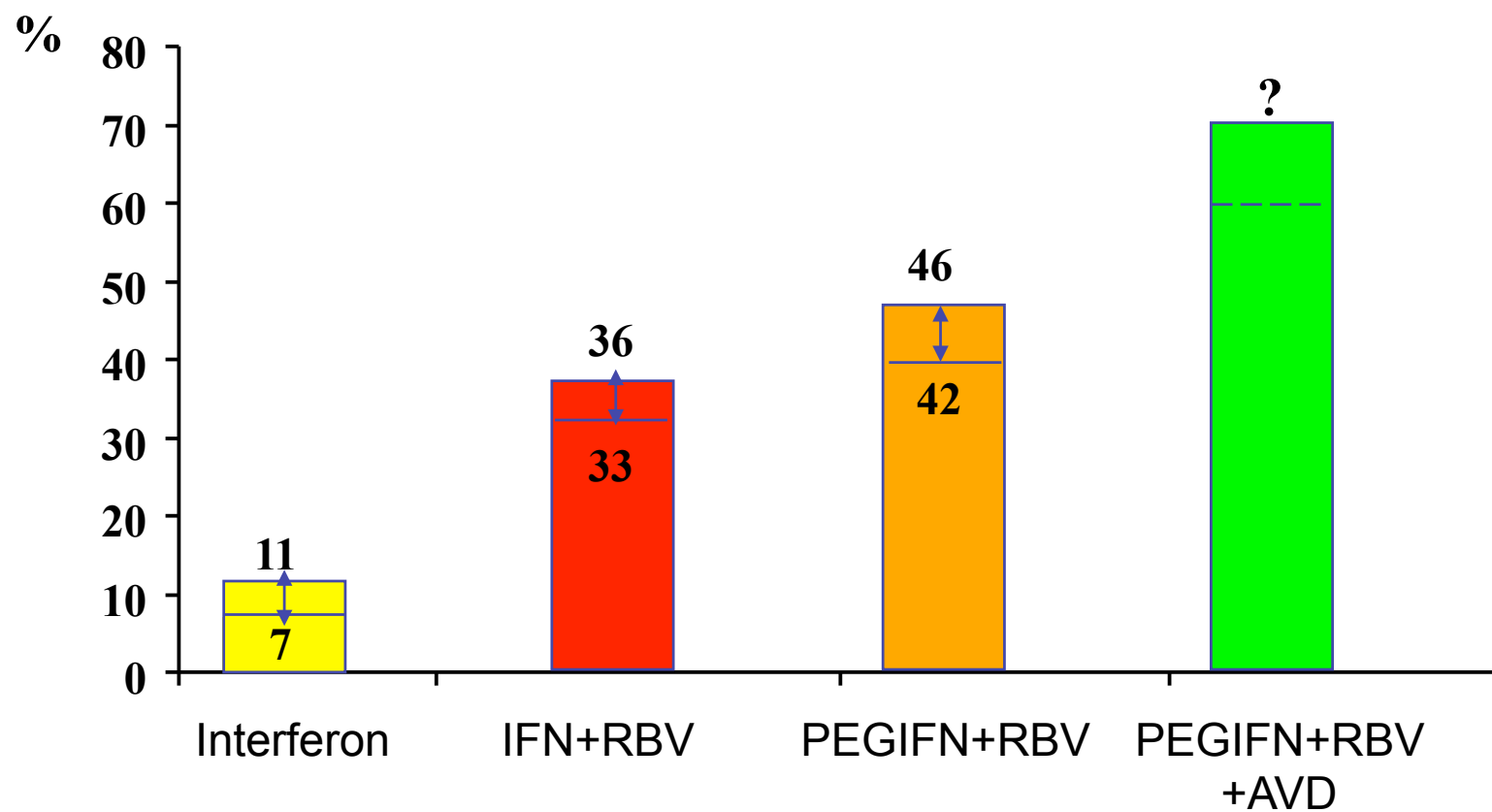


Nouveautés dans le traitement de l'hépatite C



Dr H. Fontaine, Unité d'Hépatologie Médicale,
Pôle d'Hépatogastroentérologie Médico-Chirurgicale (Pr S. Pol), Hôpital Cochin, Paris

Evolution du taux de RVS chez les patients naïfs génotype 1



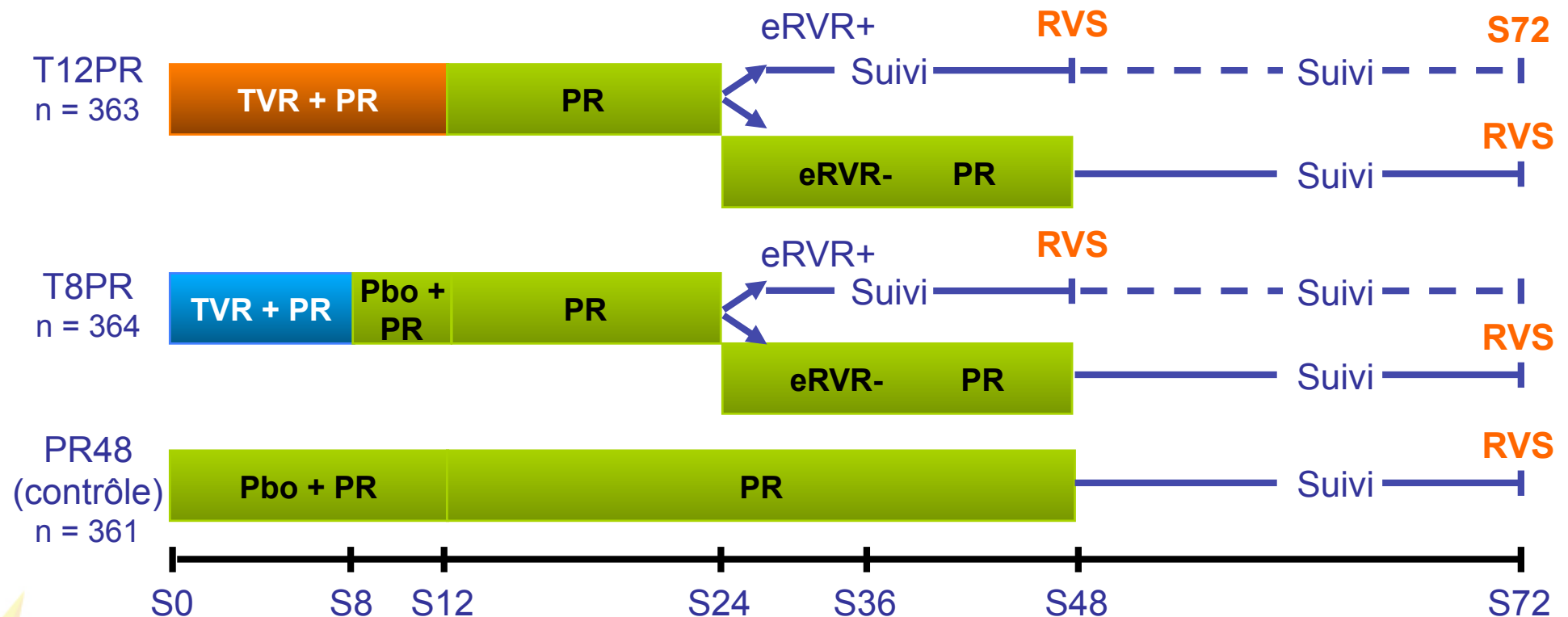
Molécules	Classes thérapeutiques	Phases de développement			
		Préclinique	I	II	III
Télaprévir (Janssen-Cilag)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
Bocéprévir (Schering)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
BI 201335 (Boehringer)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
ITMN-191 R7227 (Roche)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
TMC 435350 (Tibotec)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
MK 7009 (Merck)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
SCH 900518 (Schering)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
AVL-181 (Avila)	Inhibiteur de protéase NS3/4				
R7128 (Roche)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
BI207127 (Boehringer)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
GS9190 (Gilead)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
PF-00868554 (Pfizer)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
MK-3281 (Merck)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
VCH-916 (ViroChem)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
ANA 598 (Anadys)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
ABT-333 (Abbott)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
PSI-7851 (Pharmaset)	Inhibiteur non nuc polymérase				
IDX-184 (Idenix)	Inhibiteur non nuc polymérase NS5b				
SCY-635 (Scynexis)	Analogue ciclosporine				
Debio-025 (Debiopharm)	Analogue ciclosporine				
NIM-811 (Novartis)	Analogue ciclosporine				
JTK-652 (Amsterdam)	Inhibiteur entrée				
PRO-206 (Progenics)	Inhibiteur entrée				
ANA 773 (Anadys)	Agoniste TLR 7				
EP-CyP282 (Enanta)	Inhibiteur ciclophyline				

VHC

Nouvelles molécules - Telaprevir

ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

- Etude de phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle
- 1 088 patients, 58 % hommes, G1 naïfs (58 % 1a), ARN VHC $\geq 800\,000$ UI/ml 77 % , 9 % patients noirs, 21 % fibrose sévère (6 % cirrhose)



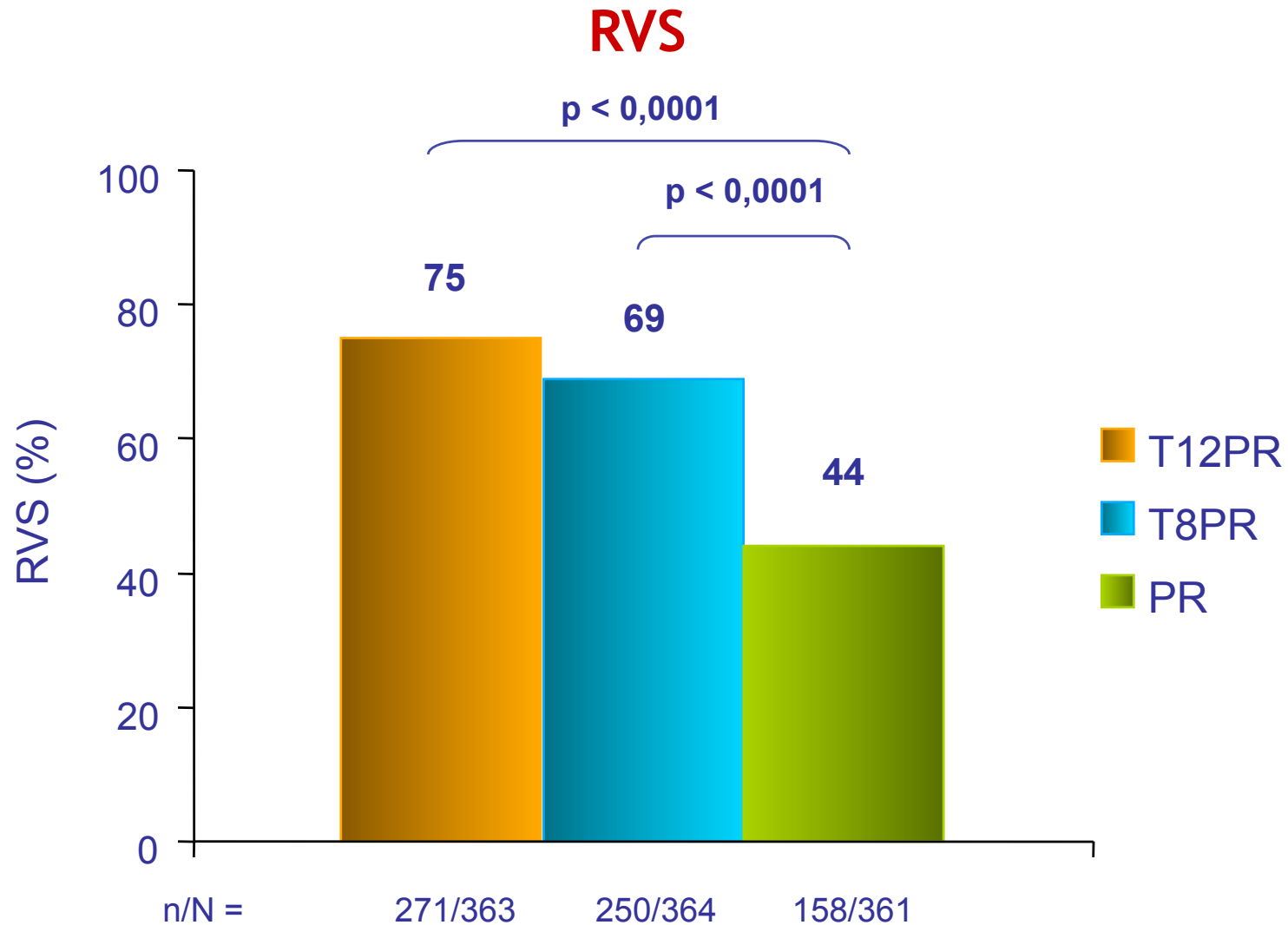
PR : PEG-IFNα-2a 180 µg/sem. + RBV 1000-1200 mg/j

T : telaprevir 750 mg/8 h

eRVR : ARN VHC indétectable à S4 et S12

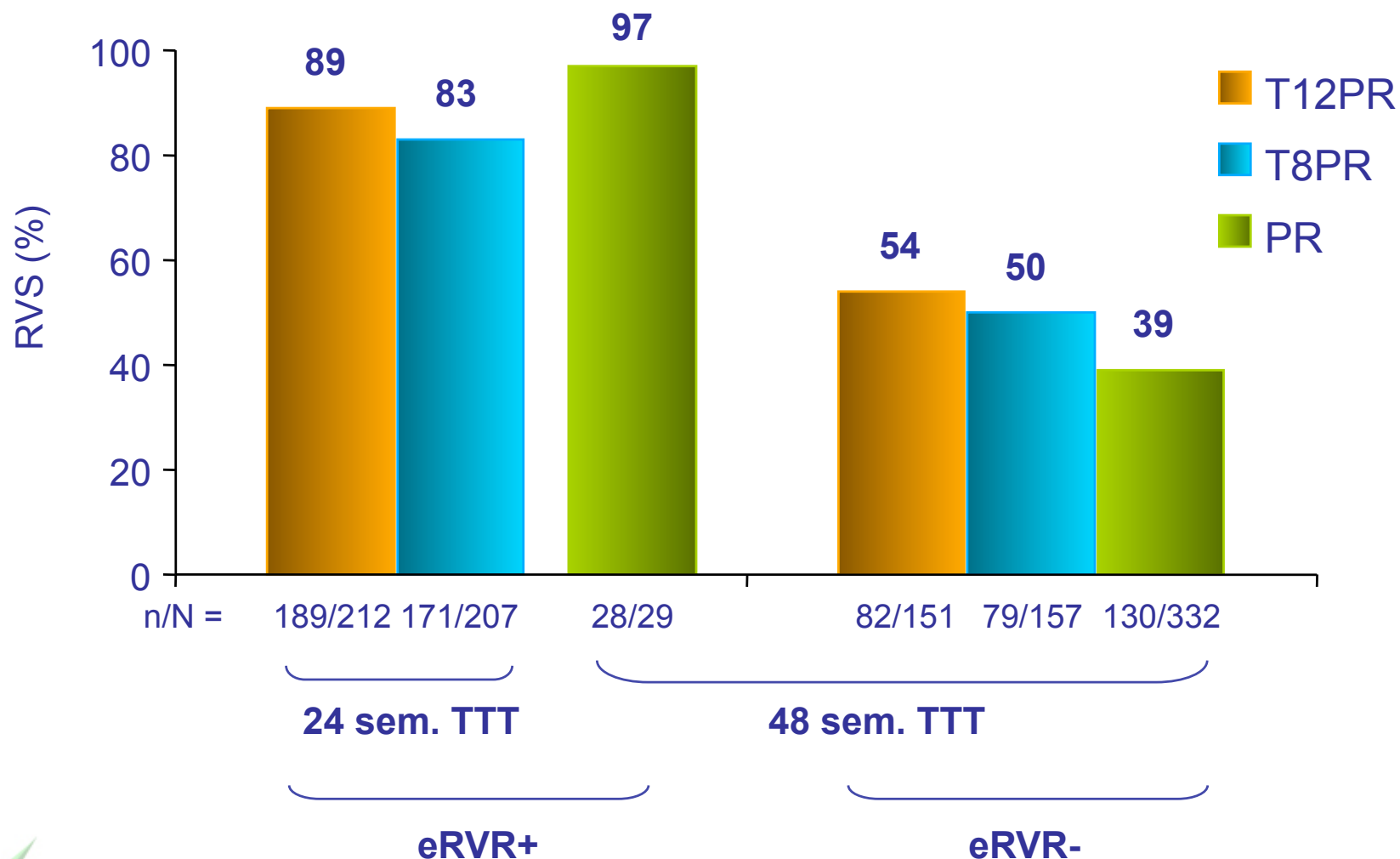
AASLD 2010 – Jacobson IM., États-Unis, Abstract 211 actualisé

ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux



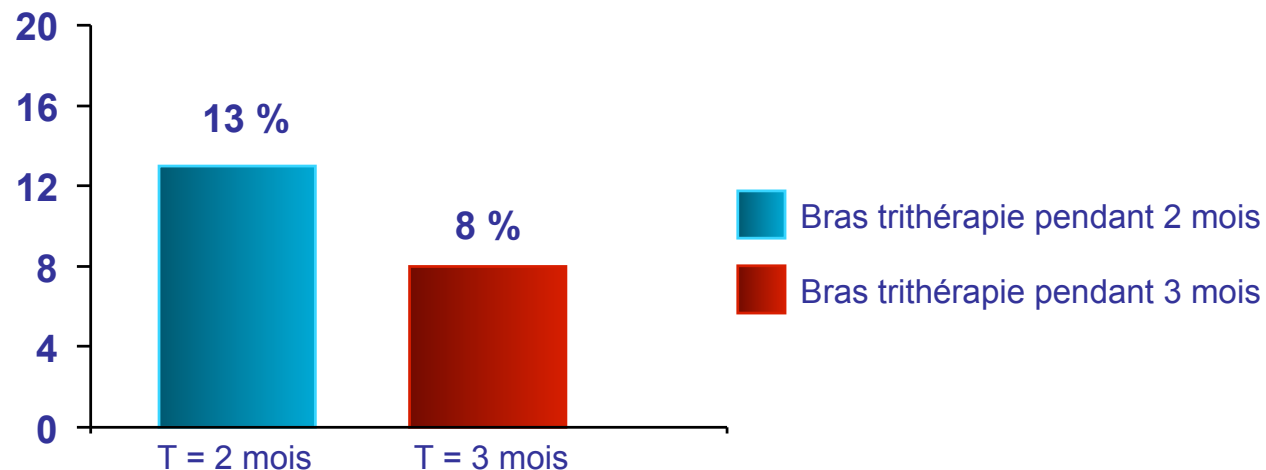
ADVANCE : telaprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

RVS selon la réponse virologique à S4 et S12

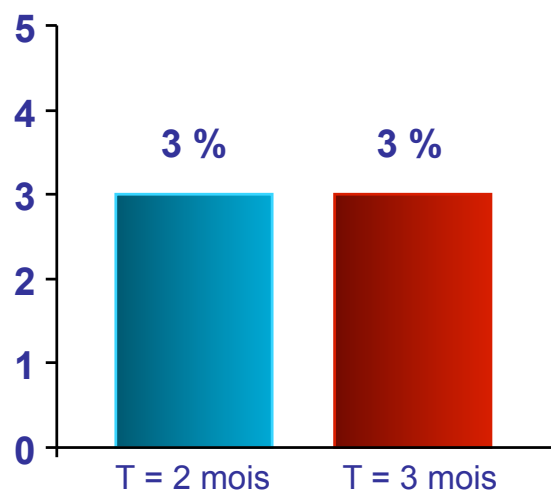


Échec virologique sous telaprevir : données de l'étude ADVANCE

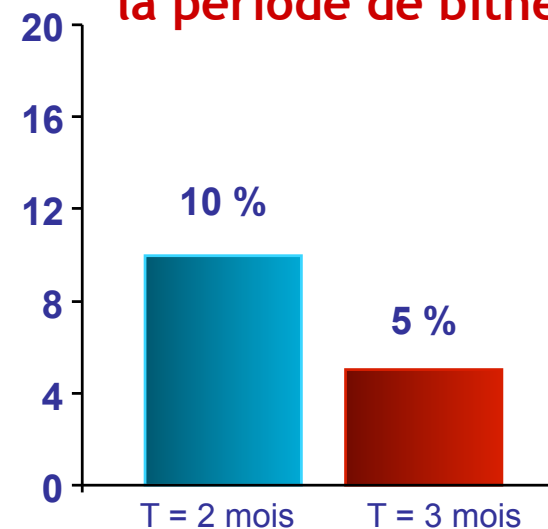
Échec virologique global



Échec virologique pendant la période de trithérapie

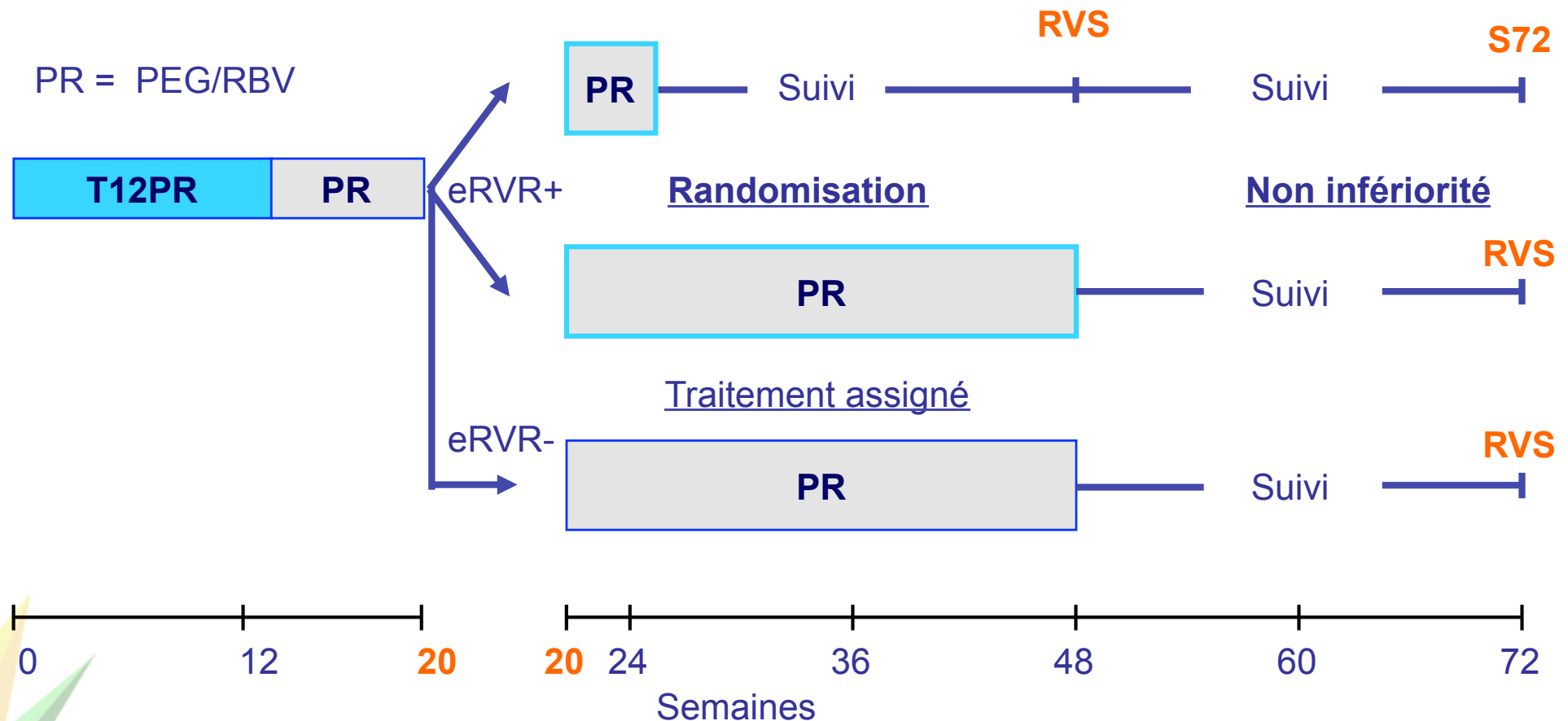


Échec virologique durant la période de bithérapie



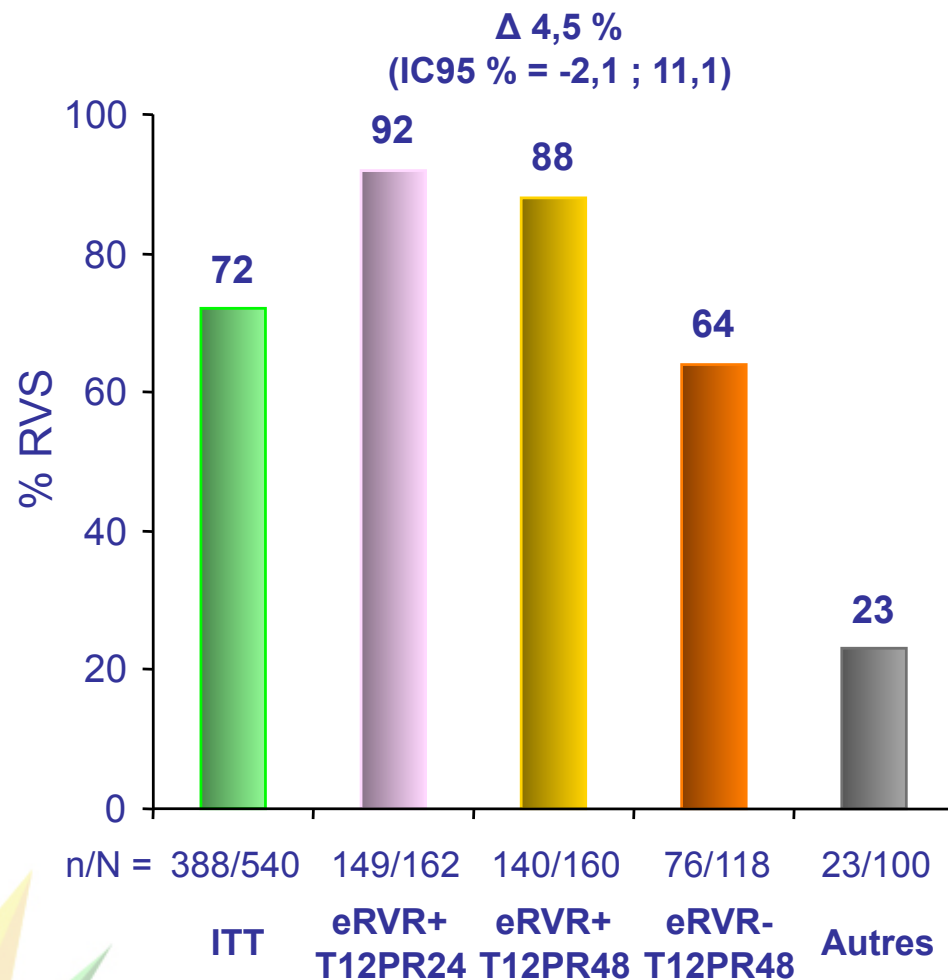
ILLUMINATE : intérêt d'un traitement court pour les répondeurs rapides à telaprevir + PEG-IFN + RBV

- Etude de phase III, randomisée, ouverte
- 540 patients, 60 % hommes, 79 % caucasiens, âge médian 51 ans, IMC médian 27 kg/m², 82 % ARN VHC \geq 800 000 UI/ml, tous G1 (72 % 1a, 28 % 1b), 11 % cirrhose

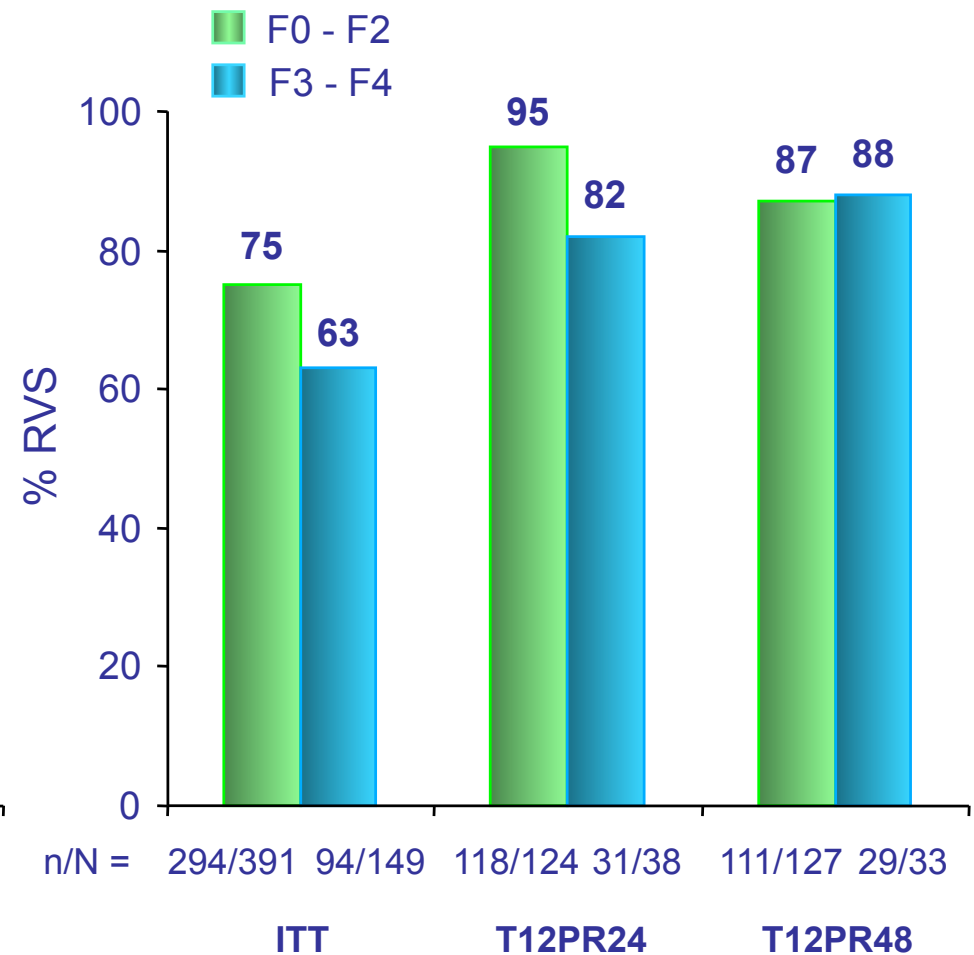


ILLUMINATE : intérêt d'un traitement court pour les répondeurs rapides à telaprevir + PEG-IFN + RBV

Réponse Virologique Soutenue

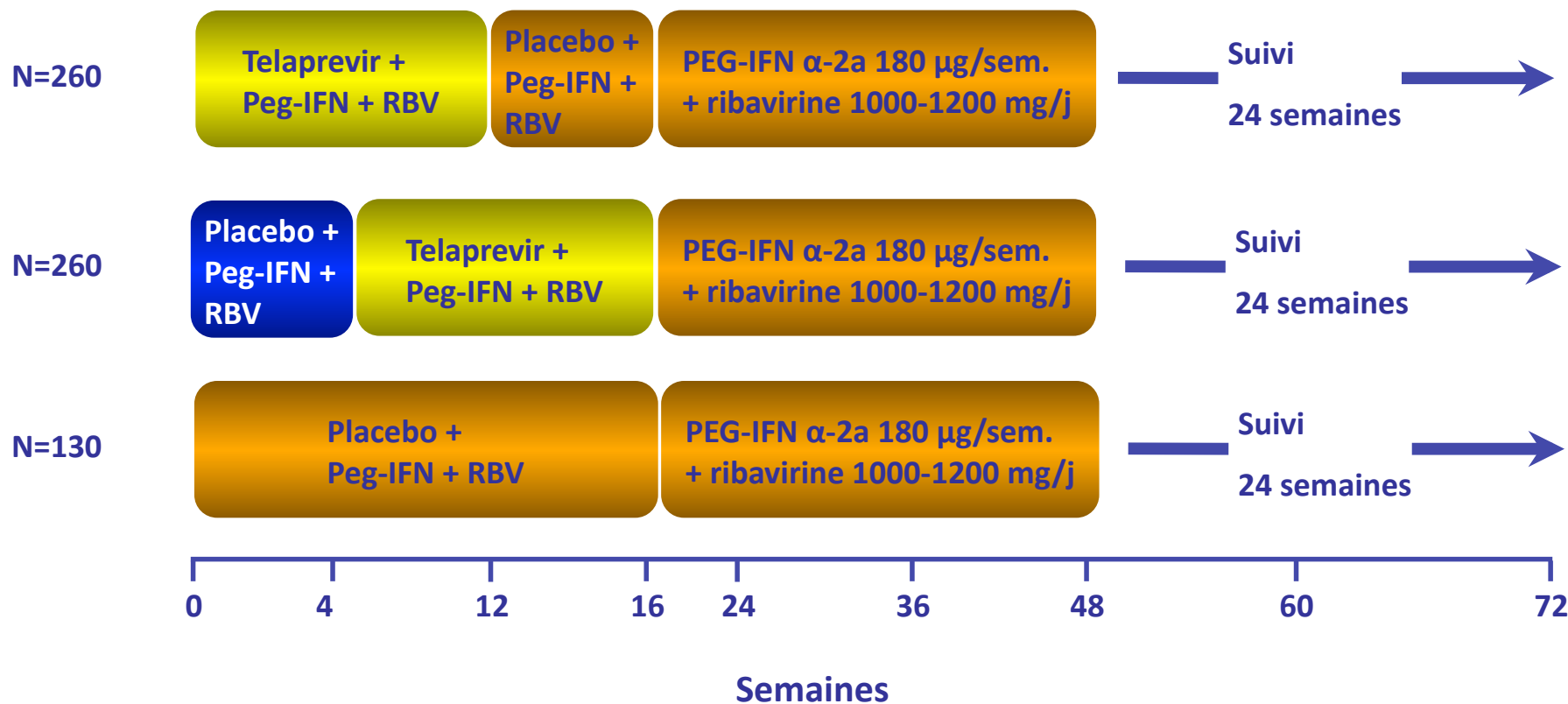


RVS selon la sévérité de la fibrose



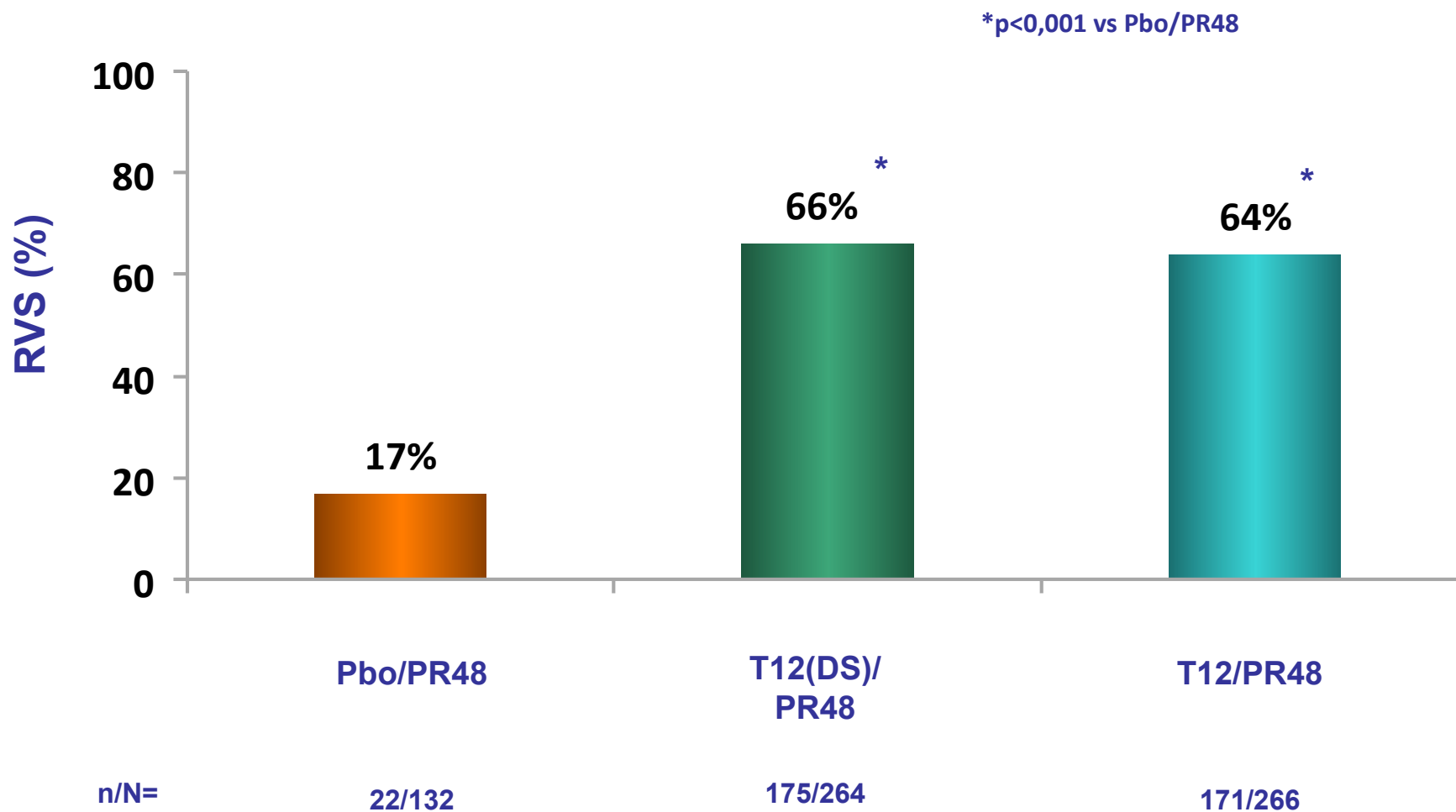
Essai REALIZE, Phase III

Génotype 1, échec thérapeutique

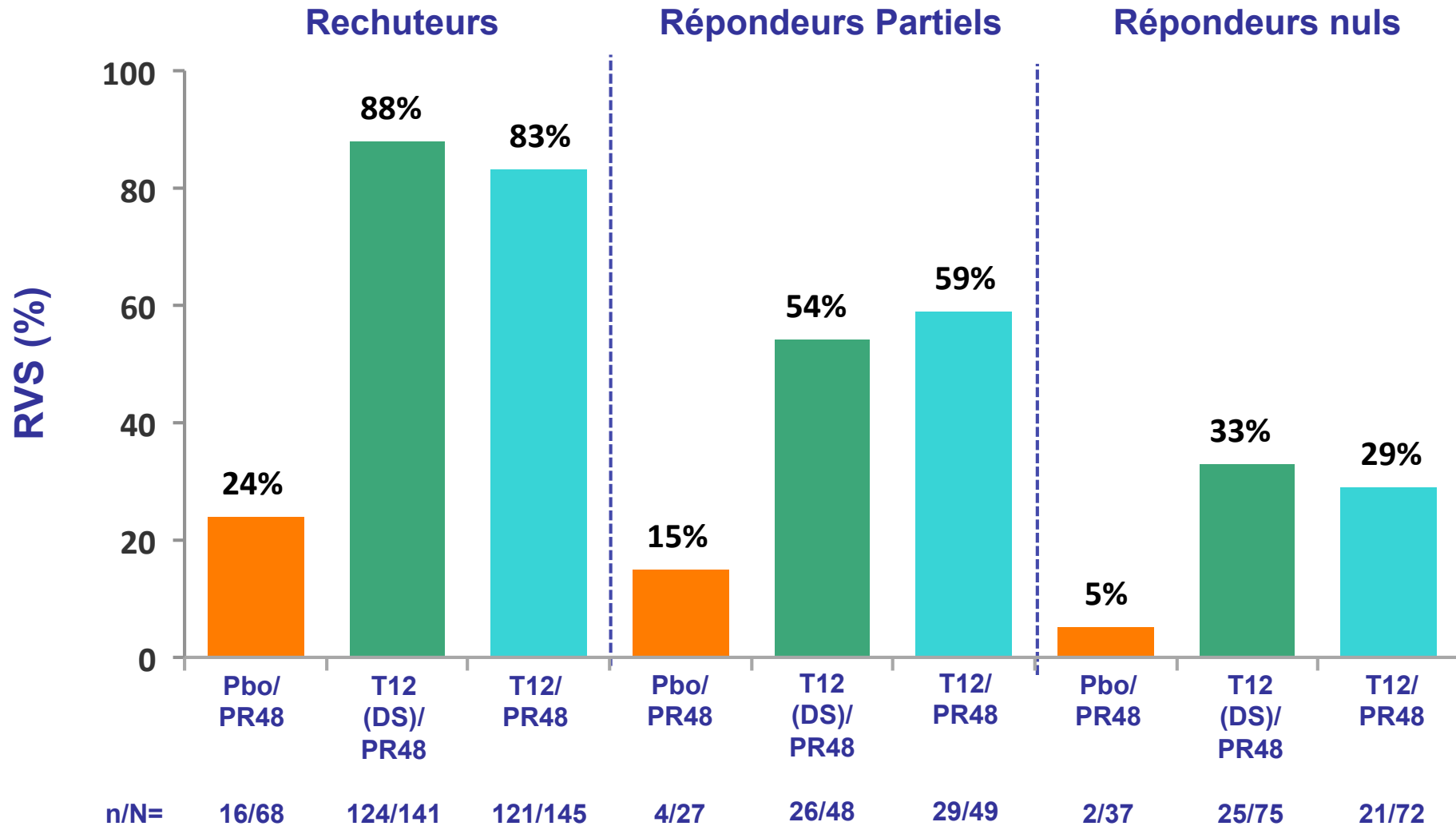


Dosage: PEG IFN = PEG IFN α-2a 180 µg/semaine,
RBV = RBV 1,000 or 1,200 mg/jour (selon poids) ,
TVR = TVR 750 mg q8h.

REALIZE : RVS



REALIZE : RVS en fonction de la réponse au traitement antérieur



*p<0,001 vs Pbo/PR48

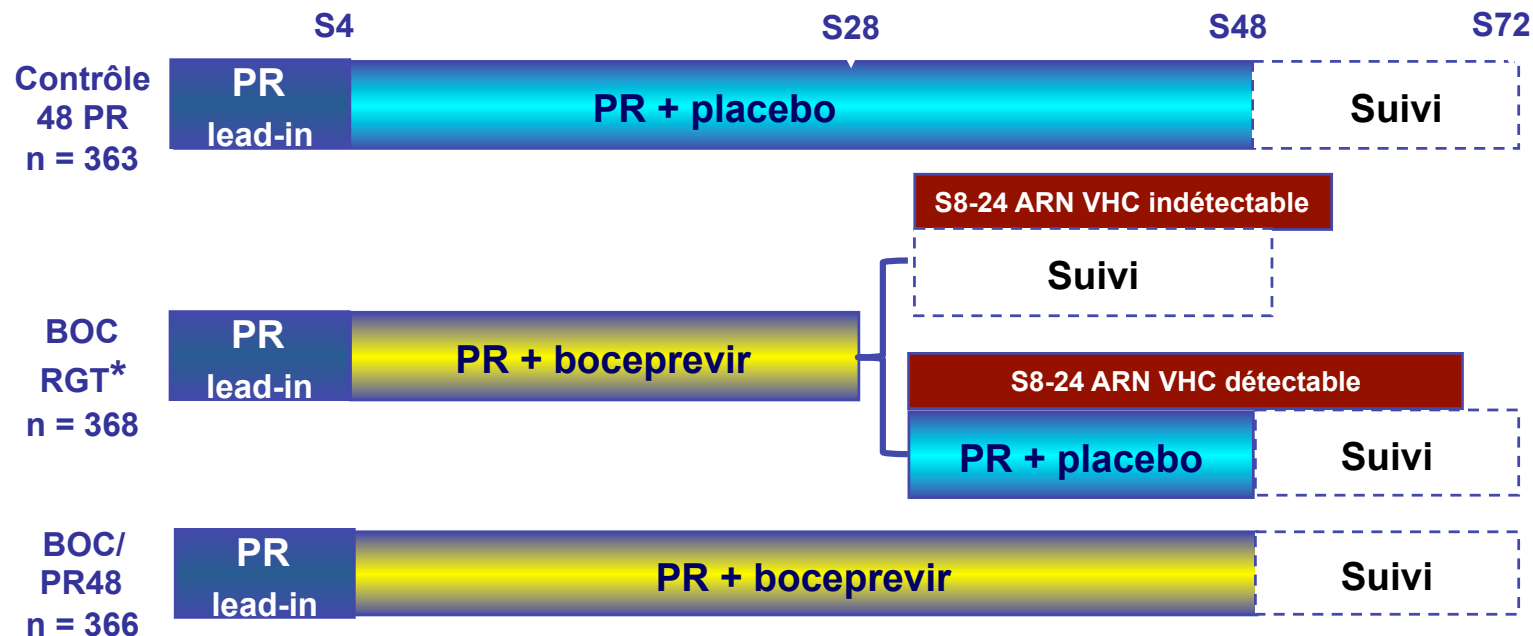
VHC

Nouvelles molécules - Boceprevir

SPRINT 2 : boceprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

- Etude de phase III, multicentrique, internationale, randomisée, en double aveugle
- 938 patients caucasiens et 159 patients noirs, tous G1, 92 % > 400 000 UI/ml, 9 % F3-F4

Schéma de l'étude



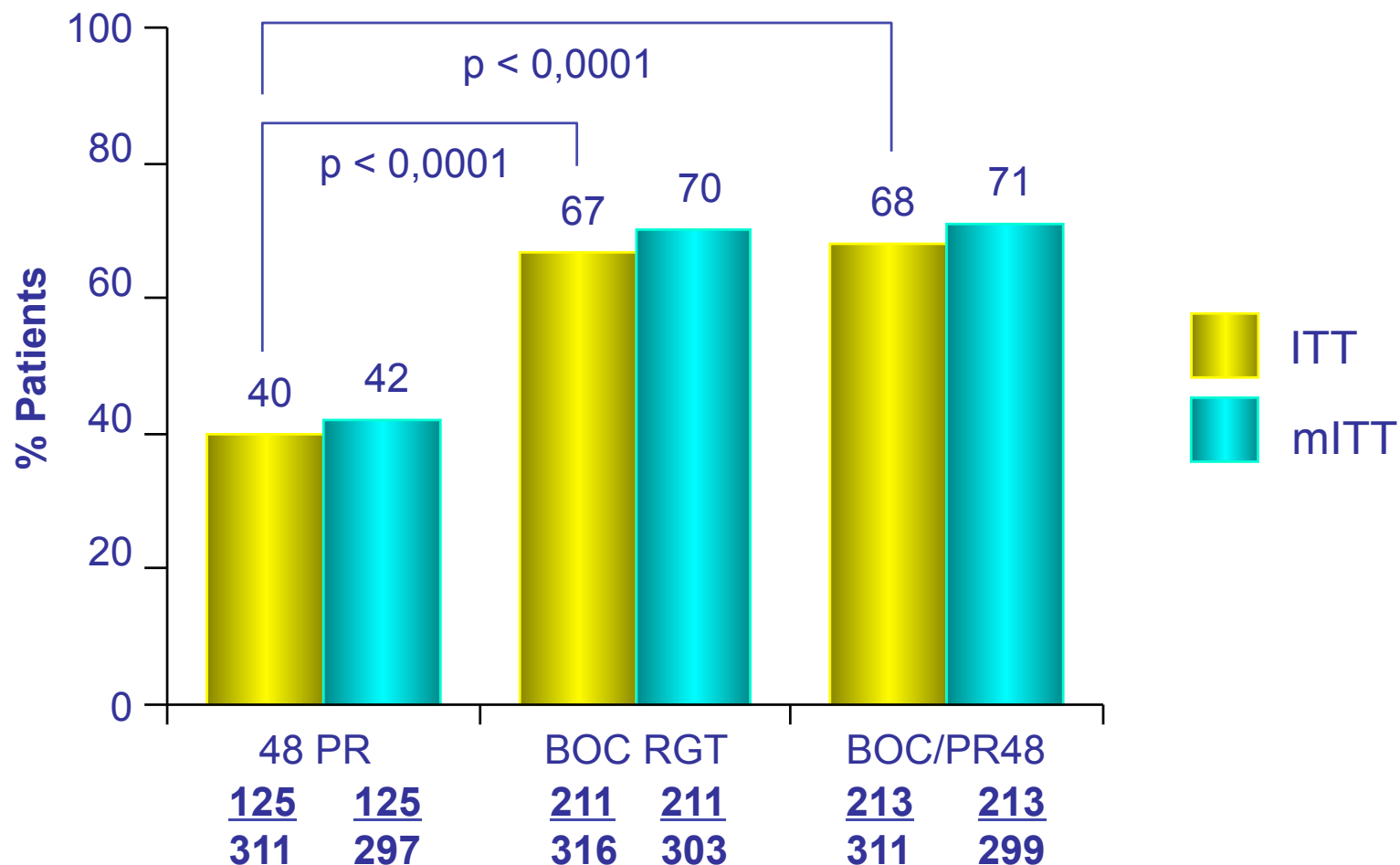
PR : PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem + RBV 600 -1400 mg/j

Boceprevir : 800 mg/8 h

*RGT : thérapie guidée par la réponse

SPRINT 2 : boceprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

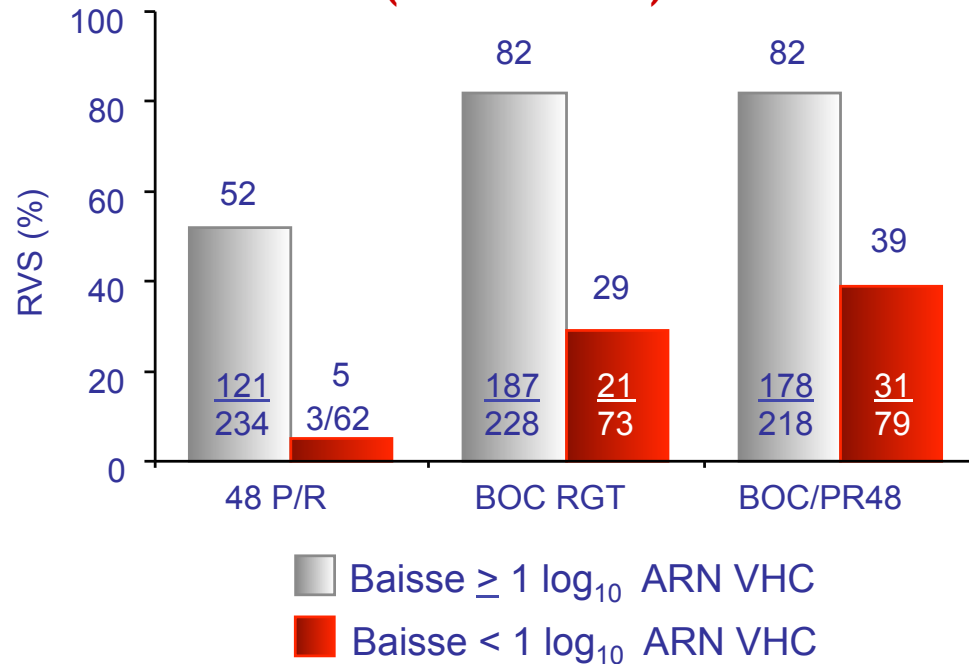
RVS chez les caucasiens



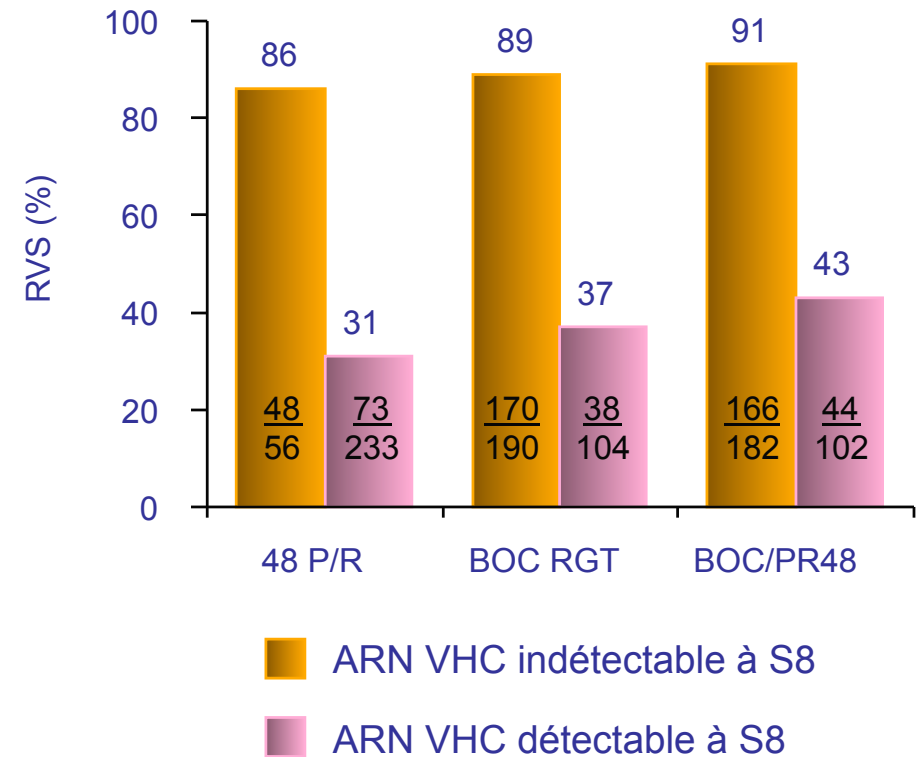
mITT : au moins une dose BOC/placebo

SPRINT 2 : boceprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

**RVS selon la réponse S4 lead in
(caucasiens)**



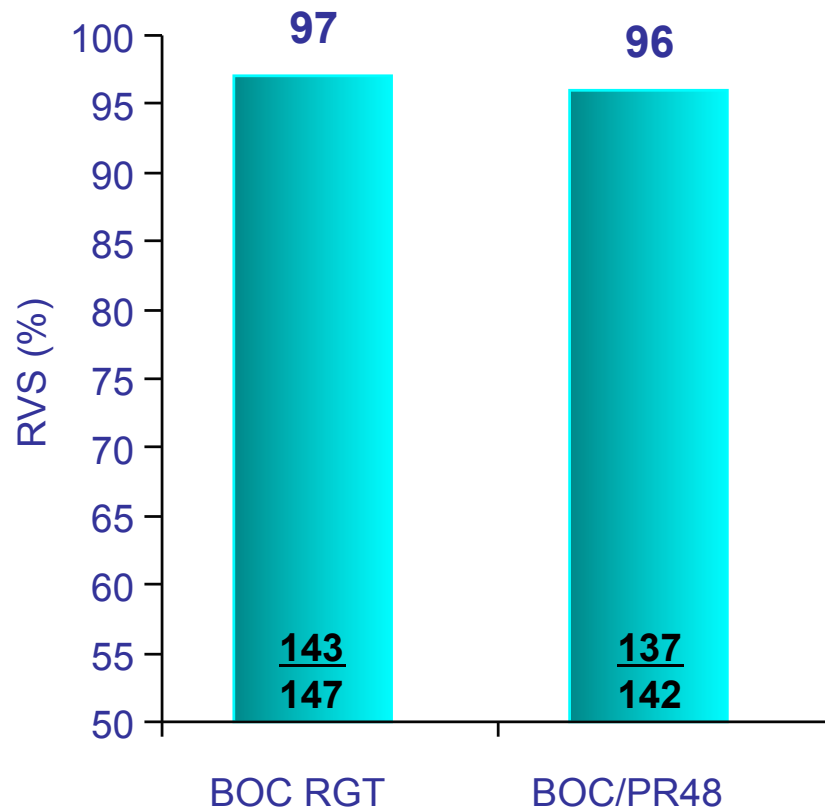
**RVS selon la réponse S8
(caucasiens)**



- Variants de résistance* :
 - $\geq 1 \log_{10}$ baisse :
 - BOC RGT : 4 % (9/232)
 - BOC/PR48 : 4 % (9/231)
 - $< 1 \log_{10}$ baisse :
 - BOC RGT : 47 % (45/95)
 - BOC/PR48 : 35 % (33/94)

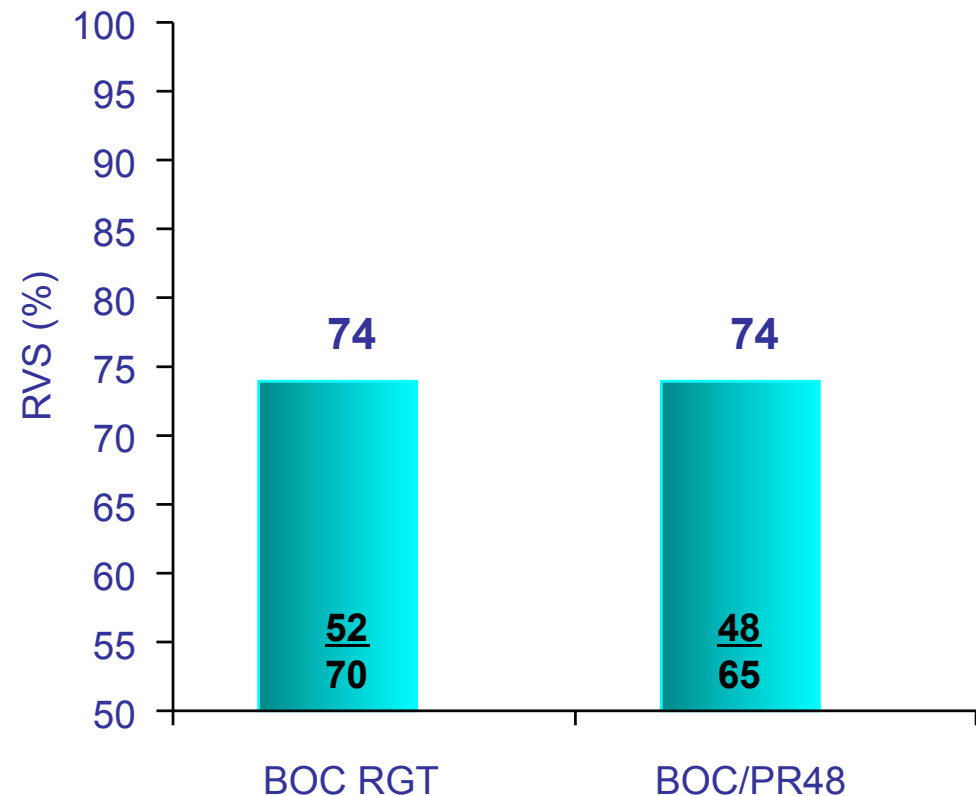
SPRINT 2 : boceprevir chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux

**RVS si ARN VHC indétectable
constamment entre S8-24**



**47 % de caucasiens dans le
bras RGT étaient traités avec le
schéma court (28 semaines)**

**RVS si ARN VHC détectable
au moins une fois entre S8-24**

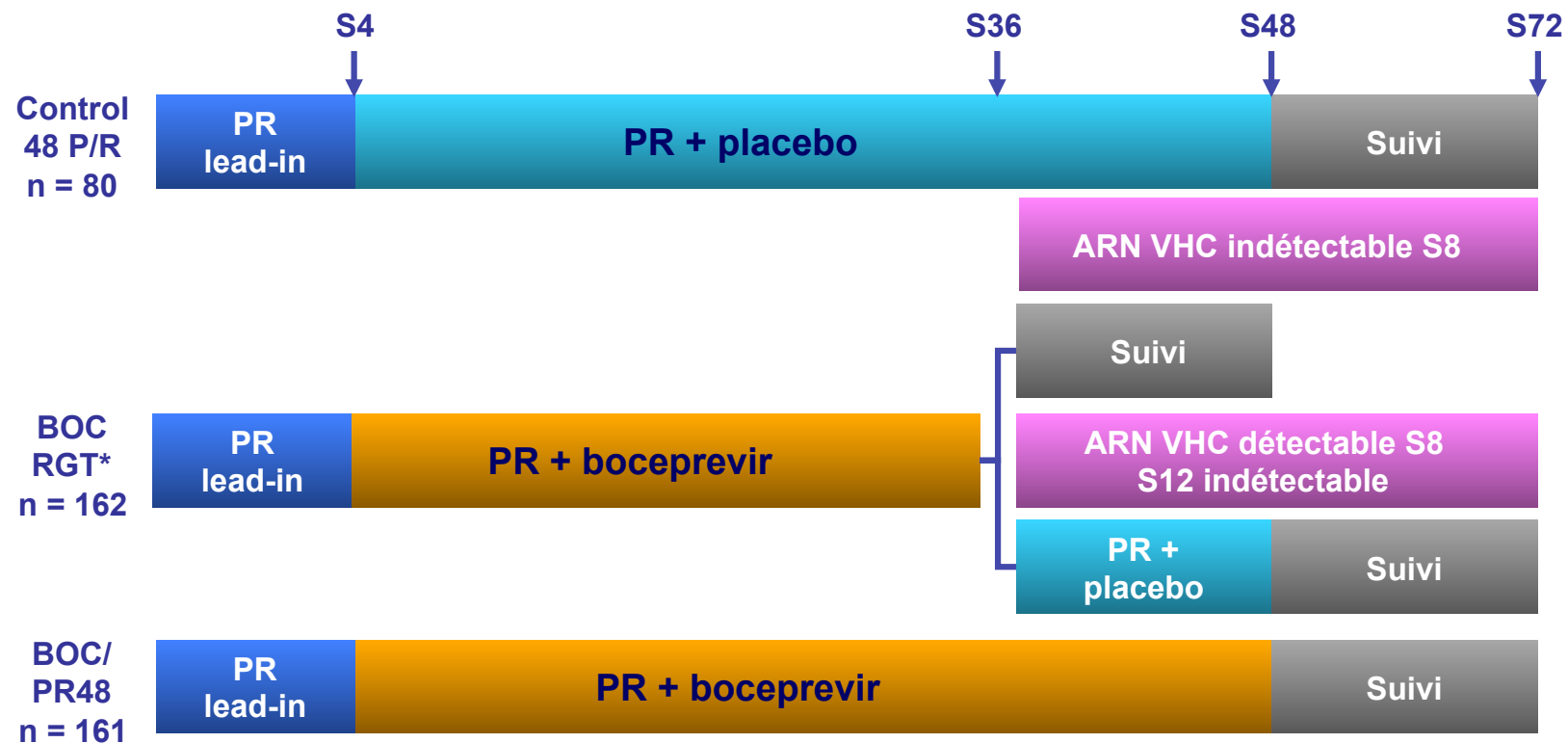


22 % de caucasiens dans le bras RGT
étaient traités au delà de 28 semaines

RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique - Résultats finaux

- Etude internationale, multicentrique, randomisée, en double aveugle
- 403 patients non répondeurs partiels (36 %)/rechuteurs (64 %) génotype 1, 67 % hommes, 12 % noirs, 20 % F3 - F4

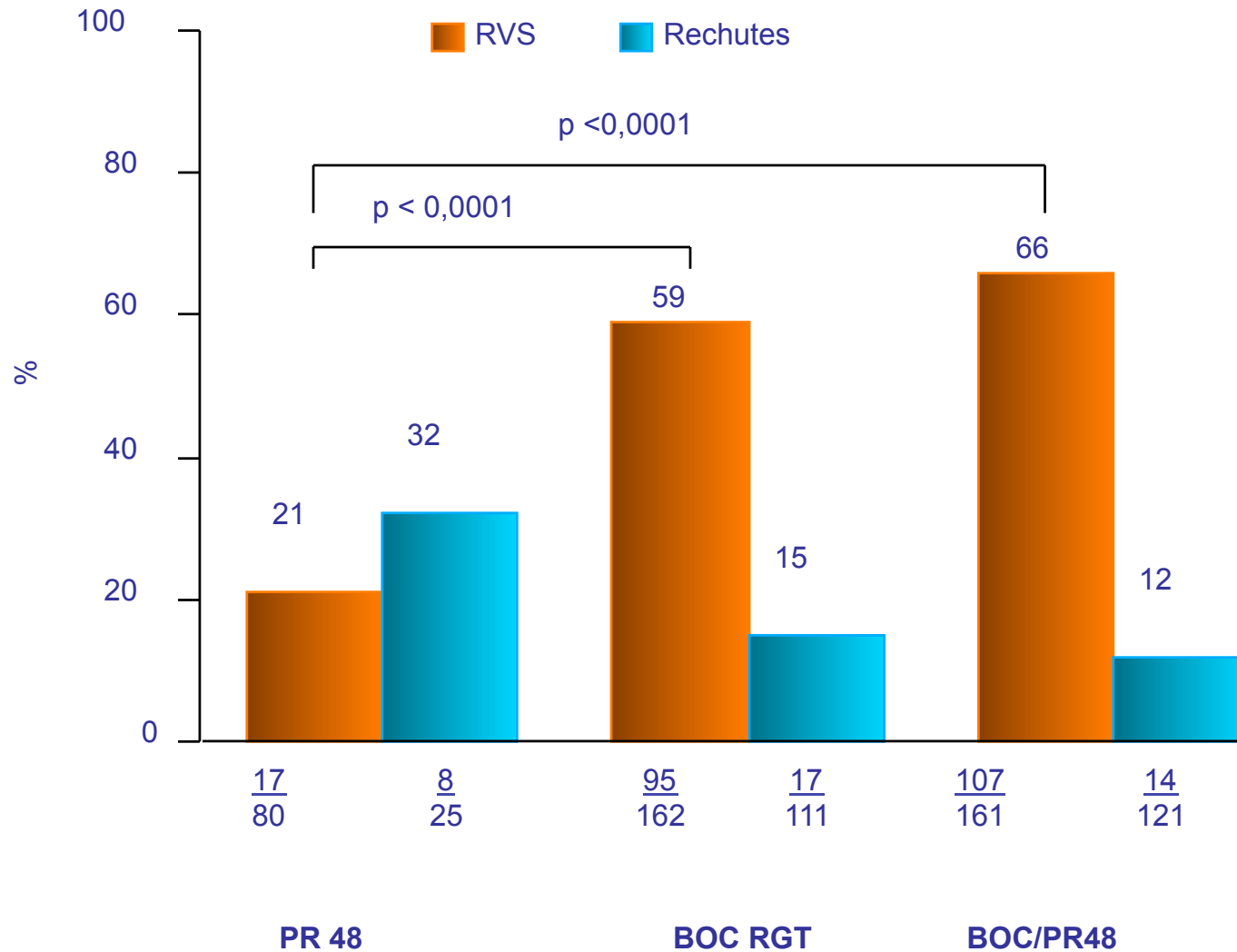
Schéma de l'étude



PR : PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem. + RBV 600 -1400 mg/j
Boceprevir : 800 mg/8 h
RGT* : thérapie guidée par la réponse

RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique - Résultats finaux

RVS et rechute

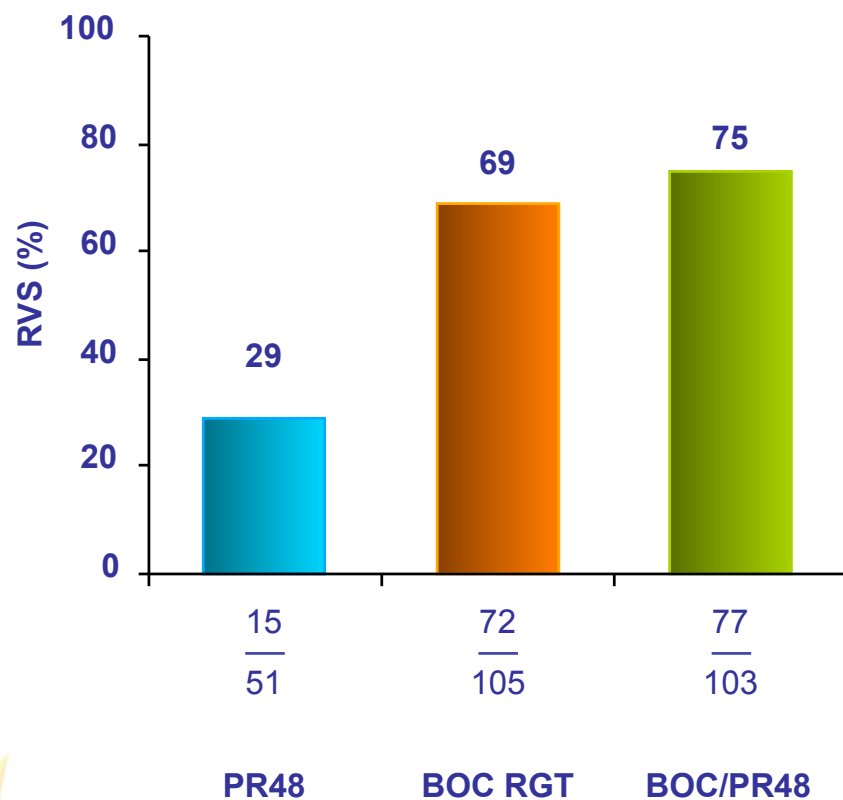


Pas de différence significative entre les 2 bras BOC (OR : 1,4 ; IC95 % : 0,9-2,2)

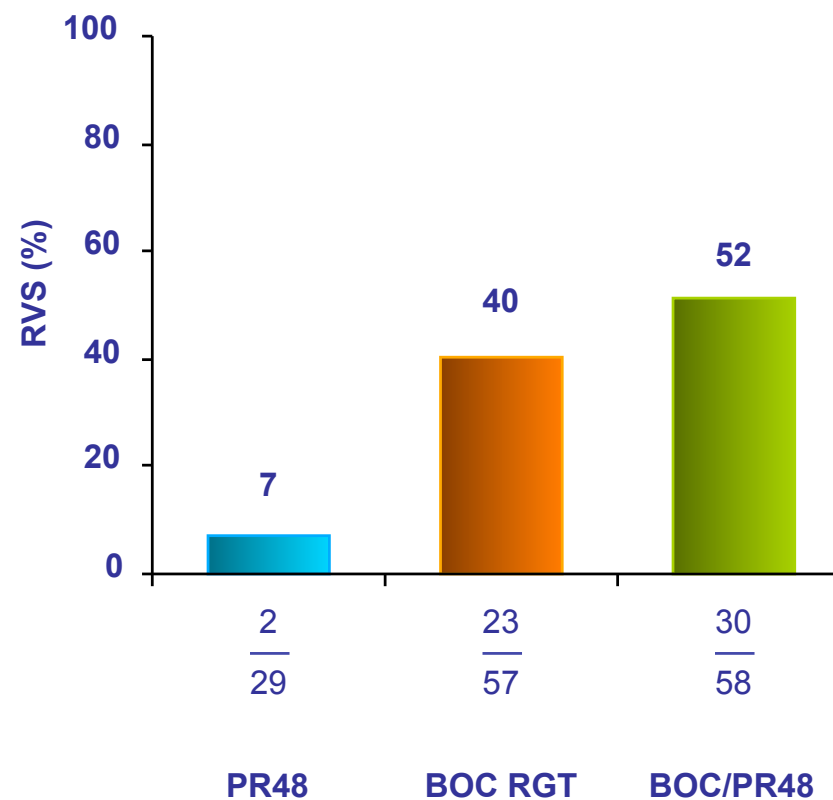
AASLD 2010 – Bacon BR., États-Unis, Abstract 216 actualisé

RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique - Résultats finaux

RVS chez les rechuteurs après une bithérapie

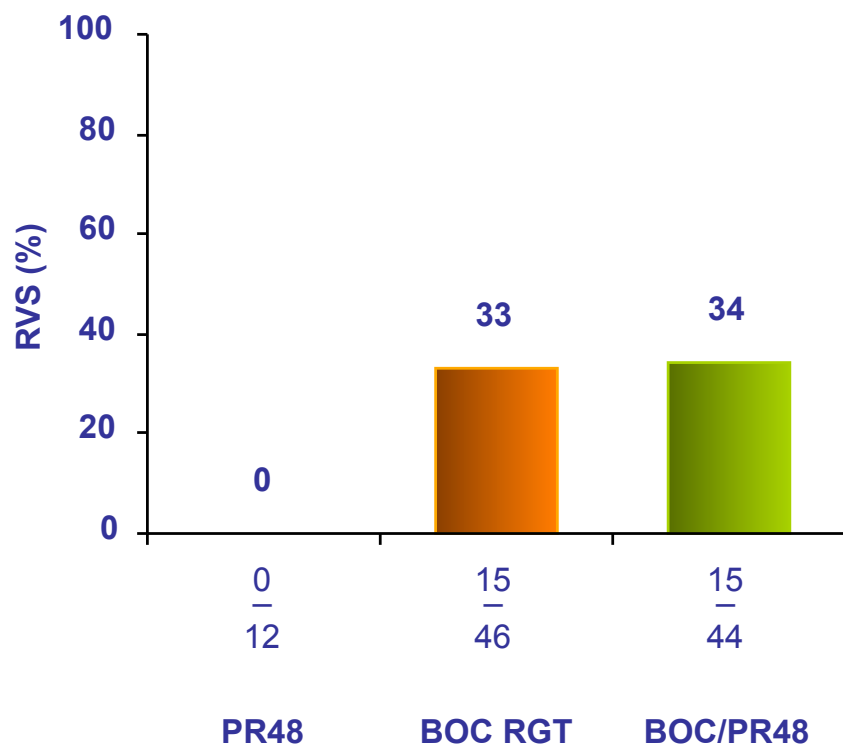


RVS chez les non répondeurs partiels après une bithérapie

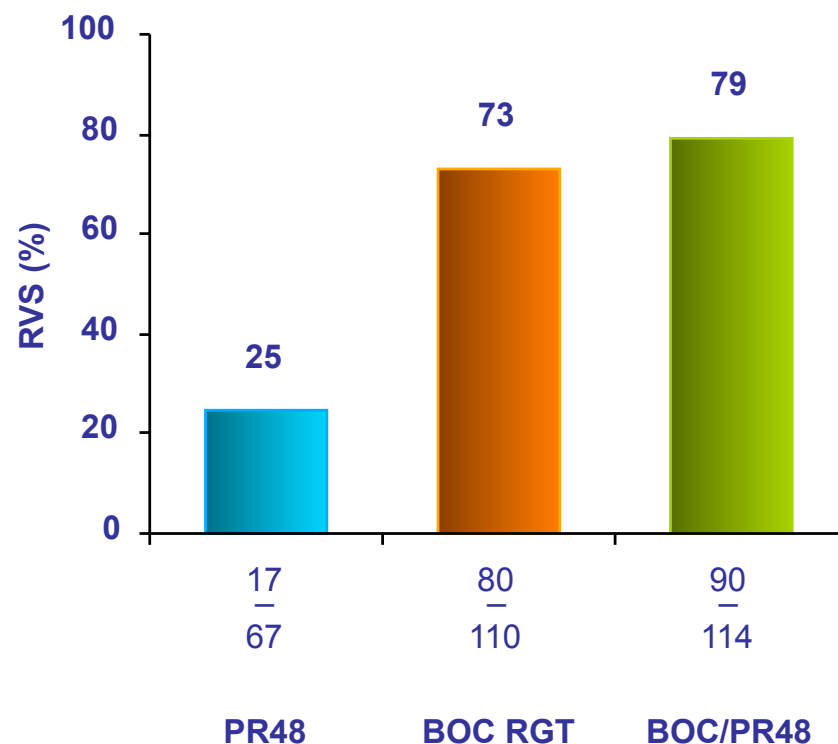


RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique - Résultats finaux

RVS selon la réponse virologique lors de la « lead in phase »



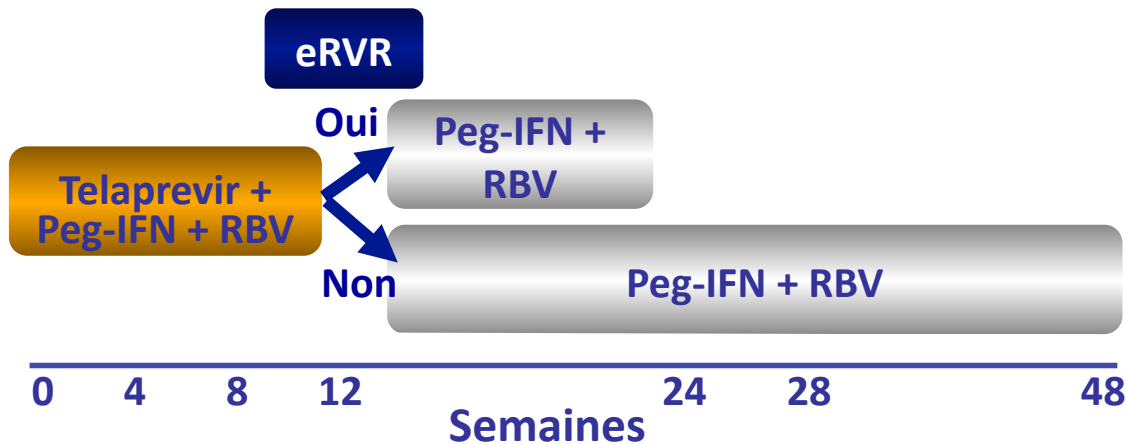
Baisse < 1 log₁₀ à S4



Baisse ≥ 1 log₁₀ à S4

Conclusions: Malades Naïfs

Telaprevir



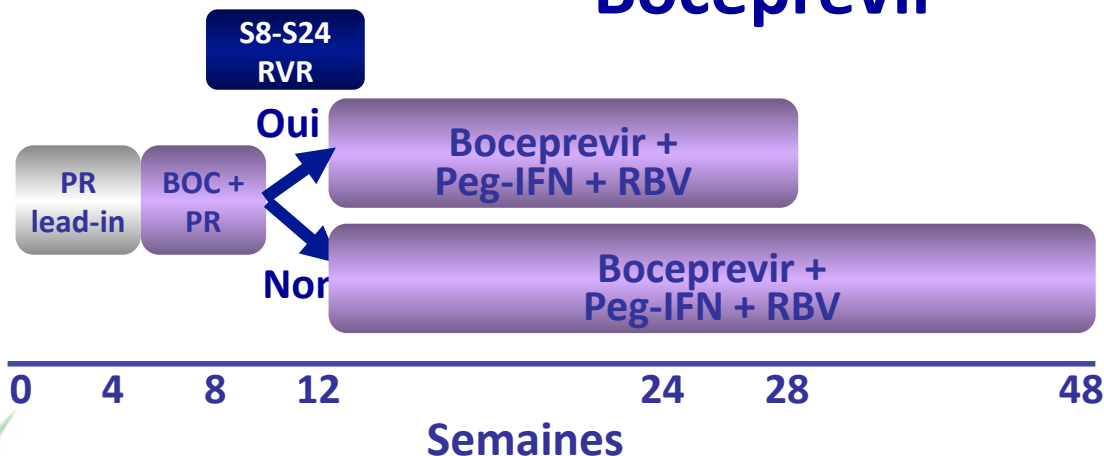
Durée courte (24S) : 59-65%

RVS : 89-92%

RVS : 54-64%

Arrêt de tous les
traitements en raison d'un
rash : 1-1,4%

Boceprevir



Durée courte (28S): 47%*

RVS : 97%

RVS : 43%

Anémie <10g/dl : 50%
Utilisation de l'EPO : 43%

* Malades caucasiens

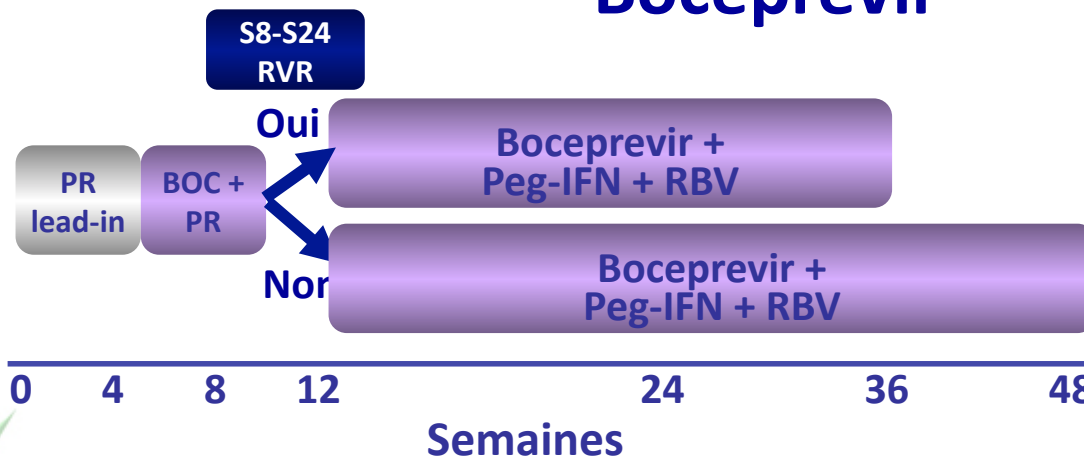
Conclusions: Malades en échec

Telaprevir



RVS :
Rechuteurs : 86%
Répondeurs Partiels : 57%
Répondeurs nuls : 31%

Boceprevir



Durée courte (36S): 46%
RVS : 86%
RVS : 43%

ATU de Cohorte

- Population : Malades de génotype 1 en échec thérapeutique (Répondeurs rechuteurs et répondeurs partiels) ayant une cirrhose (PBH ou tests non invasifs)
- Télaprevir (1100 malades)
 - IFN-PEG alpha-2a 180 µg/semaine, RBV 1000 à 1200 mg/j, télaprevir 750 mg/8 heures pendant 12 semaines suivie par une bithérapie par IFN-PEG et RBV pendant 36 semaines (durée totale : 48 semaines)
- Bocéprevir (450 malades)
 - IFN-PEG alpha-2b 1,5 µg/kg/semaine, RBV 800 à 1400 mg/j, bocéprevir 800 mgx3 fois/j. Phase de « lead in » initiale, c'est-à-dire IFN-PEG et RBV sans bocéprevir pendant 4 semaines, suivie par une trithérapie pendant 44 semaines (durée totale : 48 semaines)

CUPIC

- Observatoire de l'échec thérapeutique et des résistances chez les malades traités par un inhibiteur de protéase (télaprevir ou bocéprevir) et interféron pégylé (IFN-PEG) plus ribavirine (RBV) dans le cadre de l'ATU de cohorte s'adressant aux malades ayant une hépatite chronique C de génotype 1, mono-infectés, n'ayant pas éradiqué le VHC lors d'un traitement antérieur par IFN-PEG et ribavirine
- Consiste en la constitution d'une collection biologique
- Promotion ANRS
- SITE DE L'ETUDE : <https://triton.u707.jussieu.fr/cupic>

