

# Hépatite B – “HBV-cure” Espoir ou science-fiction ? Philippe Sogni



**18<sup>e</sup>**  
28 - 29  
NOVEMBRE  
2016

**FORUM NATIONAL**  
HEPATITES VIRALES  
& MALADIES DU FOIE



**SOS hépatites**  
20 ans  
Fédération

*Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.*

# Traitement par analogues de 2<sup>ème</sup> génération (Tenofovir ou Entécavir)

≈100%

ADN-VHB  
< 10 – 15 UI/ml

↓ activité  
histologique

↓ fibrose  
Régression cirrhose

Prévention des  
complications

Temps de traitement par analogues

- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

1. Observance
2. Tolérance à long terme

# “HBV cure”

**Virosuppression complète permanente**

**Actuellement**

**Perte de l'AgHBs (séroconversion HBs)**

**Destruction de l'ADN super-enroulé (cccDNA)**

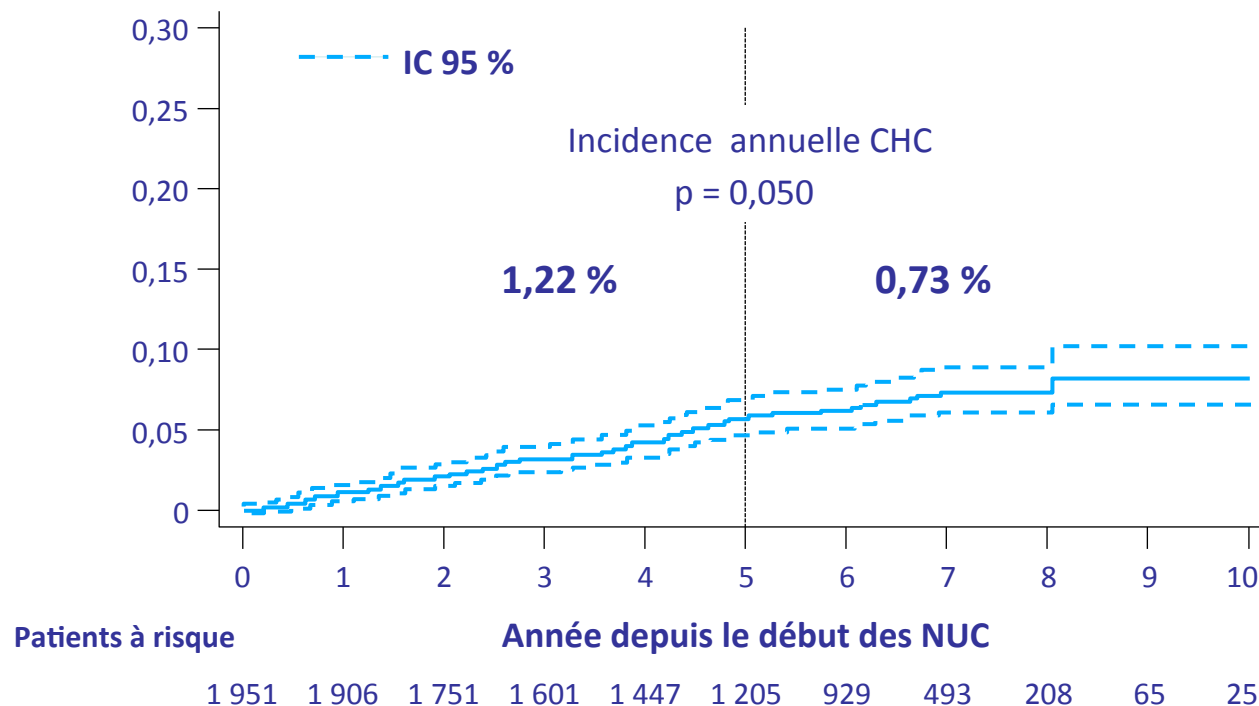
**Guérison**



# Le risque de CHC diminue avec le temps après virosuppression du VHB (1)

- Cohorte européenne : 1 951 patients VHB avec ou sans cirrhose compensée sous TDF ou ETV, sans CHC à l'inclusion, non co-infectés par VHD/VIH/VHC

## Risque cumulatif de CHC



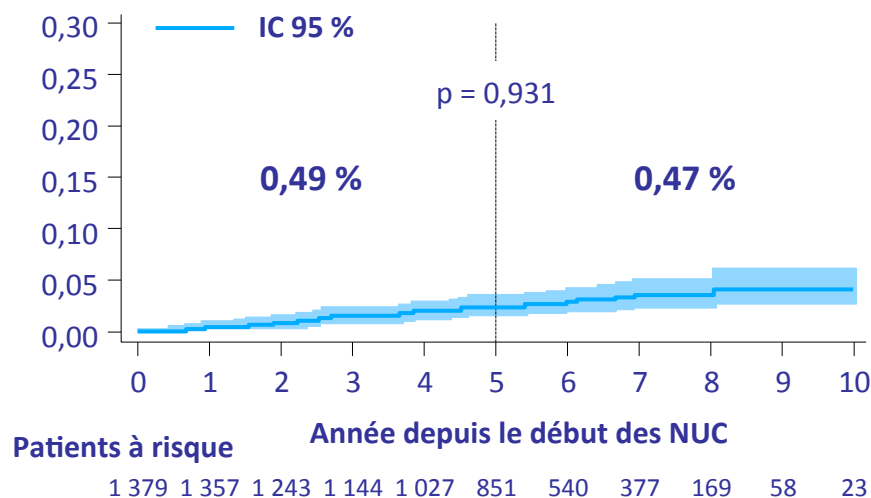
- ➔ Le risque de CHC décroît après les 5 premières années de virosuppression notamment chez les patients ayant initialement une cirrhose compensée
- ➔ Un âge  $\geq 50$  ans et un taux de plaquettes bas sont les deux facteurs prédictifs de CHC

# Le risque de CHC diminue avec le temps après virosuppression du VHB (2)

- Cohorte européenne : 1 951 patients VHB ± cirrhose compensée sous TDF ou ETV, sans CHC à l'inclusion, non co-infectés par VHD/VIH/VHC

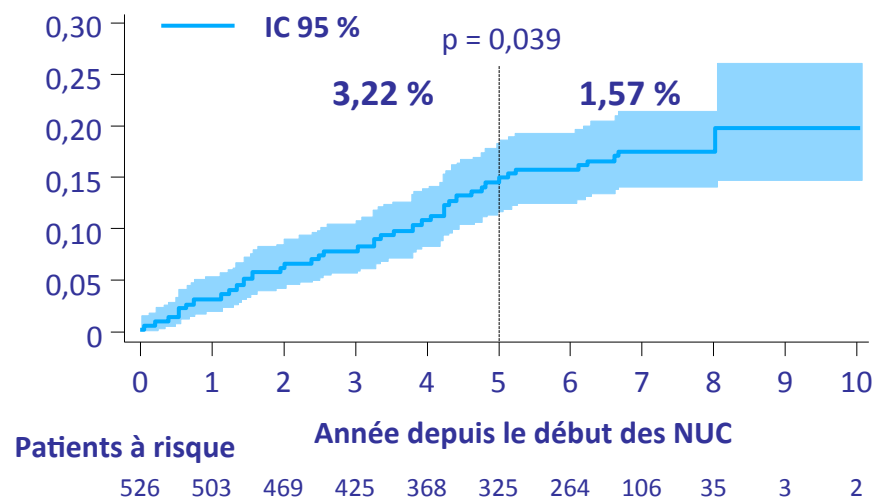
## Risque cumulatif de CHC chez les patients sans cirrhose

### Incidence annuelle CHC



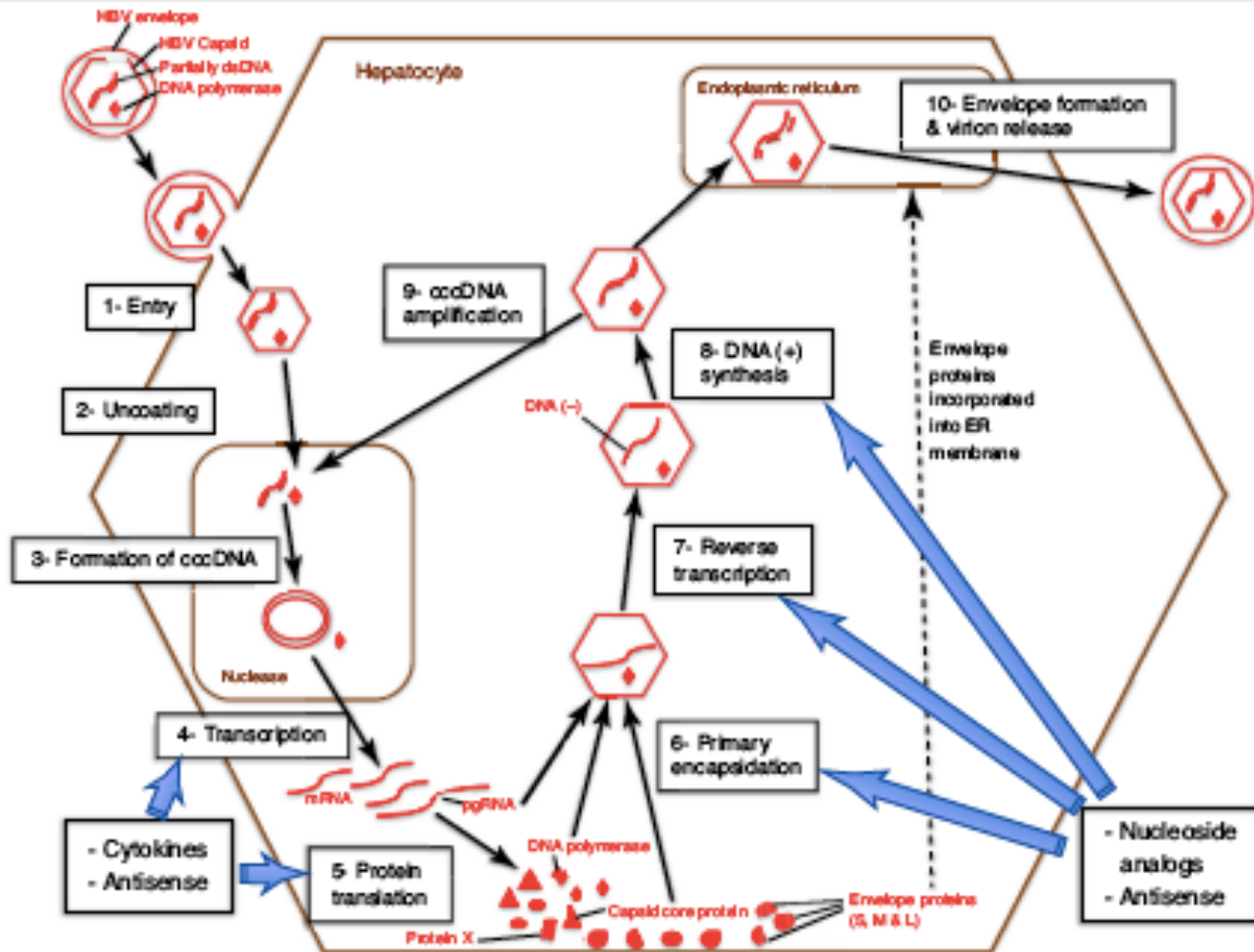
## Risque cumulatif de CHC chez les patients avec cirrhose

### Incidence annuelle CHC



➔ Après 5 ans de virosuppression, le risque de CHC devient similaire entre les patients ayant initialement une cirrhose et ceux sans cirrhose

# Cycle réplcatif du VHB et mode d'action des analogues



Drug Discovery Today

# 1ère étape : des nouveaux analogues

<b>Nucleoside Analogues</b> - Interfere with the viral DNA polymerase enzyme used for hepatitis B virus reproduction			
Epivir-HBV (Lamivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA	<b>FDA Approved 1998</b>
Hepsera (Adefovir Dipivoxil)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	<b>FDA Approved 2002</b>
Baraclude (Entecavir)	Inhibits viral DNA polymerase	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ	<b>FDA Approved 2005</b>
Tyzeka (Telbivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	Novartis, Switzerland	<b>FDA Approved 2006</b>
Viread (Tenofovir)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	<b>FDA Approved 2008</b>
Clevudine (L-FMAU)	Inhibits viral DNA polymerase	Bukwang, South Korea Eisai, Japan	Approved S. Korea 2006 (Levovir)
Tenofovir alafenamide (TAF)	Prodrug of Tenofovir	Gilead Sciences, Foster City, CA	Phase III
CMX157	Prodrug of Tenofovir	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ	Phase II
AGX-1009	Prodrug of Tenofovir	Agenix, Australia	Phase I, China



# 1<sup>ère</sup> étape : des “nouveaux” analogues

---

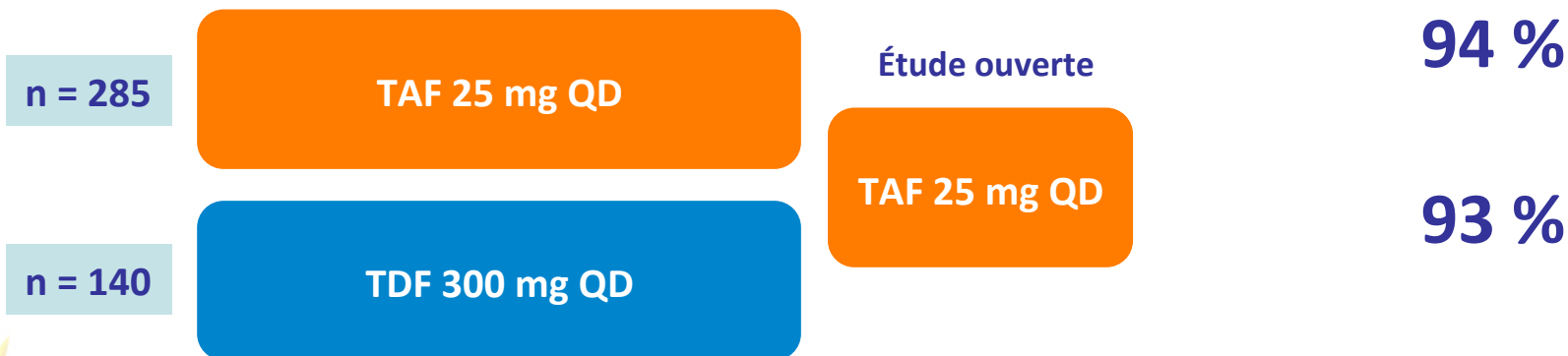
- Les génériques : enfin ! (ténofovir et entécavir)
- Le TAF



## Efficacité

- But : évaluer l'efficacité et la tolérance du TAF versus tenofovir (phase 3 en double-aveugle)
- Patients AgHBe- avec ADN VHB  $\geq 20\ 000$  UI/ml, ALAT  $> 60$  UI/l (hommes) et  $> 38$  UI/l (femmes)
- Critère principal de jugement : ADN VHB  $< 29$  UI/l

### Schéma thérapeutique



➔ **Même efficacité virologique entre TAF et tenofovir**

## Tolérance générale

Effets indésirables EI (%)	TAF (n = 285)	TDF (n = 140)
Au moins un EI	210 (74)	99 (71)
EI grade 3-4	12 (4)	6 (4)
EI sévère	14 (5)	9 (6)
Arrêt pour EI	3 (1)	2 (1)
Décès	0	1

## Tolérance rénale

Paramètres	TAF	TDF	p
Modification de la créatinine (mg/dl)	0,012 (0,09)	0,02 (0,1)	0,32
$\Delta$ FGR (ml/mn)	-1,4 (12,7)	-4,7 (12)	0,004
Absence de protéinurie (%)	81	81	0,9

### • Tolérance osseuse

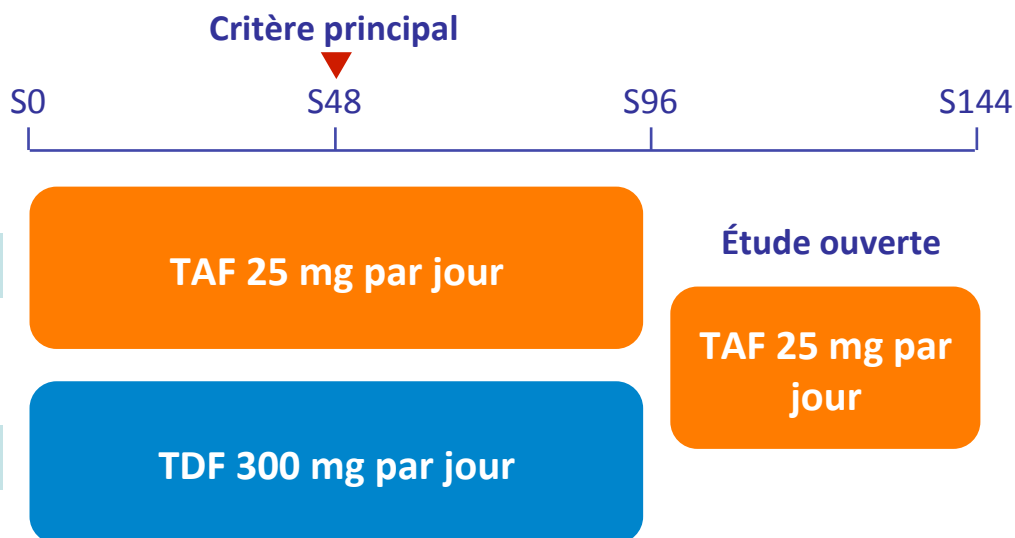
- Diminution de plus de 3 % de la densité osseuse à la semaine 48
- Rachis : 22 % (TAF) versus 39 % (TDF),  $p < 0,001$
- Hanches : 10 % (TAF) versus 33 % (TDF),  $p < 0,001$

➔ **Meilleure tolérance du TAF**

# Traitement de l'hépatite B par tenofovir alafenamide (TAF) chez les patients AgHBe+ (1)

- But : évaluer l'efficacité et la tolérance du TAF versus tenofovir (phase 3 en double-aveugle)
- Patients AgHBe+ avec ADN VHB  $\geq 20\ 000$  UI/ml, ALAT  $> 60$  UI/l (hommes) et  $> 38$  UI/l (femmes)
- Critère principal de jugement : ADN VHB  $< 29$  UI/l

## Schéma thérapeutique



## Réponse virologique à S48

	TAF	TDF	p
ADN $< 29$ UI/ml (%)	64	67	0,25
Séroconversion HBe (%)	10	8	0,32
Perte AgHBs (n)	4	1	0,52
Séroconversion HBs (n)	3	0	0,22

➔ Même efficacité virologique entre TAF et tenofovir

## Tolérance

Effets indésirables EI (%)	TAF (n = 581)	TDF (n = 292)
Au moins un EI	399 (69)	192 (66)
EI grade 3-4	27 (5)	11 (4)
Arrêt pour EI	6 (1)	3 (1)
Décès	1	0

## Tolérance rénale

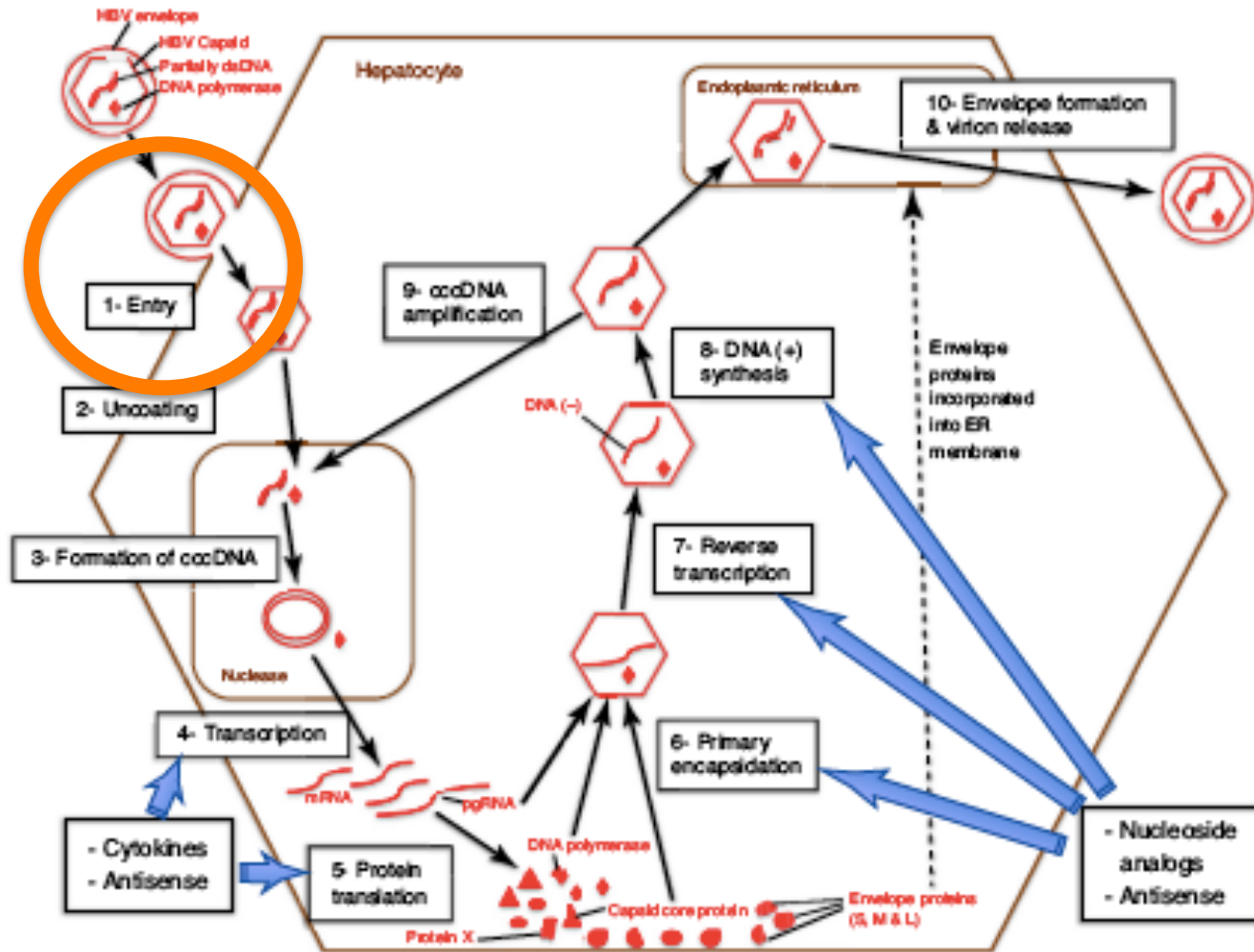
Paramètres	TAF	TDF	p
Evolution créatinine (mg/dl)	0,009 (0,124)	0,026 (0,095)	0,02
Evolution eFGR (ml/mn)	-0,3 (14,5)	-4,7 (13,5)	< 0,001
Absence de protéinurie (%)	73	77	0,21

### • Tolérance osseuse

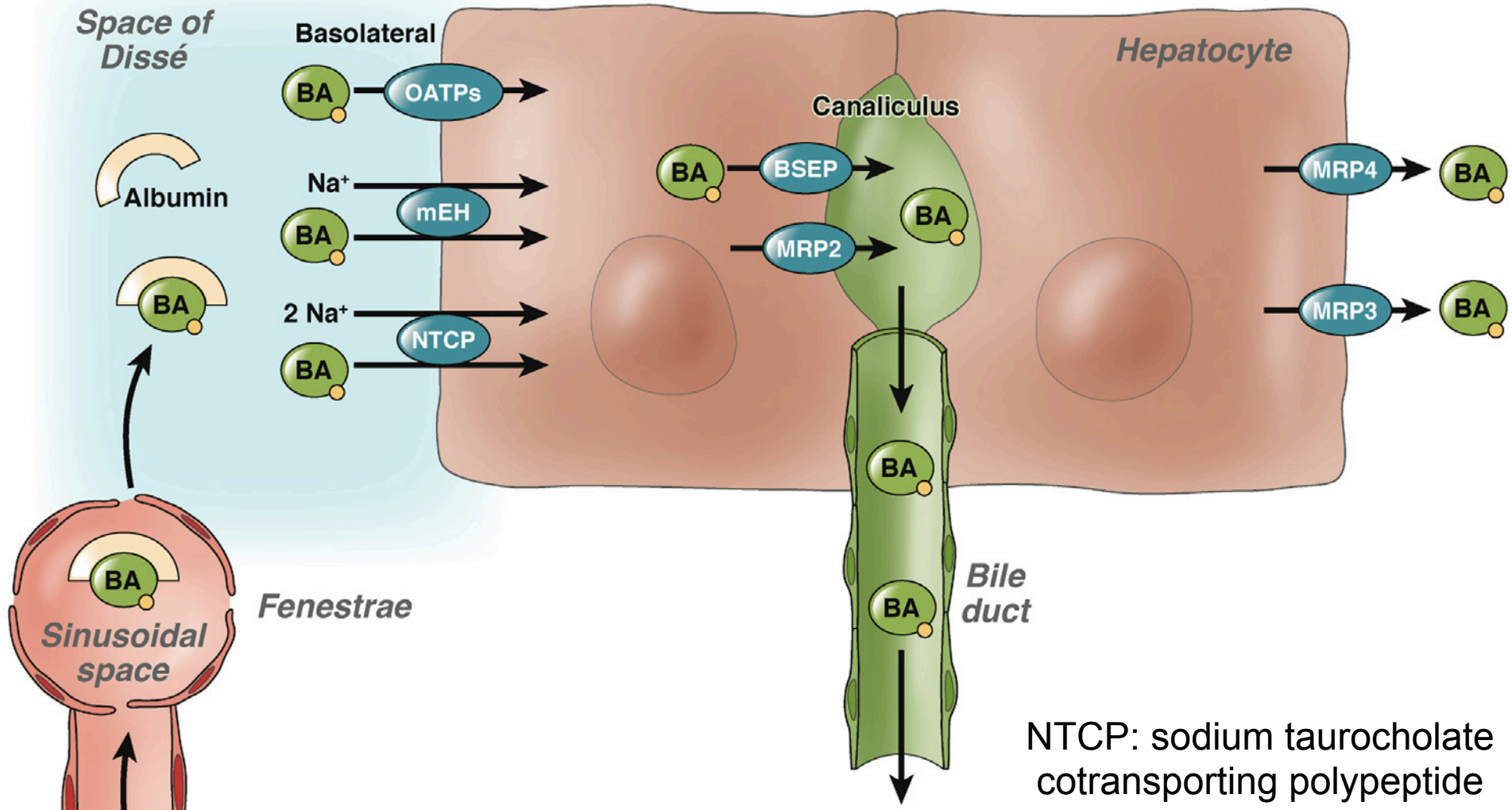
- Diminution de plus de 3 % de la densité osseuse à la semaine 48
- Rachis : 18 % (TAF) versus 38 % (TDF), p < 0,001
- Hanches : 8 % (TAF) versus 24 % (TDF), p < 0,001

➔ Meilleure tolérance du TAF que du tenofovir à un an

# 2ème étape : d'autres cibles du cycle

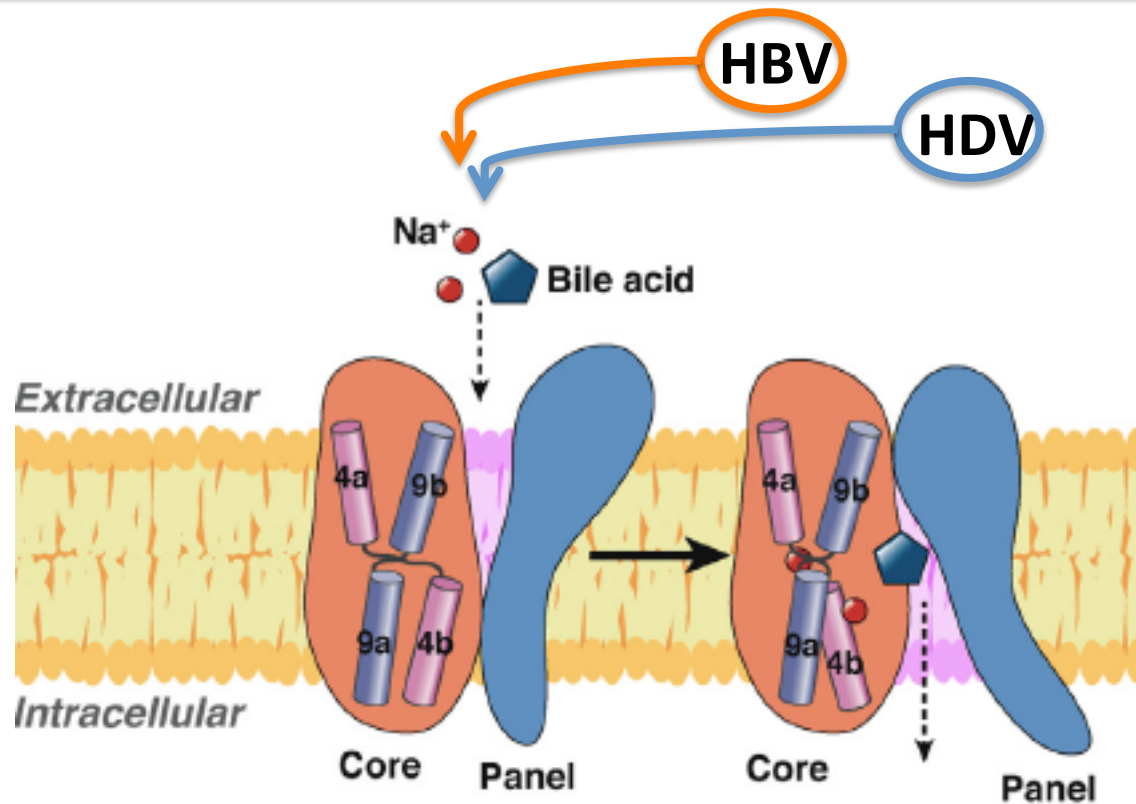


# Absorption of conjugated Bile Acid

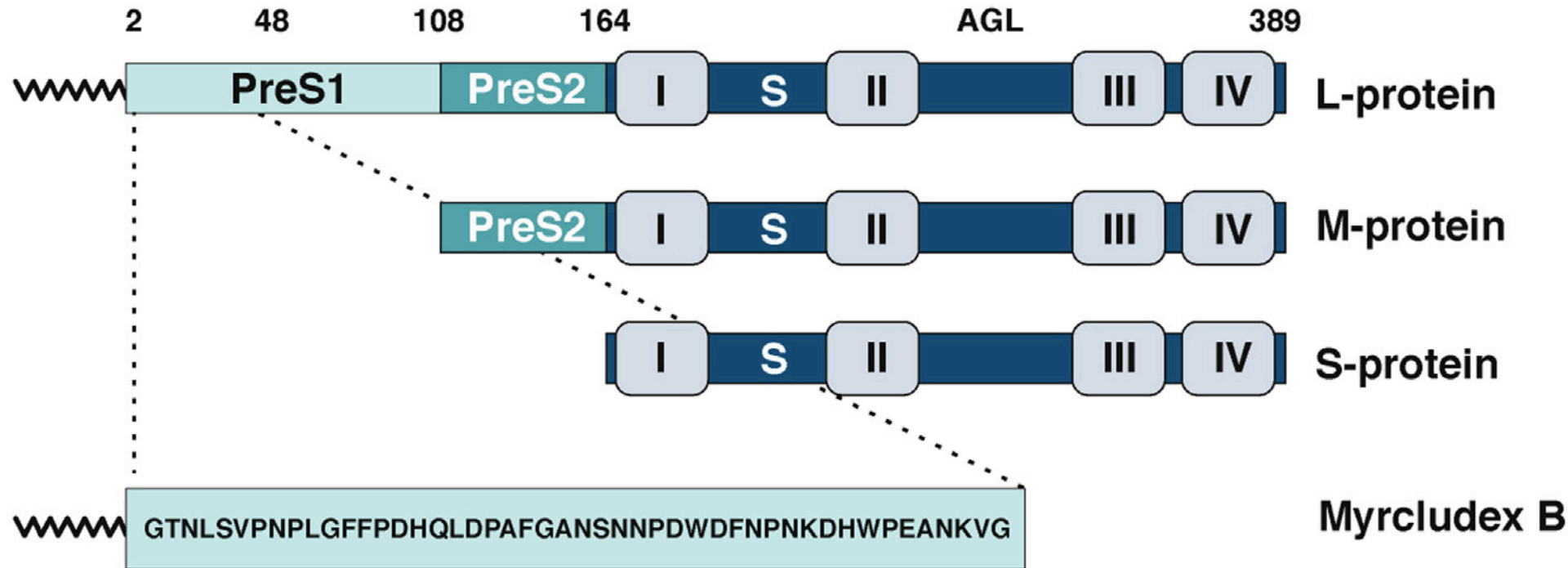


NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide (encoded by SLC10A1)

# NTCP and NTCP-mediated bile salt transport and HBV preS binding sites



# NTCP inhibition

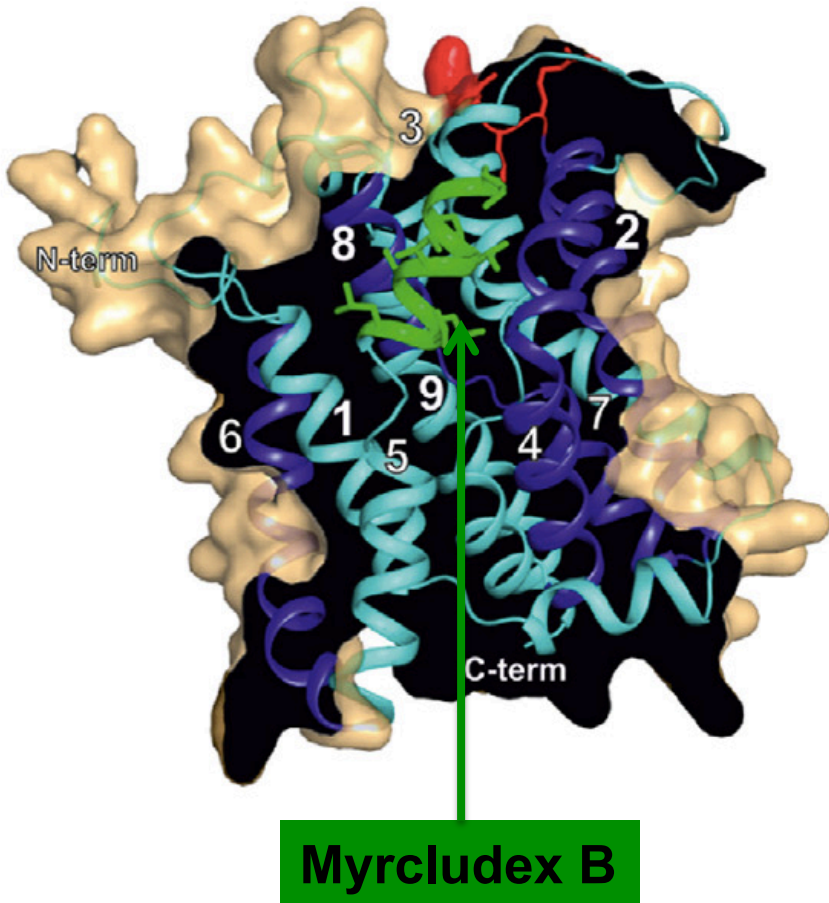


Myrcludex B: A peptide that mimics the myristoylated N-terminal 47 aa of the HBV L protein inhibits HBV by inactivating the receptor function of NTCP

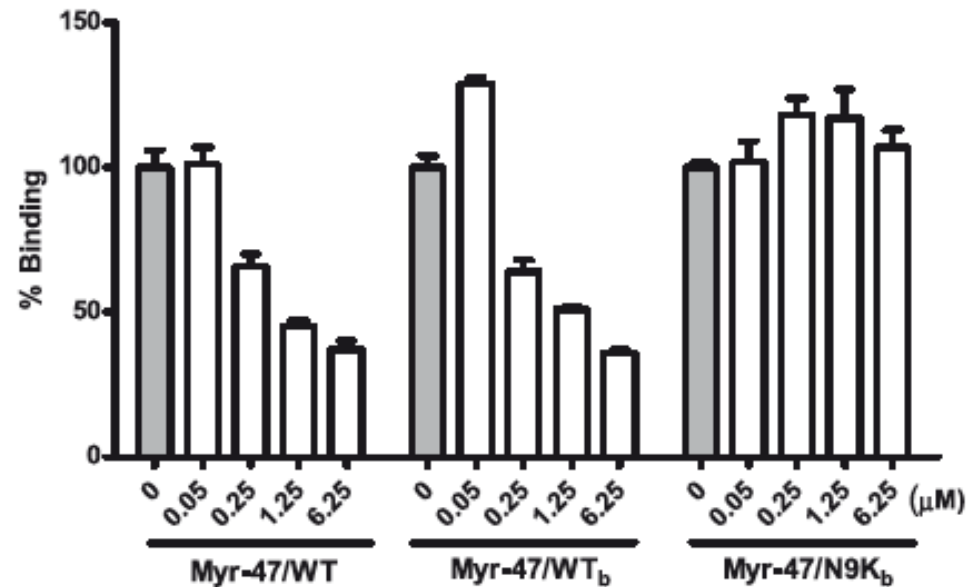


# NTCP inhibition

N-terminal myristoylated peptide corresponding to amino acids (aa) 2–48 of the pre-S1 domain of the L protein: block HBV and HDV infections of hepatocytes



Inhibition of HDV binding



# 3ème étape : stimuler l'immunité

---

- But : perte de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs (= séroconversion HBs)
- Conséquences : arrêt des traitements par analogues (et meilleur contrôle de la maladie)
- Comment :
  - Interféron
  - Immunomodulateurs
  - Vaccins thérapeutiques
  - Autres...

# Exemple : étude PEGAN (ANRS HB-06)

- 185 patients AgHBe-, ADN VHB indétectable sous analogues depuis 12 mois
- Stratification selon le titre de l'AgHBs
- Randomisation : PEG-IFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/sem) pendant 48 semaines vs. rien

Résultats à S48	Analogues	PEG-IFN + analogues	p
Perte AgHBs (ITT)	1/93 (1 %)	7/90 (8 %)	0,0327
Perte AgHBs chez patients ayant eu une dose de PEG-IFN	1/93 (1 %)	7/85 (8 %)	0,0286
Perte AgHBs chez les patients ayant terminé le suivi	1/91 (1 %)	7/82 (9 %)	0,0276

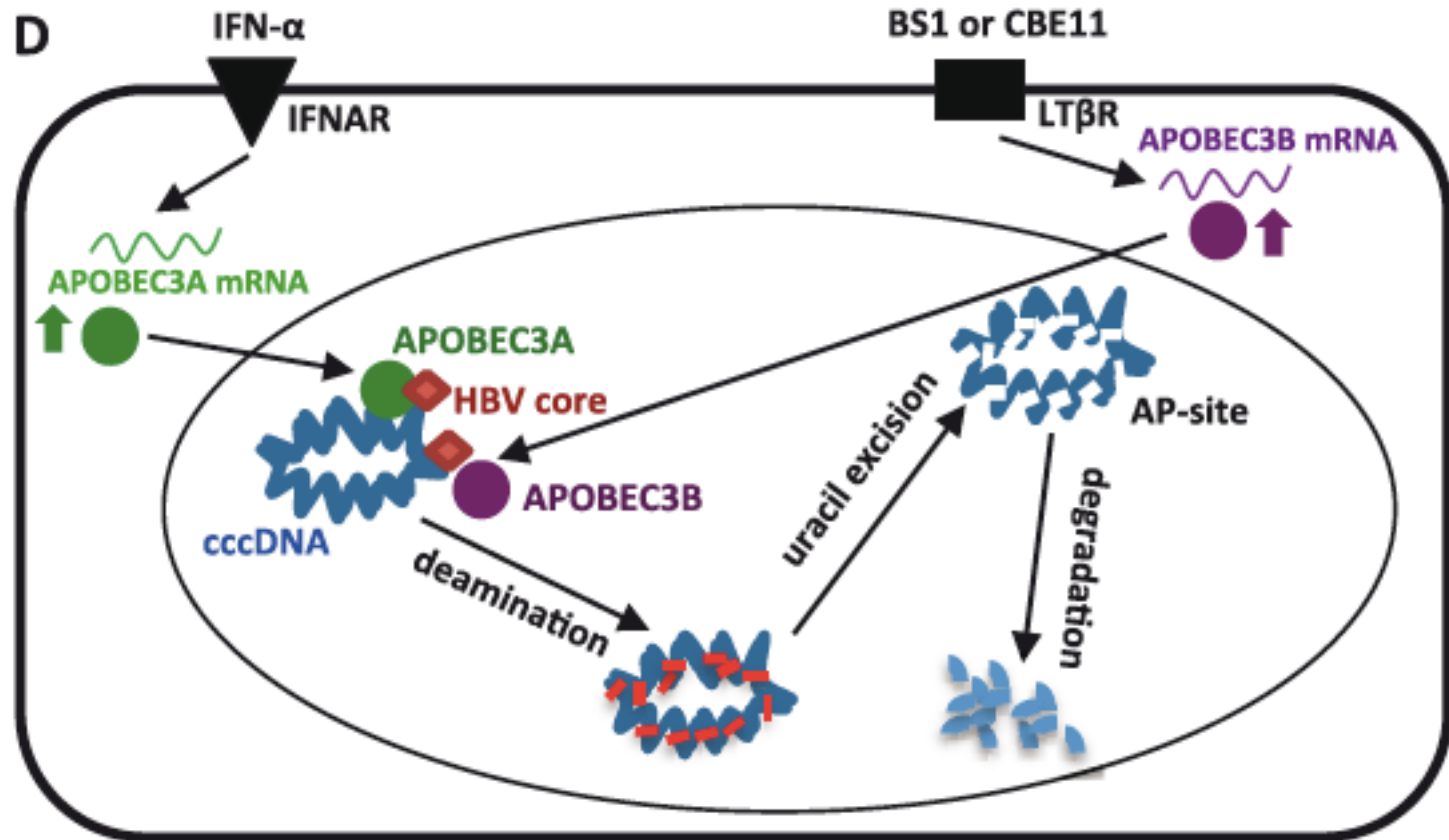
# Séroconversion HBs

AgHBs+ / Ac. anti-HBs - / Ac. anti-HBc +  
→ AgHBs - / Ac. anti-HBs + / Ac. anti-HBc +

- Permet d'arrêter le traitement par analogue
- Meilleur contrôle immuno-virologique de la maladie
- Mais persiste de l'ADN du VHB dans le noyau sous forme de cccDNA
  - Mise en évidence directe : PBH
  - Mise en évidence indirecte : possibilité de réactivation sous immunosuppresseurs puissants (Rituximab : antiCD20)

# 4ème étape : s'attaquer au cccDNA

Modélisation de la dégradation du cccDNA par IFN ou par la voie LT $\beta$ R



# “HBV cure”

**Virosuppression complète permanente**

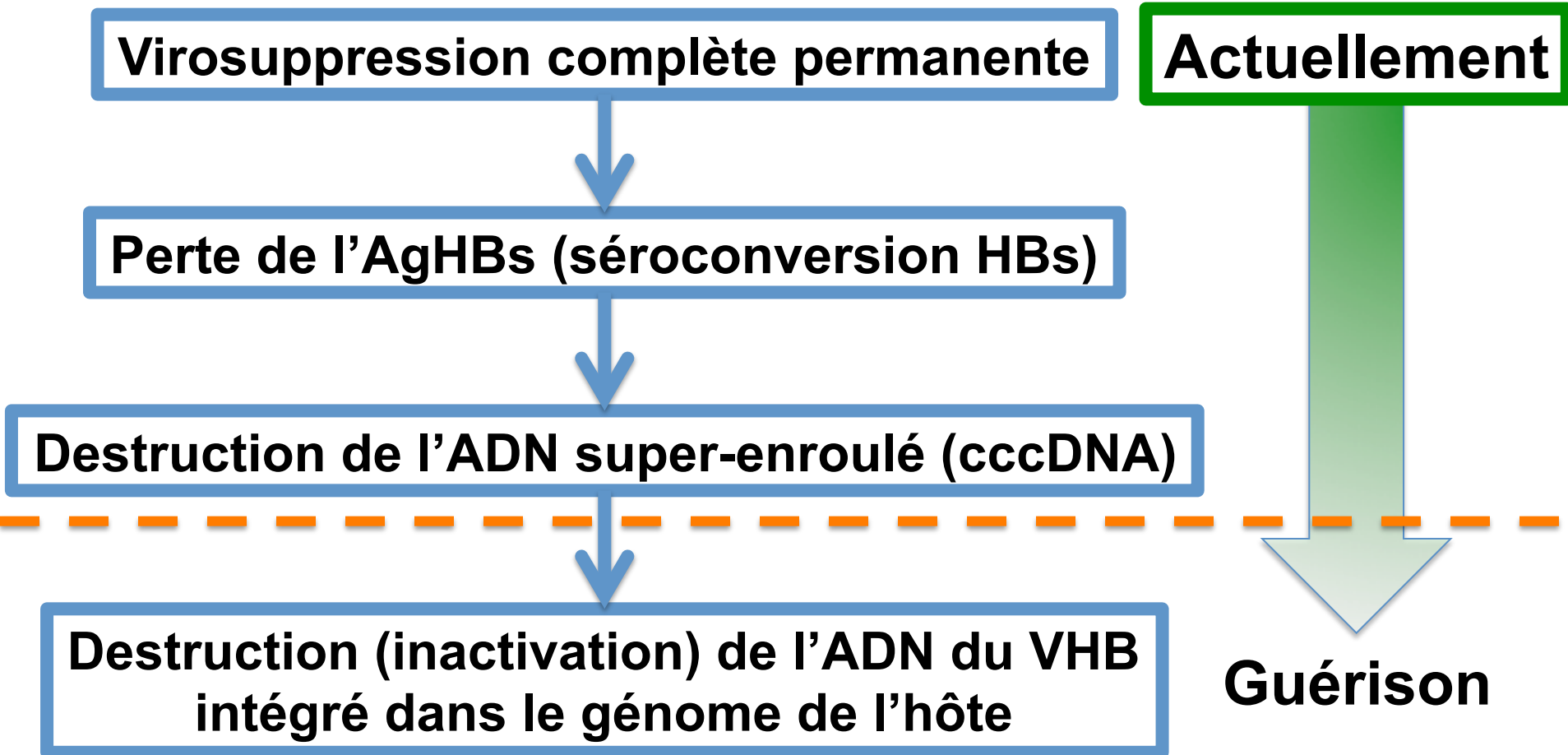
**Actuellement**

**Perte de l'AgHBs (séroconversion HBs)**

**Destruction de l'ADN super-enroulé (cccDNA)**

**Destruction (inactivation) de l'ADN du VHB  
intégré dans le génome de l'hôte**

**Guérison**



# « HBV cure » en pratique

---

- Séroconversion HBs (= perte de l'AgHBs ± apparition d'anticorps antiHBs)
- ↘ risque résiduel
- Arrêt du traitement par analogue