

La tri-thérapie anti-VHC en pratique

Vincent LEROY

Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie

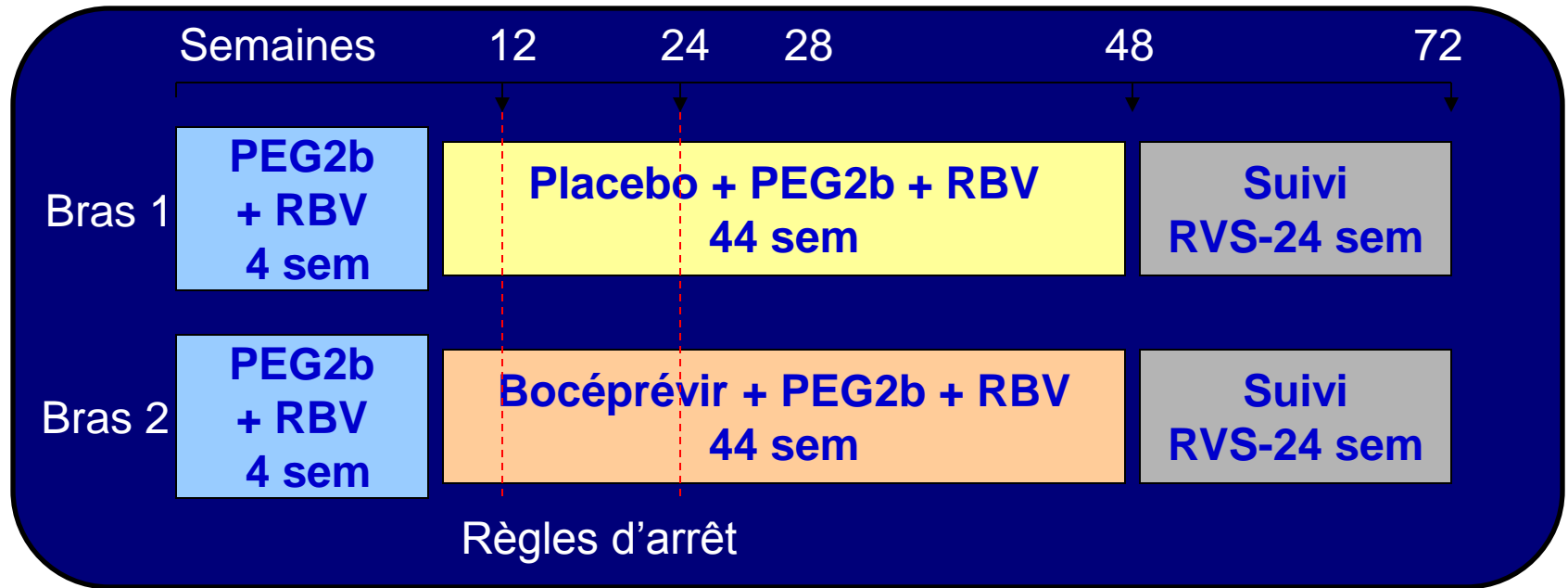
INSERM U823

CHU de Grenoble

La trithérapie en pratique

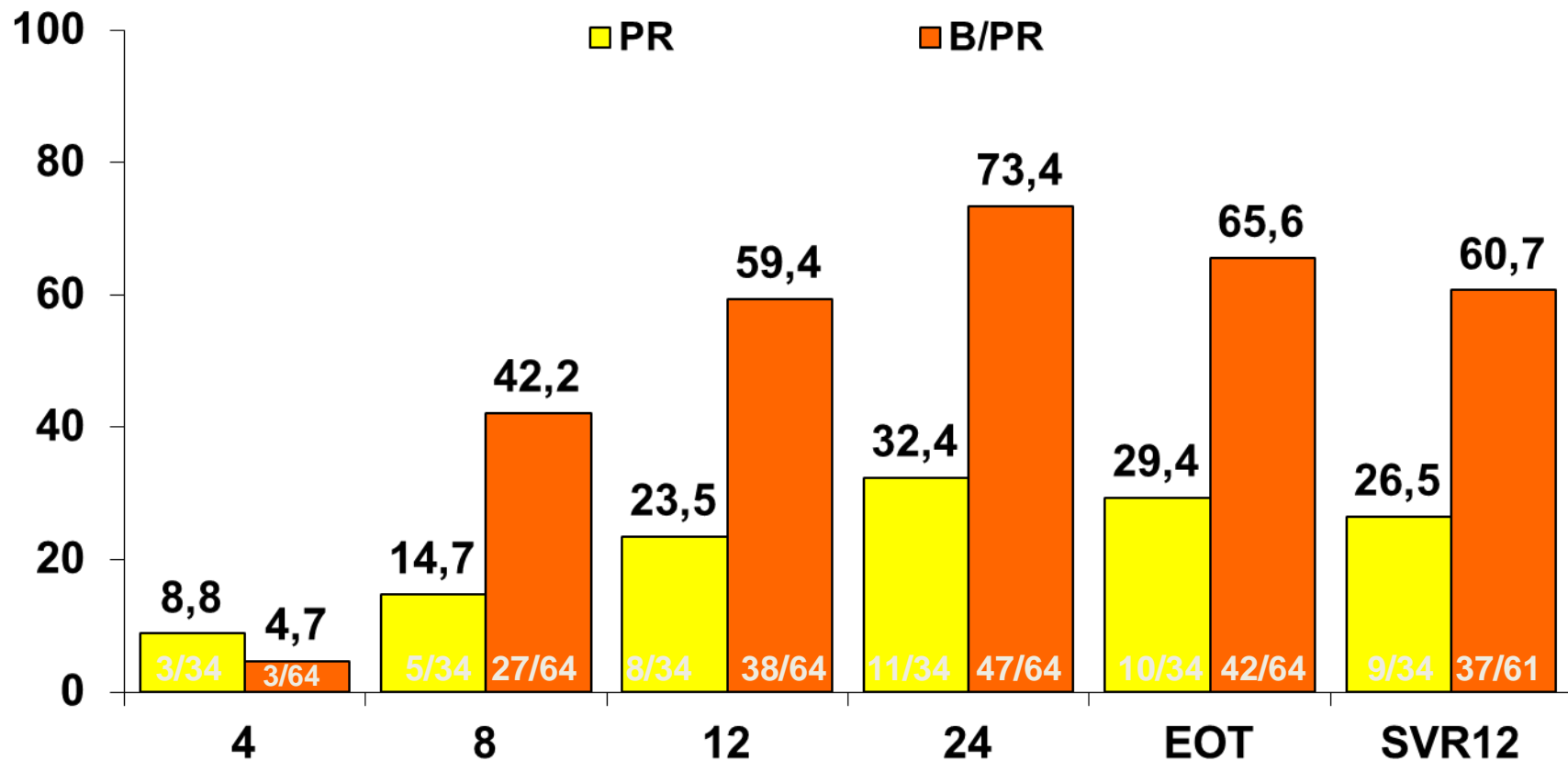
- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Précautions chez le cirrhotique

Bocéprévir chez les patients naïfs



- Étude à deux bras, en double aveugle pour BOC, en ouvert pour PEG2b/RBV
 - Randomisation selon un rapport de 2:1 (expérimental : contrôle)
 - Dose de bocéprévir de 800 mg 3 x/jour
- Période préliminaire de 4 semaines avec PEG2b/RBV pour tous les patients
 - PEG-2b 1,5 µg/kg 1 x/sem ; RBV 600 à 1 400 mg/jour divisés en deux prises quotidiennes

Réponse virologique au cours du temps

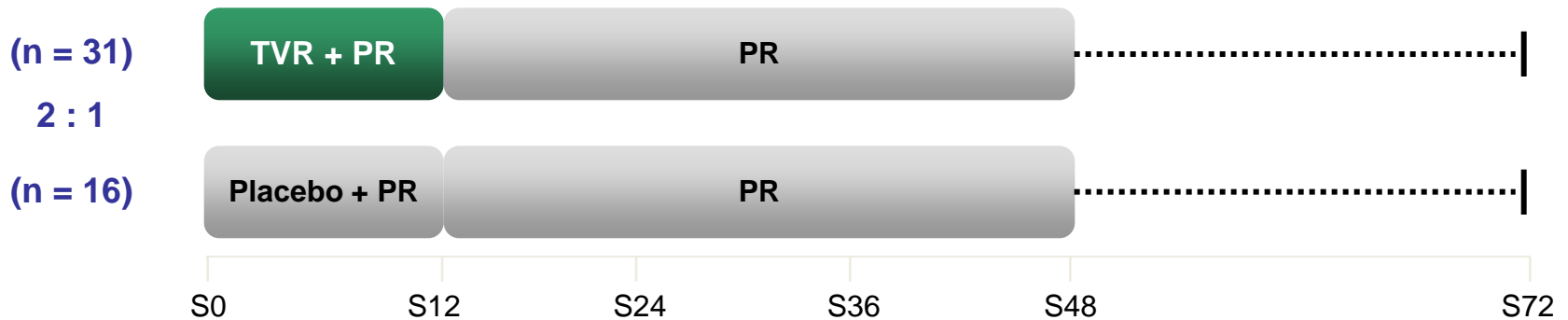


Télaprévir chez les patients naïfs

Partie A : sans ART*

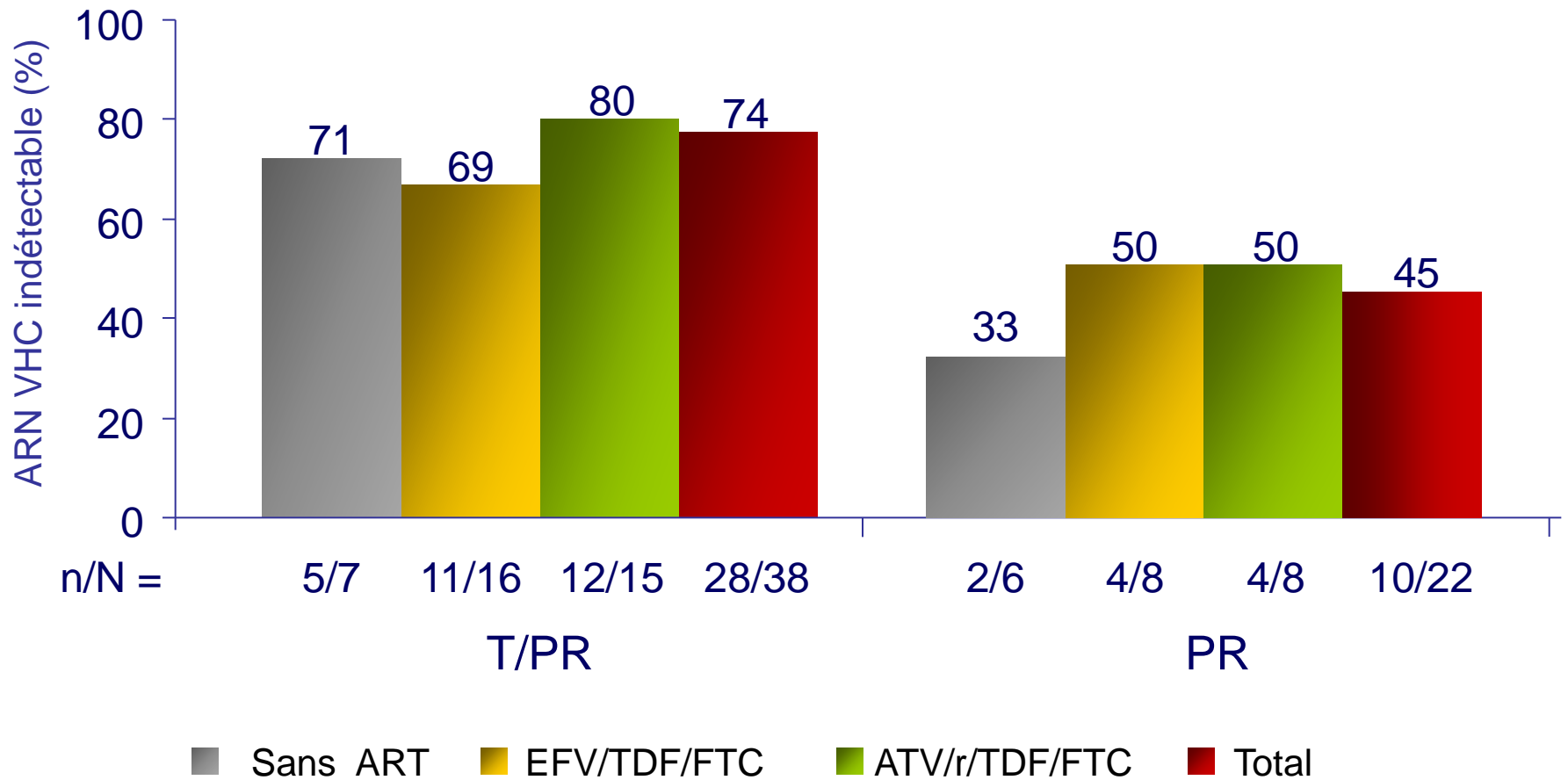


Partie B : ART* (EFV/TDF/FTC ou ATV/r + TDF + FTC ou 3TC)

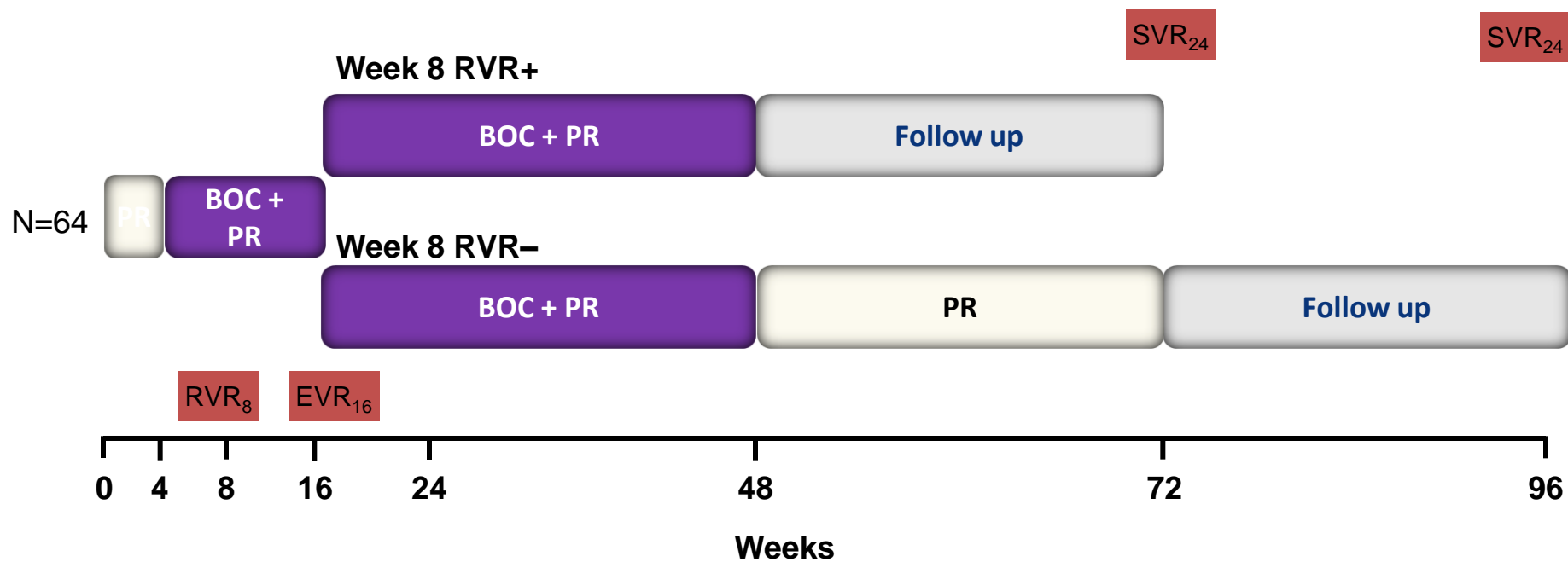


*ART : anti-rétroviraux, PR : PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem + RBV 800-1 200 mg/j
TVR 750 mg/8 h avec ATV et 1 125 mg/8 h avec EFV

Réponse virologique prolongée



Patients en échec de traitement : BocepreVIH



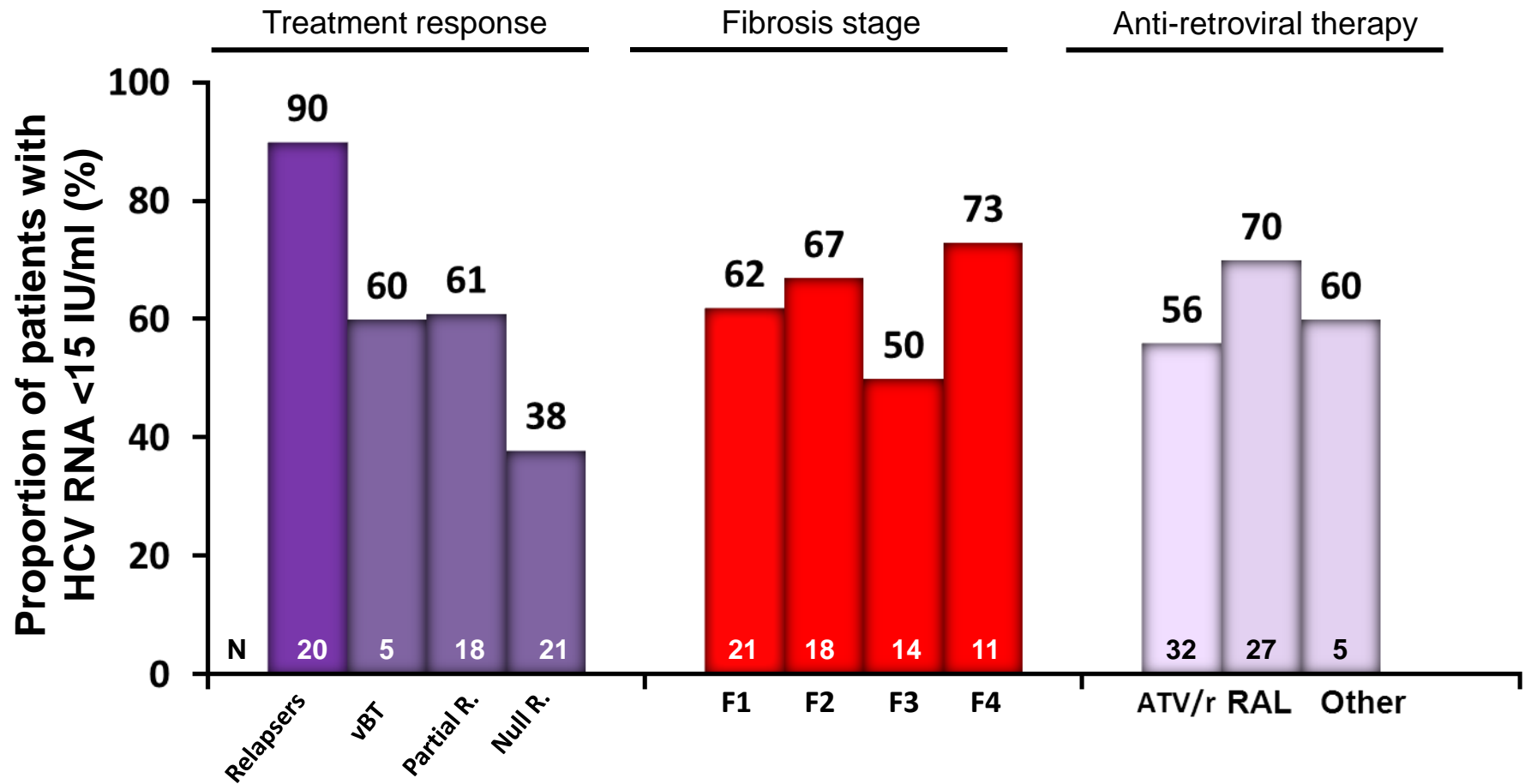
- HIV <50 copies/mL, CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$ and $\geq 15\%$
- Patients were also administered ART
 - Authorized drugs: ATV, ATV/r, RAL, TDF, ABC, FTC, 3TC

*Null responders with cirrhosis were excluded

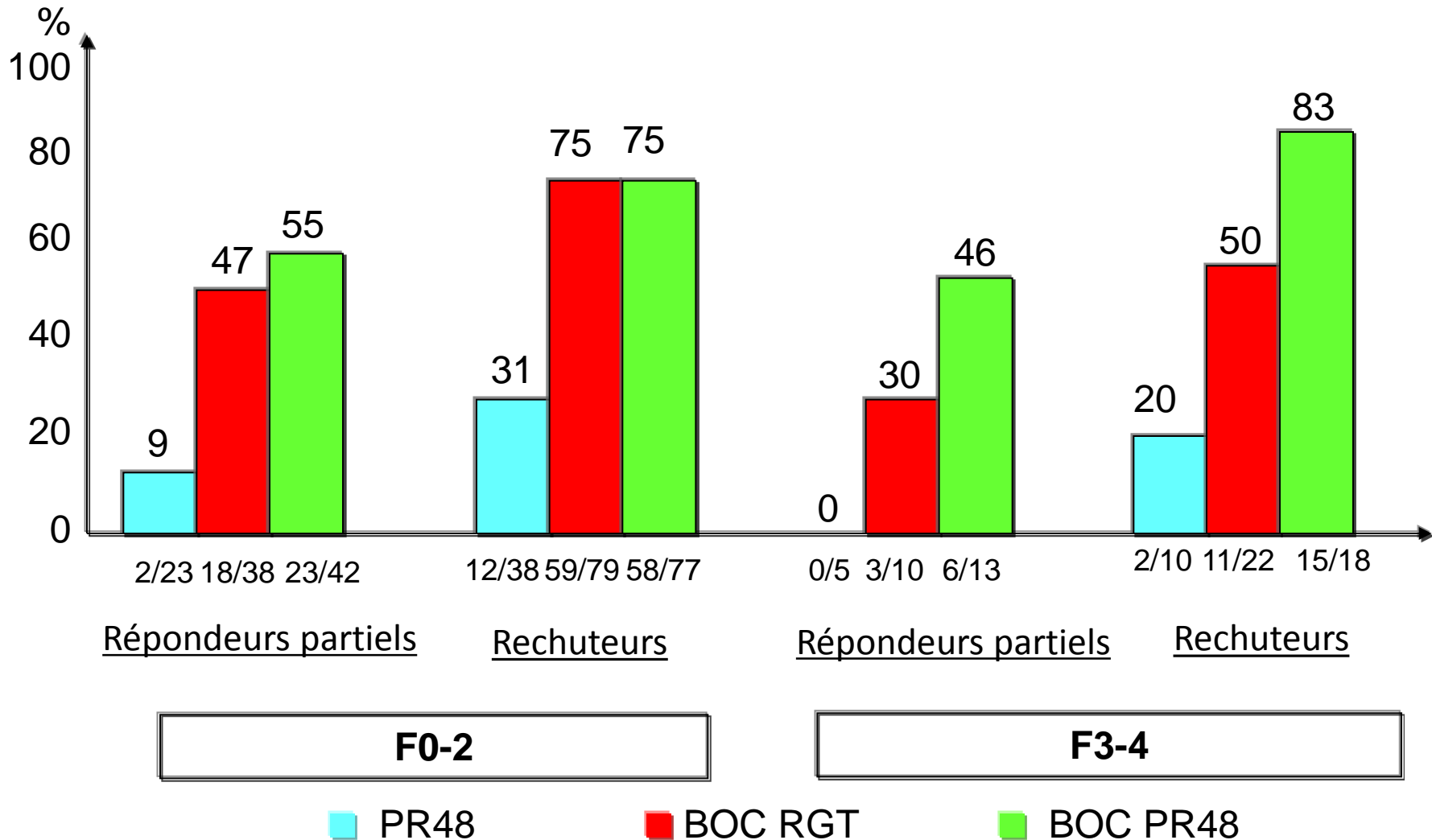
Primary objective: SVR₂₄

BOC: 800 mg tid; P: Peg-INF-2b: 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{wk}$; R: RBV 1000–1200 mg/day

Réponse à S16 de traitement



Résultats chez le mono-infecté : Respond 2



La trithérapie en pratique

- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Précautions chez le cirrhotique

Bilan pré-thérapeutique : identique à la bithérapie

- Virologie
 - Charge virale VHC et génotype viral (1a vs 1b)
 - AgHBs, charge virale VIH, CD4 (> 200 ou > 15%)
- Anticorps anti-tissus et anti-nucléaires, TSH
- Ferritine, vitamine B9
- Evaluation de la fibrose
 - Si F4 (cirrhose)
 - TP, albumine, bilirubine
 - Echographie, gastroscopie



Bilan pré-thérapeutique

- Evaluation des comorbidités
 - Contre-indications : hépatite auto-immune
 - Coronaropathie, fonction rénale
 - ECG : recherche de QT long (torsades de pointe)
- Evaluation de la contraception (double)
- Evaluation des traitements pris
 - Interactions médicamenteuses
 - Anti-rétroviraux +++

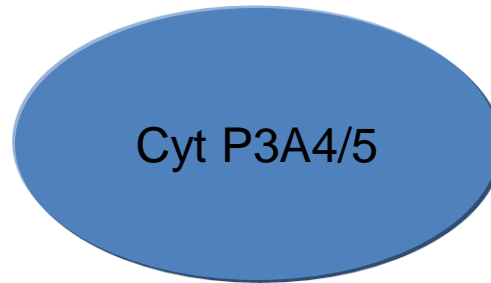
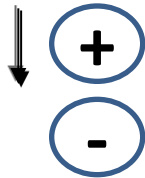
Interactions médicamenteuses

Médicaments inhibiteurs / inducteurs

Bocéprévir / ARV / autres



Bocéprévir
ARV
Autres (statines)



Métabolites

Augmentation des concentrations



Majoration de la toxicité

Diminution des concentrations

Perte d'efficacité

Interactions médicamenteuses

Bocéprévir / ARV

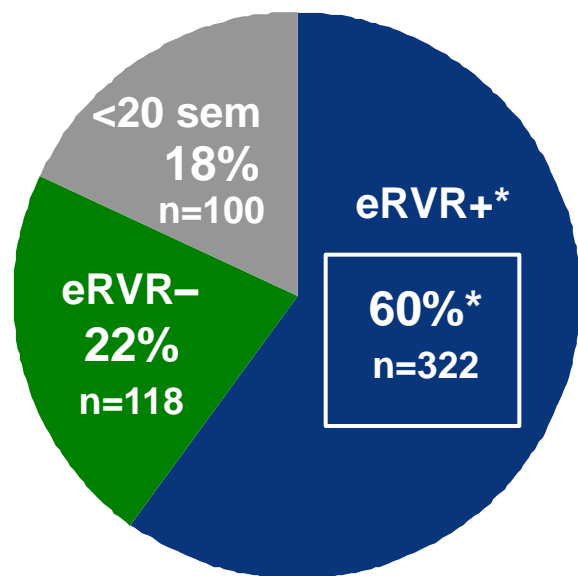
ARV	BOC → ARV (Cmin)	ARV → BOC (Cmin)
APV/r	-	-
ATV/r	↘ 49 %	
DRV/r	↘ 59 %	↘ 32 %
LPV/r	↘ 43 %	↘ 45 %
EFV	-	↘ 44 %
ETR	↘ 29 %	↘ 12 %
RPV	-	-
RAL		

La trithérapie en pratique

- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Précautions chez le cirrhotique

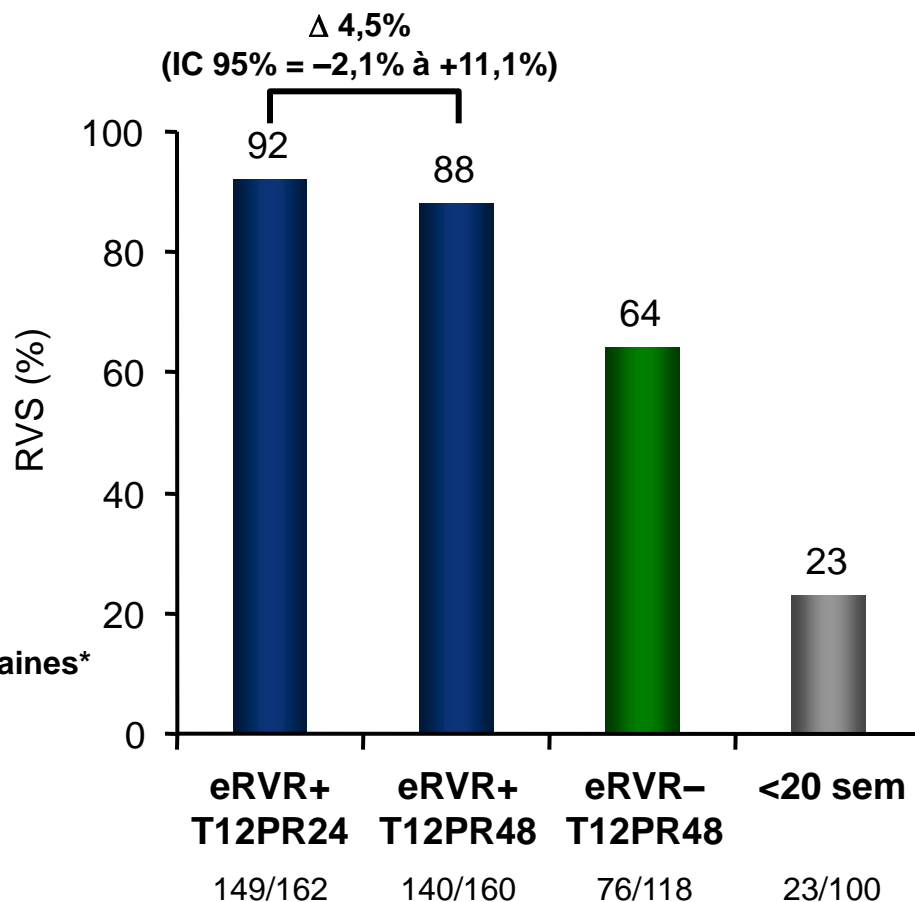
ILLUMINATE : RVS en fonction de la durée du traitement

Durée de traitement en fonction de l'eRVR



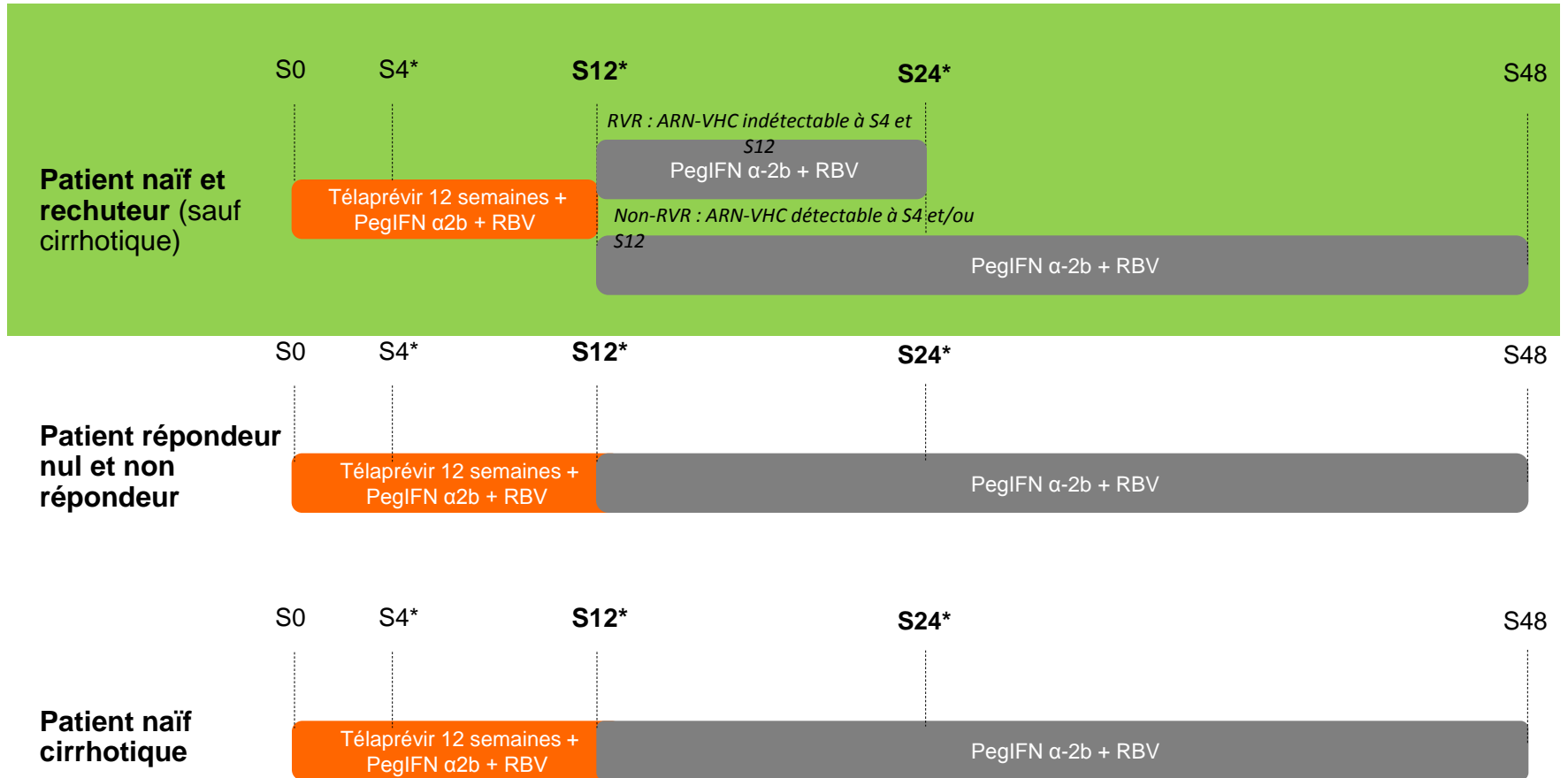
- Éligibles pour 24 sem et randomisés 24 vs 48 semaines*
- 48 semaines
- <20 semaines (arrêts prématurés)

RVS



*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

Schémas thérapeutiques Télaprévir



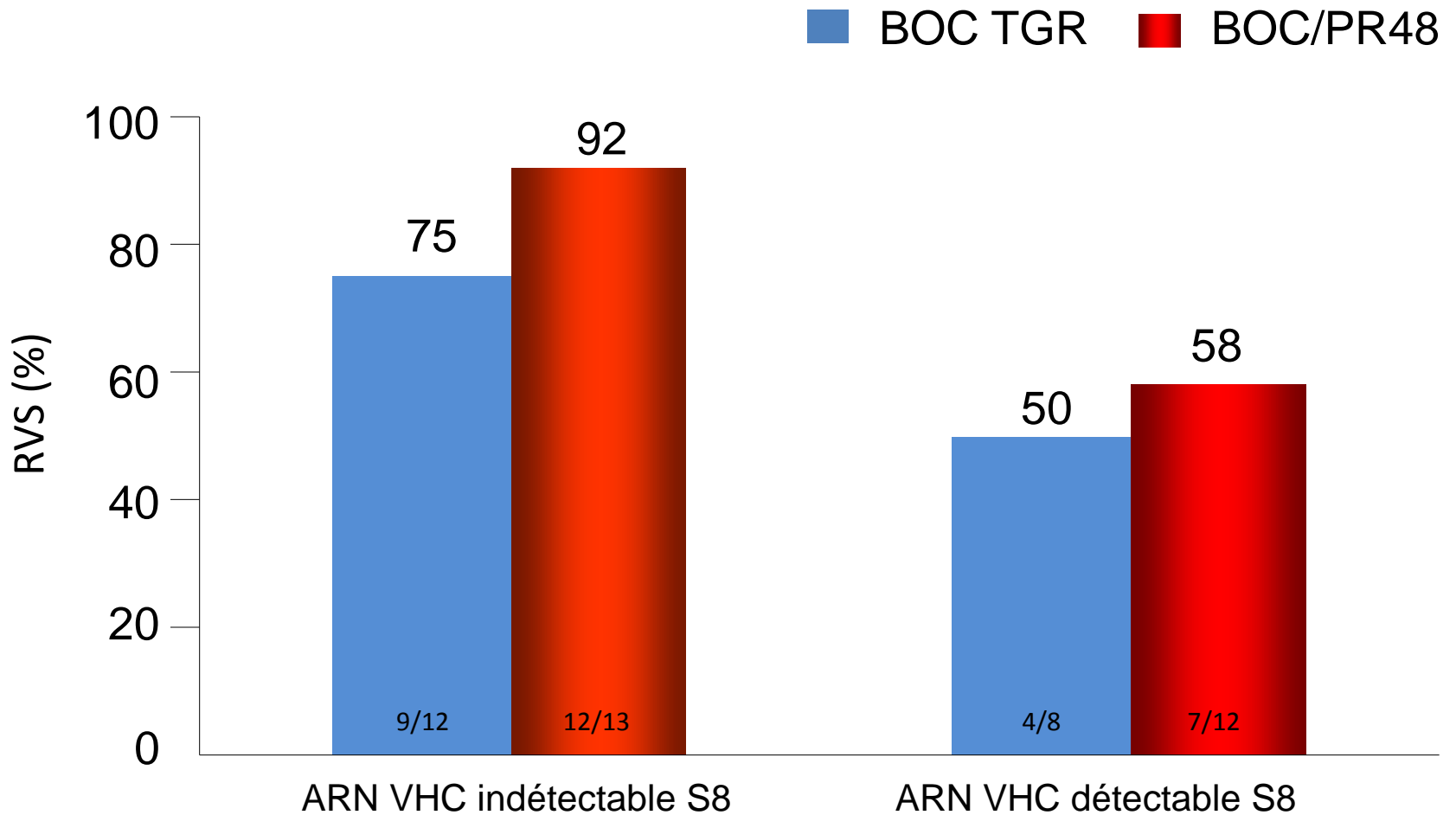
* Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC (selon l'AMM des USA)

Si ARN-VHC \geq 1000 UI/ml à S4

Si ARN-VHC $>$ 1000 UI/ml à S12

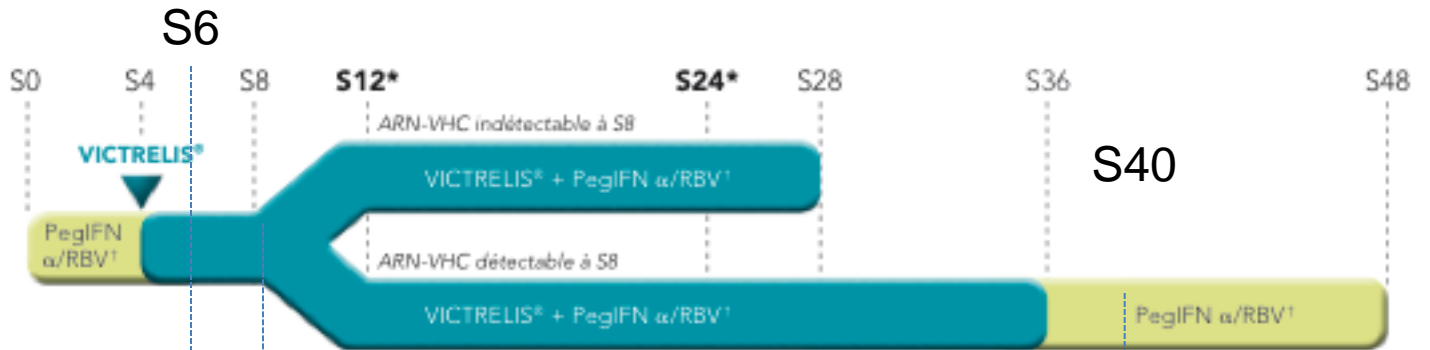
Si ARN-VHC détectable à S24

Impact probable de la cirrhose



Schémas thérapeutiques Bocéprévir

Patient naïf tout stade de fibrose (sauf F4)



Patient en échec à un précédent traitement (sauf répondeur nul et F4)



-Patients F4
-Répondeur nul à un précédent traitement



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

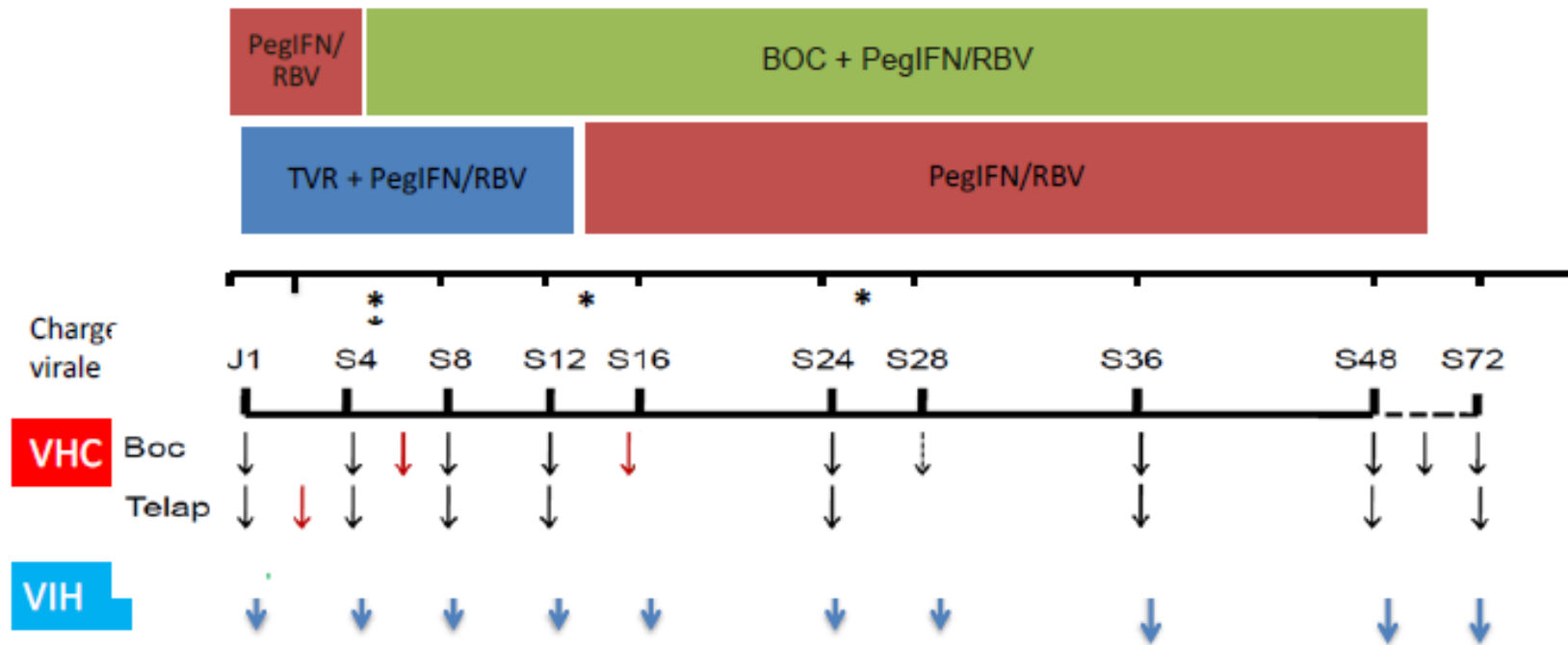
Si ARN-VHC \geq 100 UI/ml à S12

Si ARN-VHC détectable à S24

†Ribavirine 800-1400 mg/j

Victrelis® mentions légales complètes Juillet 2011

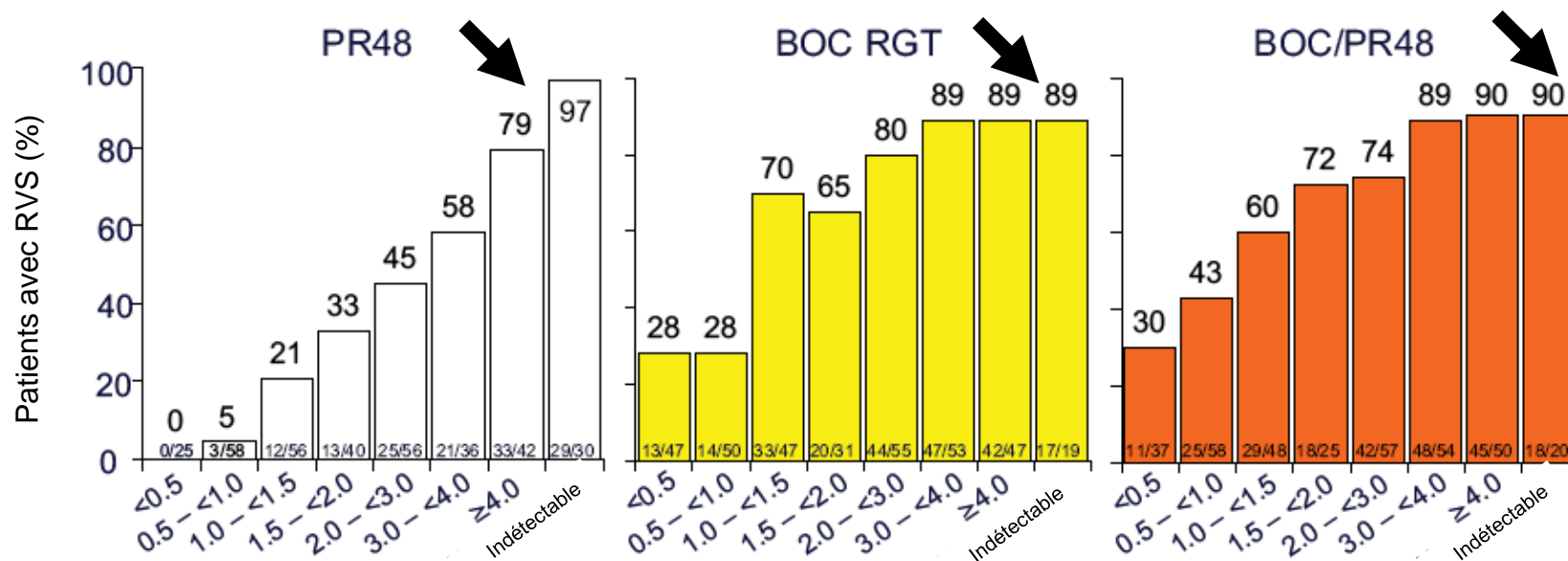
Conduite du traitement chez les co-infectés



Réponse équivalente entre bi et tri si RVR

- SPRINT-2 : RVS basée sur la réponse rapide à l'interféron

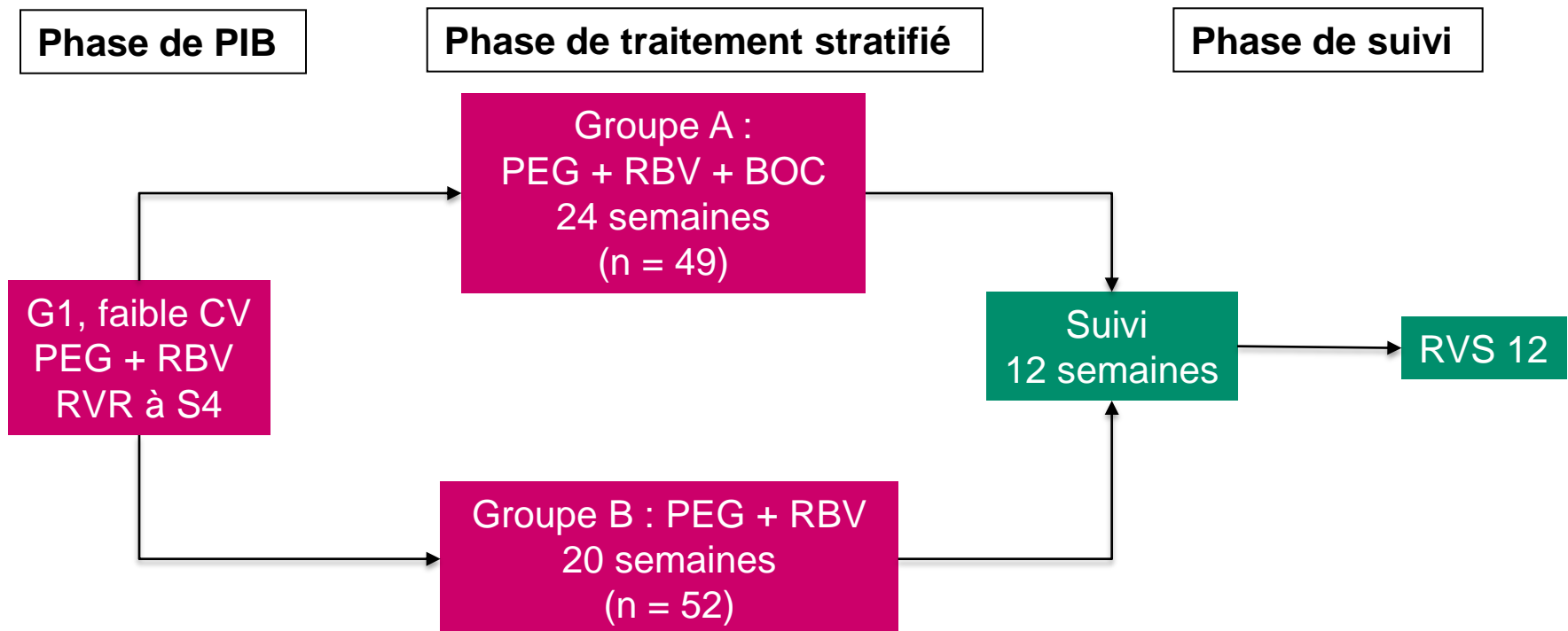
Tous les patients (cohorte 1 et cohorte 2)



Diminution de la charge virale (\log_{10}) après 4 semaines de Lead-in

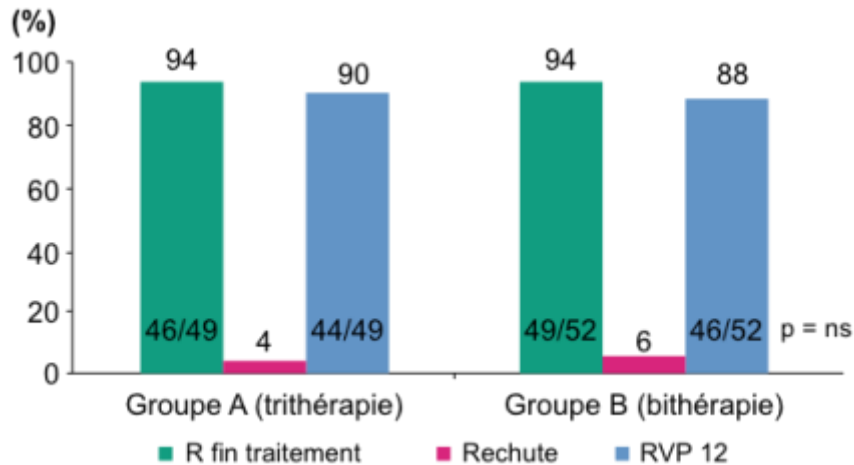
Bi ou trithérapie si RVR ?

- Étude prospective randomisée
- 101 patients non cirrhotiques de génotype 1, avec une charge virale < 600 000 UI/ml et présentant une RVR

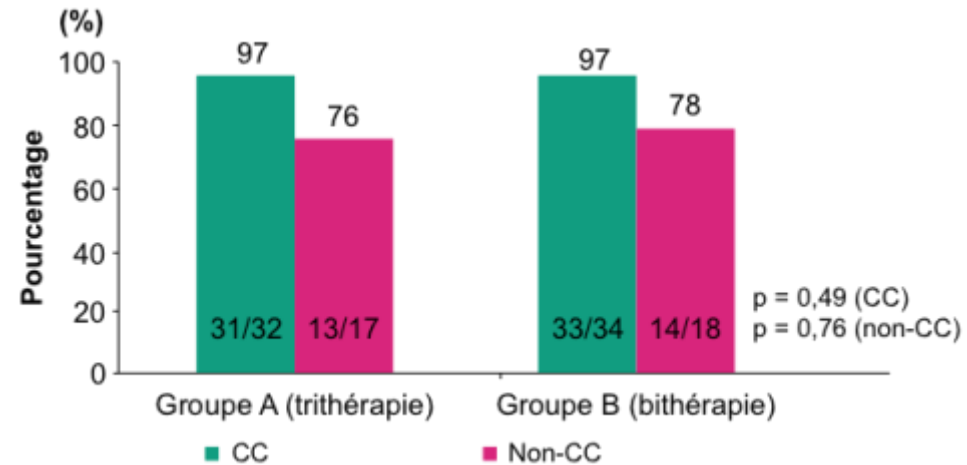


Résultats similaires avec un traitement court

Réponse virologique globale



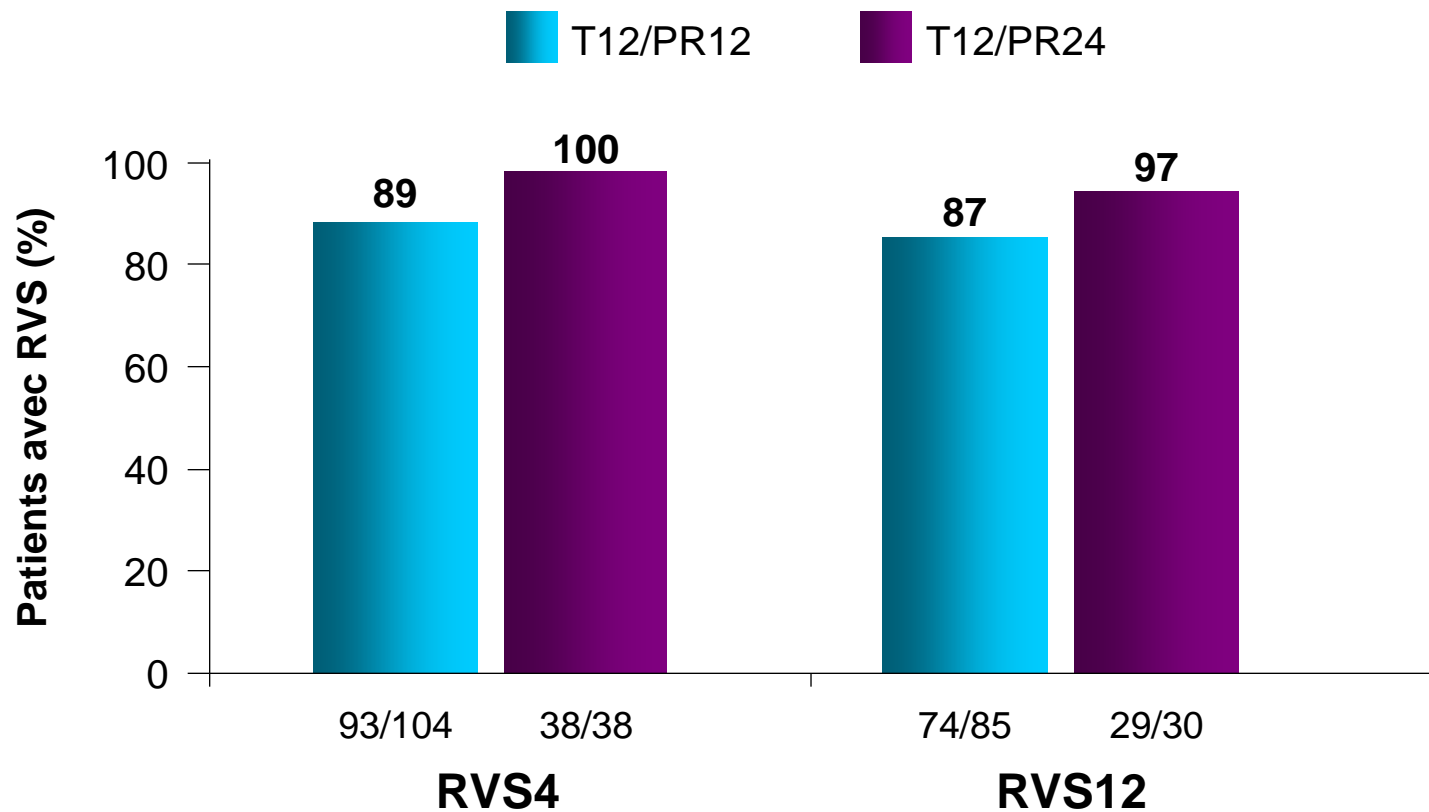
Réponse virologique en fonction du génotype de l'IL-28B



→ Chez les malades non cirrhotiques de génotype 1, à charge virale faible et présentant une RVR, la RVS est identique entre 24 semaines de bithérapie et 28 semaines de trithérapie, indépendamment du génotype de l'IL-28B

Peut-on traiter 12 semaines les malades CC ?

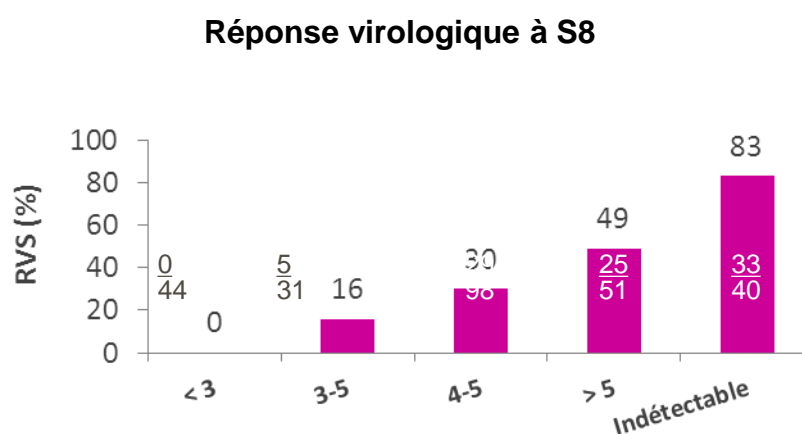
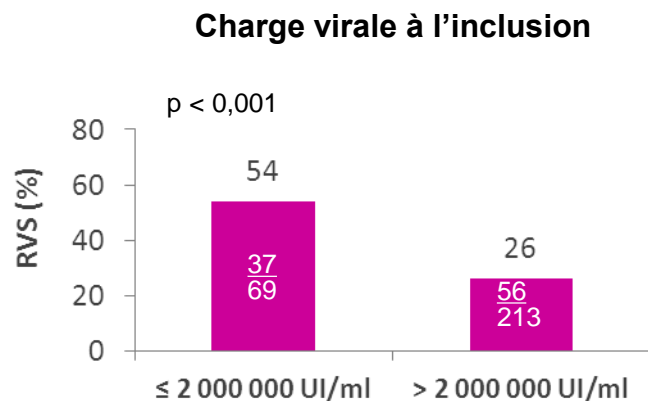
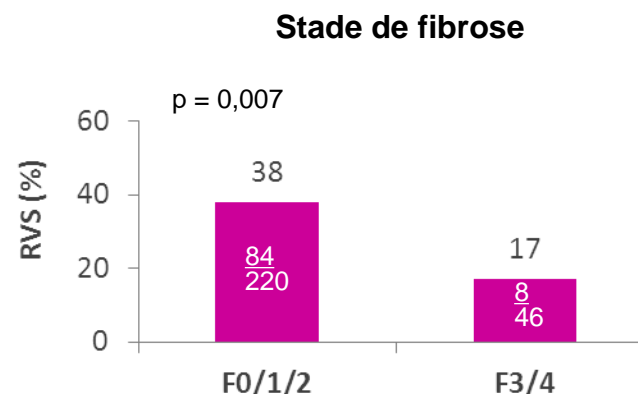
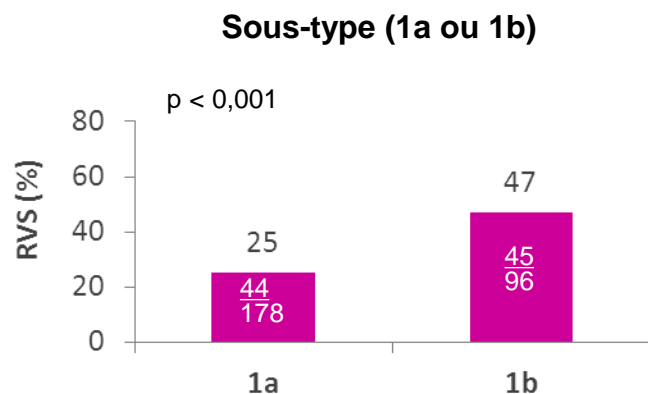
- Etude randomisée contrôlée, trithérapie télaprévir



La trithérapie en pratique

- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- **Règles d'arrêt de traitement**
- Gestion de l'anémie
- Précautions chez le cirrhotique

Facteurs prédictifs si PIB < 1 log : pas une règle d'arrêt !



Résultats SPRINT-2 et RESPOND-2 poolés

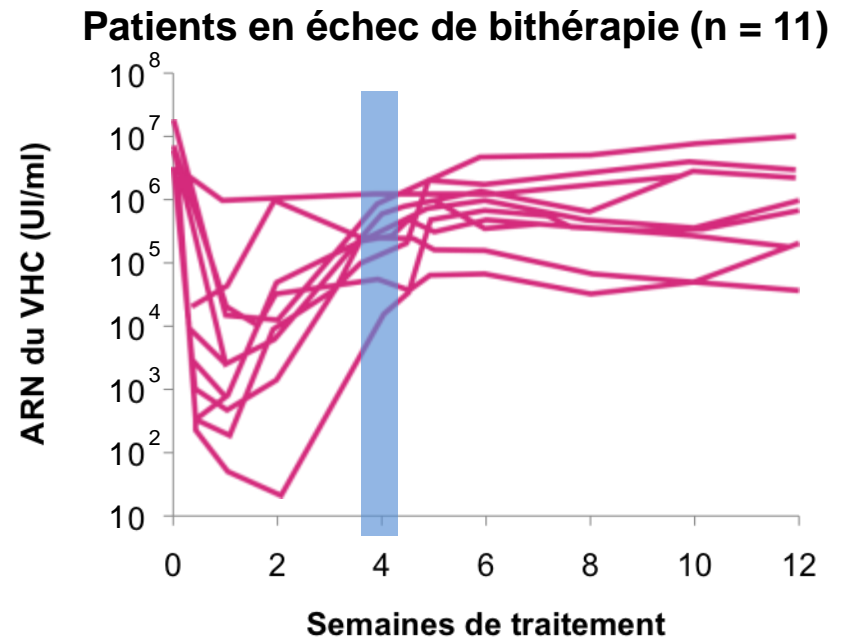
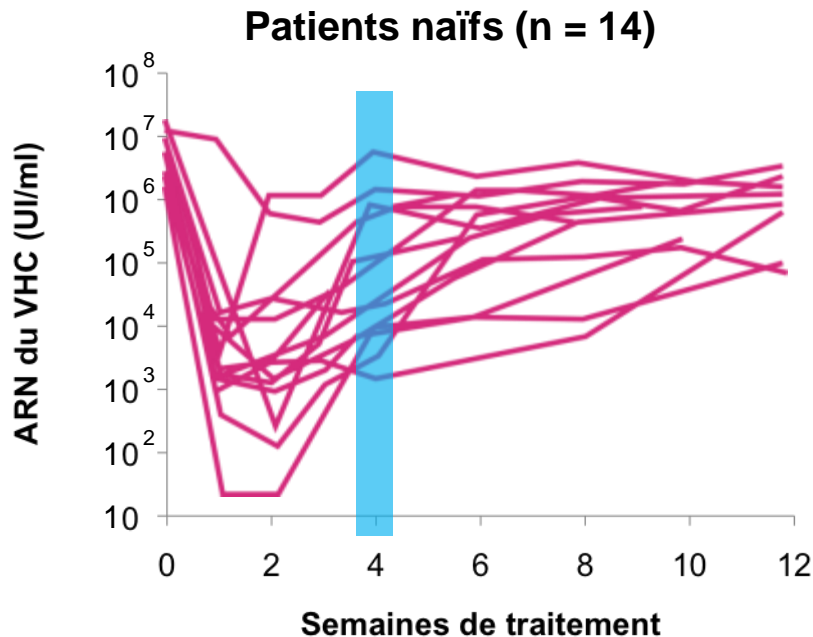
Les règles d'arrêt : bocéprévir

Etudes bocéprévir : SPRINT-2 et RESPOND-2

	S8	S12
<hr/>		
Naifs		
> 100 UI/ml	13%	0%
> 1 000 UI/ml	7%	0%
<hr/>		
Echec		
> 100 UI/ml	14%	-
> 1 000 UI/ml	4%	-
<hr/>		

Les règles d'arrêt : télaprévir

Règle d'arrêt : ARN > 1 000 UI/ml à S4, S12 ou échappement



→ 23/25 patients avec un ARN du VHC > 1 000 UI à S4 avaient un nadir à S2

→ RVS si CV à S4 entre 100 et 1 000 UI/ml : 25%

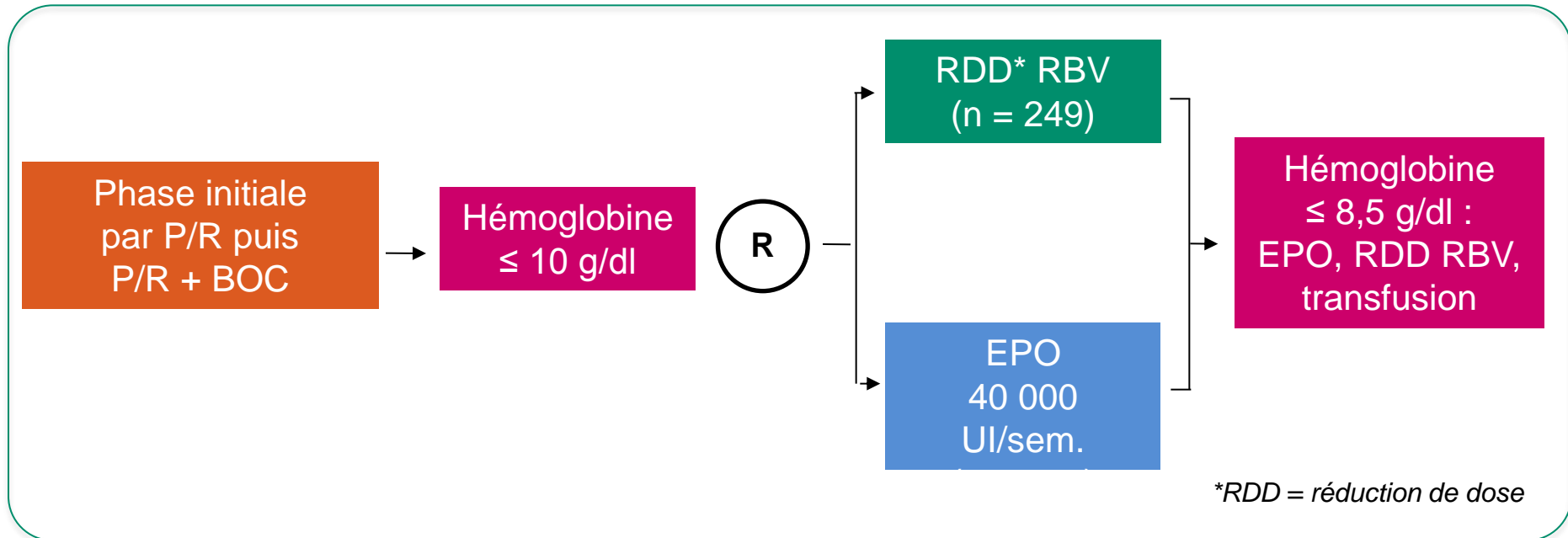
La trithérapie en pratique

- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- **Gestion de l'anémie**
- Précautions chez le cirrhotique

Anémie associée à P/R + BOC

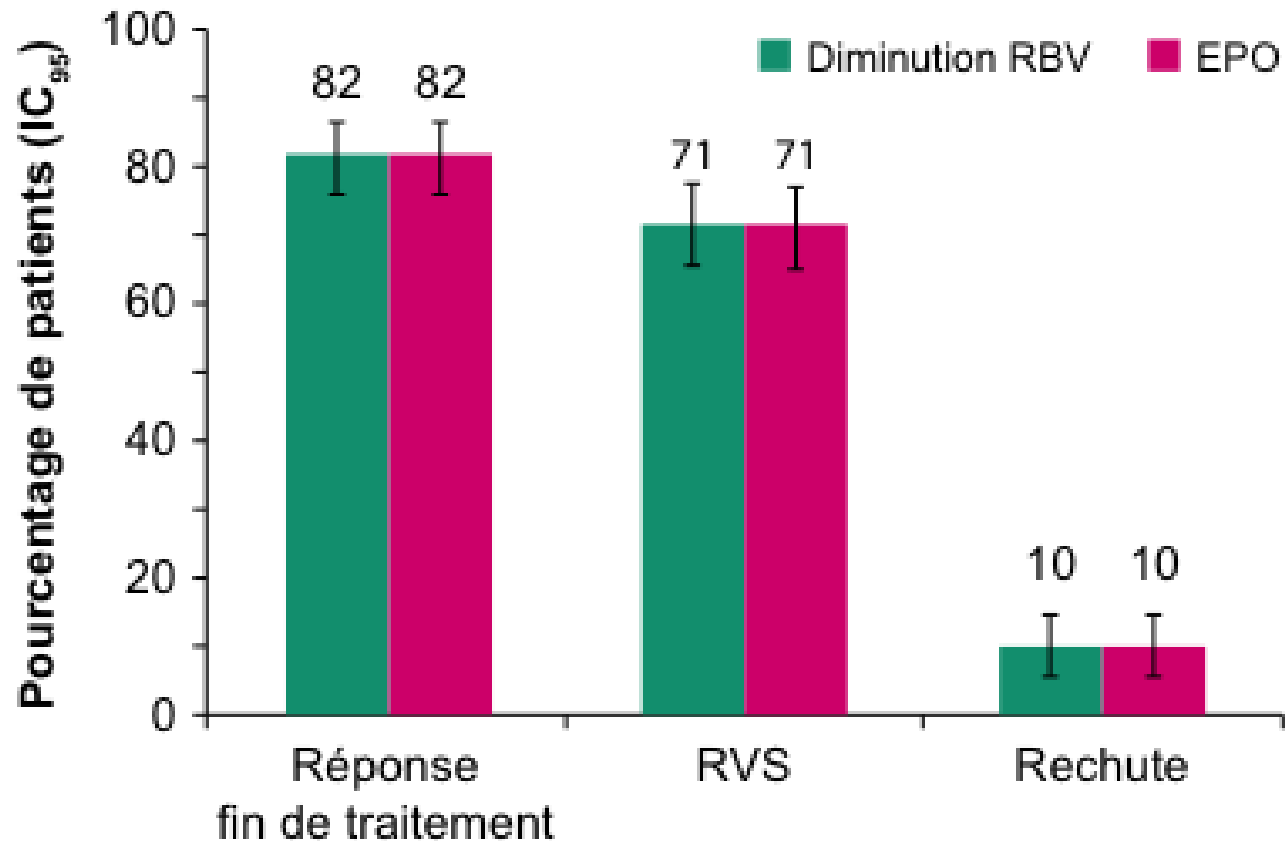
EPO *versus* réduction de dose de RBV

Schéma de prise en charge de l'anémie



- Stratification de l'anémie précoce ≤ 16 semaines vs tardive
- RDD RBV initiale de 200 mg/j à S2, puis par palier de 200 mg/j (3 paliers)

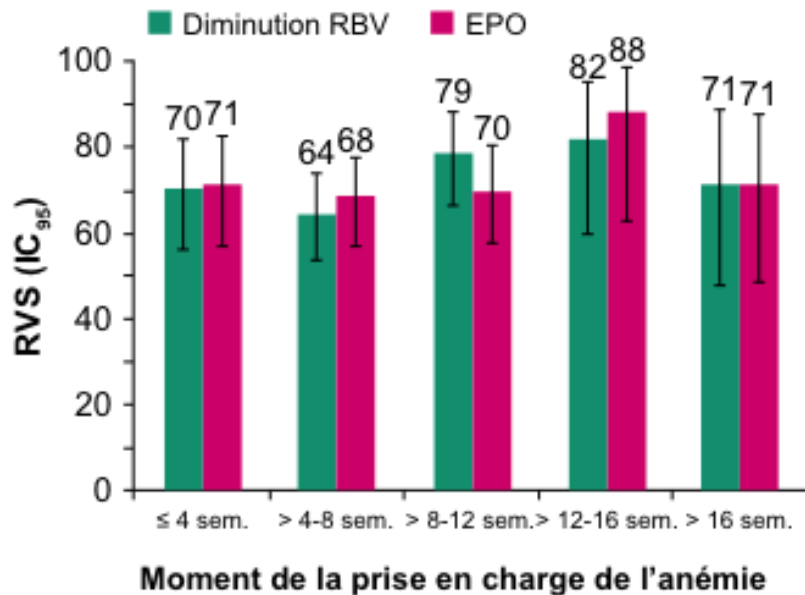
Absence d'impact des diminutions de doses de ribavirine



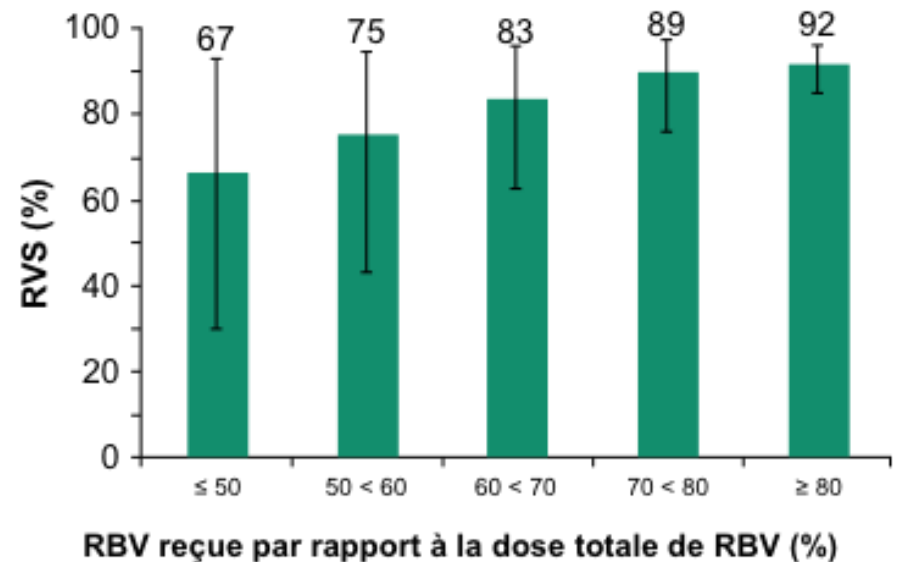
→ Taux de réponse similaire dans les deux bras

Absence d'impact des diminutions de doses de ribavirine

RVS selon le moment de survenue de l'anémie



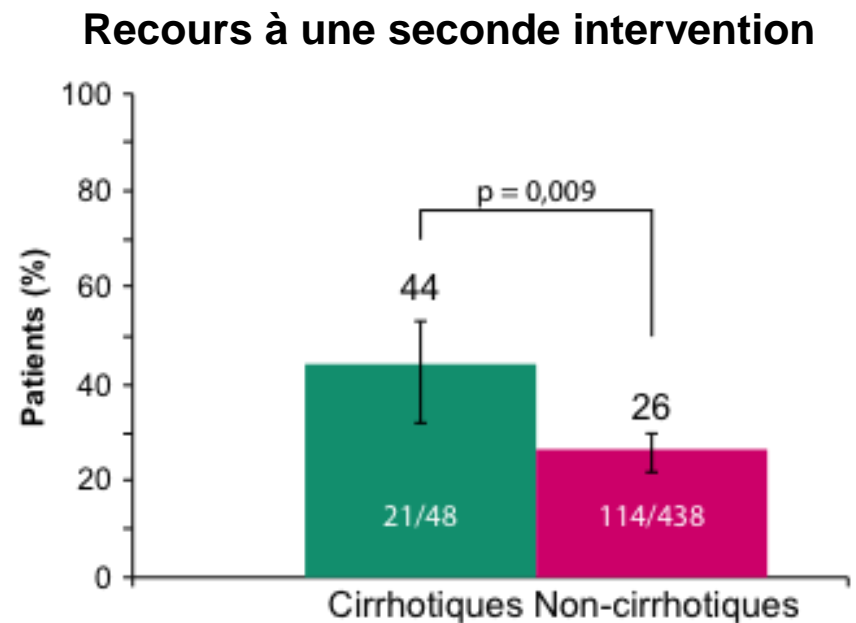
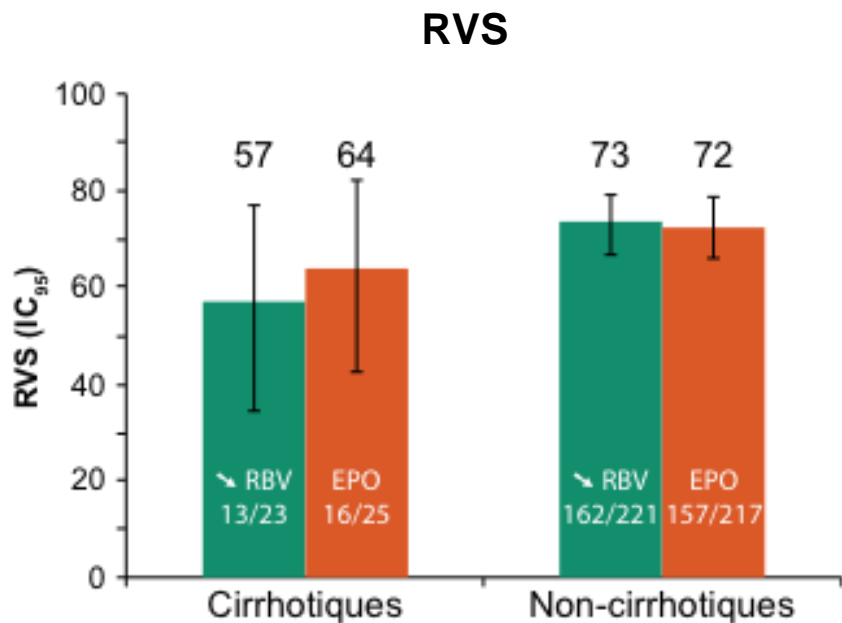
RVS selon le moment de pourcentage de diminution de RBV



→ Une tendance à la diminution de la RVS est observée uniquement si la diminution de la dose de RBV est supérieure à 50 %

Etude chez les cirrhotiques

- Sous-analyse parmi les 60 patients patients cirrhotiques inclus dans l'étude
 - Cirrhoses compensées, Hb > 12/13 g/dl, plaquettes > 100 000/ml
 - Même taux d'anémie et de transfusions que chez les non-cirrhotiques



→ La RVS n'est pas significativement diminuée chez les cirrhotiques ayant une diminution de la dose de RBV

La trithérapie en pratique

- Quelles sont les chances de succès ?
- Réalisation du bilan pré-thérapeutique
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Peut-on raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- **Précautions chez le cirrhotique**

Cohorte CUPIC : tolérance à S16

Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir n=292	Boceprevir n=205
Serious adverse events (SAEs)	132 (45.2%)*	67 (32.7%)**
Premature discontinuation	66 (22.6%)	54 (26.3%)
Due to SAEs	43 (14.7%)	15 (7.3%)
Death <i>Septicemia (2) Pneumonia (2), Endocarditis, Oesophageal varices Bleeding,</i>	5 (2.6%)	1 (0.5%)
Infection (Grade 3/4)	19 (6.5%)	5 (2.4%)
Hepatic decompensation (Grade 3/4)	6 (2.0%)	6 (2.9%)
Asthenia (Grade 3/4)	16 (5.5%)	12 (5.8%)
Rash Grade 3/SCAR	14 (4.8%)	0
Renal failure	5 (1.7%)	0

*334 SAEs in 132 patients / **159 SAEs in 67 patients

Cohorte CUPIC : tolérance biologique à S16

Patients, n (% patients with at least one event)	Telaprevir n=292	Boceprevir n=205
Anemia		
Grade 2 (8.0 – ≤9.0 g/dL)	55 (18.8%)	48 (23.4%)
Grade 3/4 (<8,0 g/dL)	34 (11.6%)	9 (4.4%)
EPO use	157 (53.8%)	95 (46.3%)
Blood transfusion	47 (16.1%)	13 (6.3%)
RBV dose reduction	38 (13.0%)	22 (10.7%)
Neutropenia		
Grade 3 (500 – <750/mm ³)	6 (2.0%)	2 (1.0%)
Grade 4 (<500/mm ³)	2 (0.7%)	7 (3.4%)
G-CSF use	7 (2.4%)	9 (4.4%)
Thrombocytopenia		
Grade 3 (20,000 – <50,000/mm ³)	28 (9.6%)	10 (4.9%)
Grade 4 (<20,000/mm ³)	9 (3.1%)	3 (1.5%)
Thrombopoïetin use	4 (1.4%)	2 (1.0%)

Risque de complication sévère

Factors	Platelets count >100,000/mm ³	Platelets count ≤100,000/mm ³
Albumin ≥35 g/L	3.4% (10/298)	4.3% (3/69)
Albumin <35 g/L	7.1% (2/28)	44.1% (15/34)

Conclusions

- Résultats très encourageants chez le co-infecté
- Attention aux interactions médicamenteuses
- Traitement court non validé chez le co-infecté
- Règles d'arrêt de traitement : validées
- Gestion de l'anémie : diminution de la ribavirine
- Attention au cirrhotique Child A6 avec HTP