

**Télaprévir en association avec peg-interféron  
alfa/ribavirine chez les patients co-infectés  
VIH/VHC : résultats finaux 24 semaines après fin  
de traitement (RVS24)  
Essai VX 110**

---

Pierre-Marie Girard<sup>1</sup>, Vincent Soriano<sup>2</sup>, Kenneth E. Sherman<sup>3</sup>, Douglas T. Dieterich<sup>4</sup>, Jürgen K. Rockstroh<sup>5</sup>, Joshua Henshaw<sup>6</sup>, Raymond Rubin<sup>6</sup>,  
Mohammad Bsharat<sup>6</sup>, Nathalie Adda<sup>6</sup>, Mark S. Sulkowski<sup>7</sup>

**pour les investigateurs de l'essai VX 110**

<sup>1</sup>Hôpital St Antoine, Paris, France, <sup>2</sup>Hospital Carlos III, Madrid, Spain, <sup>3</sup>University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH, United States, <sup>4</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, United States, <sup>5</sup>University of Bonn, Bonn, Germany, <sup>6</sup>Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Cambridge, MA, United States, and <sup>7</sup>Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, United States.

# Conflits d'intérêt

- **P-M Girard** has received Grant/Research Support from: Abbott: Advisory Committees or Review Panels; BI: Advisory Committees or Review Panels; BMS: Advisory Committees or Review Panels; Merck: Advisory Committees or Review Panels; Roche: Advisory Committees or Review Panels; Janssen: Advisory Committees or Review Panels; ViiV: Advisory Committees or Review Panels; Abbott: Speaking and Teaching; BI: Speaking and Teaching; BMS: Speaking and Teaching; Merck: Speaking and Teaching; Roche: Speaking and Teaching; Janssen: Speaking and Teaching; Gilead: Advisory Committees or Review Panels; Janssen: Advisory Committees or Review Panels.
- **MS Sulkowski** : **Grant/Research support: Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, Merck, Roche, Vertex Pharmaceuticals, Consultant/Advisor: Abbott, Boehringer Ingelheim, BMS, Gilead, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Vertex Pharmaceuticals**
- **KE Sherman** has received Grant/Research Support from interest; Bristol-Myers Squibb: Advisory Committees or Review Panels; Vertex: Advisory Committees or Review Panels; SciClone :Grant/Research Support; SciClone: Consulting; Boehringer Ingelheim: Advisory Committees or Review Panels; Janssen: Advisory Committees or Review Panels; Merck: Advisory Committees or Review Panels; Merck/Schering Plough: Grant/Research Support; Genentech/Roche: Grant/Research Support; Gilead: Grant/Research Support; Anadys: Grant/Research Support; Bristol-Myers Squibb: Grant/Research Support; Vertex: Grant/Research Support; Johnson & Johnson: Advisory Committees or Review Panels; Baxter: Advisory Committees or Review Panels; GSK: Advisory Committees or Review Panels; Boehringer Ingelheim: Grant/Research Support.
- **V Soriano** has received Grant/Research Support from interest: BMS: Grant/Research Support; Merck: Grant/Research Support; Janssen: Grant/Research Support; Gilead: Grant/Research Support; Boehringer Ingelheim: Speaking and Teaching.
- **JK Rockstroh** has received Grant/Research Support from: Abbott: Advisory Committees or Review Panels; BI: Advisory Committees or Review Panels; BMS: Advisory Committees or Review Panels; Merck: Advisory Committees or Review Panels; Roche: Advisory Committees or Review Panels; Janssen: Advisory Committees or Review Panels; Vertex: Advisory Committees or Review Panels; Bionor: Advisory Committees or Review Panels; GSK: Advisory Committees or Review Panels; ViiV: Advisory Committees or Review Panels; Abbott: Speaking and Teaching; BI: Speaking and Teaching; BMS: Speaking and Teaching; Merck: Speaking and Teaching; Roche: Speaking and Teaching; Janssen: Speaking and Teaching; Gilead: Speaking and Teaching; Gilead: Advisory Committees or Review Panels; Merck: Grant/Research Support; Janssen: Advisory Committees or Review Panels; Janssen: Speaking and Teaching; Novartis: Consulting.
- **DT Dieterich** has received Grant/Research Support from: Achillion: Advisory Committees or Review Panels; Gilead: Advisory Committees or Review Panels; Boehringer Ingelheim: Advisory Committees or Review Panels; Novartis: Advisory Committees or Review Panels; Pfizer: Advisory Committees or Review Panels; Roche: Advisory Committees or Review Panels; Schering-Plough: Speaking and Teaching; Vertex: Advisory Committees or Review Panels; Idenix: Advisory Committees or Review Panels; Merck: Advisory Committees or Review Panels.
- **M Bsharat, J Henshaw, R Rubin, V Garg, and N Adda** are current or former employees of Vertex Pharmaceuticals Incorporated and may own stock in that company.

# Contexte

- Télaprévir (TVR) en association avec peg-interféron/ribavirine (pegIFN/RBV) est indiqué chez les patients avec hépatite C chronique due au VHC de génotype 1.<sup>1-3</sup>
- Les patients coinfecteds VHC/VIH ont un risque accru de cirrhose, d'insuffisance hépatique, de CHC et de décès.
- L'efficacité et la tolérance du télaprévir chez les patients coinfecteds n'avait pas encore été établie.
- Des interactions médicamenteuses modestes entre le TVR, substrat et inhibiteur du CYP3A, et certains traitement antirétroviraux avaient été observées chez des volontaires sains.<sup>4,5</sup>

# Objectifs de l'étude

---

## Objectifs Primaires:

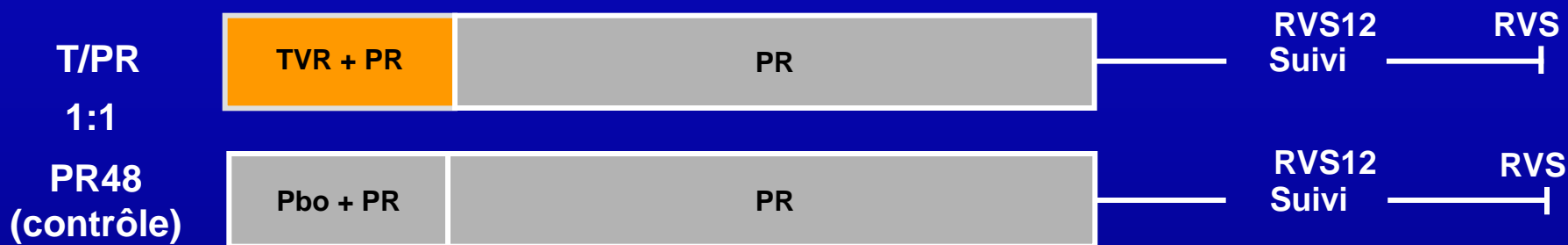
- Sécurité et tolérance du télaprévir associé avec le peg-interféron et la ribavirine (T/PR)
- Proportion de patients avec ARN VHC indétectable à 12 semaines de T/PR

## Objectifs Secondaires:

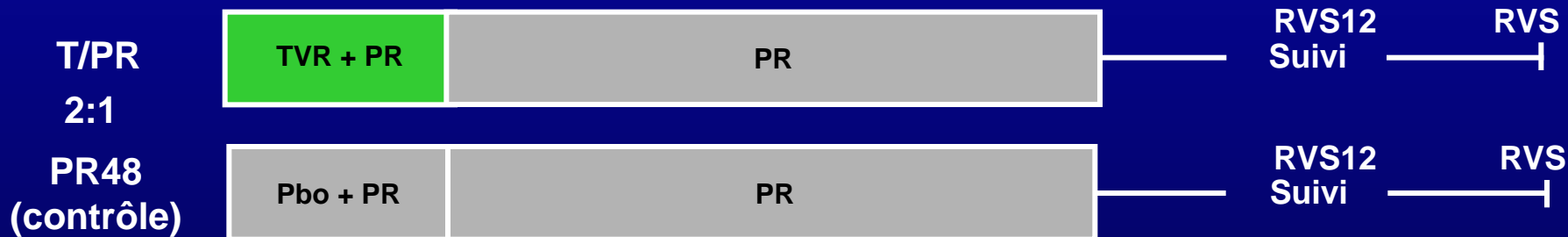
- Efficacité de T/PR à 12 et 24 semaines après la dernière dose de traitement (RVS12 et RVS24, respectivement)
  - ARN VHC <LLOQ à la visite de suivi
- Pharmacocinétique du TVR, pegIFN, RBV et des ARV associés

# Design: essai randomisé en double-aveugle et contrôlé vs placebo

## Sous Groupe A: VIH non traités



## Sous Groupe B: VIH + sous ARV (EFV/TDF/FTC ou ATV/r + TDF + FTC ou 3TC)



Semaines 0 12 24 36 48 60 72

(EFV)=efavirenz; (TDF)=tenofovir; (FTC)=emtricitabine; (ATV/r)=atazanavir boosté par ritonavir; (3TC)=lamivudine;

(T) TVR=télaprevir 750 mg q8h ou 1125 mg q8h (avec EFV); Pbo=Placebo; (P) Peg-IFN=interféron pegylé alfa-2a (40 kD) 180 µg/sem;

(R) RBV=ribavirine 800 mg/j ou ajustée en fonction du poids (1000 mg/j si poids <75 kg, 1200 mg/j si le poids ≥75 kg; France, Allemagne, n=5 patients)

# Méthodes

- PegIFN alfa-2a administré à la posologie de 180µg/sem en SC + RBV + TVR ou placebo pour 12 semaines
  - RBV administrée à la posologie 800 mg/j (n=33); 5 patients ont reçu une posologie ajustée en fonction du poids selon des protocoles spécifiques en France et en Allemagne
  - TVR administré à la posologie de 750 mg q8h associé à l'atazanavir et 1125 mg q8h avec efavirenz
- ARN VHC évalué à J1, J2 et J4; puis aux semaines 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 36 et 48; et aux visites de suivi post-traitement
  - Roche COBAS® TaqMan® HCV test v 2.0, LLOQ à 25 UI/mL

# Méthodes

---

- Règles d'arrêt:
  - Arrêter le TVR si l'ARN VHC  $> 1000$  UI/mL à S4 ou S8
  - Arrêter tous les traitements VHC si
    - ARN VHC  $> 1000$  UI/mL ou diminue de  $< 2 \log_{10}$  à S12 par rapport à la charge virale à l'inclusion
    - ARN VHC détectable à S24 ou 36
- Échappement virologique:
  - Défini comme un ARN VHC  $> 100$  UI/mL alors que précédemment indétectable ou  $> 1 \log_{10}$  par rapport au nadir
  - Arrêter tous les traitements VHC

# Caractéristiques des patients à l'inclusion

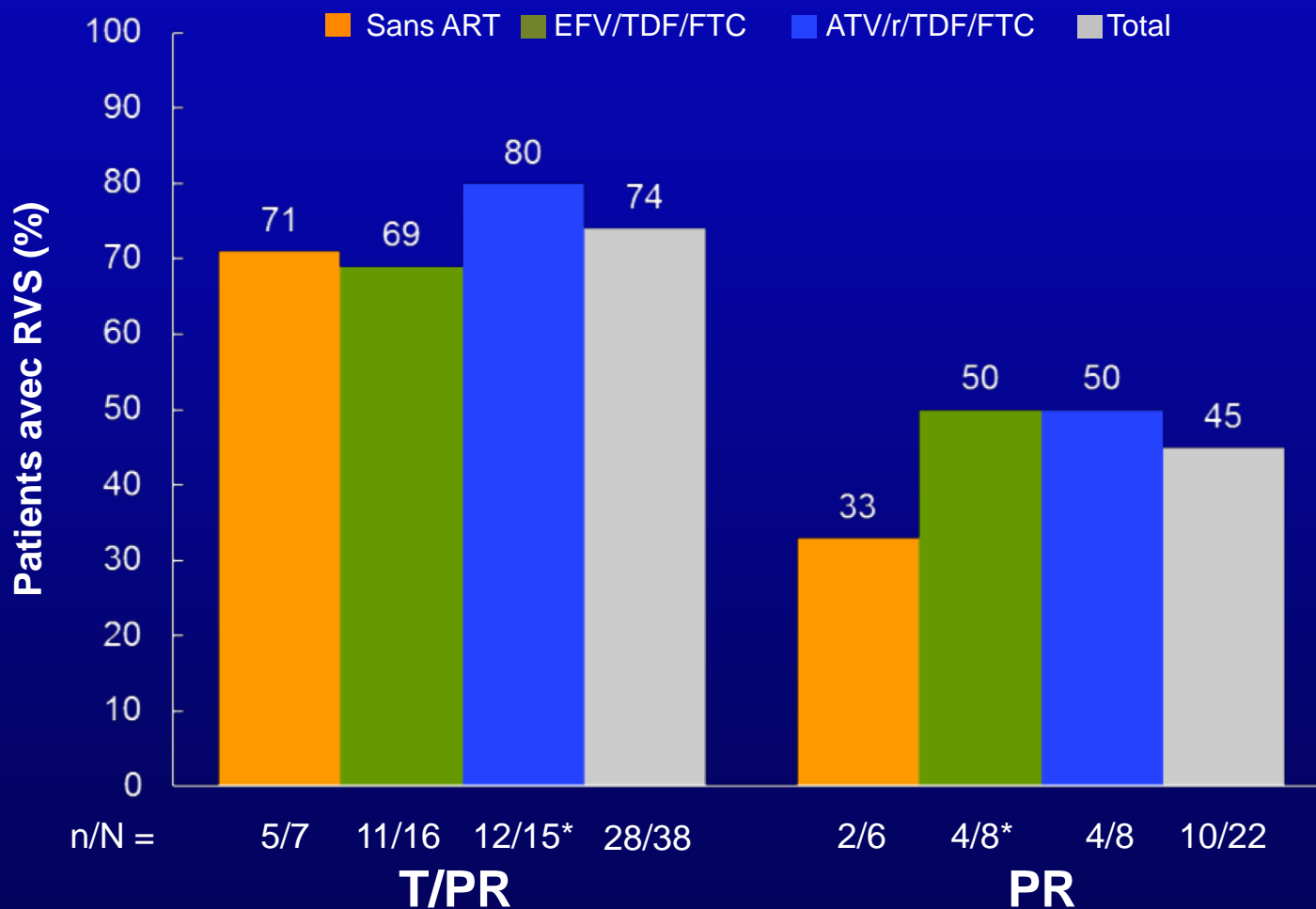
	Sous Groupe A		Sous Groupe B			
	sans ARV		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC ou 3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=15	PR N=8
Homme, n (%):	6 (86)	4 (67)	16 (100)	7 (88)	13 (87)	7 (88)
Race caucasienne, n(%)	2 (29)	3 (50)	12 (75)	5 (62)	13 (87)	7 (88)
Race noire, n(%)	4 (57)	3 (50)	3 (19)	3 (38)	2 (13)	1 (12)
Groupe ethnique†: Hispanique n(%)	3 (43)	2 (33)	5 (31)	1 (12)	3 (21)	3 (38)
Age médian, années (intervalle)	39 (34-50)	48 (42-65)	48 (31-57)	47 (31-53)	52 (36-59)	39 (26-53)
IMC, médian kg/m <sup>2</sup>	29 (22-37)	31 (26-37)	24 (21-32)	23 (19-28)	24 (23-33)	25 (22-30)
ARN VHC ≥ 800,000 UI/mL, n (%)	7 (100)	5 (83)	13 (81)	7 (88)	12 (80)	7 (88)
Génotype VHC 1a*, n(%)	3 (43)	3 (50)	12 (75)	6 (75)	12 (80)	5 (62)
Fibrose sévère/cirrhose, n (%)	1 (14)	0 (0)	4 (25)	1 (12)	0 (0)	1 (12)
ARN VIH copies/mL (intervalle)	1495 (193-53,450)	267 (25-21,950)	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)	25 (25-25)
CD4+ /mm <sup>3</sup> médiane (intervalle)	604 (496-759)	672 (518-1189)	533 (299-984)	514 (323-1034)	514 (254-874)	535 (302-772)

\*5'NC InnoLipa line probe assay

†Race et ethnique déclaratives



# RVS à la semaine 24 post-traitement (RVS<sub>24</sub>)



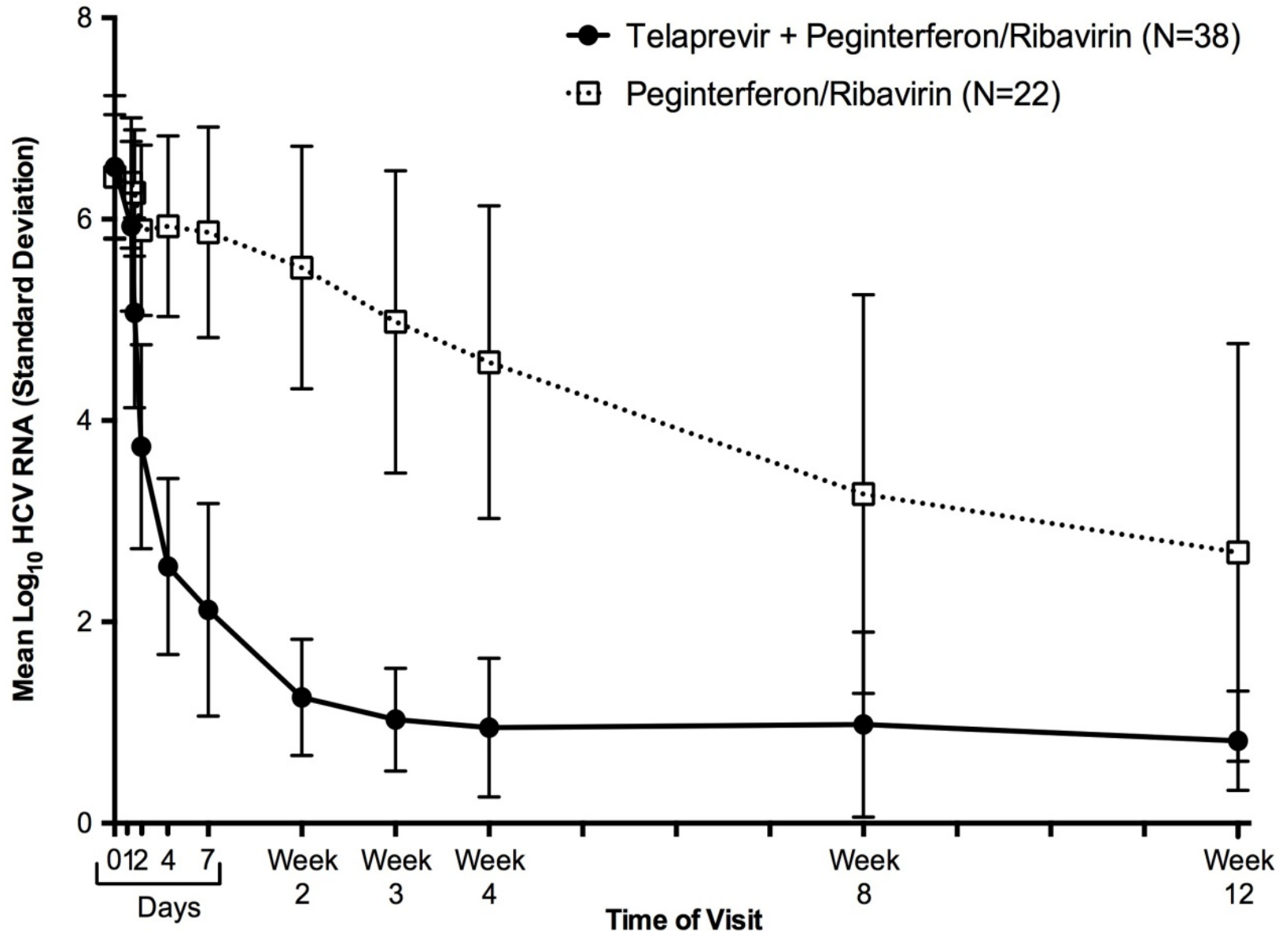
\*1 patient dans cette cohorte a été perdu de vue avant sa visite de à S24 post-traitement.  
La donnée RVS24 est basée sur la donnée RVS12 de ce patient

# Réponse anti VHC et devenir des patients

Résultats virologiques n/N (%)	T/PR	PR
RVS 24	28/38 (74)	10/22 (45)
Patients sans RVS	10/38 (26)	12/22 (55)
Règles d'arrêt	2/38 (5)	8/22 (36)
Rechutes post-traitement*	1/32 *(3)	2/13 (15)
≥LLOQ à la fin du traitement	3/38 (8)	2/22 (9)
Perdus de vue	4/38 (11)	0/22 (0)

\*La rechute a été définie comme ARN VHC ≥ LLOQ par rapport à la fenêtre actuelle de fin de traitement. Le dénominateur de rechute inclut les patients avec des valeurs <LLOQ à la visite de fin de traitement ou les patients dont la valeur qui suivait était <LLOQ.

# Cinétique de décroissance VHC plasmatique



# Echappement/Rechute Virologiques VIH et VHC

- Aucun échappement VIH
  - Echappement VHC: 2 patients sous T/PR
    - 1 sous EFV/TDF/FTC à S12
    - 1 sous ATV/r + TDF/FTC à S4
- => Génotype 1a, Mutations NS3: V36M et R155K
- Rechute VHC après T/PR
    - 1 patient. V36M au moment de l'échappement puis reversion après 14 semaines

# Effets indésirables les plus fréquents chez >15% des patients: phase de traitement TVR (Sem 1-12)\*

N, (%)	T/PR (N=38), %	PR (N=22), %
Fatigue	15 (39)	9 (41)
<b>Prurit</b>	<b>13 (34)</b>	<b>1 (5)</b>
<b>Céphalée</b>	<b>13 (34)</b>	<b>5 (23)</b>
<b>Nausée</b>	<b>12 (32)</b>	<b>4 (18)</b>
<b>Éruption cutanée<sup>†</sup></b>	<b>11 (29)</b>	<b>4 (18)</b>
Diarrhée	8 (21)	3 (14)
Vertiges	8 (21)	2 (9)
<b>Fièvre</b>	<b>7 (18)</b>	<b>2 (9)</b>
<b>Dépression</b>	<b>6 (16)</b>	<b>2 (9)</b>
Anémie <sup>‡</sup>	5 (13)	4 (18)
Vomissements	6 (16)	2 (9)
<b>Myalgie</b>	<b>5 (13)</b>	<b>5 (23)</b>
Frissons	5 (13)	4 (18)
<b>Insomnie</b>	<b>5 (13)</b>	<b>4 (18)</b>

\*Les événements surlignés en jaune ont eu lieu avec une différence > 10% entre T/PR vs PR.

†Les éruptions cutanées et l'anémie ont été définis à l'aide d'un groupe de termes de recherche spécifiques dans lequel l'événement le plus sévère était pris en compte.

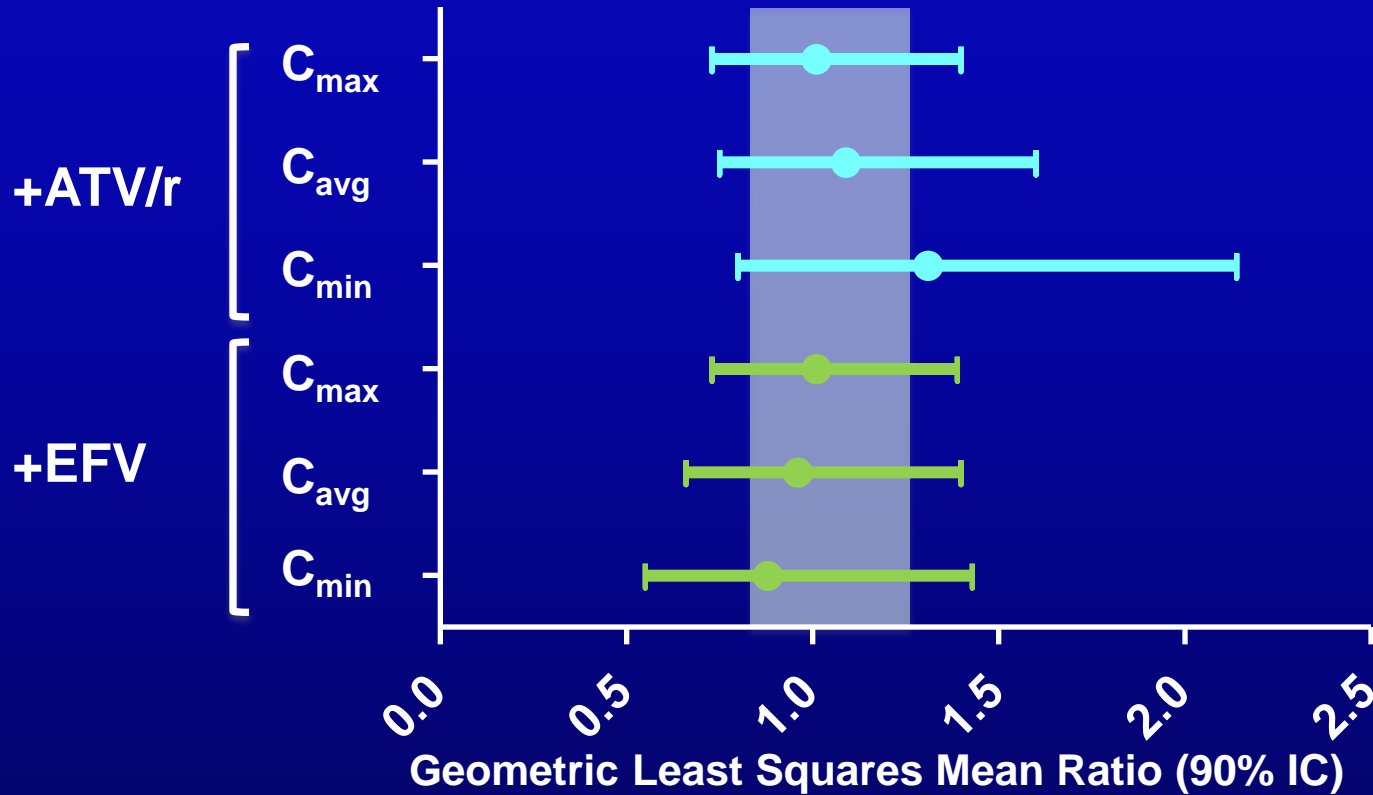
# Événements présentant un intérêt particulier

Effets indésirables, n(%)	T/PR N=38	PR N=22
Éruption cutanée sévère*	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée légère ou modérée*	13 (34)	5 (23)
Anémie (Hb <10g/dL)	7 (18)	4 (18)
Anémie sévère (Hb 7,0-8,9 g/dL ou diminution de ≥4.5g/dL à partir du taux à l'inclusion)	1 (3)	1 (5)
Utilisation d'EPO	3 (8)	1 (5)
Transfusions	4 (11)	1 (5)
Arrêt pour EI	3 (8)	0 (0)

\* Si un patient présentait plusieurs événements, le plus sévère était pris en compte

•Aucun échappement VIH; le taux de CD4 a diminué dans les groupes T/PR et PR; CD4% inchangé.

# Concentrations de télaprévir similaires parmi les patients avec et sans traitement antirétroviral



EFV: N=15  
ATV/r: N=13

EFV = traitement antirétroviral associant efavirenz; ATV = traitement antirétroviral associant atazanavir/ritonavir  
IC = Intervalle de Confiance

La partie en gris indique la plage 'sans-effet' des **Geometric Least Squares Mean Ratio**  
(<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM292362.pdf>)

# Pharmacocinétiques des ARVs avant et après Telaprevir

ART Medication	In HIV/HCV Co-infected Patients			
	Median C <sub>min</sub> before HCV Treatment (ng/mL)		Median ratio of C <sub>min</sub> During:Before HCV Treatment	
	+T/PR	+PR	+T/PR	+PR
Atazanavir (ATV)	962	1280	118%	97%
Efavirenz (EFV)	1320	1700	89%	84%
Tenofovir (+EFV)	51.2	73.9	103%	65%
Tenofovir (-EFV)	128	124	96%	86%

EFV = efavirenz-based ART regimen; ATV = atazanavir/ritonavir-based ART regimen



# Conclusions

---

- Taux de RVS24 élevés chez ces patients coinfectés VIH/VHC génotype 1:
  - T/PR 74%
  - PR 45%
- Les interactions médicamenteuses avec le télaprévir et certains ARV n'étaient pas cliniquement significatives:
  - L'augmentation de la dose de télaprévir avec l'efavirenz compensait l'induction du CYP3A
  - Le télaprévir ne modifiait pas significativement l'exposition aux ARV
  - Aucun échappement VIH chez les patients sous ARV
- Le profil de sécurité et de tolérance de T/PR chez ces patients coinfectés comparable à celui des patients VHC mono-infectés.

# Remerciements aux patients de l'étude 110

## Liste des investigateurs

### France

- Vlad Ratziu
- Pierre-Marie Girard

### Allemagne

- Peter Buggish
- Jürgen Rockstroh

### Espagne

- Cristina Tural Llacher
- Vincent Soriano

### États-Unis

- Laveesa Bhatti
- Edwin De Jesus
- Douglas Dieterich
- Brad Hare
- Gregory Huhn
- Dushyantha Jayaweera
- Jacob Lalezari
- Kenneth Sherman
- Mark Sulkowski
- David Wyles

Avec le support de Janssen et Vertex Pharmaceuticals Incorporated.

Nous remercions aussi les coordinateurs de l'étude et les CROs qui ont participé à l'essai 110, Elizabeth Zobre (I3) pour l'analyse statistique, Christina Karunaratne et Dawn Vargas (Vertex Pharmaceuticals) pour la gestion de projet, Bambang Adiwijaya, PhD, pour les analyses de pharmacocinétique, Lisa Mahnke, MD PhD, pour les analyses de données et l'interprétation, Scott McCallister, MD pour l'interprétation des résultats, Mrudula Donepudi, PhD, et Valérie Philippon, PhD, (Vertex Pharmaceuticals) pour la rédaction médicale, et Jonathan Kirk (Vertex Pharmaceuticals) pour le soutien à la conception graphique.