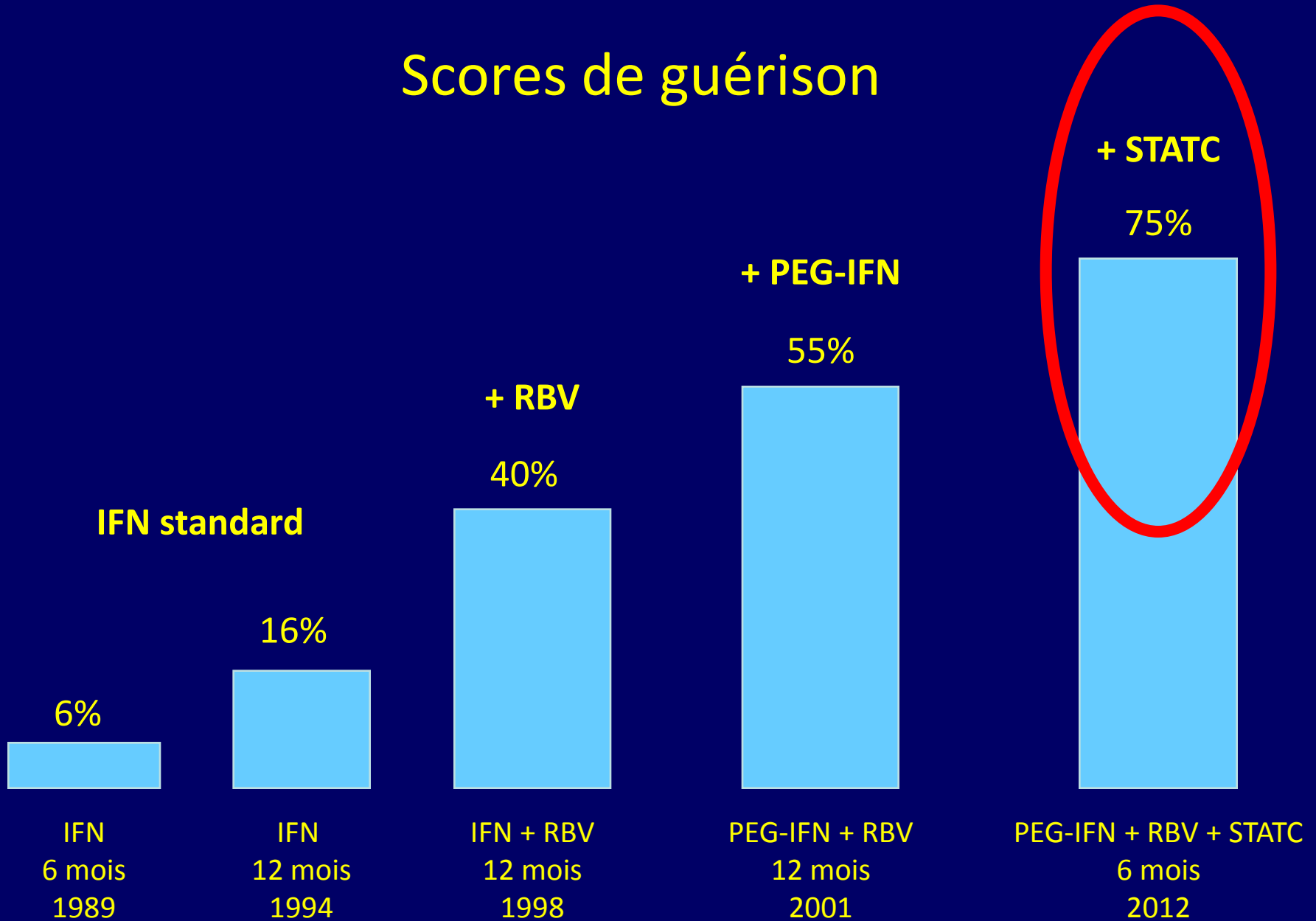


Résultats des anti-protéases de 1<sup>er</sup>  
Génération chez les patients  
préalablement traités ?  
Symposium Merck Sharp & Dohme  
14 décembre 2011

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

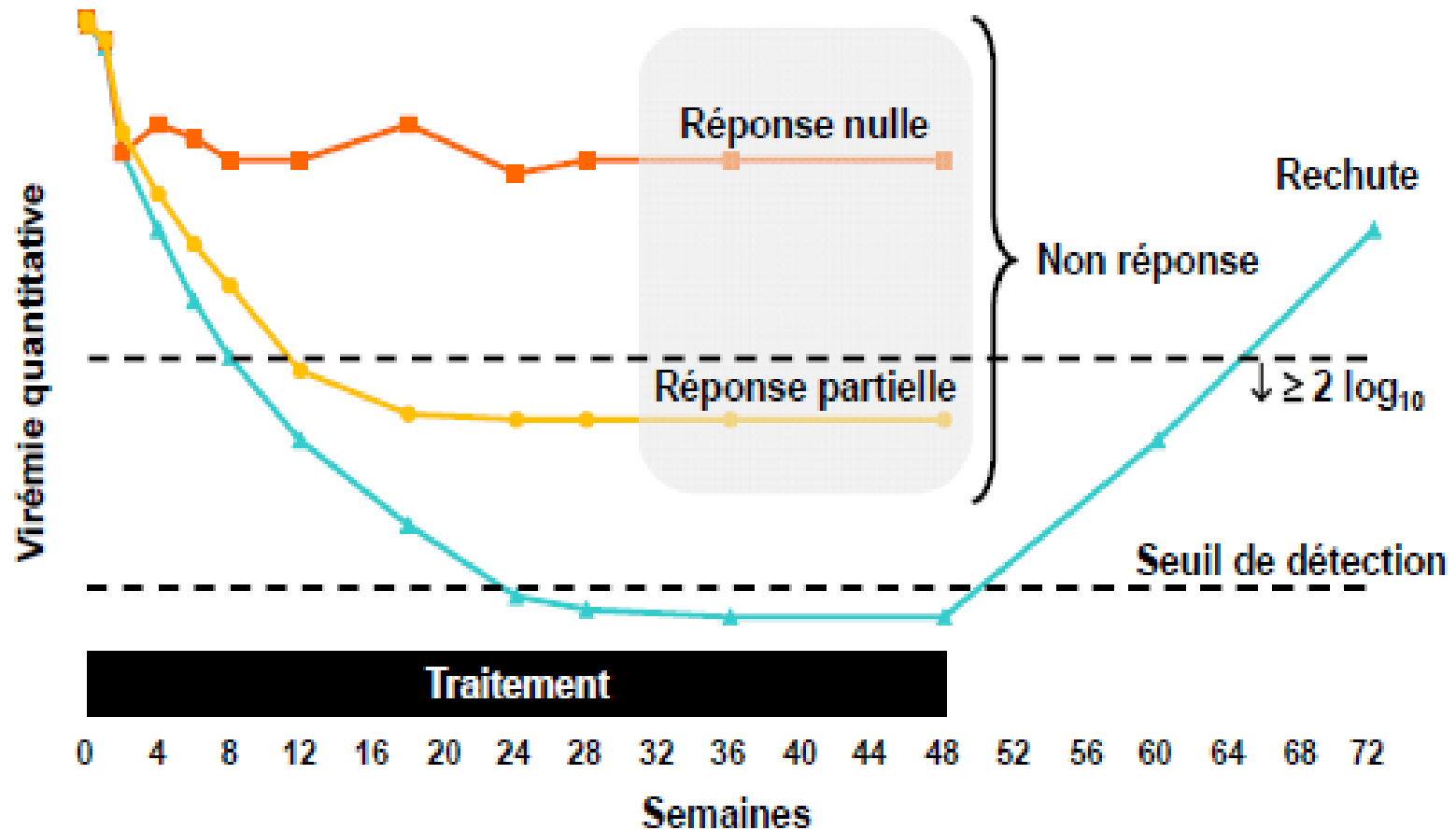
# Scores de guérison

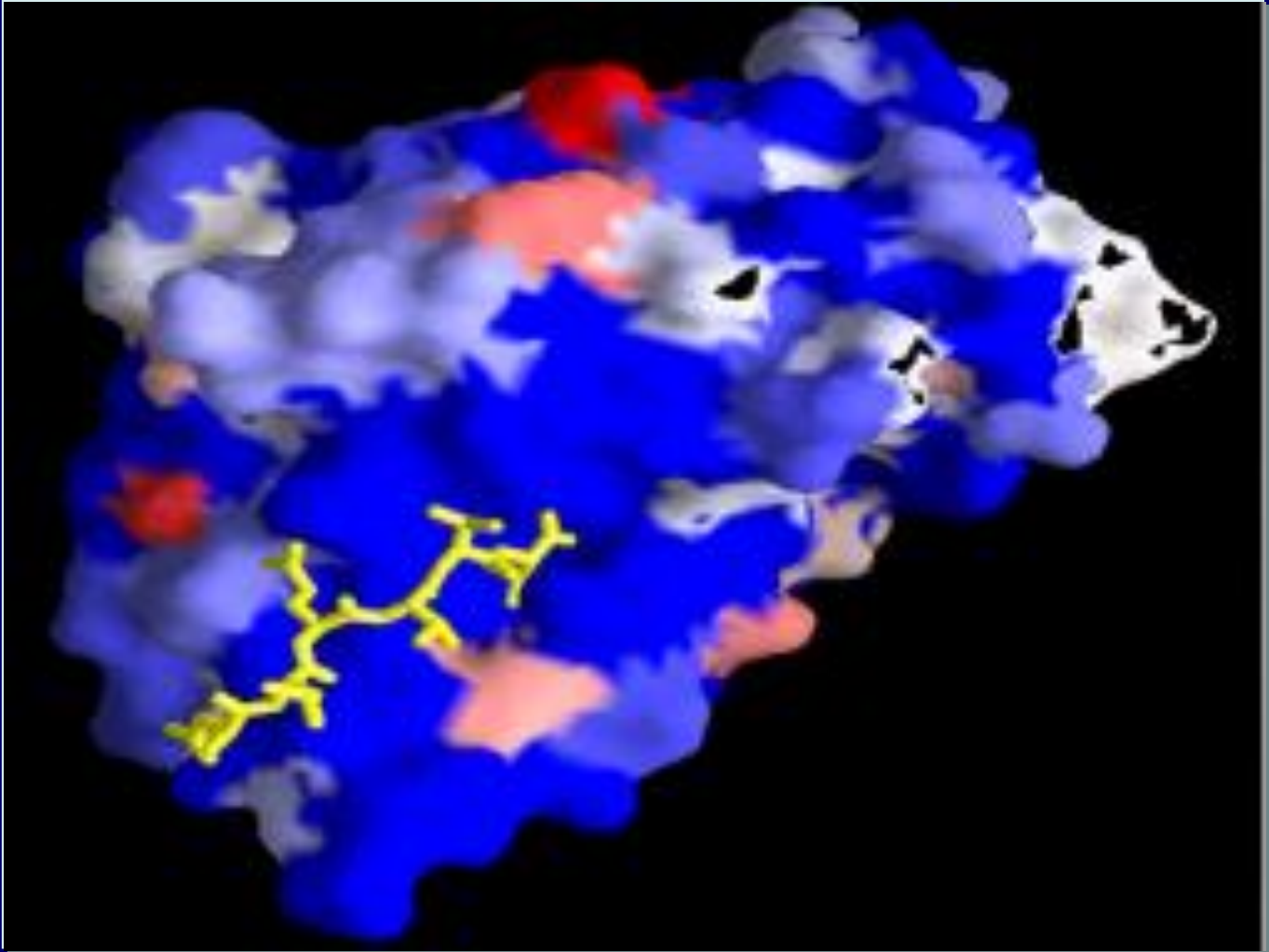


# Analyser les échecs de la bithérapie

- En fonction de la réponse antérieure
- Évaluer la sévérité de la maladie hépatique

# Types de réponse virologique

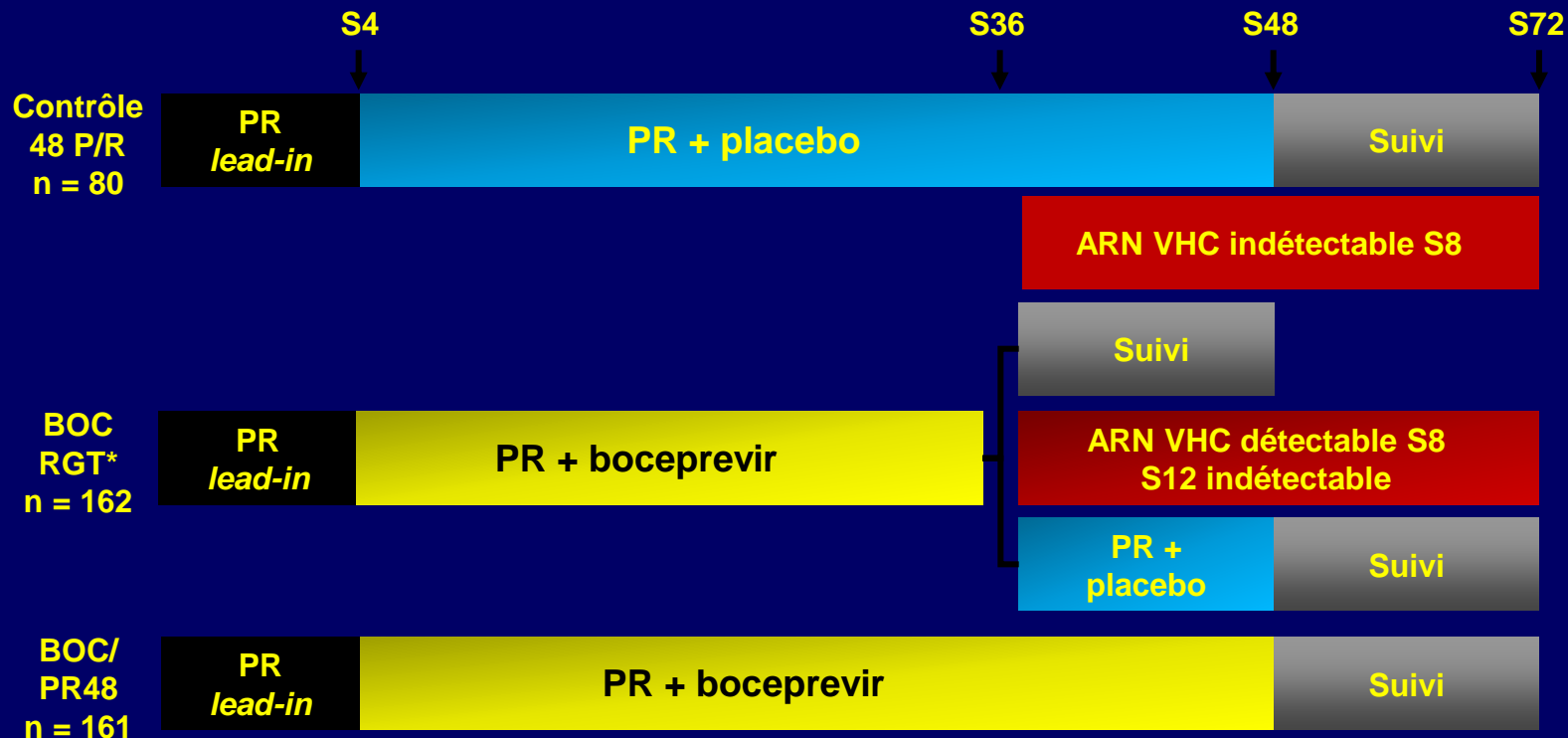




# RESPOND 2 : boceprevir chez les patients en échec thérapeutique – Résultats finaux

- 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



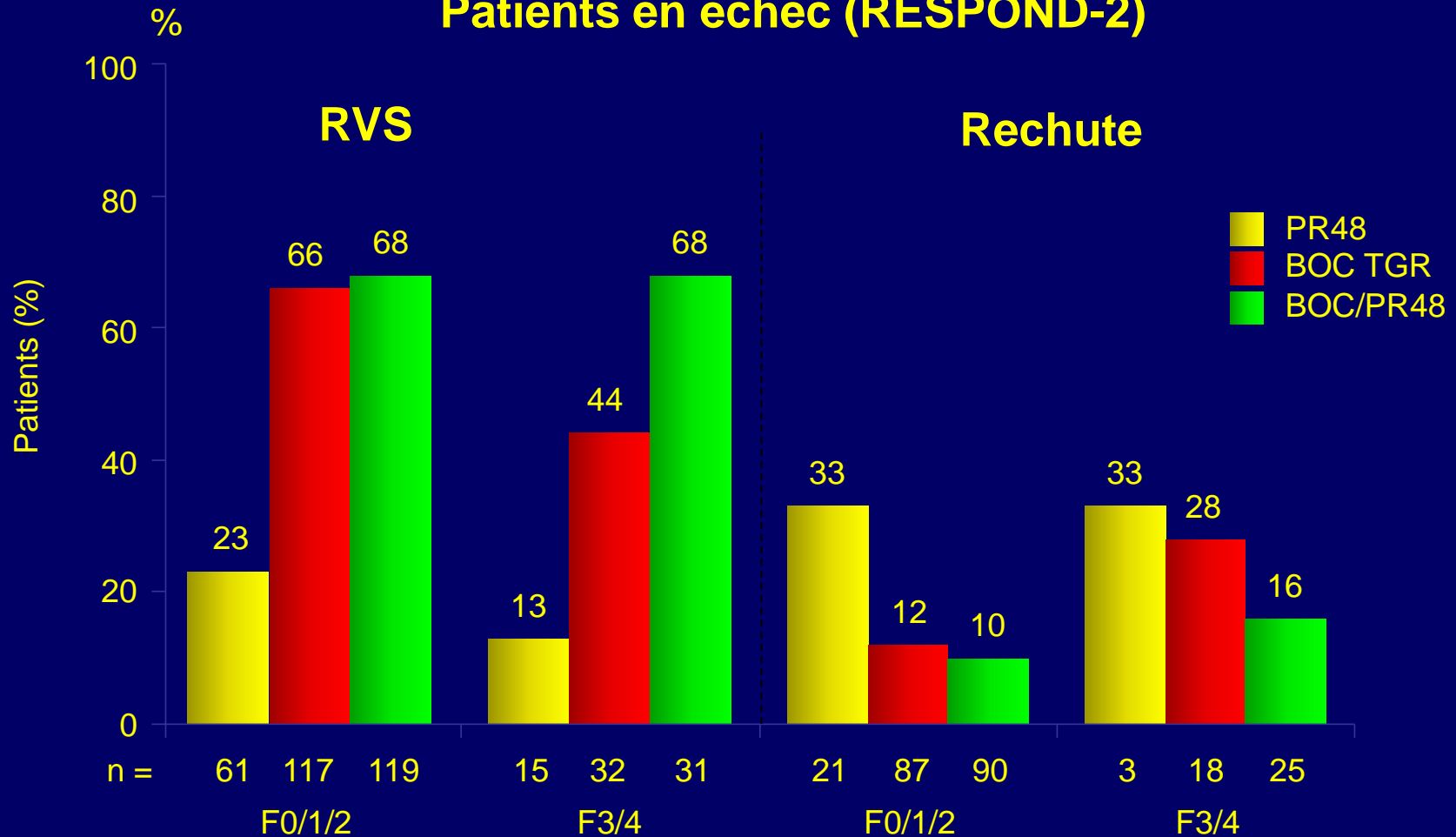
PR : PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem. + RBV 600 -1400 mg/j

Boceprevir : 800 mg/8 h

RGT\* : thérapie guidée par la réponse

# Boceprevir : impact de la fibrose sévère sur la RVS (2)

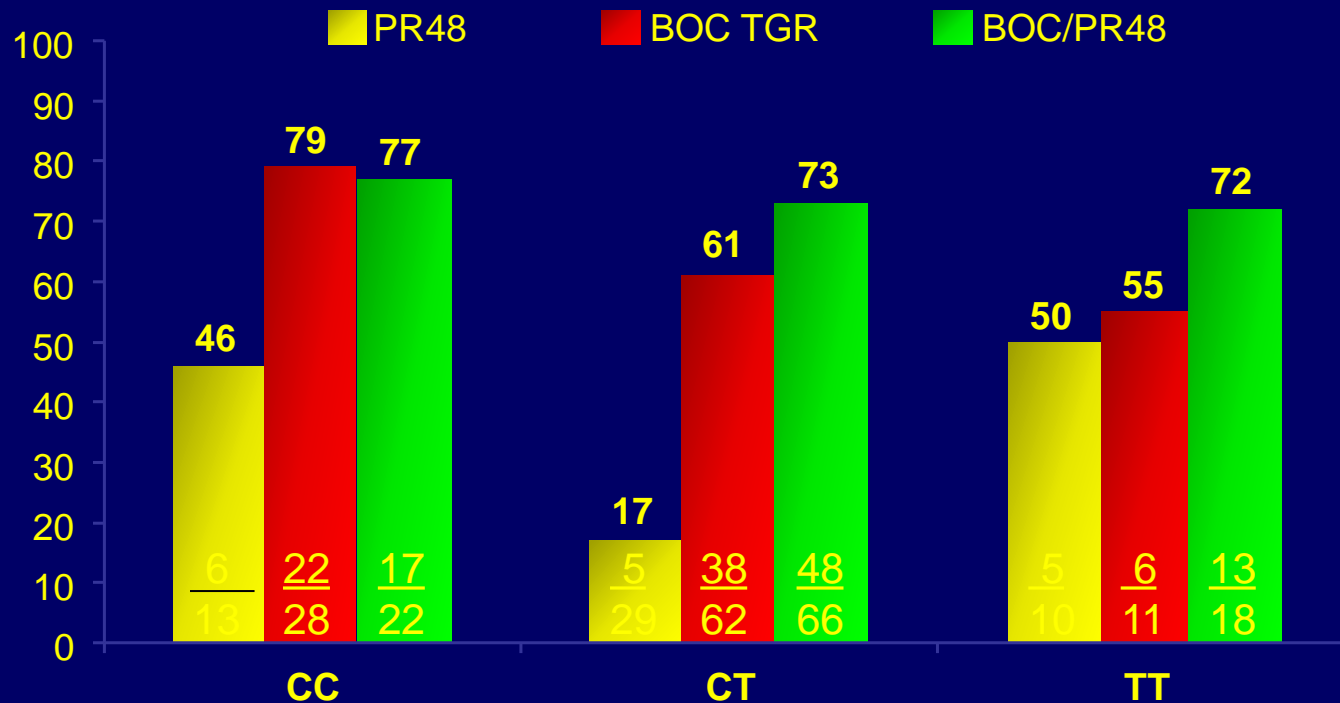
## Patients en échec (RESPOND-2)



➔ En cas de fibrose sévère, une durée fixe de 44 semaines de trithérapie avec boceprevir, après la *lead-in*, paraît souhaitable

# Boceprevir : impact du polymorphisme de l'IL28B (2)

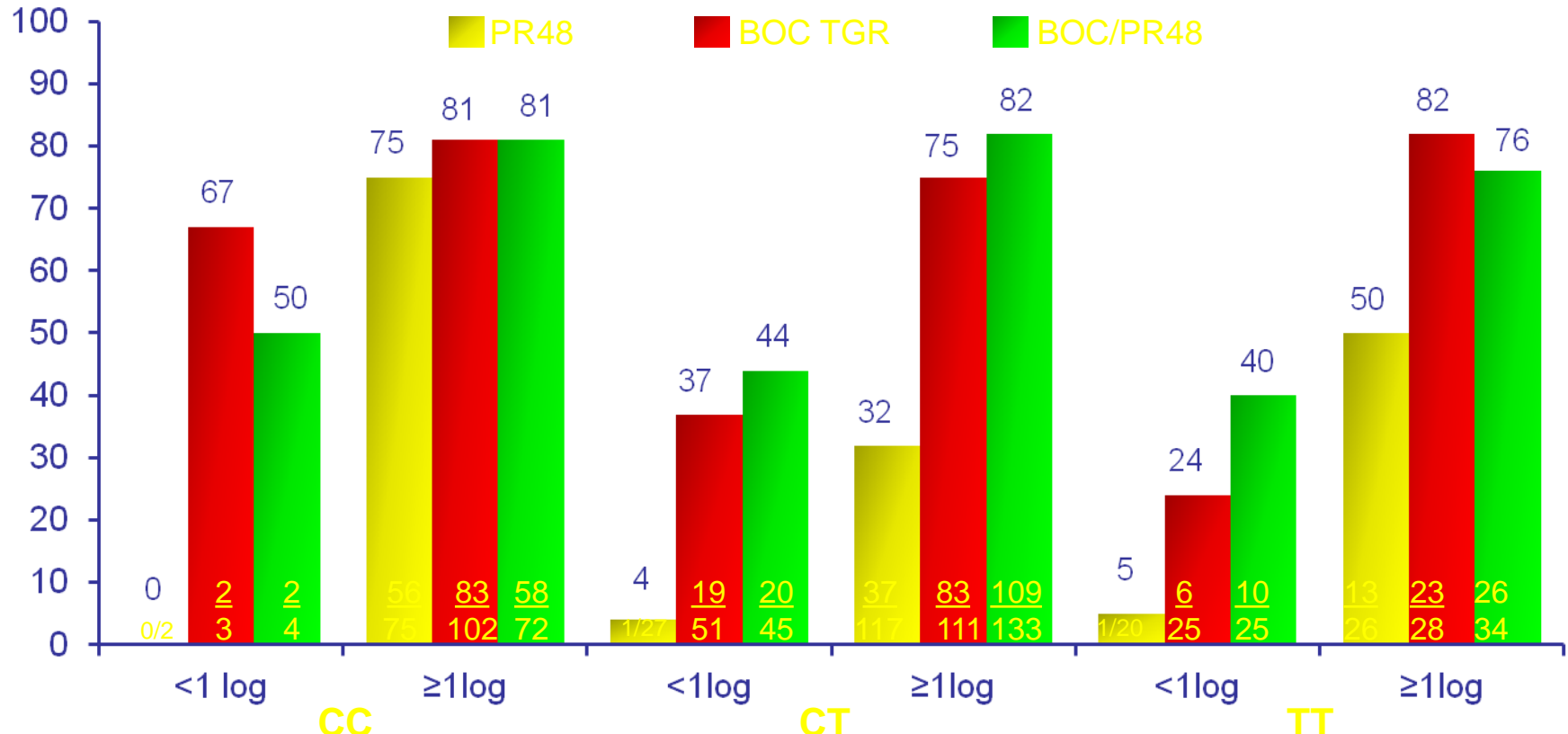
RVS en fonction du génotype IL28B  
Patients en échec (RESPOND-2)



- ~ 80 % des patients CC sont éligibles pour un traitement court

# Boceprevir : impact du polymorphisme de l'IL28B (3)

RVS en fonction du génotype IL28B et de la réponse virologique pendant la *lead-in*  
Patients naïfs et en échec (SPRINT-2 + RESPOND-2)



➔ La réponse virologique pendant la *lead-in* associée au polymorphisme de l'IL28B augmente la prédiction de la RVS

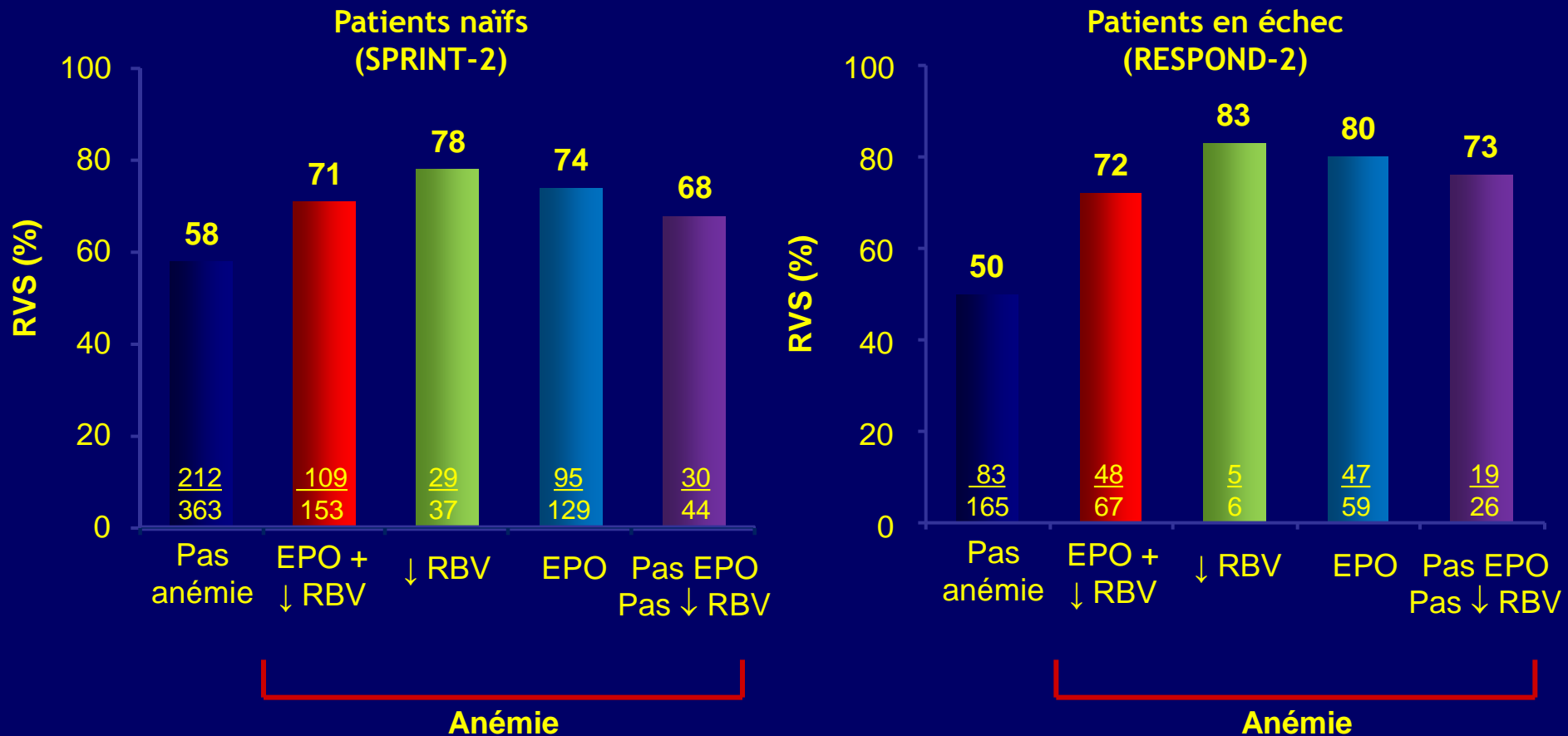
# Most Common Treatment-Related Adverse Events\*

Adverse Event	Arm 1 (PR48); n=363 (%)	Arm 2 (RGT); n=368 (%)	Arm 3 (BOC/PR48); n=366 (%)
Fatigue	59	52	57
Headache	42	45	43
Nausea	40	46	42
<b>Anemia</b>	<b>29</b>	<b>49</b>	<b>49</b>
<b>Dysgeusia</b>	<b>18</b>	<b>37</b>	<b>43</b>
Chills	28	36	33
Pyrexia	32	33	30
Insomnia	32	31	32
Alopecia	27	20	28
Decreased Appetite	25	26	24
Pruritis	26	23	25
Neutropenia	21	25	25
Influenza Like Illness	25	23	22
Myalgia	26	21	24
Rash	22	24	23
Irritability	24	22	22
Depression	21	23	19
Diarrhea	19	19	23
Dry Skin	18	18	22
Dyspnea	16	18	22
Dizziness	15	21	17

\*Reported in ≥20% of patients in any treatment arm and listed by decreasing overall frequency

# Impact de l'anémie sur l'efficacité de la trithérapie avec le boceprevir (2)

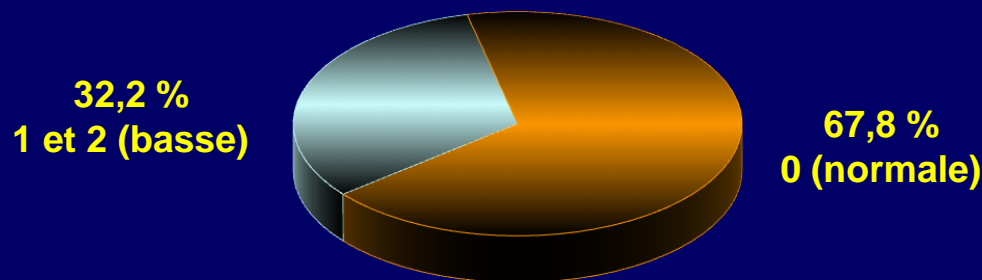
RVS en fonction de l'utilisation d'EPO ou de la diminution de dose de ribavirine



# Polymorphisme de l'ITPA, anémie et RVS chez les patients traités par boceprevir

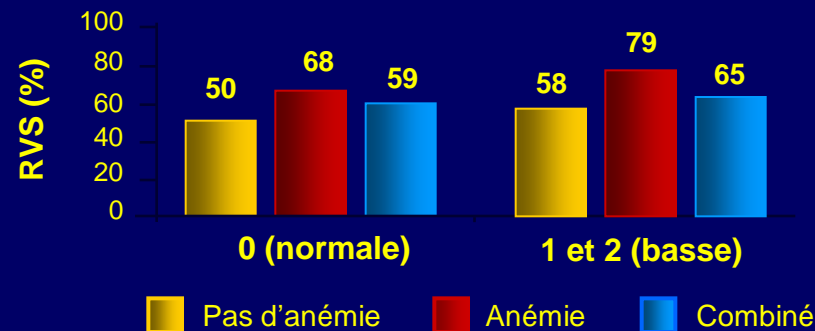
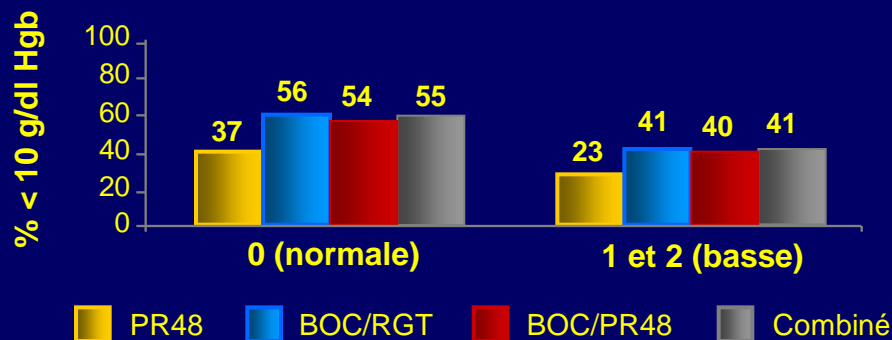
- Analyse sur 908 patients des études SPRINT-2 et RESPOND-2

## Activité de l'ITPA chez les patients



Moins d'anémie (< 10 g/dl) sous traitement chez les patients ayant une activité basse de l'ITPA

RVS pourrait être plus fréquente chez les patients ayant une activité basse de l'ITPA

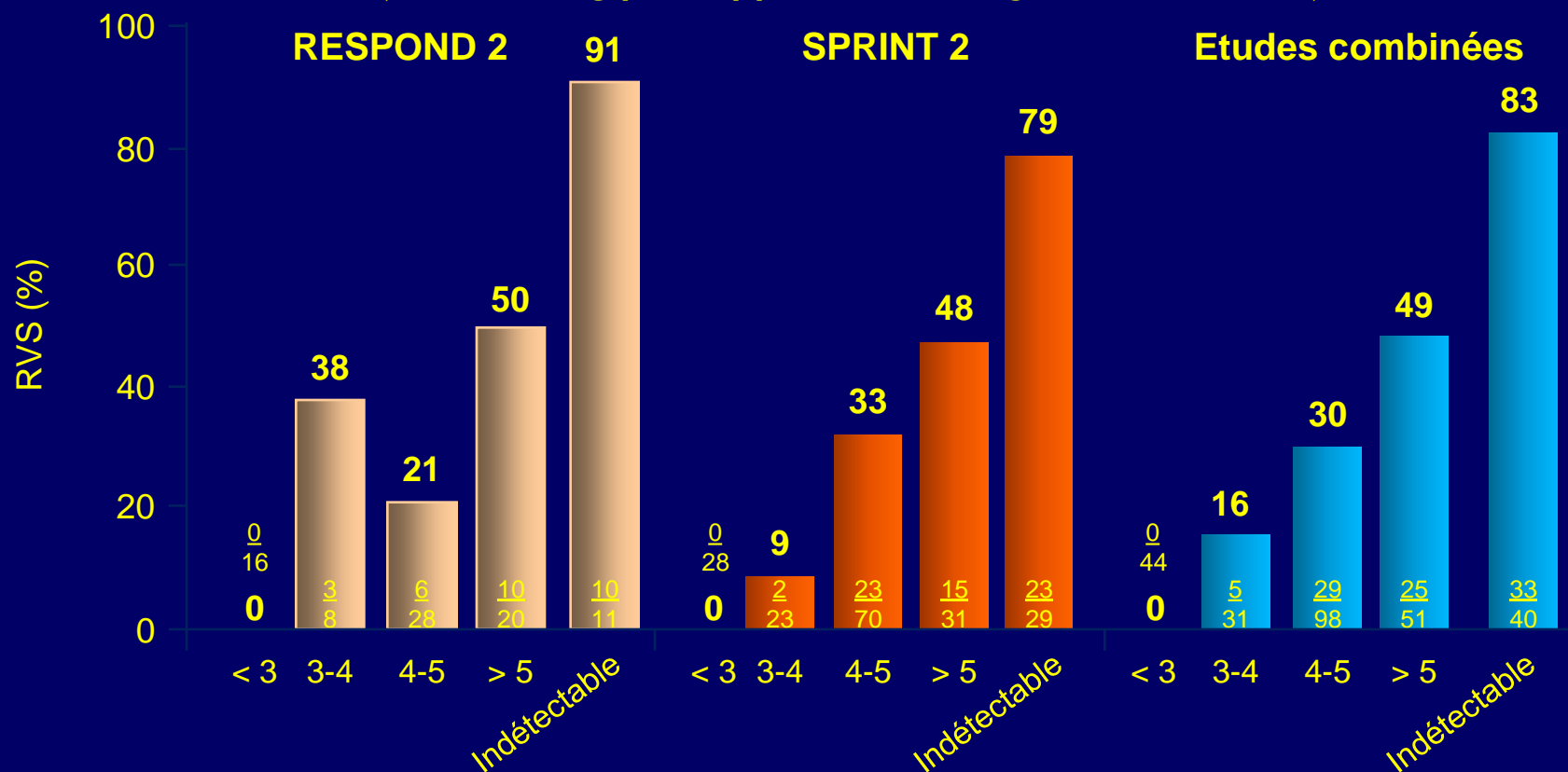


➔ Le polymorphisme de l'ITPA est associé à une diminution du risque d'anémie chez les patients traités en trithérapie par boceprevir

# Boceprevir - Facteurs prédictifs de RVS chez des mauvais répondeurs à la PIB

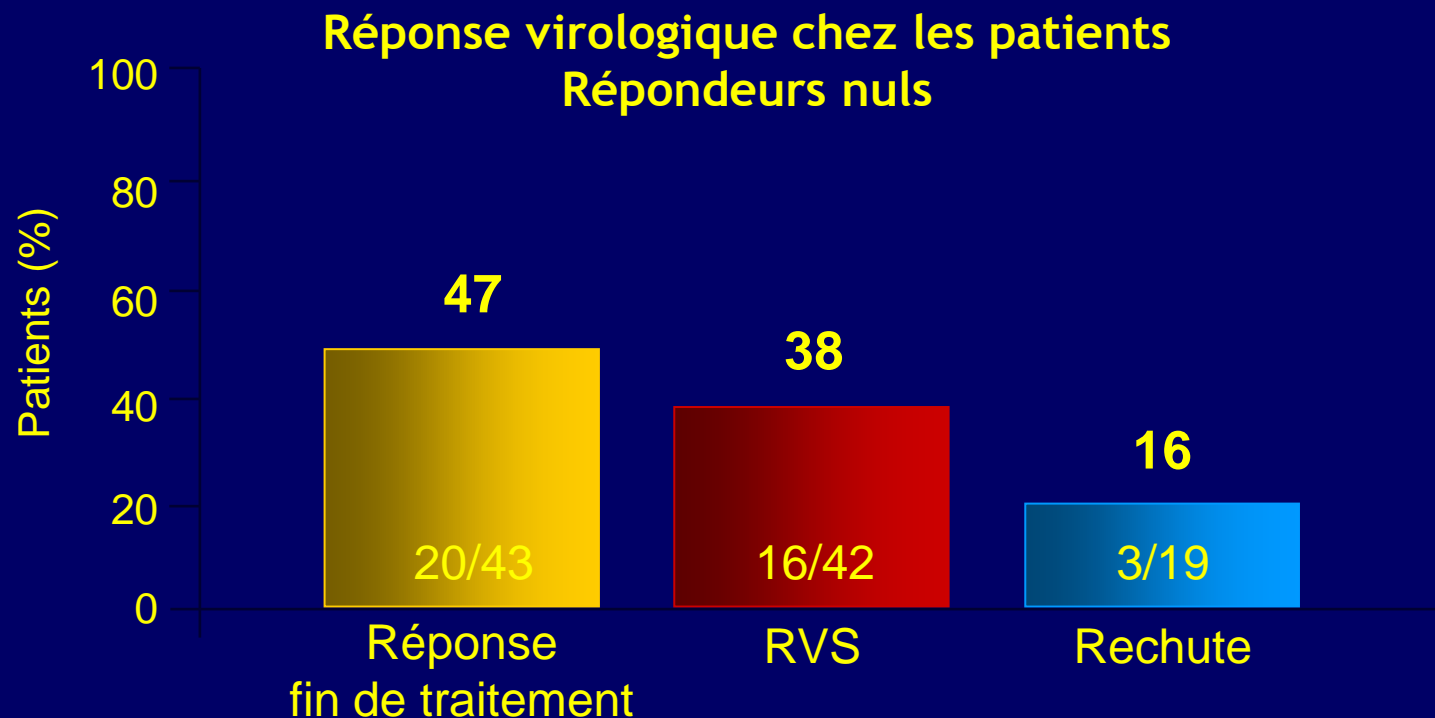
- Sous-analyse des études SPRINT 2 et RESPOND 2
- 28-38 % de patients mauvais répondeurs ( $\downarrow < 1$  log PIB) présentent une RVS

**RVS selon la réponse à S8**  
(↘ CV en log par rapport à la charge virale initiale)



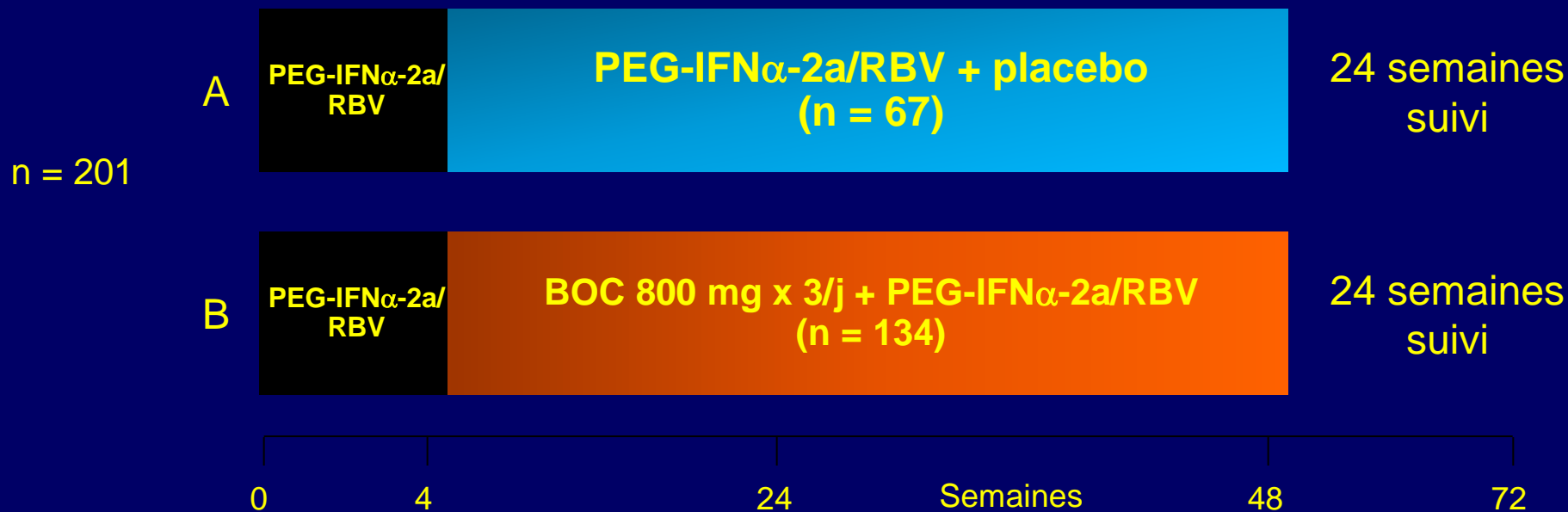
# Boceprevir chez les patients génotype 1 répondeurs nuls (Etude PROVIDE)

- Etude chez les patients en échec de traitement par bithérapie issus des études de phase II/III du boceprevir
- Analyse sur 48 patients (issus des études SPRINT2 et RESPOND2) sur les 52 patients répondeurs nuls avec diminution  $< 2 \log_{10}$  UI/ml à S12
- PEG-IFN $\alpha$ -2b : 1,5  $\mu$ g/kg/sem. + ribavirine 600-1400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j



# Bocéprevir et PEG-IFN $\alpha$ -2a : une nouvelle association (1)

- Etude multicentrique internationale de phase III, randomisée, en double aveugle
- Malades génotype 1, rechuteurs et répondeurs partiels uniquement
- Répondeurs nuls exclus
- Cirrhose : 16 %



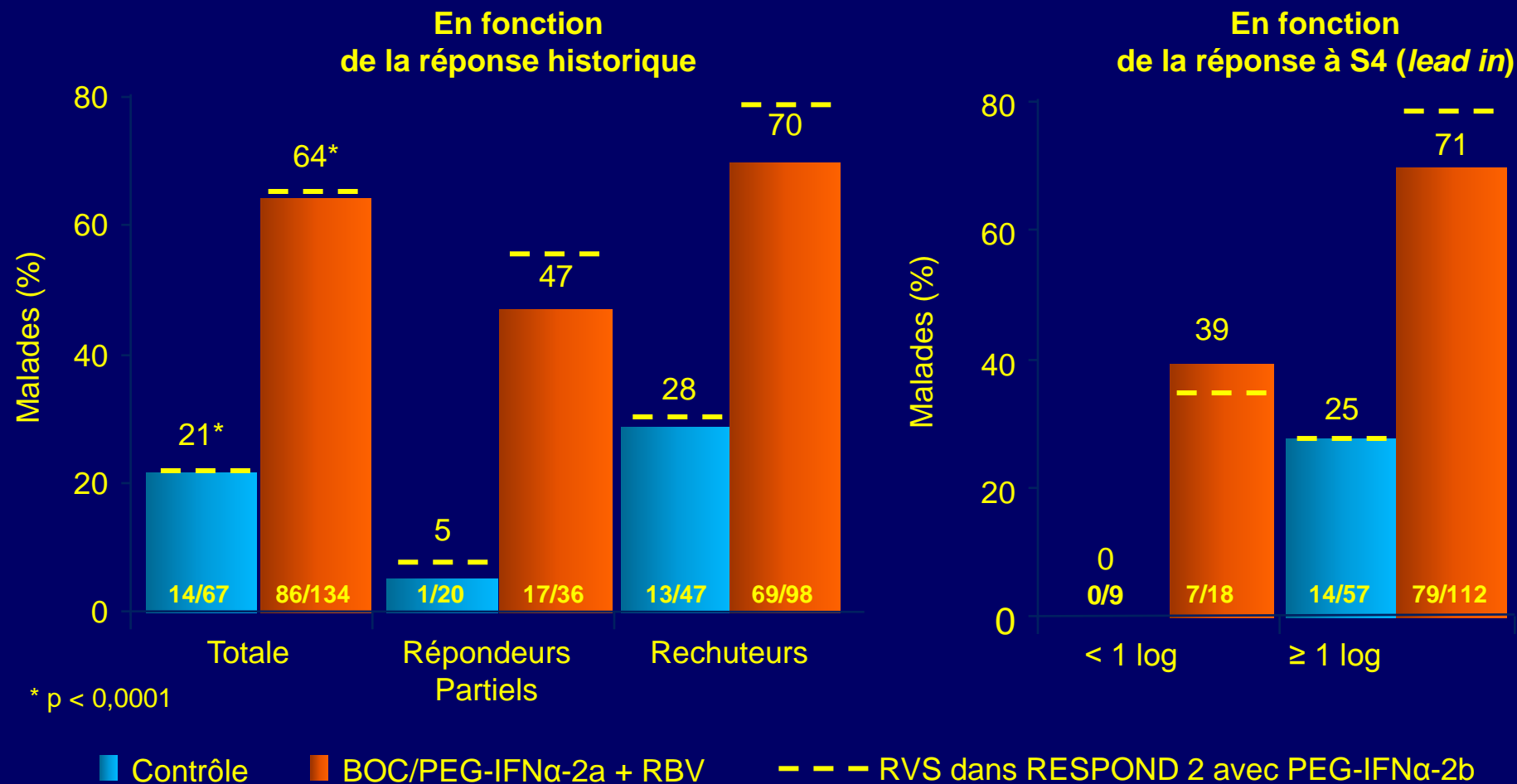
Réponse partielle : au moins diminution de 2 log UI/ml à S12

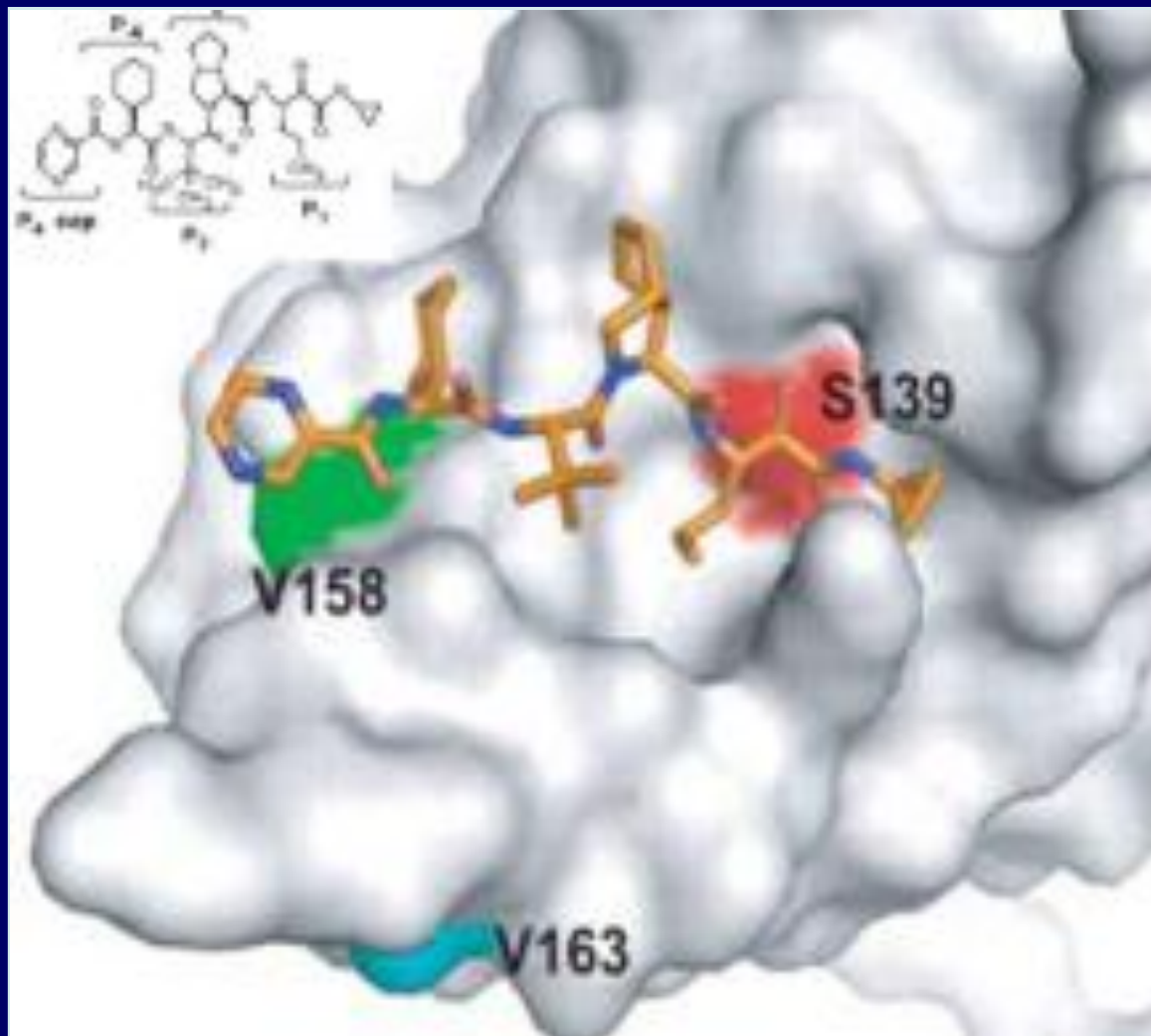
Rechute : ARN VHC indétectable en fin de traitement et détectable au cours du suivi

PEG-IFN $\alpha$ -2a : 180  $\mu$ g/ semaine ; RBV : 1000/1200 mg/j

# Bocéprevir et PEG-IFN $\alpha$ -2a : une nouvelle association (2)

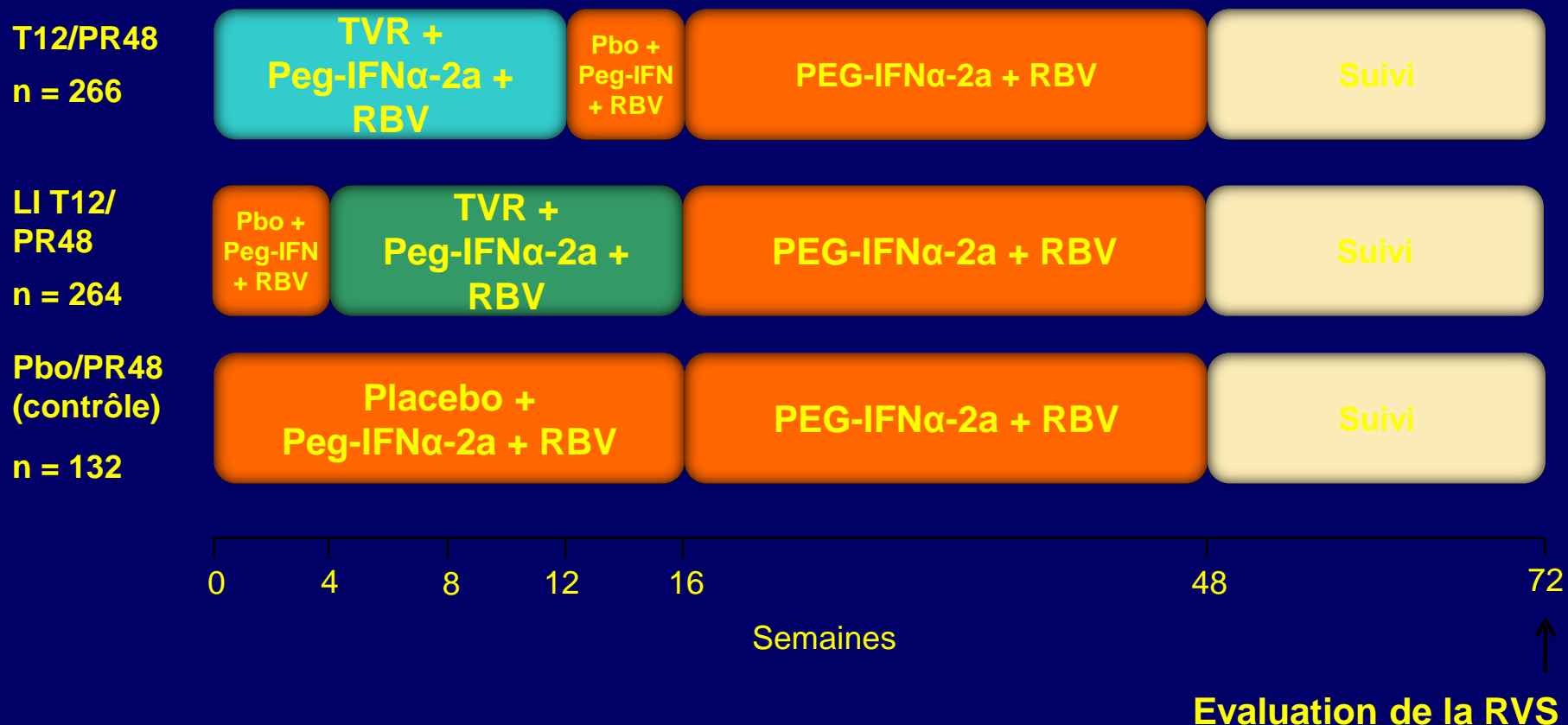
## Réponse Virologique Soutenue





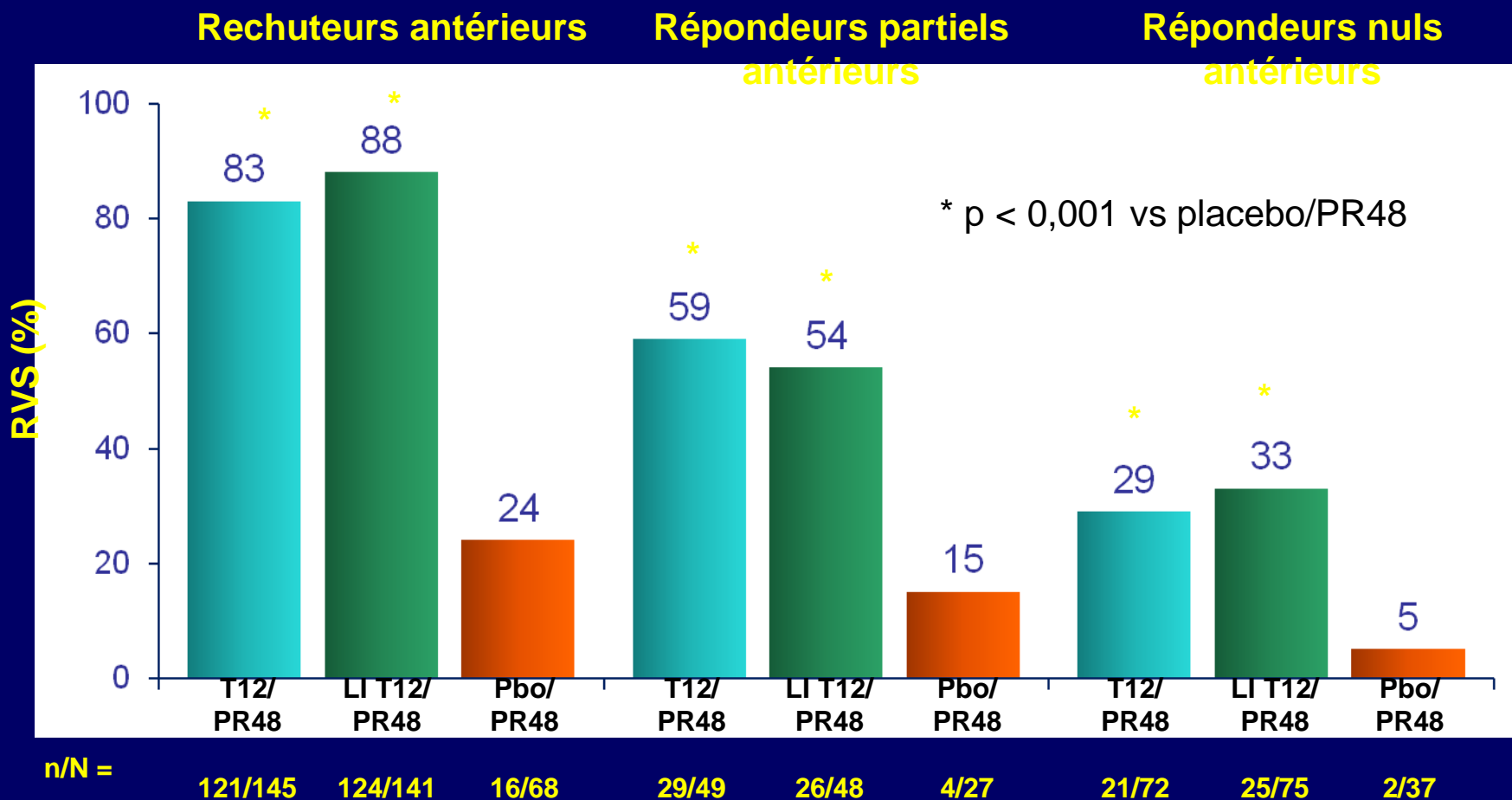
# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (1)

- Etude multicentrique (phase III), randomisée, en double aveugle contre placebo, chez des patients G1 en échec (50 % F3-4)
- n = 662 (rechuteurs, répondeurs partiels ou nuls répondeurs)



# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (2)

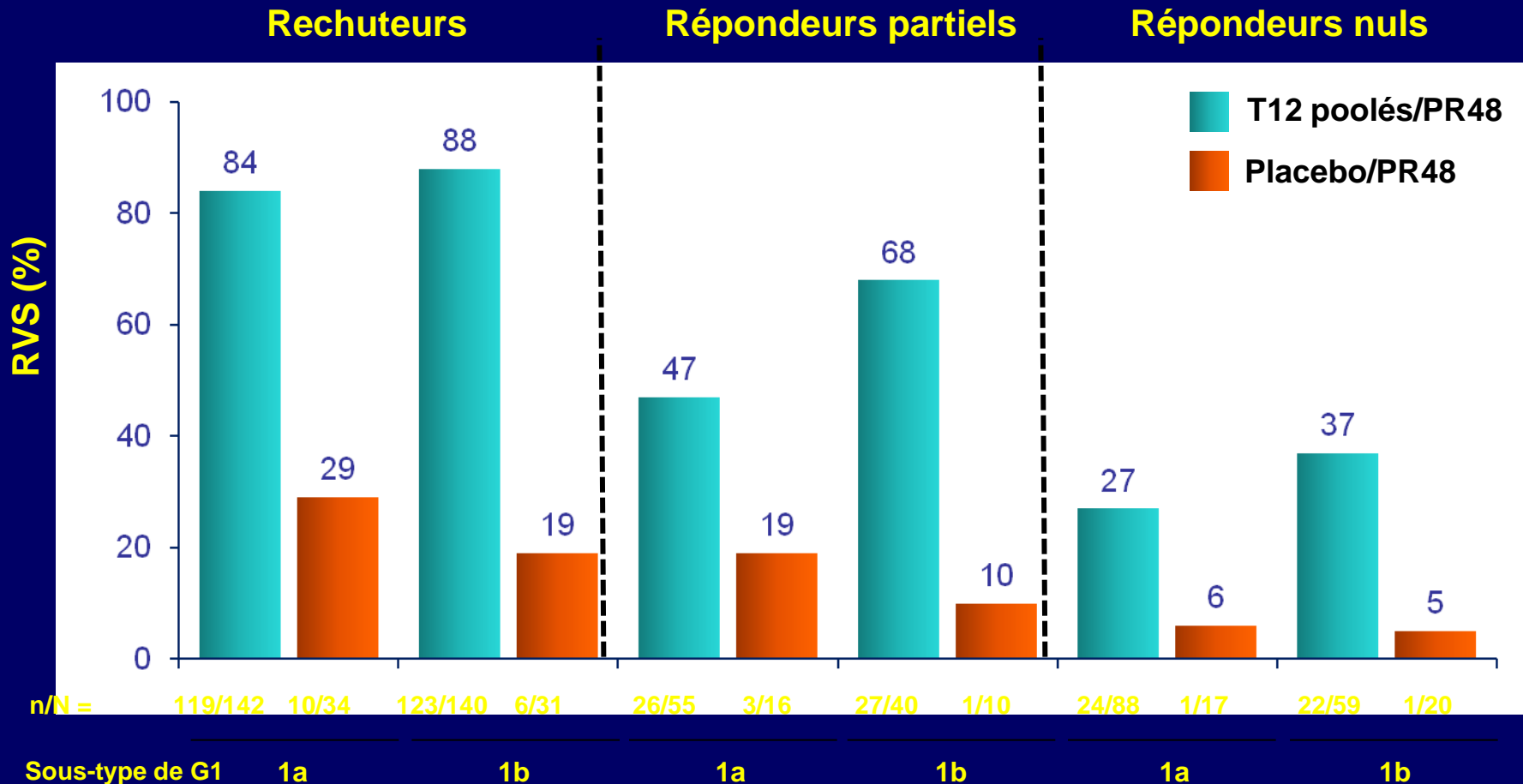
## Impact de la réponse antérieure



ARN VHC indétectable < 25 IU/ml

# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (3)

## Impact du sous-type viral (G1a ou G1b)



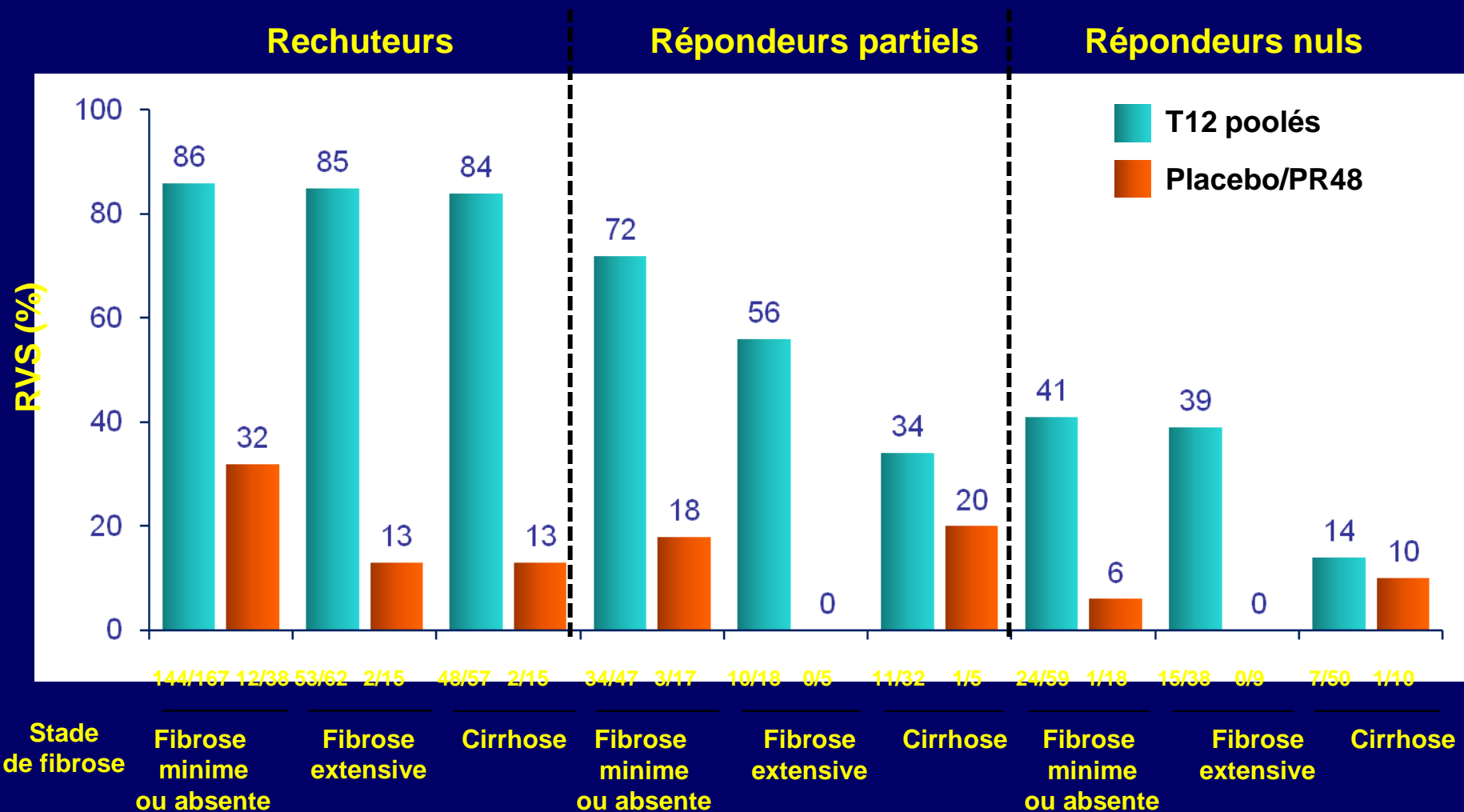
n/N = 119/142 10/34 123/140 6/31 26/55 3/16 27/40 1/10 24/88 1/17 22/59 1/20

Sous-type de G1 1a 1b 1a 1b 1a 1b

ARN VHC indétectable < 25 IU/mL

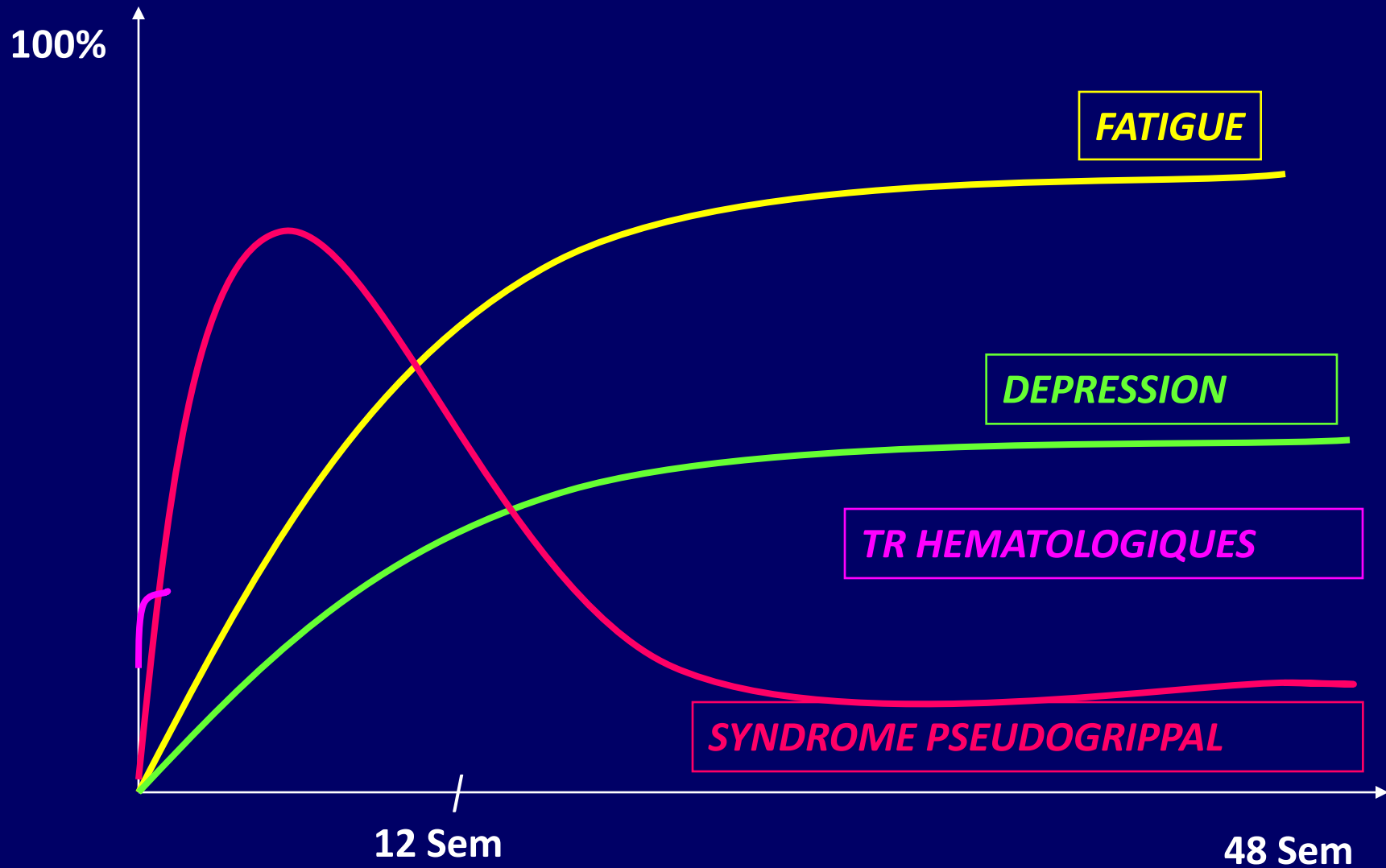
# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (4)

## Impact de la réponse antérieure et de la fibrose

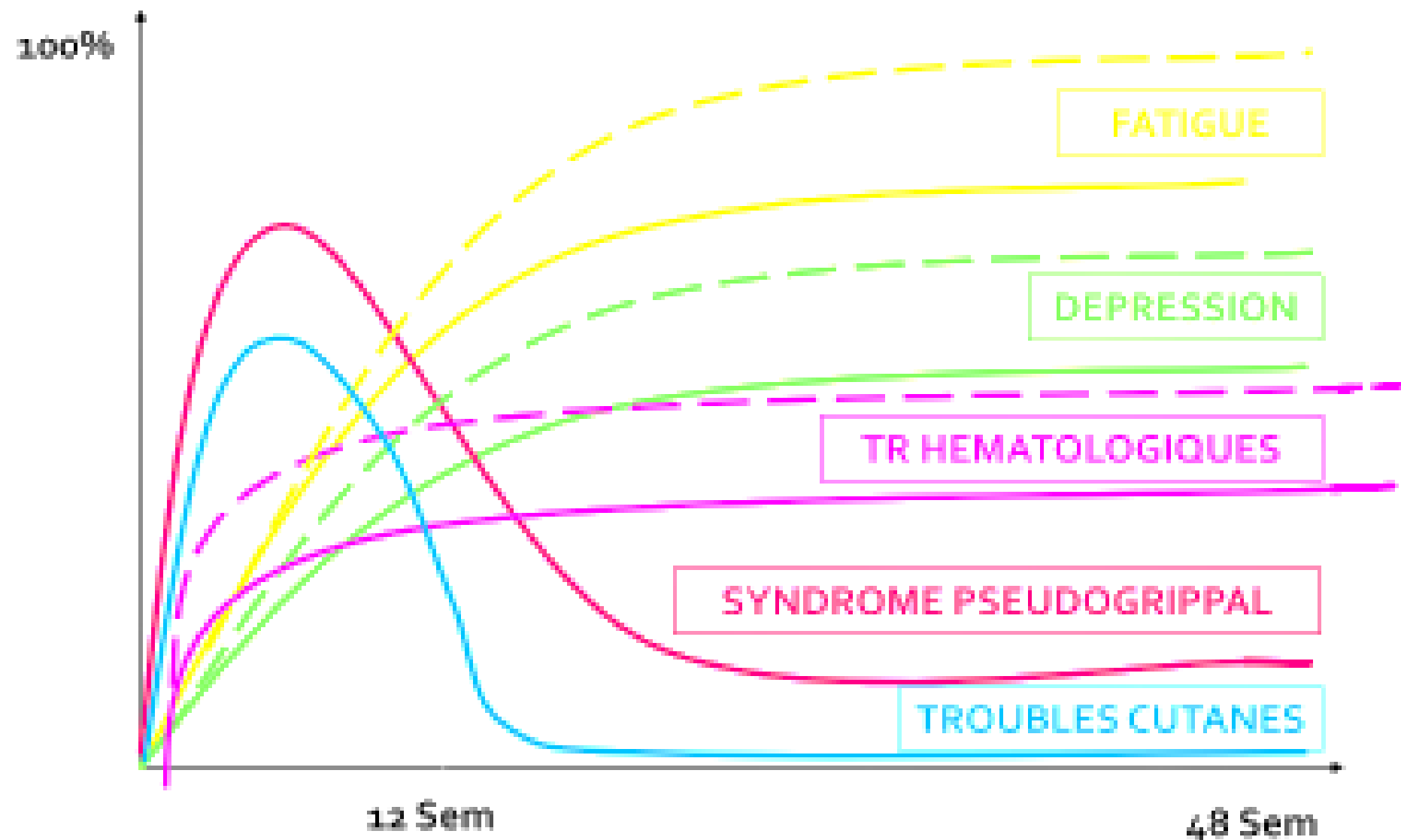
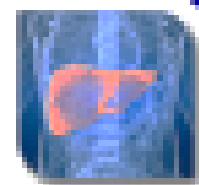


# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (5) Effets secondaires conduisant à des arrêts thérapeutiques

	T12/PR48 (n = 266)	LI T12/PR48 (n = 264)	Pbo/PR48 (n = 132)
<b>Arrêt de tous les traitements pendant la phase de traitement par telaprevir, n (%)</b>			
<b>Tous effets secondaires</b>	<b>17 (6)</b>	<b>11 (4)</b>	<b>4 (3)</b>
Rash	2 (1)	2 (1)	0
Anémie	2 (1)	2 (1)	0
Prurit	0	1 (< 1)	0
Symptômes anorectaux	2 (1)	0	0
<b>Arrêt du <u>telaprevir ou du placebo</u> pendant la phase de traitement par telaprevir, n (%)</b>			
<b>Tous effets secondaires</b>	<b>39 (15)</b>	<b>29 (11)</b>	<b>4 (3)</b>
Rash	12 (5)	10 (4)	0
Anémie	6 (2)	9 (3)	0
Prurit	1 (< 1)	3 (1)	0
Symptômes anorectaux	2 (1)	1 (< 1)	0

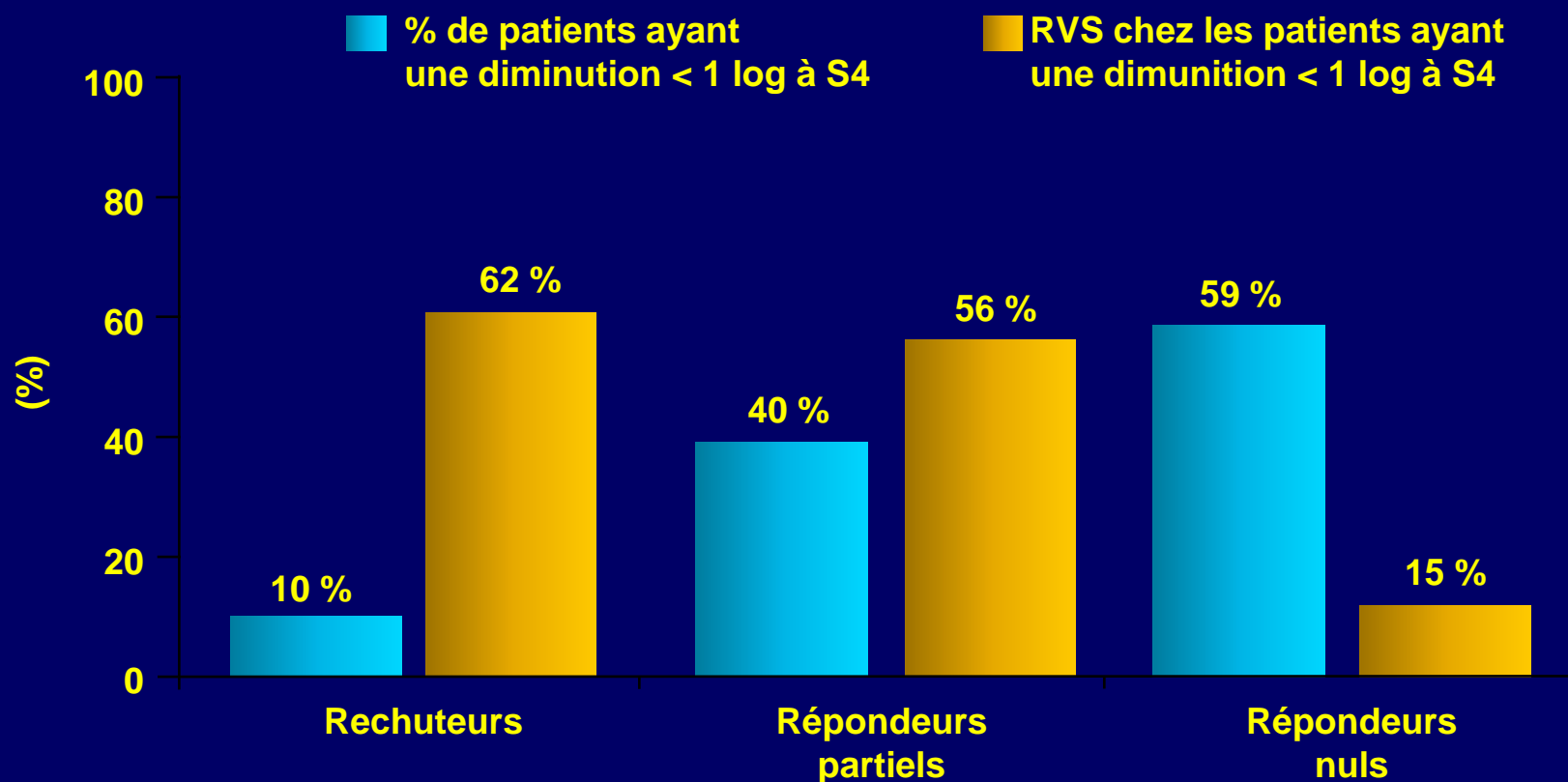


# Gestion des effets secondaires de la bithérapie = base de la trithérapie



# Telaprevir chez les patients en échec à la bithérapie pégylée – Etude REALIZE (6)

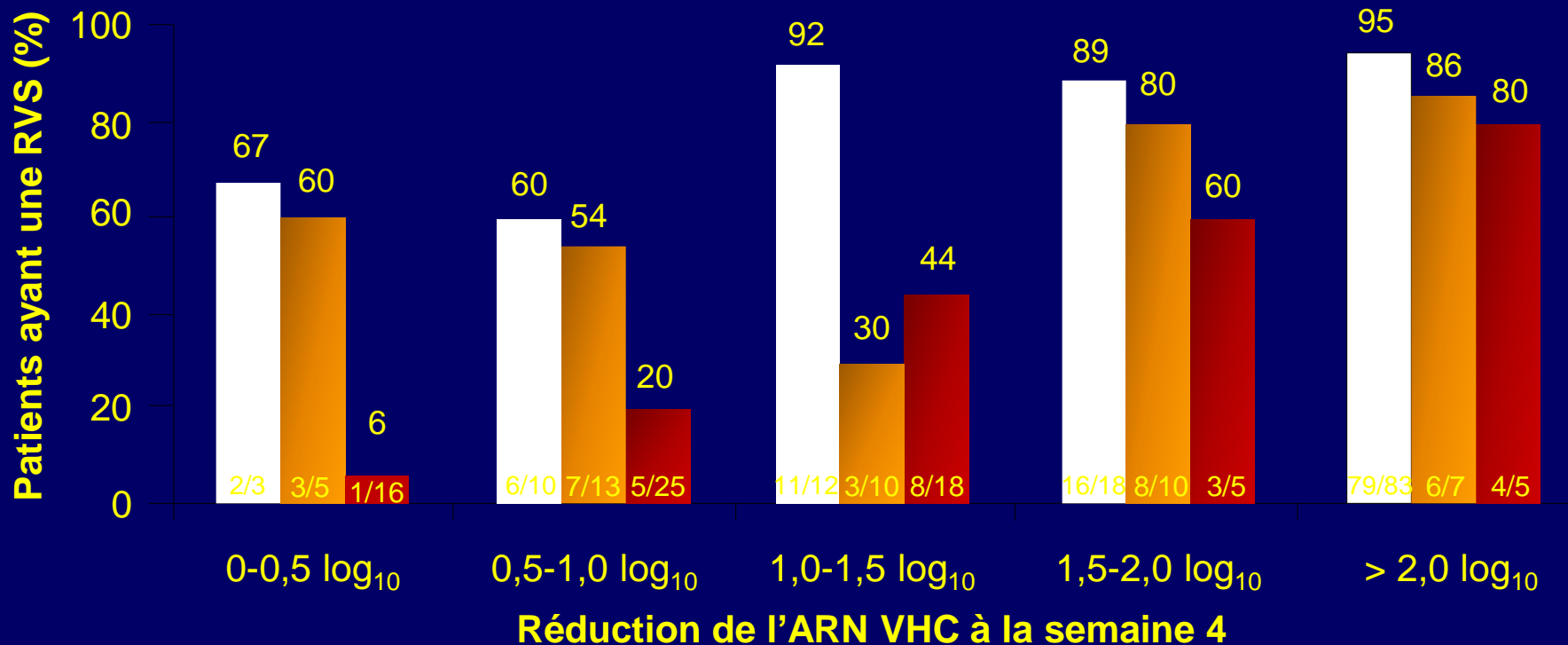
Impact sur la RVS de la décroissance virale à S4 sous bithérapie (*Lead-in*)



# Telaprevir : intérêt prédictif de la PIB chez les patients répondeurs nuls

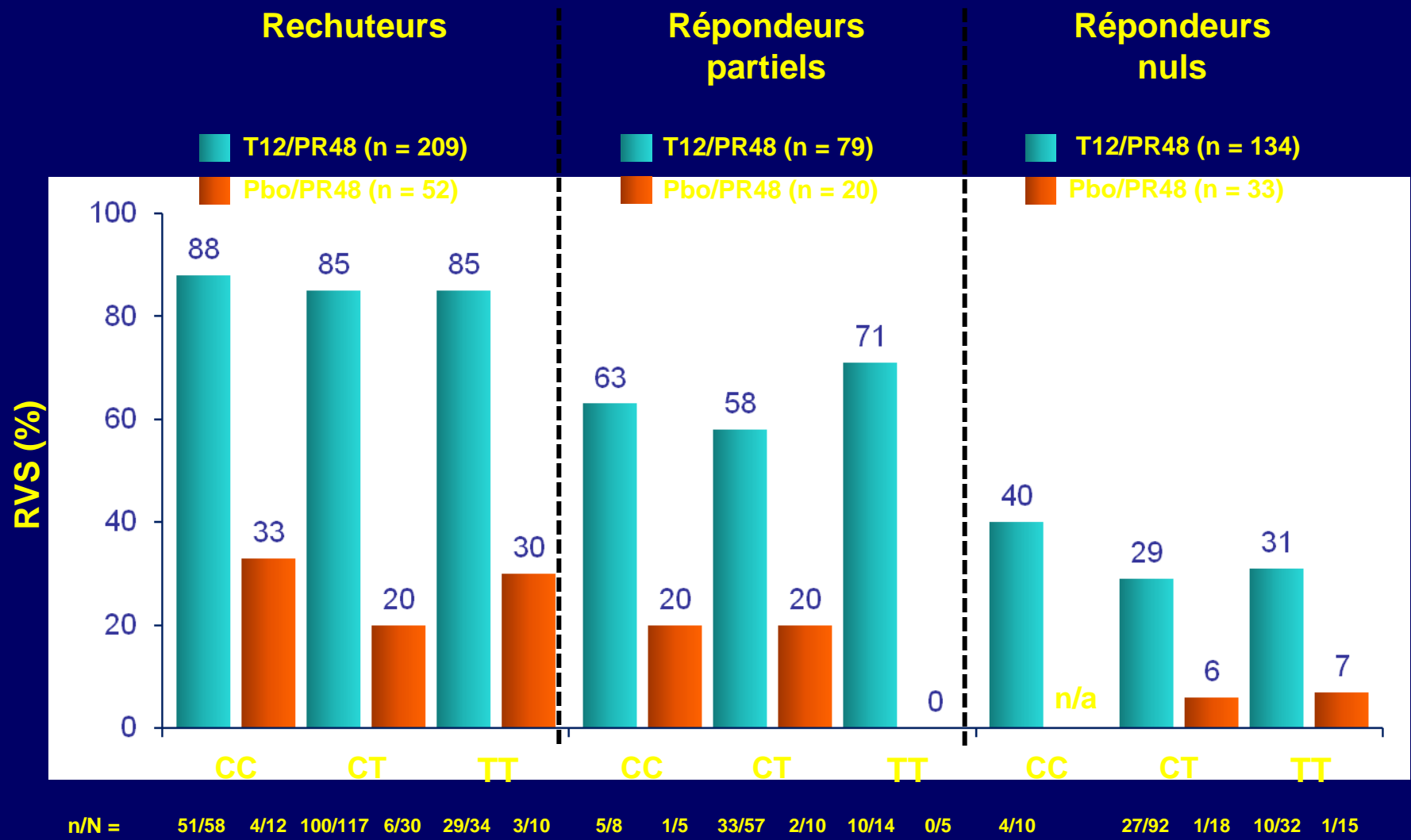
Analyse de la RVS en fonction de la réponse en fin de phase initiale de bithérapie (PIB) [sous analyse de l'étude REALIZE]

Rechuteurs
  Répondeurs partiels
  Répondeurs nuls



➔ La réponse en fin de PIB est prédictive de la RVS chez les répondeurs nuls

# Absence d'impact de l'IL28B chez les patients en échec à la bithérapie pégylée traités par telaprevir Etude REALIZE (7)



# CONCLUSION

- Un rechuteur est un répondeur qui s'ignore

C.TREPO