

Trithérapie de l'hépatite C

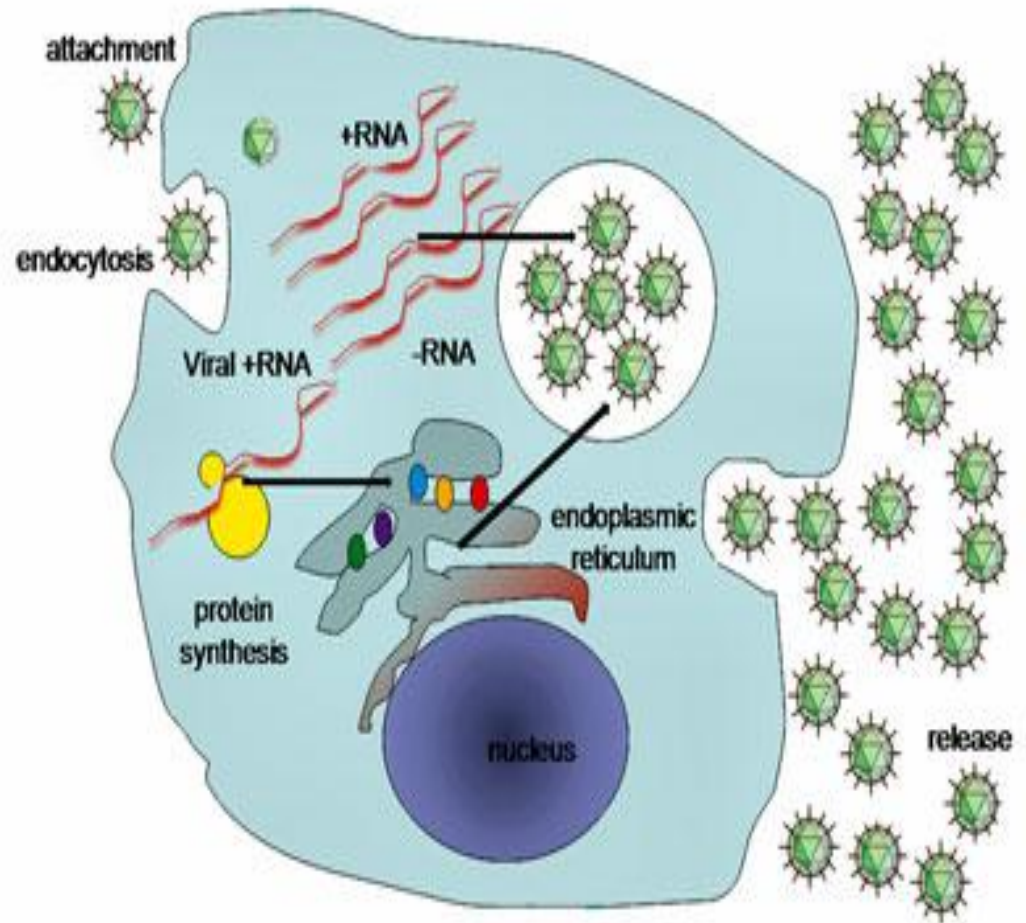
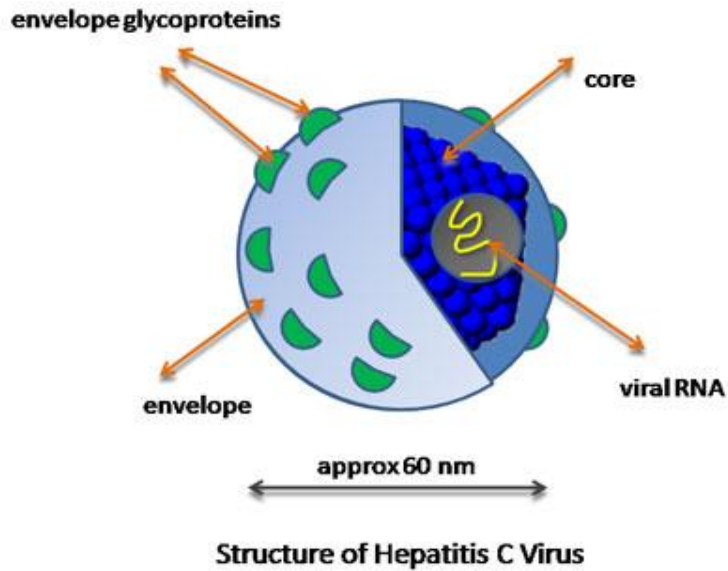
C. Loussaief

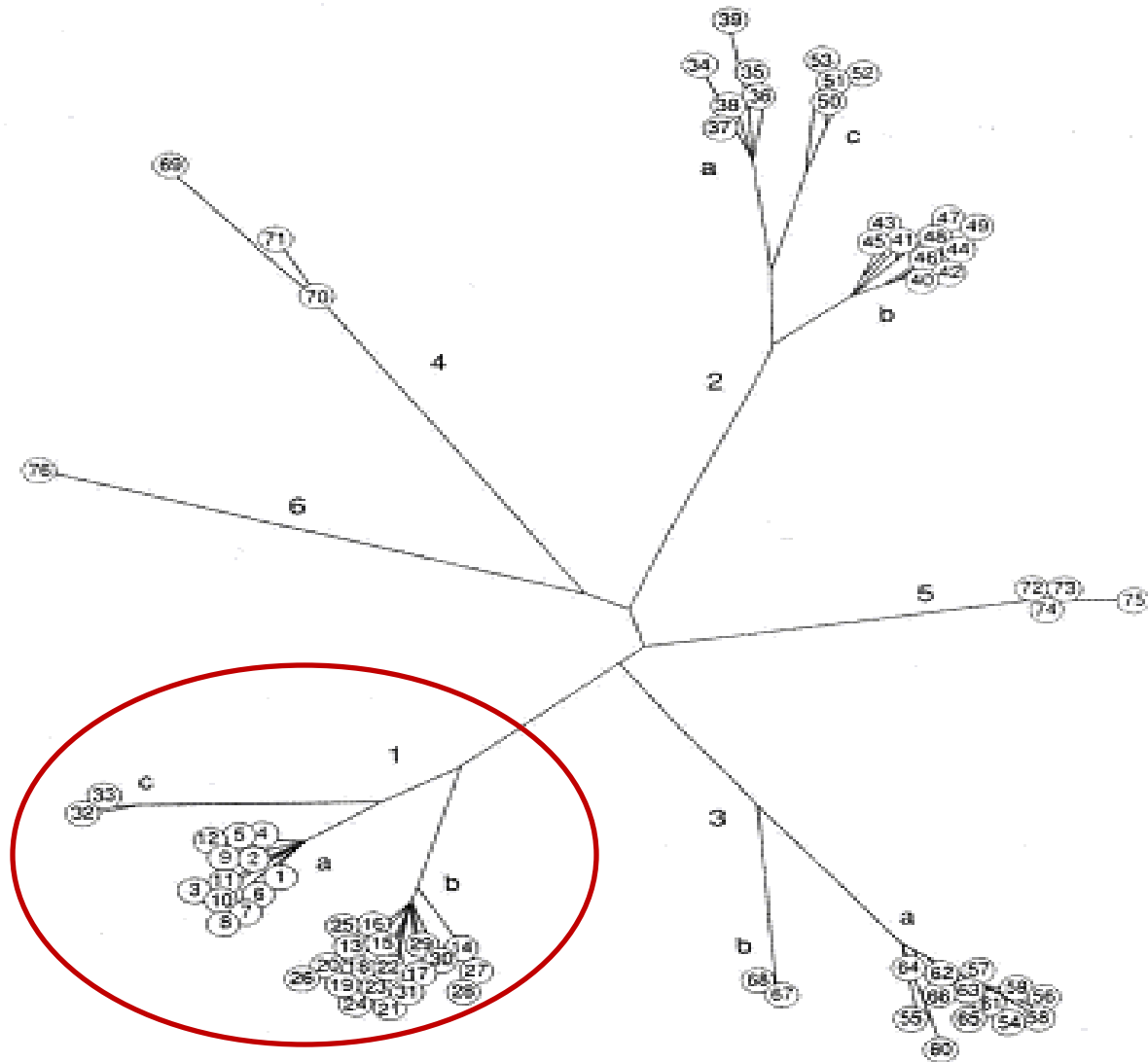
30 Janvier 2013

Objectif

- Décrire la place de la trithérapie dans la prise en charge de l'HVC

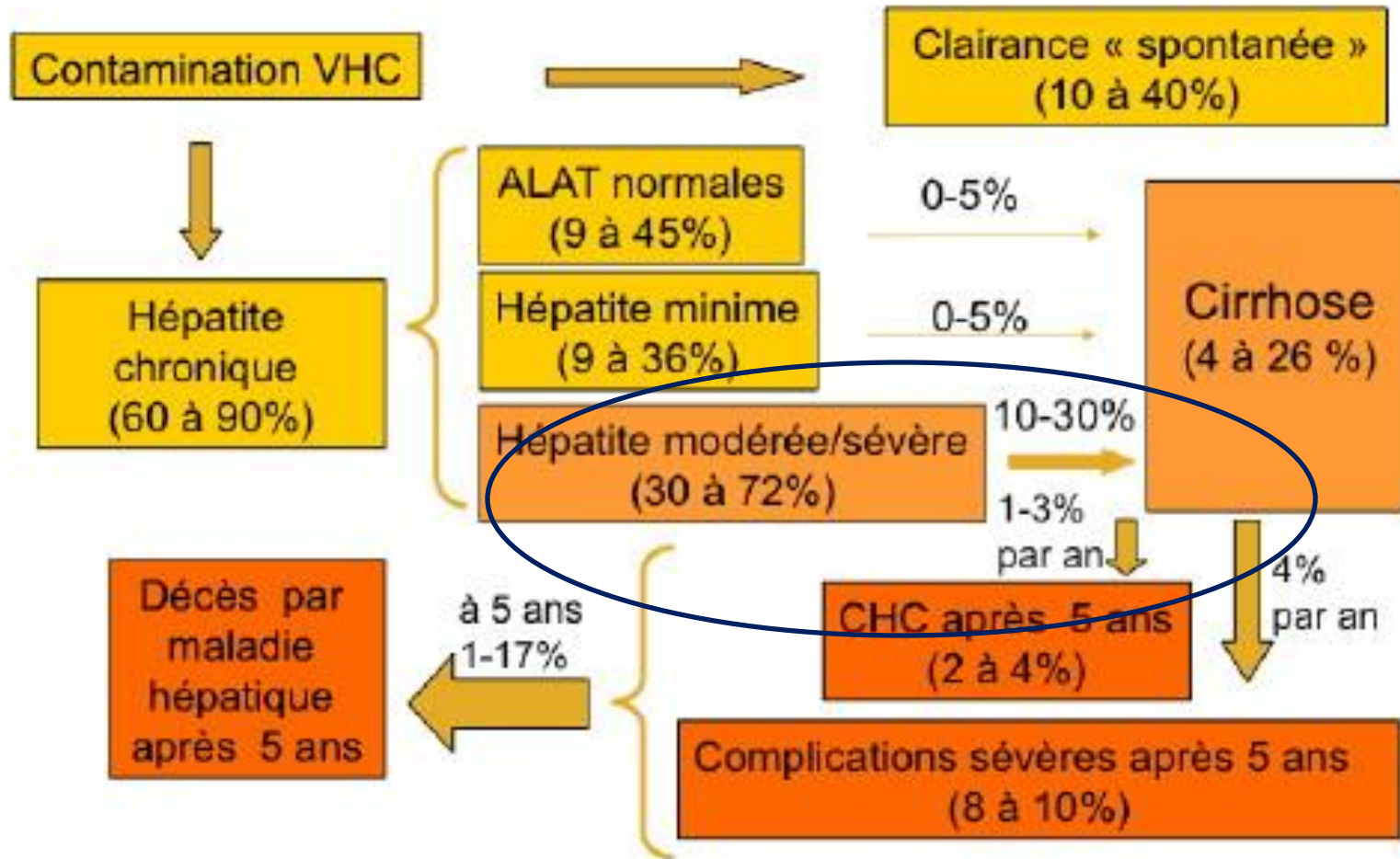
Un virus qui se traite et se guérit

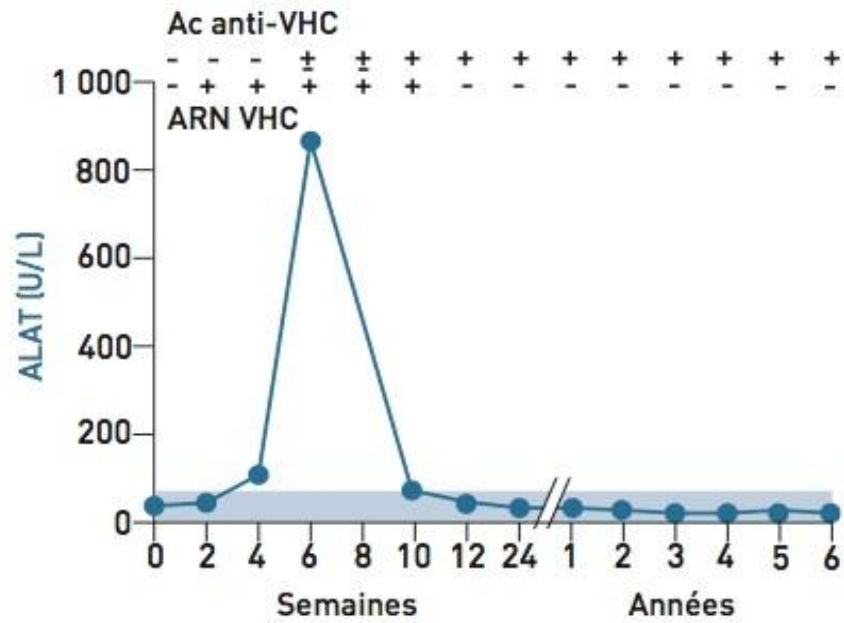




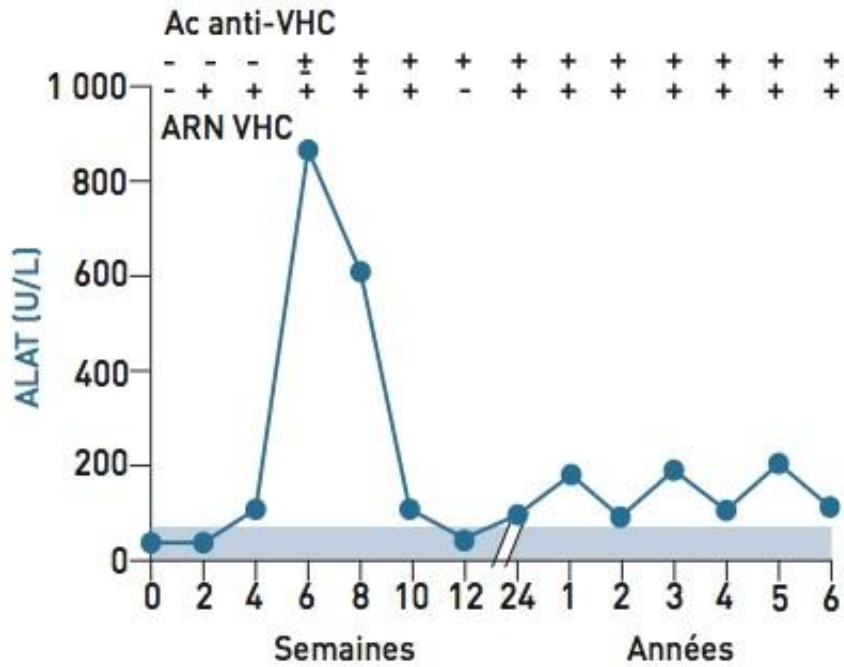
La variabilité génétique de ce virus est considérable

Histoire naturelle de l'infection par le VHC





VHC aiguë

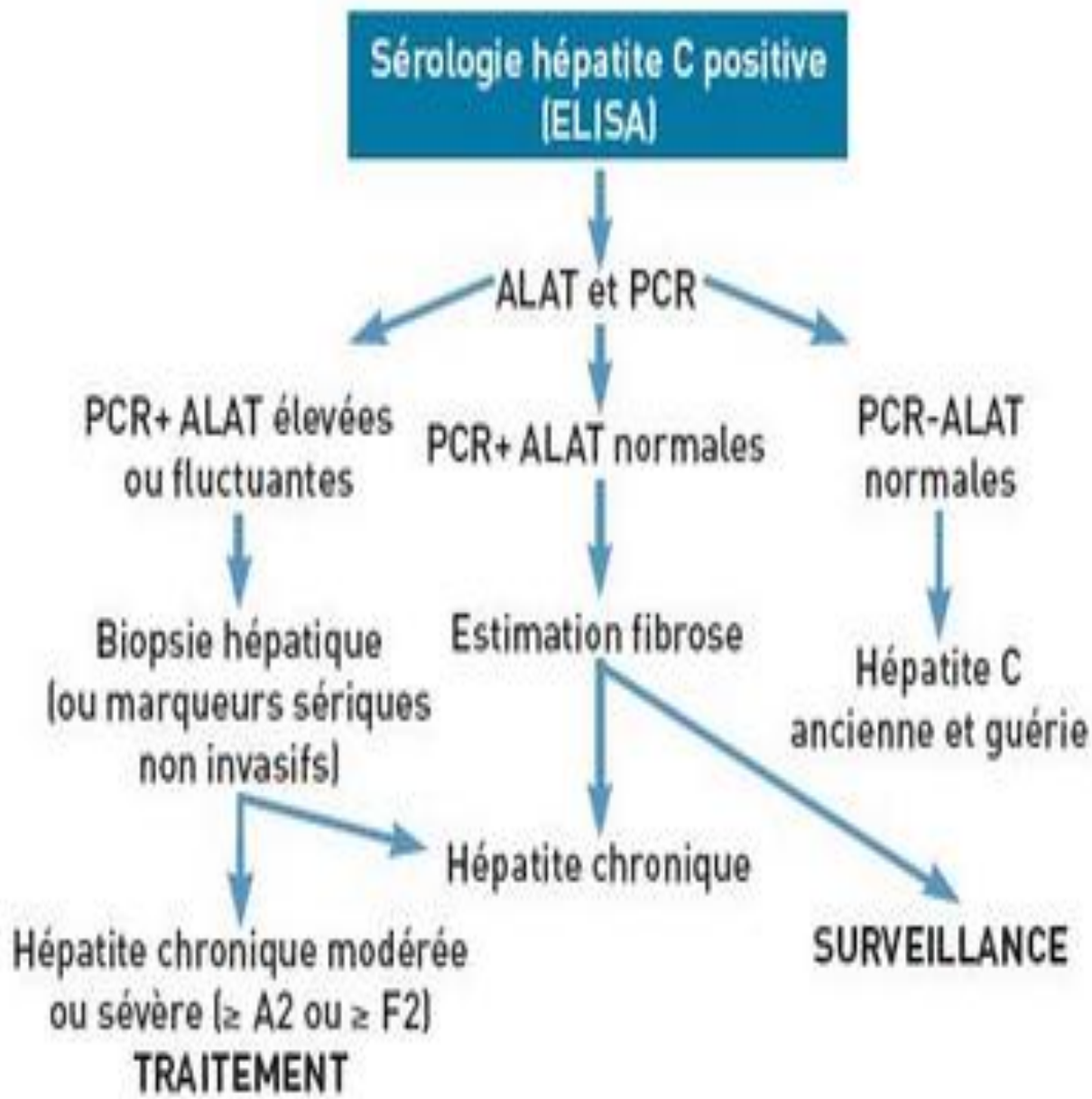


VHC chronique

Cas clinique

- Monsieur R, âgé de 40 ans ayant des antécédents de splénectomie suite à un AVP (transfusion) est adressé suite à la découverte d'une sérologie VHC Positive.
- A L'examen : apyrétique, poids 70 kg/taille = 1M,80
- ARN VHC = 450.000 UI/mL, Génotype 1b, Une cytolyse = 3N, PBF = A1F2
- Bilan immunologique et glucidolipidique : Nle
- FOGD et échographie abdominale : normales
- Bilan thyroïdien, ECG, NFS : RAS
- Sérologie VIH, VHB : négatives

- **Quel serait votre CAT ?**



Quel est le principe du traitement ?

- **Objectif** : obtenir très rapidement une négativation de la PCR du virus C.
 - Plus vite cette négativation sera obtenu, plus les chances de guérir.
 - **Guérison** : persistance de cette négativation de la PCR 6 mois après la fin du traitement.
- ➔ amélioration des lésions histologiques du foie + réduction du risque d'évolution de la maladie vers la cirrhose, IHC et le CHC.

- Le malade était mis sous association P/R.
- Evolution :
 - ARN VHC à S4 : 40.000UI/mL
 - ARN VHC à S12 : indétectable

- **Quel est le profil du malade en fonction de sa réponse ?**

RVS	Réponse virologique soutenue. ARN du VHC non détectable 24 semaines après l'interruption du traitement [®] <i>Sustained Virological Response (SVR)</i>
RVR	Réponse virologique rapide. ARN du VHC non détectable quatre semaines après l'introduction du traitement <i>Rapid Virological Response (RVR)</i>
RVP	Réponse virologique précoce. ARN du VHC non détectable ou 2 log10 plus faible, douze semaines après l'introduction du traitement <i>Early Virological Response (EVR)</i>
RFT	Réponse de fin de traitement. ARN du VHC non détectable à la fin du traitement <i>End of Treatment Response (ETR)</i>
Non-réponse	Baisse d'ARN viral de moins de 2 log10 à douze semaines après l'introduction du traitement <i>Null Response</i>
Réponse partielle	Baisse d'ARN viral de 2 log10 à douze semaines après l'introduction, mais restant détectable <i>Partial Response</i>
Echappement	Réapparition d'ARN viral pendant le traitement après sa disparition préalable <i>Breakthrough</i>
Rechute	Réapparition d'ARN viral moins de 24 semaines post-traitement après sa disparition préalable lors du traitement <i>Relapse</i>

AAD	Antiviral d'action directe (<i>DAA, direct acting antiviral</i>), molécule avec action antivirale directe contre le VHC
RVS	Réponse Virale Soutenue (<i>SVR, sustained viral response</i>) signifiant l'absence de détection d'ARN viral (< 50 IU/ml) 24 semaines après l'interruption du traitement. Considéré comme un marqueur de guérison virologique
RVR	Réponse Virale Rapide (<i>RVR, rapid viral response</i>) signifiant ARN viral indétectable 4 semaines après l'introduction du traitement
eRVR	Réponse Virale Rapide Etendue (<i>eRVR, extended rapid viral response</i>) ARN viral indétectable aux semaines 4 et 12 de traitement
Non-réponse	Baisse d'ARN viral de moins de 2 log ₁₀ depuis le niveau de base à 12 semaines de traitement (<i>null response</i>)
Non-réponse partielle	Baisse d'ARN viral de plus de 2 log ₁₀ depuis le niveau de base à 12 semaines de traitement mais avec l'ARN restant détectable pendant la durée du traitement (<i>partial nonresponse</i>)
Echappement	Réapparition d'ARN viral pendant le traitement après sa disparition préalable (<i>breakthrough</i>)
Thérapie guidée par la réponse	Modalités et durée du traitement dépendante de la réponse virologique au début du traitement (<i>RGT, response guided therapy</i>)
Lead-in	Période de prétraitement par pegIFN α et ribavirine seuls avant l'introduction de l'AAD

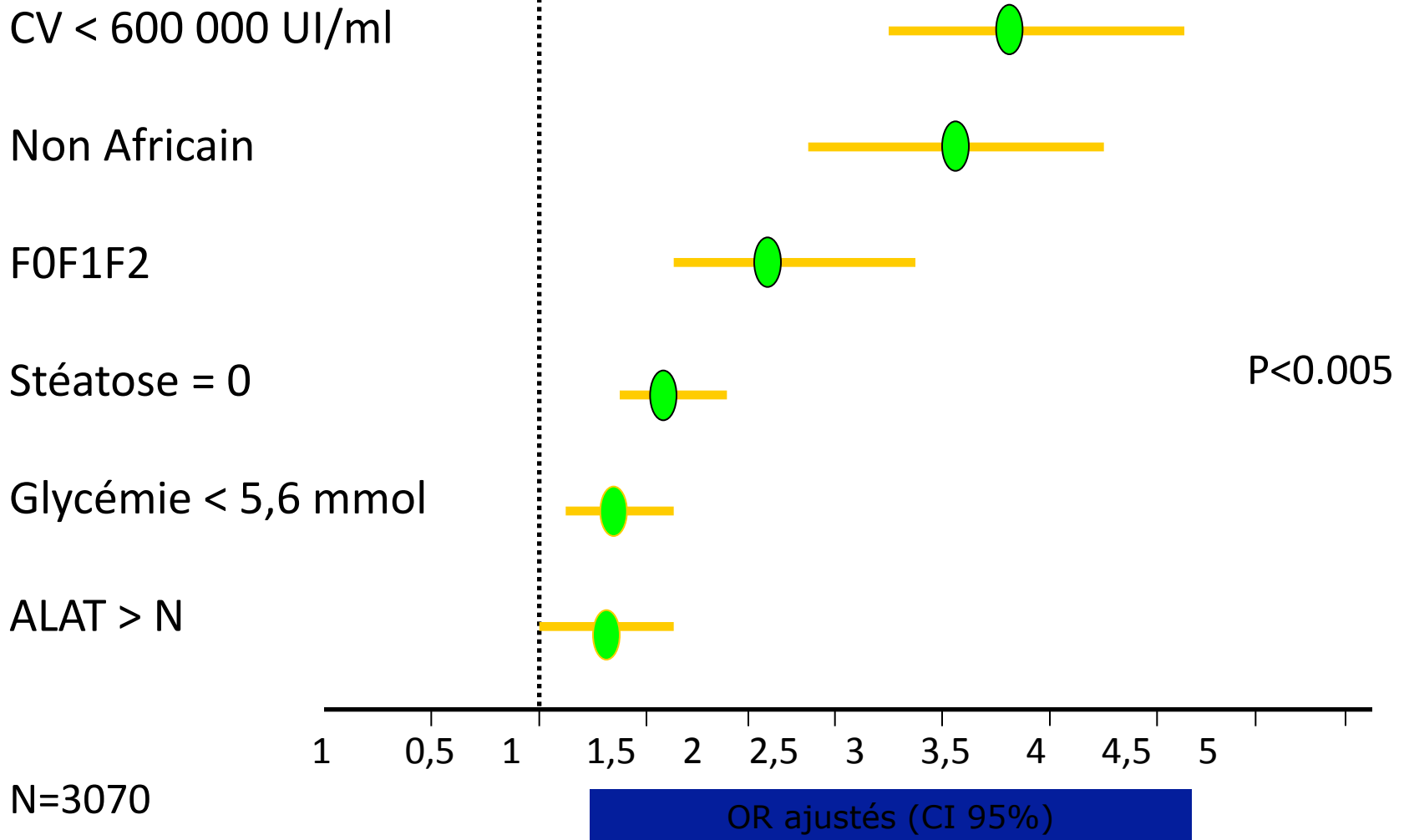
- Ce malade était traité pendant 48 semaines
(Problème d'observance avec la ribavirine)

Quels sont les facteurs prédictifs d'une RVS chez ce malade ?

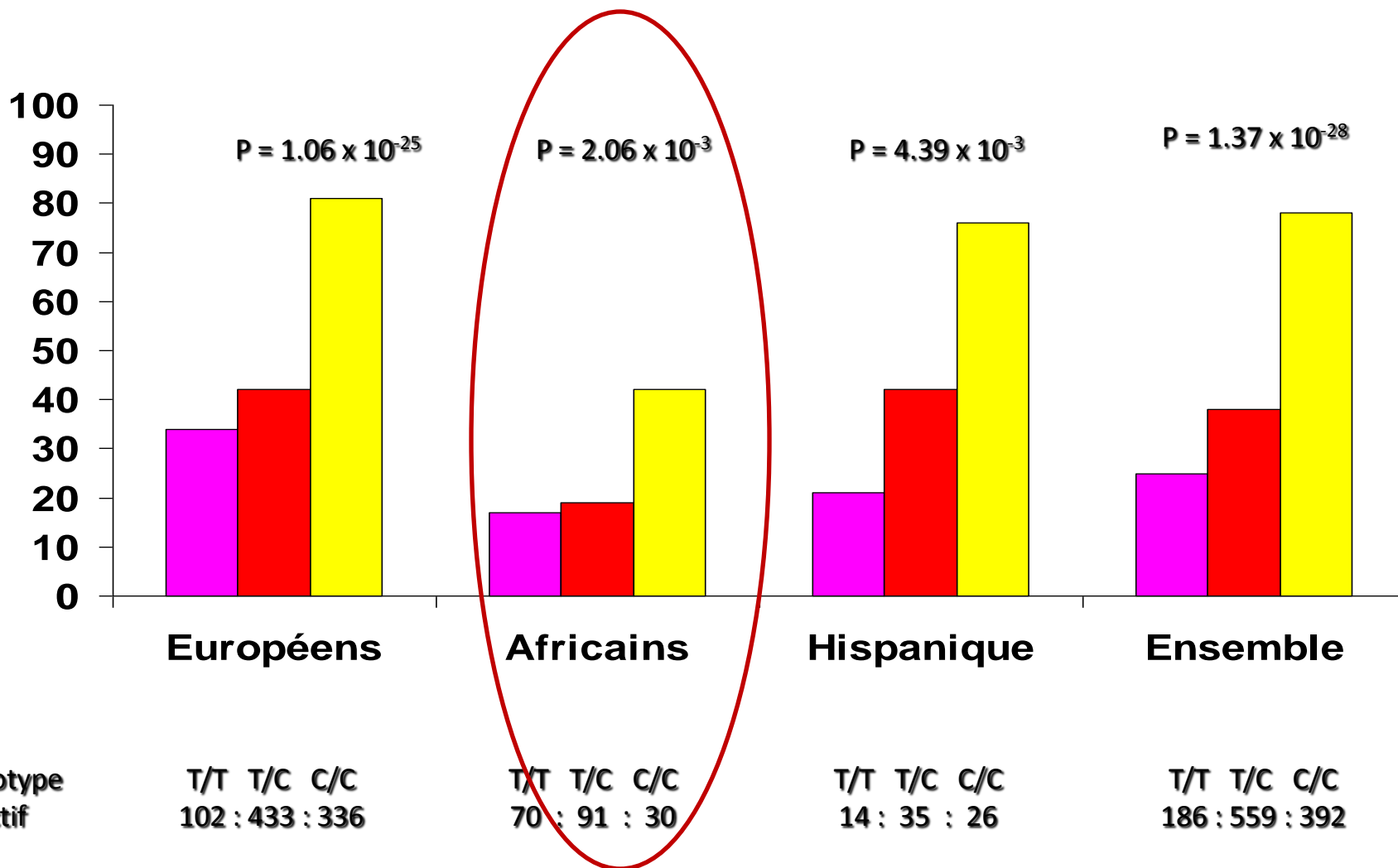
Facteurs prédictifs de la bithérapie

- Facteurs pré-thérapeutiques
- Facteurs per-thérapeutiques

Etude IDEAL : analyse multivariée



Polymorphisme génétique de l'IL28B



Poids du polymorphisme IL28B

	Odds-ratio	p
Génotype CC	7,88	0,00005
Génotype 2/3	7,20	0,0003
CV < 600 000 UI/ml	3,58	0,007
Age (ans)	0,92	0,04

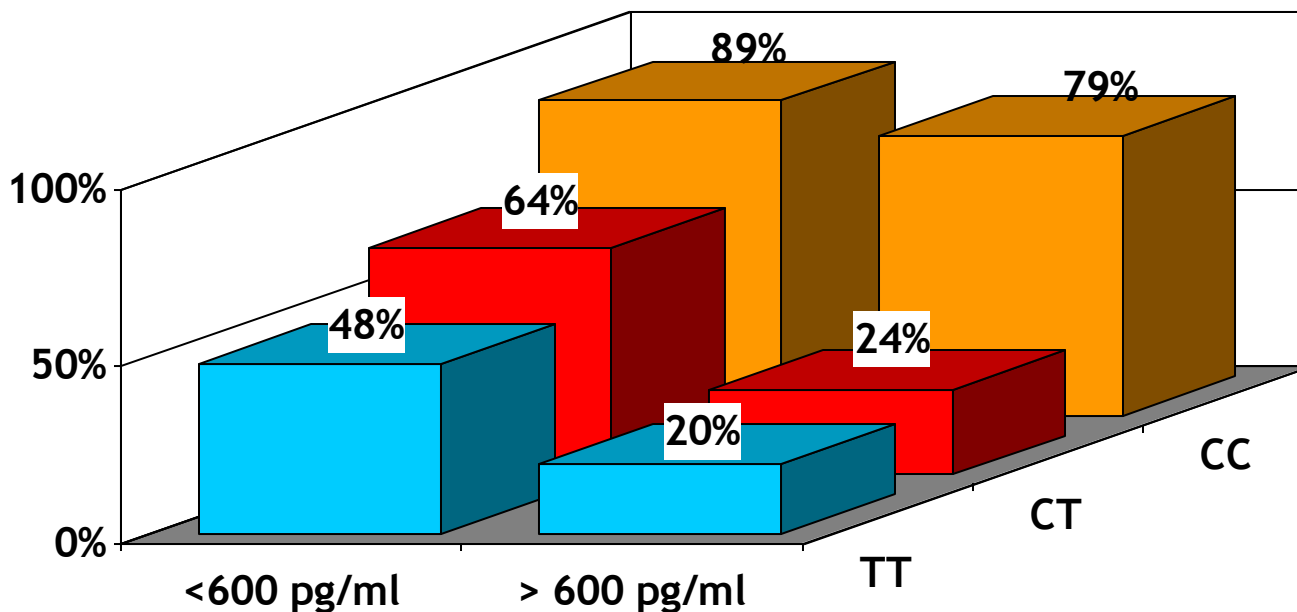
Cohorte de 1021 malades

McCarthy et al, Gastroenterology 2010

<http://www.infectiologie.org.tn>

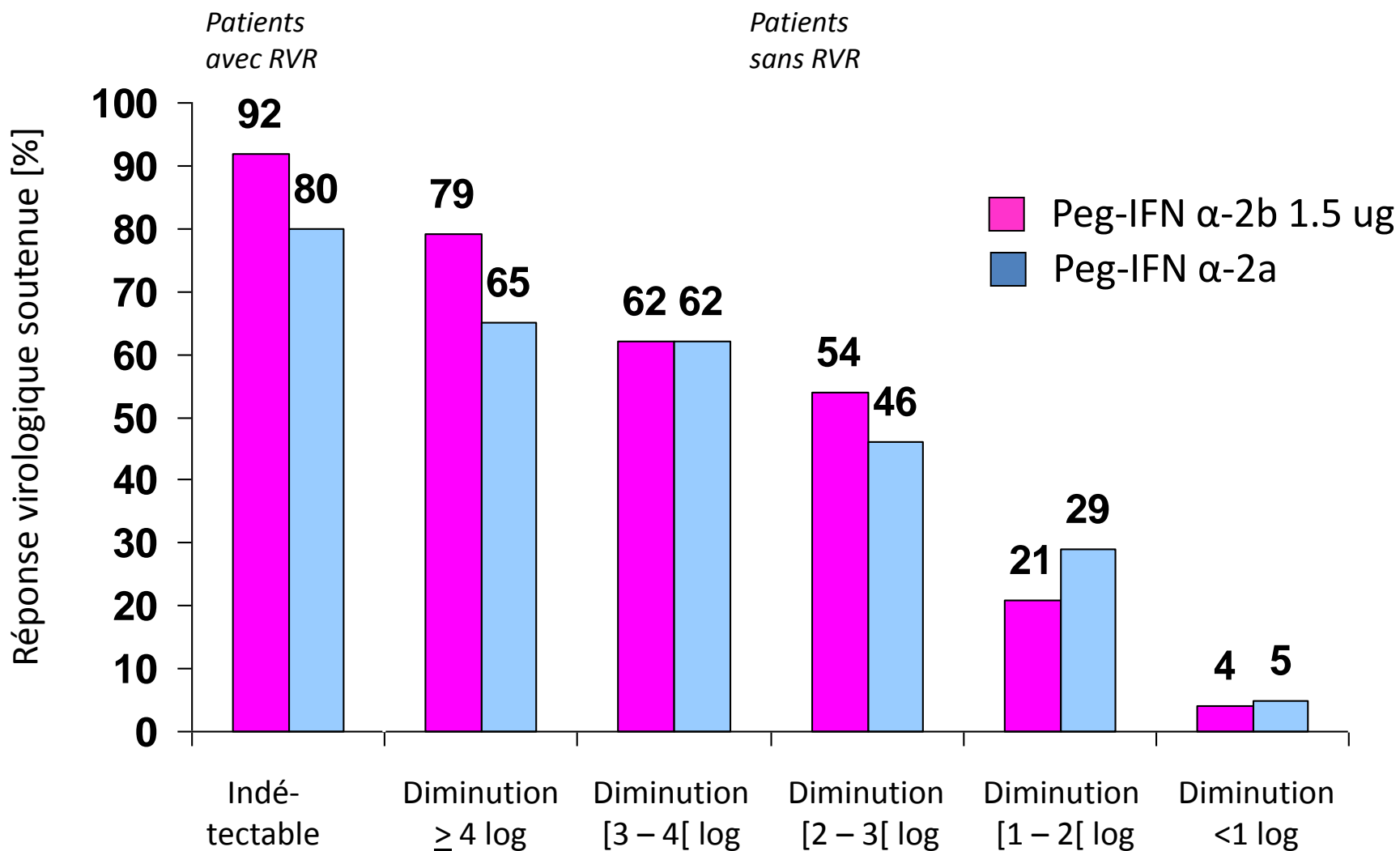
Un nouveau facteur prédictif : l'IP-10

Combinaison de l'IP-10 et de l'IL28B dans la prédiction de la réponse



→ **Conclusion** : la combinaison du dosage de l'IP-10 et du génotype de l'IL28B améliore la prédiction de la réponse, surtout dans les génotypes IL28B « mauvais répondeurs »

Facteurs per-thérapeutiques : réponse à S4



- ARNVHC à S48: indétectable
- ARNVHC après 24 semaines : 150.000 UI/mL
- **Quel est votre avis ?**

- C'est une rechute
- Ce malade était revu après 12 mois, votre CAT serait :
 - A. Une Trithérapie
 - B. Une bithérapie
 - C. Une surveillance
 - D. IL28B
 - E. Exploration non invasive du foie

Trithérapie : Pourquoi ?

Avec une bithérapie classique (Ribavirine + Interferon Pegylé)

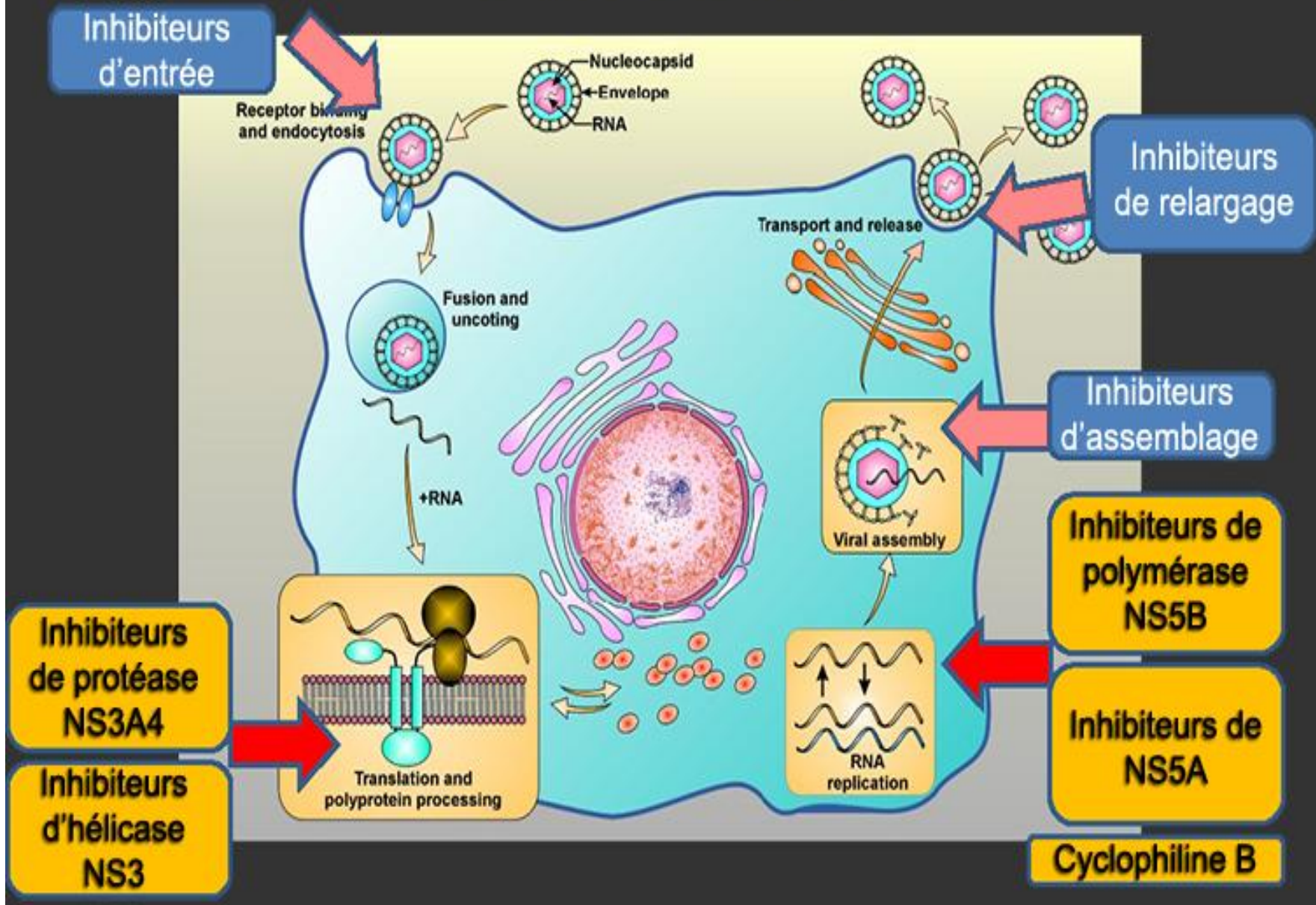
- les génotypes 2, 3 et 5 : 80 % de chance d'obtenir une réponse virologique prolongée avec un traitement de 24 semaines.
- les génotypes **1**, 4 et 6 : **40 - 50 % de 48 semaines.**

Trithérapie : Pourquoi ?

- les anti-protéases : Nouvelles molécules antivirales ciblant spécifiquement le virus.
- Les bithérapies Pégylées "classique" → Trithérapies associant une antiprotéase.

Cibles potentielles des agents antiviraux directs

Asselah T et al. *Liver International* 2009



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

RVS	Naïfs		Rechuteurs / Non répondeurs	
	ADVANCE	SPRINT-1	REALIZE	RESPOND-2
IL28 B allèles				
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%

EASL 2011

46th Annual Meeting
of the European Association
for the Study of the Liver

Berlin - 30 mars - 3 avril 2011

la lettre
DE L'HÉPATO-
GASTROÉNTÉROLOGIE

Avec le soutien financier de

 Schering-Plough

Actualités et nouvelles perspectives thérapeutiques

AFEF

ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE

Actualités thérapeutiques dans le VHC : les recommandations de l'AFEF

Vendredi 8 et samedi 9 avril 2011 à Paris

*Des journées scientifiques pour accompagner l'arrivée des nouvelles molécules
qui vont modifier l'approche de la prise en charge thérapeutique :
le passage de la bithérapie à la trithérapie.*

Trithérapie : molécules

Les antiprotéases

- Le télaprévir (Incivo®)
- le bocéprévir (Victrelis®)



Laboratoire Janssen



Laboratoire Schering Plough

Patient naïf Génotype 1

génotype CC de l'IL28B et fibrose < F3

Facteurs de bonne
réponse

oui

non

Bithérapie
pégylée

**génotypes non CC de l'IL28B ou fibrose
F3-F4**

RVR

Non
RVR

trithérapie

Bithérapie

En échec de traitement par bithérapie

- la trithérapie Peg-IFN, ribavirine et bocéprévir ou télaprévir : traitement de référence (3 situations).

Malades rechuteurs à la bithérapie

Malades répondeurs partiels

Malades répondeurs nuls

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).
- 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)
- doit être discutée au cas par cas chez ceux ayant une fibrose minime à modérée (\leq F2).

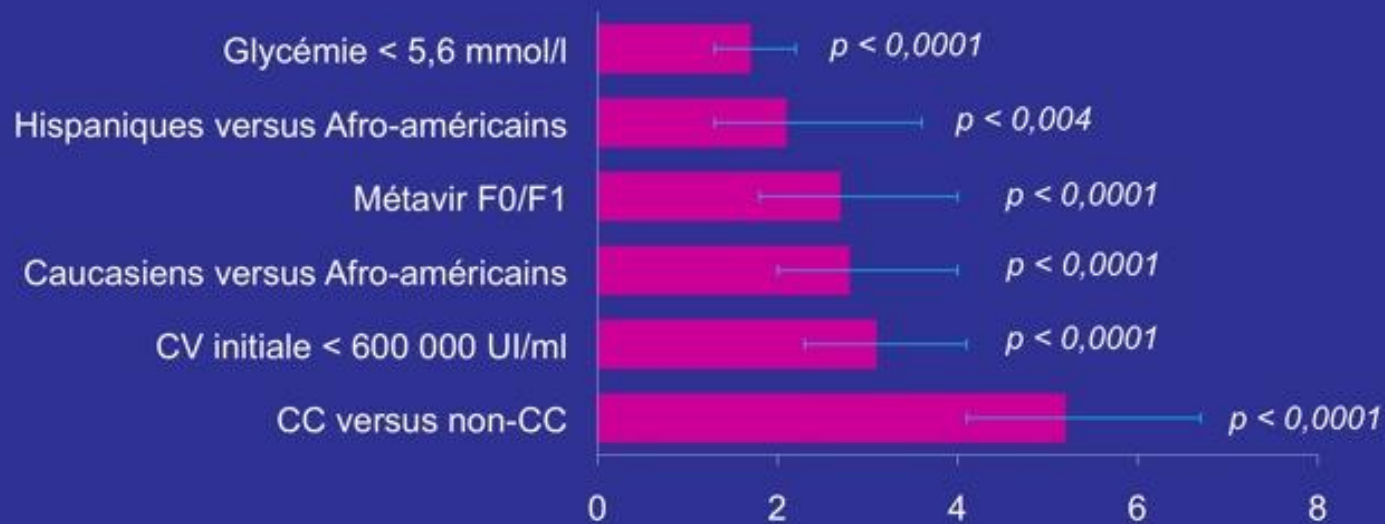
Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie

- **En cas de fibrose sévère**, une RVS ne peut être espérée que chez environ 15% des malades F4 et 40% des malades F3 → Ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative (essais cliniques).
- **Pour les malades F0-F2**, les chances de succès sont de l'ordre de 30% et le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas.

- **Quels sont les facteurs prédictifs d'une bonne réponse à la trithérapie ?**

Facteurs prédictifs de la Trithérapie

Odds-ratio (IC₉₅)

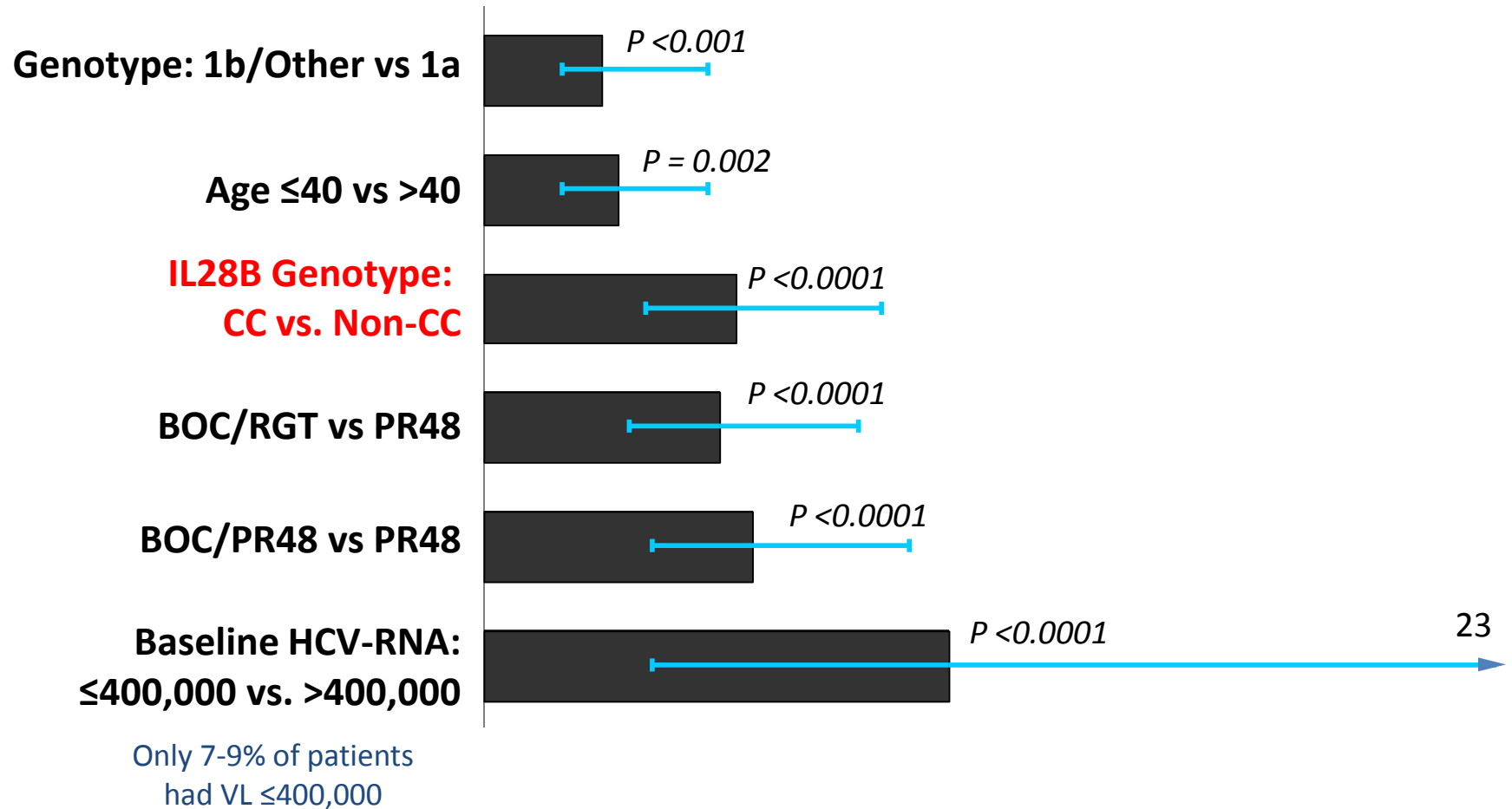


D'après Thomson AJ et al., Gastroenterology 2010;139:120-9.

ADVANCE : Facteurs prédictifs de réponse

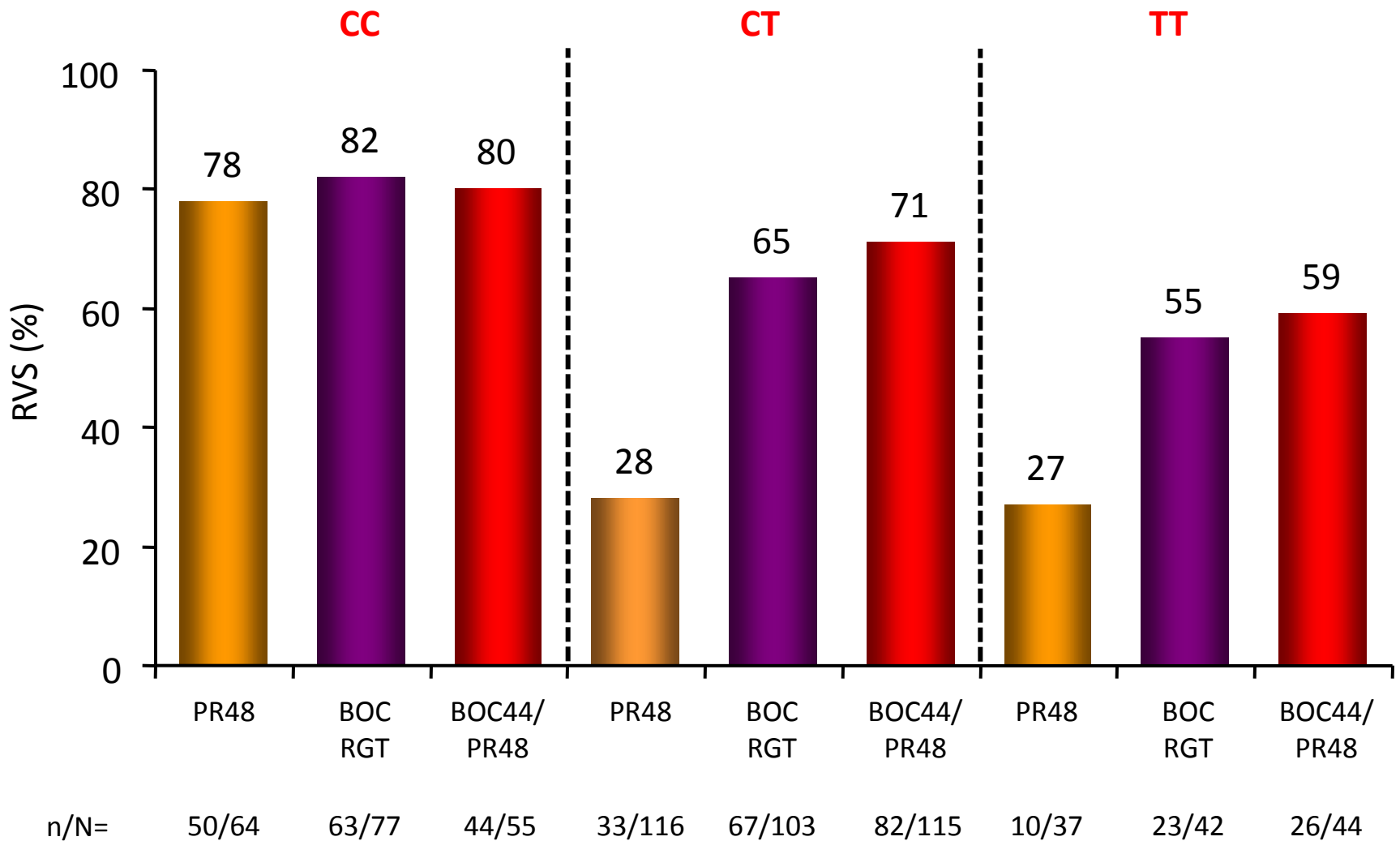
RVS n/N (%)	PR48 (n=361)	T12PR (n=363)
Génotype VHC		
1a	85/208 (41)	152/213 (71)
1b	73/151 (48)	118/149 (79)
ARN VHC		
<800.000 UI/ml	57/82 (70)	64/82 (78)
≥800.000 UI/ml	101/279 (36)	207/281 (74)
Sexe		
Hommes	94/211 (45)	159/214 (74)
Femmes	64/150 (43)	112/149 (75)
Age (ans)		
≤45	74/143 (52)	118/142 (83)
>45 et ≤65	82/216 (38)	150/214 (70)
>65	2/2 (100)	3/7 (43)
BMI (kg/m²)		
≤25	57/130 (44)	129/155 (83)
>25 et ≤30	65/144 (45)	87/129 (67)
>30	36/87 (41)	55/77 (71)

Facteurs prédictifs : analyse multivariée



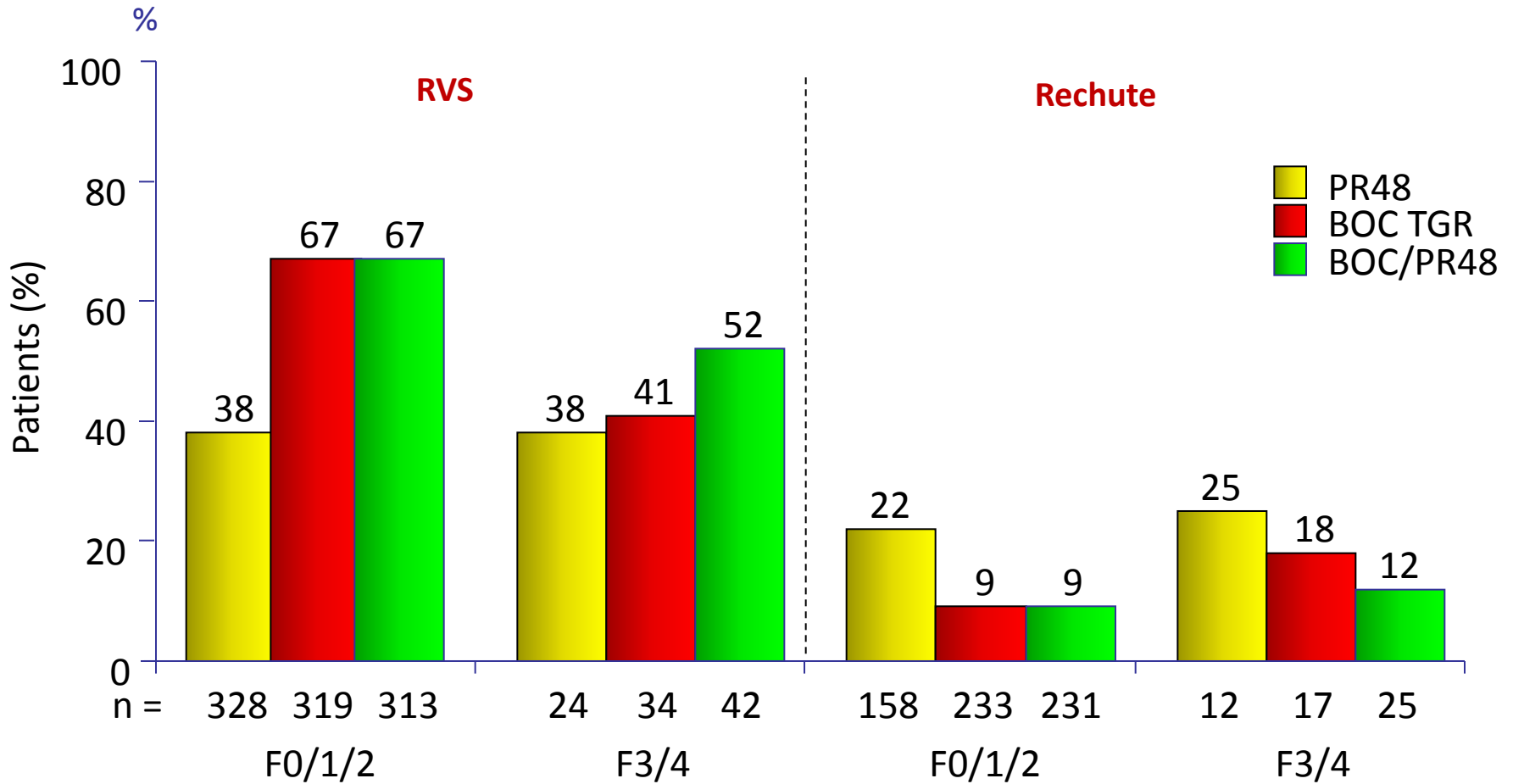
Only covariates remaining significant at $\alpha=0.05$ after adjustment for the other variables were retained in the model as shown in the figure. Factors entered but not retained in the model were, region, race, gender, weight, BMI, steatosis, platelets, ALT, statin use, and fibrosis

SPRINT-2 : RVS en fonction du génotype de *IL28B**

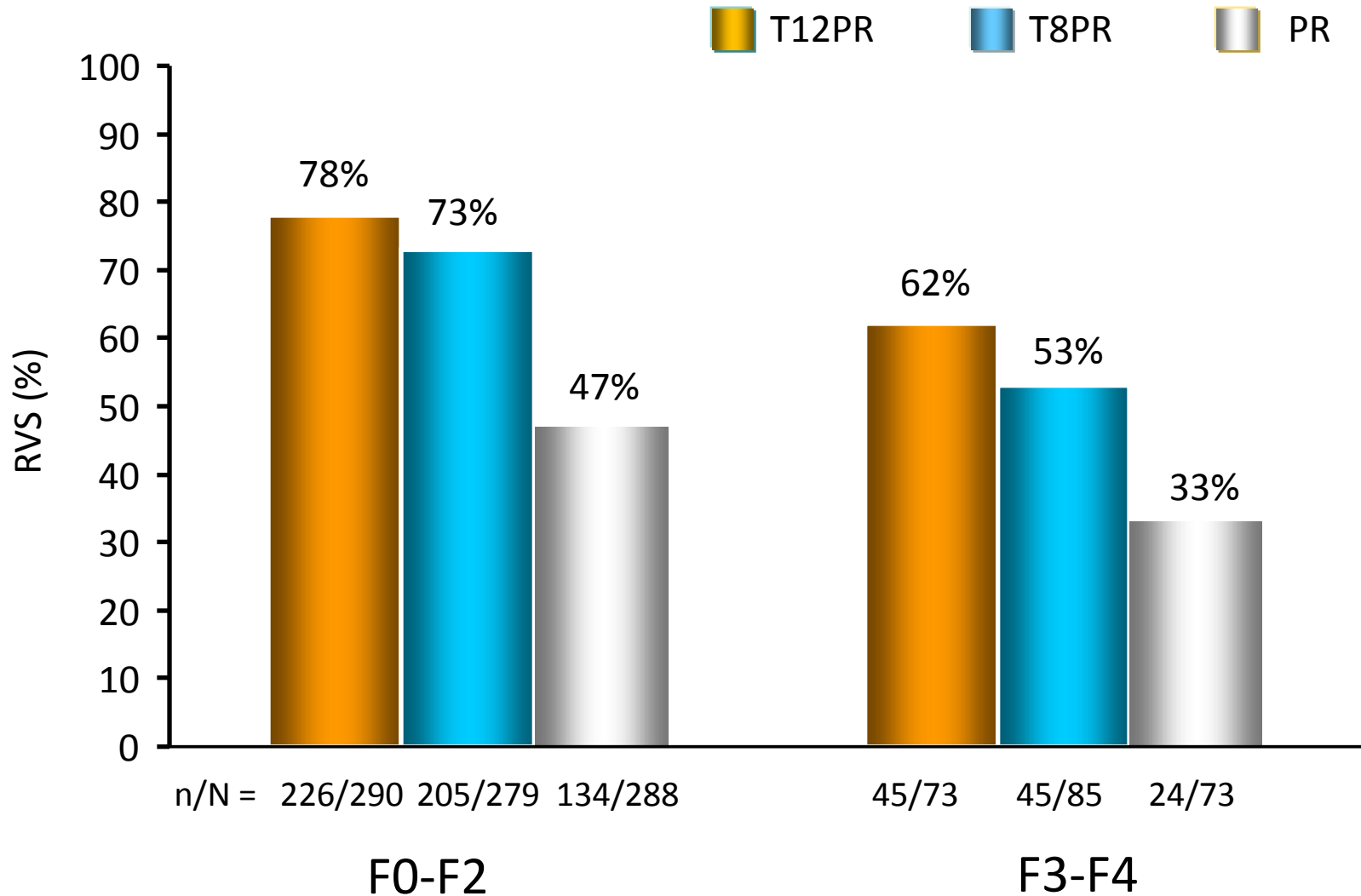


Impact de la fibrose sévère

Patients naïfs (SPRINT-2)

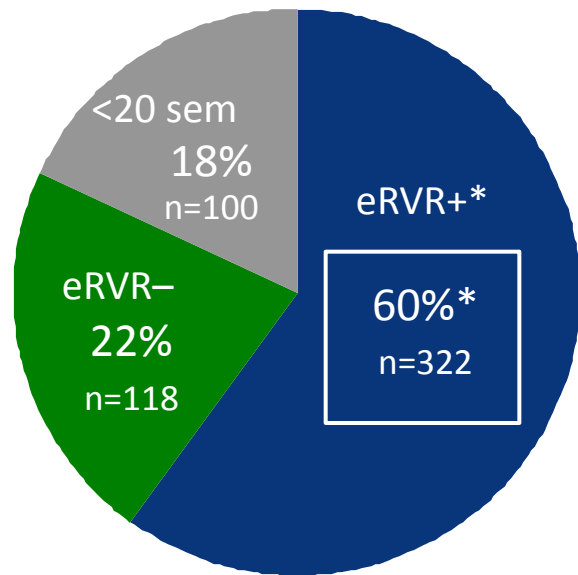


ADVANCE : RVS en fonction du stade de fibrose

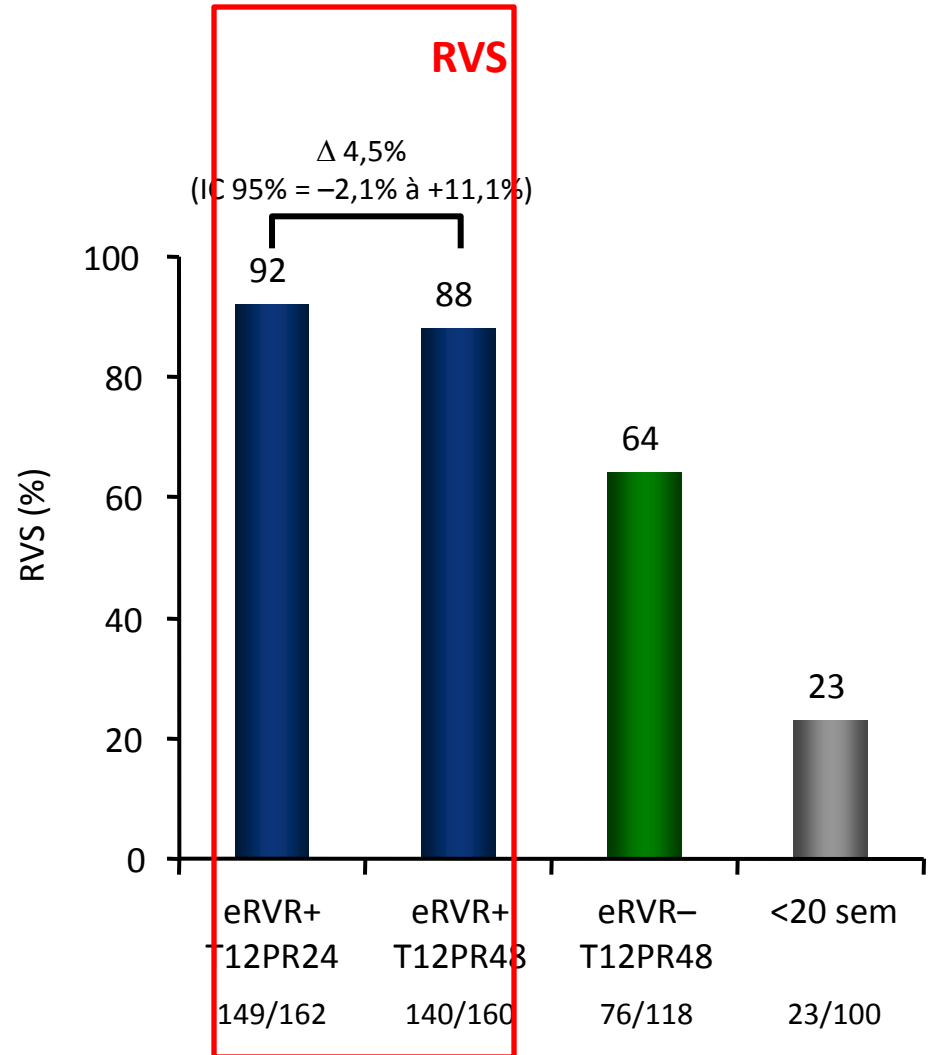


ILLUMINATE : RVS en fonction de l'eRVR et de la durée du traitement

Durée de traitement en fonction de l'eRVR



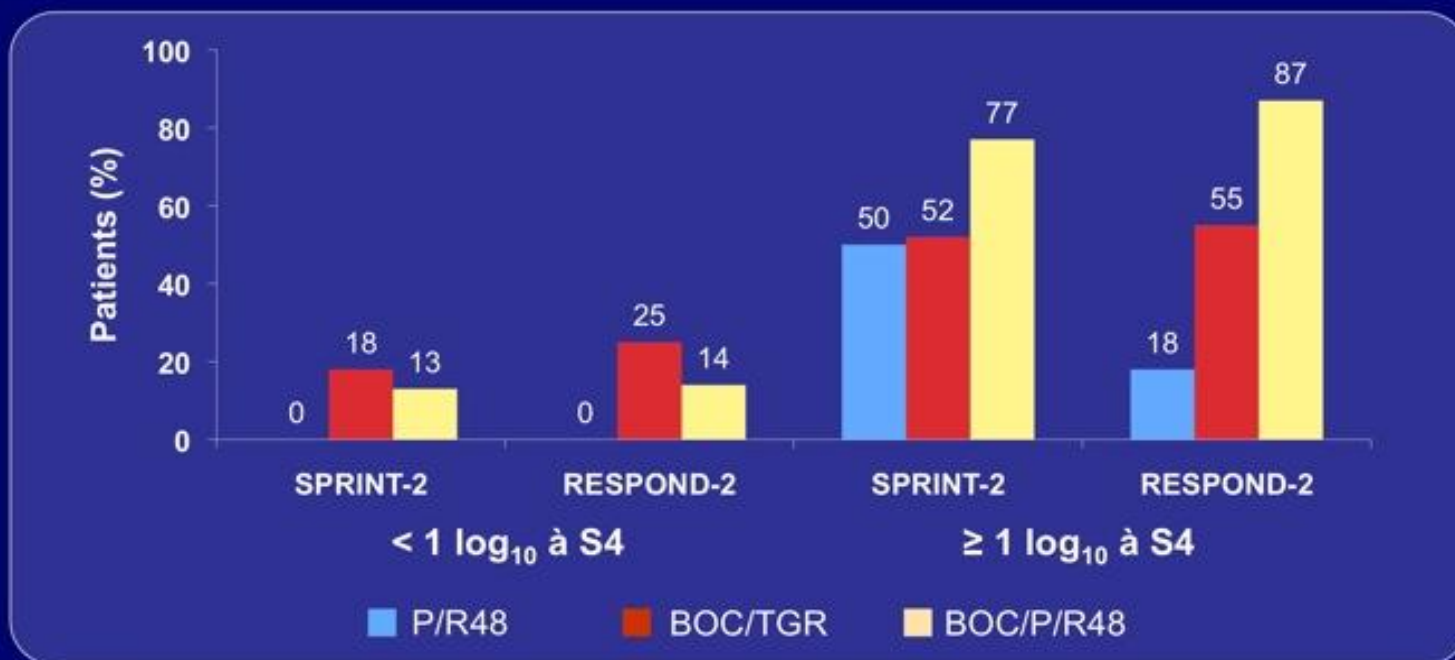
- Éligibles pour 24 sem et randomisés 24 vs 48 semaines*
- 48 semaines
- <20 semaines (arrêts prématurés)



d'après Sherman KE, et al. Hepatology 2010;52(Suppl):401A

*Malades avec eRVR (ARN VHC indétectable à S4 et S12) = 65% (352/540), mais 30/352 ont stoppé traitement avant S20 et n'ont pas été randomisés

RVS en fonction de la réponse à S4 (phase de lead-in)



Recapitulatif : Facteurs prédictifs de la trithérapie

- Le **bénéfice** de la trithérapie/ bithérapie chez les **malades IL28B CC** parait modeste (Télaprévir) ou absent (Bocéprévir)
- Les **facteurs prédictifs sont les mêmes** que pour la bithérapie, mais leur poids est plus faible
- Même en cas de facteurs de mauvaise réponse, les pourcentage de RVP sont de 50 à 60% (les malades ne doivent pas être éliminés du traitement)
- Facteurs prédictifs chez les non répondeurs ?

Facteurs prédictifs et non répondeurs

- Chez les non répondeurs le **profil de réponse antérieur** est le principal facteur prédictif (**rechute > NR partiel > Null**)
- Même en cas de mauvais facteurs (réponse nulle) les chances de succès ne sont pas nulles (30%) : le rapport bénéfice / risque est à évaluer au cas par cas
- En cas de réponse nulle associée à une cirrhose, les chances de succès sont très limitées (15%) : **nécessité de sélection des malades (Lead-in phase)**

Les facteurs per-thérapeutiques

- La eRVR (réponse virologique rapide étendue) est associée à une forte probabilité de réponse (80-90%) et autorise un traitement court de 24 semaines chez les naïfs.
- En cas de fibrose extensive ou de cirrhose un traitement long de 48 semaines pourrait limiter le risque de rechute
- Chez les malades en échec F3F4 traités par bocéprévir, un traitement de 48 semaines même en cas de eRVR paraît apporter un bénéfice

- **Quant faut- il parler d'un échec d'une trithérapie ?**

Les facteurs d'arrêt (stopping rule)

- Non testés car correspondent aux facteurs d'arrêt des études :
- Sprint-2 : ARN détectable à S24
- Advance : ARN > 1000 UI/ml à S4
- RESPOND-2 : ARN détectable à S12
- Realize : ARN > 100 UI/ml à S4

- Possibilité réponse si au dessus des seuils ? Non évalué

Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC

Telaprevir

- Si ARN-VHC \geq 1000 UI/ml à S4 et S12
- ARN-VHC détectable à S24

Boceprevir

- Si ARN-VHC \geq 100 UI/ml à S12
- ARN-VHC détectable à S24

- la trithérapie est contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée.
- Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie, il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes.
- Chez les malades transplantés d'organe, dialysés ou co-infectés par le VIH, la trithérapie ne peut pas être envisagée en dehors des centres expérimentés et si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques

- **Quels sont les schémas de la trithérapie (télaprévir et bocéprévir) ?**

Schéma du traitement

Pour le télaprévir (Incivo®),

- Durée recommandée : 12 semaines de trithérapie suivies de 32 semaines de bithérapie.
- Chez les malades naïfs + rechuteurs et en l'absence de cirrhose, la durée de traitement peut être raccourcie à 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie) si une réponse virologique rapide « étendue ».

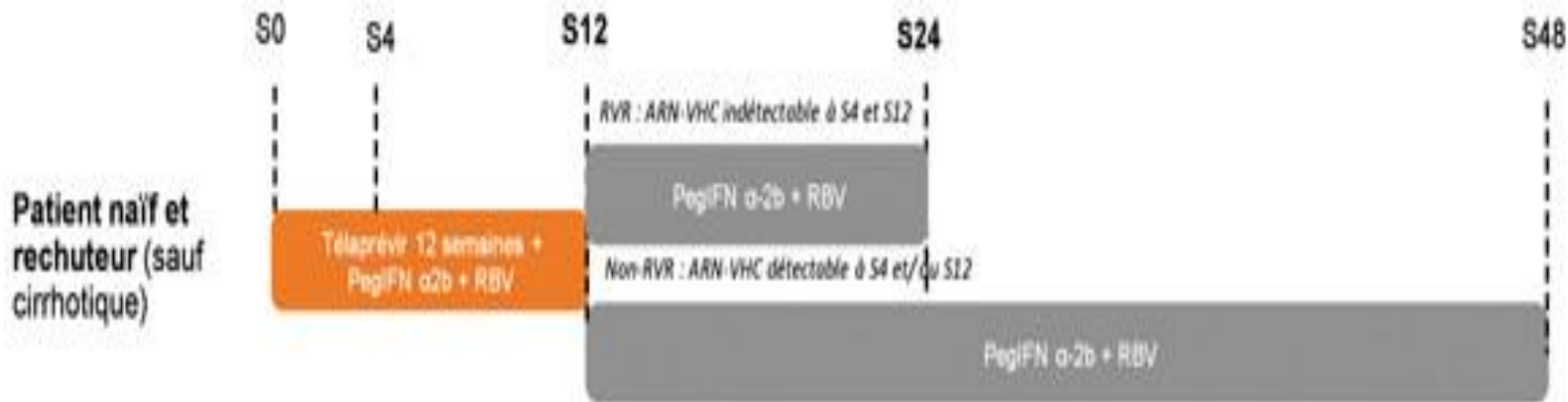
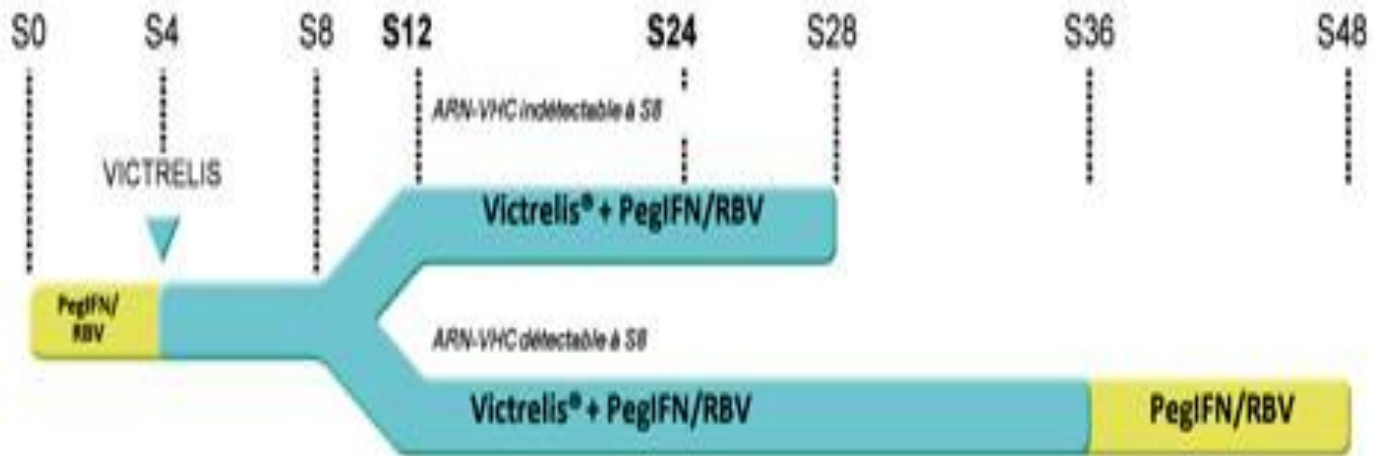


Schéma du traitement

Pour le bocéprévir (Victrelis®),

- Schéma de référence : 4 semaines de bithérapie, suivies de 32 semaines de trithérapie, suivies de 12 semaines de bithérapie (48 Sem).
- Chez les malades naïfs, la durée du traitement peut-être raccourcie à 28 semaines en cas de réponse virologique rapide « étendue ».
- En revanche, en cas de cirrhose ou d'antécédent de réponse virologique nulle à la bithérapie la durée du traitement doit être de 48 semaines (4 semaines de bithérapie et 44 semaines de trithérapie).

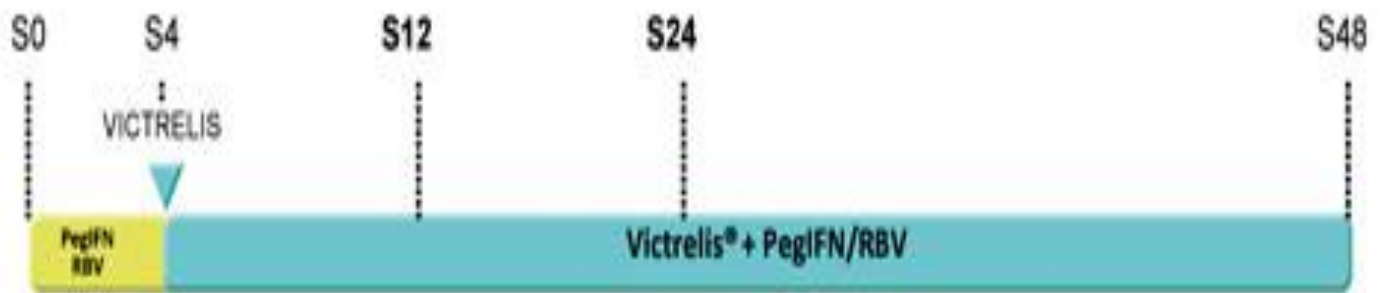
Patient naïf
(sauf patient cirrhotique)



Patient en échec à un précédent traitement
(sauf répondeur nul ou cirrhotique)



Patient cirrhotique
ou répondeur nul



posologie

- **bocéprévir** : 800 mg toutes les 7-9 heures, ce qui correspond à 12 gélules de 200 mg/jour à prendre avec de la nourriture.
- **télaprévir** : 750 mg toutes les 8 heures, ce qui correspond à 6 comprimés de 375 mg/jour à prendre avec de la nourriture.

- En cas de 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.
- (HAS) : utilisation des outils d'évaluation non invasive de la fibrose (Fibrotest, Fibroscan, FibroMètre, hépascore,) dans le suivi annuel de ces malades

- **Les effets secondaires de ces 2 molécules sont :**
 - A. Anémie
 - B. Dysgueusie
 - C. Manifestations cutanées
 - D. Prurit anal
 - E. Toutes les réponses sont justes

	Effets secondaires	Mesures de correction
Peg-IFN alfa 2a ou b	<p>Pancytopénie</p> <p>Dépression</p> <p>Symptômes flu-like</p> <p>Irritation du site d'injection</p> <p>Autres: fatigue, irritabilité, insomnie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des doses • Erythropoïétine ou diminution des doses de ribavirine • Facteurs de croissance de granulocytes ou de plaquettes • Considérer un traitement antidépresseur • AINS • Changer l'endroit d'administration
Ribavirine	Anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des doses • Erythropoïétine
Télaprévir	<p>Rash</p> <p>Anémie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crèmes avec corticostéroïdes • Diminution des doses de ribavirine ou de Peg-IFN[®] • Erythropoïétine
Bocéprévir	Anémie	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des doses de ribavirine ou de Peg-IFN[®] • Erythropoïétine

Perspectives

- Beaucoup d'antiprotéases font actuellement l'objet d'essais cliniques totalement nouveaux réalisant des trithérapies voire des Quadrithérapies sans interféron ou sans ribavirine
- ➔ plus d'efficacité avec moins d'effet indésirable et dureront moins longtemps.

Nouveaux antiviraux à action directe (AAD) chez les malades de génotype 1 naïfs

Etudes de phase II : Antiviraux directs + PegIFN + RBV



1. Poordad P, et al. *J Hepatol*. 2011. 2. Jacobson W, et al. *J Hepatol*. 2011. 3. Sulkowski M, et al. *Lancet*. 2011. 4. Krawinkel H, et al. *Lancet*. 2011. 5. Yoon J, et al. *Lancet*. 2011. 6. Fried R, et al. *Lancet*. 2011. 7. Nelson M, et al. *Lancet*. 2010. 8. Jacobson W, et al. *Lancet*. 2010. 9. Lawicki J, et al. *Lancet*. 2011. 10. Pol S, et al. *Lancet*. 2011. 11. Mounzer R, et al. *Lancet*. 2011.