

Actualités sur les traitements de l'hépatite C 2011 avènement des trithérapies

C.lascoux-Combe, Services des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital St Louis Paris
Réseau de santé PARIS-NORD, 20 Juin 2011

Epidémiologie en France VHC

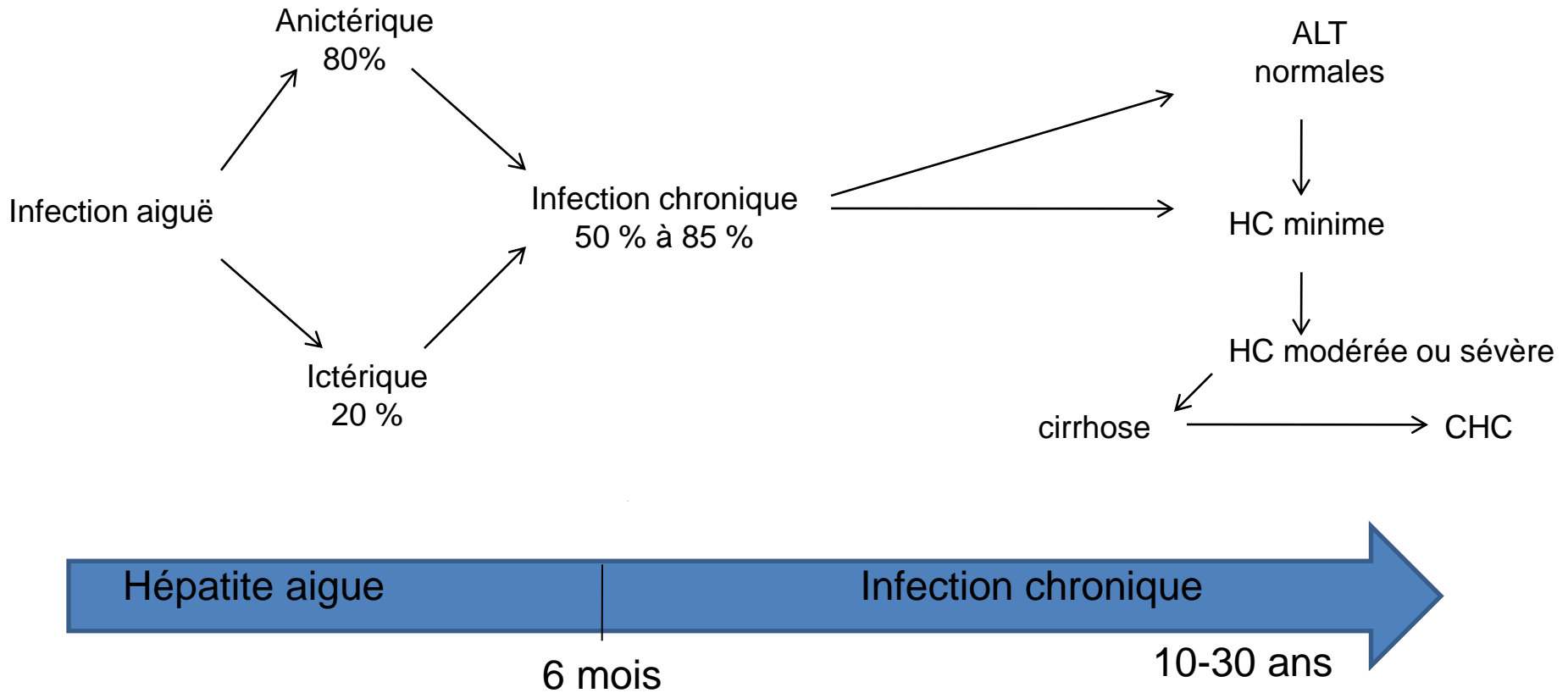
- Prévalence
 - Ac anti-VHC 0,8% (370 000)
 - PCR VHC + 220 000
- Connaissance statut sérologique 65%
- Décès/an 3500

(INVS, Prévalence des hépatites B et C en France 2004)

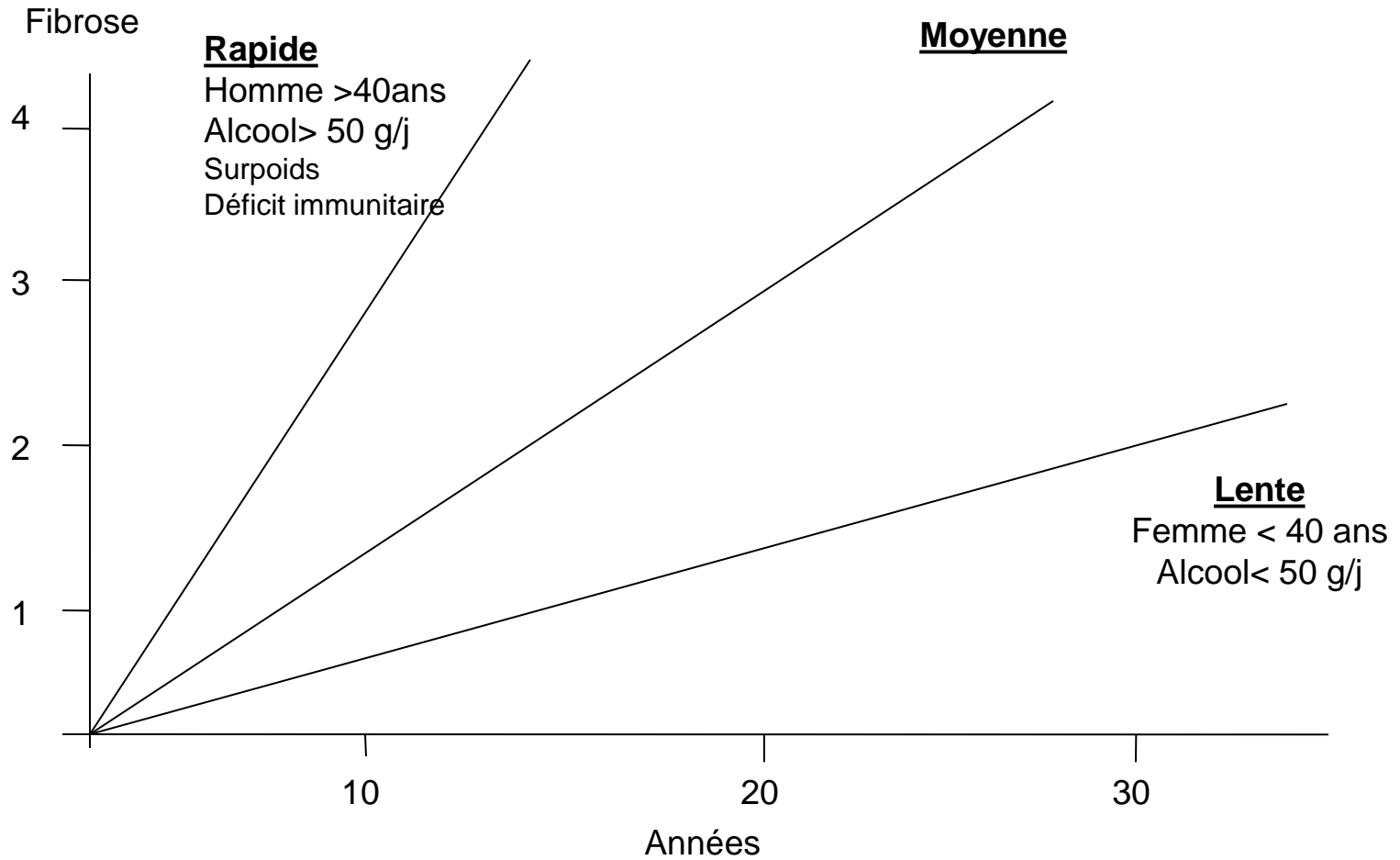
Quelques rappels

- Histoire naturelle de l'hépatite C
- Objectifs des traitements, définitions des réponses
- Facteurs prédictifs de réponse au traitement
- Résultats avant les trithérapies

Histoire naturelle de l'hépatite C



Evolution de la fibrose



Traitement de l'hépatite C chronique

Recommandations générales, qui traiter? (1)

- Conférence de consensus 2002, Rapport d'Experts 2010
Le traitement est recommandé
 - En cas de manifestations extra-hépatiques du VHC, quelque soit le génotype
 - Géno 2-3 quel que soit le niveau d'ARN-VHC, quelque soit le niveau de fibrose
 - Génotype 1, 4, 5 en cas d'activité et/ou fibrose \geq A2 et/ou F2¹
- EASL 2011, indication plus larges
 - On doit considérer le traitement chez tout patient VHC naïfs, avec une hépatite compensée.

Qui ne pas traiter ?

Si Contre-indications au traitement

1-Absolues :

- Dépression non contrôlée,
- Épilepsie,
- Maladie AI non contrôlée,
- Grossesse,
- (Cirrhose décompensée).

2-Relatives :

- Cytopénies,
- Dysthyroïdie,
- Insuffisance rénale,
- Coronaropathie.

(EASL Clinical Practice Guidelines, J Hepatol 2011)

Qui traiter ? (2)

- Bénéfices/risques du traitement :
 - Guérison possible,
 - Effets indésirables :
 - Très fréquents,
 - Parfois graves.
- Avant traitement :
 - Évaluer sévérité atteinte hépatique : peut-on attendre ?
 - Probabilité de réponse au traitement

Objectifs du traitement

- Eradiquer le virus
- Réduire l'activité de la maladie
- Diminuer la progression de la fibrose
- Prévenir la survenue de la cirrhose et du CHC

Définition du type de réponses au traitement

- Biochimique
 - Normalisation des transaminases
- Virologique
 - eRVR ou RVR : PCR indétectable à S4, facteur de bonne réponse aux traitements
 - SVR ou RVS : PCR indétectable six mois après arrêt des traitements = guérison
- Histologique
 - Corrélée à la réponse virologique
 - Amélioration du score de fibrose

Définition de l'échec virologique

- Non répondeur nul :
ARN VHC < 1 log à S4 et < 2 log à S12
- Répondeur partiel :
ARN VHC ≥ 2 log à S12 et détectable à S24
- Rechuteur :
Indétectabilité en cours de traitement mais ARN VHC détectable après arrêt du traitement
- Echappeur :
Indétectabilité en cours de traitement mais réapparition d'un ARN VHC détectable en cours de traitement

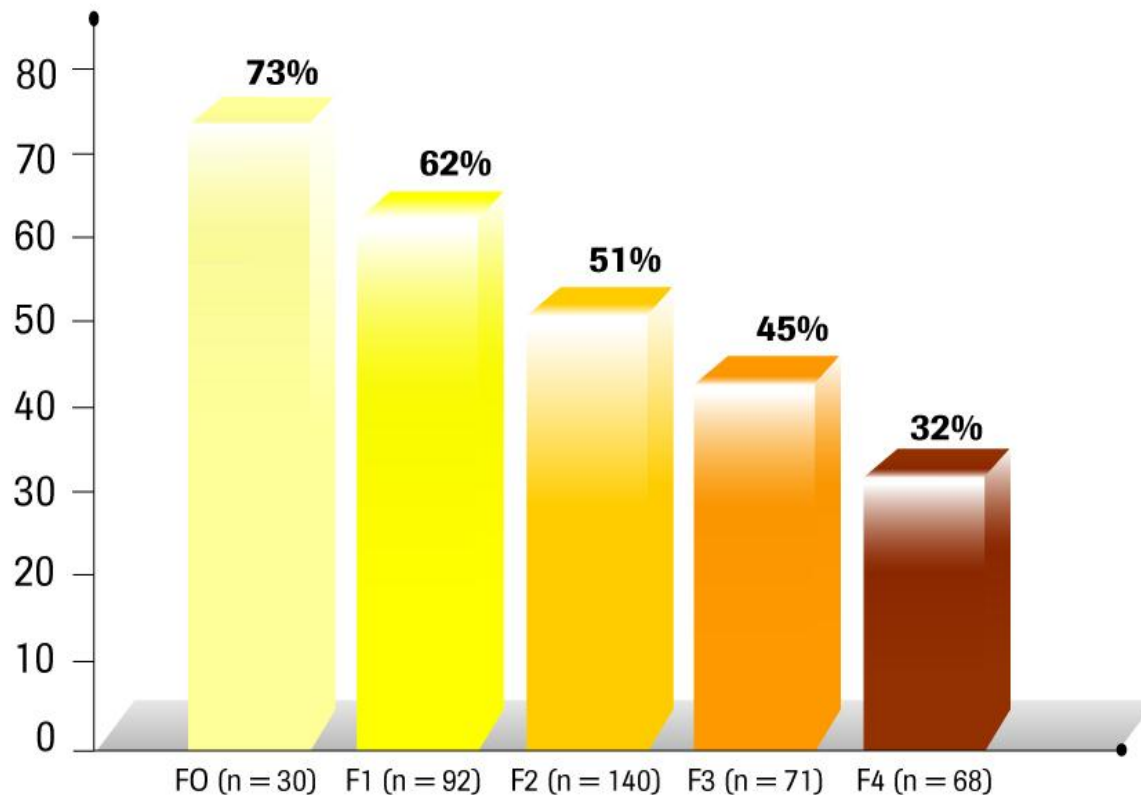
Facteurs prédictifs d'une SVR (1)

- Virologique
 - Génotype
 - 2 et 3 (79 % à 80%) > 4 et 1 (30 à 40%)
 - Charge virale de départ < 600 000 UI/ml
- Hépatique
 - Stade de fibrose
(Étude hepatys)
- Liés à l'hôte
 - Polymorphisme IL 28

Influence du score de fibrose sur la SVR

étude HEPATYS : 2101 patients mono-infectés VHC = observatoire

Diminution d'environ 10% du taux de RVS par grade de fibrose : pour les génotypes 1



Influence du polymorphisme de l'IL 28 sur la SVR

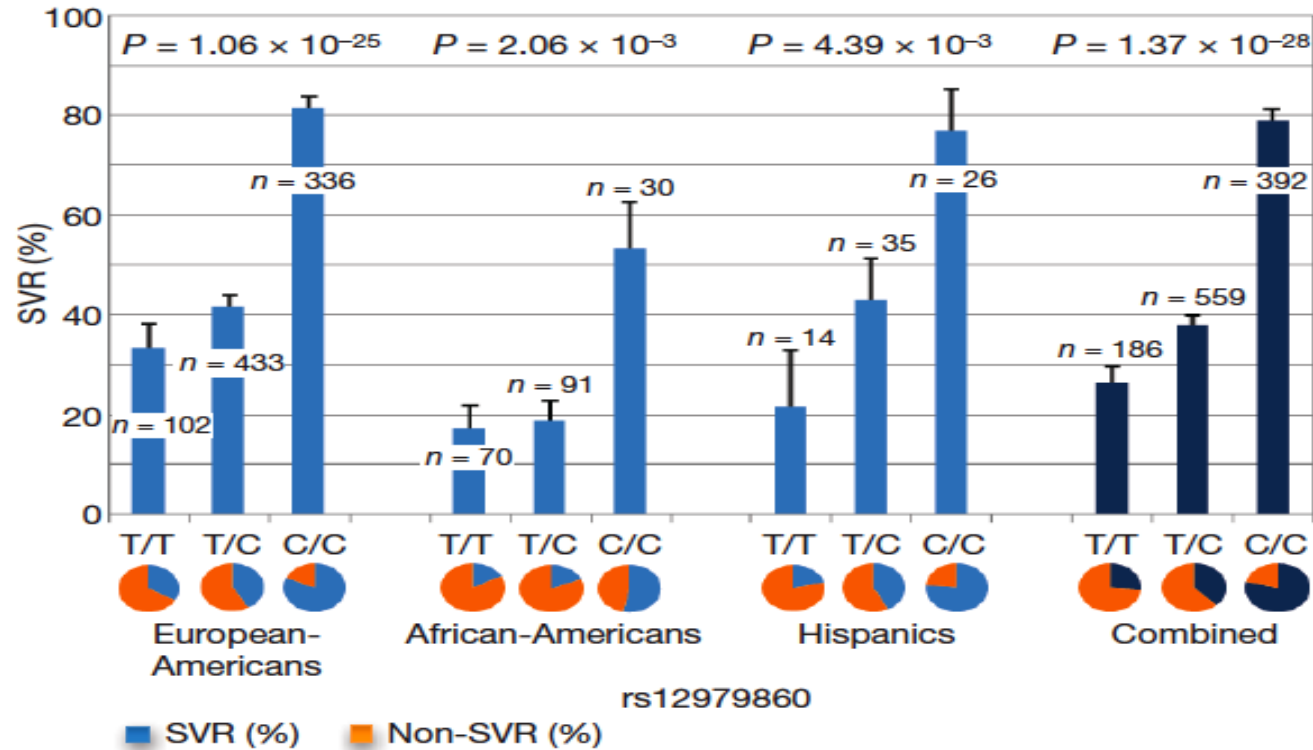


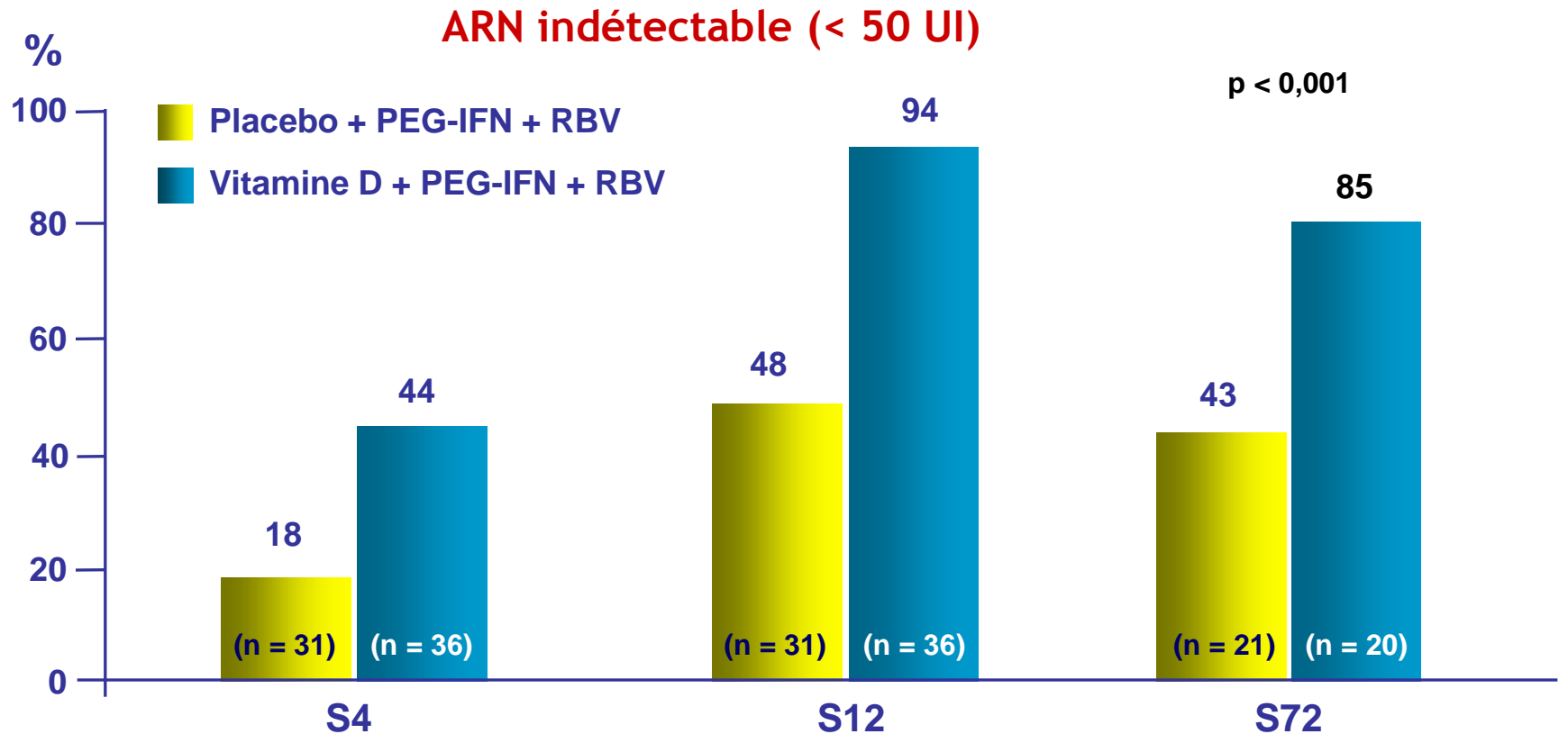
Figure 1 | Percentage of SVR by genotypes of rs12979860. Data are percentages + s.e.m.

Facteurs predictifs de SVR (2)

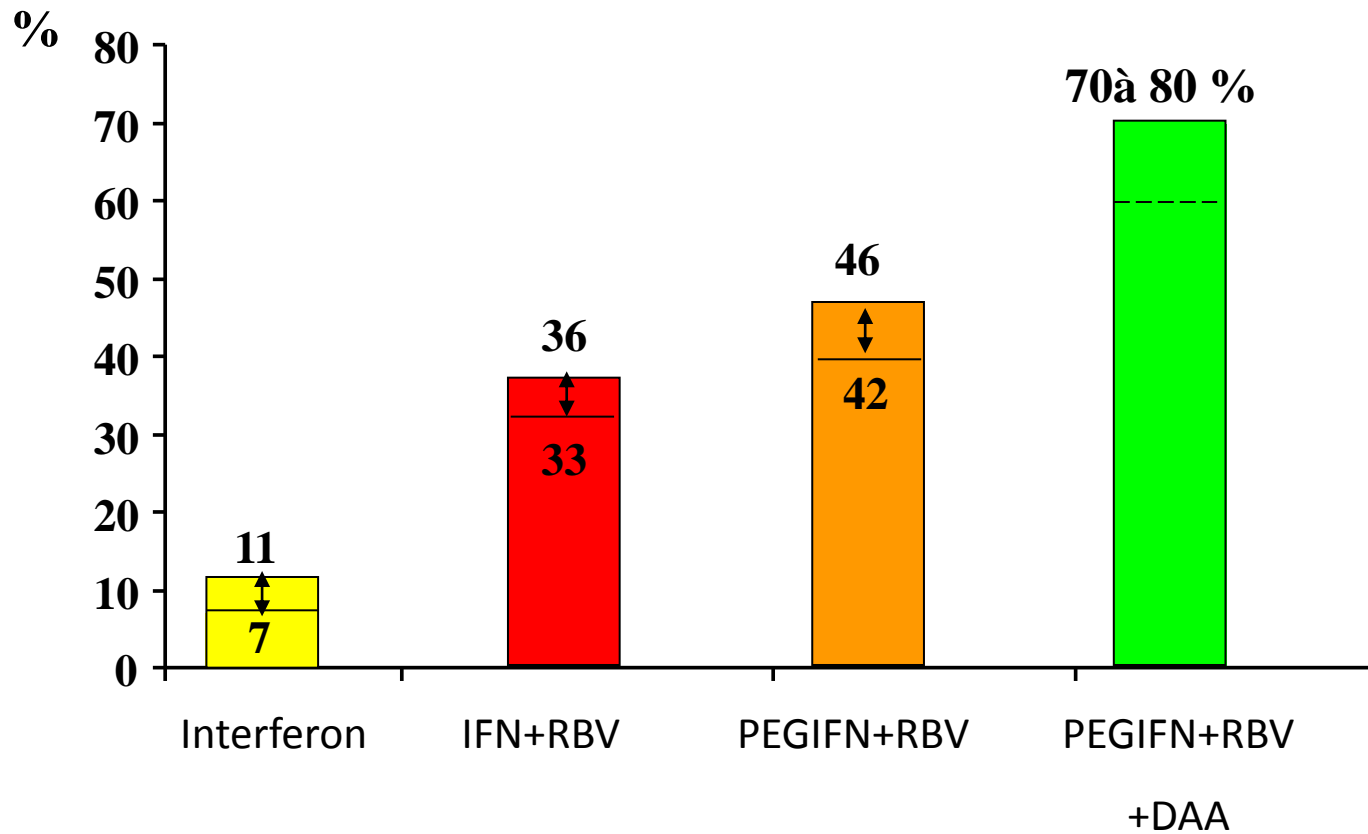
- Liés à l'hôte
 - Age
 - sexe
 - BMI, insulino-résistance (score HOMA),
 - Co-infection VIH
- Statut Vit D
 - En cours de validation

Vitamine D dans l'hépatite C

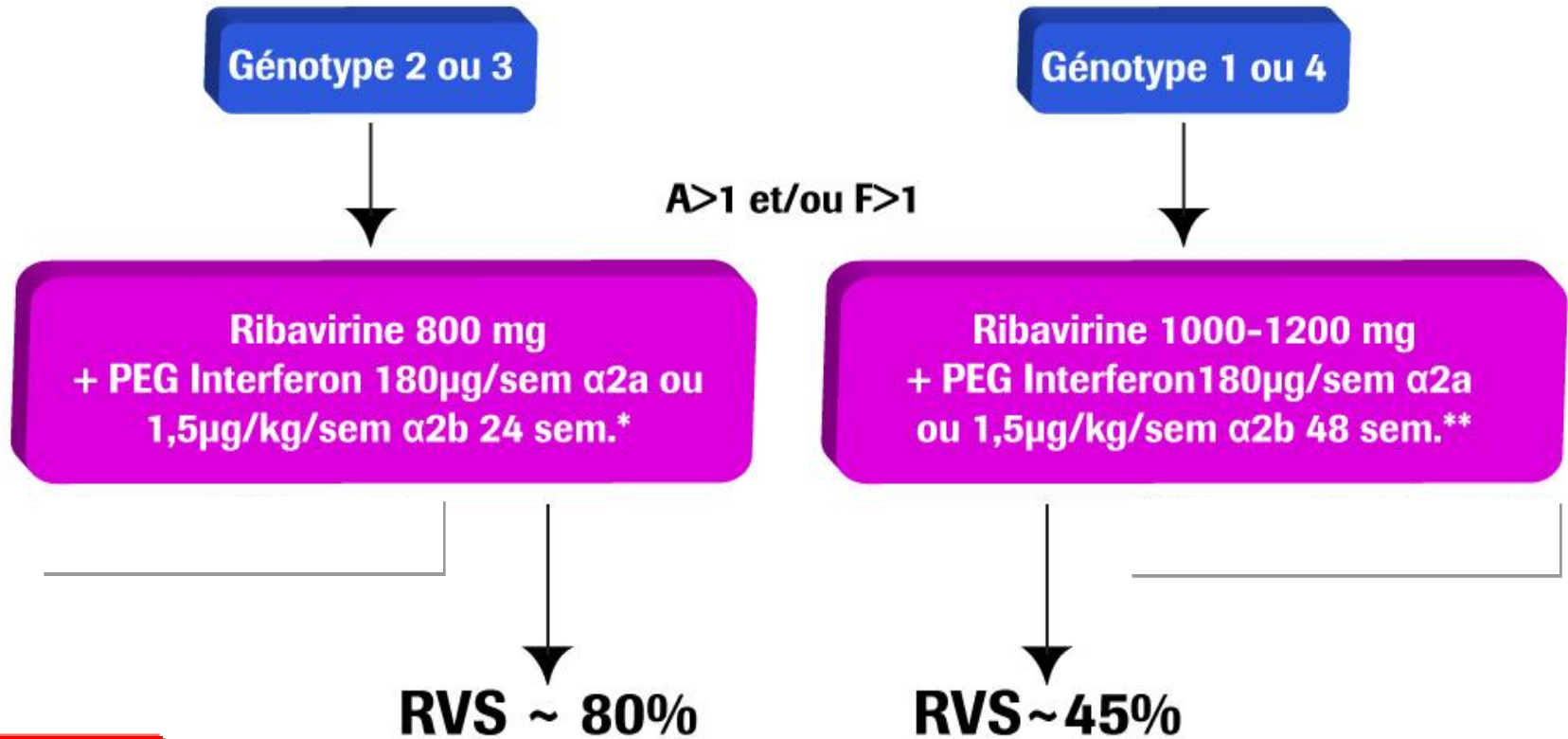
- Etude randomisée, 67 patients G1, naïfs :
 - Vitamine D 2 000-4 000 UI/j pdt 4 sem. puis PEG-IFN α -2b (150 μ g/sem) + RBV (1 000-1 200 mg/j) + Vit. D (2 000-4 000 UI/j)
(36 patients, âge moyen 47 ans, 50 % hommes, 55 % > F2)
 - PEG-IFN α -2b (150 μ g/sem) + RBV (1 000-1 200 mg/j) 48 sem.
(31 patients, âge moyen 49 ans, 60 % hommes, 18 % > F2)



Evolution des résultats des traitements chez mono-infectés G1



Traitements et résultats mono-infection VHC avant 2011

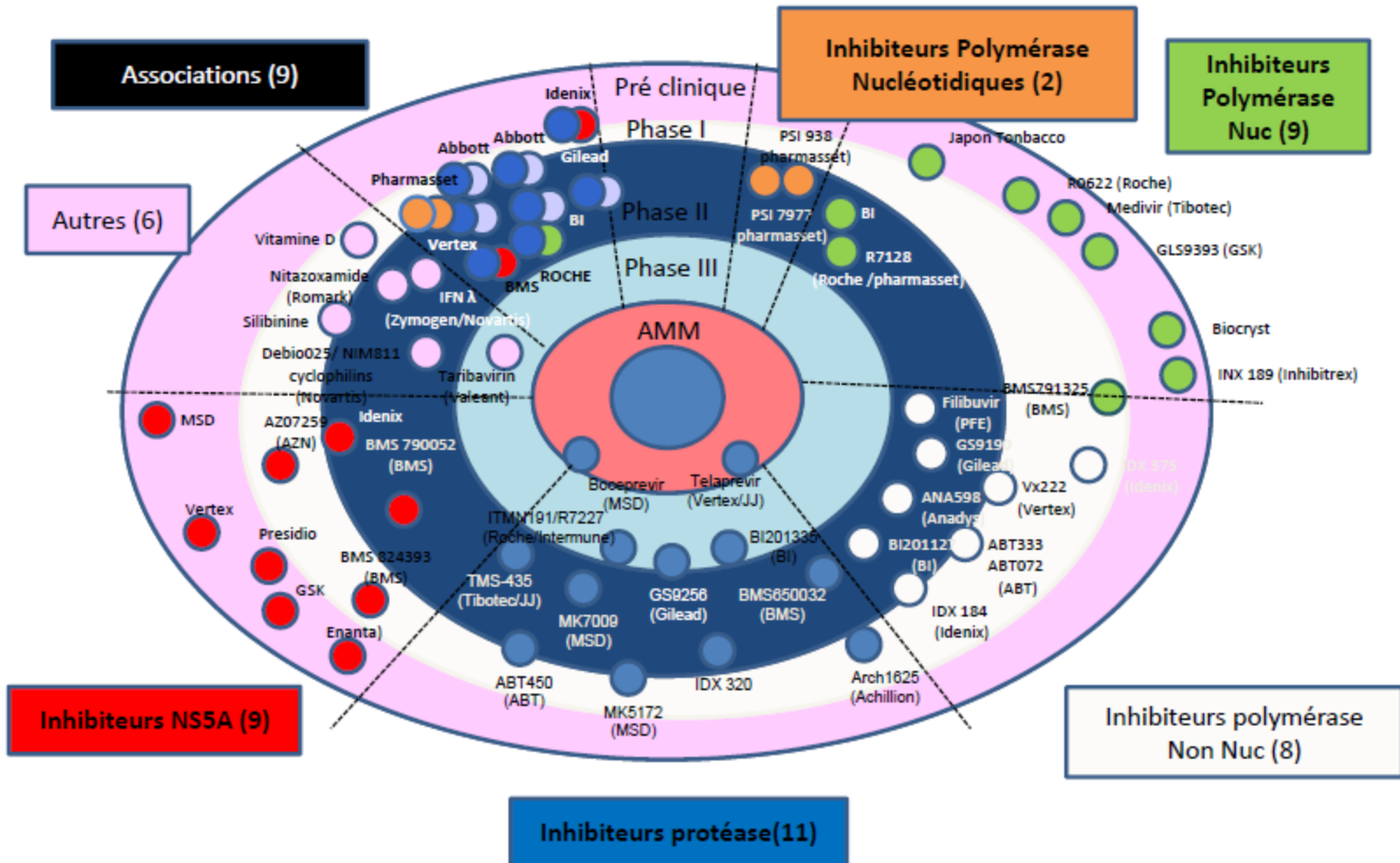


2011, EASL

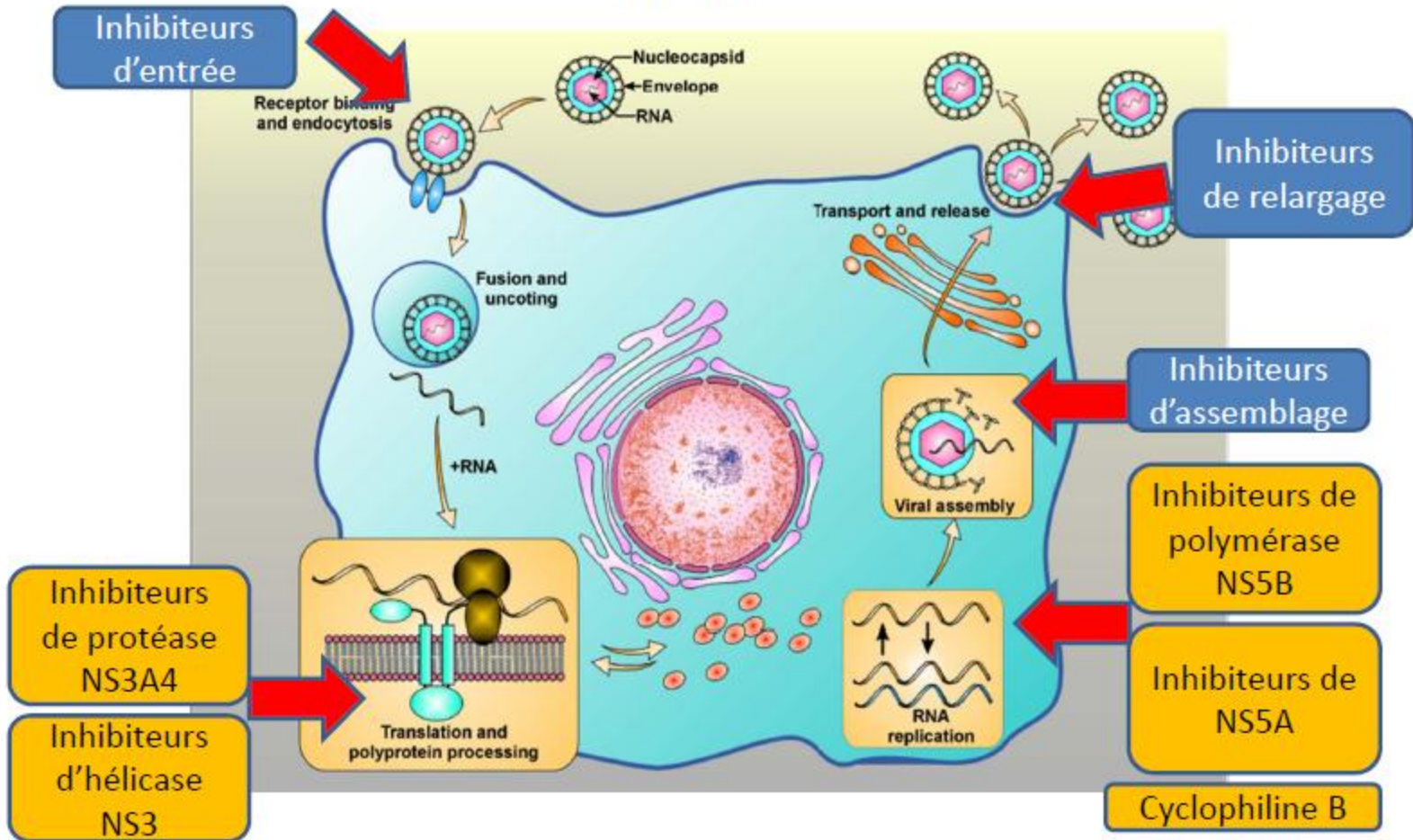
PCR neg à S4 : 12-16 sem si Cv basse
PCR pos à S4 si -neg à S12: 48 sem

PCR neg à S4 : 24 sem si Cv basse
PCR pos à S4, neg à S12 : 48 sem
PCR pos à S4, > 2log S12 : 72 sem

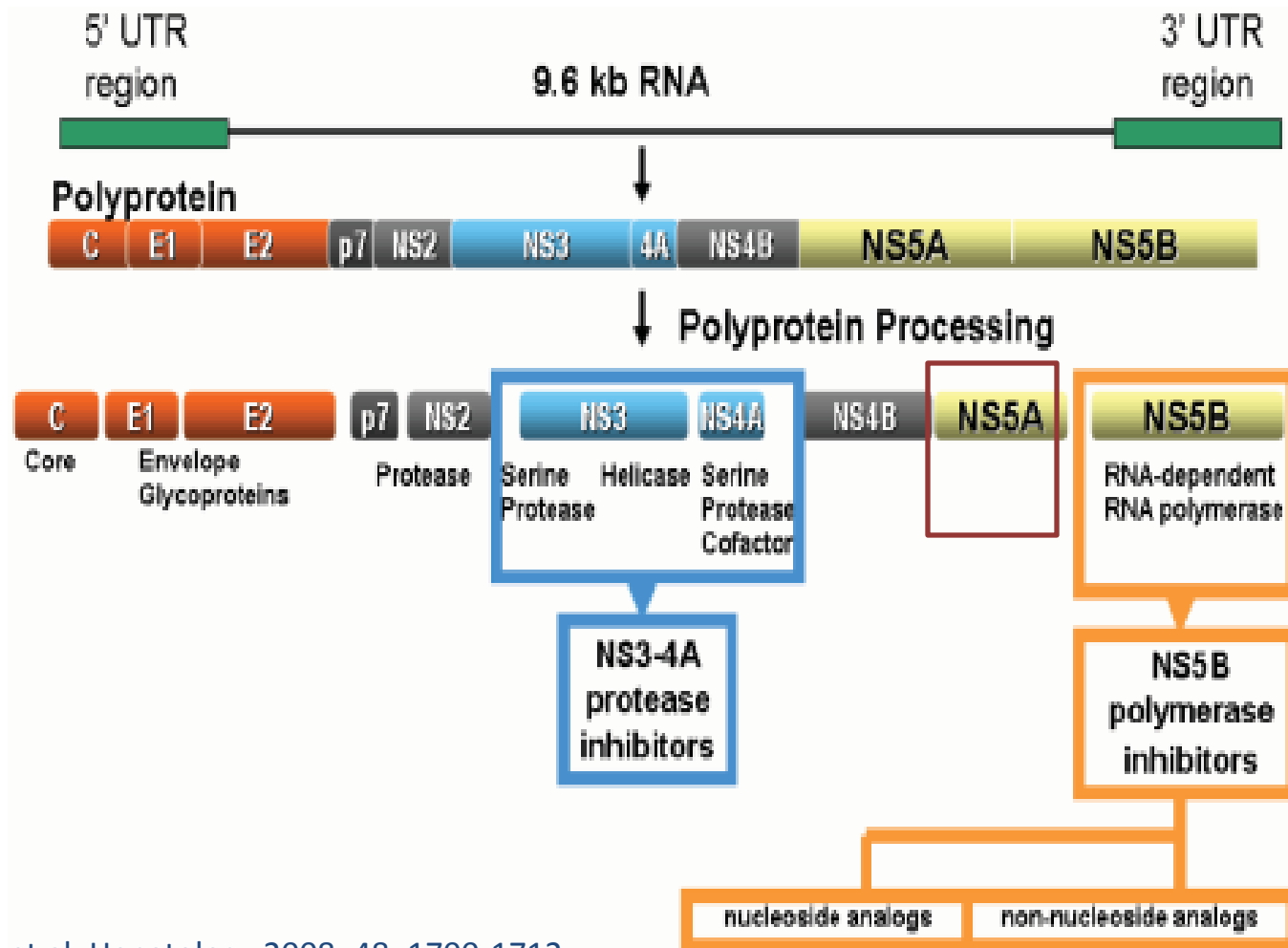
Le Futur est prometteur



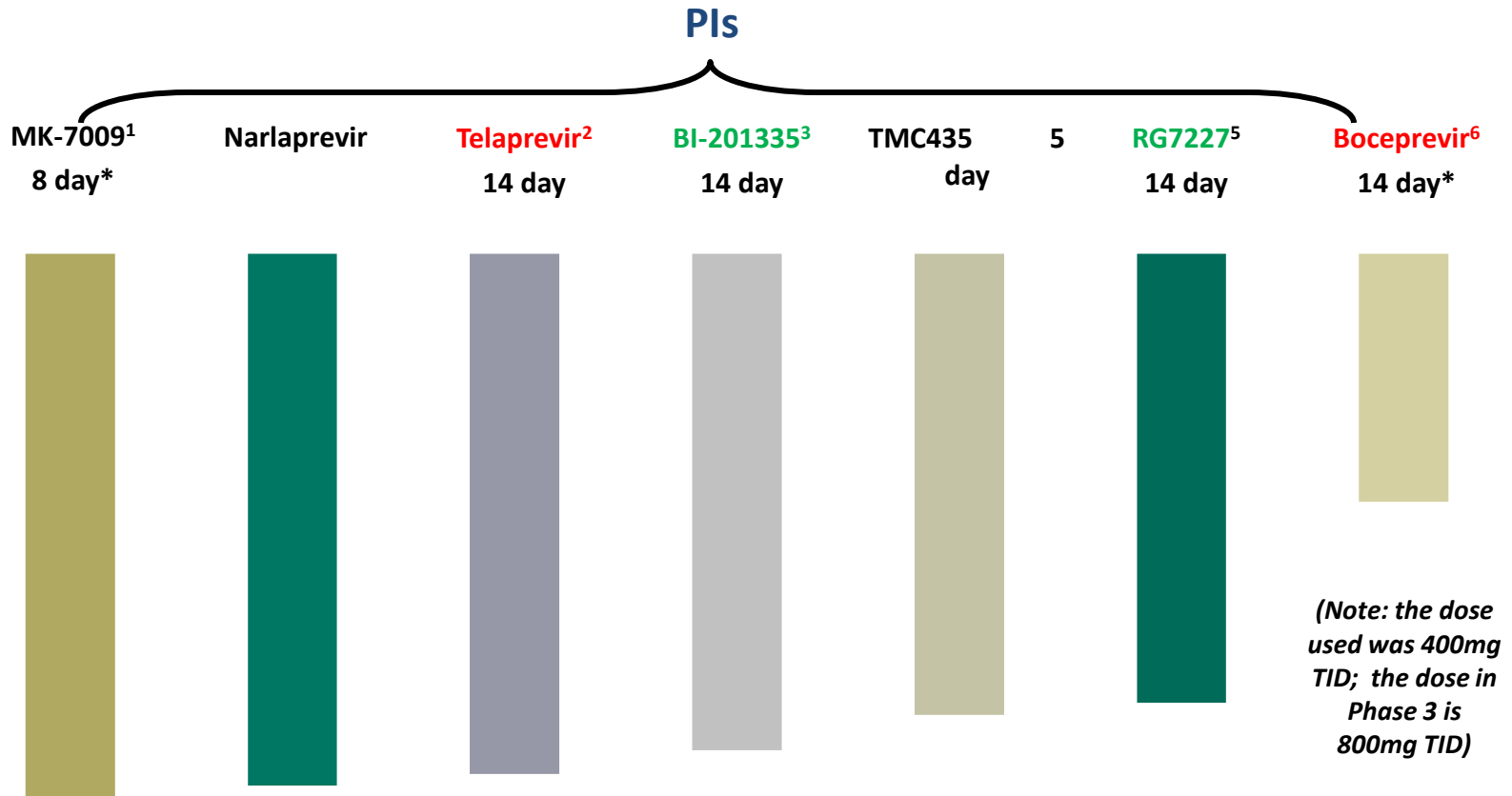
Les cibles potentielles des agents antiviraux directs



Génomes du VHC et cibles thérapeutiques



Baisse de la charge virale sous antiprotéases : 5–14 jours en monothérapies



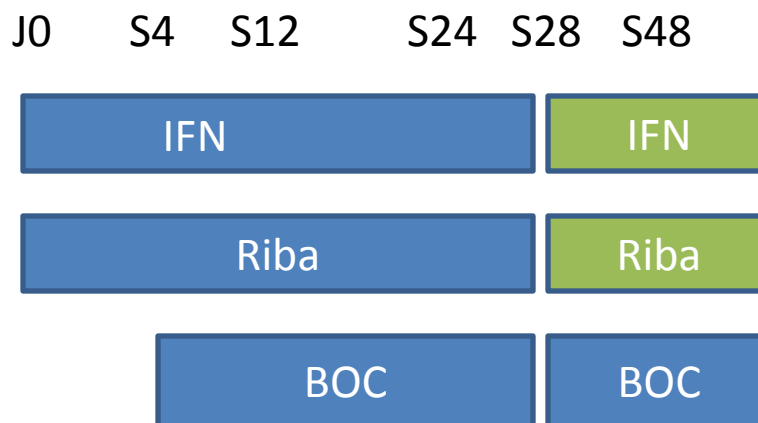
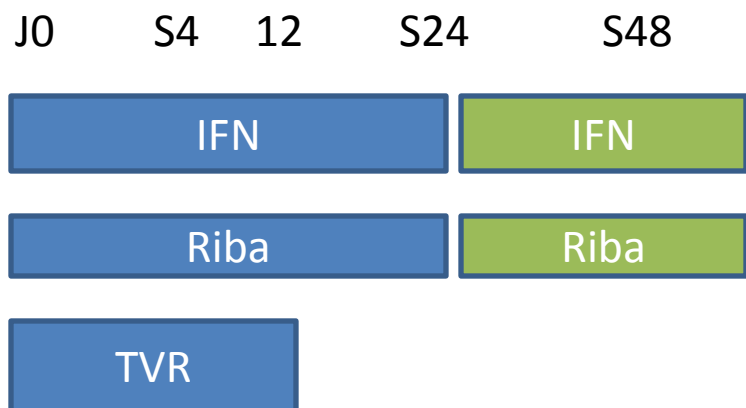
Note: no head-to-head trials have been conducted to date

*Mean decline

1. Lawitz E, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 2. Reesink H, et al. 56th AASLD 2005, San Francisco, CA, November 11–15 2005; 3. Manns M, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 4. Reesink H, et al. 43rd EASL 2008, Milan, Italy, April 23–27 2008; 5. Forestier N, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 6. Zeuzem S, et al. 56th AASLD 2005, San Francisco, CA, November 11–15 2005

Nouveaux traitements chez les patients de génotype 1 : trithérapie IFN-peg+RBV+ AP (2012-2015)

- Durée plus courte de traitement (naïfs), 24-28 sem 70% des patients
- Amélioration de la RVS : 70 à 80 % chez les patients naïfs , 40 % les patients NR

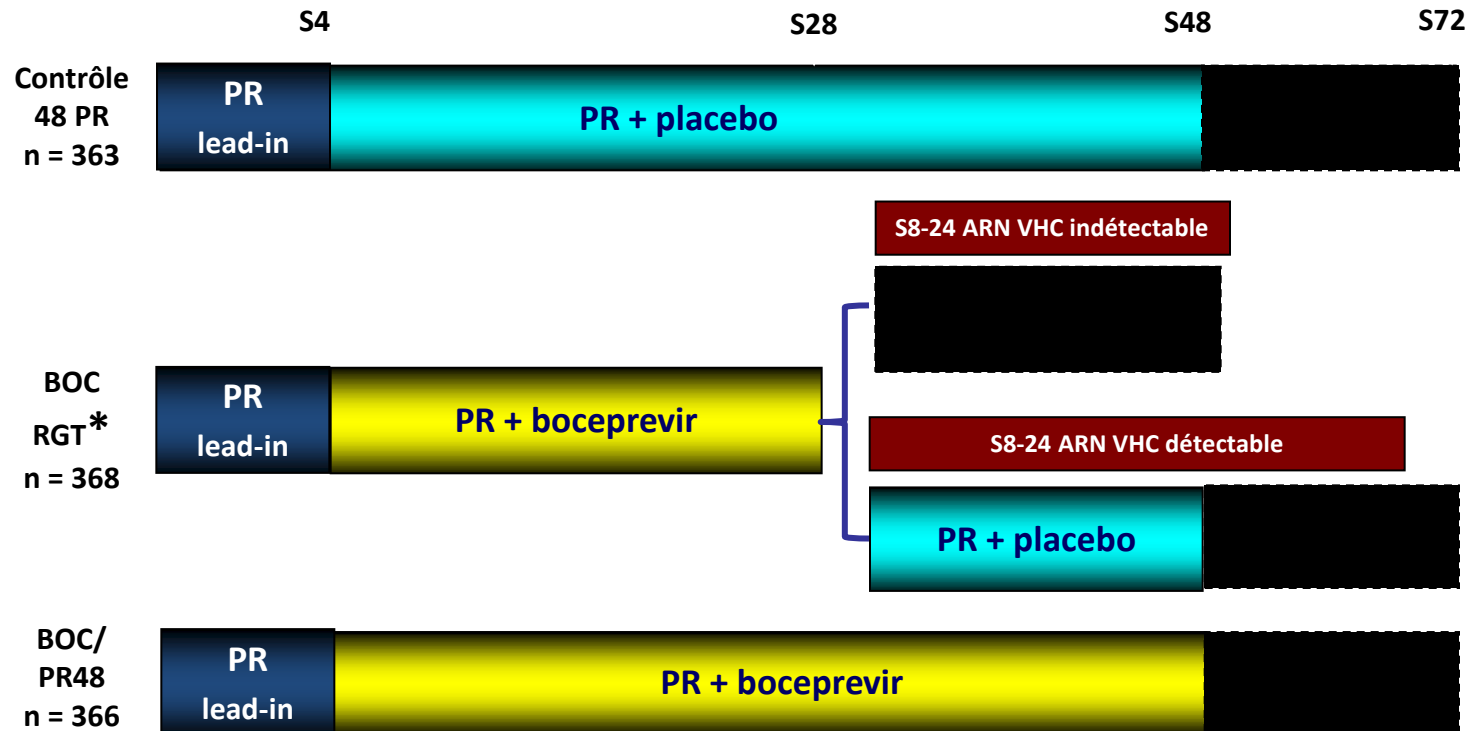


Télaprevir : 375 mg, 2cp/8 heures
 Copegus : 1000 mg-12000 mg/j
 Pegays : 180µ/sem

Boceprevir: 200 mg, 4cp /8heures
 Rebetol : 800mg-1400mg/j
 Viraferon Peg : 1.5 µ /Kg/sem

SPRINT 2 : boceprevir chez les patients naïfs G1

938 patients caucasiens et 159 patients noirs, tous G1, 92 % > 400 000 UI/ml, 9 % F3-F4



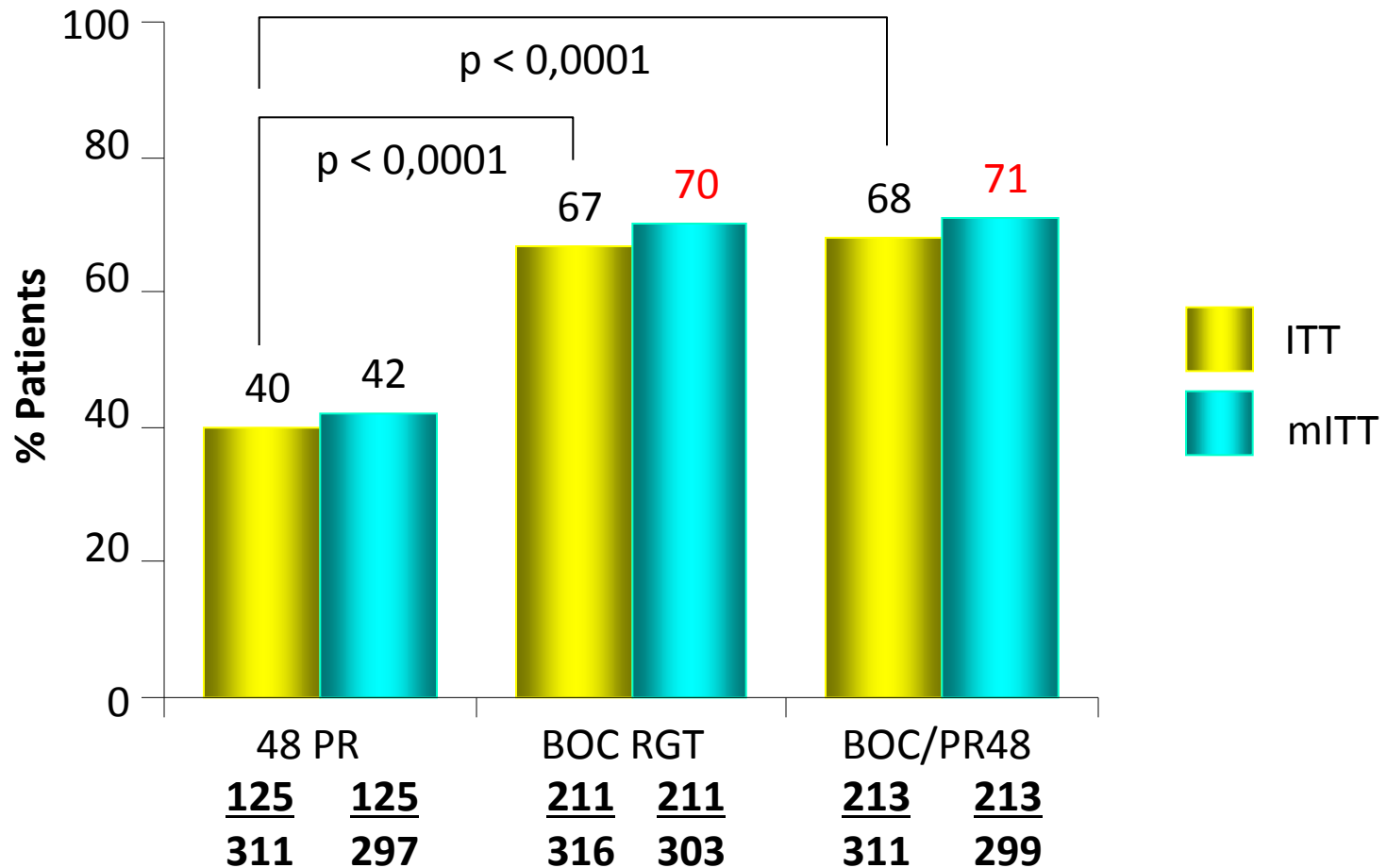
PR : PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem + RBV 600 -1400 mg/j

Boceprevir : 800 mg/8 h

*RGT : thérapie guidée par la réponse

SPRINT 2

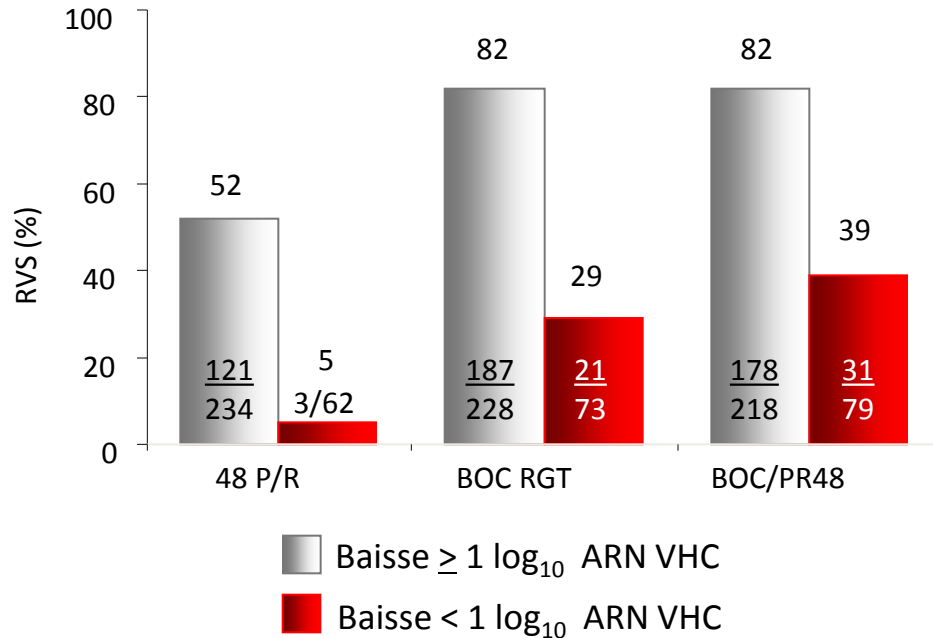
RVS chez les caucasiens



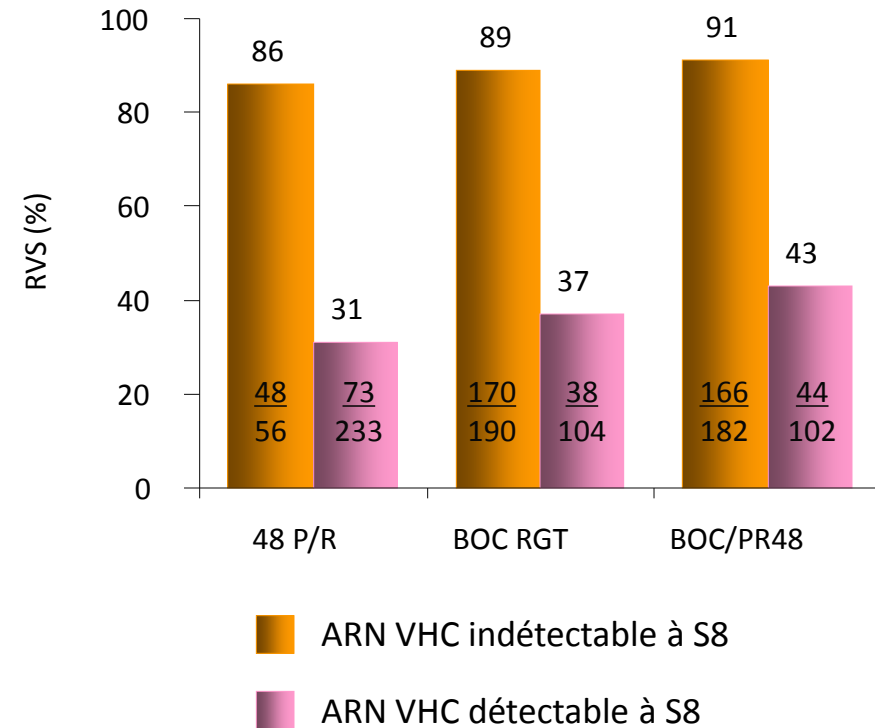
mITT : au moins une dose BOC/placebo

SPRINT 2

RVS selon la réponse S4 lead in (caucasiens)



RVS selon la réponse S8 (caucasiens)

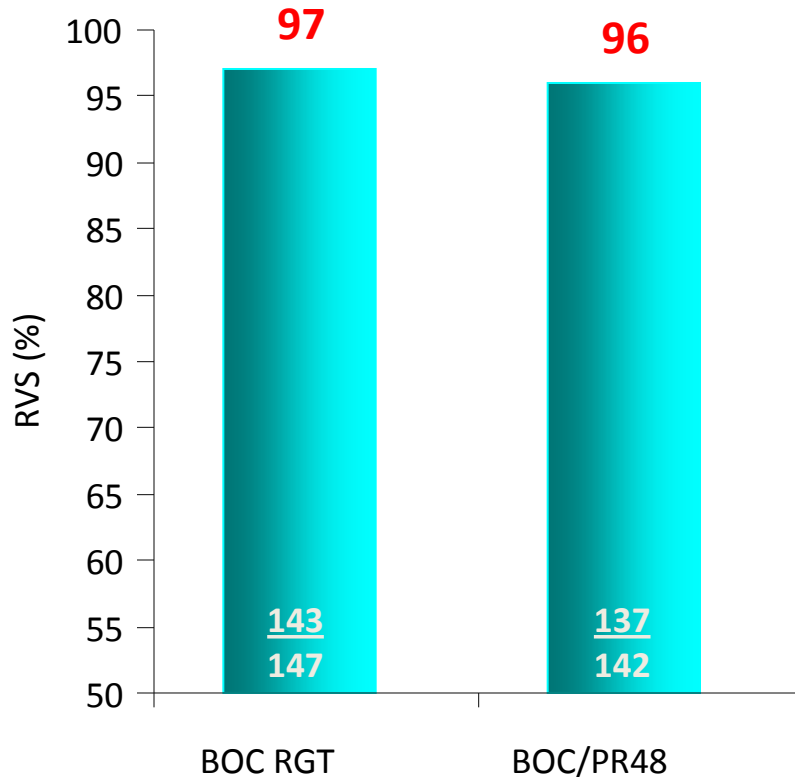


- Variants de résistance* :

- $\geq 1 \log_{10}$ baisse :
 - BOC RGT : 4 % (9/232)
 - BOC/PR48 : 4 % (9/231)
- $< 1 \log_{10}$ baisse :
 - BOC RGT : 47 % (45/95)
 - BOC/PR48 : 35 % (33/94)

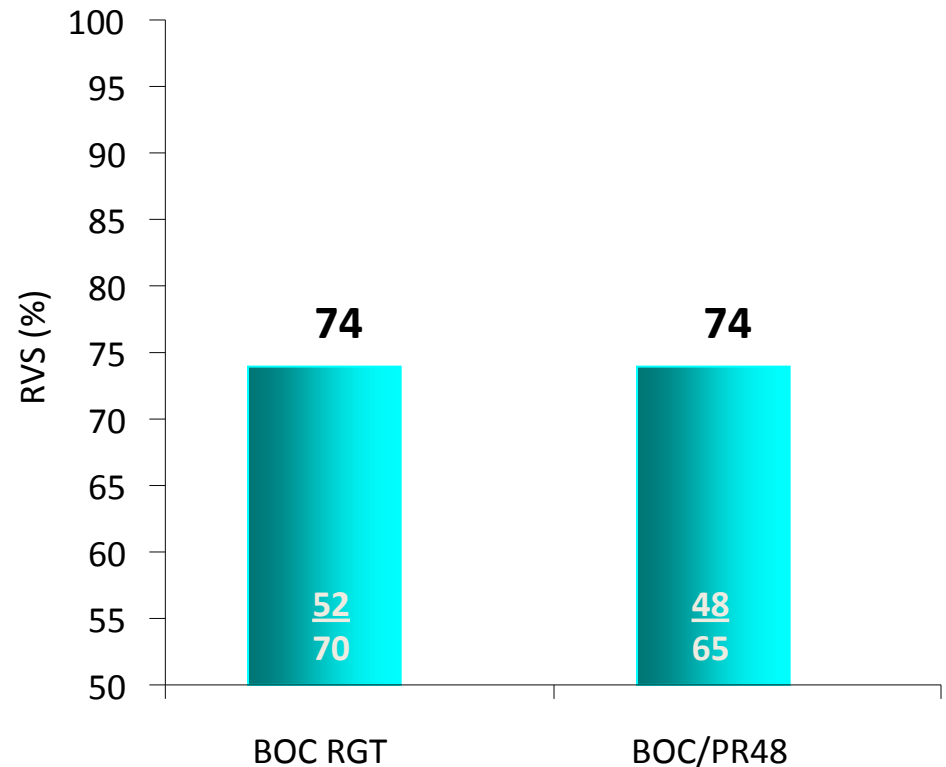
SPRINT 2 : importance de la réponse précoce

RVS si ARN VHC indétectable
constamment entre S8-24



47 % de caucasiens dans le bras RGT
étaient traités avec le schéma court
(28 semaines)

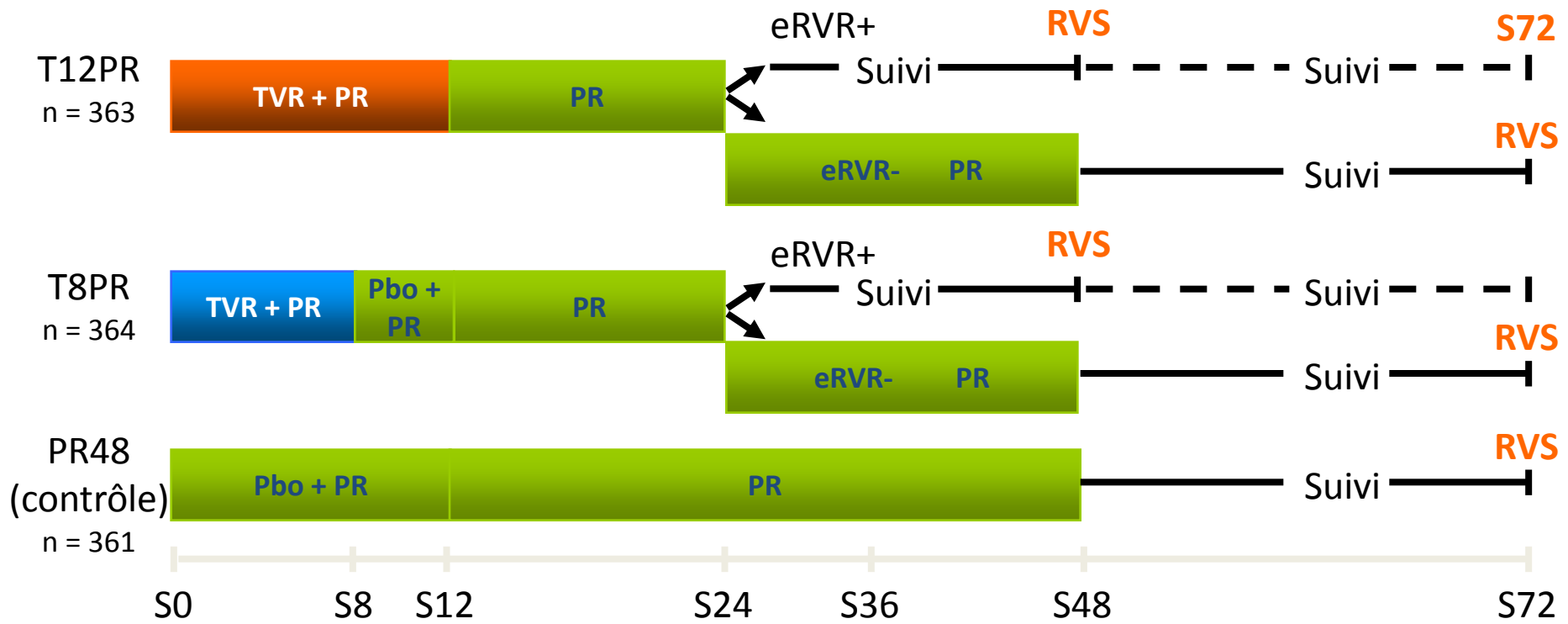
RVS si ARN VHC détectable
au moins une fois entre S8-24



22 % de caucasiens dans le bras RGT
étaient traités au delà de 28 semaines

ADVANCE : Telaprevir chez les patients naïfs G1

- 1 088 patients, 58 % hommes, ARN VHC \geq 800 000 UI/ml 77 % , 9 % patients noirs, 21 % fibrose sévère (6 % cirrhose)



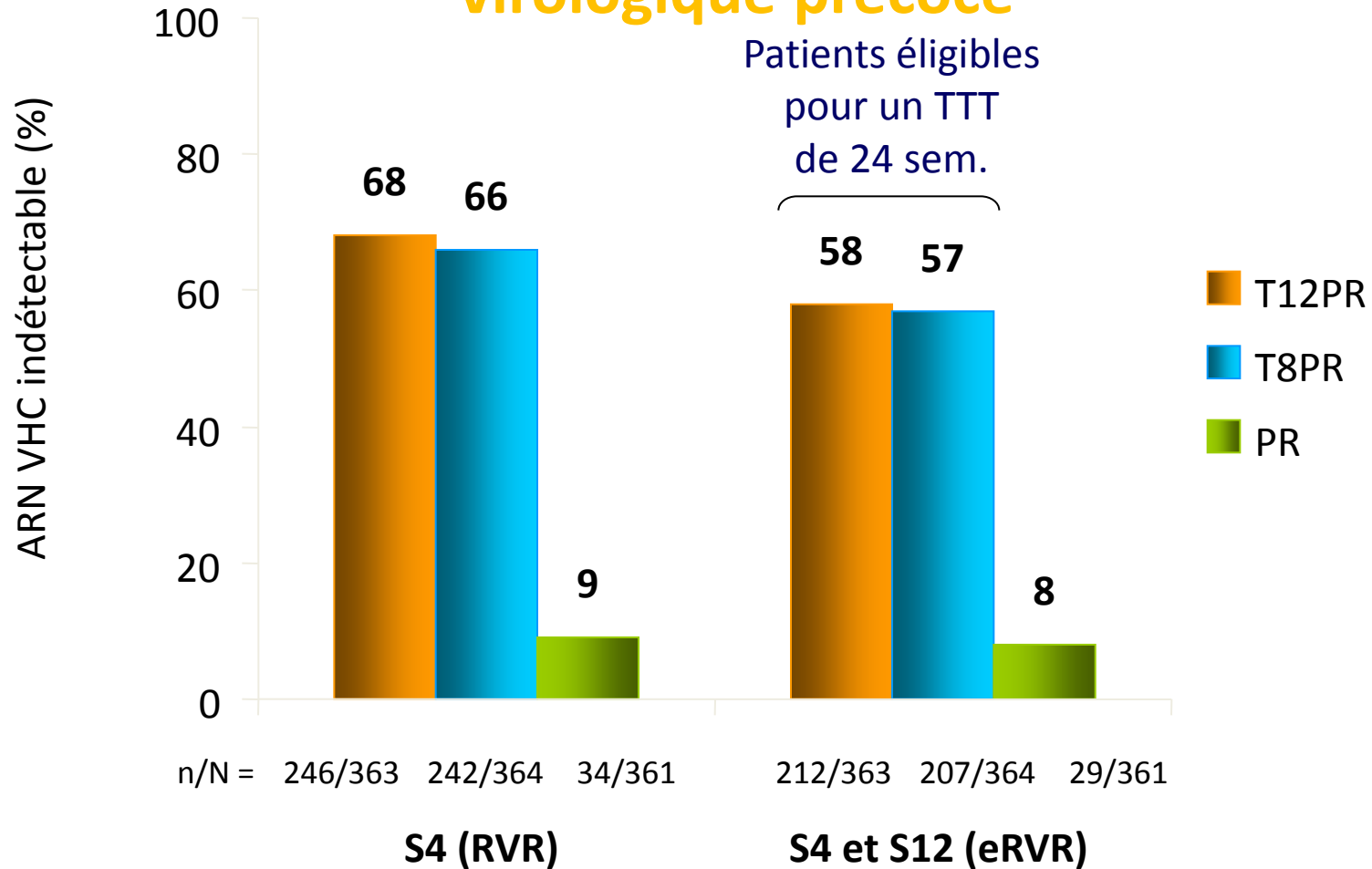
PR : PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem. + RBV 1000-1200 mg/j

T : telaprevir 750 mg/8 h

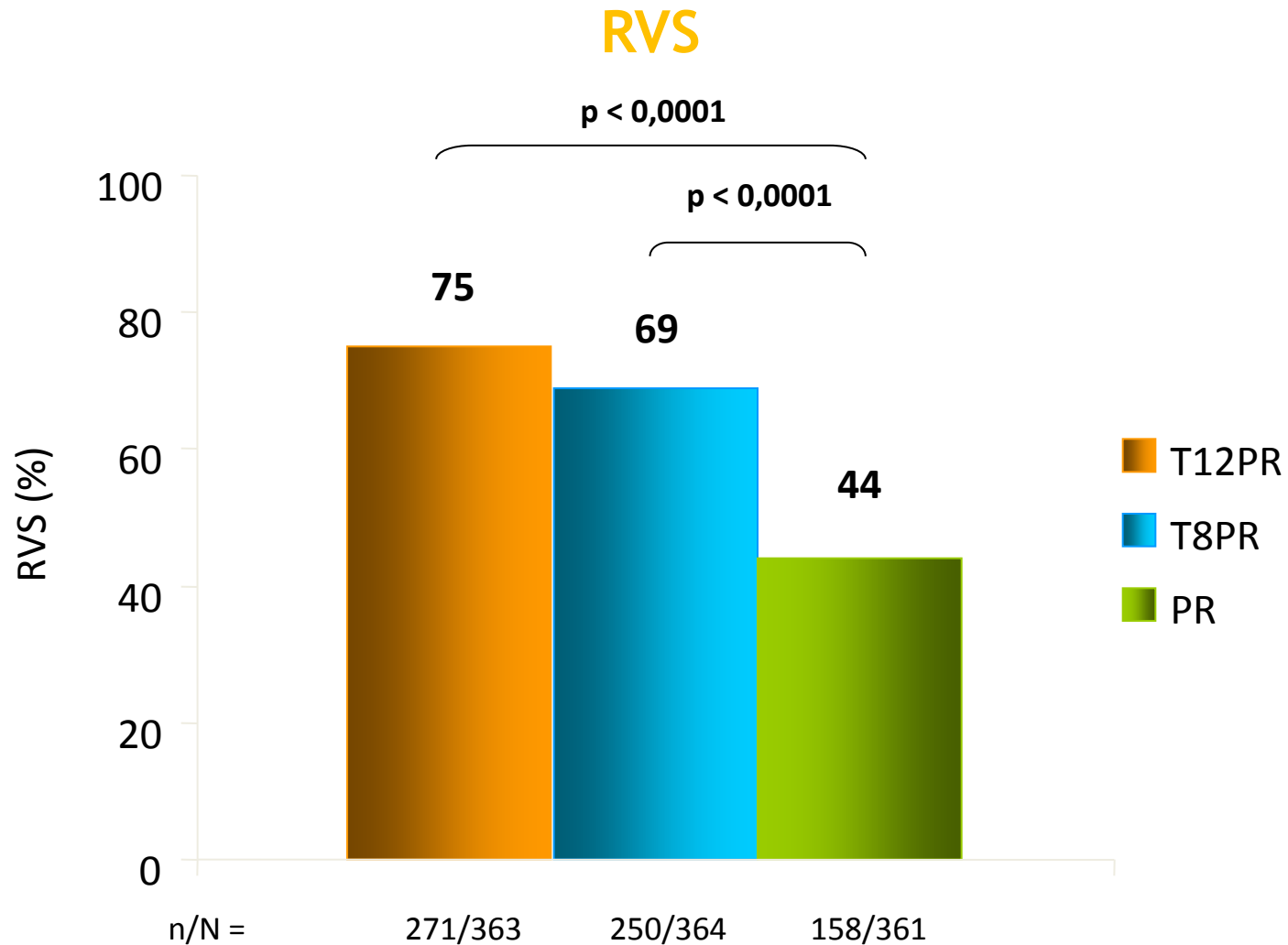
eRVR : ARN VHC indétectable à S4 et S12

ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs G1

Réponse virologique précoce

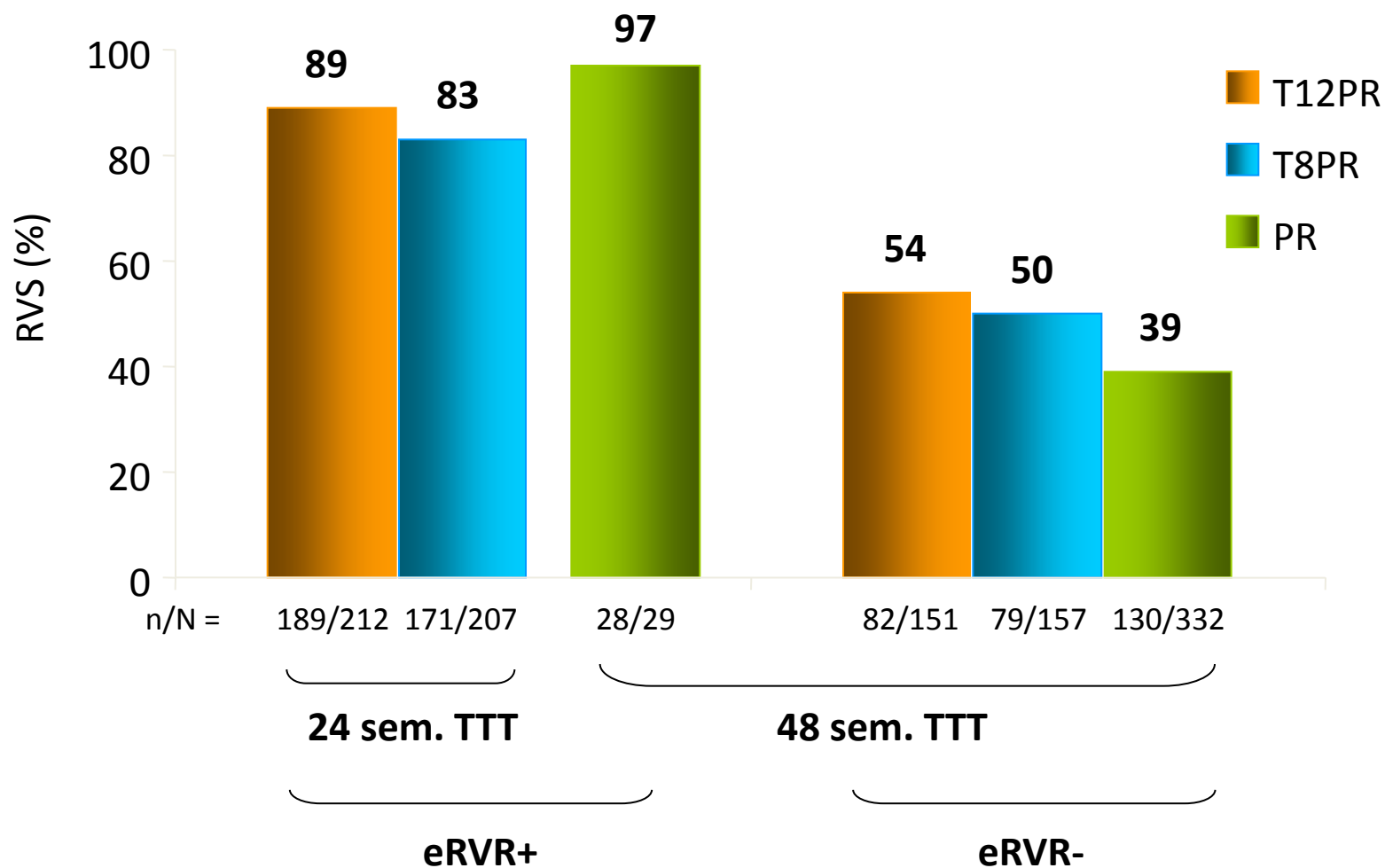


ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs G1



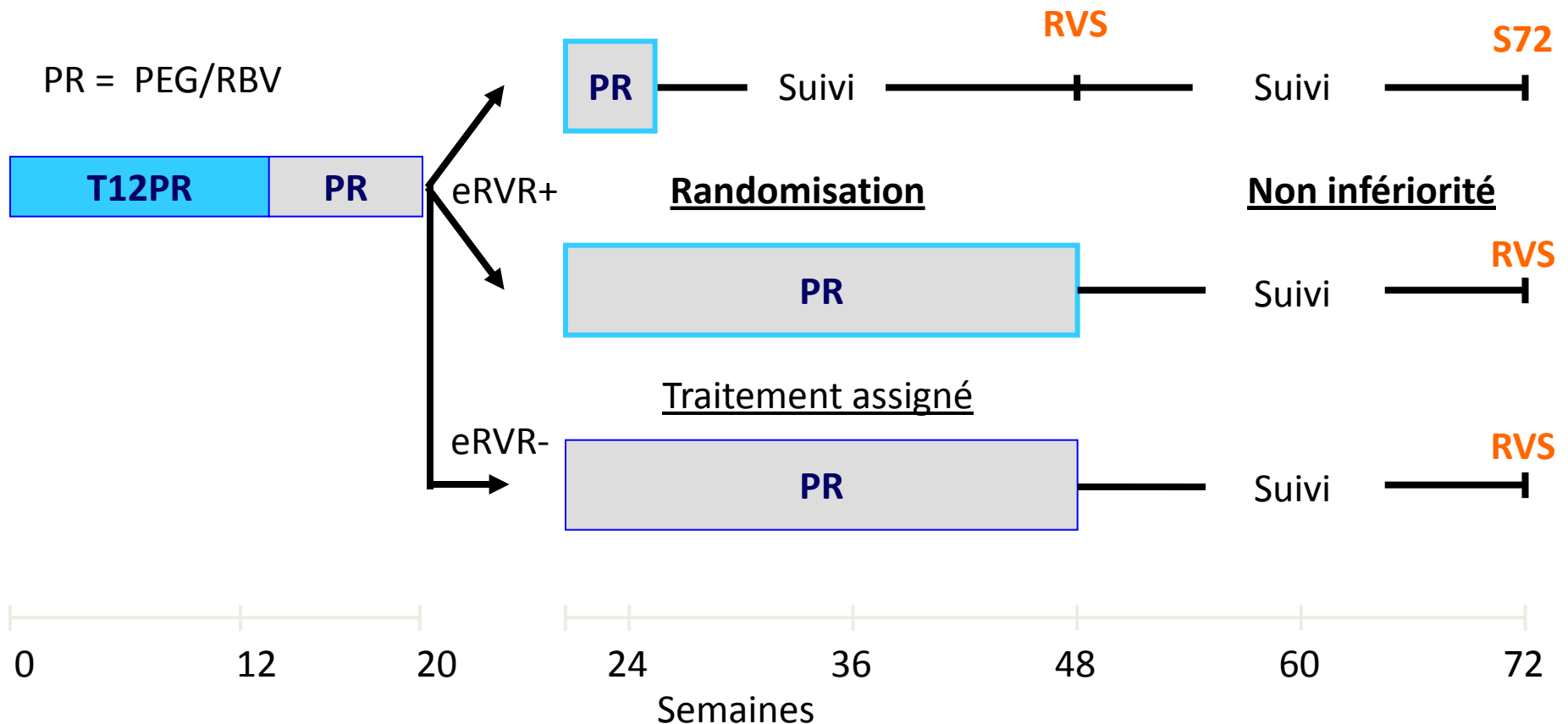
ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs G1

RVS selon la réponse virologique à S4 et S12



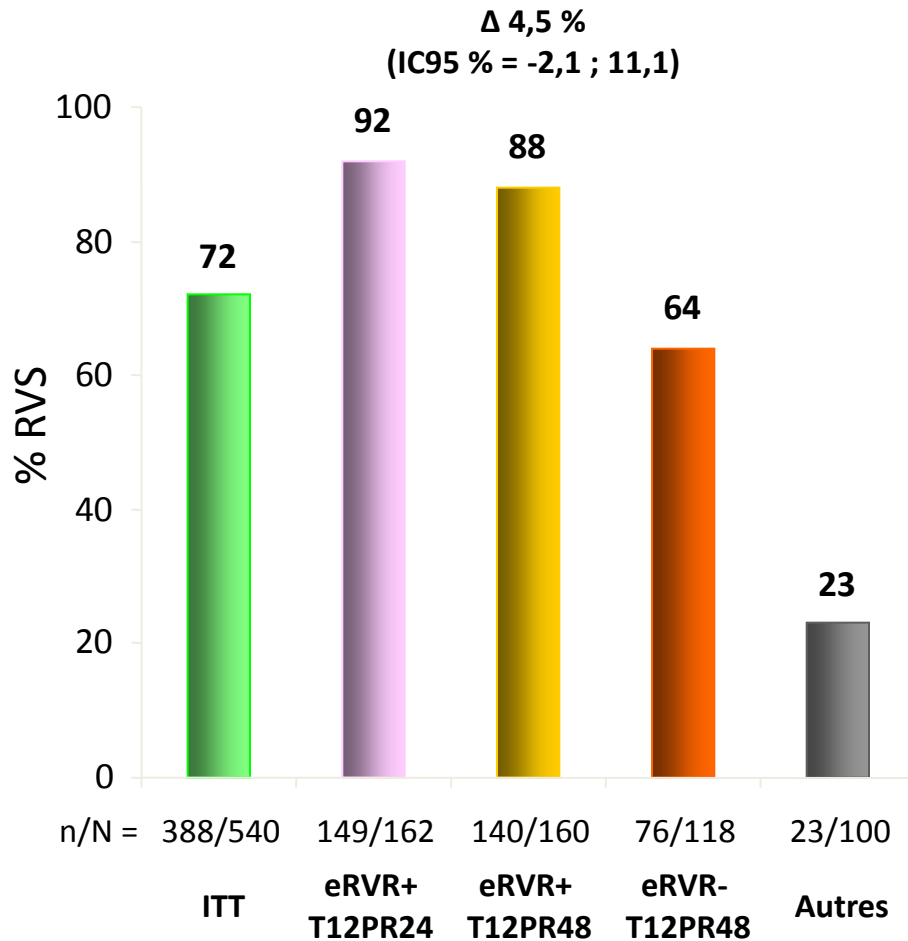
ILLUMINATE : intérêt d'un traitement court pour les répondeurs rapides à telaprevir + PEG-IFN + RBV (1)

- 540 patients, 60 % hommes, 79 % caucasiens, âge médian 51 ans, IMC médian 27 kg/m², 82 % ARN VHC ≥ 800 000 UI/ml, tous G1 (72 % 1a, 28 % 1b), 11 % cirrhose
- eRVR+ : ARN indétectable à S4 et S12

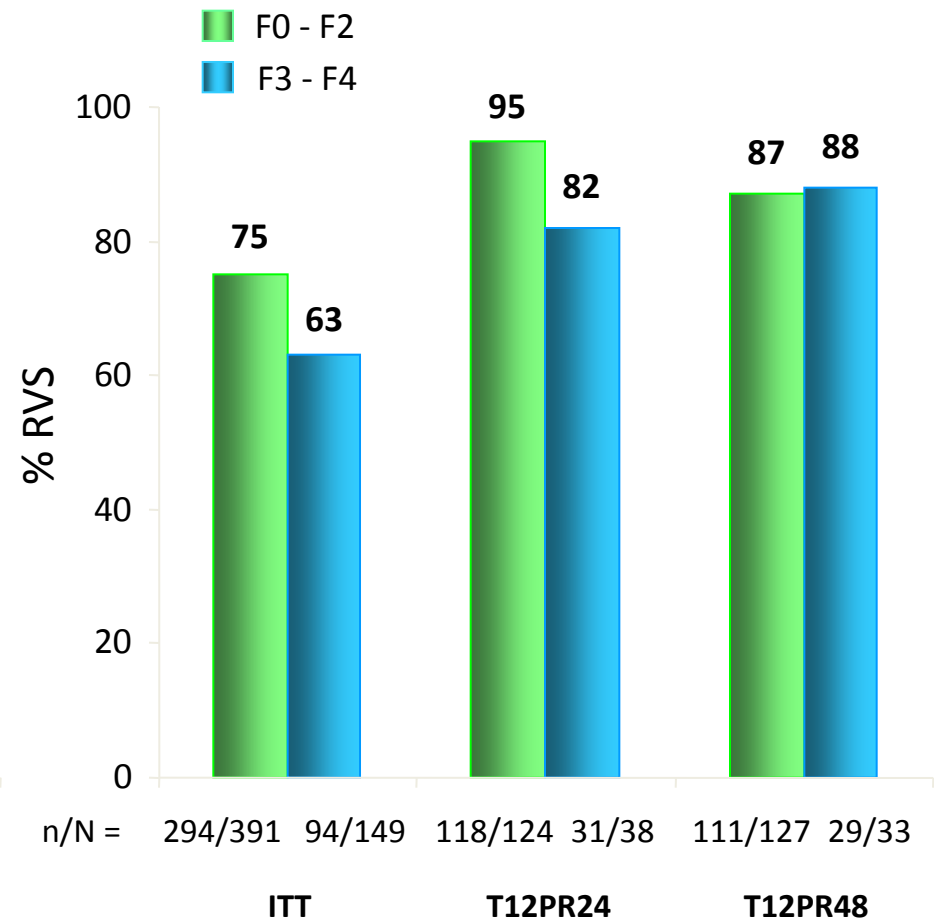


ILLUMINATE : intérêt d'un traitement court pour les répondeurs rapides à telaprevir + PEG-IFN + RBV (2)

RVS



RVS selon la sévérité de la fibrose



Etudes de Phase III, patients naïf G1 différences et similitudes

Parametres	TVR ^[1]	BOC ^[2]
lead-in?	Non (pas d'effets sur SVR, ni sur resistances)	Oui, 4 s (effet sur RVR mais pas sur SVR)
Type Peginterferon alfa	2a	2b
Nbre de prise	Trois fois par jour	Trois fois par jour
Durée de la trithérapie	12 S plus 12-36 S PR	24-44 S après 4 S PR lead-in
Critères virologiques pour durée du Tt	eRVR (CV à S4, S8, S12)	RVR (S4 BOC; S8 trithérapie) et CV à S24
Pt bénéficiant d'un Tt court, %	58 (24s)	44 (28 s)
SVR, %	69-75	63-66
Rechute, %	9	9
Effets indésirables	Eruption, anemie, prurit, nausee	Anemie, dysgeusie

Essais de phase III

Patients prétraités

Bocéprevir-Télaprevir

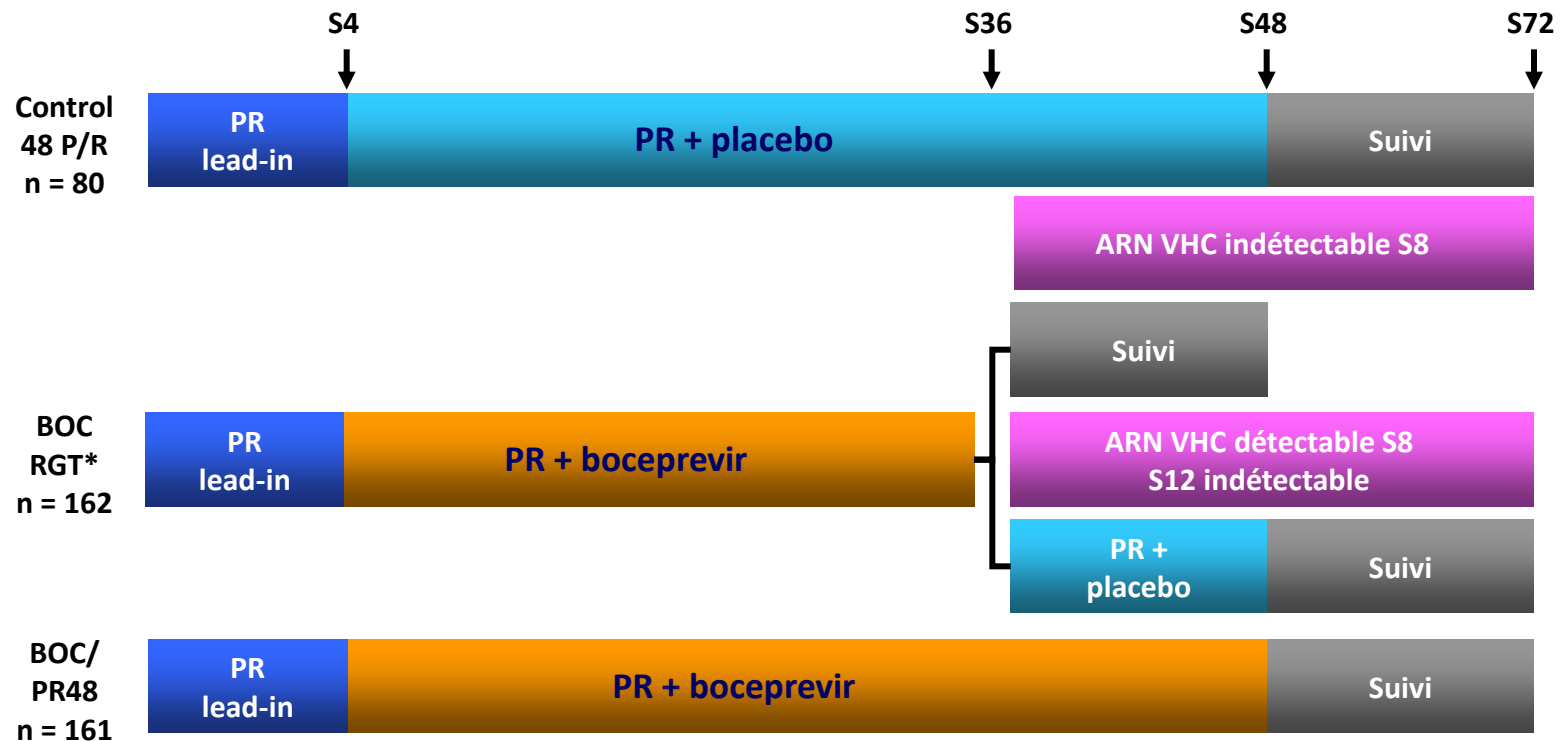
- Respond 2
 - 403 patients, , 20 % F3 - F4, répondeurs partiels (36 %), rechuteurs (64 %), 67 % hommes, 12 % afro-américains
- Realize
 - 650 patients, 50% F 3-F4, trois type de patients rechuteurs, répondeurs partiels, répondeurs nuls.

Trois types de non réponse à la bithérapie

- Rechuteurs :
 - Charge virale VHC indétectable en fin de traitement , avec rechute après l'arrêt
- Répondeurs partiels :
 - Baisse de plus de 2 log à S12, sans négativation de la charge virale au cours du traitement
- Répondeurs nuls :
 - Baisse < 2 log à S12

RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique

- 403 patients non répondeurs partiels (36 %)/rechuteurs (64 %) génotype 1, 67 % hommes, 12 % noirs, 20 % F3 - F4



PR : PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem. + RBV 600 -1400 mg/j

Boceprevir : 800 mg/8 h

RGT* : thérapie guidée par la réponse

RESPOND-2 (boceprevir): baseline characteristics

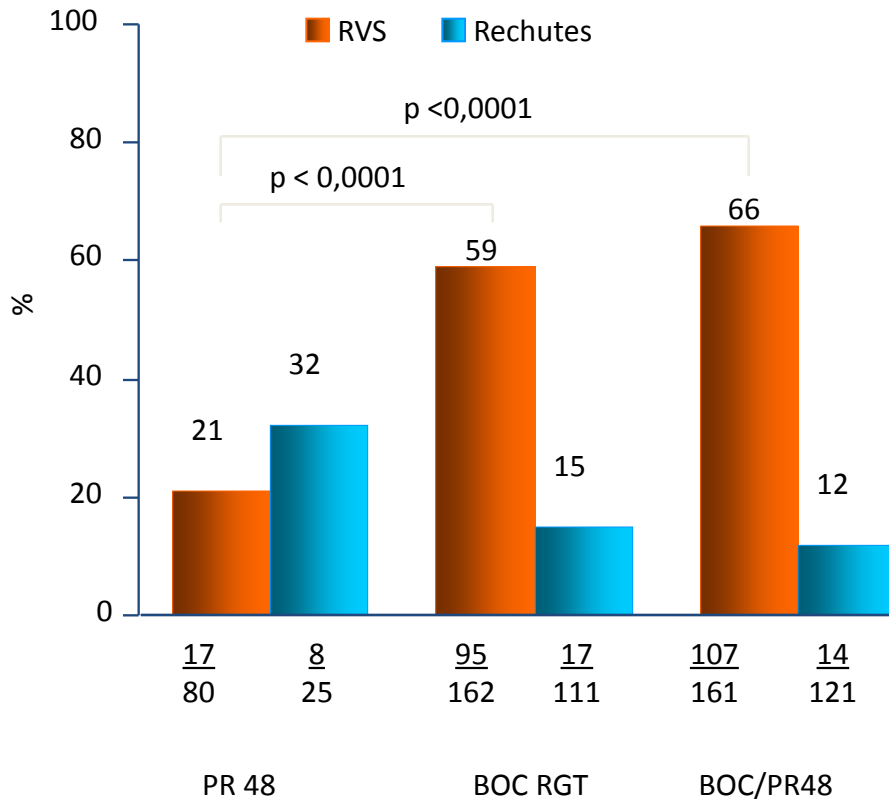
Characteristic	PR48 (n=80)	BOC RGT (n=162)	BOC/PR48 (n=161)
Male, %	73	60	70
Black race, %	15	11	12
Mean age, years	52.9	52.9	52.3
Region, %			
North America	64	71	75
Europe	36	28	26
Latin America	0	1	0
Mean body mass index (SD)	28 (4)	29 (5)	28 (5)
HCV genotype, %*			
1a	48	46	48
1b	45	46	42
HCV RNA >800,000 IU/mL, %	81	91	88
Prior response, %			
Non-responder	36	35	36
Relapser	64	65	64
METAVIR F3/F4, %	19	20	19

*Subtyping performed by NS5B sequencing (Virco, Mechelen, Belgium)

SD: standard deviation

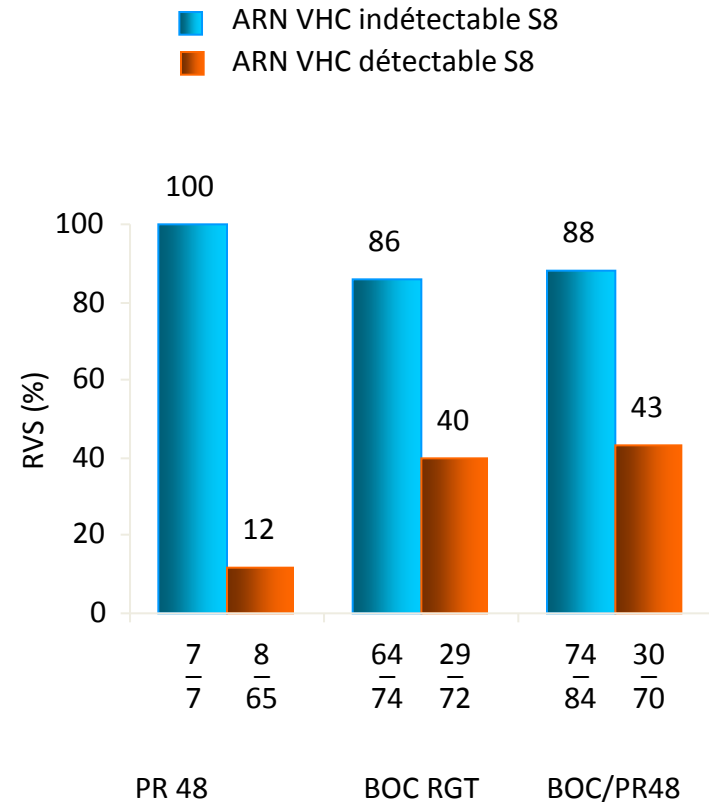
RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique

RVS et rechute



Pas de différence significative entre les 2 bras BOC (OR : 1,4 ; IC95 % : 0,9-2,2)

RVS selon la réponse S8

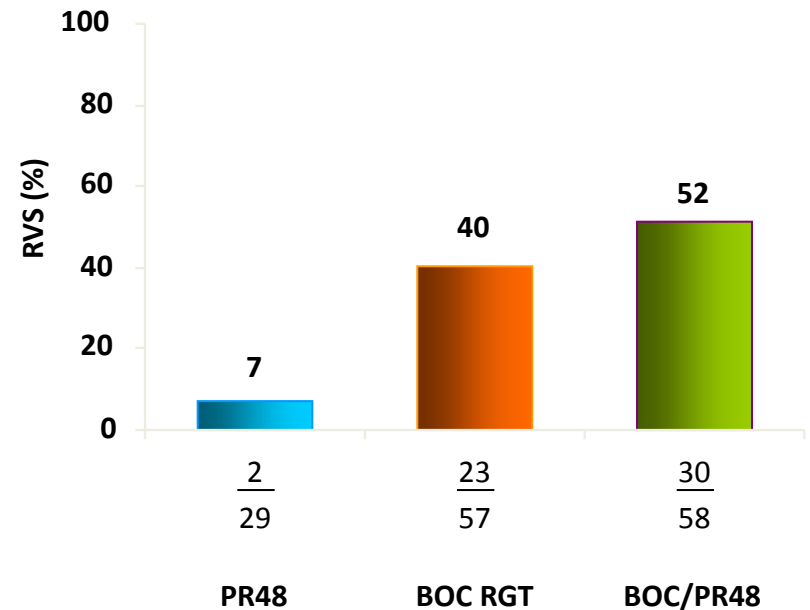
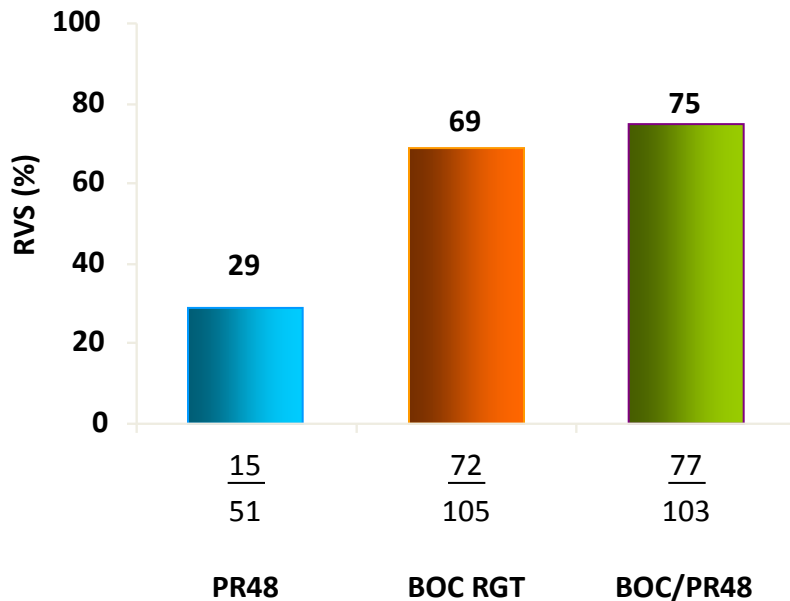


46 % des patients du bras BOC/RGT sont éligibles pour un traitement court (36 semaines)

RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique

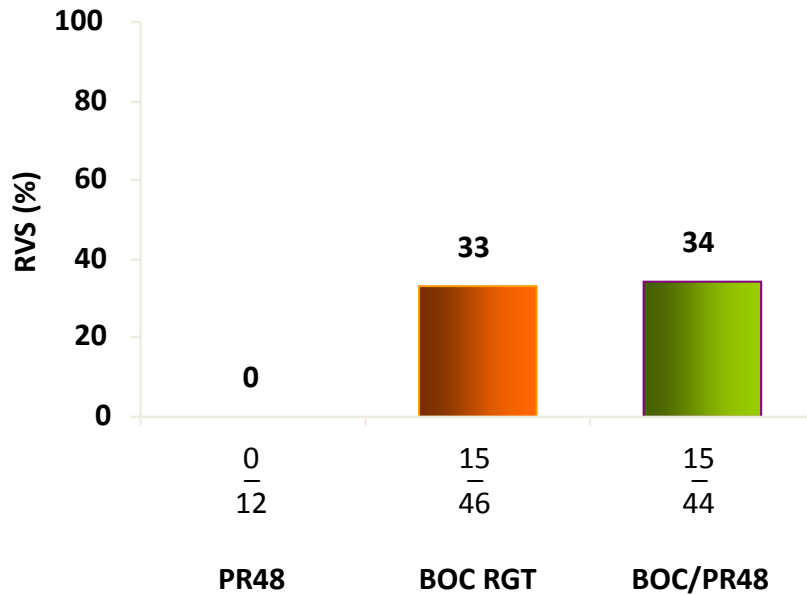
RVS chez les rechuteurs après une bithérapie

RVS chez les non *répondeurs* partiels après une bithérapie

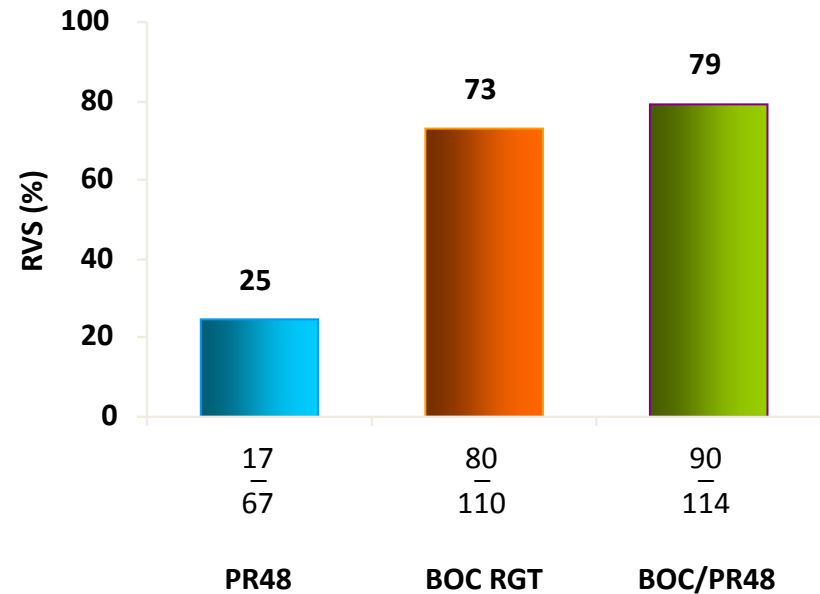


RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique

RVS selon la réponse virologique lors de la « lead in phase »

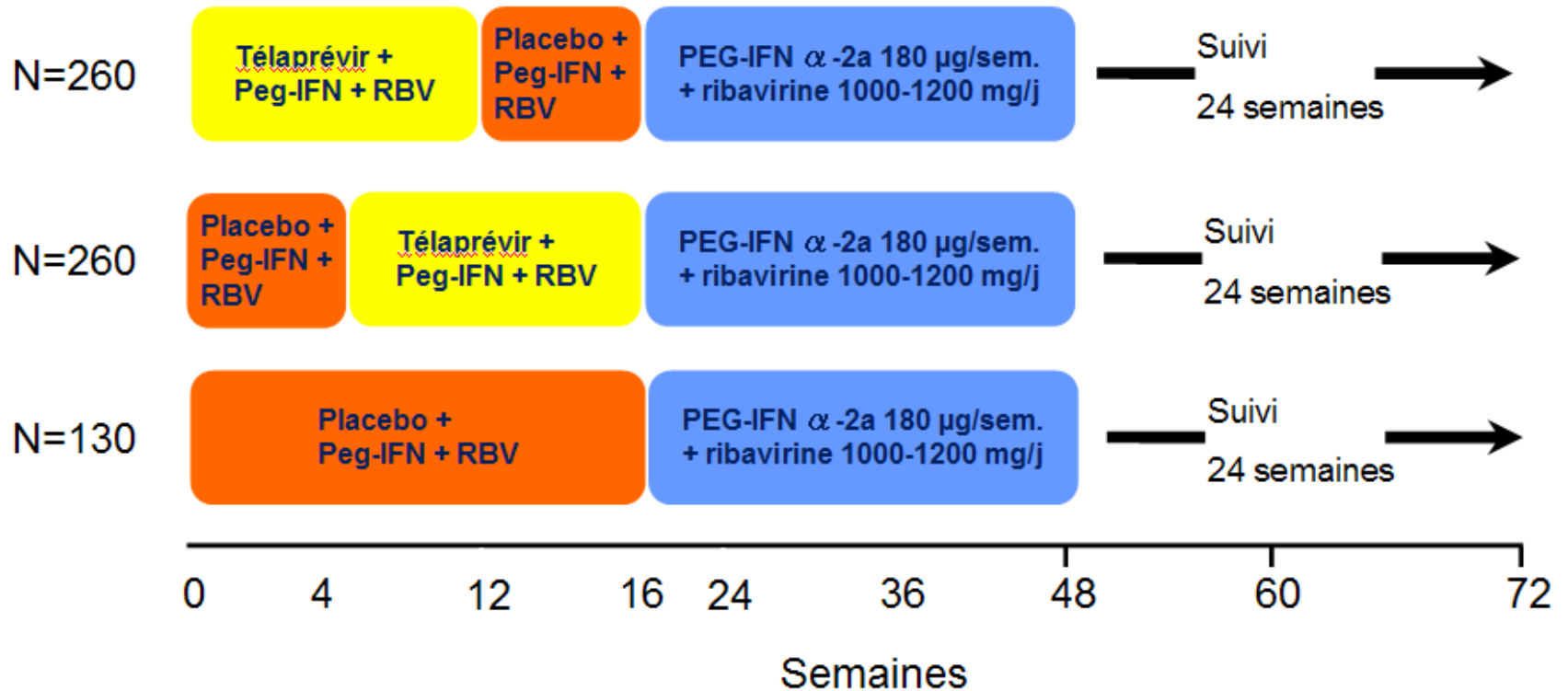


Baisse < 1 log₁₀ à S4



Baisse ≥ 1 log₁₀ à S4

Realize: phase III chez les patients prétraités



REALIZE (telaprevir): baseline characteristics

Characteristic	Pbo/PR48 (n=132)	T12/PR48 (n=266)	LI T12/PR48 (n=264)
Male, n (%)	88 (67)	183 (69)	189 (72)
Caucasian race, n (%)	117 (89)	246 (92)	252 (95)
Black race, n (%)	11 (8)	11 (4)	8 (3)
Median age, years (range)	50 (21–69)	51 (23–69)	51 (24–70)
HCV RNA \geq 800,000 IU/mL, n (%) [*]	114 (86)	238 (89)	234 (89)
HCV genotype, n (%) [‡]			
1a	67/128 (52)	136/262 (52)	149/262 (57)
1b	61/128 (48)	126/262 (48)	113/262 (43)
Prior response, n (%)			
Null responder	37 (28)	72 (27)	75 (28)
Partial responder	27 (20)	49 (18)	48 (18)
Relapser	68 (52)	145 (55)	141 (53)
Bridging fibrosis, n (%) [§]	29 (22)	60 (23)	58 (22)
Cirrhosis, n (%) [§]	30 (23)	72 (27)	67 (25)

^{*}Determined using the HCV COBAS TaqMan[®] assay version 2.0

[‡]Determined by NS3 sequencing; [§]Defined by local pathologists

REALIZE

% SVR en fonction de la réponse aux précédents traitements

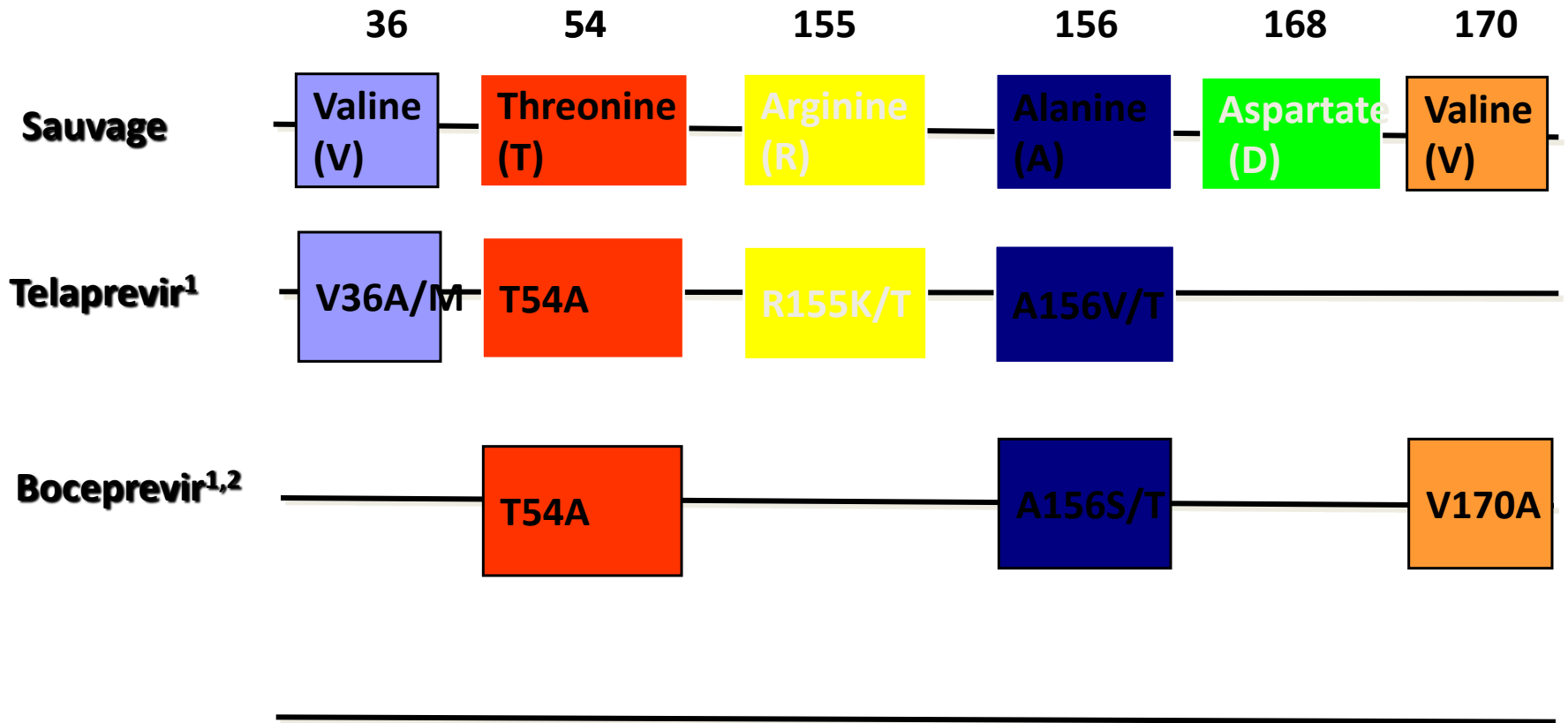
La lead-in phase est inutile

	PR	TVR/PR	TVR/PR + lead in phase
SVR globale (%)	17	64	66
Rechuteurs	24	83	88
Répondeurs partiels	15	9	54
Répondeurs nul	5	29	33

Efficacité des trithérapies chez les patients prétraités

- Rechuteurs
 - REALIZE: 83–88%, telaprevir (24% with PR)
 - RESPOND-2: 69–75%, boceprevir (29% with PR)
- Répondeurs partiels
 - REALIZE: 54–59%, telaprevir (15% with PR)
 - RESPOND-2: 40–52 %, boceprevir (7% with PR)
- Répondeurs nuls
 - REALIZE: 29–33%, telaprevir (5% with PR)
 - RESPOND-2: patients exclus

Resistance aux inhibiteurs de protéases (In Vitro)



Effets indésirables

Telaprevir

Eruption (54.5 à 59 %)

(Severes: 7% ds Prove 1 et 2
4.3 % ds Advance , 3 cas de Steven Johnson)

Anemie (30 %)

Arrêts pour EI : 13 – 20%

Boceprevir

Anemie (50%)

Dysgueusie

Vomissements

Arrêts pour EI : 9 -19%

En Pratique

BOCEPREVIR Victrelis®

**4 gélules (200 mg) 3 fois par jour, à 8 H d'intervalle,
avec une collation libre**

REBETOL®

800-1400mg/j

VIRAFERON PEG®

1.5 µg/kg/semaine

Si oubli d'une prise de boceprevir :

-Si $\leq 2H$ / dose suivante : on saute la prise

-Si $> 2 H$ / dose suivante : on le prend et
prise suivante à l'heure initialement prévue

TELAPREVIR (Incivo®)

2 cps (750 mg) 3 fois par jour, à 8H d'intervalle, avec un repas gras

COPEGUS®

1000-1200 mg/j

PEGASYS®

180 µg/semaine

Si oubli d'une prise de telaprevir :

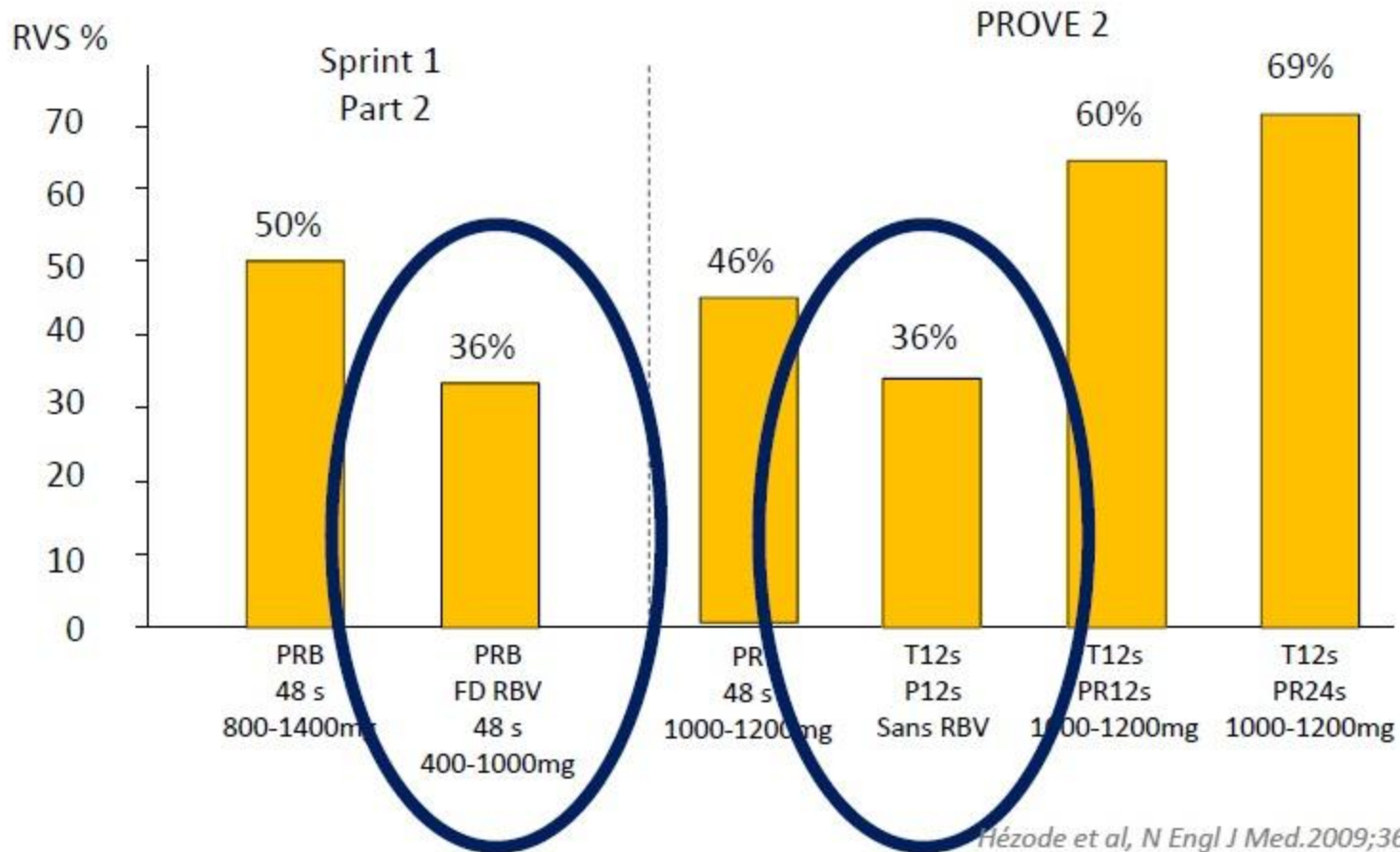
-Si $> 4H$ /heure prévue : on saute la prise

-Si $\leq 4 H$: On le prend et prise suivante à
l'heure initialement prévue

Les limites

- Pas de possibilité de traitement chez les patients ayant une intolérance ou une CI à IFNpeg et RBV
- Pas de traitement chez les cirrhotiques décompensés
- 30 à 40% des patients, non répondeurs, auront des résistances aux AP

La Ribavirine est indispensable à la RVS même avec les anti-protéases



Hézode et al, N Engl J Med.2009;360:1839-50

Kwo PY et al . Lancet 2010: 376: 705-716.

Juin 2011

**Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF)
sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase)
dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C**

Qui traiter ?

- La disponibilité de la trithérapie ne modifie pas les indications du traitement de l'hépatite C, mais ses modalités .
- Un traitement doit être discuté chez tous les malades naïfs ayant une hépatite chronique C (sauf cirrhose décompensé).
- La trithérapie n'est pas indiquée chez les malades transplantés d'organe, dialysés, co-infectés par le VIH, en dehors des essais thérapeutiques.
- Le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2).
- Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (âge, sexe, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire notamment) ainsi que les symptômes et la motivation du patient .
- Les malades non traités doivent être surveillés au moins annuellement selon les recommandations de la HAS .

Certains malades naïfs peuvent-ils être traités par bithérapie Peg-IFN +ribavirine?

- *La détermination du génotype de l'IL28B (actuellement hors nomenclature et non remboursé en France) est utile à la décision du traitement à appliquer chez les malades naïfs de génotype 1 ayant une fibrose non sévère (< F3)*
- *Chez les malades naïfs de génotype 1 ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (génotype CC de l'IL28B et fibrose < F3), les chances de guérison sont de l'ordre de 80% avec la bithérapie, le gain étant absent ou modeste en trithérapie. Une bithérapie doit donc être envisagée en première intention. Si une RVR est obtenue la bithérapie sera poursuivie selon l'AMM, les chances de succès étant de 90%. En l'absence de RVR, une trithérapie doit être envisagée*
- *Chez les malades naïfs de génotype 1 ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse (génotypes non CC de l'IL28B ou fibrose F3-F4), une trithérapie doit être envisagée en première intention*

Chez quels malades peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie ?

- *Chez les malades ayant une eRVR, telle que définie dans les protocoles, la probabilité de RVS est très élevée et un traitement court (28 semaines avec le bocéprévir et 24 semaines avec le télaprévir) est suffisant*
- *En cas de fibrose sévère (F3 ou F4), même s'il existe une eRVR, les chances de succès semblent plus faibles et une prolongation de la durée de traitement à 48 semaines est proposée*

Malades en échec de traitement antérieur

Chez les malades en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie Peg-IFN, ribavirine et bocéprévir ou télaprévir devient le traitement de référence.

- Chez les malades rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiquée chez ceux ayant une fibrose modérée (F2). Elle doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant des lésions minimales (F0-F1).*
- Chez les malades répondeurs partiels à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et doit être discutée au cas par cas chez ceux ayant une fibrose minimale à modérée ($\leq F2$) (B2, degré d'accord 89%).*
- Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée que chez environ 15% des malades F4 et 40% des malades F3, avec une trithérapie incluant le télaprévir (ces malades ont été exclus des essais du bocéprévir). Ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative (essais cliniques). Pour les malades F0-F2, le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas*

Peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie ?

Chez les malades en échec de traitement antérieur retraités par une trithérapie comprenant du bocéprévir et ayant une eRVR, la probabilité de RVS est très élevée et un traitement court de 36 semaines (4 semaines de phase initiale de bithérapie suivies de 32 semaines de trithérapie) est suffisant.

- *En cas de fibrose sévère (F3 ou F4), même s'il existe une eRVR, les chances de succès sont probablement plus faibles si la durée de traitement est raccourcie et un traitement de 48 semaines (4 semaines de phase initiale de bithérapie suivi de 44 semaines de trithérapie bocéprévir) est recommandé.*
- *Chez les malades en échec de traitement antérieur retraités par une trithérapie comprenant du télaprévir, il n'y a pas d'argument pour raccourcir la durée de traitement*

Règles d'arrêt

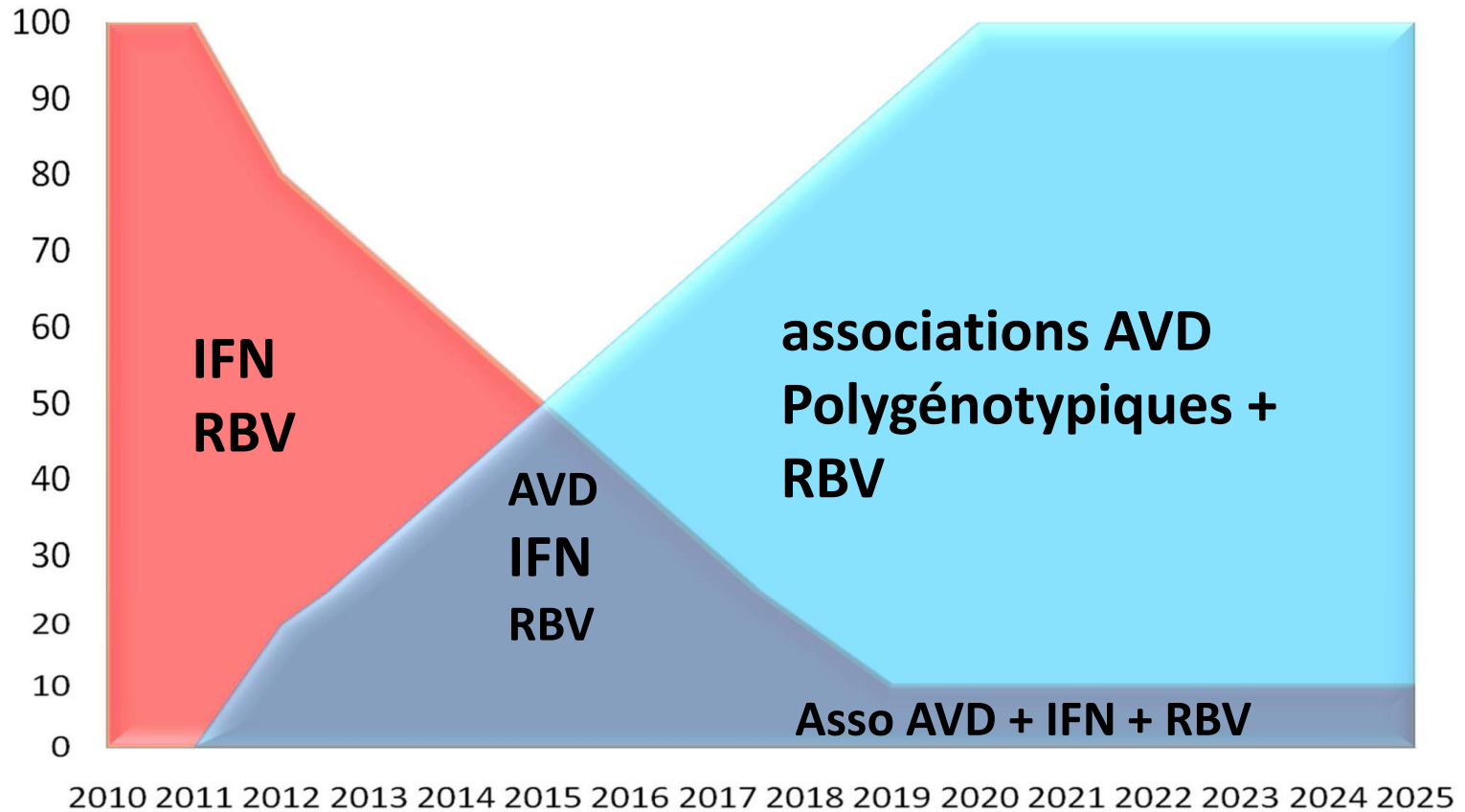
	Patients naïfs	Patients en échec
Télaprévir	S4 : ARN > 1000 UI/ml Stop TVR, poursuite PR	S4 et S8 : ARN > 100 UI/ml
	S12 : baisse < 2 log Stop PR	S12 : ARN > 100 UI/ml Stop PR
	S24-40 : ARN détectable Stop PR	S24-40 : ARN détectable Stop PR
Bocéprévir	S24 : ARN détectable Stop Boc et PR	S12 : ARN détectable Stop Boc et PR

« En trithérapie, les règles (et les seuils) d'arrêt du traitement ont été définis a priori et de façon arbitraire dans les essais, et sont peut-être trop restrictives ou non optimales. A toutes les dates de point jusqu'à S24, le traitement peut être poursuivi chez les malades ayant une baisse régulière de la virémie. En cas d'ARN détectable et en plateau à un mois d'intervalle, d'échappement virologique (remontée de l'ARN viral), ou si l'ARN du VHC est détectable à S24, le traitement doit être interrompu »

Demain : de nouvelles trithérapies

- Anti-protéase de 2ième génération
- Inhibiteurs de polymérase
(Nuc , Non Nuc et nucléotidique)
- Anti NS5A
- Inhibiteurs de la cyclophilline

Le Futur ?



Antiviraux directs en 2012 : modélisation du nombre de patients à traiter en France

	Bithérapie en 2010	Trithérapie attendue en 2012		
		Scénario 1	Scénario 2	Scénario 3
Total	5 100	15 000	18 300	19 400
Naïfs	3 200	5 500	8 200	9 200
« Non répondeurs »	1 900	9 500	10 100	10 200

- Une augmentation d'un facteur 2 à 3 du nombre de patients VHC infectés par un virus de génotype 1 à traiter par trithérapie est attendue en 2012

Réforme de la santé...

