

# L'utilisation des inhibiteurs de protéase de première génération du VHC chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH de génotype 1



Prise de position de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), la Société Française de Lutte contre le Sida (SFLS) et la Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI)

# Comité scientifique d'organisation et de rédaction

- Stanislas Pol
- Cedric Arvieux
- Marc Bourlière
- Patrice Cacoub
- Philippe Halfon,
- Karine Lacombe
- Georges-Philippe Pageaux
- Gilles Pialoux
- Lionel Piroth
- Isabelle Poizot-Martin
- Eric Rosenthal
- Dominique Salmon (coordonnateur)

## Comité de Relecture

- Tarik Asselah
- Eric Billaud
- Paul Calès
- Daniel Dhumeaux
- Christian Rabaud
- Jean-Michel Pawlotsky
- Gilles Peytavin

## Experts et modérateurs

- Caroline Semaille
- Philippe Sogni
- Dominique Larrey
- Vincent Leroy
- Marc-Antoine Valantin
- Caroline Solas
- Jean-Pierre Bronowicki
- YazdanYazdanpanah
- Vincent Mallet
- François Bailly
- Philippe Bonnard
- Jean-Charles Duclos Vallée
- Stéphanie Dominguez
- Jacques Izopet
- Nicolas Dupin
- Anne Gervais
- Jean-François Delfraissy

# Sommaire

Méthodes

Contexte général de la co-infection

Qui traiter ?

Surveillance virologique du traitement par trithérapie

Gestion des effets indésirables

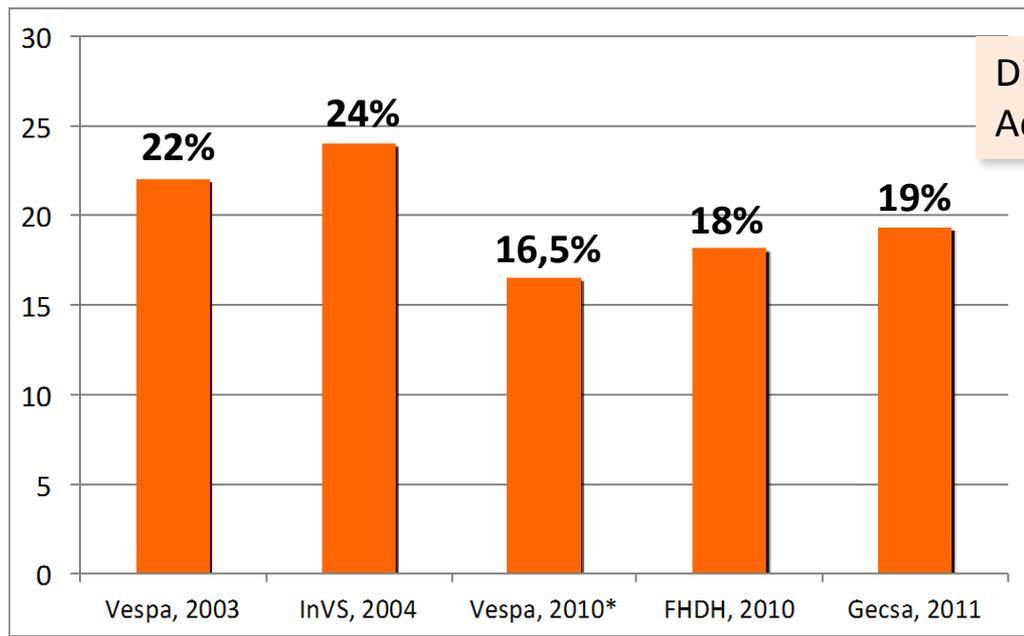
Gestion des interactions médicamenteuses

Accompagnement des patients

Perspectives

# Epidémiologie

## Séroprévalence du VHC chez les patients infectés par le VIH en France



Diminution depuis 20 ans  
Actuellement : 16,5 à 19%

## Statut immuno-virologique VIH

ARV : 91-95%

ARN VIH indétectable : 82-85%

CD4 > 350/mm<sup>3</sup> : 73-79%

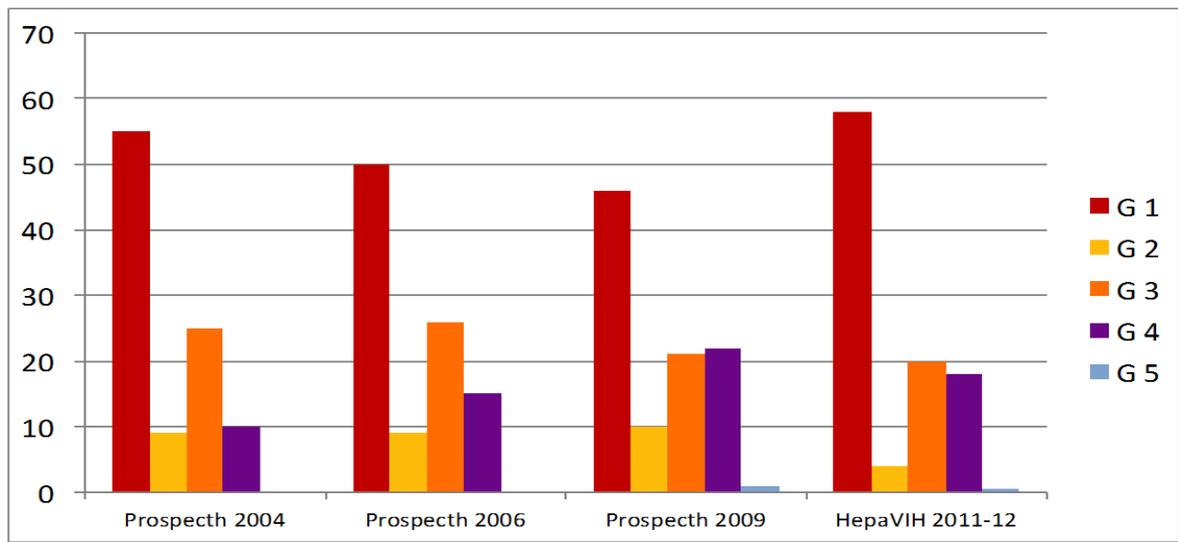
## Sources

- Base de données FHDH ANRS CO4 2010
- Enquête ANRS Vespa 2010
- Cohorte ANRS CO13 – HEPAVIH
- Etudes PROSPECTH , 2004 – 2006- 2009
- Cohorte ANRS CO3 Aquitaine
- Etude co-infection 2004 InVS

Contexte général de la co-infection

# Epidémiologie

## Evolution des génotypes du VHC 2004-2012

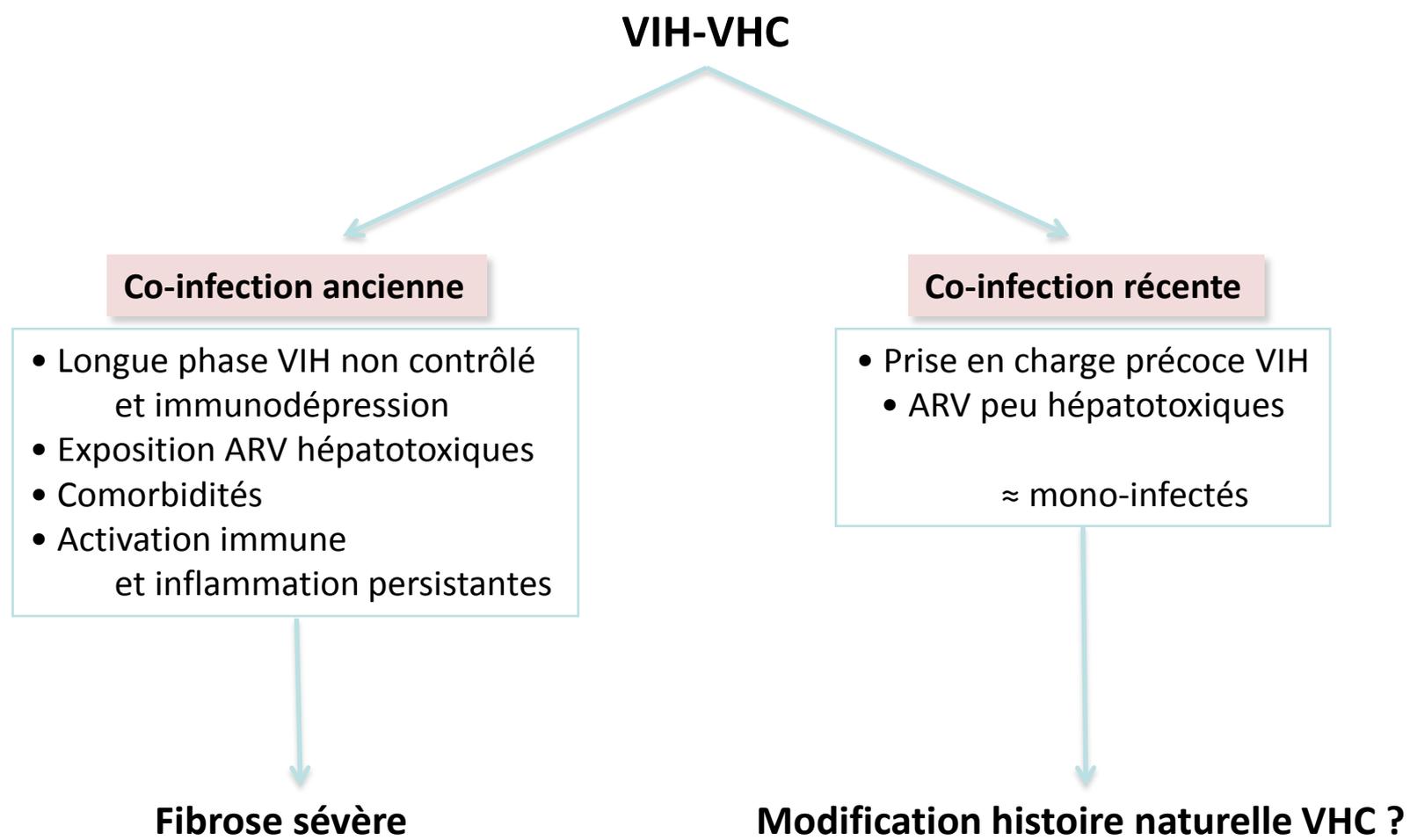


### Actuellement

- **Génotypes 1**: 58%      prédominants et stables
- **Génotypes 4** : 20%      en augmentation  
prédominants dans les transmissions homosexuelles
- **Génotypes 3** : 18%      en diminution  
← meilleur accès et meilleure réponse au traitement

Contexte général de la co-infection

# Deux profils de patients différents

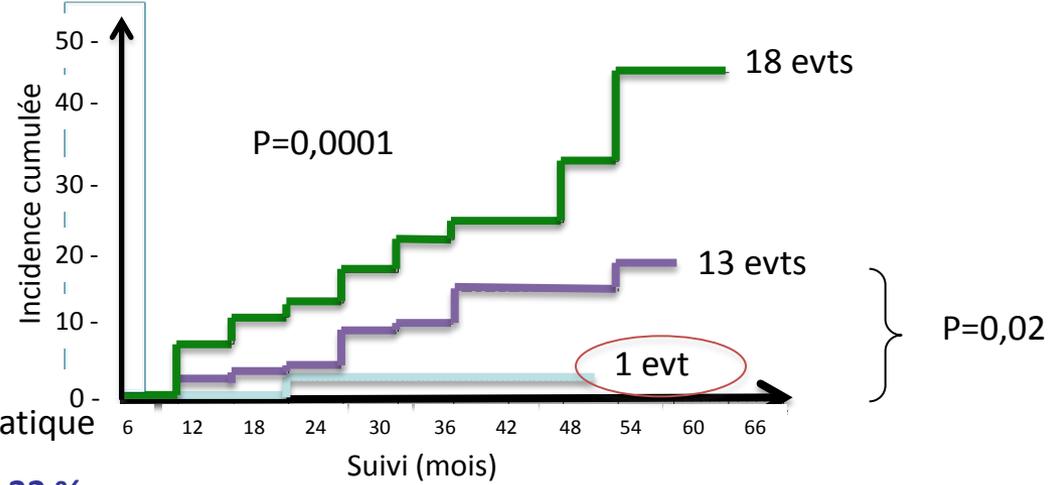


# Effet bénéfique de la réponse au traitement anti VHC sur la survenue des évènements hépatiques

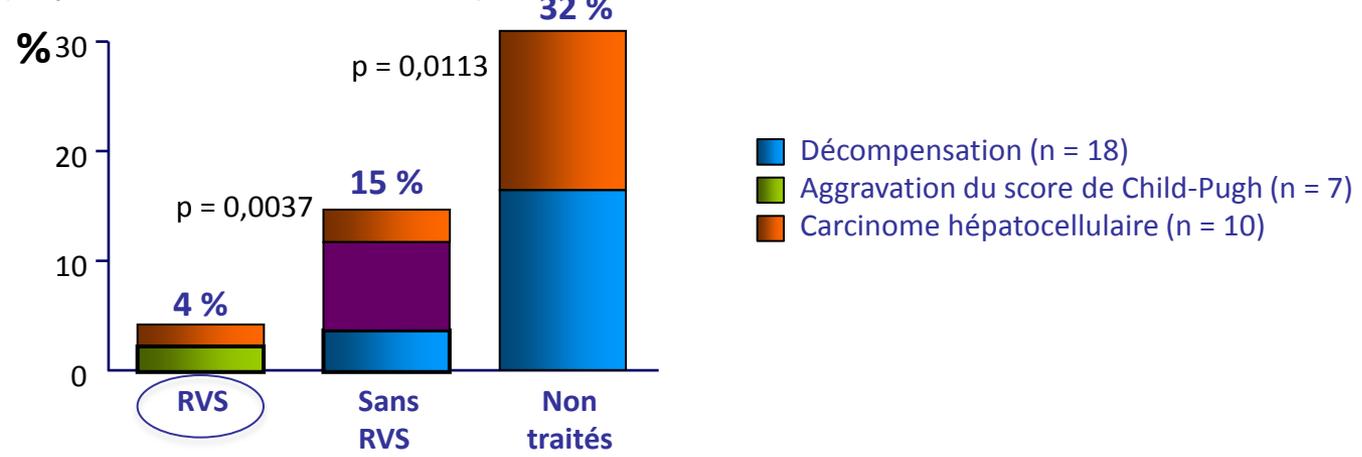
Contexte général de la co-infection

- Naïfs (n=58)
- Non RVS (n=101)
- RVS (n=51)

Evènements hépatiques chez les patients cirrhotiques (HepaVIH)



Patients développant un 1<sup>er</sup> évènement hépatique (HepaVIH, n=245, suivi 45 mois)



incidence à 5 ans 4% 20% 40%

# Qui traiter ?



# Malades naïfs de traitement

Efficacité comparable aux mono-infectés VHC

## TELAPREVIR

Patients naïfs de traitement	Patients	n	F3-F4 (%)	ARN HCV j0 > 800.000 UI/ml (%)	RVR (%) S4	RVS24 (%)
Study 110	VIH-VHC	38	13 (pas de F4)	84	68	74
PROVE 1	VHC	158*	18 * (pas de F4)	86 *	81*	67
ADVANCE **	VHC	363	20 (dont 6% F4)	77	68	75

\* Bras T12PR24 + T12PR48

\*\* Uniquement bras T12PR48

# Malades naïfs de traitement

Efficacité comparable aux mono-infectés VHC

## BOCEPREVIR

(avec phase de bithérapie initiale)

Patients naïfs de traitement	Population	n	F3-F4 (%)	HCV RNA J0 > 800.000 UI/ml (%)	RV S8 (%)	RVS (%)
<b>Mallolas study</b>	VIH-VHC*	96	6 (F4)	88	42	60
<b>SPRINT-1 *</b>	VHC	103	6 (F4)	90 (seuil 600.000)	64	75
<b>SPRINT-2</b>	VHC	366	12	86	61	66

- Uniquement bras PR4 PRB44

\*\*RVS 12 en attente du suivi de 3 patients

Qui traiter ?

# Malades naïfs de traitement

## Qui traiter ? - Propositions

TT à discuter chez tous malades naïfs  
(sauf cirrhose décompensée)

**F0 F1**

Possiblement différé  
Tt au cas par cas

**F2**

Indiqué

**F3 F4**

Début rapide



- Age > 50 ans
- Sexe masculin
- Syndrome métabolique
- Activité nécrotico-inflammatoire
- Manifestation extra-hépatique
- Facteurs connus de progression
- Réduction du risque de transmission
- Motivation du patient

Surveillance ≥ annuelle patients non traités

Qui traiter ?

# Modalités de traitement

**Peg-IFN $\alpha$  2a** : 180  $\mu$ g/semaine ou 2b 1,5  $\mu$ g/kg/semaine

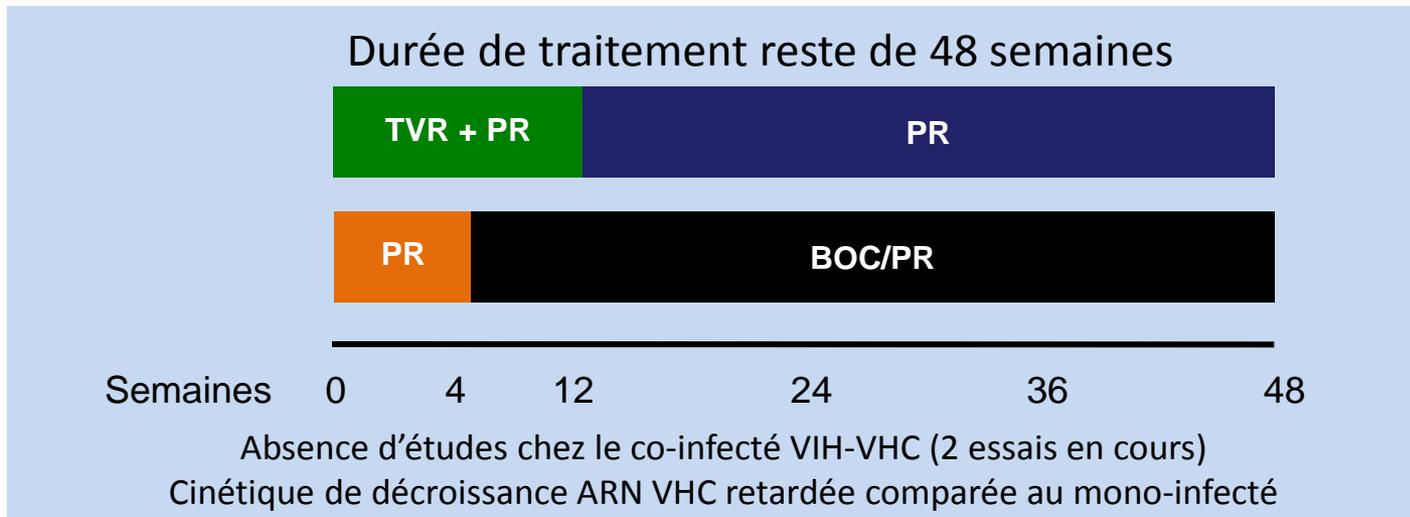
**Ribavirine** : 1000 mg/jour si poids < 75 kg ou 1200 mg/jour si poids > 75 kg

**Télaprévir** 375 mg : 3 cp x 2 /jour

ou

**Bocéprévir** 200 mg : 4 gél x 3 /jour

Qui traiter ?



# Place de la bithérapie Peg-IFN + Ribavirine

Qui traiter ?

## Mono-infectés VHC

<p>Génotype IL28B CC Fibrose &lt; F3</p>	<p>} RVS ≈ 80%</p>	<p>→</p>	<p>Bithérapie envisageable A poursuivre si obtention RVR Durée 24 sem. si ARN VHC J0 &lt; 600 000 UI/ml</p>
--	--------------------	----------	---

## *Proposition pour les co-infectés VIH-VHC*

### Traitement de choix = trithérapie

Indications **bithérapie** de **48 semaines** exceptionnelles si :

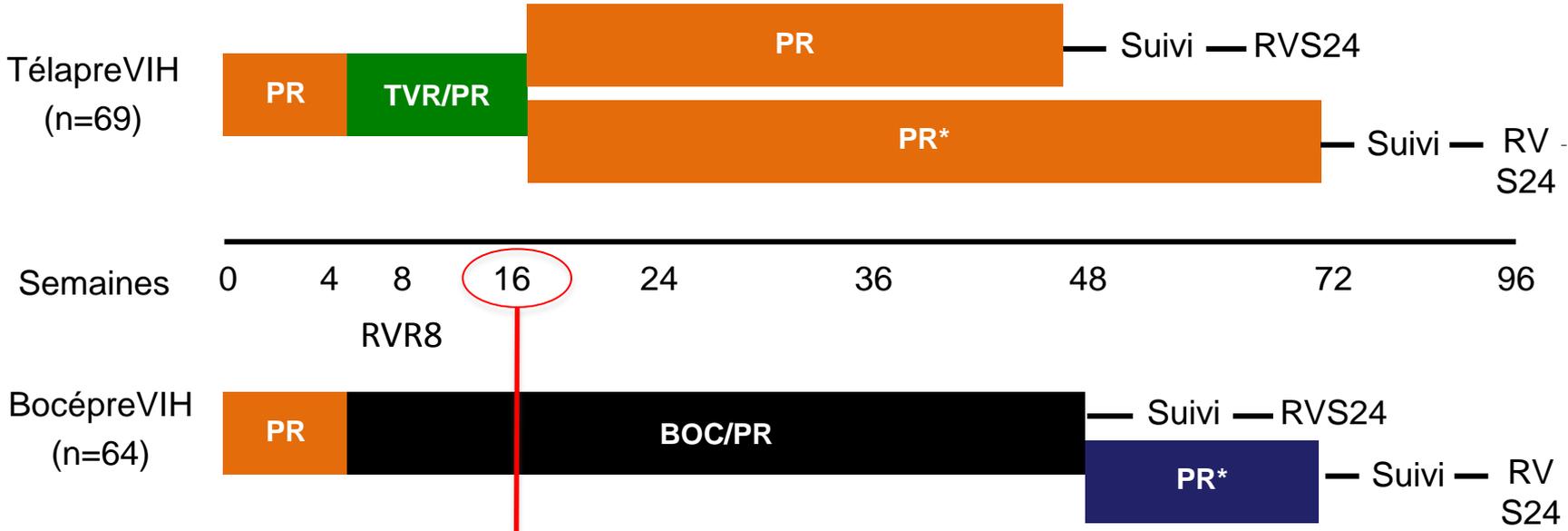
- Patient naïf de traitement VHC
- Pas possibilité d'adaptation du traitement ARV
- Fibrose < F3
- Génotype CC de l'IL28B
- ARN VHC J0 < 60 000 UI/ml
- Obtention RVR

# Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS TélapreVIH et BocépreVIH

- Patients en échec de traitement antérieur
- CD4 > 200/mm<sup>3</sup> et > 15% et CV < 50 c/ml depuis ≥ 6 mois
- Absence de cirrhose décompensée ou avec réponse nulle

Qui traiter ?



\* 72 semaines de traitement si 15 UI/ml < ARN VHC S4 trithérapie < 1000 UI/ml (RVR8 partielle)

Résultats préliminaires

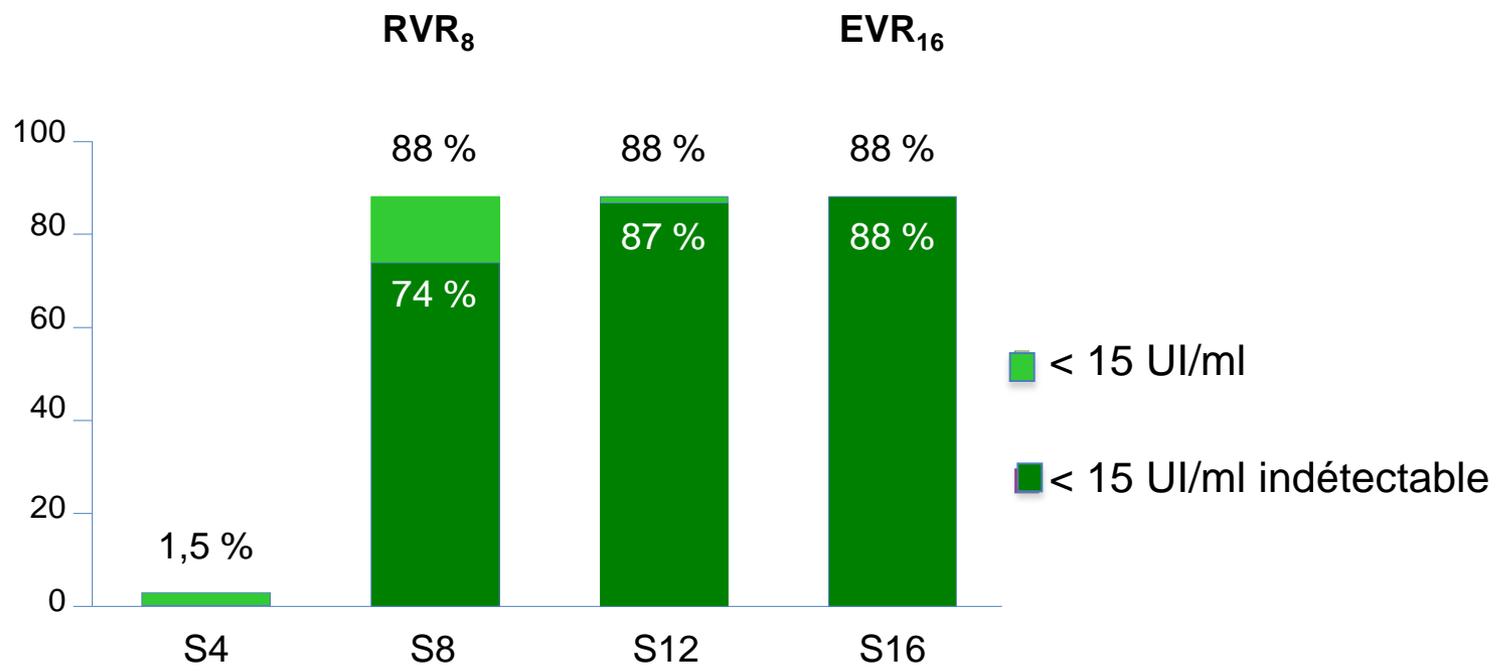
# Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS TélapreVIH (n=69)

70% génotype 1a  
 39% F3-F4  
 30% répondeurs nuls

88% réponse S16

Qui traiter ?



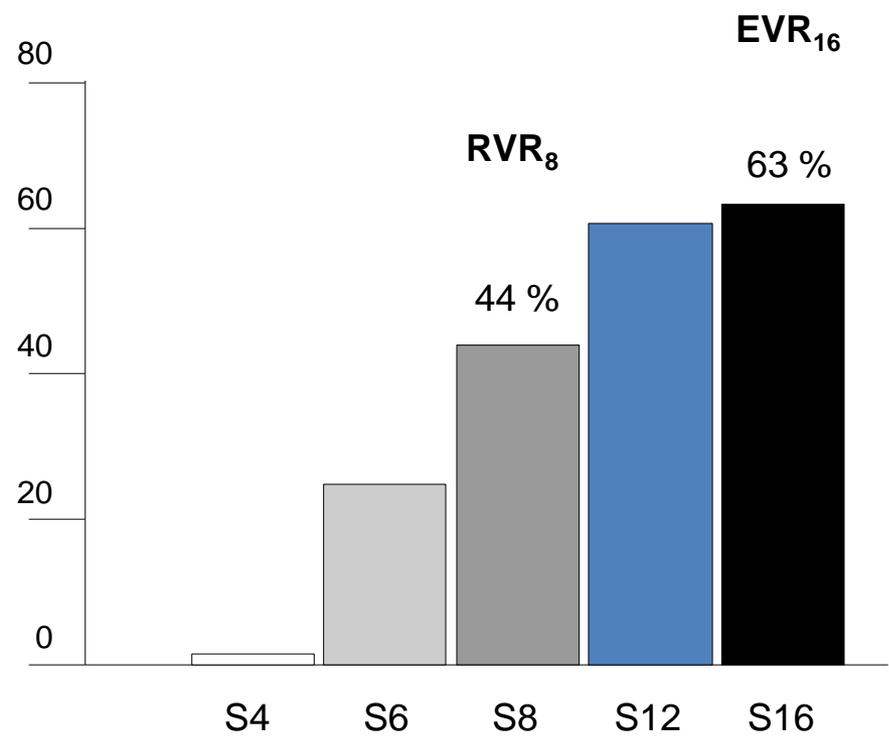
# Malades en échec de traitement antérieur

Résultats des essais de trithérapies – Essais ANRS BocépreVIH (n=64)

78% génotype 1a  
39% F3-F4  
33% répondeurs nuls

63% réponse S16

Qui traiter ?

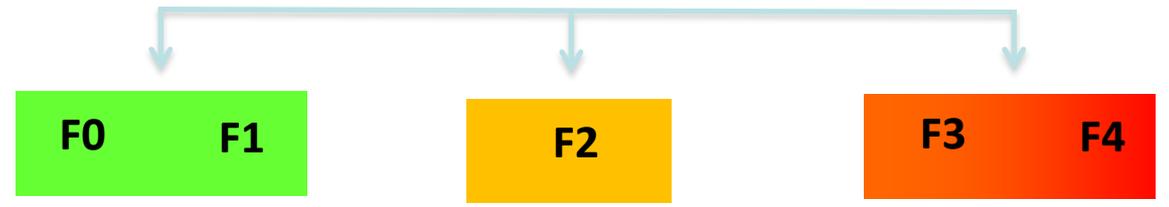


# Malades en échec de traitement antérieur

## Propositions

- Elargir les indications thérapeutiques / mono-infectés VHC
- Traitement de référence : trithérapie 48 semaines (pas d'indication à la bithérapie)
  - Intérêt de la phase d'induction de 4 semaines par bithérapie remise en cause

Qui traiter ?



**Rechuteurs / Répondeurs partiels**

Au cas par cas

Indiqué

Début rapide

**Répondeurs nuls**

Attendre

Traitement ou attente

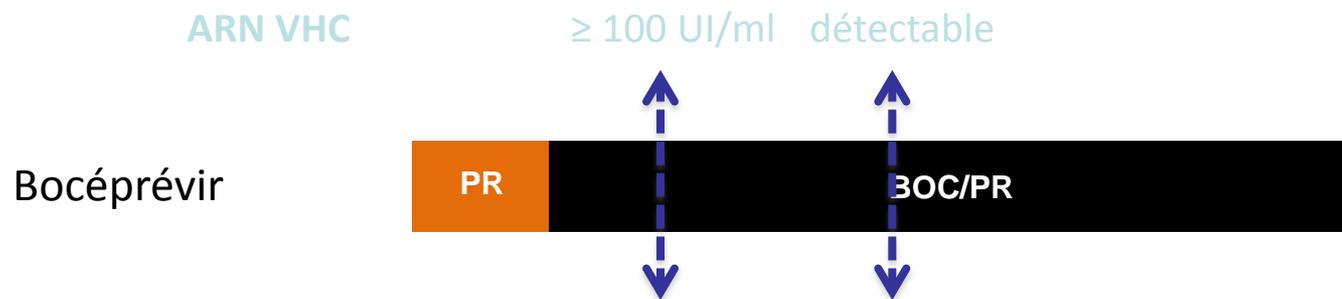
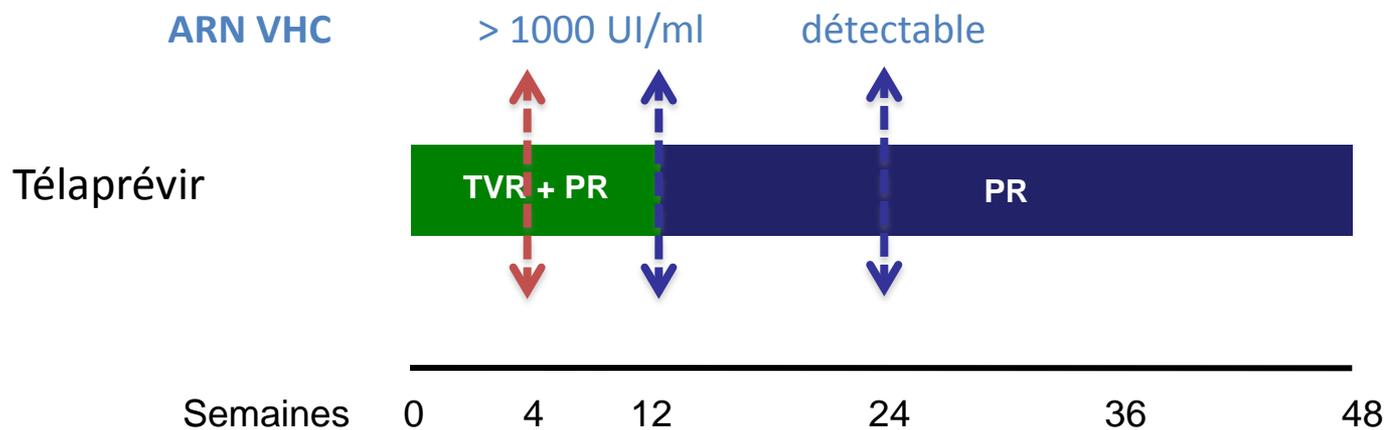
Indiqué si non incluable dans essai clinique\*



Facteurs de progression fibrose  
Souhait du patient  
Tolérance du traitement précédent

\* RVS 15% si F4, 40% si F3

# Critères d'arrêt du traitement



- ≤ S24 • ARN détectable mais < 1000 (TVR) ou 100 (BOC) et baisse régulière : poursuite TT
- Echappement virologique : arrêt TT après contrôle à J15

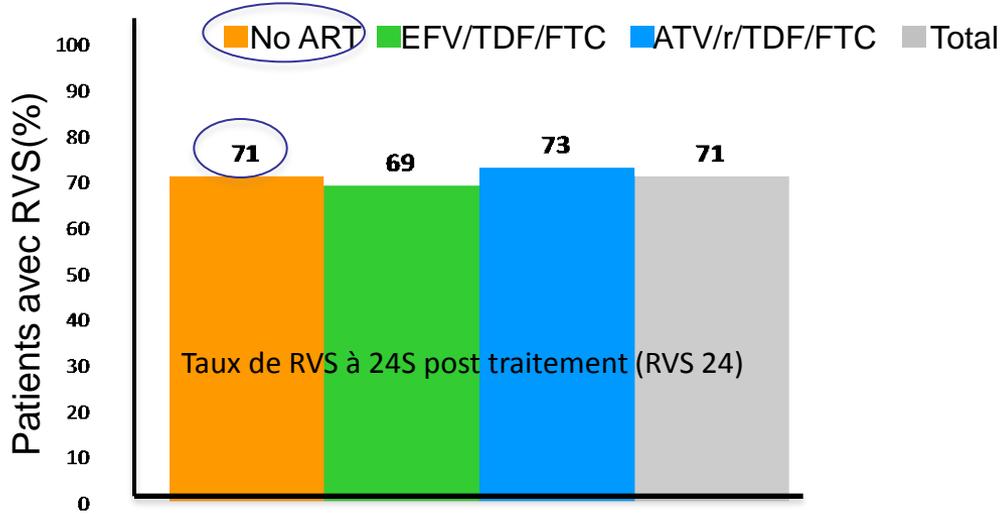
SVR12 = SVR24

# Surveillance immuno-virologique VIH

Surveillance virologique

- 1/ Privilégier traitement VIH
  - charge virale VIH indétectable
  - et
  - CD4 > 200/mm<sup>3</sup> ou > 15%
- 2/ ARV compatibles avec traitement VHC
- 3/ Surveillance ARN VIH mensuelle

**Possibilité de traiter au cas par cas en cas de fibrose sévère ou équilibre immuno-virologique satisfaisant en l'absence de traitement ARV**



Essai 110 : télaprévir, Peg-IFN $\alpha$ -2a et RBV

Antirétroviraux	Trithérapie avec telaprevir	Trithérapie avec boceprevir
<b>Inhibiteurs Nucléos(t)idiques de la Transcriptase inverse du VIH</b>		
Zidovudine	a	a
Stavudine	b	b
Didanosine	b	b
Lamivudine		
Emtricitabine		
Abacavir		
Tenofovir		
<b>Inhibiteurs Non Nucléos(t)idiques de la Transcriptase Inverse du VIH</b>		
Nevirapine	?	?
Efavirenz	c	? d
Etravirine		e
Rilpivirine	f	f
<b>Inhibiteurs de Protéase VIH boosté</b>		
Atazanavir/r		g
Lopinavir/r	h	h
Fosamprenavir/r	h	h
Darunavir/r	i	i
<b>Inhibiteurs d'Intégrase du VIH</b>		
Raltegravir		
Dolutegravir		
<b>Inhibiteurs d'Entrée du HIV (IE)</b>		
Maraviroc	k	k
<b>Inhibiteurs de Fusion</b>		
Enfuvirtide		



**Association possible**

**Association possible sous réserves**

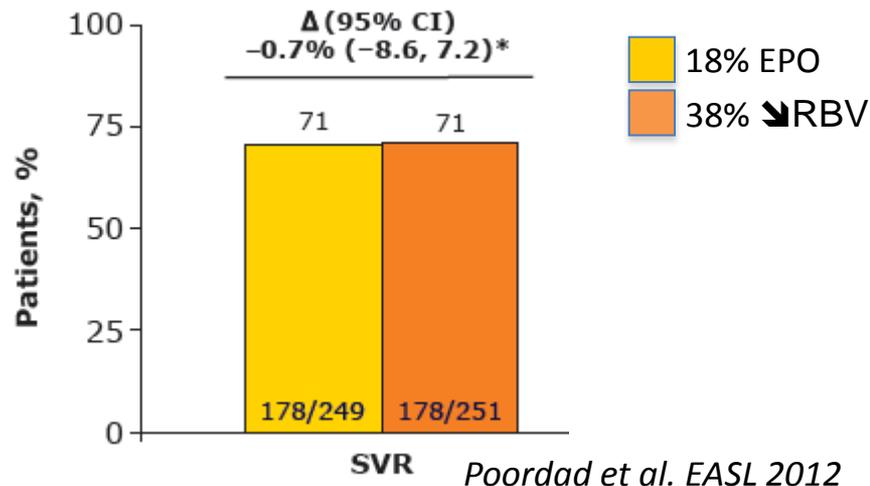
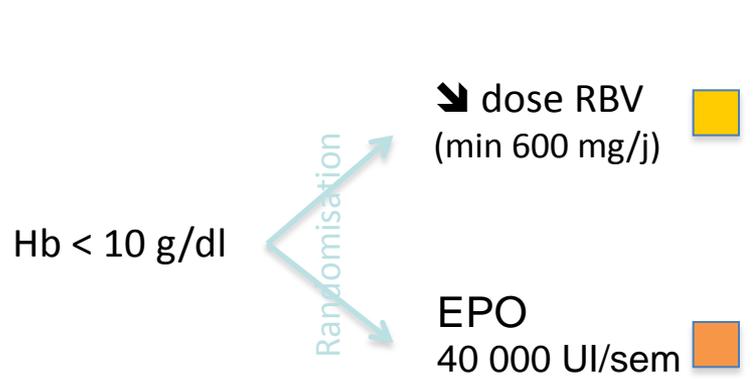
**Association déconseillée ou contre-indiquée**

- a Augmentation du risque d'anémie
- b Augmentation du risque d'acidose lactique en association avec la ribavirine
- c Nécessite **d'augmenter la dose de telaprevir à 1125 mg x3/jour**
- d Diminution de la  $C_{min}$  du boceprevir de 40%, impact en terme d'efficacité inconnu – éviter ou alors surveillance rapprochée (STP) des  $C_{min}$  du boceprevir et de l'efavirenz
- e Diminution de l'exposition à l'etravirine modeste (l'ASC de -23%,  $C_{min}$  de -29%); l'effet de l'etravirine sur boceprevir non significatif
- f Renforcer la surveillance de la tolérance car augmentation de la  $C_{min}$  de rilpivirine (telaprevir +89%, boceprevir +39%) - pas d'interaction dans l'autre sens
- g Avec surveillance rapprochée (STP) de la  $C_{min}$  d'atazanavir, toujours utilisé sous la forme boostée par 100 mg de ritonavir
- h Interactions réciproques avec diminutions importantes des  $C_{min}$
- i En l'absence totale d'alternative, darunavir/r à utiliser à doses majorées en 2 prises/j, avec surveillance rapprochée (STP) des  $C_{min}$  de darunavir et de boceprevir ou telaprevir car diminution  $C_{min}$  darunavir (telaprevir: -42%, boceprevir: -59%)
- k Nécessite de **réduire la dose de maraviroc à 150 mg x2/jour** car majeure de manière importante les ASC,  $C_{max}$  et  $C_{min}$  du maraviroc - pas d'interaction du maraviroc sur boceprevir et telaprevir

# Gestion de l'anémie

Gestion des effets indésirables

- Diminution des doses de RBV - Bocéprévir (mono-infecté VHC)



## Proposition

Hb < 10 g/dl ou diminution > 2 g/dl en 15 jours

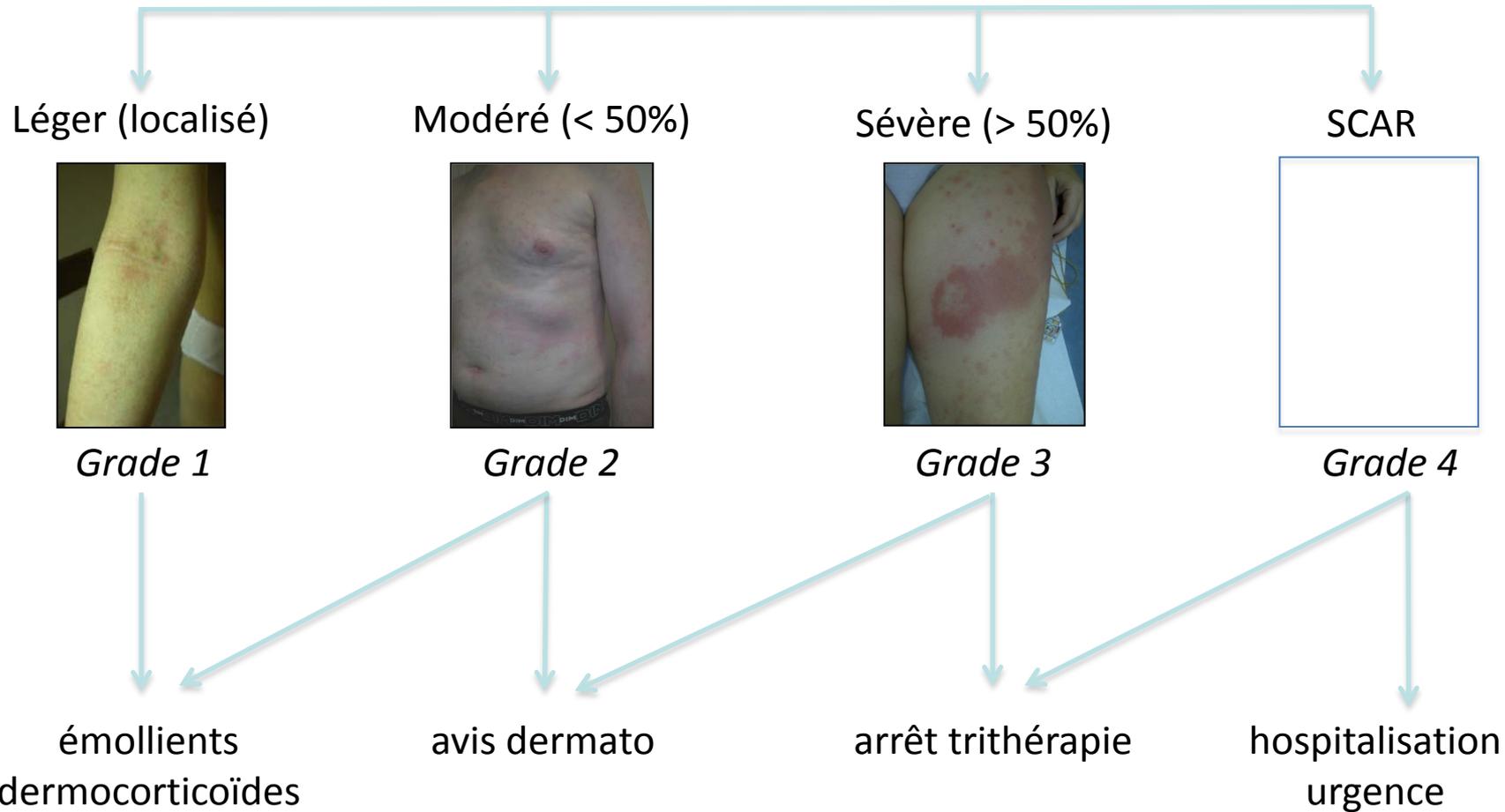
- 1/ Réduction des doses de RBV de 200 à 400 mg/j, puis par palier de 200 mg  
Ne pas diminution de plus de 50%
- 2/ Erythropoïétine (EPO)

En cas de cirrhose : recours d'emblée à l'EPO et maintien doses RBV

# Gestion des effets indésirables cutanés

Prise en charge d'une éruption cutanée sous TVR

Information du patient sur risque de rash et signes de gravité



Gestion des effets indésirables

# Perspectives

Recommandations / Propositions = état de l'art début 2013

Evolutions attendues à court terme :

- arrivée en trithérapie
  - inhibiteurs de protéase de 2<sup>ème</sup> génération en 1 prise/j
  - inhibiteurs de la polymérase NS5B
  - inhibiteurs du complexe de réplication NS5A
- traitement per os, sans interféron
- raccourcissement de la durée du traitement

Questions en suspens :

- Facteurs pronostiques de réponse antivirale chez les patients co-infectés ?
- Possibilité de réduire la durée du traitement en fonction de ces facteurs ?
- Impact à long terme sur le contrôle de l'infection VIH des interactions avec ARV