



Le point sur la recherche clinique VIH-VHC

Marc Bourlière

Svc Hépatogastroentérologie

Hôpital Saint Joseph, Marseille

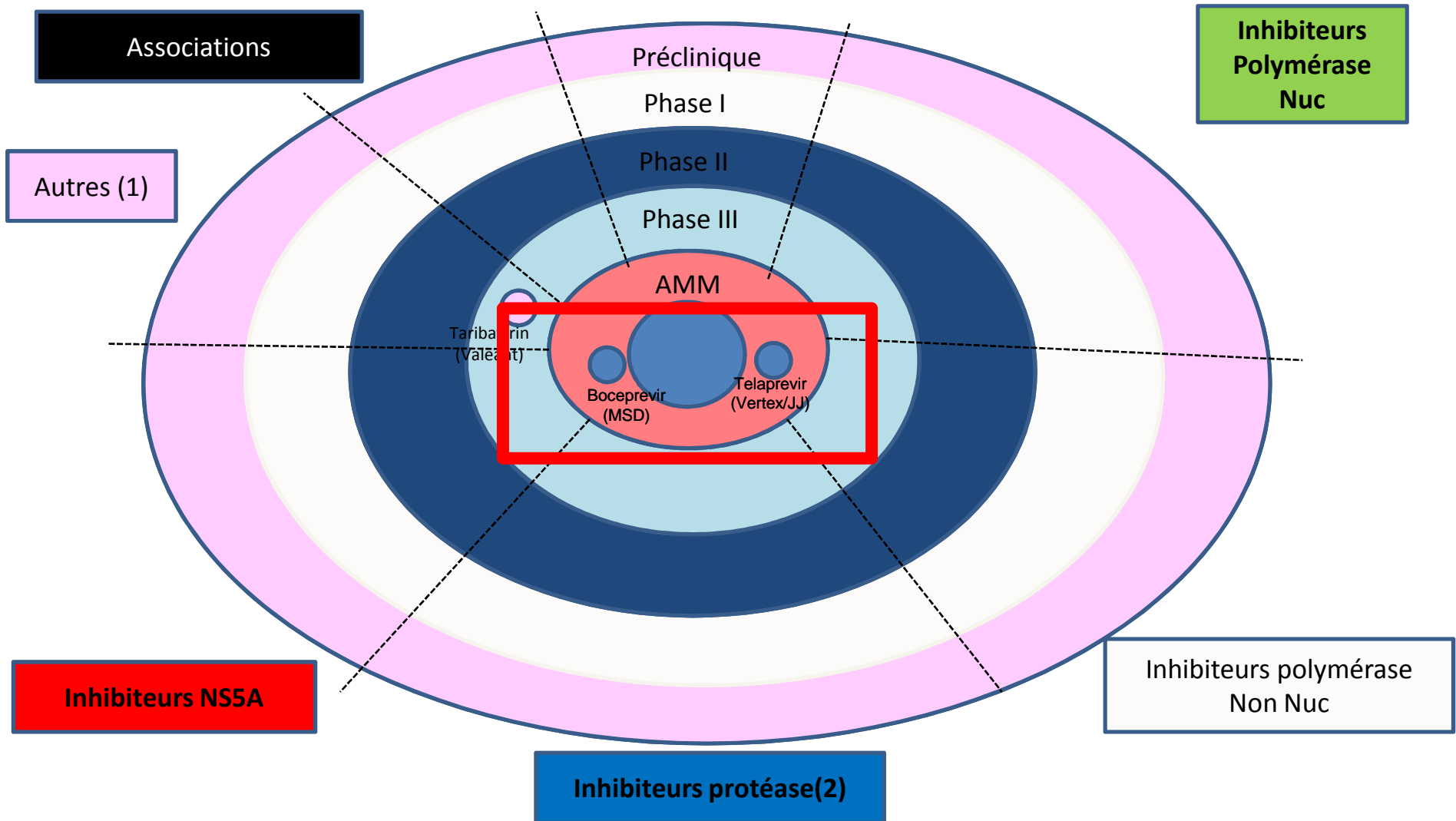
XIII congrès de la SFLS

Marseille 25 octobre 2012

Conflits d'intérêt

- Membre de Board : Schering-plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK, Vertex .
- Speakers : Roche, Schering Plough, Merck, Janssen, Gilead, BMS.

DE NOUVEAUX TRAITEMENTS SONT DISPONIBLES EN 2011



Effacité virologique phase III Bocéprévir (Victrelis[®]) et Télaprévir (Incivo[®])

Patients Naïfs génotype 1

Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

Bocéprévir

RVS passe de 38% à **63/66%**

F0-F2 : RVS passe de 38% à 67%

F3-F4 : RVS passe de 38% à 52%

+ 30%

Télaprévir

RVS passe de 44% à **72/75%**

F0-F2 : RVS passe de 44% à 78%

F3-F4 : RVS passe de 44% à 62%

+ 30%

RBV est nécessaire

Effacité virologique phase III

Bocéprévir (Victrelis) et Télaprévir (Incivo)

Patients non répondeurs génotype 1

Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

Bocéprévir

Rechuteurs

RVS passe de 25% à **75%**

F0-F2 : RVS passe de 25% à **+ 50%**

F3-F4 : RVS passe de 25% à **83%**

Répondeurs partiels

RVS passe de 7% à **52%**

F0-F2 : RVS passe de 7% à **+ 45%**

F3-F4 : RVS passe de 7% à **46%**

Bocéprévir

Répondeurs Nuls

RVS : **38 %**

Télaprévir

Rechuteurs

RVS passe de 24% à **83/88%**

F0-F2 : RVS passe de 24% à **+ 60%**

F3-F4 : RVS passe de 24% à **84%**

Répondeurs partiels

RVS passe de 15% à **54-59%**

F0-F2 : RVS passe de 15% à **+ 40%**

F3 : RVS passe de 15% à **36%**

F4 : RVS passe de 20 à 34%

Répondeurs nuls

RVS passe de 10% à **29/33%**

F0-F2 : RVS passe de 10% à **+ 25%**

F3 : RVS passe de 10% à **39%**

F4 : RVS passe de 10 à 14%

Vierling J. et al. Hepatology 2011; 54: .

Bacon BR. et al. N Engl J Med 2011; 364:1207-1217.

Zeuzem S. et al. N Engl J Med 2011;364:2417-28

Traitement du VHC chez les patients co-infectés

Characteristic	APRICOT ¹	ACTG 5071 ²	RIBAVIC ³	Barcelona ⁴
Number enrolled	868	133	412	95
IFN	2a	2a	2b	2b
RBV	800mg	600mg up to 1g	800mg	800mg up to 1.2g
HIV and CD4 status	>200/mm ³ or 100–200/mm ³ if HIV-RNA <5,000 copies/mL	>100/mm ³ + HIV-RNA <10,000 copies/mL or >300/mm ³ , tx naïve + not starting ART during trial	>200/mm ³	>250/mm ³ and HIV- RNA <10,000 copies/mL
ALT	“elevated”	NA	NA	>1.5 ULN
Genotype 1, %	60–61	77–78	48	49
Bridging fibrosis or cirrhosis, %	15–16	9–11 (cirrhosis)	39	30
Genotype 1 Peg-IFN/RBV SVR rate, n/N (%)	51/176 (29)	7/51 (14)	21/123 (17)*	22/59 (38)*

*Genotype 1 or 4

IFN: interferon; RBV: ribavirin; ALT: alanine aminotransferase
ULN: upper limit of normal; SVR: sustained virologic response

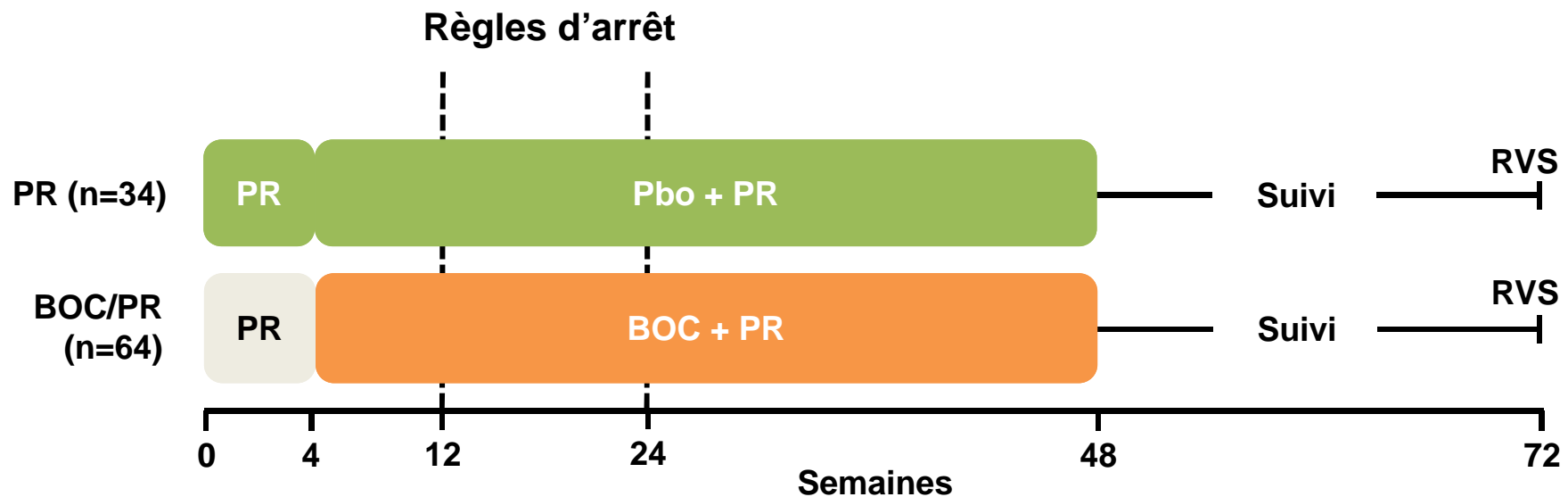
1. Torriani FJ, et al. N Engl J Med 2004;351:438–450

2. Chung RT, et al. N Engl J Med 2004;351:451–459

3. Carrat F, et al. JAMA 2004;292:2839–2484

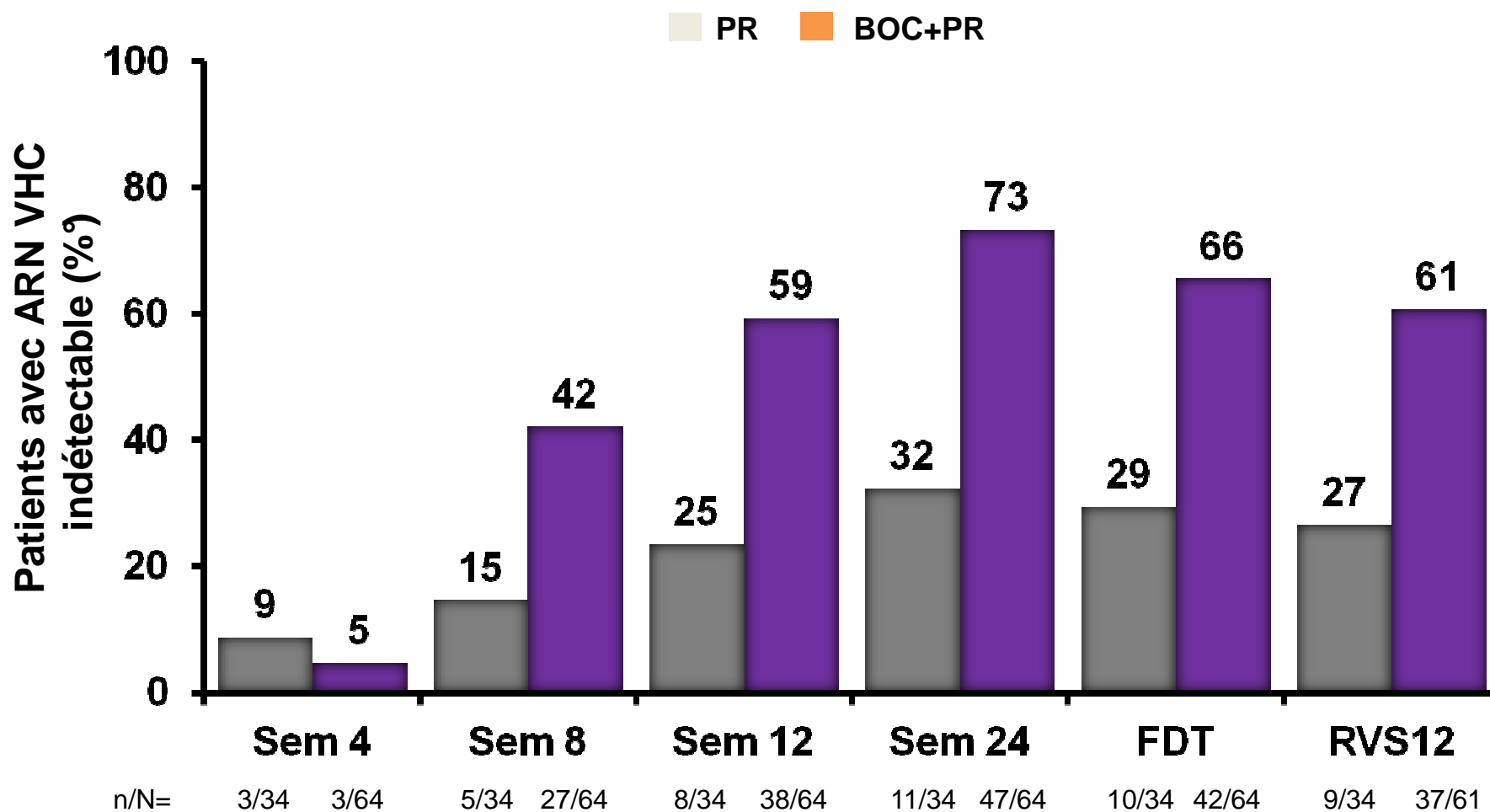
4. Laguno M, et al. AIDS 2004;18:F27–36

Bocéprévir chez les patients co-infectés naïfs de génotype 1



- Etude randomisée, contrôlée, double aveugle
 - 2:1 randomisation (Bocéprévir : contrôle)
- 4 semaines de PIB
- Patients bras contrôle avec ARN VHC > LIQ à S24 : étude ouverte de trithérapie.

Réponse virologique sous Bocéprévir chez les patients co-infectés naïfs de génotype 1



*Three patients undetectable at FW4 have not yet reached FW12 and were not included in SVR12 analysis

Télaprévir chez les patients co-infectés naïfs de génotype 1 (Etude 110) Study 110 (N=60)

2 Groupes de patients co-infectés VIH /VHC naïfs de génotype 1

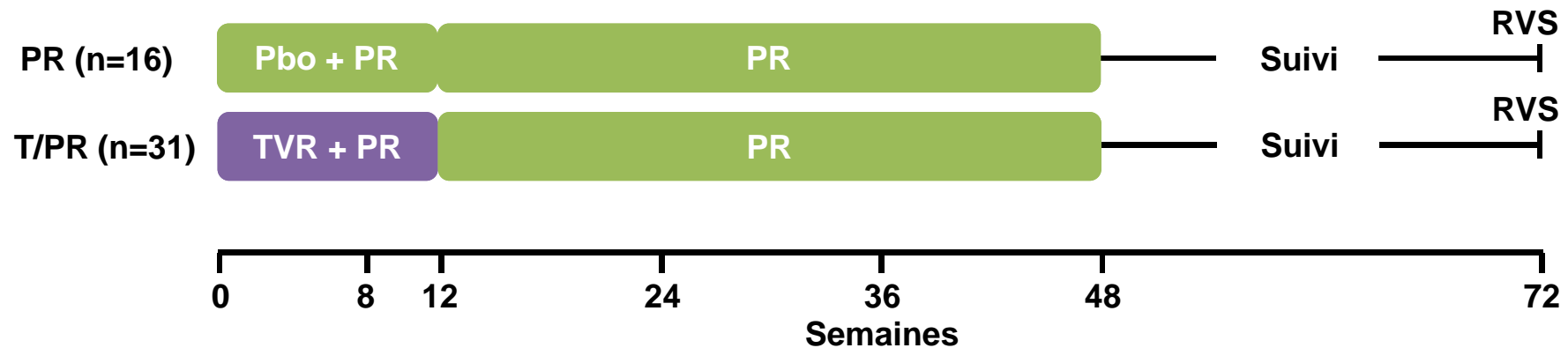
Part A: sans HAART

patients naïfs HAART avec CD4 ≥ 500 c/mm³, et ARN VIH $\leq 100,000$ copies/mL



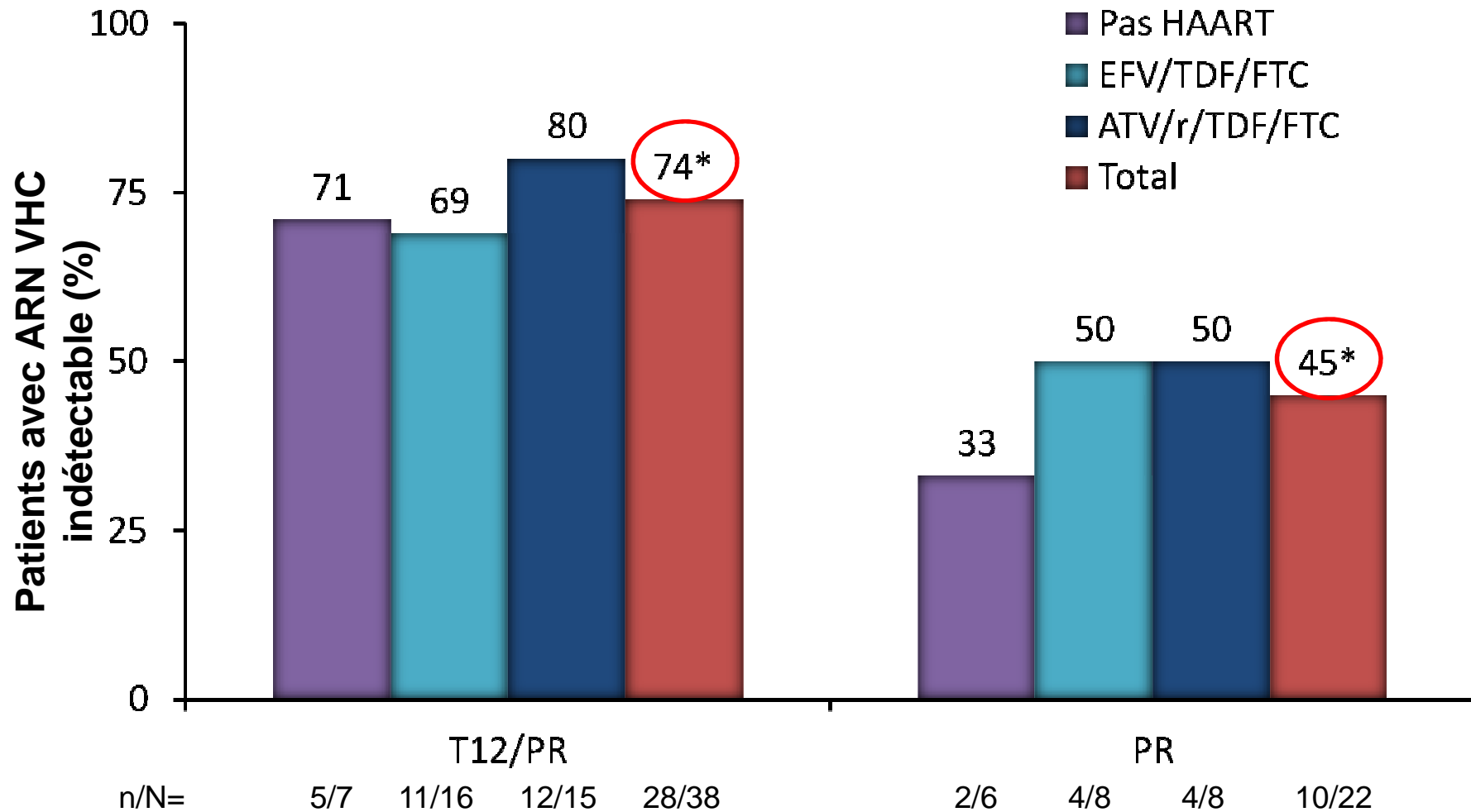
Part B: HAART (EFV+TDF+FTC or ATV/r+TDF+ [FTC ou 3TC*])

Patients stable sous HAART avec CD4 ≥ 300 c/mm³, et ARN VIH ≤ 50 copies/mL



*Part B: all patients received FTC; 3TC: lamivudine; ART: antiretroviral therapy; ATV/r: ritonavir-boosted atazanavir
 EFV: efavirenz; FTC: emtricitabine; TDF: tenofovir disoproxil fumarate; Pbo: Placebo; q8h: every 8 hours
 T: TVR=telaprevir 750mg q8h or 1125mg q8h (with EFV); P: Peg-IFN=peginterferon alfa-2a 180µg/week
 R: RBV=ribavirin 800mg/day or weight-based (France, Germany)

RVS (12) chez les patients co-infectés naïfs de génotype 1 traités par Téralprévir

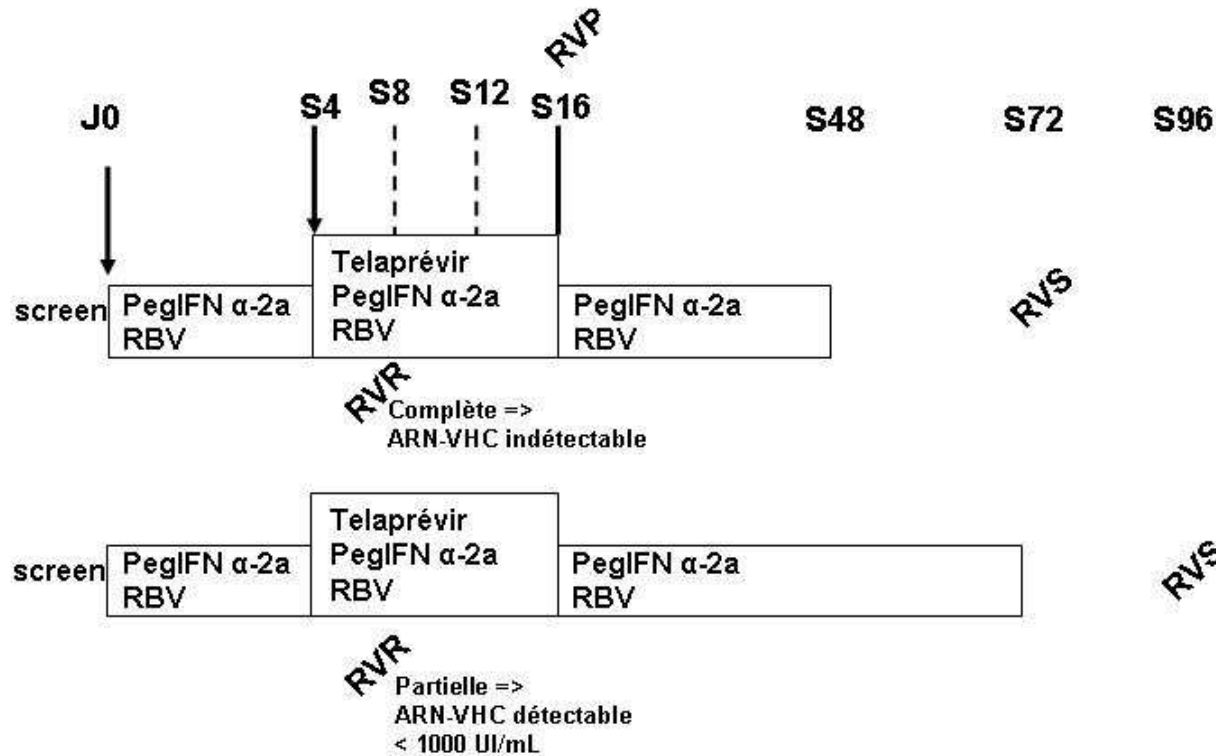


*p=0.0263

‡Patient was defined as SVR12 if HCV RNA was < LLOQ in the visit window

Télaprévir chez les patients co-infectés en échec de traitement

- ANRS HC 26 TélapréVIH 72/80



Règles d'arrêt :

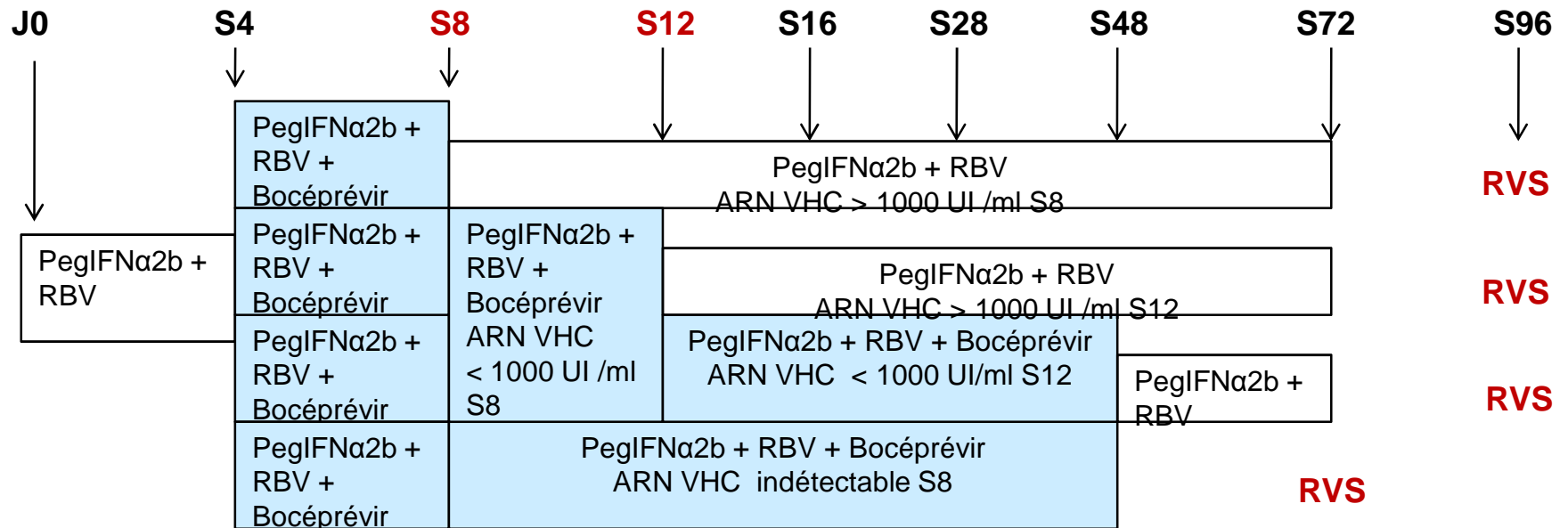
Stop Télaprévir si ARN VHC > 1000 UI/ml S8 ou S12

Stop Peg IFN + Riba si ARN VHC > 100 UI S16 ou < 2 log S16 ou détectable S28

Stop tous les traitements si rebond ARN VHC entre S4 et S28

Bocéprévir chez les patients co-infectés en échec de traitement

- ANRS HC 27 BocépréVIH69 /80



Règles d'arrêt :

Stop Bocéprévir si ARN VHC > 1000 UI/ml S8 ou S12

Stop tous les traitements si ARN VHC > 100 à S16 ou détectable à S28

Les limites

- Utilisation des IP 1^{ère} génération limitée aux patients de **génotype 1 ou 2**
- Pas de possibilité de traitement chez les patients ayant une intolérance ou une CI à IFN-peg et RBV
- Pas de traitement chez les cirrhotiques décompensés
- 50 % des patients, non répondeurs / rechuteurs, auront des résistances aux IP

Demain : de nouvelles trithérapies

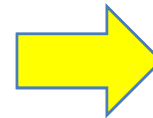
- Anti-protéase de 2^{ème} vague et 2^{ème} génération
 - Inhibiteurs de polymérase NS5B
(Nuc , Non Nuc et nucléotidique)
 - Inhibiteurs de NS5A
 - Inhibiteurs de la cyclophilline

Et aussi des traitements sans IFN

Les nouveaux traitements +PR

Simeprevir
Faldaprevir
Danoprevir
Asunoprevir
ABT-450

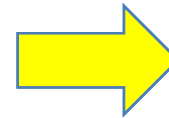
+ PR 24/48
sem



RVS G1
83-88% Naïfs
35-57% NR
50-75% RP

Sofosbuvir 12sem

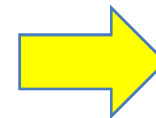
+ PR
24 sem



RVS G1
90% Naïfs

Sofosbuvir

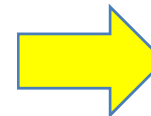
+ PR
12 sem



RVS G2/3
100% Naïfs

Daclatasvir 60mg/j

+ PR
48 sem



RVS G1 /G4
93%/>90% Naïfs

Simeprevir, danoprevir ,Asunoprevir actif sur G4

Les nouveaux traitements +PR

Quadrithérapie



Les nouveaux traitements sans IFN

Danoprevir	+	Mericitabine	+ R 12/24 sem	→	RVS G1 Naïfs 41% 71%G1b, 20%G1a
Telaprevir	+	VX-222	+ R 12 sem	→	RVS G1 Naïfs 100%G1b, 67%G1a
Faldaprevir	+	BI-201127	+ R 28 sem	→	RVS G1 Naïfs 82%G1b, 32%G1a
ABT-450	+	ABT-072	+ R 12 sem	→	RVS G1 Naïfs CC 91%
ABT-450	+	ABT-033	+ R 12 sem	→	RVS G1 Naïfs 93% NR : 47%

Les nouveaux traitements sans IFN

Asunoprevir + Daclatasvir 24 sem → RVS
91% G1b NR nul

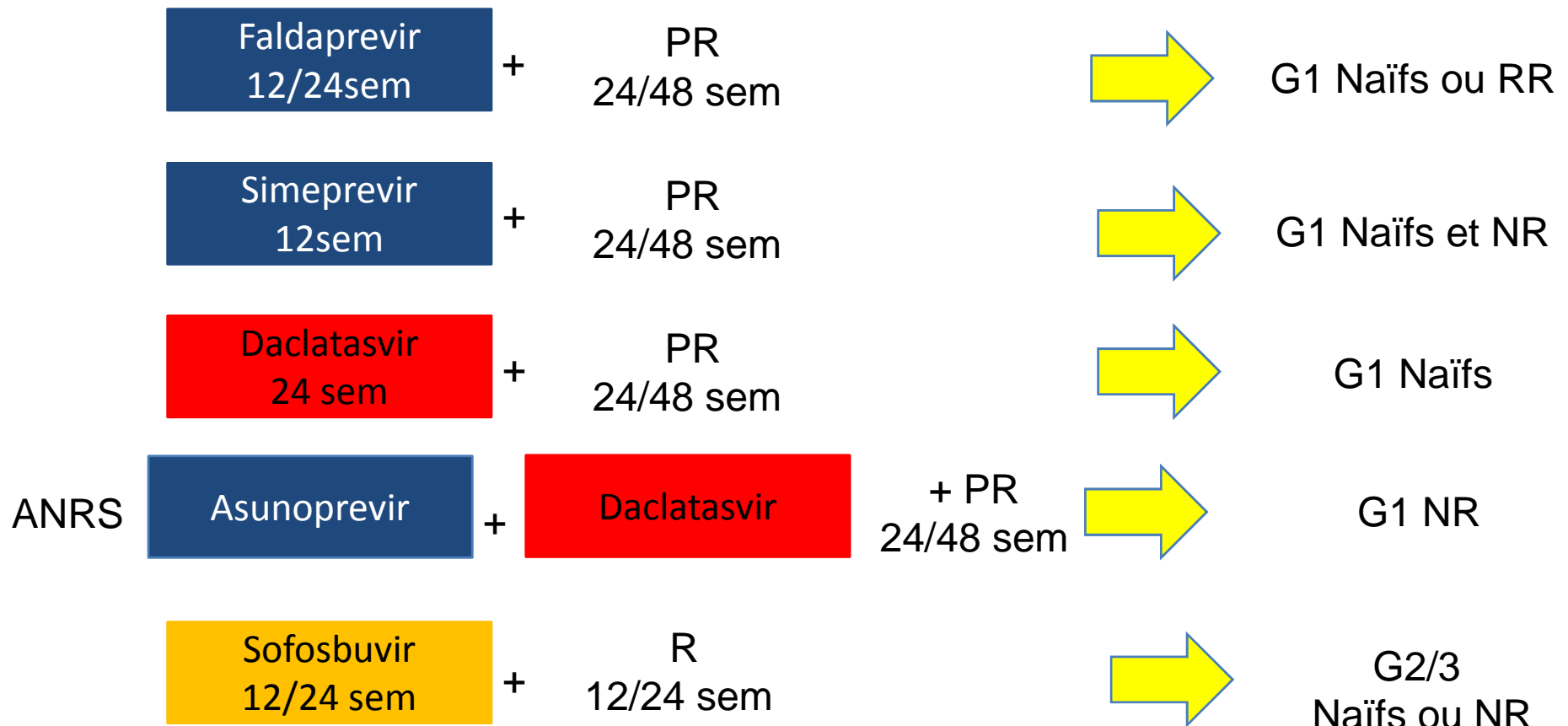
Sofosbuvir + Daclatasvir 24 sem → RVS
100% G1 Naïfs
100% G3 Naïfs

Sofosbuvir + R 12 sem → RVS G1 88% Naïfs 11% NR
RVS G2/G3 100% Naïfs 80% NR

Essais associations en cours

associations	Schéma	Population	Génotype
IP + I NS5A + I Non NUC NS5B			
ABT-450/r + ABT-333 + ABT-267	IP + I NS5A + I Non NUC NS5B ± RBV	Naïfs / NR	1
GS-9451 + GS-5885 + Tegobuvir	IP + I NS5A + I Non NUC NS5B ± RBV	Intolérant IFN	1
BMS-650032 + 791325+790052	IP + I NS5A + I Non NUC NS5B ± RBV	Naïfs / NR	1 /4

Les Essais dans la co-infection en cours



Conclusions

- L'arrivée des AVD a permis d'améliorer significativement la RVS chez les patients co-infectés .
- Les associations d'AVD sont en cours avec des résultats encourageants suggérant la possibilité de traitement sans IFN chez certains patients dès 2013 / 2014....
- Les objectifs des associations sont :
 - Le tout oral, une fois par jour
 - Bonne tolérance sans effet secondaire et sans interaction médicamenteuse
 - Pan-génotypique du VHC

Points d'interrogation ?

- Peut-on atteindre chez la majorité des patients une RVS sans interféron ?
- Quelle est la meilleure association pour éviter l'émergence des résistances ?
- Quelles sont les durées optimales de traitement ?
- La place des molécules ayant une activité pangénotypique ?

Le Futur ?

