Actualités Virologiques

LUBEM EA 3882 - UFR Médecine, Brest
Christopher Payan

Le 15 mai 2012

Actualités VIH 2011-2012

COINFECTION VIH-VHC

BMS - Rennes

Faculty of Medicine and Health Sciences, Brest

Laboratoire Universitaire LUBEM de Biodiversité et d'Écologie Microbienne

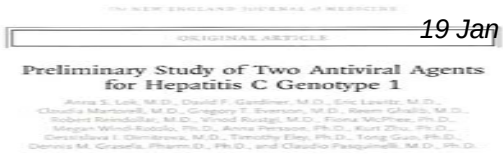
CHRU BREST CENTRE HOSPITALIER REGIONAL UNIVERSITAIRE

SCIENCES
TECHNOLOGIES
SANTÉ

Actualités Virologiques – Coinfection VHC-VIH et nouveaux traitements

Plan:

- **Bilan de la bithérapie PegRiba chez le patient coinfecté**
- **Apport des nouveaux traitements (chez le monoinfecté VHC, chez le coinfecté ?)**
- **Interaction avec les HAART.**
- **Perspectives.**



19 Jan 2012

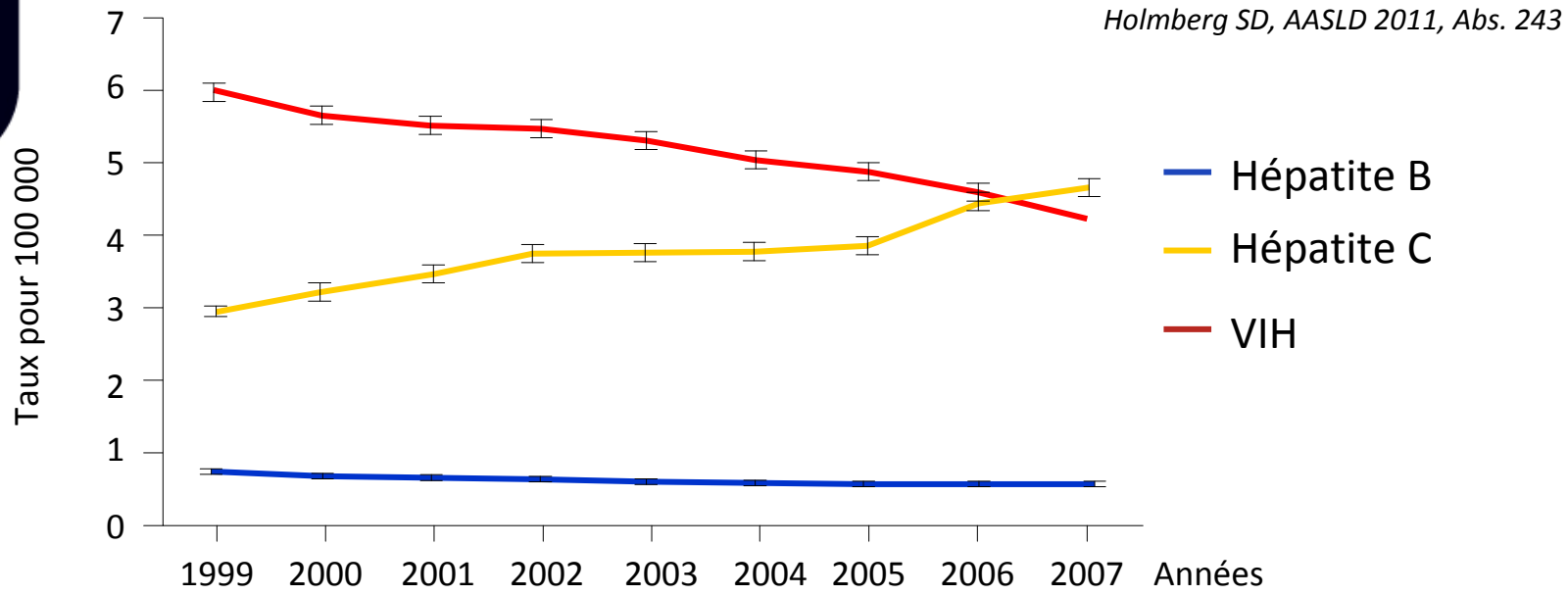
Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1

Coinfection HIV and Hepatitis C and protease inhibitors
Références PubMed =104 sur 3 ans (2010-2012)
Exploitations: 26 abstracts, sélection 10 articles

VHB, VHC et VIH : tendances de mortalité aux USA

Analyse des certificats de décès de 1999 à 2007 = 21,8 millions

Holmberg SD, AASLD 2011, Abs. 243



Co-facteurs associés à la mortalité chez les patients VHC et VHB :

- Maladies chroniques du foie (OR : 32,1 et 34,4)
- Co-infections avec une autre hépatite virale (OR : 29,9 et 31,5)
- Alcool (OR : 4,6 et 3,7)
- Co-infection VIH (OR : 1,8 et 4,0)

Augmentation du taux de mortalité dû au VHC vs VIH et VHB: traitement?

Coinfection VHC-VIH et traitements<2011

Essai P*egylated interferon (PEG-IFN 1x/sem) + ribavirine vs standard interferon (IFN 3x3 MUI/sem) + Rb :*

ANRS HC02 RIBAVIC (n=412) SVR = 27% vs 20% (G1,4=20%, G2,3=50%)

Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, *et al.* Pegylated interferon alfa-2b versus standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **292**: 2839-2848.

AIDS Clinical Trial Group (ACTG) 5071 (n=133) SVR = 27% vs 12%

Chung R, Andersen J, Volberding P, *et al*. Pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV co-infected persons. *N Engl J Med* 2004; **351**: 451-459.

AIDS Pegasys Ribavirin International Coinfection Trial (APRICOT) (n=860) SVR = 40% vs 12%

Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, *et al*. PEG-Interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic HCV infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; **351**: 438-450.

Chez Monoinfecté SVR = 55% vs 30%.

Manns MP, McHutchison J, Gordon SC, *et al.* Peginterferon a2b plus ribavirin compared with interferon a2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; **358**: 958-965.

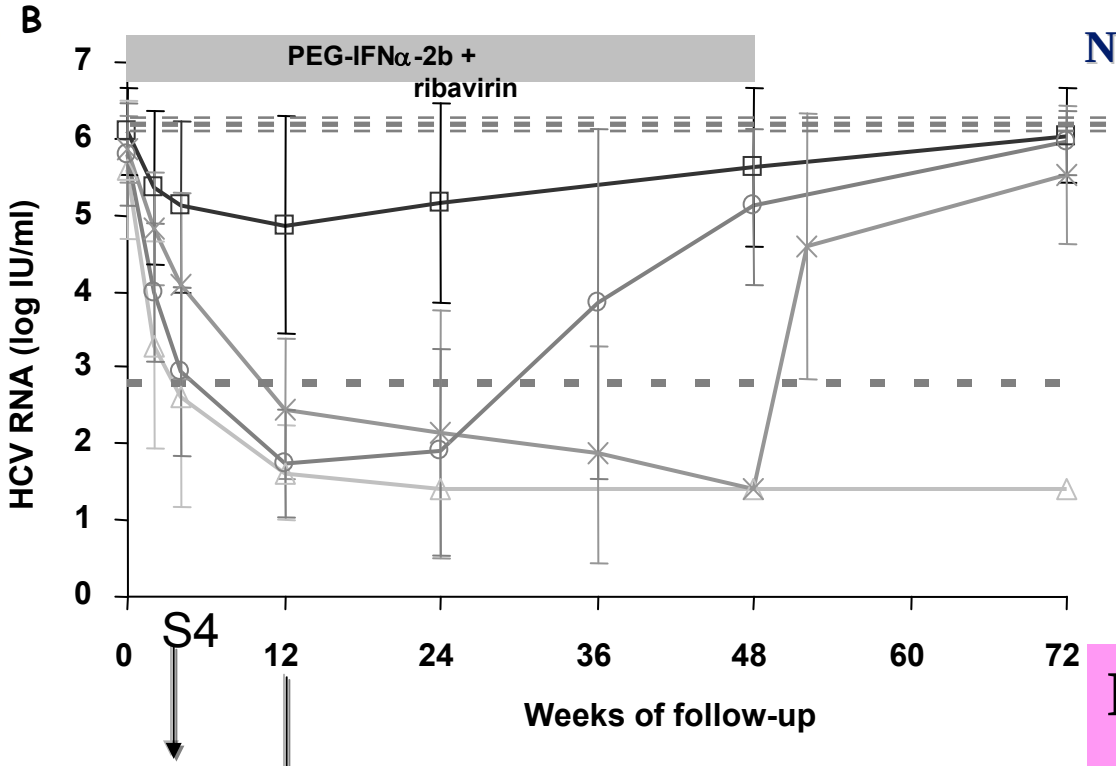
Fried M, Shiffman M, Reddy R, *et al*. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; **347**: 975-982.

-15 à 25% de SVR en moins chez les patients coinfectés traités PegIFN-Rb

Viral response kinetics to PegIFN+Ribavirin in HIV-HCV coinfected patients (ANRS RIBAVIC)

Payan et al. GUT 2007

N=159 patients (groupe PegIFN+Rb)



Nul response (~15%)

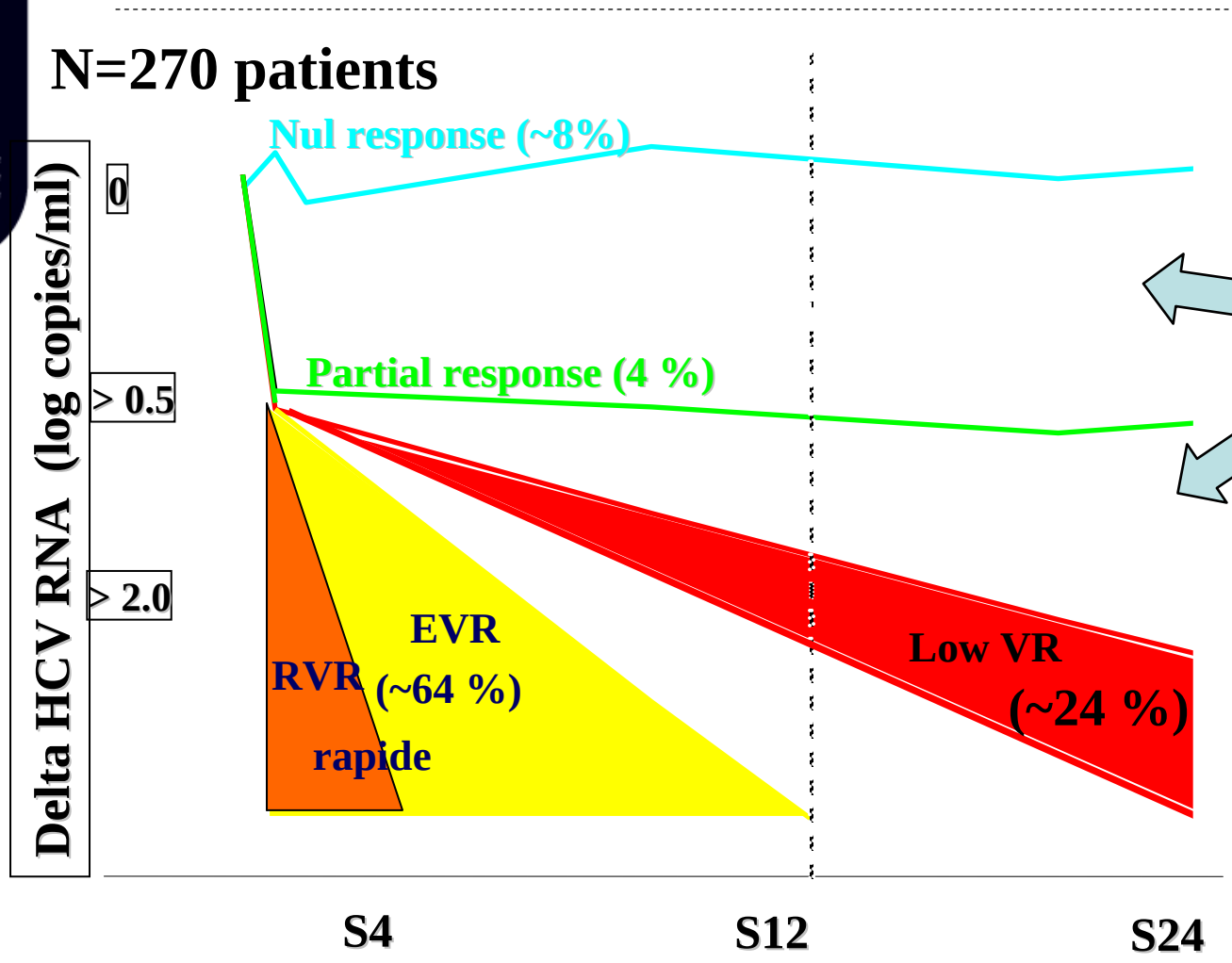
TOTAL SVR=31%

Si RVR (20%) SVR=97%

Si EVR (41%) SVR=81%

Non-SVR=70%
Amélioration??
Réponse précoce?

Cinétique virale sous traitement PegIFN+Ribavirine (patients monoinfectés)



?

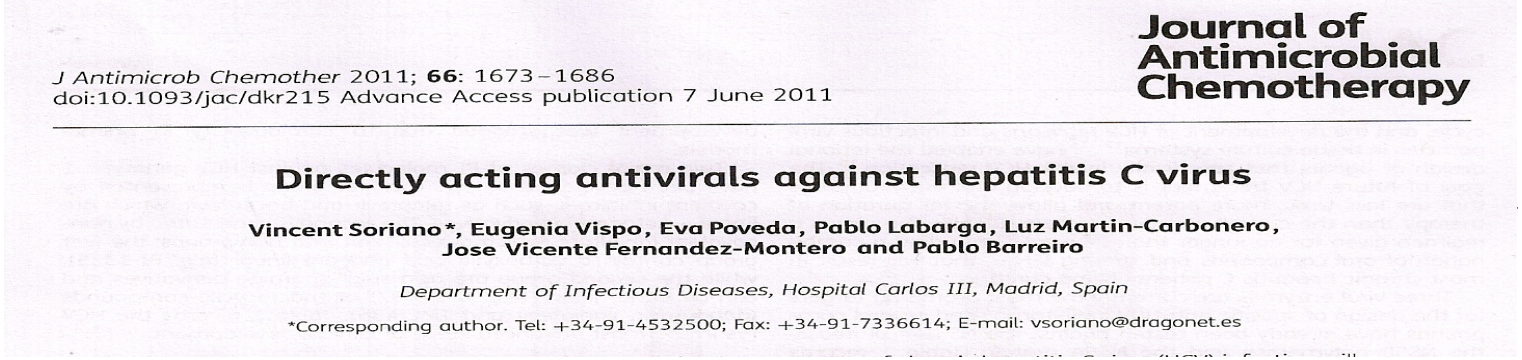
Inhibiteur de protéase +BOC ou TEL

SVR=70%

Etudes Sprint Prove 2010

TOTAL SVR=55%

Zeuzem et al. J Hepatol 2005;43: 250-257



J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1673–1686
doi:10.1093/jac/dkr215 Advance Access publication 7 June 2011

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Directly acting antivirals against hepatitis C virus

Vincent Soriano*, Eugenia Vispo, Eva Poveda, Pablo Labarga, Luz Martin-Carbonero, Jose Vicente Fernandez-Montero and Pablo Barreiro

Department of Infectious Diseases, Hospital Carlos III, Madrid, Spain

*Corresponding author. Tel: +34-91-4532500; Fax: +34-91-7336614; E-mail: vsoriano@dragonet.es

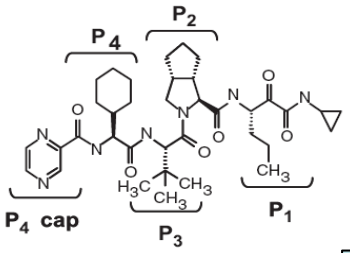
- **Inhibiteurs de protéase NS3/4A**
  - **Telaprevir (Incivo, JanssenTibotec)**
  - **Boceprevir (Victrelis, MerckSchering)**
  - **Danoprevir (Merck)**
  - **Vaniprevir (Immunogen)**
- **Inhibiteurs nucléos(t)idique de polymérase**
  - **RG7128 (Genentech/Roche)**
  - **IDX184 (Idenix)**
  - **PSI-7977 (Pharmasset)**
  - **PSI-938 (Pharmasset)**
- **Inhibiteurs non nucléos(t)idique de polymérase**
  - **Tegobuvir (Gilead)**
  - **Filibuvir (Pfizer)**
  - **ANA598 (Anadys)**
  - **B1207127 (Boehringer)**
  - **ABT-333 (Abbott)**
  - **VX-222 (Vertex)**
- **Inhibiteurs NS5A**
  - **BMS-790052**
- **Inhibiteurs cyclophyline**
  - **Alisporivir (Novartis)**

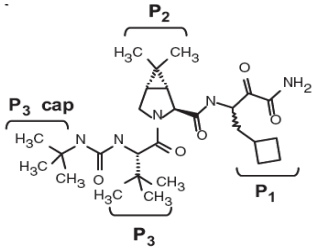
SYSTÈME REPLICON VHC

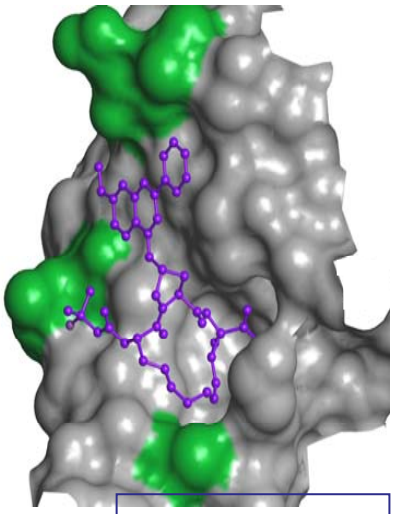
Bartenschlager J.Viroll 2001

2 classes d'IP anti-VHC

- **Linéaires**
  - Telaprevir
  - Boceprevir

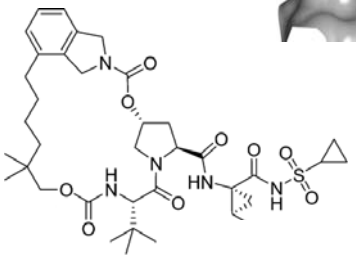


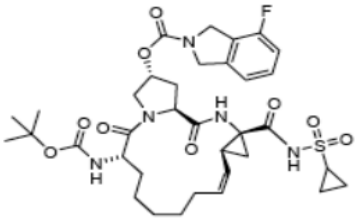


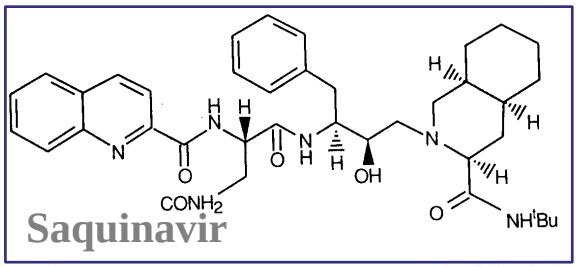


SERINE PROTEASE

- **Macrocycliques**
  - Vaniprevir (MK-7009)
  - Danoprevir (IMN 191/RG7227)



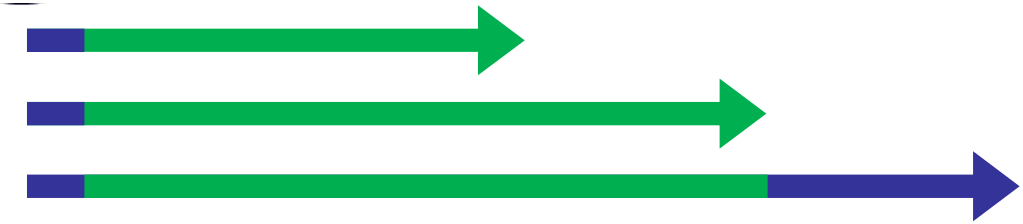


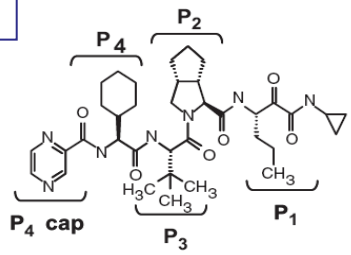


AMM IP anti-VHC 2011

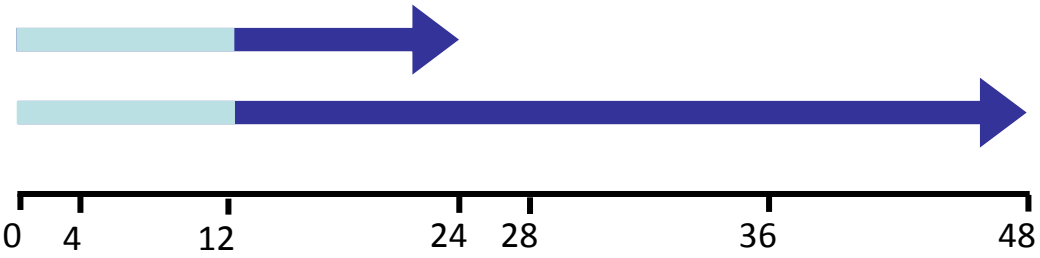
3 prises PO par jour
Métabolisme hépatique CYP450 3A4
Drug interaction?

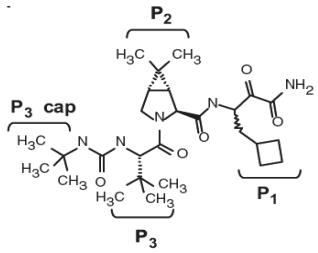
Boceprevir (Victrelis)





Telaprevir (Incivo)





Durée selon patients naifs ou pré-traités
Cirrhose ou non.

Que chez les patients HCV génotype 1

Interactions PK réciproques entre IP/r et bocéprévir (BOC)

Hulskotte E, CROI 2012, Abs. 771LB

Résultats d'interactions PK entre BOC et IP/r

IP/r	BOC ➔ IP/r (C_{min})	IP/r ➔ BOC (C_{min})
ATV/r	↘ 49 %	↔
DRV/r	↘ 59 %	↘ 32 %
LPV/r	↘ 43 %	↘ 45 %

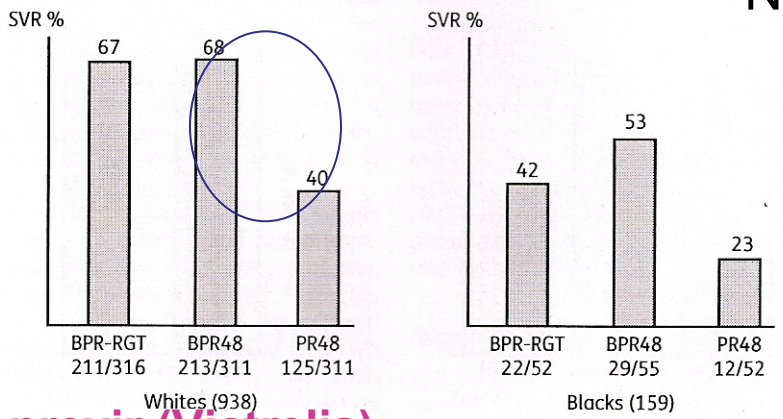
- idem avec le TELAPREVIR/ éviter l'association des IP.
- effet de l'EFV sur le BOC (baisse Cmin de 44%) et sur le TEL (47%);
- augmenter les dose sous EFV?
- pas d'interaction avec le RAL.

Phase III des IP anti-VHC G1 monoinfectés 2009-2011

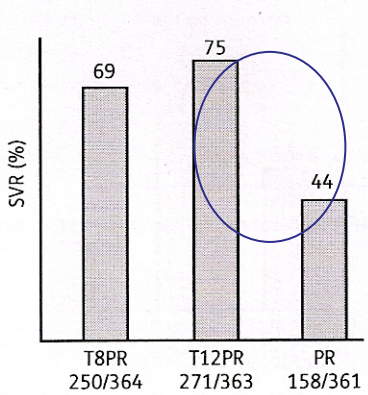
Soriano V J Antimicrob Chemoth 2011

Naifs

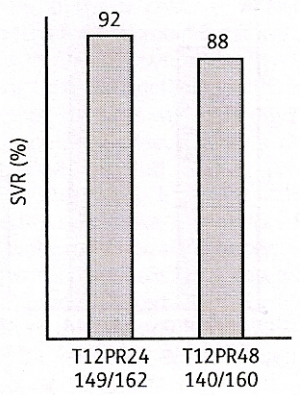
SPRINT-2[34]



ADVANCE[28]



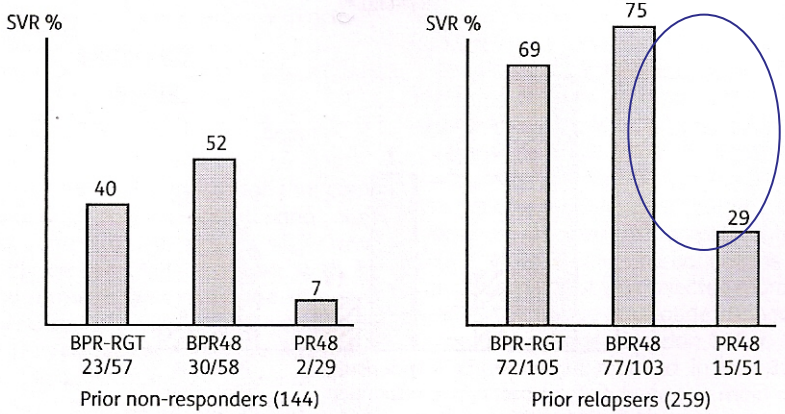
ILLUMINATE[29]



Boceprevir (Victrelis)
+PR:PegIFN2b+Rb

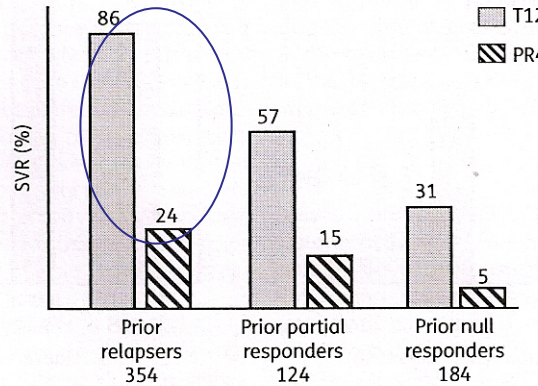
Prétraités

RESPOND-2[35]



Telaprevir (Incivo)
+PR:PegIFN2a+Rb

REALIZE[30]

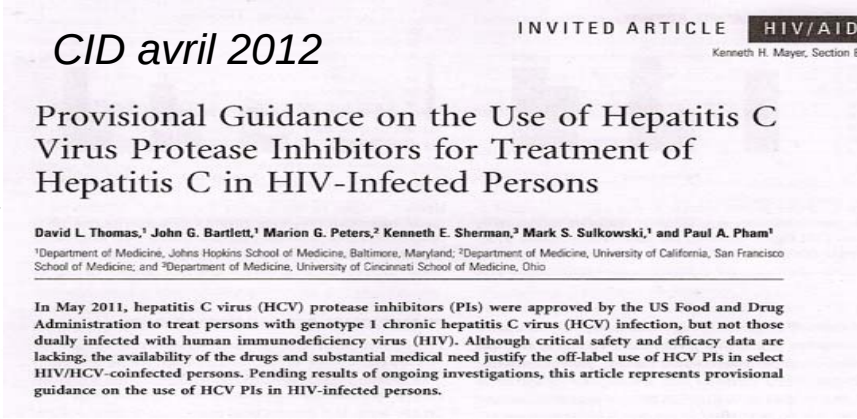


Amélioration de la SVR +30% avec réduction de la durée de S48 à S24.

Phase III des IP anti-VHC G1 coinfectés VIH 2012

Naifs

CID avril 2012



INVITED ARTICLE HIV/AID

Kenneth H. Mayer, Section E

Provisional Guidance on the Use of Hepatitis C Virus Protease Inhibitors for Treatment of Hepatitis C in HIV-Infected Persons

David L. Thomas,[1] John G. Bartlett,[1] Marion G. Peters,[2] Kenneth E. Sherman,[3] Mark S. Sulkowski,[1] and Paul A. Pham[1]

[1]Department of Medicine, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland; [2]Department of Medicine, University of California, San Francisco School of Medicine; and [3]Department of Medicine, University of Cincinnati School of Medicine, Ohio

In May 2011, hepatitis C virus (HCV) protease inhibitors (PIs) were approved by the US Food and Drug Administration to treat persons with genotype 1 chronic hepatitis C virus (HCV) infection, but not those dually infected with human immunodeficiency virus (HIV). Although critical safety and efficacy data are lacking, the availability of the drugs and substantial medical need justify the off-label use of HCV PIs in select HIV/HCV-coinfected persons. Pending results of ongoing investigations, this article represents provisional guidance on the use of HCV PIs in HIV-infected persons.

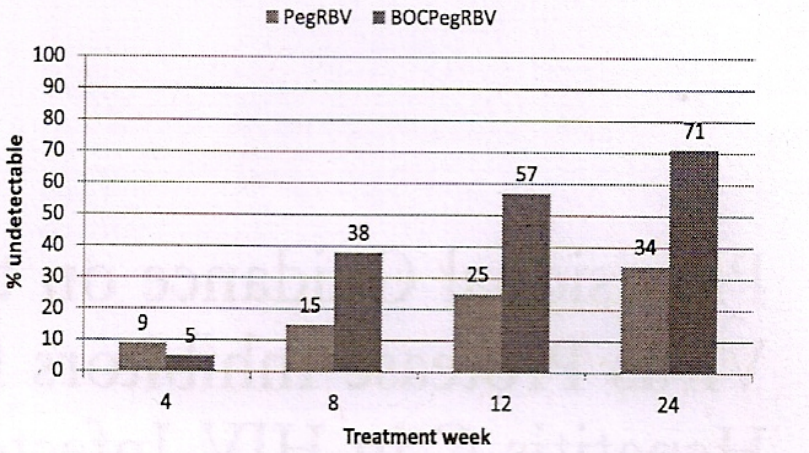


Figure 2. Higher percent hepatitis C virus (HCV) undetectable in human immunodeficiency virus (HIV)/HCV coinfected persons taking boceprevir (BOC), peginterferon (Peg), and ribavirin (RBV) compared to Peg/RBV and placebo [4].

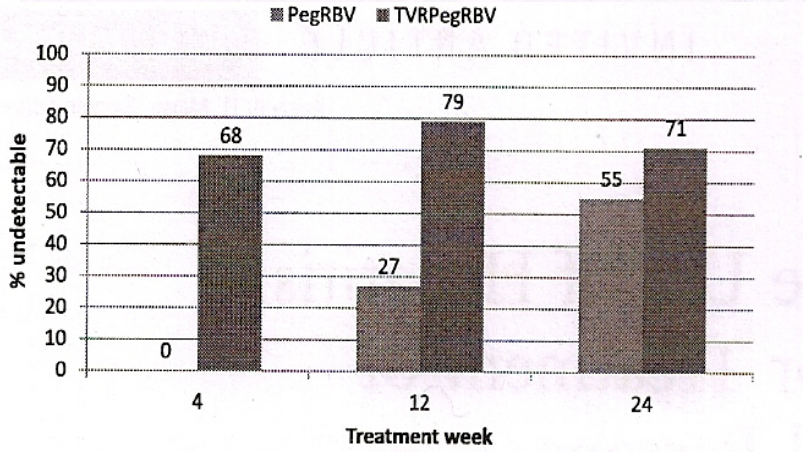


Figure 1. Higher percent hepatitis C virus (HCV) undetectable in human immunodeficiency virus (HIV)/HCV coinfected persons taking telaprevir (TVR), peginterferon (Peg), and ribavirin (RBV) compared to Peg/RBV and placebo [3, 12].

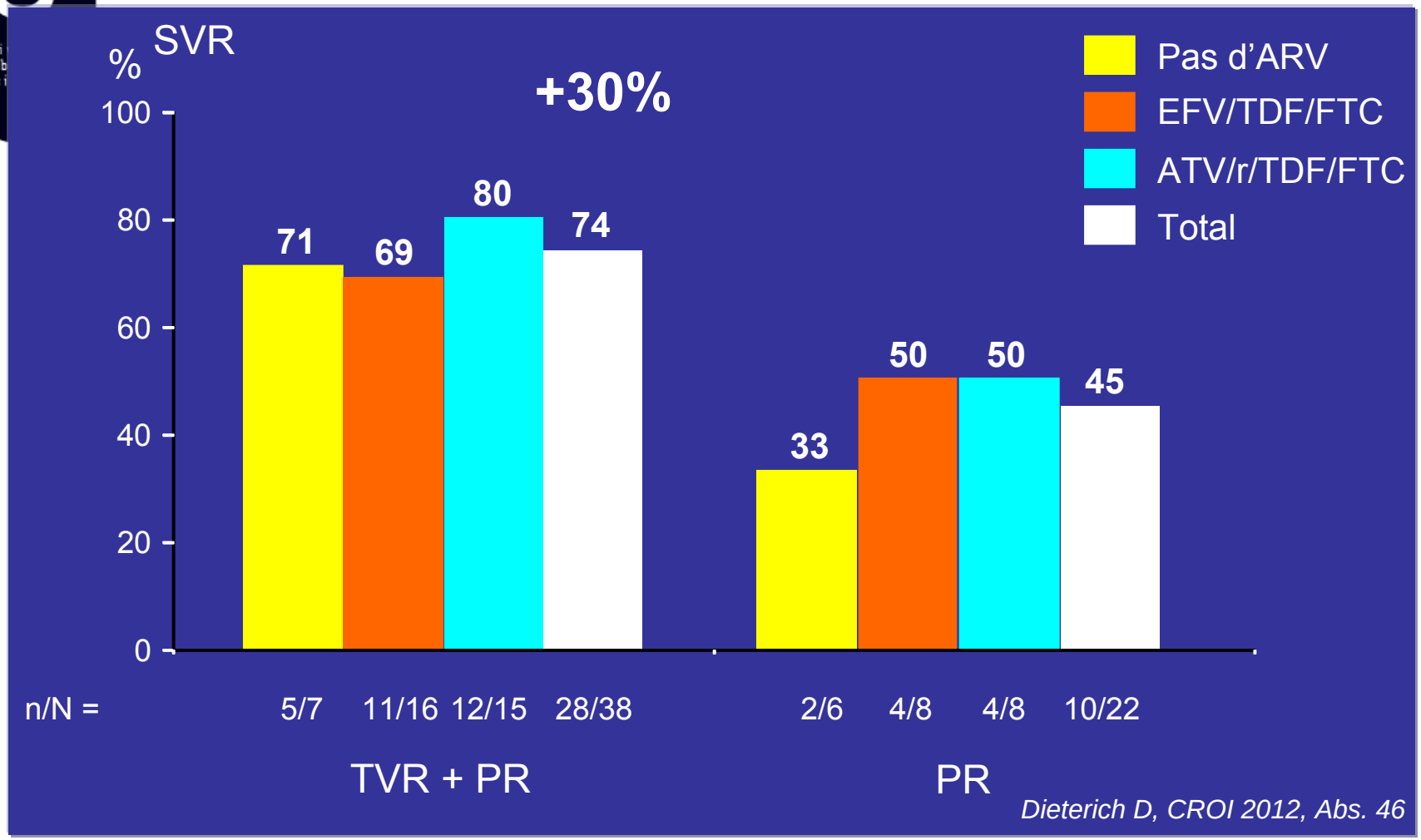
Boceprevir (Victrelis)
+PR:PegIFN2b+Rb

Telaprevir (Incivo)
+PR:PegIFN2a+Rb

Amélioration de la SVR +30% avec réduction de la durée de S48 à S24..

Télaprévir chez les patients co-infectés VIH-VHC (étude 110)

ARN VHC indétectable 12 semaines après la fin du traitement (%)



Dieterich D, CROI 2012, Abs. 46

Télaprévir chez les patients co-infectés VIH-VHC (étude 110): Tolérance

Dieterich D, CROI 2012, Abs. 46

Evénements indésirables d'intérêt particulier

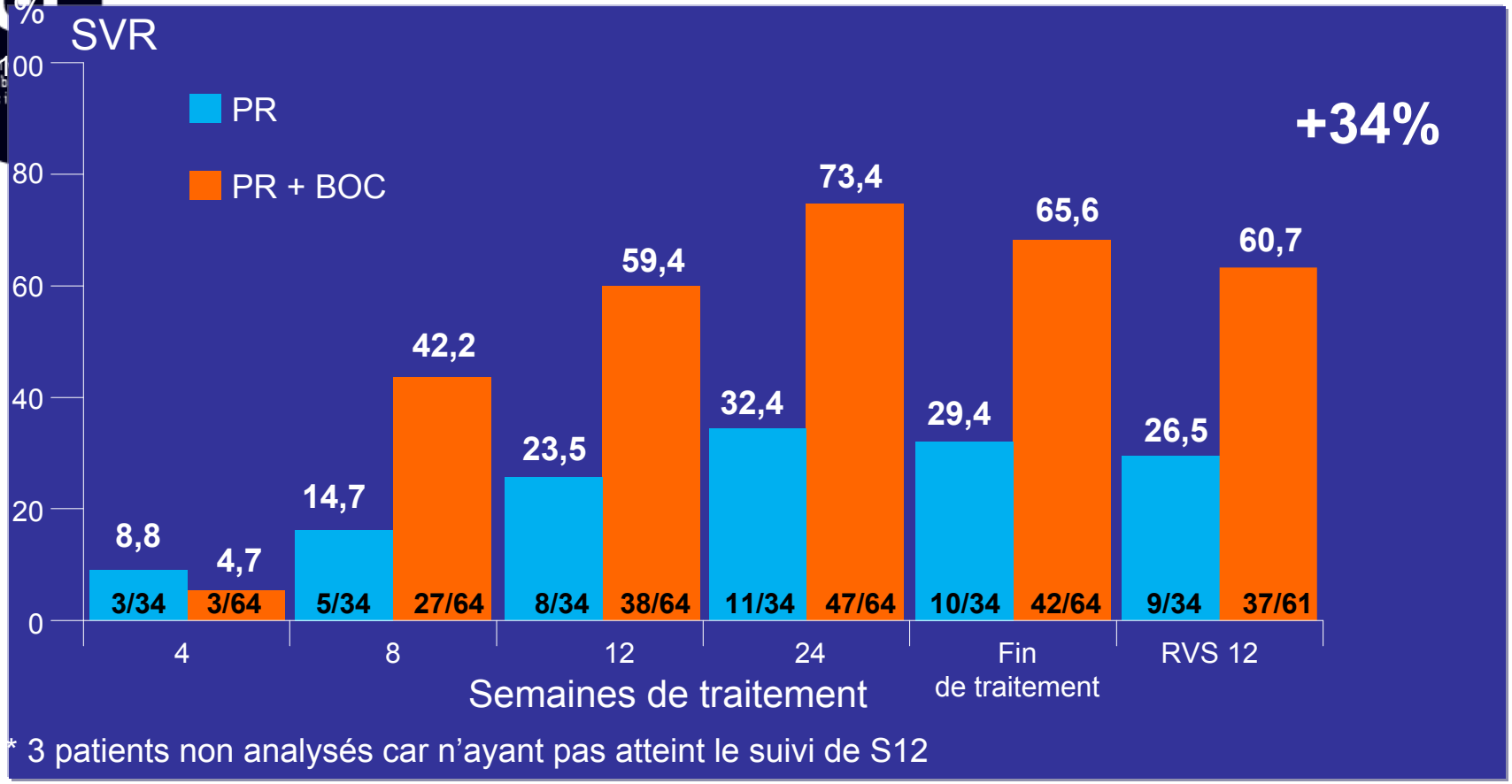
	TVR + PR (n = 38) n (%)	PR (n = 22) n (%)
Prurit	15 (39 %)	2 (9 %)
Céphalées	14 (37 %)	6 (27 %)
Nausées	13 (34 %)	5 (23 %)
Eruption sévère	0 (0 %)	0 (0 %)
Eruption minime ou modérée	13 (34 %)	5 (23 %)
Fièvre	8 (21 %)	2 (9 %)
Dépression	8 (21 %)	2 (9 %)
Anémie	7 (18 %)	4 (18 %)
Hémoglobine grade 3 (7,0 - 8,9 g/dl)	11 (29 %)	5 (23 %)
Utilisation d'EPO	3 (8 %)	1 (5 %)
Transfusion sanguine	4 (11 %)	1 (5 %)

Diminution des CD4 dans les 2 groupes mais le % des CD4 reste inchangé.

Bocéprévir chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1 naïfs

Sulkowski M, CROI 2012, Abs. 47

Réponse virologique (analyse intermédiaire : SVR 12) *



La réponse SVR12 est identique (67 %) dans le bras PR + BOC pour les patients traités par ATV/r (12/18), LPV/r (10/15), DRV/r (8/12) et de 43 % pour RAL (3/7)

Bocéprévir chez les co-infectés VIH-VHC génotype 1 naïfs: Tolérance

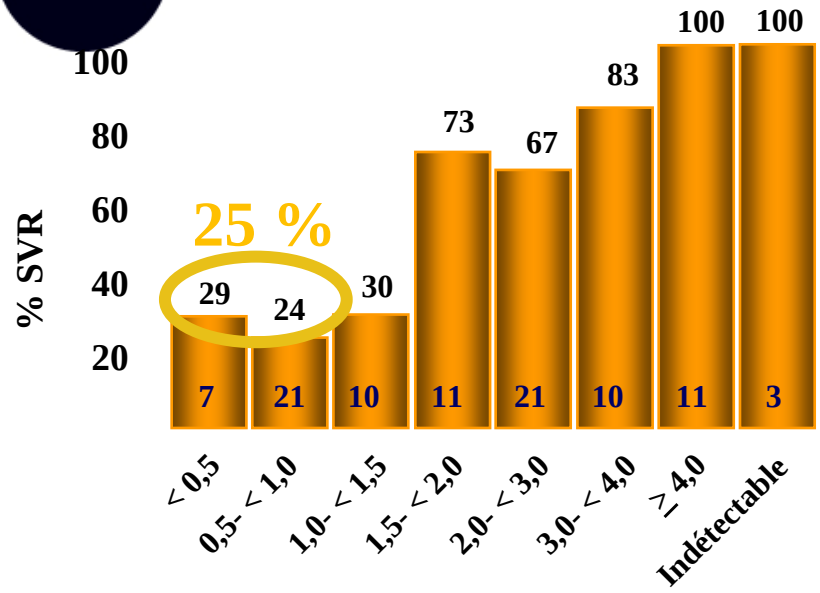
Sulkowski M, CROI 2012, Abs. 47

	PR (n = 34)	PR + BOC (n = 64)	
Arrêts pour événements indésirables	3 (9 %)	13 (20 %)	
Événements indésirables fréquents avec différence > 10 % entre les bras			
Anémie	26 %	41 %	←
Fièvre	21 %	36 %	
Asthénie	24 %	34 %	
Anorexie	18 %	34 %	
Diarrhée	18 %	28 %	
Dysgueusie	15 %	28 %	←
Vomissements	15 %	28 %	←
Syndrome pseudo-grippal	38 %	25 %	
Neutropénie	6 %	19 %	←

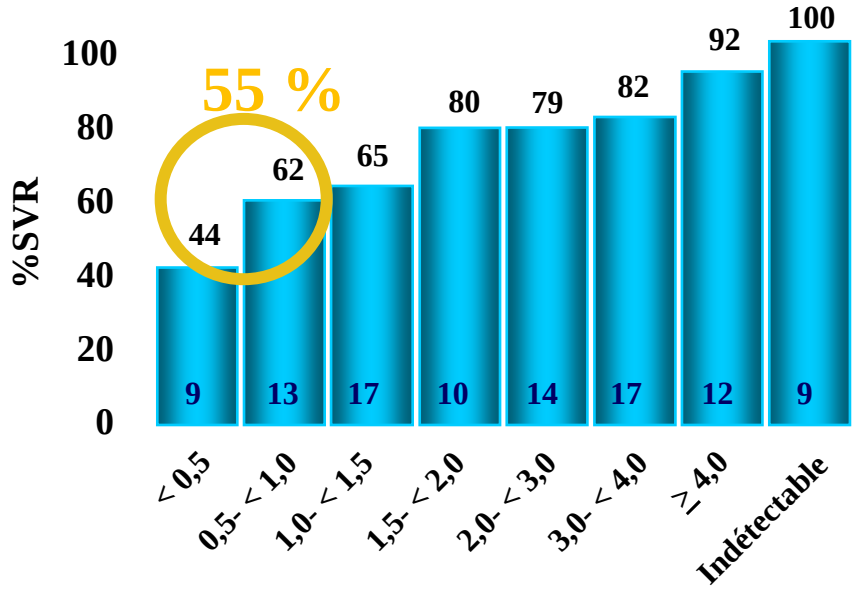
SPRINT 1: Boceprevir chez le patient naif et SVR selon réponse S4 (RVR)

AASLD 2009 – Kwo P., États-Unis, Abstract 62

P/R S4 →P/R/BOC S24



P/R S4 → P/R/BOC S44



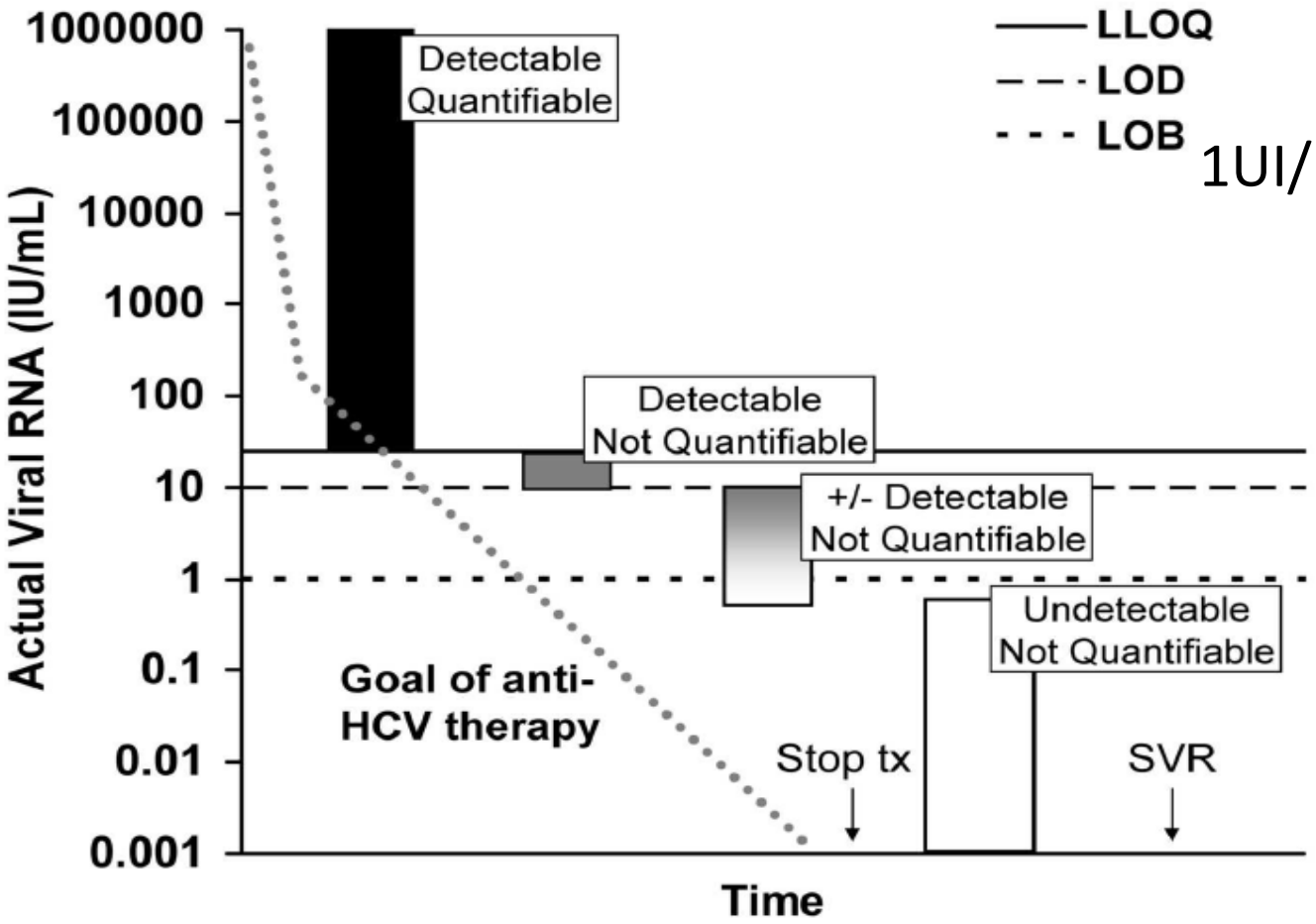
Réduction HCV RNA Log_{10} après 4 semaines de PegIFN 2b-Rb

Il faut obtenir plus de 1 log de réduction à S4 sinon risque d'échec à 55%: resistance ?

Clinical Relevance of Detectable but Not Quantifiable Hepatitis C Virus RNA during Boceprevir or Telaprevir Treatment

Hepatology. **2011** Nov 16.

Patrick R. Harrington[1*], Wen Zeng[2], and Lisa K. Naeger[1*]

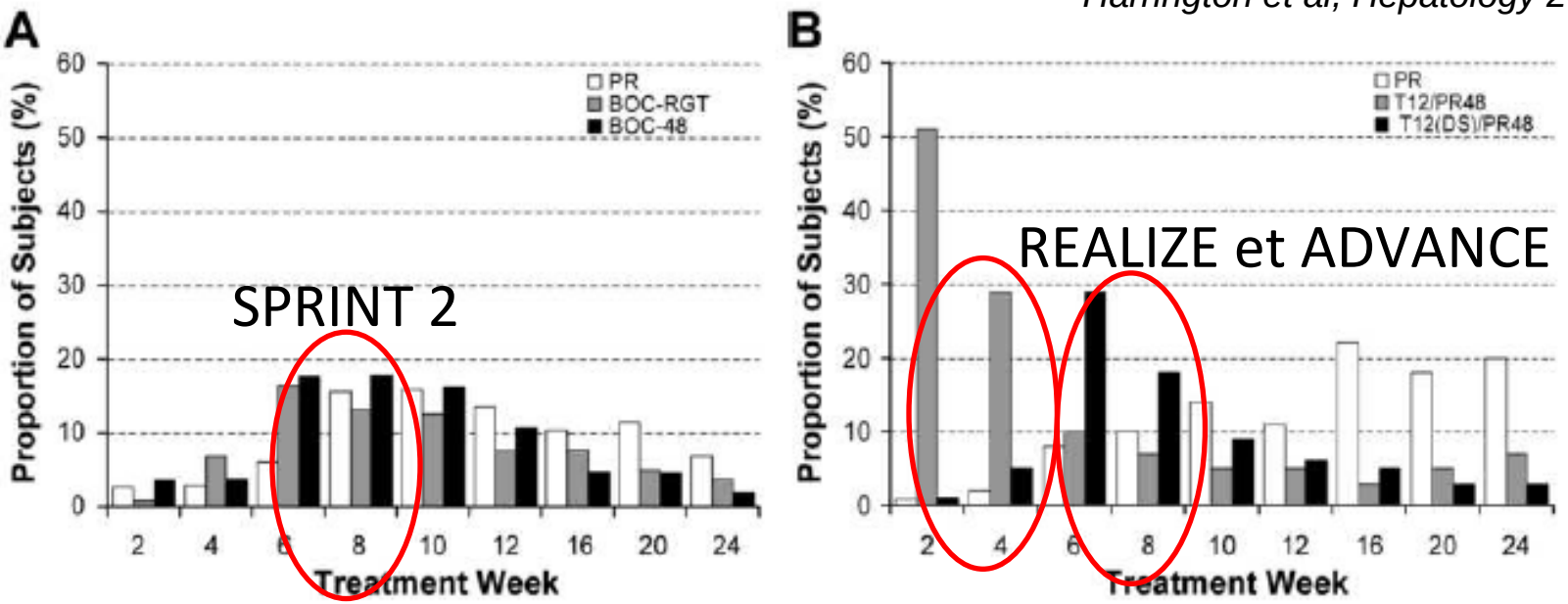


Dans ADVANCE REALIZE et SPRINT2, la SVR était définie comme < LLOQ (détectable ou indétectable à 24 ou12 S post traitement): ***IMPACT sur la SVR?***

% HCV RNA détectable mais non quantifiable sous IP ou BLOQ

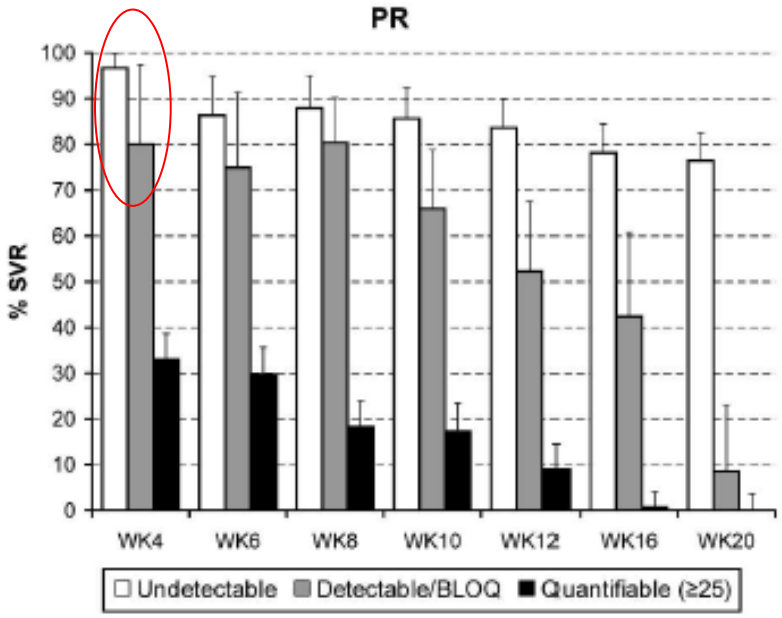
BLOQ below the lower limit of plasma HCV RNA quantification

Harrington et al, Hepatology 2011

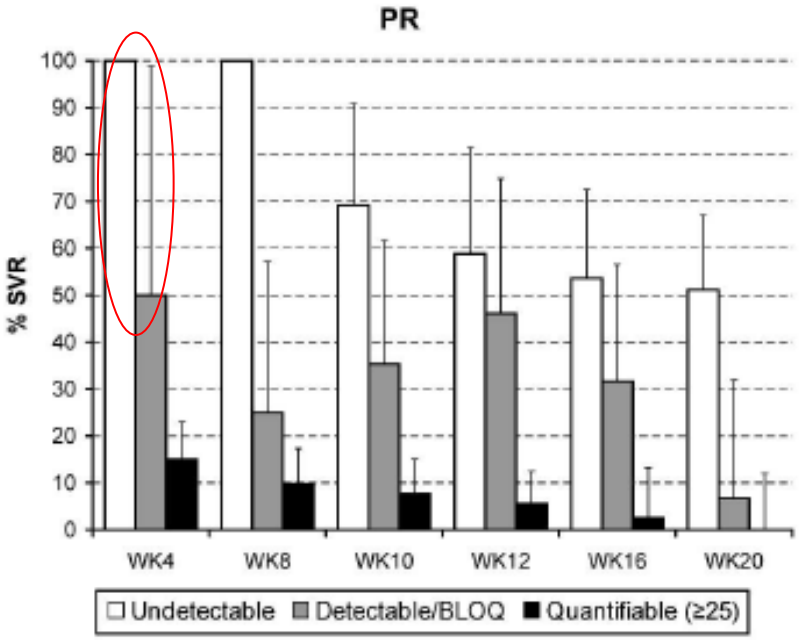


20 à 30% détectable, au moment clé (S4) de la décision, SVR ?

SVR et détectabilité sous IP



SPRINT 2, BOC naif

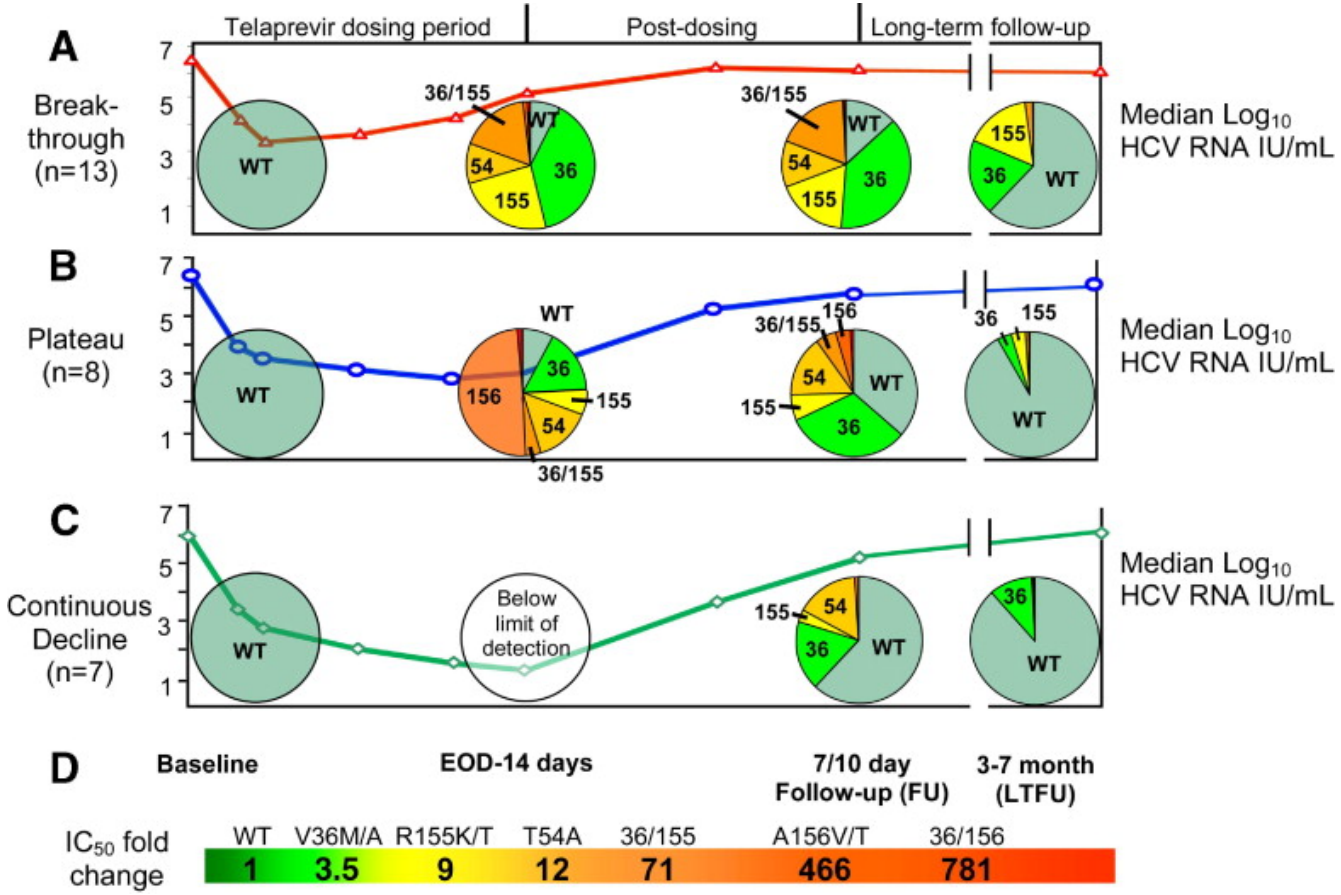


REALIZE, TEL pré traité

Harrington et al, Hepatology 2011

Tous bras confondus, le fait d'avoir eu une PCR VHC détectable/BLLOQ est associé à une diminution du taux de SVR (-20 à 50%):
ECHEC et RESISTANCE?

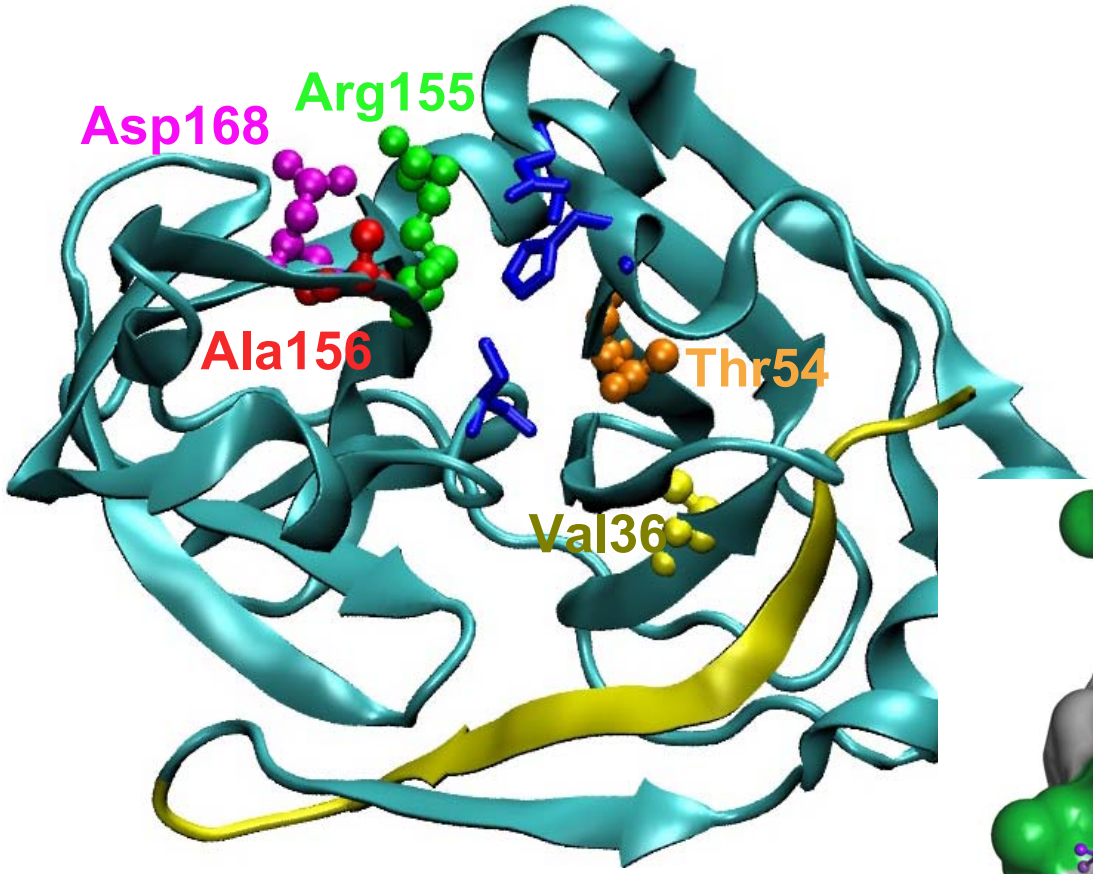
Evolution des mutations au cours de la trithérapie PR+TEL



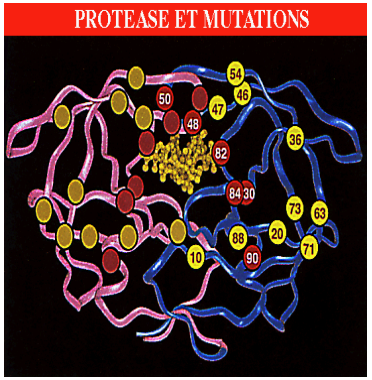
Sarrazin C et al. Gastroenterology 2007

Mutations de résistance aux IP
6 positions majeures dans NS3

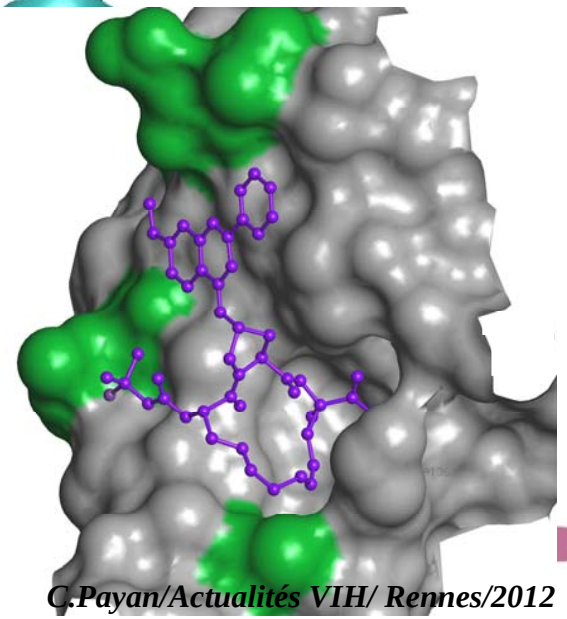
- 36
- 54
- 155
- 156
- 168
- 170



Protéase (Serine) du VHC
NS3 (bleu)-NS4a (jaune)



Protéase (Asp) du VIH



C.Payan/Actualités VIH/ Rennes/2012

Résistances croisées IP anti-VHC

	V36A/M	T54S/A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156T/V	D168A/V/T/H	V170A/T
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 ** (macrocyclic)									
ITMN191/R7227 (macrocyclic)						*	*		
MK-7009 (macrocyclic)									
TMC435350 (macrocyclic)									
BI-201335 (macrocyclic?)									

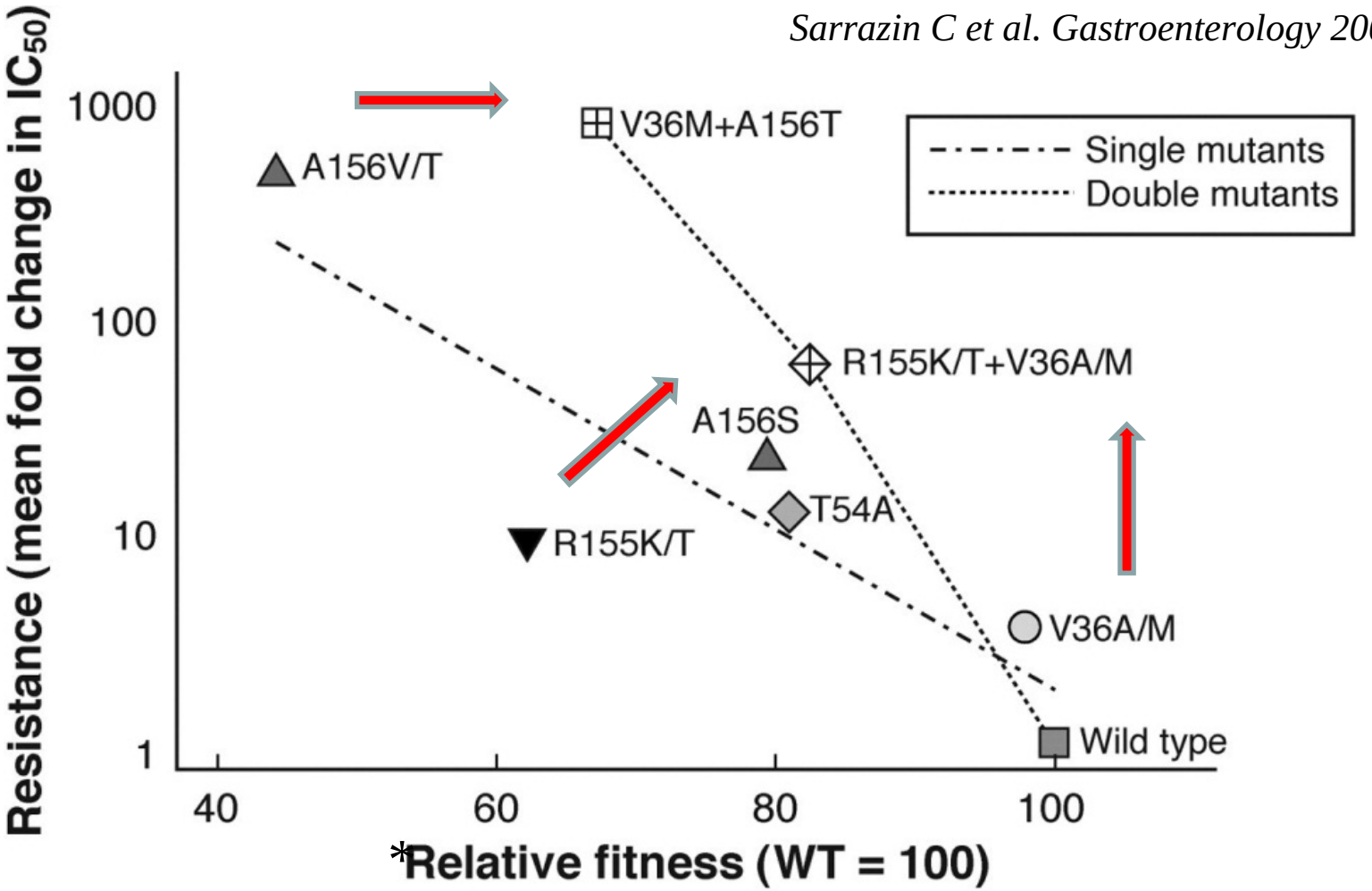
* Mutations associated with resistance in vitro but not described in patients so far

** Mutations associated with resistance in vitro

Mutation R155K/T/Q de classe.

Mutation, résistance et fitness

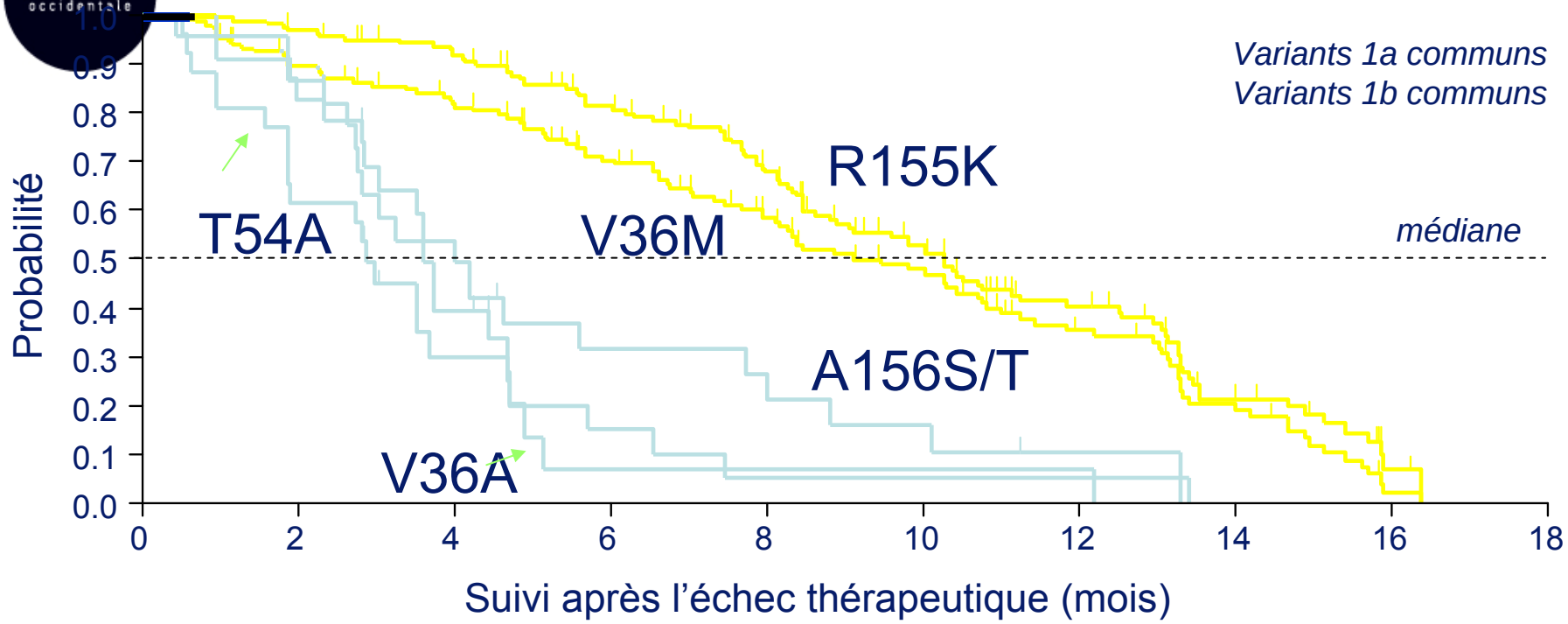
Sarrazin C et al. Gastroenterology 2007



**évaluation sur système réplicon*

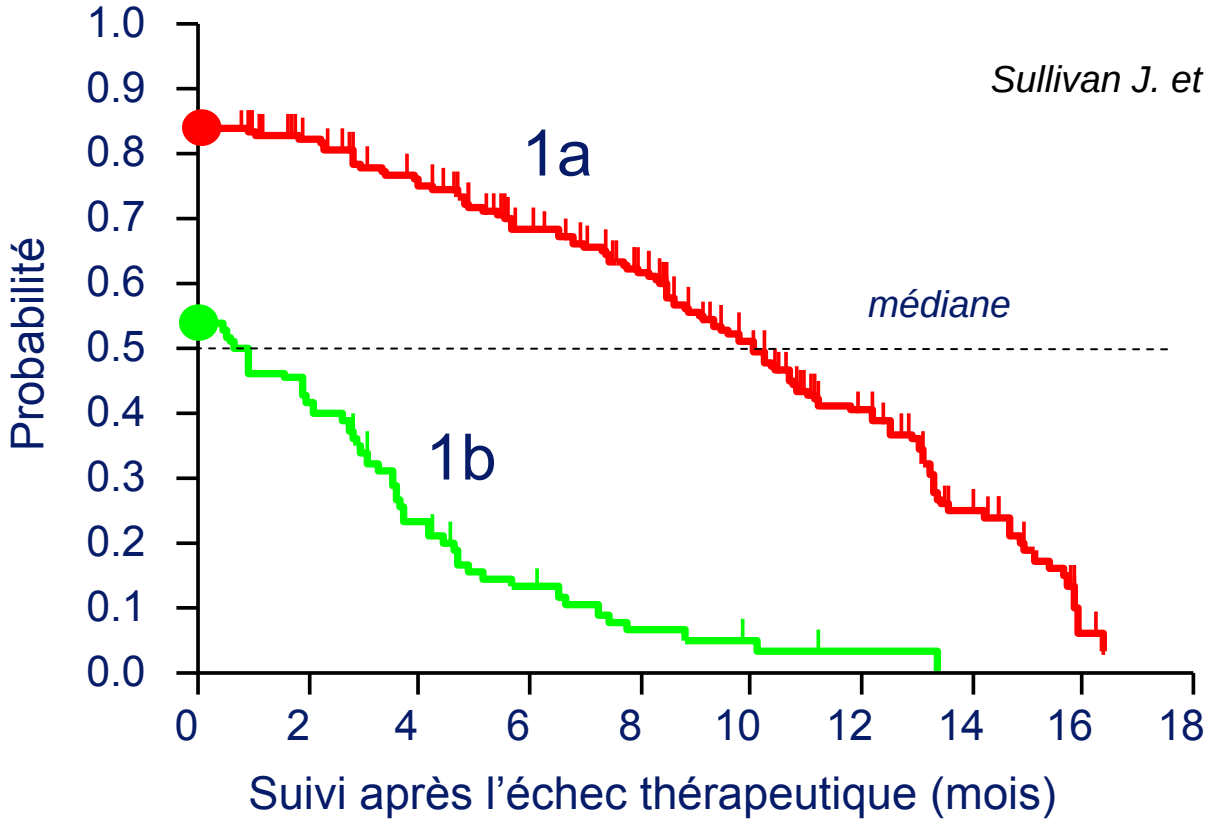
Disparition des mutations de résistance au TVR après l'arrêt.

Sullivan J. et al. EASL 2011.



Disparition des mutations de résistance au TEL après l'arrêt.

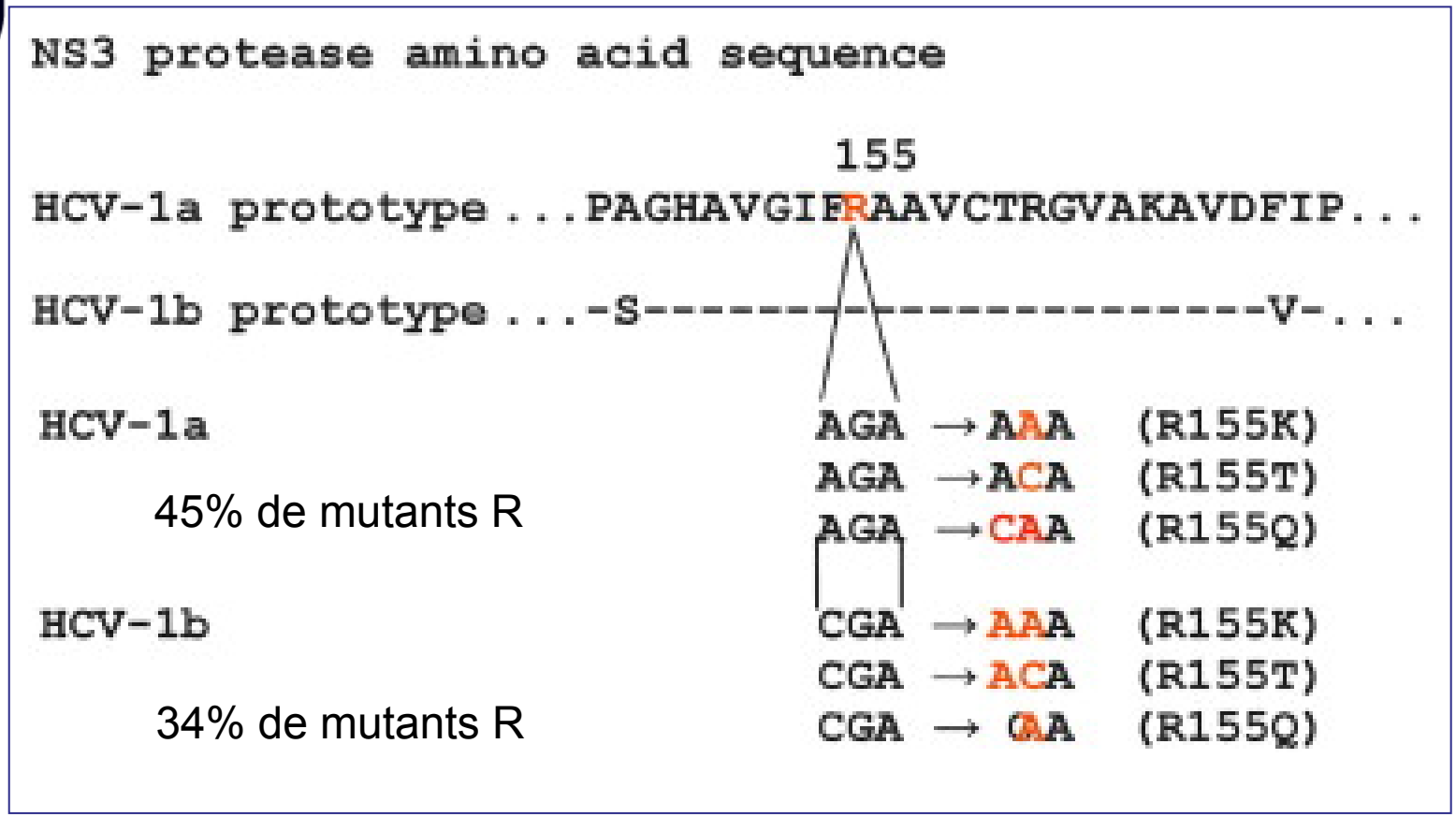
Sullivan J. et al. EASL 2011.



Les GT 1b retrouvent plus rapidement leur souche sauvage d'origine que les GT 1a ce qui sous-tend une capacité réplicative moindre des mutants 1b. AUTRES GENOTYPES ?

Mutant R155K et sous-type 1a et 1b du VHC

Sarrazin C et al. Gastroenterology 2010



Residue	Mutatio	NS3 protease Inhibitors	G1 (61)	G2 (32)	G3 (38	G4 (36	G5 (23)
V36	A,M L,G	TEL, BOC	V36L 3%(2/61) V36I 1.6%(1/61)	100% V36L	100% V36L	100% V36L	100% V36L
Q41	R	BCV, ITM					Q41H 4%(1/23)
F43	S/C	TVR, BCV, H					
T54	A/S	TEL, BOC	T54S 5%(3/61)			T54S 5.5%(2/36	
V55	A/I	BOC	V55I 3%(2/61)				
Q80	K/R	TMC435	Q80K 6.5%(4/61) Q80L 3% Q80R 1.6%(1/61)				
R155	K/T/I/M/G/ L/S/Q	TEL, BOC, H	R155K 1.6%(1/61)				
A156	S/T/V I	TEL, BOC, H					
V158	I	BCV		V158I 9%(3/32) V158X 3%(1/32)			V158I 4%(1/23) V158M 4%(1/23)
D168	A/V/E	ITM			100% D168Q		D168E 43.5%(10/23)
V170	A	TEL, BOC	V170A 62%(38/61) V170V 34%(21/61) V170M 1.6%(1/61) V170T 1.6%(1/61)	V170I 94%(30/32)	V170I 97%(37/38)	V170I 5.5%(2/36)	100% V170I

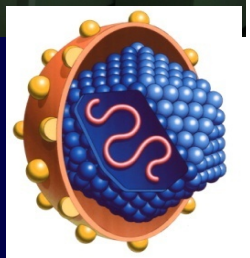
Séquençage direct (seuil 20%)

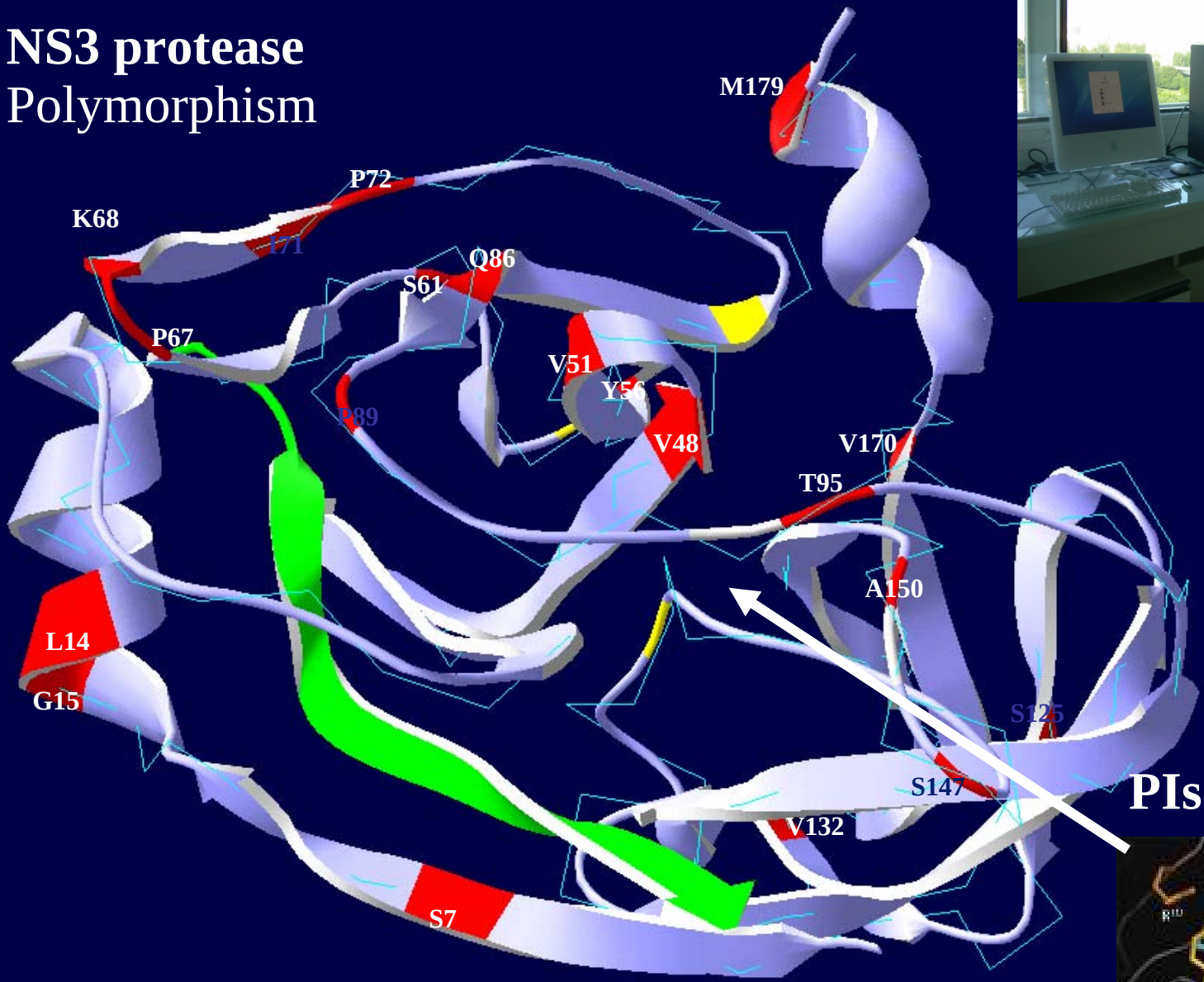
Polymorphisme et faible résistance du HCV G2,3,4,5 au Telaprevir et Boceprevir

Idem chez coinfectés *Trevino et al, Antiviral Ther. 2011* *Trimoulet et al, HIV med 2011*

Vallet et al, Antiviral Ther 2011

NS3 protease
Polymorphism

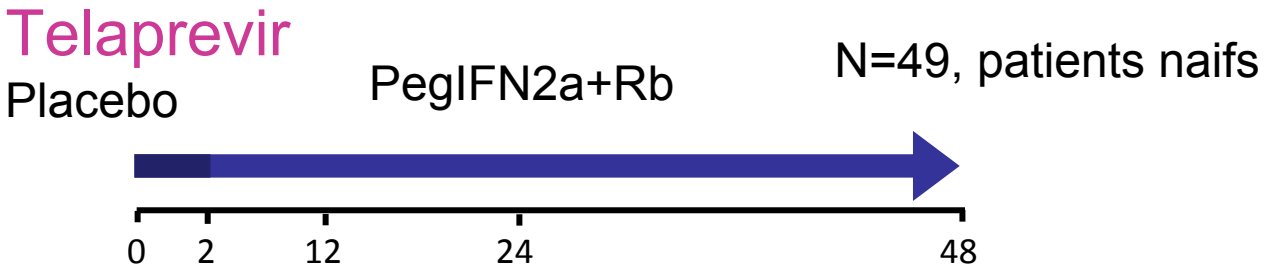




PIs pocket

Vallet et al, Antiviral Ther 2011

Essai traitement HCV Génotypes 2, 3, 4, phase IIa



Génotype 2: SVR Tel seul=56%, Tel+PR=100%, PR=89%

Génotype 3: SVR Tel seul=50%, Tel+PR=67%, PR=44%

Génotype 4: SVR Tel seul=63%, Tel+PR=50%, PR=63%

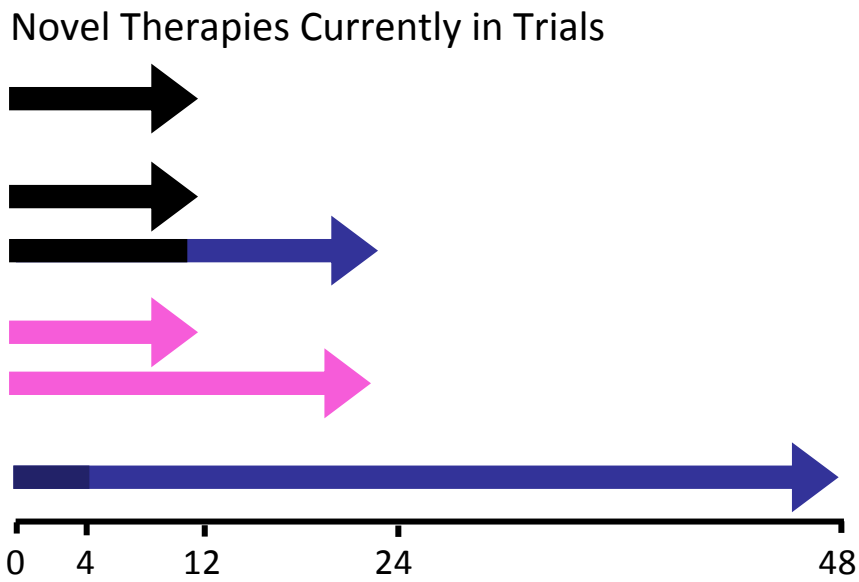
Chez coinfecté VIH-VHC
Géno1a, 3 et 4 majoritaire.

Foster et al, EASL, Vienne 2010
Benhamou et al, AASLD, Boston 2010

Payan et al J. Viral Hep. 2005

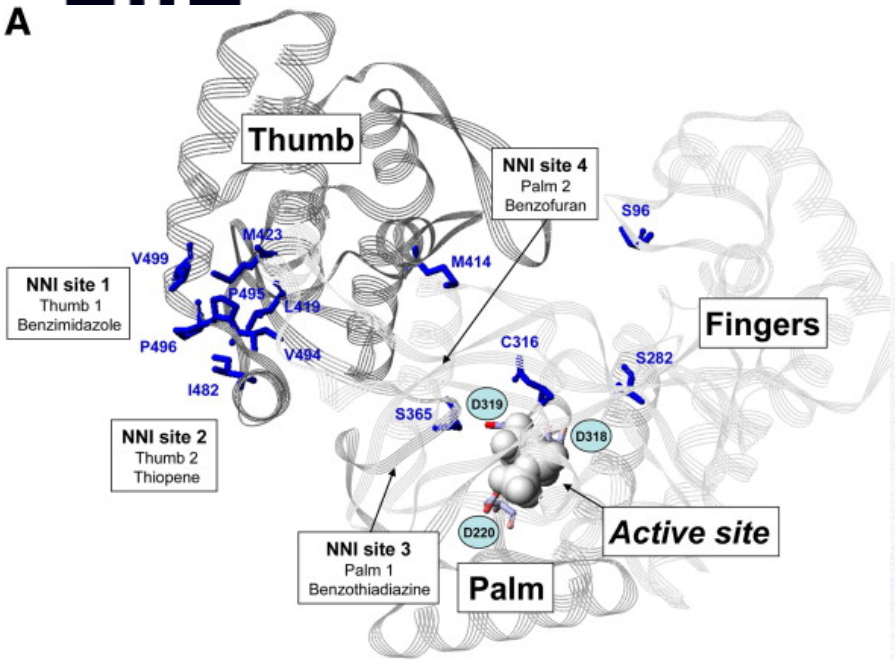
Perspective

- Nouvelles combinaisons thérapeutiques
- Antipolymérases, antiprotéases et PR.
- Apport des anti-NS5a?
- Contribution de la ribavirine?
- Fin de l' interféron?
- Durée plus courte?



Antipolymérases et autres DAAs anti-VHC

A



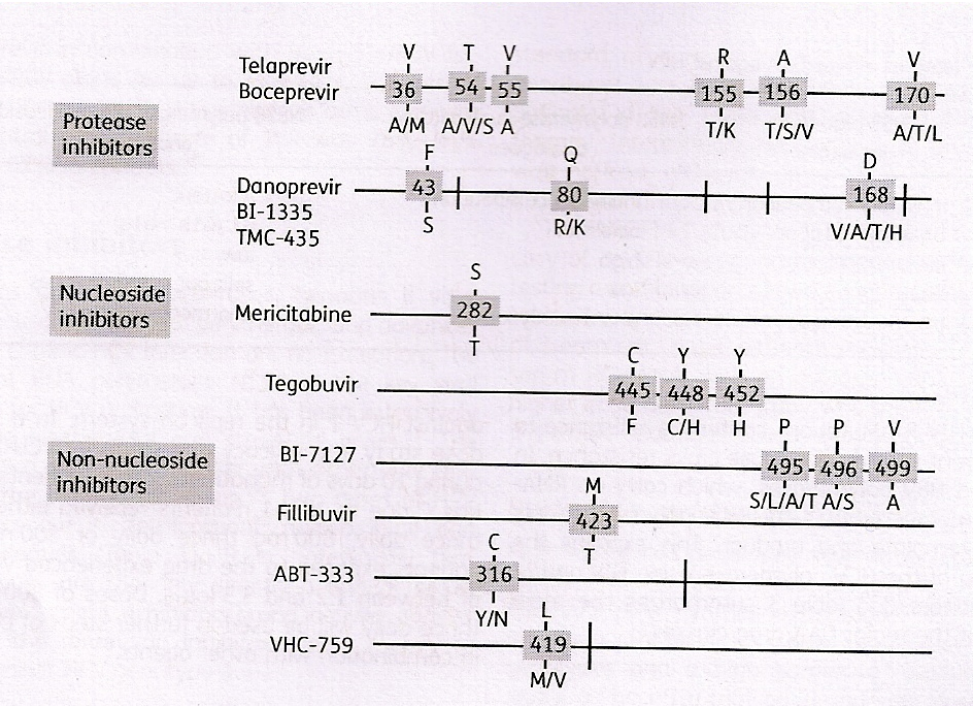
Sarrazin C et al. Gastroenterology 2010

B

	S96T	S282T	C316Y /N	S365T/ A	M414T /L	L419M /V	M423T /I/V	Y448C /H	I482L/ V/T	V494I/ A	P495S/L/ A/T	P496A /S	V499A	G554D	D559G
NM283 ** (nucleoside)															
R7128 ** (nucleoside)															
R1626 ** (nucleoside)															
BILB1941 ** (NNI-site 1)															
BI207127 ** (NNI-site 1)															
GS9190 ** (NNI-site 1)															
Filibuvir * (NNI-site 2)															
VCH-759 * (NNI-site 2)															
VCH-916 * (NNI-site 2)															
ANA598 ** (NNI-site 3)															
HCV796 * (NNI-site 4)															
ABT-333 * (NNI-site 4)															

* Mutations associated with resistance in patients
** Mutations associated with resistance in vitro

Soriano V. et al. JAC 2011



Résistance croisée et profils différents selon la classe thérapeutique: combinaison? Avec ou sans IFN?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

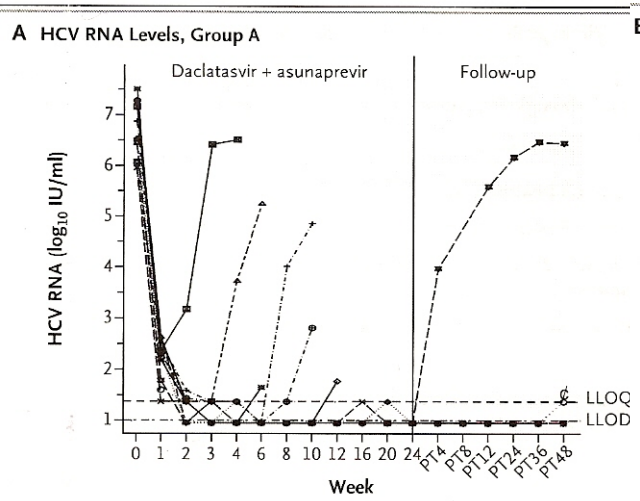
19 Jan 2012

ORIGINAL ARTICLE

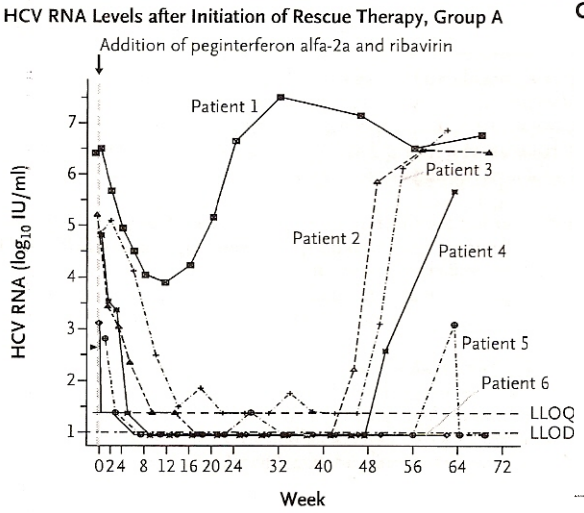
Preliminary Study of Two Antiviral Agents for Hepatitis C Genotype 1

Anna S. Lok, M.D., David F. Gardiner, M.D., Eric Lawitz, M.D., Claudia Martorell, M.D., Gregory T. Everson, M.D., Reem Ghalib, M.D., Robert Reindollar, M.D., Vinod Rustgi, M.D., Fiona McPhee, Ph.D., Megan Wind-Rotolo, Ph.D., Anna Persson, Ph.D., Kurt Zhu, Ph.D., Dessislava I. Dimitrova, M.D., Timothy Eley, Ph.D., Tong Guo, Ph.D., Dennis M. Grasela, Pharm.D., Ph.D., and Claudio Pasquinelli, M.D., Ph.D.

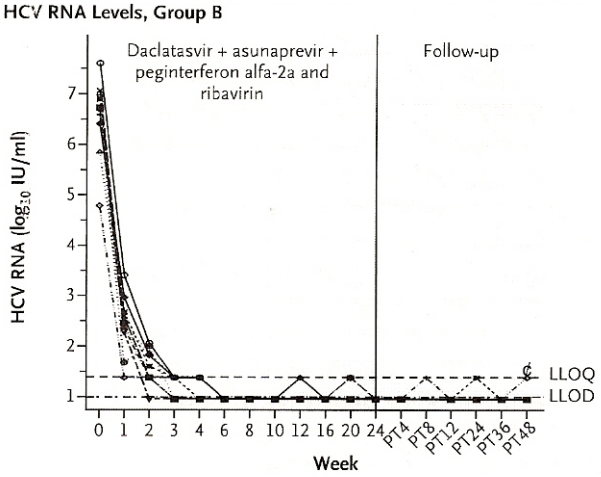
Patients en échec PR (n=21)



Daclastavir (anti-NS5a)
+ Asunapravir (anti-NS3)
Pendant S24
7 échecs sur 11 traités (9 G1a)
Tous G1a mutants :
NS5a Q30R, L31M/V, Y93C/N
NS3 R155K et D168A/E/T/V/Y



Echec Dac+Asu
Repris +PR
Rechute++



Dac+Asu+PR
Pendant S24
SVR=100% (n=10 dt 9 G1a)

Besoin de PR? Attention au G1a.

Conclusions

- L'efficacité du traitement avec IP chez le coinfecté est comparable à celui du monoinfecté, éviter les associations des IP VHC et VIH.
- Attention au VHC détectable, risque de résistance et de rechute.
- L'arrêt du traitement permet le plus souvent aux variants sensibles de redevenir prédominants après de longs mois, restaurant ainsi l'état pré-thérapeutique.
- L'échec thérapeutique et la sélection de variants viraux résistants ne sont pas associés à une aggravation de la maladie hépatique; ces variants restent sensibles au traitement PR.
- Surveillance de la résistance: protocole ANRS GénoR VHC.
- Nouvelles combinaisons et fin de l'interféron ?

Actualités Virologiques – Coinfection VHC-VIH et nouveaux traitements

FIN

Bienvenue au Tonnerre de BREST 2012

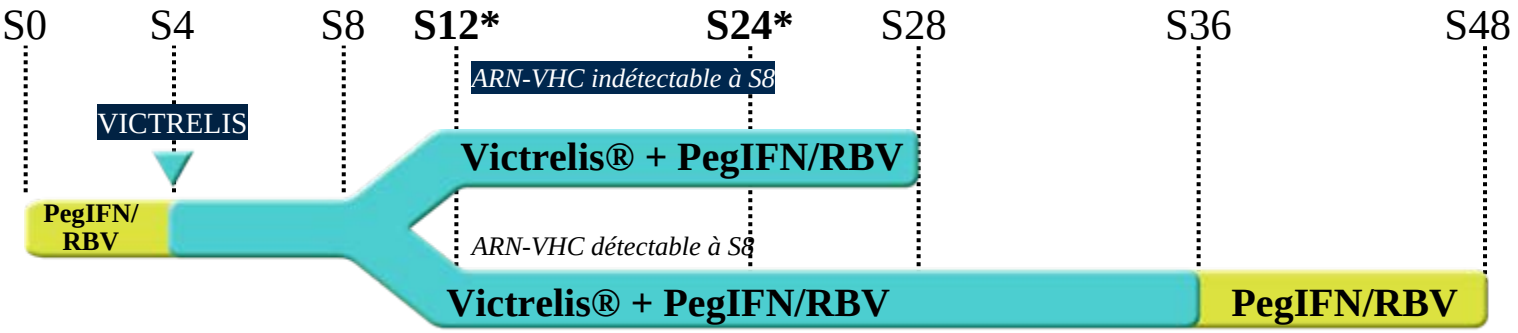
L'Université est une chance

université de bretagne occidentale

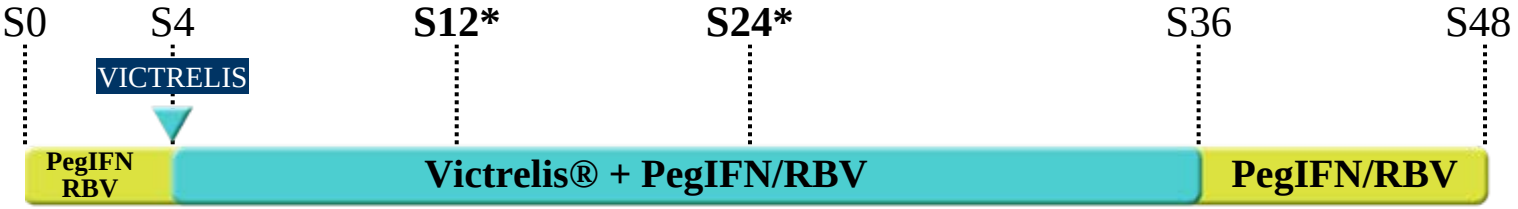
Victrelis® (bocéprévir) 13 juillet 2011 : Schémas thérapeutiques de l'AMM chez les patients VHC G1

MERCK

Patient naïf
tout stade de fibrose (sauf F4)

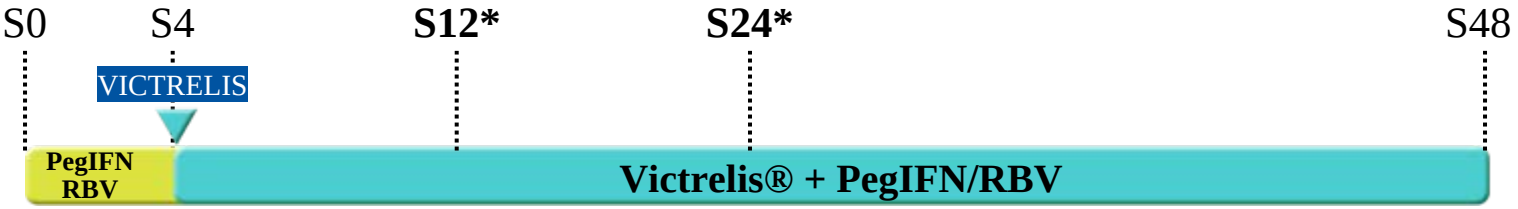


Patient en échec à un précédent traitement (sauf répondeur nul et F4)



Patient F4

Répondeur nul à un précédent traitement



*** 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

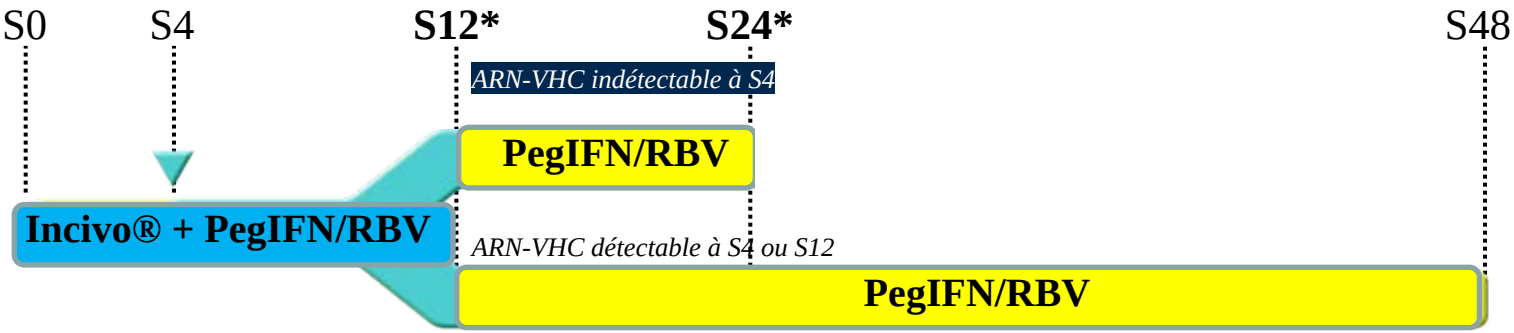
†Ribavirine 800-1400 mg/j

Victrelis® mentions légales complètes Juillet 2011
http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

L'Université est une chance

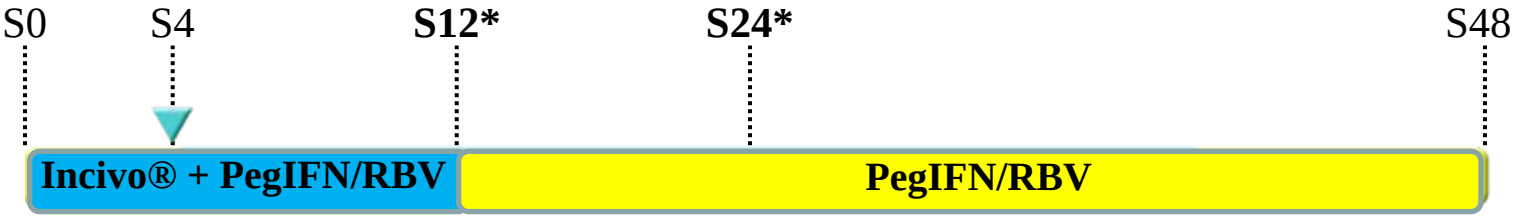
Incivo® (télaprévir) 19 septembre 2011 : Schémas thérapeutiques de l'AMM chez les patients VHC G1

Patient naïf et RR
tout stade de fibrose (sauf F4)



Patient F4

Répondeur partiel ou nul
à un précédent traitement



*** Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**
Si ARN-VHC ≥ 1000 UI/ml à S4 ou S12

†Ribavirine 800-1400 mg/j

Incivo® mentions légales complètes Sept 2011

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

L'Université est une chance