



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 1 -

Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C

L'enquête effectuée par l'Institut National de Veille Sanitaire en 2004 a montré que la prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum était de 0,84% en France métropolitaine, et le nombre de sujets chroniquement infectés par ce virus d'environ 230 000 (1). Il a été estimé qu'au cours de l'année 2010, 5100 malades ont reçu une bithérapie interféron pégylé (Peg-IFN) + ribavirine, dont 3200 malades naïfs de traitement et 1900 malades en échec d'un traitement antérieur. A partir d'une étude de modélisation récente on estime que le nombre de malades à traiter à partir de 2012 va être multiplié au moins par un facteur 3 en raison de la disponibilité de deux inhibiteurs de protéases spécifiques du VHC, le télaprévir et le bocéprévir, qui viennent d'obtenir l'AMM (2). L'impact de ces nouveaux traitements sur l'incidence des complications hépatiques a été modélisé par la même équipe : entre 2012 et 2021, le gain apporté par la trithérapie par rapport à la bithérapie devrait être de - 26% pour l'incidence de la cirrhose et de - 19% pour la mortalité liée au VHC (3). L'arrivée de ces nouvelles molécules modifie profondément la prise en charge des malades atteints d'hépatite C de génotype 1. Il a paru opportun à l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) de prendre position sur ces nouvelles stratégies thérapeutiques afin d'accompagner les médecins et les malades pour une prise en charge optimale de cette maladie avec ces nouvelles thérapies.

Méthodes

Le conseil d'administration de l'AFEF a mis en place un comité scientifique (Annexes) chargé d'organiser les 8 et 9 avril 2011 une réunion d'actualités thérapeutiques sur la prise en charge de l'hépatite C chez les malades de génotype 1 au moment de l'arrivée des nouvelles molécules. A partir des présentations émanant d'experts, fondées sur les articles publiés et les présentations aux congrès internationaux et nationaux, c'est-à-dire sur les informations fournies par les firmes développant les inhibiteurs de protéase en 2011, le comité scientifique a élaboré des propositions qui ont été soumises à l'assemblée présente lors de ces journées. Le niveau d'approbation a été intégré au texte final présentant la position de l'AFEF (degré d'accord exprimé en % des votants présents dans la salle). Dans ce texte, les propositions ont été classées selon les principes du système GRADE en 3 niveaux de preuve : A (élevée), B (moyenne), C (faible), et 2 niveaux de recommandations : 1 (fort), 2 (faible). Le texte final a été soumis à des experts extérieurs au Comité Scientifique pour analyse critique et mis en ligne sur le site de l'AFEF en mai 2011. Depuis cette date, les études de phase III ont été publiées *in extenso* et le télaprévir et le bocéprévir ont obtenu une AMM. Des données nouvelles ont été fournies par les firmes et présentées lors des congrès récents. Des ré-analyses des essais de phases III ont été effectuées par les agences d'enregistrement (FDA et EMA) ce qui a conduit à définir les règles d'AMM. Au vu de ces nouvelles données, le comité scientifique a actualisé ce texte pour le mettre en cohérence avec l'AMM. Les membres du comité scientifique, les experts et les modérateurs ont contribué à ce processus sans le soutien de l'industrie pharmaceutique. La liste des membres du Comité Scientifique, des experts et des modérateurs des journées, des experts relecteurs est indiquée en annexe 1 et leurs conflits d'intérêt en annexe 2. Les abréviations utilisées dans le texte, ainsi que les définitions en rapport avec la surveillance virologique, sont colligées dans l'annexe 3.

Le Comité Scientifique a traité les questions suivantes :

AFEF – 79 boulevard du Montparnasse – 75006 Paris - Tél. : 01 45 48 05 86 – <http://www.afef.asso.fr>
Siret : 43495159600023 / Code APE : 731z



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 2 -

1 - Malades naïfs de traitement

- 1.1 Qui traiter ?
- 1.2 Certains malades naïfs peuvent-ils être traités par bithérapie Peg-IFN +ribavirine ?
- 1.3 Quels sont les résultats des trithérapies Peg-IFN +ribavirine + inhibiteur de protéase chez les malades naïfs ?
- 1.4 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?
- 1.5 Chez quels malades peut-on raccourcir la durée de traitement avec la trithérapie ?
- 1.6 Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie ?

2 - Malades en échec de traitement antérieur

- 2.1 Quels sont les résultats des trithérapies chez les malades en échec de traitement antérieur ?
- 2.2 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?
- 2.3 Peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie ?
- 2.4 Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie ?

3 – Surveillance virologique du traitement par trithérapie

- 3.1 Surveillance de la réponse virologique
- 3.2 Quelles sont les critères d'arrêt du traitement?
- 3.3 Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéases?
- 3.4 Conduite pratique du traitement

4 – Suivi de l'observance thérapeutique

5 – Gestion des effets secondaires

- 5.1 Anémie
- 5.2 Effets secondaires cutanés
- 5.3 Interactions médicamenteuses

1- Malades naïfs de traitement

1-1 Qui traiter ?

En 2002, la conférence de consensus française « Hépatite C: diagnostic et traitement » recommandait de ne pas traiter par bithérapie pégylée les patients de génotype 1 ayant une hépatite minime (\leq A1F1 selon la classification METAVIR) en raison d'un rapport bénéfice/risque insuffisant dans cette population (4). Les dernières recommandations de l'EASL pour la prise en charge de l'hépatite C en 2011 proposent des indications plus larges, puisqu'elles suggèrent d'envisager cette bithérapie chez tous les patients naïfs, quelle que soit la sévérité de l'atteinte hépatique, avec une discussion au cas par cas pour les patients ayant une atteinte hépatique minime (5). Avec la trithérapie, les bénéfices et les risques sont modifiés chez les patients ayant une hépatite minime en raison d'une part d'une amélioration de l'efficacité thérapeutique, et d'autre part de la possibilité de nouveaux effets secondaires, du risque de survenue de variants viraux résistants en cas de non réponse, et du surcoût lié aux inhibiteurs de protéase. L'indication de la trithérapie chez les patients ayant une fibrose minime doit prendre en compte à la fois les facteurs de risque de progression de la fibrose (6) et les facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie pégylée (7). Dans l'étude



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 3 -

Hepatitis, le taux de RVS chez les malades de génotype 1 était de 69% chez les malades avec fibrose F0, 44% chez les malades F1-F2, et 31% chez les malades F3-F4 (8). Chez les malades ayant une fibrose modérée à sévère (F2-F4), il a été montré que l'éradication du VHC était associée à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (9,10). Comme pour la bithérapie, la trithérapie est jusqu'à présent contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée. Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie, il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes (11). Il est donc logique de proposer une trithérapie dans ces populations, malgré l'absence d'études spécifiques. Cela devra se faire dans le cadre d'essais thérapeutiques. Compte tenu du risque de progression de la fibrose chez les malades non traités, une surveillance régulière est alors indispensable, et la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé l'utilisation des outils d'évaluation non invasive de la fibrose (Fibrotest, Fibroscan, FibroMètre, hépascore,) dans le suivi annuel de ces malades.

Propositions

- *La disponibilité de la trithérapie ne modifie pas les indications du traitement de l'hépatite C, mais ses modalités (C2, degré d'accord 70%).*
- *Un traitement doit être discuté chez tous les malades naïfs ayant une hépatite chronique C (sauf cirrhose décompensée) (A2, degré d'accord 73%).*
- *Chez les malades transplantés d'organe, dialysés ou co-infectés par le VIH, la trithérapie ne peut pas être envisagée en dehors des centres expérimentés et si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques (A2, non soumis au vote)*
- *Le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2) (B2, degré d'accord 96%).*
- *Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (âge, sexe, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire notamment) ainsi que les symptômes et la motivation du patient (C2, degré d'accord 94%).*
- *Les malades non traités doivent être surveillés au moins annuellement selon les recommandations de la HAS (B2, degré d'accord 94%).*

1-2 Certains malades naïfs peuvent-ils être traités par bithérapie Peg-IFN +ribavirine?

Les facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie sont bien identifiés. Chez les malades infectés par le génotype 1, il s'agit essentiellement de l'âge (< 40 ans), du niveau de la charge virale (< 600 000 UI/ml), de l'absence de fibrose sévère et de l'absence d'insulinorésistance (7). Récemment, des polymorphismes nucléotidiques situés sur le chromosome 19 en amont du gène de l'IL28B ont été identifiés comme étant très fortement associés à la réponse virologique soutenue (RVS) (12). Le poids statistique de ce paramètre paraît similaire à celui du génotype viral. Chez les homozygotes CC d'origine caucasienne (c'est-à-dire environ 30% des malades) sans fibrose sévère, le pourcentage de RVS est estimé à 86%, contre 36 et 43% pour les génotypes TT et CT (13). L'étude des cinétiques virales dans cette étude indique qu'une RVR est obtenue chez 30% des malades CC contre 5% des malades CT ou TT. Ainsi, près de 80% des malades ayant une RVR sont de génotype CC (13). En cas de RVR, et ce quel que soit le génotype IL28B, les chances de RVS sont supérieures à 90%. En l'absence de RVR, la RVS est obtenue chez 60% des malades CC. En combinant le statut IL28B et la RVR, il est ainsi possible d'identifier un groupe de malades pour lesquels une bithérapie par Peg-IFN et ribavirine de 48 semaines entraîne une RVS dans 90% des cas, et chez qui la trithérapie n'augmente probablement pas les chances de RVS. L'avantage de la trithérapie dans ce cas est de raccourcir la durée du traitement à 24 ou 28 semaines, ce qui est la durée de traitement préconisée en cas de



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 4 -

eRVR. Il faut enfin rappeler qu'il n'existe pas de données évaluant l'efficacité d'une bithérapie de 24 semaines chez les malades CC ayant une RVR, les seuls résultats disponibles concernant les malades ayant une charge virale initiale basse (< 400 000 UI/ml) ayant une RVR chez qui une bithérapie de 24 semaines est suffisante.

Propositions

- *La détermination du génotype de l'IL28B (actuellement hors nomenclature et non remboursé en France) est utile à la décision du traitement à appliquer chez les malades naïfs de génotype 1 ayant une fibrose non sévère (< F3) (B2, degré d'accord : 70%)*
- *Chez les malades naïfs de génotype 1 ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement (génotype CC de l'IL28B et fibrose < F3), les chances de guérison sont de l'ordre de 80% avec la bithérapie, le gain étant absent ou modeste en trithérapie. Une bithérapie peut donc être envisagée en première intention. Si une RVR est obtenue la bithérapie sera poursuivie selon l'AMM, les chances de succès étant de 90%. En l'absence de RVR, une trithérapie doit être envisagée (C1, degré d'accord : 89%)*

1-3 Quels sont les résultats des trithérapies Peg-IFN +ribavirine + inhibiteur de protéase chez les malades naïfs ?

Le télaprévir et le bocéprévir sont deux inhibiteurs puissants de la sérine protéase NS3 4A du VHC de génotype 1. Les essais de phase II ont prouvé l'efficacité de ces molécules en association à la bithérapie Peg-IFN + ribavirine chez les malades naïfs de génotype 1, avec des taux de RVS de l'ordre de 60 à 70% (14,15). Les résultats des études de phase III sont maintenant disponibles. L'étude SPRINT-2 a évalué l'efficacité de la trithérapie bocéprévir + Peg-IFN α 2b + ribavirine (16) ; 1089 malades ont été randomisés en 3 bras : PR : bithérapie pégylée 48 semaines, BOC-PR48 : phase initiale de bithérapie (PIB) de 4 semaines suivie de 44 semaines de trithérapie, et BOC-PR-RGT : PIB de 4 semaines suivi d'une trithérapie de durée variable selon la réponse. Dans ce troisième bras, les malades ayant une eRVR entre S8 et S24 (charge virale indétectable entre S8 et S24) recevaient 24 semaines de trithérapie, alors que les malades sans eRVR recevaient 24 semaines de trithérapie suivie de 20 semaines de bithérapie. Une fibrose sévère (F3F4) était présente chez 9% des malades. Une RVS était observée plus fréquemment dans les bras BOC-PR48 (66%) et BOC-PR-RGT (63%) que dans le bras PR (38%). L'étude ADVANCE a évalué l'efficacité de la trithérapie télaprévir + Peg-IFN α 2a + ribavirine chez 1088 malades randomisés en 3 bras : PR48, TVR12-PR : 12 semaines de trithérapie télaprévir + PR suivi de 36 semaines de PR, et TVR8-PR : 8 semaines de trithérapie suivi de 40 semaines de PR (17). En cas d'eRVR (charge virale indétectable entre S4 et S12), la durée du traitement était raccourcie à 24 semaines dans les deux bras trithérapie. Le pourcentage de malades ayant une fibrose sévère était de 20%. Les pourcentages de RVS étaient significativement plus élevés dans les bras TVR12-PR (75%) et TVR8PR (69%) que dans le bras PR48 (44%). Au total, les études de phase III démontrent la supériorité des trithérapies télaprévir et bocéprévir, avec un gain thérapeutique de 30% par rapport à la bithérapie, et la possibilité de diminuer la durée de traitement à 24 semaines chez près de la moitié des malades.

1-4 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

Les facteurs préthérapeutiques prédictifs de RVS ont été analysés dans les études de phase III. Dans l'étude ADVANCE, les résultats de l'analyse multivariée n'ont pas encore été présentés. En analyse univariée, l'âge < 40 ans, le sexe féminin, l'absence de fibrose sévère, un index de masse corporelle < 25 kg/m² et une infection par le génotype 1b versus 1a étaient associés à la RVS. Le pourcentage de RVS était plus faible chez les malades F3-F4 que chez les malades F0-F2 (62% versus 78% dans le bras



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 5 -

TRV12PR). Le polymorphisme du gène de l'IL28B a pu être déterminé chez 44% des malades (18). Les pourcentages de RVS étaient respectivement de 90% chez les malades CC, 71% chez les CT et 73% chez les TT. Le gain thérapeutique entre bi et trithérapie était plus élevé chez les malades CT et TT que chez les malades CC (différence de RVS: 50% versus 26%). Dans l'étude SPRINT-2, les facteurs prédictifs de RVS étaient en analyse multivariée l'origine ethnique, la charge virale, l'âge, l'absence de cirrhose et la prise de statine. La RVS était ainsi plus fréquente en l'absence qu'en présence d'une fibrose F3F4 (67% versus 52% dans le bras BOCPR48). Après inclusion dans le modèle multivarié, l'IL28B était également un facteur prédictif indépendant de réponse (19). Les pourcentages de RVS étaient de 80% chez les malades CC, 71% chez les CT et 59% chez les TT. En comparaison à la bithérapie, un gain thérapeutique était observé uniquement chez les malades CT (41%) et TT (32%), mais pas chez les malades CC (RVS: 78% versus 80%). Au total, les facteurs prédictifs de réponse sont les mêmes en trithérapie qu'en bithérapie mais leur poids paraît plus faible. Même en présence de facteurs de mauvaise réponse au traitement (IL28B non CC, fibrose F3F4) les chances de succès sont supérieures à 50% en trithérapie, avec un bénéfice maximal en comparaison à la bithérapie. En cas de facteurs de bonne réponse (IL28B CC et fibrose < F3) le bénéfice apporté par la trithérapie paraît plus faible (télaprévir) ou absent (bocéprévir).

Proposition

- *Chez les malades naïfs de génotype 1 ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse (génotypes non CC de l'IL28B ou fibrose F3-F4), une trithérapie doit être envisagée en première intention (A1, degré d'accord 84 %)*

1-5 Chez quels malades peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie ?

Les essais de phase III ont évalué l'efficacité de traitements plus courts en fonction des cinétiques virales précoces. Dans l'essai SPRINT-2, une eRVR (ARN du VHC indétectable à S8 maintenue jusqu'à S24) était observée chez 44% des malades. Dans ce cas, les chances de RVS étaient globalement de 96% dans les deux bras bocéprévir, *versus* 72% en cas de réponse virologique lente (l'ARN du VHC détectable au moins à une reprise entre S8 et S24 mais indétectable à S24). En cas d'eRVR, le pourcentage de RVS était par ailleurs identique selon que les patients aient reçu 28 ou 48 semaines de traitement (96% *versus* 97%). En revanche, chez les répondeurs lents les pourcentages de RVS étaient sensiblement différents selon que les patients aient reçu 24 ou 44 semaines de trithérapie (66,2 % *versus* 75,3%) Dans l'étude ADVANCE, les malades traités par trithérapie recevaient tous un traitement de 24 semaines en cas d'eRVR (ARN du VHC indétectable à S4 maintenue jusqu'à S12). Dans le bras TLV12PR les chances de RVS étaient dans ce cas de 89%, *versus* 54% pour les malades sans eRVR traités 48 semaines. L'étude ILLUMINATE a inclus 540 malades qui recevaient tous une trithérapie Peg-IFN α 2a, ribavirine et télaprévir de 12 semaines, suivie de 12 semaines de bithérapie (20). A S24, les malades chez qui une eRVR était obtenue étaient randomisés. Dans le premier bras (TVR12PR12), le traitement était interrompu alors que dans le deuxième bras (TVR12PR36) une bithérapie additionnelle de 24 semaines était administrée. Une eRVR était obtenue chez 63% des malades. Le pourcentage de RVS était de 92% dans le bras 24 semaines et de 88% dans le bras 48 semaines, ce qui n'était pas significativement différent. Les résultats de ces études indiquent clairement que lorsqu'une eRVR est obtenue avec le télaprévir ou le bocéprévir les chances de succès sont très élevées (de l'ordre de 90%) et qu'un traitement court de 24 (télaprévir) ou 28 (bocéprévir) semaines est suffisant. Il est intéressant de noter que la probabilité d'obtenir une eRVR, et donc un traitement court, est plus élevée chez les malades de génotype IL28B CC que chez ceux CT ou TT (89% *versus* 52% dans l'étude SPRINT-2). La présence d'une fibrose sévère (F3 et surtout F4) pourrait toutefois altérer les chances de succès chez les malades ayant une eRVR et un traitement court. Dans

l'étude ILLUMINATE, le pourcentage de RVS était de 61% chez les malades cirrhotiques traités 24 semaines et de 92% chez ceux traités 48 semaines. Chez les patients F3, les taux de RVS étaient similaires entre les 2 bras de traitement (95 vs 86%) Cependant, il convient de rester prudent car ces chiffres concernaient de petits effectifs. Dans l'étude SPRINT-2, les pourcentages de RVS chez les malades F3-F4 étaient de 75% chez ceux traités 28 semaines versus 92% chez ceux traités 48 semaines (21). La probabilité d'obtenir une eRVR chez les malades F3-F4 était faible, mais ces chiffres concernaient de petits effectifs et il n'y a pas eu d'analyse statistique possible.

Propositions

- *Chez les malades ayant une eRVR, telle que définie dans les protocoles, la probabilité de RVS est très élevée et un traitement court (28 semaines avec le bocéprévir et 24 semaines avec le télaprévir) est suffisant (A1, degré d'accord 80%)*
- *En cas de cirrhose, même s'il existe une eRVR, les chances de succès paraissent plus faibles et une prolongation de la durée de traitement à 48 semaines est recommandée (C2, degré d'accord 80%)*

1-6 Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie ?

1-6-1 Impact de la phase initiale de bithérapie sur l'efficacité de la trithérapie

Chez les patients naïfs de traitement, l'impact de la phase initiale de bithérapie sur l'efficacité de la trithérapie repose sur une seule étude. Il s'agit de l'essai de phase 2 (SPRINT 1) comparant l'efficacité de la trithérapie avec le bocéprévir avec ou sans phase initiale de bithérapie pendant 24 ou 44 semaines par rapport au traitement standard (15). Bien que l'objectif de cet essai n'était pas de comparer les bras de traitement avec ou sans phase initiale de bithérapie, l'analyse des résultats indique que le taux de RVS n'est pas significativement différent entre les 4 bras de traitement bocéprévir : 56% (IC 95% : 46–66%) versus 54% (IC 95% : 44–64%) pour une trithérapie de 24 semaines et 75% (IC 95% : 65–83%) versus 67% (IC 95% : 57–76%) pour une trithérapie de 44 semaines. Les taux d'échappement virologique n'étaient pas significativement influencés par la phase initiale de bithérapie (4 versus 7% et 5 versus 12%, $p > 0,05$). En revanche, le taux de RVR sous trithérapie était significativement plus élevé dans les bras phase initiale de bithérapie versus non phase initiale de bithérapie (62% versus 38%, $p < 0,001$). Ce dernier résultat suggère que la phase initiale de bithérapie permet d'augmenter le nombre de malades traités par bocéprévir pouvant bénéficier d'un traitement court de 28 semaines. Il n'existe pas de donnée de phase initiale de bithérapie concernant la trithérapie avec le télaprévir chez les patients naïfs de traitement.

1-6-2 Phase initiale de bithérapie et prédiction de la réponse à la trithérapie

La phase initiale de bithérapie présente l'intérêt d'évaluer la sensibilité des malades à l'interféron, qui est impliquée dans l'efficacité de la trithérapie. Dans l'étude SPRINT-2 la décroissance de la charge virale en fin de phase initiale de bithérapie a été analysée. Les taux de RVS n'étaient que de 28 à 43% chez les malades ayant une baisse de la charge virale $< 1 \log \text{ UI/mL}$, alors qu'ils étaient de l'ordre de 80% chez ceux ayant une baisse $> 1 \log \text{ UI/mL}$ (16). Une baisse de la charge virale à l'issue de la phase initiale de bithérapie de moins de 1 log est également prédictive de la sélection de variants viraux résistants (68 vs 31%, $p < 0,001$). En analyse multivariée, la décroissance virale durant la phase initiale de bithérapie était le seul facteur prédictif indépendant de la RVS (21). Les facteurs prédictifs de RVS chez les malades ayant une chute de la charge virale de moins de 1 log à l'issue de la PIB ont récemment été étudiés (22). Il s'agit du génotype viral (1b versus 1a), de la charge virale initiale et du degré de fibrose. La décroissance de la charge virale (0-0,5 log versus 0,5-1 log) n'intervenait pas. Il faut noter que même en présence de facteurs prédictifs de mauvaise réponse les



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 7 -

chances de RVS ne sont jamais nulles (autour de 15%). Il n'est donc pas possible d'avoir une règle d'arrêt à ce moment, mais le rapport bénéfice / risque peut être réévaluée à ce moment avec le malade en fonction de la sévérité de l'hépatite et de la tolérance au traitement. Il n'existe pas de données de phase initiale de bithérapie chez les patients naïfs traités par trithérapie avec le télaprévir.

Propositions

- *Chez les malades naïfs traités par bocéprévir, la phase initiale de bithérapie est associée à une augmentation du taux de RVR sous trithérapie, permettant de raccourcir la durée de traitement à 28 semaines (C2, degré d'accord 66%).*
- *Chez les malades naïfs traités par bocéprévir ayant une baisse de charge virale $< 1 \log \text{UI/mL}$ à l'issue de la phase initiale de bithérapie, les chances de succès sont plus limitées mais néanmoins suffisantes pour débiter la trithérapie bocéprévir après avoir réévalué le rapport bénéfice-risque (B2, non soumis au vote).*
- *Chez les malades naïfs pour lesquels un traitement par trithérapie avec le télaprévir est indiqué la phase initiale de bithérapie n'a pas été étudiée et n'est pas indiquée (A1, degré d'accord 70%).*

2- Malades en échec de traitement antérieur

2-1 Quels sont les résultats des trithérapies chez les malades en échec de traitement antérieur ?

Chez les malades de génotype 1 en échec thérapeutique après bithérapie Peg-IFN + ribavirine, un retraitement par bithérapie Peg-IFN + ribavirine entraîne un taux de RVS de 23 % chez les rechuteurs et de 6 % chez les non répondeurs (23). L'optimisation thérapeutique visant à adapter les doses de Peg-IFN et/ou de ribavirine ainsi que la durée du traitement apporte un bénéfice modeste. Des alternatives thérapeutiques sont donc indispensables chez ces malades. Dans l'étude de phase II PROVE 3 utilisant le télaprévir en association avec une bithérapie pégylée chez des malades en échec thérapeutique, le taux de RVS dans les bras trithérapie était de l'ordre de 50% (24). Les résultats de deux études de phase III sont maintenant disponibles. Dans l'étude REALIZE, 650 malades rechuteurs, répondeurs partiels ou répondeurs nuls à un traitement précédent ont été randomisés dans 3 bras : un bras contrôle traité par PR pendant 48 semaines, un bras comprenant 12 semaines de trithérapie avec le télaprévir suivie de 36 semaines de bithérapie, et un bras comprenant 4 semaines de phase initiale de bithérapie, suivies de 12 semaines de trithérapie avec le télaprévir, suivies de 32 semaines de bithérapie (25). La durée totale du traitement était de 48 semaines dans tous les bras. Près de la moitié des malades avaient une fibrose sévère (F3-F4). La trithérapie était significativement plus efficace que la bithérapie avec des taux de RVS de 66 % avec la phase de phase initiale de bithérapie, de 64 % sans phase de phase initiale de bithérapie, et de 17 % dans le bras de bithérapie. Dans l'étude RESPOND-2, 403 malades rechuteurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement ont été randomisés dans 3 bras : un bras contrôle comprenant 48 semaines de bithérapie PR, un bras comprenant une phase de phase initiale de bithérapie de 4 semaines suivie de 44 semaines de trithérapie avec le bocéprévir, et un bras dit de traitement guidé par la réponse (RGT) dont la durée était variable selon la réponse virologique précoce (26). Dans ce troisième bras, le traitement était interrompu à S36 si une eRVR était obtenue. En l'absence d'eRVR, la bocéprévir était interrompu à S36 et la bithérapie poursuivie jusqu'à S48. La trithérapie était significativement plus efficace que la bithérapie, avec des taux de RVS de 66% (BOC-PR48) et 59% (BOC-PR-RGT) versus 21% chez les malades du groupe contrôle.

2-2 Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

Les facteurs prédictifs de réponse ont été évalués dans les essais de phase III. Dans les deux études REALIZE et RESPOND-2, le profil de réponse antérieur était le facteur prédictif le plus puissant. Dans l'étude REALIZE, les pourcentages de RVS étaient selon les bras de trithérapie (respectivement avec et sans phase initiale de bithérapie) de 83% et 88% chez les rechuteurs, de 54% et 59% chez les répondeurs partiels, et de 33% et 29% chez les répondeurs nuls. Dans l'étude RESPOND-2, les pourcentages de RVS étaient respectivement dans les bras BOC-PR48 et BOC-PR-RGT de 75% et 69% chez les rechuteurs, et de 52% et 40% chez les répondeurs partiels. Les malades répondeurs nuls étaient exclus de cette étude. Il faut toutefois noter que le taux de RVS était de 33% chez les malades ayant une chute de la charge virale inférieure à 1 log à l'issue de la PIB, ce qui s'apparente pour la majorité des malades au profil de réponse nulle. Dans l'étude de roll-over PROVIDE (27) les malades des groupes placebo des études de phase III en échec thérapeutique –incluant les répondeurs nuls– ont été retraités par 4 semaines de PIB suivies de 44 semaines de trithérapie. Parmi les 48 malades inclus ayant un profil de réponse virologique nulle une RVS était observée dans 38% des cas.

Le stade de fibrose était le deuxième facteur indépendamment associé à la RVS. Dans l'étude REALIZE, les résultats globaux en termes de RVS dans les bras trithérapie étaient de 74% chez les malades FOF2, 66% en cas de fibrose F3 et 47% en cas de cirrhose. Chez les malades rechuteurs, le stade de fibrose n'avait pas d'impact sur la RVS (FOF2 : 86%, F3 : 85%, F4 : 84%). En revanche, le poids de la fibrose sur la RVS était majeur chez les répondeurs partiels (FOF2 : 72%, F3 : 56%, F4 : 34%) et chez les répondeurs nuls (FOF2 : 41%, F3 : 39%, F4 : 14%). Il faut ainsi noter que la population la plus difficile à traiter en trithérapie est celle des malades cirrhotiques répondeurs nuls, avec des taux de RVS inférieurs à 15%, sans différence significative avec le groupe contrôle (effectifs limités). Dans l'étude RESPOND-2, la fibrose avait également un impact majeur sur la RVS qui variait dans les bras trithérapie entre 66% et 68 % chez les malades ayant des lésions de fibrose F0-F2 versus 44% à 68 % chez ceux ayant des lésions de fibrose F3-4 (21). L'analyse multivariée de l'étude REALIZE récemment présentée a identifié en plus du profil de réponse antérieur et de la fibrose d'autres facteurs prédictifs indépendants de réponse incluant un niveau élevé de LDL cholestérol, le génotype 1b (versus 1a), une charge virale basse et des transaminases basses au début du traitement (28). En revanche, le polymorphisme de l'IL28B n'avait dans les deux études aucun impact significatif sur la RVS (19,29). Au total, le profil de réponse antérieur est le principal facteur prédictif de réponse à la trithérapie. Même en cas de réponse virologique nulle antérieure, les résultats qui ont été mieux évalués avec le télaprévir qu'avec le bocéprévir sont de l'ordre de 30% de RVS. Chez ces malades l'efficacité des trithérapies doit soigneusement être mise en balance avec le pronostic de la maladie hépatique à moyen terme (les chances de RVS étant toutefois inversement corrélées à la sévérité de la fibrose), les effets secondaires des trithérapies, le coût économique et la possibilité d'avoir à moyen terme des associations d'antiviraux directs permettant d'obtenir de meilleurs résultats et peut-être un traitement plus court et mieux toléré. Ils devraient être inclus dans des essais thérapeutiques.

Propositions

- *Chez les malades en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie Peg-IFN, ribavirine et bocéprévir ou télaprévir devient le traitement de référence (C2, degré d'accord 89 %).*
- *Chez les malades rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiquée chez ceux ayant une fibrose modérée (F2). Elle doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant des lésions minimales (F0-F1) (B2, degré d'accord 91%).*



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 9 -

- *Chez les malades répondeurs partiels à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et doit être discutée au cas par cas chez ceux ayant une fibrose minime à modérée ($\leq F2$) (B2, degré d'accord 89%).*
- *Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée que chez environ 15% des malades F4 et 40% des malades F3. Ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative (essais cliniques). Pour les malades F0-F2, les chances de succès sont de l'ordre de 30% et le rapport bénéfice-risque doit être évalué au cas par cas (B2, degré d'accord 86%).*

2-3 Peut-on raccourcir la durée du traitement avec la trithérapie ?

La possibilité de raccourcir le schéma thérapeutique de trithérapie chez les malades a été évaluée dans les études de phase III avec le bocéprévir dans l'essai RESPOND-2. Dans cette étude, les malades du groupe BOC-RGT ayant une eRVR recevaient à l'issue de la phase initiale de bithérapie une trithérapie plus courte de 32 semaines, soit un traitement de 36 semaines au total. Une eRVR était observée chez 46% des malades de ce bras. Le pourcentage de RVS était alors de 86%, ce qui n'était pas différent des résultats observés dans le bras 44 semaines de trithérapie (88% de RVS). Une réduction de la durée du traitement à 36 semaines paraît ainsi possible chez les malades ayant une eRVR. En l'absence d'eRVR, une bithérapie Peg-IFN + ribavirine additionnelle de 12 semaines était effectuée dans le bras BOC-PR-RGT. Le pourcentage de RVS était également similaire à celui observé chez les malades sans eRVR traités pendant 44 semaines de trithérapie (40% versus 43%). En revanche, chez les malades ayant une fibrose sévère F3 ou F4, le pourcentage de RVS était globalement plus faible dans le groupe BOC-RGT en comparaison au bras ayant une durée fixe de traitement (44% versus 68%, absence d'analyse statistique). La réduction de la durée du traitement risquait ainsi de diminuer les chances de succès chez ces malades.

Dans l'étude REALIZE ayant évalué l'efficacité du télaprévir chez les malades en échec de traitement, la durée du traitement était de 48 semaines (12 semaines de trithérapie suivies de 36 semaines de bithérapie) quelle que soit la réponse virologique précoce. La possibilité de raccourcir la durée du traitement en cas de eRVR n'a donc pas été testée. En revanche, dans l'essai de phase II PROVE 3 chez les malades en échec, un bras court (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie) était évalué (30). Le taux de RVS dans ce bras était de 89% (25/28) chez les rechuteurs ayant obtenu une eRVR. Par ailleurs, une étude de roll-over chez les malades ayant reçu du placebo de télaprévir dans les essais de phase II PROVE I et PROVE II a inclus un bras court (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie). Chez les 24 malades rechuteurs à la bithérapie ayant une eRVR en trithérapie, le taux de RVS était de 100%. Même si ces données proviennent uniquement des études de phase II avec un nombre limité de malades, il paraît donc probable que le raccourcissement de la durée du traitement à 24 semaines chez les rechuteurs ayant une eRVR ne diminue pas les chances de RVS qui sont très élevées. Il faut toutefois rester prudent en particulier pour les malades cirrhotiques pour lesquels on ne dispose pas de données.

Propositions

- *Chez les malades en échec de traitement antérieur retraités par une trithérapie comprenant du bocéprévir et n'ayant pas de eRVR, une trithérapie de 32 semaines (après la PIB) suivie d'une bithérapie de 12 semaines est le schéma thérapeutique le plus approprié (non soumis au vote)*
- *Chez les malades en échec de traitement antérieur retraités par une trithérapie comprenant du bocéprévir et ayant une eRVR, la probabilité de RVS est élevée et un traitement court de 36 semaines (PIB de 4 semaines suivie de 32 semaines de trithérapie) donne des résultats*



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 10 -

similaires à ceux du traitement de 48 semaines proposé dans ce cas par l'AMM. Un raccourcissement de la durée du traitement à 36 semaines peut donc être envisagé en particulier si la tolérance est médiocre (C2, degré d'accord 80%).

- *En cas de cirrhose, même s'il existe une eRVR, les chances de succès sont probablement plus faibles si la durée de traitement est raccourcie et un traitement de 48 semaines (4 semaines de phase initiale de bithérapie suivi de 44 semaines de trithérapie bocéprévir) est recommandé (C2, degré d'accord 98%)*
- *Les malades répondeurs nuls à un précédent traitement peuvent selon l'AMM être traités par une trithérapie comportant le bocéprévir avec le même schéma thérapeutique (4 semaines de PIB puis 44 semaines de trithérapie) avec des chances de succès plus faibles et non précisément estimées (C2, non soumis au vote)*
- *Chez les malades en échec de traitement antérieur retraités par une trithérapie comprenant du télaprévir, le traitement de référence est une trithérapie de 12 semaines suivie d'une bithérapie de 36 semaines (B2, non soumis au vote)*
- *Chez les malades rechuteurs non cirrhotiques retraités par une trithérapie comprenant le télaprévir et ayant une eRVR, la durée du traitement peut être selon l'AMM raccourcie à 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie). Le niveau de preuve est cependant faible et une durée de traitement de 48 semaines doit être envisagée s'il existe des facteurs prédictifs de mauvaise réponse associés (fibrose F3, génotype 1a) (C2, non soumis au vote)*

2-4 Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie?

2-4-1 Impact de la phase initiale de bithérapie sur l'efficacité de la trithérapie

Chez les malades en échec de traitement, l'intérêt de la phase de phase initiale de bithérapie n'a été évalué que chez les malades traités par une trithérapie avec le télaprévir. Dans l'étude REALIZE, il n'existait pas de différence de RVS entre les malades traités avec ou sans phase de phase initiale de bithérapie, qu'ils soient rechuteurs (88% versus 83%), répondeurs partiels (54% versus 59%) ou répondeurs nuls (33% versus 29%). Le pourcentage de RVR obtenue après 4 semaines de trithérapie était supérieur chez les patients répondeurs nuls ayant eu une phase de phase initiale de bithérapie, mais ce bénéfice ne se traduisait pas par une augmentation de la RVS dans ce sous-groupe. Le pourcentage d'échappement sous traitement était également identique selon la présence ou non d'une phase de phase initiale de bithérapie chez les rechuteurs (1% versus 1%) et chez les répondeurs partiels ou nul (17% versus 19%). La fréquence de sélection de mutations de résistance était enfin similaire que les malades en échec aient été traités avec ou sans phase de phase initiale de bithérapie (25).

2-4-2 Phase initiale de bithérapie et prédiction de la réponse à la trithérapie

Comme pour les malades naïfs de traitement, la phase de phase initiale de bithérapie permet de prédire l'efficacité de la trithérapie. Chez les malades traités par télaprévir dans l'étude REALIZE, les pourcentages de RVS selon que la chute de la charge virale à l'issue de la phase initiale de bithérapie soit supérieure ou inférieure au seuil de 1 log UI/mL étaient de 54% versus 15% chez les répondeurs nuls, de 59% versus 56% chez les répondeurs partiels et de 88% versus 62% chez les rechuteurs. De même chez les malades traités avec le bocéprévir dans l'étude RESPOND-2, les pourcentages de RVS au seuil de charge virale de 1 log UI/mL à l'issue de la phase de phase initiale de bithérapie étaient de 61% versus 37% chez les répondeurs partiels et de 81% versus 37% chez les rechuteurs. Ces résultats indiquent que la phase initiale de bithérapie permet de prédire l'efficacité de la trithérapie, même si



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 11 -

elle ne peut se substituer au profil de réponse antérieur qui garde une valeur prédictive indépendante, et dont elle est complémentaire. Ces données provenant de la phase initiale de bithérapie sont d'autant plus importantes que la sensibilité à l'interféron peut évoluer dans le temps pour des raisons multifactorielles incluant la progression de la fibrose, l'âge, l'activité nécrotico-inflammatoire, ou l'apparition d'une insulino-résistance. Par ailleurs il est parfois difficile compte tenu de l'ancienneté du traitement antérieur de pouvoir déterminer avec certitude le profil de réponse antérieur, ces données, même si elles existent, étant souvent incomplètes. Ceci est particulièrement important pour les malades répondeurs nuls chez qui la RVS obtenue avec le téléprévir est supérieure à 50% si la chute de la charge virale est supérieure à 1 log, et seulement 15% (probablement 5% à 10% en cas de fibrose F3F4) chez ceux ayant une diminution de charge virale inférieure à 1 log à l'issue de la phase initiale de bithérapie.

Propositions

- *Lorsque le profil de réponse au traitement antérieur n'a pas pu être déterminé, une phase initiale de bithérapie aide à prédire l'efficacité de la trithérapie (B1, degré d'accord 84%).*
- *Chez les malades rechuteurs ou répondeurs partiels à un traitement antérieur, la phase initiale de bithérapie permet de prédire la réponse à la trithérapie avec le bocéprévir (B1, non soumis au vote)*
- *Chez les malades en échec d'un traitement antérieur retraités par une trithérapie avec le téléprévir, la phase initiale de bithérapie n'améliore pas le taux de RVS et ne prévient pas l'émergence de VHC variants résistants (B1, degré d'accord 66%).*
- *Chez les répondeurs nuls traités par trithérapie avec le téléprévir, la phase initiale de bithérapie est utile pour évaluer les chances de succès à la trithérapie. Si la baisse de la charge virale est inférieure à 1 log UI/mL les chances de succès sont très faibles et le rapport bénéfice risque doit être réévalué (C2, non soumis au vote)*

3- Surveillance virologique du traitement par trithérapie

3-1 Surveillance de la réponse virologique

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la mesure répétée de la charge virale. Celle-ci doit être déterminée par une méthode de quantification sensible utilisant un test par PCR en temps réel avec un seuil de détection bas (≤ 25 UI/ml) et une linéarité des quantifications descendant jusqu'à ce seuil. La même méthode doit être utilisée initialement et pendant tout le suivi chez un même malade. La charge virale doit être mesurée le jour du début du traitement, puis à une fréquence qui a été précisée dans les AMM du bocéprévir et du téléprévir. Bien que la surveillance soit globalement similaire pour les deux molécules quelques différences peuvent être notées. En cas d'utilisation de la phase initiale de bithérapie, il faut par exemple remarquer que la charge virale à S8 correspond en fait au contrôle effectué à S4 de la trithérapie, ce qui peut conduire à des difficultés d'interprétation. Pour le bocéprévir, l'AMM recommande d'effectuer une charge virale à S0, S4 (fin de la phase initiale de bithérapie), S8 (malades naïfs), S12, S24, S28 (si traitement court), S36, S48 et S72. Pour le téléprévir, l'AMM recommande de contrôler la charge virale aux points suivants : S0, S4, S8 (répondeurs nuls), S12, S24, S36, S48 et S76. D'autres points de contrôle non mentionnés par l'AMM paraissent très importants pour optimiser l'utilisation des règles d'arrêt de traitement. Compte tenu de la cinétique de décroissance virale très rapide au cours des deux premières semaines sous trithérapie il paraît ainsi indispensable de contrôler la charge virale 2 semaines après le début du traitement par trithérapie (S2 pour le téléprévir ou S6 pour le bocéprévir) afin de dépister un éventuel échappement précoce susceptible de passer inaperçu si le premier contrôle est effectué à



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 12 -

S4 du début du traitement (Figure 1). En cas de trithérapie avec le télaprévir, une mesure de la charge virale à S16, c'est-à-dire 4 semaines après l'interruption du télaprévir, est également très utile pour identifier les échappements liés au passage à la bithérapie. De la même manière, un contrôle à S40 est utile chez les malades traités par bocéprévir jusqu'à S36 puis par bithérapie jusqu'à S48, pour identifier les échappements liés à l'arrêt du bocéprévir. De manière plus générale, il paraît important de surveiller mensuellement la charge virale tant que celle-ci est détectable sous trithérapie pour identifier précocement les échappements virologiques liés aux mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase. La définition d'un ARN du VHC indétectable est toutefois difficile, et nécessite aujourd'hui un consensus international. Dans les études de phase III, il s'agissait d'un ARN du VHC inférieur à 10-15 UI/ml pour les études avec le télaprévir et inférieur à 9,3 UI/ml pour les études avec le bocéprévir. C'est cette définition qui a été retenue pour définir l'eRVR permettant de raccourcir la durée du traitement. En pratique clinique, l'interprétation d'un ARN du VHC inférieur au seuil de quantification (par exemple 25 ou 15 UI/ml) mais détectable est difficile. Une analyse rétrospective des études SPRINT-2 et RESPOND-2 qui ont été poolées a été récemment effectuées (31). Elle indique que les chances de RVS sont de 89% en cas d'ARN du VHC strictement indétectable à S8, et de seulement 67% en cas d'ARN du VHC détectable mais non quantifiable. Dans l'attente de nouvelles données, il paraît donc légitime de garder comme définition un ARN strictement indétectable pour retenir la eRVR et prendre la décision de raccourcir la durée du traitement. Une autre difficulté d'ordre pratique est liée au délai d'obtention du résultat de l'ARN du VHC. En dehors de quelques centres il est impossible d'obtenir le résultat en moins de 24h. Si une décision thérapeutique doit être prise elle sera donc décalée de quelques jours avec les résultats virologiques, ce qui devra être pris en compte dans l'organisation pratique de la prise en charge des malades.

Propositions

- *Un test de détection sensible (seuil inférieur de détection < 15 UI/ml, quantification linéaire jusqu'au seuil) idéalement un test de PCR en temps réel, doit être utilisé pour la surveillance virologique de la trithérapie (B1, non soumis au vote)*
- *Un contrôle de l'ARN du VHC deux semaines après le début de la trithérapie (non mentionné par l'AMM) est utile pour identifier les échappements virologiques précoces (C2, degré d'accord 94%).*
- *Un contrôle supplémentaire de l'ARN du VHC 4 semaines après l'arrêt de l'antiprotéase lorsque la bithérapie est poursuivie est utile pour identifier les échappements virologiques (C2, non soumis au vote)*
- *L'ARN du VHC doit être contrôlé mensuellement tant que la charge virale est détectable (C2, non soumis au vote).*

3-2 Quelles sont les critères d'arrêt du traitement ?

Les règles d'arrêt des traitements dans les études de phase III précédemment décrites étaient variables selon le statut des malades (naïfs ou en échec) et selon la molécule utilisée. Le télaprévir devait ainsi être arrêté à S4 si la charge virale était supérieure à 1000 UI/ml (malades naïfs) ou 100 UI/ml (malades en échec), et la trithérapie devait être interrompue dans les deux essais si la charge virale diminuait de moins de 2 logs à S12. Pour le bocéprévir, la trithérapie devait être interrompue si la charge virale était détectable à S24 chez les malades naïfs, et supérieure à 100 UI/ml chez les malades en échec. Ces règles d'arrêt ont été modifiées dans les AMM des 2 molécules après une seconde analyse des données des essais. Elles sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Règles d'arrêt selon l'AMM

| | Patient naïf | Patient en échec |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Télaprévir | S4 : ARN du VHC > 1000 UI/ml → stop télaprévir, et PR | S4 : ARN du VHC > 1000 UI/ml → stop télaprévir, et PR |
| | S12 : 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 | 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 |

Dans les études de phase 3 du télaprévir, la poursuite de la bithérapie pégylée n'a permis d'obtenir une RVS chez aucun des patients ayant un ARN du VHC > 1000 UI/ml à la semaine 4 ou 12. Puisqu'il s'agissait de la règle d'arrêt du télaprévir définie a priori, il est impossible de déterminer les chances de succès si la trithérapie avait été poursuivie. Chez les patients naïfs de traitement, un ARN du VHC compris entre 100 et 1000 UI/ml à la semaine 4 et 12 était associé à une RVS dans 25% des cas (4/16 et 2/8 respectivement). Pour les malades en échec de traitement, la règle d'arrêt du télaprévir ayant été fixée à 100 UI/ml à S4, il est impossible de déterminer les chances de succès en cas de poursuite de la trithérapie au-delà de ce seuil. Il faut enfin noter que l'utilisation d'une PIB avec le télaprévir (comme recommandé par l'AFEF chez les répondeurs nuls) modifie probablement la règle d'arrêt (qui devrait être plus stricte) mais aucune donnée n'est disponible. Dans les études de phase 3 du boceprevir, la poursuite du traitement n'a permis d'obtenir une RVS chez aucun des 65 malades naïfs ayant un ARN du VHC > 100 UI/ml à la semaine 12. Pour les malades en échec, ce seuil de 100 UI/ml à S4 correspondait à la règle d'arrêt et les résultats n'ont donc pas pu être évalués.

Il faut donc noter que les règles d'arrêt ont été définies a priori dans les études, probablement dans un souci de prévention des mutations de résistance. Certaines des règles d'arrêt retenues par l'AMM n'ayant pas été évaluées il est actuellement impossible de juger de leur pertinence clinique. Bien que la probabilité soit probablement faible, il est donc possible que des malades ayant des critères d'arrêt mais chez qui le traitement est poursuivi obtiennent une RVS. Par analogie avec d'autres maladies virales (VIH, VHB), la poursuite du traitement par trithérapie est une attitude logique si la décroissance de la charge virale est importante et se poursuit régulièrement. En revanche, et par analogie à la bithérapie, un ARN du VHC détectable à S24 rend très peu probable une RVS et l'arrêt du traitement doit dans ces conditions être envisagé. De la même manière, une remontée de la charge virale sous trithérapie traduit, si l'observance est satisfaisante, un échec thérapeutique qui peut être associé à la sélection de variants viraux résistants à l'antiprotéase qui doit être interrompue. Toutefois, des repositivations faibles transitoires de la charge virale ("blips") ont été observées au cours des essais, sans influence sur la RVS. La poursuite de la bithérapie doit être alors discutée au cas par cas en fonction de la période de suivi et du niveau de charge virale. Des études de stratégies validant la pertinence des critères d'arrêt de traitement sont indispensables.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 14 -

Proposition

- *En trithérapie, les règles (et les seuils) d'arrêt du traitement ont été définis a priori et de façon arbitraire dans les essais, et sont peut-être trop restrictives ou non optimales. A toutes les évaluations jusqu'à S24, le traitement peut être poursuivi chez les malades ayant une baisse régulière de la virémie. En cas d'ARN détectable et en plateau à un mois d'intervalle, d'échappement virologique (remontée de l'ARN viral), ou si l'ARN du VHC est détectable à S24, le traitement doit être interrompu (C2, 78% d'accord).*

3-3 Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéase?

La résistance aux inhibiteurs de protéase de première génération est conférée par un nombre relativement important de substitutions d'acides aminés. Ces substitutions confèrent une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase de première génération. Certaines de ces mutations, en particulier celles obtenues avec le sous-type viral 1a pourront être croisées avec les antiprotéases de deuxième génération. Les substitutions d'acides aminés conférant la résistance aux inhibiteurs de protéase préexistent sous la forme de populations virales très minoritaires chez tous les malades naïfs de traitement. L'administration d'un inhibiteur de protéase sélectionne les variants viraux porteurs de substitutions de résistance préexistants qui croissent de façon exponentielle jusqu'à devenir majoritaires si le traitement est poursuivi.

L'échec thérapeutique (persistance de l'infection) à une trithérapie incluant une antiprotéase est essentiellement lié à une réponse insuffisante à l'IFN et à la ribavirine. La croissance des populations virales résistantes à l'inhibiteur de protéase en est la conséquence et non la cause. Dans les essais de phase III, environ la moitié des malades en échec thérapeutique avaient des populations virales dominantes résistantes au télaprévir ou au bocéprévir au moment de l'échappement ou de la rechute. La décroissance des populations virales résistantes au télaprévir ou au bocéprévir commence dès l'arrêt de l'administration de l'inhibiteur de protéase. Elle est lente et aboutit, après plusieurs mois à plusieurs années, à leur remplacement par une population virale majoritaire sensible aux inhibiteurs de protéase, rétablissant une situation voisine de celle observée avant traitement (populations virales résistantes minoritaires). L'impact à long terme de la résistance n'est pas connu. Seule l'analyse de la réponse à un futur traitement utilisant une antiprotéase ayant des résistances croisées permettrait de connaître l'impact thérapeutique de ces mutations de résistance à long terme. Des études doivent être réalisées rapidement, mais celles-ci devront inclure la possibilité d'accès à de nouveaux antiviraux n'ayant pas de résistance croisée. Aujourd'hui la sensibilité des tests de détection des mutations de résistance tels que le séquençage est insuffisante. Avec ces tests, l'absence de détection de mutants ne signifie pas l'absence de résistance. Des techniques plus sensibles de détection telles que le pyroséquençage sont encore du domaine de la recherche.

Proposition

- *Il n'existe aujourd'hui aucune indication pour la recherche de variants viraux résistants au télaprévir ou au bocéprévir en pratique clinique. Cependant, des sérums peuvent être conservés, en prévision de l'arrivée des molécules de deuxième génération (C1, degré d'accord 90%).*



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 15 -

3-4 Conduite pratique du traitement

La conduite pratique d'un traitement par télaprévir ou bocéprévir doit tenir compte des facteurs prédictifs de réponse (en particulier le stade de fibrose qui doit donc être évalué), du caractère naïf ou non du malade à traiter, et des cinétiques virales sous traitement. Les figures 1 et 2 montrent les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM, qui diffèrent en partie de ceux utilisés dans les essais de phase III. Pour le télaprévir, la durée recommandée de traitement est de 12 semaines de trithérapie suivies de 32 semaines de bithérapie. Chez les malades naïfs mais également rechuteurs et en l'absence de cirrhose, la durée de traitement peut être raccourcie à 24 semaines (12 semaines de trithérapie suivies de 12 semaines de bithérapie) si une eRVR est obtenue. Pour le bocéprévir, le schéma de référence est un traitement de 48 semaines qui associe 4 semaines de bithérapie (PIB), suivies de 32 semaines de trithérapie, suivies de 12 semaines de bithérapie (il s'agissait du schéma guidé par la réponse de l'essai de phase 3 non répondeur). Chez les malades naïfs, la durée du traitement peut-être raccourcie à 28 semaines en cas de eRVR. En revanche, en cas de cirrhose ou d'antécédent de réponse virologique nulle à la bithérapie la durée du traitement doit être de 48 semaines, associant 4 semaines de bithérapie (PIB) et 44 semaines de trithérapie. Les figures 3 à 6 présentent des algorithmes de suivi correspondant aux principales situations cliniques, prenant en compte l'AMM en proposant également des adaptations pour individualiser au mieux les schémas thérapeutiques.

Victrelis® (Boceprevir) en trithérapie chez les patients VHC G1 : Schémas thérapeutiques de l'AMM

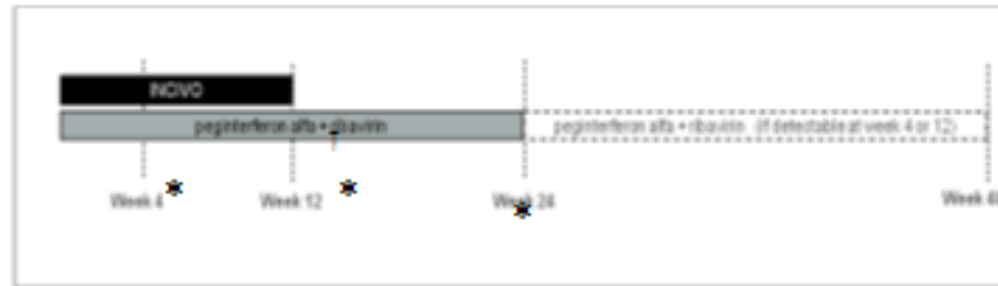


* Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC
Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12
Si ARN-VHC détectable à S24

[Trébarvirine 300-1400 mg/j]

Incivo[®] (Telaprevir) en trithérapie chez les patients VHC G1 : Schémas thérapeutiques de l'AMM

Patient naïf
ou rechuteur
(sauf F4)



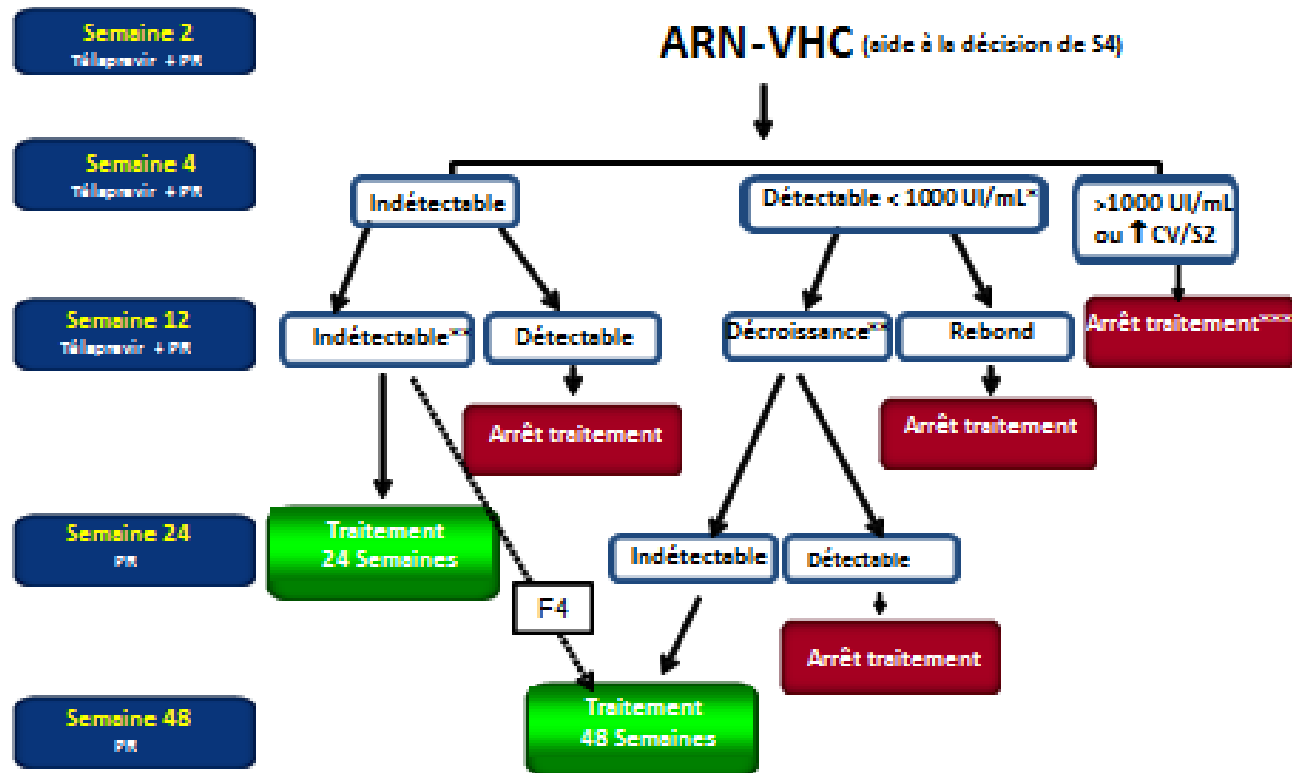
- Patient F4
- Patient
répondeur
partiel ou nul



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

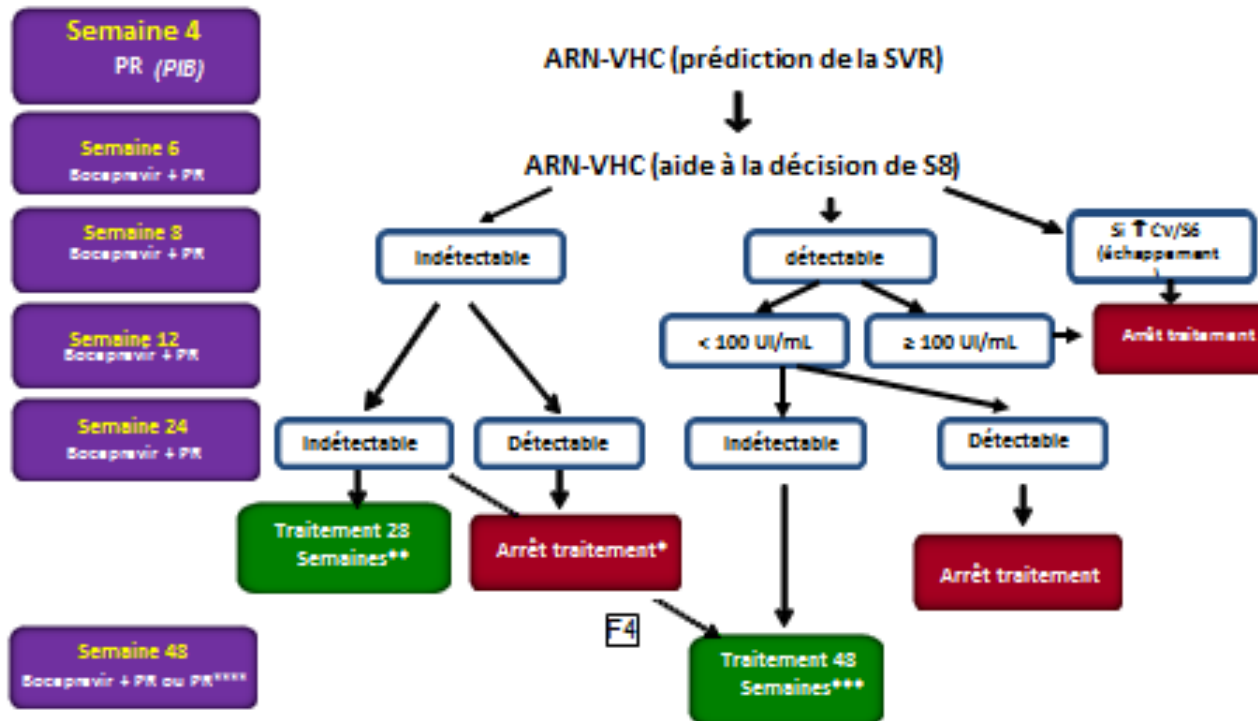
† Ribavirine 1000-1200 mg/j

Conduite du traitement par télaprévir chez les malades naïfs et rechuteurs



*Un contrôle de l'ARN de VHC est indispensable à S8 pour s'assurer de la poursuite de sa décroissance
 **Un contrôle de l'ARN de VHC est indispensable à S16 pour vérifier l'absence de rebond (dans ce cas : arrêt de traitement)
 ***La poursuite du traitement par trithérapie peut être discutée si la CV diminue lors de la trithérapie, avec une surveillance à S8 et S12

Conduite du traitement par le bocéprévir chez les malades naïfs

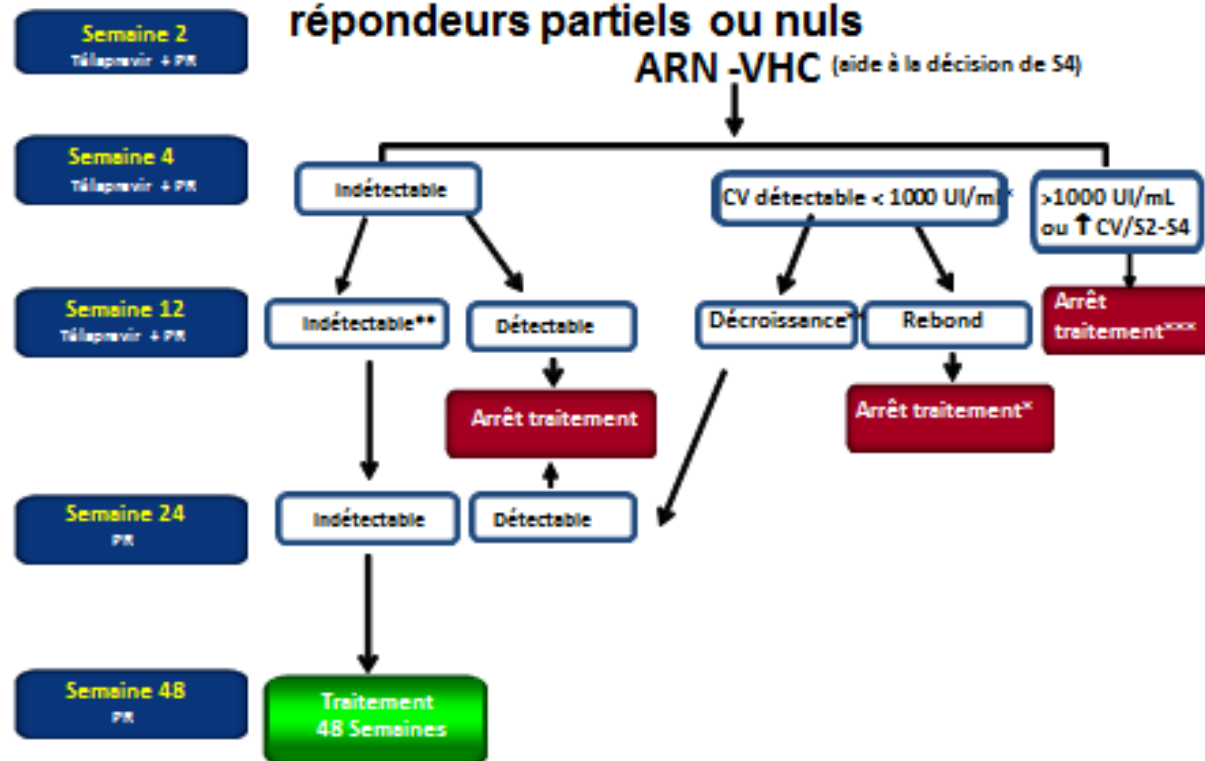


*Avant d'arrêter le traitement, il est recommandé, en cas d'ARN détectable, de confirmer rapidement sa positivité

** Après la PIB, 24 semaines de trithérapie

***Après la PIB, 32 semaines de trithérapie suivie de 12 semaines de bithérapie. En cas de cirrhose, 44 semaines de trithérapie après la PIB.

Conduite du traitement par télaprévir chez les malades déjà traités répondeurs partiels ou nuls

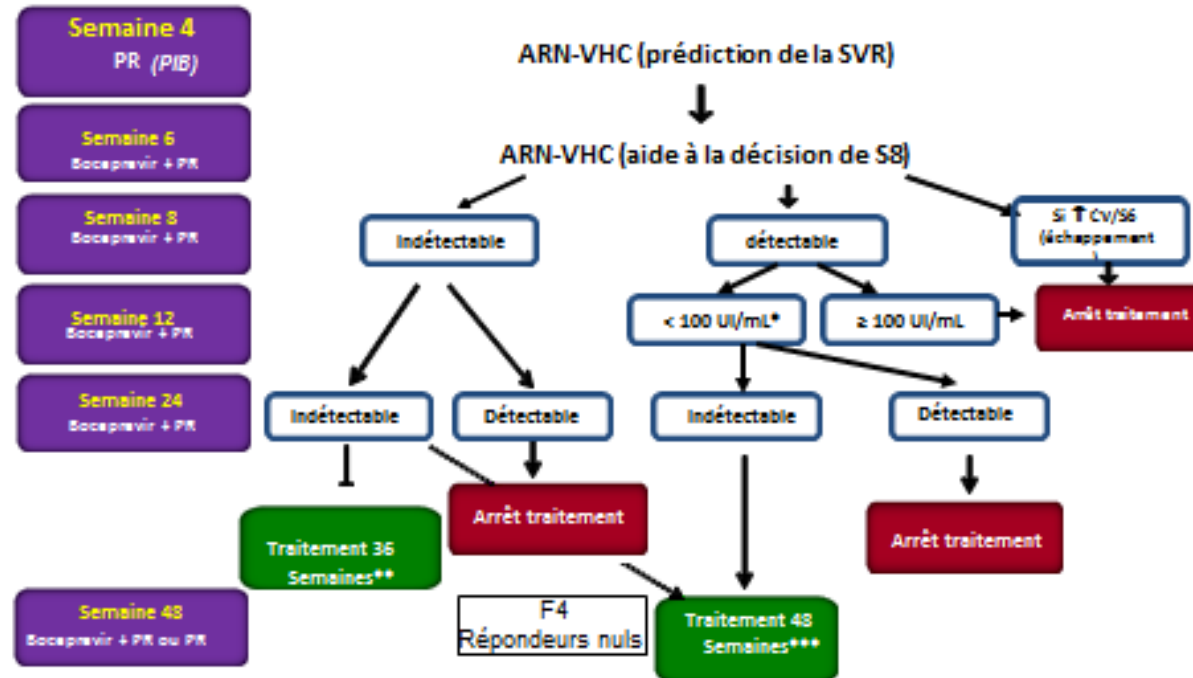


*Un contrôle de l'ARN du VHC est indispensable à S8 pour s'assurer de la poursuite de sa décroissance (si rebond : arrêt du traitement)

**Un contrôle de l'ARN du VHC est indispensable à S16 pour vérifier l'absence de rebond (dans ce cas : arrêt du traitement)

***La poursuite du traitement par trithérapie peut être discutée si la CV diminuait lors de la trithérapie, avec une surveillance à S8 et S12

Conduite du traitement par le bocéprévir chez les malades déjà traités



*Nécessité de poursuivre une surveillance mensuelle de l'ARN du VHC pour vérifier sa décroissance

** D'après l'AMM, nécessité de 12 semaines de PR entre 36 et 48 (mais résultats non supérieurs aux bras court dans l'essai RESPOND-2)

*** Après la PIB, 32 semaines de trithérapie suivie de 12 semaines de PR (44 semaines de trithérapie si cirrhose ou réponse nulle)



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 22 -

4 – Suivi de l'observance thérapeutique

La dose recommandée de bocéprévir est de 800 mg toutes les 7-9 heures, ce qui correspond à 12 gélules de 200 mg/jour à prendre avec de la nourriture. La dose recommandée de téléprévir est de 750 mg toutes les 8 heures, ce qui correspond à 6 comprimés de 375 mg/jour à prendre avec de la nourriture. La dose d'inhibiteur de protéase ne doit pas être réduite, car cela est susceptible de faciliter l'émergence de souches résistantes et donc d'entraîner un échec thérapeutique. Il est donc impératif de bien éduquer le malade pour que l'observance soit la meilleure possible. Une analyse rétrospective des études de phase III du bocéprévir montre que le respect de la durée du traitement (>80 %, <80 %) influence significativement le taux de RVS (28). En revanche, l'oubli de quelques doses de bocéprévir ne semble avoir pas avoir d'impact sur la RVS. De la même manière, si la durée de traitement est respectée, le non respect d'un intervalle de 7 à 9 heures entre 2 prises ne semble pas avoir d'influence sur la RVS. Ces données doivent être confirmées avec le téléprévir.

Propositions

- *La dose de l'antiprotéase ne doit jamais être diminuée (B2, degré d'accord 86 %).*
- *En trithérapie, il est impératif de respecter la durée du traitement prescrite (B2, degré d'accord 81 %)*

5 – Gestion des effets secondaires

5-1 Anémie

La trithérapie avec le bocéprévir ou le téléprévir augmente le risque d'anémie d'environ 20 % par rapport à la bithérapie pégylée (15,16). La fréquence de l'anémie, définie par une hémoglobine < 10 g/dl, est d'environ 50 % avec la trithérapie avec le bocéprévir et de 40 % avec la trithérapie avec le téléprévir. Les arrêts de traitement dus à une anémie sont néanmoins rares. Dans les études avec le bocéprévir l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) était recommandée, et effectivement administrée chez 43 % des malades. En revanche dans les études avec le téléprévir, l'utilisation de l'EPO était interdite. Les analyses rétrospectives des études de phase III du bocéprévir et du téléprévir montrent que la diminution de dose de ribavirine ne semble pas avoir d'impact négatif sur la RVS (33,34). De plus, l'utilisation d'EPO ne paraît pas avoir d'impact positif sur la RVS. Ces premières analyses doivent être pondérées par les résultats des études rétrospectives de grande série de malades ayant été traités par une bithérapie Peg-IFN et ribavirine. Ces études montrent que la diminution de la dose de ribavirine a un impact négatif sur la RVS uniquement quand la dose cumulée est inférieure à 60 % de la dose prévue. Si la diminution de dose survient au moment où l'ARN du VHC est indétectable, l'impact sur la RVS semble être moindre (35). L'utilisation de l'EPO permet de maintenir plus souvent la pleine dose de ribavirine et améliore la qualité de vie (36). Dans une analyse *post hoc* d'une étude contrôlée ayant inclus plus de 3000 malades, il a été montré que les patients développant une anémie en cours de bithérapie ont un taux de RVS supérieur par rapport aux malades ne développant pas d'anémie (37). Dans cette étude, l'EPO augmentait les chances de RVS uniquement lorsqu'elle était prescrite dans les 8 premières semaines donc probablement au moment où l'ARN du VHC était encore détectable. Après la 8^{ème} semaine de traitement, l'EPO n'avait aucun impact positif sur la RVS. En extrapolant à la trithérapie, il paraît nécessaire de maintenir la pleine dose de ribavirine jusqu'à négativation de l'ARN du VHC. Pour cela, l'EPO doit être utilisée selon les recommandations du protocole thérapeutique temporaire (PTT) de l'AFSSAPS (http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/3bcab882bd0404a83)



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 23 -

[7c9c6917cda30be.pdf](#)). Si l'anémie survient alors que l'ARN du VHC est indétectable, la dose de ribavirine peut être diminuée par paliers de 200 mg. L'intérêt de l'EPO doit être évalué au cas par cas en fonction des signes cliniques, de la tolérance de l'anémie et des comorbidités. Dans tous les cas, la dose initiale d'antiprotéase doit être maintenue.

Propositions

- *Si l'anémie survient alors que la virémie est encore détectable, la dose de ribavirine doit probablement être maintenue. L'EPO peut être prescrite selon les recommandations du PTT et ceci jusqu'à négativation de l'ARN (B2, degré d'accord 89 %)*
- *Si l'anémie survient alors que la virémie est indétectable, la dose de ribavirine peut être diminuée. Dans cette situation l'utilisation de l'EPO devra être discutée au cas par cas (C2, degré d'accord 60%).*

5-2 Effets secondaires cutanés

Les effets secondaires cutanés de l'interféron et de la ribavirine sont bien connus. Mis à part les réactions cutanées aux points d'injection, l'administration d'interféron est associée dans 10% des cas à la survenue d'une peau érythémateuse, sèche (xérose) et prurigineuse, pouvant aboutir à des lésions de grattage (prurigo) eczématiformes diffuses. Cette manifestation variable dans son intensité, très subjective, est compatible avec la poursuite du traitement, les lésions disparaissant progressivement à son arrêt. L'administration de ribavirine est associée dans 30% des cas à la survenue d'une peau érythémateuse, avec xérose et prurit notamment dans les régions des plis aboutissant très souvent à un prurigo diffus. Cette dermatite eczématiforme est plus sévère que celle survenant au cours du traitement par interféron seul. L'inconfort mal accepté par les patients peut nécessiter une prise en charge régulière par un dermatologue pendant la durée du traitement qui peut dans l'immense majorité des cas être maintenu. D'autres manifestations rares ont été décrites avec la ribavirine incluant pigmentations, éruptions lichénoides et exceptionnellement syndrome de Stevens-Johnson (SJS). Le traitement par le télaprévir utilisé en trithérapie est associé dans 54% des cas à la survenue de manifestations cutanées. Dans plus de 90% des cas, il s'agit de la dermatite eczématiforme déjà connue depuis l'interféron et la ribavirine, mais plus fréquente et plus intense dans son expression clinique. Dans plus de 50% des cas, elle survient au cours du premier mois de traitement. L'érythème et la xérose sont souvent diffus. Les lésions vésiculeuses eczématiformes mal limitées sont associées à des lésions de prurigo et à de multiples excoriations. Le cou, les creux axillaires sont particulièrement atteints. Dans plus de 90% des cas la surface corporelle atteinte n'excède pas 30% et l'éruption est classée grade1 (localisée) ou grade 2 (diffuse < 50% surface cutanée). Dans moins de 10% des cas, les manifestations sont classées grade3 (atteinte diffuse > 50% surface cutanée). Il peut encore s'agir d'une dermatite eczématiforme dont l'atteinte de la surface corporelle dépasse 50% et/ou de la présence d'autres manifestations cutanées hétérogènes : vésicules, décollements cutanés ou muqueux, pustules, purpura, ulcérations muqueuses qui doivent faire suspecter un SJS ou un DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) qui survient en général plus tardivement après la 6e semaine de traitement. A ce jour, 3000 malades ont reçu du télaprévir dans le cadre des essais cliniques : 11 cas de DRESS et 3 cas de SJS ont été rapportés, dont un avec délai chronologique d'imputabilité peu compatible.

Le traitement par télaprévir peut être maintenu en présence d'une dermatite eczématiforme localisée avec ou sans prurit de grade1. L'avis du dermatologue n'est pas indispensable. Le traitement par télaprévir peut être maintenu en présence d'une dermatite eczématiforme de grade 2 après avis du dermatologue qui assure un suivi régulier. L'extension de l'éruption ou l'apparition d'autres signes cutanés ou généraux doit faire arrêter le télaprévir. L'absence d'amélioration après

une semaine doit faire arrêter la ribavirine. Le traitement par télaprévir est arrêté définitivement en présence d'une éruption de grade 3. L'absence d'amélioration après une semaine doit faire arrêter la ribavirine. La suspicion de SJS ou de DRESS doit faire arrêter définitivement tous les traitements et faire immédiatement hospitaliser le patient

Propositions

- *Sous télaprévir, l'avis d'un dermatologue est nécessaire à partir de lésions cutanées de grade 2 (RCP médecin, degré d'accord 88%).*
- *Sous télaprévir, des lésions cutanées sévères (Dress syndrome ou Stevens-Johnson) sont possibles et doivent être reconnues précocement. Elles imposent l'arrêt immédiat de la trithérapie et une hospitalisation en urgence (A1, degré d'accord 99%).*

5-3 Interactions médicamenteuses

Le bocéprévir et surtout le télaprévir ont pour caractéristiques d'être métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4/5). Par ailleurs, ces deux antiprotéases ont une action inhibitrice forte sur la même famille de cytochrome P450 qui constitue plus de 30 % du cytochrome P450 total hépatique. Il en résulte des risques d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés selon les mêmes voies avec 4 situations pharmacocliniques.

5.3.1. Effets des autres médicaments sur les deux anti-protéase:

5.3.1.a. **Induction** des CYP3A avec une baisse de la concentration plasmatique de l'antiprotéase et risque de perte d'efficacité thérapeutique et éventuellement de développement de mutants résistants. Les principaux inducteurs incriminés sont la rifampicine, la rifabutine et le millepertuis qui doivent être contre-indiqués. Pour d'autres inducteurs moins puissants comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la dexaméthasone, le risque est moindre. Leur utilisation doit être évaluée par rapport au bénéfice apporté.

5.3.1.b. Certains médicaments sont des **inhibiteurs** compétitifs ou non compétitifs des CYP3A, ce qui va aboutir à une diminution du métabolisme du télaprévir et du bocéprévir, et exposer à un risque de surdosage pouvant favoriser les effets secondaires. Ces médicaments sont principalement des antifongiques au premier rang duquel le kétoconazole qui est contre-indiqué. Peuvent être également impliqués d'autres antifongiques de la même famille, l'itraconazole et le posaconazole. Le méthoxslalène et la cimétidine qui sont des inhibiteurs non compétitifs puissants sont contre-indiqués. Le pamplemousse inhibiteur de CYP3A doit être évité. Pour d'autres médicaments comme les macrolides, l'effet inhibiteur est limité pour le télaprévir et non significatif pour le bocéprévir.

5.3.2. Effets des anti-protéases sur le métabolisme des autres médicaments

5.3.2.a. **Un effet inhibiteur** des antiprotéases peut se traduire par un surdosage d'autres médicaments métabolisés par les mêmes voies avec des effets thérapeutiques accrus et/ou des effets secondaires. Le risque est particulièrement net pour les médicaments ayant un index thérapeutique faible. Les anti-arythmiques de classe I et III sont particulièrement concernés: amiodarone, flécaïnide, propafénone, quinidine et bépridil, qui peuvent exposer à un allongement de l'espace Q-T et exposer à des risques de torsade de pointe. De la même façon, l'inhibition des dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergotamine, etc) peut entraîner des risques graves. Les benzodiazépines telles que le midazolam par voie veineuse sont également contre-indiquées ainsi que d'autres médicaments comme le sildénafil et le cisapride. En ce qui concerne les statines, la contre-indication est moins forte. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'utiliser la simvastatine et la lovastatine. D'autres médicaments subissent des effets moins importants tels que la lidocaïne, la digoxine, la warfarine ou des anti-hypertenseurs de la famille des anti-calciques, ainsi que les



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 25 -

immuno-suppresseurs tels que la cyclosporine et le tacrolimus. Une surveillance accrue et des adaptations posologiques sont nécessaires.

5.3.2.b. **Augmentation de l'élimination** d'autres médicaments par les antiprotéases aboutissant à une baisse de concentration plasmatique et d'efficacité: éthinyloestradiol (attention au risque de baisse d'efficacité de la contraception orale), escitalopram, desipramine, zolpidem

Enfin, il faut noter que pour certains médicaments il n'y a pas de nécessité de faire de modifications de dose a priori car il n'y a pas d'interaction significative. C'est le cas pour la buprénorphine, la méthadone et également le ténofovir et esoméprazole.

Les prescripteurs pourront s'aider d'un document téléchargeable permettant d'anticiper les interactions médicamenteuses et de guider les choix thérapeutiques (Centre d'Information Thérapeutique et de Pharmacovigilance: www.Pharmacoclin.ch).

Enfin, lors de l'analyse des comédications, il sera utile de bien évaluer le rapport bénéfices/inconvénients et d'explorer la possibilité d'un traitement alternatif par des médicaments non métabolisés par des CYP3As.

Proposition

- *L'analyse exhaustive des traitements associés est nécessaire pour éviter des interactions dangereuses portant principalement sur les CYP3As (particulièrement certains anti-arythmiques) (A1, degré d'accord 96%).*

REFERENCES

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson JM, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;82:546-55.
2. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos J, Dhumeaux D. The availability of direct acting antivirals in 2012 : a french model based analysis of the increased number of patients treated for chronic HCV infection. *Gut* 2011, in press
3. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, Stroffolini T, Parkes J, Muhleberger U, Siebert U. HCV burden in europe : impact of national treatment practices on future HCV-related morbidity and mortality through a modeling approach. *Journal of Hepatology* 2011;54:S54.
4. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 No Spec 2:B303-20.
5. Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011.
6. Fartoux L, Chazouilleres O, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Impact of steatosis on progression of fibrosis in patients with mild hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:82-7.
7. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, Nyberg LM, Lee WM, Ghalib RH, Schiff ER, Galati JS, Bacon BR, Davis MN, Mukhopadhyay P, Koury K, Noviello S, Pedicone



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 26 -

LD, Brass CA, Albrecht JK, Sulkowski MS. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.

8. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky JM, et al. Peg interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real life setting : the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antiviral Ther* 2011, in press

9. Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, Wright EC, Naishadham D, Everson GT, Lok AS, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Ghany MG. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. *Gastroenterology* 2009;137:1986-94.

10. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pinchart A, Fontaine H, Pol S. Brief communication : the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Inter Med* 2008 ; 149 : 399-403.

11. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:23-8.

12. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.

13. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology* 2010;139:120-9 e18.

14. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki JP, Bourliere M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky JM, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.

15. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2011;376:705-16.

16. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 27 -

17. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364:2405-16.
18. Jacobson IM, Catlett I, Marcellin P, Bzowej N, Muir AJ, Adda N, Bengtsson L. Telaprevir substantially improved SVR rates across all IL28B genotypes in the advance trial. *J Hepatol* 2011;54:S543.
19. Poordad F, Bronowicki JP, Gordon SC, Zeuzem S, Jacobson IM, Sulkowski M, Poynard T. IL28B polymorphisms predicts virological response in patients with hepatitis C genotype 1 treated with boceprevir combination therapy. *J Hepatol* 2011;54:S6.
20. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. [Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection](#). *N Engl J Med*. 2011 Sep 15;365:1014-24.
21. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, Nyberg LM, Tanno H, Albrecht JK, Brass CA. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis : subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011;54:S4.
22. Bacon BR, Bruno S, Schiff ER, Kho PY, Buti M, Pedicone L, Deng W, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Flamm SL et al. Predictors of SVR among poor interferon responders when boceprevir is added to peg-interferon alfa 2b + ribavirin. *Hepatology* 2011; 54:A33
23. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, Moreno-Otero R, Carrilho F, Schmidt W, Berg T, McGarrity T, Heathcote EJ, Goncales F, Diago M, Craxi A, Silva M, Bedossa P, Mukhopadhyay P, Griffel L, Burroughs M, Brass C, Albrecht J. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136:1618-28 e2.
24. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
25. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011 Jun 23;364:2417-28
26. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 28 -

27. Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, Lawitz E, Bronowicki JP, Davis M, Yoshida EM, Pedicone L, Deng W, Treitel MA. Efficacy of boceprevir in prior null responders to Peg-interferon-Ribavirin : the PROVIDE study. *Hepatology* 2011, 54: A931
28. Berg T, Andreone P, Pol S, Roberts SK, Younossi ZM, Diago M, Lawitz E, Focaccia R, Foster GR, Horban A. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peg-ifn/ribavirin failure : post-hoc analysis of the phase III REALIZE study. *Hepatology* 2011;54:A32
29. Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, Andreone P, Lawitz E, Roberts S, Younossi Z. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser, partial or null-responder patients treated with telaprevir/peg-IFN/ribavirin : retrospective analysis of the REALIZE study. *J Hepatol* 2011;54:S6.
30. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM; PROVE3 Study Team. **Telaprevir for previously treated chronic HCV infection**. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1292-303.
31. Lawitz E, Poordad F, Bronowicki JP, Marcellin P, Feinman VS, Kwo PY, Guyader D, Davis M, Harrison SA, Pedicone L, Deng W. The effect of using lower limit of quantitation (LLQ) versus lower limit of detection (LLD) for the definition of undetectable HCV RNA : data from the respond-2 and Sprint-2 trials. *Hepatology* 2011; 54:A167
32. Gordon SC, Lawitz E, Bacon BR, Sulkowski M, Yoshida E, Davis MN, Boparai N. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virologic response among hepatitis C genotype 1 treatment naïve and peg-ribavirin treatment-failures treated with boceprevir plus peg-IFN alfa 2b/ribavirin. *J Hepatol* 2011;54:S173.
33. Sulkowski M, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Reddy KR, Harrison SA. Anemia during treatment with peginterferon alfa-2B/ribavirin with or without boceprevir is associated with higher SVR rates : analysis of previously untreated and previous-treatment-failure patients. *J Hepatol* 2011;54:S194.
34. Sulkowski M, Reddy KR, Afdhal NH, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Pockros PJ. Anemia has no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimen in ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol* 2011;54:S195.
35. Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, Zeuzem S, Hadziyannis S, Hamzeh FM, Wright TL, Fried M. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:124-9.
36. Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, Schiff ER, Shiffman ML, Sulkowski MS, Wright T, Younossi Z, Goon BL, Tang KL, Bowers PJ. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 29 -

37. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, Herrine SK, Harrison SA, Poordad FF, Koury K, Deng W, Noviello S, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, McHutchison JG. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology* 2010;139:1602-11, 1611 e1.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 30 -

Lexique

Phase initiale de bithérapie (lead-in phase) : période, actuellement de 4 semaines, de bithérapie réalisée avant l'adjonction d'une antiprotéase.

Seuils : pour la recherche et la quantification de l'ARN du VHC, un test utilisant une PCR en temps réel ayant une limite inférieure de détection à 25 UI/mL, voire au dessous de 10-20 UI/mL est nécessaire. Le seuil de distinction entre virémie faible et forte varie selon les études entre 400.000 et 800.000 UI/mL.

PR : association interféron pégylé + ribavirine

GRT ou TGR : traitement guidé par la réponse. La durée totale du traitement est adaptée aux résultats de la surveillance virologique intermédiaire (S4, S12, S24 après le début de la trithérapie)

RVR : réponse virologique rapide

Indéteçtabilité de l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement. Pour la bithérapie, elle est mesurée à la 4ème semaine. En trithérapie, elle est mesurée à la 4ème semaine si l'antiprotéase est commencée au premier jour, et à la 8ème semaine si l'antiprotéase est ajoutée après 4 semaines de phase initiale de bithérapie

eRVR : réponse virologique rapide « étendue » : virémie devenue non détectable après 4 semaines de trithérapie et le restant jusqu' à la semaine 12 pour le télaprévir, et la semaine 24 pour le bocéprévir.

RVS : réponse virologique soutenue

Indéteçtabilité de l'ARN VHC 24 semaines après la fin du traitement. Après bithérapie, elle est synonyme de guérison. Après trithérapie, il est possible que de rares malades puissent repositiver la virémie après le 6ème mois.

Rechuteur : malade ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement, et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

Non répondeur : malade n'ayant pas obtenu la négativation de l'ARN du VHC en fin de traitement. Ces malades peuvent être divisés en :

- répondeurs partiels : malades dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement.
- répondeurs nuls : malades dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

Echappement : réapparition de l'ARN du VHC après sa disparition survenant pendant le traitement.

Résistance aux antiviraux: Elle est usuellement déterminée par le génotype de sensibilité qui nécessite le séquençage du gène codant pour la cible de la molécule antivirale, après la survenue d'un échec primaire ou d'un échappement virologique. Des techniques plus sensibles (pyroséquençage) permettent de mettre en évidence, au sein de la quasi-espèce présente chez un malade donné, l'existence de populations très minoritaires. Les souches résistantes semblent dans tous les cas ou presque préexister au traitement antiviral qu'il sélectionne ensuite en fonction de leur capacité réplivative (« fitness ») à se multiplier dans son environnement.



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 31 -

Annexes

Comité indépendant

Paul Calès (président de l'AFEF)

Daniel Dhumeaux (président de l'EASL)

Christian Trépo

Conseil Scientifique

Marc Bourlière

Jean-Pierre Bronowicki

Patrick Delasalle (membre du CA de l'AFEF)

Vincent Leroy (membre du CA de l'AFEF)

Georges-Philippe Pageaux (secrétaire de l'AFEF)

Alexandre Pariente

Stanislas Pol

Lawrence Serfaty

Fabien Zoulim

Experts conférenciers

Marc Bourlière

Jean-Pierre Bronowicki

Hélène Fontaine

Christophe Hézode

Dominique Larrey

Vincent Leroy

Jean-Michel Pawlotsky

Odile Picard

Lawrence Serfaty

Fabien Zoulim

Experts modérateurs

Laurent Alric

Jean-Didier Grangé

Dominique Guyader

Victor de Ledinghen

Patrick Marcellin

Thierry Poynard

Didier Samuel

Albert Tran

Jean-Pierre Zarski

Experts relecteurs

Daniel Dhumeaux

Patrick Marcellin

Jean-Michel Pawlotsky

Thierry Poynard

Didier Samuel



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 32 -

Christian Trépo

Membres du conseil d'administration de l'AFEE

Paul Calès (Président)
Georges-Philippe Pageaux (Secrétaire)
Olivier Rosmorduc (Trésorier)
Denis Castaing
Patrick Delasalle
Jacques Denis
Dina Kremsdorf
Victor de Ledinghen
Vincent Leroy
Sophie Lotersztajn
Dominique Wendum

Conflits d'intérêts

Laurent Alric

*Roche : bourse, orateur symposium.
Schering : orateur symposium, board
Gilead : orateur symposium
BMS: orateur symposium
Et pour tous ces labos financement voyages à des congrès*

Marc Bourlière

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

Jean-Pierre Bronowicki

*Merck-Schering Plough, Janssen, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Novartis, GSK,
Bayer, Merck-Schering Plough, Janssen, Roche, BMS, Boehringer-Ingelheim, Gilead, Novartis,
GSK, Bayer*

Paul Calès (Président de l'AFEE)

*BioLiveScale SAS (FibroMètres) : actionnaire
BMS (board sur VHB) Russia : 2011
Roche France : consultant pour une étude sur la fibrose (SNIFF 55)
Debiopharm : consultant pour une étude*

Denis Castaing

NYCOMED : investigateur, participation à un board d'étude

Patrick Delasalle

Orateur pour: Roche, Axcan, Janssen, Gilead, Merck, BMS



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 33 -

Jacques Denis

*Roche : investigateur, participation à un board d'étude (expert ?), invitation à congrès
Gilead : invitation congrès.*

Daniel Dhumeaux

*Consultant auprès de Janssen-Cilag de mai à décembre 2009 et de mai à décembre 2010.
Invité au congrès de l'EASL en 2009 par Novartis.
Invité au congrès de l'AASLD par Roche en 2010.*

Hélène Fontaine

*Invitations à des congrès et participation à
des présentations : Gilead , BMS, Roche, Merck-Schering Plough*

Jean-Didier Grangé

*BMS – Investigateur, Boehringer – Investigateur, Gilead – Investigateur, Janssen-Cilag -
investigateur coordinateur, Vertex – Investigateur*

Dominique Guyader

*Participation à congrès, Communications orales, Budget de recherche
Schering-Plough, Roche, Gilead, BMS, Idera,*

Christophe Hézode

*Orateur pour Roche, Schering-Plough, Janssen, Gilead et BMS
Participation Board (France) : Schering-Plough, Janssen et BMS*

Dina Kremsdorf

Pas de conflit d'intérêt

Dominique Larrey

*Liens d'intérêts des produits discutés : Laboratoires Janssen-Cilag, Laboratoire Tibotec,
Laboratoires Roche, Laboratoires Schering-Plough –Merck*

Victor de Ledinghen

*Orateur pour : Roche, Janssen, Bayer, Echosens, Schering-Plough, Abbott, Gilead
Financements de recherche : Roche, Janssen, Schering-Plough, Gilead*

Vincent Leroy

*Membre de boards ou participation à des symposiums des laboratoires suivants :
- Roche, Scherring-Plough, Gilead, BMS, Bayer*

Sophie Lotersztajn

*Consultant Debiopharm Biorion
Etude préclinique Abbott
Brevet copropriété Sanofi Aventis*



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 34 -

Patrick Marcellin

Roche : investigateur, orateur et consultant, contrat de recherche

Schering Plough : investigateur, orateur et consultant, contrat de recherche

Gilead : investigateur, orateur et consultant, contrat de recherche

BMS : investigateur, orateur et consultant

Vertex : investigateur et consultant

Novartis : investigateur, orateur et consultant

Pharmasset : investigateur, orateur et consultant

Tibotec : investigateur, orateur et consultant

MSD : investigateur, orateur et consultant

Boehringer : investigateur

Abbott : investigateur et consultant

Pfizer : investigateur et consultant

Echosens : contrat de recherche

Ne reçoit aucun salaire ni aucune rémunération régulière ni royauté d'aucun laboratoire pharmaceutique. Par ailleurs, ne possède aucune action d'aucun laboratoire pharmaceutique.

Georges-Philippe Pageaux (Secrétaire de l'AFEF)

Boards : Astellas, Roche

Conférences : Astellas, BMS, Gilead, Roche, Merck-Schering

Compte-rendu de congrès : Roche

Dons association : Astellas, Novartis, Roche

Financements voyages congrès : Roche, Gilead

Alexandre Pariente

Conseil : Laboratoires Janssen (mais pas pour le télaprevir!), Laboratoires Mayoli-Spindler

Orateur : Produits Roche, Laboratoires Janssen.

Invitations à congrès : Roche, Janssen, Gilead

Jean-Michel Pawlotsky

Conseil : Abbott, Achillion, Anadys, Biotica, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, DebioPharm,

GenMab, Gilead, Glaxo-SmithKline, Idenix, Janssen-Cilag/Tibotec, Madaus-Rottapharm, MSD/Schering-Plough, Novartis, Pfizer, Roche, Vertex, Virco

Financement de recherche : Gilead, Roche

Odile Picard

Pas de conflit d'intérêt

Stanislas Pol

Membre de Board : BMS, Boehringer Ingelheim, Tibotec/Janssen Cilag, Gilead, Roche, Merck/Schering-Plough, Abbott;

Orateur : GSK; BMS, Boehringer Ingelheim, Tibotec/Janssen Cilag, Gilead, Roche, Schering-Plough;

Bourses: BMS, Gilead, Roche, Merck/Schering-Plough



ASSOCIATION FRANÇAISE POUR L'ÉTUDE DU FOIE
« Association reconnue d'utilité publique »

- 35 -

Thierry Poynard

Fondateur et intérêt capitalistique dans Biopredictive commercialisant FibroTest-ActiTest (Brevets APHP)

Investigateur principal ou Speaker Bureau pour Merck et BMS.

Olivier Rosmorduc (Trésorier de l'AFEF)

Pas de conflit d'intérêt

Didier Samuel

Consultant occasionnel pour les firmes suivantes :

MSD (Merck - Schering Plough), Roche Pharma, Janssen

Lawrence Serfaty

Schering-Plough/MSD, Roche, BMS, Gilead, Novartis, Pfizer, Axcan-Pharma

Albert Tran

Roche, Schering Plough, Merck, Tibotec, Vertex, Janssen, Boehringer, Bristol Myers Squibb, Sigma tau, Astellas, Gilead, Novartis, GSK, Pfizer, Bayer

Christian Trépo

A bénéficié de subventions de contrats de recherche et d'honoraires de Roche, Schering, Gilead, BMS, Flamel.

Dominique Wendum

Pas de conflit d'intérêt

Jean-Pierre Zarski

Consultant pour les laboratoires Roche, Schering Plough-Merck, BMS, Gilead et Janssen

Fabien Zoulim

Consultant: Janssen, Novartis,

Speaker: Schering/Merck, Janssen