

Antiprotéase dans le traitement de l'hépatite chronique C

Jérôme Gournay

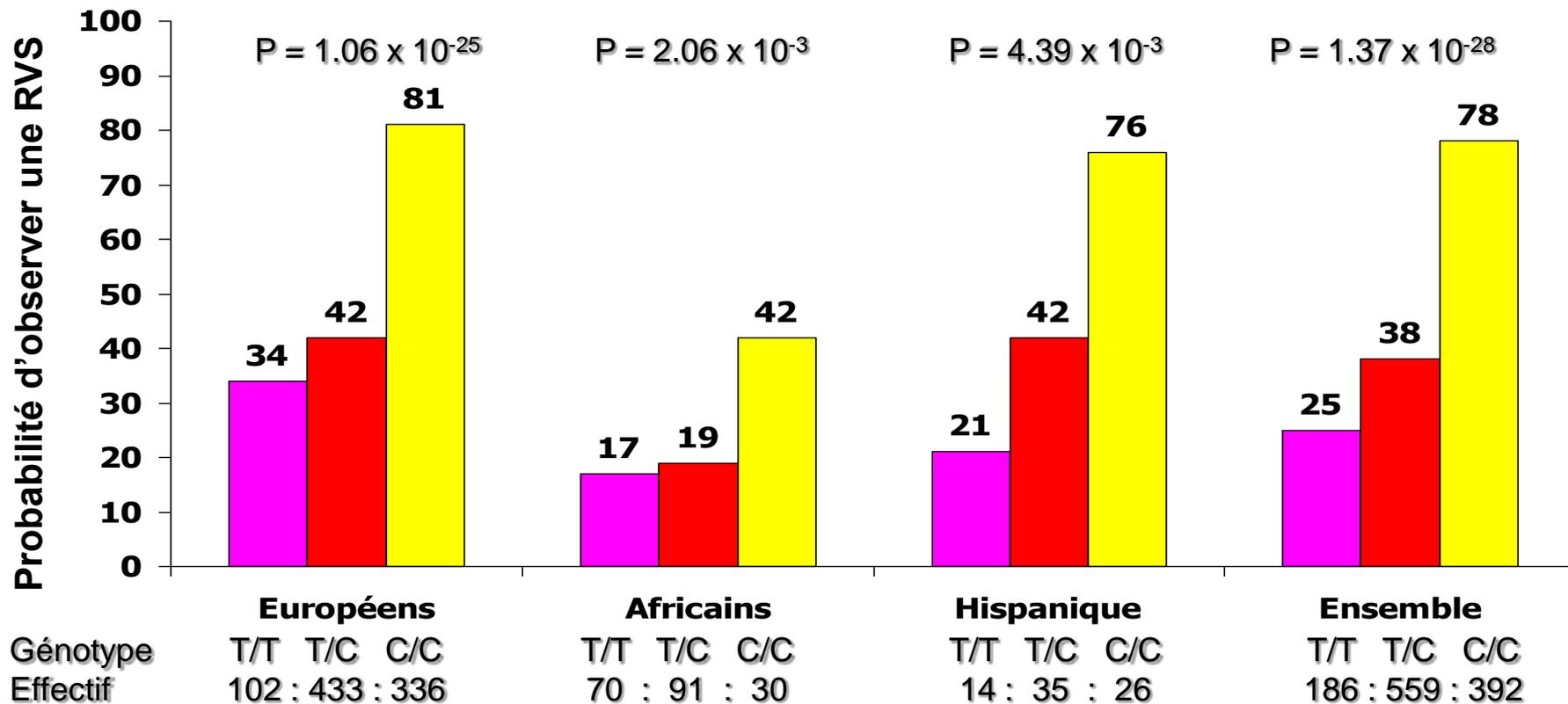
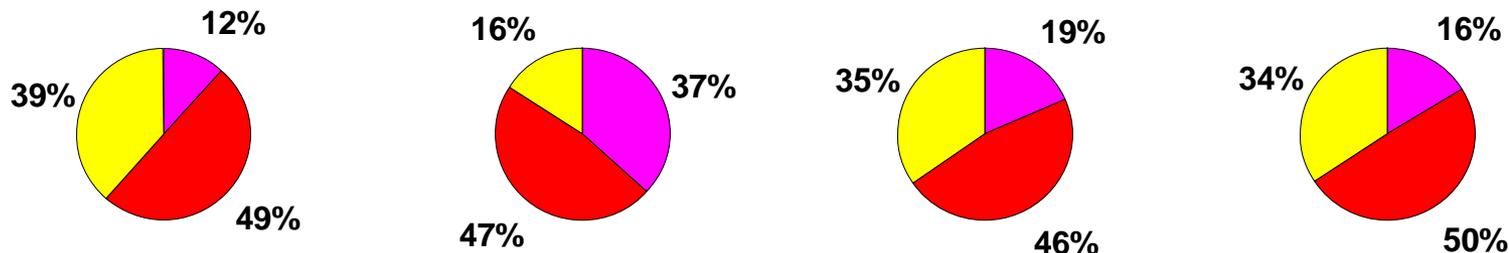
Unité d'Hépatologie

Centre Hospitalier Universitaire de Nantes

Préambule

IL28B (Polymorphisme rs12979860) Réponse Thérapeutique Guidée (RTG)

Polymorphisme génétique* IL 28B associé à la RVS



Génotype
Effectif

Européens
T/T T/C C/C
102 : 433 : 336

Africains
T/T T/C C/C
70 : 91 : 30

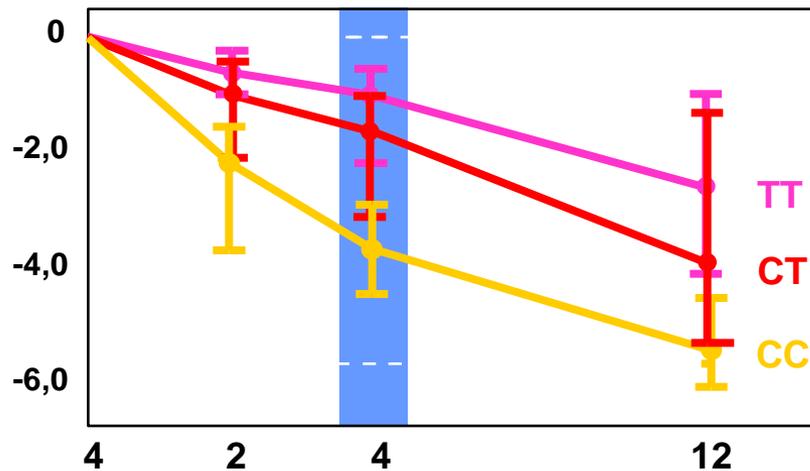
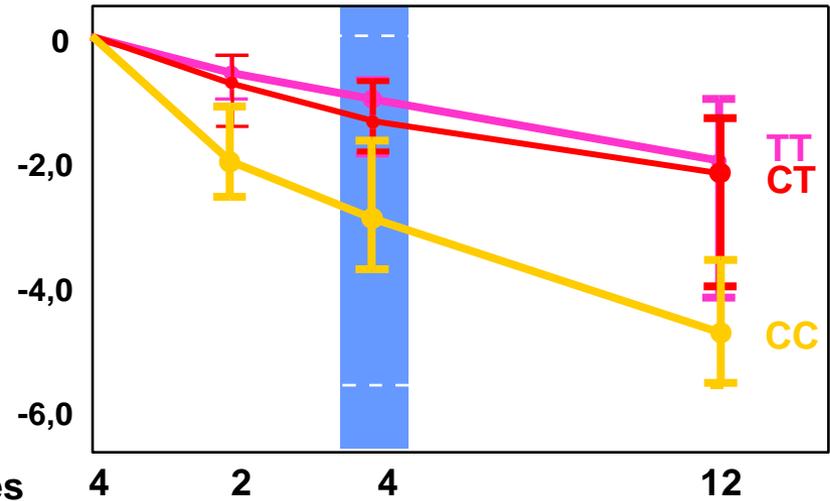
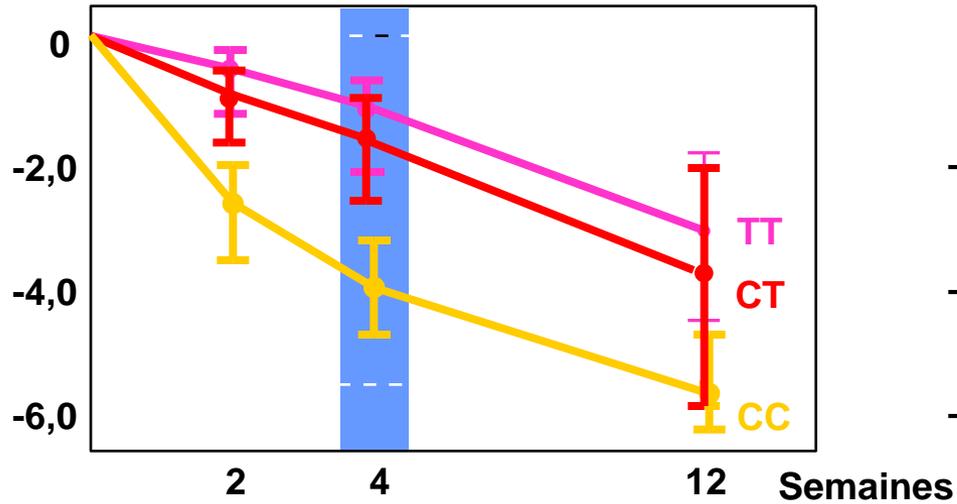
Hispanique
T/T T/C C/C
14 : 35 : 26

Ensemble
T/T T/C C/C
186 : 559 : 392

(* Polymorphisme rs12979860, chromosome 19

Cinétique virale en fonction du génotype de l'IL28B

Caucasiens



La réduction de la charge virale est associée indépendamment au génotype de l'IL28B et à l'éthnie ($p < 0,0001$)

La différence est constituée à S4

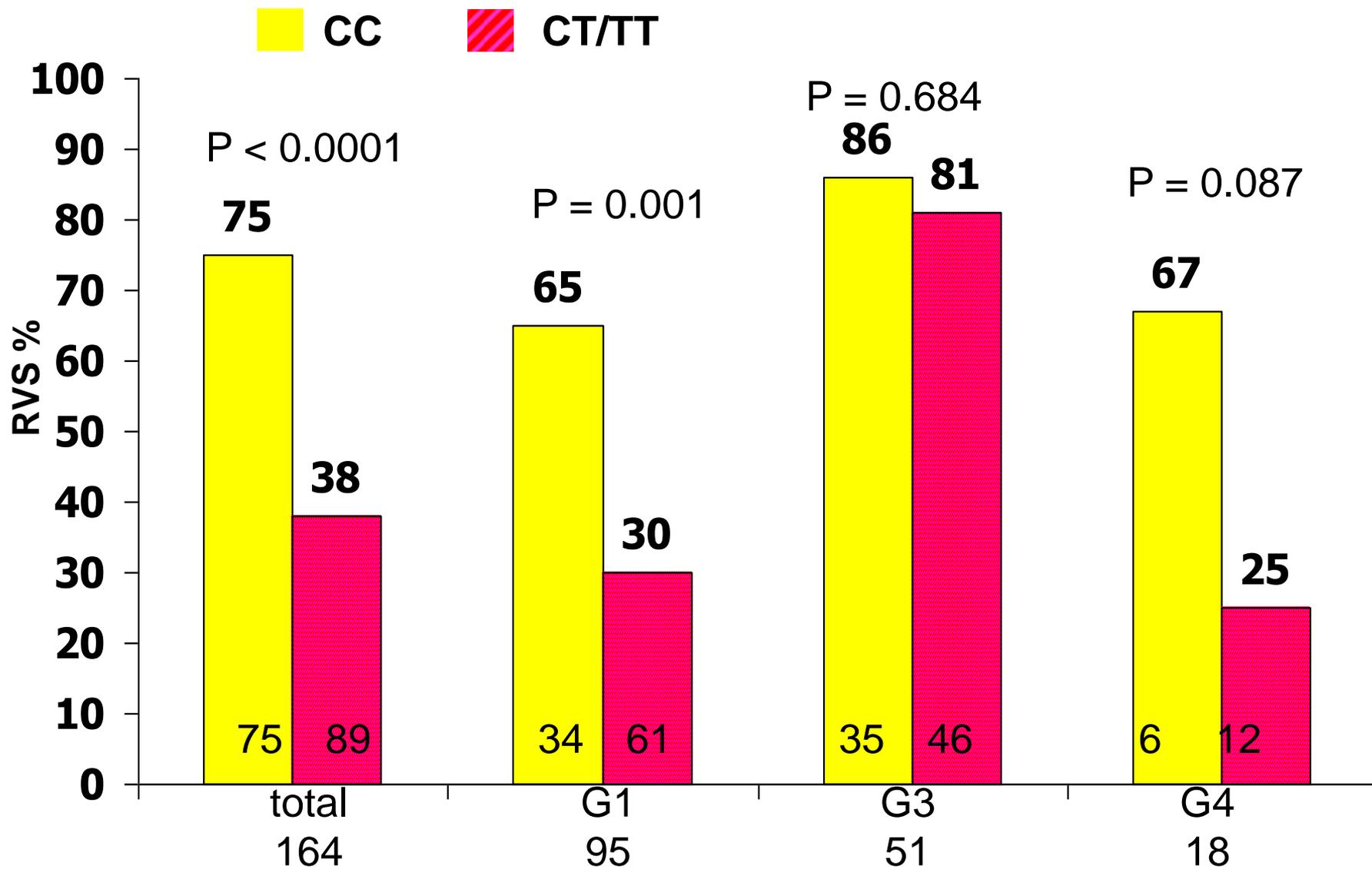
Le génotype de l'IL28B est le meilleur prédicteur initial de RVS

	Odds-Ratio	IC ₉₅		p
Génotype CC <i>IL28B</i> vs non-CC	5,2	4,1	6,7	< 0,0001
Charge virale ≤ 600,000 UI/ml	3,1	2,3	4,1	< 0,0001
Caucasien vs afro-américains	2,8	2,0	4,0	< 0,0001
Hispaniques vs afro-américains	2,1	1,3	3,6	0,004
METAVIR F012	2,7	1,8	4,0	< 0,0001
Glycémie à jeun < 5,6 mmol/l	1,7	1,3	2,2	< 0,0001

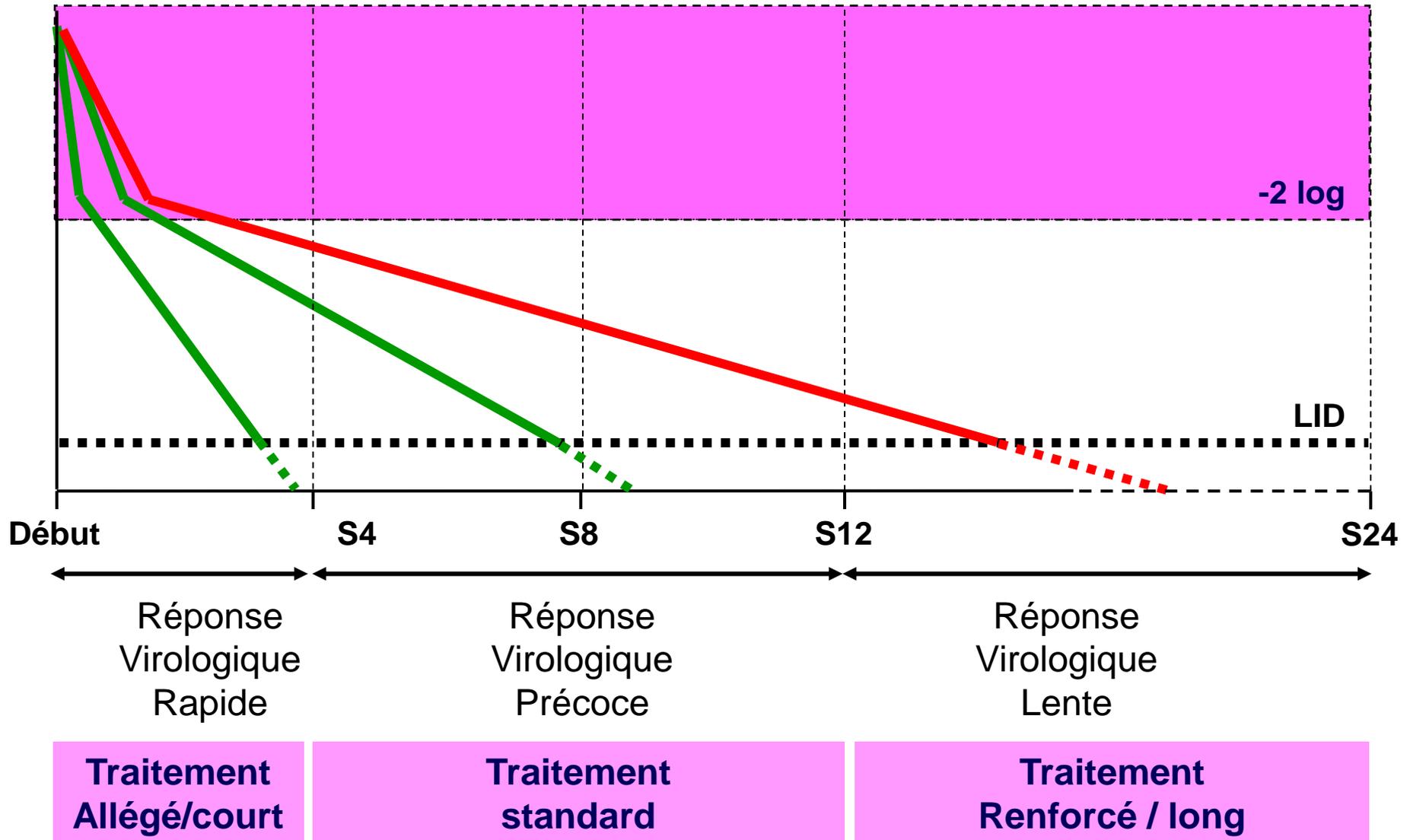
Co-variables– rs12979860 (2-niveaux), ethnologie (4-niveaux), âge (≤ 40), sexe, IMC (< 30), Charge virale (≤ 600 000), ALAT (≤ LNS), glycémie à jeun (< 5,6), stéatose hépatique (N/O [> 0 %]), fibrose (METAVIR F012), dose de ribavirine (> 13 mg/kg/j)

- Le génotype *IL28B* rend compte d'environ la moitié de la différence du taux de RVS entre caucasiens et afro-américains

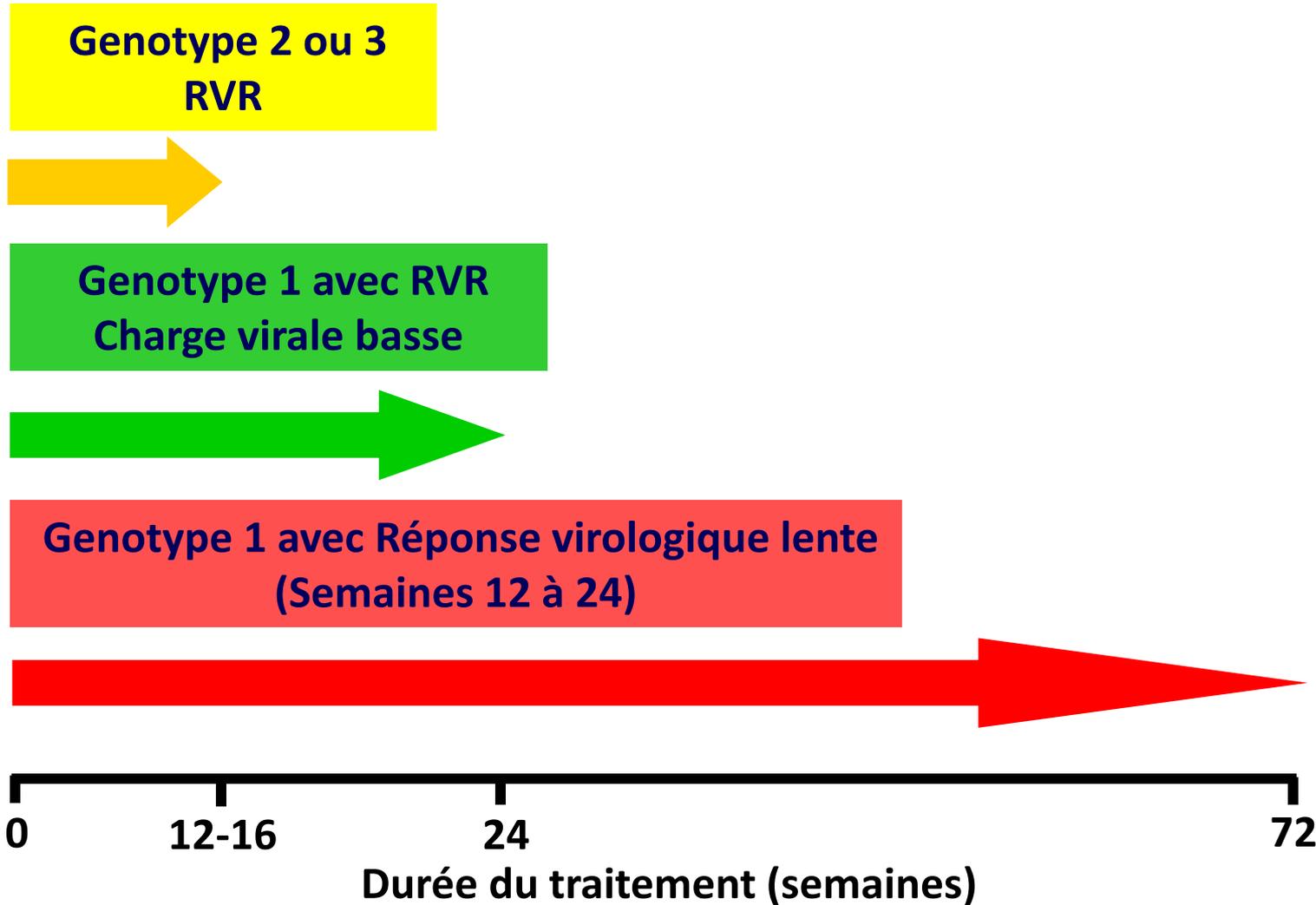
Polymorphisme génétique IL 28B associé à la RVS Chez les patients co-infectés VIH/VHC



Réponse Thérapeutique Guidée (RTG)

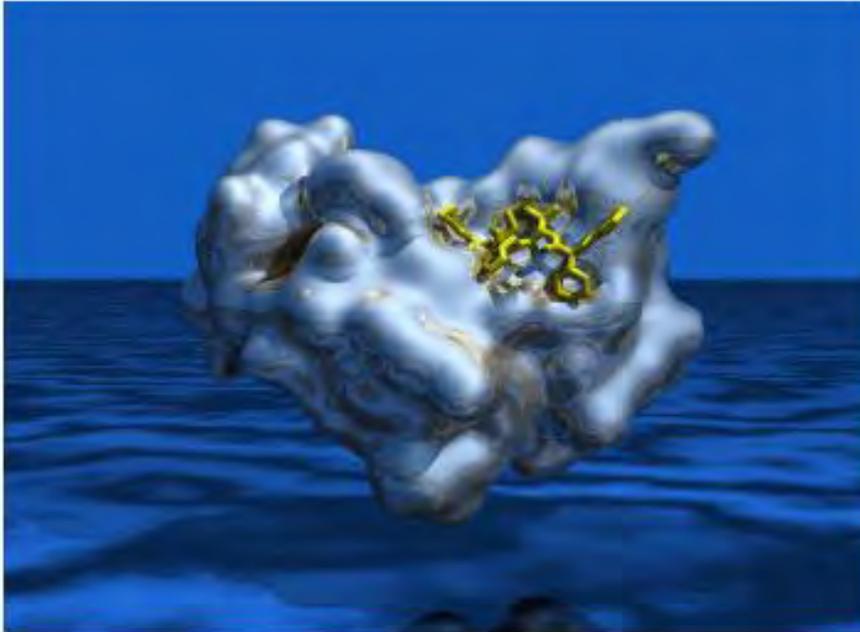


Réponse Thérapeutique Guidée (RTG): situation en 2011



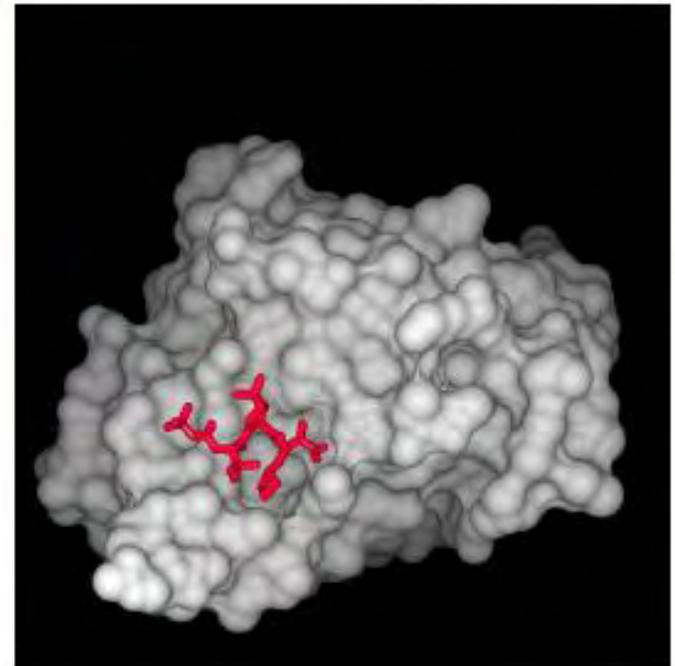
Mangia A, et al. *N Engl J Med.* 2005;253:2609-2617. Zeuzem S, et al. *J Hepatol.* 2006;44:97-103.
Farnik. H et al. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8:884-890

Les anti-protéases spécifiques du VHC



Telaprevir (Vertex & Tibotec)

Boceprevir (Merck)



Pharmacologie clinique du bocéprévir et du télaprévir

	Bocéprévir	Télaprévir (INCIVO®)
Activité anti-VHC	Génotype 1 (et 2)	Génotype 1 (et 2)
CI ₉₀ (réplicons VHC)	200 ng/ml	-
Unités disponibles VO Dose (mg/jour) Conservation	Gélules à 200 mg 800 x 3 2-8°C (8 semaines à + 25°C)	Cp pelliculés à 375 mg 750 mg x 3 À température ambiante
Conditions de prise	Aliments ++ (↗ 60 %)	Aliments ++ (↗ 73 %)
Métabolisme hépatique	Aldo-kétoréductase (AKR) Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp	Interconversion (plasma) en R- diastéréoisomère VRT-127394 Substrat et inhibiteur du CYP 3A4/5 et Pgp
Distribution Rapport foie/plasma Fixation protéique	~ 30 75 %	~ 35 60-76 %
Élimination Fèces Urines	79 % (dont BOC inchangé 8 %) 9 % (dont BOC inchangé 3 %)	82 % (dont TVR inchangé 32 %) 1 %

Etudes Telaprevir

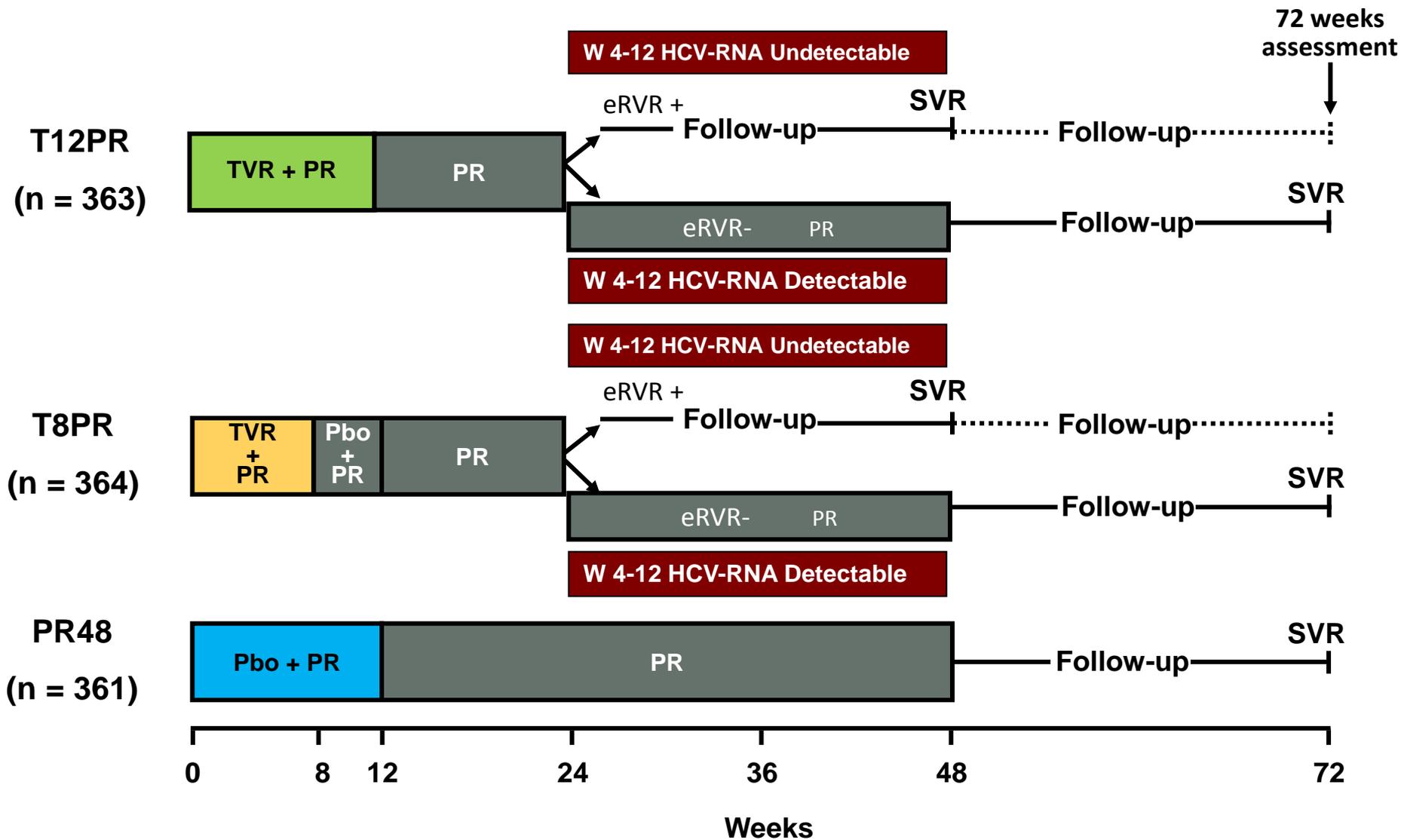
ADVANCE (G1 naïf)

ILLUMINATE (G1 naïf)

REALIZE (G1 échec)

Etude 110 (G1 naïf co-infecté VIH)

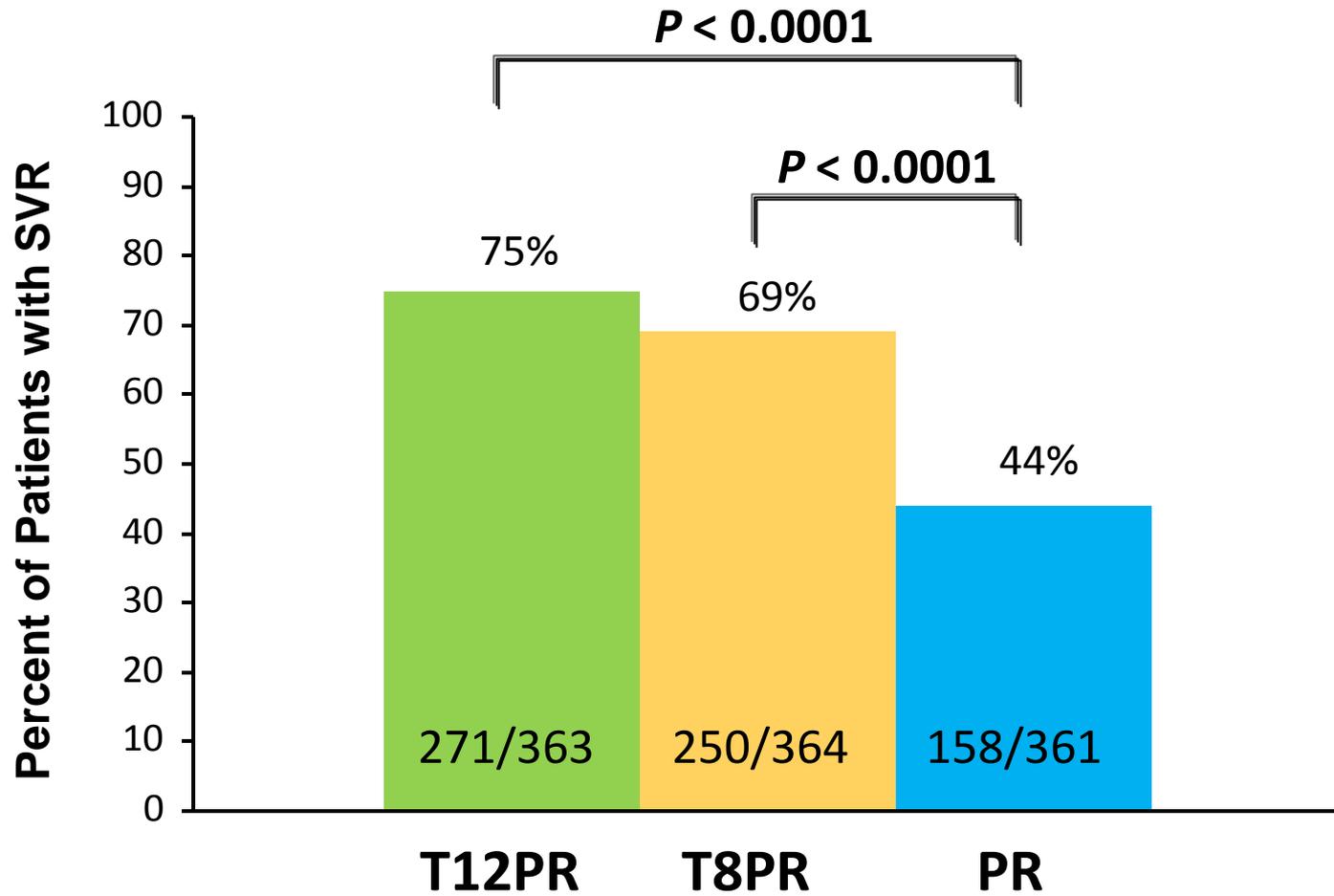
ADVANCE: Telaprevir en association avec IFN PEG/RIBA chez les patients Génotype 1 naïfs



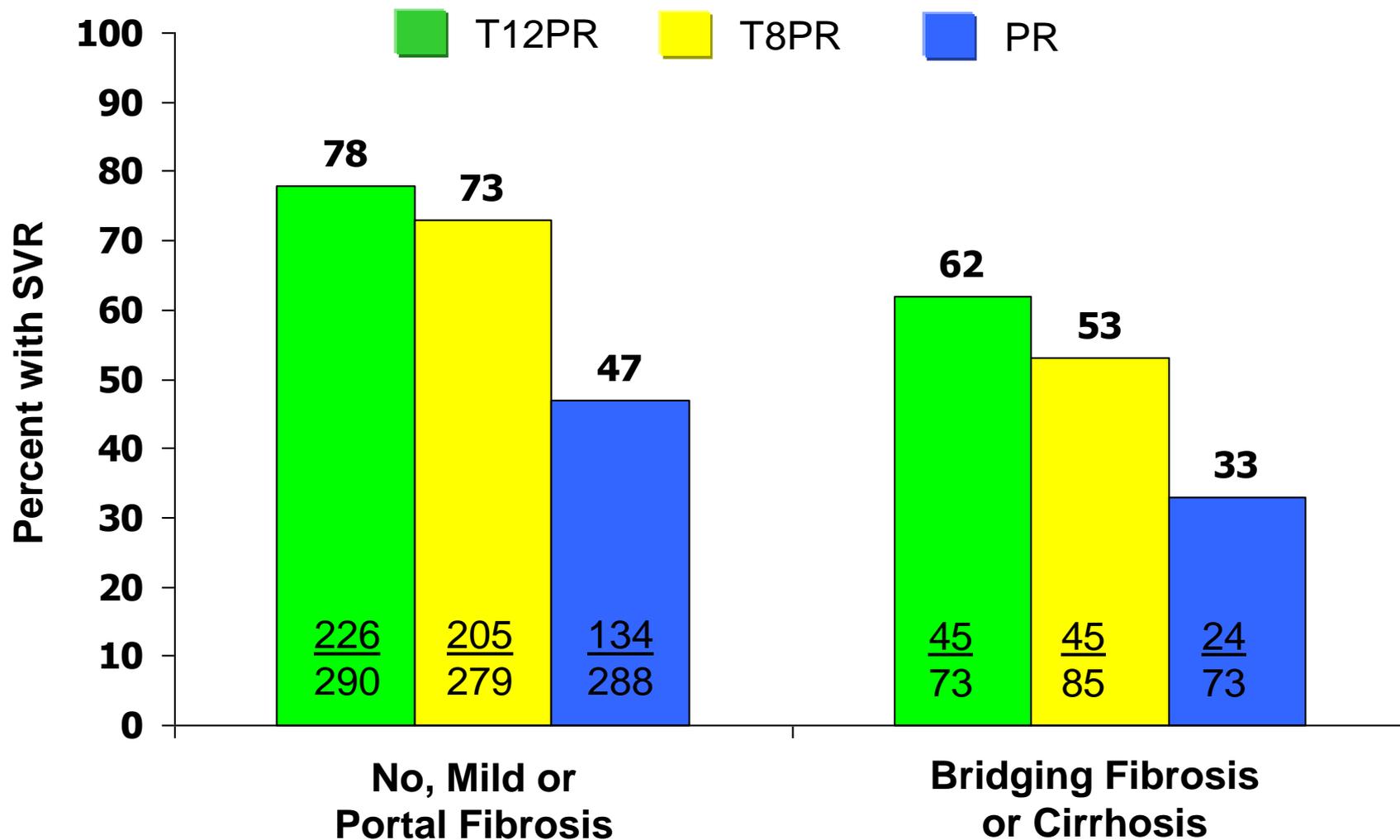
ADVANCE: caractéristique des patients

	T12PR (N = 363)	T8PR (N = 364)	PR (N = 361)
Male	59%	58%	58%
Race			
Caucasian	90%	87%	88%
Black/African American	7%	11%	8%
Age, median years	49	49	49
BMI, median kg/m ²	26	26	26
HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL	77%	77%	77%
HCV Genotype Subtype			
1a	59%	58%	58%
1b	41%	41%	42%
Stage of fibrosis or cirrhosis			
Bridging Fibrosis	14%	16%	14%
Cirrhosis	6%	7%	6%

ADVANCE: Réponse Virologique Soutenue



ADVANCE: RVS selon le stade de fibrose



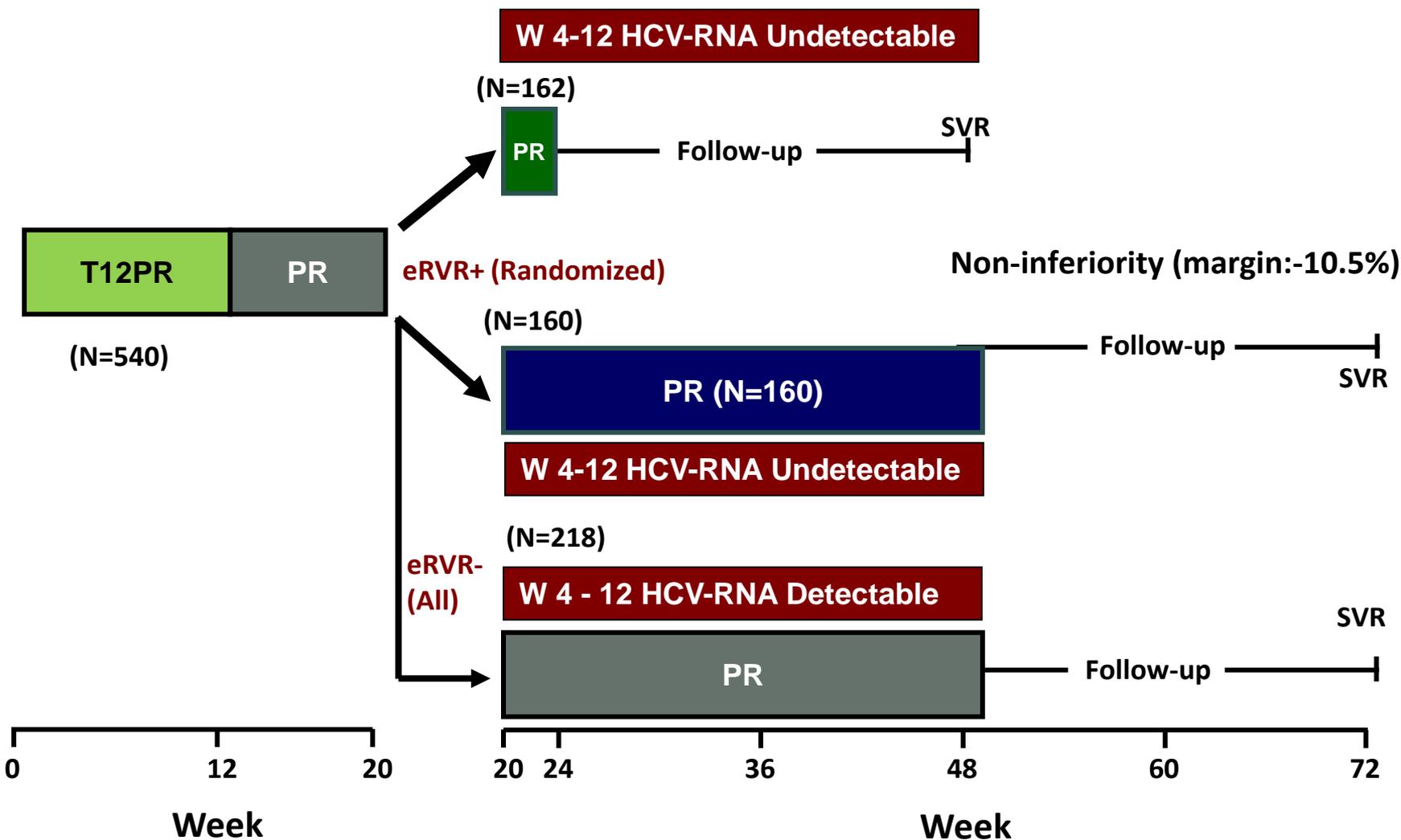
ADVANCE: effets indésirables

% de patients avec	T12PR (N = 363)	T8PR (N = 364)	PR (N = 361)
Prurit	50	45	36
Nausée	43	40	31
Diarrhée	28	32	22
Anémie	37	39	19
Rash	56	53	37
Rash sévère	6	3	1
Arrêt télaprévir/placebo uniquement lié au rash	7	5	1
Arrêt de tout TT lié au rash	1.4	0.5	0

ADVANCE: Conclusions

- La trithérapie avec Telaprevir améliore de taux de RVS chez les patients naïfs génotype 1, même dans les sous groupes mauvais répondeurs
- Un traitement avec 12 semaines de Telaprevir a une meilleure balance bénéfice/risque que le traitement avec 8 semaines
- Dans le schéma de traitement guidé par la réponse, la majorité des patients étaient éligible pour un traitement de 24 semaines avec un taux de RVS élevé
- Les arrêts de traitement liés à la survenu d'un Rash cutané pouvaient être réduit par un arrêt séquentiel du traitement

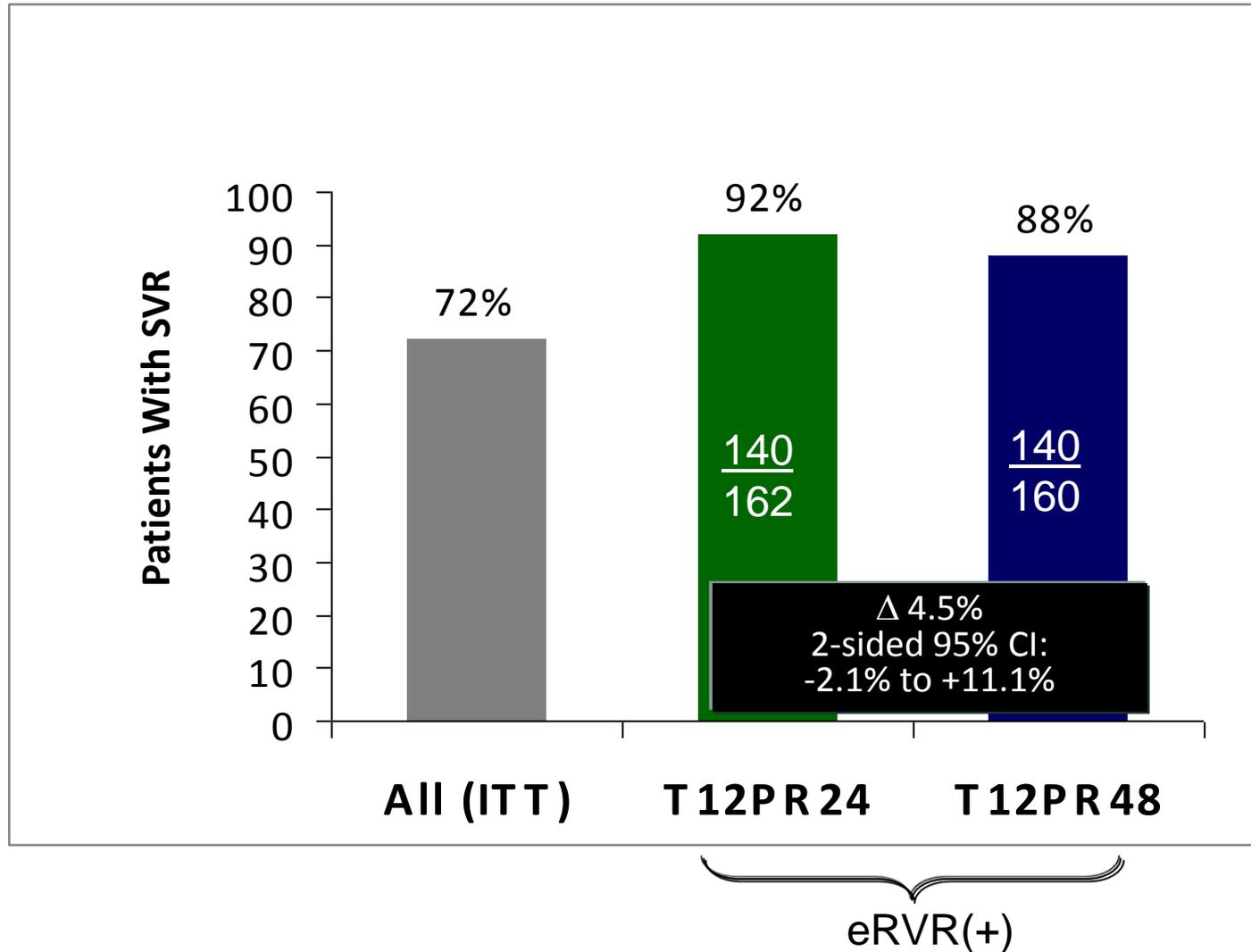
ILLUMINATE: Comparaison de 24 et 48 semaines de traitement par Telaprevir/IFN PEG/RIBA chez les patients Génotype 1 naïfs avec RVR



ILLUMINATE: caractéristique des patients

	T12PR24	T12PR48
Male	64%	61%
Race		
Caucasian	83%	82%
Black/African American	10%	11%
Age, median years	51	50
BMI, median kg/m ²	28	27
HCV RNA ≥800,000 IU/mL	76%	78%
HCV Genotype Subtype		
1a	71%	73%
1b	28%	27%
Stage of Fibrosis or Cirrhosis		
Bridging Fibrosis	12%	13%
Cirrhosis	11%	7%

ILLUMINATE: Réponse Virologique Soutenue



Ce qu'il faut retenir des essais Advance et Illuminate

- La RTG ne fait pas moins bien qu'un traitement de 48 S chez les patients qui ont une eRVR (indétectable à S4 et S12)
- La RTG est possible chez environ 2/3 des patients naïfs
- Le raccourcissement du TT devrait permettre de limiter les arrêts de traitements liés à la fatigue et à l'anémie
- La survenue de RASH est fréquente mais entraîne rarement une interruption du traitement
- 12 semaines de traitement par Telaprevir sont nécessaire pour obtenir une réponse virologique optimale
- Il y a une amélioration nette du taux de SVR chez les noirs et les cirrhotiques

Etude REALIZE

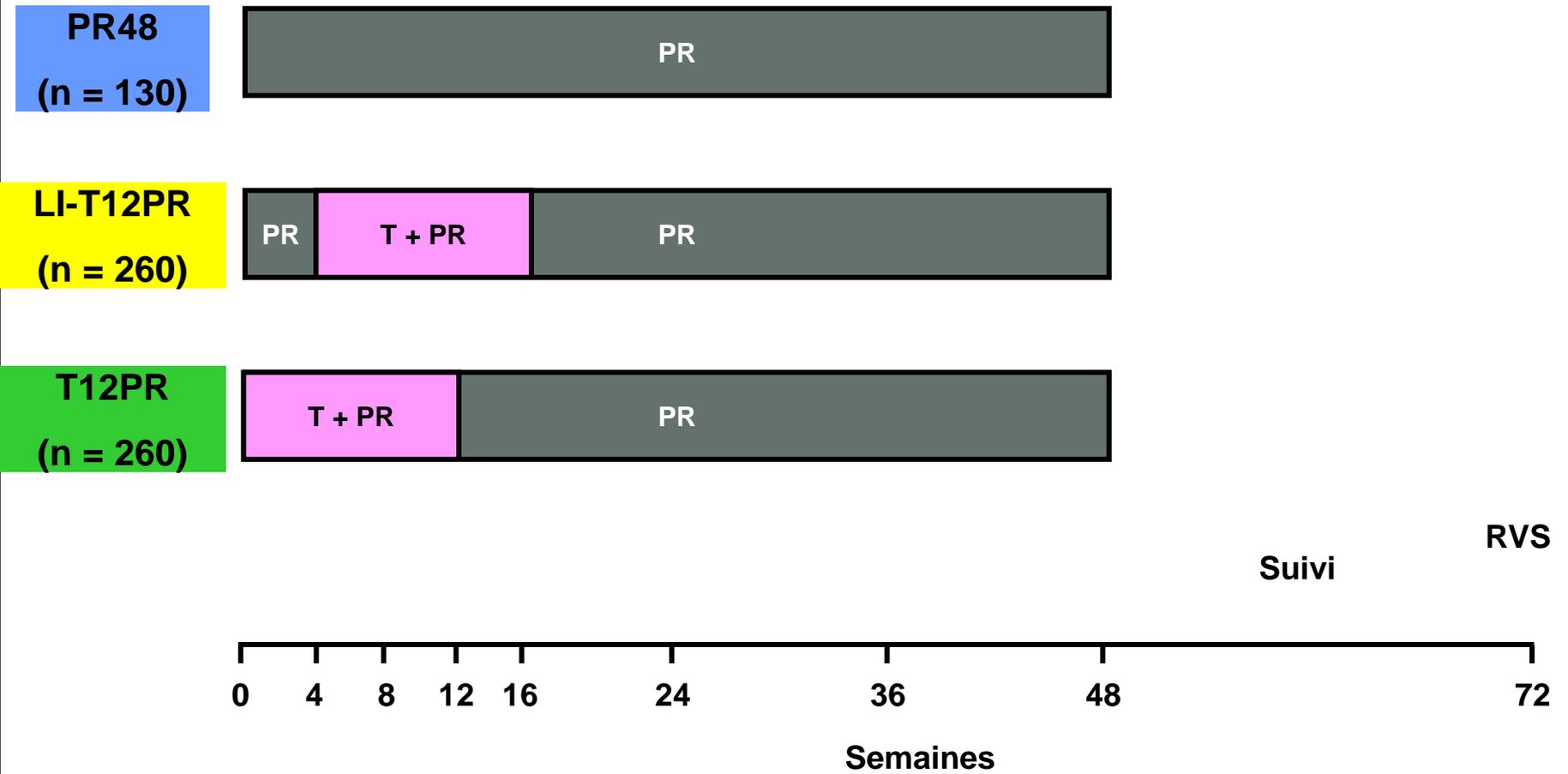
Communiqué de presse Vertex 07/09/2010,
<http://investors.vrtx.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=505239>

EASL, Berlin 2011

REALIZE: patients G1 en échec thérapeutique

- Essai de phase 3 randomisé, double aveugle, contrôlé multicentrique international (Europe et Amérique du nord)
- 662 patients VHC génotype 1 en échec à au moins une ligne de traitement Peginterféron/Ribavirine.
- Fréquence du statut thérapeutique des patients inclus :
 - Non répondeurs : 28%
 - Rechuteurs : 53 %
 - Répondeurs partiels : 19%
- Autres caractéristiques patients :
 - Cirrhose : 26%
 - Forte Charge virale (>800.000 UI/ml) :89%
 - Génotype 1a/1b : 50%/50%

REALIZE : Study design

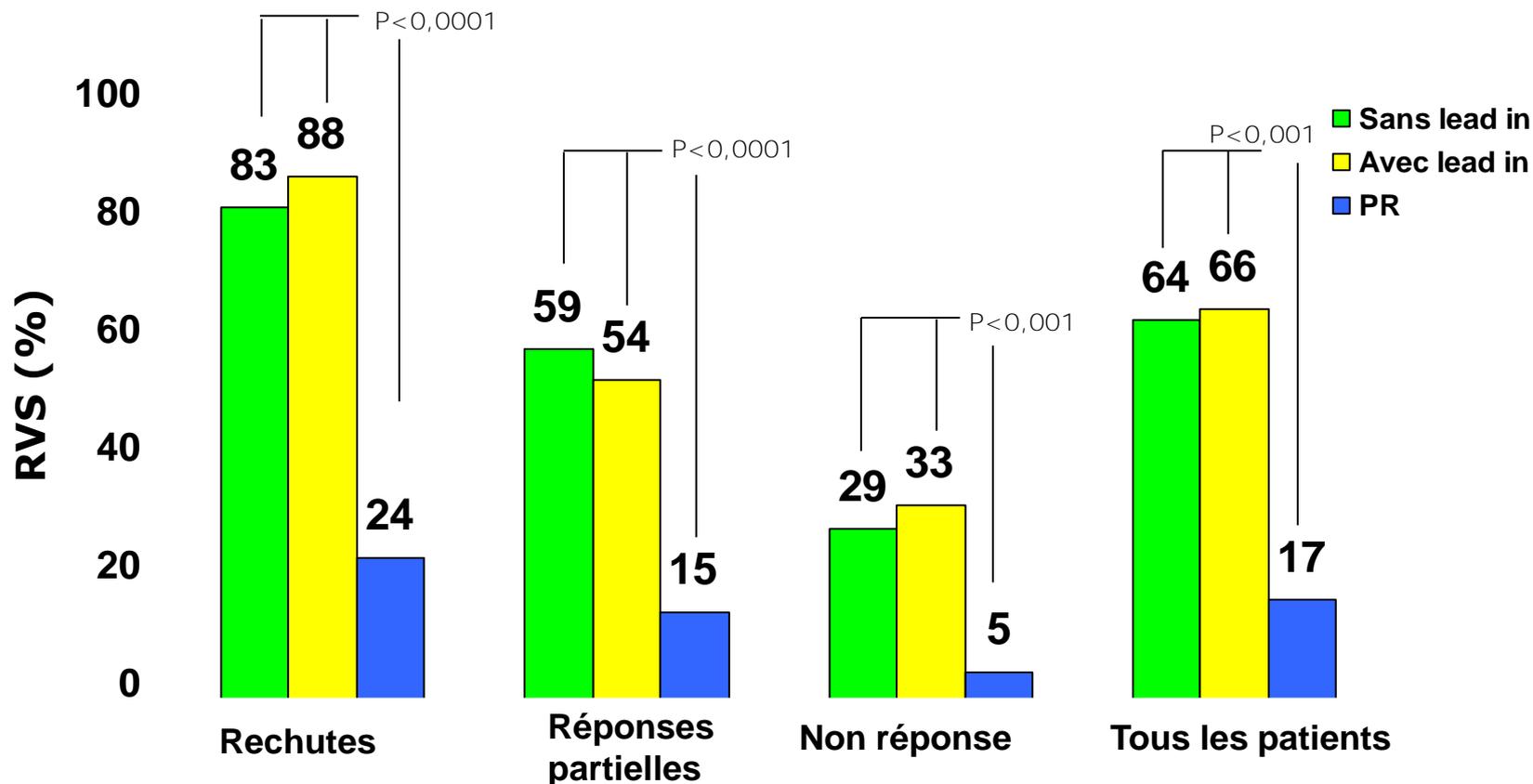


REALIZE : patients inclus dans l'étude

- Non réponse : Réduction de la charge virale $< 2\log$ à S12 au cours d'un précédent traitement
- Réponse partielle : Réduction de la charge virale $\geq 2\log$ à S12 au cours d'un précédent traitement mais pas de négativation de l'ARN-VHC à S24.
- Rechute : ARN-VHC négatif, au décours d'au moins 42 semaines d'un précédent traitement, puis positif en période de suivi

REALIZE: RVS en fonction des groupes patients et effet de lead-in

T12 ± lead-in + PR 48



Pas d'avantage significatif de la lead-in phase en sous-groupe

Etude 110

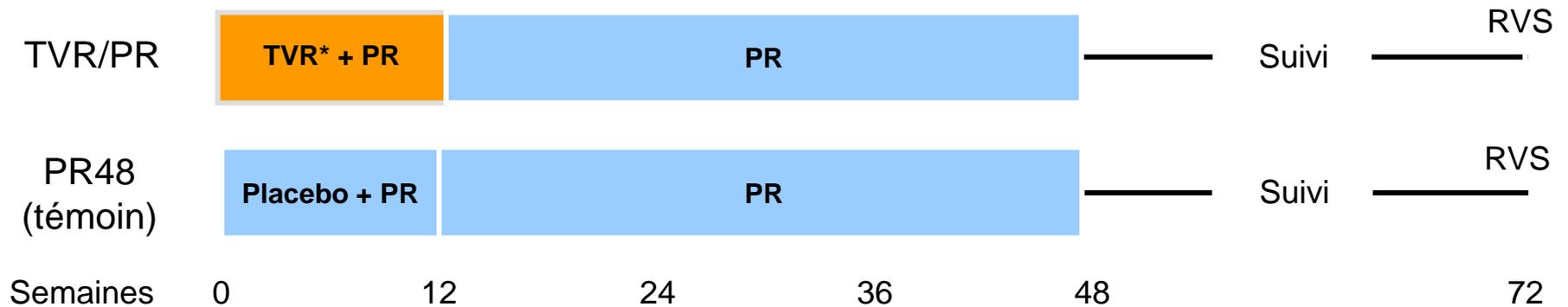
Telaprevir en combinaison avec interféron pegylé alpha-2a et ribavirine chez les co- infectés VIH-VHC : analyse intermédiaire

Sulkowski et al.

CROI 2011

Etude 110 : study design

- chez des patients co-infectés naïfs d'ARV et ne recevant pas d'ARV avec $CD4 > 500/mm^3$ et CV VIH $\leq 100\ 000$ c/ml
- chez des patients recevant des ARV (TDF/FTC/EFV ou TDF/FTC ou 3TC + ATV/r) avec $CD4 \geq 300/mm^3$ et CV VIH < 50 c/ml



* Dose de 750 mg/8 h (augmentée à 1 125 mg/8 h pour les patients recevant EFV)

Inclusion: 18-65 ans, génotype 1 naïf, VIH(+), PBH < 1 an, possible pour cirrhose compensée

Etude 110 : caractéristiques des patients

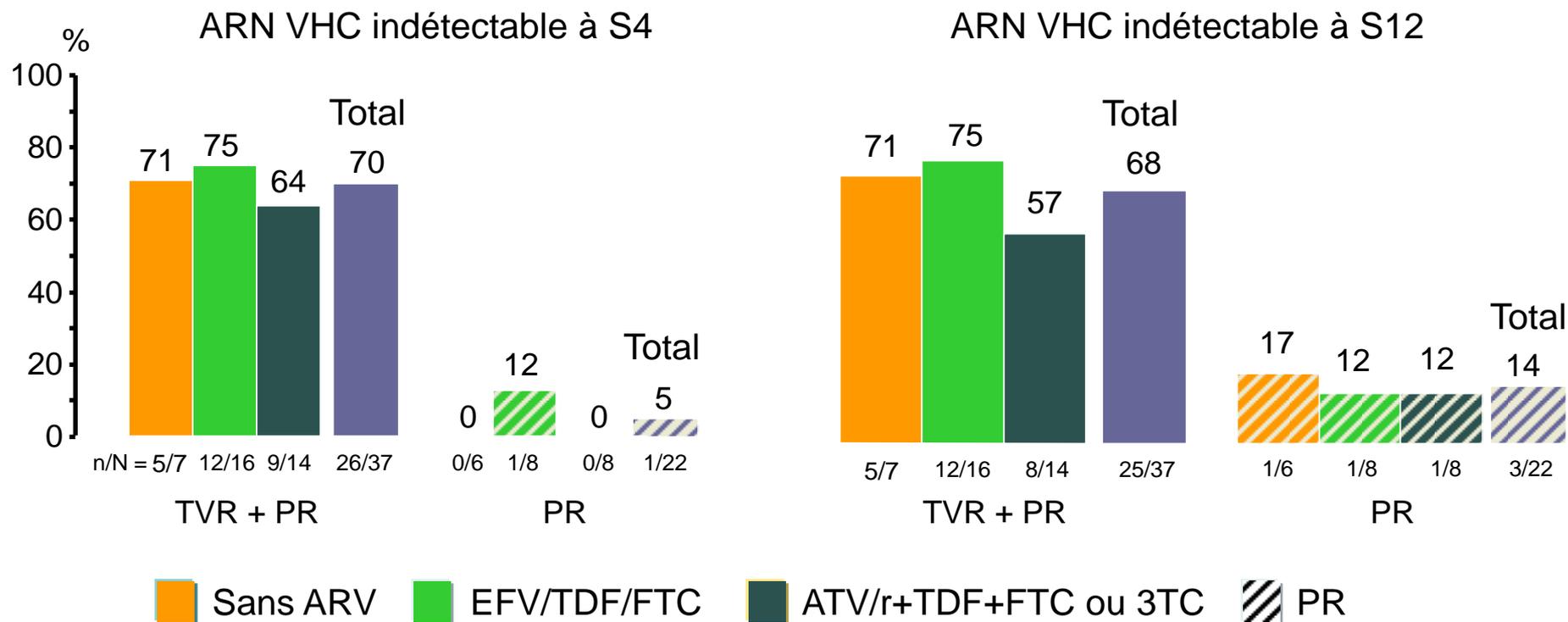
	Part A		Part B			
	No ART		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC/3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=14	PR N=8
Male	6 (86)	4 (67)	16 (100)	7 (88)	12 (86)	7 (88)
Black	4 (57)	3 (50)	3 (19)	3 (38)	2 (14)	1 (12)
Age	39	48	48	47	54	39
BMI kg/m ²	29	31	24	23	24	25
HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL	7 (100)	5 (83)	13 (81)	7 (88)	10 (71)	7 (88)
HCV Genotype 1a	3 (43)	3 (50)	12 (75)	6 (75)	11 (79)	5 (62)
Genotype 1b	4 (57)	2 (33)	4 (25)	1 (12)	3 (21)	3 (38)
F3	1 (14)	0 (0)	2 (12)	1 (12)	0 (0)	1 (12)
F4	0 (0)	0 (0)	2 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HIV RNA copies/mL	1495	267	<50	<50	<50	<50
CD4+ cells/mm ³	604	672	533	514	492	535

†Race and ethnicity were self-reported

*5'NC Innolipa line probe assay

**Roche COBAS® TaqMan® HCV test v2.0, LLOQ of 25 IU/mL (pts with values below 25IU/mL were reported as <25 detectable or undetectable)

Etude 110 : Réponse à S4 et S12



Pour les 37 patients traités par TVR :

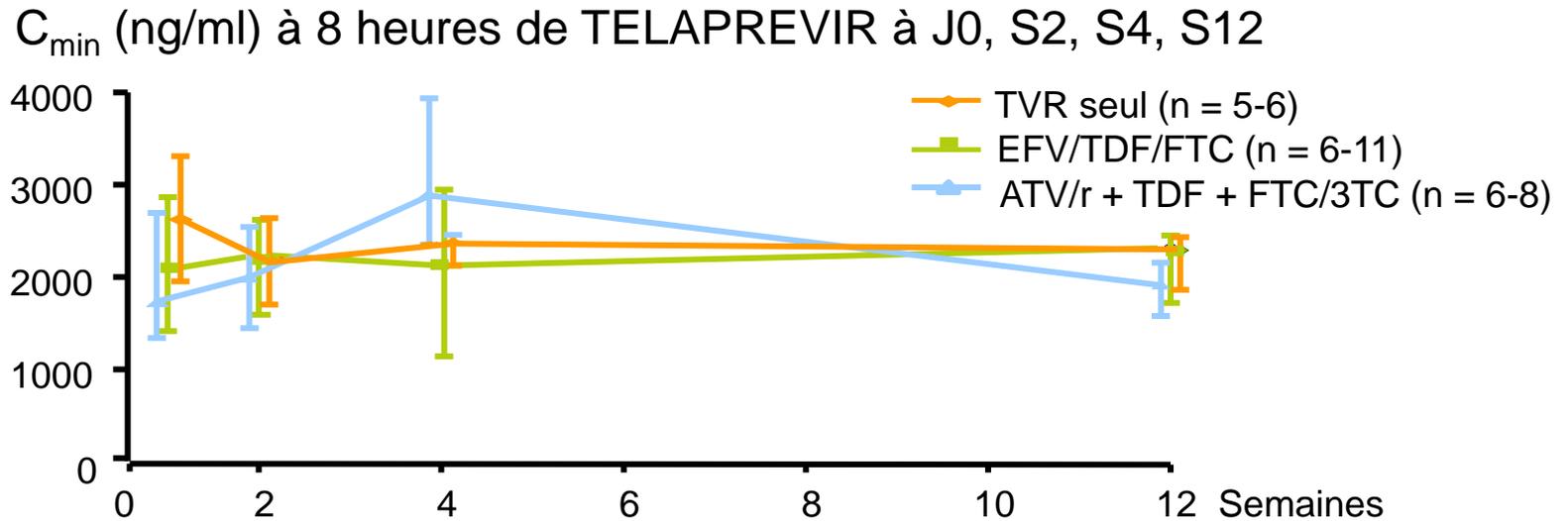
1 échappement virologique VHC à S4 (patient sous TDF/FTC +ATV/r)

1 échappement virologique VHC à S8 (1 patient sous TDF/FTC/EFV)

1 arrêt de traitement sur règles prédéfinies à S8 (patient sous TDF/FTC/EFV)

Etude 110 : interaction PK et effets secondaires

- Pas d'interaction PK cliniquement significative pour les patients recevant des ARV mais une variabilité interindividuelle importante



Effets secondaires	TVR + PR	PR
Nausées	35 %	14 %
Prurit	35 %	5 %
Rashs minimes ou modérés	27 %	15 %
Arrêt pour EI	n = 2 (1 anémie, 1 ictère) (sous TDF/FTC ou 3TC/ATV/r)	n = 0

Etude 110 : effets secondaires les plus fréquents

%	T/PR N=37	PR N=22
Fatigue	38	41
Nausea	35	14
Pruritus	35	5
Headache	32	27
Dizziness	22	5
Pyrexia	22	9
Anorexia	19	9
Vomiting	19	9
Diarrhea	19	18
Chills	16	18

*Reported in $\geq 15\%$ of patients regardless of severity in any treatment arm, in bold event occurring at $\geq 10\%$ points in any T group vs PR

Mild and moderate rash events occurred in 16% and 11% of T/PR patients, respectively and in 14% and <1% of PR patients

Etude 110 : effets secondaires graves et arrêt de traitement

	Part A		Part B			
	No ART		EFV/TDF/FTC		ATV/r + TDF + FTC/3TC	
	T/PR N=7	PR N=6	T/PR N=16	PR N=8	T/PR N=14	PR N=8
Any AE, n(%)	7 (100)	5 (83)	15 (94)	7 (88)	14 (100)	8 (100)
Serious AE*, n (%)	1 (14)	0	0	0	2 (14)	0
Discontinuation of all study drugs due to AE, n (%)	0	0	0	0	2 (14)	0
Due to jaundice	0	0	0	0	1 (7)	0
Due to anemia	0	0	0	0	1 (7)	0
Due to rash	0	0	0	0	0	0

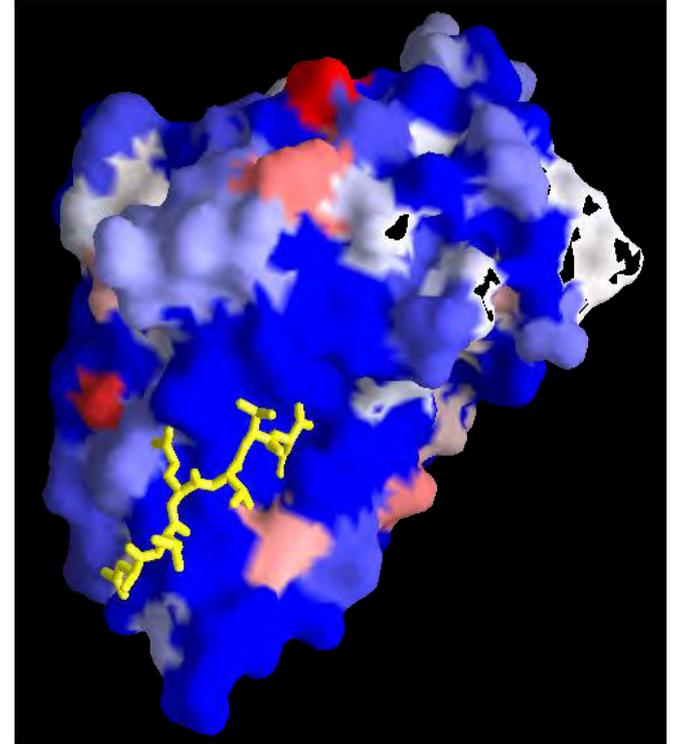
*Bacterial infection (n=2), anemia (n=1)

Etude 110 : résumé (analyse intermédiaire)

- **Les effets secondaires les plus fréquents chez les patients traités par TELAPREVIR (avec ou sans ARV) étaient l'asthénie, les nausées et les céphalées. Aucun rash sévère n'a été reporté.**
- **Les patients traités par TELAPREVIR avaient une bonne réponse virologique à S4**
 - T12/PR: 26 / 37 patients (70%)
 - PR: 1 / 22 patient (5%)
- **Aucune évolution inattendue n'a été observée pour la charge virale VIH ou le taux de CD4**
- **Il n'y a pas eu d'interaction cliniquement significative (PK)**

Etudes Boceprevir

SPRINT 2 (G1 naïf)
RESPOND 2 (G1 échec)



SPRINT 2: Study Design

Week 4

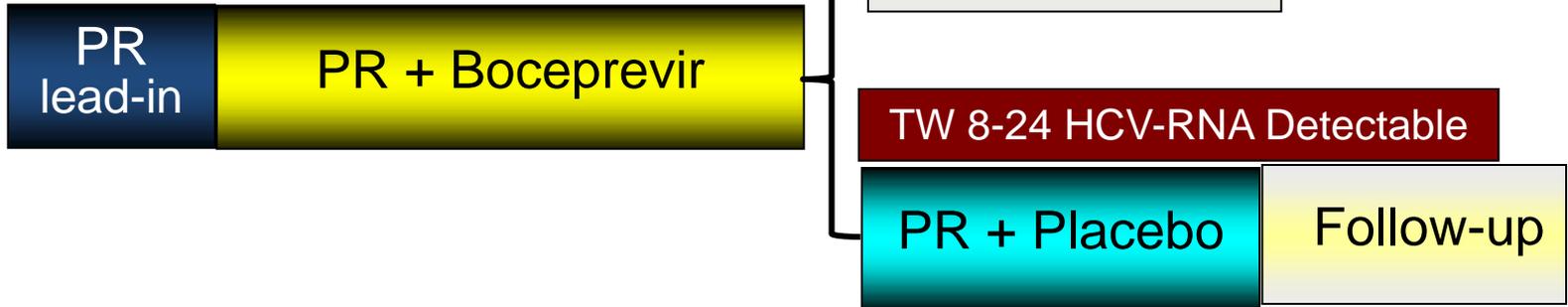
Week 28

Week 48

Control
48 P/R
N = 363



BOC
RGT
N = 368

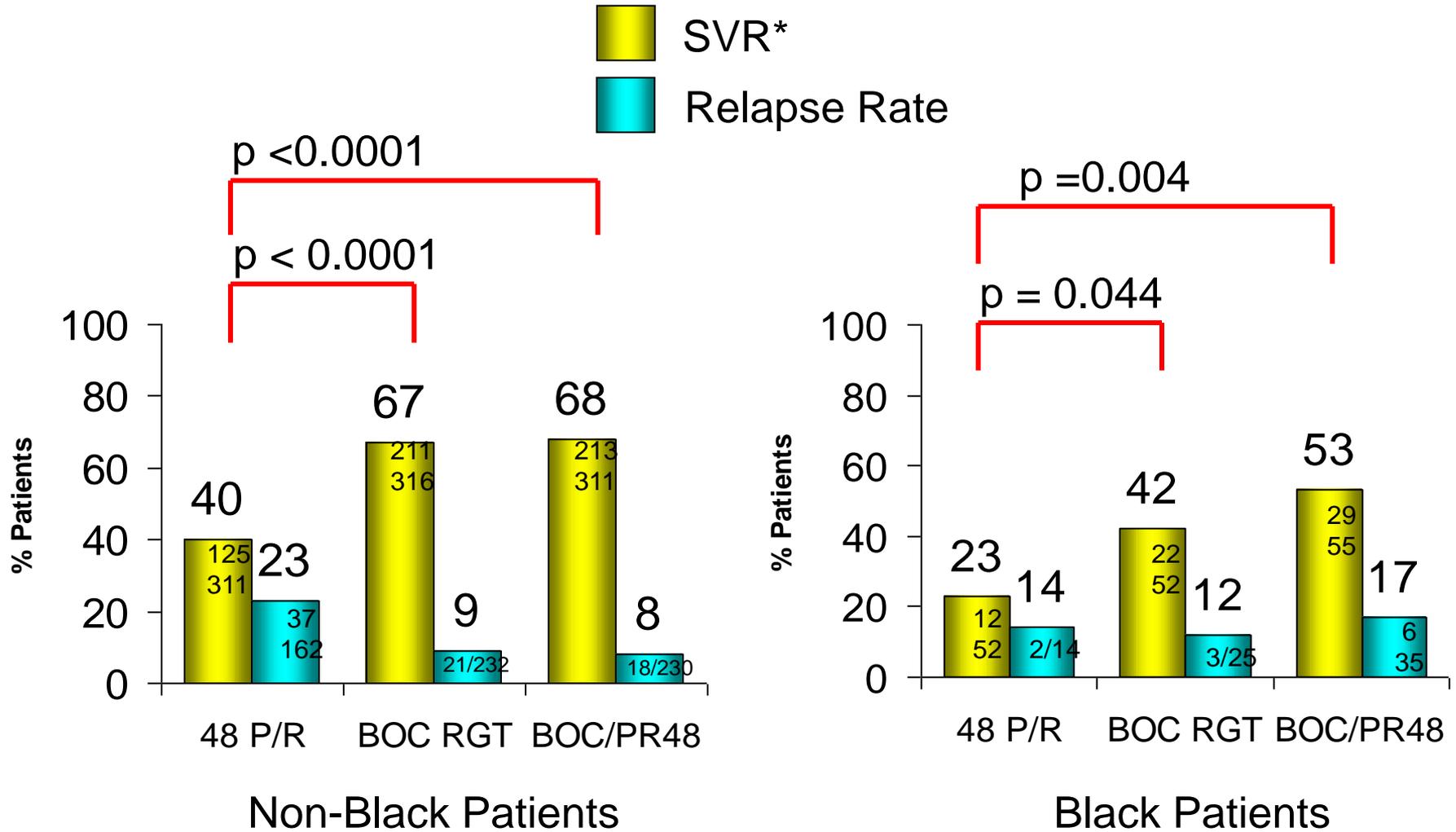


BOC/
PR48
N = 366



Peginterferon (P) administered subcutaneously at 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ once weekly, plus ribavirin (R) using weight based dosing of 600-1400 mg/day in a divided daily dose
Boceprevir dose of 800 mg thrice daily

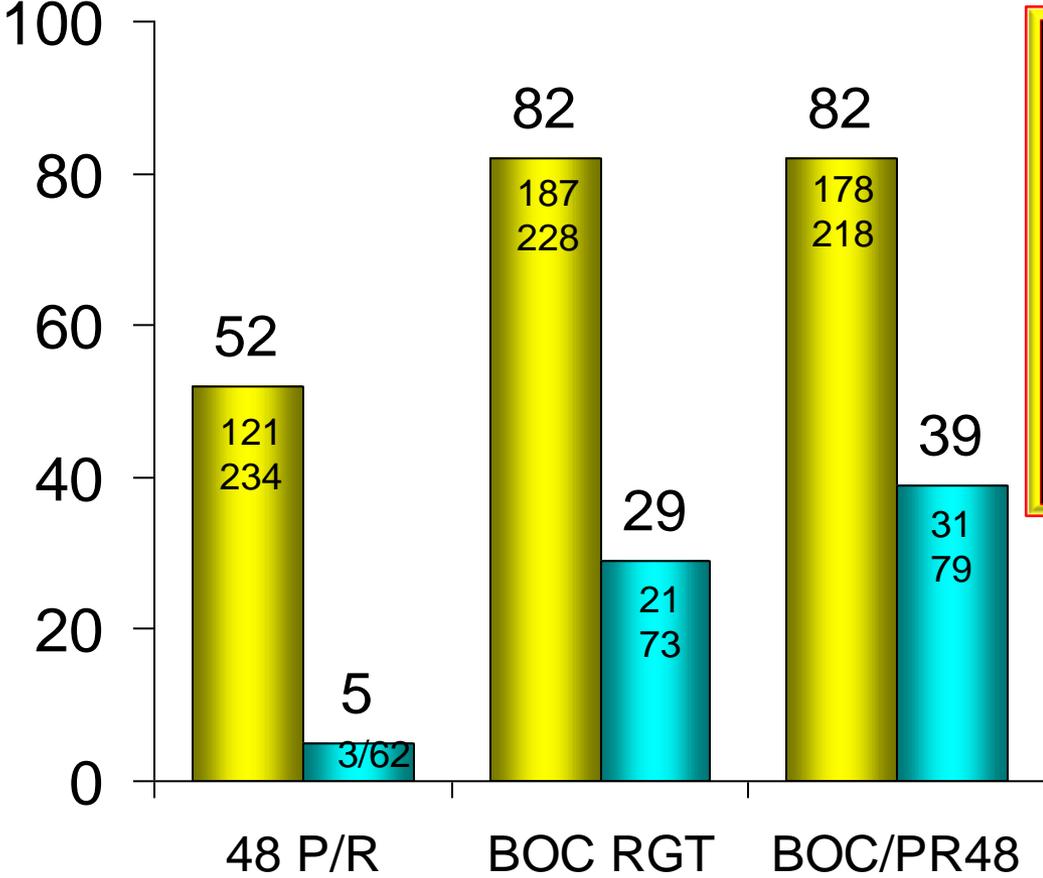
SPRINT 2: RVS et taux de rechute (ITT)



*SVR was defined as undetectable HCV RNA at the end of the follow-up period. The 12-week post-treatment HCV RNA level was used if the 24-week post-treatment level was missing (as specified in the protocol). A sensitivity analysis was performed counting only patients with undetectable HCV RNA documented at 24 weeks post-treatment and the SVR rates for Arms 1, 2 and 3 in Cohort 1 were 39% (122/311), 66% (207/316) and 68% (210/311), respectively and in Cohort 2 were 21% (11/52), 42% (22/52) and 51% (28/55), respectively.

SPRINT 2: RVS selon la réponse à la phase de Lead-In (S4)

$\geq 1 \log_{10}$ HCV RNA decline from baseline
 $< 1 \log_{10}$ HCV RNA decline from baseline

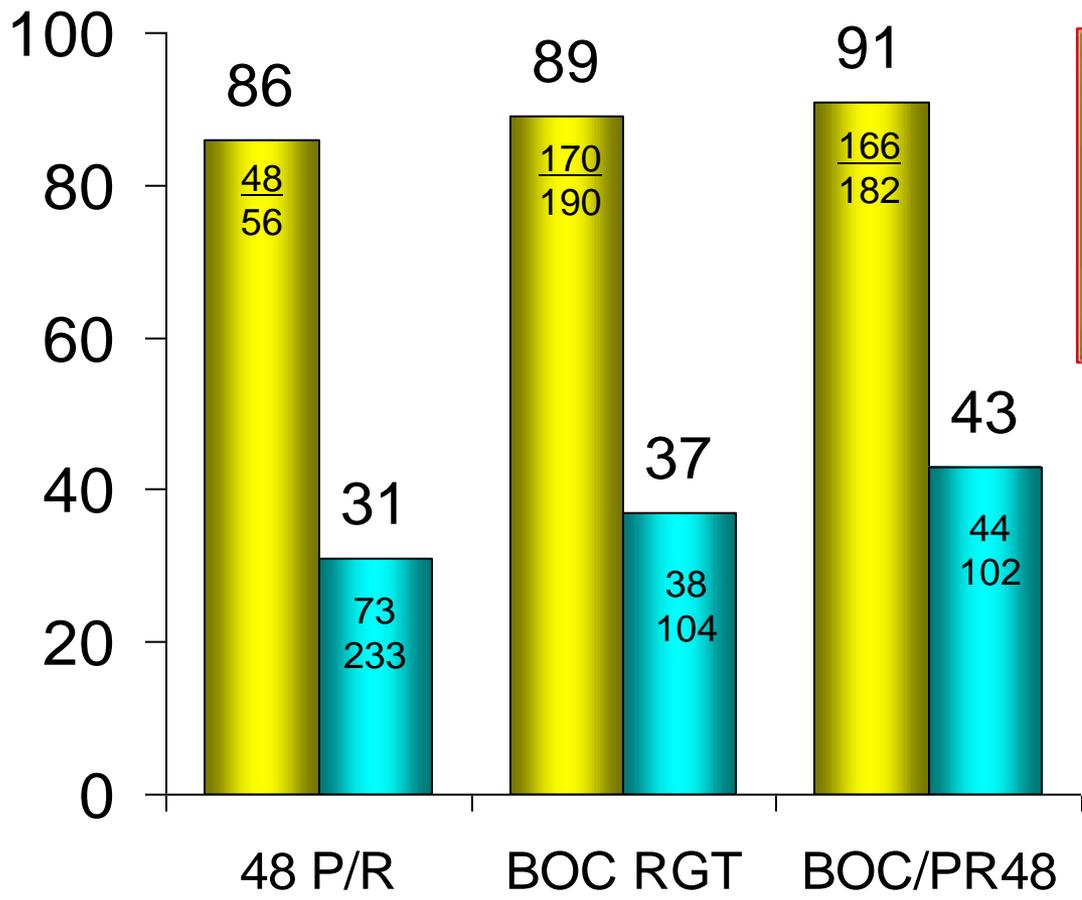


Boceprevir Resistance-associated Variants*:
 $\geq 1 \log_{10}$ decline:
 BOC RGT: 4% (9/232)
 BOC/PR48: 4% (9/231)
 $< 1 \log_{10}$ decline:
 BOC RGT: 47% (45/95)
 BOC/PR48: 35% (33/94)

* Boceprevir resistance-associated variants determined with population sequencing

SPRINT 2: RVS selon la réponse à S8 (phase de Lead-In puis 4 semaine de trithérapie)

■ Undetectable HCV RNA at Week 8
■ Detectable HCV RNA at Week 8



>3 times as many patients (60%) on BOC regimens achieved undetectable HCV RNA at Week 8 compared to control

47% of non-black patients in RGT arm were treated with short duration

SPRINT-2: Tolérance

	48 PR n=363	BOC RGT n=368	BOC/PR48 n=366
Median treatment duration (days)	203	197	335
Deaths (N)	4	1	1
Serious AEs	9%	11%	12%
Discontinued due to AEs	16%	12%	16%
Dose modification due to AEs	26%	40%	35%
Hematologic parameters			
Neutrophil count (<750 to 500/mm ³ / <500/mm ³)	14% / 4%	24% / 6%	25% / 8%
Hemoglobin (<10 to 8.5 g/dL / <8.5 g/dL)	26% / 4%	45% / 5%	41% / 9%
Discontinuation due to anemia	1%	2%	2%
Dose reductions due to anemia	13%	20%	21%
Erythropoietin use	24%	43%	43%
Mean (median) days of use	121 (109)	94 (85)	156 (149)

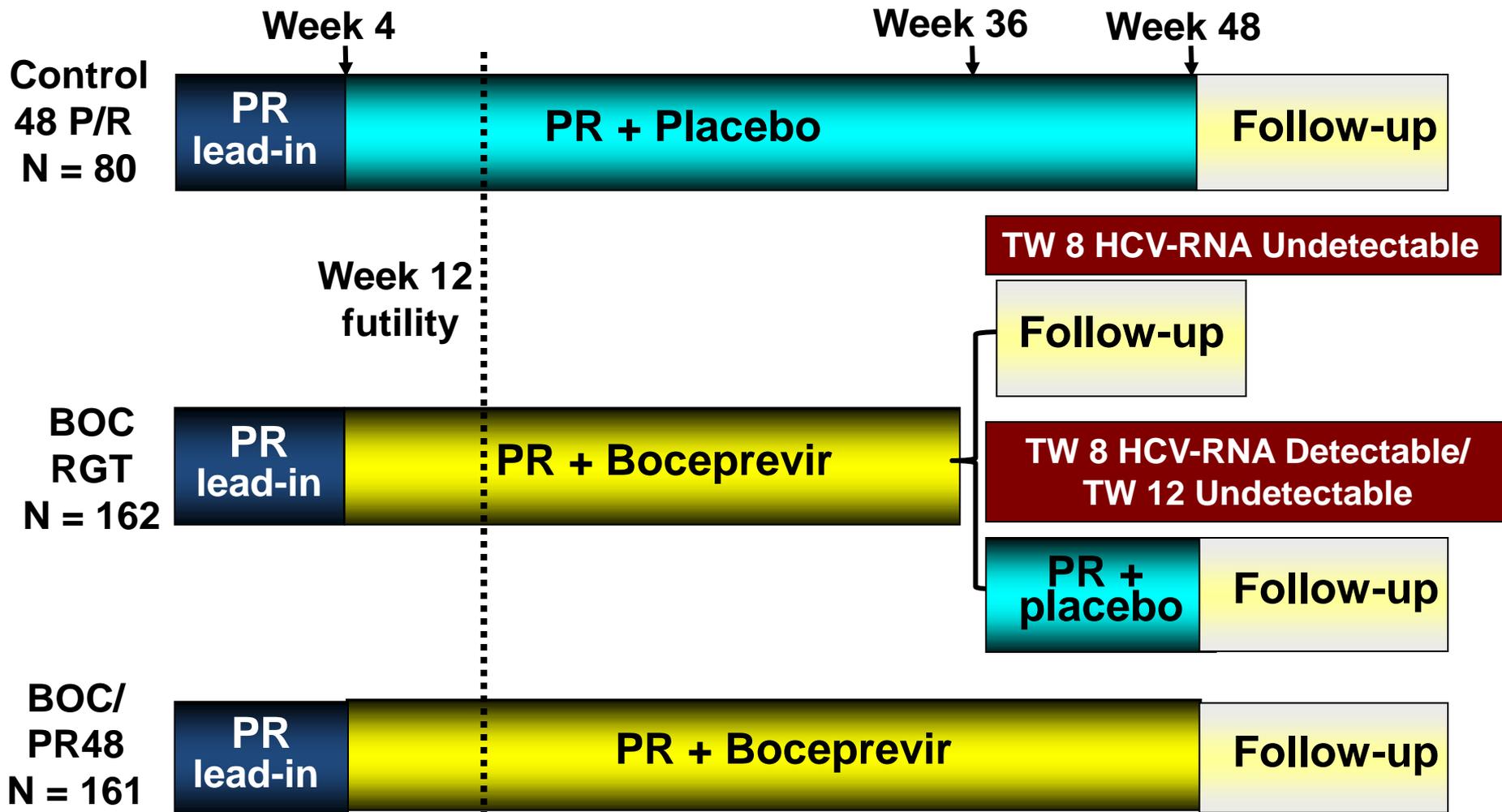
SPRINT-2: Effets secondaires

Adverse Event	Arm 1 (PR48); n=363 (%)	Arm 2 (RGT); n=368 (%)	Arm 3 (BOC/PR48); n=366 (%)
Fatigue	59	52	57
Headache	42	45	43
Nausea	40	46	42
Anemia	29	49	49
Dysgeusia	18	37	43
Chills	28	36	33
Pyrexia	32	33	30
Insomnia	32	31	32
Alopecia	27	20	28
Decreased Appetite	25	26	24
Pruritis	26	23	25
Neutropenia	21	25	25
Influenza Like Illness	25	23	22
Myalgia	26	21	24
Rash	22	24	23
Irritability	24	22	22
Depression	21	23	19
Diarrhea	19	19	23
Dry Skin	18	18	22
Dyspnea	16	18	22
Dizziness	15	21	17

RESPOND 2 : Objectifs de l'étude

- Comparer 2 stratégies de traitement basé sur l'association Boceprevir, interféron pegylé et ribavirine comparé à l'association interféron pegylé et ribavirine seuls chez des patients G1 en échec après un premier traitement par bithérapie pegylé
- Les 2 stratégies ont été comparées dans 2 groupes de patients:
 - (1) des non répondeurs partiels: diminution de l'ARN du VHC $> 2\text{-log}_{10}$ à 12 semaines mais détection de l'ARN du VHC tout au long du traitement
 - (2) des rechuteurs
- Les 2 stratégies: Thérapies Basées sur la Réponse (RGT) versus 44 semaines de trithérapie avec boceprévir

RESPOND 2 : study design



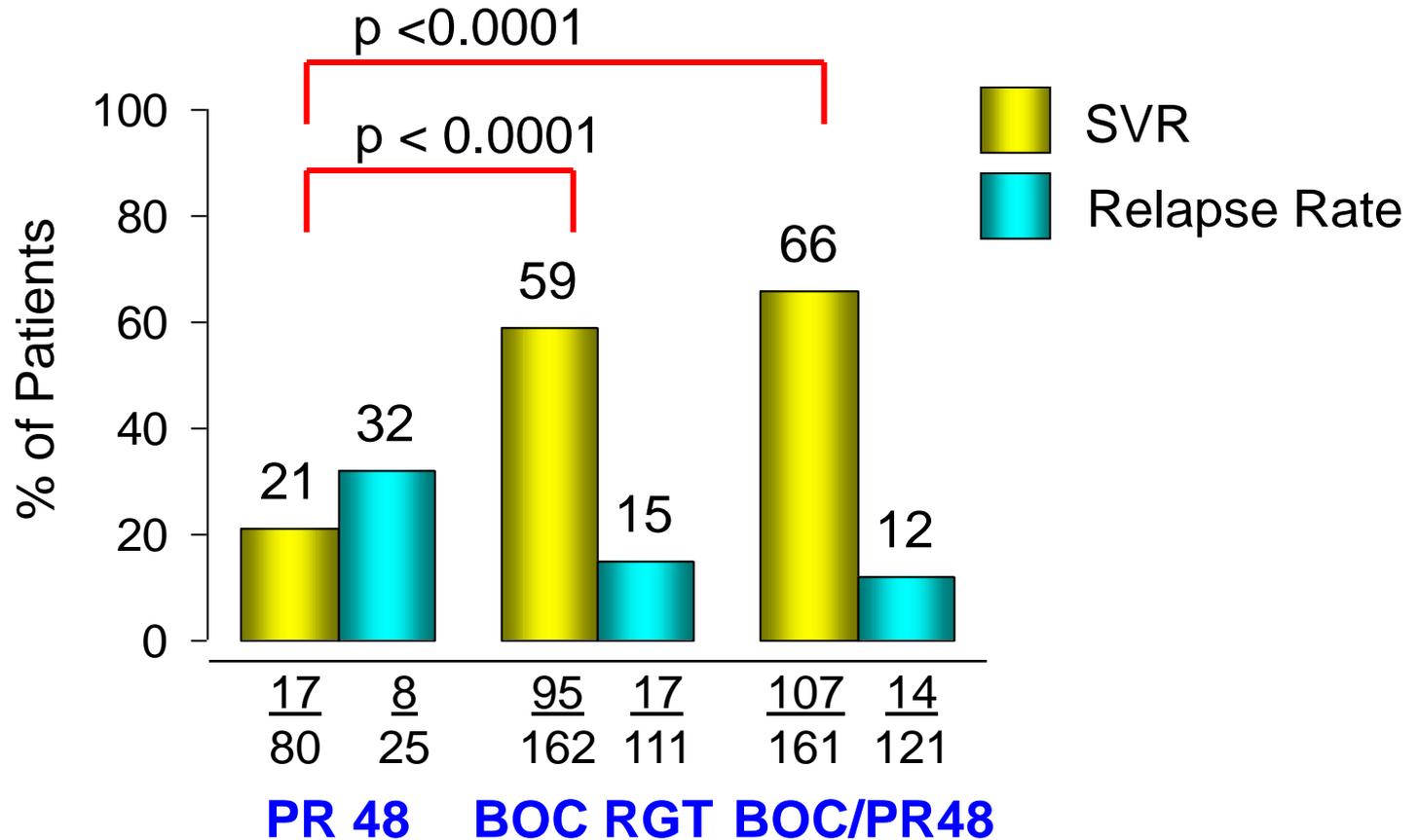
HCV-RNA measured by the Cobas TaqMan assay (Roche). Patients with detectable HCV-RNA (LLD=9.3 IU/mL) at week 12 were considered treatment failures.

Peginterferon (P) administered subcutaneously at 1.5 µg/kg once weekly, plus Ribavirin (R) using weight based dosing of 600-1400 mg/day in a divided daily dose

RESPOND 2: caractéristiques

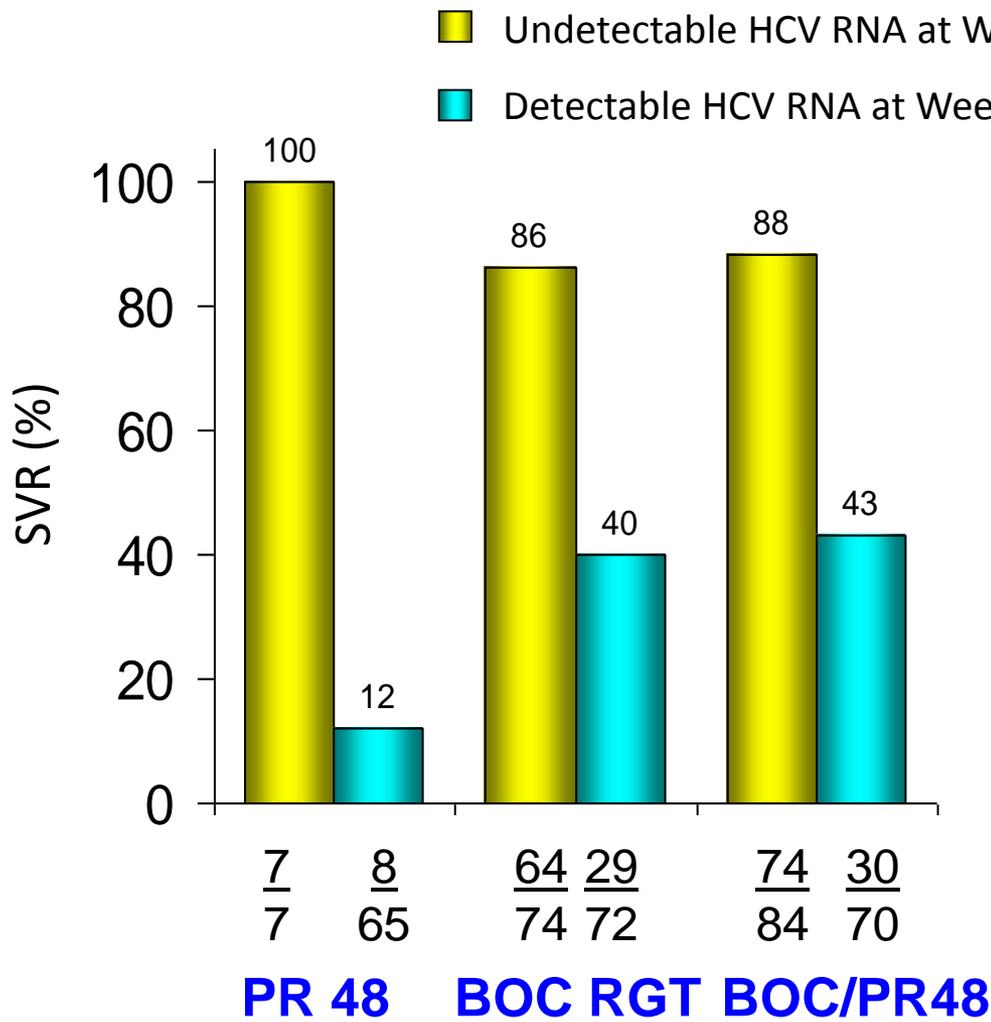
	PR (N = 80)	BOC RGT (N = 162)	BOC/PR48 (N = 161)
Male (%)	73	60	70
Black/African American (%)	15	11	12
Age, mean years	52.9	52.9	52.3
BMI, mean (SD) kg/m ²	28 (4)	29 (5)	28 (5)
HCV RNA ≥ 800,000 IU/mL	81	91	88
HCV Genotype Subtype (%)			
1a	48	48	48
1b	49	46	42
METAVIR F3/F3 (%)	19	20	19
Non-Répondeurs (%)	36	35	36
Rechuteurs (%)	64	65	64

RESPOND 2 : RVS et taux de rechute (ITT)



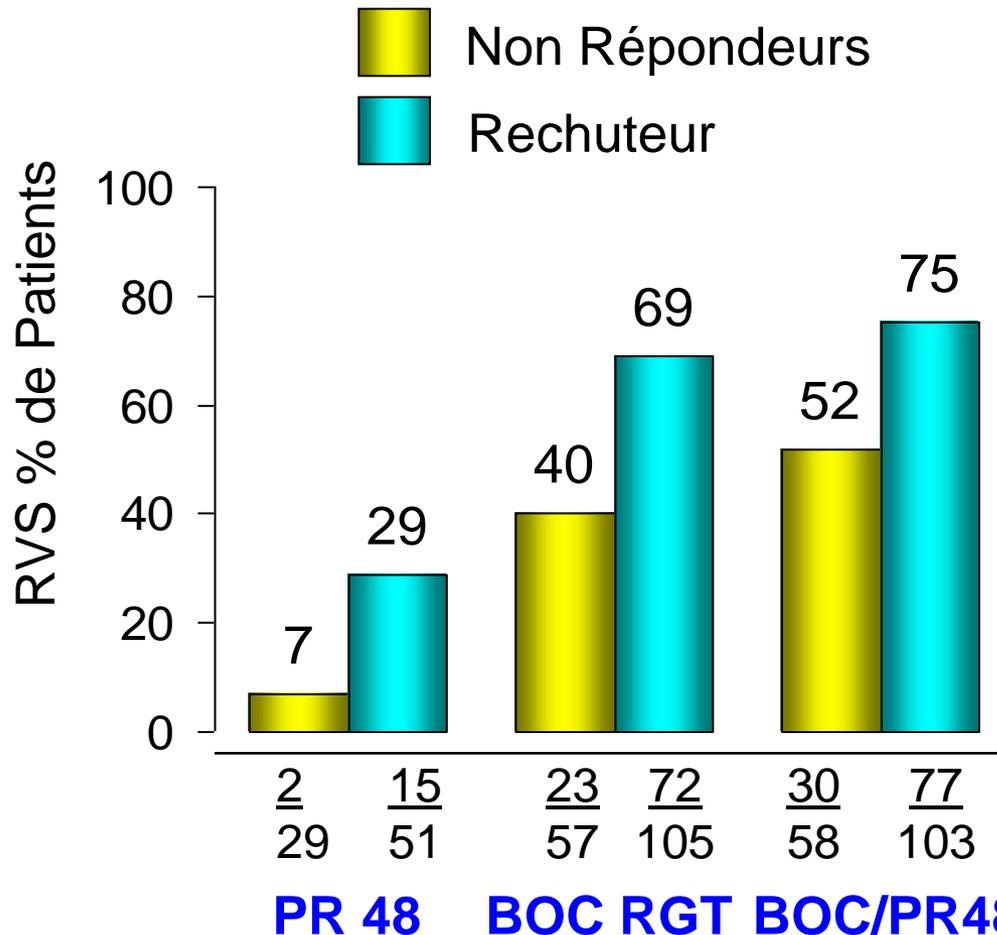
SVR rates in BOC RGT and BOC/PR48 arm not statistically different (OR, 1.4; 95% CI [0.9, 2.2])

RESPOND-2: RVS selon la réponse à S8 (phase de Lead-In puis 4 semaine de trithérapie)



- 46% of patients in BOC RGT arm were eligible for shorter therapy
- ~6 times as many patients on BOC regimens (46-52%) achieved undetectable HCV RNA at week 8 compared to control (9%)

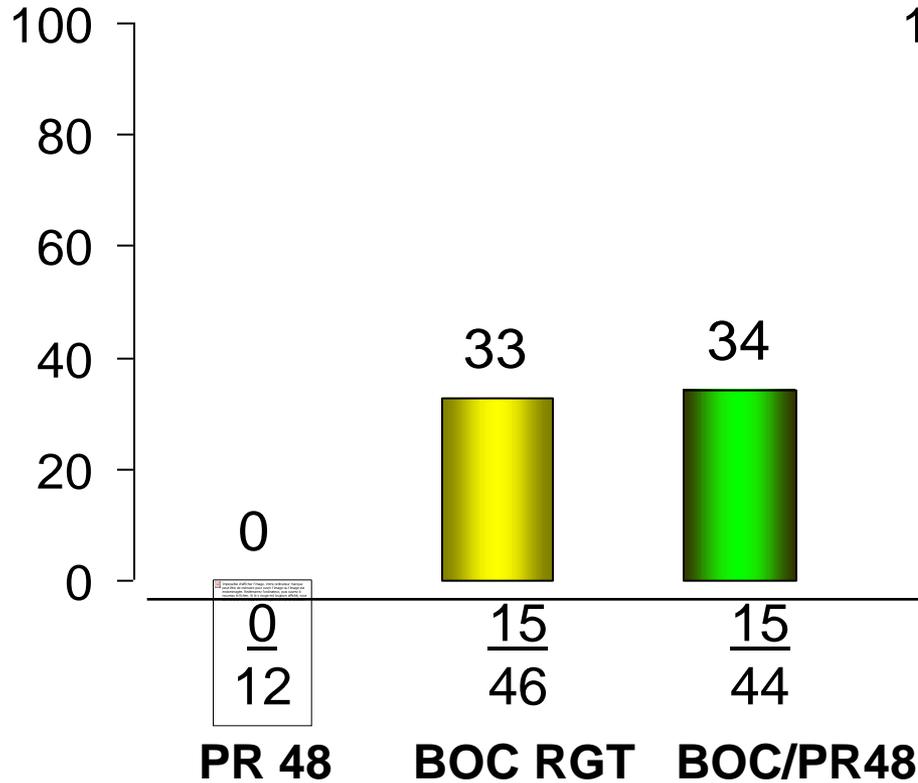
RESPOND 2 : RVS selon la réponse observée lors du précédent traitement



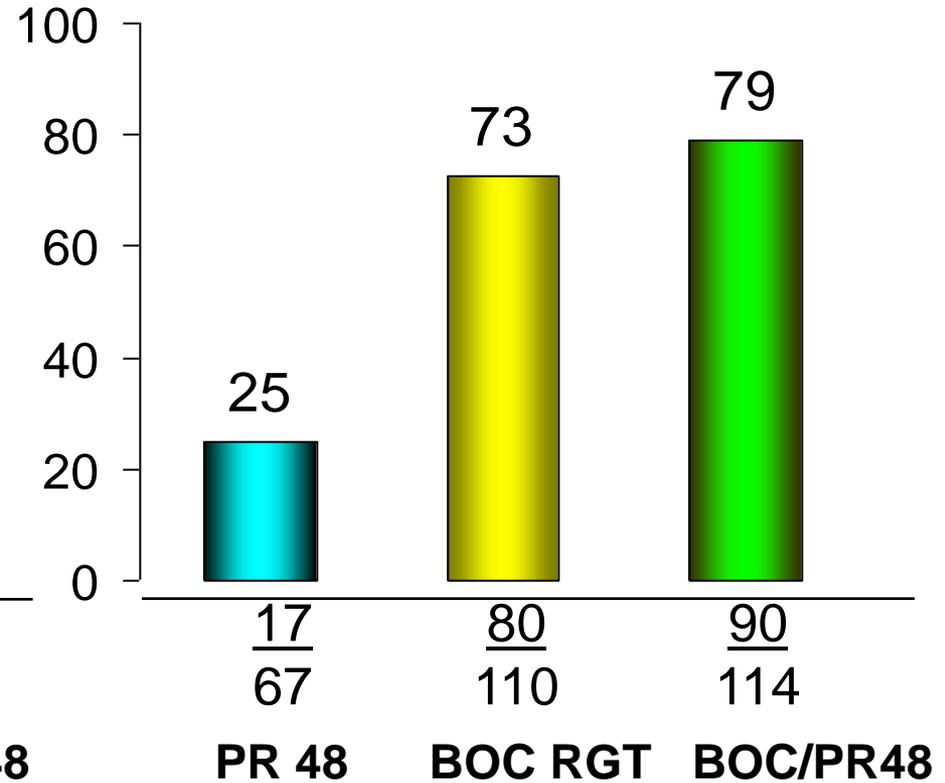
Non Répondeurs: diminution de l'ARN du VHC > 2-log₁₀ à S12 mais détection de l'ARN du VHC tout au long du traitement

Rechuteurs: ARN du VHC indétectable à la fin du traitement

RESPOND 2 : RVS selon la réponse à la phase de Lead-In (S4)

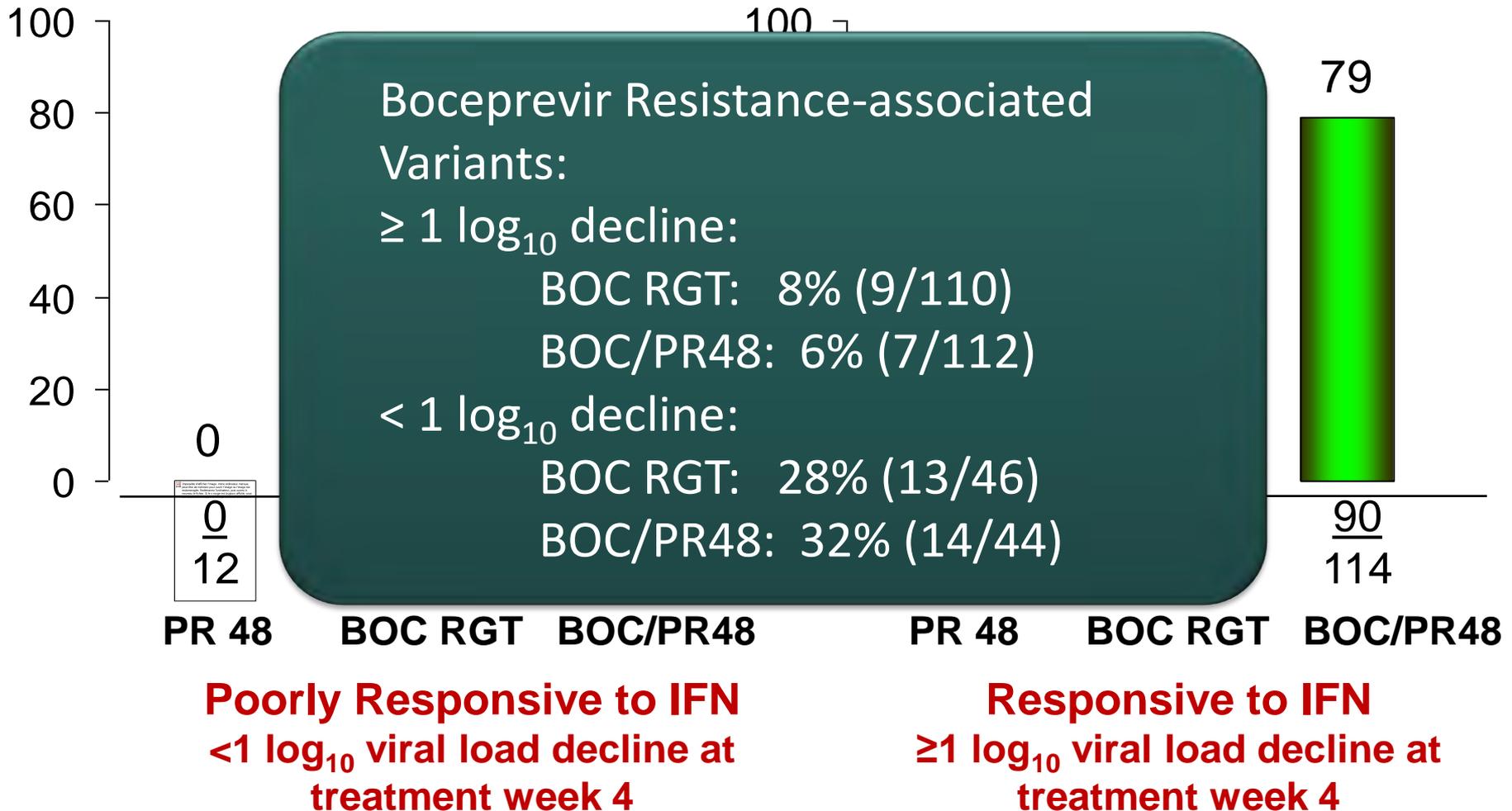


Poorly Responsive to IFN
<1 log₁₀ viral load decline at
treatment week 4



Responsive to IFN
≥1 log₁₀ viral load decline at
treatment week 4

RESPOND 2 : RVS selon la réponse à la phase de Lead-In (S4)



RESPOND-2: Effets secondaires

Adverse Events (%)	Arm 1 (PR48) n=80	Arm 2 (RGT) n=162	Arm 3 (BOC/PR48) n=161
Fatigue	50	54	57
Headache	48	41	39
Nausea	38	44	39
Chills	30	35	30
Influenza like illness	25	23	23
Myalgia	24	28	21
Pyrexia	21	27	29
Anemia	20	43	46
Insomnia	20	30	29
Dyspnea	18	18	25
Pruritus	18	19	19
Decreased appetite	16	22	29
Alopecia	16	26	18
Asthenia	16	19	24
Cough	15	17	22
Diarrhea	15	23	23
Arthralgia	14	19	22
Irritability	13	19	22
Dysgeusia	11	43	45
Dry SKIN	8	21	22

BOCEPREVIR: intérêt de la « Lead-In phase »

- ❑ Évaluation de la réponse réelle au traitement précédent,
- ❑ Prévention du développement de résistance en évitant une monothérapie fonctionnelle
- ❑ évaluation de la tolérance (anémie, par exemple) et l'adhérence (tester la motivation du patient sans risque de résistance) à la bithérapie standard avant d'ajouter l'antiprotéase
- ❑ Identification des répondeurs nuls à risque plus élevé de résistances (monitorage plus attentif) et les bons répondeurs autorisant une modulation du traitement

Ce qu'il faut retenir des essais SPRINT 2 et RESPOND 2

- Une phase de Lead-in de 4 semaines est nécessaire avant l'introduction du Boceprevir
- La RTG est possible chez les patients naïfs
- 24 semaines de traitement par Boceprevir sont suffisant pour obtenir une réponse virologique optimale chez les 2/3 des patients naïfs
- Une phase de Lead-in de 4 semaines suivi de 44 semaines de traitement par Boceprevir/IFN PEG/Ribavirine sont nécessaires pour obtenir une réponse virologique optimale chez les patients en échec
- Il y a une amélioration du taux de RVS chez les noirs

Réponse Thérapeutique Guidée (RTG)

- Possible avec bithérapie et trithérapie
- Est une approche rationnelle
- Permet des traitements “à la carte”
- Permet d’optimiser la durée des traitements
- Augmente le taux de succès des traitements
- Limite des traitements inutiles chez des patients qui ont peu de chance d’atteindre la RVS
- Limite la toxicité
- Est coût-efficace

Traitement de l'hépatite C: Que faire en 2011 ?

**IL-28B
patient
C/C**

**Traiter maintenant avec PR
≈70% RVS**

**Attendre trithérapie
≈70% RVS**

**Caucasien: 30-40%
Africains: < 20%
Asiatiques: > 50%**

Traitement de l'hépatite C: Que faire en 2011 ?

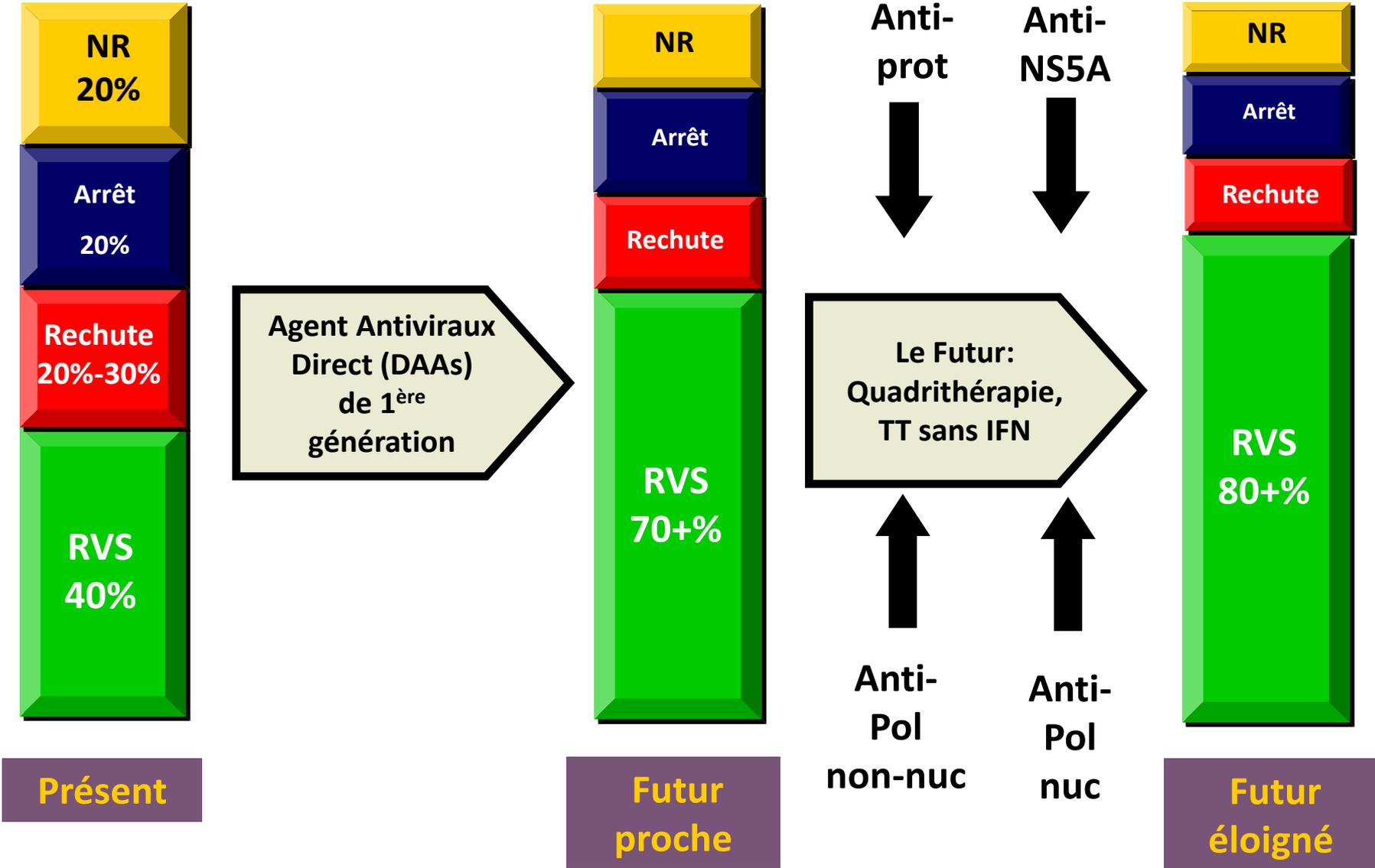
**IL-28B
Patient
Non C/C**

**Traiter maintenant avec PR
≈20%-30% RVS**

**Attendre trithérapie
≈70% RVS**

**Caucasien: 60%
Africains: > 80%
Asiatiques: < 50%**

Traitement du VHC: perspectives



ATU

Anti-protéase : Boceprevir / Telaprevir

ATU de cohorte: Pour quels patients ?

BOCEPREVIR ou TELAPREVIR, en association avec l'interféron pegylé et la ribavirine

Chez les patients adultes **génotype 1**

Avec **cirrhose documentée (F4)**

Rechuteurs

ou non-répondeurs avec réponse **partielle** à un traitement préalable par IFN α (pegylé ou non pegylé) associé à la Ribavirine.

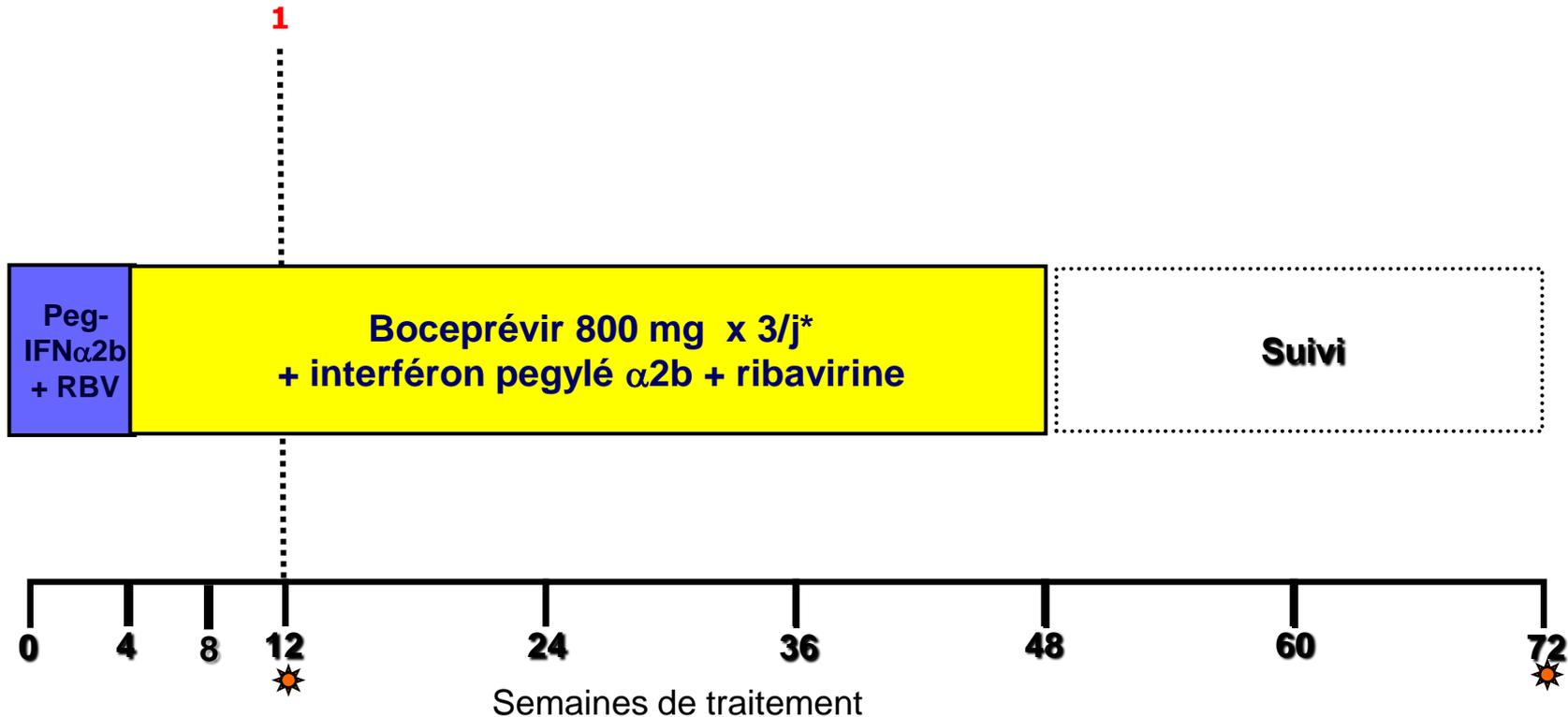
Non-répondeur avec réponse partielle : diminution > 2 log de l'ARN VHC à S12 mais ARN VHC détectable à S24

Rechuteur : ARN VHC indétectable à la fin du traitement et ARN-VHC détectable pendant la période de suivi

ATU: Populations particulières exclues

1. Co-infection VIH-VHC
2. Co-infection VHB-VHC
3. Insuffisants rénal : dialyse
4. Insuffisance hépatique: décompensation / Child-Pugh > 6
5. ~~Patients de plus de 65 ans~~
6. Patients de moins de 18 ans
7. Génotypes VHC non 1
8. Patients transplantés

ATU BOCEPREVIR: Schéma thérapeutique

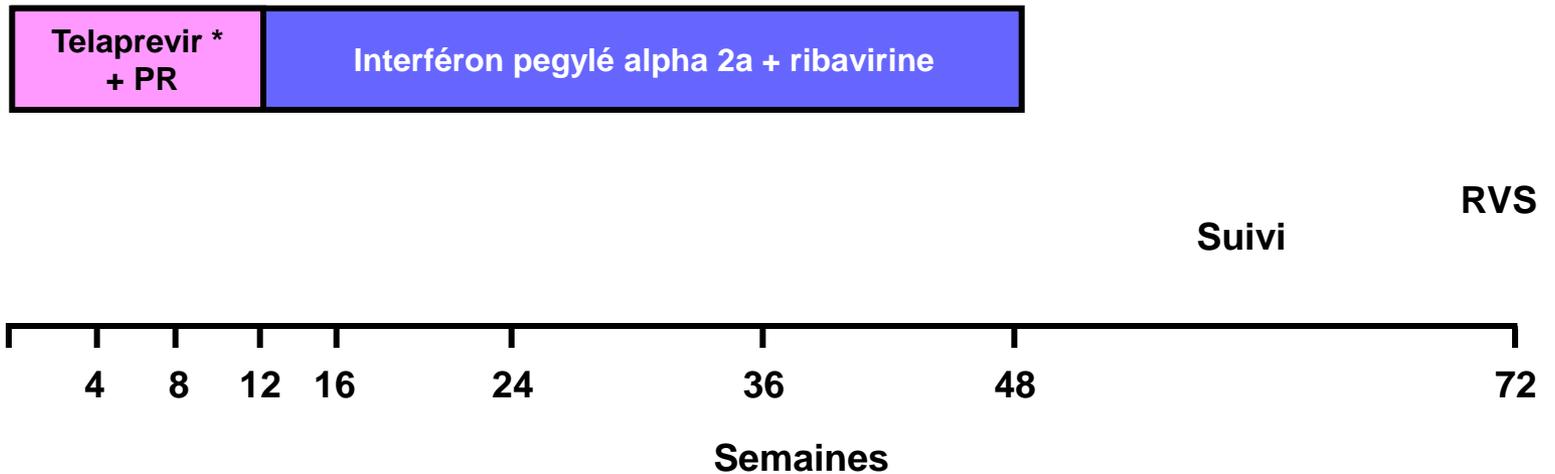


* Boceprevir 800 mg (4 gélules) 3 fois par jour avec de la nourriture. 7 à 9h entre les prises

Règle d'arrêt:
Arrêt des 3 traitements si ARN-VHC détectable à S12

★ Roche TaqMan LLD=9.3 UI/mL

ATU TELAPREVIR: Shéma thérapeutique



* Telaprevir (INCIVO) 750 mg (2 comprimés) 3 fois par jour toutes les 8 heures

Règle d'arrêt :

- si le taux d'ARN-VHC est > 100 UI/mL à la semaine 4 ou à la semaine 8, seul INCIVO® doit être arrêté.
- si le taux d'ARN-VHC est > 100 UI/mL à la semaine 12, tous les traitements doivent être arrêtés.
- si le taux d'ARN-VHC est ≥ 25 UI/mL aux semaines 24 ou 36, la bithérapie par peg-interféron alfa-2a et ribavirine devra être arrêtée.

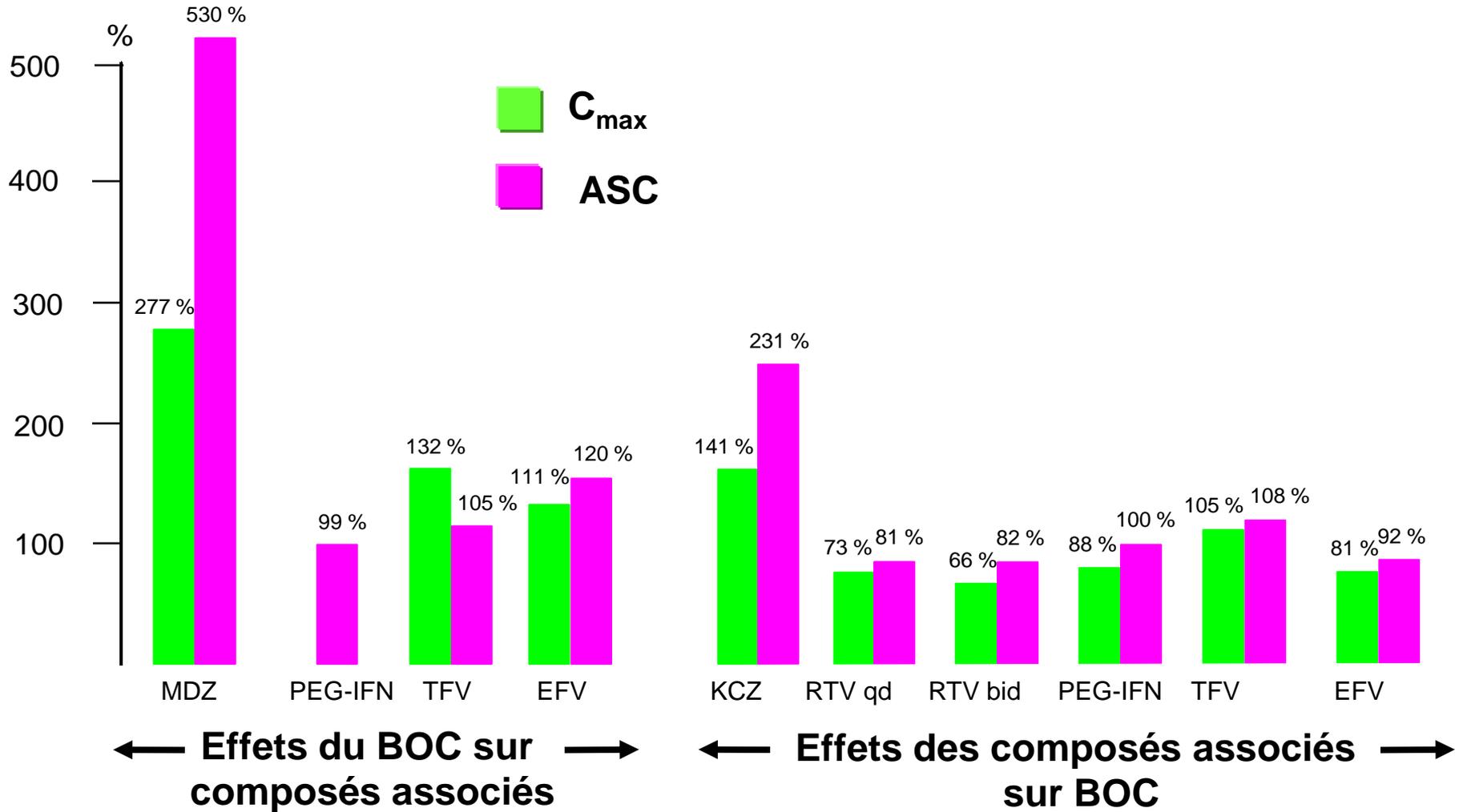
Back-up

Interactions PK avec bocéprévir (1)

- Etudes chez des volontaires sains (n = 5 à 16 selon les études)
- Comparaison des rapports estimés en % de C_{max} et ASC à l'état d'équilibre/référence ± BOC ou ± composé susceptible d'interagir :
 - Etude 1 : BOC 800 mg x 3/j + midazolam (MDZ) 4 mg qd
 - Etude 2 : BOC 800 mg x 3/j + kétoconazole (KCZ) 400 mg bid
 - Etude 3 : BOC 400 mg x 3/j + ritonavir (RTV) 100 mg qd
 - Etude 4 : BOC 400 mg x 2/j + ritonavir (RTV) 100 mg bid
 - Etude 5 : BOC 400 mg x 3/j + PEG-IFN α -2a (1,5 μ g/kg/sem pdt 2 semaines) (patients VHC chronique, génotype 1 non répondeurs)
 - Etude 6 : BOC 800 mg x 3/j + tenofovir (TDF) 300 mg qd
 - Etude 7 : BOC 800 mg x 3/j + efavirenz (EFV) 600 mg qd
- **Conclusion :**
 - Même si ces études ont été pour la plupart conduites chez des volontaires sains, les associations étudiées ne traduisent pas d'importantes interactions PK et ne requièrent pas d'ajustements des doses respectives
 - L'interaction avec le kétoconazole semble en faveur d'un autre mécanisme que l'inhibition du CYP3A4 et mériterait une explication mécanistique

Interactions PK avec bocéprévir (2)

Comparaison des rapports estimés de C_{max} et ASC à l'état d'équilibre/référence \pm BOC ou \pm composé susceptible d'interagir

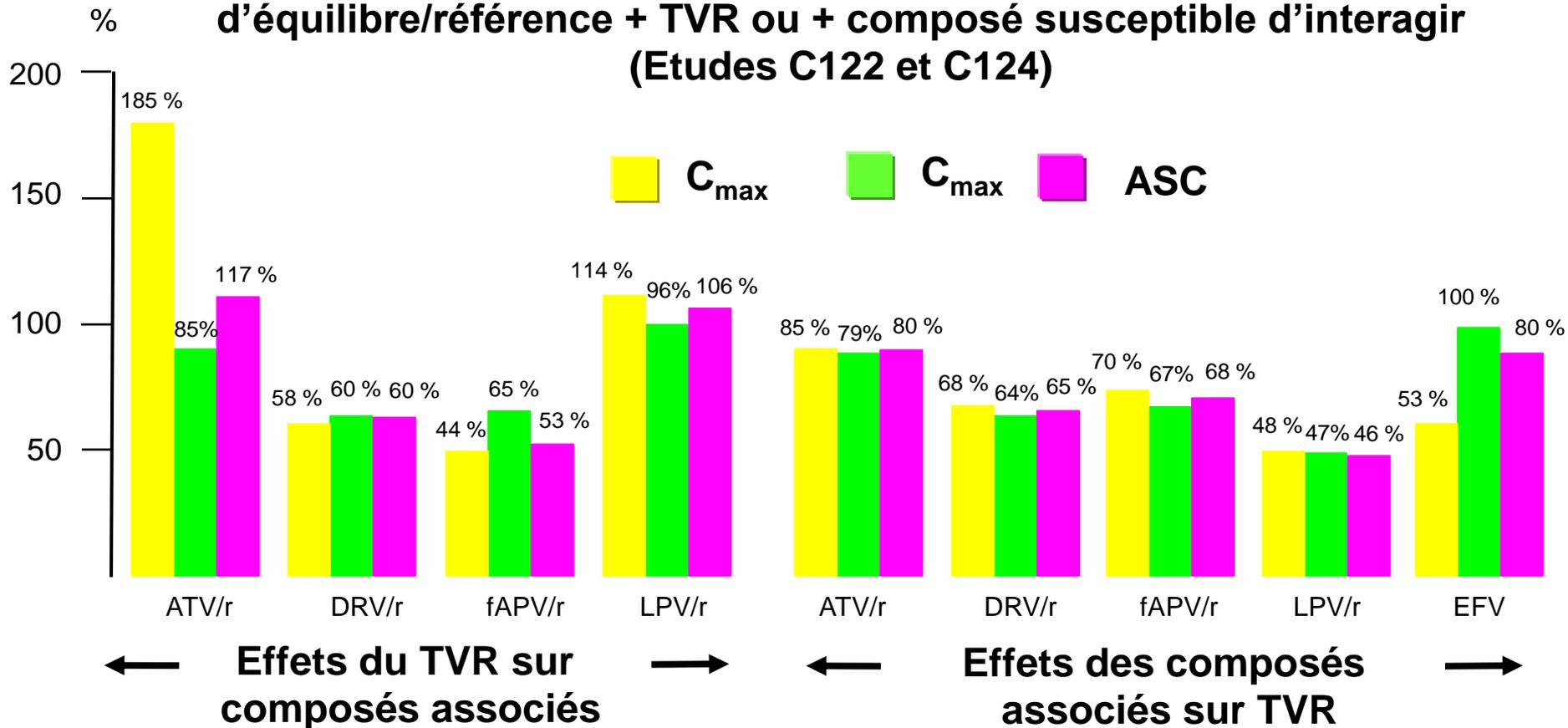


Interactions PK avec télaprévir (1)

- 3 études de phase 1 chez des volontaires sains (n = 20 par études)
- Comparaison des rapports estimés en % de C_{\min} , C_{\max} et ASC à l'état d'équilibre/référence \pm TVR ou \pm ARV susceptible d'interagir :
 - Etude C122 :
 - TVR 750 mg 3 x /j + LPV/r (400/100 mg bid)
 - TVR 750 mg 3 x /j + ATV/r (300/100 mg qd)
 - Etude C124 :
 - TVR 750 mg 3 x /j + DRV/r (600/100 mg bid)
 - TVR 750 mg 3 x /j + fAPV/r (700/100 mg bid)
 - Etude C134 :
 - TVR 1125 mg 3 x /j + EFV (600 mg qd) + TDF (300 mg qd)
 - TVR 1500 mg 2 x /j + EFV (600 mg qd) + TDF (300 mg qd)
- **Conclusion :**
 - La \searrow d'exposition plasmatique du TVR est variable en fonction des IP/r associés (hypothèse mécanistique d'un déplacement de la liaison protéique)
 - La majoration des doses de TVR à 1125 mg x 3/j compense en partie l'interaction avec EFV

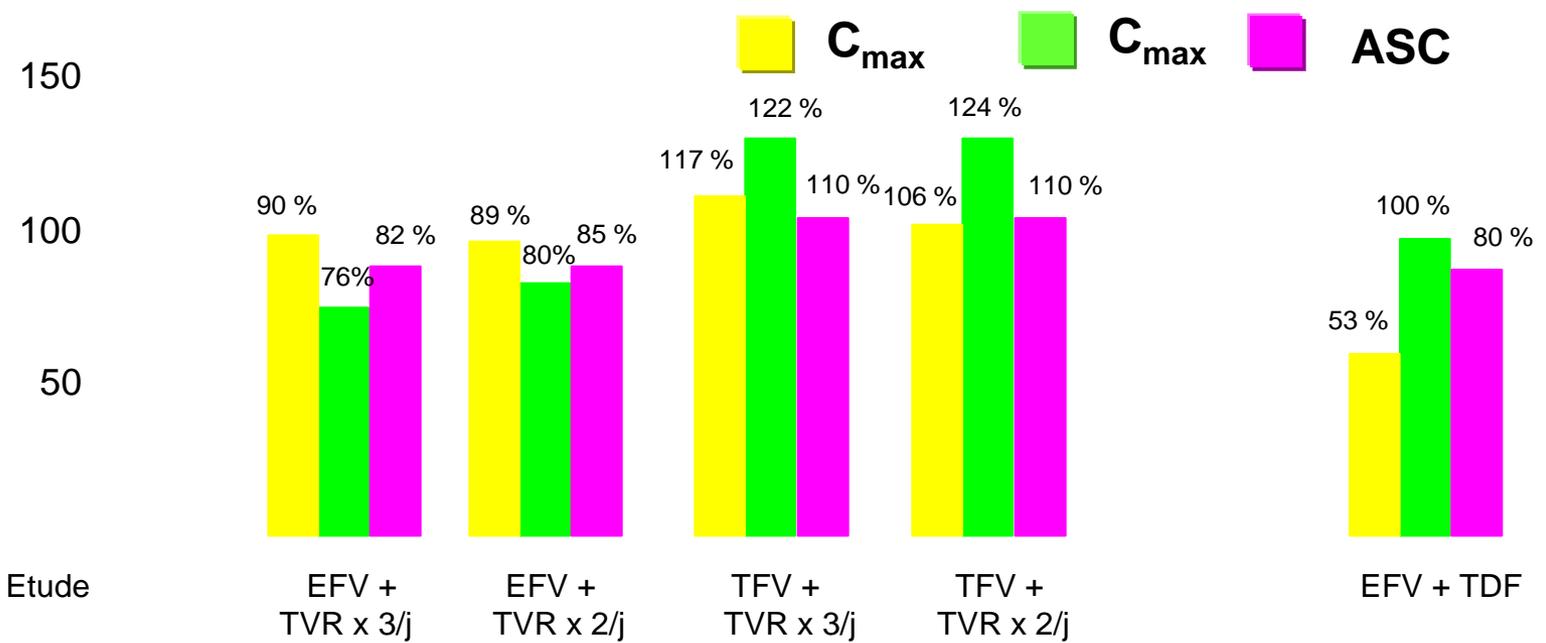
Interactions PK avec télaprévir (2)

Comparaison des rapports estimés de C_{min} , C_{max} et ASC à l'état d'équilibre/référence + TVR ou + composé susceptible d'interagir (Etudes C122 et C124)



Interactions PK avec télaprévir (3)

Comparaison des rapports estimés de C_{min} ■ C_{max} ■ et ASC ■ à l'état d'équilibre/référence \pm TVR ou \pm composé susceptible d'interagir (Etude C134)



Effets du TVR sur composés associés

Effets des composés associés sur TVR