

OPTIMIZE : étude de non-infériorité comparant deux rythmes d'administration du télaprévir chez des malades naïfs infectés par un VHC de génotype 1 : 2 prises par jour *versus* toutes les 8 heures

C. Hézode¹, M. Buti², K. Agarwal³, Y. Horsmans⁴, W. Sievert⁵,
E. Janczewska⁶, S. Zeuzem⁷, L. Nyberg⁸, R.-S. Brown⁹, M. Rizzetto¹⁰,
R. Parana¹¹, S. de Meyer¹², D. Luo¹³, J. Witek¹³

¹Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; ²Hospital Valle Hebron and Ciberehd del Institut Carlos III, Barcelona, Spain; ³Kings College Hospital, London, UK; ⁴Cliniques Universitaires Saint-Luc, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ⁵Monash Medical Centre and Monash University, Melbourne, Australia; ⁶Outpatients Clinic for Hepatology, Myslowice, Poland; ⁷Johann Wolfgang Goethe University Medical Center, Frankfurt am Main, Germany; ⁸Kaiser Permanente, San Diego, CA, USA; ⁹Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA; ¹⁰University of Torino, Torino, Italy; ¹¹Medical School, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil; ¹²Janssen Infectious Diseases BVBA, Beerse, Belgium; ¹³Janssen Research & Development LLC, Titusville, NJ, USA

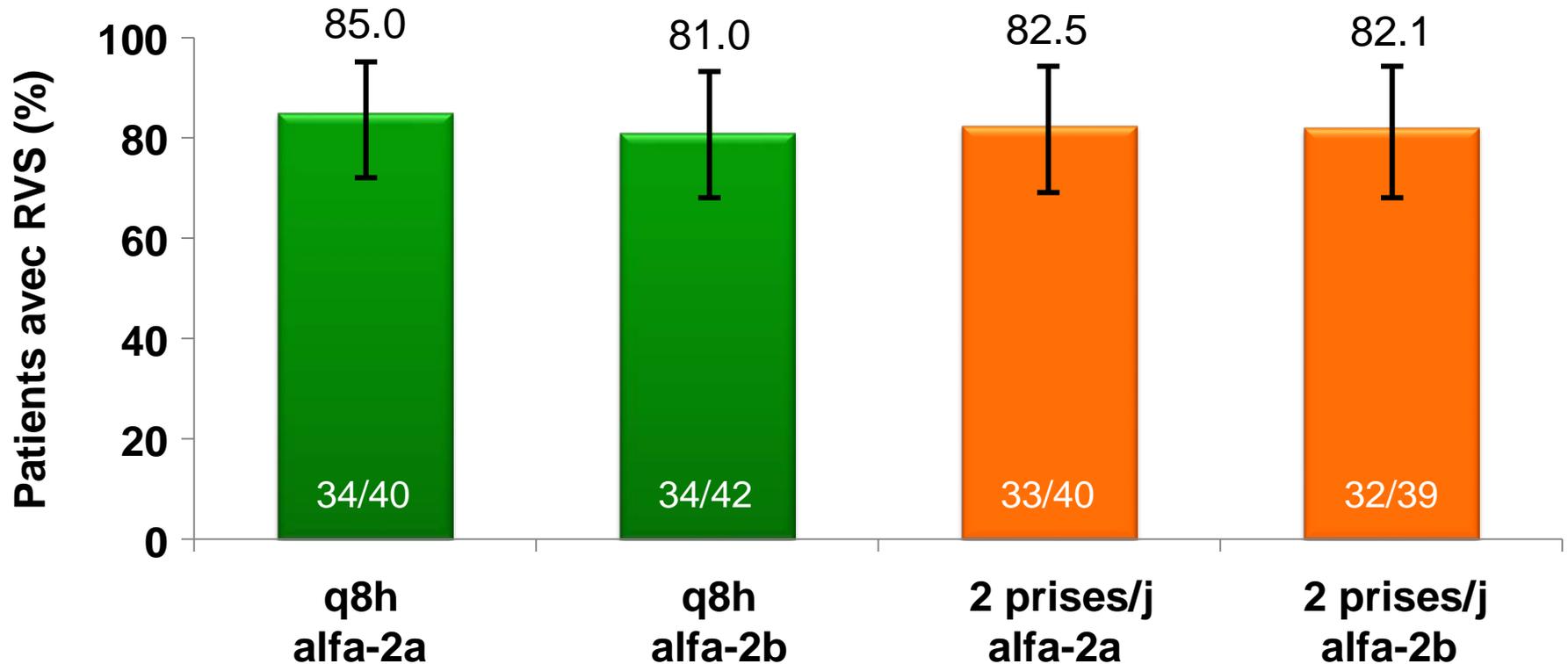
Conflits d'intérêt

- **Christophe Hézode** : Abbott, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Janssen, Merck et Roche
- **Maria Buti** : Gilead, Janssen et Vertex
- **Kosh Agarwal** : Abbott, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, MSD, Novartis et Roche
- **Yves Horsmans** : Janssen
- **William Sievert** : Janssen et Roche
- **Ewa Janczewska** : Janssen et Roche
- **Stefan Zeuzem** : Abbott, Achillion, Anadys, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead, iTherX, Merck & Co., Novartis, Pharmasset, Roche/Genentech, Santaris Pharma A/S, Tibotec, Transgene et Vertex
- **Lisa Nyberg** : Janssen
- **Robert S. Brown Jr.** : Janssen
- **Mario Rizzetto** : Janssen
- **Raymundo Parana** : Roche, Bristol-Myers Squibb et Boehringer Ingelheim
- **Sandra De Meyer, Ralph De Masi, Donghan Luo et James Witek** : employés de Janssen pharmaceuticals.

Introduction

- Le télaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC, administré en association avec l'interféron pégylé alfa et la ribavirine (PR), pour le traitement de l'hépatite chronique C (maladie compensée) de génotype 1.
- Le télaprévir est administré par voie orale, avec de la nourriture, à la dose de 750 mg (2 cp de 375 mg) toutes les 8 heures. La dose quotidienne totale est de 6 comprimés (ou 2 250 mg).

Etude de phase II (C208) : RVS en fonction du rythme d'administration du télaprévir, 2 prises/j *versus* q8h

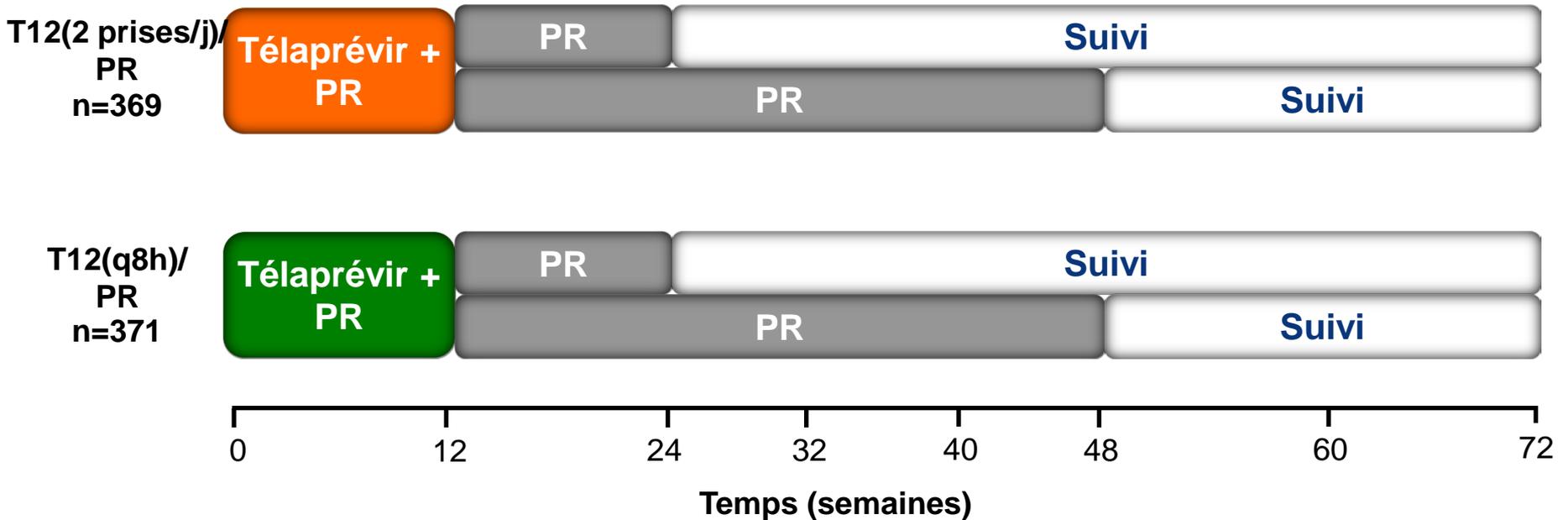


Patients naïfs de traitement ayant reçu une trithérapie de 12 semaines suivie par 12 ou 36 semaines de Peg-IFN alfa et RBV, selon les résultats virologique.

Marcellin P, et al. Gastroenterology 2011;140:459–68

Schéma de l'étude (n=740)

OPTIMIZE est une étude de non-infériorité de Phase III, internationale, randomisée en ouvert comparant deux prises par jour (**2 prises/j**) à une prise toutes les 8 heures (**q8h**) de télaprévir (T) en association avec PR. Les patients étaient randomisés selon le stade de fibrose (F0-F2, F3/F4) et IL28B (CC, CT, TT).



PR = IFN pégylé-alfa 2a + ribavirine

Traitement Guidé par Réponse (TGR) : en cas de RVR, la durée totale du traitement était de 24 semaines.

Objectifs de l'étude

▪ Objectif principal

- Évaluer la non-infériorité de la posologie télaprévir en 2 prises par jour vs une prise toutes les 8 heures (q8h) en association avec PR déterminée par le taux de RVS12* chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et naïfs de traitement (marge de non-infériorité pré-spécifiée de -11%)

▪ Objectifs secondaires

- Sécurité d'emploi et tolérance du télaprévir
- Effet de *IL28B* sur la réponse virale
- Effet de la PK/PD du télaprévir sur l'efficacité et la tolérance
- Mutations observées dans la région NS3-4A du VHC

*ARN VHC <25 UI/mL 12 semaines après la dernière dose planifiée de PR

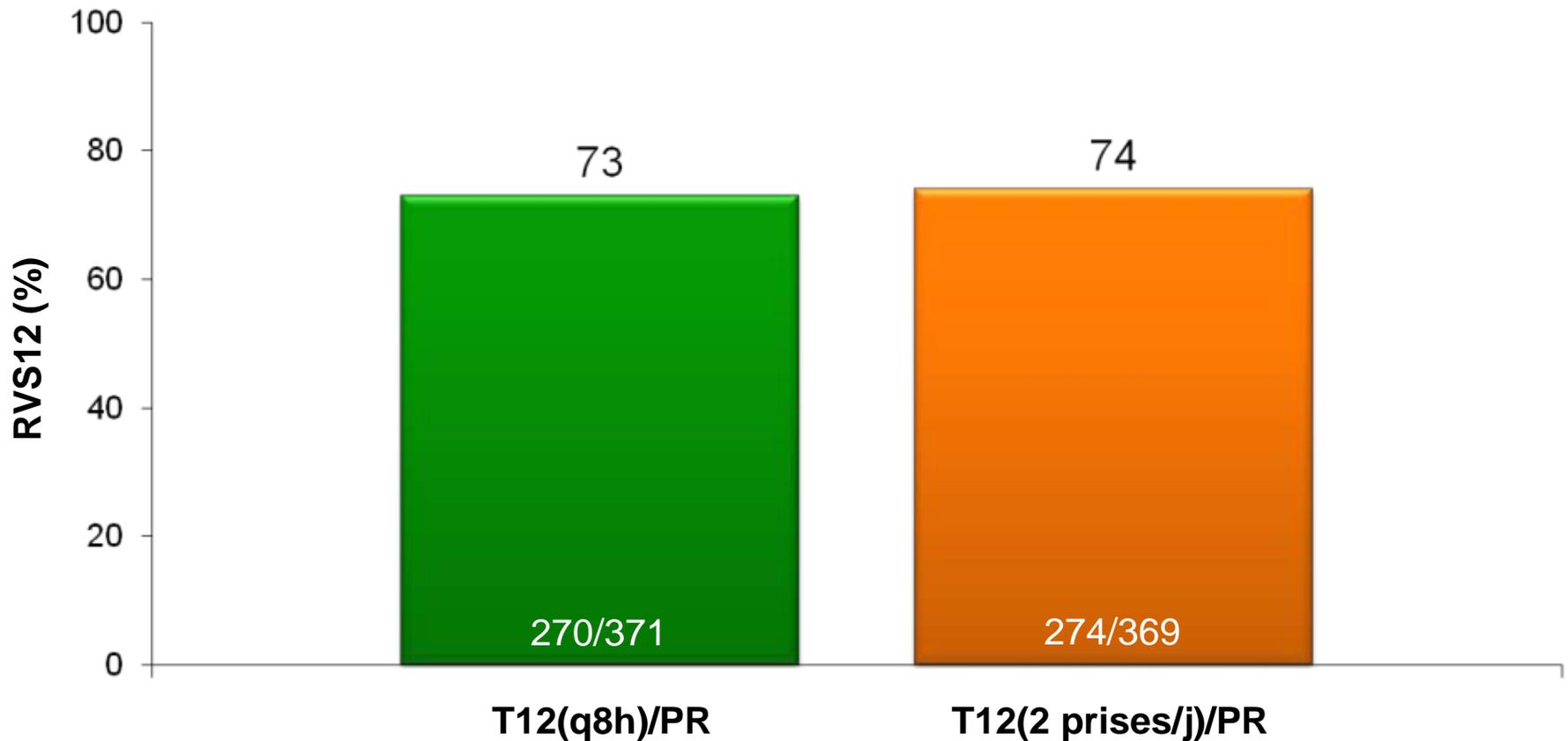
Caractéristiques à l'inclusion

	T12(q8h)/PR n=371	T12 (2 prises/j)/PR n=369
Age en années: moyenne (ET)	48,0 (11,41)	47,5 (11,32)
Hommes, n (%)	235 (63,3)	209 (56,6)
Origine géographique, n (%)		
Europe	192 (51,8)	179 (48,5)
Am. du Nord	126 (34,0)	137 (37,1)
Autre	53 (14,3)	53 (14,4)
ARN VHC ≥800 000 UI/mL[§], n (%)	317 (85,4)	312 (84,6)
Génotype VHC 1a / 1b*, n (%)	209 (56,3) / 160 (43,1)	210 (56,9) / 157 (42,5)
Génotype IL28B		
CC	106 (28,6)	105 (28,5)
CT	208 (56,1)	206 (55,8)
TT	57 (15,4)	58 (15,7)
Stade de fibrose, n(%)		
F0-F2	268 (72,2)	264 (71,6)
F3-F4	103 (27,8)	105 (28,5)
Cirrhose, n(%)	49 (13,2)	54 (14,6)

[§]Déterminé par COBAS® Taqman® HCV assay (v2.0; Roche)

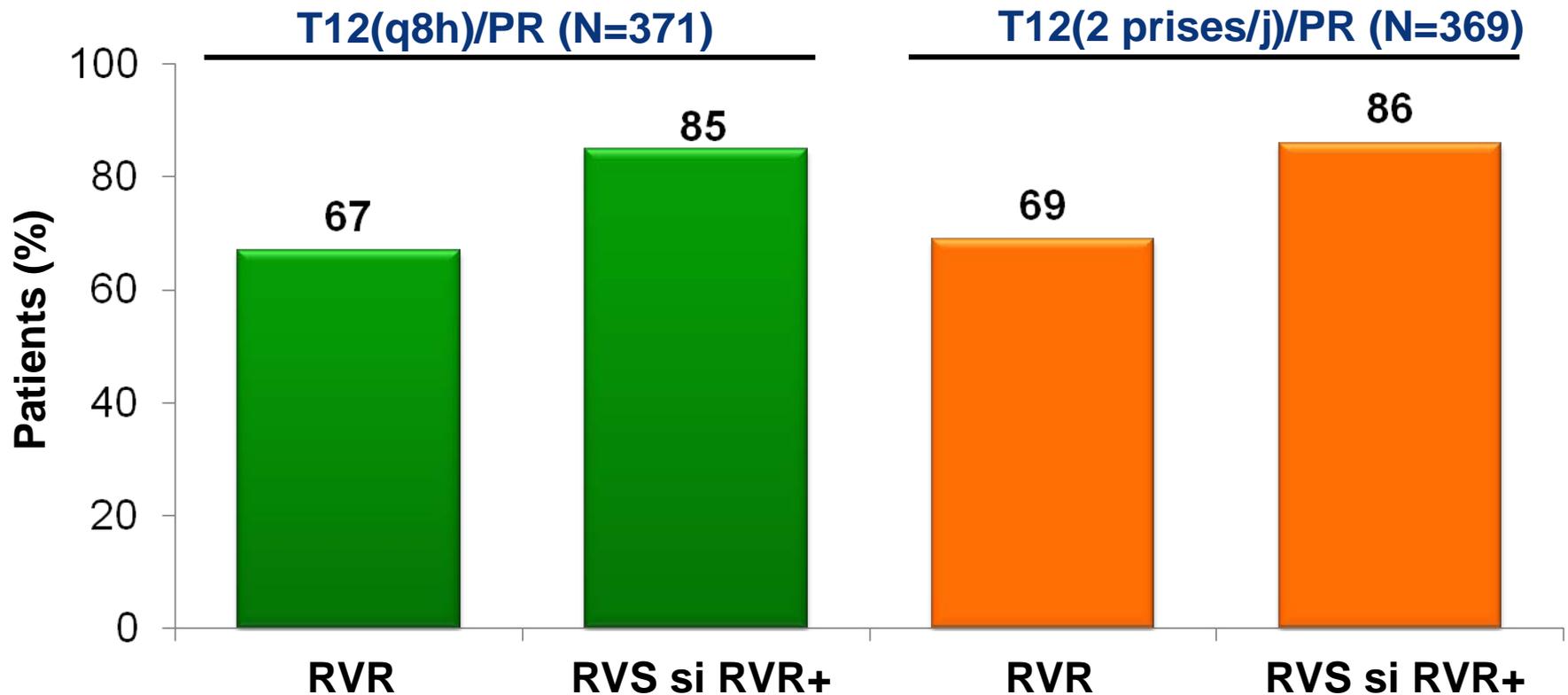
*Données non disponibles pour 2 patients dans chaque groupe de traitement;

Efficacité: RVS12*



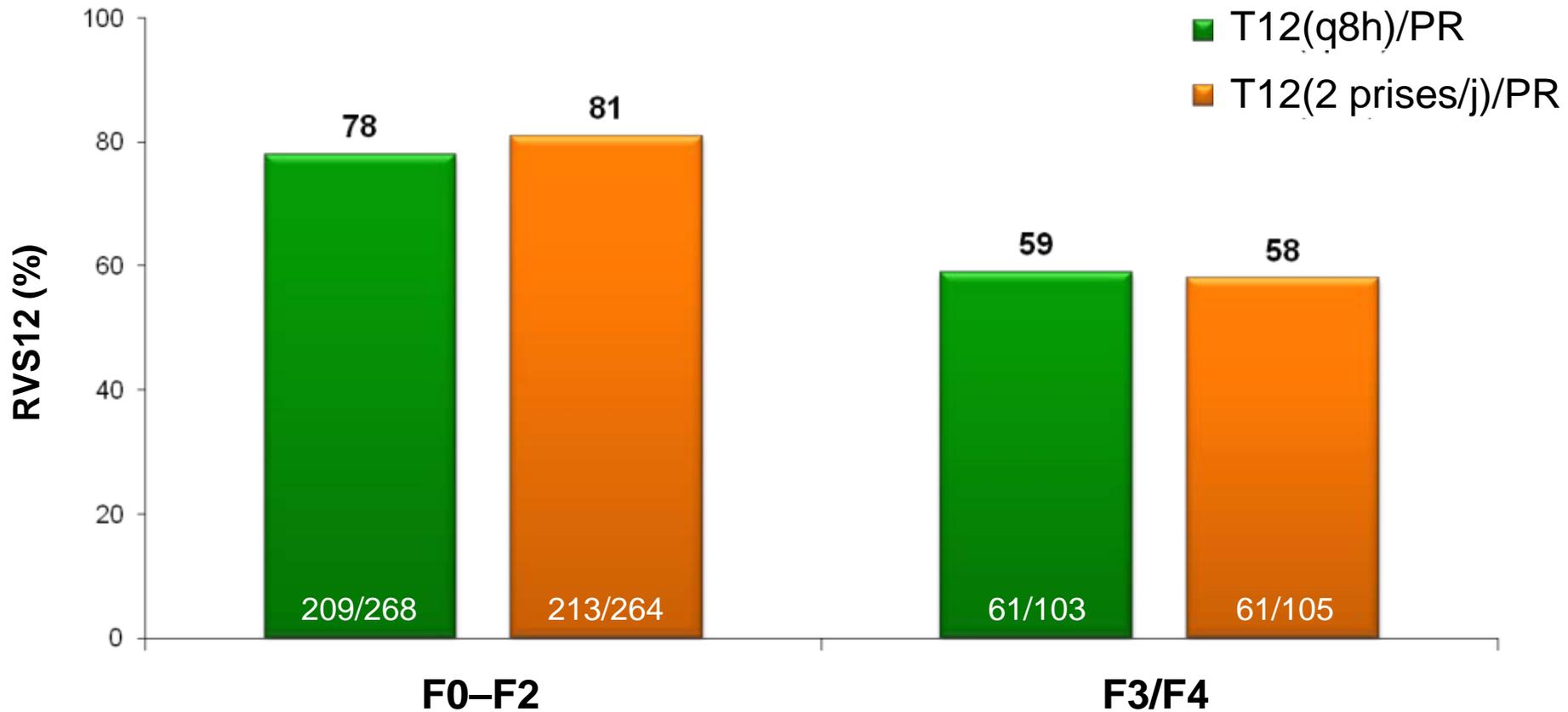
- Taux de RVS12 pour T12(2 prises/j)/PR était non-inférieur à T12(q8h)/PR
 - Différence (95% IC: 1,5%: -4,9%, 12%)

Efficacité : RVS12 en fonction de la RVR



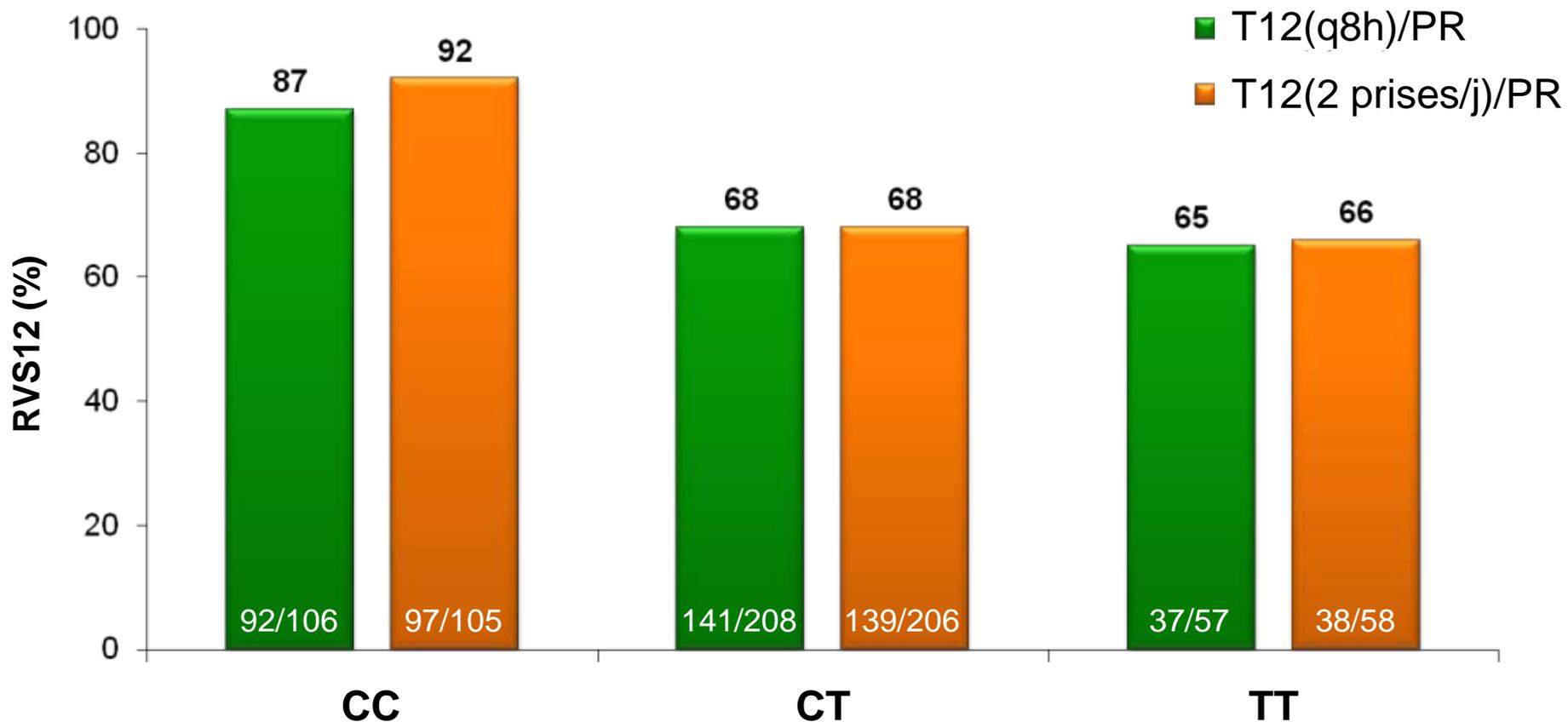
- La RVR permet de déterminer la durée du traitement
 - RVR +: durée totale de traitement de 24 semaines
 - RVR -: durée totale de traitement de 48 semaines

Taux de RVS12* selon le stade de fibrose



*Analyse en intention de traiter

Taux de RVS12* selon le génotype de l'*IL28B*



Evénements indésirables (EI)* pendant la phase de trithérapie

EI*, n (%)	T12(q8h)/PR n=371	T12 (2 prises/j)/PR n=369
Tous EI	367 (98,9)	360 (97,6)
Fatigue	177 (47,7)	173 (46,9)
Prurit	157 (42,3)	159 (43,1)
Anémie	151 (40,7)	157 (42,5)
Nausée	142 (38,3)	128 (34,7)
Eruption cutanée	132 (35,6)	129 (35,0)
Céphalée	107 (28,8)	87 (23,6)
EI graves	35 (9)	28 (8)

*événement indésirable survenu chez $\geq 25\%$ des patients au total

EI: Evénement indésirable

EI ayant conduit à l'arrêt du télaprévir

EI*, n (%)	T12(q8h)/PR N=371	T12 (2 prises/j)/PR N=369
EI conduisant à l'arrêt définitif du télaprévir	70 (18,9)	57 (15,4)
Anémie	17 (4,6)	17 (4,6)
Nausée	3 (0,8)	6 (1,6)
Fatigue	4 (1,1)	5 (1,4)
Prurit	8 (2,2)	11 (3,0)
Eruption cutanée	20 (5,4)	19 (5,1)
Eruption cutanée maculo-papulaire	6 (1,6)	2 (0,5)

*événement indésirable survenu chez ≥ 1% au total

En résumé

- L'objectif principal a été atteint
 - Le taux de RVS12 avec la posologie T12(2 prises/j)/PR n'était pas inférieur au taux de RVS12 à la posologie T12(q8h)/PR
- Les taux de RVS12 étaient similaires pour T12(2 prises/j)/PR et T12(q8h)/PR quel que soit:
 - le stade de fibrose
 - le génotype IL28B
- Le profil de tolérance était comparable entre les 2 groupes et similaire au profil de tolérance connu de télaprévir
- Ces données indiquent qu'une prise simplifiée du télaprévir (deux prises par jour) serait envisageable chez les patients infectés de façon chronique par le VHC de génotype 1