

Bocéprévir associé à Peginterféron/Ribavirine dans le traitement de patients co-infectés par le VHC et le VIH : résultats intermédiaires de fin de traitement (Semaine 48)

**J Mallolas¹, S Pol², A Rivero³, H Fainboim⁴, C Cooper⁵,
J Slim⁶, S Thompson⁷, J Wahl⁷,
W Greaves⁷, M Sulkowski⁸**

¹Hôpital universitaire de Barcelone, Barcelone, Espagne ; ²Université Paris Descartes, APHP, Hôpital Cochin, Paris, France ; ³Hôpital universitaire Reina Sofia, Cordoue, Espagne ; ⁴Hôpital Muñiz, Buenos Aires, Argentine ; ⁵Université d'Ottawa, Ottawa, ON, Canada ; ⁶Centre médical de Saint Michael, Newark, NJ, États-Unis ; ⁷Merck Sharp & Dohme, Whitehouse Station, NJ, États-Unis ; ⁸Faculté de médecine de l'Université John Hopkins, Baltimore, MD, États-Unis.

Contexte

- Environ un tiers des personnes infectées par le VIH sont co-infectées par le VHC
 - Les patients co-infectés par le VHC et le VIH présentent une morbidité et une mortalité accrues du fait de leur hépatopathie
- Le bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC qui se lie au site actif de la protéase
 - Le bocéprévir associé au PegIFN/RBV a une meilleure efficacité que PegIFN/RBV (PR) seul chez des patients non-infectés par le VIH atteints d'une infection chronique au VHC de génotype 1 naïfs ou en échec d'un précédent traitement PR

Objectifs de l'étude

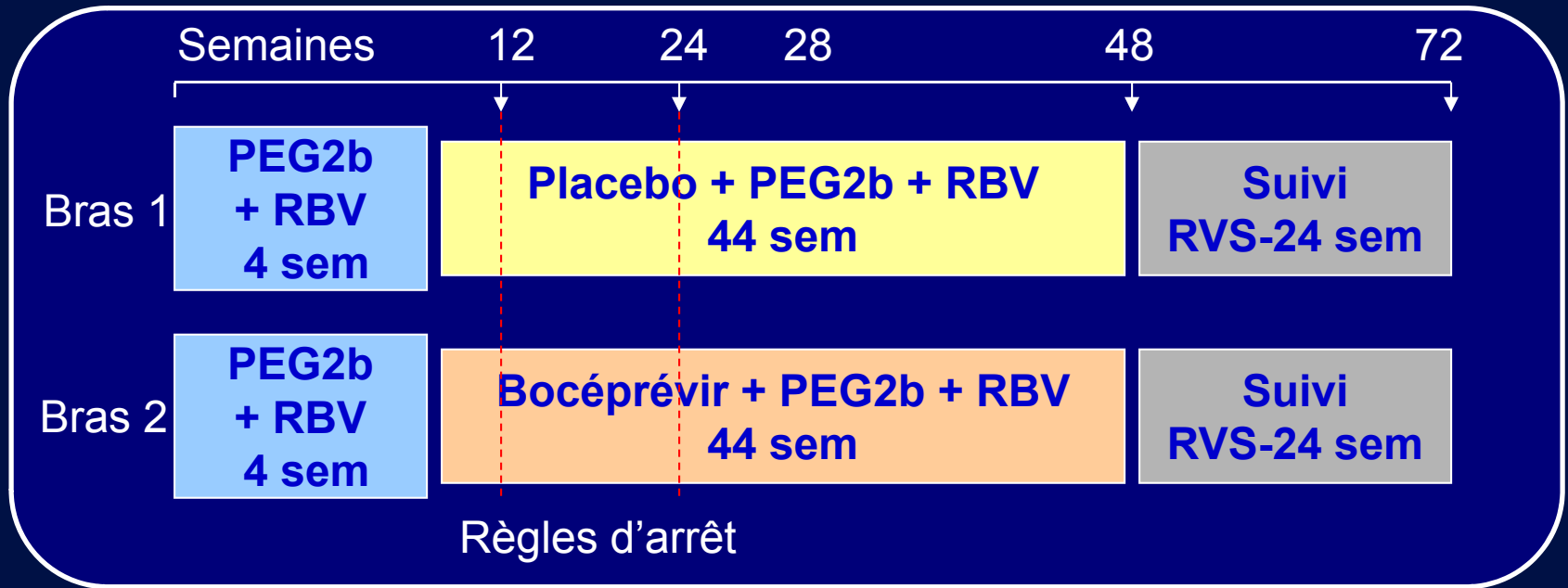
- **Objectif principal :**

- comparer l'efficacité du bocéprévir associé au PEG2b/RBV (B/PR) par rapport au PEG2b/RBV (PR) chez des patients atteints d'une infection chronique par le génotype 1 du VHC et co-infectés par le VIH n'ayant pas été précédemment traités

- **Objectifs secondaires :**

- évaluer la tolérance de B/PR
- définir des facteurs prédictifs de RVS (facteurs épidémiologiques, caractéristiques de la maladie et réponse sous traitement)
- évaluer la PK du bocéprévir à l'état stable à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique basée sur la population

Schéma de l'étude



- Étude à deux bras, en double aveugle pour BOC, en ouvert pour PEG2b/RBV
 - Randomisation selon un rapport de 2:1 (expérimental : contrôle)
 - Dose de bocéprévir de 800 mg 3 x/jour
- Période préliminaire de 4 semaines avec PEG2b/RBV pour tous les patients
 - PEG-2b 1,5 µg/kg 1 x/sem ; RBV 600 à 1 400 mg/jour en deux prises quotidiennes
- Les patients du bras de contrôle présentant un ARN du VHC \geq LIQ à S24 se sont vu proposer PEG2b/RBV+BOC dans le cadre d'un bras de thérapie croisée

Méthodes de l'étude

- Principaux critères d'inclusion
 - Patients âgés de 18 à 65 ans
 - VHC chronique de génotype 1
 - Pas de traitement antérieur pour le VHC
 - Biopsie du foie dans les deux ans, sauf en cas d'antécédent de cirrhose
 - CD4 \geq 200 cellules/mm³, ARN du VIH < 50 copies/ml (sous traitement antirétroviral)
- Principaux critères d'exclusion
 - Cirrhose décompensée ou co-infection par le VHB
 - Utilisation de zidovudine (AZT), didanosine (ddl), stavudine (d4T), éfavirenz, étravirine ou névirapine
 - Analyses biologiques
 - Hémoglobine < 11 g/dl pour les femmes et < 12 g/dl pour les hommes
 - Neutrophiles < 1 500/mm³ (< 1 200/mm³ pour les patients noirs)
 - Plaquettes < 100 000/mm³

Méthodes de l'étude (suite)

- Analyse intermédiaire basée sur les patients ayant reçu ≥ 1 dose de médicament à l'étude (PR, n = 34 ; B/PR, n = 64)
 - L'évaluation de la RVS-12 exclut 3 patients qui sont à SS4 et n'ont pas encore atteint SS12
 - Le critère d'évaluation de l'efficacité principal (RVS-24) n'est pas évalué
- Évaluations
 - ARN du VIH et CD4 : S4, 12, 24, FDT, SS4, SS12
 - ARN du VHC : S4, 8, 12, 16, 24 et FDT, SS4, SS12
 - % de VHC indétectable à ST4, 8, 12, 16, 24, FDT, SS12
- Règles d'arrêt
 - S12 : ARN du VHC détectable et diminution de la charge virale $< 2 \log_{10}$
 - Roche COBAS® TaqMan® v 2.0, LDD = 9,3 UI/ml
 - S24 : ARN du VHC \geq LIQ
 - Roche COBAS® TaqMan® v 2.0, LIQ = 25 UI/ml

Caractéristiques démographiques et de référence

	PR (N = 34)	B/PR (N = 64)
Âge (années), moyenne (ET)	45 (9,8)	43 (8,3)
Hommes, n (%)	22 (65)	46 (72)
Origine Ethnique, n (%)		
Caucasienne	28 (82)	52 (81)
Autre	6 (18)	12 (19)
Indice de masse corporelle, moyenne (ET)	26 (4)	25 (4)
Cirrhose, n (%)	1 (3)	4 (6)
Sous-type de génotype du VHC, n (%)*		
1a	22 (65)	42 (66)
1b	10 (29)	15 (23)
Taux d'ARN du VHC > 800 000 UI/ml, n (%)	30 (88)	56 (88)
Taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml, n (%)	33 (97)	62 (97)
Numération de CD4 (cellules/mm ³), médiane (plage)	586 (187-1258)	577 (230-1539)

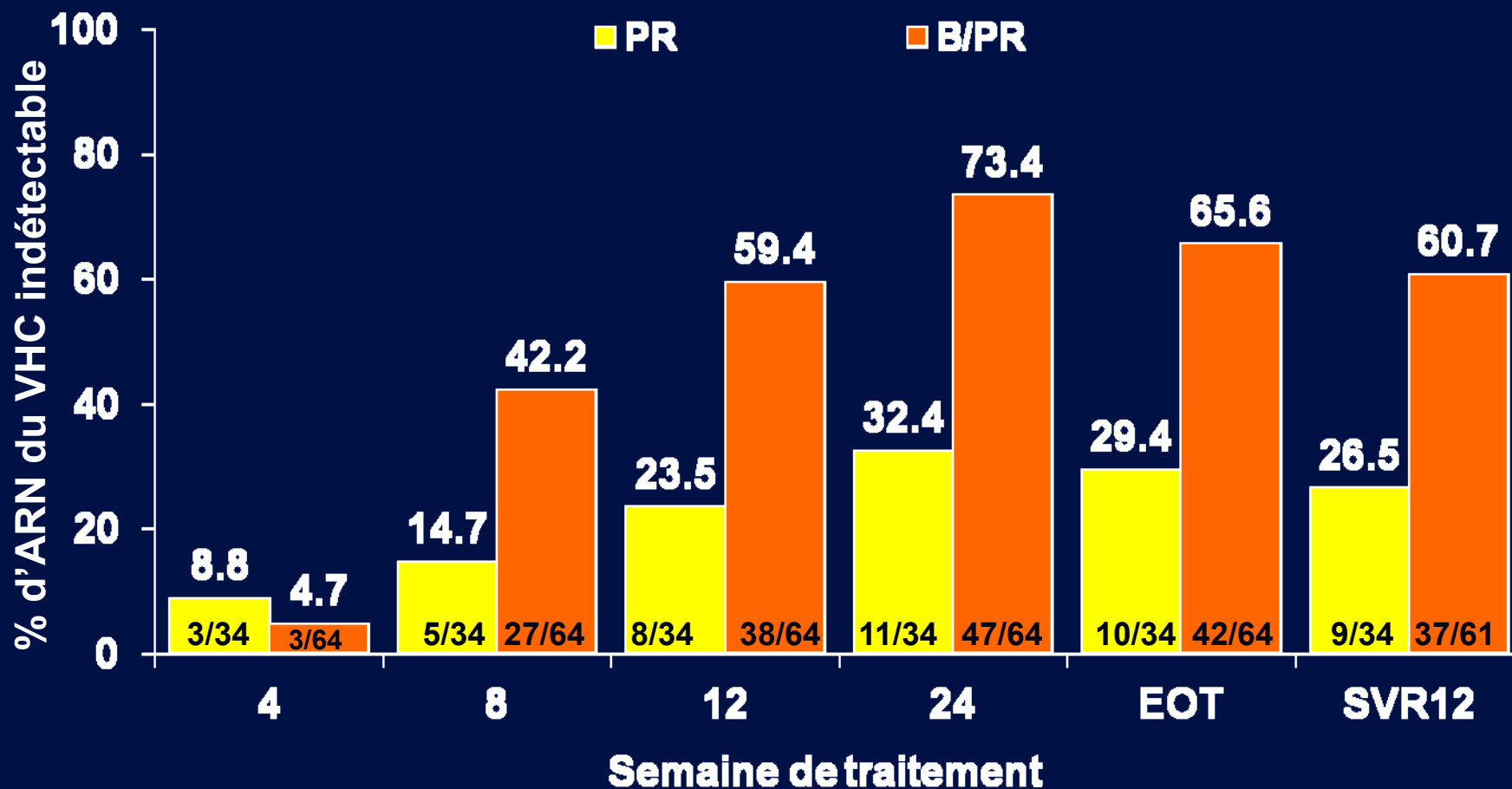
* Sous-typage non rapporté pour 9 patients avec un génotype 1.

Répartition des patients

	PR (N = 34)	B/PR (N = 64)
Traités	34 (100)	64 (100)
Interruption pendant la phase de traitement	18 (53)	24 (38)
Événement indésirable	3 (9)	13 (20)
Échec thérapeutique	14 (41)	6 (9)
Perdu de vue	0	1 (2)
N'a pas souhaité continuer	1 (3)	3 (5)
Non-respect du protocole	0	1 (2)
Phase de traitement terminée	12 (35)	40 (63)
En cours	0	0
Est entré dans la thérapie croisée	4 (12)	-

Toutes les données sont exprimées en nombre (%) de patients

Réponse virologique au cours du temps†



† Trois patients indétectables à SS4 n'ont pas encore atteint SS12 et n'ont pas été inclus dans l'analyse de RVS12.

RVS-12 en fonction du schéma thérapeutique antirétroviral à J 1

	PR (N = 34)	B/PR (N = 61)
Atazanavir/r	8/13 (62 %)	12/18 [†] (67 %)
Lopinavir/r	0/10 (0 %)	10/15 ^{††} (67 %)
Darunavir/r	0/5 (0 %)	8/12 (67 %)
Autres IP/r*	0/3 (0 %)	4/7 (57 %)
Raltégravir**	1/3 (33 %)	3/7 (43 %)
Autres ^{††}	0	0/2 (0 %)

† Exclut 2 patients n'ayant pas encore atteint SS12, mais indétectables à SS4 ; et †† 1 patient n'ayant pas encore atteint SS12, mais indétectable à SS4.

* Inclut saquinavir, fosamprénavir et tipranavir

** Raltégravir sans IP/r du VIH concurrent

†† Les autres ARV étaient le maraviroc ou l'éfavirenz plus emtricitabine+ténofovir

Echappements du VIH dans le bras B/PR

- 7 patients ont présenté des augmentations > 50 copies d'ARN du VIH lors de 2 visites consécutives : 3 patients sur 64 randomisés au B/PR, et 4 patients sur 34 randomisés au PR

Schéma thérapeutique	Taux d'ARN du VIH (copies/ml)						
	VR	ST4	ST12	ST24	ST36	FDT	SS4
ATV/r	< 50	< 50	---	659	---	53	2 990
†LPV/r	< 50	< 50	< 50	55	59	67	68
ATV/r	< 50	< 50	< 50	< 50	243	---	7 870

ATV/r, atazanavir/ritonavir ; LPV/r, lopinavir/ritonavir

† Le seul sujet à avoir changé de traitement antirétroviral. Passage de LPV/r à ATV/r à ST42 ; passage d'ATV/r à DRV/r à SS24.

Résumé de la tolérance

	PR (N = 34)	B/PR (N = 64)
Tous les EI	34 (100)	63 (98)
EI graves	7 (21)	11 (17)
Décès	0	0
EI liés au traitement ou survenus pendant le traitement	34 (100)	61 (95)
Interruptions de participation à l'étude dues à un EI	3 (9)	13 (20)
Toute modification de médicament due à un EI	8 (24)	18 (28)

Toutes les données sont exprimées en nombre (%) de patients

Événements indésirables les plus fréquents avec une différence de $\geq 10\%$ entre les bras

	PR (N = 34)	B/PR (N = 64)
Anémie	26 %	41 %
Fièvre	21 %	36 %
Asthénie	24 %	34 %
Manque d'appétit	18 %	34 %
Diarrhée	18 %	28 %
Dysgueusie	15 %	28 %
Vomissements	15 %	28 %
Symptômes grippaux	38 %	25 %
Neutropénie	6 %	19 %

Événements indésirables hématologiques

	PR (N = 34)	B/PR (n = 64)
Anémie		
EIG	6 %	3 %
EI entraînant une interruption	3 %	2 %
OMS, Grade 1 à 4 (< 11 g/dl)	53 %	63 %
Grade 3 à 4 (< 8 g/dl)	3 %	5 %
Utilisation d'érythropoïétine	21 %	38 %
Transfusions	6 %	6 %
Neutropénie		
OMS, Grade 1 à 4 ($\leq 1,5 \times 10^9/l$)	74 %	86 %
Grade 3 à 4 (< $0,75 \times 10^9/l$)	12 %	27 %

Résumé de l'analyse intermédiaire

- Les patients co-infectés par le VHC et le VIH naïfs de traitement antiviral C avaient des taux plus élevés de réponse du VHC sous BOC
 - RVS-12 : 61 % des patients sous B/PR avaient un ARN du VHC indétectable contre 27 % des patients sous PR
- Les données de tolérance de B/PR chez les patients co-infectés sont cohérentes avec celles observées chez les patients mono-infectés
- Des poussées du VIH ont été observées chez 3 patients sur 64 dans le bras BOC, et chez 4 patients sur 34 dans le bras de contrôle
- Des études supplémentaires avec des ARV et le bocéprévir sont programmées en collaboration avec ACTG (AIDS Clinical Trials Group)

Remerciements

Nous adressons nos remerciements aux patients qui ont participé à cette étude internationale

France

Stanislas Pol
Christine Katlama
Laurent Cotte

Allemagne

Stefan Mauss
Lutwin Wietner
Christian Hoffman

Espagne

Josep Mallolas
Antonio Rivero Roman
Juan Antonio Pineda Vergara

Argentine

Hugo Fainboim

Brésil

Carlos Eduardo Brandão

États-Unis

Jihad Slim
Kenneth Sherman
Robert Schooley
David Wyles
Mark Sulkowski
Raymond Chung
Jay Kostman
Ben Maliakkal
Richard Sterling
Andrew Talal
Eliot Godofsky

Canada

Curtis Cooper
Stephen Shafran

Belgique

Jean-Christophe Moreno
Éric Florence

Italie

Giampiero Carosi
Adriano Lazzarin

Portugal

Manuela Doroana
Rui Sarmento e Castro

Pologne

Waldemar Halota
Andrzel Horban

Pays-Bas

Andy Hoepelman