

Etude EXTEND : Analyse intermédiaire du suivi long terme des patients avec une hépatite C chronique traités avec télaprévir en association avec peg-interféron alfa-2a et ribavirine.

F. Zoulim (1), F. Bailly (1), J-P. Bronowicki (2), V. De Ledinghen (3), S. Pol (4), G. Picchio (5), C. Graham (6)

(1) Hôtel Dieu, Lyon,(2) CHU, Nancy,(3) CHU, Bordeaux,(4) Hôpital Cochin, Paris,(5) Tibotec, Inc., Titusville, NJ, USA,(6) Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Cambridge, MA, USA.

Contexte

- **EXTEND** a recruté des patients des études de phase 2/3 télaprévir (TVR)
 - **PROVE1, PROVE2, PROVE3** et **l'étude 107**
 - **ADVANCE** (N=1088) a montré des taux de RVS significativement plus élevés chez les patients naïfs traités avec TVR¹:
 - 75% et 69% dans les bras T12PR et T8PR vs 44% in PR48 (contrôle)
 - **ILLUMINATE** (N=540) a montré la non-infériorité d'un traitement TVR de 24 semaines comparé à un traitement de 48 semaines chez les patients avec l'ARN VHC indétectable aux semaines 4 et 12 :
 - 92% vs 88% SVR
 - **REALIZE** (N=662) a montré des taux de RVS significativement plus élevés avec un traitement TVR chez les patients en échec²:
 - 31% vs 5% dans le bras contrôle (réponse nulle au précédent traitement)
 - 57% vs 15% dans le bras contrôle (réponse partielle au précédent traitement)
 - 86% vs 24% dans le bras contrôle (rechute au traitement précédent)
 - 78% vs 21% dans le bras contrôle (rechute et réponse partielle au précédent traitement regroupées)*

¹Jacobson et al 2010, Hepatology 52(Suppl 4)427A; ²Sherman et al 2010, Hepatology 52 (Suppl 4)401A-402A; ³Communiqué de presse 7 Septembte 2010;.

*Analyse supplémentaire

EXTEND: Introduction et objectifs de l'étude

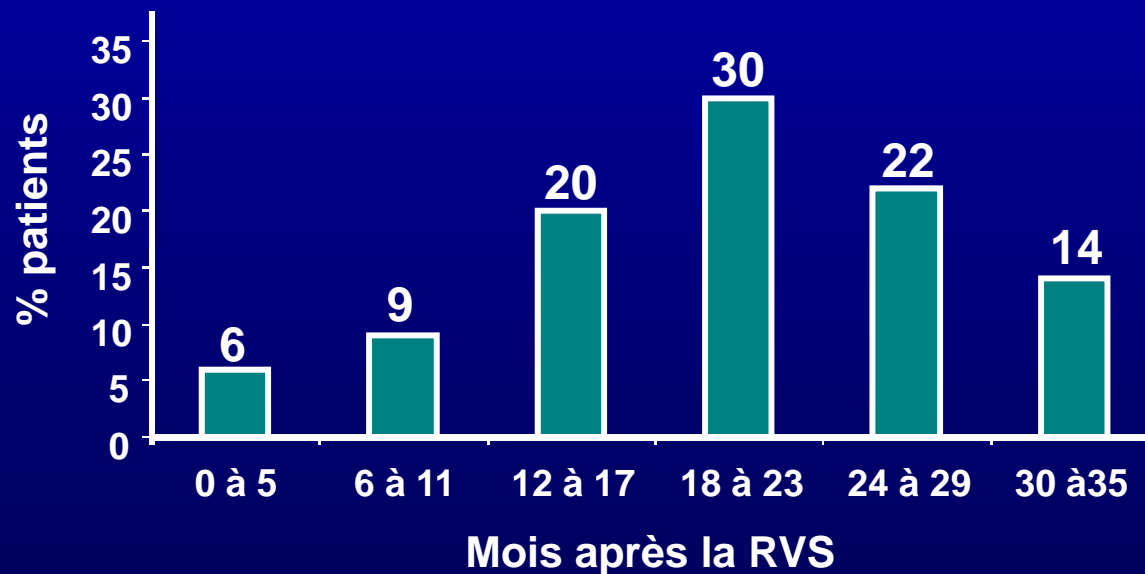
- Parmi les patients n'ayant pas présenté de RVS avec un traitement par TVR, des variants conférant une diminution de la sensibilité au TVR ont été observés avec des substitutions aux positions 36, 54, 155 et 156 de la NS3 protéase du VHC.
- Etude internationale de suivi virologique de 3 ans chez les patients ayant reçu un traitement par télaprevir dans les études cliniques de phase 2 et 3 évaluant:
 - Chez les patients avec RVS: la durabilité de la réponse virologique (recrutement prévu ~ 150)
 - Chez les patients sans RVS: l'évolution des variants du VHC au cours du temps (recrutement prévu ~ 250)

EXTEND: Déroulement de l'étude et recrutement

- Les patients ont été évalués à l'inclusion puis à 6 mois, 1, 2 et 3 ans
- Les critères d'évaluation ont notamment porté sur la décompensation hépatique, le CHC, la transplantation hépatique et les décès ayant une relation avec la maladie hépatique.
- Les résultats de l'analyse intermédiaire des patients des études de phase 2 PROVE1 (N=30), PROVE2 (N=42), PROVE3 (N=99) et de l'étude 107 (N=31) ont porté sur :
 - 123 patients ayant présenté une RVS lors de l'étude précédente
 - 79 patients n'ayant pas présenté de RVS lors de l'étude précédente

La RVS était durable après la thérapie TVR

- **La RVS était durable chez 122/123 patients (99%)**
 - Temps médian de suivi : 22 mois après la RVS (extrêmes 5-35)
 - Un patient précédemment décrit a présenté une rechute tardive lors de l'étude précédente, 48 semaines après l'arrêt prématuré du traitement à 10 semaines¹



La charge virale était déterminée par Roche Taqman® v2 (Limite inférieure de quantification: 25 UI/mL)

¹Hézode C, et al. NEJM 2009;360:1839.

Population de patients sans RVS

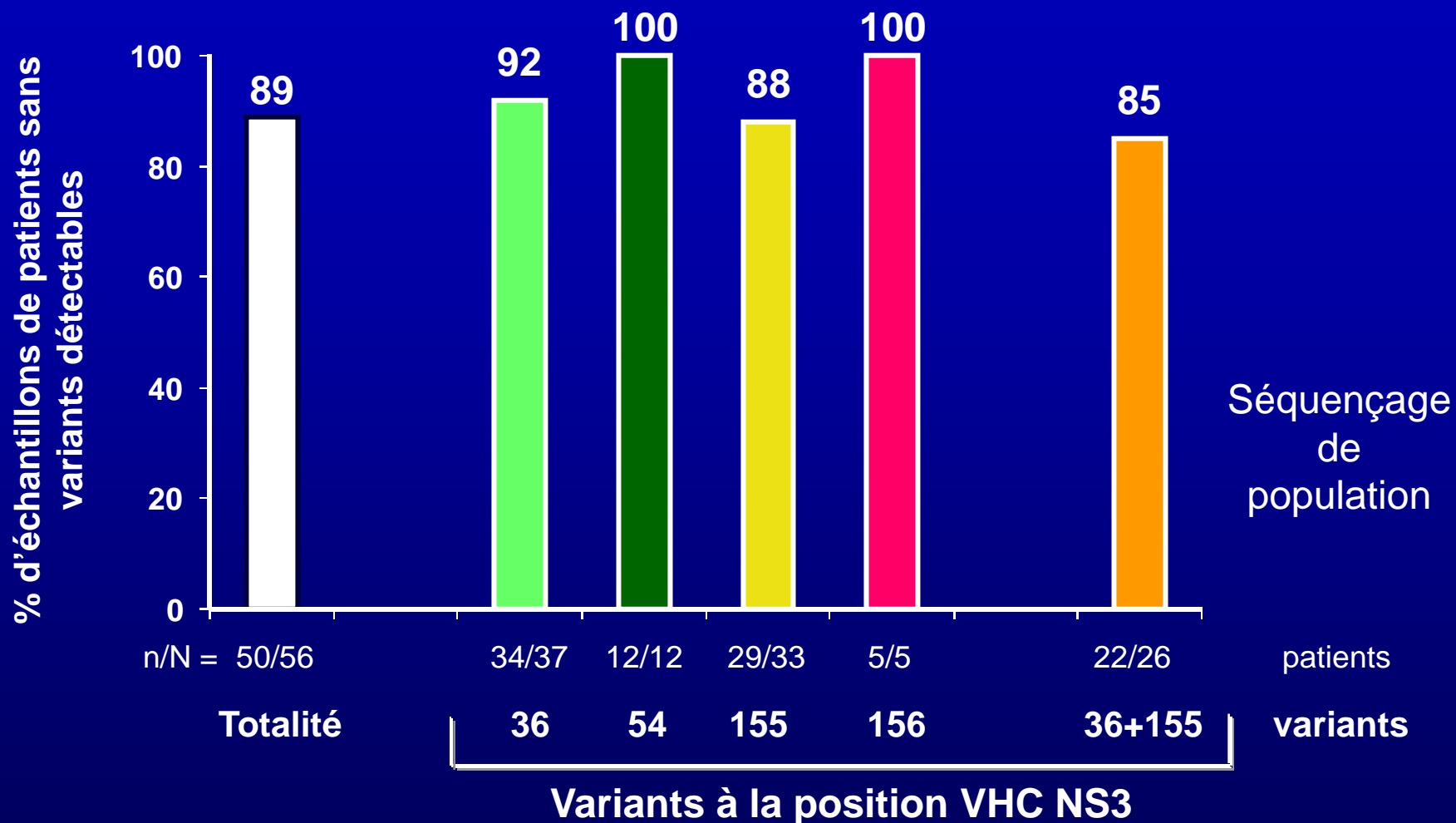
Patients sans RVS	n=79
- Patients avec données EXTEND non disponible par recoupement de données	n= 2
- Patients avec ARN VHC indétectable dans EXTEND*	n= 4
- Patients sans variants résistants dans l'étude précédente	n= 9
- Patients avec un profil de résistance inconnu	n= 8
<hr/> Pts dans cette analyse intermédiaire	n=56

*2 patients ont été retraités avec PR avant le recrutement dans EXTEND et ont obtenu une RVS, 1 a été perdu de vue dans l'étude précédente et 1 était concerné par une règle d'arrêt dans l'étude précédente (ARN VHC de 25 UI/mL mais détectable)

Méthodes de séquençage

- **Le séquençage de population permet de détecter des variants représentant ~25-30% de la population virale**
- **Le séquençage clonal est plus sensible :
détection des variants minoritaires ~5%
de la population virale**

89% des patients ne présentaient plus de variants résistants détectables



- Temps de suivi médian de 25 mois à partir de la fin de l'étude précédente (extrêmes 7-36)
Les catégories de variants ne sont pas mutuellement exclusives

Retour des populations virales à l'état pré-thérapeutique

- L'analyse clonale de séquence a été utilisée pour évaluer la population virale identifiée comme sauvage chez 20 patients représentatifs sur 50 par séquençage de population .
- En moyenne, par patient, 78 ± 35 clones ont été séquencés à l'inclusion et 88 ± 52 clones ont été séquencés pendant le suivi.
- Chaque patient a été testé pour évaluer le retour à l'état pré-traitement au niveau des positions NS3 36, 54, 155 et 156

Fréquence totale des variants résistants	
Séquences des clones de variant à l'inclusion	Séquences des clones de variant pendant EXTEND
1% (14/1567)	1% (16/1769)

- Les populations virales de chaque patient sont revenues à leur état pré-thérapeutique

Événements cliniques en relation avec la maladie hépatique

- **RVS (n=123)**
 - **Pas d'événements cliniques**
- **Non-RVS (n=79)**
 - **Événements indésirables hépatiques sévères chez 2 patients**
 - **Patient 1: non-répondeur de PROVE3, avec cirrhose, ayant développé un CHC et une décompensation hépatique (ascite) -> transplantation hépatique**
 - **Patient 2: non-répondeur de PROVE3, avec fibrose F3, ayant développé une encéphalopathie**

EXTEND: Conclusions de l'analyse intermédiaire

- **99% des patients ayant atteint la RVS avec un traitement par télaprévir dans les études de phase 2 avaient une réponse durable**
 - Temps médian de suivi de 22 mois après RVS
- **Chez les patients n'ayant pas présenté de RVS pendant le traitement par télaprévir, les variants résistants étaient remplacés par le virus sauvage:**
 - 89% des sujets n'avaient plus de variants résistants détectables (temps médian de suivi : 25 mois à partir de la fin de l'étude précédente)
 - Le séquençage clonal réalisé dans les échantillons représentatifs indiquait que les populations VHC revenaient à leur état pré-thérapeutique

Remerciements

- Nous remercions tous les patients, les coordinateurs de l'étude et les CRO qui ont participé à l'étude EXTEND
- L'écriture médicale et le support éditorial ont été fourni par Valérie Philippon, PhD, employée de Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Nous remercions les investigateurs de l'étude EXTEND

Autriche

- P. Ferenci

Canada

- J. Heathcote
- M. Sherman
- E. Yoshida

Allemagne

- T. Berg
- H. Diepolder
- T. Goeser
- S. Lueth
- M. Manns
- S. Zeuzem

France

- M. Bourlière
- J.-P. Broniwicki
- V. de Ledinghen
- C. Hézode
- P. Marcellin
- S. Pol
- L. Serfaty

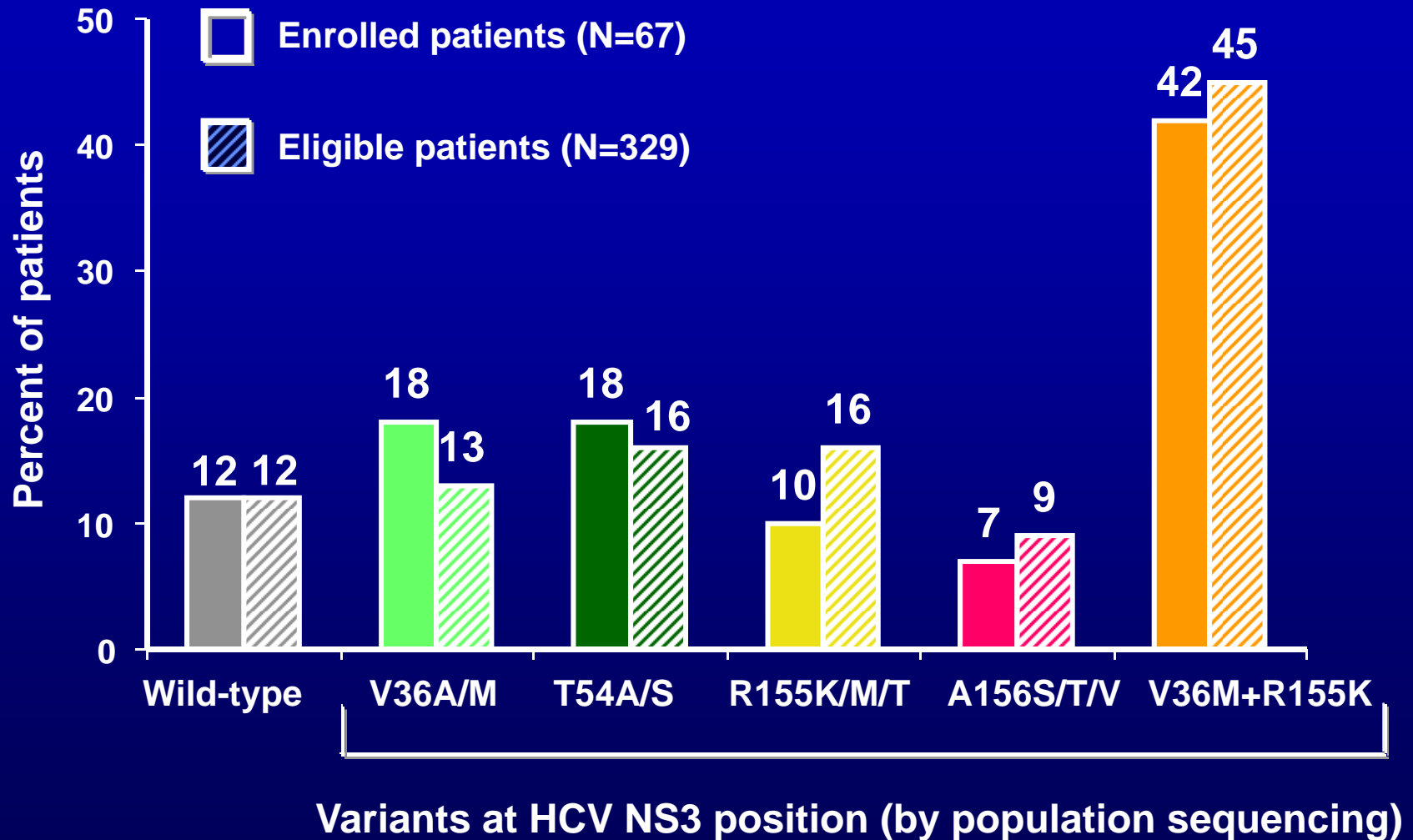
Etats-Unis

- N. Afdhal
- S. Arora
- D. Bernstein
- A Di Bisceglie
- N. Bzowej
- J. Cochran
- D. Dieterich
- K. Etzkorn
- G. Everson
- M. Fried
- N. Gitlin
- S. Gordon
- T. Hassanein

- I. Jacobson
- M. Kugelmas
- E. Lawitz
- D. Nelson
- K. Patel
- F. Poordad
- M. Rodriguez-Torres
- V. Rustgi
- E. Schiff
- K. Sherman
- M. Sulkowski
- J. Vierling
- Z. Younossi

BACK-UP

Resistance Profiles of Enrolled Patients was Representative of Eligible Patients



Time to Loss of Detectability of Resistant Variants

- Median follow-up time from end of prior study of 25 months (range 7-36)
- Due to the time gap between the end of the previous study and entry into EXTEND, time to loss of resistant variants is unknown
- Information on time to loss of resistant variants may become available from Phase 3 study patients who are enrolling into EXTEND

85% of Genotype 1a Patients with V36M+R155K No Longer Have Detectable Resistance at Either Position

