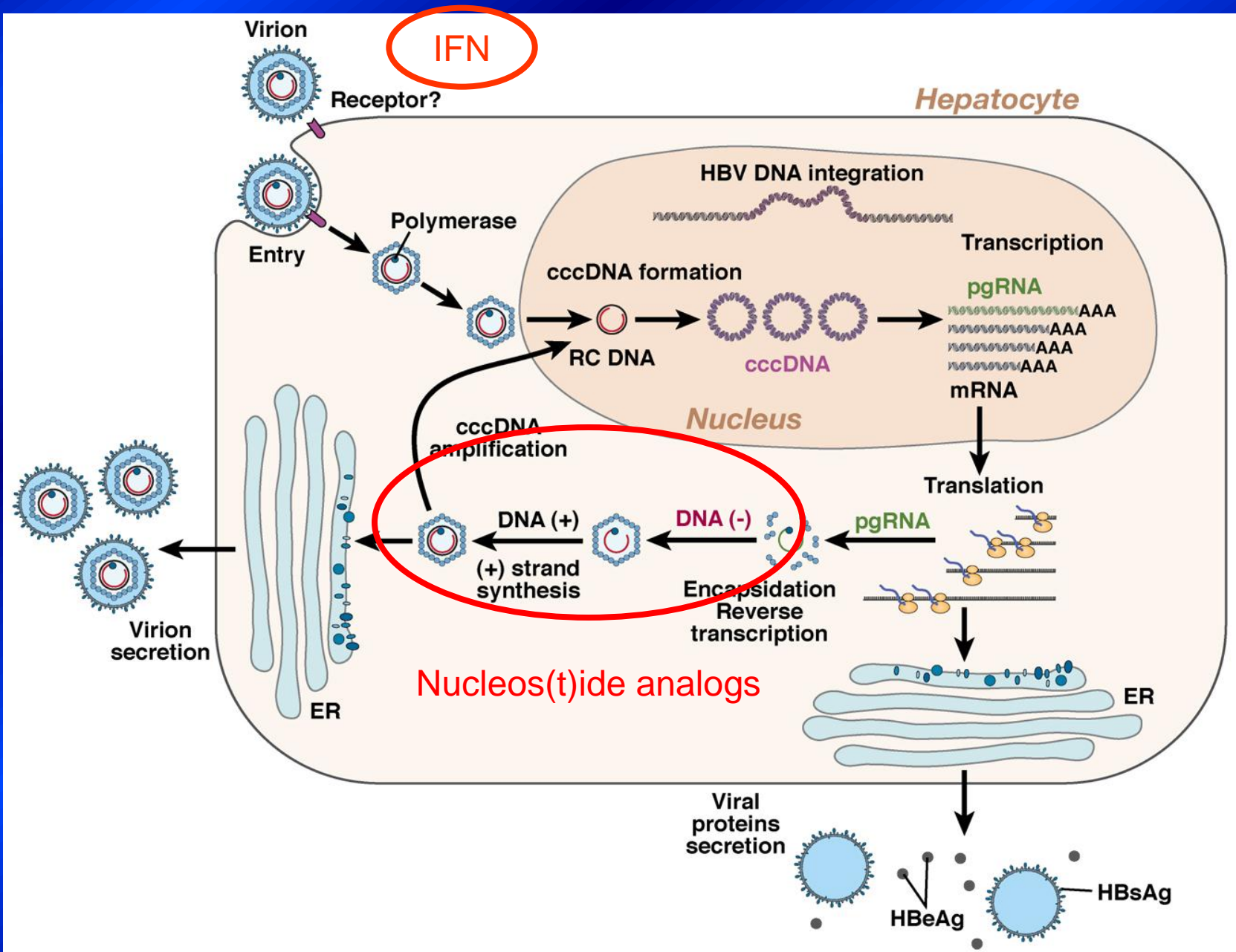


Comment traiter une infection  
chronique à VHB ?  
Symposium Bristol Myers Squibb  
14 décembre 2011

Pr N.DEBZI  
[nabildebzi@yahoo.fr](mailto:nabildebzi@yahoo.fr)

# Objectifs du traitement

- **Ag HBe +**
    - ADN VHB –
    - Séroconversion HBe
    - Normalisation ALAT
    - Séroconversion HBs
  - **Ag HBe –**
    - ADN VHB –
    - Normalisation ALAT
    - Séroconversion HBs
- 
- Diminution de l'ADN super enroulé
  - Diminution des complications de la cirrhose ( HTP ou CHC )
  - Amélioration de la survie



# TRAITEMENT ACTUEL DE L'HEPATITE CHRONIQUE B

---

- Interféron pégylé
  - Entécavir
  - Tenofovir
-

# TRAITEMENT ACTUEL DE L'HEPATITE CHRONIQUE B

---

- Interféron pégylé
  - Entécavir
  - Tenofovir
-

# COMMENT TRAITER

## Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

IFN PEG  
ADN VHB < 7 log  
ALAT > 3N

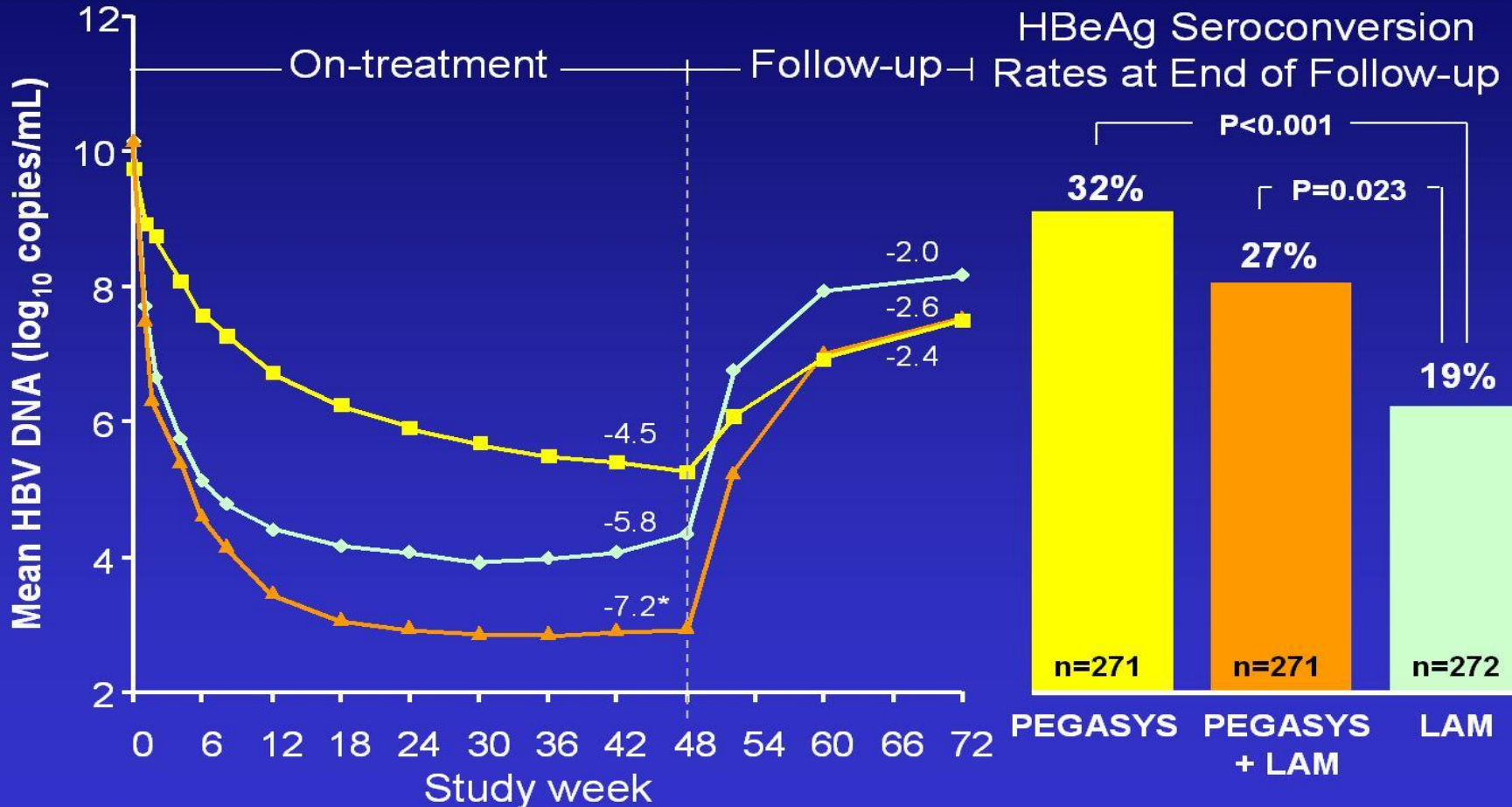
IFN PEG

DANS L'HEPATITE CHRONIQUE

AgHBe +

# IFN pégylé alpha2a: patients AgHBe +

## HBV DNA Levels Over Time plus HBeAg Seroconversion at End of Follow-up

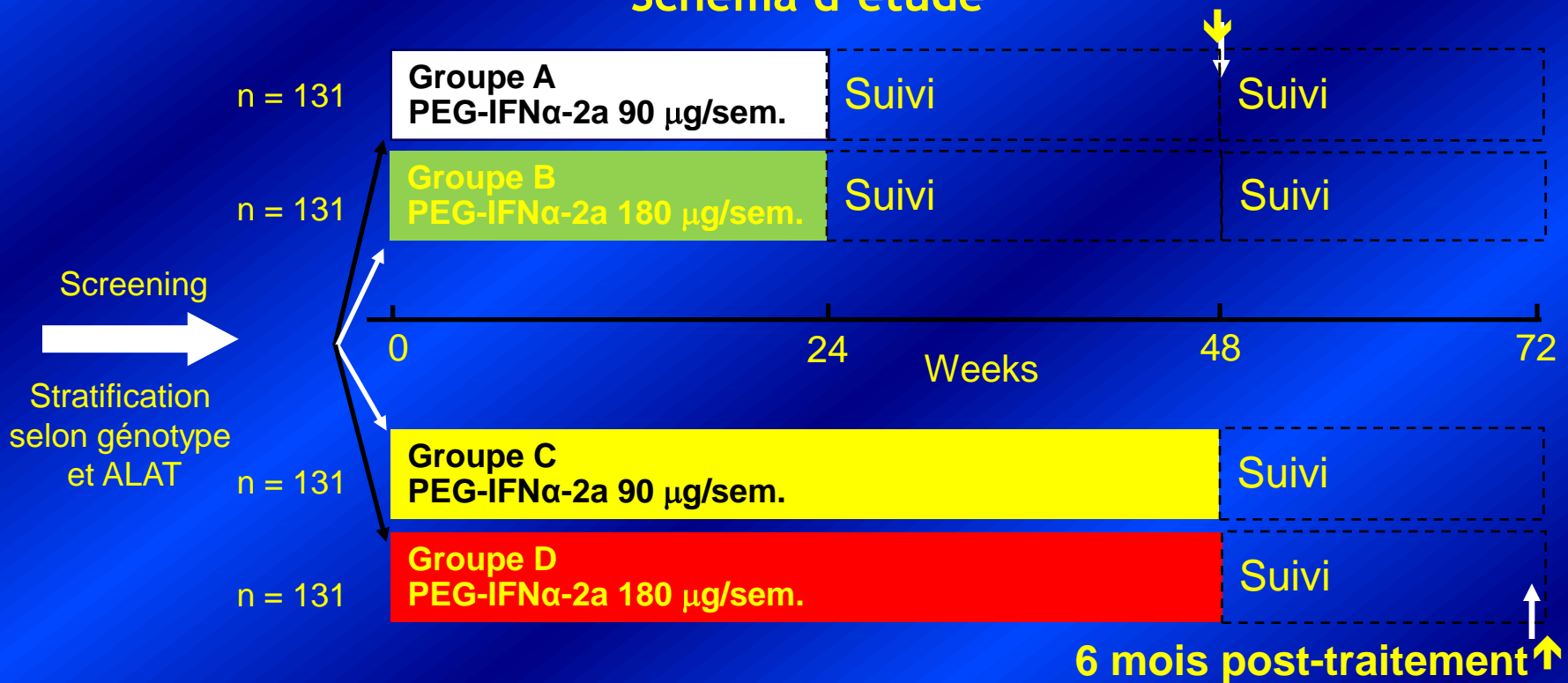


\*all numbers shown are  $\log_{10}$  reduction from baseline

# Etude NEPTUNE : la dose de 180 $\mu\text{g}/\text{sem.}$ pour une durée de 48 semaines est confirmée (1)

- Etude multicentrique, internationale, randomisée
- 524 patients, AgBHe+,  $\approx 70\%$  hommes, 84-88 % asiatiques, âge moyen :  $\approx 32-34$  ans, génotype : A = 2-6 %; B = 34-35 %; C = 49-54 % ; D = 4-8 %

## Schéma d'étude

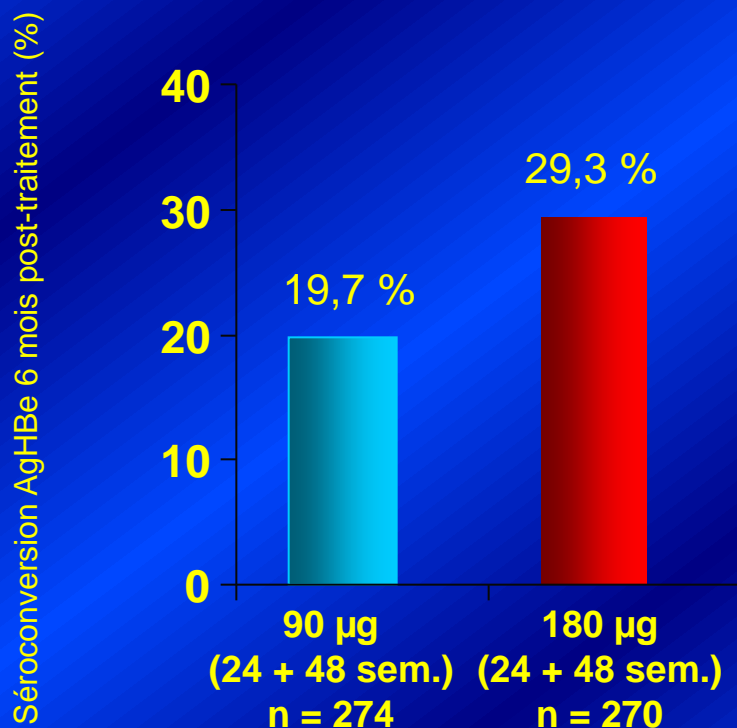


- Evaluation de la séroconversion AgHBe 6 mois après arrêt du traitement

# Etude NEPTUNE : la dose de 180 $\mu\text{g}/\text{sem.}$ pour une durée de 48 semaines est confirmée (2)

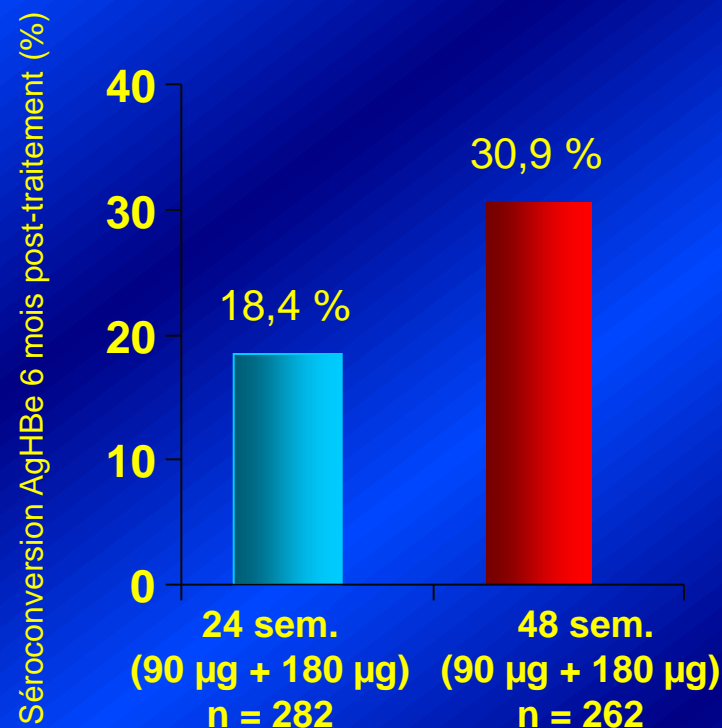
90  $\mu\text{g}/\text{sem.}$  est inférieur à 180  $\mu\text{g}/\text{sem.}$   
24 sem. est inférieur à 48 sem.

180  $\mu\text{g}/\text{sem.}$  versus 90  $\mu\text{g}/\text{sem.}$



OR (IC95%) : 1,79 (1,18 ; 2,72); p = 0,410

48 sem. versus 24 sem.



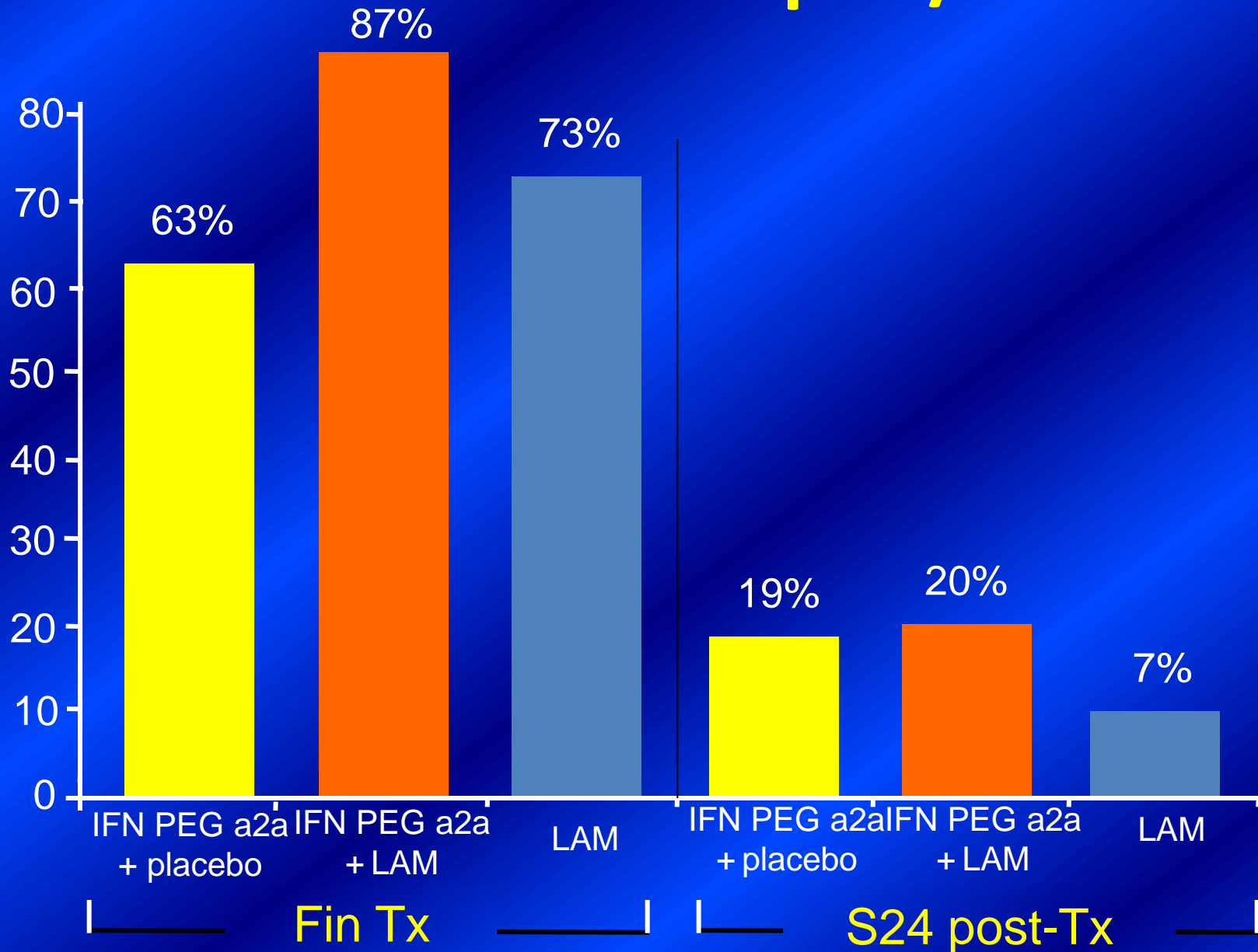
OR (IC95%) : 2,17 (1,43 ; 3,31): p = 0,749

IFN PEG

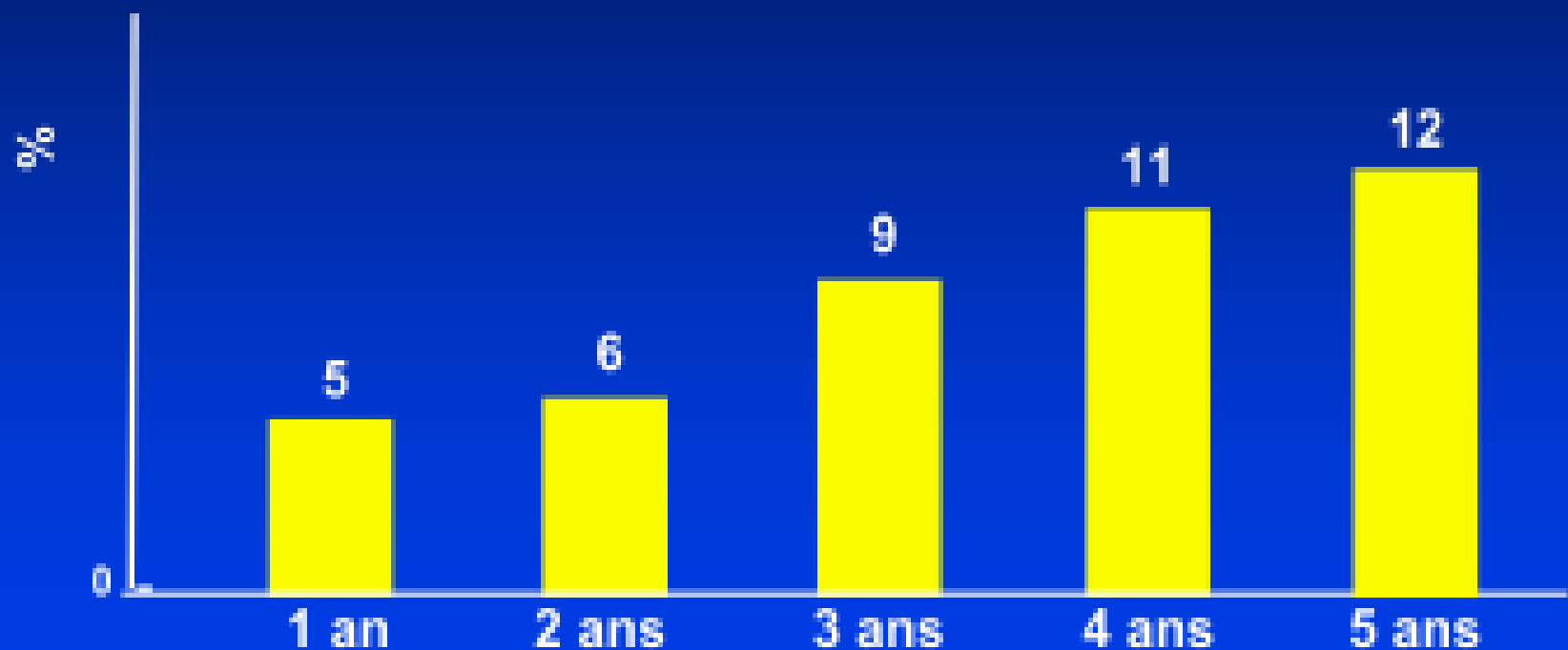
DANS L'HEPATITE CHRONIQUE

AgHBe -

# HBV DNA < 400 copies/mL



# AgHBs NÉGATIF



Marcellin et al. Gastroenterology 2009

Marcellin et al. APASL 2009

# COMMENT TRAITER

## Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

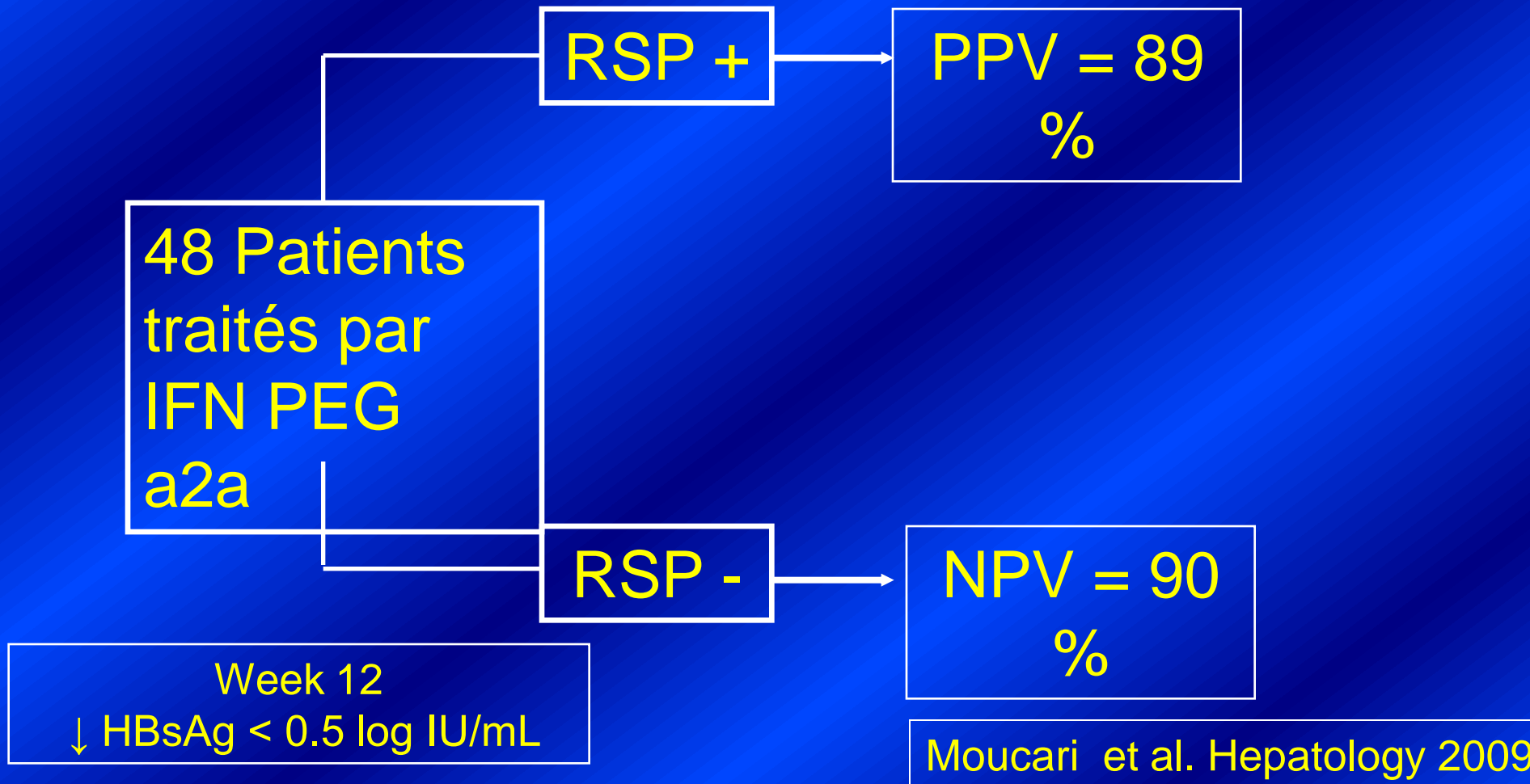
IFN PEG  
ADN VHB > 7 log  
ALAT > 3N

↙ ADN < 1 log à S12  
AgHBs S 12/24 ?

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B.  
J Hepatol 2009 in press

# AgHBs: “Stopping Rule”

Réponse Sérologique Précoce = 0,5 log à S12



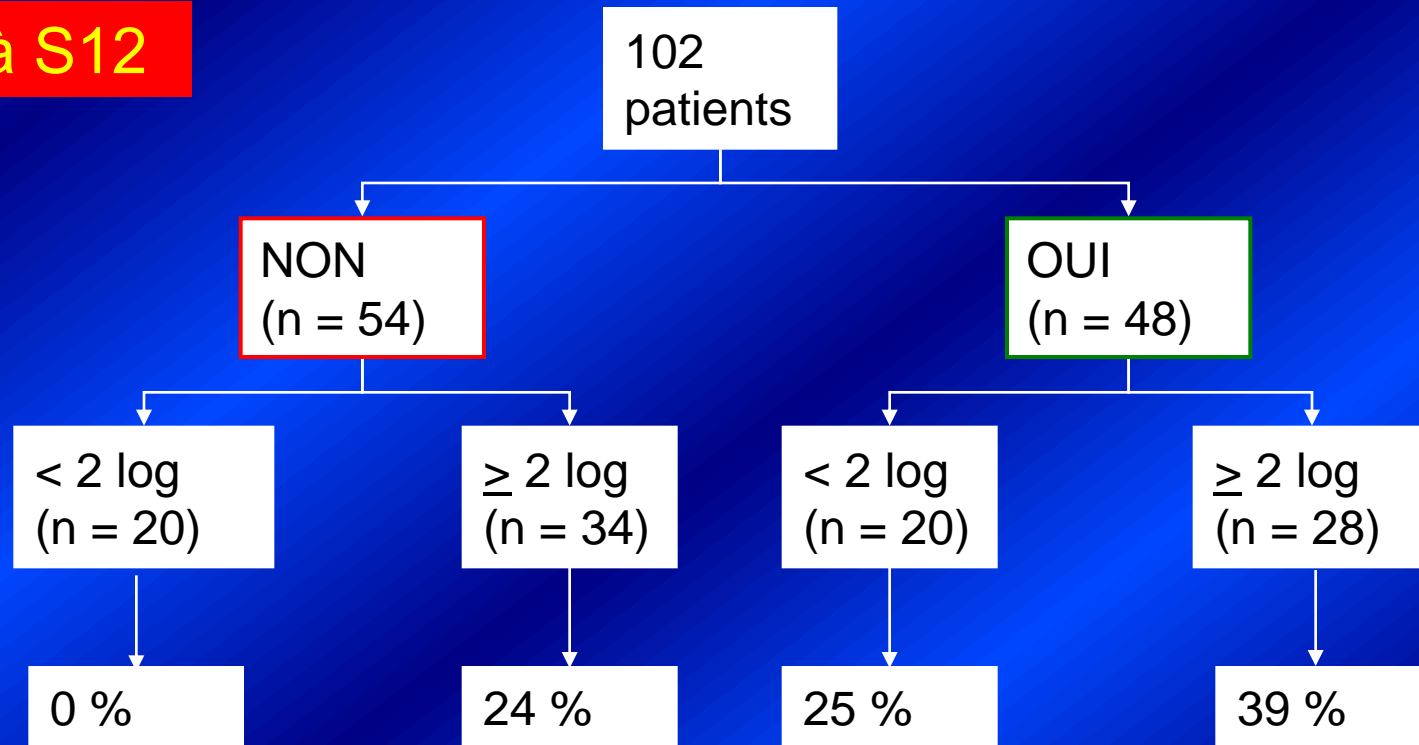
# L'évolution de l'AgHBs et de l'ADN du VHB permet de prédire l'absence de réponse sous PEG-IFN

## Règle d'arrêt à S12

↘ Titre Ag HBs

↘ ADN VHB

Probabilité de réponse soutenue



➔ Le traitement par PEG-IFN peut être arrêté en l'absence de diminution du titre de l'AgHBs et de la charge virale à S12

# Clinical Utility of Hepatitis B Surface Antigen Quantitation in Patients With Chronic Hepatitis B: A Review

Yun-Fan Liaw

2126 LIAW

HEPATOLOGY, June 2011

**Table 4. On-Treatment Prediction of Responses to PEG-IFN Therapy**

Week 12 HBsAg Decline	Patients (n)	Sustained Response		HBsAg Seroclearance		Reference
		PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)	
HBsAg-positive						
Any decline	202	25	97	15†	100†	26
<1500 IU/mL	92	46	86	Not available	Not available	35
<1500 IU/mL	58	33	91	Not available	Not available	36
<1500 IU/mL	399	57	72	Not available	Not available	37
HBsAg-negative						
≥10% decline	120	47	84	23‡	93‡	33
>0.5 log <sub>10</sub> IU/mL	48	89	90	Not available	Not available	38
Any decline*	107	Not available	100	Not available	Not available	39

\*A positive 2 log<sub>10</sub> decline in the HBV DNA level.

†Three years after therapy.

‡Five years after therapy.

# COMMENT TRAITER

## Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

IFN PEG  
ADN VHB > 7 log  
ALAT > 3N

ANALOGUE  
Entecavir ou Tenofovir

↘ < 1 log à S12  
AgHBs S 12/24?

EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B.  
J Hepatol 2009 in press

# COMMENT TRAITER

## Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

IFN PEG

ADN VHB > 7 log

ALAT > 3N

ANALOGUE

Entecavir ou Tenofovir

# TRAITEMENT ACTUEL DE L'HEPATITE CHRONIQUE B

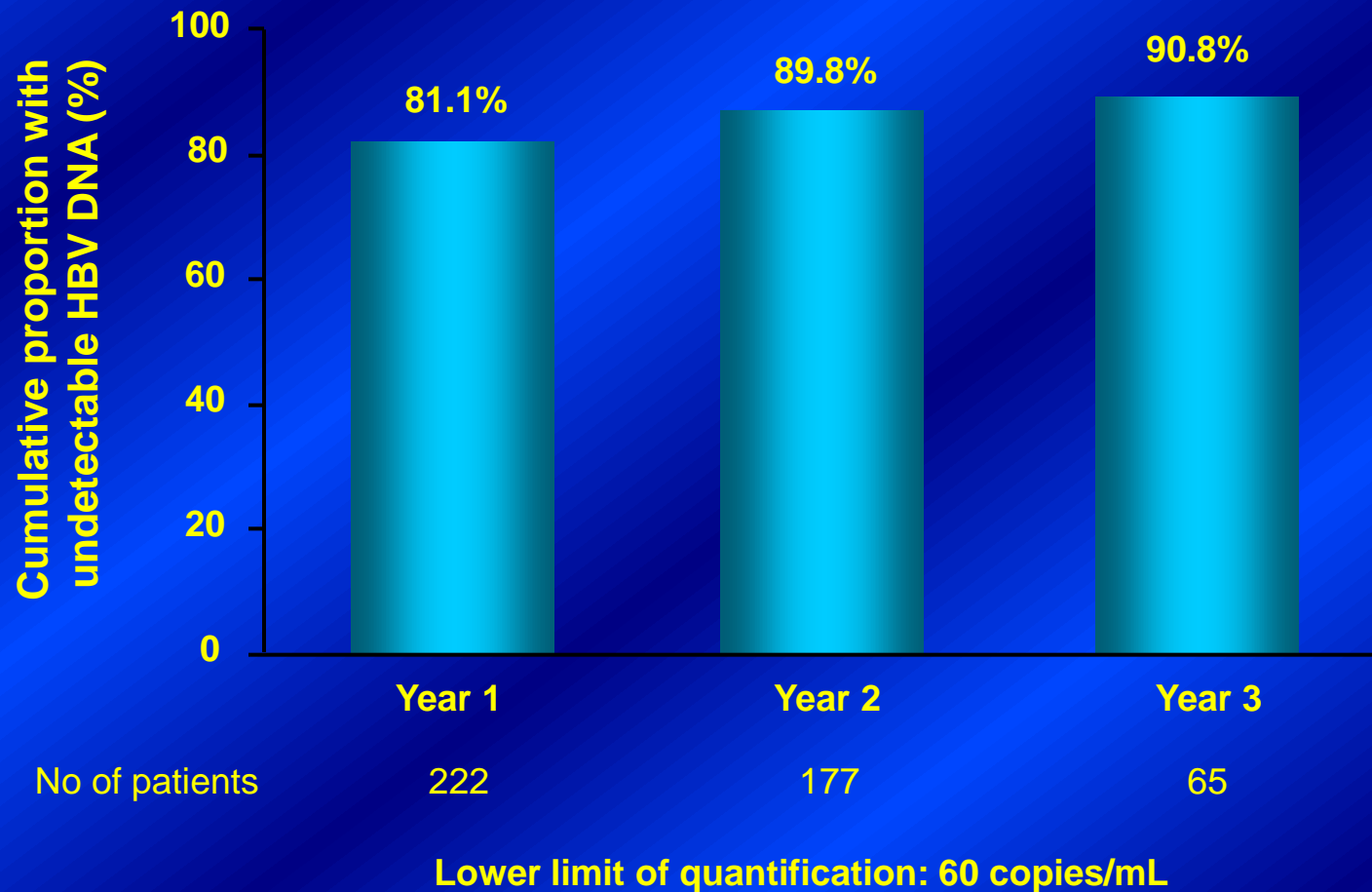
---

- Interféron pégylé
- Entécavir
- Tenofovir

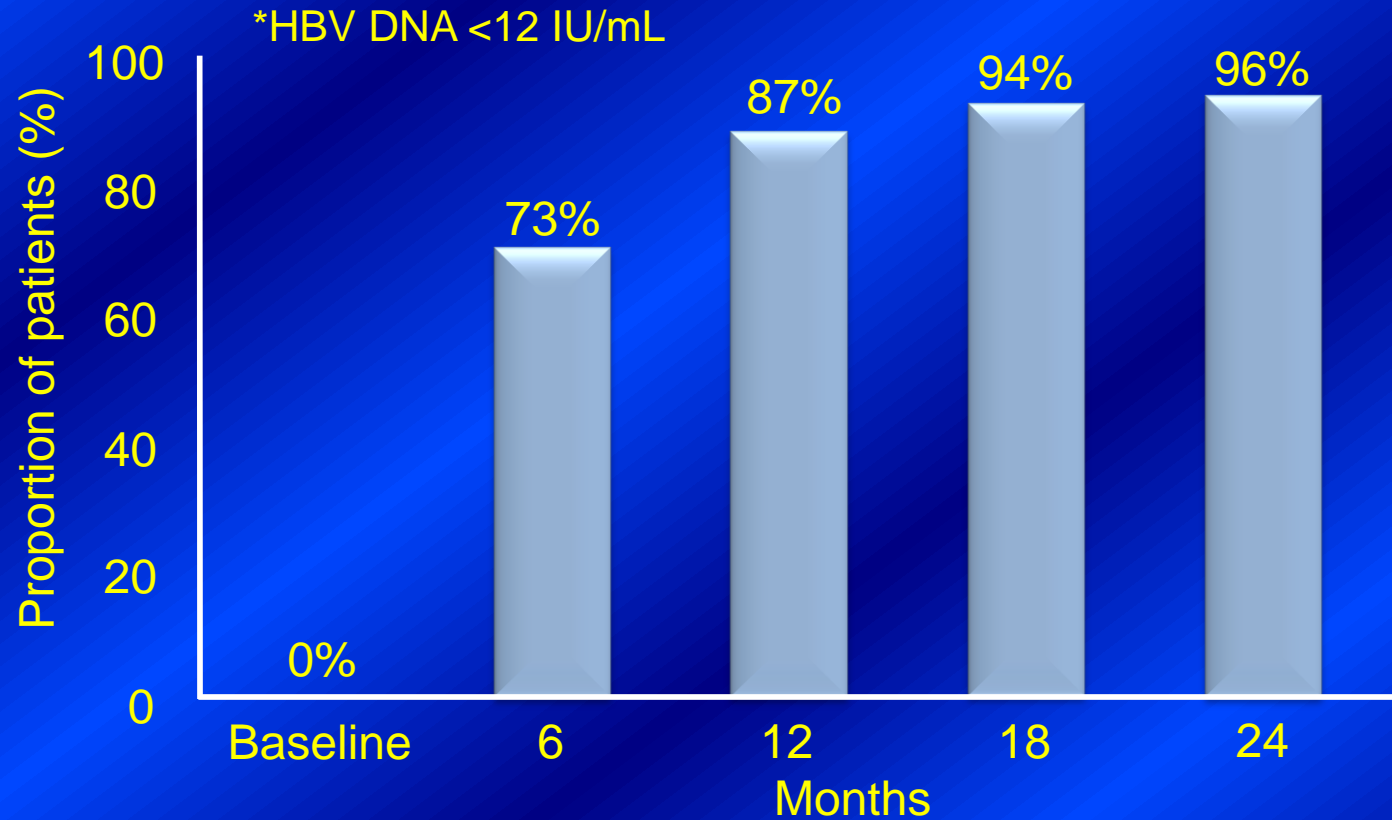
# Etudes entecavir dans la « vraie vie »

	Italie	Hong Kong	Virgil
Malades	376	223	159
Age	58	47	42
ADN VHB	6,0	7,1	6,2
Ag HBe(-)	84%	60%	64%
Cirrhose	47%	-	28%

# Etude Hong Kong : résultats à 3 ans

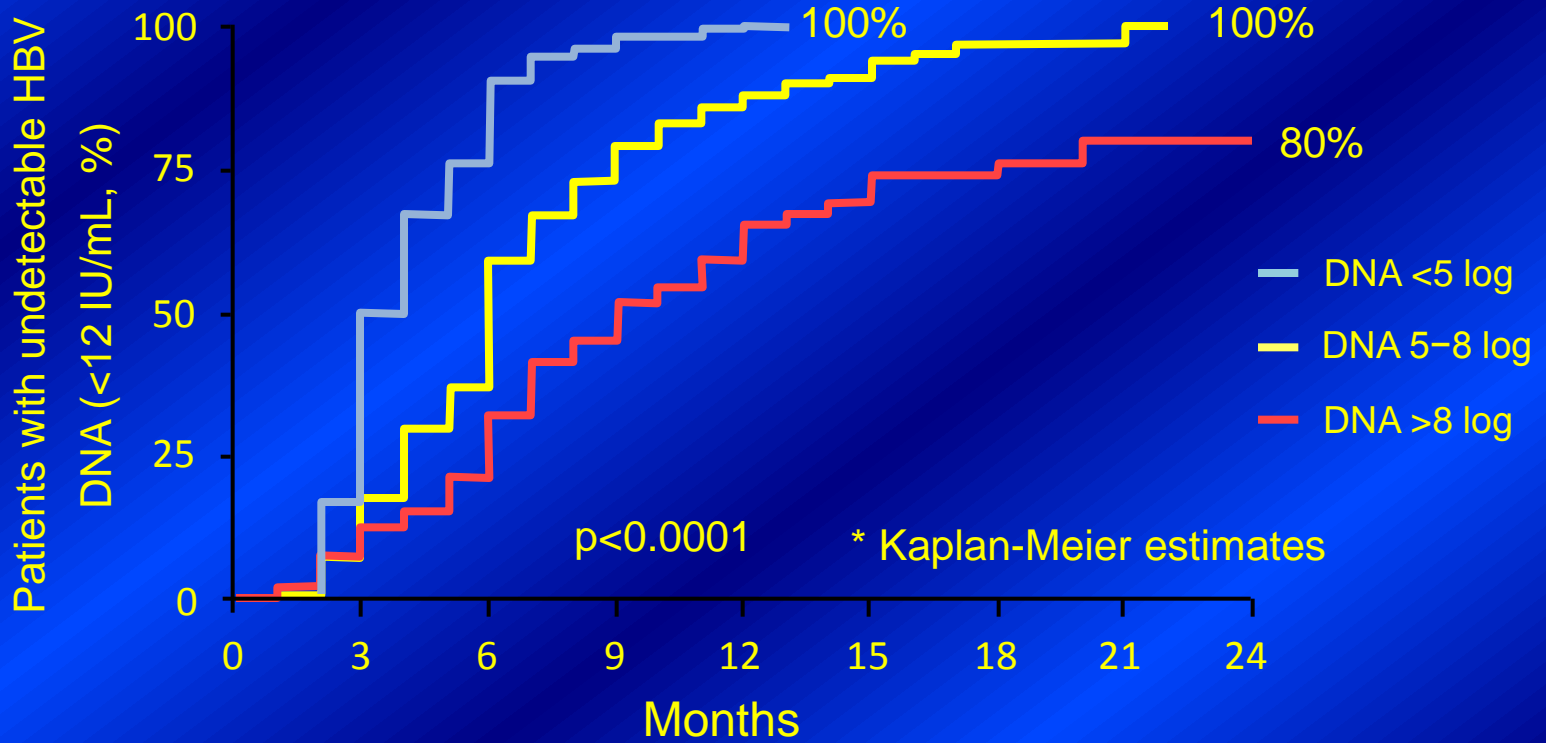


# Etude Italienne : résultats à 2 ans



Patients on follow-up    376            359            335            246            120

# Résultats selon charge virale initiale

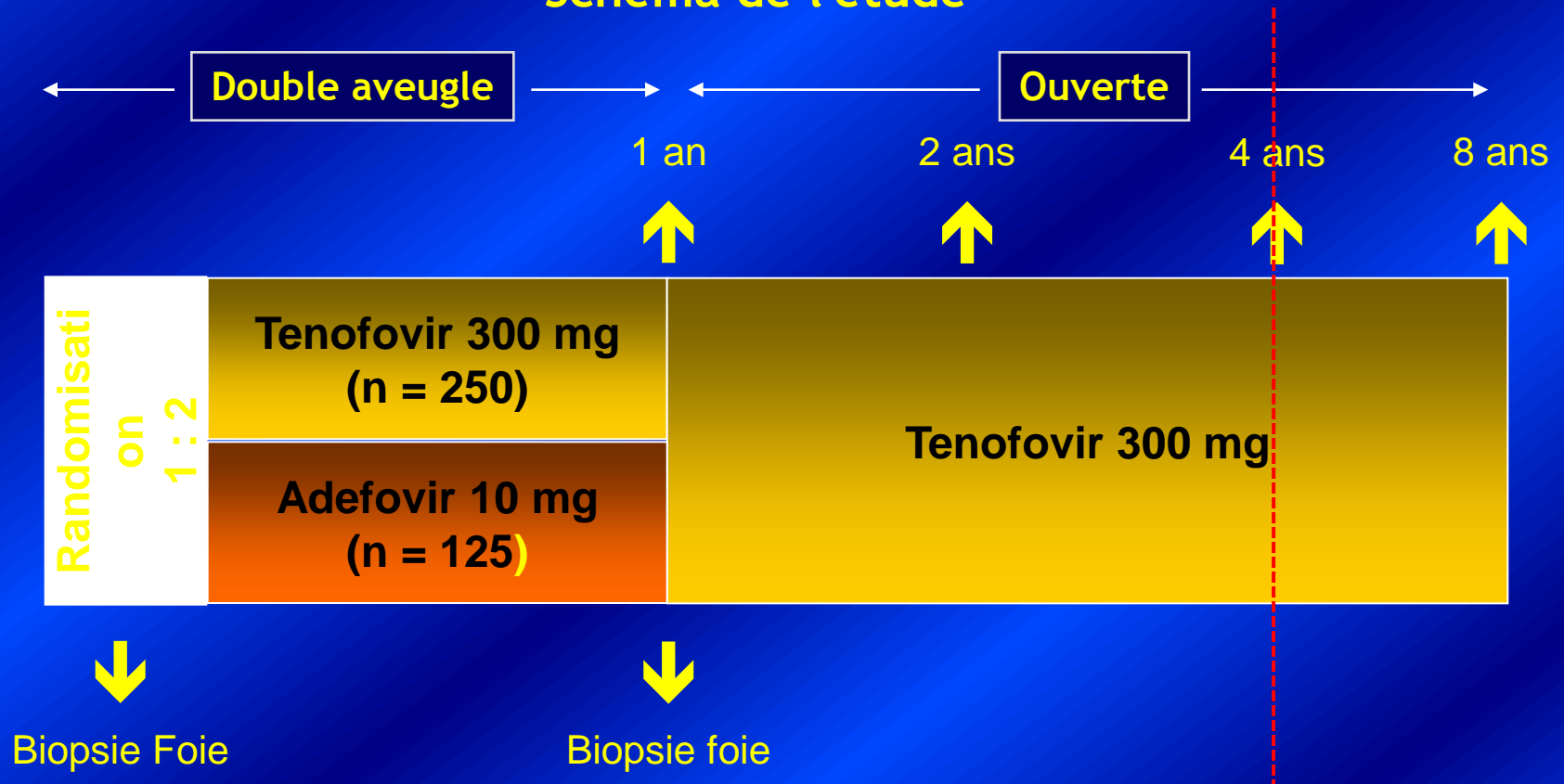


Patients	108	26	2	0	0
still at risk	199	119	23	5	0
	64	49	23	8	2

# Efficacité et tolérance du ténofovir chez les patients AgHBe- : résultats à 4 ans (Etude 102) (1)

- Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle (1 an), puis ouverte (8 ans) chez 375 patients AgHBe-

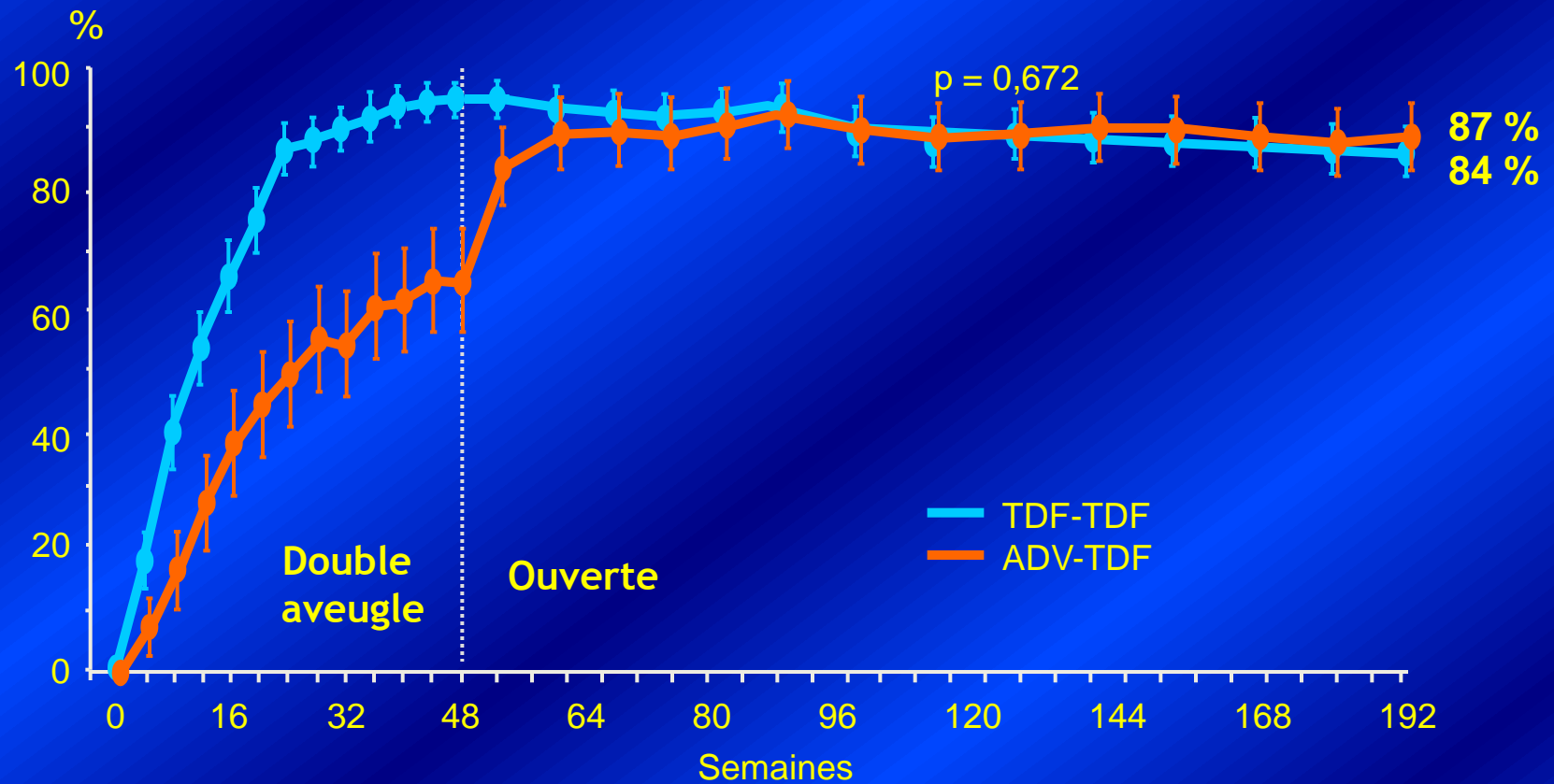
## Schéma de l'étude



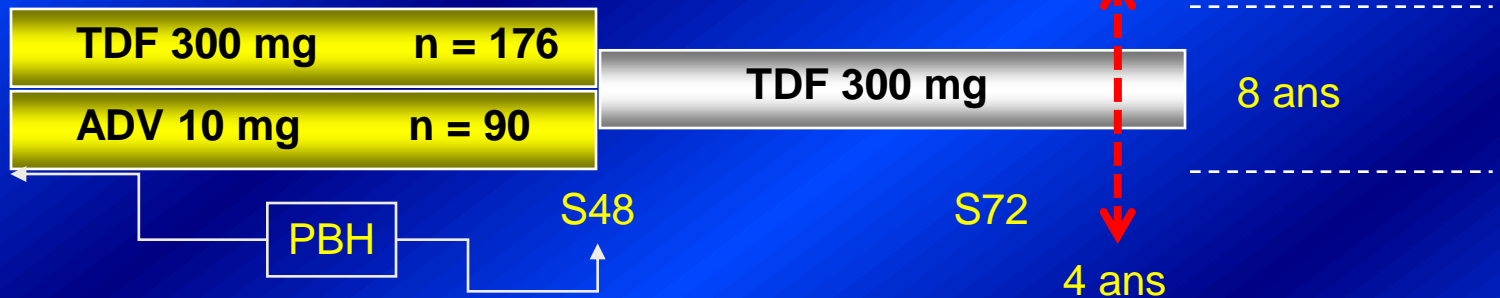
# Efficacité et tolérance du ténofovir chez les patients

## AgHBe- : résultats à 4 ans (Etude 102) (2)

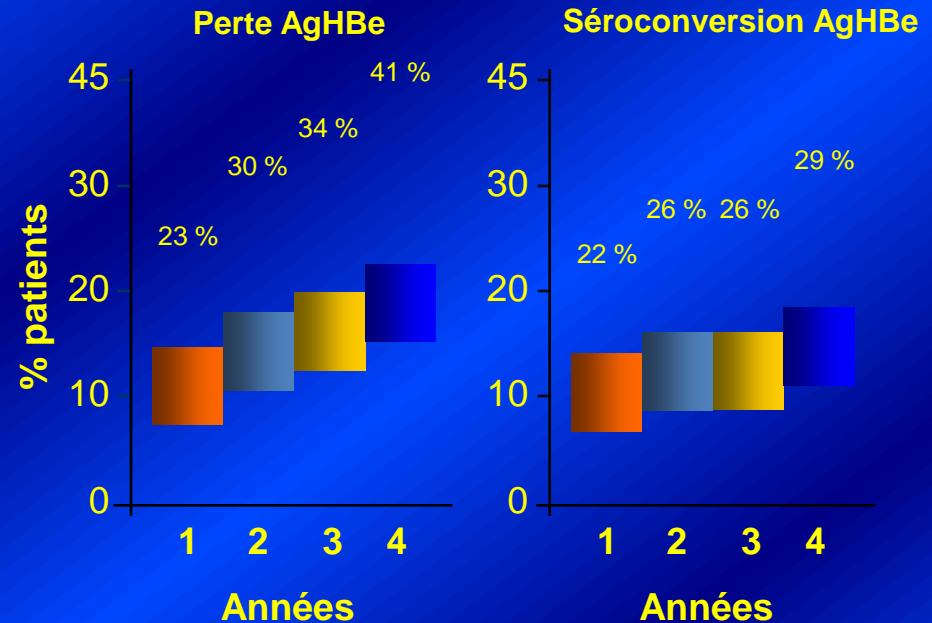
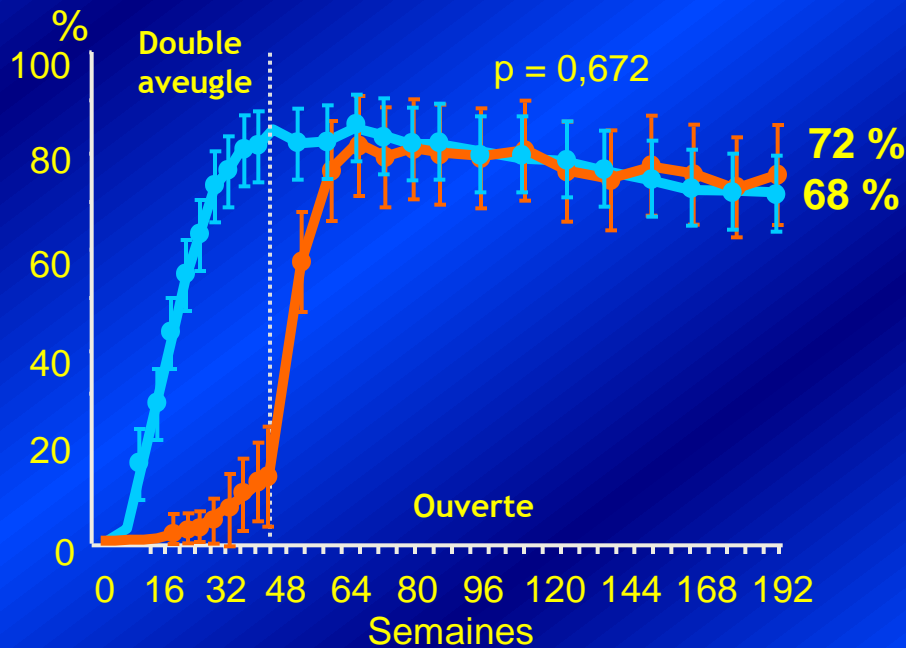
Pourcentage de malades ayant un  
ADN VHB < 400 copies/ml (ITT)



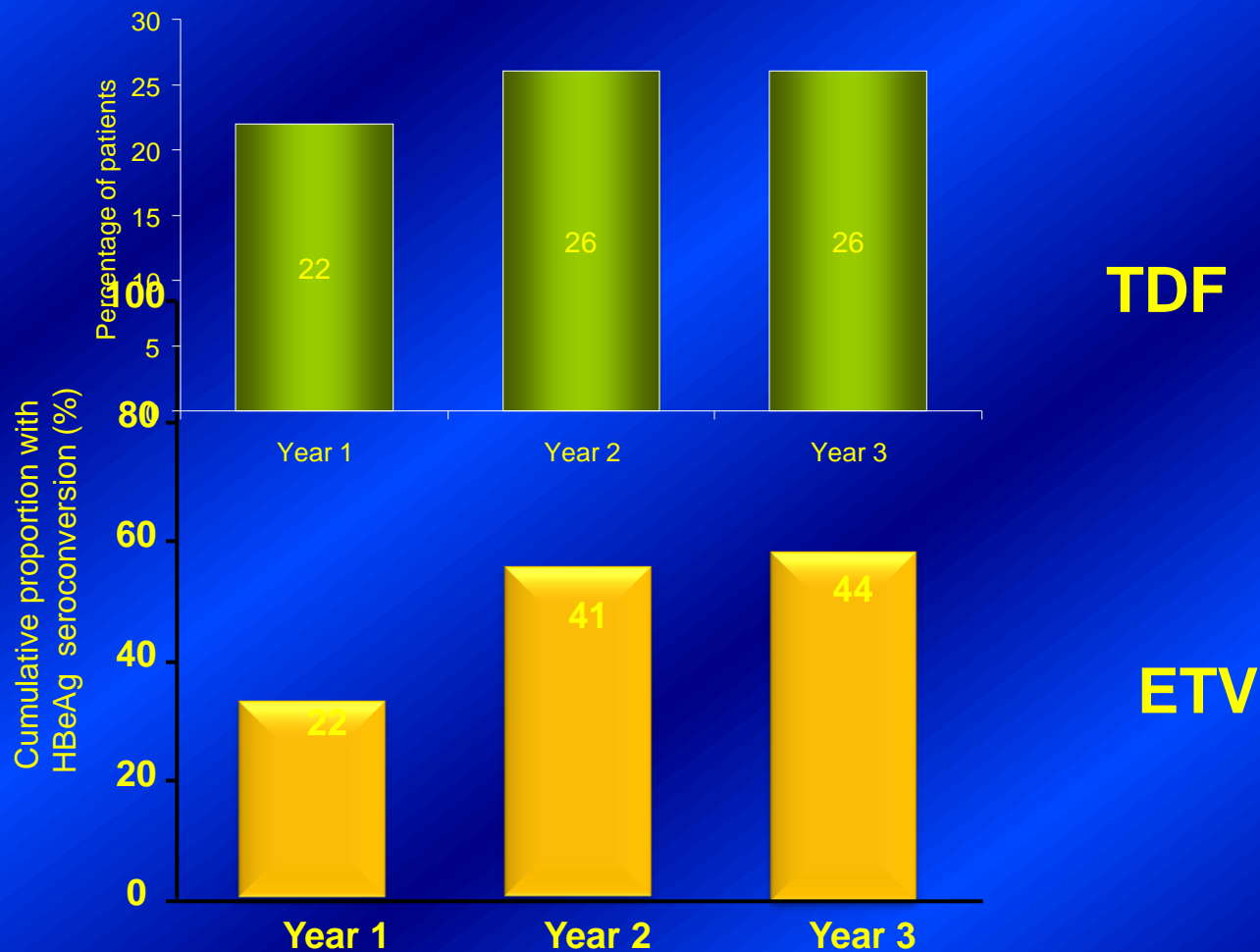
# Efficacité du tenofovir après 4 ans chez les patients AgHBe+ (Etude 103) [1]



Pourcentage de patients indétectables (ADN VHB < 400 cp/ml) en ITT



# Séro-conversion HBe



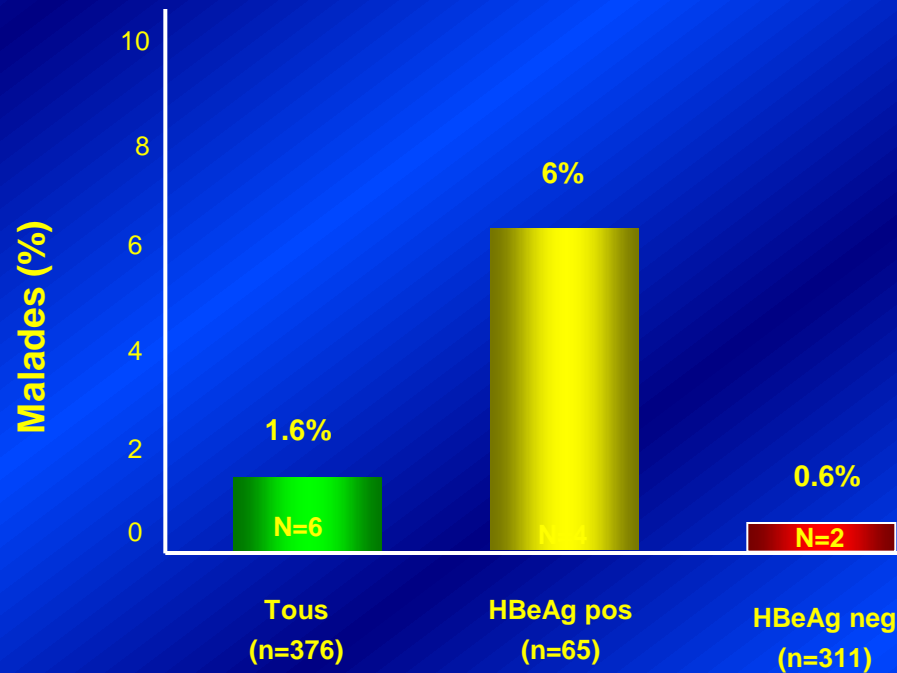
No. of patients

Heathcote J, et al. 60<sup>th</sup> AASLD Meeting. October 29-November 4 2009. Boston, USA. Poster 483, Available at by Marcellin et al APASL 2010, [http://www.natap.org/2010/APASL/APASL\\_11.htm](http://www.natap.org/2010/APASL/APASL_11.htm) (Accessed May 2010).

Seto WK. et al. 20<sup>th</sup> APASL, 25-28 Mar 2010, Beijing, China. FP95.

# Perte Ag HBs : ETV

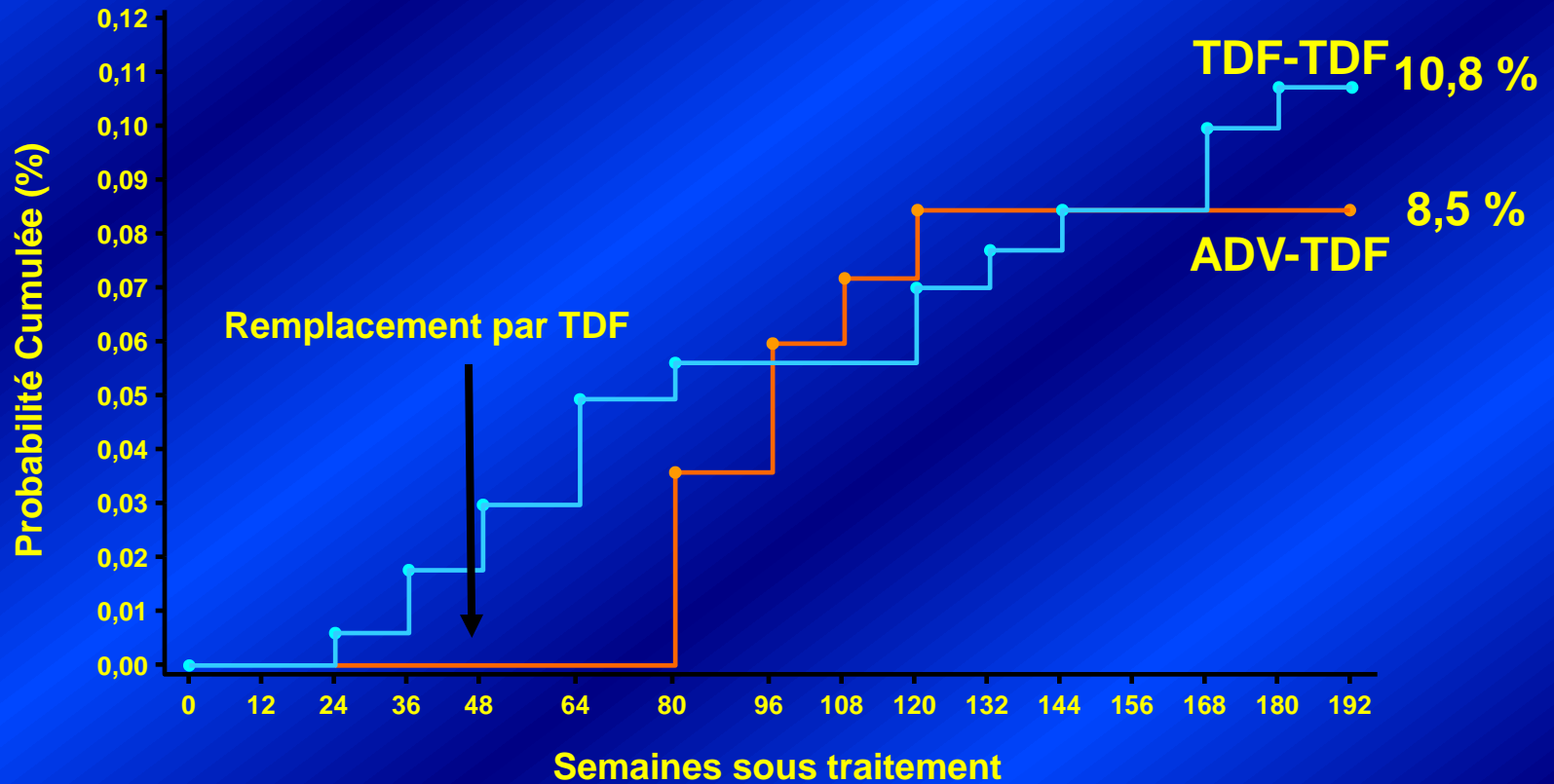
## Cohorte Italienne



- **Séroconversion HBs observée chez 4 malades**

# Effacité du ténofovir après 4 ans chez les patients AgHBe+ (Etude 103) [2]

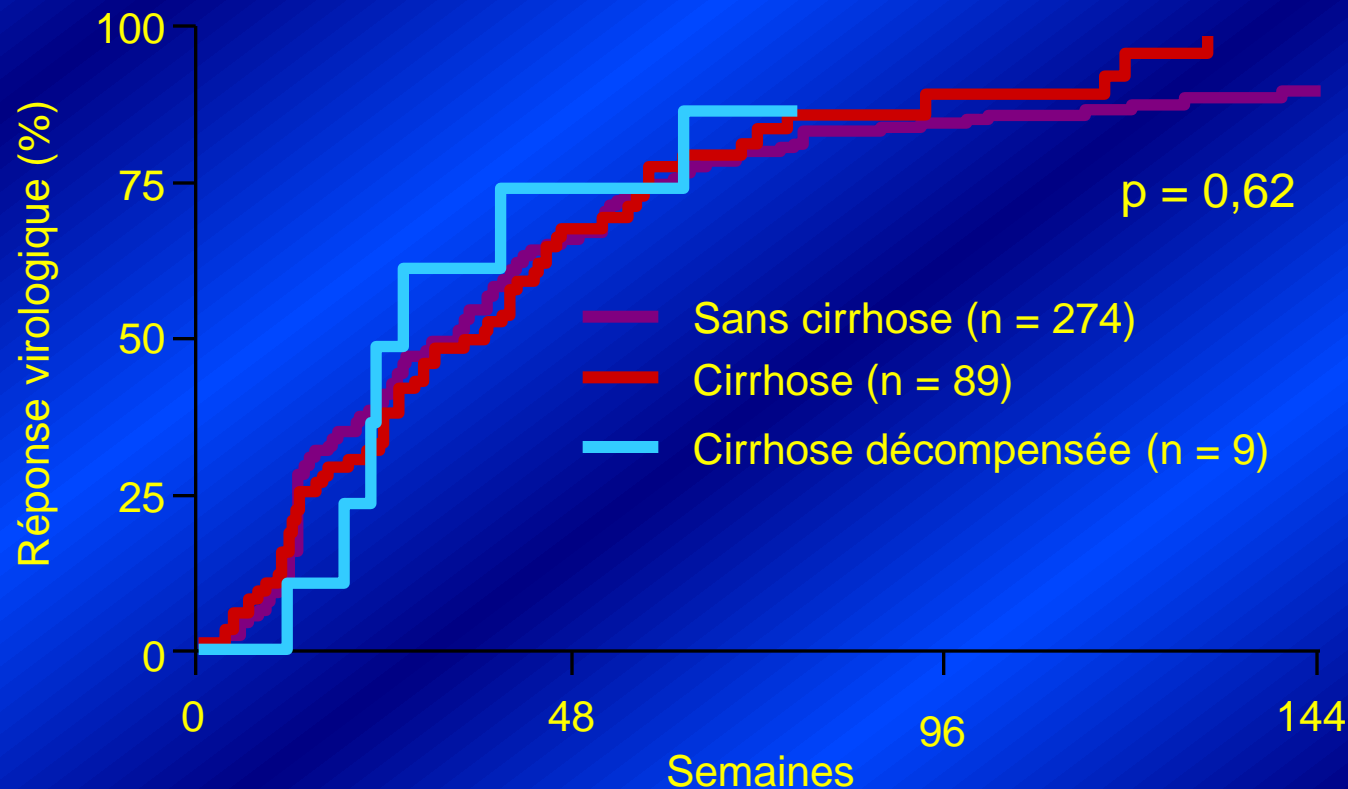
Probabilité cumulative de perte de l'AgHBs



## VHB – la réponse virologique à l'ETV est associée à la diminution de la progression de la maladie hépatique (1)

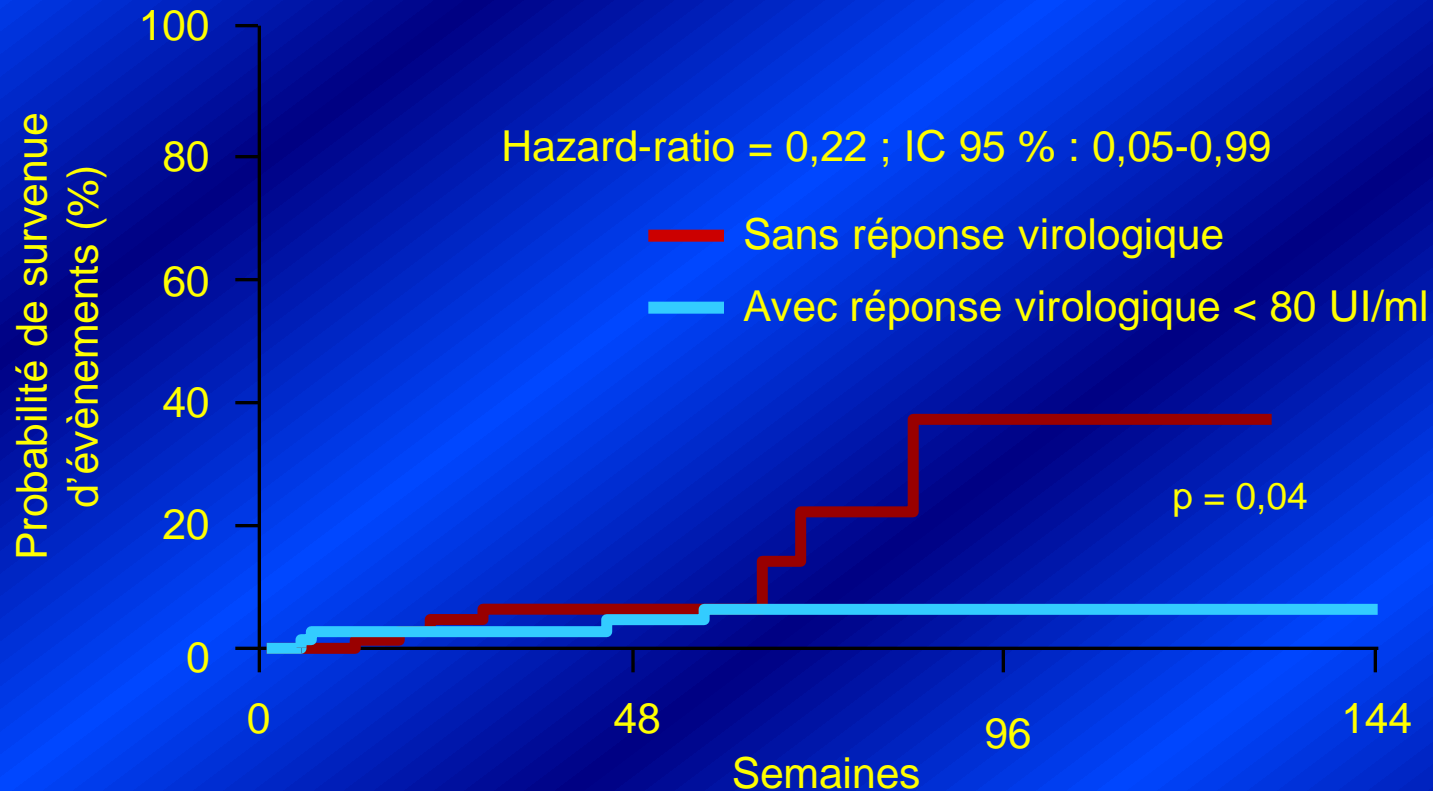
- Etude rétrospective dans 10 centres européens (cohorte Virgil), 372 patients VHB+ (274 non cirrhotiques, 89 cirrhotiques, 9 cirrhoses décompensées), 67-80 % hommes, 44-63 % AgHBe+, 20-44 % ATCD LAM, 13-32 % ATCD ADV, tous traités par ETV

### Réponse virologique (ADN < 80 UI/ml) selon la sévérité de la maladie



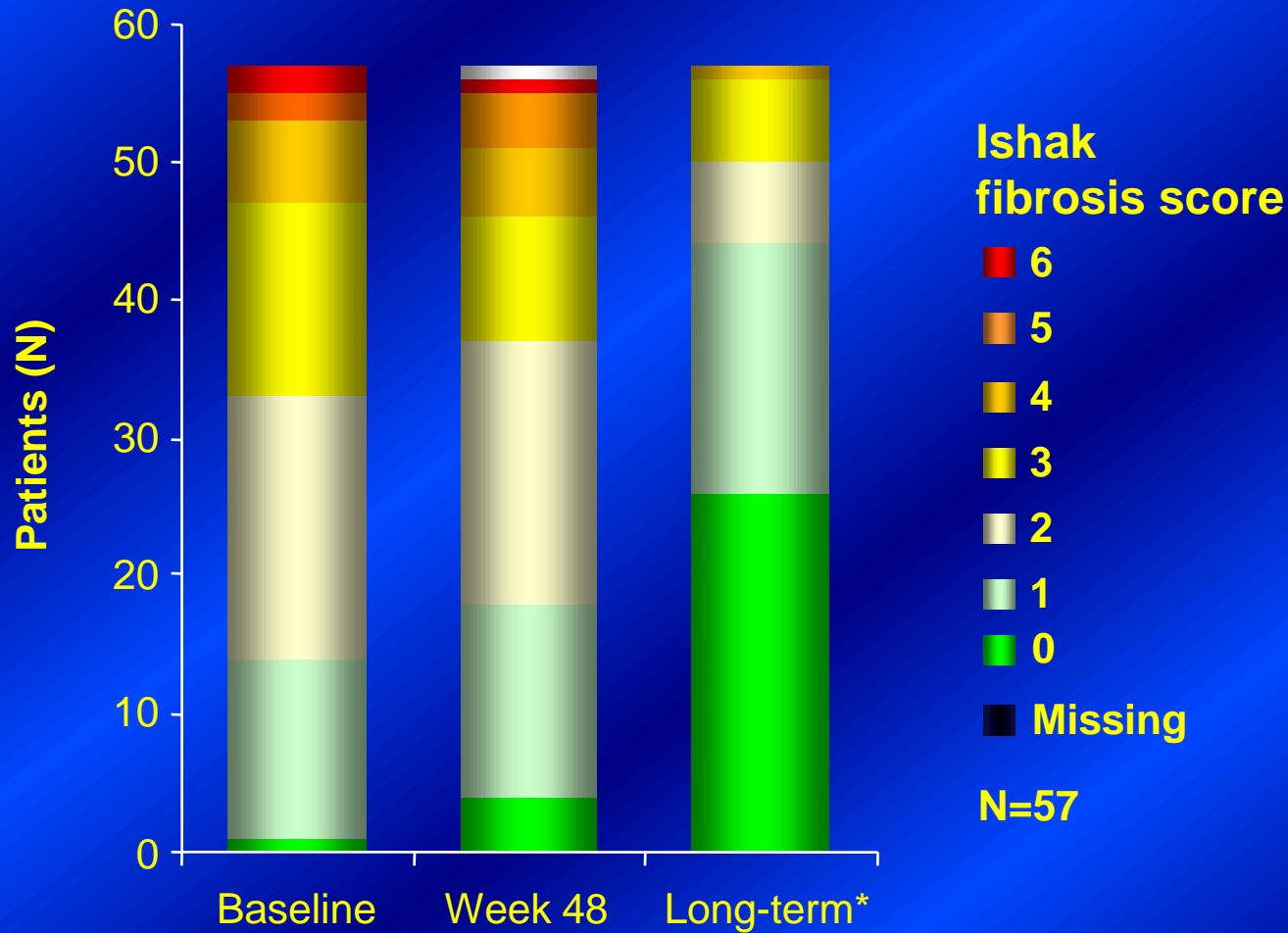
## VHB – la réponse virologique à l'ETV est associée à la diminution de la progression de la maladie hépatique (2)

### Progression de la maladie chez les malades cirrhotiques en fonction de la réponse virologique



- Cet effet reste significatif même en ne sélectionnant que les patients cirrhotiques ou en excluant les évènements survenus dans les 6 à 12 premiers mois

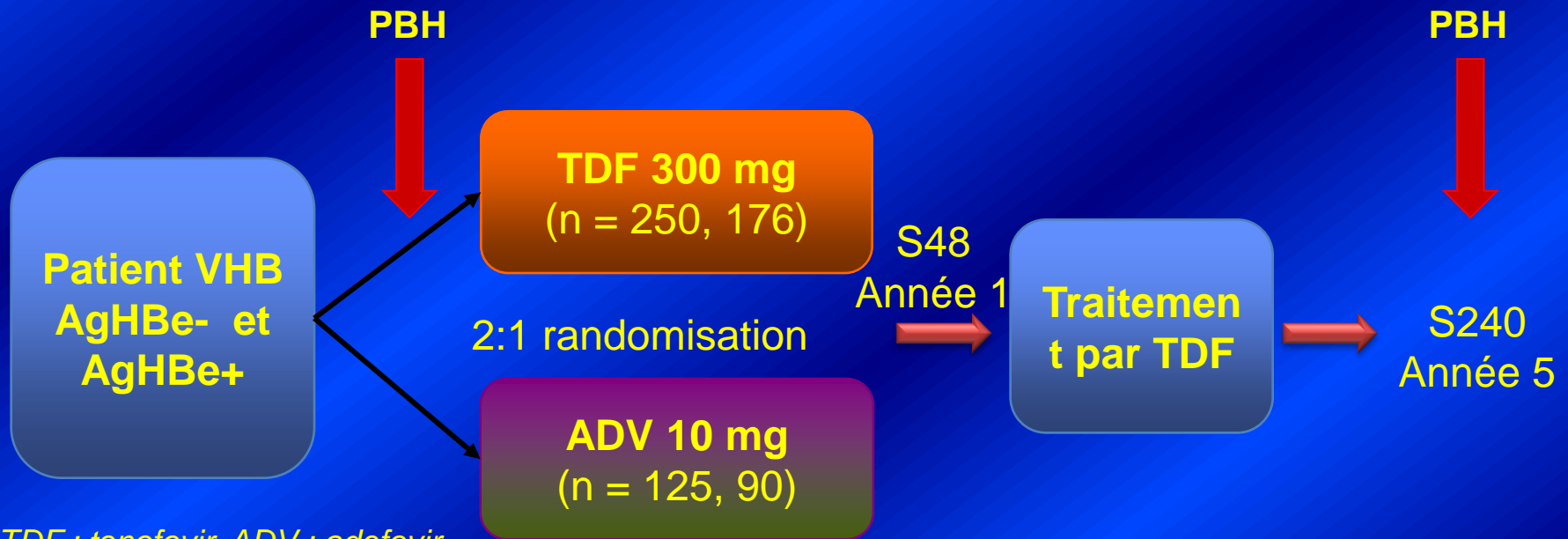
# Entecavir et régression de la fibrose



\* Median time of long-term biopsy: 6 years (range: 3–7 years)

# Tenofovir : amélioration histologique à 5<sup>67</sup> ans (1)

- Analyse histologique à 5 ans dans les études de phase III
  - Etude 102 patients AgHBe- : 74 % de double PBH J0- 5 ans
  - Etude 103 patients AgHBe+ : 67 % de double PBH J0- 5 ans



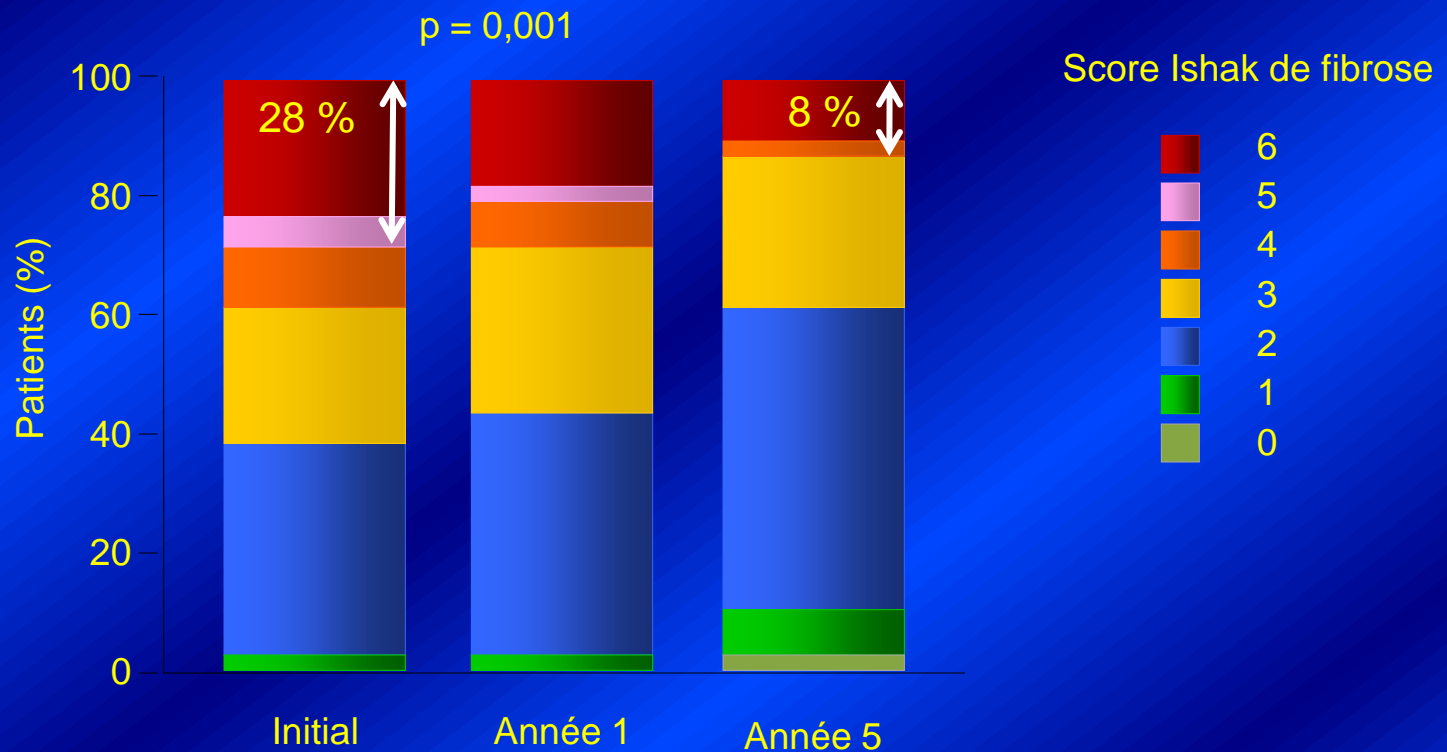
\* TDF : tenofovir, ADV : adefovir

- ➔ Excellente efficacité virologique à 5 ans : ADN VHB < 69 UI/ml chez 97 % des patients AgHBe+ et 99 % des patients AgHBe-

# Tenofovir : amélioration histologique à 5<sup>68</sup> ans (2)

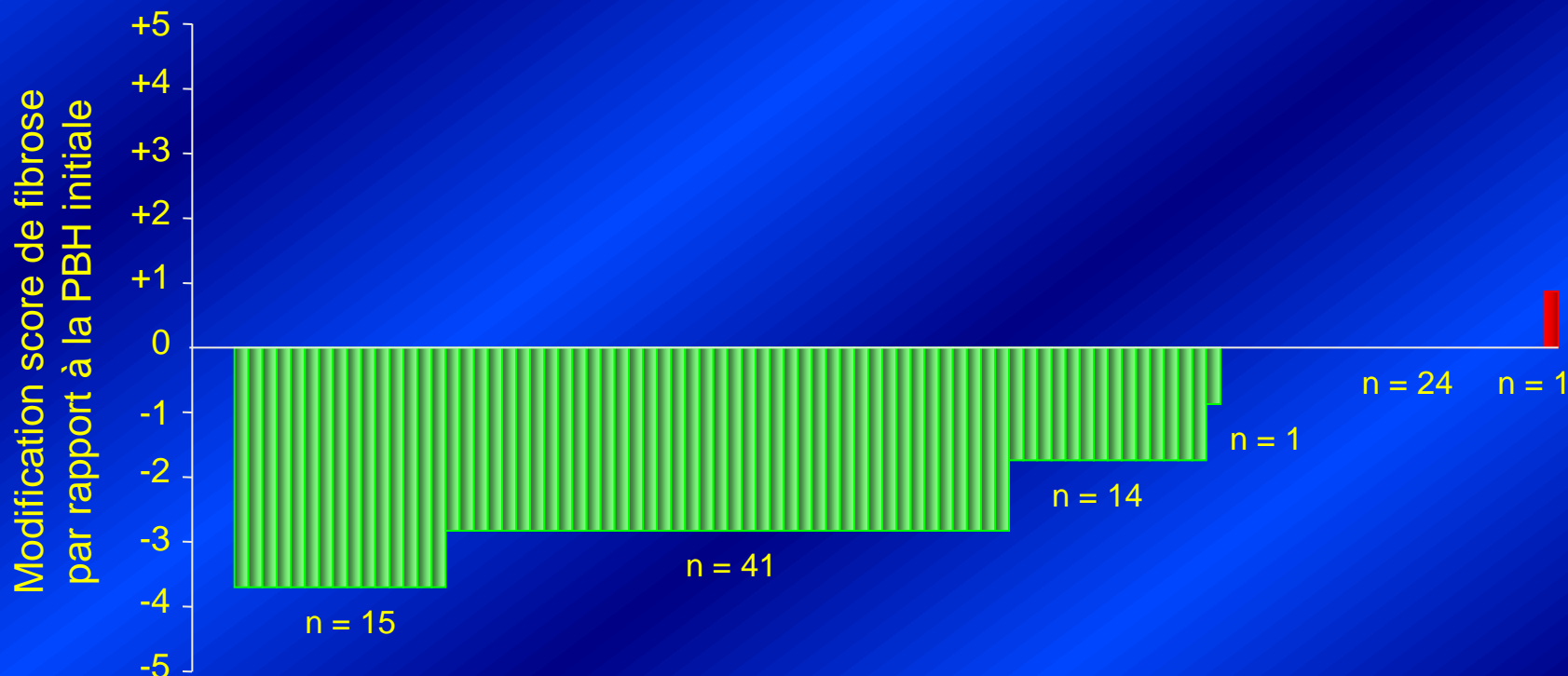
- 96 % des patients ont soit une amélioration ou une absence de modification de la fibrose

Distribution du score de fibrose (Ishak)



# Tenofovir : amélioration histologique à 5 ans (3)

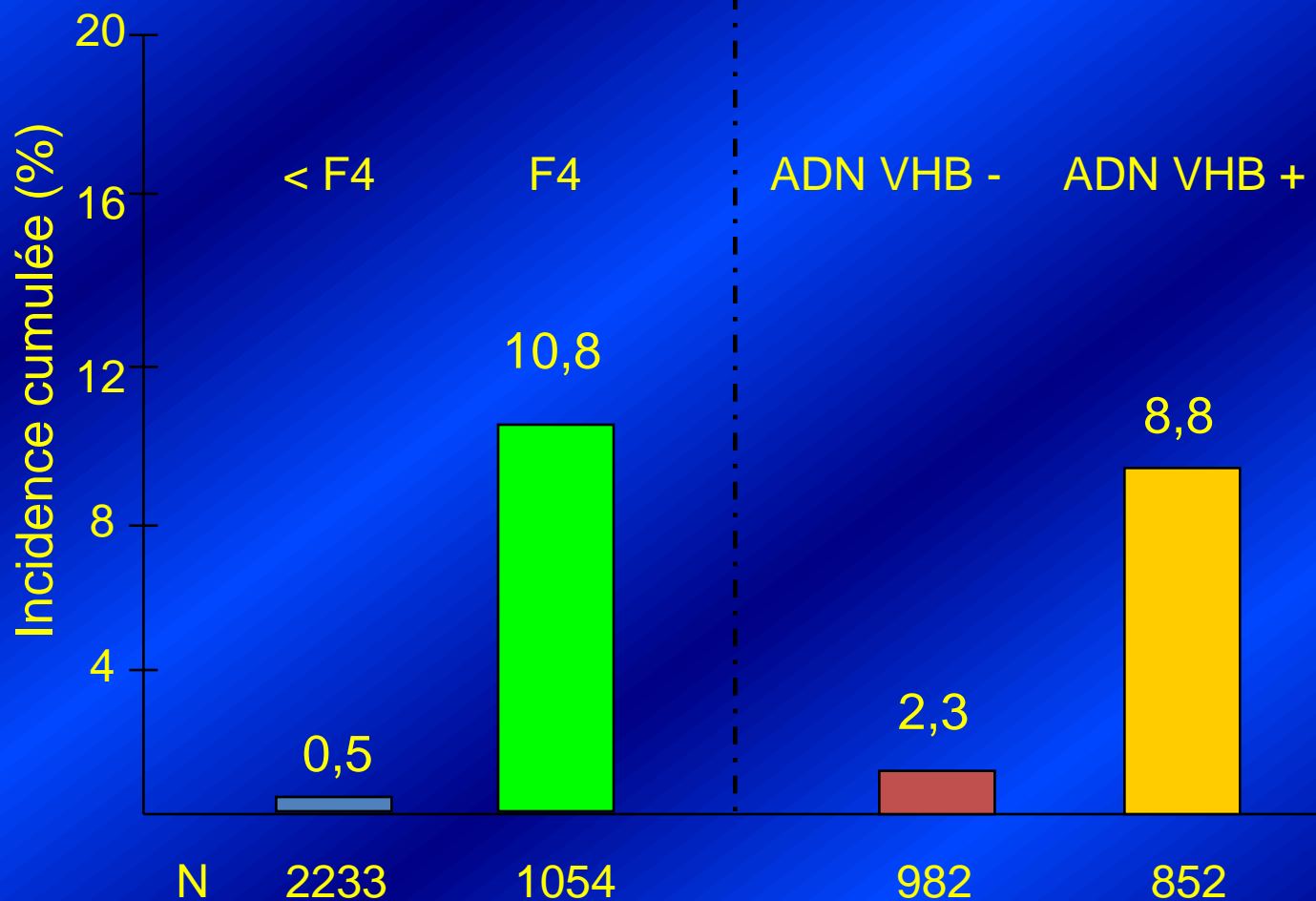
Modification du score Ishak de fibrose à 5 ans  
chez les patients ayant initialement une cirrhose (n = 96)



- ➔ 74 % des patients ont eu une réversion de la fibrose (score Ishak < 5)
- ➔ 73 % des patients ont diminué le score de fibrose  $\geq 2$  points (Ishak)
- ➔ 25 % des patients n'ont aucun changement

# Incidence du CHC

Suivi moyen = 40 mois



# COMMENT TRAITER

## Guidelines EASL

AgHBe + et AgHBe -

IFN PEG

ADN VHB > 7 log

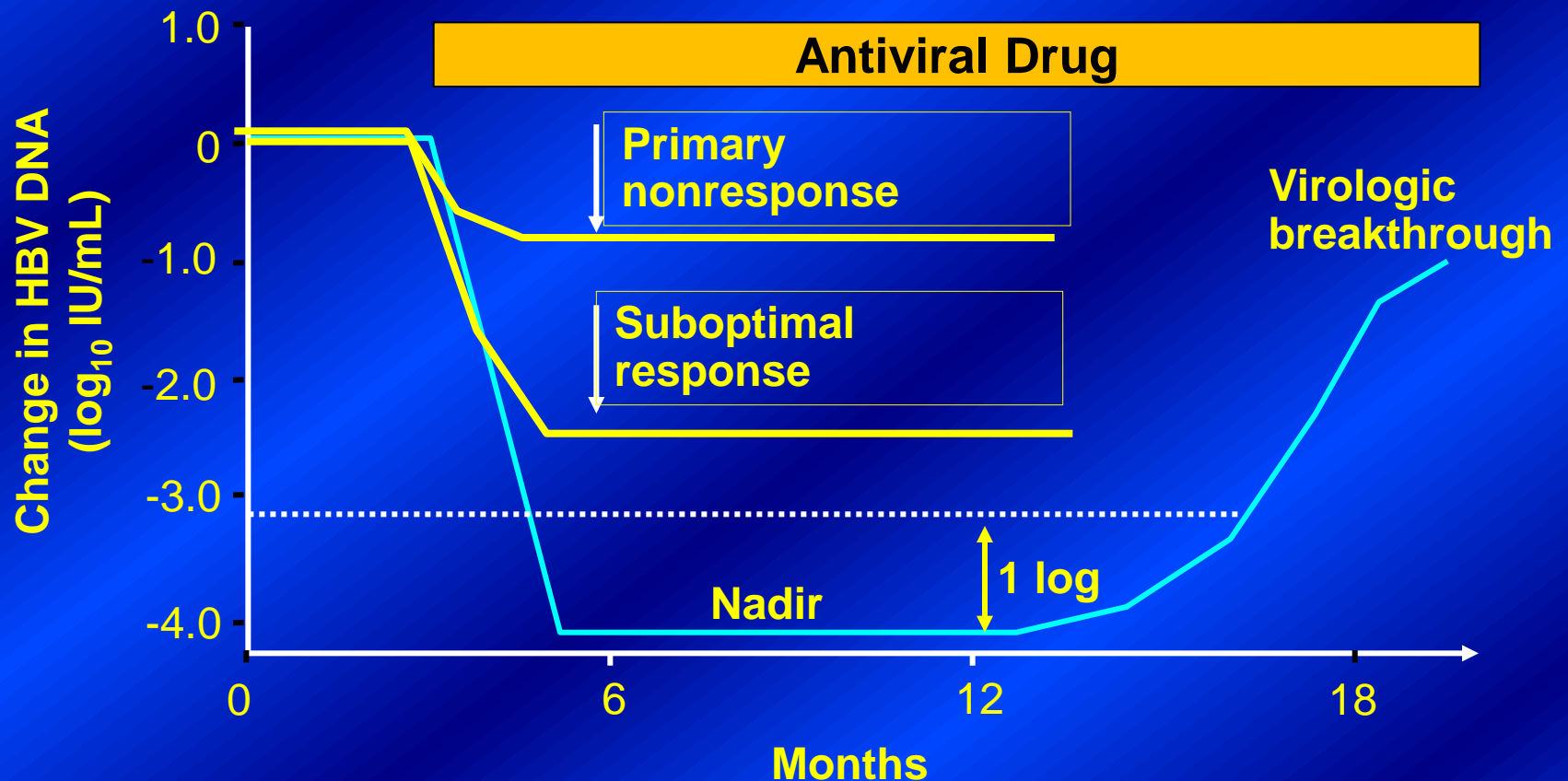
ALAT > 3N

ANALOGUE

Entecavir ou Tenofovir

Si ADN + à S24-48 ?

# Non réponse, réponse suboptimale, Rebond virologique

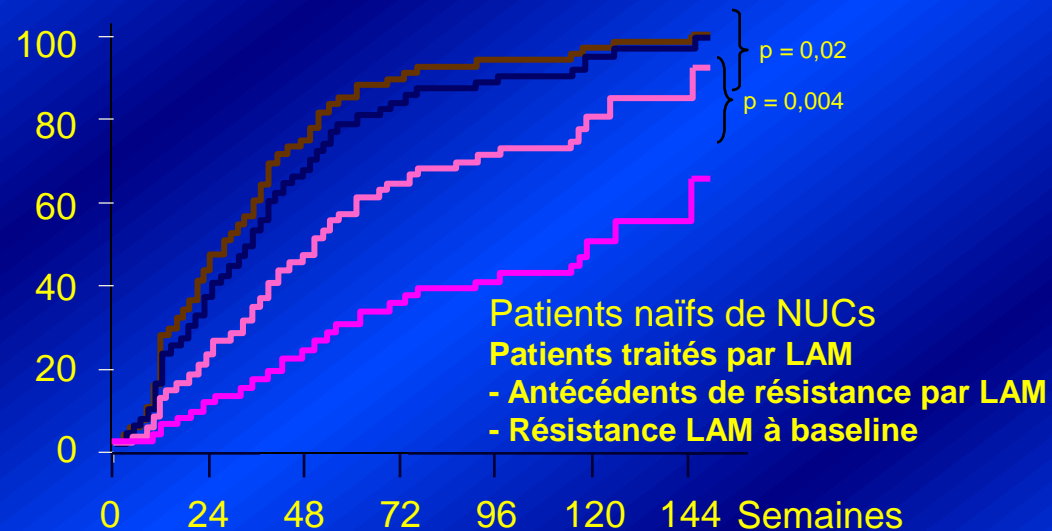
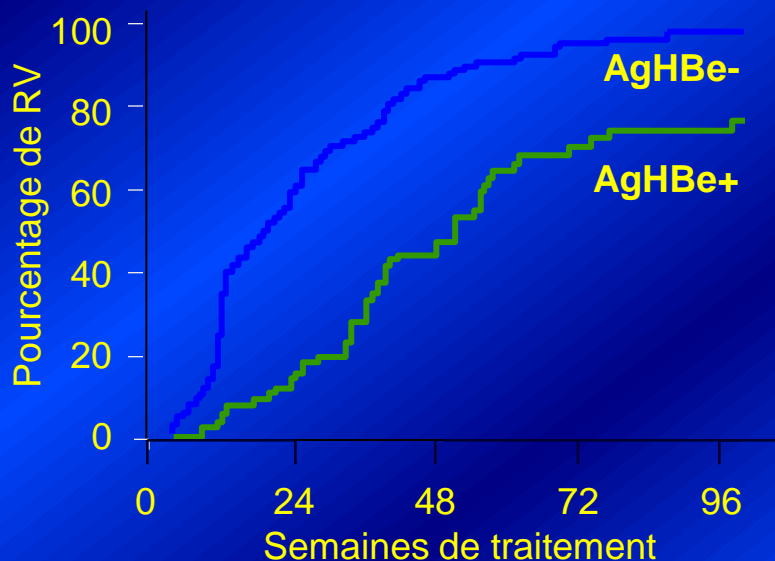


# Que faire chez les répondeurs partiels à l'entécavir ? (1)

- 331 patients VHB traités par entécavir dans 10 centres Européens
  - 242 patients naïfs de NUC, 89 patients pré-traités (80 % LAM)
  - Age moyen  $42 \pm 14$  ans, 75 % hommes, 48 % caucasiens, 43 % AgHBe+, 27 % cirrhose
  - Suivi médian : 18 mois (3-50)
- Réponse virologique partielle : ADN VHB  $> 80$  UI/ml à S48 avec diminution  $> 1$  log de la CV par rapport à CV initiale

## Probabilité de réponse virologique (ADN VHB $< 80$ UI/ml) par la méthode de Kaplan Meier

### Patients naïfs de NUCs



# Que faire chez les répondeurs partiels à l'entécavir ? (2)

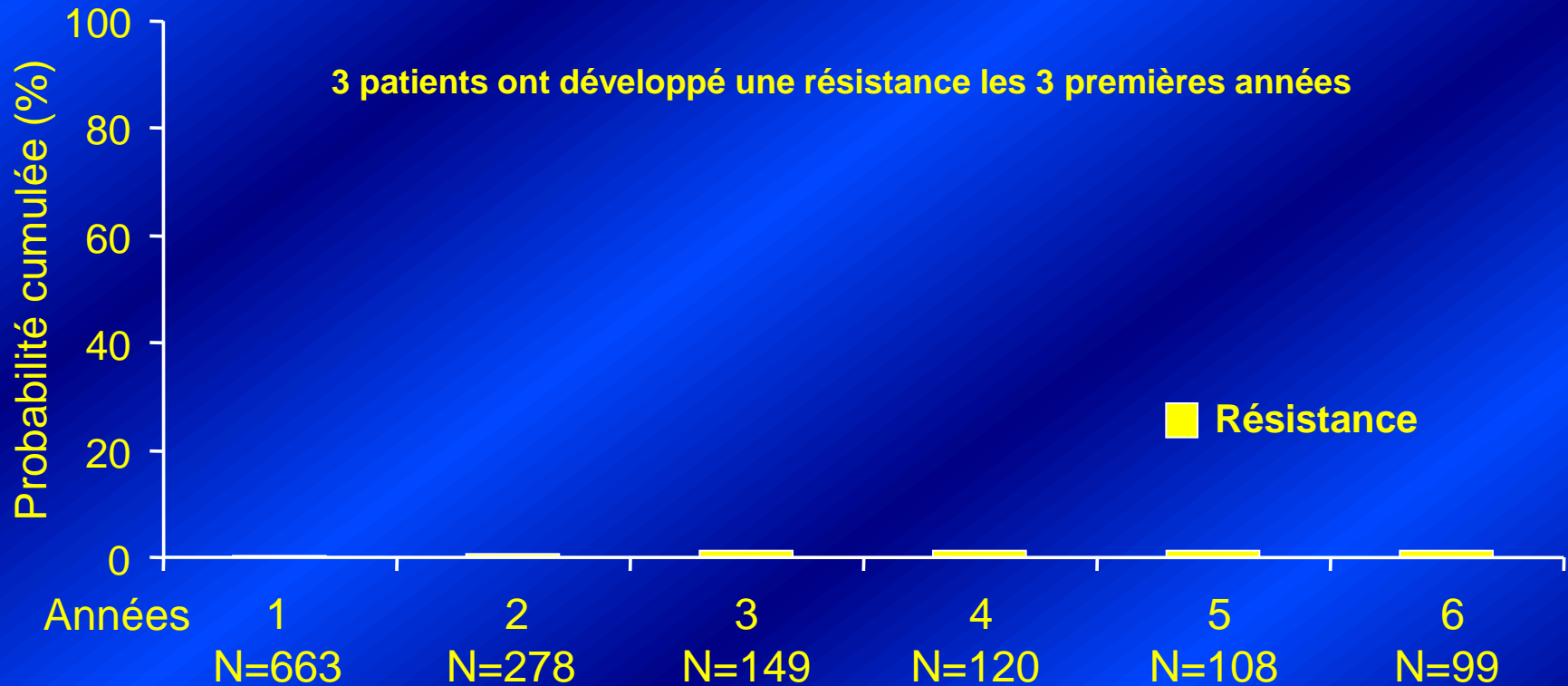
- Chez les patients naïfs de NUC :
  - une RV est obtenue chez 81 % des patients après 6 (1-37) mois de traitement
  - 13 patients (15 %) perte d'AgHBe, 2 patients (1 %) perte d'AgHBs
- Chez les patients pré-traités par NUC :
  - une RV est obtenue chez 62 % des patients après 8 (1-45) mois de traitement  
p = 0,008 versus patients naïfs de NUC
  - 11 patients (19 %) perte d'AgHBe, 1 patient (1 %) perte de l'AgHBs
  - 10 patients (11 %) ont développé une résistance et 10 patients (11 %) ont eu une non réponse primaire
- 44 patients ont une RV partielle : 61 % des patients ont obtenu une RV après 56 (0-133) semaines après S48 en poursuivant l'entécavir

## Suivi des patients ayant une RV partielle à S48

ADN VHB à S48 (UI/ml)	Patients avec PVR	Switch/add-on	Réponse à S72	Réponse à S96
< 1 000	22	0	13 (59 %)	16 (72 %)
≥ 1 000	14	3 (21 %)*	1 (7 %)	2 (14 %)

\* 2 sous truvada 1 sous ténofovir

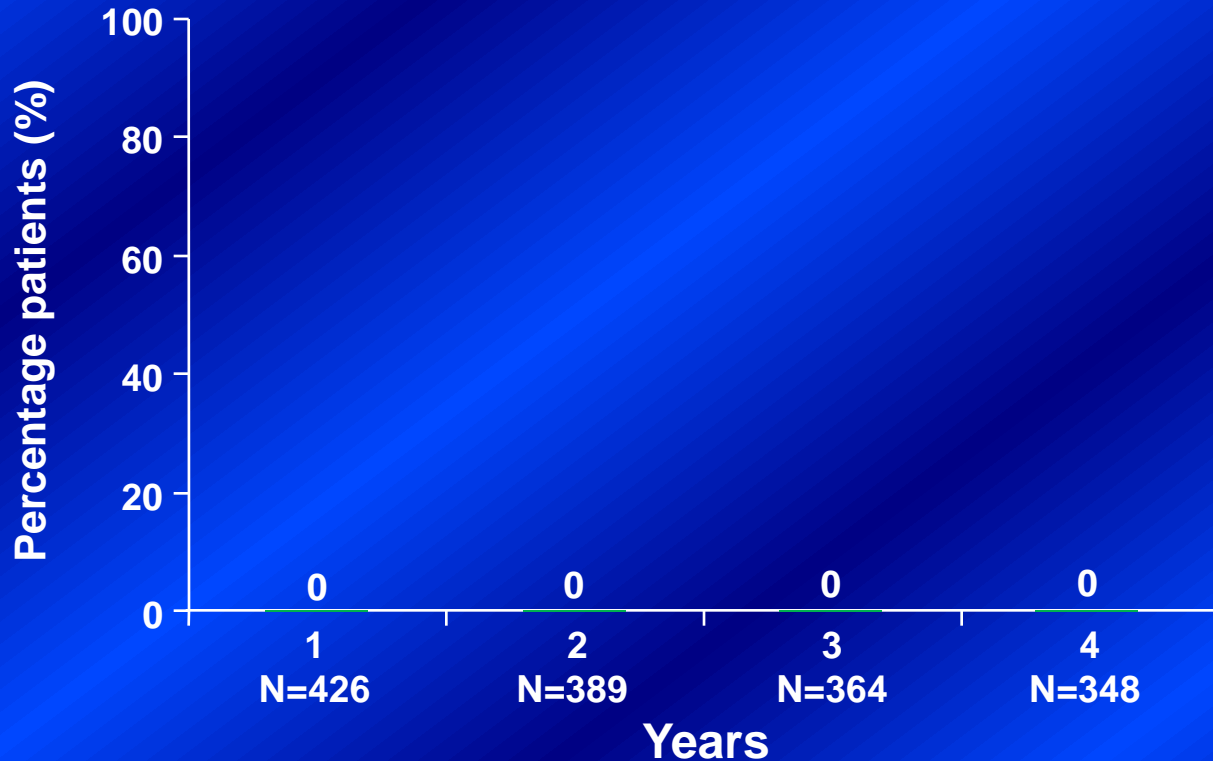
# Entecavir : données de résistance à 6 ans



1. Tenney D, et al. 44<sup>th</sup> EASL, Apr 22–6, 2009, Copenhagen, Denmark. Oral 20.

2. Baraclude® (entecavir) SmPC Aug. 2009.

# No resistance reported up to 4 years in TDF\* clinical studies



\* Patients had the option at the discretion of the investigator to add emtricitabine (FTC) 200mg to TDF 300mg if confirmed to be viremic at week 72 or beyond. Of the 51 eligible patients, 38 added FTC (4 in study 102, 34 in study 103) while 13 maintained TDF monotherapy<sup>1</sup>

# Virosuppression : en résumé

- Obtenue chez > 90% des malades (ETV ou TDF)
- Durable dans le temps (très long terme ?)
- Peu ou pas de résistance à moyen terme (4-6 ans)
- Proscrire : ETV chez LAM-R et TDF chez ADV-R
- Switch  
ETV chez ADV-R et TDF chez LAM-R ou ETV - R

# Peut-on arrêter les analogues chez les patients AgHBe négatif ?

28 patients, maladie du foie non avancée  
Tous AgHBe neg, ADN VHB < 300 c/ml  
traités depuis 45 mois [36-84]  
Traités par Lam, ADV, LdT ou ETV

## Arrêt du traitement

Rechuteurs 20/28 (71,4 %)

Avec augmentation ALT 14/28 (2,2-7 N)

ADN VHB : 3,8 log c/ml (0-6,65 log)

Pas de rechute 8/28 (28,6 %)

après 3,5 à 5,6 ans de traitement par Lam, ADV,  
LdT ou ETV

3 pertes de l'AgHBs (6, 9 et 12 mois après arrêt)

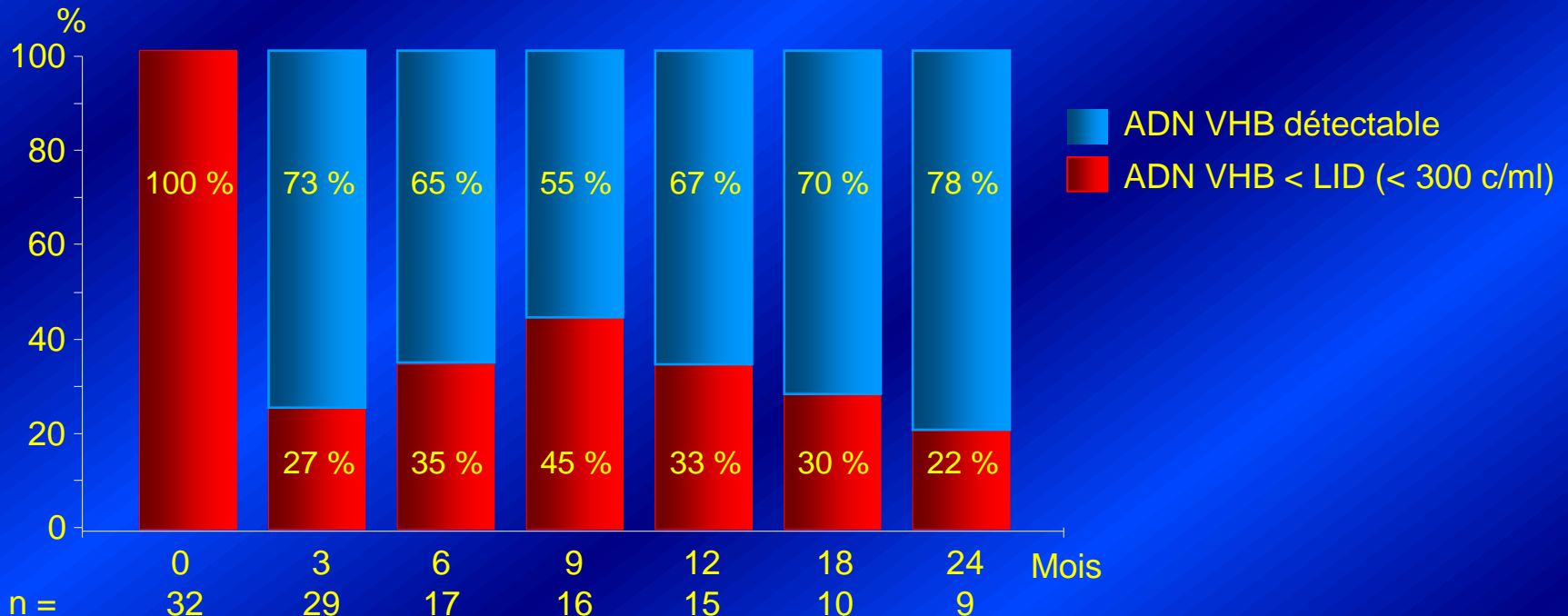
2 séroconversions anti-HBs (8 et 16 mois après arrêt)

➔ Chez certains patients AgHBe neg sans maladie sévère, l'arrêt des analogues semble réalisable après un minimum de 3,5 ans d'indélectabilité de la PCR sous traitement

# Peut-on arrêter les traitements par analogues<sup>7</sup>/<sub>2</sub> chez les patients VHB AgHBe négatif ? (1)

- Cohorte rétrospective de 32 patients VHB, Ag HBe négatif, sous analogues depuis 46 mois (médiane) avec un ADN VHB indétectable
- Pas de lésion histologique sévère

## Taux ADN VHB après l'arrêt du traitement



➔ 71,8 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement

➔ 28,2 % (9) des patients gardent un ADN VHB indétectable 24 mois après l'arrêt

## chez les patients VHB AgHBe négatif ? (2)

Titrage AgHBs chez les patients sans rechute

Patient	Traitement précédent	Durée du traitement (mois)	Titre Ag HBs à l'arrêt du trt (UI/ml)	Dernier titre Ag HBs (UI/ml) disponible après l'arrêt du trt
1	Lamivudine	74	930	726
2	Lamivudine	62	140	Séroconversion HBs
3	Lamivudine	80	453	479
4	Adefovir	64	18	Perte AgHBs (< 0,05)
5	Adefovir	52	49	Non disponible
6	Telbivudine	54	Non disponible	Perte AgHBs (< 0,05)
7	Entecavir 0,5	37	Non disponible	357
8	Entecavir 0,5	42	432	280
9	Entecavir 1,0	48	121	Séroconversion HBs

- 4 patients ont perdu l'AgHBs (6, 9, 12 et 14 mois après l'arrêt du traitement)
- 2 patients ont fait une séroconversion HBs (8-16 mois après l'arrêt du traitement)

# CONCLUSION

- Bon candidat IFN PEG  
Charge virale faible  
ALAT > 3 N  
Sans cirrhose clinique
- Bon candidat NUC  
Charge virale forte  
ALAT N  
Cirrhose  
Echec de l'IFN PEG