

**Etudes Telaprevir de Phase 2
chez les patients infectés par le VHC,
Génotype 1 naïfs ou en échec d'un traitement :
Résultats finaux**

Alain Miara¹, S. Pol², Christophe Hezode³, Patrick Marcellin⁴,
John McHutchison⁴, Maria Beumont⁵, Bob Kauffman⁶

¹Janssen-Cilag France ; ²Hôpital Cochin, Paris, France, ³Hopital Henri Mondor, Créteil, France ; ⁴Hôpital Beaujon, Clichy, France ; ⁴Duke University Medical Center, Durham, NC, USA ; ⁵Tibotec, Belgium ; ⁶Vertex Pharmaceutical, Boston, MA.

Introduction

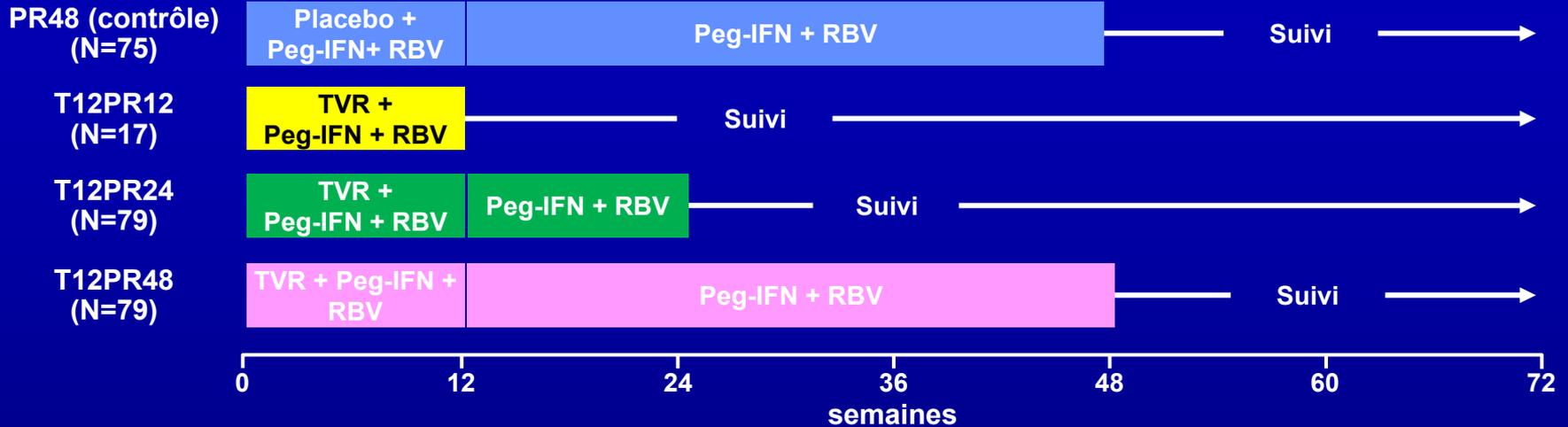
- **Telaprevir (TVR) est un inhibiteur spécifique et puissant de la protéase NS3-4A du VHC ¹**
- **Le développement clinique du TVR a évalué l'efficacité et la tolérance du telaprevir en association au PEG-IFN et à la ribavirine chez des patients ayant une hépatite chronique C liée au VHC génotype 1**
- **Les résultats des études de Phases II sont présentés**

¹Lin K, et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;40:4784–92

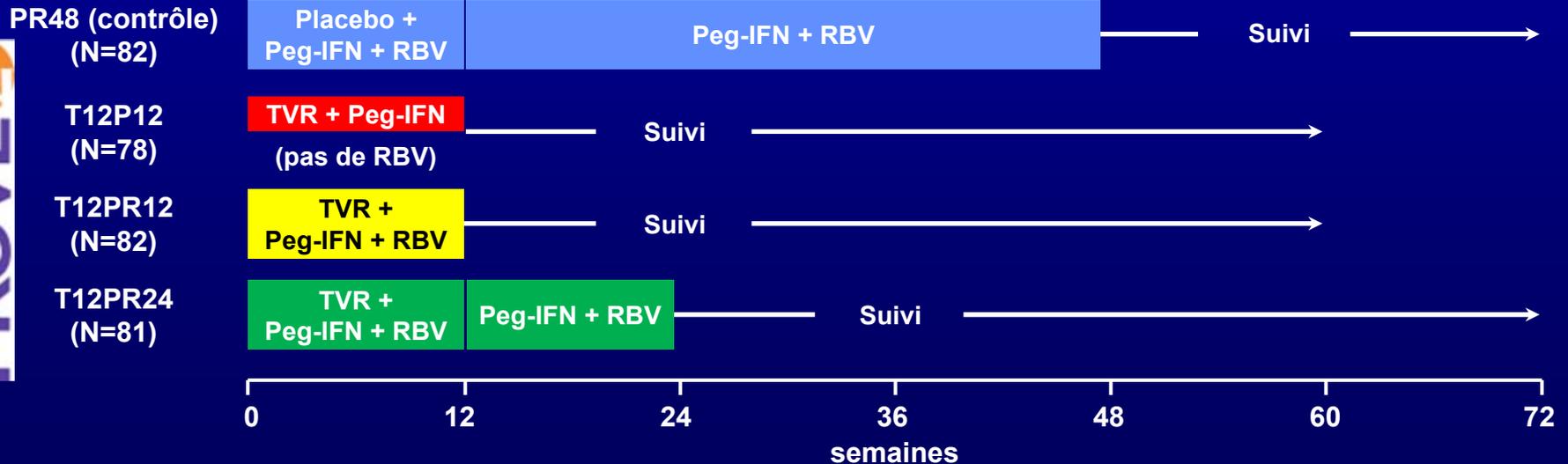
Patients naïfs de traitement

PROVE1 et PROVE2: Schémas des études

PROVE1



PROVE2



Les patients dans les bras T12PR24 et T12PR12 devaient avoir un ARN VHC indétectable à la semaine 4 (Réponse Virologique Rapide, RVR) pour arrêter le traitement à la semaine 24 ou à la semaine 12. Si ils n'avaient pas de RVR, le traitement par Peg-IFN et RBV était prolongé jusqu'à la semaine 48
 McHutchison JG et al, N Engl J Med 2009;360(18):1827-1838
 Hezode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839-50

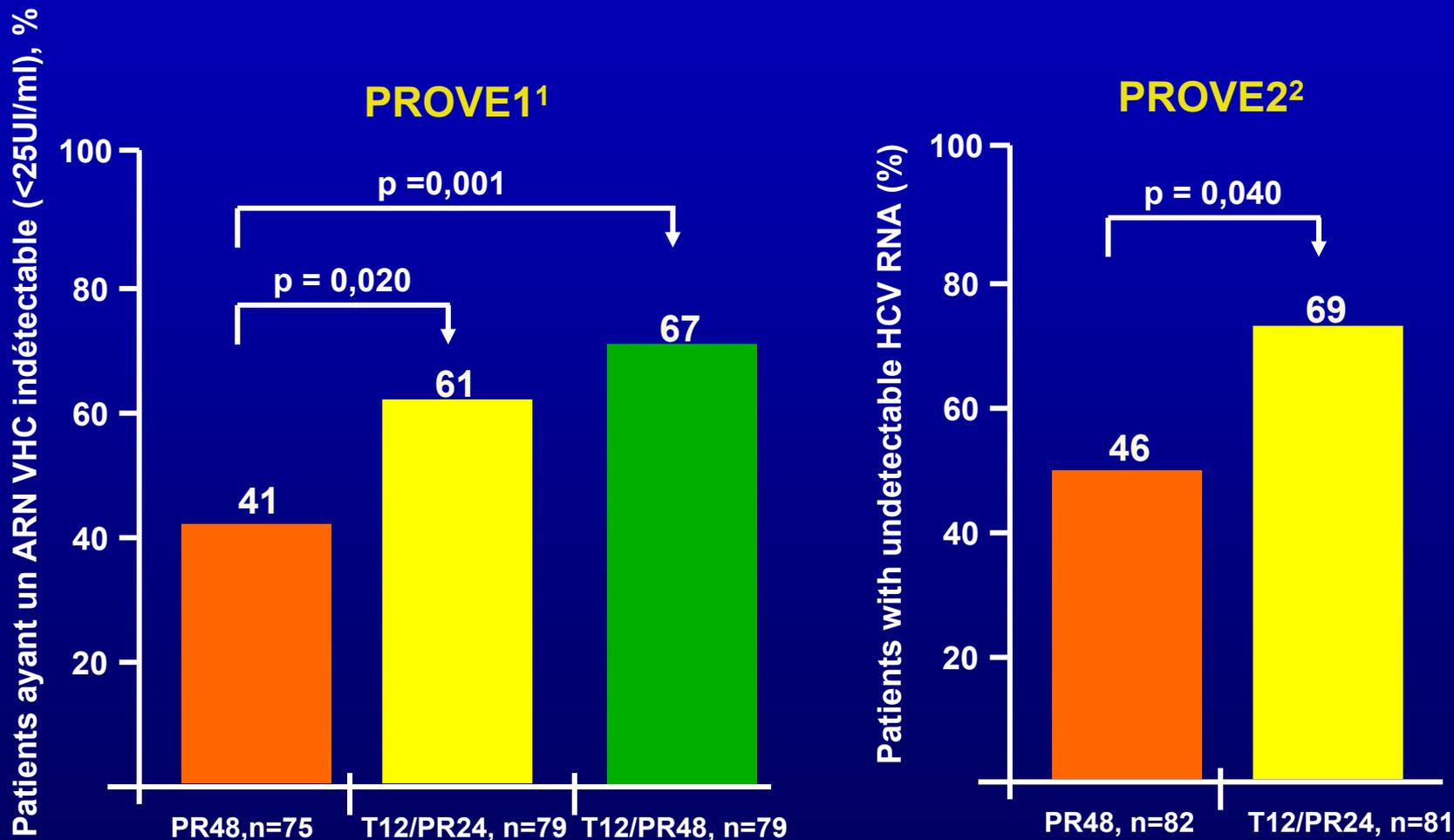
PROVE1: Démographie et caractéristiques à l'inclusion

	T12PR24 (N=79)	T12PR48 (N=79)	T12PR12 (N=17)	PR48 (N=75)
Age, médiane (extrêmes)	49 (21–61)	50 (26–61)	49 (34–63)	49 (24–59)
IMC, médiane (extrêmes)	26,9 (18–41)	25,8 (19–44)	28,6 (20–38)	26,9 (19–38)
Hommes, n (%)	54 (68)	48 (61)	12 (71)	43 (57)
Groupe ethnique, n (%)				
Caucasiens	60 (76)	60 (76)	13 (76)	59 (79)
VHC Génotype, n (%)				
1a	53 (67)	48 (61)	9 (53)	50 (67)
1b	17 (22)	27 (34)	6 (35)	20 (27)
Indéterminé	9 (11)	4 (5)	2 (12)	5 (7)
ARN VHC log ₁₀ UI/mL, mean ± DS	6,54 ± 0,72	6,47 ± 0,60	6,57 ± 0,43	6,68 ± 0,49
ARN VHC ≥800,000 UI/ImL, n (%)	66 (84)	68 (86)	15 (88)	69 (92)
Fibrose en pont, n (%)	14 (18)	14 (18)	4 (24)	19 (25)
ALT UI/mL, moyenne ± DS	73 ± 54	72 ± 49	80 ± 75	68 ± 38

PROVE2: Démographie et caractéristiques à l'inclusion

	T12PR24 (N=81)	T12PR12 (N=82)	T12P12 (sans RBV) (N=78)	PR48 (contrôle) (N=82)
Age, médiane (extrêmes)	46 (19–65)	44 (22–65)	45 (20–64)	45 (18–64)
IMC, médiane (extrêmes)	24 (17–35)	23 (17–32)	24 (18–41)	24 (17–35)
Hommes, n (%)	54 (67)	49 (60)	43 (55)	46 (56)
Caucasiens, n (%)	75 (93)	76 (93)	77 (99)	76 (93)
ARN VHC log ₁₀ UI/mL, moyenne ± DS	6,5 ± 0,6	6,4 ± 0,6	6,3 ± 0,6	6,4 ± 0,6
ARN VHC ≥ 800,000 UI/mL, n (%)	72 (89)	65 (79)	63 (81)	68 (83)
Fibrose en pont, n (%)	9 (11)	6 (7)	3 (4)	8 (10)
ALT UI/mL	56 (18–277)	50 (15–259)	58 (18–303)	55 (20–315)
VHC Génotype, n (%)				
1a	31 (38)	37 (45)	40 (51)	35 (43)
1b	50 (62)	45 (55)	38 (49)	45 (55)
Indéterminé	0	0	0	2 (2)

Réponse Virologique Soutenue*



P = Peg-IFN alfa-2a 180 µg / s ; R = RBV 1000 ou 1200 mg / j ; T = telaprevir 1250 mg à J1, puis 750 mg q8h

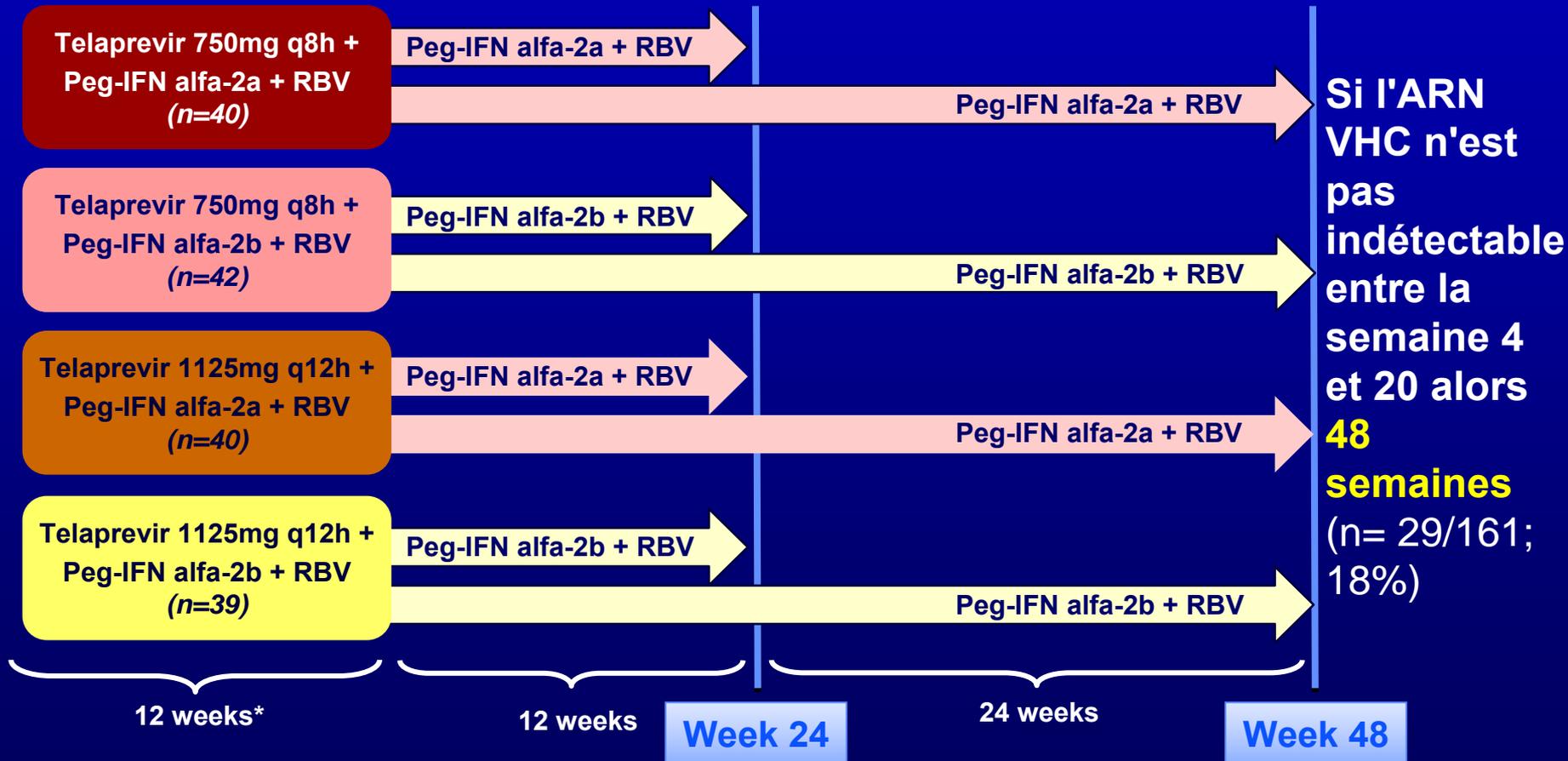
1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827–38

2. Hezode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839–50

* analyse en ITT

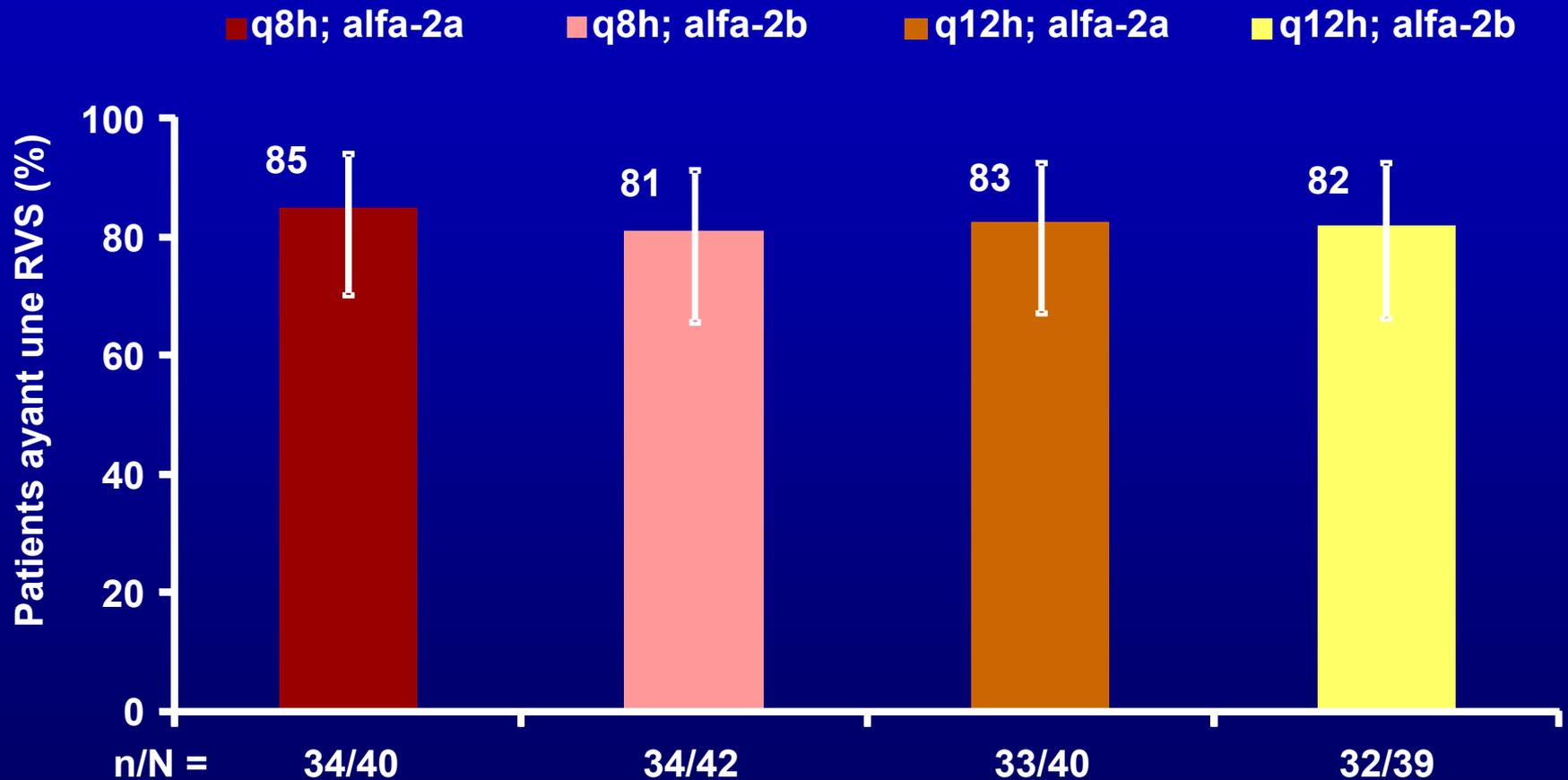
Etude C208: Schéma

Durée de traitement basée sur l'indetectabilité de l'ARN VHC
(< 25 UI/ml) entre la semaine 4 et 20



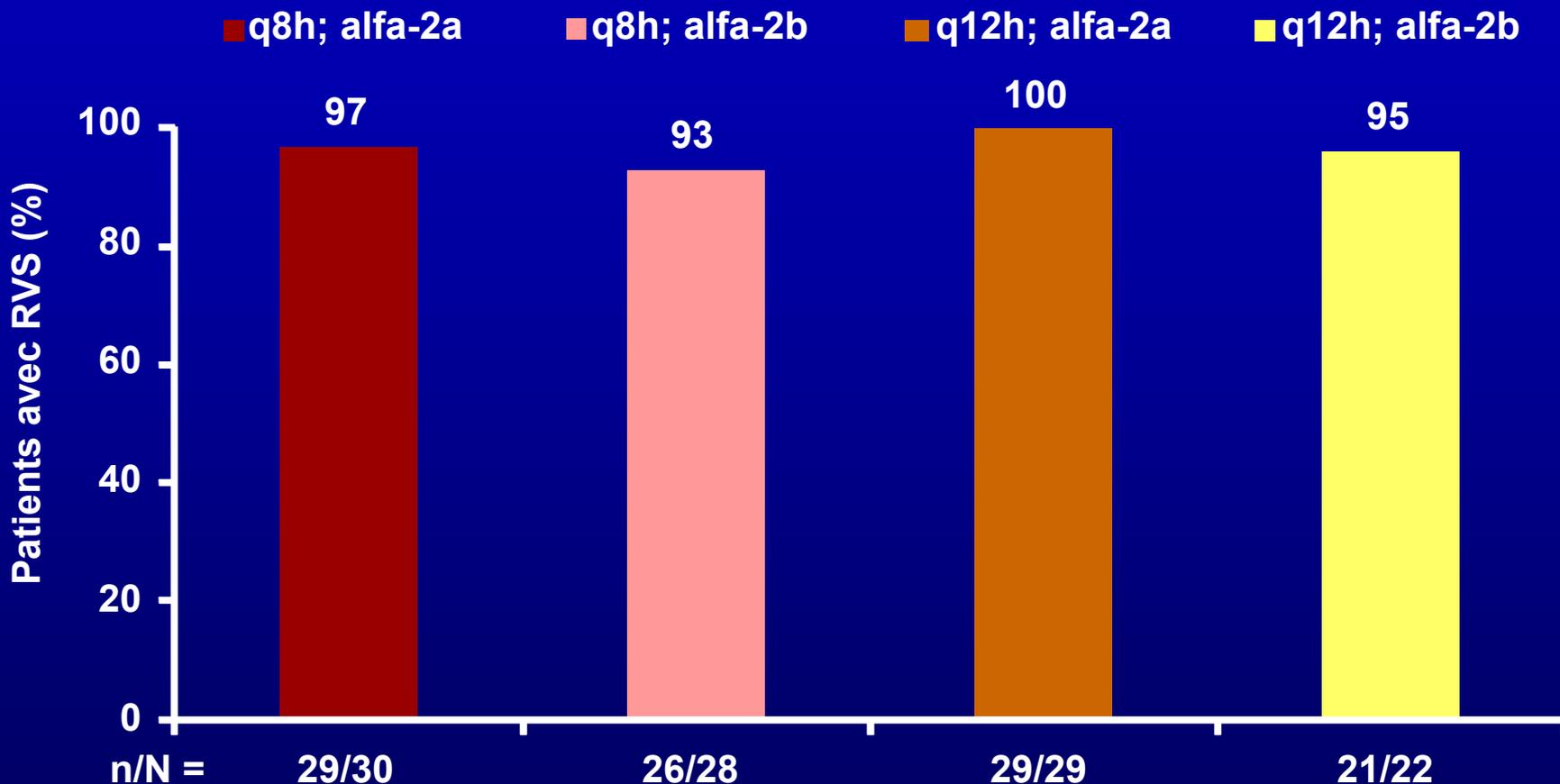
*Telaprevir + Peg-IFN alfa-2a (180µg/wk) + RBV (1000–1200 mg/d)
ou telaprevir + Peg-IFN alfa-2b (1,5µg/kg/wk) + RBV (800–1200mg/d)
Tous les patients ont été suivis 24 semaines après la fin du traitement (RVS)

RVS selon le bras de traitement (Analyse en ITT)



Pas de différence statistique entre les bras de traitement en termes de RVS basé sur un modèle de régression logistique, ajusté sur l'ARN VHC à l'inclusion et le soustype

RVS chez les patients éligibles à une durée totale de traitement de 24 semaines



Au total : 96% des patients atteignent un RVS

PROVE1 et PROVE2 : Rechutes et échappements virologiques associés au Telaprevir

	PROVE1 ¹	PROVE2 ²
Taux de rechûte (bras T12/PR24)	1/41 (2%)	3/45 (7%) [‡]
Taux d'échappement (bras T/PR)	12/175 (7%)*	5/163 (3%) [†]

Variants émergents sous telaprevir in vivo dans les études incluent V36A/M/C/V; T54A; R155K/T and A156S/T/V^{3,4}

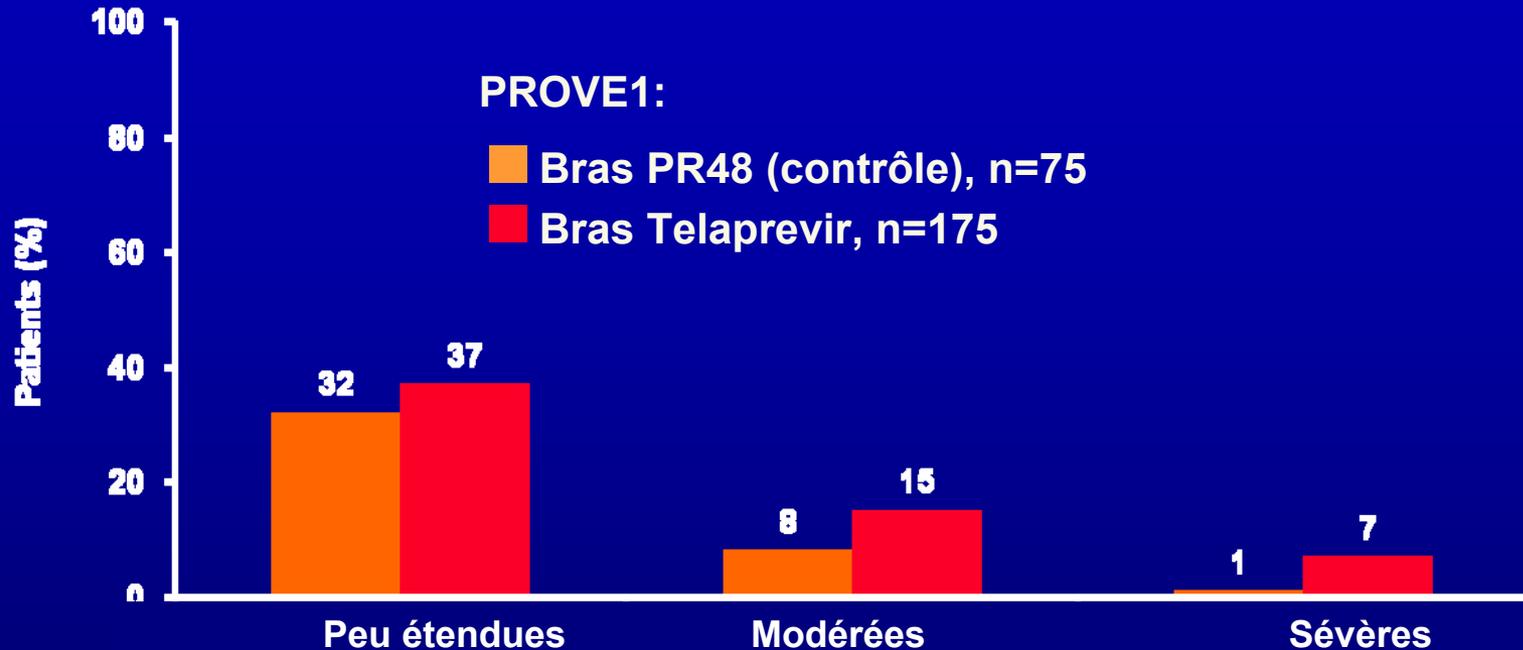
*Echappement (PROVE1) défini comme un ARN HCV détectable après avoir été indétectable, ou augmentation de l'ARN VHC d'au moins 1 log par rapport au nadir ; † Echappement (PROVE2) défini comme ayant un ARN- VHC > 100UI / ml après avoir été indétectable, ou une augmentation d'au moins 1 log₁₀ par rapport au nadir ; [‡]Chez les patients qui étaient indétectables à S4 et S12

1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827–38
2. Hezode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839–50
3. Kieffer TL, et al. J Antimicrob Chemother 2009; Epub ahead of print
4. Marcellin P, et al. 60th AASLD 2009

PROVE1 et 2 : événements indésirables les plus fréquents

Evénements indésirables (%)	PROVE1 ¹				PROVE2 ²			
	PR48 (n=75)	T12/PR12 (n=17)	T12/PR24 (n=79)	T12/PR48 (n=79)	PR48 (n=82)	T12/PR24 (n=81)	T12/PR12 (n=82)	T12/P12 (n=78)
Fatigue	76	82	70	73	37	26	28	33
Eruptions cutanées (tous types)	41	53	59	61	35	49	44	47
Nausée	29	65	56	48	40	48	48	31
Syndrôme grippal	43	35	49	38	52	39	39	36
Prurit	23	24	48	40	35	51	63	59
Céphalées	60	53	47	43	45	44	39	47
Insomnie	39	35	44	34	39	28	34	14
Diarrhée	28	24	42	34	28	25	32	26
Anémie	27	35	37	29	17	27	18	9
Erythème au point d'injection	24	35	28	32	NR	NR	NR	NR
Vertige	19	24	28	19	NR	NR	NR	NR
Fièvre	29	12	20	19	NR	NR	NR	NR
Sécheresse cutanée	25	6	18	16	35	26	26	28
Asthénie	NR	NR	NR	NR	32	46	52	38
Dyspnée	NR	NR	NR	NR	16	22	26	14
Toux	NR	NR	NR	NR	26	18	17	10
Arthralgie	NR	NR	NR	NR	17	10	10	26

PROVE1¹ et PROVE2²: Eruptions cutanées



- PROVE1 : Temps médian jusqu'à l'arrêt du traitement secondaire à une éruption cutanée dans les bras Telaprevir était de 73 jours
- PROVE2 : Temps médian entre la 1^{ère} prise médicamenteuse de l'essai et le début d'une éruption cutanée sévère était de 40 jours (extrêmes : 1–74)

PROVE 1, 2 et C208 : Arrêts de traitement

	PROVE1 ¹		PROVE2 ²		C208	
	PR48 (n=75)	Bras Telaprevir (n=175)	PR48 (n=82)	Bras Telaprevir (n=241)	T12Q8 (n=82)	T12Q12 (n=79)
Total arrêts de traitement, n (%)	17 (23)	55 (31)	16 (19)	38 (16)	14 (17)	19 (24)
Secondaire à un effet indésirable, n (%)	8 (11)	37 (21)	6 (7)	27 (11)	5 (6)	8 (10)
Autre, n (%)*	9 (12)	18 (10)	10 (12)	11 (5)	9 (11)	11 (14)

- PROVE1 et PROVE2

- Eruptions cutanées conduisant à l'arrêt de tous les traitements de l'étude chez 7% des patients
- Anémie conduisant à l'arrêt de tous les traitements de l'étude chez 1–2% des patients

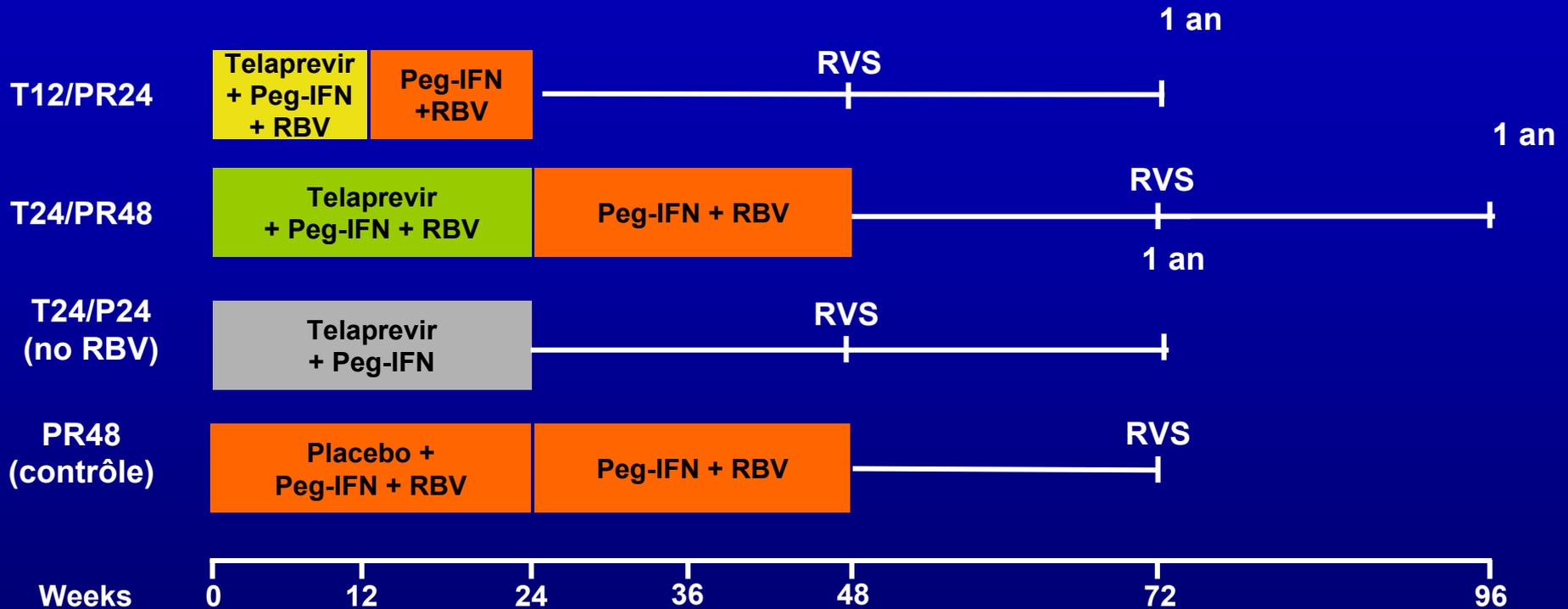
*Perdus de vue, arrêts dus à l'investigateur, retrait du consentement, mauvaise observance, refus de traitement, non répondeurs,, critère d'inclusion non respecté

1. McHutchison JG, et al. N Engl J Med 2009;360:1827–38

2. Hezode C, et al. N Engl J Med 2009;360:1839–50

Patients en échec d'un traitement antérieur

PROVE3 : Schéma



P = Peg-IFN alfa-2a 180 µg / s ;

R = RBV 1000 ou 1200 mg / j ;

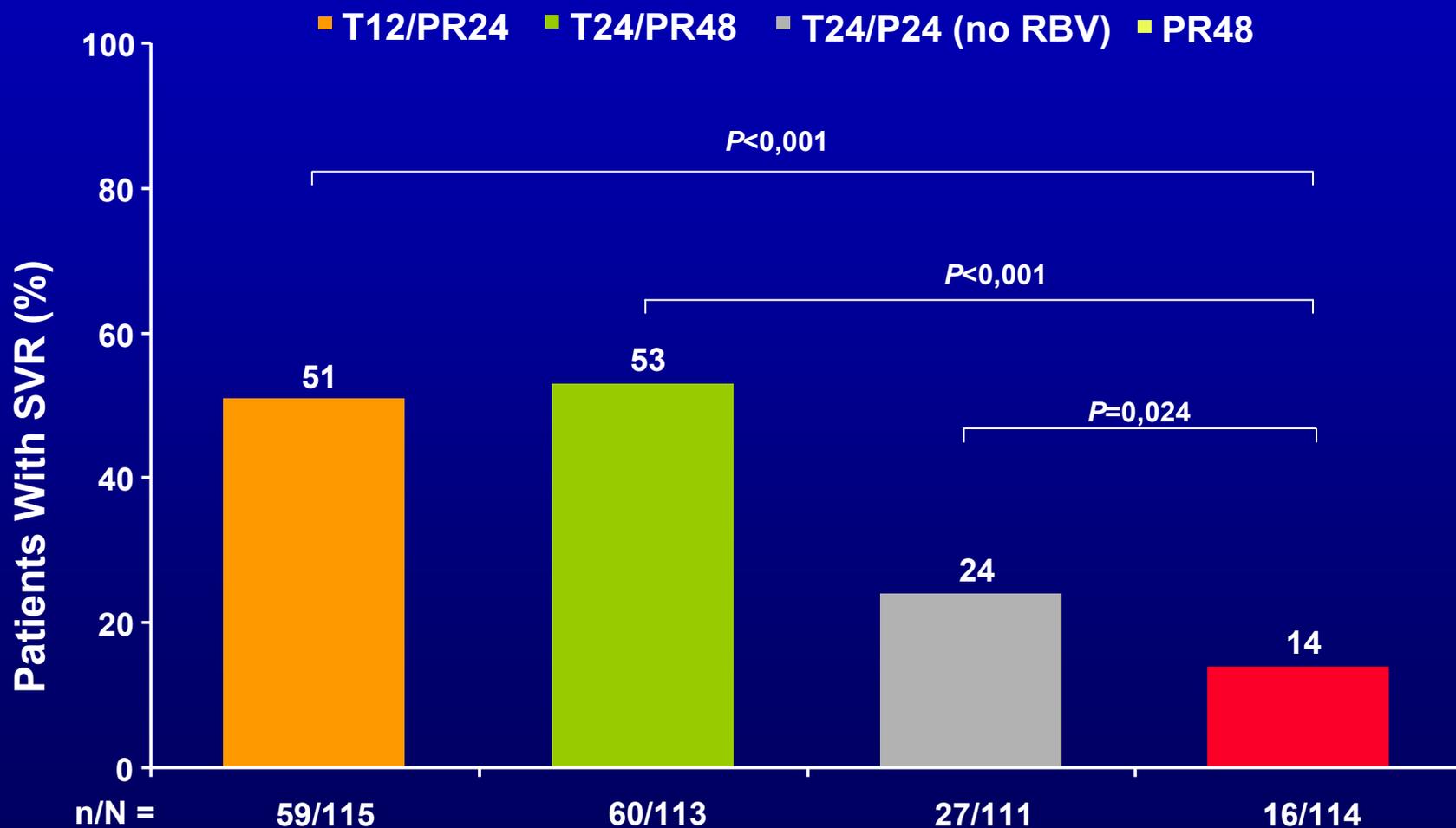
T = Telaprevir 750 mg q8h

PROVE3 : Démographie et caractéristiques à l'inclusion

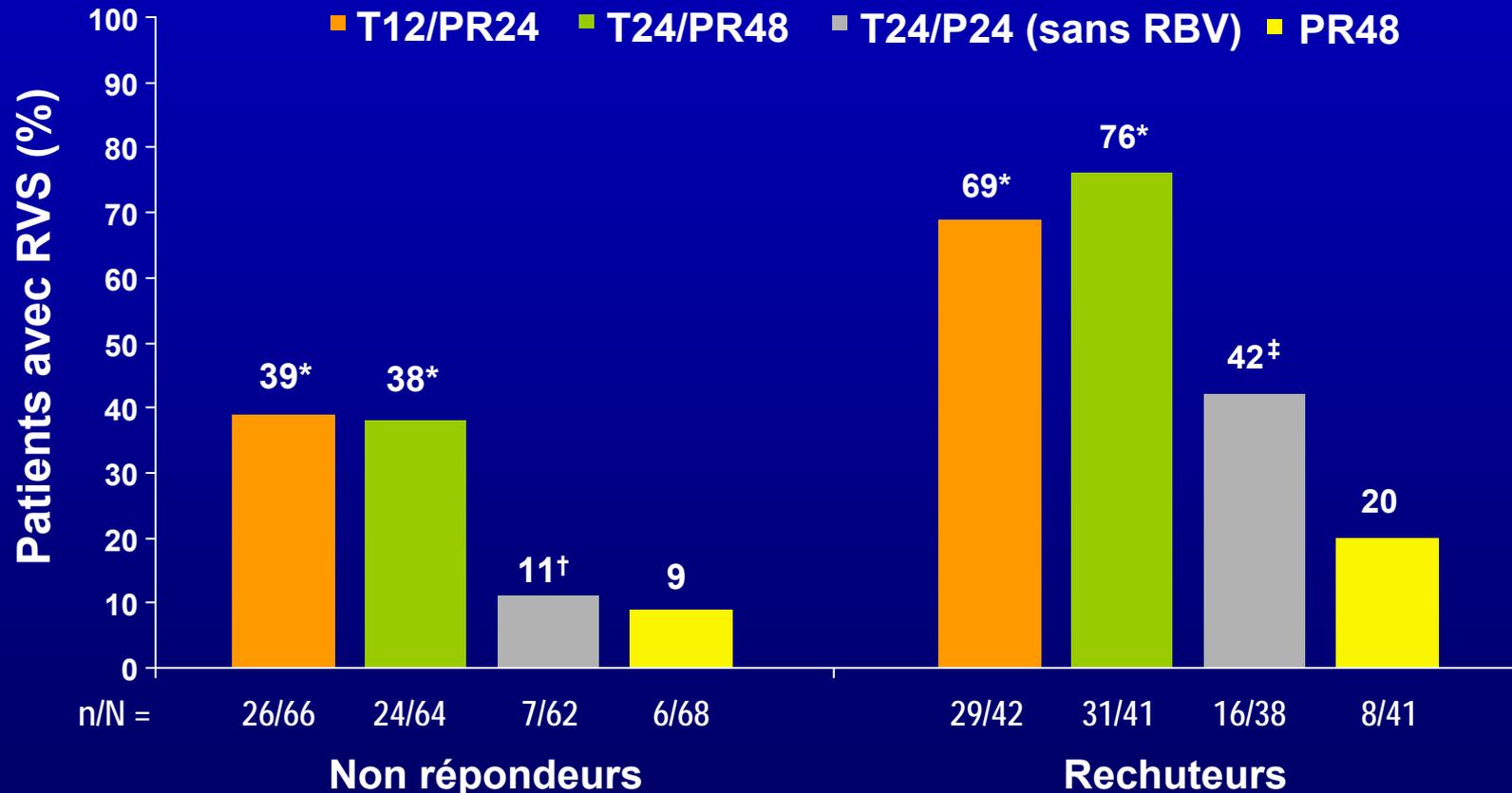
	T12/PR24 (n=115)	T24/PR48 (n=113)	T24/P24 (sans RBV) (n=111)	PR48 (contrôle) (n=114)
Homme, n (%)	78 (68)	80 (71)	72 (65)	76 (67)
Caucasian, n (%)	103 (90)	99 (88)	100 (90)	100 (88)
Age, médiane (extrêmes)	51 (22–65)	52 (31–66)	53 (19–69)	50 (18–65)
IMC, médiane (extrêmes)	28 (19–47)	29 (21–44)	28 (20–48)	29 (17–45)
ARN VHC, médiane log ₁₀ UI/mL (range)	6.8 (5.0–8.0)	6.8 (5.0–8.0)	6.8 (5.0–8.0)	6.7 (5.0–8.0)
VHC génotype, n (%)*				
1a	69 (60)	61 (54)	64 (58)	71 (62)
1b	33 (29)	42 (37)	36 (32)	34 (30)
Inconnu	13 (11)	10 (9)	11 (10)	9 (8)
Réponse antérieure, n (%)				
Non repondeurs	66 (57)	64 (57)	62 (56)	68 (60)
Rechûteurs	42 (37)	41 (36)	38 (34)	41 (36)
Echappements virologiques	7 (6)	8 (7)	11 (10)	5 (4)
Fibrose en pont, n (%)	26 (23)	33 (29)	32 (29)	31 (27)
Cirrhoses, n (%)	19 (17)	20 (18)	22 (20)	13 (11)

*Déterminé par TRUGENE VHC 5'NC génotypage (Siemens Medical Solutions Diagnostics)

PROVE3: RVS selon le bras de traitement (ITT)

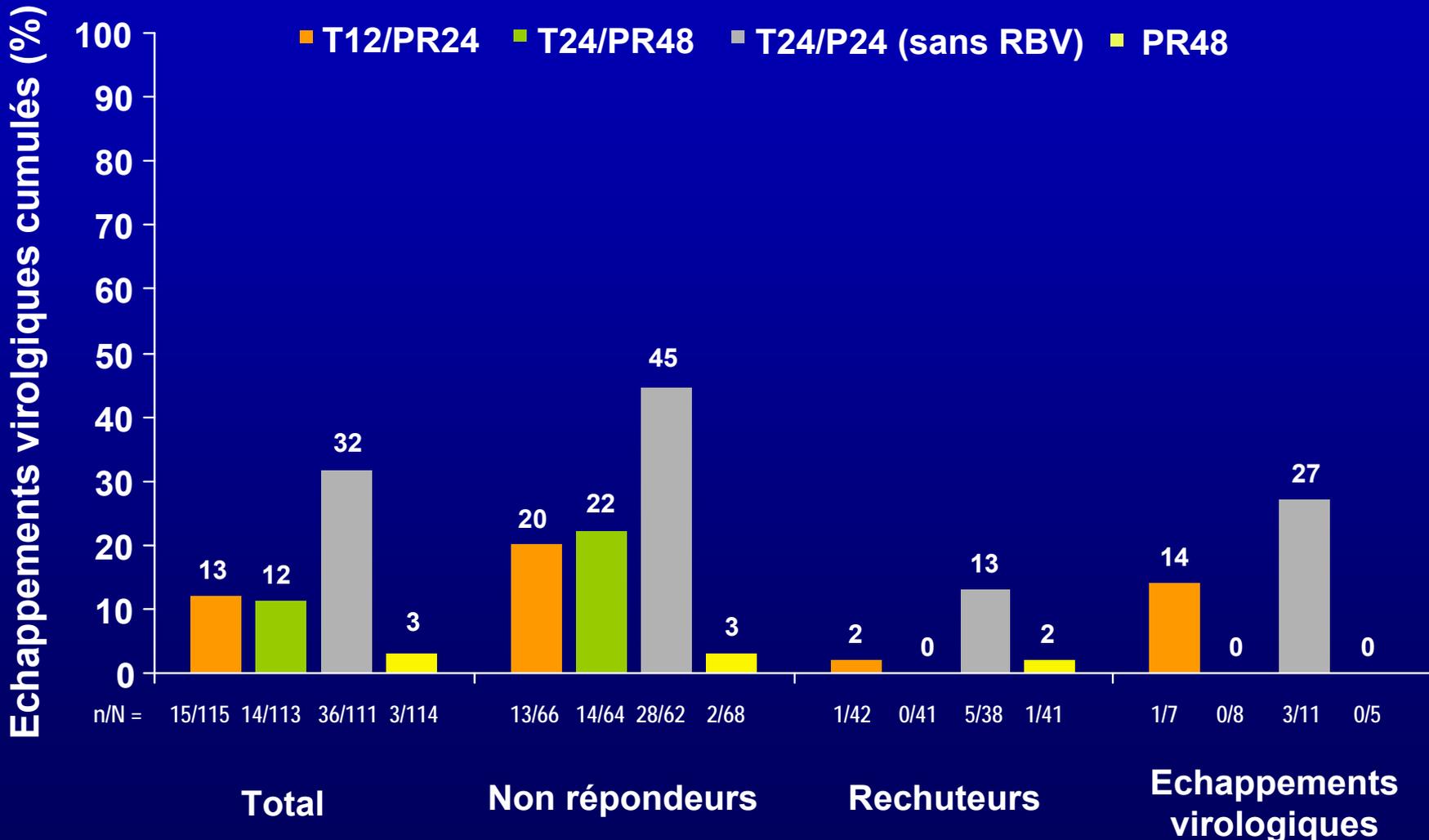


PROVE3: RVS selon la réponse antérieure et le bras de traitement (ITT)



p : comparaison versus PR48 groupe contrôle ; *p<0,001; †p=0,297; ‡p=0,029

PROVE3: Echappements virologiques cumulés de l'inclusion à S24 selon le bras de traitement (ITT)



PROVE3: EI les plus fréquents (%)

A l'origine de l'arrêt de tous les traitements (ITT)

	T12/PR24	T24/PR48	T24/P24 (sans RBV)	PR48
%	n=115	n=113	n=111	n=114
Eruptions cutanées, tous types	4	6	5	–
Fatigue	2	3	–	2
Prurit	1	2	–	–
Anémie	–	2	1	1
Troubles gastro-intestinaux	3	5	–	2
Désordres psychiatriques	–	4	–	1

L'utilisation d'érythropoïétine n'était pas recommandée et rarement utilisée: <1% des patients des bras telaprevir

Conclusions (1)

- L'association de Telaprevir à PegIFN et ribavirine améliore significativement la Réponse Virologique Soutenue comparée au traitement standard pour les patients infectés par le VHC de G1 :
 - 61-69% de RVS chez les patients naïfs de traitement (PROVE1,2)
 - 81 à 85% de RVS en utilisant une durée de traitement guidée par la réponse virologique initiale (C208)
 - Jusqu'à 76% de RVS chez les patients rechuteurs à un traitement standard antérieur (PROVE 3)
 - Jusqu'à 39% de RVS chez les patients non répondeurs (PROVE3)
- Un traitement dont la durée est guidée par la réponse virologique initiale permet à la majorité des patients d'obtenir une RVS avec 24 semaines de traitement

Conclusions (2)

- Les éruptions cutanées entraînent entre 4 et 7% d'arrêt de tous les traitements,
- Ces éruptions cutanées sont gérables et réversibles à l'arrêt du traitement
- L'arrêt de tous les traitements secondaires à une anémie est de 1% dans les essais PROVE et 2% dans l'étude C208
- Les études de Phase 3 sont en cours et les résultats seront prochainement présentés