

Faut-il adapter à la co-infection les recommandations de l'AfEF dans la surveillance virologique du traitement par trithérapie ?

Stéphanie Dominguez - Jacques Izopet

***Workshop sur la prise en charge des patients infectés VIH-VHC
Paris, 29 Novembre 2012***

Caractéristiques de la co-infection VIH-VHC

- ✓ **Charge virale VHC pré-thérapeutique plus élevée**
→ **impact sur la RVR et la RVS**
Hernandez Curr Opin HIV AIDS 11
- ✓ **Evolution de la distribution des génotypes avec prépondérance actuelle des G1a, G4, et G3a**
Medrano JVH 11

Surveillance virologique du traitement par trithérapie

- ✓ **Outils de surveillance de la réponse virologique**
- ✓ **Critères d'arrêt du traitement**
- ✓ **Evaluation de la résistance aux inhibiteurs de protéases**
- ✓ **Conduite pratique du traitement**

Les outils virologiques disponibles

VIH

Mesure de la charge virale

Détermination du sous-type HIV-1

Détermination du génotype de résistance

Détermination du tropisme viral

VHC

Mesure de la charge virale

**Détermination du génotype HCV :
type et sous-type**

Détermination du génotype de résistance

Mesure de la virémie VHC

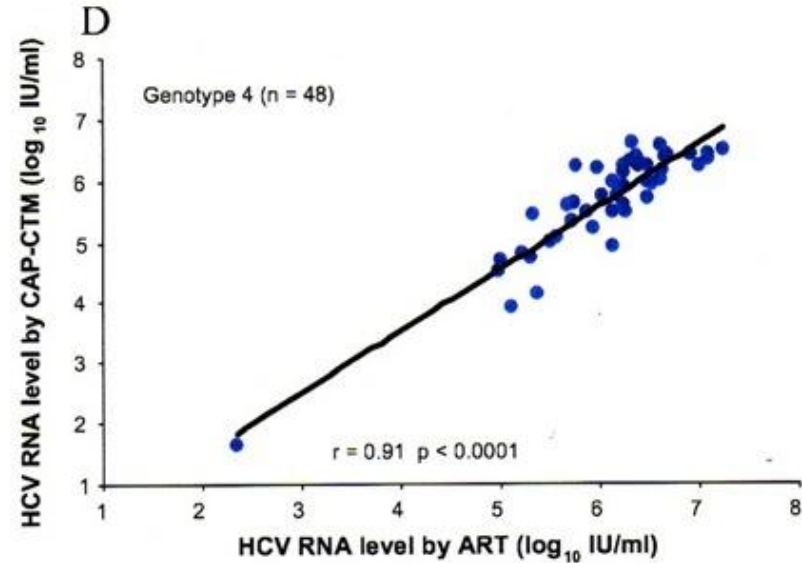
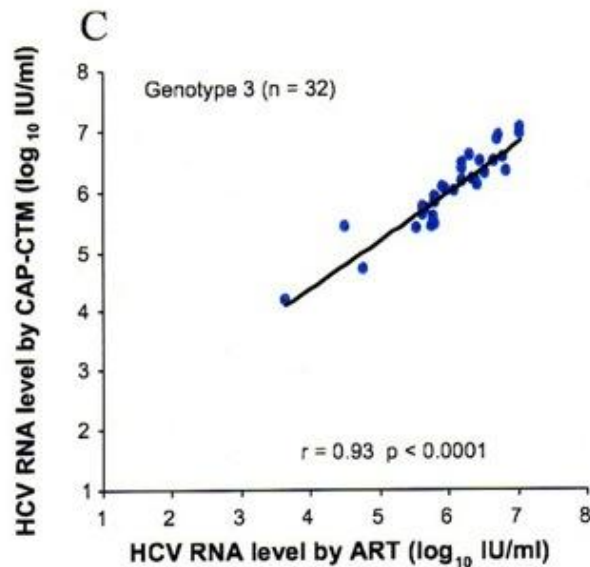
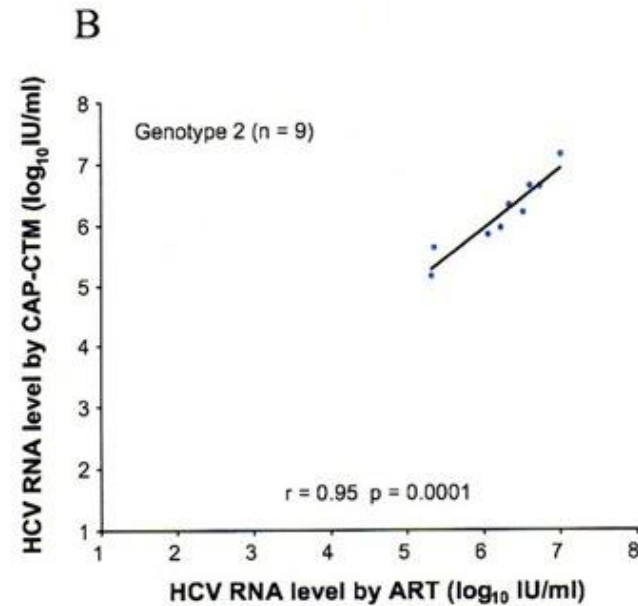
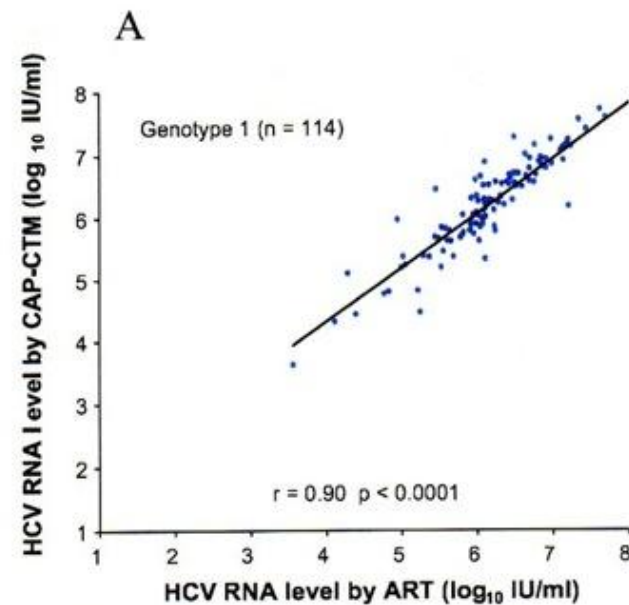
	Roche COBAS TaqMan HCV	Abbott Real-time HCV
Limite de détection	15 UI/ml	12 UI/ml
Limite inférieure de quantification	15 UI/ml	12 UI/ml
Limite supérieure de quantification	10 ⁸ UI/ml	10 ⁸ UI/ml

Etude multicentrique ANRS – AC11

Panel de 32 échantillons – 18 laboratoires

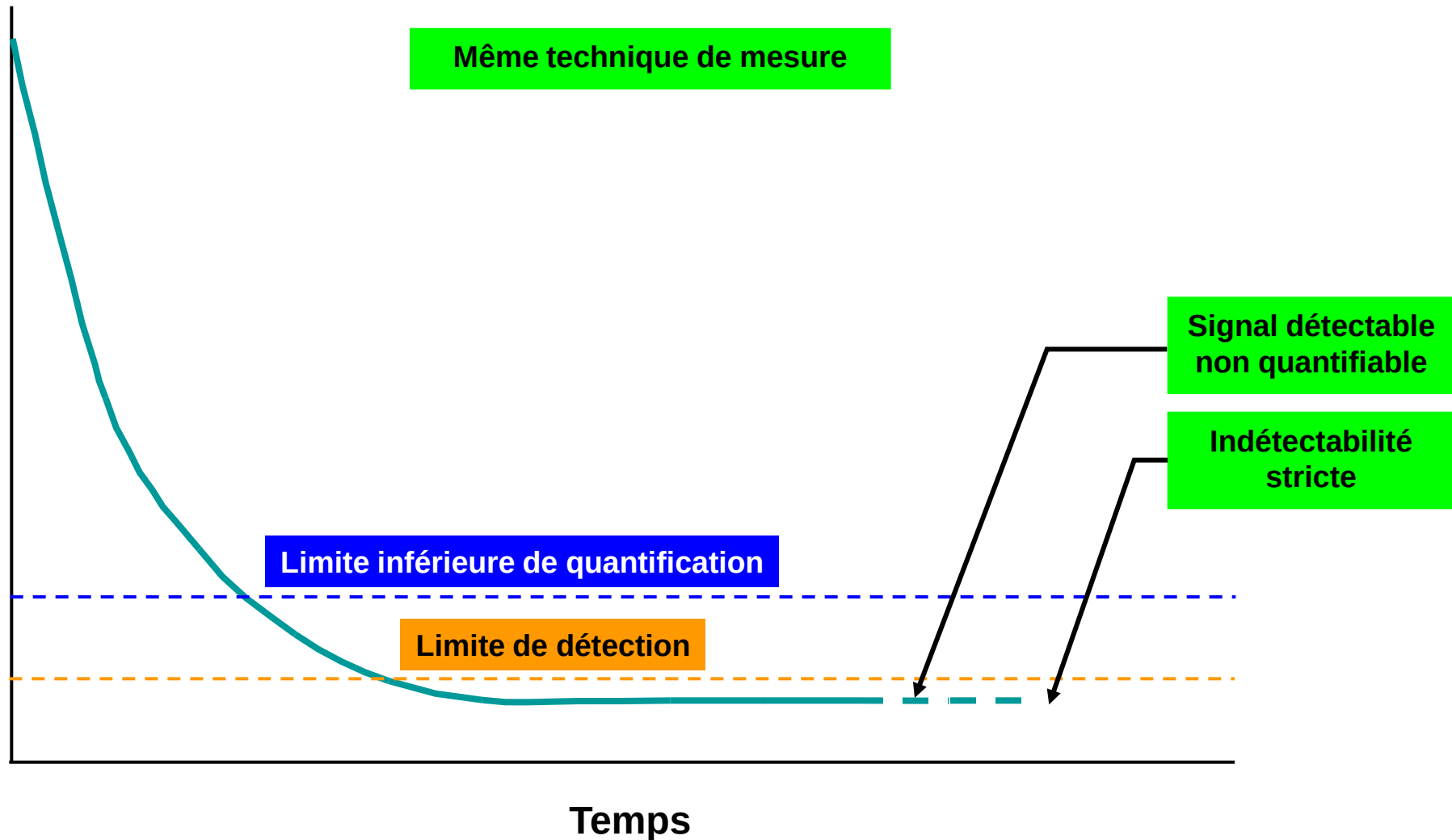
Echantillon/Charge virale théorique	CAP/CTM - Roche			ART - Abbott		
	Nb de détermination	Charge virale mesurée	CV (%)	Nb de détermination	Charge virale mesurée	CV (%)
1						
50	11	40	30,6	24	40	37,6
100	12	99	19,4	24	74	24,1
500	6	807	20,7	12	333	29,5
2						
50	10	34	44,6	24	40	36,1
100	10	71	44,1	24	84	23,2
300	6	396	32,8	12	242	29,2

Corrélation ART vs CAP/CTM

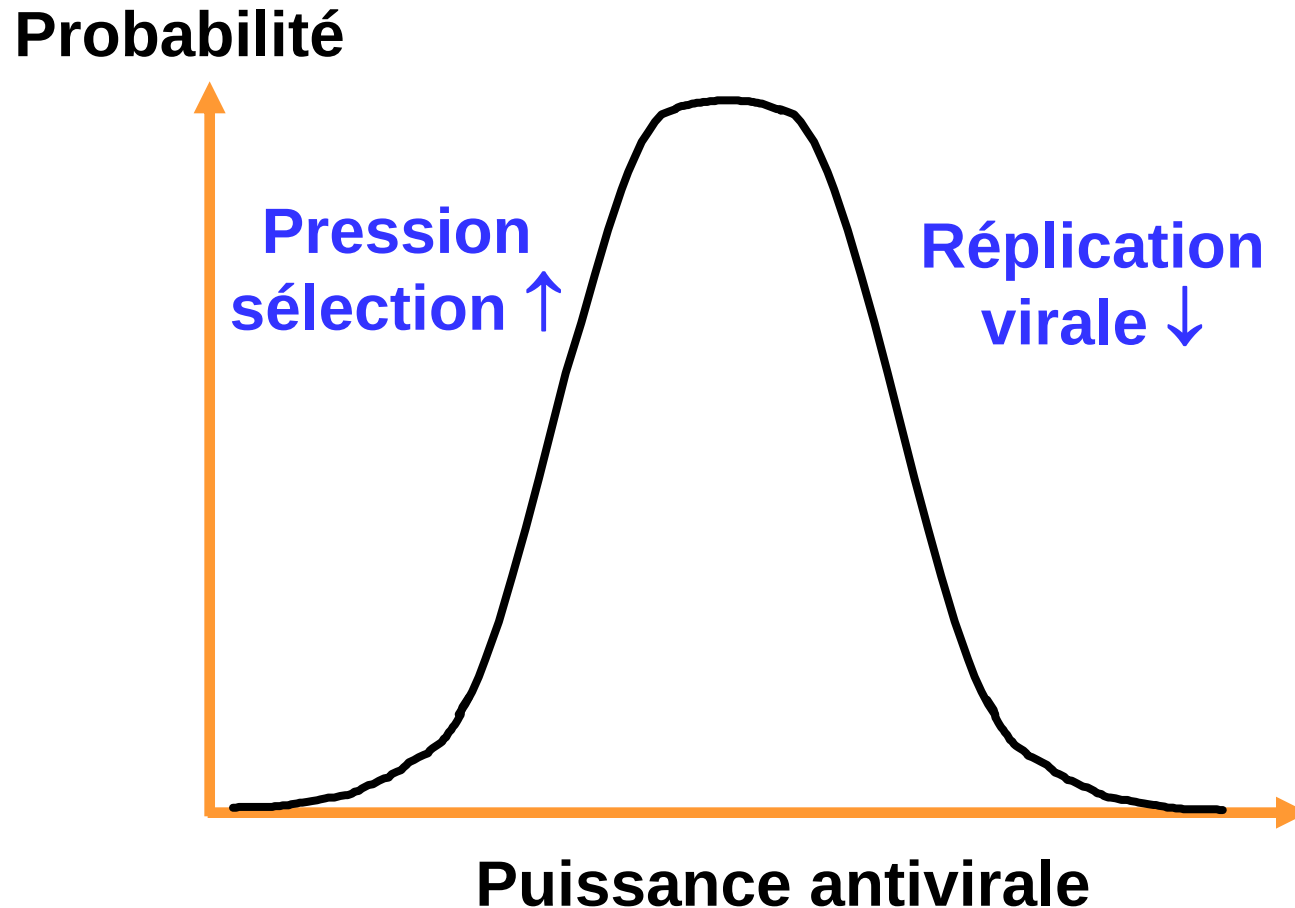


Notion de stricte indétectabilité

ARN VHC



Probabilité d'émergence de variants résistants

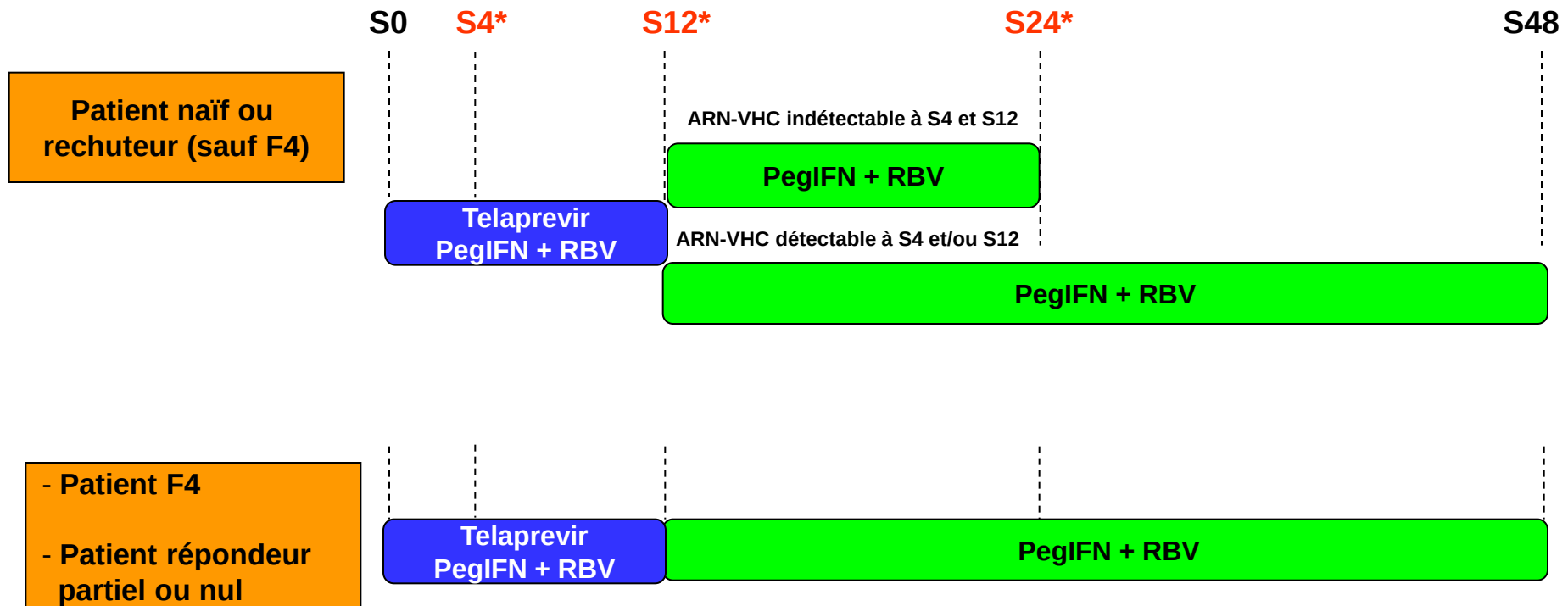


Critères de réponse

- ✓ **RVR : réponse virologique rapide**
 - indétectabilité à S4 si trithérapie initiale ou S8 si bithérapie PR initiale
- ✓ **eRVR : RVR étendue**
 - indétectabilité maintenue jusqu' à S12 (TEL) ou S24 (BOC)
- ✓ **RVS : réponse virologique soutenue**
 - indétectabilité 24 semaines après la fin du traitement
 - RVS12 aussi discriminante que RVS24 pour caractériser la RVS

***Rationnel des règles d'arrêt
dans études chez monoïnfectés VHC
génotype 1***

Telaprevir en trithérapie chez les patients monoïnfectés VHC G1



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

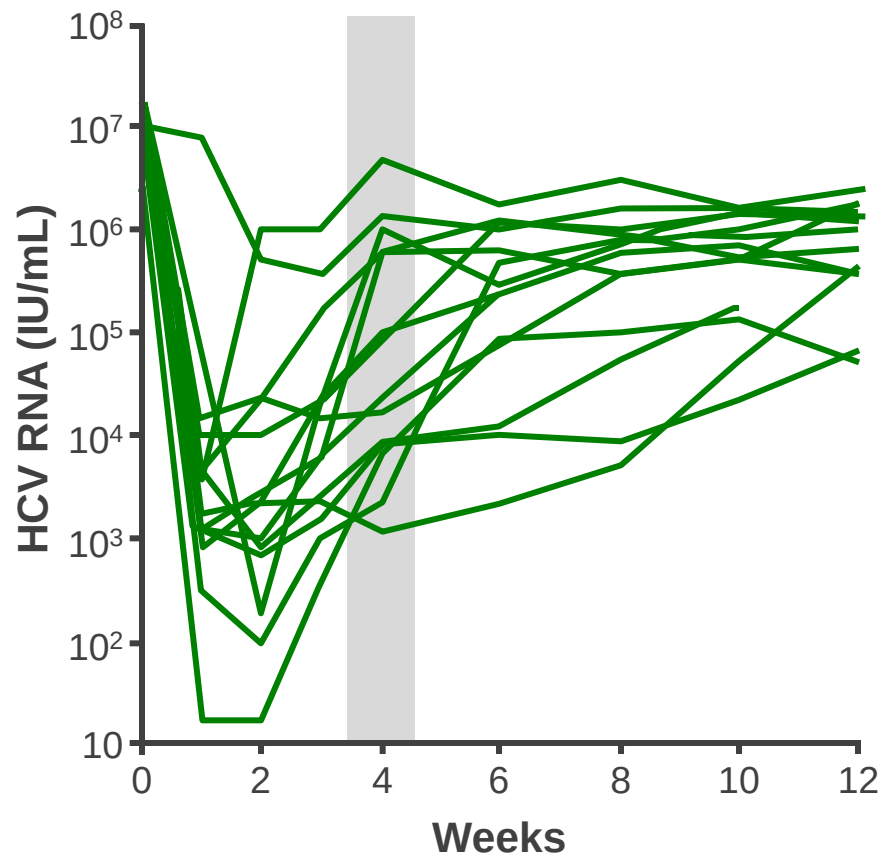
Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4

Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S12

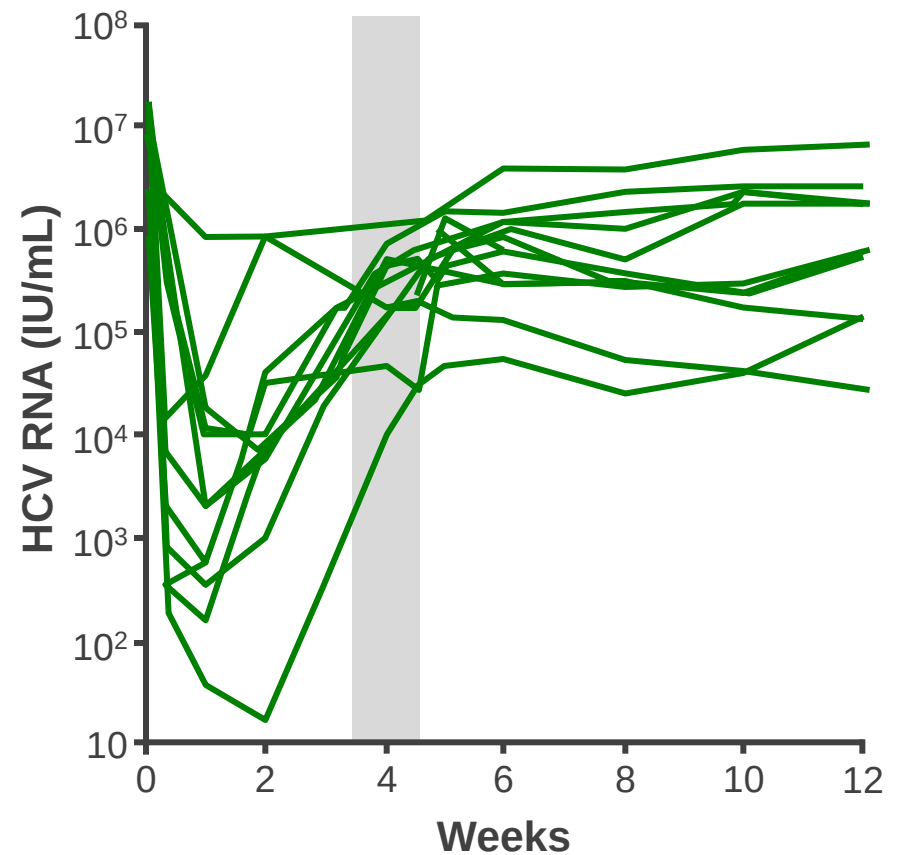
Si ARN-VHC $\geq$ détectable à S24

Cinétique virale chez patients monoïnfectés VHC avec ARN VHC >1000 IU/mL à S 4 sous trithérapie avec telaprevir

Patients naïfs de traitement

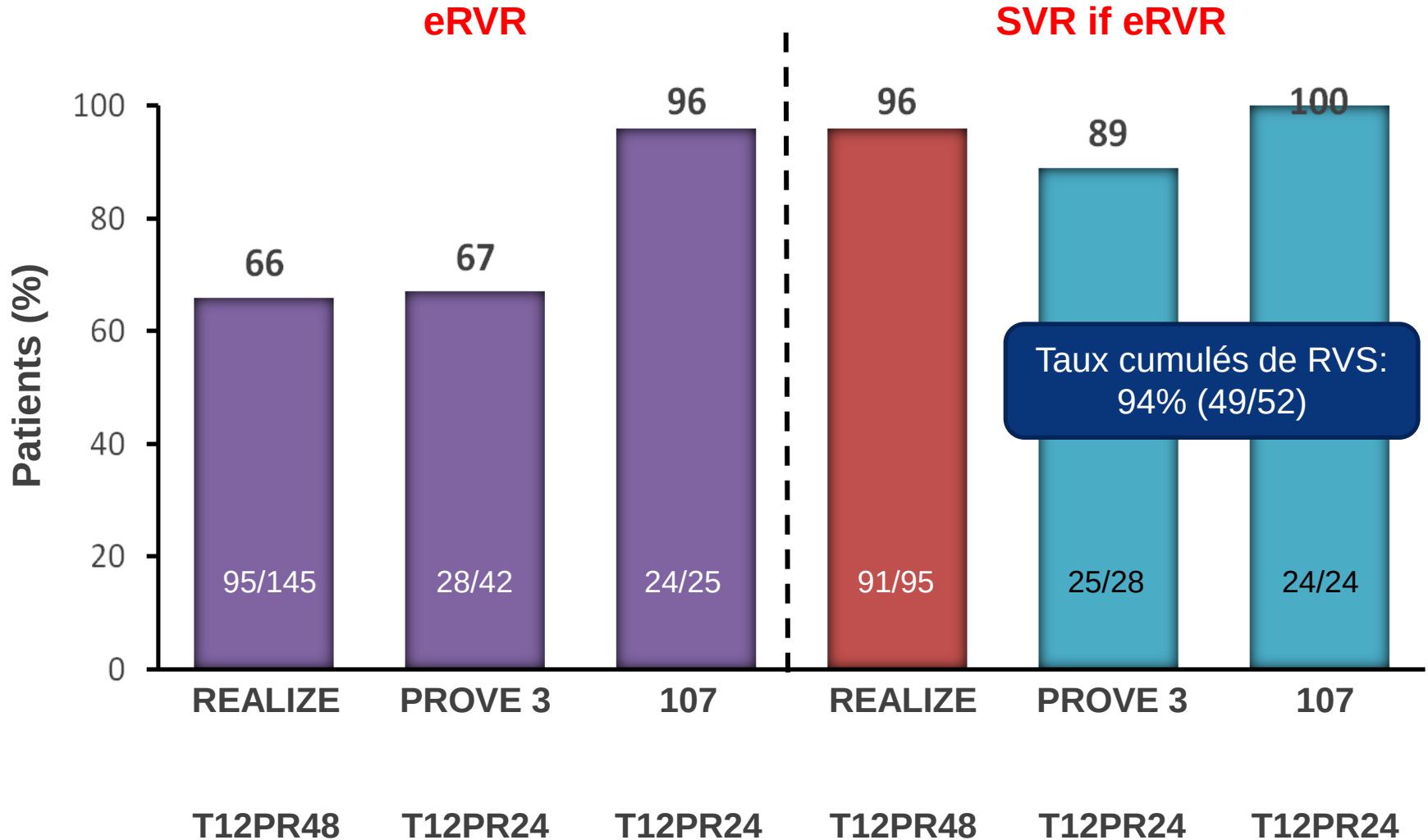


Patients prétraités



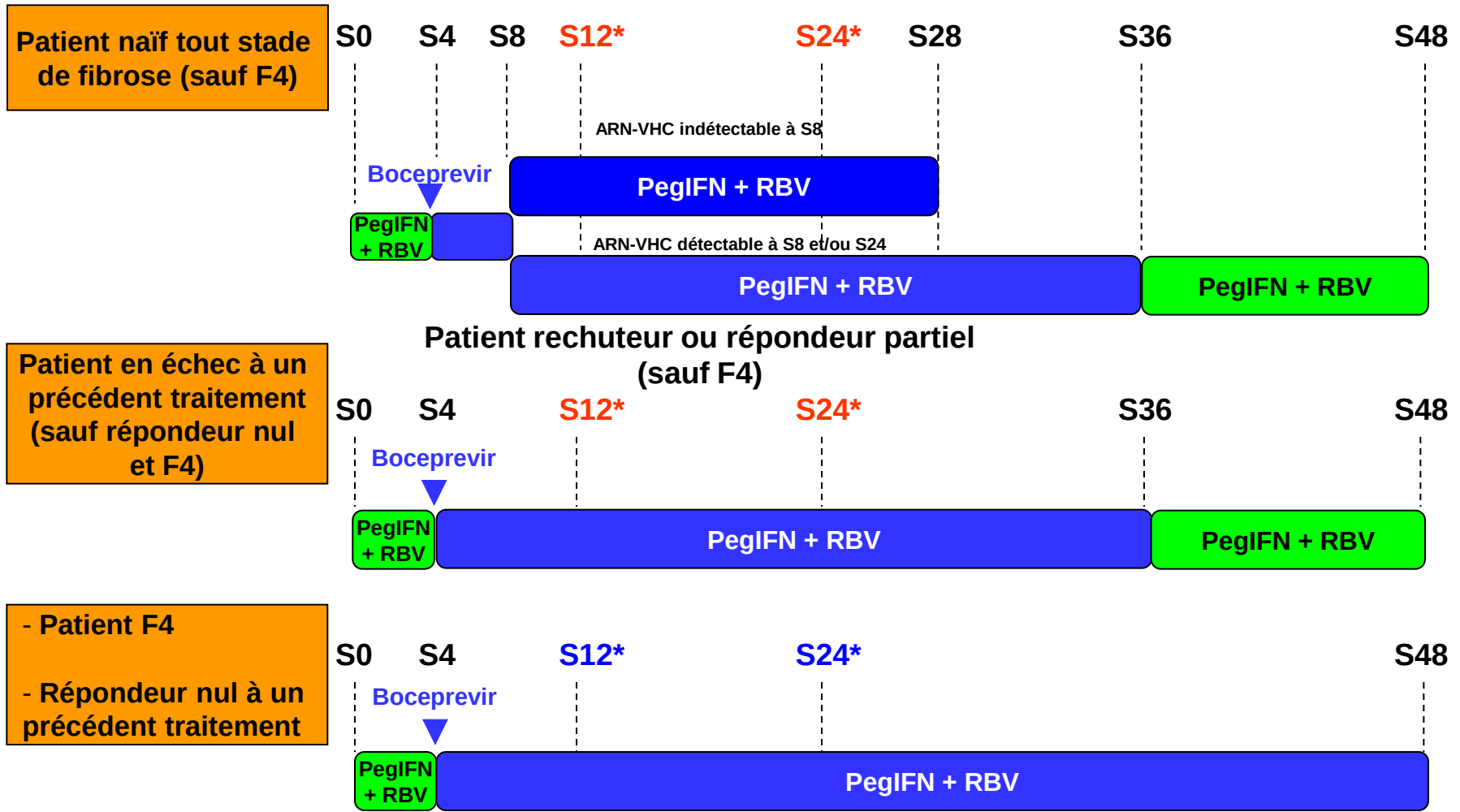
RVS et eRVR chez patients mono infectés VHC répondeurs rechuteurs à précédent traitement

Etudes phase II/III trithérapie avec Telaprevir



Boceprevir en trithérapie

chez les patients mono infectés VHC G1



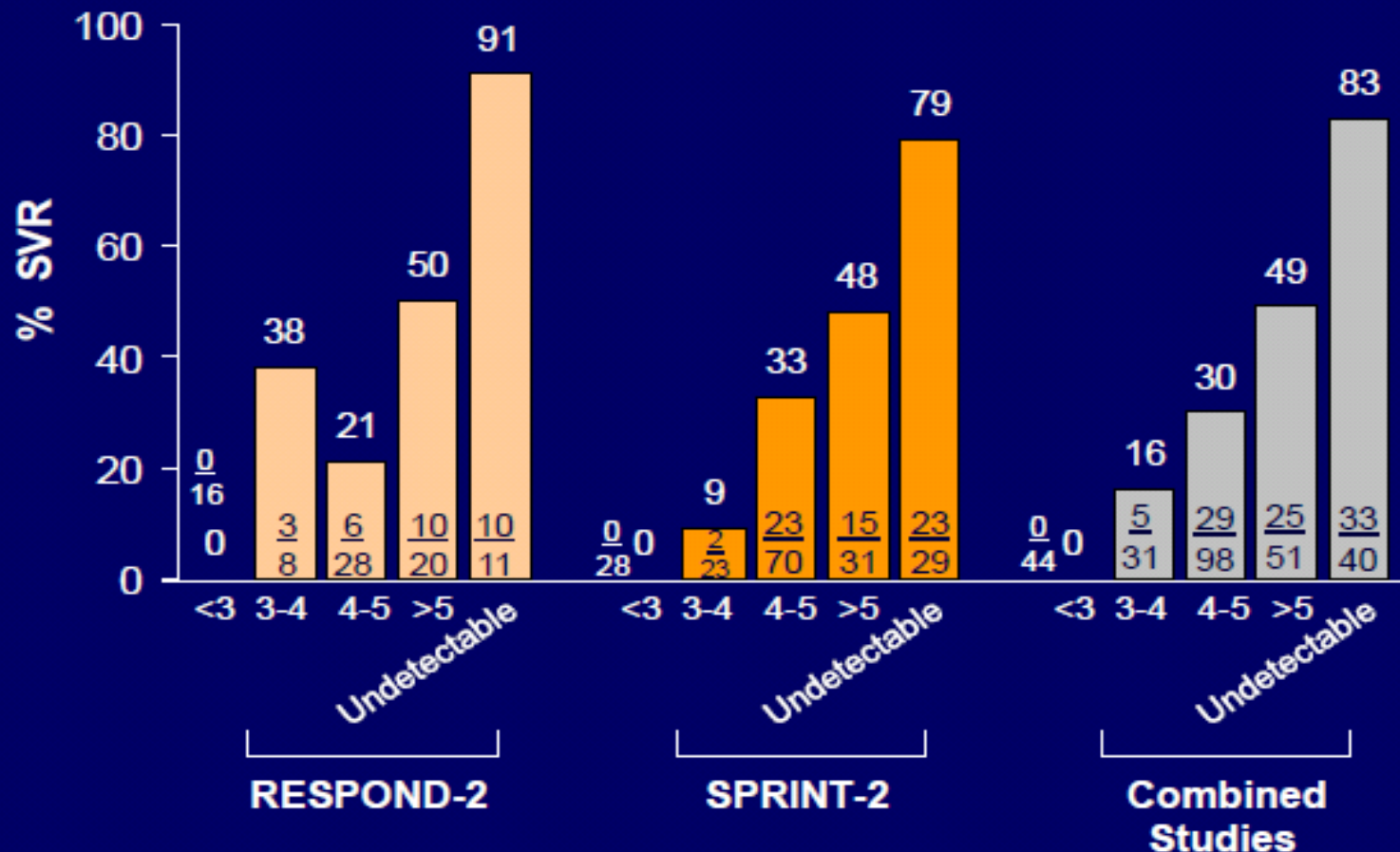
***Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**

Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12

Si ARN-VHC détectable à S24

RVS chez patients monoïnfectés VHC avec baisse de ARN VHC <3 log à S 8 sous trithérapie avec Boceprevir

SVR in Poor IFN Responders Based on TW8 Response (Log Decline in VL Compared to BL VL) (BOC Arms Combined)



Règle d'arrêt optimale pour les patients naïfs monoinfectés VHC traités avec Boceprevir

Impact of TW12 Stopping Rules: SPRINT-2

Stopping Rule	Stopped by TW12 Rule (N = 734)	Additional Stopped by TW24 Rule	Total Stopped	SVR Missed Using TW12 Rule
>LLD, 9.3 IU/mL	144 (20%)	20	164 (22%)	21
>LLQ, 25 IU/mL	83 (11%)	41	124 (17%)	5
≥50 IU/mL	78 (11%)	43	121 (16%)	4
≥100 IU/mL	65 (9%)	49	114 (16%)	0
≥1000 IU/mL	43 (6%)	61	104 (14%)	0
<2 log decline	24 (3%)	71	95 (13%)	0
<3 log decline	34 (5%)	66	100 (14%)	0

- ≥100 IU/mL rule prevents any missed SVRs and maximizes the number of patients who can stop for futility
 - Actual stopping rule included in product labeling

Règle d'arrêt

Traitement semaine 12 ARN VHC ≥ 100 UI/mL
Traitement semaine 24 ARN VHC détectable

I Jacobson : AASLD 2011Abstract 954

Courtesy Halfon P

Règles d'arrêt selon l'AMM

	Patient naïf	Patient en échec
Télaprévir	S4 : ARN du VHC>1000 UI/ml → stop télaprévir et PR S12 : ARN du VHC>1000 UI/ml → stop télaprévir et PR S24-40 : ARN du VHC détectable → stop PR	S4 : ARN du VHC>1000 UI/ml → stop télaprévir et PR S12 : ARN du VHC>1000 UI/ml → stop télaprévir et PR S24-40 : ARN du VHC détectable → stop PR
Bocéprévir	S12 : ARN du VHC>100 UI/ml → stop bocéprévir et PR S24 : ARN du VHC détectable → stop bocéprévir et PR	S12 : ARN du VHC>100 UI/ml → stop bocéprévir et PR S24 : ARN du VHC détectable → stop bocéprévir et PR

***Règles d'arrêt
dans études chez coinfectés
VIH-VHC
génotype 1***



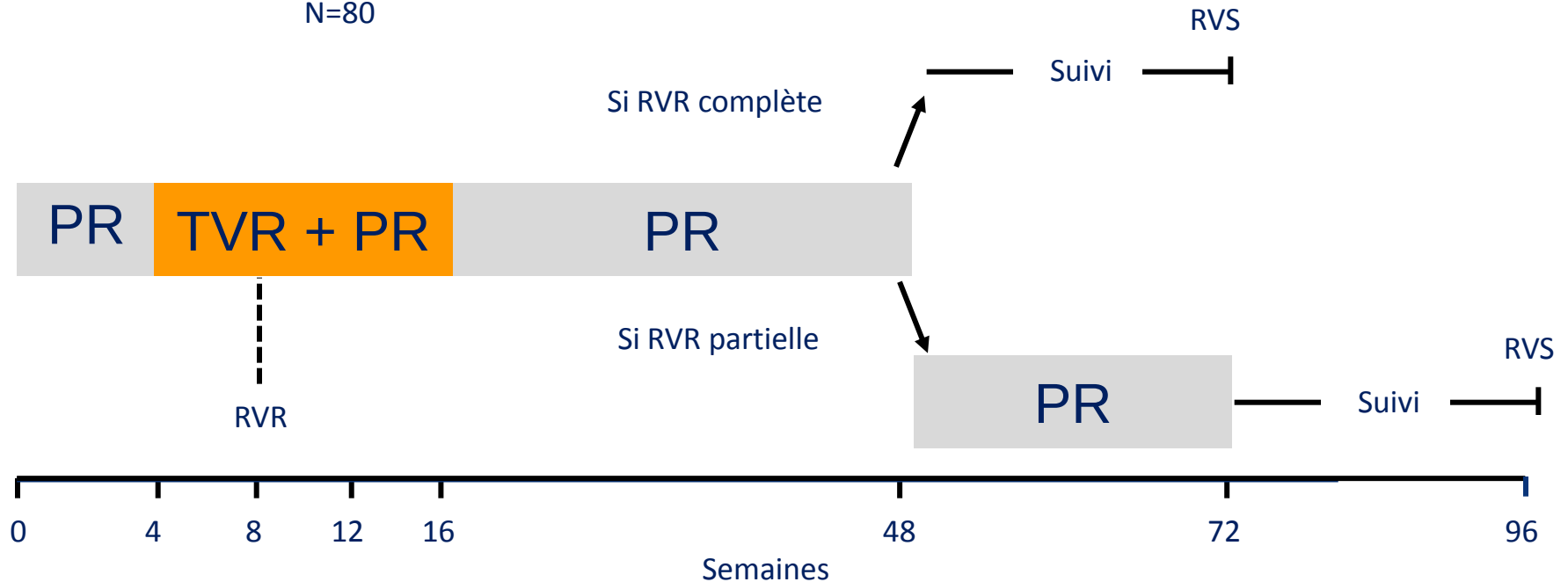
TélapréVIH ANRS HC 26 : Design de l'étude

Traitement anti-VHC

Co-infectés VIH 1/VHC génotype 1 - Échec d'un ttt antérieur du VHC

Tout stade de fibrose

N=80



RVR complète: ARN-VHC indétectable à S8

RVR partielle: ARN-VHC < 1000 UI/mL à S8

Traitement ARV associés (stable depuis 3 mois):

Tenofovir, Emtricitabine/Lamivudine, Atazanavir +/-ritonavir, Efavirenz, Raltégravir

PegIFN α -2a: 180 μ g SC/sem

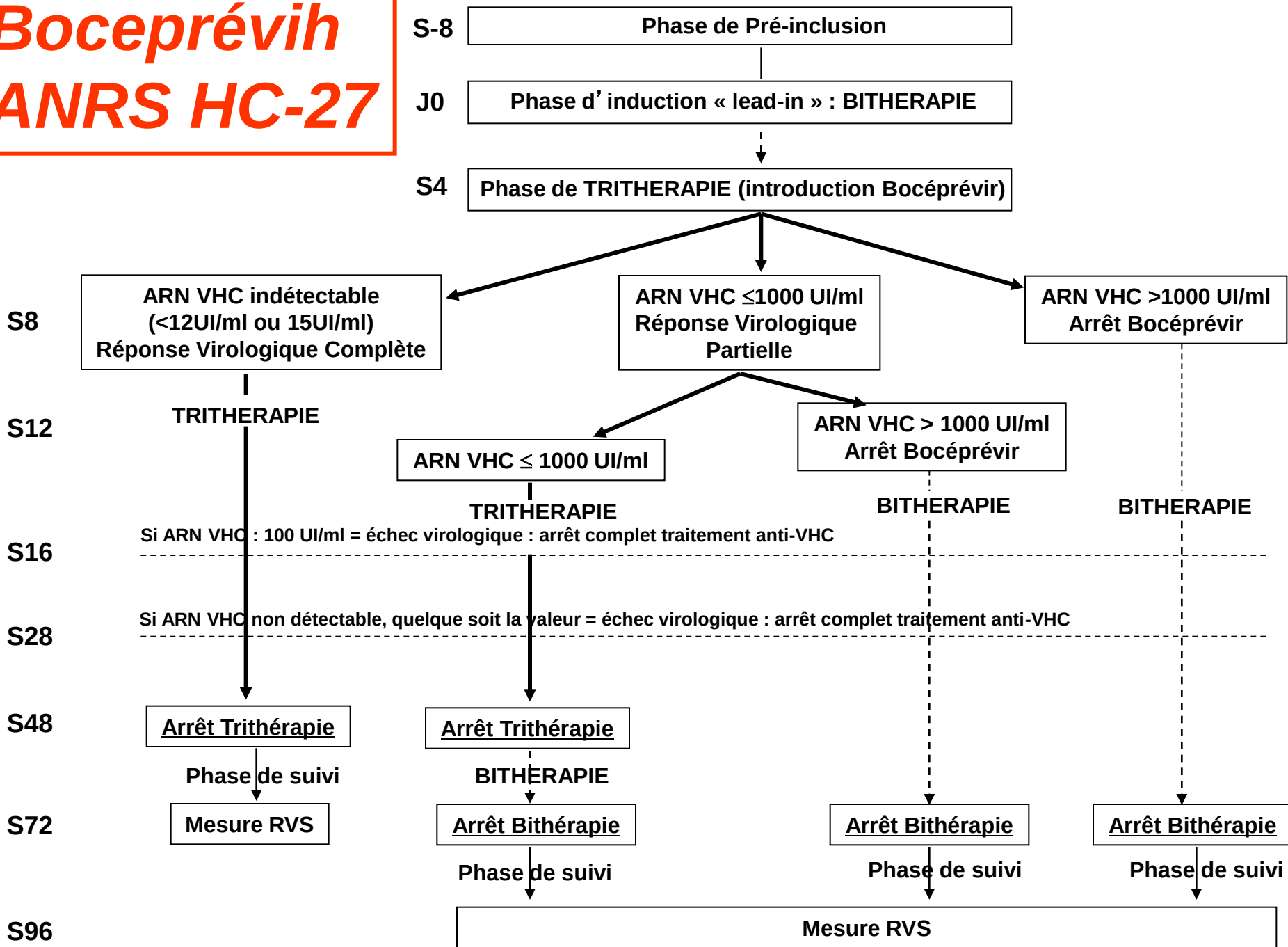
RBV: 1000mg/j (<75kg) ou 1200mg/j ($\geq$ 75kg)

TVR: 750mg q8h

Critères arrêt sous Telaprevir

- ✓ **Critères d'arrêt du Telaprevir pour échec virologique
ARN-VHC > 1000 UI/mL à S8 ou S12**
- ✓ **Critères d'arrêt du PegInterféron alpha-2a et de la Ribavirine
ARN-VHC > 100 UI/mL à S16**
- ✓ **Diminution ARN-VHC < -2 Log10 à S16
ARN-VHC encore détectable à S28**
- ✓ **Critères d'arrêt de l'ensemble du traitement
(PegInterféron alpha-2a, Ribavirine +/- Telaprevir)
Rebond confirmé de l'ARN-VHC, entre S4 et S28,
après obtention d'une charge virale VHC
indétectable**

Boceprévi ANRS HC-27



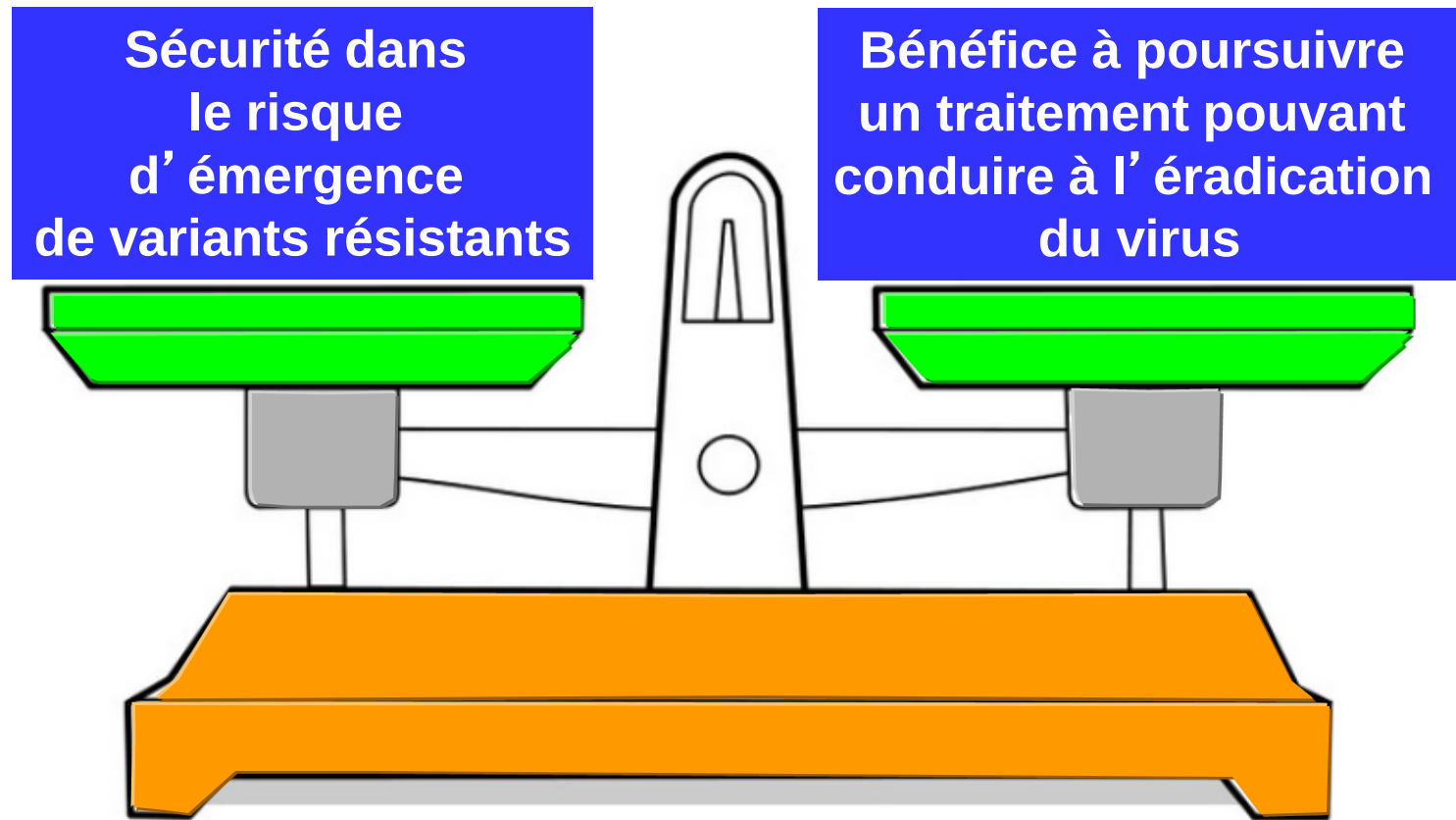
Critères arrêt sous Boceprevir

- ✓ **Critères d'arrêt du Bocéprévir seul**
ARN-VHC > 1000 UI/ml à S8 ou S12
- ✓ **Critères d'arrêt du traitement anti-VHC pour échec virologique**
 - ^a ARN VHC > 100 UI/ml à S16**
 - ^b ARN-VHC encore détectable à S28, quelle que soit la valeur de la charge virale**
ARN-VHC de nouveau détectable de façon confirmée après 1 mesure indétectable après S12
quelle que soit la date de re-positivation et quelle que soit la valeur de la charge virale

Pertinence des mesures supplémentaires de charge virale dans contexte coinfection?

- ✓ **Mesure de l'ARN VHC après 2 semaines de trithérapie**
 - ➔ **identifier les échappements virologiques précoces**
 - renforcer l'observance**
 - identifier des interactions médicamenteuses**
- ✓ **Mesure de l'ARN VHC 4 semaines après l'arrêt de l'inhibiteur de protéase si la bithérapie est poursuivie**
 - ➔ **identifier des échappements virologiques liés à l'arrêt de l'inhibiteur de protéase**
- ✓ **Mesure de l'ARN VHC mensuellement tant que la charge virale est détectable**

Pertinence clinique des critères d'arrêt difficilement évaluable



Détermination du génotype VHC

- ✓ Plusieurs méthodes : hybridation inverse LiPA-HCVII, biopuce ou séquençage génomique NS5B ou NS3
Gryadunov J Clin Microbiol 2011 ; Sauné J Virol Methods 2003 ; Besse J Virol Methods 2012
- ✓ La région ciblée doit discriminer les génotypes 1a et 1b
→ exclure les méthodes basées sur la région 5' non-codante (30 % de mal classés)
- ✓ Sensibilité meilleure du G1b vs G1a :
 - Bithérapie conventionnelle PR
Nicot J Med Virol 2011 ; Rallon JAIDS 2012
 - Trithérapie avec inhibiteurs de protéase

Détermination du génotype de résistance

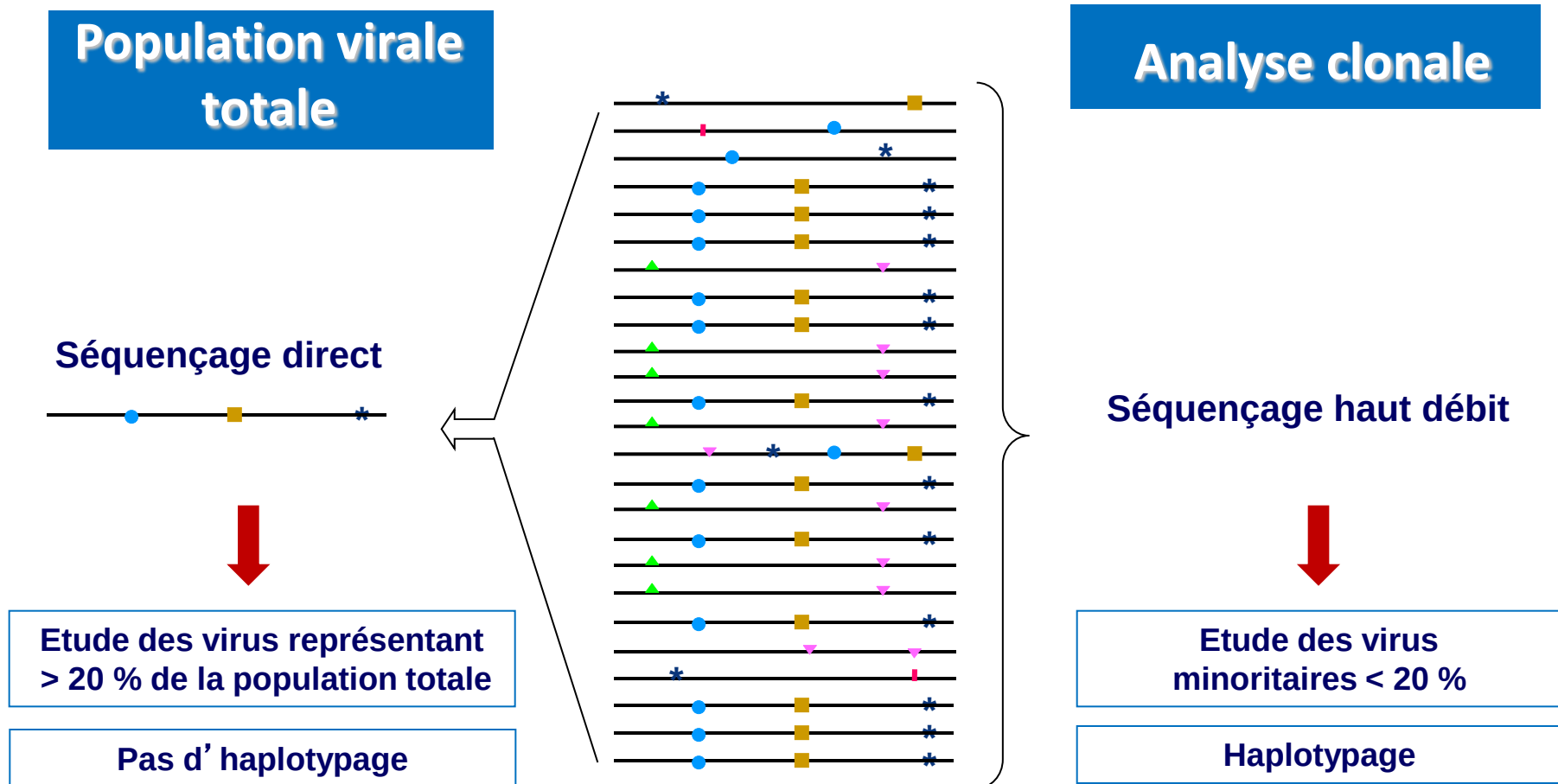
✓ Objectifs

- identifier un polymorphisme de la protéine ciblée par l'antiviral ayant un impact sur la réponse thérapeutique
- documenter un échec thérapeutique :
 - ➔ présence ou absence de mutations associées à la résistance
 - ➔ identification de mutations associées à une résistance croisée

✓ Méthodes

- Séquençage direct du gène codant la protéine cible
- Séquençage à haut débit

Quasi-espèces virales



Le seuil cliniquement pertinent reste à déterminer

Caractéristiques des variants résistant aux inhibiteurs de protéase présents avant traitement

- ✓ **Fréquence liée à la sensibilité du séquençage NS3**
 - **Séquençage direct : 7,9 % chez 76 patients HIV-HCV G1**
Trimoulet HIV Medicine 2011
 - **Séquençage haut débit : fréquence plus élevée**
- ✓ **Impact sur la réponse aux inhibiteurs de protéase
non évalué**

Caractéristiques des variants résistant aux inhibiteurs de protéase sélectionnés lors d'un échec thérapeutique

- ✓ **Absence d' archivage**
- ✓ **Capacité répllicative réduite et décroissance au cours du temps**
- ✓ **Effet de la ré-introduction d' un inhibiteur de protéase non évalué**

Conduite pratique du traitement

**Etudes chez patients naïfs
Dans cohorte HepaVIH**

ÉTUDE 110

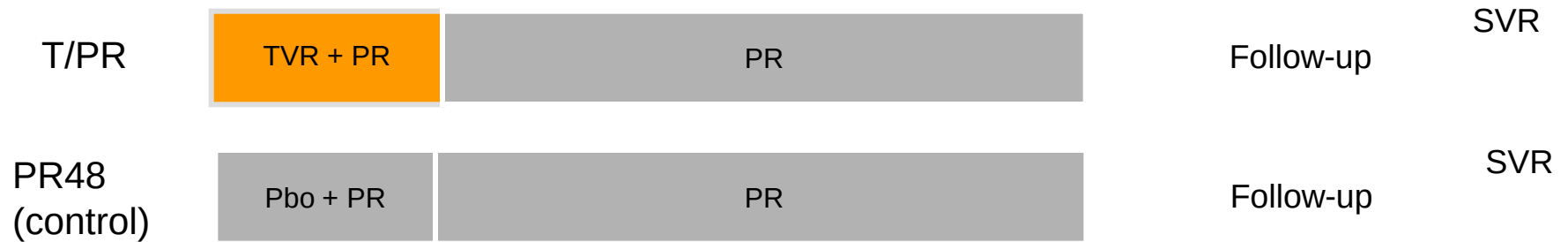
**Étude chez le patient
co-infecté VIH/VHC
naïf de traitement pour le VHC**

VHC Génotype 1

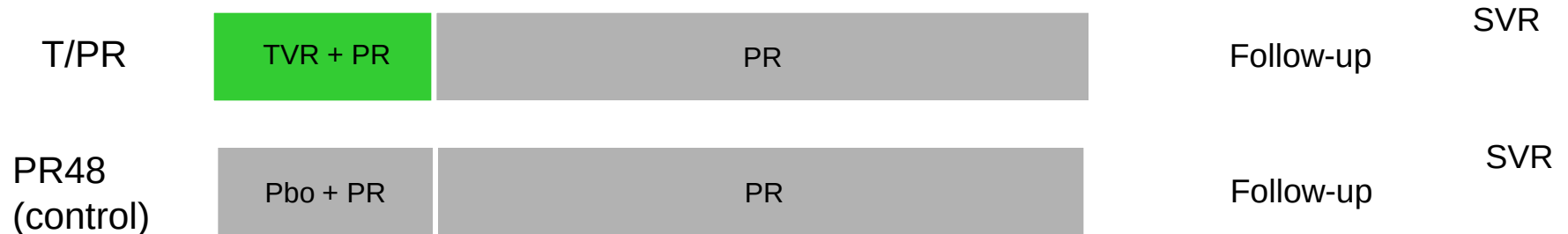
Phase IIa : Analyse intermédiaire à 24 semaines de traitement

Design de l'étude 110 Telaprevir chez coinfectés VIH VHC naifs

Part A: no ART



Part B: ART (EFV/TDF/FTC or ATV/r + TDF + FTC or 3TC)



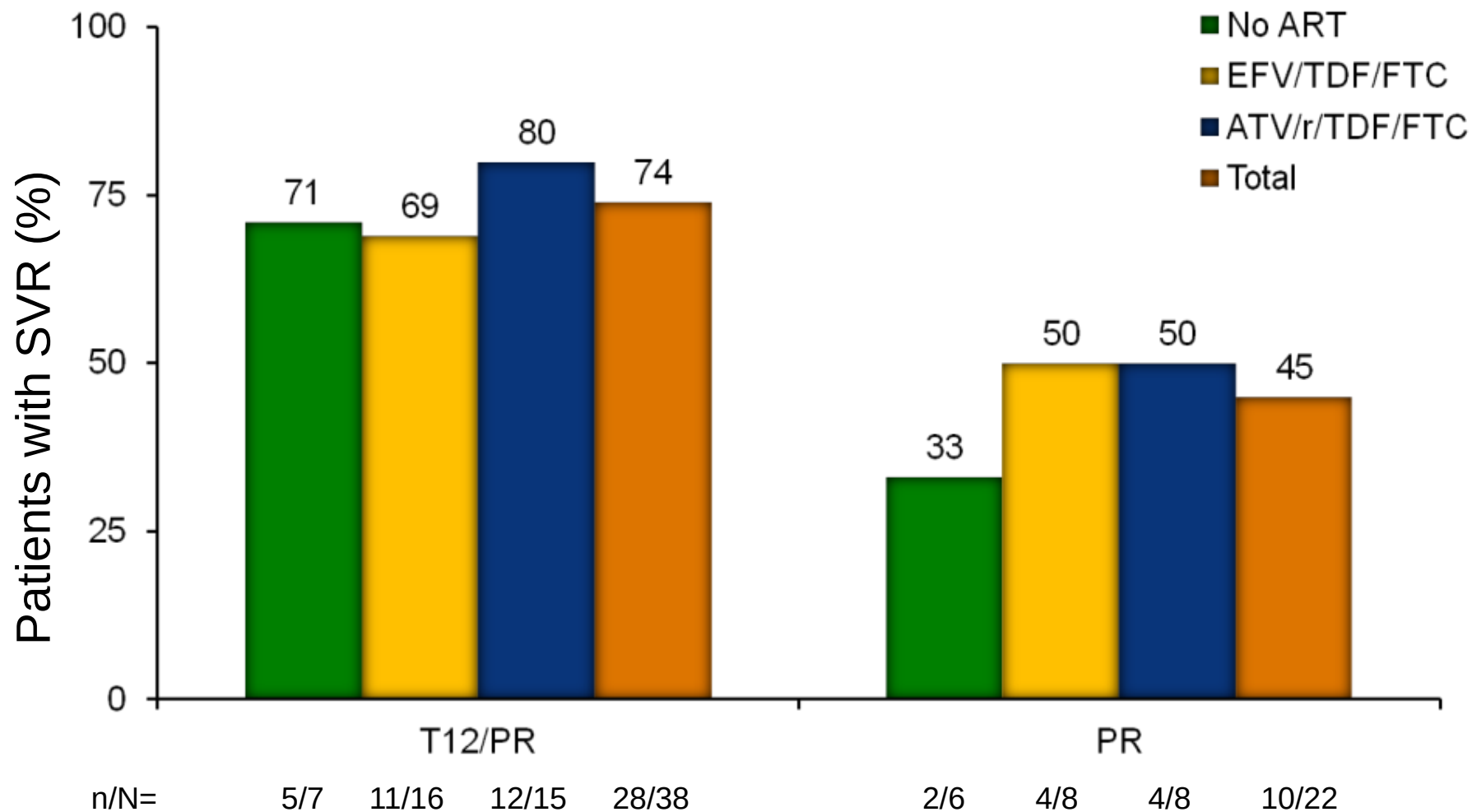
Weeks 0 12 24 36 48 72

)=efavirenz; (TDF)=tenofovir; (FTC)=emtricitabine; (ATV/r)=ritonavir-boosted atazanavir; (3TC)=lamivudine;

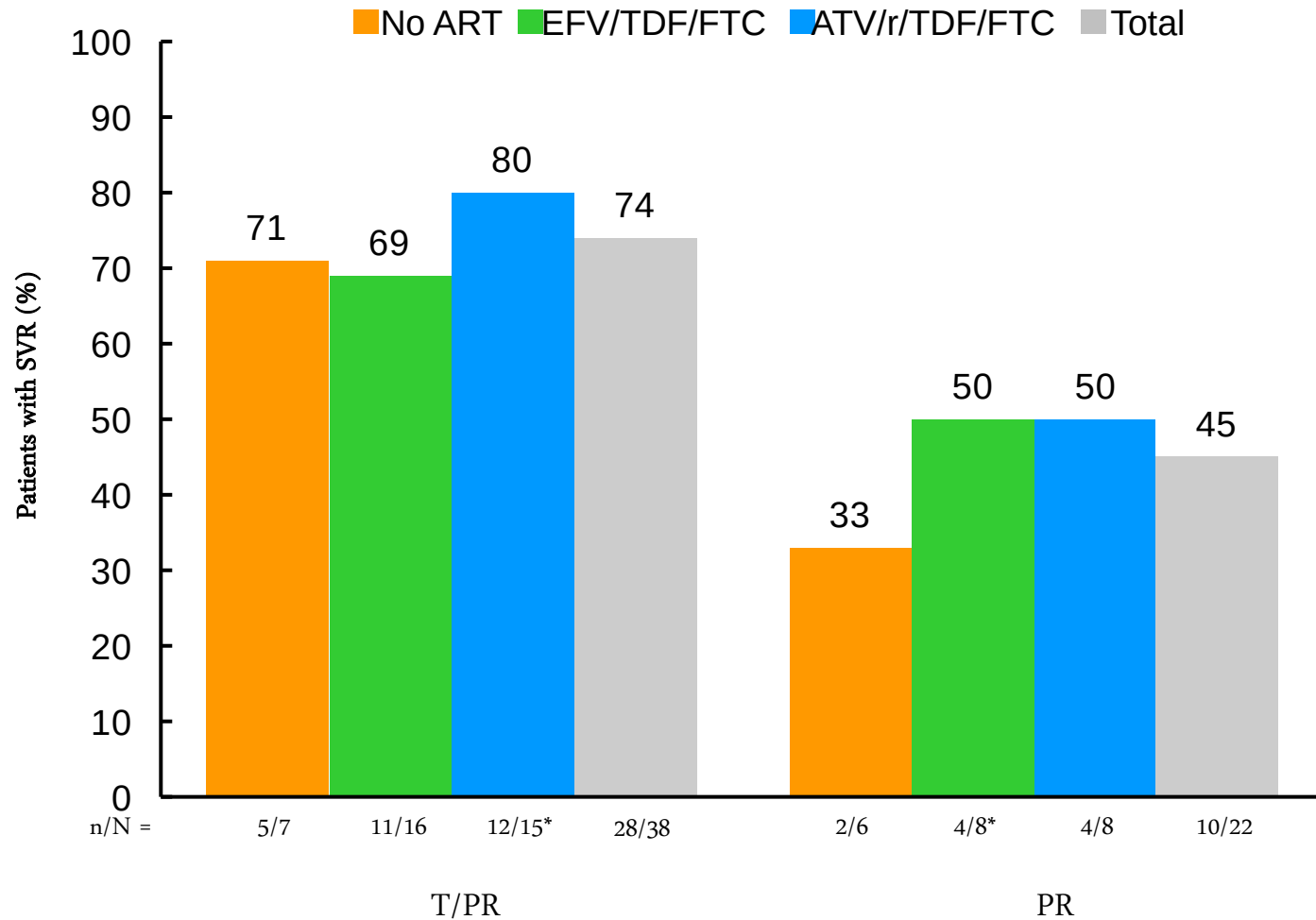
(T) TVR=telaprevir 750 mg q8h or 1125 mg q8h (with EFV); Pbo=Placebo; (P) Peg-IFN=pegylated interferon alfa-2a (40 kD) 180 µg/wk; (R) RBV=ribavirin 800 mg/day or weight-based (1000 mg/day if weight <75 kg, 1200 mg/day for if weight ≥75 kg; France, Germany)

Roche COBAS® TaqMan® HCV test v2.0, LLOQ of 25 IU/mL (pts with values below 25IU/mL were reported as <25 detectable or undetectable)

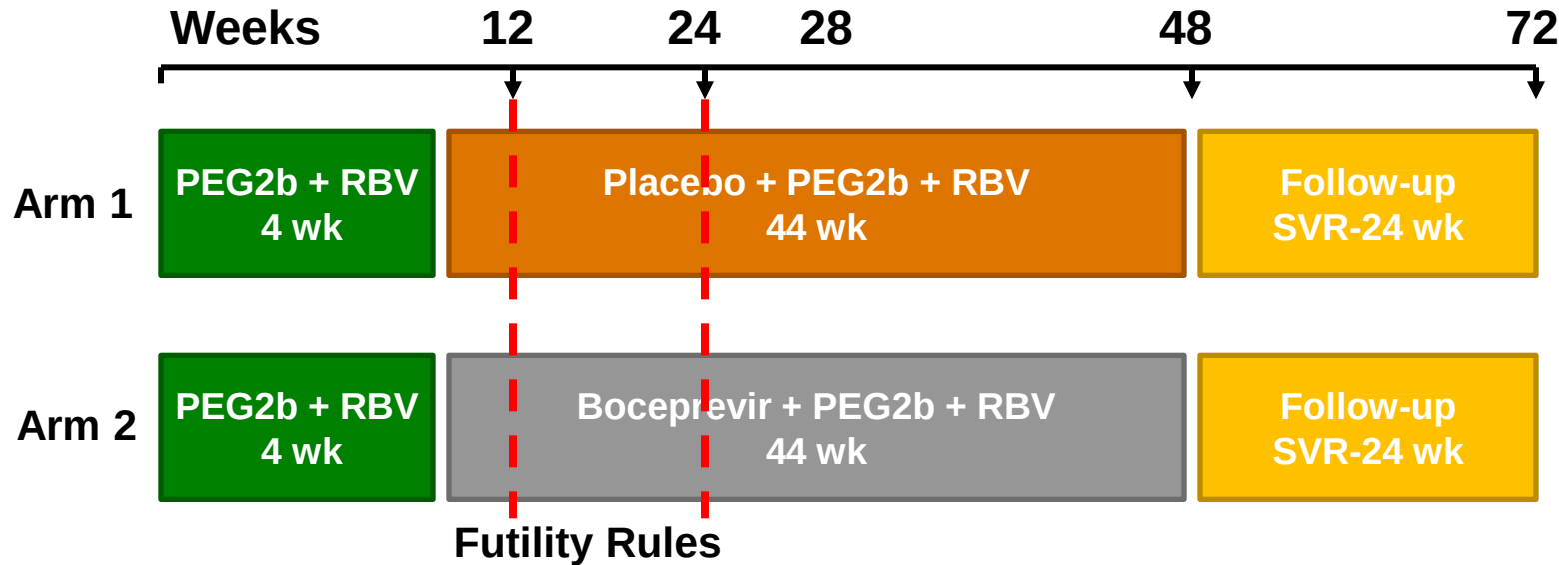
Résultats RVS 12



Taux de RVS à 24S post traitement (RVS 24)



BOCEPREVIR+PR chez patients coinfectés VIH VHC

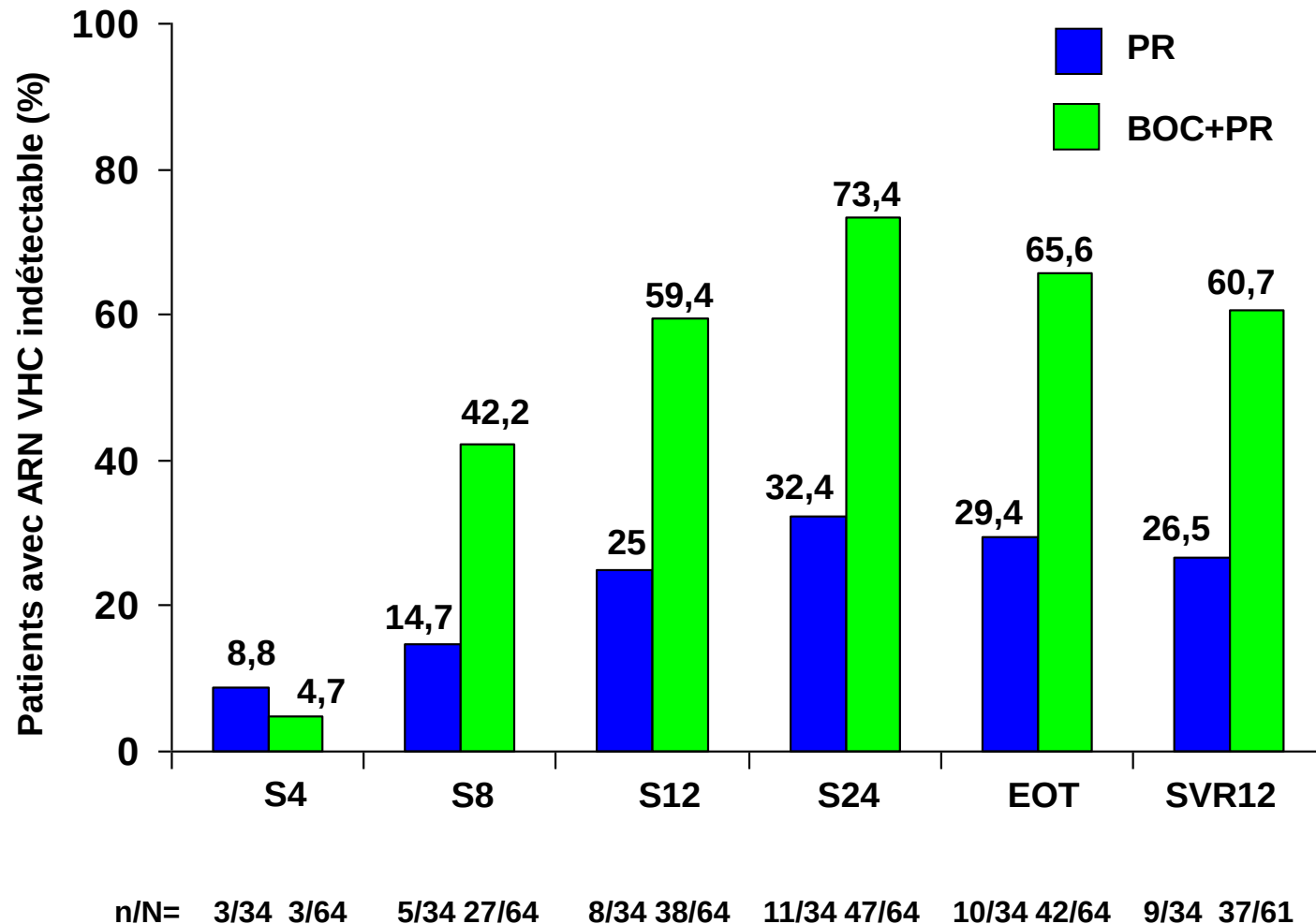


- 2 bras de traitement, en double aveugle pour BOC, ouvert pour PEG2b/RBV
 - 2:1 randomisation (experimental: control)
 - Boceprevir dose 800 mg X3/j
- 4-semaines de lead in phase avec PEG2b/RBV pour tous
 - PEG-2b 1.5 µg/kg /sem; RBV 600-1400 mg/j
- Pour patients du groupe contrôle avec ARN VHC ≥ LLOQ à S 24 traitement en ouvert par PEG2b/RBV+BOC

Réponse virologique S12 sous trithérapie avec Boceprevir

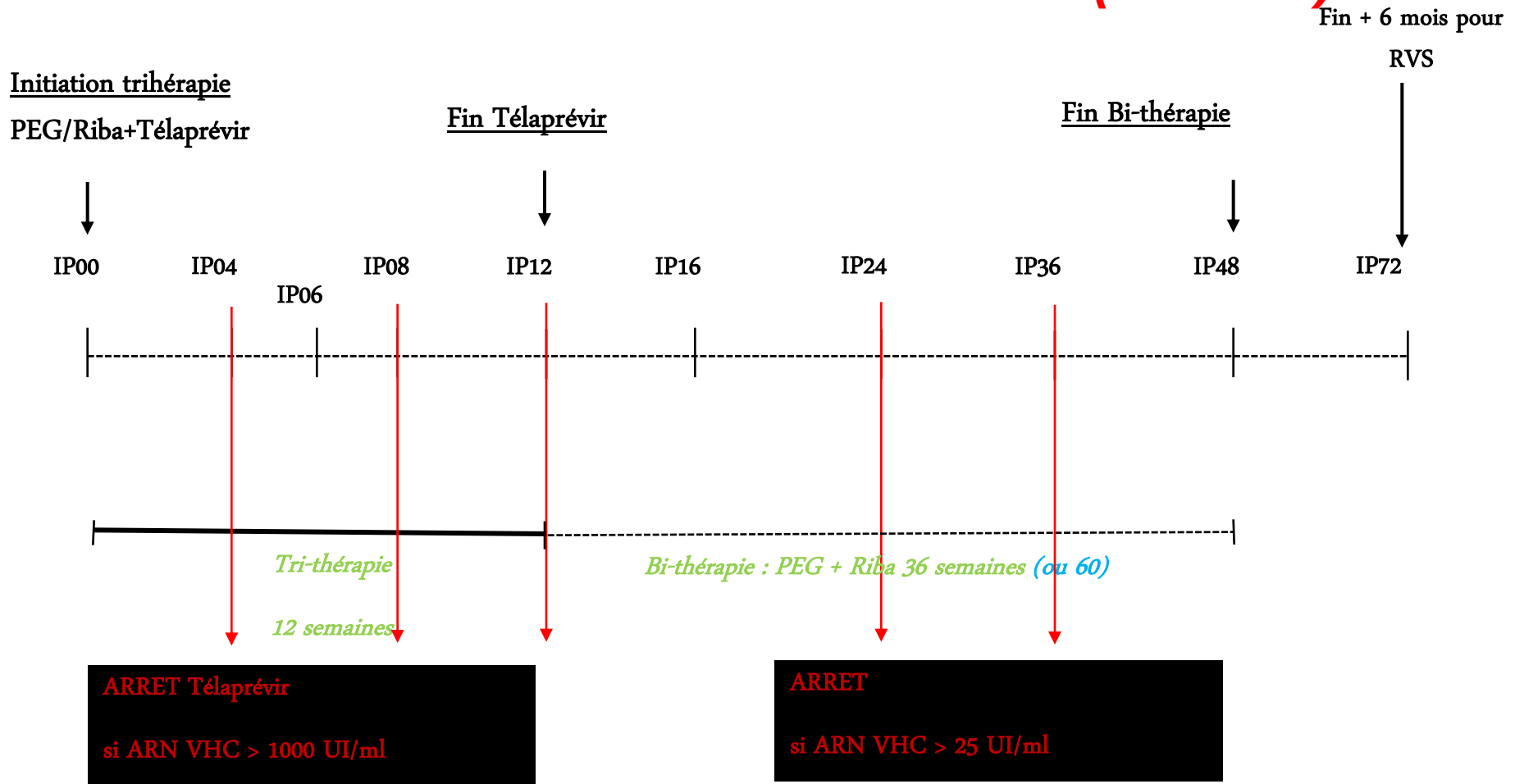
post traitement

Sulkowski M, et al. 19th CROI; Seattle, WA; March 5-8, 2012. Abst. 47.



TRITHÉRAPIE ANTI-VHC dans cohorte HepaVIH ANRS CO 13

Schéma du suivi sous TELAPREVIR (Incivo®)



■ Description des 34 patients à l'initiation du Télaprévir

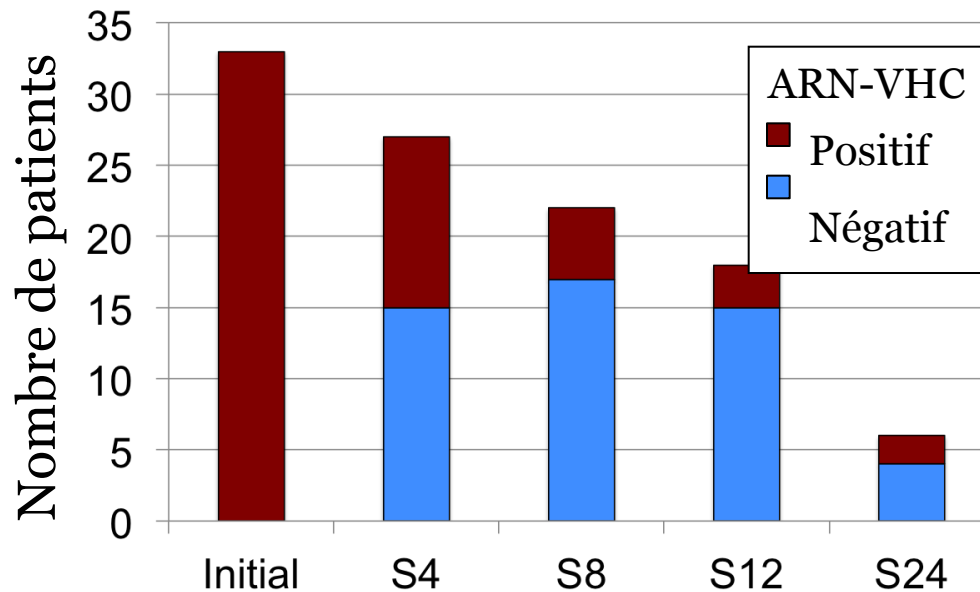
	Q2 (Q1-Q3) ou n(%)
Age (années)	51 (47-68)
Cirrhose	12 (39)
Si non cirrhose F01 / F2 / F3 / Non précisé	7 / 2 / 2 / 8
Posologie quotidienne de Ribavirine (mg/j)	1000 (1000-1200)
Posologie quotidienne de Télaprévir (mg/j) 2250 3375	30 (91) 3 (9)
Génotype VHC 1a 1b 1 non précisé	21 (64) 9 (27) 3 (9)
Statut traitement anti VHC antérieur Naïf Non répondeur Rechuteur	7 (22) 20 (62) 5 (16)
Charge virale VIH indétectable	29 (88)
CD4 (/mm ³)	550 (364-737)

Traitements antirétroviraux des patients initiant une trithérapie

Classes thérapeutiques	Molécules	N
NRTI	TDF ABC	23 5
NNRTI	EFV ETRV	5 2
IP	LPV ATV DRV	2 11 3
Anti intégrase	RAL	13

Résultats de succès virologique

- Réponse virologique au cours du temps :



Réponse virologique
rapide (RVR) à (S4) :

15 / 27 (56%)

- Patients avec suivis S4 et S12 disponibles (n=16)
 - RVR à S4 : 11 (69%)
 - RV à S12 : 13 (81%)
 - eRVR (S4+S12) : 10 (63%)

Résultats à S4

Déterminants	N		RVR n (%)
Cirrhose	26	Non (n=16) Oui (n=10)	10 (63) 5 (50)
Génotype VHC	26	1a (n=19) 1b (n=6)	11 (58) 3 (50)
Statut traitement anti VHC antérieur	26	Naïf (n=6) Rechuteur (n=3) Non répondeur (n=17)	3 (50) 3 (100) 8 (47)
Cirrhose et statut traitement anti VHC antérieur	17	Non répondeur et cirrhose (n=9) Non répondeur et non cirrhose (n=8)	4 (44) 4 (50)

Conclusions

- ✓ **Même technique de mesure pour le suivi virologique & importance d'une indétectabilité stricte de l'ARN VHC**
- ✓ **Intérêt du contrôle de l'ARN VHC :**
 - **2 semaines après le début de la trithérapie**
 - **4 semaines après arrêt de l'inhibiteur de protéase si bithérapie poursuivie**
- ✓ **Contrôle mensuel de l'ARN VHC tant que la charge virale est indétectable**
- ✓ **RVS12 aussi discriminante que RVS24**

Conclusions

- ✓ Importance d'une détermination fiable des G1a et G1b
- ✓ Caractérisation des variants résistants **avant traitement** et en cas d'**échec thérapeutique** sous télaprévir ou bocéprévir : recherches en cours