Les nouvelles molécules avec AMM

Vincent Leroy

Conflits d'intérêt

- MSD
- Janssen

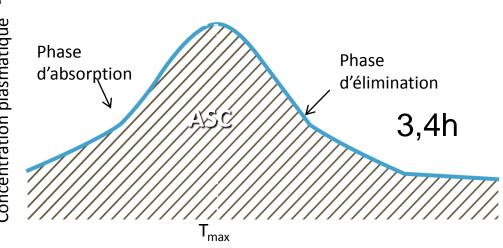
Acquis, nouveautés et incertitudes

- Modalités de prescription des anti-protéases
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Chez qui raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Effets secondaires chez le cirrhotique

Bocéprévir : paramètres pharmacocinétiques

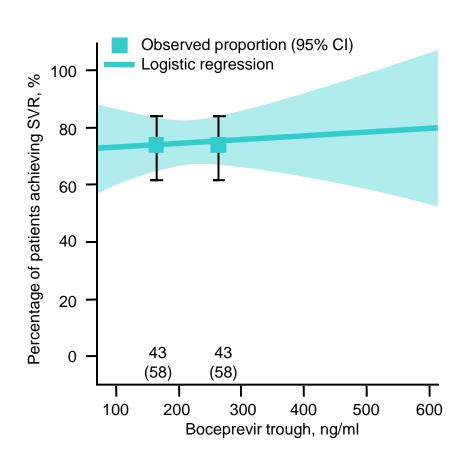
- Aire sous la courbe (ASC) : mesure de la quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine en un temps défini après l'administration d'une dose. L'information est utilisée pour déterminer la posologie et identifier des interactions potentielles¹
- C_{max}: mesure pharmacocinétique utilisée pour déterminer la posologie du médicament. La c_{max} est la concentration la plus élevée d'un médicament dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou l'organe cible après l'administration d'une dose¹
- C_{min}: mesure pharmacocinétique utilisée pour déterminer la posologie du médicament. La c_{min} est la concentration la plus faible d'un médicament dans le sang, le liquide céphalo-rachidien ou l'organe cible après l'administration d'une dose1
- **Demi-vie** $(t_{1/2})$: temps nécessaire pour que la
- concentration plasmatique diminue de 50 %²

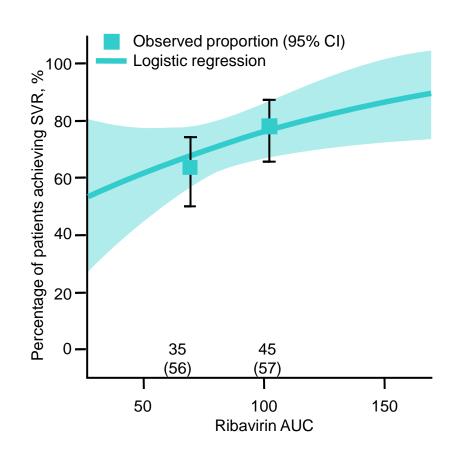
 T_{max}: temps nécessaire pour que la concentration plasmatique maximale soit atteinte après l'administration d'un médicament³



National Institutes of Health. Glossary of HIV/AIDS-Related Terms, 7th Edition. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/ GlossaryHIVrelatedTerms_English.pdf. Consulté le 16 avril 2012. 2. Buxton ILO, Benet LZ. In: Brunton L et al., eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12 ed. New York, NY: McGraw Hill Medical; 2011:17–39. 3. Wang D, Bakhai A, eds. Clinical Trials: A Practical Guide to Design, Analysis, and Reporting. London: Remedica Publishing; 2006:119–130.

Relations concentration / efficacité





Absence d'impact de la concentration de bocéprévir sur la RVS

Prise des médicaments : personnalisée !

7h : petit-déjeuner Ribavirine + Bocéprévir 600 mg 800mg

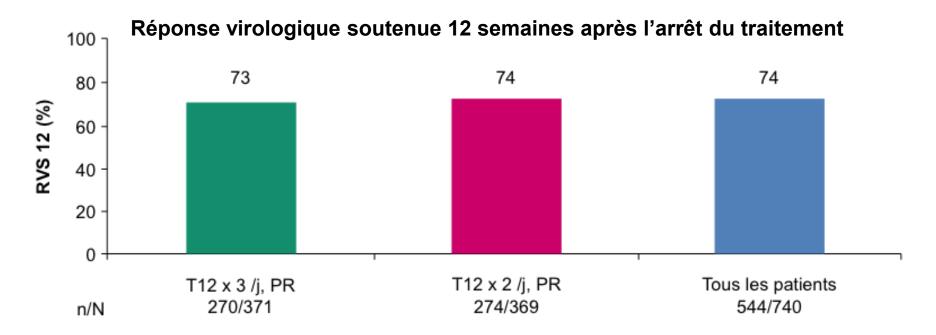
14h : dessert Bocéprévir 800 mg

20h00 : dîner Ribavirine 600 mg

23h00 : coucher Bocéprévir 800 mg

Étude OPTIMIZE : télaprévir en deux prises

 Étude randomisée multicentrique comparant l'efficacité et la tolérance de l'administration du télaprévir (TVR) en 2 prises (1 125 mg x 2/j) et en 3 prises (750 mg x 3/j) chez 744 patients de génotype 1



- → Efficacité comparable dans les 2 bras de traitement
- → RVR et eRVR identiques

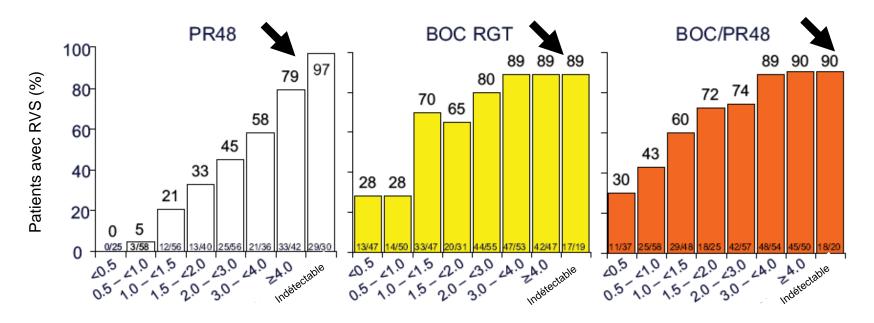
Acquis, nouveautés et incertitudes

- Modalités de prescription des anti-protéases
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Chez qui raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Effets secondaires chez le cirrhotique

Réponse équivalente entre bi et tri si RVR

• SPRINT-2 : RVS basée sur la réponse rapide à l'interféron

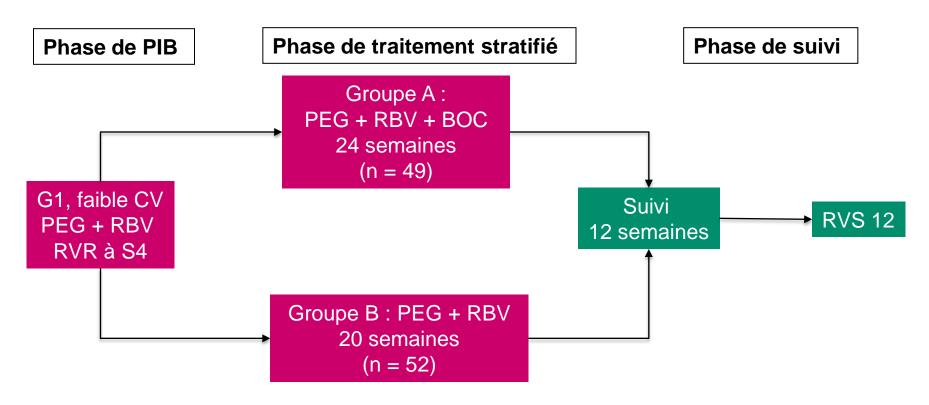
Tous les patients (cohorte 1 et cohorte 2)



Diminution de la charge virale (log₁₀) après 4 semaines de Lead-in

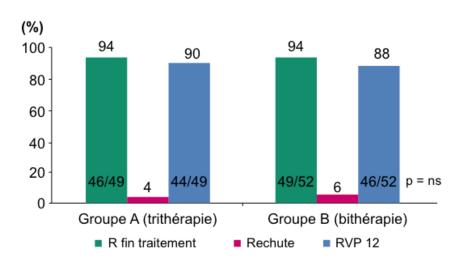
Bi ou trithérapie si RVR ?

- Étude prospective randomisée
- 101 patients non cirrhotiques de génotype 1, avec une charge virale
 600 000 UI/ml et présentant une RVR

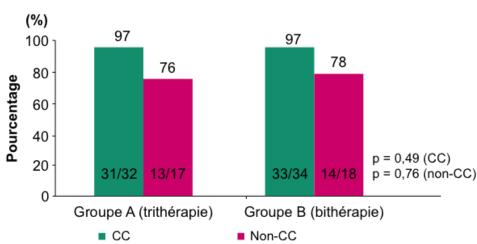


Résultats similaires avec un traitement court

Réponse virologique globale



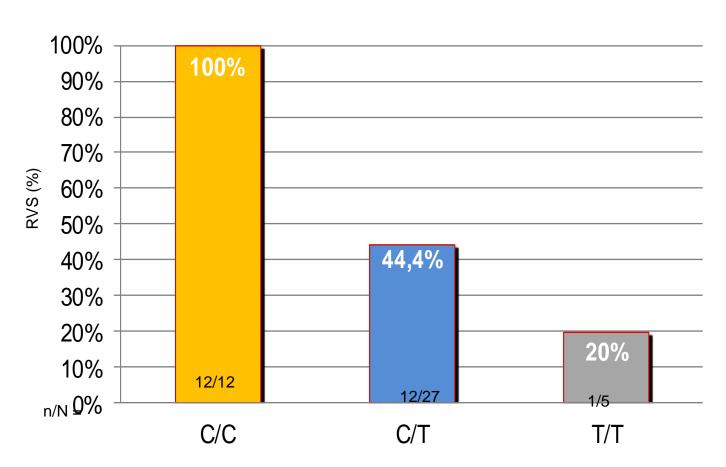
Réponse virologique en fonction du génotype de l'IL-28B



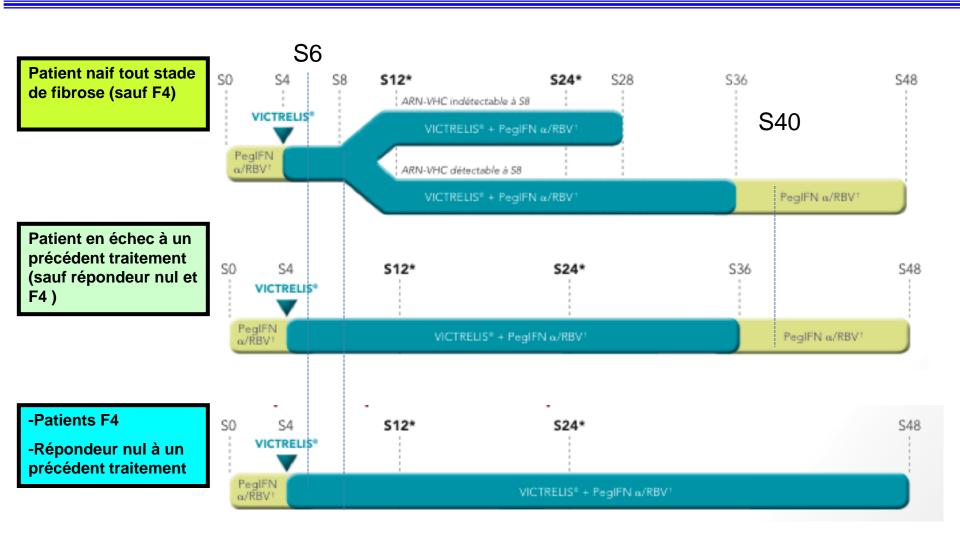
→ Chez les malades non cirrhotiques de génotype 1, à charge virale faible et présentant une RVR, la RVS est identique entre 24 semaines de bithérapie et 28 semaines de trithérapie, indépendamment du génotype de l'IL-28B

Traitement ultra-court (12 semaines) si CC et RVR ?

Etude phase II télaprévir



Schémas thérapeutiques Bocéprévir



^{*} Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC

Si ARN-VHC ≥ 100 UI/ml à S12 Si ARN-VHC détectable à S24 †Ribavirine 800-1400 mg/j

Victrelis® mentions légales complètes Juillet 2011

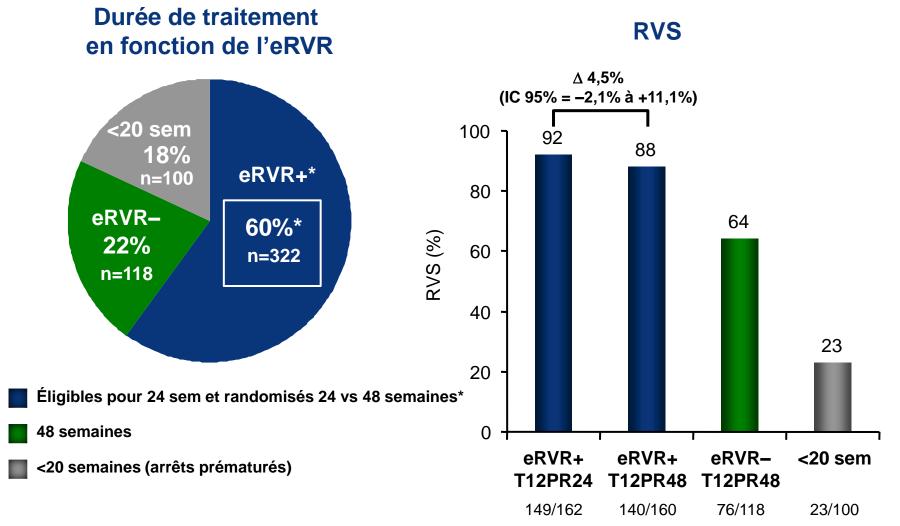
Schémas thérapeutiques Télaprévir



* Règles d arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC (selon l'AMM des USA)

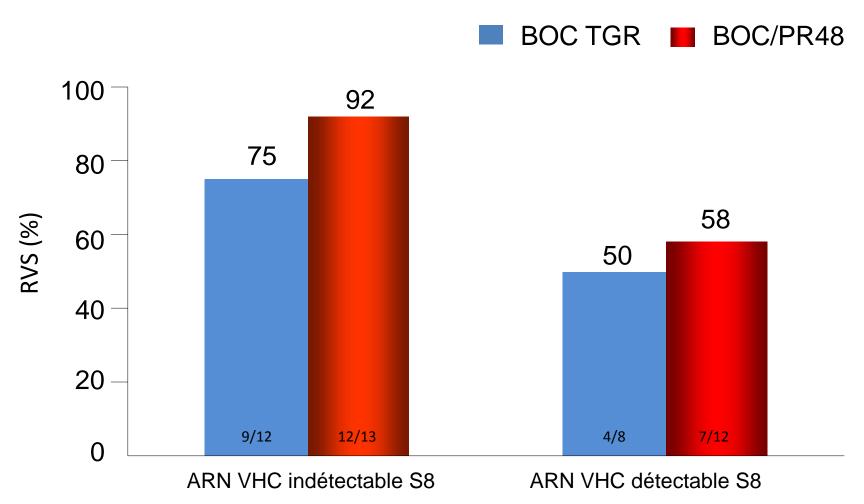
Si ARN-VHC \geq 1000 UI/ml à S4 Si ARN-VHC > 1000 UI/ml à S12 Si ARN-VHC détectable à S24

ILLUMINATE: RVS en fonction de la durée du traitement



^{*}Malades avec eRVR (ARN VHC indétectable à S4 et S12) = 65% (352/540), mais 30/352 ont stoppé traitement avant S20 et n'ont pas été randomisés

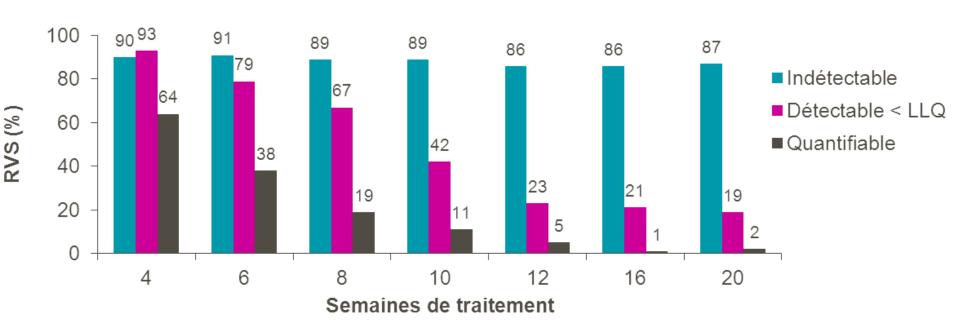
Impact probable de la cirrhose



ARN détectable non quantifiable

Analyse poolée SPRINT-2 et RESPOND-2

Détectable < LLQ : entre 9 et 25 UI/mI (15% à S8)

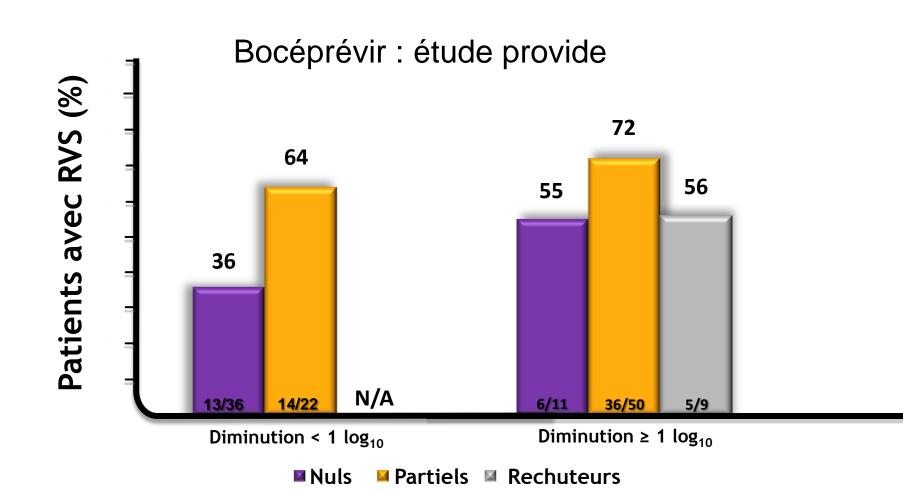


Signification clinique : moins de chances de succès, ne pas raccourcir!

Acquis, nouveautés et incertitudes

- Modalités de prescription des anti-protéases
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Chez qui raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Effets secondaires chez le cirrhotique

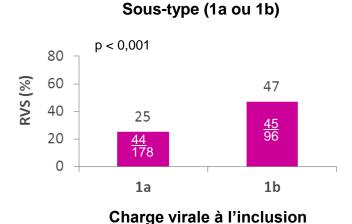
Intérêt de la PIB : valeur pronostique

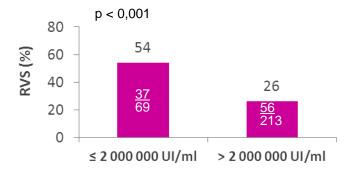


PR = peginterféron alfa et ribavirine ; RVS = réponse virologique soutenue.

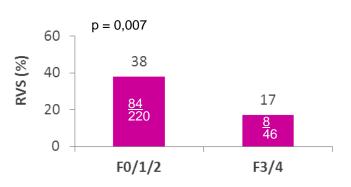
^a Exclut 4 patients ayant abandonné pendant le traitement initial et 8 patients inclus directement (pas de traitement initial par PR). Bronowicki JP *et al.* Présenté lors de l'International Liver Congress 2012 ; 18-22 avril 2012 ; Barcelone, Espagne. Résumé 204.

Facteurs prédictifs si PIB < 1 log : pas une règle d'arrêt !

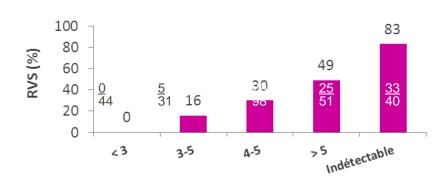








Réponse virologique à S8



Résultats SPRINT-2 et RESPOND-2 poolés

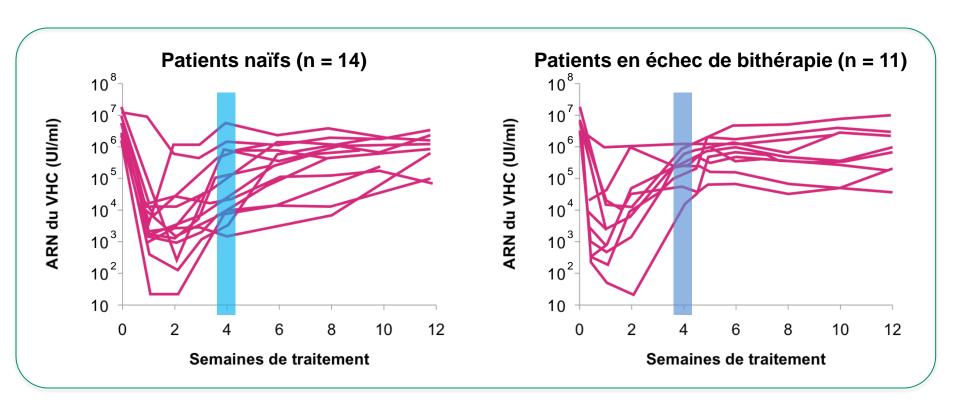
Les règles d'arrêt : bocéprévir

Etudes bocéprévir : SPRINT-2 et RESPOND-2

	S8	S12
Naifs		
> 100 UI/mI	13%	0%
> 1 000 UI/mI	7%	0%
Echec		
> 100 UI/mI	14%	-
> 1 000 UI/mI	4%	-

Les règles d'arrêt : télaprévir

Règle d'arrêt : ARN > 1 000 UI/ml à S4, S12 ou échappement

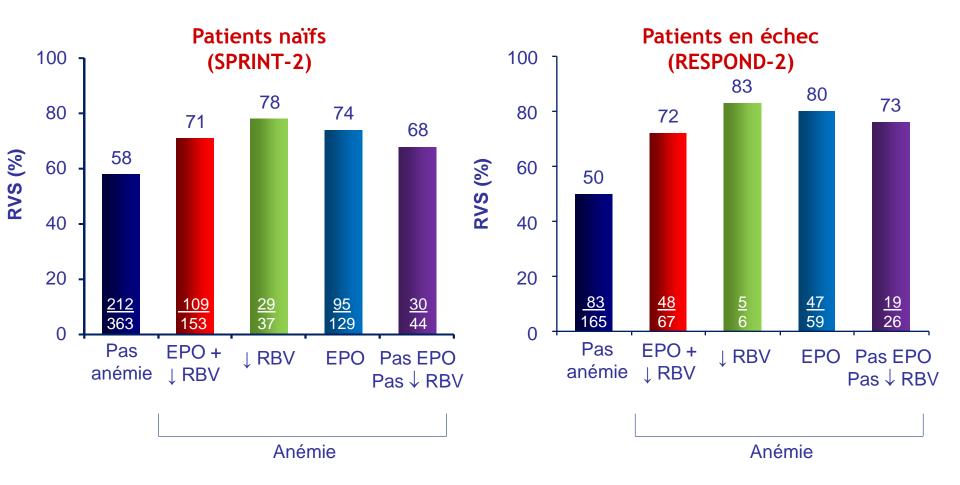


- → 23/25 patients avec un ARN du VHC > 1 000 UI à S4 avaient un nadir à S2
- → RVS si CV à S4 entre 100 et 1 000 UI/mI : 25%

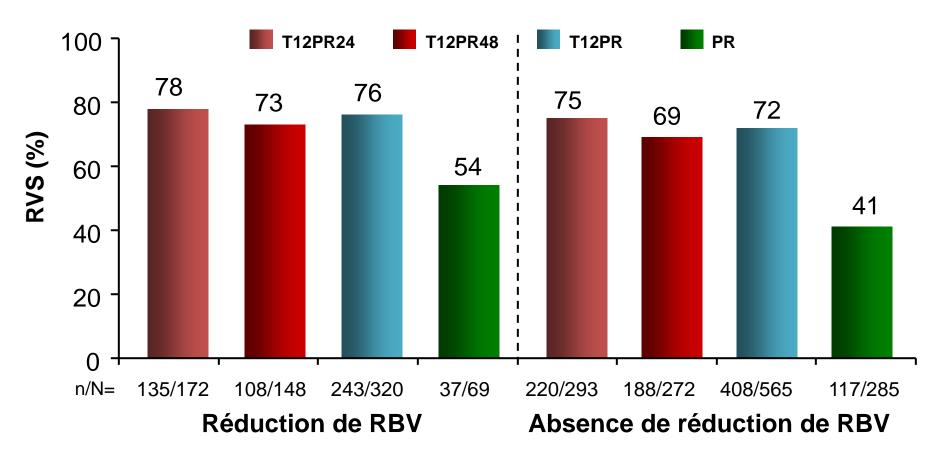
Acquis, nouveautés et incertitudes

- Modalités de prescription des anti-protéases
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Chez qui raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Effets secondaires chez le cirrhotique

Impact de la diminution de dose de RBV sur la RVS (bocéprévir)



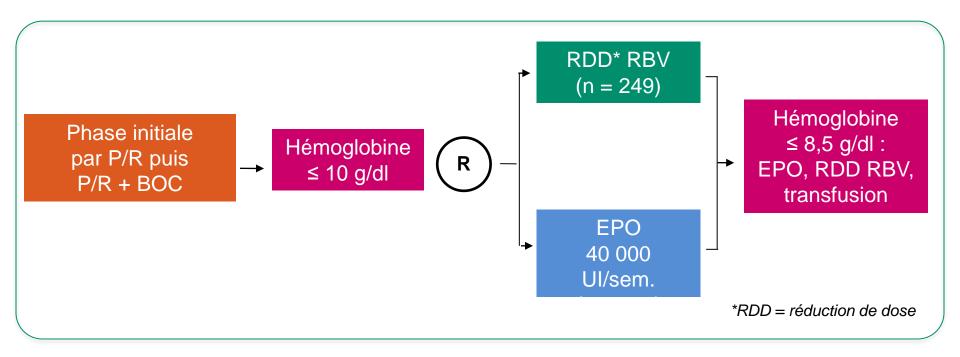
Impact de la diminution de dose de RBV sur la RVS (télaprévir)



→ Absence d'impact de la réduction des doses de RBV ou de l'anémie sur la RVS associée à la trithérapie

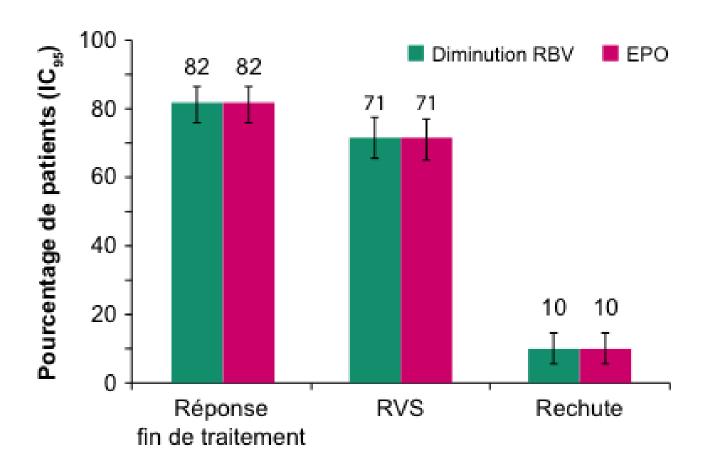
Anémie associée à P/R + BOC EPO *versus* réduction de dose de RBV

Schéma de prise en charge de l'anémie



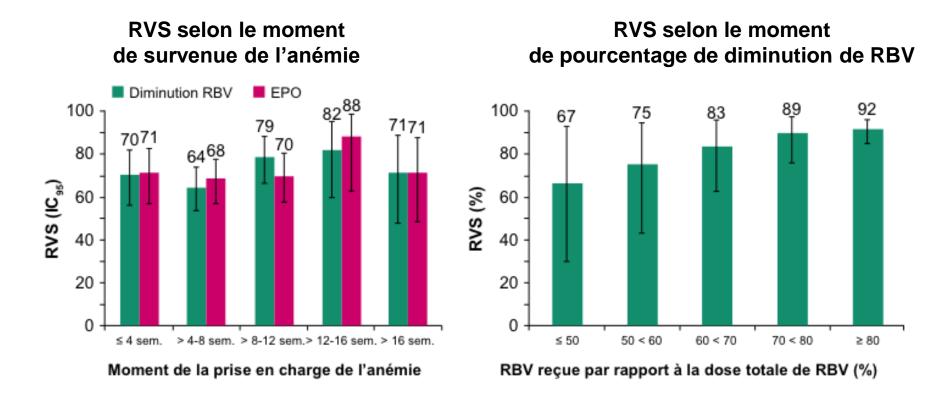
- → Stratification de l'anémie précoce ≤ 16 semaines vs tardive
- → RDD RBV initiale de 200 mg/j à S2, puis par palier de 200 mg/j (3 paliers)

Absence d'impact des diminutions de doses de ribavirine



→ Taux de réponse similaire dans les deux bras

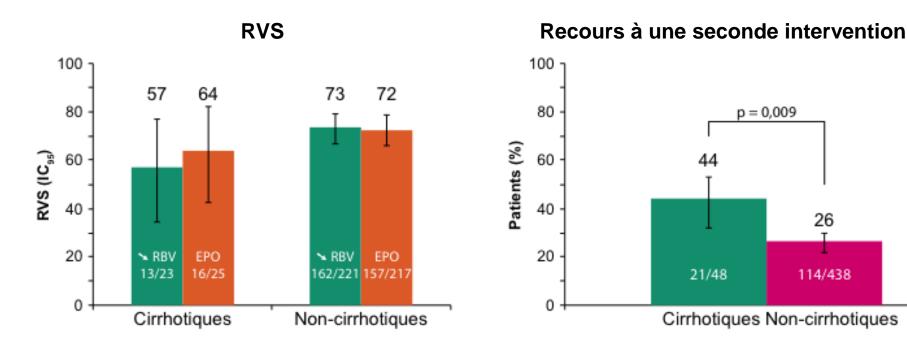
Absence d'impact des diminutions de doses de ribavirine



→ Une tendance à la diminution de la RVS est observée uniquement si la diminution de la dose de RBV est supérieure à 50 %

Etude chez les cirrhotiques

- Sous-analyse parmi les 60 patients patients cirrhotiques inclus dans l'étude
 - Cirrhoses compensées, Hb > 12/13 g/dl, plaquettes > 100 000/ml
 - Même taux d'anémie et de transfusions que chez les non-cirrhotiques



→ La RVS n'est pas significativement diminuée chez les cirrhotiques ayant une diminution de la dose de RBV

26

Acquis, nouveautés et incertitudes

- Modalités de prescription des anti-protéases
- Schémas thérapeutiques
 - Reste-t-il une place pour la bithérapie ?
 - Chez qui raccourcir la durée du traitement ?
- Règles d'arrêt de traitement
- Gestion de l'anémie
- Effets secondaires chez le cirrhotique

Hépatite C : CUPIC –Bocéprévir et télaprévir dans la vraie vie chez le cirrhotique

Tolérance	Télaprévir	Bocéprévir	
Effets indésirables sévères (%)	48,6	38,4	
Infection sévère (%)	8,8	2,5	
Rash sévère (grade 3/4) [%]	7,5	0	
Anémie < 10 g/dl (%)	29,7	32,7	
Transfusion (%)	15,2	10,7	
Neutropénie < 1 G/I (%)	4,7	5,0	
Thrombopénie < 50 G/I (%)	13,1	6,9	
Arrêt prématuré du traitement (%)	26,0	23,9	

[→] Nécessité d'une surveillance très rigoureuse de ces malades

CUPIC : thrombopénie et hypoalbuminémie sont prédictives des complications sévères

- La tolérance médiocre impose une surveillance très étroite des patients :
 - Effets indésirables graves : 45,2 % (TVR), 32,7 (BOC)
 - Arrêt de traitement pour effets indésirables graves : 7,4 % (BOC) et 14,5 % (TVR)
 - Anémie < 8 g/dl : 11,6 % (TVR) et 4,4 % (BOC)
 - Sepsis sévères ; 6,5 % (TVR) et 2 % (BOC)

• Facteurs associés aux complications sévères* en analyse multivariée

Facteurs prédictifs	OR	IC ₉₅	р
Plaquettes ≤ 100 000/mm³	3,11	1,32-7,73	0,0098
Albumine < 35 g/l	6,33	2,66-15,07	< 0,0001

^{*}Décès, infection sévère et décompensation hépatique (n = 32)

Conclusions

- Télaprévir en deux prises quotidiennes
- Bithérapie 24 semaines si RVR et CV basse
- RVR (traitement court): ARN VHC indétectable
- Règles d'arrêt de traitement : validées
- Gestion de l'anémie : diminution de la ribavirine
- Attention au cirrhotique avec HTP