

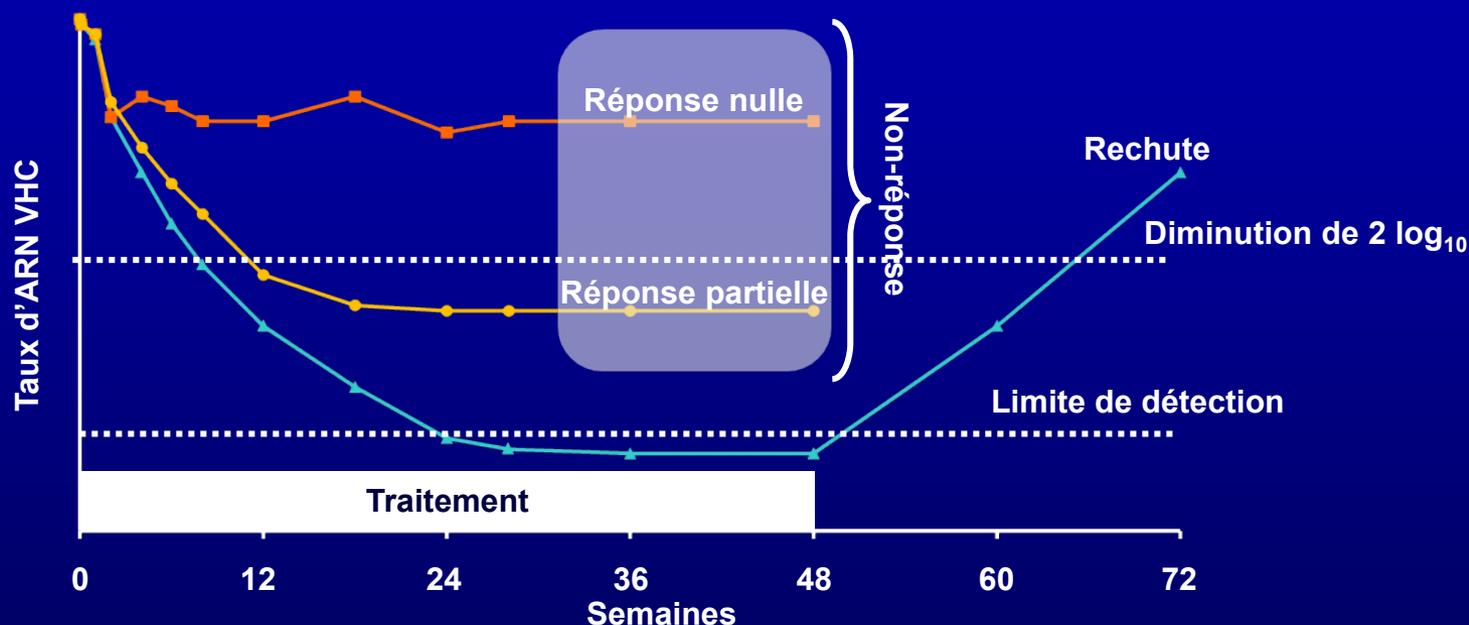
Essai REALIZE: Efficacité du télaprévir chez les patients infectés par un génotype 1 en échec d'un précédent traitement par peg-interféron/ribavirine

S. Pol (1), J.P. Bronowicki (2), P. Couzigou (3), C. Hézode (4), P. Mathurin (5), G. Picchio (6), M. Beumont (7).

(1) Hôpital Cochin, Paris; (2) CHU, Nancy ; (3) CHU, Bordeaux ; (4) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (5) CHRU, Lille; (6) Tibotec Inc, Titusville, NJ, USA; (7) Tibotec BVBA, Beerse, Belgique.

Introduction

- Approximativement 60% des patients G1 ayant une hépatite C chronique ne guérissent pas après une bithérapie Peg-IFN et RBV¹
- L'échec de traitement peut être classé selon le type de réponse²



- L'analyse des stratégies avec un agent anti-viral direct en cours de développement suggère que la lead-in phase pourrait améliorer le taux de RVS³

G1 = génotype 1; VHC = Virus de l'Hépatite C; Peg-IFN = peg-interféron; RBV = ribavirine

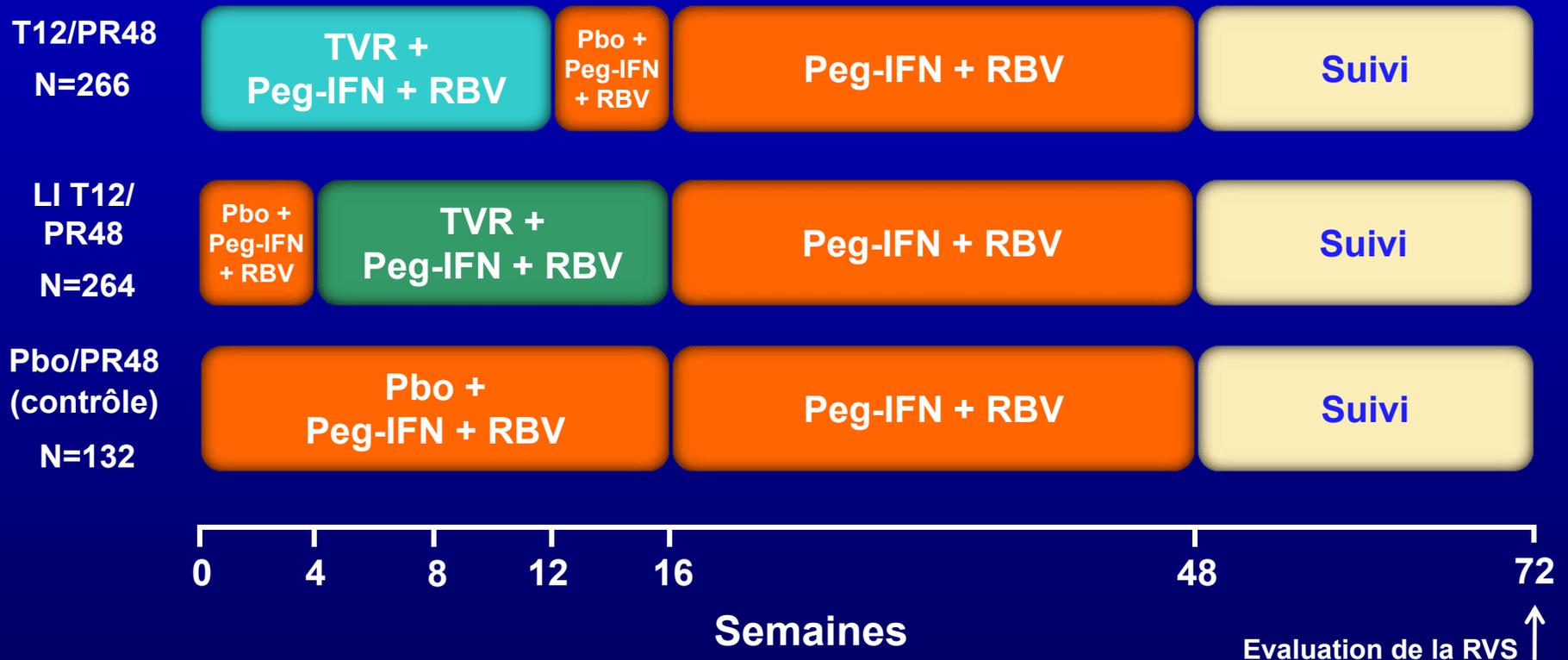
1. McHutchison JG, N Engl J Med 2009;361:580–93; 2. CHMP Draft Guidelines (Clinical Evaluation of Medicinal Products for the Treatment of Chronic Hepatitis C), January 2011; 3. Kwo PY, Lancet 2010;376:705–16.

REALIZE: Contexte et objectifs

- Essai de phase III, international, randomisé, en double aveugle, multicentrique, contrôlé vs placebo
 - Essai incluant des précédents rechuteurs, non-répondeurs à réponse partielle ou nulle
- Objectif primaire
 - Evaluer l'efficacité (proportion de patients ayant obtenu une RVS) d'une bithérapie standard de 48 semaines associée 12 semaines au TVR, comparée au traitement standard chez les patients rechuteurs ou non-répondeurs à un précédent traitement
- Objectifs secondaires
 - Evaluation de l'effet de la lead-in Peg-IFN/RBV sur l'efficacité du traitement TVR
 - Evaluation de la sécurité et de la tolérance

RVS = réponse virologique soutenue, i.e. ARN VHC plasmatique indétectable 24 semaines après la dernière prise d'un médicament de l'étude en utilisant le test HCV COBAS TaqMan® (Roche, Switzerland), version 2.0 (limite inférieure de quantification: 25 UI/mL); TVR = télaprévir

REALIZE: Design de l'étude (N=662)



La randomisation a été stratifiée selon la charge virale et la réponse antérieure. Règles d'arrêt pour le TVR (Semaines 4, 6, et 8 pour T12/PR48; Semaines 8, 10 et 12 pour LI T12/PR48) et Peg-IFN/RBV (Semaines 12, 24, et 36 pour T12/PR48; Semaines 16, 24 et 36 pour LI T12/PR48)

Peg-IFN: Peg-IFN alfa-2a = 180µg/semaine; RBV = 1000–1200mg/j; TVR = 750mg toutes les 8 heures

ClinicalTrials.gov : NCT00703118

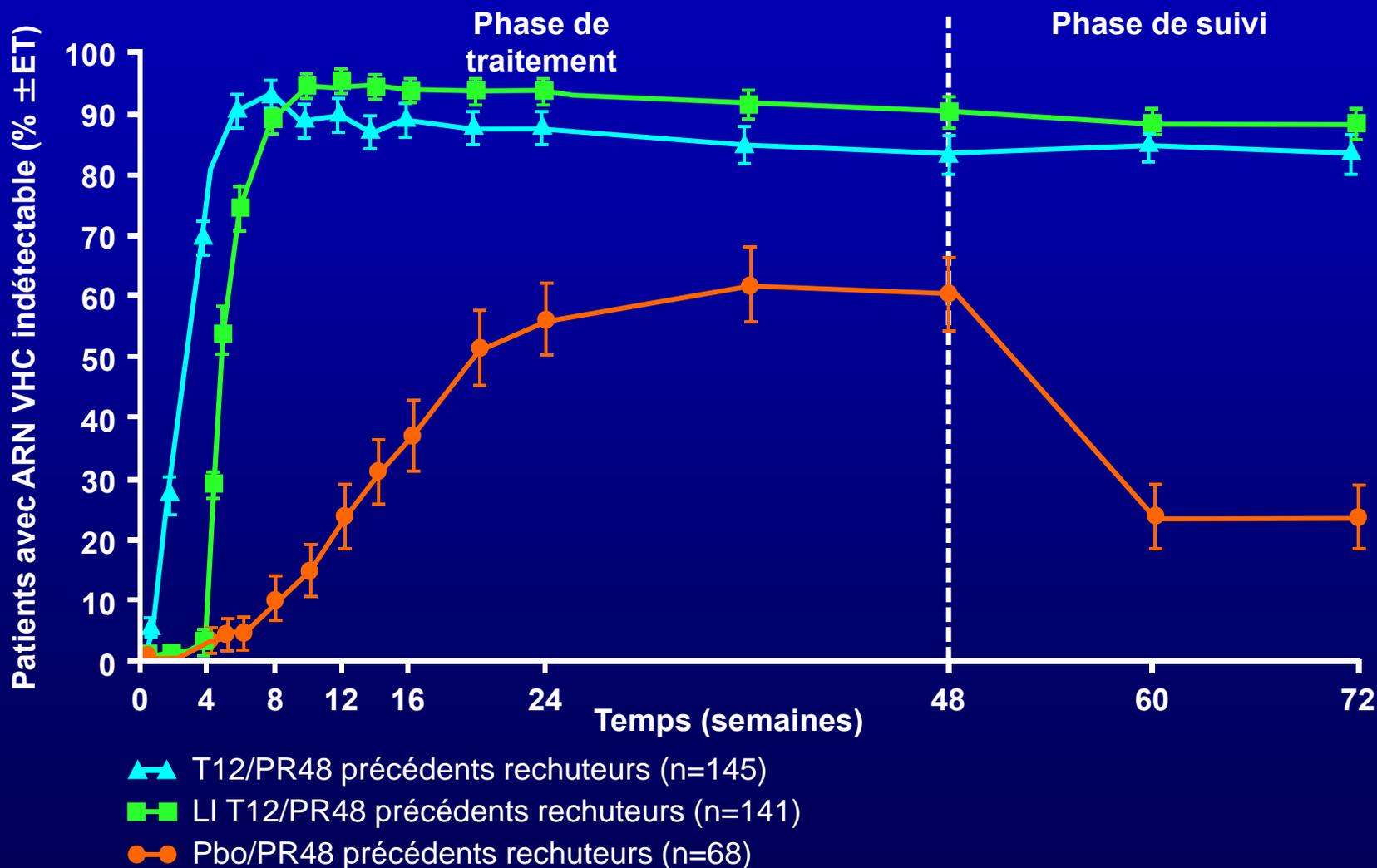
LI = lead-in; Pbo = placebo; TVR = télaprévir

REALIZE: Caractéristiques initiales

	T12/PR48 (N=266)	LI T12/PR48 (N=264)	Pbo/PR48 (N=132)
Homme, n (%)	183 (69)	189 (72)	88 (67)
Race caucasienne, n (%)	246 (92)	252 (95)	117 (89)
Race noire, n (%)	11 (4)	8 (3)	11 (8)
Age, médiane (extrêmes)	51 (23–69)	51 (24–70)	50 (21–69)
ARN VHC ≥800000 UI/mL, n (%)*	238 (89)	234 (89)	114 (86)
IMC, moyenne (ET)	28 (5,0)	27 (4,8)	27 (4,6)
Génotype VHC, n (%)‡			
1a	136/262 (52)	149/262 (57)	67/128 (52)
1b	126/262 (48)	113/262 (43)	61/128 (48)
Précédente réponse, n (%)			
Réponse nulle (<2 log S12)	72 (27)	75 (28)	37 (28)
Réponse partielle (>2 log S12 sans indetectabilité)	49 (18)	48 (18)	27 (20)
Rechute	145 (55)	141 (54)	68 (52)
Fibrose F3, n (%)§	60 (23)	58 (22)	29 (22)
Cirrhose, n (%)§	72 (27)	67 (25)	30 (23)

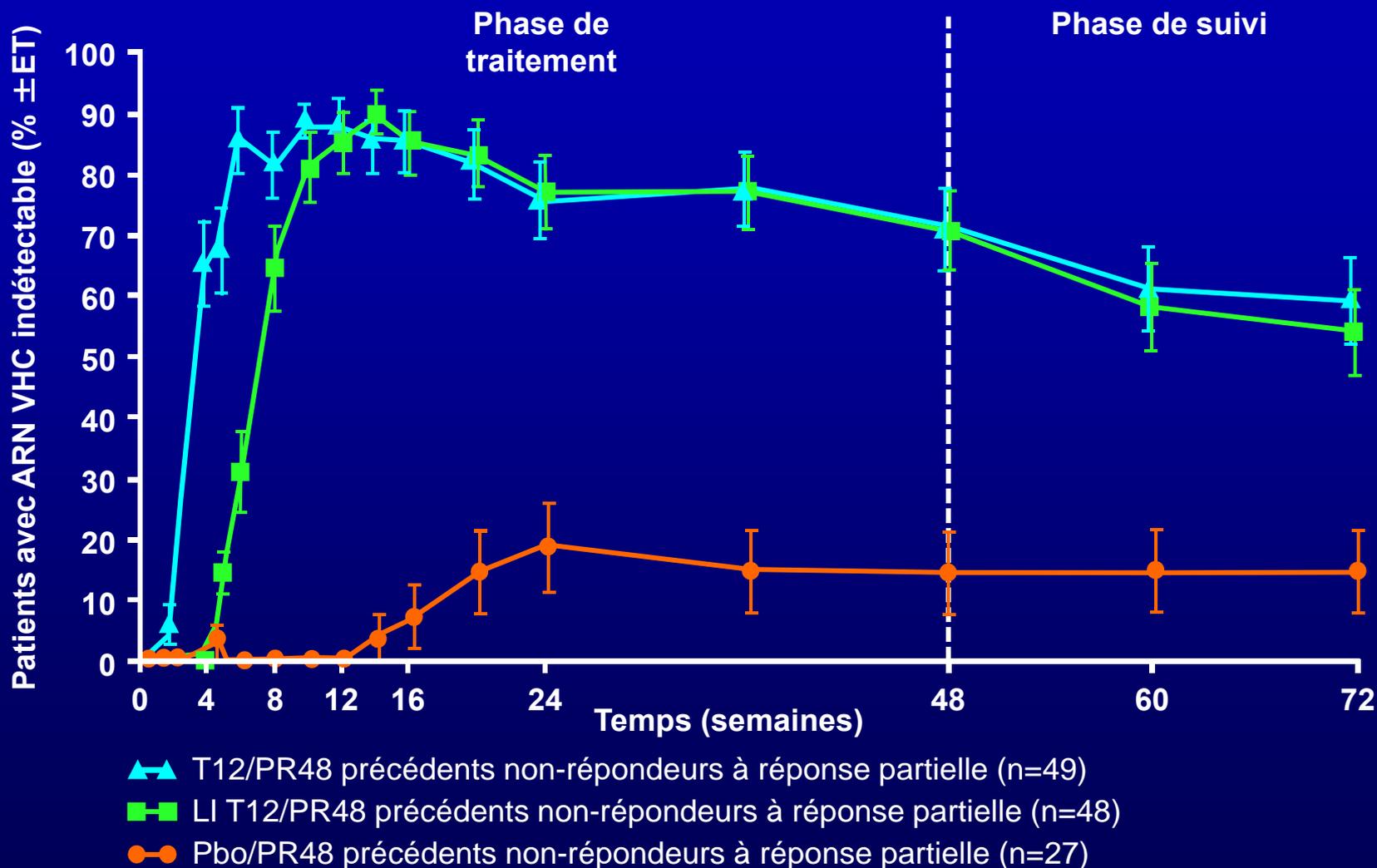
*Déterminé par le test HCV COBAS TaqMan® version 2.0; ‡Déterminé par séquençage de NS3; § Définie par les pathologistes locaux.

REALIZE: Indéteçtabilité de la charge virale chez les rechuteurs



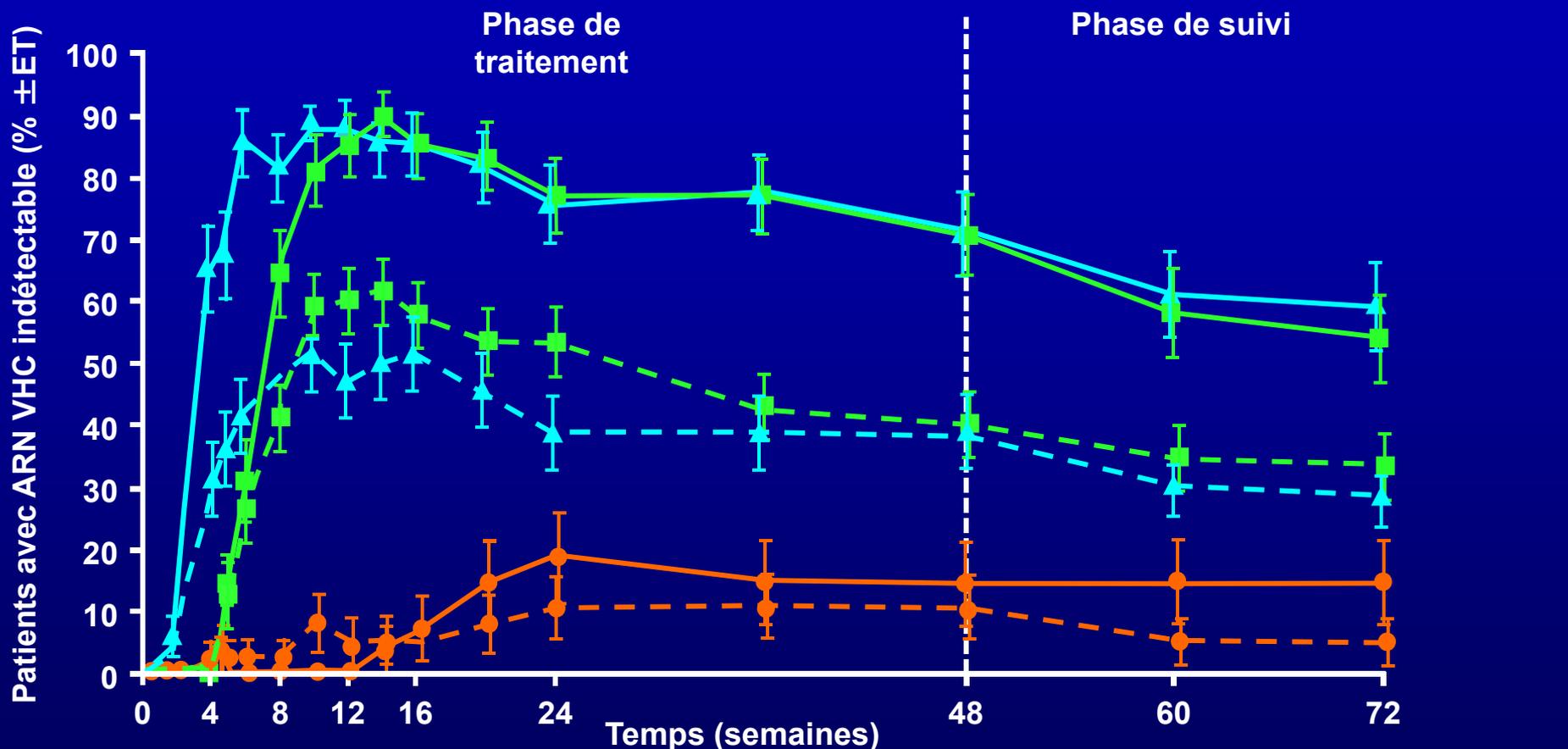
Indéteçtabilité de l'ARN VHC définie comme <25 UI/mL

REALIZE: Indéteçtabilité de la charge virale chez les non-répondeurs (réponse partielle et nulle)



Indéteçtabilité de l'ARN VHC définie comme <25 UI/mL

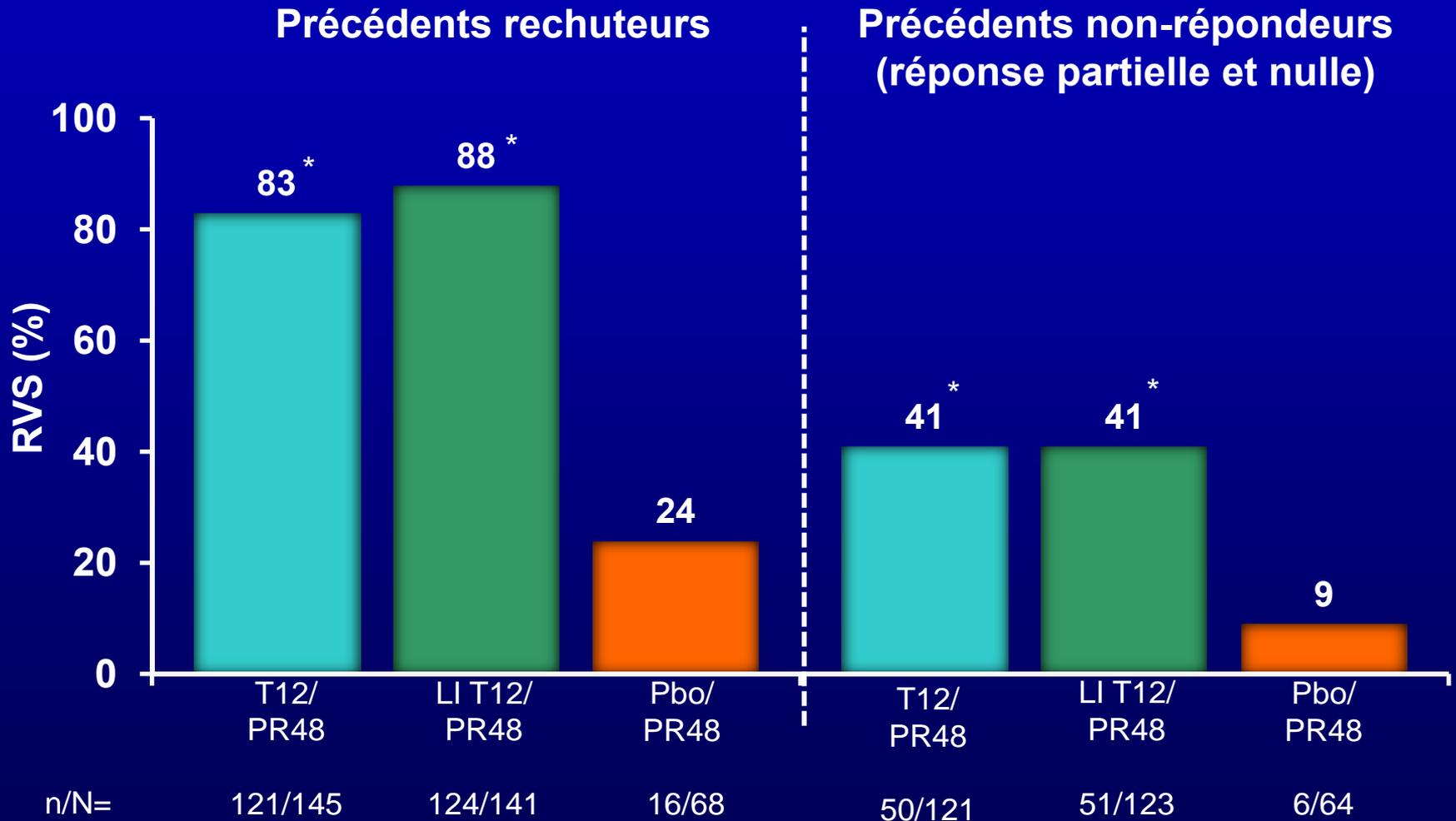
REALIZE: Indéteçtabilité de la charge virale chez les non-répondeurs (réponse partielle et nulle)



- ▲▲ T12/PR48 précédents NR à réponse partielle (n=49)
- ▲▲ T12/PR48 précédents NR à réponse nulle (n=72)
- LI T12/PR48 précédents NR à réponse partielle (n=48)
- LI T12/PR48 précédents NR à réponse nulle (n=75)
- Pbo/PR48 précédents NR à réponse partielle (n=27)
- Pbo/PR48 précédents NR à réponse nulle (n=37)

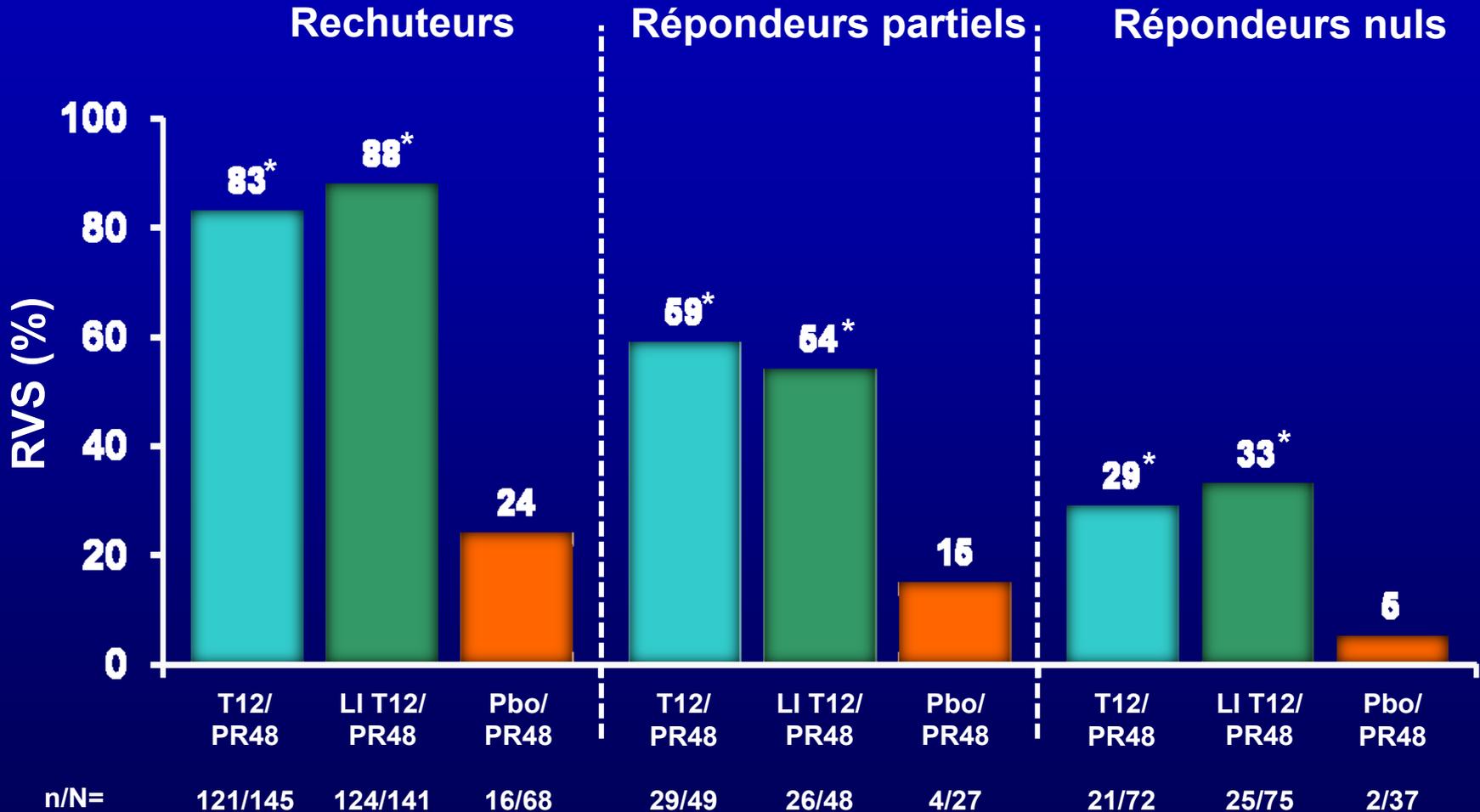
Indéteçtabilité de l'ARN VHC définie comme <25 UI/mL

Objectif primaire de REALIZE : Proportion de patients avec RVS



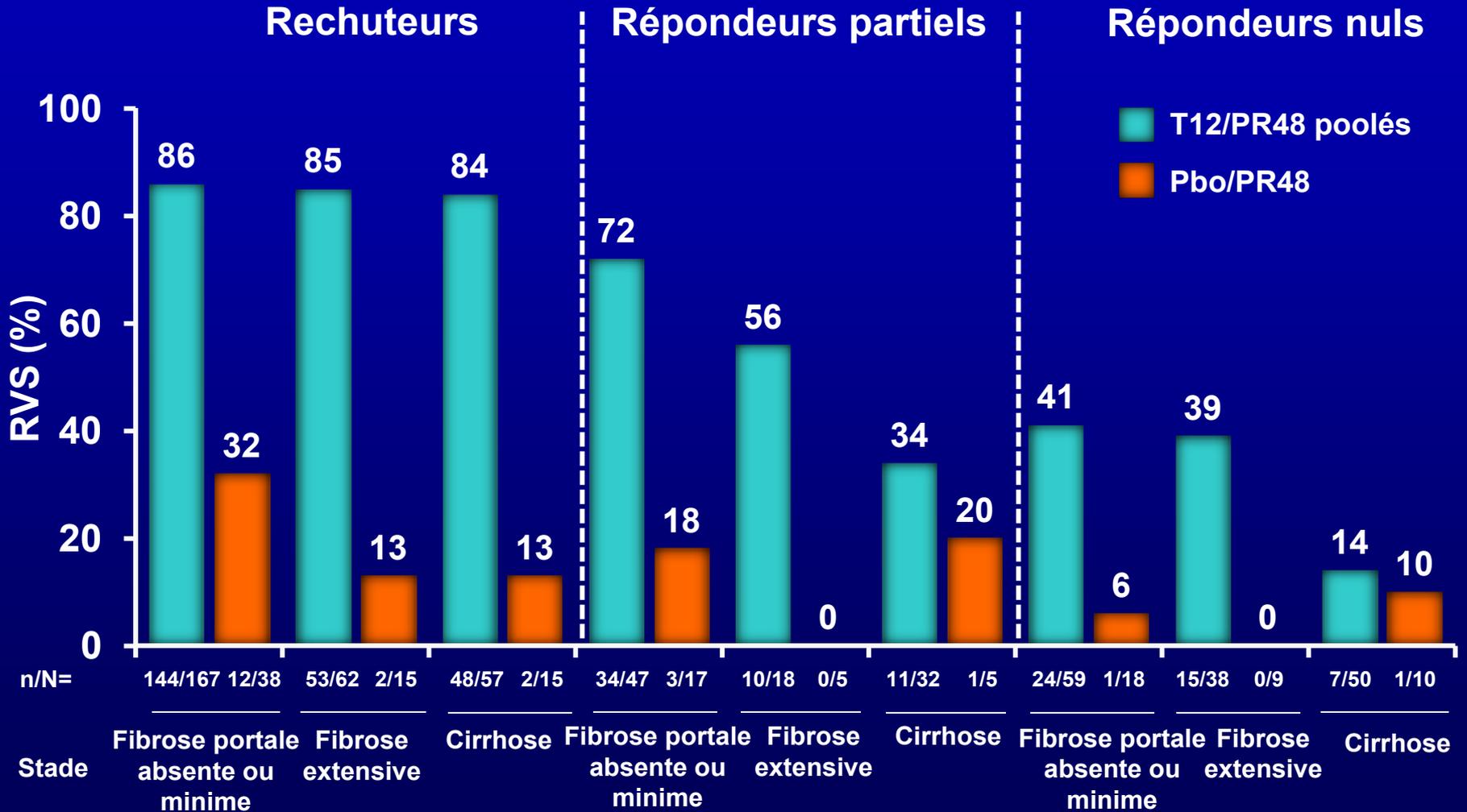
*p<0,001 vs Pbo/PR48

REALIZE: RVS selon la réponse virologique au précédent traitement

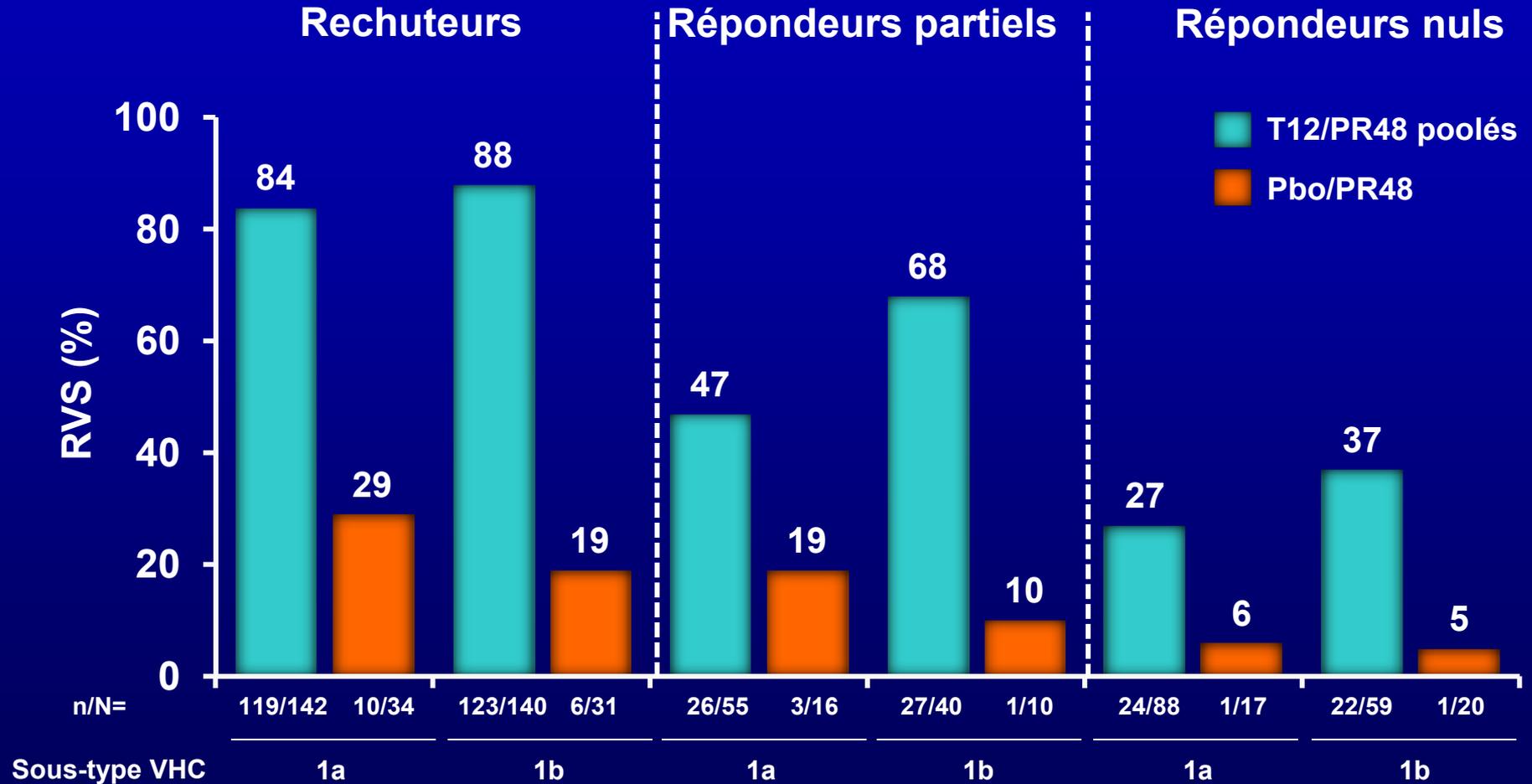


*p<0,001 vs Pbo/PR48

REALIZE: RVS selon le stade de fibrose et la réponse virologique au précédent traitement



REALIZE: RVS selon le sous-type viral et la réponse virologique au précédent traitement



REALIZE: Patients n'ayant pas de RVS

Catégorie, n (%)	T12/PR48 (N=266)	LI T12/PR48 (N=264)	Pbo/PR48 (N=132)
Patients sans RVS	95 (36)	89 (34)	110 (83)
Echec virologique en cours de traitement *	52 (20)	45 (17)	68 (52)
Précédents rechuteurs	2 (1)	1 (<1)	18 (14)
Précédents NR à réponse partielle et nulle	50 (19)	44 (17)	50 (38)
ARN VHC détectable en fin de traitement , sans échappement	11 (4)	9 (3)	12 (9)
Rechute‡	26 (10)	27 (10)	30 (23)
Traitement complet	14 (5)	18 (7)	28 (21)
Traitement arrêté prématurément	12 (5)	9 (3)	2 (2)
ARN VHC indétectable en fin de traitement , arrêt de l'étude avant RVS	6 (2)	8 (3)	0

*Inclus les patients avec échappement virologique et /ou les patients ayant arrêté le traitement pour une règle d'arrêt

‡Taux de rechute calculé par rapport au nombre total de patients dans l'analyse complète

REALIZE: Événements indésirables survenant chez $\geq 25\%$ des patients quelle que soit la phase de traitement

Patients, n (%)	T12/PR48 (N=266)	LI T12/PR48 (N=264)	Pbo/PR48 (N=132)
Fatigue	145 (55)	131 (50)	53 (40)
Prurit	138 (52)	132 (50)	36 (27)
Céphalée	112 (42)	109 (41)	49 (37)
Eruption cutanée	99 (37)	95 (36)	25 (19)
Nausée	94 (35)	87 (33)	31 (23)
Syndrome pseudo-grippal	85 (32)	94 (36)	33 (25)
Anémie	79 (30)	94 (36)	20 (15)
Désordres anorectaux	75 (28)	59 (22)	10 (8)
Insomnie	68 (26)	84 (32)	34 (26)
Diarrhée	66 (25)	69 (26)	18 (14)
Pyrexie	60 (23)	71 (27)	36 (27)
Toux	62 (23)	66 (25)	26 (20)
Asthénie	51 (19)	60 (23)	38 (29)

En gris, les événements indésirables avec une incidence $>10\%$ de plus dans le bras T12/PR48 comparé au bras Pbo/PR48

REALIZE: Événements indésirables conduisant à l'arrêt de traitement

	T12/PR48 (N=266)	LI T12/PR48 (N=264)	Pbo/PR48 (N=132)
Arrêt de <u>tous les traitements</u> pendant la phase TVR, n (%)			
Tout événement indésirable	17 (6)	11 (4)	4 (3)
Événements type éruptions cutanées	2 (1)	2 (1)	0
Événements type anémie	2 (1)	2 (1)	0
Prurit	0	1 (<1)	0
Désordres anorectaux	2 (1)	0	0
Arrêt du <u>TVR ou Pbo</u> pendant la phase TVR , n (%)			
Tout événement indésirable	39 (15)	29 (11)	4 (3)
Événements type éruptions cutanées	12 (5)	10 (4)	0
Événements type anémie	6 (2)	9 (3)	0
Prurit	1 (<1)	3 (1)	0
Désordres anorectaux	2 (1)	1 (<1)	0

REALIZE: Conclusions

- Le traitement TVR/Peg-IFN/RBV est plus efficace (RVS) que Peg-IFN/RBV chez les patients en échec d'un traitement antérieur incluant rechuteurs, non-répondeurs à réponse partielle ou nulle
- Chez les patients traités avec TVR, la lead-in phase de 4 semaines avec Peg-IFN/RBV n'induit:
 - pas de réduction des taux d'échec virologique et de rechute
 - pas d'amélioration des taux de RVS
- Le profil de tolérance est acceptable et comparable à celui des précédentes études
- Les événements indésirables conduisant à un arrêt permanent des traitements (principalement pour anémie et éruptions cutanées) sont plus fréquents dans le groupe TVR par rapport au groupe contrôle

Remerciements

Argentine: Ruben Terg, Marcelo Oscar Silva; **Autriche:** Peter Ferenci, Rudolf Stauber, Michael Gschwantler; **Australie:** Martin Weltman, Geoffrey McCaughan, Greg Dore, Hugh Harley, William Sievert, Joe Sasadeusz, Stuart Roberts, Wendy Cheng; **Belgique:** Yves Horsmans, Frederik Nevens, Hans Van Vlierberghe, Christophe Moreno; **Brésil:** Maria Patelli Lima, Raymundo Parana, Luiz Guilherme Lyra, Cassia Mendes-Correa, Roberto Focaccia, Fernando Lopes Goncales Jr; **Canada:** Curtis Cooper, Richard Lalonde, Eric Yoshida; **France:** Marc Bourlière, Jean-Pierre Bronowicki, Patrice Couzigou, Jean-Didier Grange, Patrick Marcellin, Philippe Mathurin, Christian Trepo, Jean-Pierre Zarski, Yves Benhamou, Stanislas Pol, Christophe Hézode; **Allemagne:** Thomas Berg, Stefan Lueth, Tobias Goesser, Heiner Wedemyer, Stefan Mauss, Jens Rasenack, Stefan Zeuzem, Hans Weidenbach; **Israël:** Yaacov Baruch, Yoav Lurie, Daniel Shouval, Assy Nimer, Ziv Benari; **Italie:** Massimo Colombo, Antonio Ascione, Pietro Andreone; **Pays-Bas:** Henk Reesink, Bart van Hoek, Joost Drenth; **Pologne:** Robert Flisiak, Andrzej Horban, Wieslaw Kryczka, Maciej Jablkowski, Ewa Janczewska-Kazek; **Espagne:** Rafael Esteban, Jose Maria Sanchez-Tapias, Maria Trapero, Moises Diago, Javier Garcia-Samaniego, Manuel Romero; **Suisse:** Beat Muellhaupt, Tilman Gerlach; **Suède:** Ola Weiland; **Grande-Bretagne:** Geoffrey Dusheiko, David Mutimer, Kaushik Agarwal, Graham R Foster, Ashley Brown; **Etats-Unis:** Paul J Pockros, Eliot W Godofsky, Bradley L Freilich, Joseph Galati, Michael Ryan, Coleman Smith, Natalie Bzowej, Gary Davis, Gregory Everson, Norman Gitlin, Stuart C Gordon, Thomas Savides, Eric J Lawitz, David Nelson, Fred Poordad, Maribel Rodriguez-Torres, Velimir A Luketic, Eugene R Schiff, Gyongyi Szabo, Zobair Younossi, Nezam Afdhal, Sanjeev Arora, David Bernstein, Ira M Jacobson, Paul Kwo, James Strohecker, Keyur Patel, Michael Warren Fried, K Rajender Reddy, Mark Sulkowski

Merci aux patients et à leurs familles

Promoteurs : Janssen et Vertex Pharmaceuticals Incorporated