

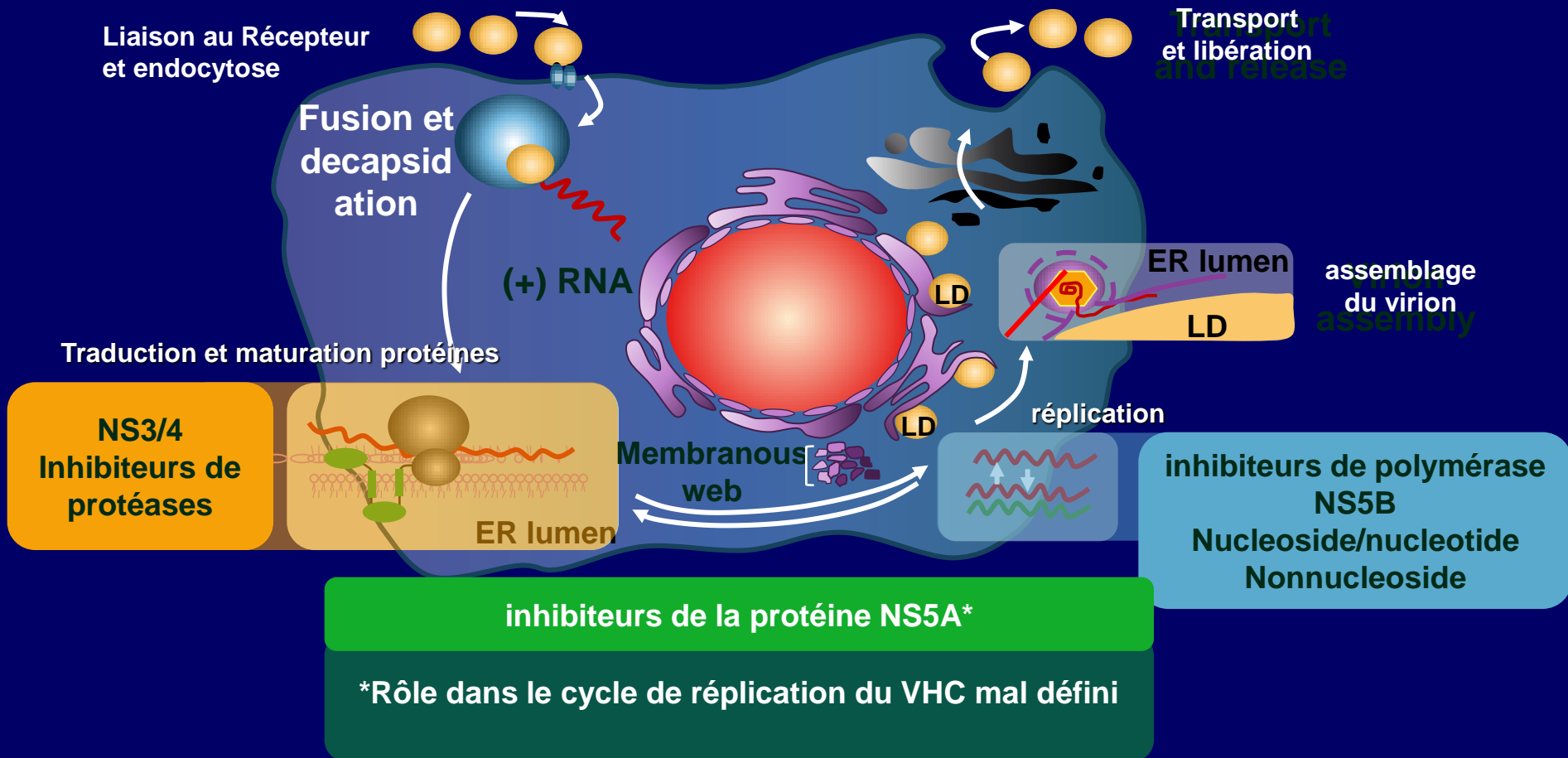
# Les inhibiteurs de protéases de 1ère génération chez les patients naïfs.

## Résultats des Essais Cliniques

Pr S. Berkane  
Hôpital Bologhine  
[sberkane@yahoo.fr](mailto:sberkane@yahoo.fr)

Symposium MSD - 14 Décembre 2011

# Cycle de réplication du VHC et cibles des inhibiteurs spécifiques



Adapté à partir de Manns MP, et al. Nat Rev Drug Discov. 2007;6:991-1000.

**PegIFN  
+  
Ribavirine**



**Telaprevir  
(Incivo)**

**ou**

**Boceprevir  
(Victrelis)**

# Boceprevir et Telaprevir

- Puissants inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC
- Approuvés par la FDA et EMA  
Mai 2011
  - Indiqués en combinaison avec le pegIFN/RBV pour le traitement du VHC génotype 1
    - Naïfs ou après échec du traitement antérieur

## Etudes phase III:

- Bocéprévir
  - SPRINT-III: patients naïfs GT1
- Télaprévir
  - ADVANCE: patients naïfs GT1
  - ILLUMINATE: Traitement guidé selon la réponse chez les patients naïfs GT1

# LEXIQUE

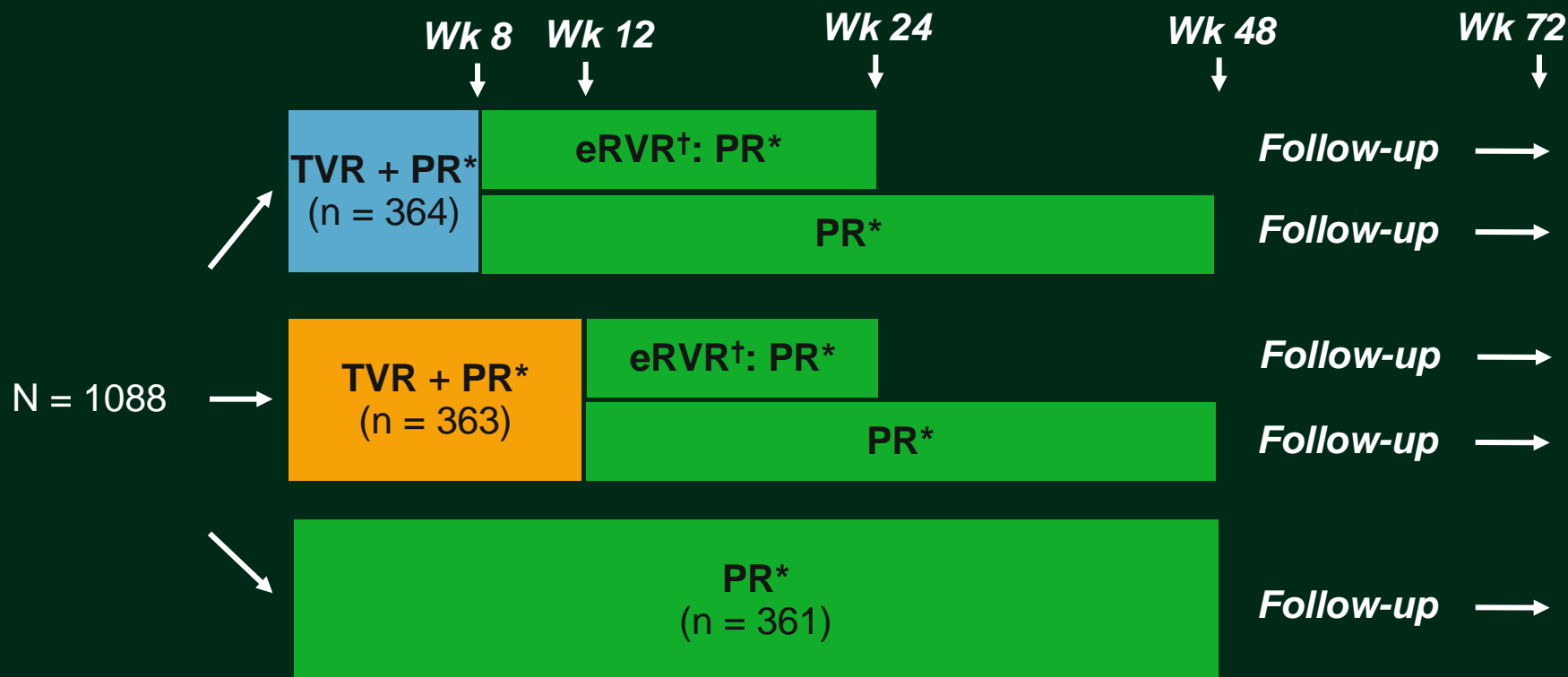
- RVS : Réponse virologique prolongée
- RVR : Réponse virologique rapide (ARN < 0 à S4)
- eRVR : Réponse virologique rapide étendue (S4-S24)
- Lead-in phase : 4 semaines de bi avant la trithérapie
- RGT : Traitement guidé par la réponse

# Similarités et différences études Phase III de la TVR et le BOC des patients GT1 naïfs

Paramètres	TVR <sup>[1]</sup>	BOC <sup>[2]</sup>
PR lead-in?	No	<b>Yes: 4 wks</b>
Peginterferon alfa formulation	2a	<b>2b</b>
PI dosing requirements	TID; administer with fatty meal	TID
Duration of PI triple therapy	8-12 wks followed by 12-40 wks PR	24-44 wks after 4 wks PR lead-in
Qualification for shortened therapy (response guided)	eRVR	RVR (Wk 4 after addition of BOC; Wk 8 of total therapy)
Qualified for shortened therapy, %	58 (24 wks)	44 (28 wks)
SVR, %	69-75	63-66
Relapse, %	9	9
Adverse events more frequent in PI arms	<b>Rash</b> , anemia, pruritus, nausea	Anemia, <b>dysgeusia</b>

# Phase III ADVANCE: Telaprevir + PegIFN/RBV chez les patients naïfs génotype 1 - Résultats finaux (1)

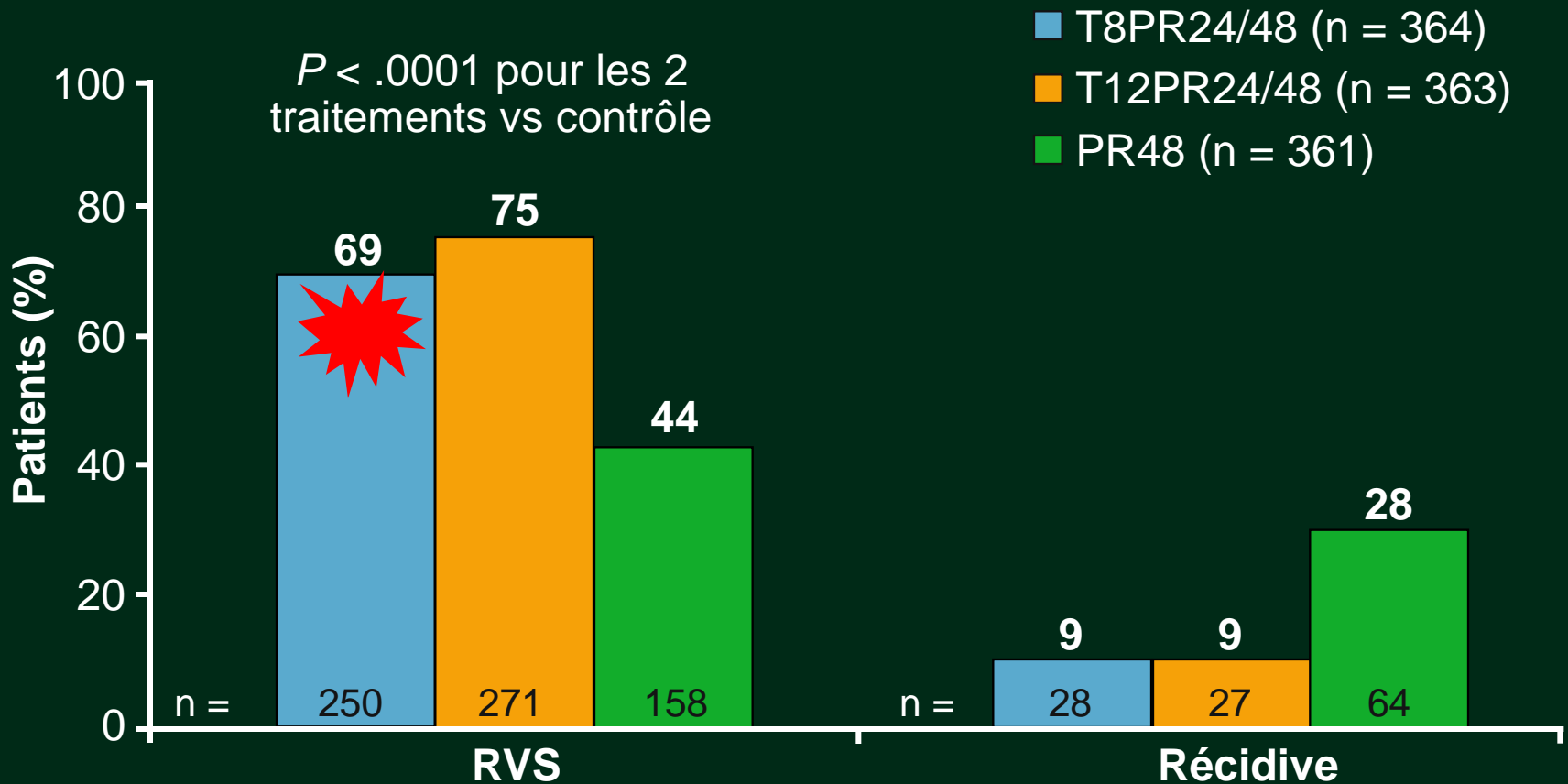
- Randomized, placebo-controlled trial 1088 patients, 58% hommes, G1 naïfs (58% 1a), ARN VHC  $\geq 800\ 000$  UI/ml 77 %, 9% noirs, 21% fibrose sévère, 6% cirrhose)



\*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 µg/wk; weight-based RBV 1000-1200 mg/day.

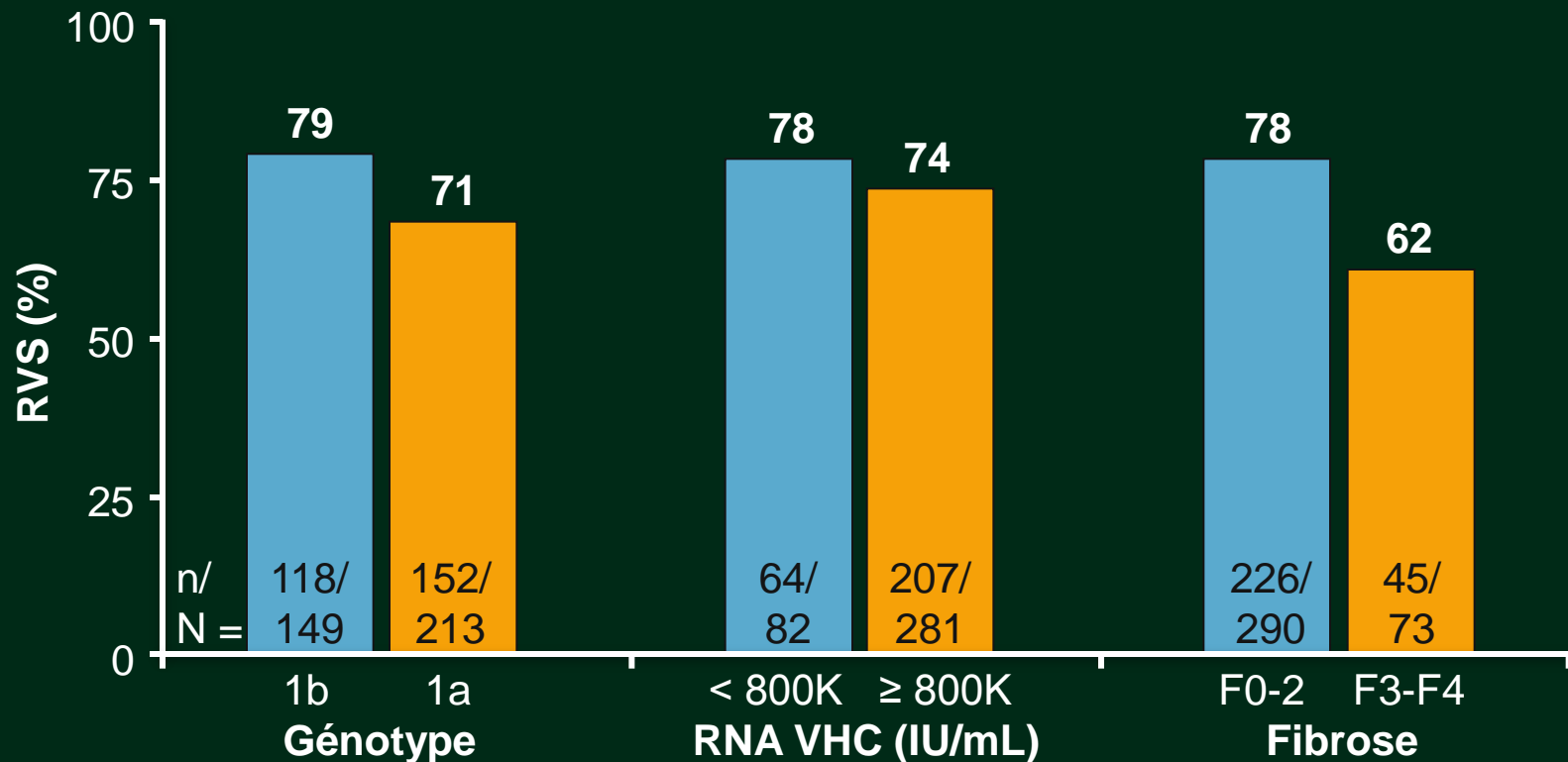
†eRVR = undetectable HCV RNA at Wks 4 and 12.

# ADVANCE: Taux de RVS et de récurrence



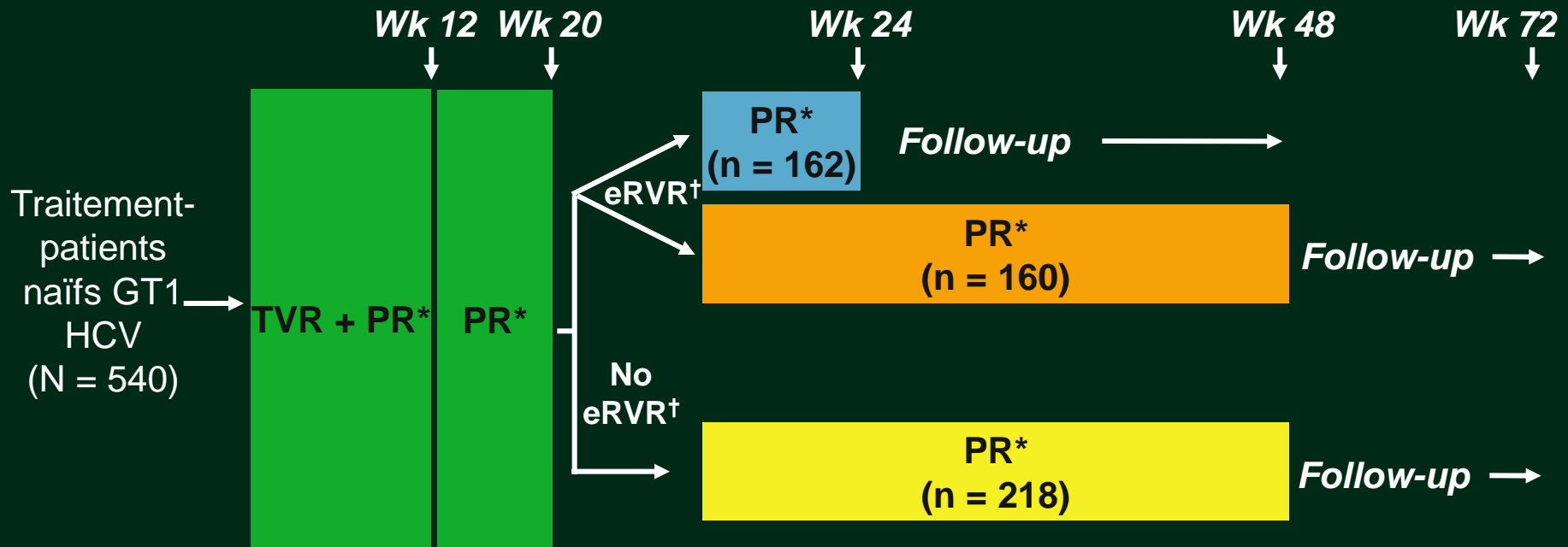
# Taux élevés de RVS en fonction des facteurs pré-thérapeutiques patient - virus

ADVANCE: TVR + PegIFN/RBV des patients naïfs Génotype 1  
*Données du bras T12PR seulement*



# Phase III ILLUMINATE: Réponse guidée Telaprevir + PegIFN/RBV patients naïfs GT1

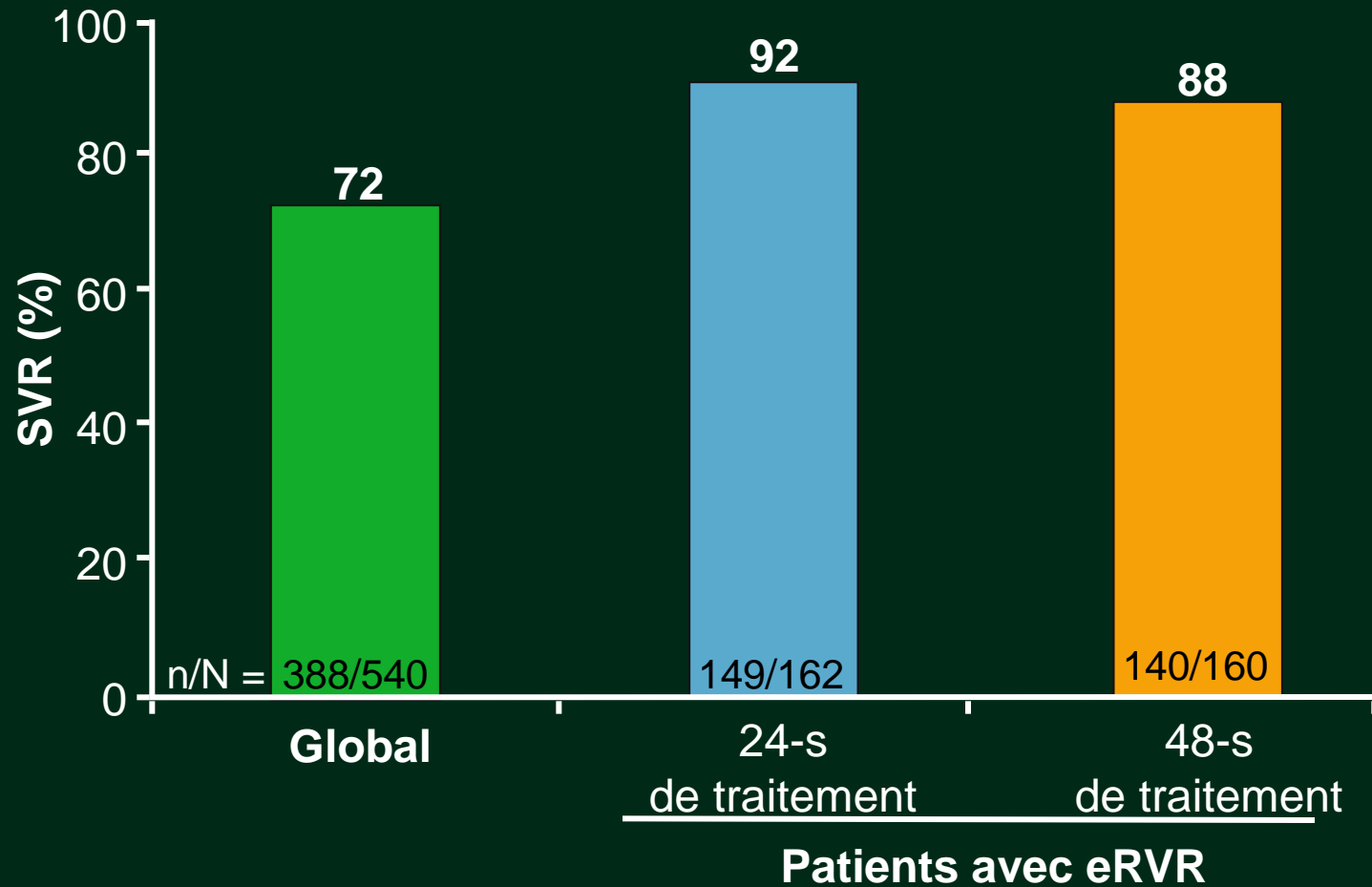
- Open-label, randomized trial



\*TVR 750 mg q8h; pegIFN alfa-2a 180 µg/wk; weight-based RBV 1000-1200 mg/day.

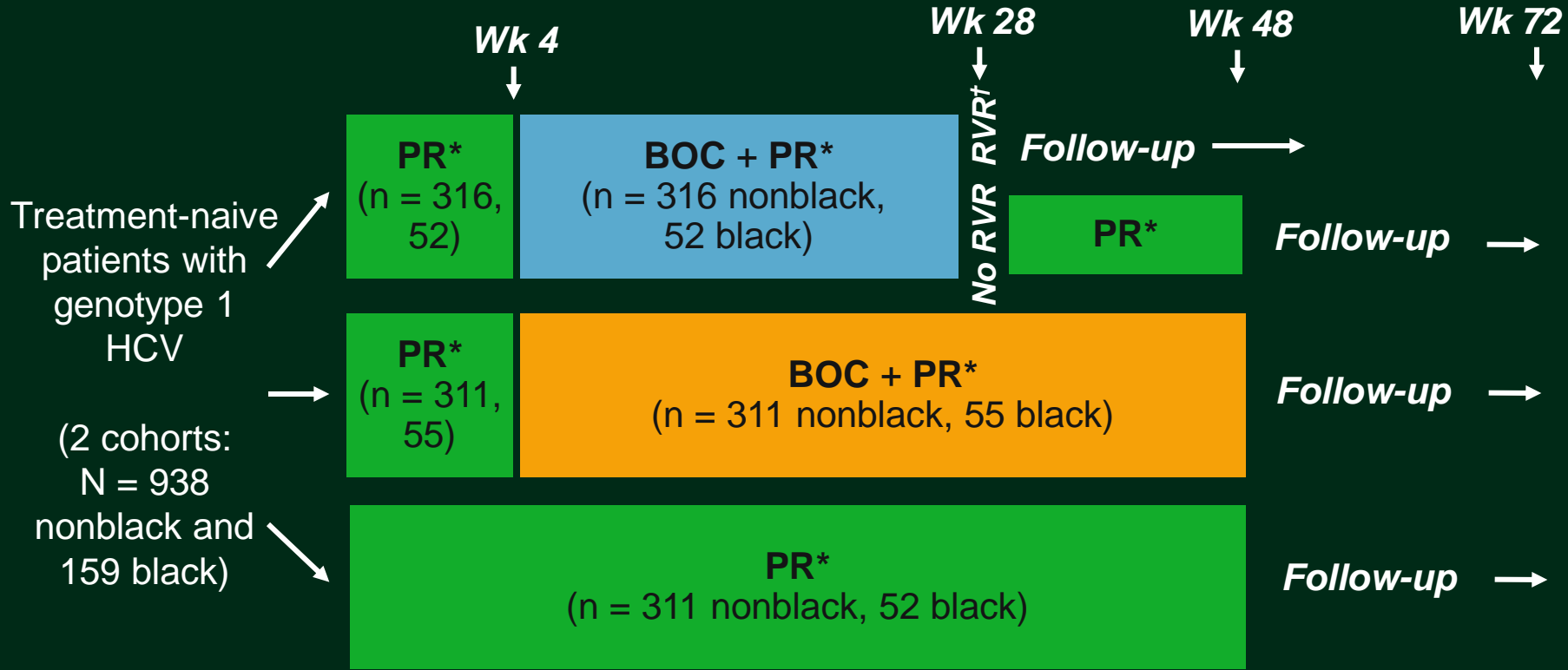
<sup>†</sup>eRVR: extended rapid virologic response = undetectable HCV RNA at Wks 4 and 12.

# ILLUMINATE: Taux de RVS



# Phase III SPRINT-2: Boceprevir + PegIFN/RBV chez les patients naïfs génotype 1 Résultats finaux (1)

Essai randomisé, contrôlé vs placebo 938 patients caucasiens et 159 patients noirs, tous G1, 92 % > 400 000 UI/ml, 9 % F3-F4

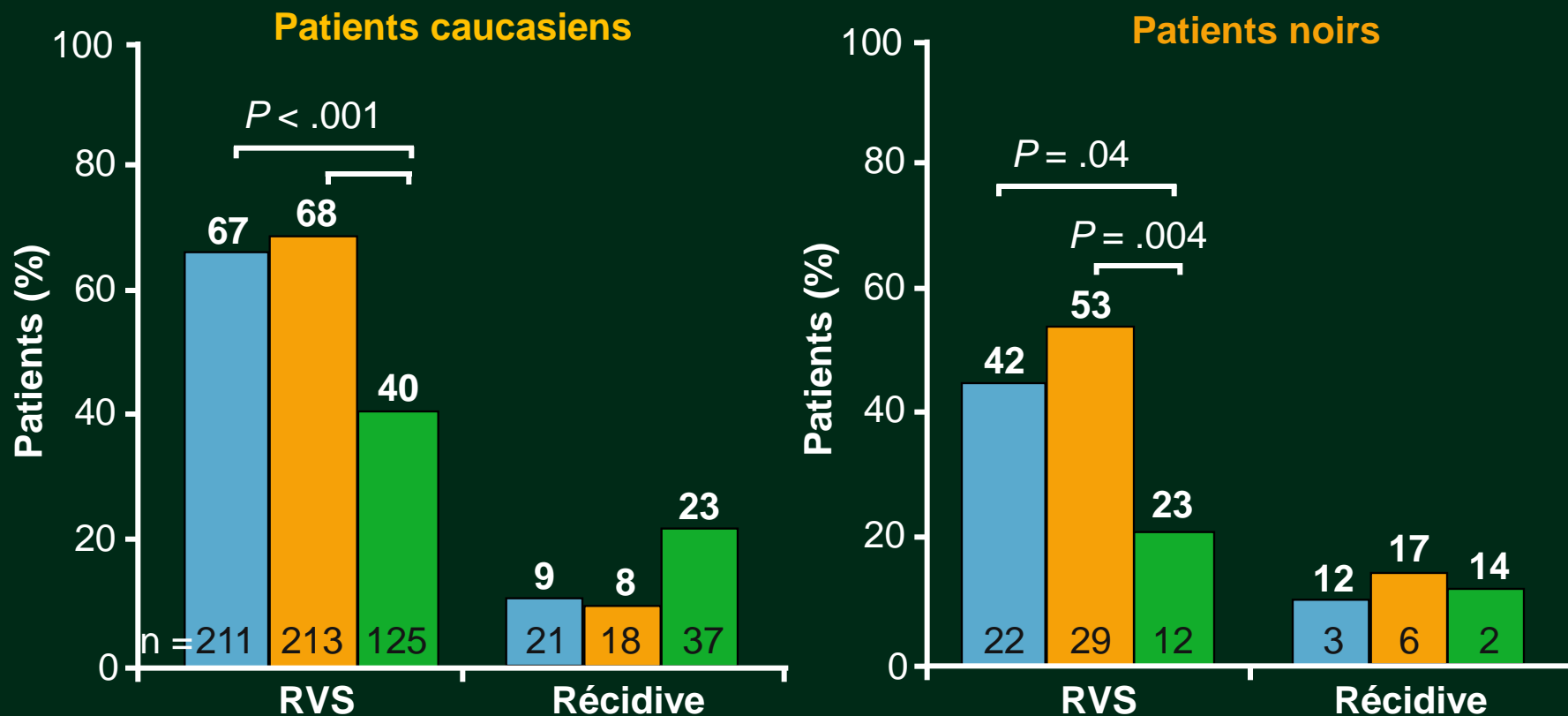


\*BOC 800 mg q8h; **pegIFN alfa-2b** 1.5 µg/kg/wk; weight-based RBV 600-1400 mg/day.

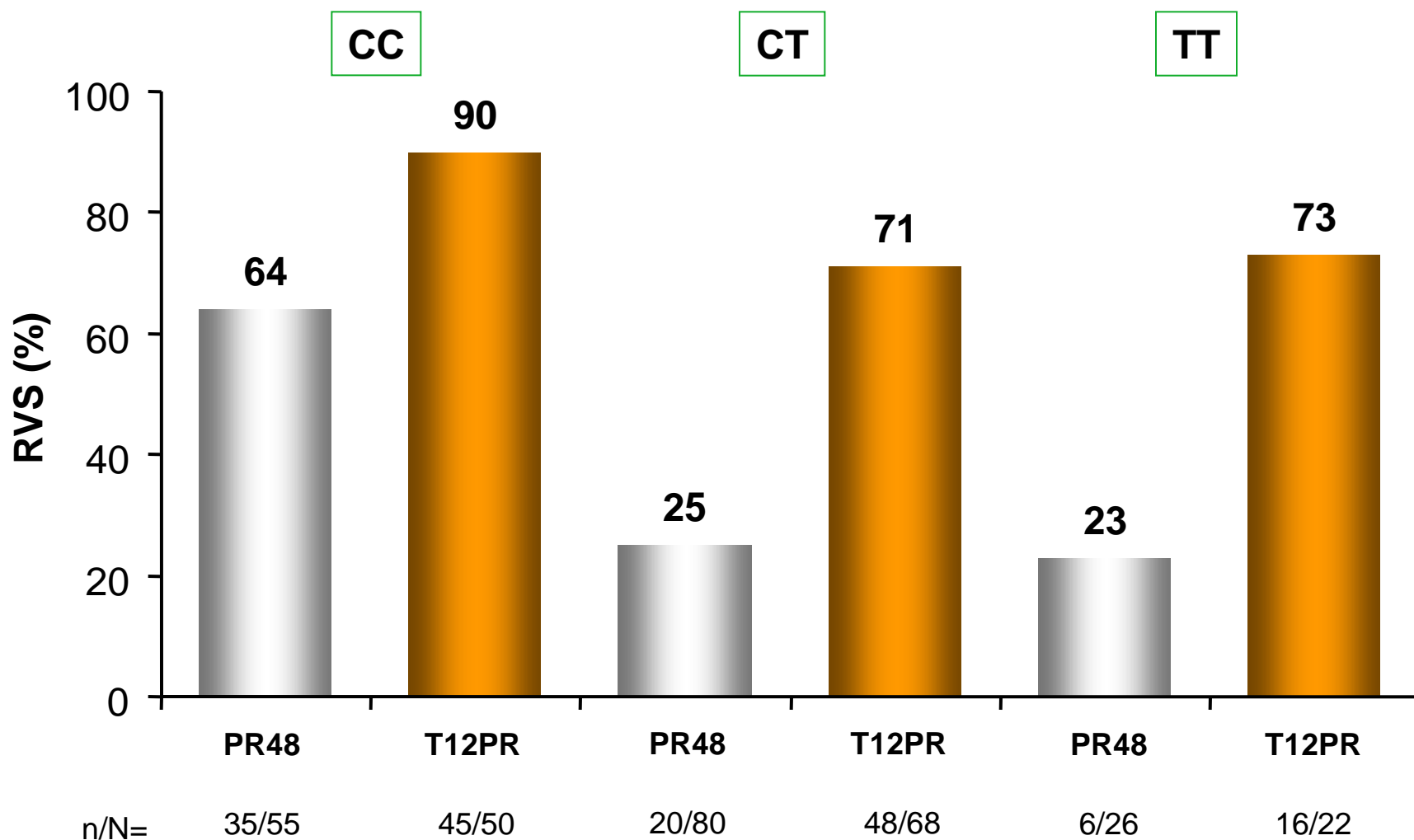
†Undetectable HCV RNA at Wk 4 of BOC treatment (ie, at Wk 8) and at all subsequent assays.

# SPRINT-2: Taux de réponses selon la Race

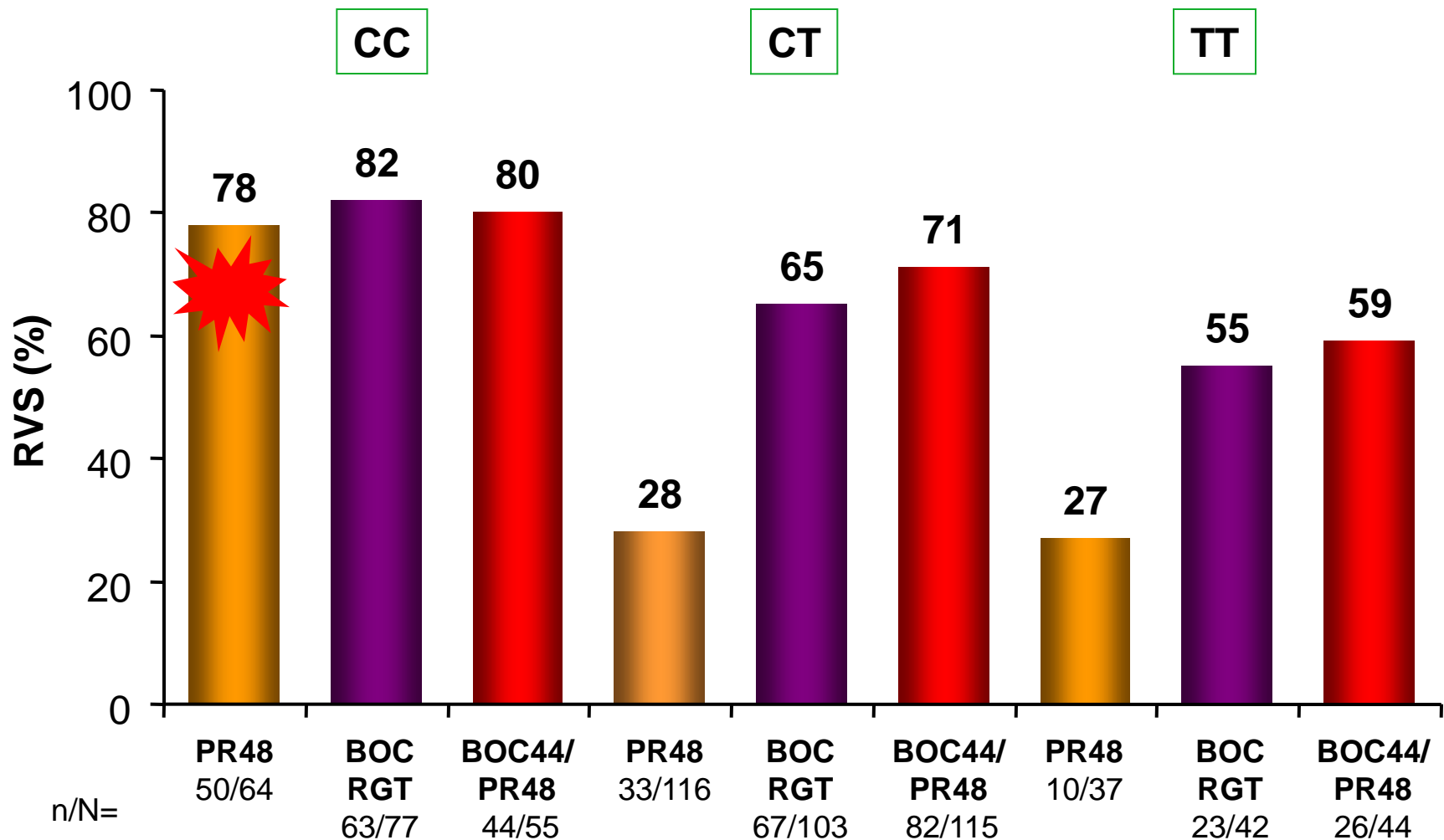
■ 4-wk PR → response-guided BOC + PR   ■ 4-wk PR → 44-wk BOC + PR   ■ 48-wk PR



# RVS en fonction du génotype de *IL28B*: ADVANCE \*



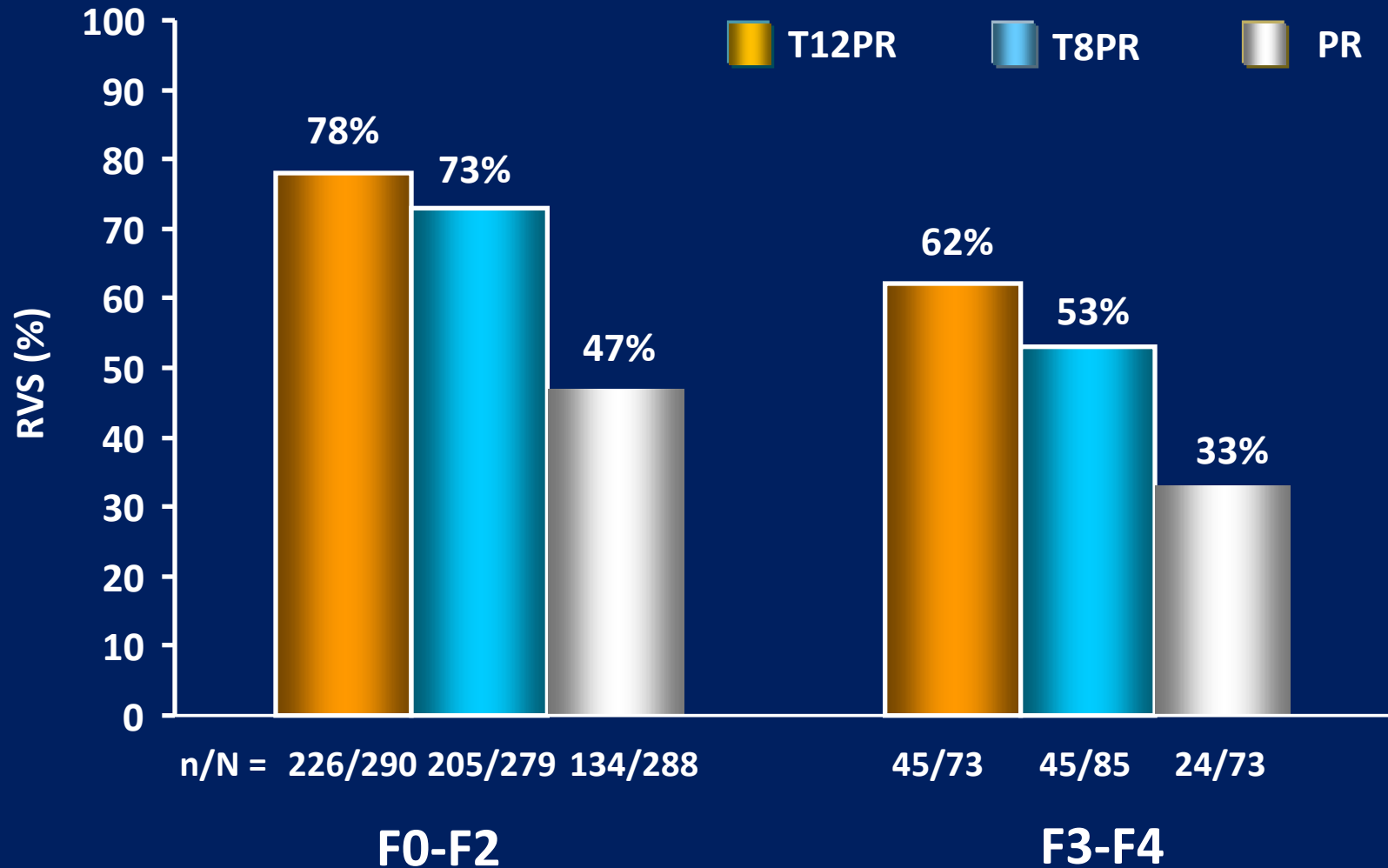
# RVS en fonction du génotype de *IL28B*: SPRINT-2\*



• ~ 90 % des patients CC sont éligibles pour un traitement court

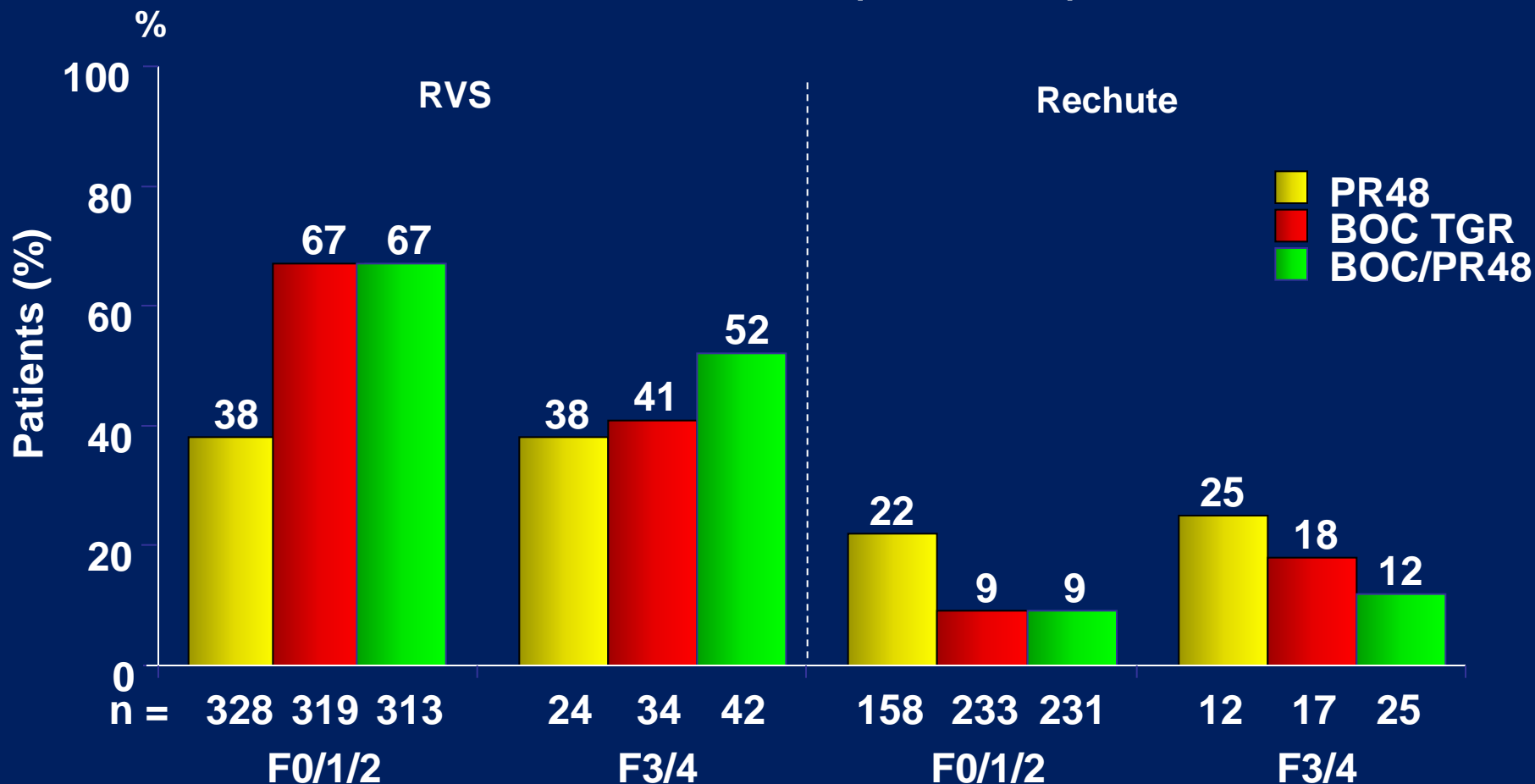
# Impact de la fibrose sévère sur la RVS: Telaprevir

patients naïfs ADVANCE



# Impact de la fibrose sévère sur la RVS: Boceprevir

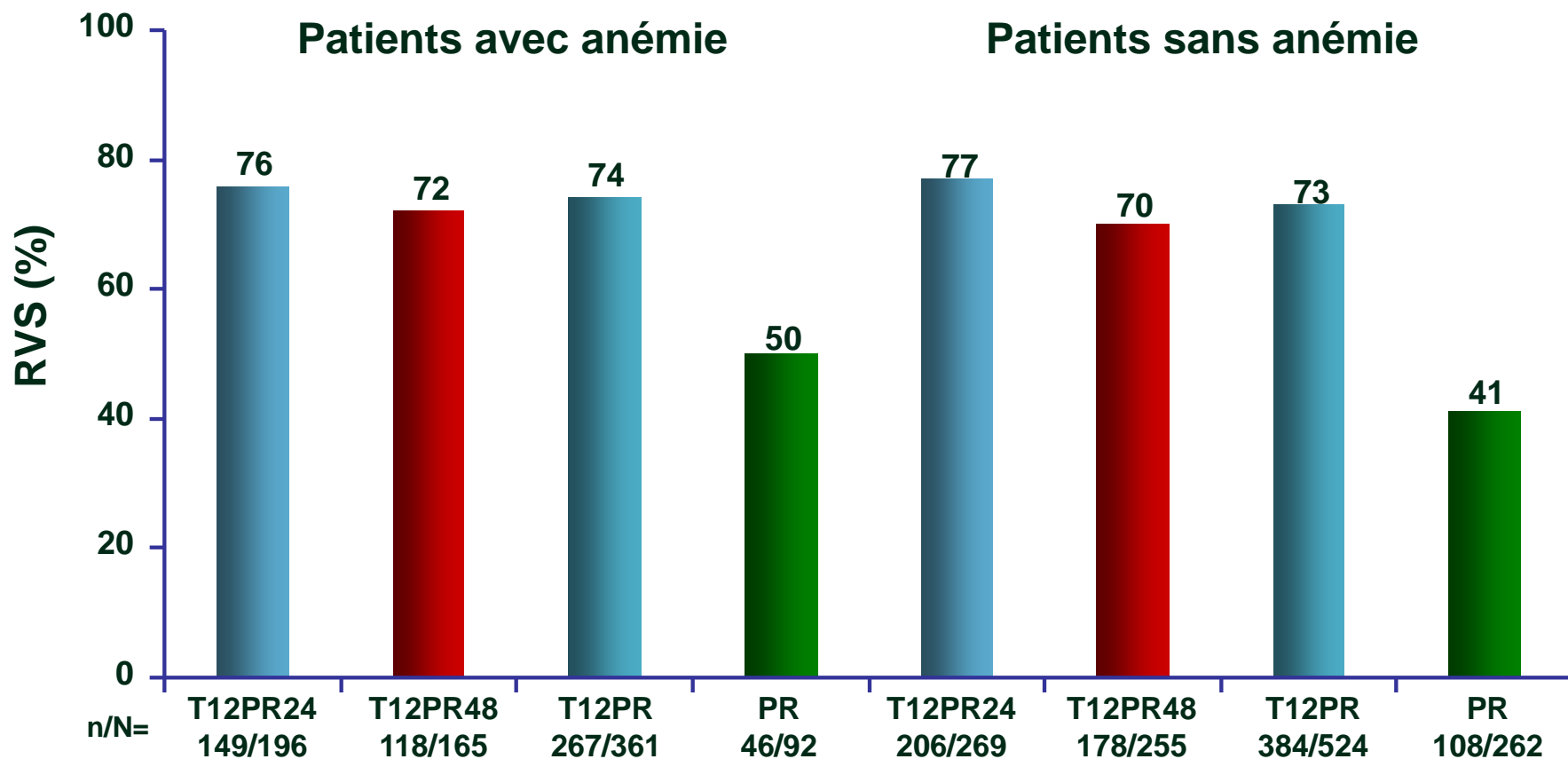
## Patients naïfs (SPRINT-2)



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

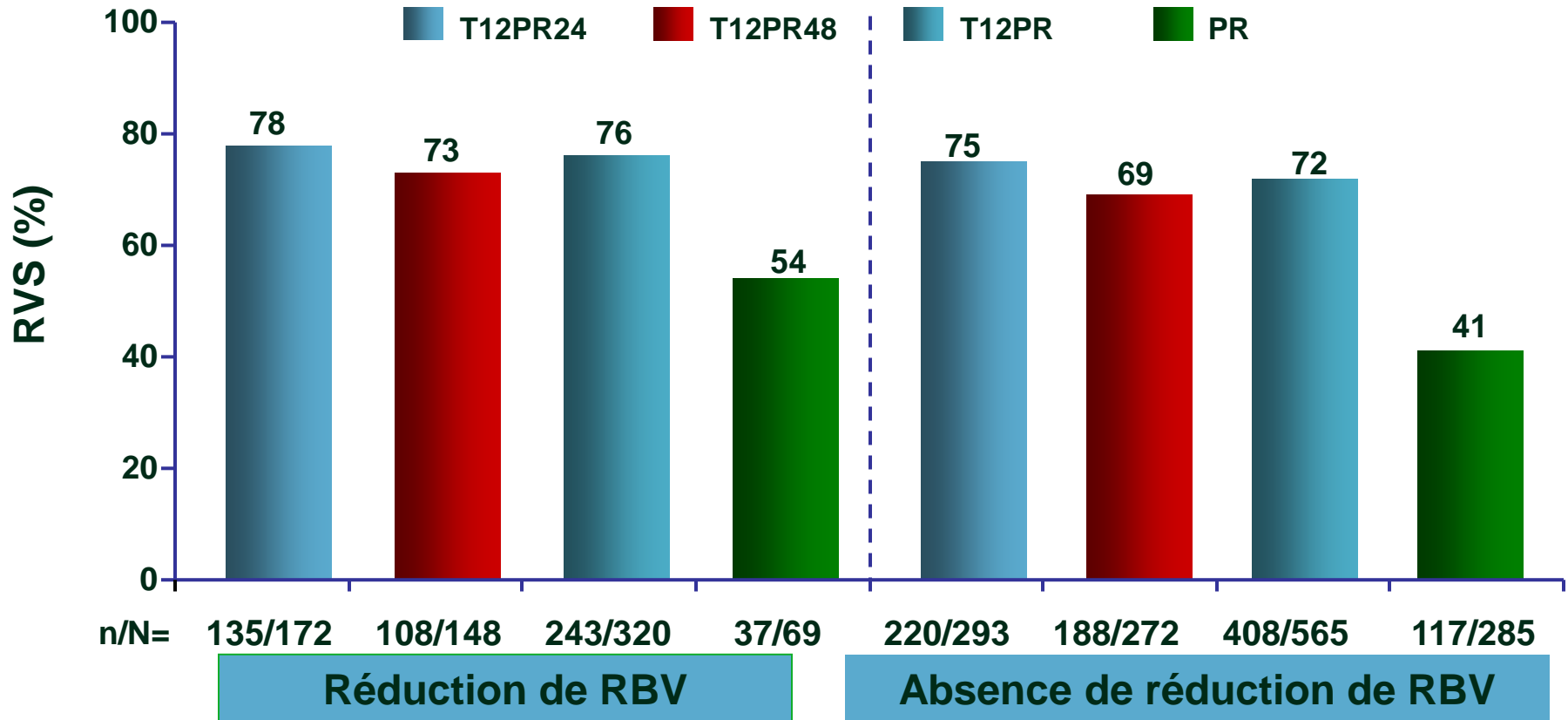
# Impact de l'anémie sur la RVS: telaprevir (1)

Analyse rétrospective poolée : des études de phase III  
(Advance et Illuminate) chez les patients naïfs



# Impact de l'anémie sur la RVS: telaprevir (2)

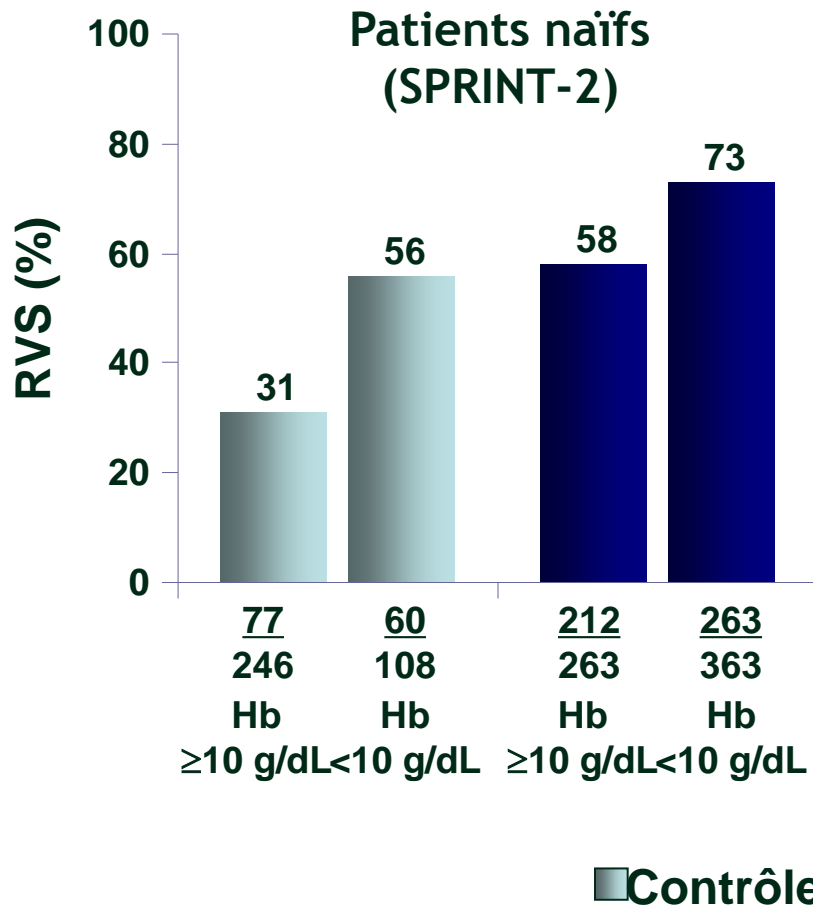
## Impact de la diminution de dose de RBV sur la RVS



➔ Absence d'impact de la réduction des doses de RBV ou de l'anémie sur la RVS associée à la trithérapie

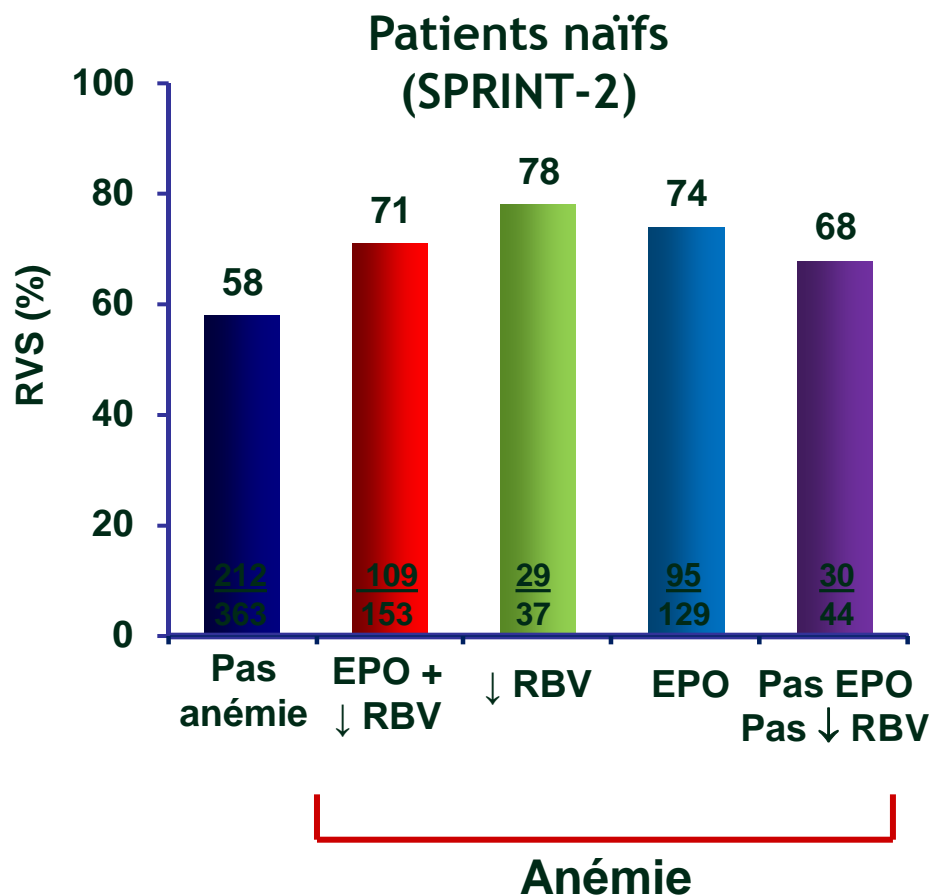
# Impact de l'anémie sur la RVS: Boceprevir (1)

**RVS en fonction de l'existence ou non d'une anémie (Hb <10 g/dl vs Hb ≥10 g/dl)**

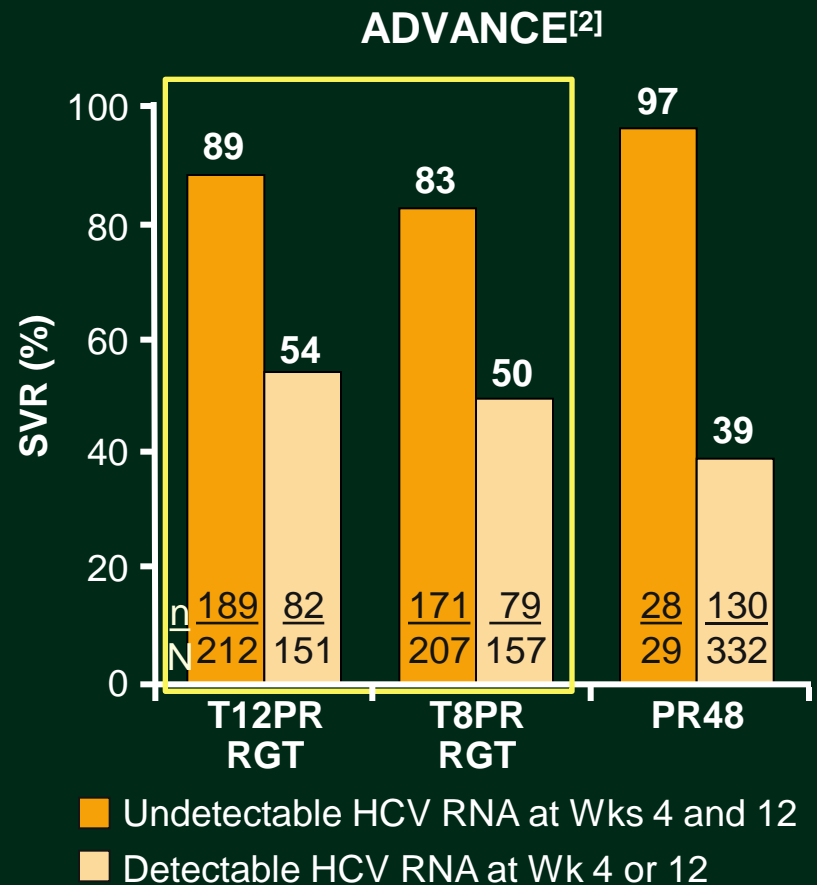
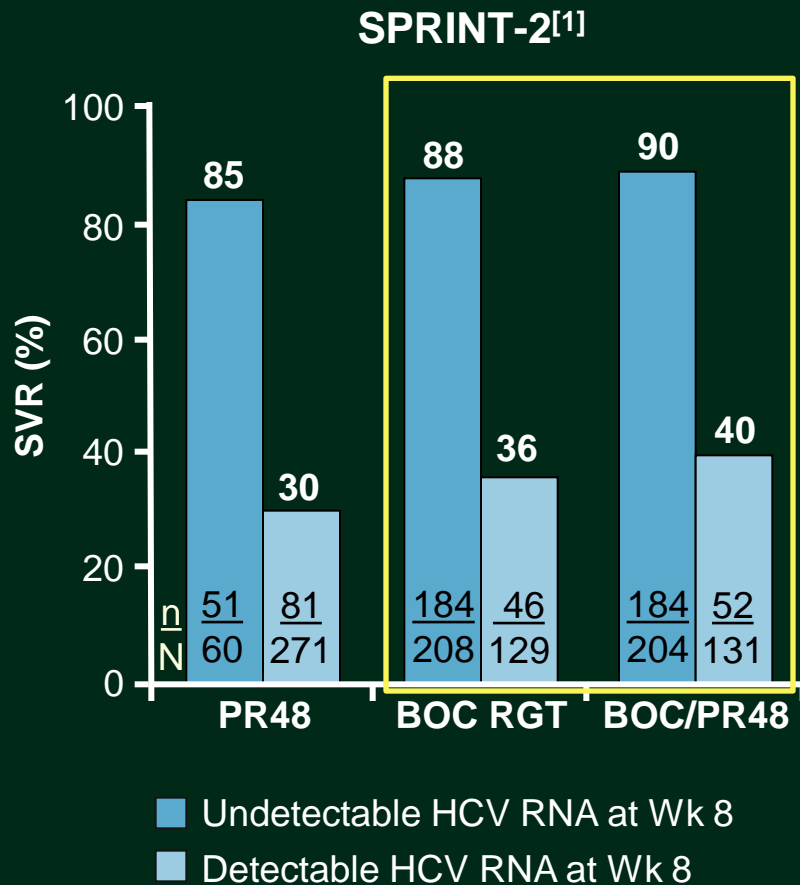


# Impact de l'anémie sur la RVS: Boceprevir (2)

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



# RVS selon la réponse précoce ou tardive sous BOC et TVR des patients naïfs



# Telaprevir chez les patients naïfs GT1

- 750 mg (two 375-mg tablets) q8hr with food (not low fat; standard fat meal is 21 g, eg, 1/2-cup nuts or 2-oz cheddar cheese)



- Patients avec cirrhose compensée et eRVR peuvent bénéficier de 36 s de traitement additionnel par pegIFN + RBV (TrT de 48s)

Temps	Critères	Règles d'arrêt
Wk 4 or 12	RNA VHC > 1000 IU/mL	Arrêt de tous les traitements
Wk 24	RNA VHC Détectable	Arrêt de la PR
Tout	Arrêt de la PR pour toute raison	Arrêt de la TVR

# Boceprevir chez les patients naïfs Génotype 1

800 mg (4 x 200-mg capsules) / 8h avec un repas ou un sandwich light



Les cirrhotiques doivent bénéficier d'une lead-in suivie de PR + BOC pour 44 semaines

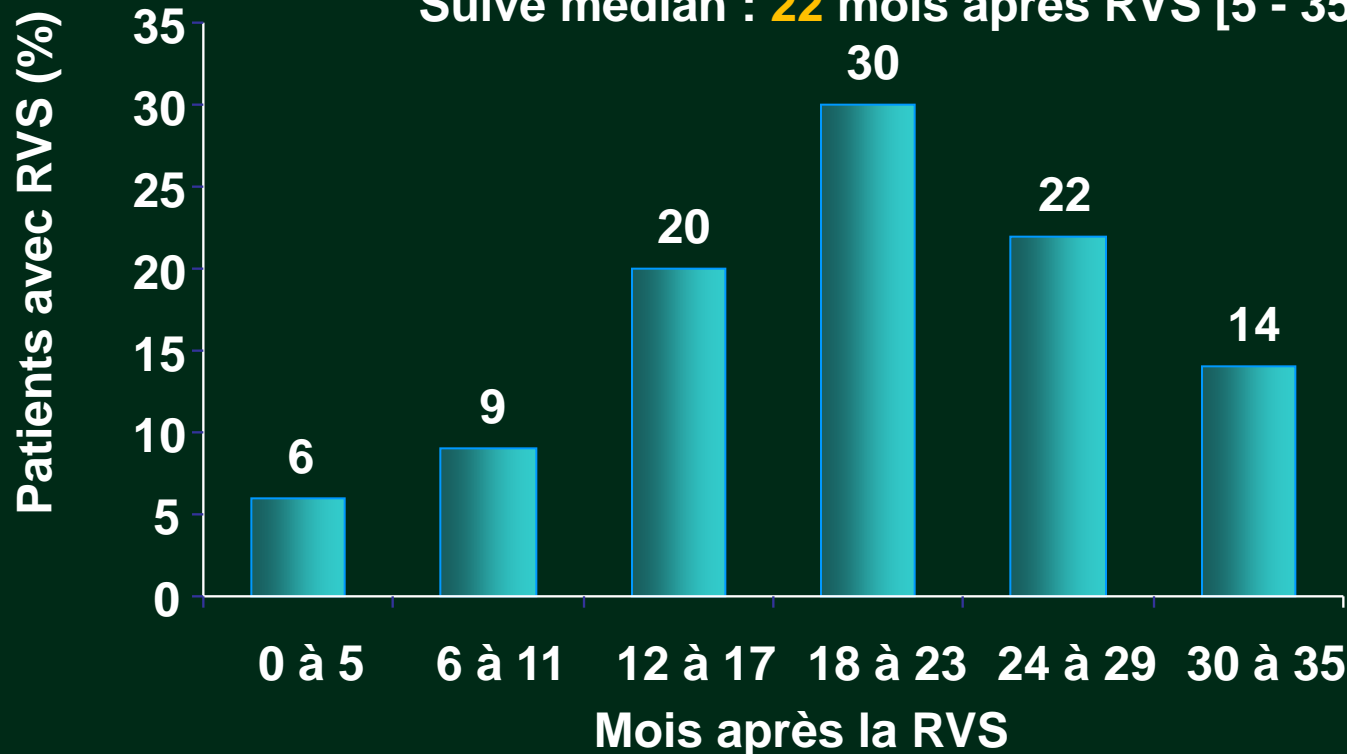
Temps	Critères	Règles d'arrêt
Wk 12	RNA VHC $\geq$ 100 IU/mL	Arrêt de tous les traitements
Wsk 24	HCV RNA Détectable	Arrêt de tous le traitement
Tout	Arrêt du PR pour toute raison	Arrêt du BOC

# EXTEND : Suivi à long terme de patients traités par telaprevir + PEG-IFN $\alpha$ -2a/RBV (1)

- 202 malades issus des études de phase II :
  - Prove 1 : 30, Prove 2 : 42, Prove 3 : 99 et étude 107 : 31
  - 123 avaient une RVS

**RVS durable chez 122/123 patients (99%)**

Suive médian : **22** mois après RVS [5 - 35]



# Problématiques

23h le soir

Télaprèvir : 06/j  
Bocéprévir: 12/j

Plus  
d'effets  
secondaires



Si 7h le  
matin

Résistance

15h l'après-midi



# Effets secondaires

Télaprévir

Rash (37%)

**Sévère 7%**

Anémie (39 %)

8 – 20%

Bocéprévir

Anémie x 2 (50%)

Dysgueusie

Vomissements

9 -19%

Arrêts pour effets secondaires

# Interactions médicamenteuses\*

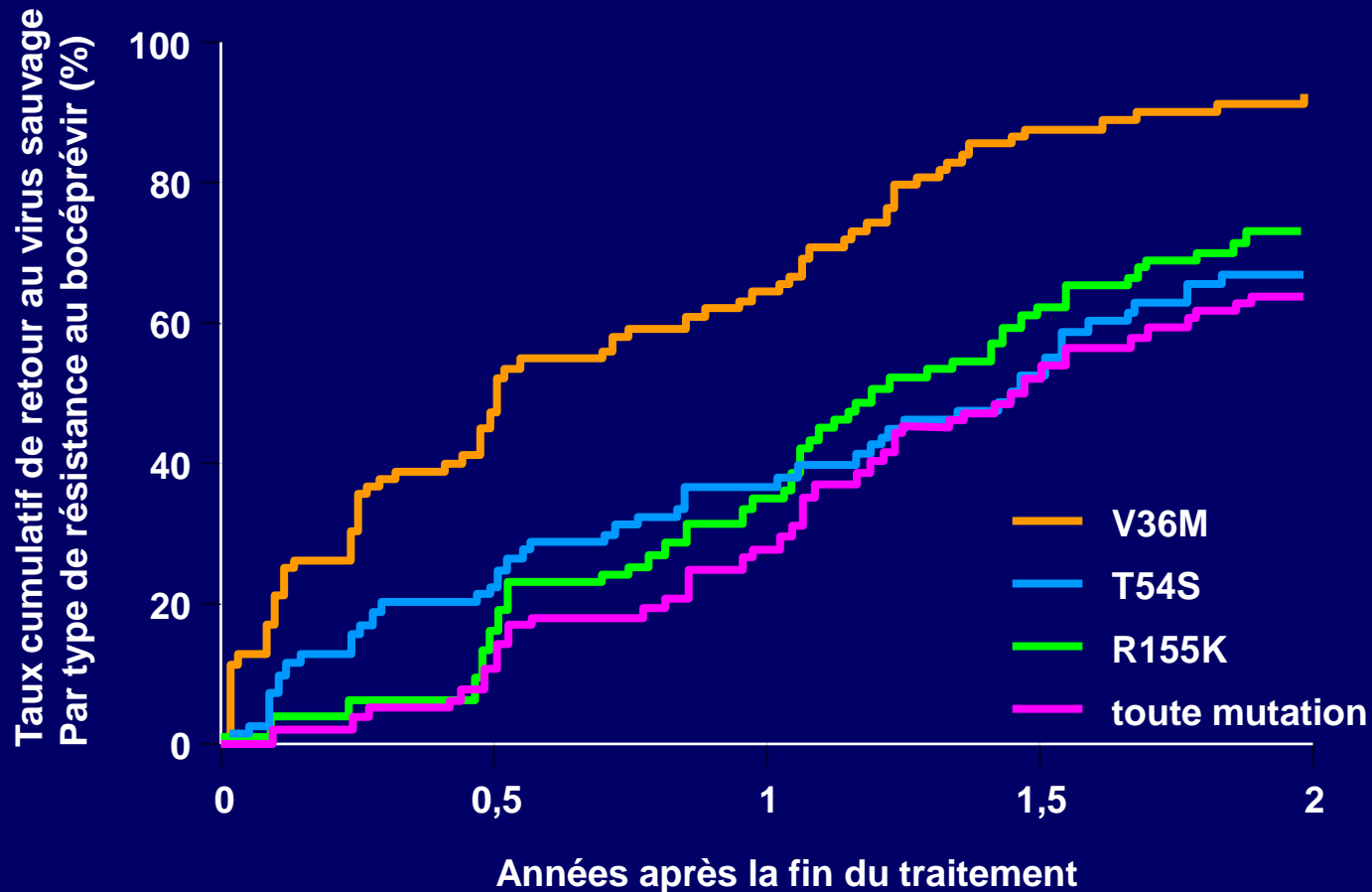
Drug Class	Contraindicated With BOC <sup>[1]</sup>	Contraindicated With TVR <sup>[2]</sup>
Alpha 1-adrenoreceptor antagonist	Alfuzosin	Alfuzosin
Anticonvulsants	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	N/A
Antimycobacterials	Rifampin	Rifampin
Ergot derivatives	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine	Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine
GI motility agents	Cisapride	Cisapride
Herbal products	<i>Hypericum perforatum</i> (St John's wort)	<i>Hypericum perforatum</i>
HMG CoA reductase inhibitors	Lovastatin, simvastatin	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin
Oral contraceptives	Drospirenone	N/A
Neuroleptic	Pimozide	Pimozide
PDE5 inhibitor	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension	Sildenafil or tadalafil when used for tx of pulmonary arterial hypertension
Sedatives/hypnotics	Triazolam; orally administered midazolam	Orally administered midazolam, triazolam

\*Studies of drug-drug interactions incomplete.

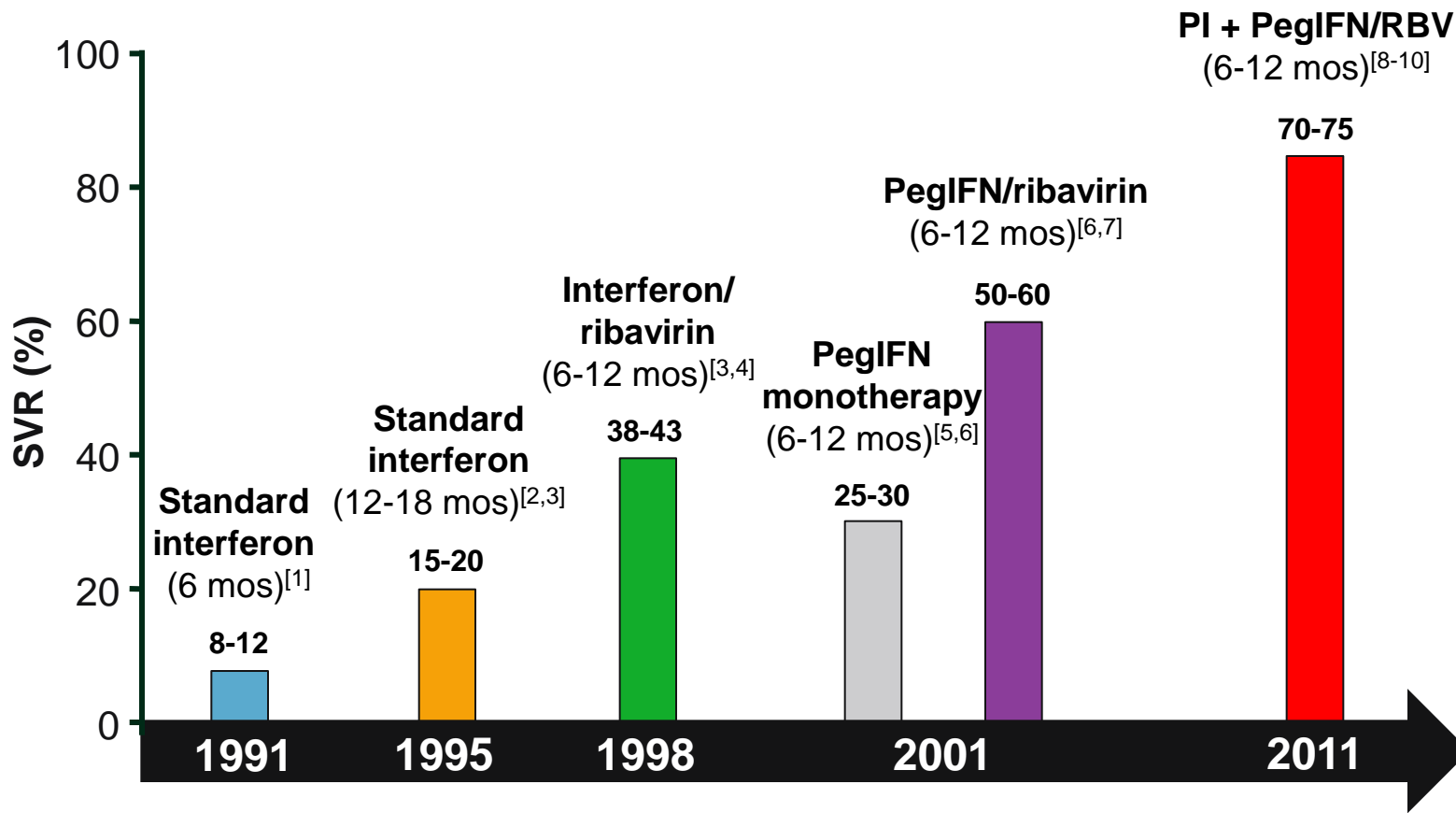
1. Boceprevir [package insert]. May 2011. 2. Telaprevir [package insert]. May 2011.

# Mutants résistants au boceprevir: Jusqu'à quand ?

Taux de retour au virus sauvage  
selon le type de résistance au Bocéprévir



# Treatment of Chronic Hepatitis C



1. Carithers RL Jr., et al. Hepatology. 1997;26(3 suppl 1):83S-88S. 2. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2000;343:1666-1672. 3. Poynard T, et al. Lancet. 1998;352:1426-1432. 4. McHutchison JG, et al. N Engl J Med. 1998;339:1485-1492. 5. Lindsay KL, et al. Hepatology. 2001;34:395-403. 6. Fried MW, et al. N Engl J Med. 2002;347:975-982. 7. Manns MP, et al. Lancet. 2001;358:958-965. 8. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 9. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 10. Sherman KE, et al. N Engl J Med. 2011;365:1014-1024.

# CONCLUSION

La trithérapie ne concerne que les génotypes 1

Elle augmente la RVS de 30% chez les Naïfs

Le traitement peut être raccourci dans 50% des cas.

Sa conduite est complexe → spécialistes.

La tolérance est imparfaite → surveillance.

L'observance est capitale → éducation thérapeutique.

La stratégie pré-thérapeutique est essentielle

→ prédiction virologique

- traiter les carences (Vit D, Vit A), les co-morbidités