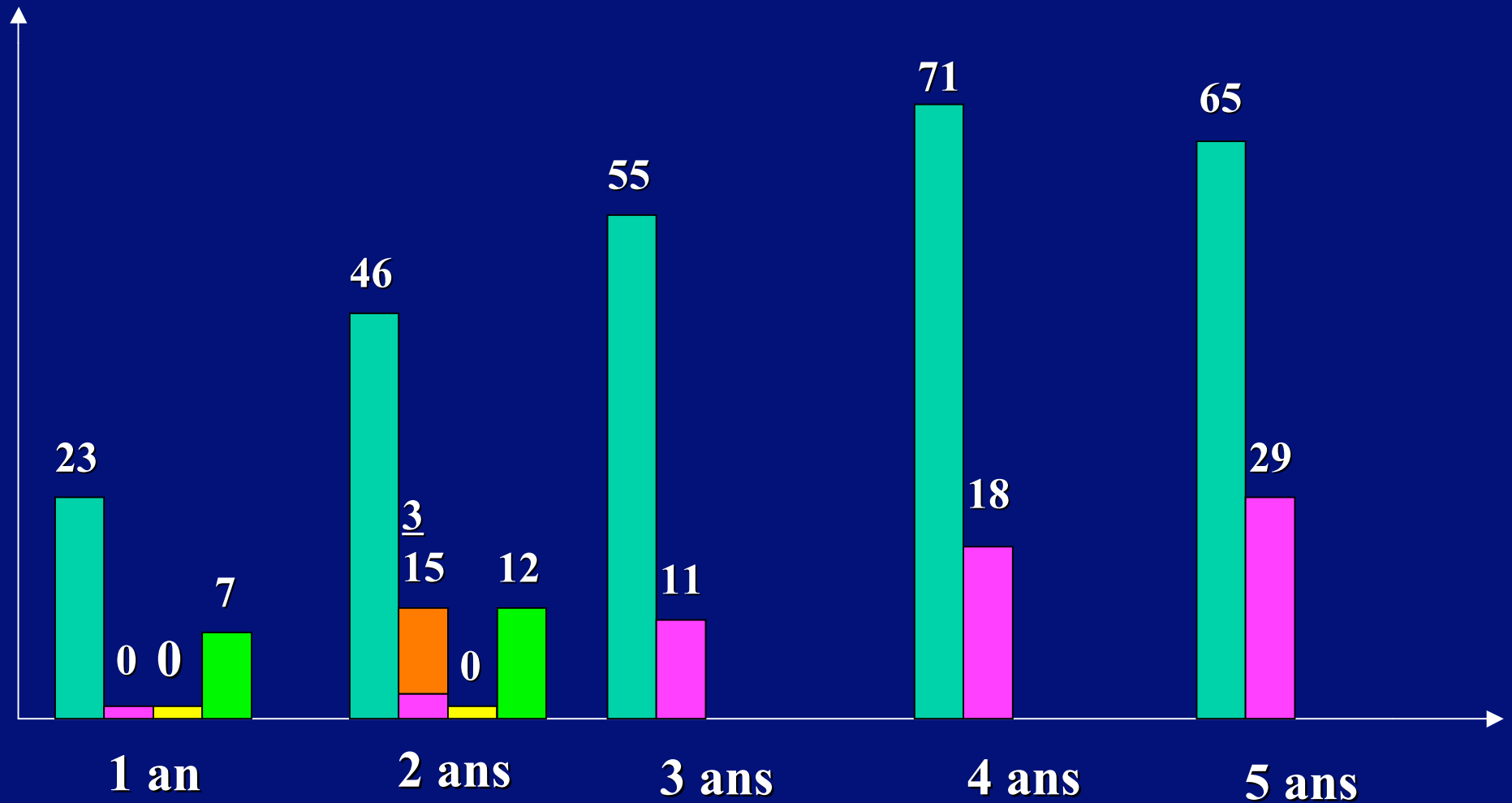
*Amélioration histologique : diminution ≥2 points du score nécrotico-inflammatoire de Knodell sans aggravation du score de fibrose de Knodell.

ETV/ADV chez les patients naïfs Ag HBe+

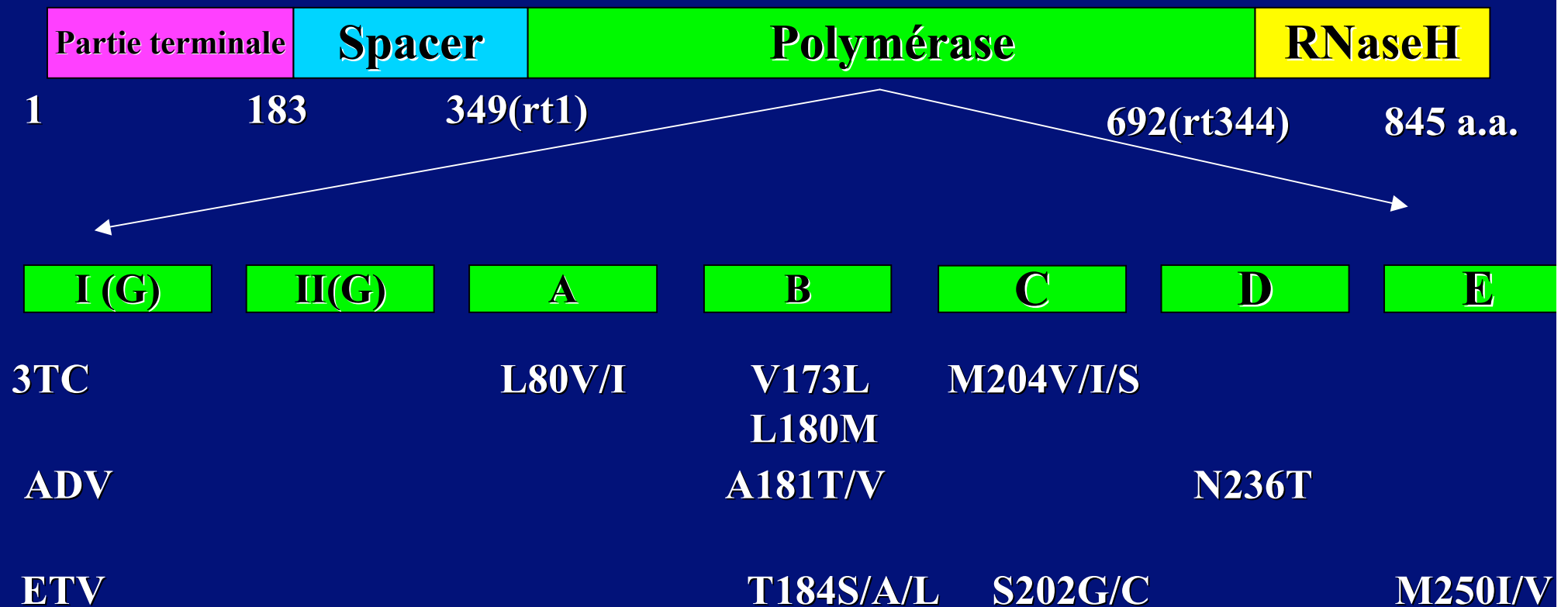


Echappements virologiques

- lamivudine
- adéfovir / pop générale
- adéfovir/Ag HBe-
- entécavir/sauvage
- entécavir/YMDD



Mutations génotypiques aux analogues



Résistance à l'ETV

		ETVr* génotypique		Rebonds dus à l'ETVr	Echec biochimique** (ALT>10N et >2réf)
Patients naïfs de nucléosides	Année 1	1 (<1%)	→	1 (<1%)	0
	Année 2	1 (<1%)		0	0
	Année 3	1 (<1%)	→	1 (<1%)	0

- ETVr évidente chez 3 patients seulement (variants pré-existants LVDr or LVDr + ETVr?)
- Faible fréquence due à une puissante inhibition de la réplication virale et à une forte barrière génétique requérant 3 substitutions

	Inclusion	10 (6%)		
Patients résistants à la lamivudine	Année 1	11 (6%)	2 (1%)	0
	Année 2	12 (8%)	14 (9%)	0
	Année 3	15 (18%)	13 (15%)	0

- Substitutions primaires T184, S202 and M250 (ETVr) nécessaires pour une résistance de haut niveau
sélection possible de ces modifications pendant un traitement par LVD
- Variants LVDr/ETVr altérés par la croissance, 63% avec des rebonds

Colonna, et al. Hepatology 2006

- patient âgé
- cirrhose
- transplantés, hémodialysés
- réactivations sévères (FHC)
- pré-emptif

1° ligne : PEG-IFN

- patient jeune
- fibrose modérée
- virémie faible
- ALT élevées
- génotype A

↓ significative à M3
de l'ADN VHB (> 2 log)

1° ligne: analogues

Analogues Nucléos(t)idiques
> 52 semaines

Durée?
Dépistage et prévention des résistances
Combinaisons thérapeutiques ?

Non

oui

Peg-IFN 12 mois

ADN VHB < 10⁵
cp/ml à M6

Suivi

ADN VHB
>100.000 copies/ml
6 mois après

Conclusions

- **Traitement efficace et bien toléré avec résistances peu fréquentes chez :**
 - patients Ag HBe+
 - patients Ag HBe-
 - patients infectés par une souche résistante à la lamivudine
- **Utilisation dans l'arsenal des analogues nucléos-/tidiques**
 - en 1° intention chez les patients naïfs d'analogues ?
 - chez des patients résistants à l'ADV
 - en association à l'ADV pour une souche résistante à la lamivudine ?
 - si bithérapie, association avec un analogue sans résistance croisée = ADV et AMM
 - avenir : bithérapie avec le TDF ?