

Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive 2010

CONFLITS D'INTÉRÊT

- Auteur : Roche
- Auteur : Schering Plough
- Auteur : Novartis
- Auteur : Janssen
- Auteur : Boehringer
- Auteur : Gilead
- Auteur : BMS
- Auteur : Abbott

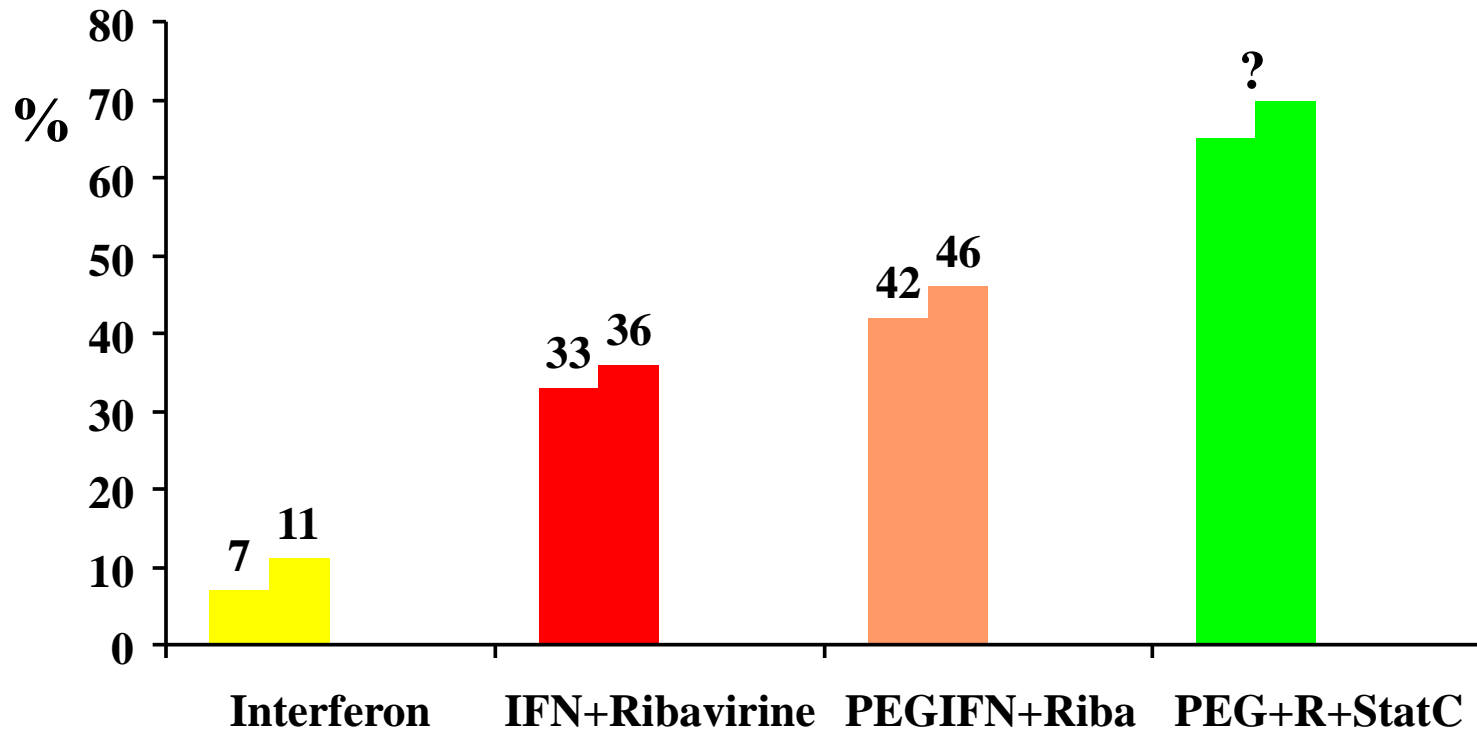
Les nouveaux traitements anti-VHC, comment les utiliser ?

De la virologie à la clinique

Jean-Pierre Bronowicki
CHU, INSERM U954
NANCY

StatC la 3^{ème} révolution dans le traitement de l'hépatite C

Evolution du taux de RVS chez les naïfs génotype 1

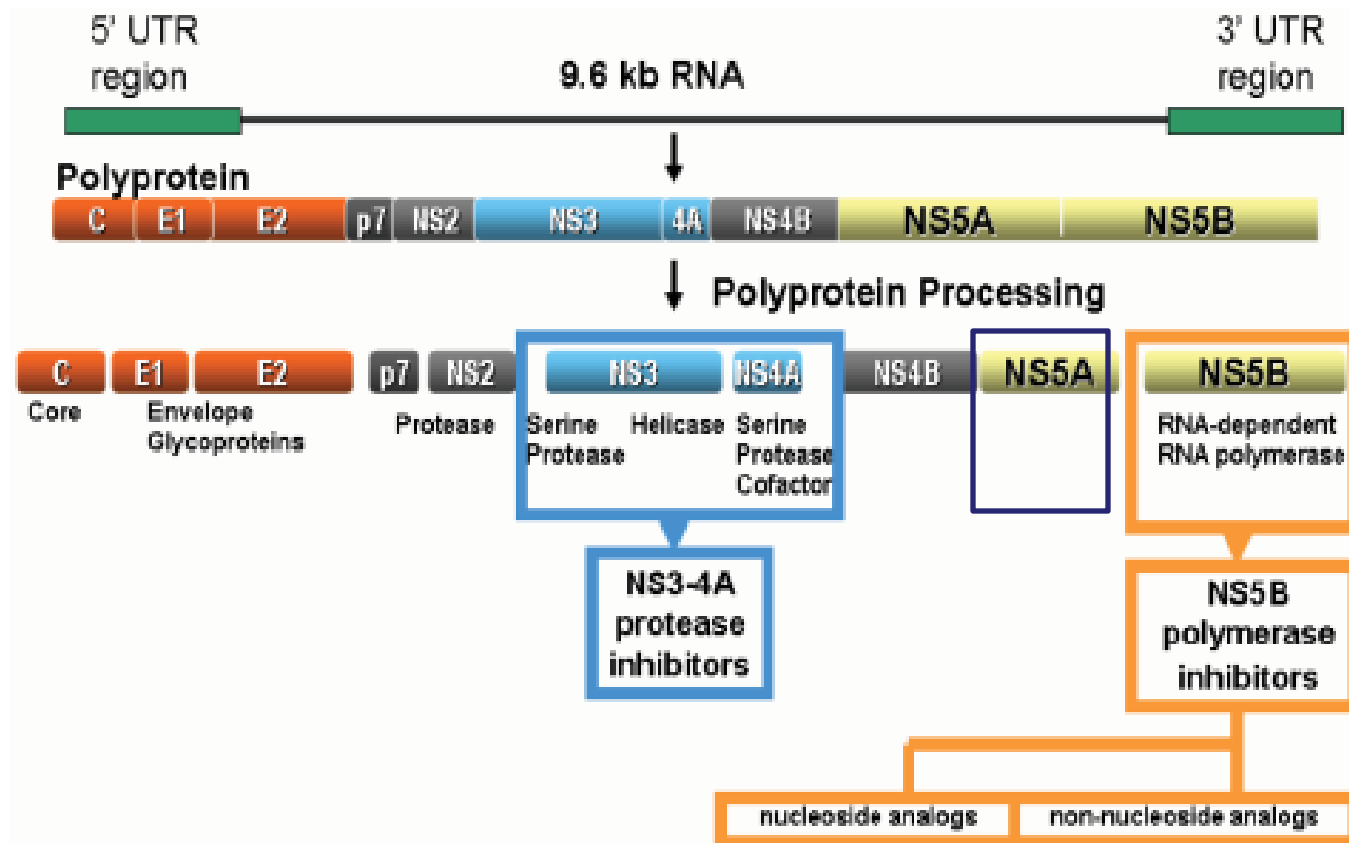


Poynard 1998, McHutchison 1999, Manns 2001, Fried 2002

Réplicon

- Système de réplication in vitro: lignée d'hépatome transfectée par le sub-génome ou génome entier du VHC
- Génotypes 1a, 1b et 2a
- Screening des molécules spécifiques
 - Inhibiteurs des protéases
 - Inhibiteurs de polymérase
 - Inhibiteurs de NS5a

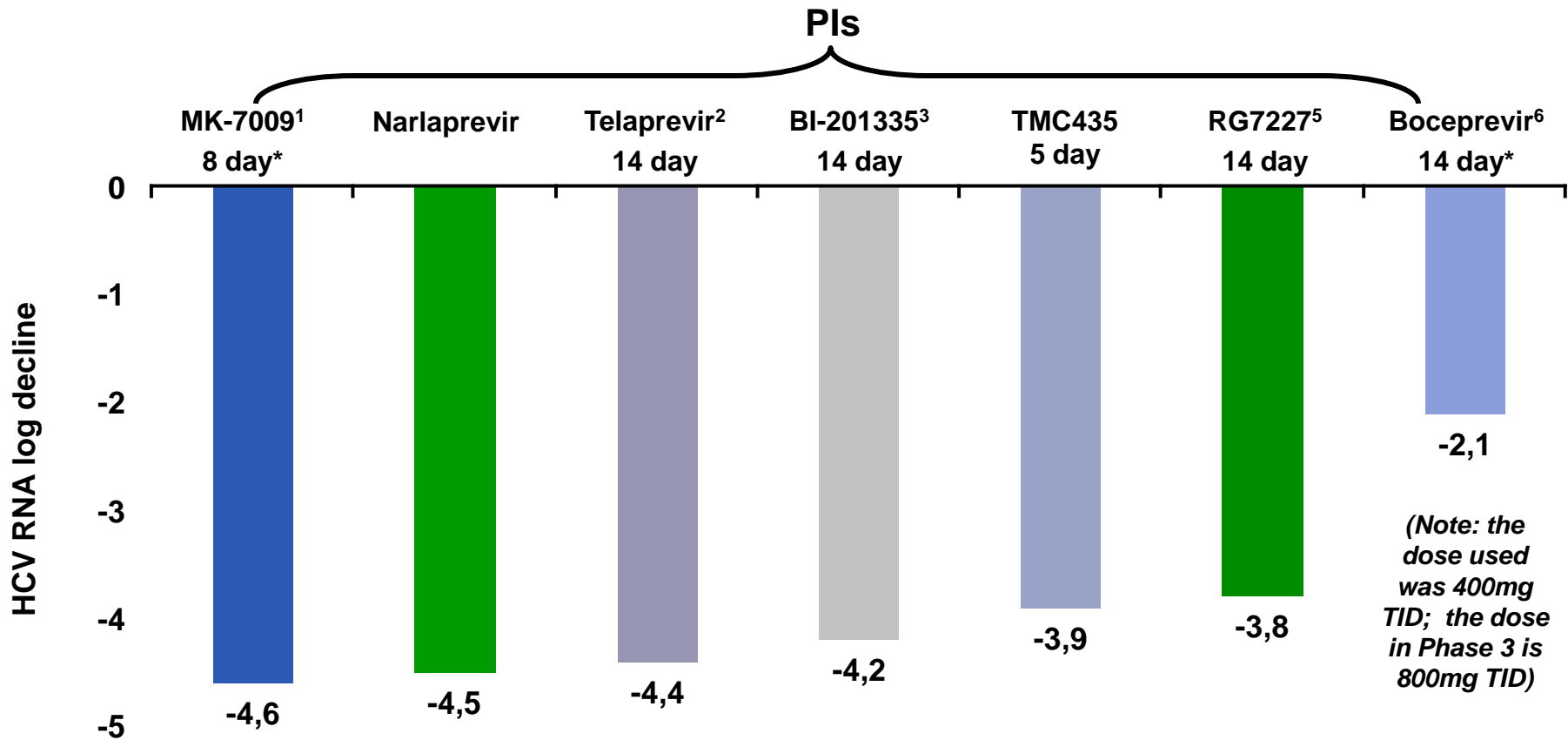
Les inhibiteurs spécifiques du VHC



Les inhibiteurs de protéase

Nom	Classe thérapeutique	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III
Telaprevir (Vx-950) (Janssen, Tibotec)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	→
Boceprevir (SCH503034) (Schering Plough)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	→
TMC 435350 (Tibotec Medivir)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	
ITMN-191 R7227 (Intermune, Roche)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	
BI 201335 (Boehringer)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	
MK 7009 (Merck)	Inhibiteur protéase NS3/4	→	→	→	
SCH 900518 (Schering Plough)	Inhibiteur protéase NS3	→	→		
AVL-181 (Avila)	Inhibiteur protéase NS3	→			

Inhibiteurs de Protéase diminution médiane de la charge virale (monothérapie 5-14 jours)



Note: no head-to-head trials have been conducted to date

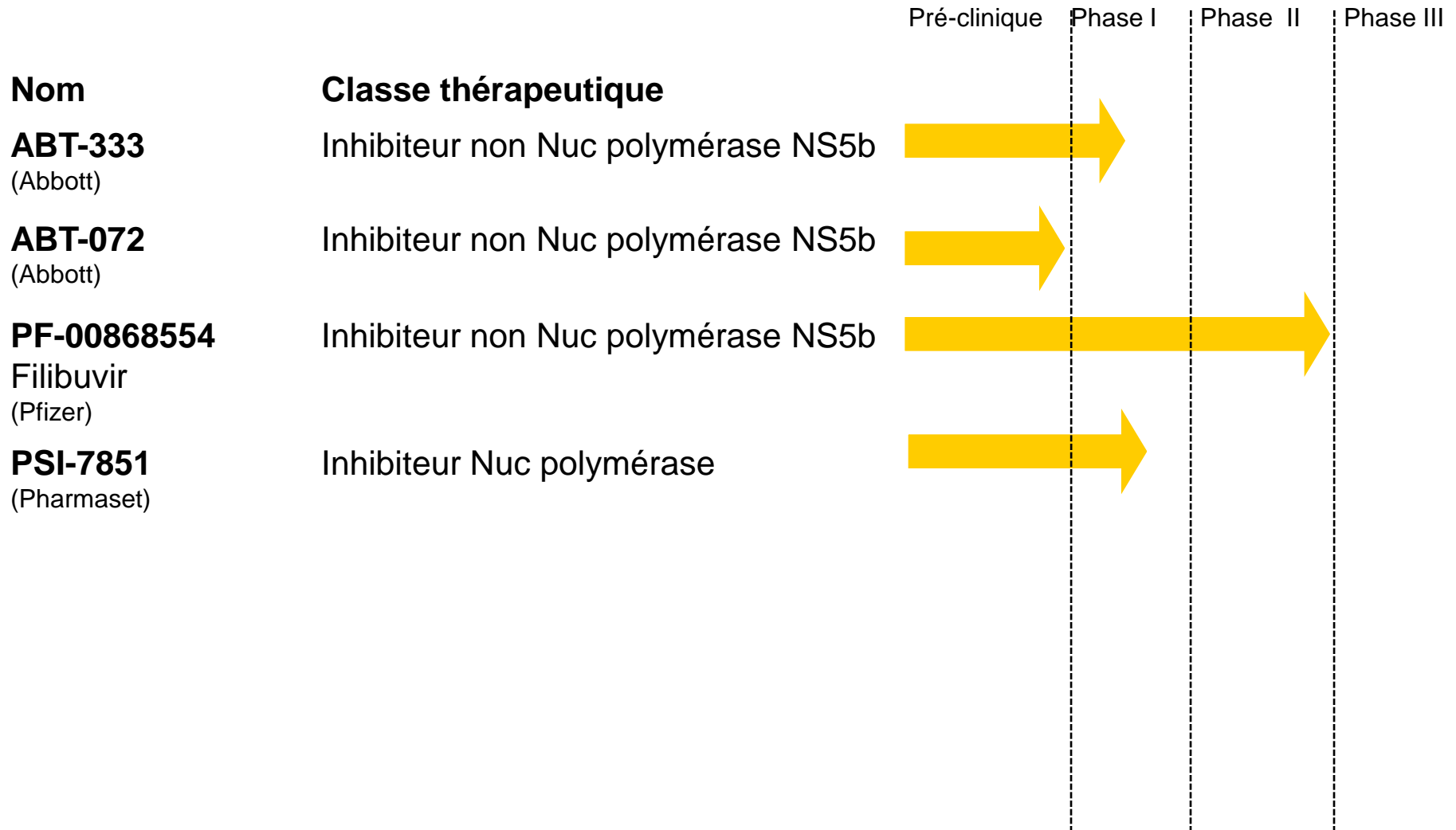
*Mean decline

1. Lawitz E, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 2. Reesink H, et al. 56th AASLD 2005, San Francisco, CA, November 11–15 2005; 3. Manns M, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 4. Reesink H, et al. 43rd EASL 2008, Milan, Italy, April 23–27 2008; 5. Forestier N, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 6. Zeuzem S, et al. 56th AASLD 2005, San Francisco, CA, November 11–15 2005

Les inhibiteurs de polymérase (1)

Nom	Classe thérapeutique	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III
R7128 (Roche, Pharmasset)	Inhibiteur Nuc polymérase NS5b				
GS9190 (Gilead)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
HCV-796 (Wyeth)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
VCH-916 (ViroChem pharma)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
BI 207127 (Boehringer)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
ANA 598 (Anadys)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
MK-3281 (Merck)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
VCH-222 (ViroChem pharma)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→
IDX-184 (Idenix)	Inhibiteur non Nuc polymérase NS5b	→	→	→	→

Les inhibiteurs de polymérase (2)



Les autres molécules

Nom	Classe thérapeutique	Pré-clinique	Phase I	Phase II	Phase III
SCY-635 (Scynexis)	Analogue cyclosporine	→	→	→	→
Debio-025 (Debiopharm)	Analogue cyclosporine	→	→	→	→
NIM-811 (Novartis)	Analogue cyclosporine	→	→	→	
PRO-206 (Progenics)	Inhibiteur entrée	→			
JTK-652 (Amsterdam)	Inhibiteur entrée	→			
ANA 773 (Anadys)	Agoniste TLR 7	→	→		
EP-CyP282 (Enanta)	Inhibiteur cyclophylline	→			

Antiprotéases en phase III

Telaprevir

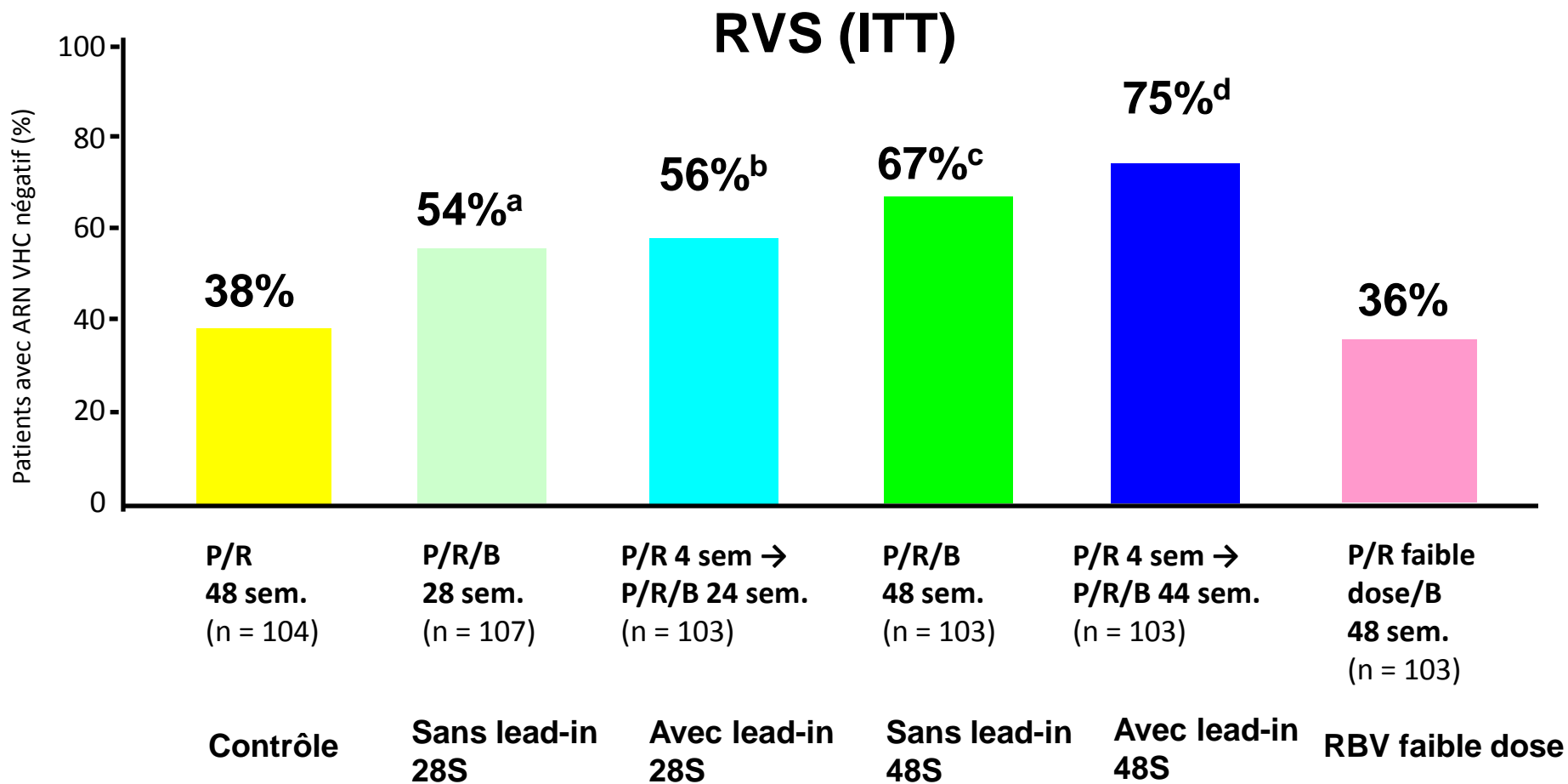
Boceprevir

EFICACITE

Boceprevir: Etude de phase II chez les malades naïfs de génotype 1

1 ^{re} partie de l'étude		
Contrôle	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.
Prétraitement	PEG-INF α -2b + RBV 800-1 400 mg/j x 4 sem.	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 24 sem.
	PEG-INF α -2b + RBV 800-1 400 mg/j x 4 sem.	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j+ boceprevir 800 mg x 3/j pendant 44 sem.
Pas de pré-ttt	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j durant 28 sem.	Suivi 44 sem.
	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.
2 ^e partie de l'étude		
Pas pré-ttt	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.
Faible dose RBV	PEG-INF α -2b 1,5 μ g/kg + RBV 400-1 000 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.

Boceprevir: Etude de phase II chez les malades naïfs de génotype 1

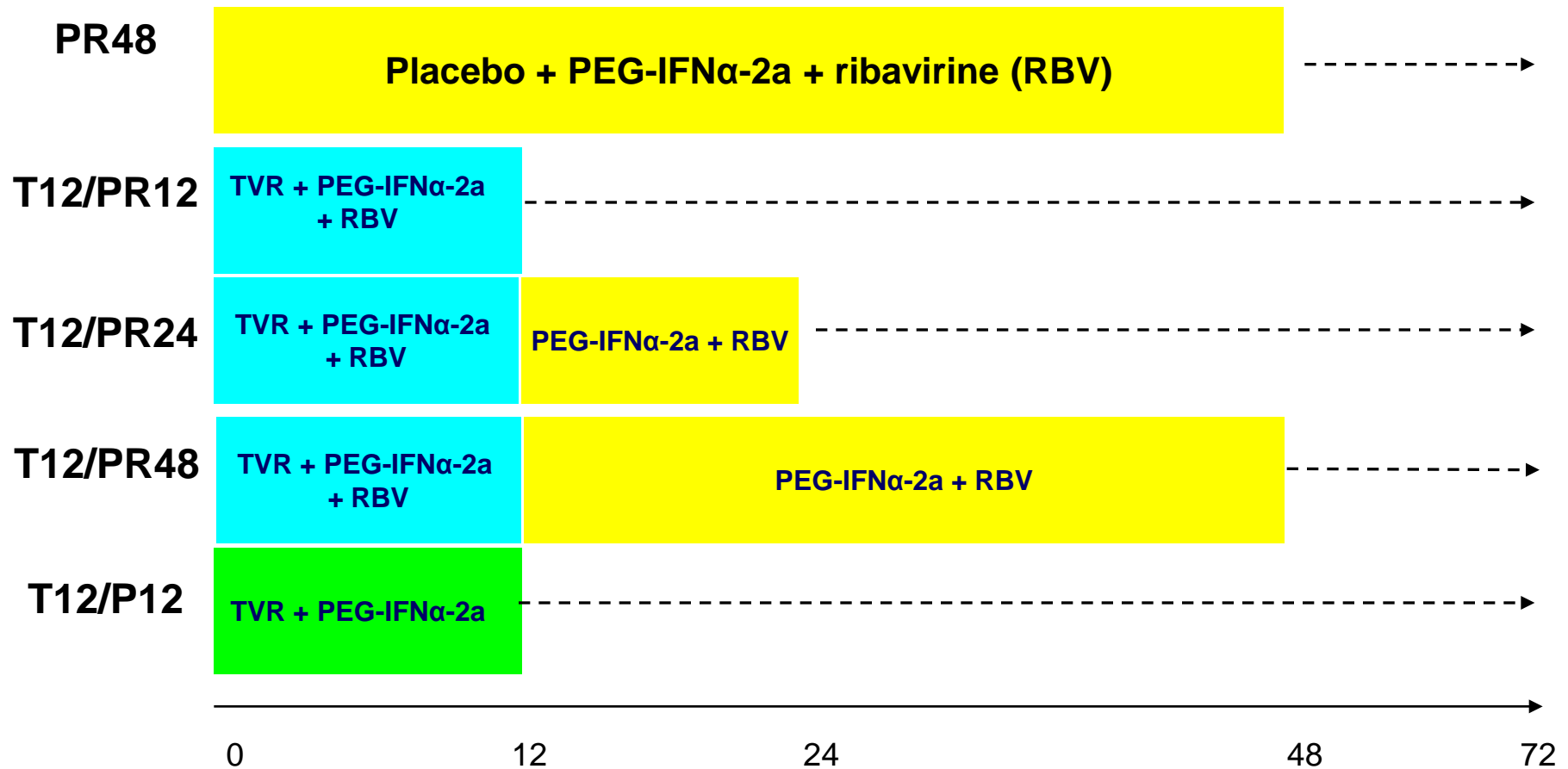


^ap = 0,013, ^bp = 0,005, ^cp < 0,0001, ^dp < 0,0001 comparé au bras contrôle

Efficacité du Boceprevir

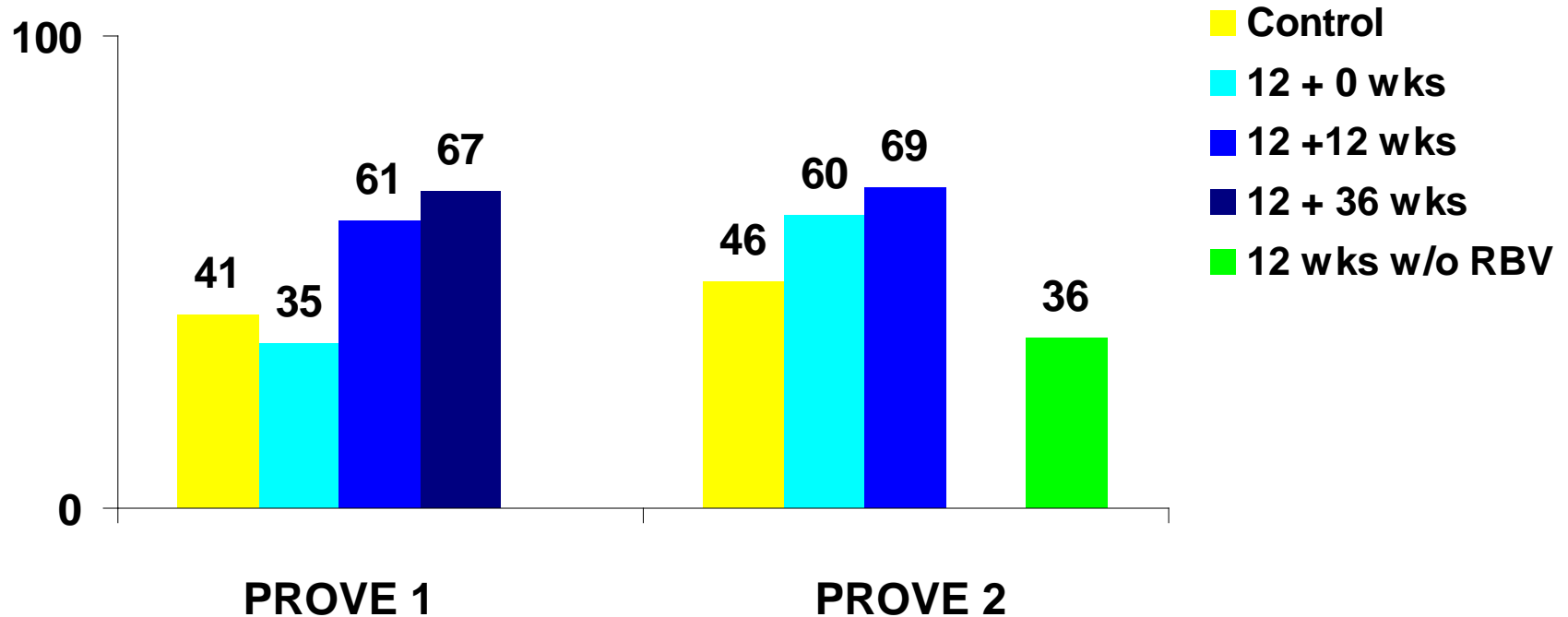
- Patients naïfs génotype 1
 - Traitement court: de **+ 16** à **+ 18 %** par rapport TTT standard de 48 sem
 - Traitement long: de **+ 29** à **+ 37 %** par rapport TTT standard de 48 sem
- Patients rechuteurs ou non répondeurs: **pas de données exploitables**
- Autres génotypes: **pas de données disponibles**

Telaprevir : Etudes de phase II chez les malades naïfs de génotype 1



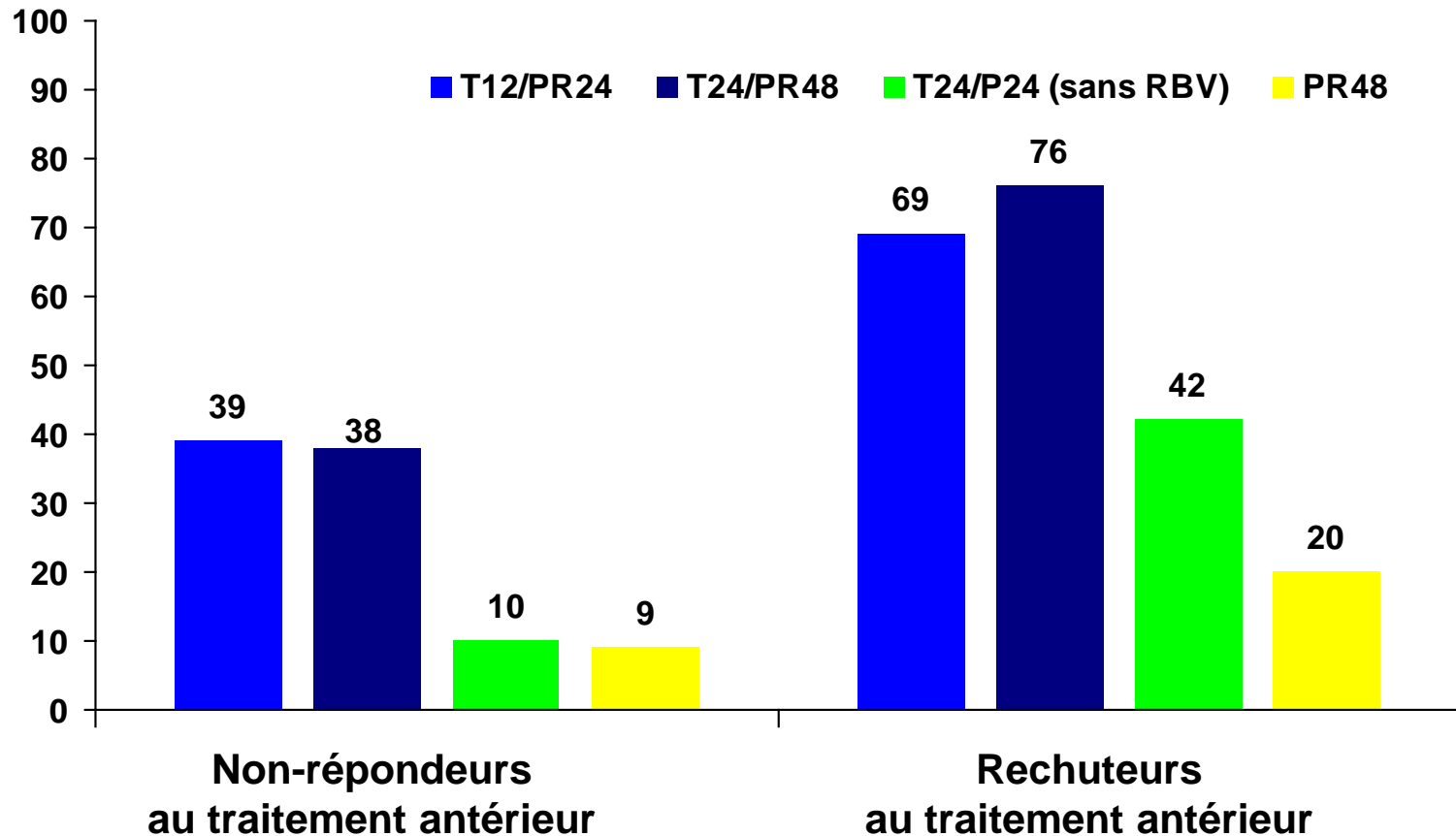
Telaprevir : Etudes de phase II chez les malades naïfs de génotype 1

RVS (%)



Telaprevir : Etudes de phase II chez les malades génotype 1 en échec thérapeutique

RVS en fonction de la réponse antérieure



Telaprevir: chez les patients infectés par génotype non 1

Génotype 2

n = 24

ARN-VHC < 25 UI/ml

Génotype 3

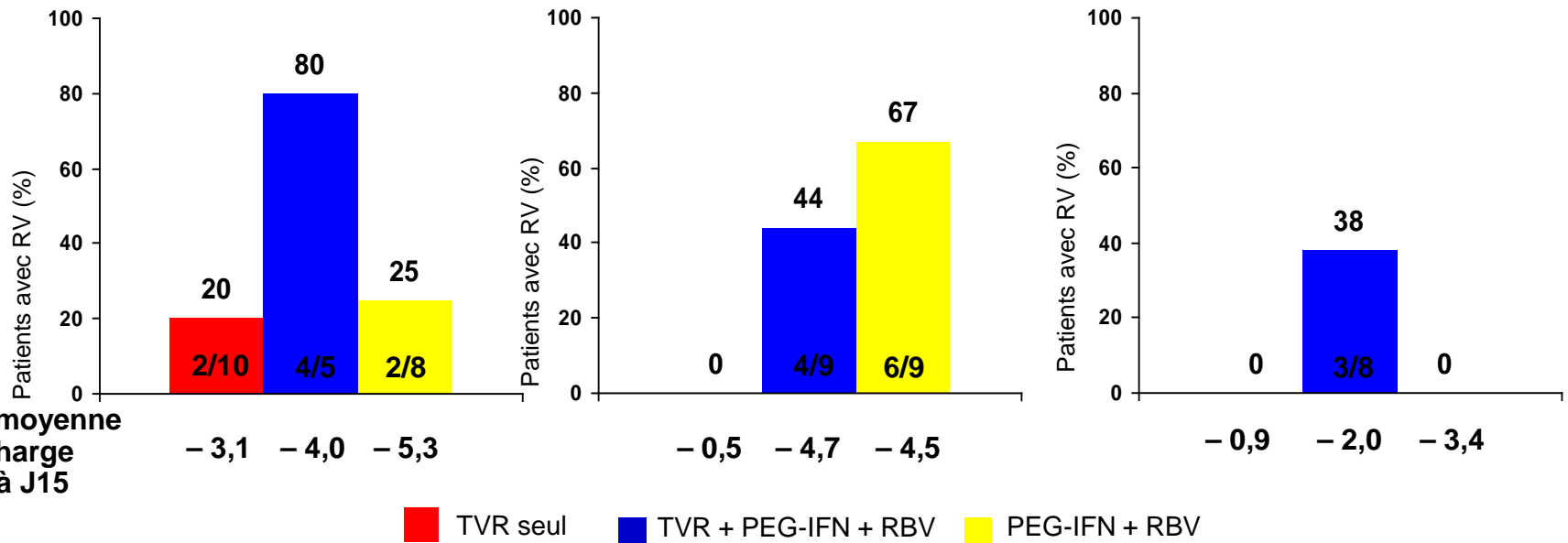
N = 23

ARN-VHC < 25 UI/ml

Génotype 4

n = 26

ARN-VHC < 25 UI/ml



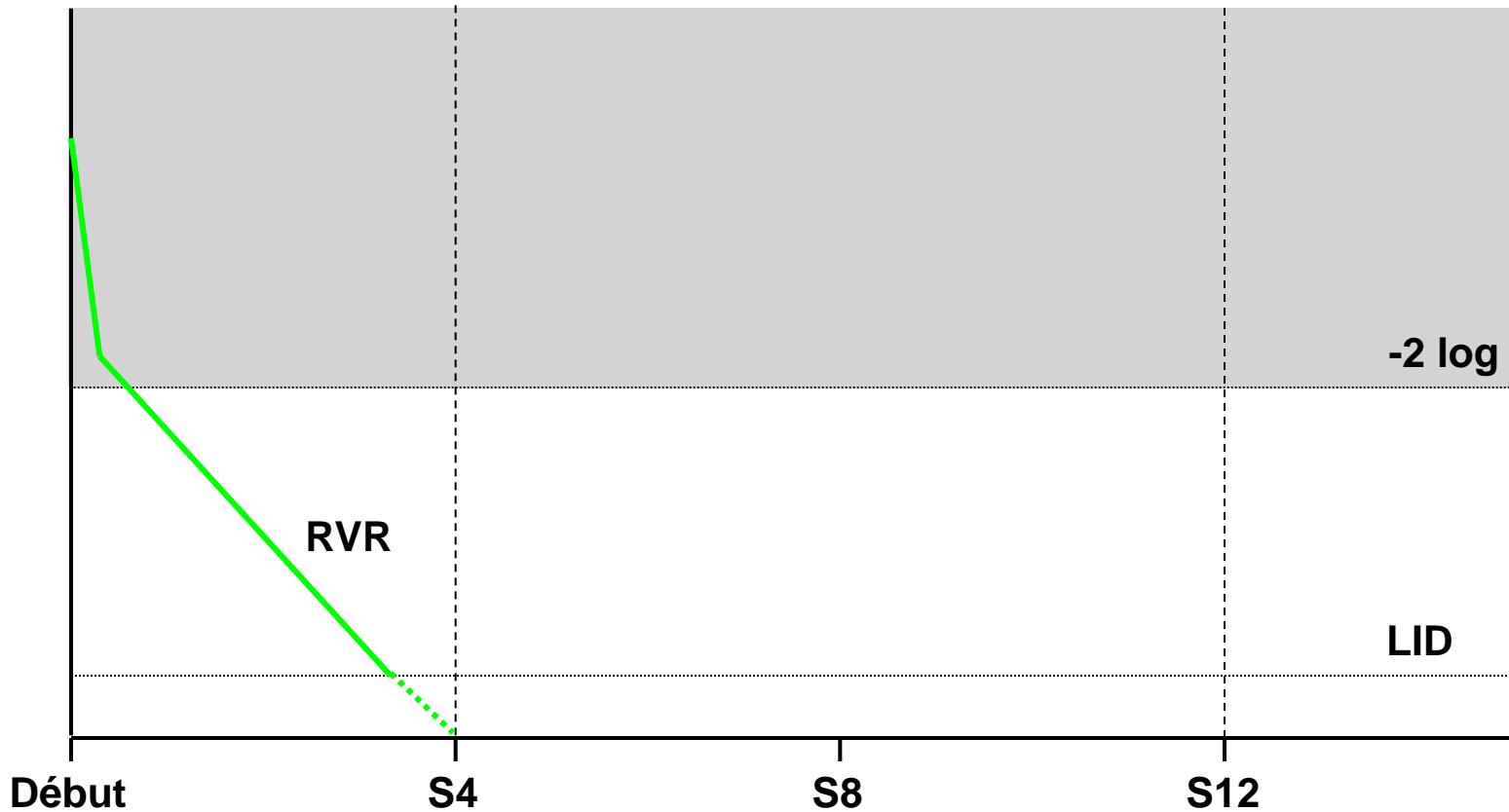
- ➔ Efficacité satisfaisante dans le génotype 2
- ➔ Décevante dans le génotype 3
- ➔ Limitée dans le génotype 4

Efficacité du Telaprevir

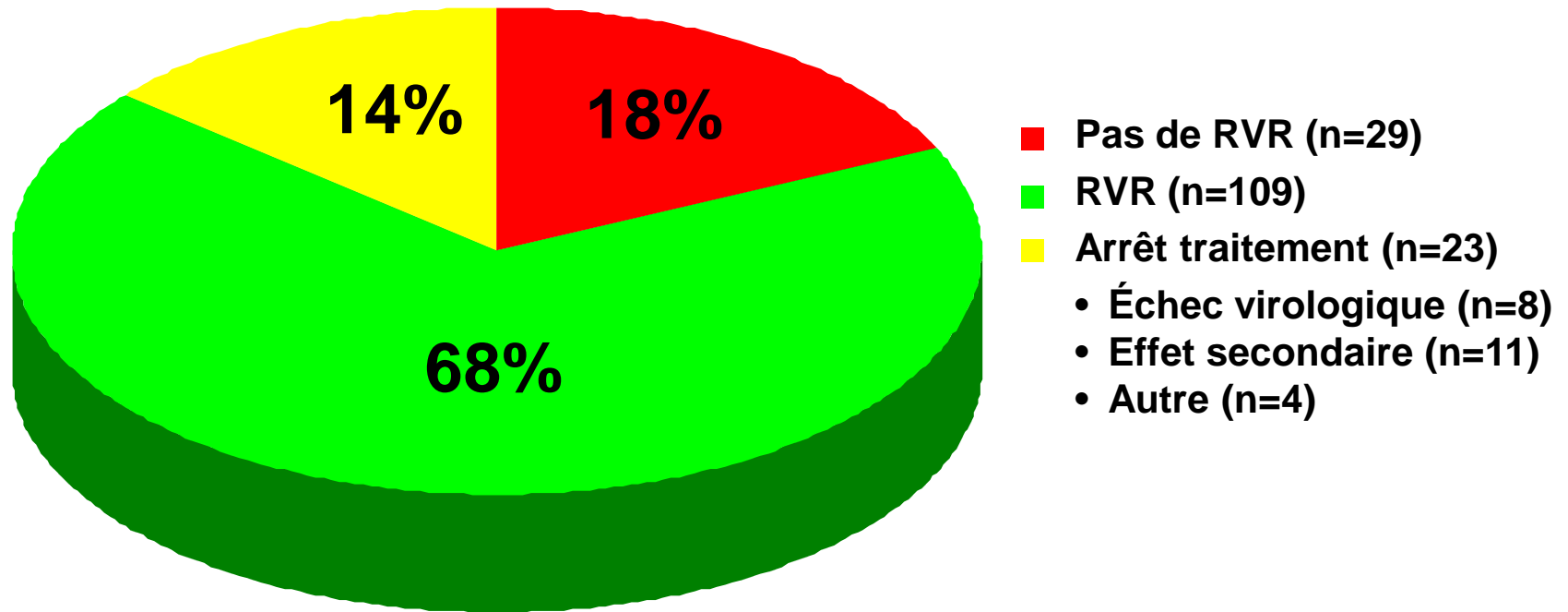
- Patients naïfs génotype 1
 - Traitement court: de **+ 23 %** par rapport TTT standard de 48 sem
 - Traitement long: de **+ 26 %** par rapport TTT standard de 48 sem
- Patients en échec:
 - rechuteurs : **+ 50 %**
 - Non répondeurs: **+ 30 %**
- Autres génotypes: **bénéfice nul ou incertains**

Durée de traitement

Thérapie Guidée par la Réponse

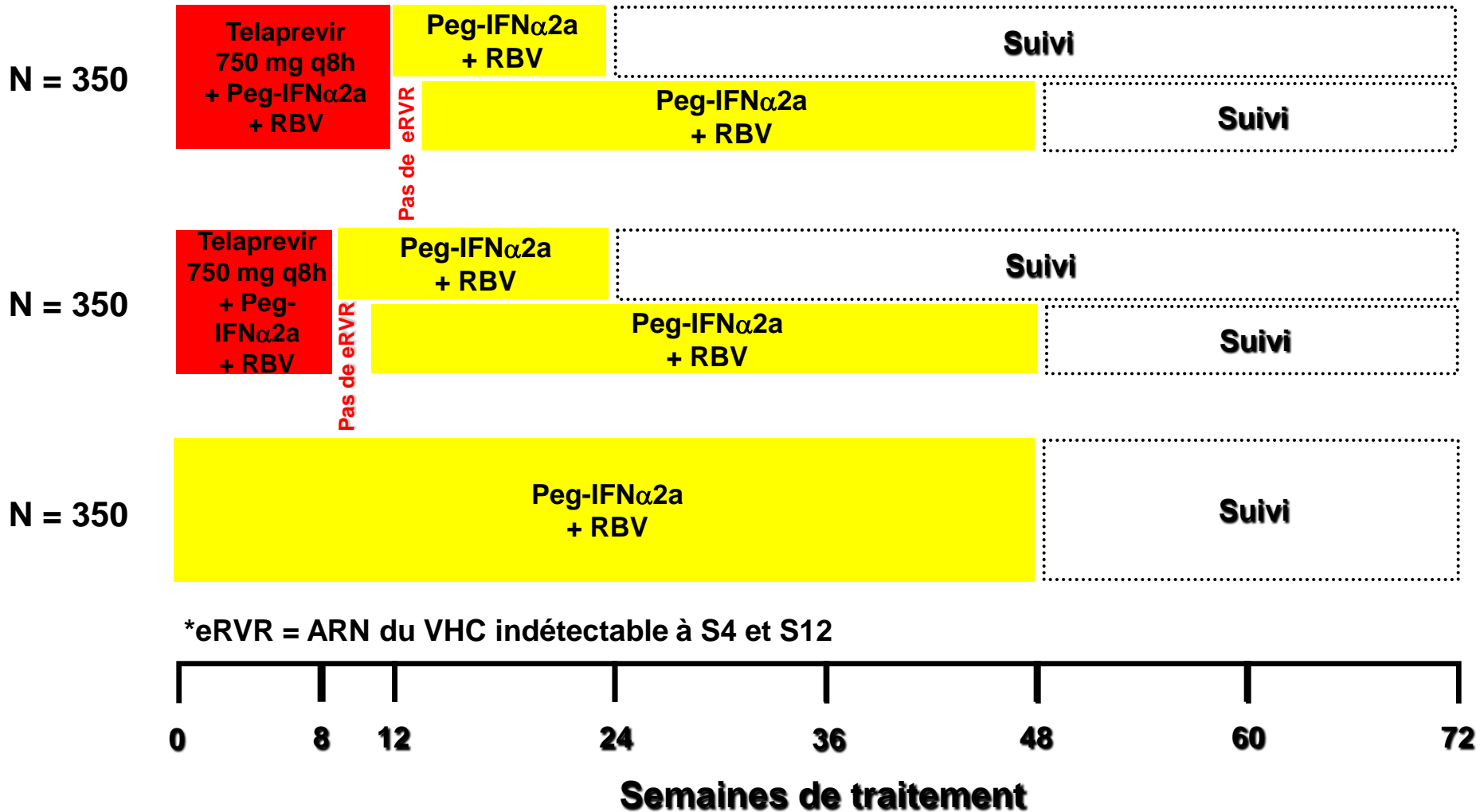


Telaprevir: Incidence de la non-RVR



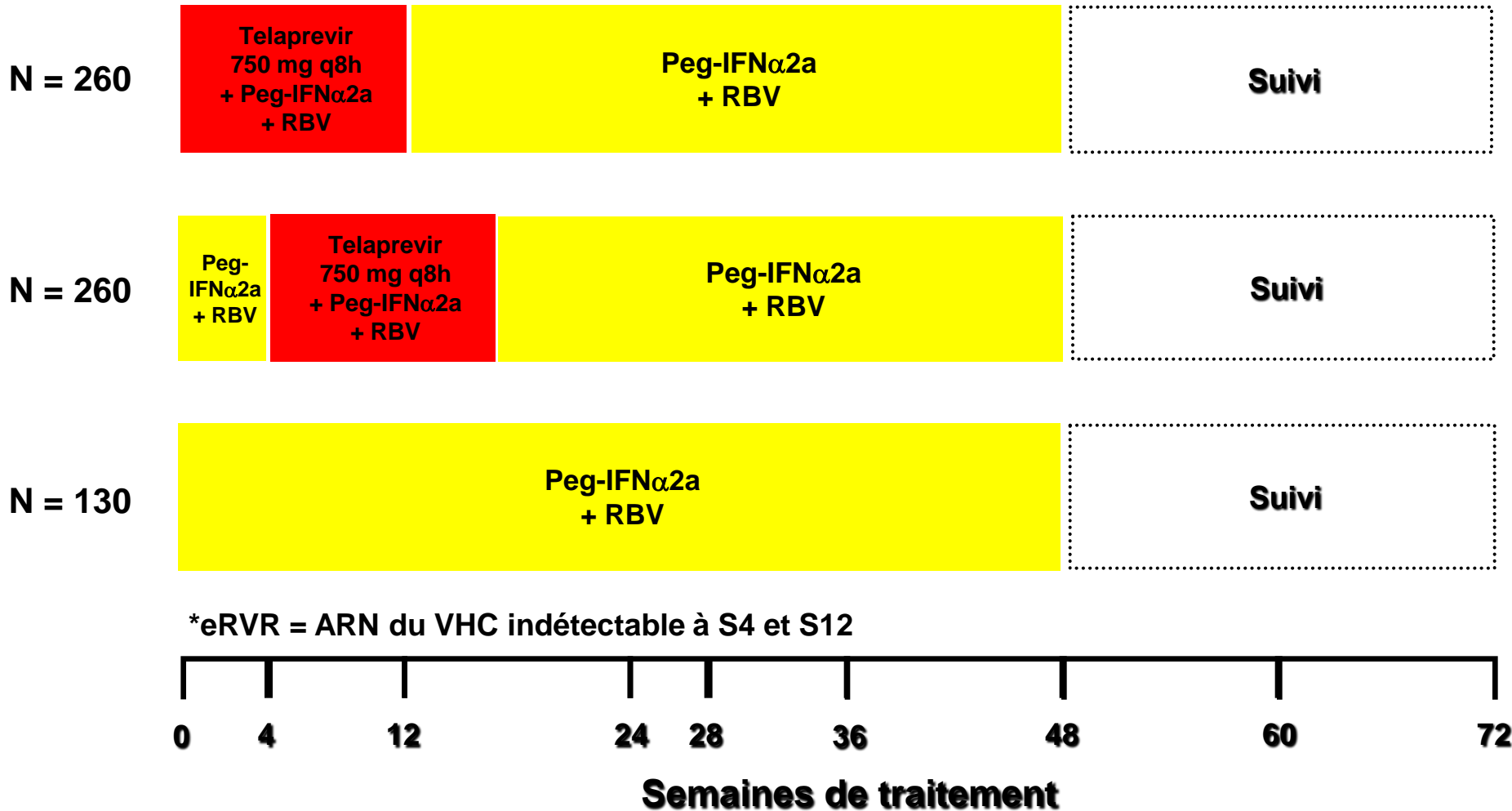
Phase III

Telaprevir, Naïfs, Génotype 1



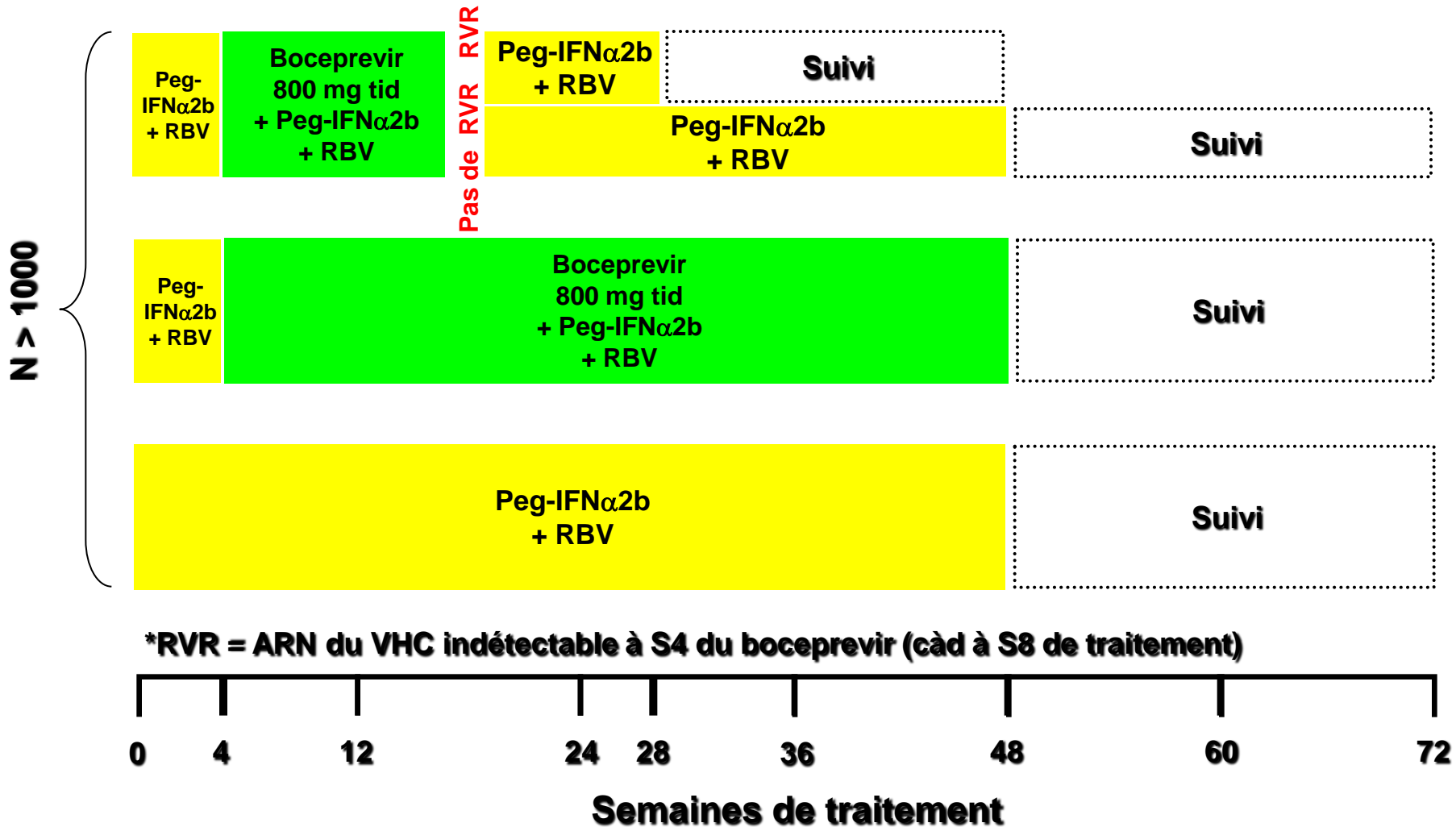
Etude de phase III

Telaprevir, Non Répondeurs, Génotype 1



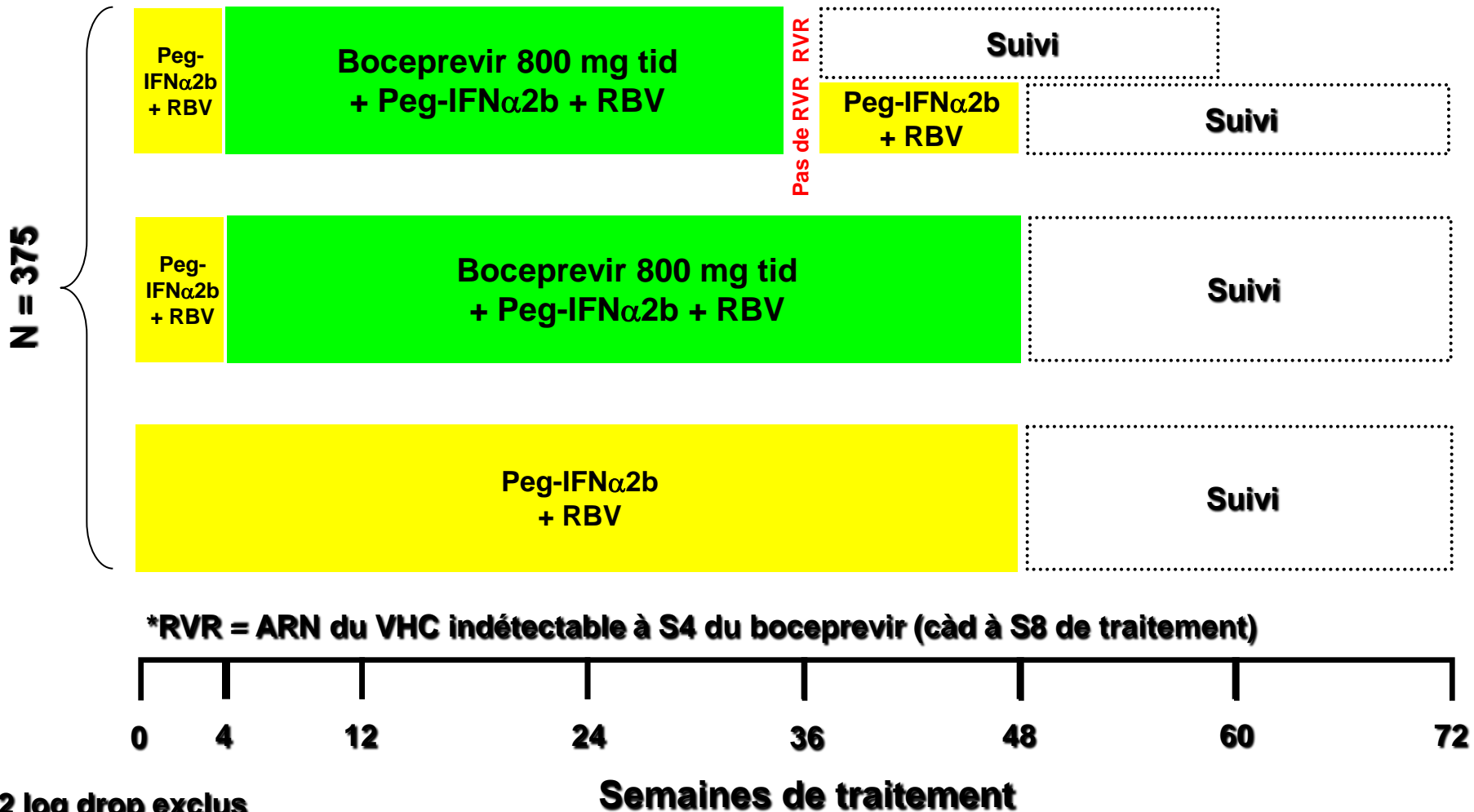
Etude de phase III

Boceprevir, Naïfs, Génotype 1



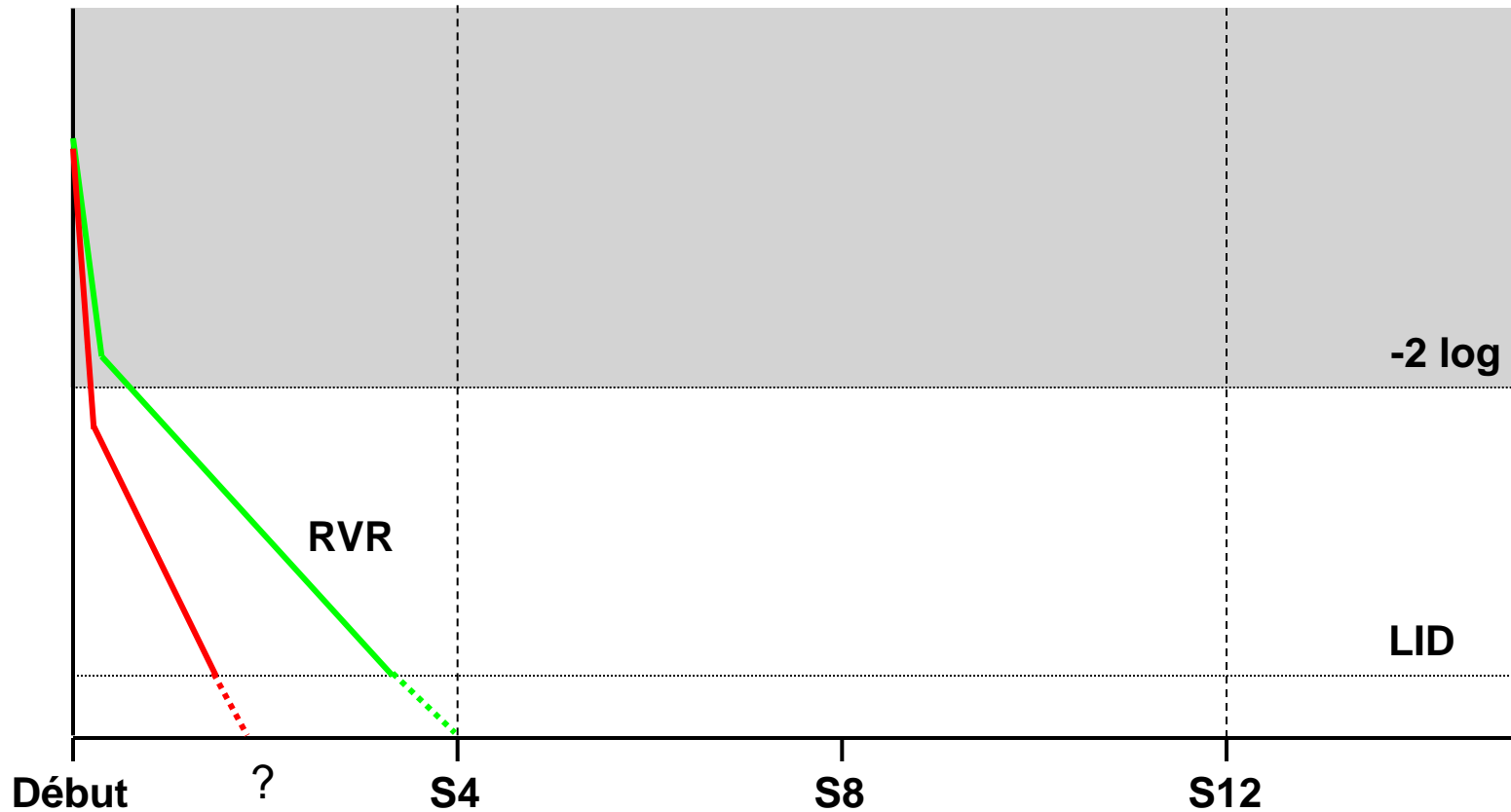
Etude phase III

Boceprevir, Non Répondeurs, Génotype 1



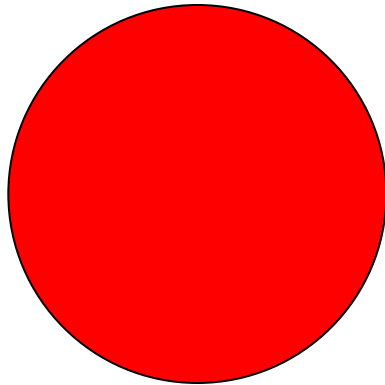
NB: 2 log drop exclus

Thérapie Guidée par la Réponse



RESISTANCES

Mécanisme de la Résistance

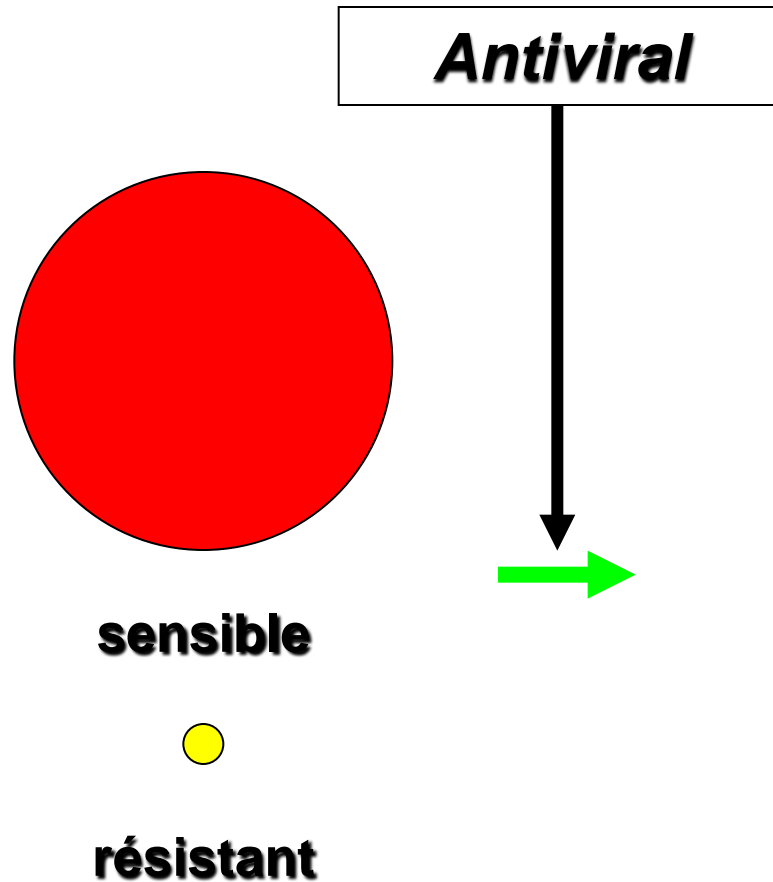


sensible

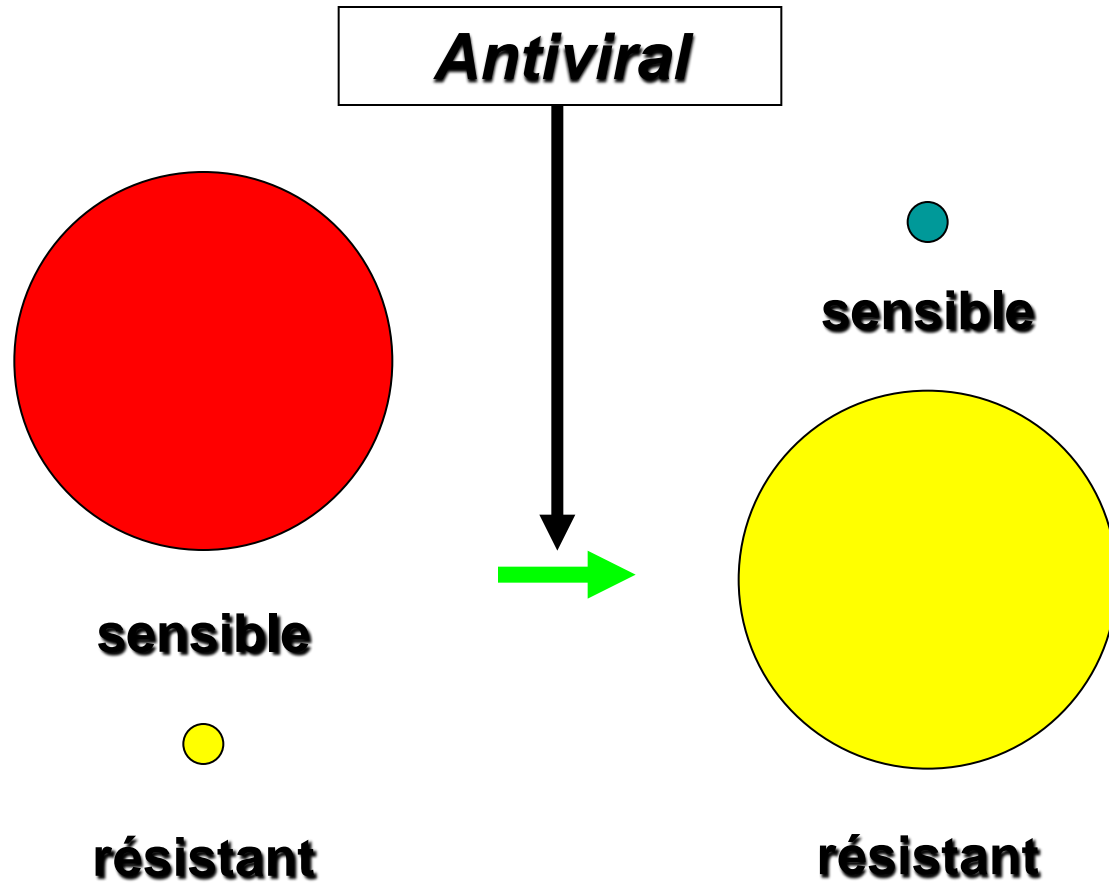


résistant

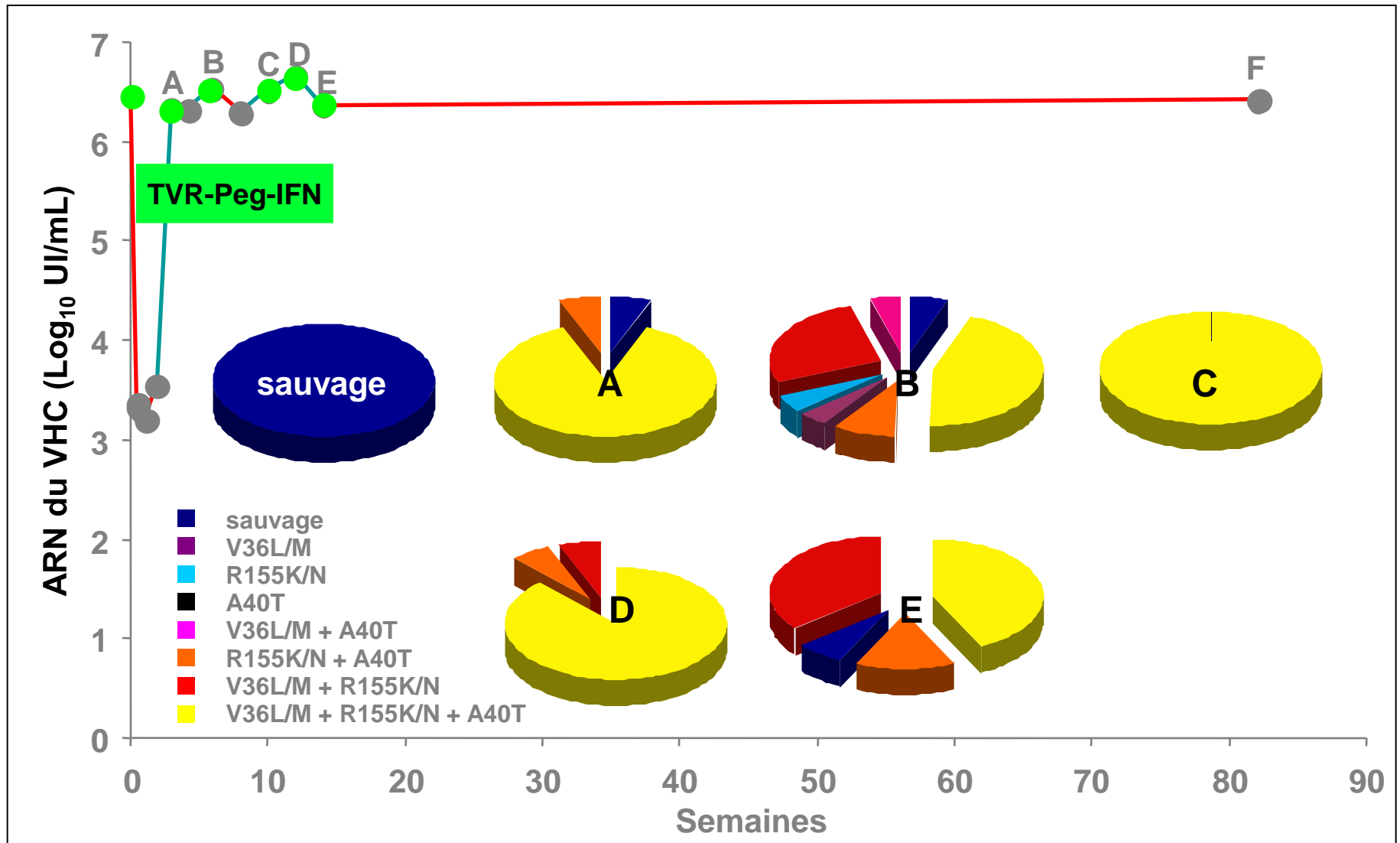
Mécanisme de la Résistance



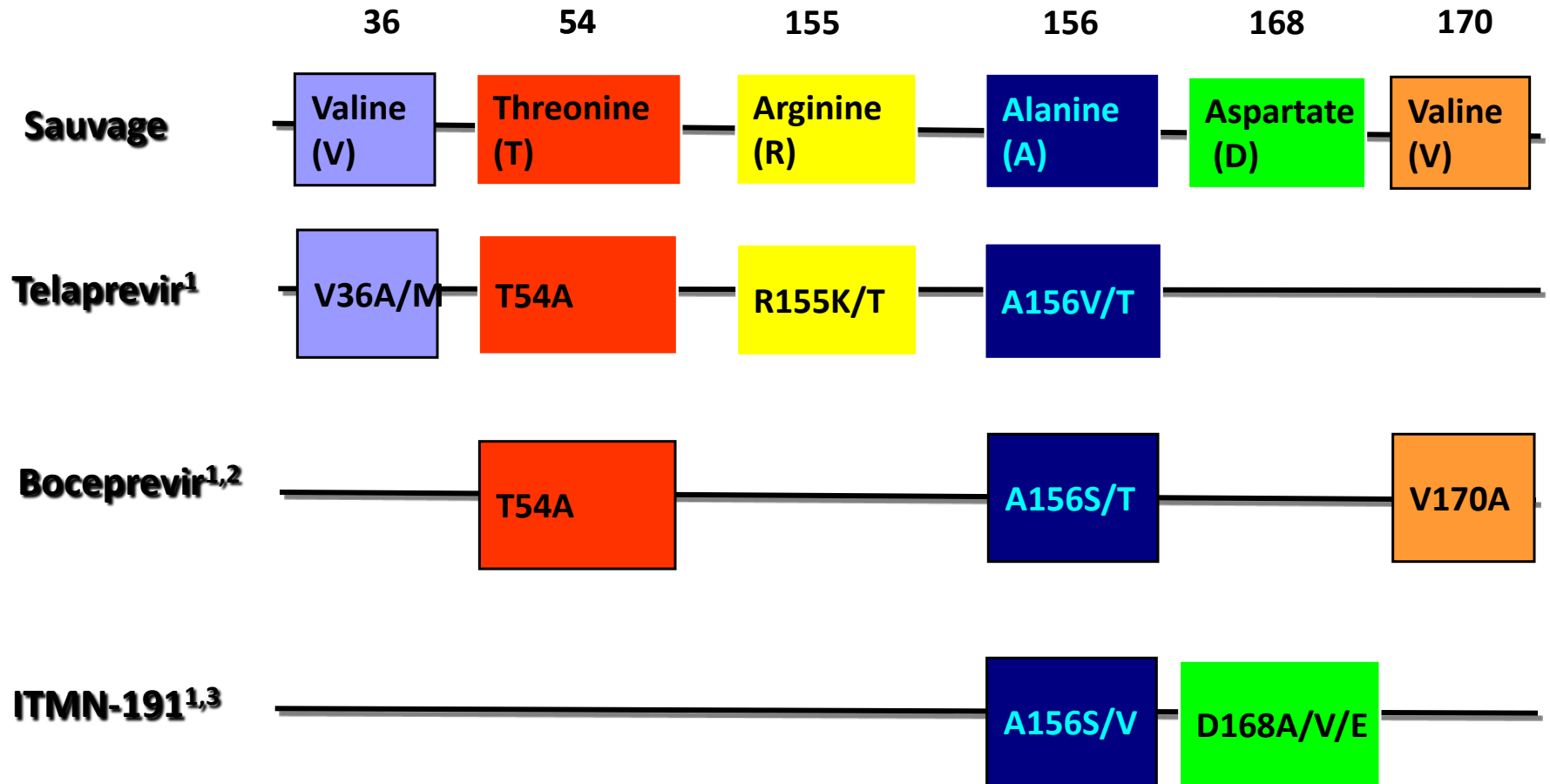
Mécanisme de la Résistance



Resistance au Telaprevir *in vivo*



Résistance in Vitro aux anti-protéases



Prévention de la Résistance

- Maximiser la réduction de la réplication
 - Utiliser des antiviraux puissants
- Accroître la “barrière pharmacologique”
 - Atteindre des taux résiduels élevés
 - Obtenir une distribution tissulaire évitant les sites sanctuaires
 - Optimiser l’adhésion des malades
- Accroître la “barrière génétique” à l’échappement
 - Combinaisons thérapeutiques

TOLERANCE

Effets secondaires

Telaprevir

Rash (37%)

Sévère 7%

Anémie

Arrêts effets secondaires

13 – 20%

Boceprevir

Anémie x 2 (50%)

Dysgeusie

Vomissement

Arrêts effets secondaires

9 -19%

Rash sous telaprevir



Rash sous telaprevir



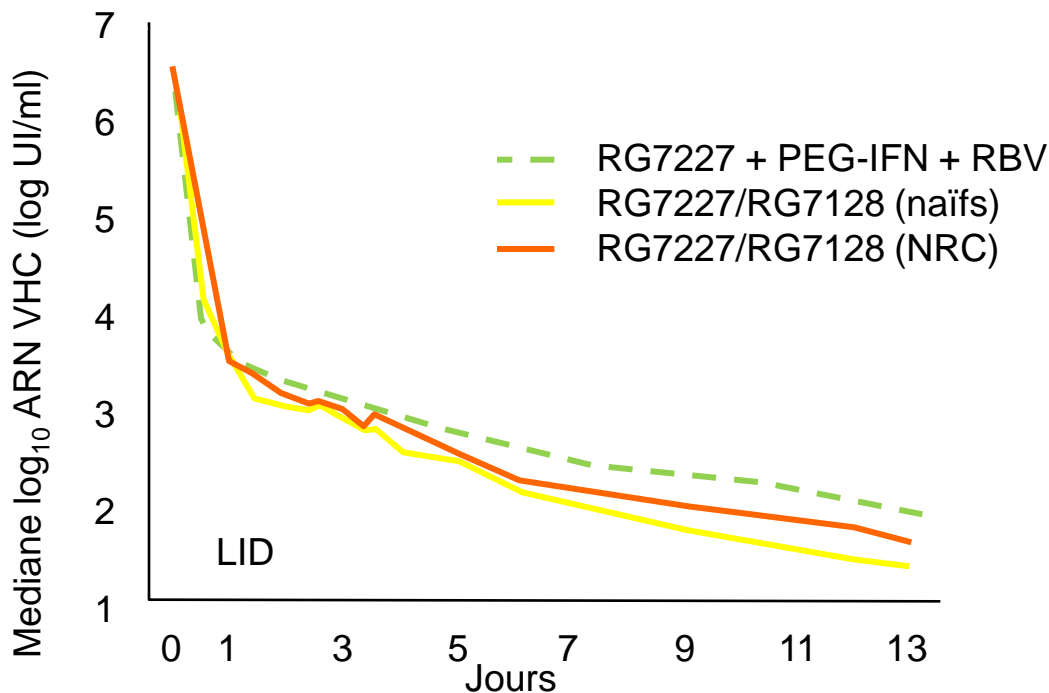
Effets secondaires

- Nécessité d'une surveillance hématologique hebdomadaire au début du traitement
- Nécessité d'une surveillance clinique rapprochée au début de traitement (toutes les semaines ? Toutes les 2 semaines ?)

Après demain...

Association antiprotéase et inhibiteur de l'ARN polymérase dans le VHC

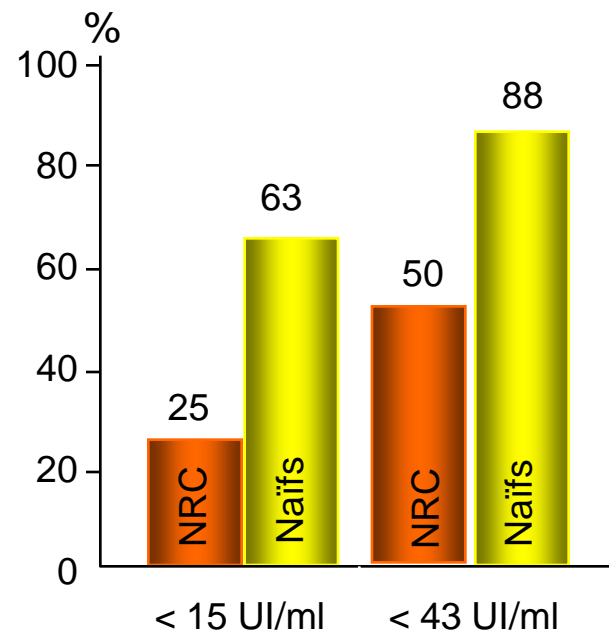
Diminution médiane de la charge virale



RG7128 1000 mg x 2/j + RG7227 900 mg x 2/j

LID : limite inférieure de détection < 15 UI/ml

Réponse virologique à J 14



Non répondeurs complets NRC = réduction ARN VHC < 1 log₁₀ UI/ml à S4 ou < 2 log₁₀ UI/ml à S12

Conclusions

- Boceprevir et Telaprevir permettent un gain de RVS d'au moins 20 % chez le génotype 1 naïf
- Bénéfice également chez les rechuteurs et les non répondeurs
- ATU probable fin 2010, début 2011
- AMM probable fin 2011 début 2012

Points qui exigeront notre vigilance

- Gestion des effets secondaires: suivi précoce attentif
- Interactions médicamenteuses: méthadone, buprenorphine ?...
- Observance: prise toutes les 8 heures
- Risque de résistance:
 - Charge virale précoce: S4, S2 ?
 - Nouvelles règles d'arrêt de traitement: si ARN + à S4 suivi attentif et arrêt rapide si absence de RV