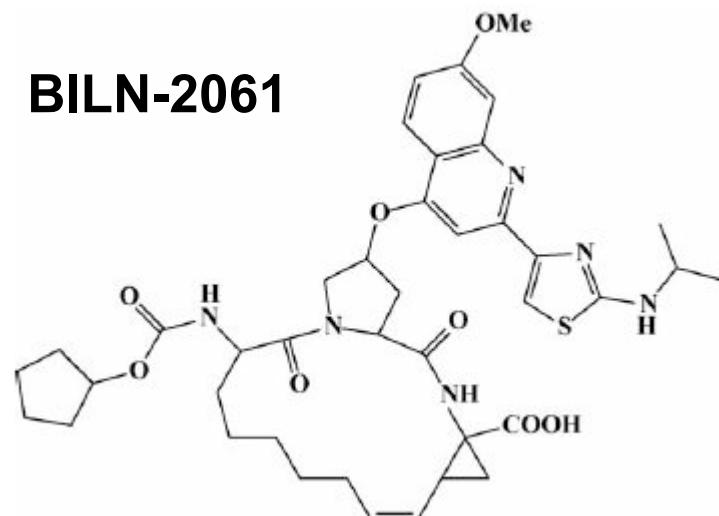


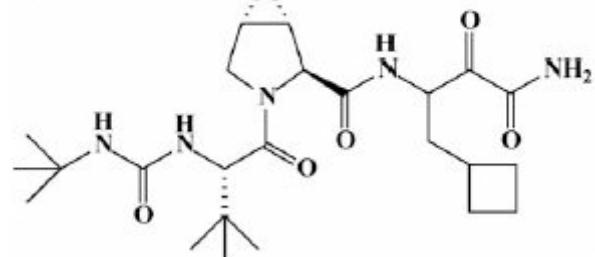
# Les inhibiteurs spécifiques de la réPLICATION du VHC : IP et IPol

## Philippe Sogni

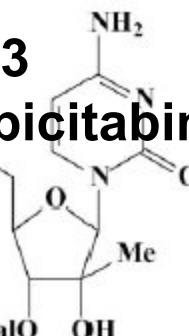
BILN-2061



SCH-503034

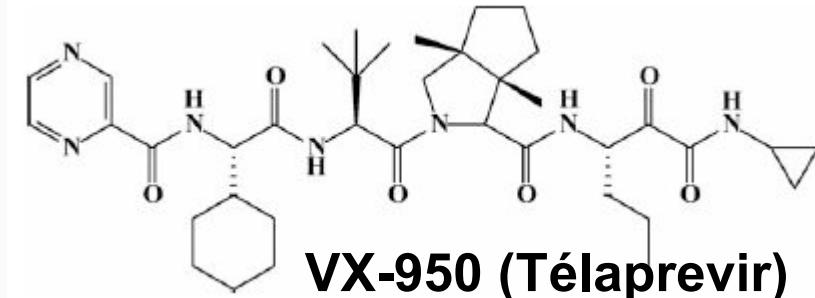


NM283  
(Valopicitabine)

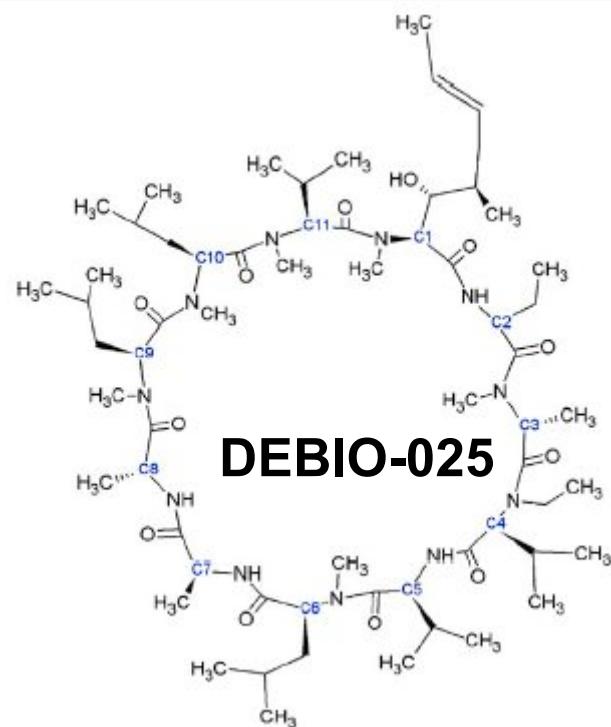


R-1626

etc...

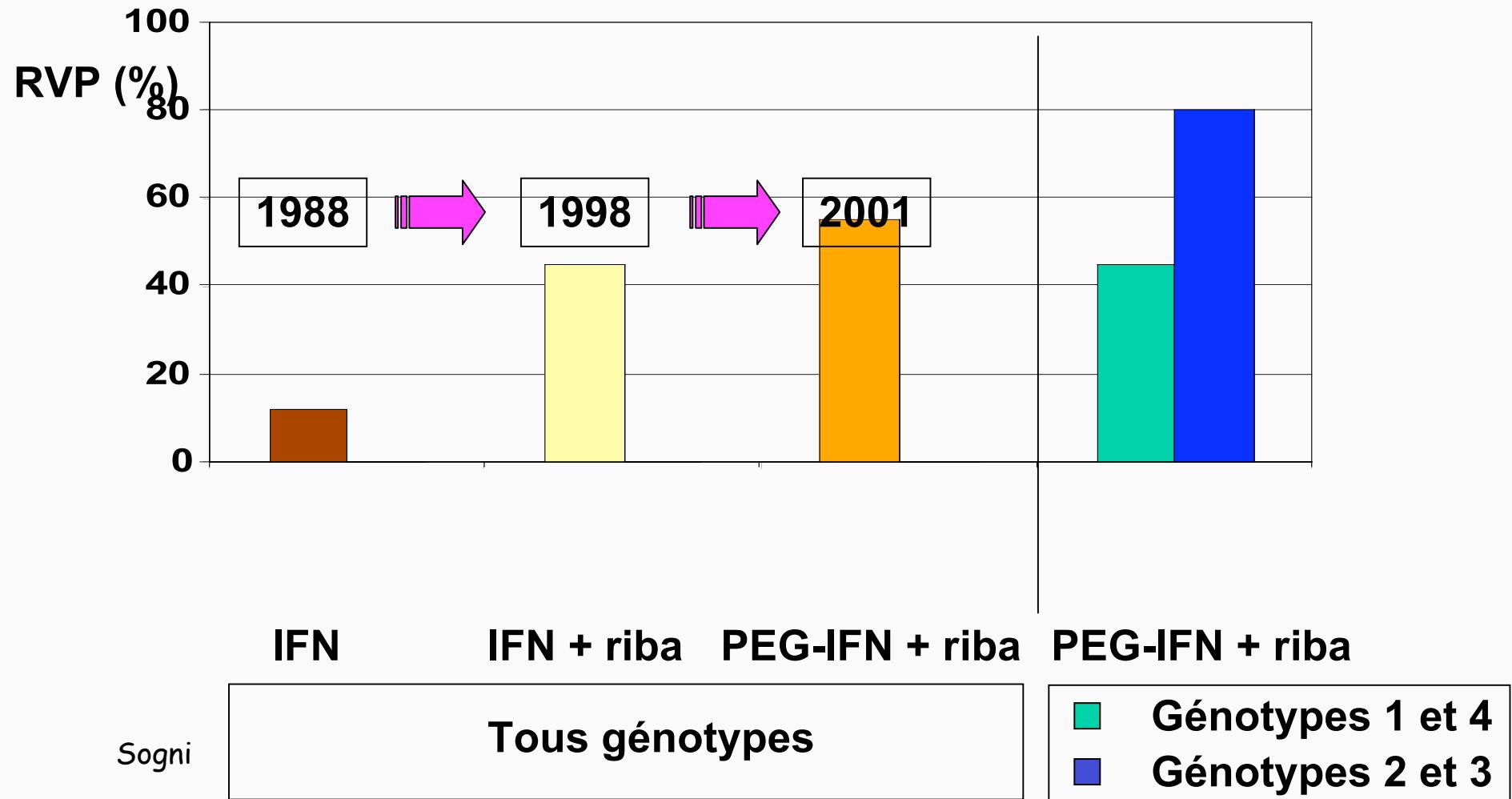


DEBIO-025



# Hépatite chronique C

## Réponse Virologique Prolongée = guérison virologique



# Comment réduire les échecs ?

---

## ➤ Optimisation du traitement actuel

Augmenter les doses et la durée des traitements

Augmenter la tolérance des traitements (EPO, GCSF, antidépresseurs, suivi...)

Prise en compte des co-facteurs (alcool, insulino-R, surpoids...)

## ➤ Nouveaux traitements

Nouveaux interférons (consensus, albuféron...)

Molécules « ribavirine-like »

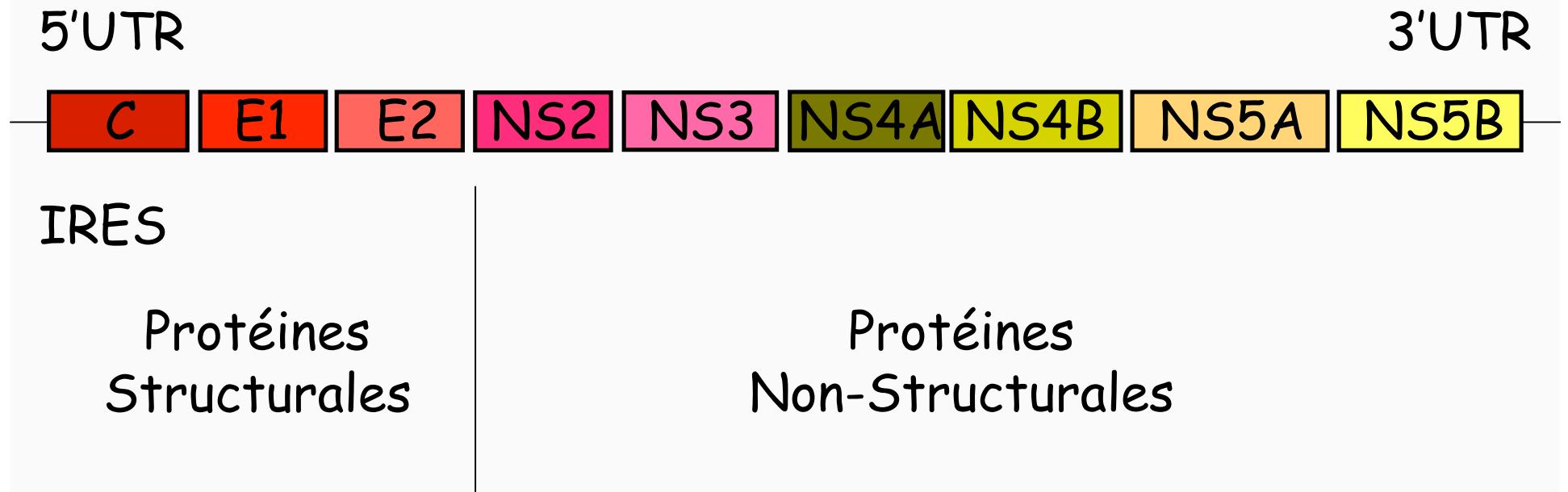
Inhibiteurs de protéase (IP)

Inhibiteurs de polymerase (IPol)

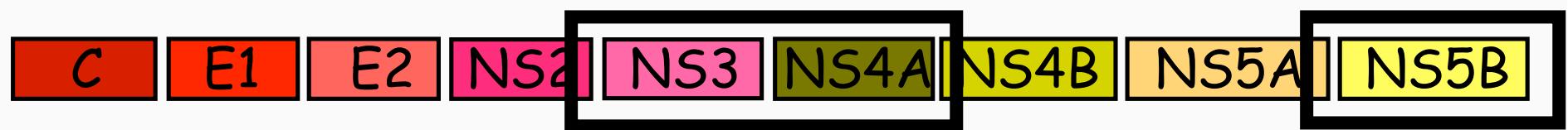
Autres : TLR agonistes (CPG), oligonucléotides anti-sens, ribozymes, vaccination thérapeutique...

# Organisation structurale du VHC

---



# Inhibiteurs sélectifs de la réPLICATION du VHC



1° cible : Inhibiteurs de Protéase  
Ex : BILN-2061, VX-950, SCH-503034...

2° cible : Inhibiteurs de Polymérase  
Inhibiteurs nucléosidiques : NM-283, R-1626...  
Inhibiteurs non-nucléosidiques : JTK-109, DEBIO-025...

# IP et IPol anti-VHC

---

## Bénéfices attendus

- Puissance anti-virale
- Meilleure tolérance

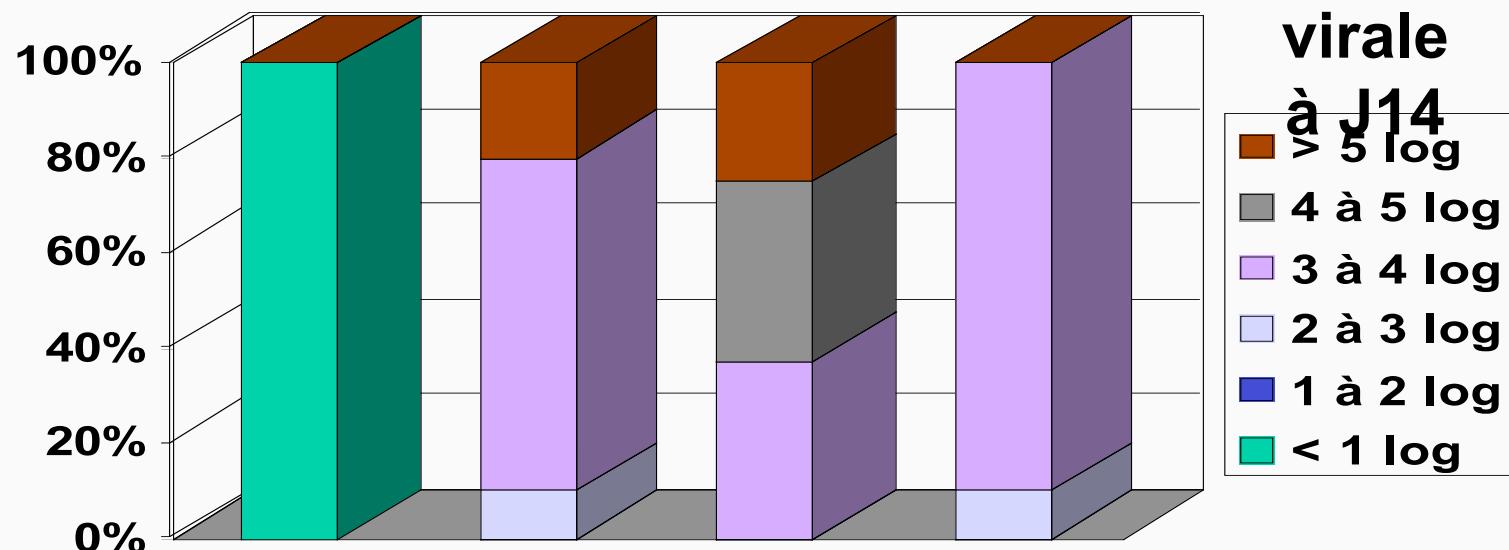
## Risques potentiels

- Résistances
- Effets secondaires
- Interactions médicamenteuses
- Génotypes non-1 ?

# VX-950 (IP)

## Efficacité virologique (1)

Etude randomisée (phase 1b)  
génotype 1 ( $n = 34$ )

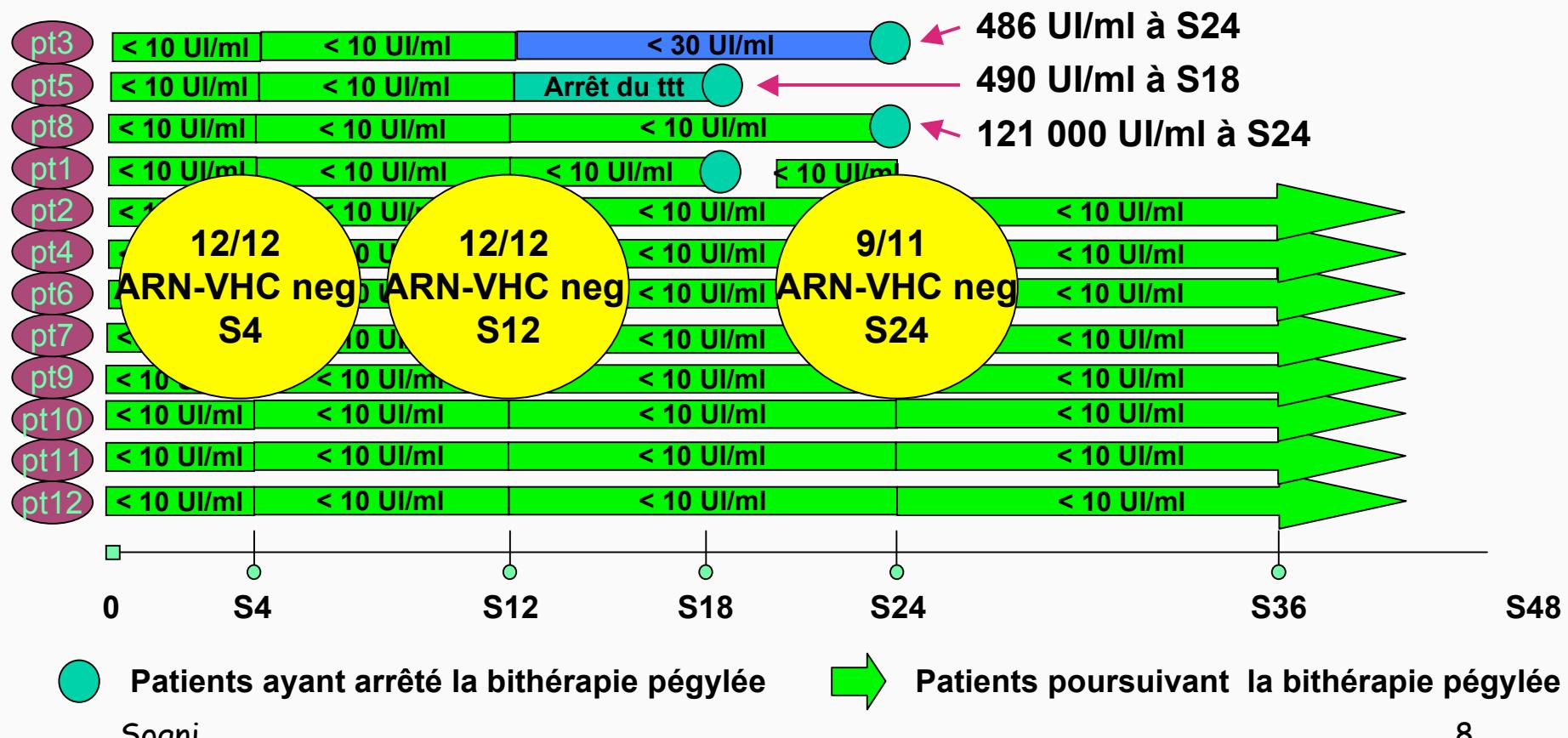


placebo    450    750    1250  
             mg/8h    mg/8h    mg/12h

# VX-950 (IP)

## Efficacité virologique (2)

**Patients naïfs, génotype 1 : Télaprevir (VX-950) + PEG-IFN $\alpha$ -2a + ribavirine pendant 4 semaines puis PEG-IFN $\alpha$ -2a + ribavirine pendant 36 semaines**



Sogni

Rodriguez-Torres et al AASLD 2006

# NM-283 (IPol)

## Efficacité virologique

Phase 2 : 130 patients naïfs, génotype 1 et CV > 5 log

S12	↓ > 2 log	PCR < 20 UI/ml
NM-283 (400 puis 800 mg/j)	+ PEG-IFN	87 %
NM-283 (200 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	87 %
NM-283 (400 - 800 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	94 %
NM-283 (800 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	90 %
NM-283 (800 mg/j)	+ PEG-IFN	91 %

Dieterich et al. EASL 2006

# R-1626 (IPol)

## Efficacité virologique (étude phase 1b)

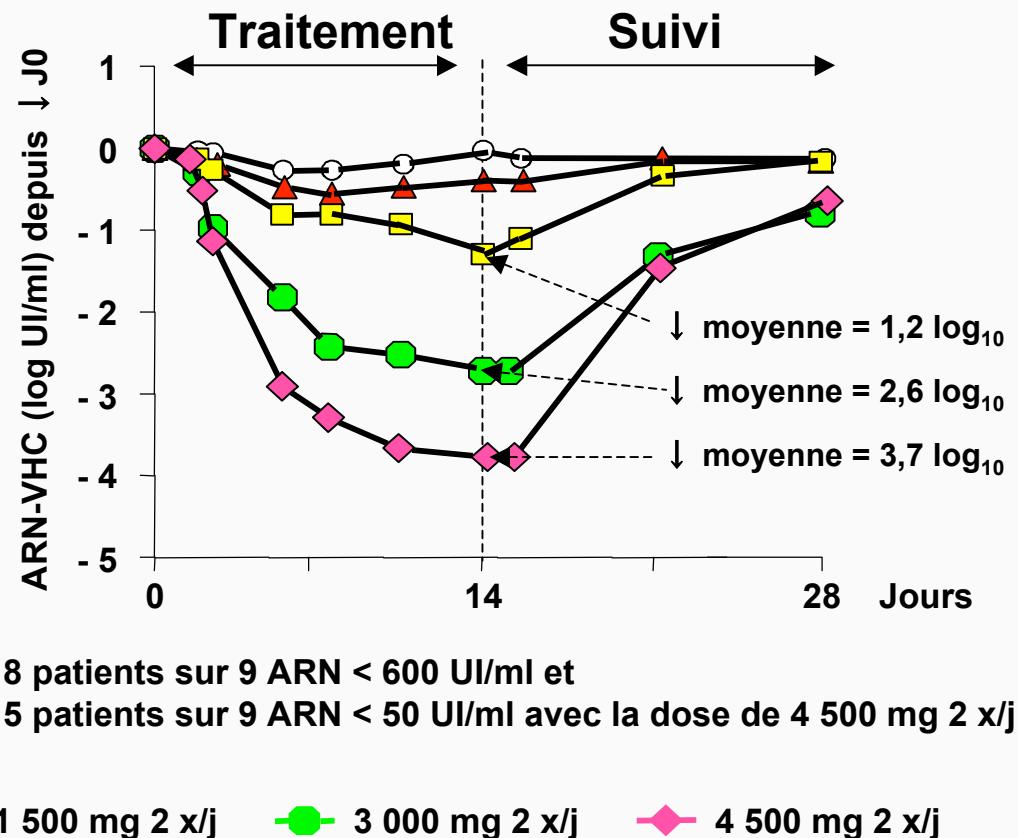
Étude randomisée, simple aveugle, (génotype 1)

4 doses de R1626 x 2/j pendant 14 jours :

- 500 mg x 2/j
- 1 500 mg x 2/j
- 3 000 mg x 2/j
- 4 500 mg x 2/j

Sogni

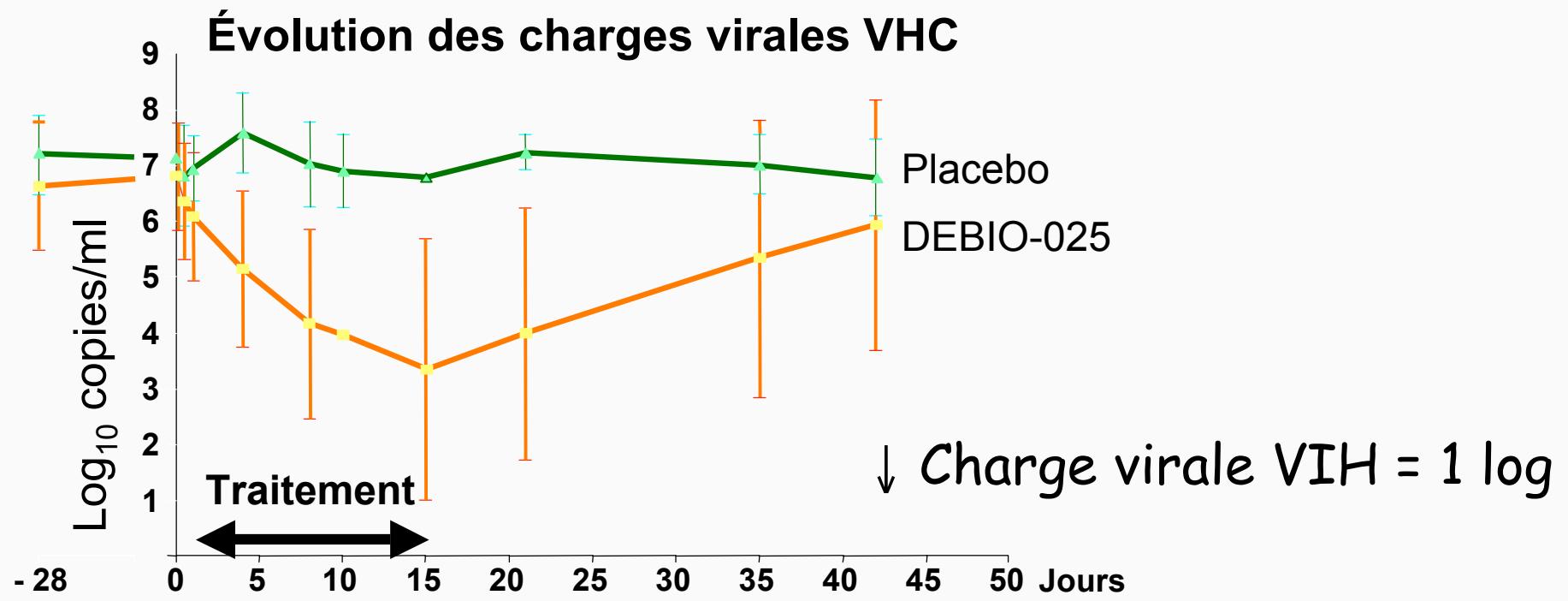
### Effet antiviral du R1626



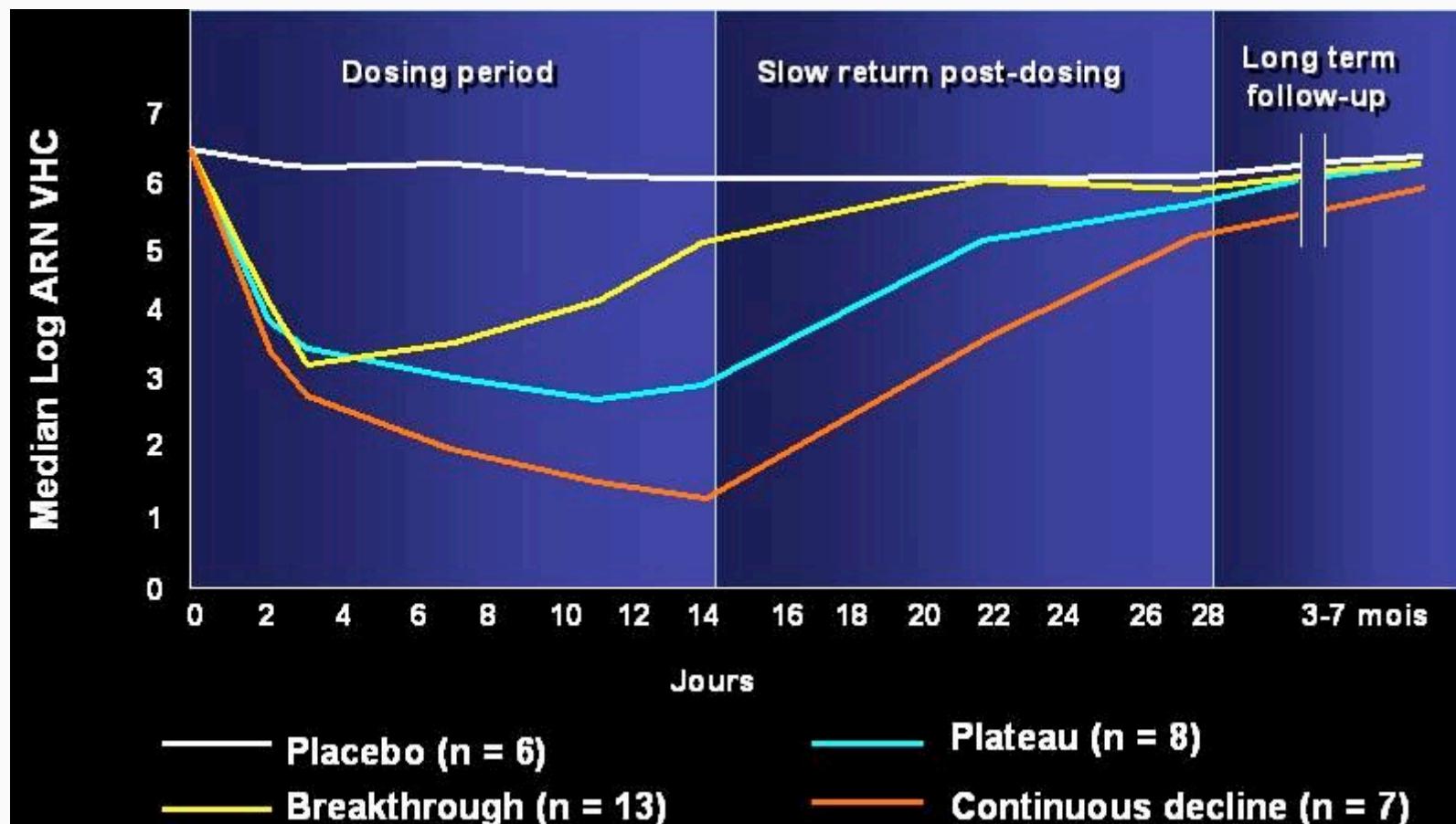
# DEBIO-025 (IPol)

## Efficacité virologique (étude phase 1b)

- DEBIO-025 : inhibiteur de la cyclophiline
- Étude randomisée, double aveugle, contrôlée contre placebo, phase Ib
- Patients : 19 co-infectés VIH-VHC et 4 mono-infectés VIH



# Mutations de résistance VX-950 (IP)



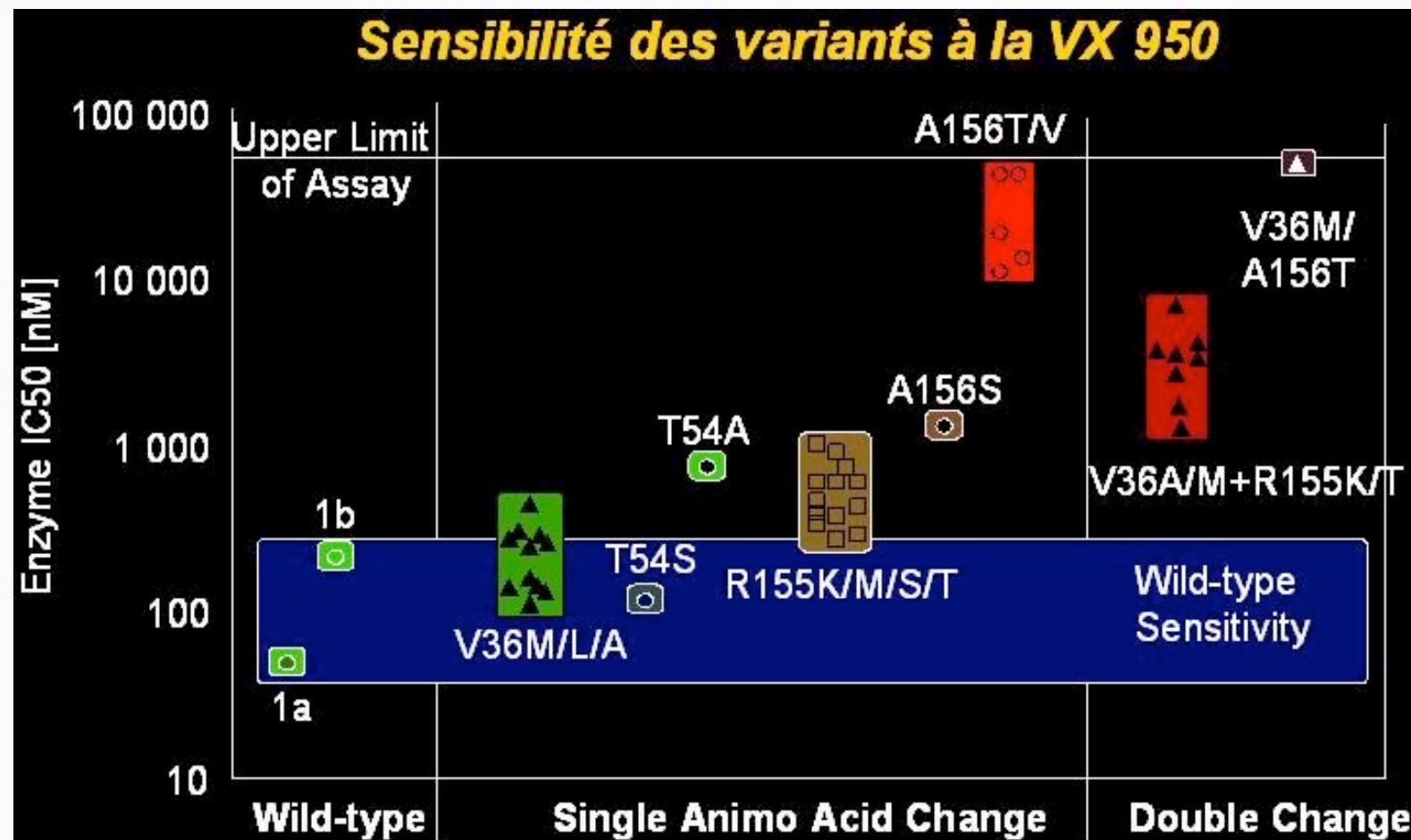
Sogni

Kieffer et al. EASL 2006

12

# Mutations de résistance

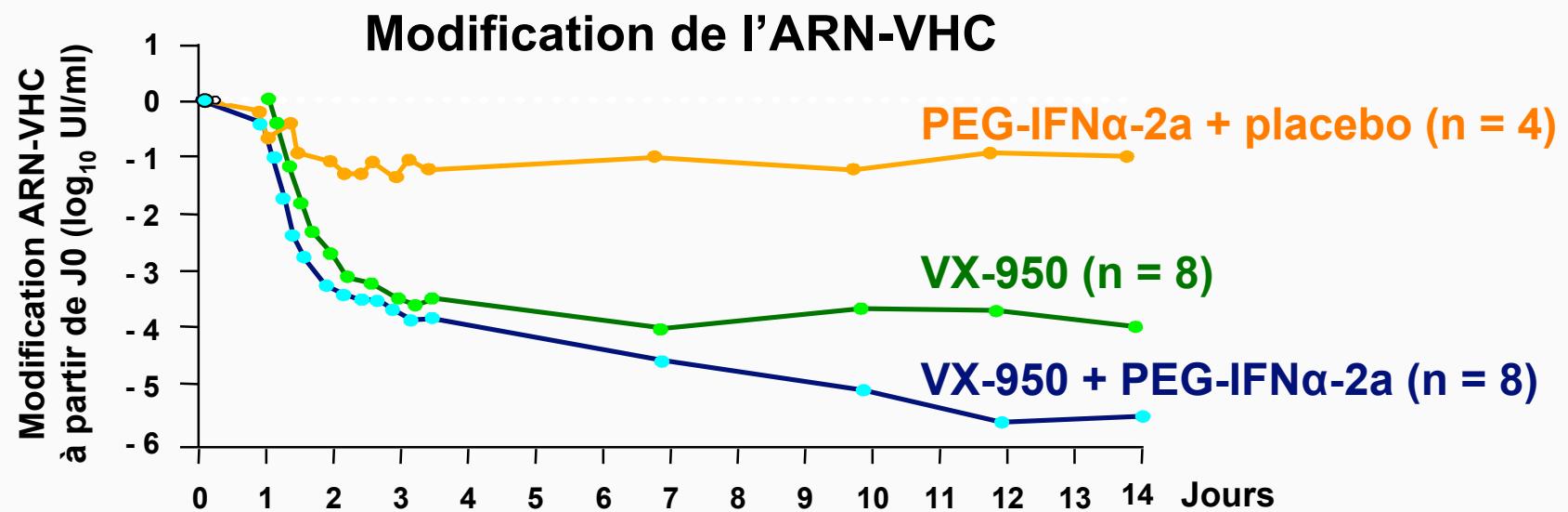
## Détection des variants à J14 de traitement



# Mutations de résistance

## Intérêt de l'association avec l'interféron pégylé

Patients naïfs génotype 1 : traitement 14 jours (3 bras) puis bithérapie pégylée pendant 48 semaines

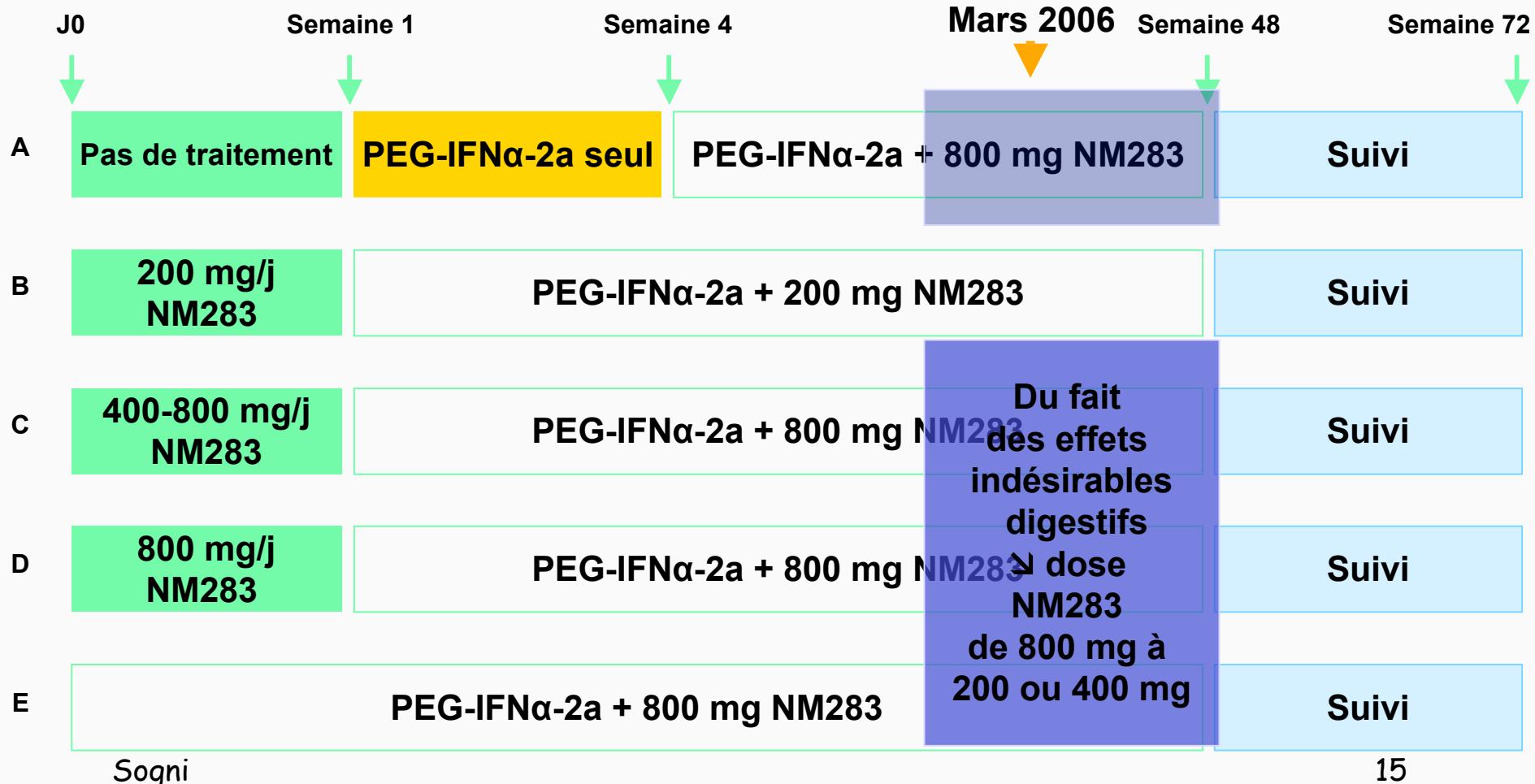


A S24 : ARN-VHC < 10 UI/ml chez 15/16 patients ayant eu du VX-960

# Effets secondaires

## Ex : NM-283 (IPol)

Étude de phase IIb randomisée valopicitabine (NM283) + PEG-IFN $\alpha$ -2a  
175 patients naïfs, génotype 1



# Effets secondaires

## Ex : R-1626 (IPol)

### Effets indésirables :

Avec dose de 4 500 mg

diarrhée (4 / 9)

nausées (7 / 9)

céphalées (7 / 9)

Avec dose de 3 000 mg

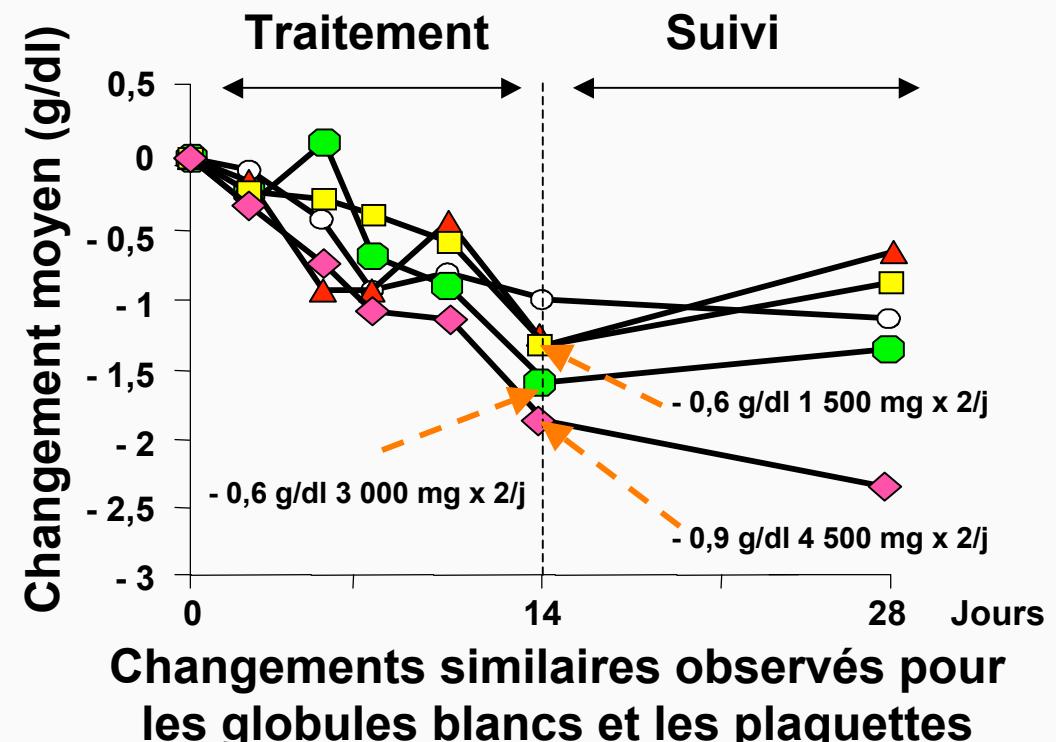
diarrhée (2 / 8)

nausées (3 / 8)

céphalées (5 / 8)

Sogni

### Évolution de l'hémoglobine



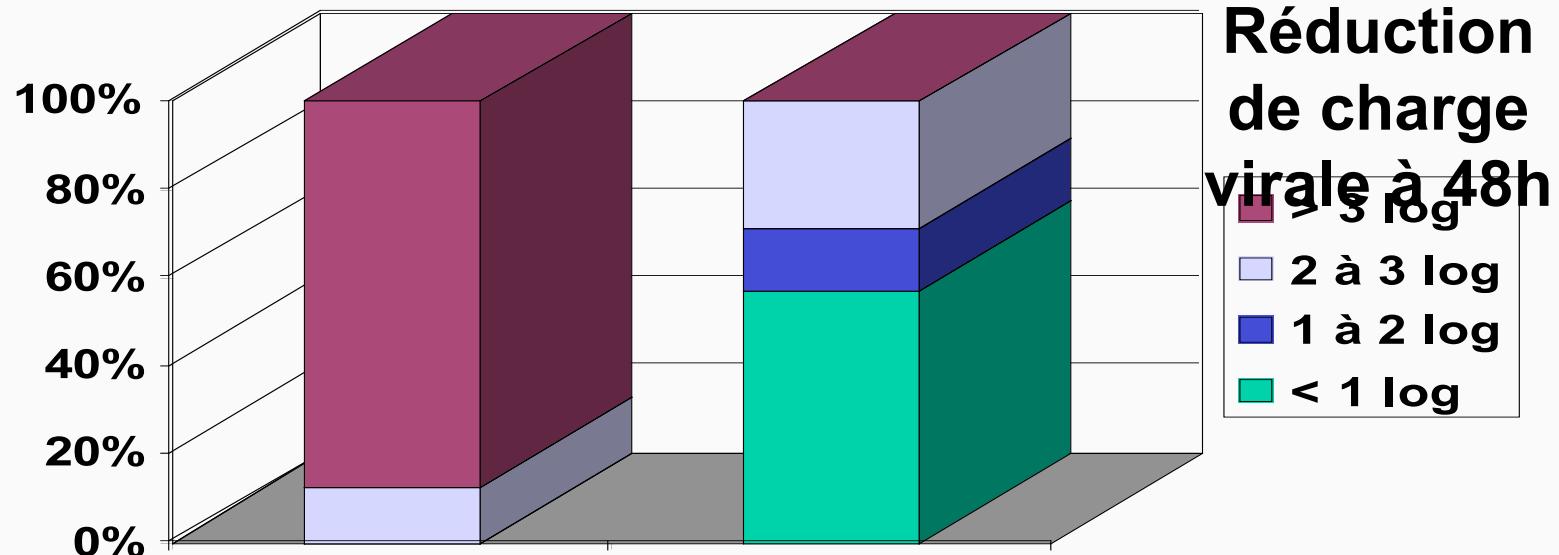
Changements similaires observés pour les globules blancs et les plaquettes

—○— Placebo      —▲— 500 mg 2 x/j  
—■— 1 500 mg 2 x/j      ●— 3 000 mg 2x/j      ♦— 4 500 mg 2x/j

16

Roberts et al. AASLD 2006

# Efficacité diminuée pour les géno. non-1 ex : BILN-2061 (IP)



**BILN-2061  
(500 mg x 2/j)**

**Géno. 1  
(n = 8)**      **Géno. 2 ou 3  
(n = 8)**

Sogni

*Hinrichsen et al. Gastroenterology 2004  
Reiser et al. Hepatology 2005*

# Efficacité diminuée pour les géno. non-1 BILN-2061 vs. VX-950 (IP)

---

Dépend du type d'IP et non de la classe

BILN-2061 : efficacité diminuée pour génotypes 2 ou 3

VX-950 : efficacité identique *in vitro*

Dépend des substitutions au niveau du site de fixation des IP

Position 122

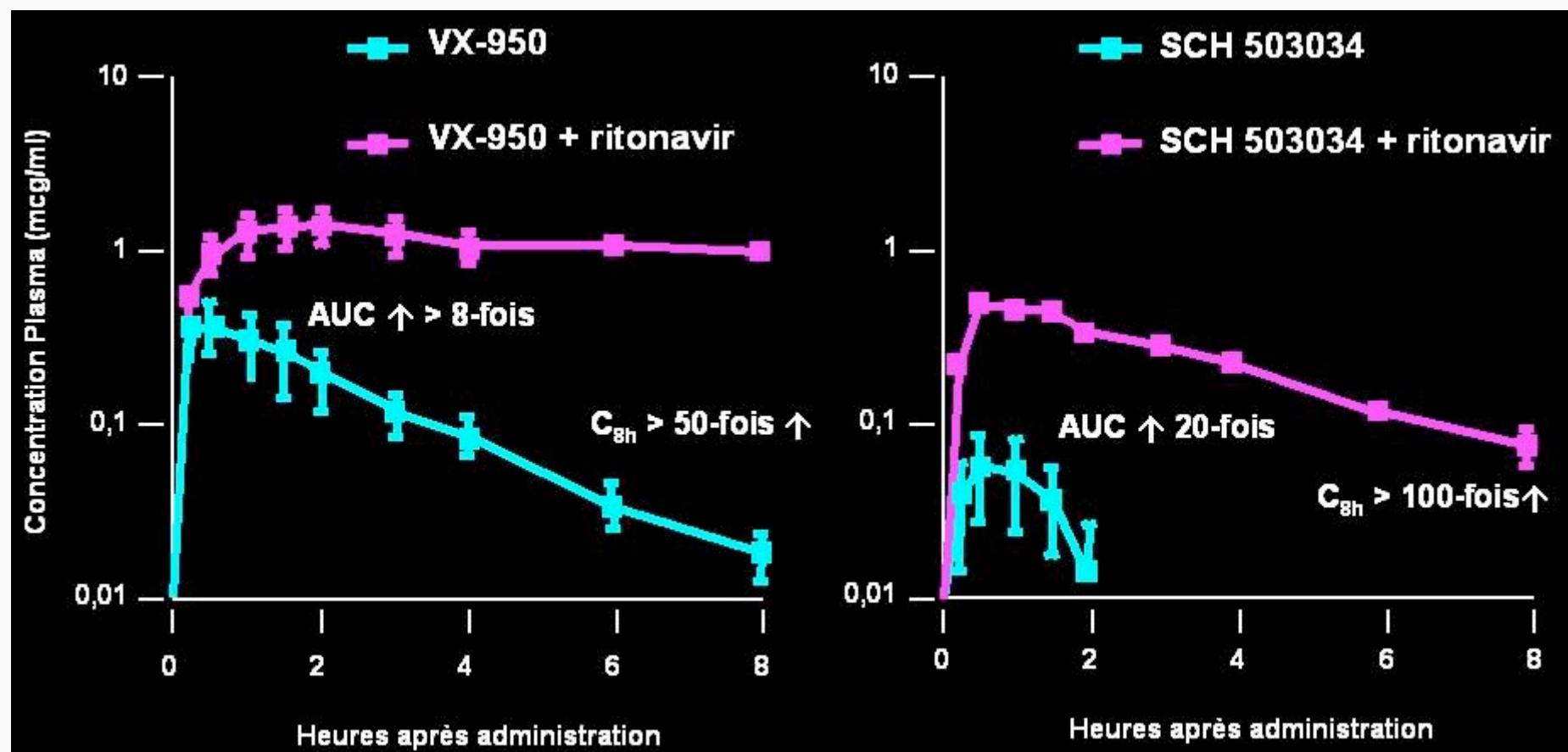
Position 132

Position 168

# Interactions médicamenteuses

## Effet « boost » du Ritonavir sur IP

In vivo : concentration plasmatique moyenne  $\pm$  SD ( 5 mg /kg per os )



Sogni

Kempf et al. EASL 2006

19

# **Conclusion**

---

**Efficacité antivirale**

**Mutations de résistance**

**Effets secondaires**

**Efficacité différente suivant les génotypes ?**

**Inter-actions médicamenteuses**

**Intérêt de l'association IP / IPol + PEG-IFN**

**Traitements de courte durée**

**Coût ?**