

Le Télaprévir en association avec peg-interféron alfa-2a et ribavirine augmente les taux de réponse virologique soutenue (RVS) en comparaison avec peg-interféron/ribavirine chez les patients VHC de génotype 1 naïfs de traitement

S.Pol (1), P.Marcellin (2), P.Couzigou (3), J-M.Pawlotsky (4), L.Serfaty (5), C.Wright (6), N.Adda (6)

(1) Hôpital Cochin, Paris; (2) Hôpital Beaujon, Clichy; (3) CHU, Bordeaux; (4) Hôpital Henri Mondor, Créteil; (5) Hôpital St-Antoine, Paris; (6) Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA.

ADVANCE: Objectifs

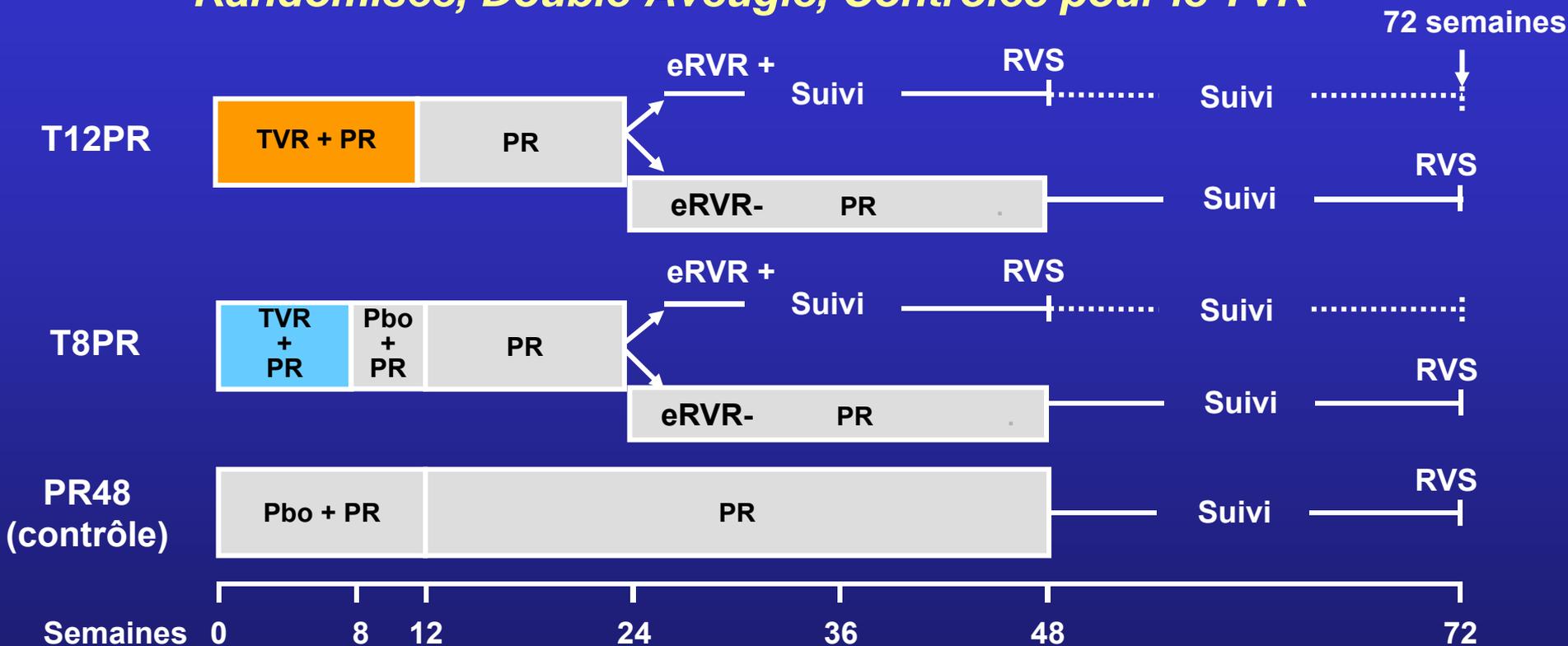
Evaluer l'efficacité et la sécurité de 12 ou 8 semaines de télaprévir en association avec 24 ou 48 semaines de peg-interféron alfa-2a et ribavirine (durée du traitement guidée par la réponse) en comparaison au traitement standard de 48 semaines

Objectif primaire

Proportion des patients avec une RVS, 24 semaines après la dernière dose planifiée

ADVANCE: Design de l'étude

Randomisée, Double-Aveugle, Contrôlée pour le TVR



eRVR = ARN-VHC indétectable à la semaine 4 et à la semaine 12

- Règles d'arrêt:**
- ARN VHC* >1000 UI/mL à S4: Arrêt du téléprévir et continuer PR
 - Diminution de l'ARN VHC* <2 log₁₀ à S12 par rapport au niveau de base: arrêt de tous les traitements
 - ARN VHC* détectable S24 – 40: arrêt de tous les traitements

(T) TVR = téléprévir 750 mg q8h; Pbo = Placebo; (P) Peg-IFN = interféron pegylé alfa-2a (40 kD) 180 µg/sem; (R) RBV = ribavirine 1000 ou 1200 mg/j. Roche Taqman® v2 Limite inférieure de quantification: 25 UI/mL

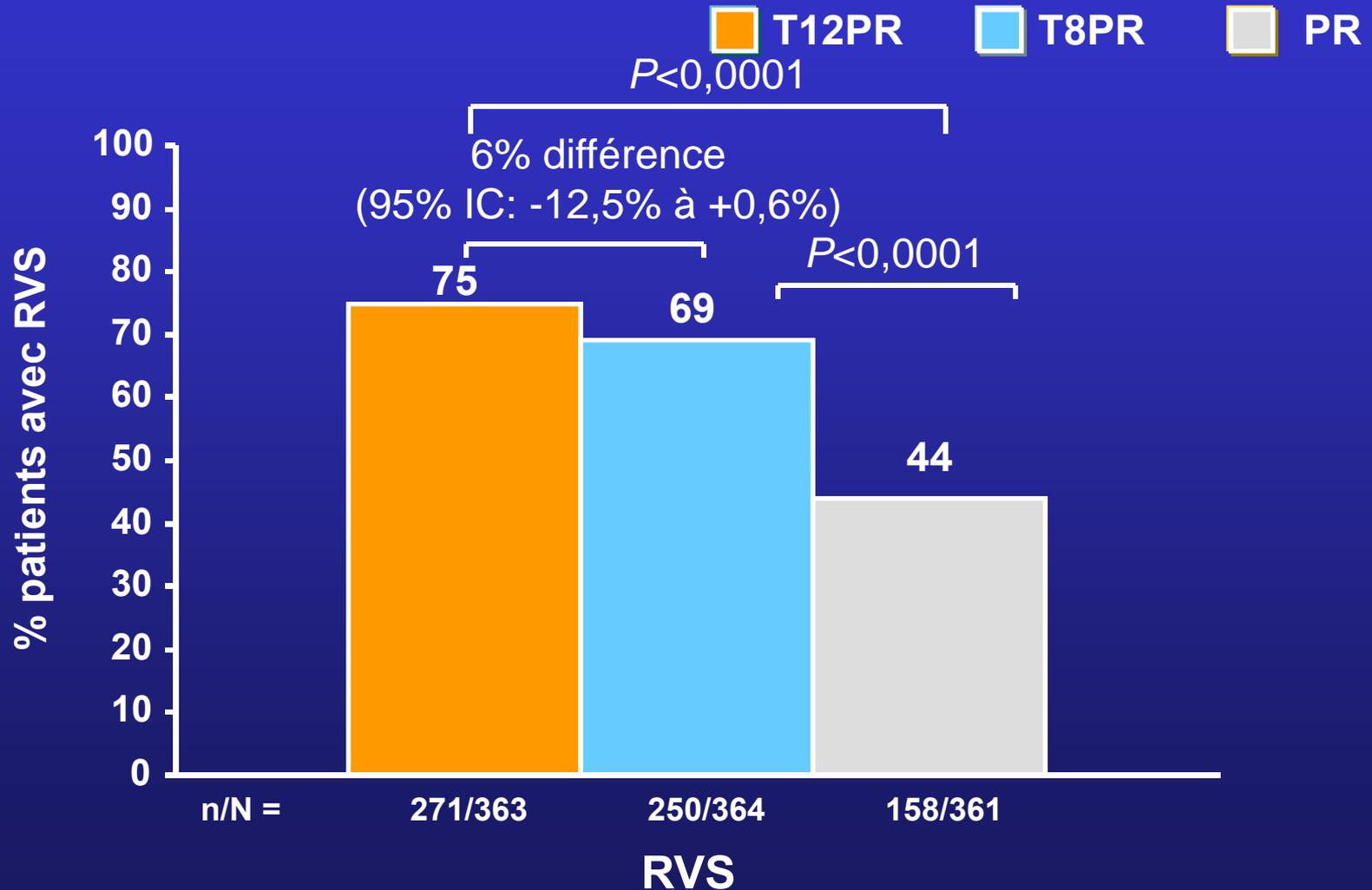
ADVANCE : Caractéristiques à l'inclusion

	T12PR N = 363	T8PR N = 364	PR N = 361
Sexe, n (%)			
Homme	214 (59)	211 (58)	211 (58)
Race†, n(%)			
Caucasien	325 (90)	315 (87)	318 (88)
Noir/ Afro-américain	26 (7)	40 (11)	28 (8)
Ethnie, n (%)			
Hispanique/Latino	35 (10)	44 (12)	38 (11)
Age, médiane années (extrêmes)	49 (19-69)	49 (19-68)	49 (18-69)
IMC, médiane kg/m ² (extrêmes)	26 (18-47)	26 (17-46)	26 (17-48)
ARN-VHC ≥ 800000 UI/mL*, n (%)	281 (77)	279 (77)	279 (77)
Sous-type génotype VHC**, n (%)			
1a	213 (59)	210 (58)	208 (58)
1b	149 (41)	151 (41)	151 (42)
1, inconnu	1 (<1)	3 (1)	2 (1)
Stade de fibrose ou cirrhose, n (%)			
Fibrose F3	52 (14)	59 (16)	52 (14)
Cirrhose	21 (6)	26 (7)	21 (6)

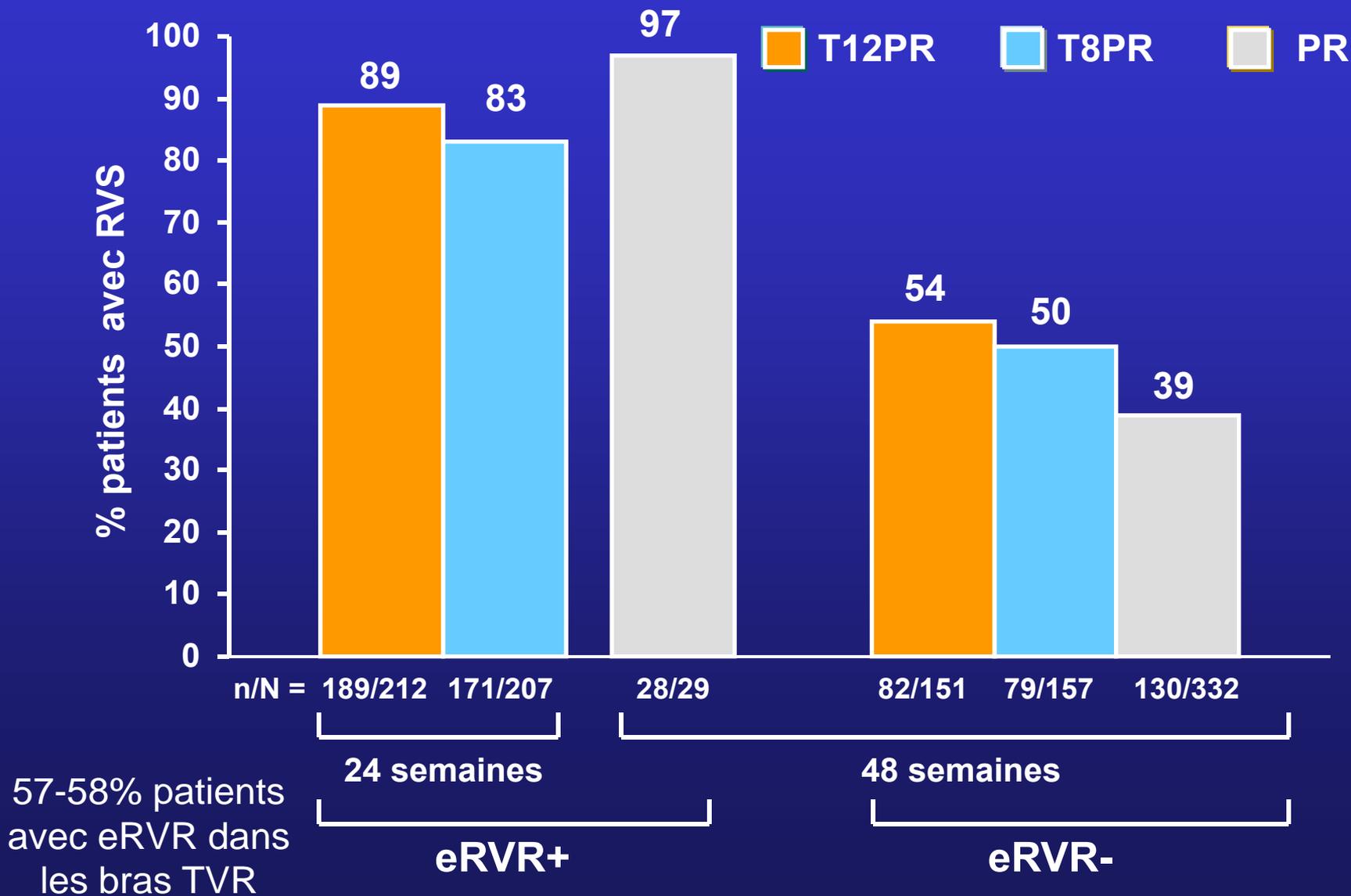
†Race et ethnie étaient déclaratives, *Roche Taqman® v2 Limite inférieure de quantification: 25 UI/mL

**5'NC InnoLipa assay

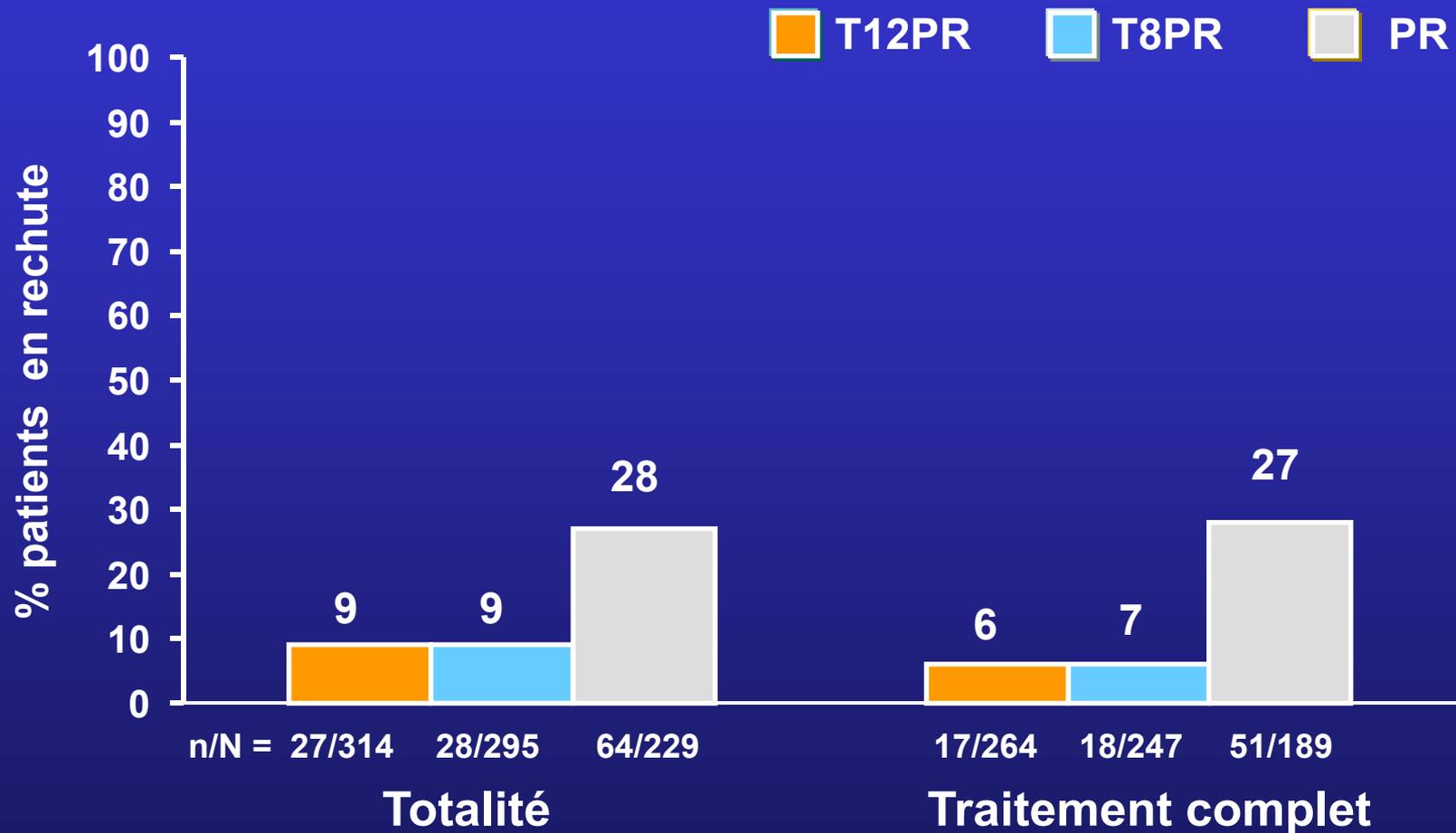
ADVANCE: Taux de RVS



ADVANCE : Taux RVS selon la eRVR

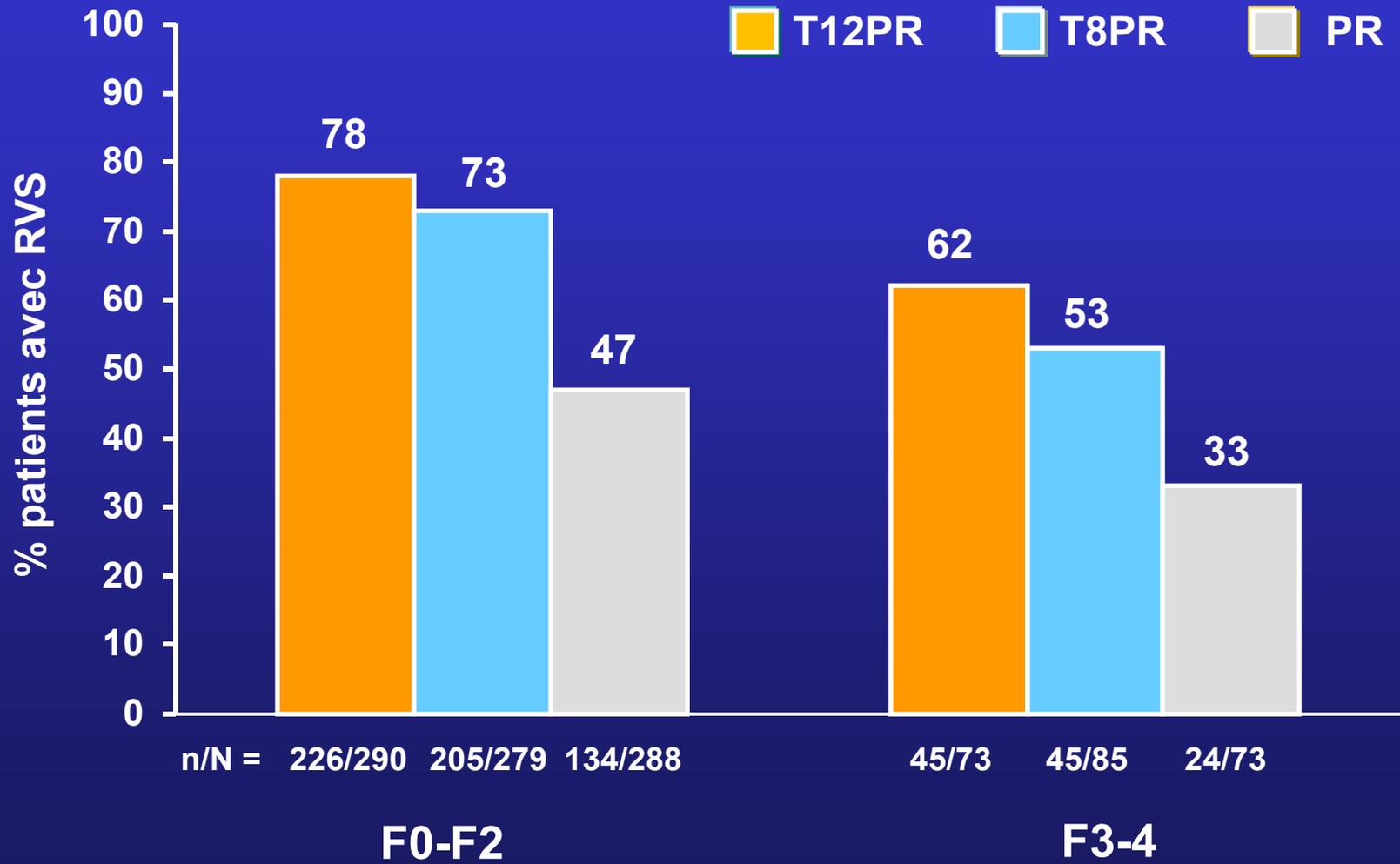


ADVANCE : Taux de rechute



Totalité – patients présentant ARN-VHC indétectable à la dernière dose du traitement
Traitement complet – patients ayant suivi le traitement assigné et ayant un ARN du VHC indétectable à la dernière dose du traitement

ADVANCE : Taux de RVS selon le stade de fibrose



ADVANCE : Evénements indésirables conduisant à l'arrêt de traitement et événements indésirables les plus communs

% Patients avec	T12PR N=363	T8PR N=364	PR (contrôle) N=361
Tout événement indésirable*	99	99	98
Fatigue	57	58	57
Prurit	50	45	36
Céphalée	41	43	39
Nausée	43	40	31
Eruption cutanée	37	35	24
Anémie	37	39	19
Insomnie	32	32	31
Diarrhée	28	32	22
Syndrome pseudo-grippal	28	29	28
Pyrexie	26	30	24

• Rapporté chez $\geq 25\%$ des patients sans distinction de sévérité dans tous les bras de traitement, événements survenant avec $\geq 10\%$ de points en plus dans tout groupe T vs PR (grisé)

- **7%, 8% et 4% des patients dans T12PR, T8PR et PR ont arrêtés tous les traitements pour événements indésirables pendant la phase TVR/Pbo**
- **11%, 7% et 1% des patients dans T12PR, T8PR et PR ont arrêtés TVR/Pbo seulement pendant la phase TVR/Pbo**

ADVANCE : Eruption cutanée pendant la phase Télaprévir/Placebo

% Patients avec	T12PR N=363	T8PR N=364	PR (contrôle) N=361
Eruption cutanée	56	53	37
Eruption cutanée sévère	6	3	1
Arrêt télaprévir/placebo seulement pour éruptions cutanées	7	5	1
Arrêt de tous les traitements pour éruption cutanée	1,4	0,5	0

- Les éruptions cutanées étaient principalement eczémateuses et se résolvaient une fois le traitement arrêté
- Les éruptions cutanées modérées et sévères étaient gérées en arrêtant de façon séquentielle le télaprévir, suivi par la ribavirine et, si indiqué, le peg-interféron en cas de progression

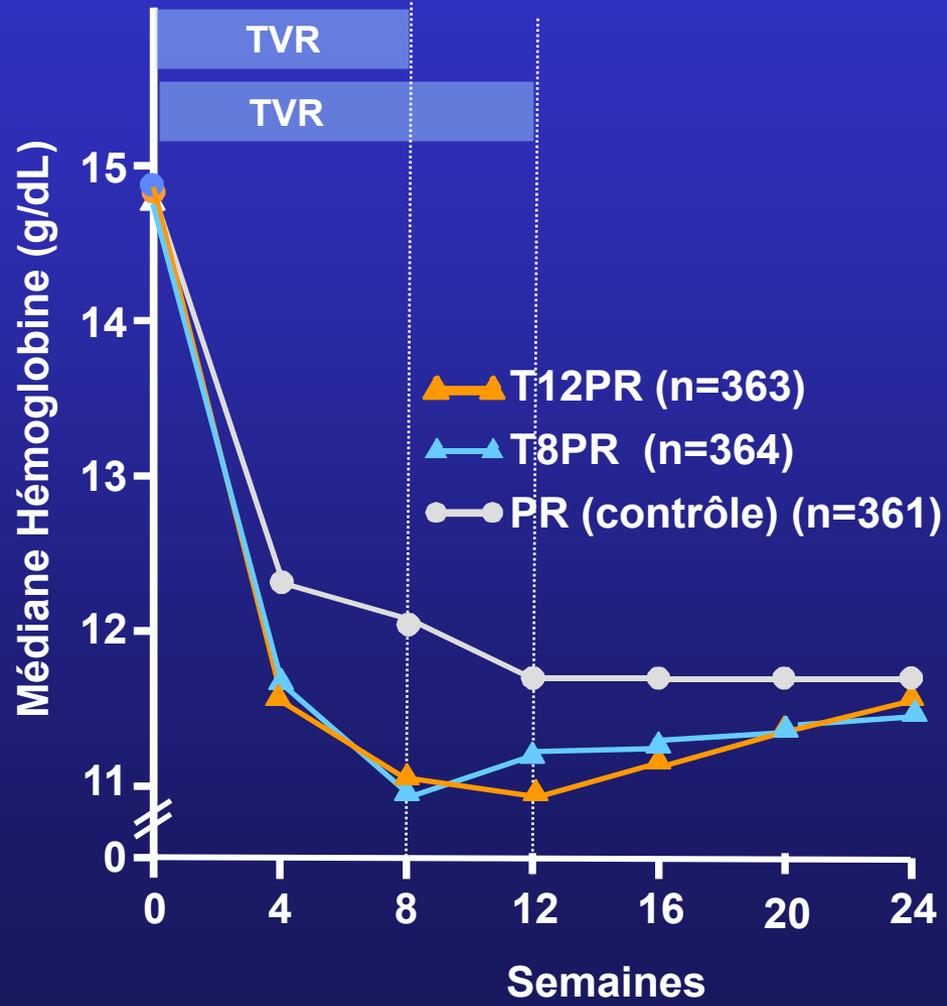
ADVANCE : Anémie

Nadir d'hémoglobine pendant la phase TVR/Pbo

% avec	T12PR N=363	T8PR N=364	PR N=361
Hémoglobine <10 g/dL	36	40	14
Hémoglobine <8.5 g/dL	9	9	2

- Per protocol, l'anémie était gérée par des modifications de RBV (EPO interdite)
- 4%, 2% et 0% des patients dans les bras T12PR, T8PR et PR ont arrêté seulement télaprévir/placebo
- 1%, 3% et 1% des patients dans les bras T12PR, T8PR et PR, respectivement ont arrêté tous les traitements pour anémie

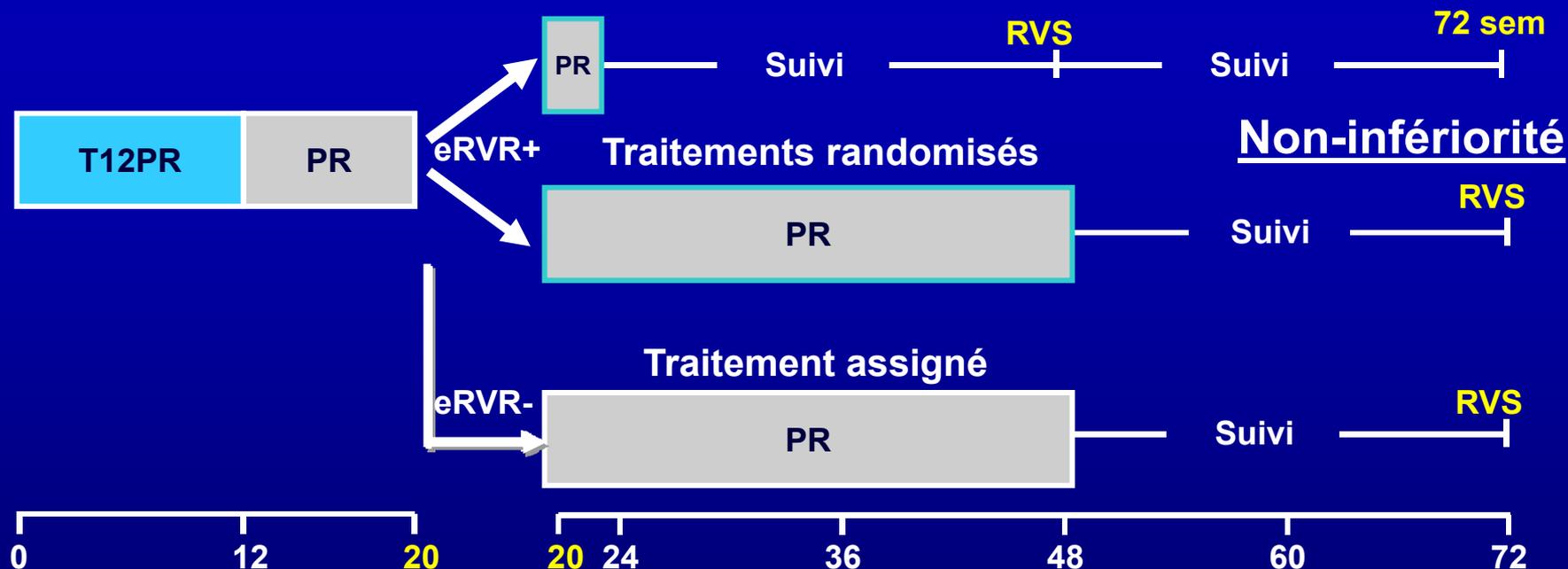
Médiane Hémoglobine



ILLUMINATE: Objectifs

- **Evaluer les différences dans les taux de réponse virale soutenue entre un traitement avec le télaprévir de 24 semaines et un traitement de 48 semaines chez les patients ayant obtenu une réponse virale rapide étendue (eRVR)**
 - **L'étude a été conçue pour exclure l'infériorité du traitement de 24 semaines vs. 48 semaines chez des patients randomisés avec une marge de non-infériorité prédéfinie de -10,5%**
- **Evaluer la sécurité du télaprévir en association avec peg-interféron alfa-2a et ribavirine**

ILLUMINATE: Design de l'étude



Les patients ayant une eRVR (ARN VHC indétectable aux semaines 4 et 12) et ayant réalisé la visite semaine 20 ont été randomisés pour recevoir 4 ou 28 semaines supplémentaires de PR

Les patients ayant arrêté pour toute raison avant la randomisation à S20 sont classés comme "Autres"
Règles d'arrêt: 1. ARN VHC* >1000 UI/mL à S4= Arrêt du télaprévir et continuer PR; 2. Diminution de l'ARN VHC* <2 log₁₀ à S12 par rapport au niveau de base: arrêt complet; 3. ARN VHC* détectable S24 – 36: arrêt complet

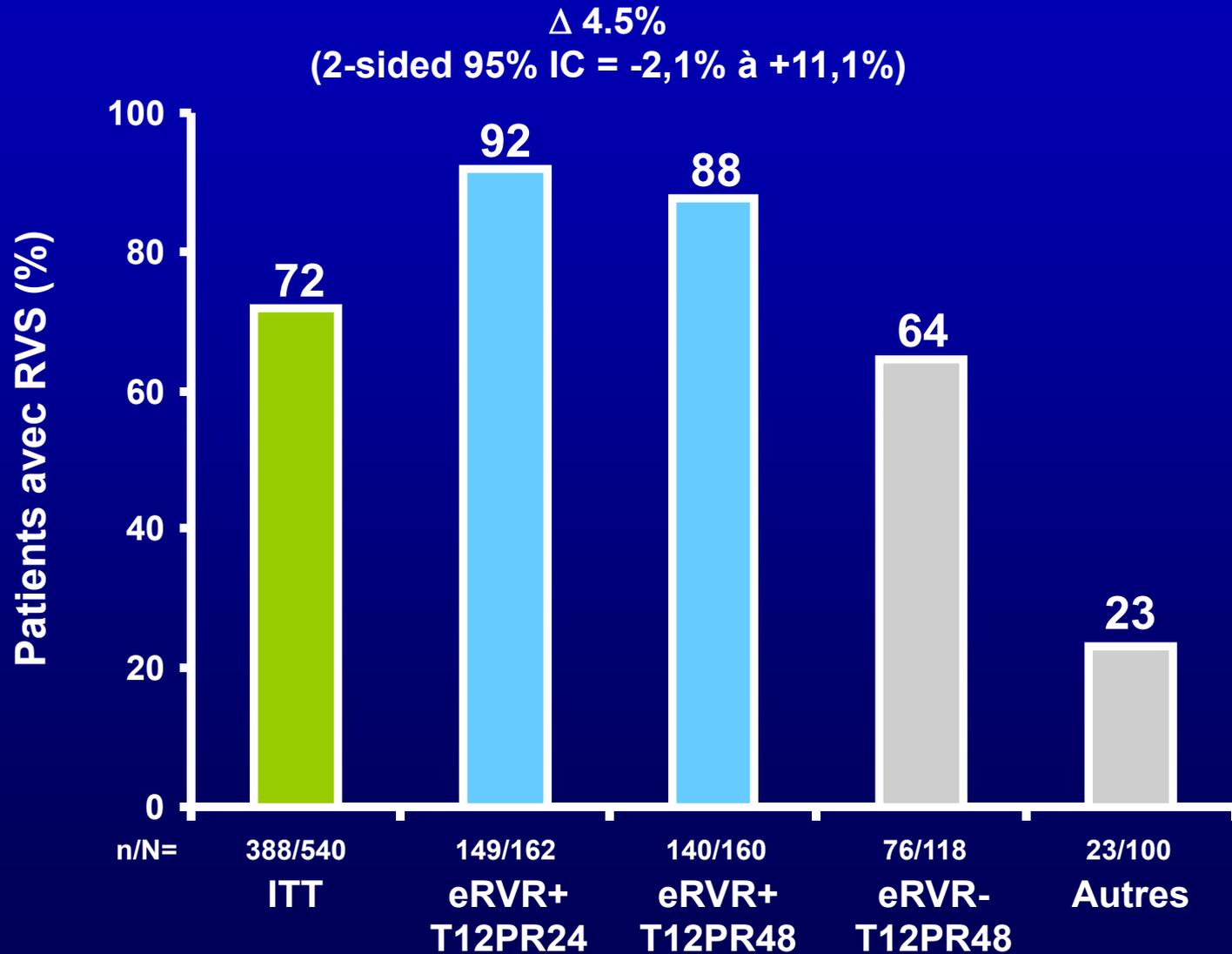
(T) TVR = télaprévir 750 mg q8h; (P) Peg-IFN = interféron alfa-2a pegylé (40kD) 180 µg/sem; (R) RBV = ribavirine 1000 ou 1200 mg/j. *Roche Taqman® v2 LLOQ de 25 UI/mL

ILLUMINATE : Caractéristiques initiales des patients

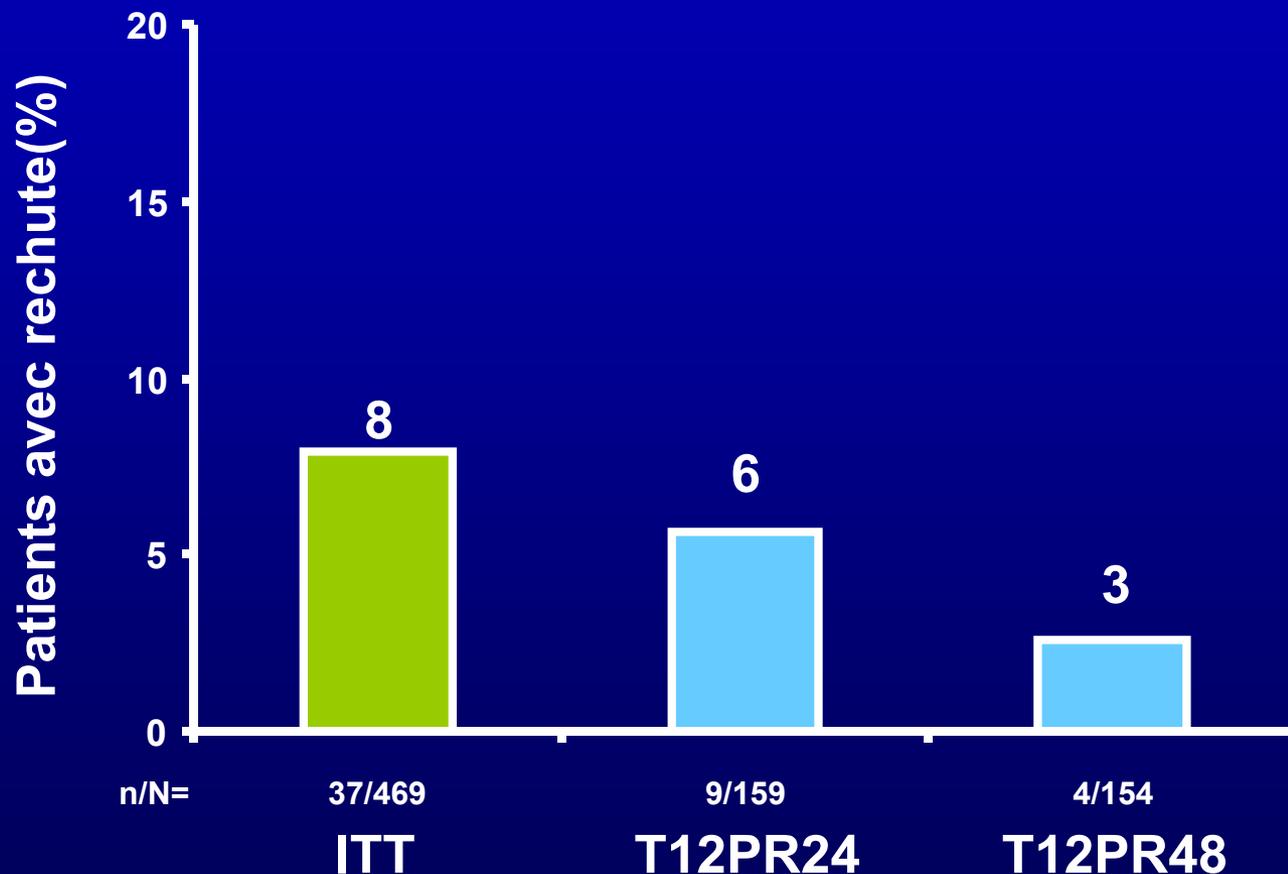
	ITT	Patients randomisés	
	N=540	T12PR24 N=162	T12PR48 N=160
Sexe, n(%)			
Homme, n (%)	325 (60)	104 (64)	97 (61)
Race†, n (%)			
Caucasien	427 (79)	135 (83)	131 (82)
Noir/Afro-américain	73 (14)	17 (10)	17 (11)
Ethnie			
Hispanique/Latino	54 (10)	18 (11)	11 (7)
Age, médiane années (extrêmes)	51(19-70)	51 (22-70)	50(19-67)
IMC, médiane kg/m ² (extrêmes)	27(18-54)	28(18-53)	27(19-49)
ARN VHC≥800000 UI/mL, n (%)	445 (82)	124 (77)	126 (78)
Sous-type Génotype VHC, n (%)			
1a	388 (72)	115 (71)	117 (73)
1b	149 (28)	46 (28)	43 (27)
1, inconnu	3 (1)	1 (1)	0
Stade de fibrose ou Cirrhose, n(%)			
Fibrose F3	88 (16)	20 (12)	21 (13)
Cirrhose	61 (11)	18 (11)	12 (8)

†Race et ethnie étaient déclaratives.

ILLUMINATE : Taux de RVS



ILLUMINATE : Taux de rechute en ITT et chez les patients randomisés*



*Le dénominateur est le nombre de patients ayant un ARN-VHC indétectable à la fin du traitement

ADVANCE et ILLUMINATE: Conclusions

- **Le télaprévir augmente les taux de RVS chez les patients naïfs de génotype 1**
- **ILLUMINATE montre l'absence de bénéfice virologique à poursuivre au delà de 24 semaines chez les patients avec eRVR**
- **La majorité des patients naïfs sont éligibles pour 24 semaines de traitement et ont eu des taux élevés de RVS.**
- **Le profil de tolérance est acceptable et similaire à celui rapporté dans les études de phase 2 et 3.**