



Les nouvelles molécules du VHC

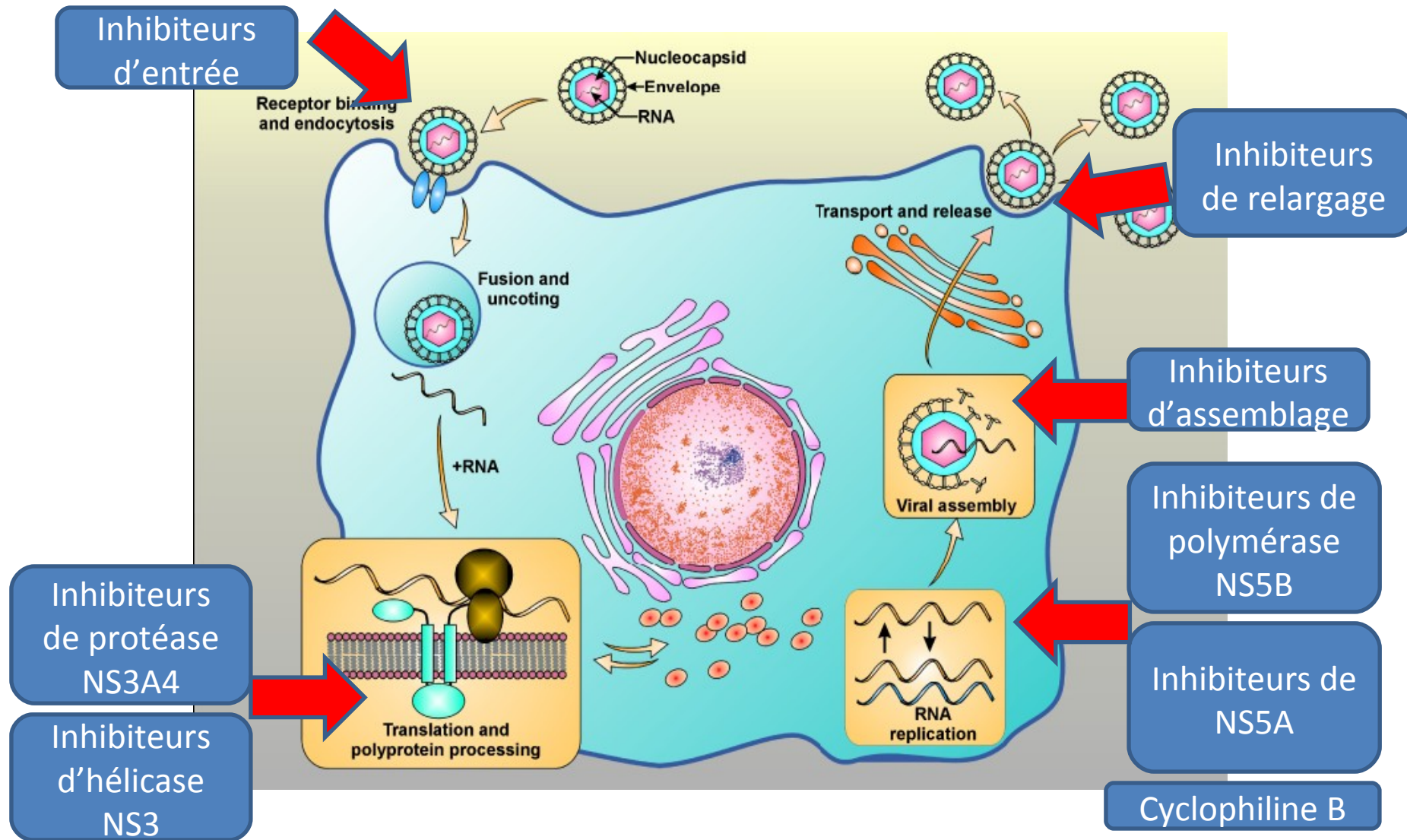
Marc Bourlière
Svc Hépato-gastroentérologie
Hôpital Saint Joseph, Marseille

XVIII journée Régionale
de Pathologie infectieuse
Lille 04 octobre 2011

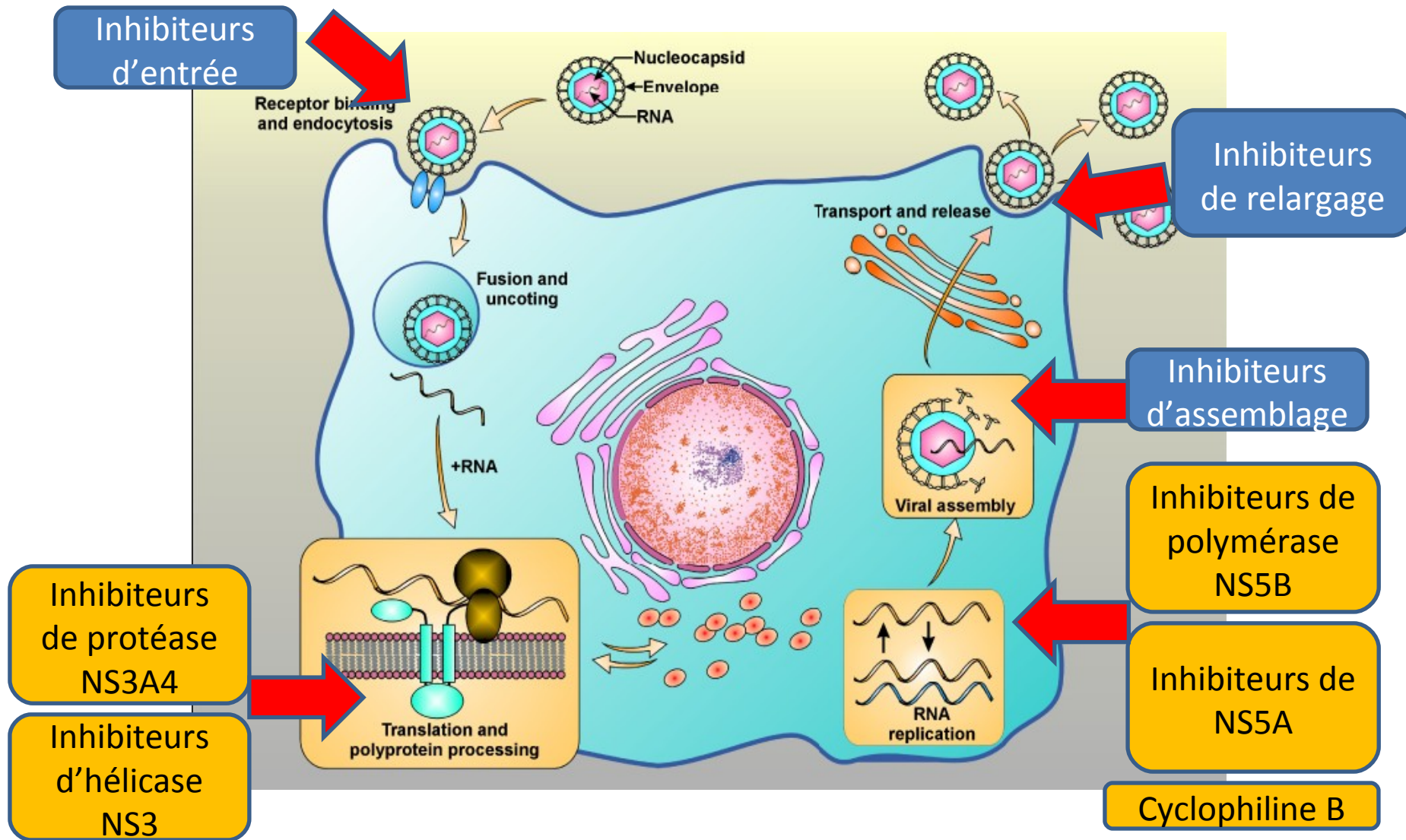
Conflits d'intérêt

- Membre de Board : Schering-plough, Merck, Janssen, Gilead, Boehringer ingelheim, BMS, Novartis, Roche, Abbott, GSK.
- Speakers : Roche, Schering Plough, Merck, Janssen, BMS, GSK, Gilead.

Les cibles potentielles des agents antiviraux directs



Les cibles potentielles des agents antiviraux directs



Le Future est prometteur

DAA combinations (9)

Nuc
Polymerase
Inhibitors (11)

Others (6)

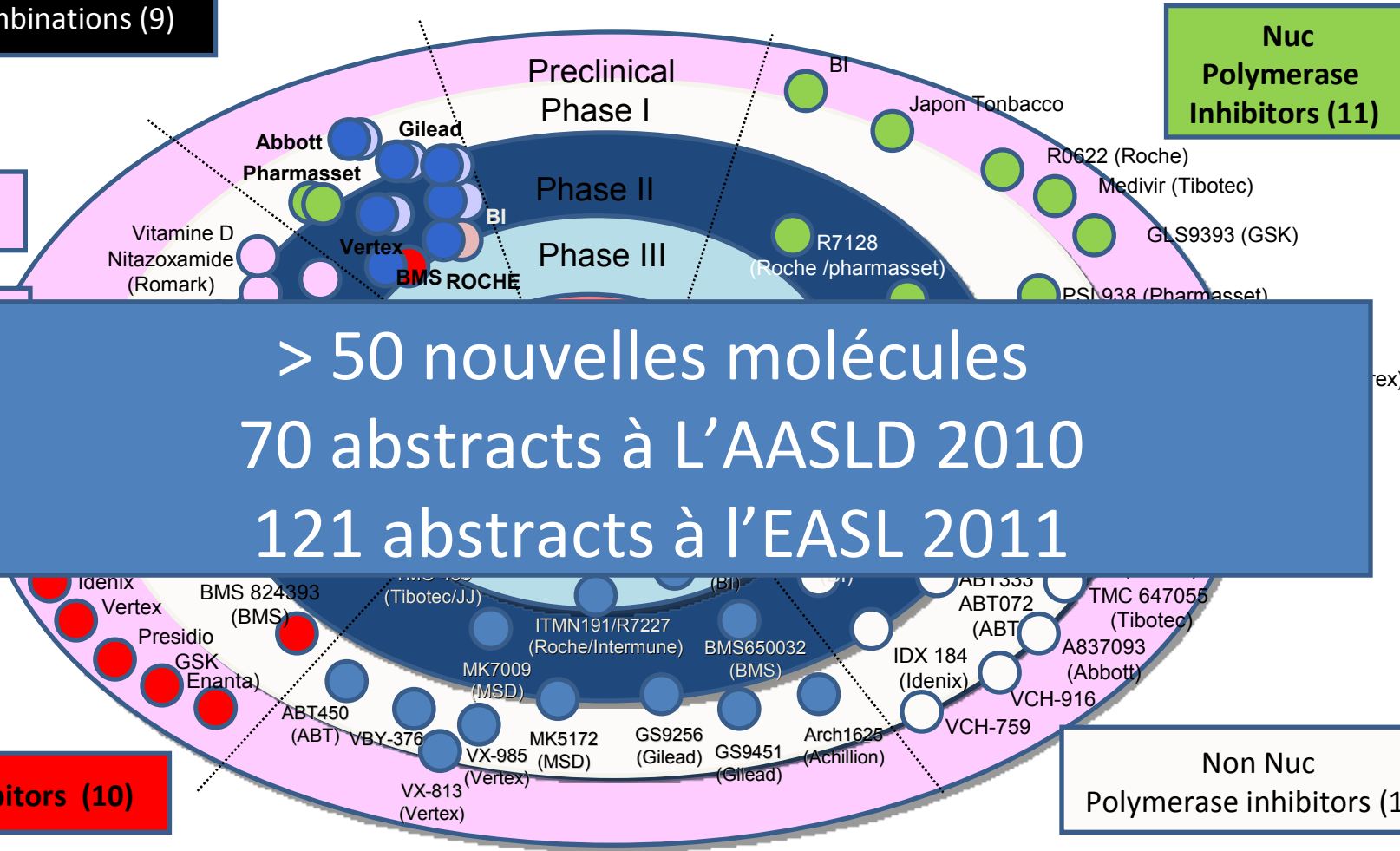
Cycloph
(2)

> 50 nouvelles molécules
70 abstracts à L'AASLD 2010
121 abstracts à l'EASL 2011

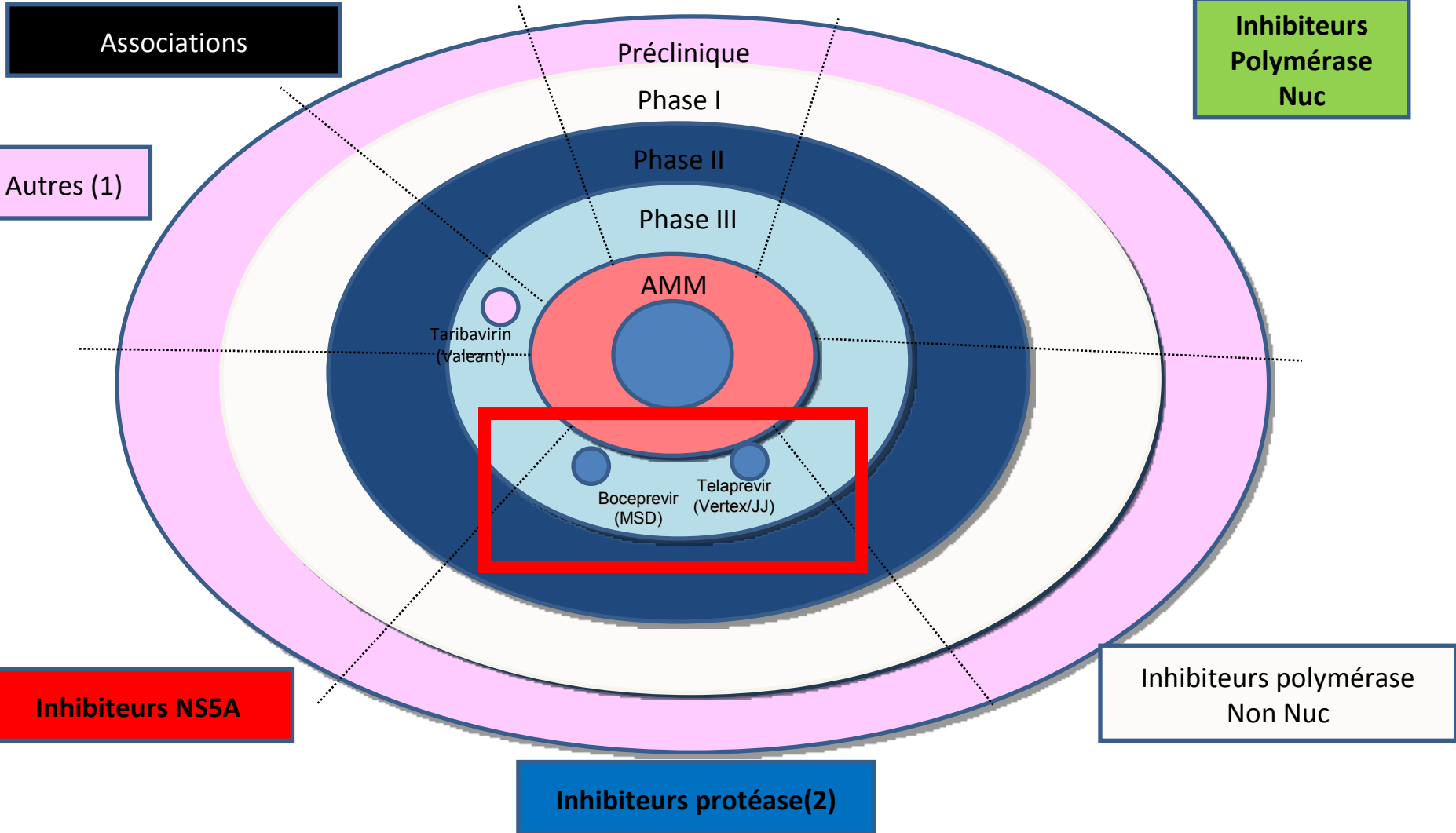
NS5A inhibitors (10)

Non Nuc
Polymerase inhibitors (12)

Protease inhibitors (15)



DE NOUVEAUX TRAITEMENTS SONT DISPONIBLES EN 2011



Effacité virologique phase III Bocéprévir (Victrelis[®]) et Télaprévir (Incivo[®])

Patients Naïfs génotype 1
Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

Bocéprévir

RVS passe de 38% à **63/66%**

F0-F2 : RVS passe de 38% à 67%
F3-F4 : RVS passe de 38% à 52%

+ 30%

Télaprévir

RVS passe de 44% à **72/75%**

F0-F2 : RVS passe de 44% à 78%
F3-F4 : RVS passe de 44% à 62%

+ 30%

RBV est nécessaire

Effacité virologique phase III

Bocéprévir (Victrelis) et Télaprévir (Incivo)

Patients non répondeurs génotype 1

Augmentation significative RVS versus Peg-IFN/RBV

Bocéprévir

Rechuteurs

RVS passe de 25% à **75%**

F0-F2 : RVS passe de 10% à **+ 50%**

F3-F4 : RVS passe de 15% à **83%**

Répondeurs partiels

RVS passe de 7% à **52%**

F0-F2 : RVS passe de 2% à **+ 45%** / 55%

F3-F4 : RVS passe de 10% à **46%**

Télaprévir

Rechuteurs

RVS passe de 24% à **83/88%**

F0-F2 : RVS passe de 10% à **+ 60%** / 86%

F3-F4 : RVS passe de 14% à **84%**

Répondeurs partiels

RVS passe de 15% à **54-59%**

F0-F2 : RVS passe de 5% à **+ 40%** / 72%

F3 : RVS passe de 10% à **36%**

F4 : RVS passe de 20% à **34%**

Répondeurs nuls

RVS passe de 8% à **33%**

F0-F2 : RVS passe de 3% à **+ 25%** / 31%

F3 : RVS passe de 10% à **39%**

F4 : RVS passe de 10% à **14%**

Les inhibiteurs de protéase (Victrelis® et Incivo®) pour qui ?

- Patients de **Génotype 1** : naïfs ou non répondeurs
- Sans cirrhose décompensée

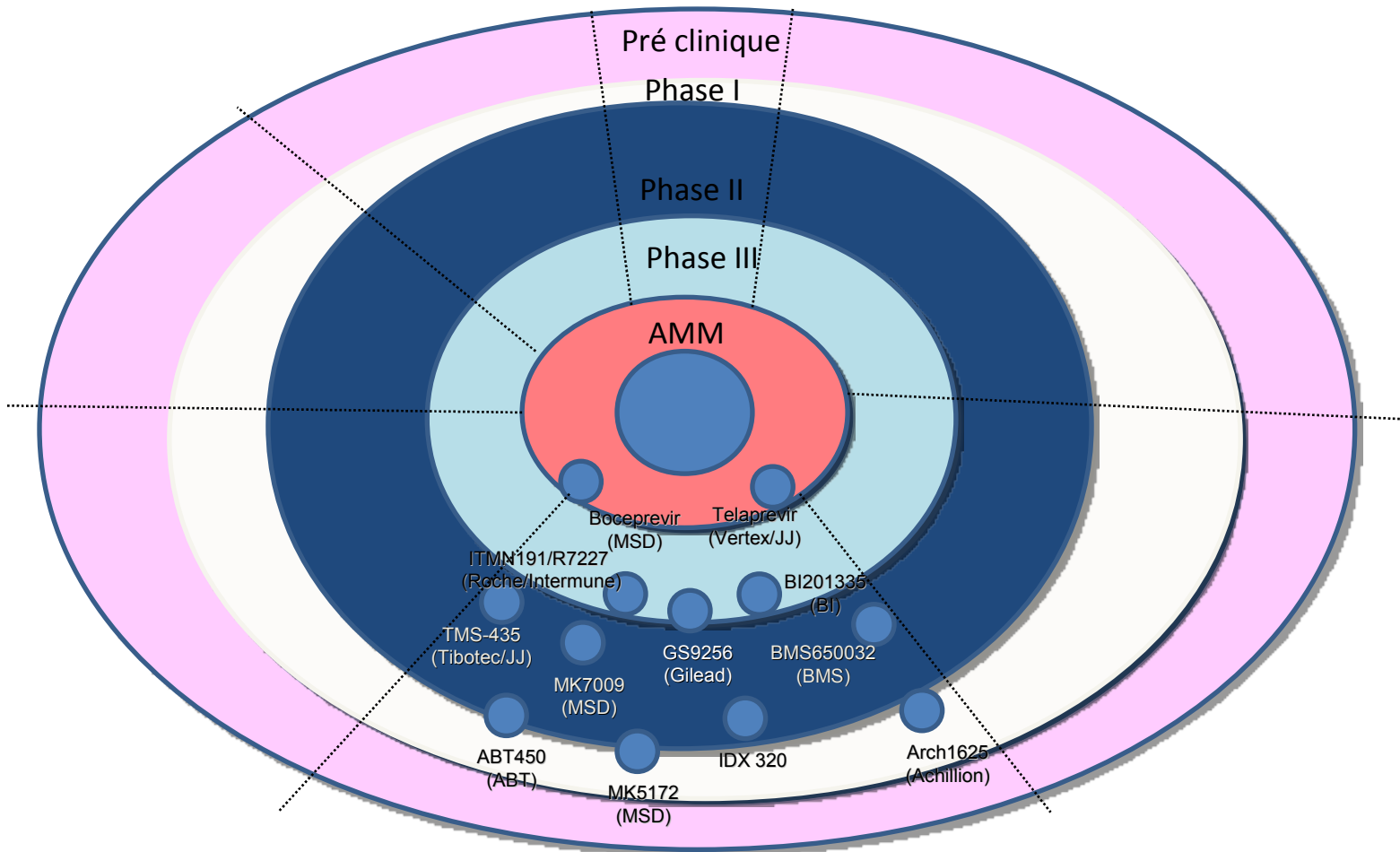
Les limites

- Pas de possibilité de traitement chez les patients ayant une intolérance ou une CI à IFN-peg et RBV
- Pas de traitement chez les cirrhotiques décompensés
- 30 à 40% des patients, non répondeurs, auront des résistances aux AP

Demain : de nouvelles trithérapies

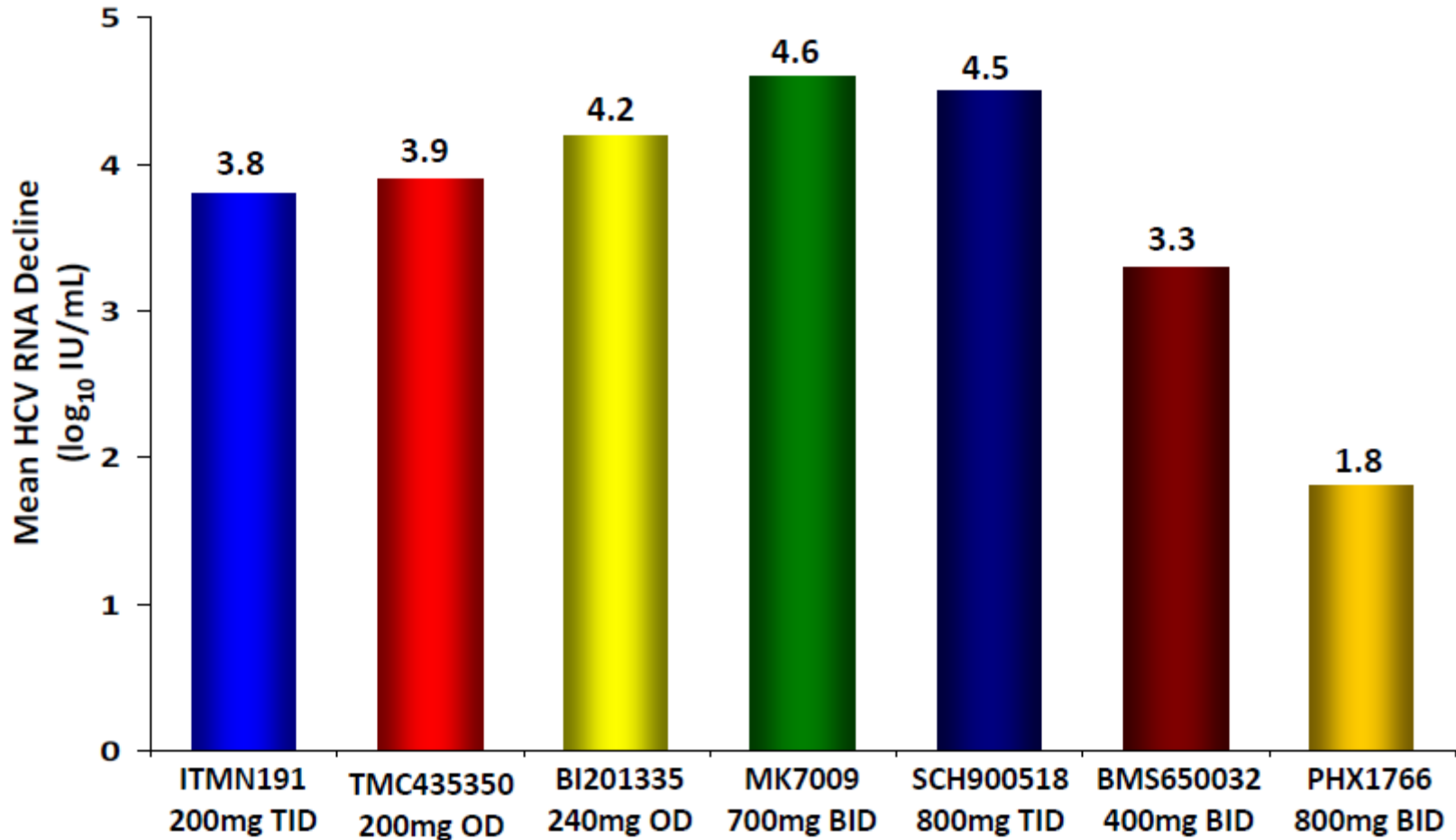
- Anti-protéase de 2^{ième} génération
 - Inhibiteurs de polymérase
(Nuc , Non Nuc et nucléotidique)
 - Anti NS5A
 - Inhibiteurs de la cyclophilline

2^{ème} génération des anti protéases



Inhibiteurs protéase(12)

Effacité antivirale des anti protéases NS3 de 2^{ème} génération



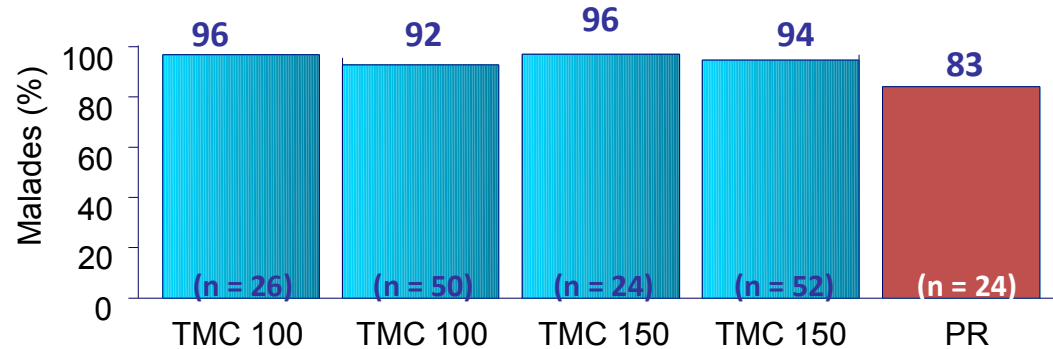
RVS des anti-protéases de deuxième vague ou de deuxième génération en trithérapie chez les patients naïfs

Molécule	RVS	Durée de trt (semaines)
TMC 435-C205	97%	TMC(75mg) 12 /PR24
	93%	TMC (75mg)24 /PR 24
	89%	TMC (150mg) 12/PR24
	88%	TMC (150mg) 24/PR24
BI201335	71%	BI (120mg) 24/ PR 24ou 48
	73%	BI (240mg + PIB) 24 / PR 24 ou 48
	83%	BI (240mg) 24 / PR 24 ou 48 ± PR
	93% (eRVR+: 87%)	BI (240 mg) 24 /PR 24

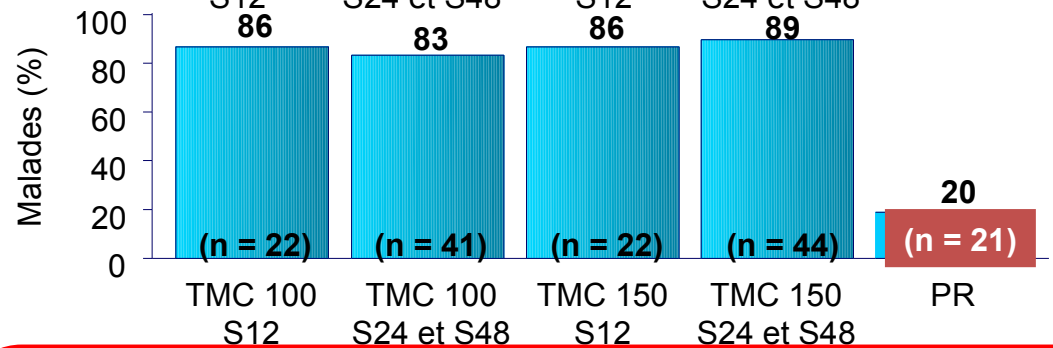
ASPIRE : réponse virologique chez les échecs de traitement

Semaine 24

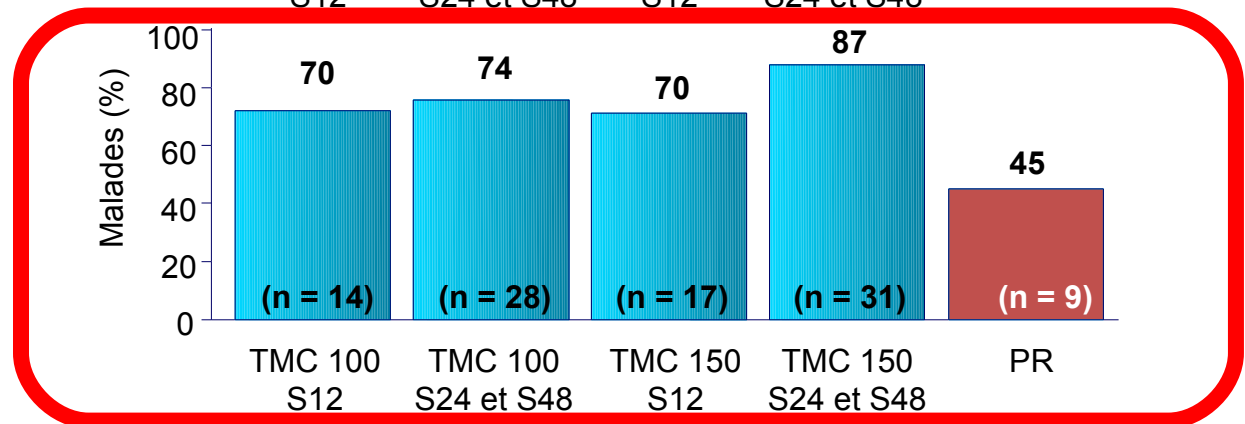
Rechuteurs



**Répondeurs
partiels**



**Répondeurs
nuls**



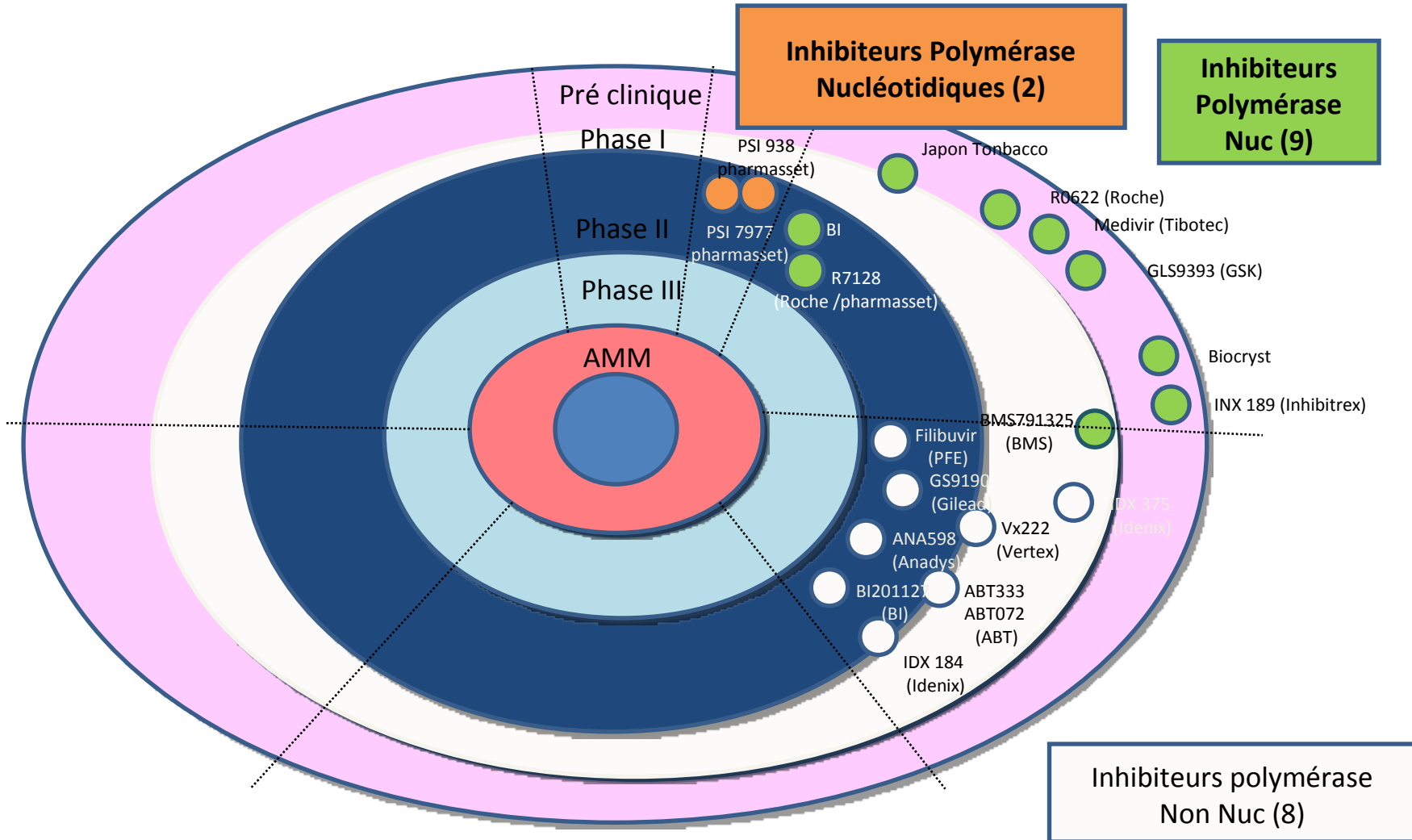
Eviter les résistances croisées: Inhibiteurs de la protéase NS3/4A

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macrocylic)									
ITMN191 (macrocylic)						*	*		
MK7009 (macrocylic)						*			
TMC435350 (macrocylic)									
BI-201335 (linear)									
MK5172 (macrocylic)									
GS-9256 (macrocylic)									
ABT 450 (macrocylic)									
BMS-791325 (macrocylic)									

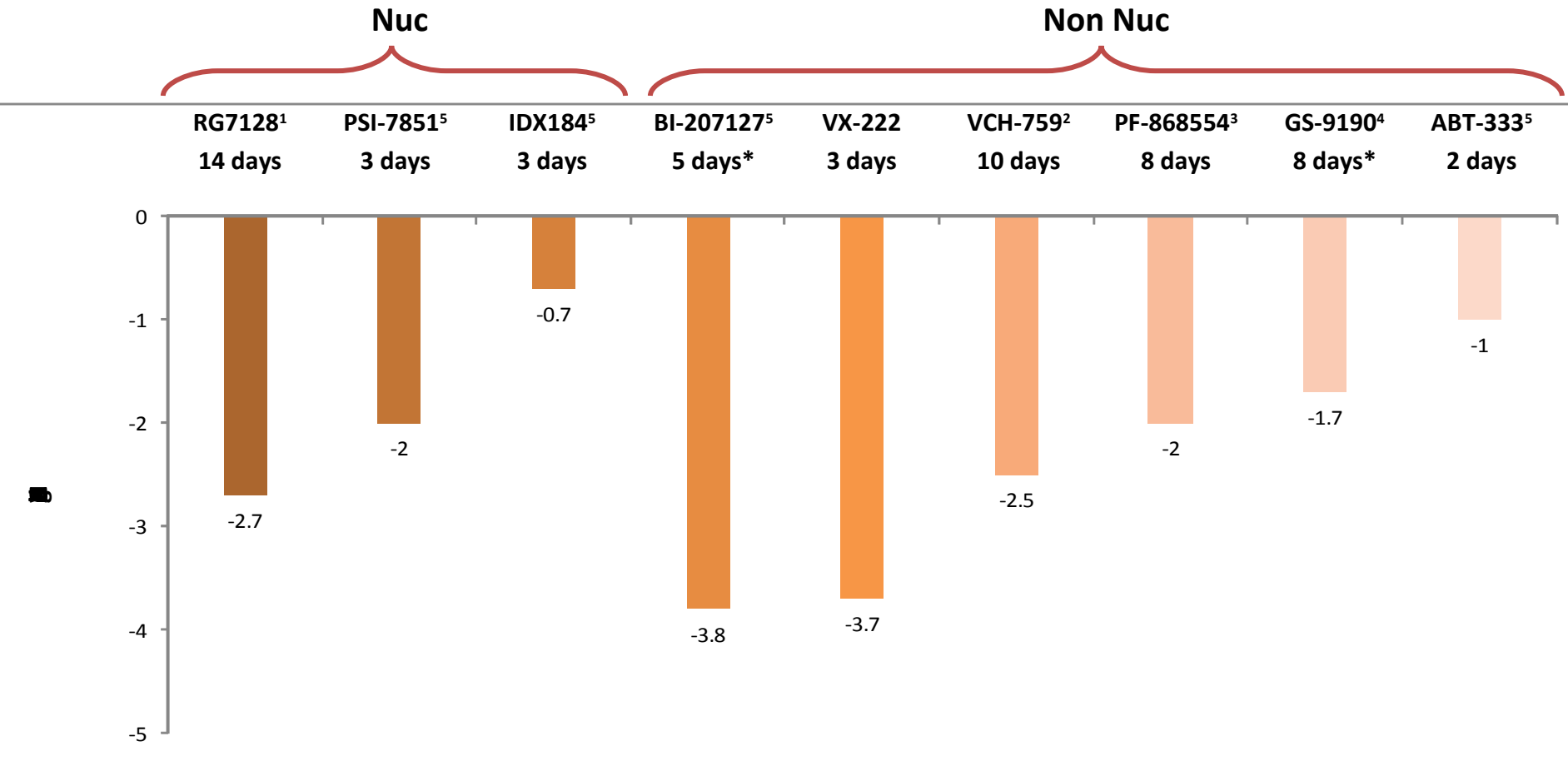
* Mutations associées à la résistance in vitro mais jamais décrites chez des patients à ce jour

Les mutations de résistance sont plus fréquentes chez les patients de génotype 1a

Les inhibiteurs de polymérase poursuivent leur développement



Efficacité virologique des inhibiteurs de polymérase en monothérapie (3-14 jours)



Note: no head-to-head trials have been conducted to date

*Median decline

1. Reddy R, et al. 58th AASLD 2007, Boston, MA, November 2–6 2007; 2. Cooper C, et al. 58th AASLD 2007, Boston, MA, November 2–6 2007; 3. Hammond J, et al. 59th AASLD 2008, San Francisco, CA, October 31–November 4 2008; 4. Bavisotto L, et al. 58th AASLD 2007, Boston, MA, November 2–6 2007. 5. Data reported at AASLD 2009

RVS des anti-polymérase en trithérapie chez les patients naïfs

Molécule	RVS	Durée de trt (semaines)
RG7128 méricitabine	76%	RG(1000mgX2/j) 24 /PR24

Actif sur génotype 1 et 4

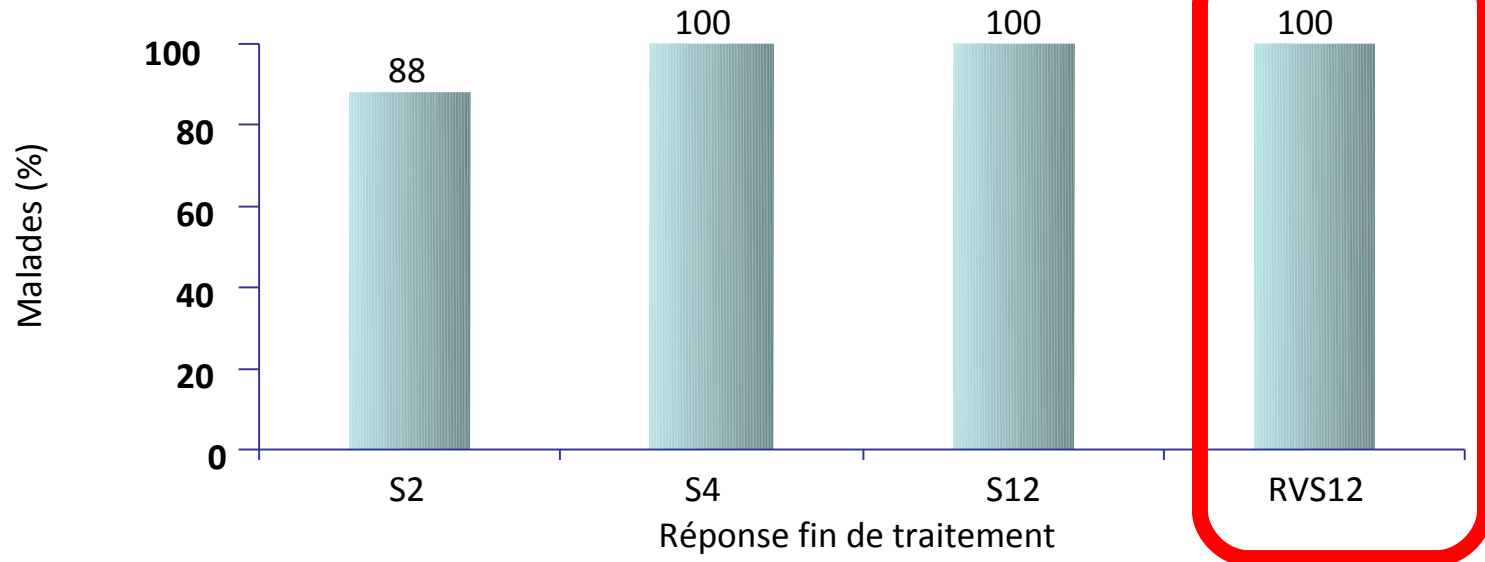
**PROTON : 100 % de RVS (12 Sem) pour PSI-7977
(Inh nucléotidique de polymérase), PEG-IFN et RBV pendant 12 semaines pour
le génotype 2, 3**

Schéma de l'étude

n = 25

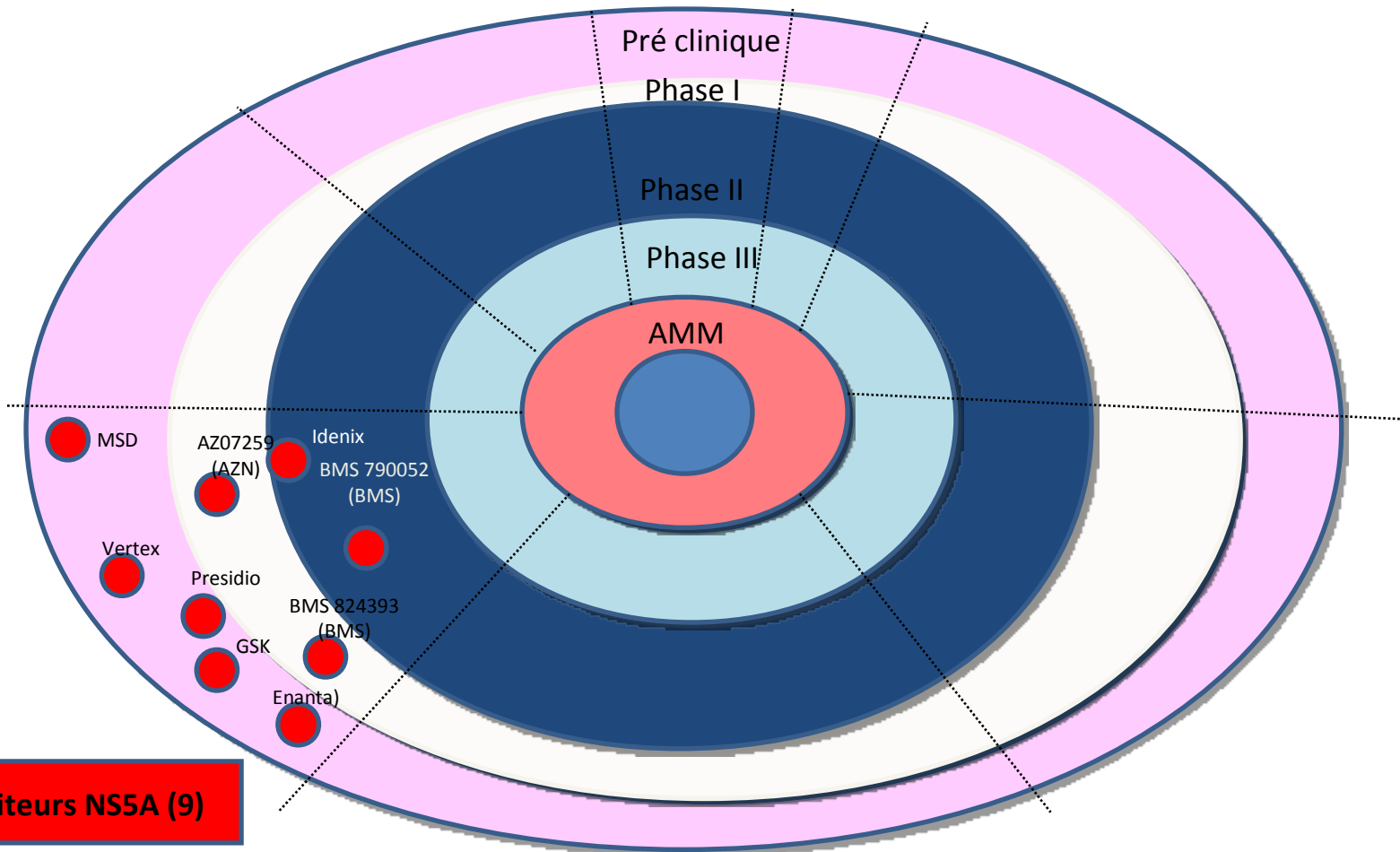


**Réponse virologique* (ARN VHC <15 UI/ml)
[n = 24]**

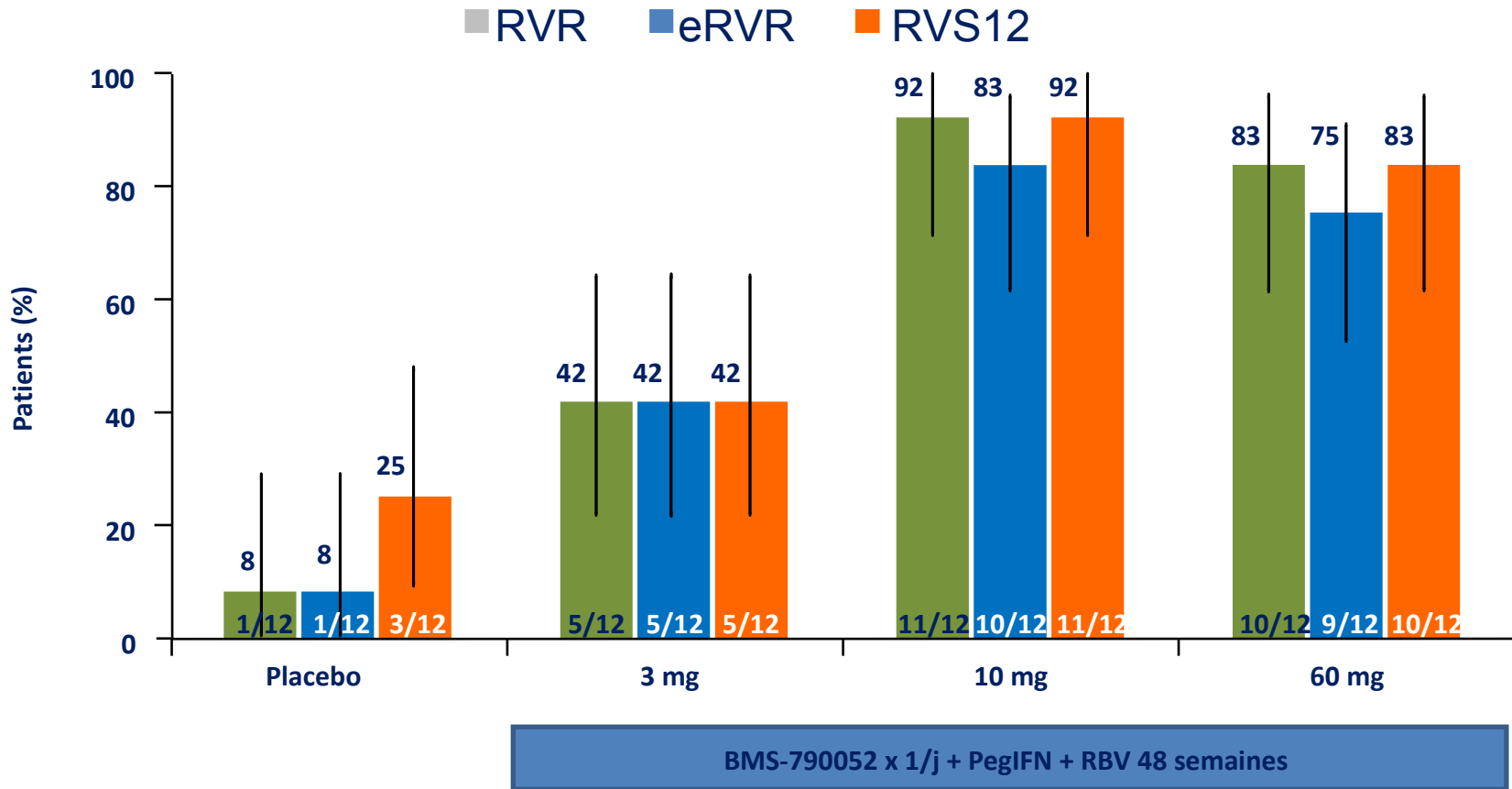


➔ Association prometteuse à confirmer sur un nombre plus important de malades

Les inhibiteurs de la région NS5A

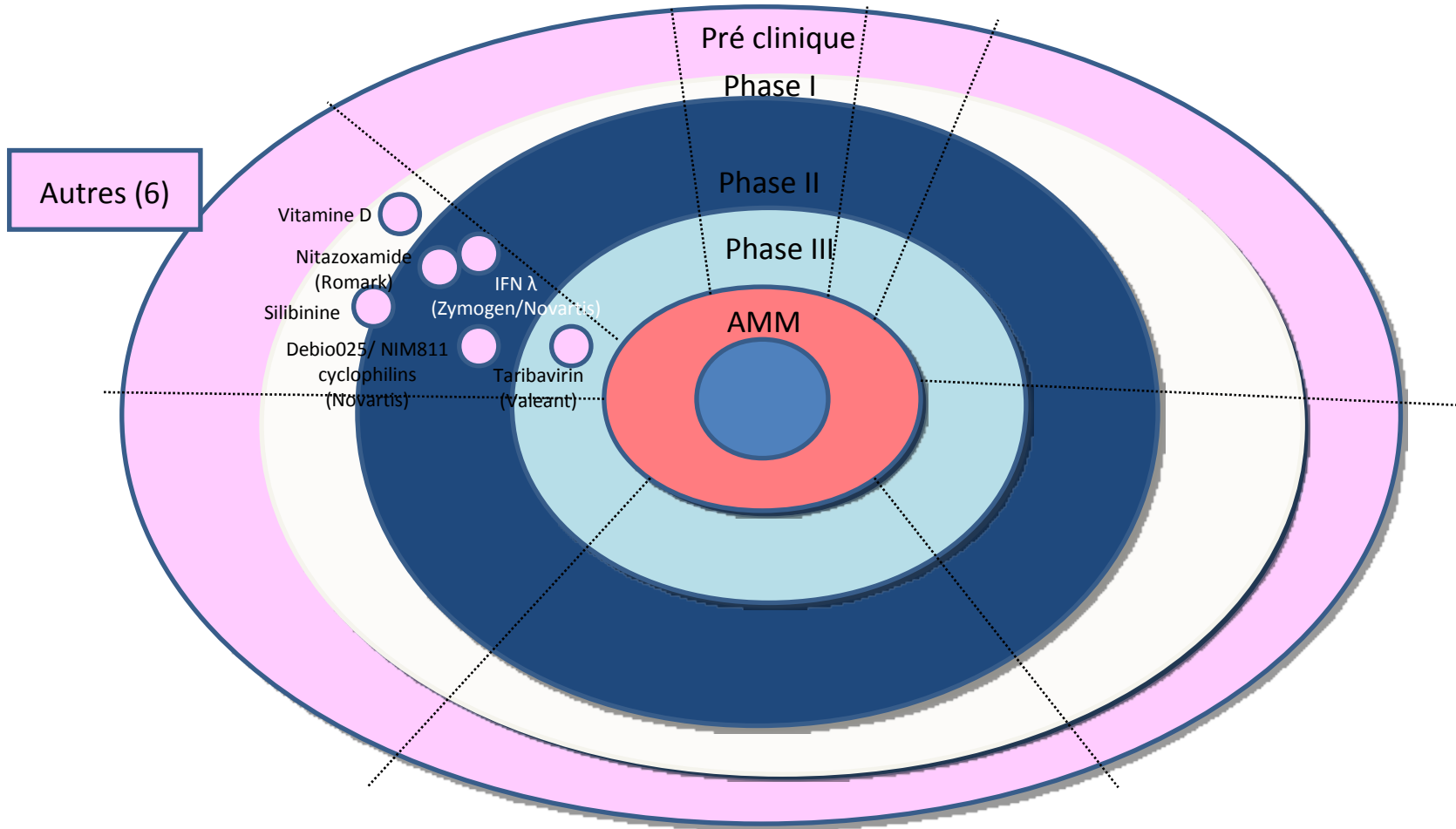


BMS-790052 : première démonstration de l'efficacité antivirale d'un inhibiteur NS5A (3)

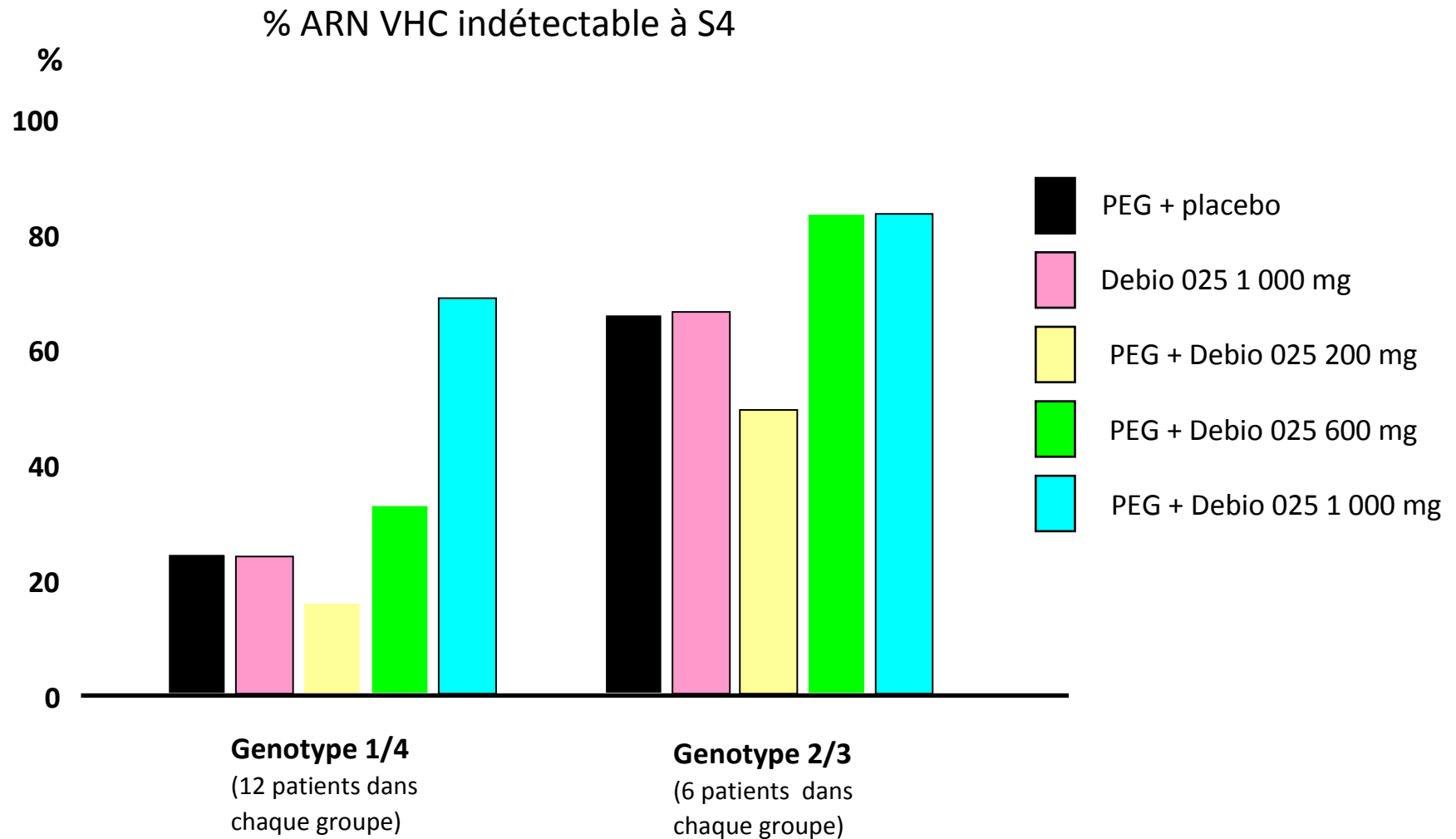


- L'addition d'un inhibiteur NS5A (10 ou 60 mg) à la bithérapie pégylée augmente les taux de RVS à plus de 80 %

Autres traitements (inhibiteurs de la cyclophiline et interféron λ) sont en phase III

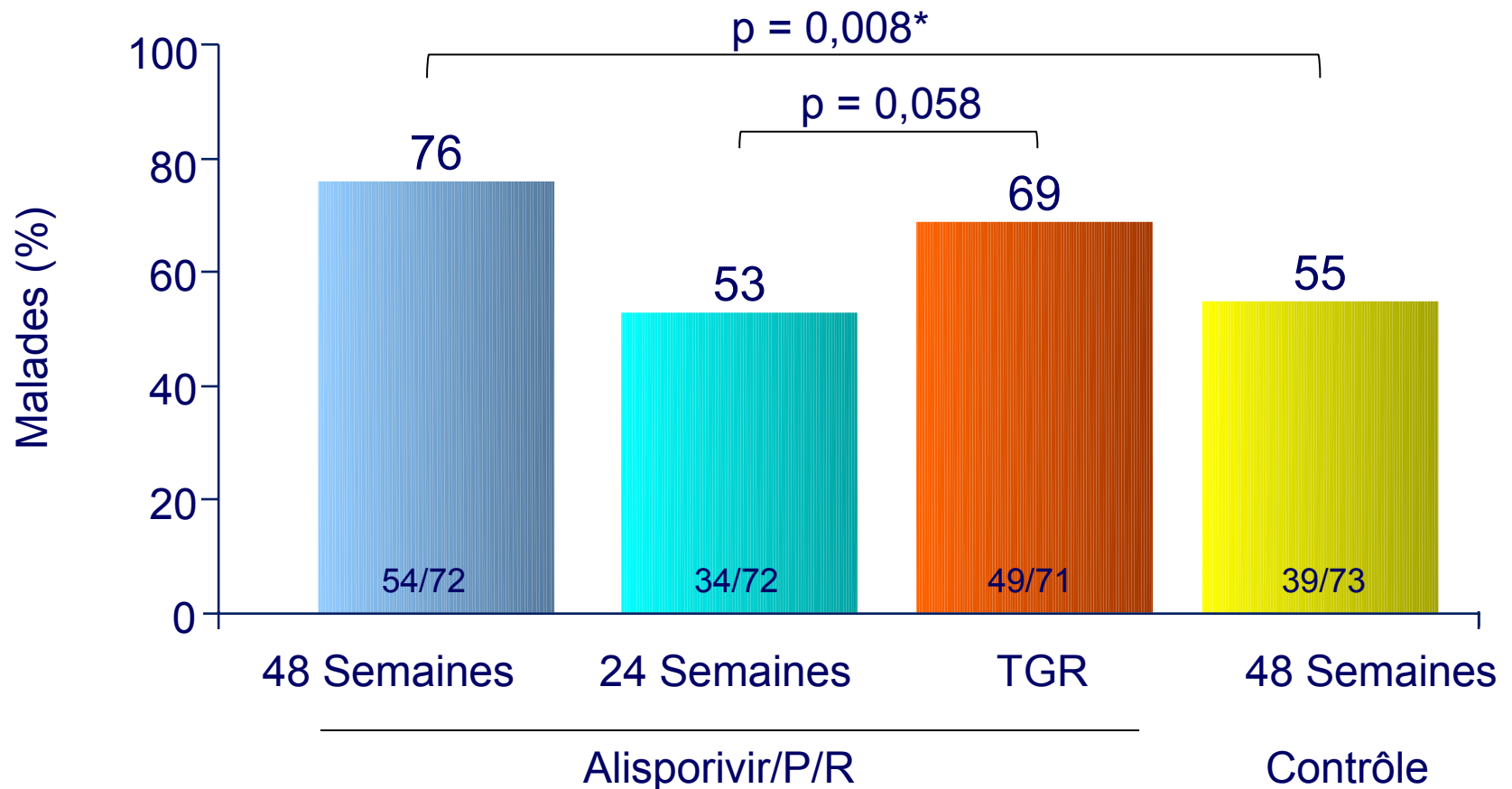


Inhibiteurs de la cyclophiline : Debio 025 chez les patients Naïfs



Nouvelle trithérapie : Alisporivir (DEBIO 025), PEG-IFN α -2a et RBV chez les malades naïfs de génotype 1 (2)

Réponse Virologique Soutenue



*Alisporivir/P/R 48S vs contrôle

Absence de résistance croisée entre les différentes classes d'AVD et Peg-IFN/RBV

HCV Target	Variant	DAA class							IFN	RBV
		NS3 Linear	NS3 Macrocylic	NS5A inhibitor	NS5B nucleoside	NS5B Palm	NS5B Thumb	NS5B Finger		
NS3 Protease	V36M	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	T54A	R	S	S	S	S	S	S	S	S
	R155K	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	A156T	R	R	S	S	S	S	S	S	S
	D168V	S	R	S	S	S	S	S	S	S
NS5A	L28V	S	S	R	S	S	S	S	S	S
	Y93H	S	S	R	S	S	S	S	S	S
NS5B	S282T	S	S	S	R	S	S	S	S	S
	C316Y	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	M414T	S	S	S	S	R	S	S	S	S
	R422K	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	M423T	S	S	S	S	S	R	S	S	S
	P495S	S	S	S	S	S	S	R	S	S

R = resistant = >4-fold increase in EC₅₀; S = susceptible = <4-fold change in EC₅₀; EC₅₀ = 50% effective concentration (replicon assay)

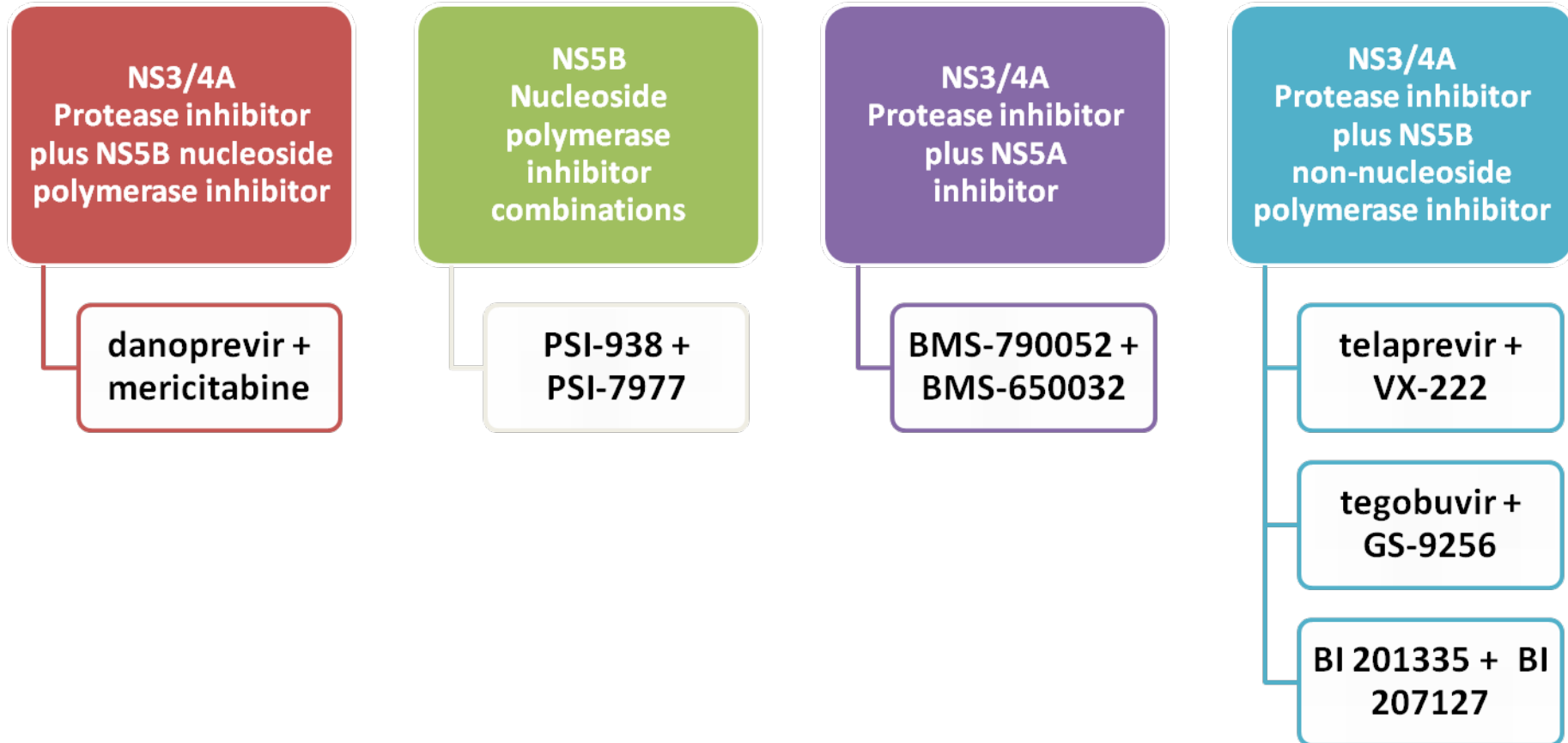
DAA = direct-acting antiviral agent

Adapted from Kieffer T, et al. J Antimicrob Chemother 2010;65:202–12

**DEMAIN OU APRES DEMAIN
LES ASSOCIATIONS D'AVD sans
IFN ?**

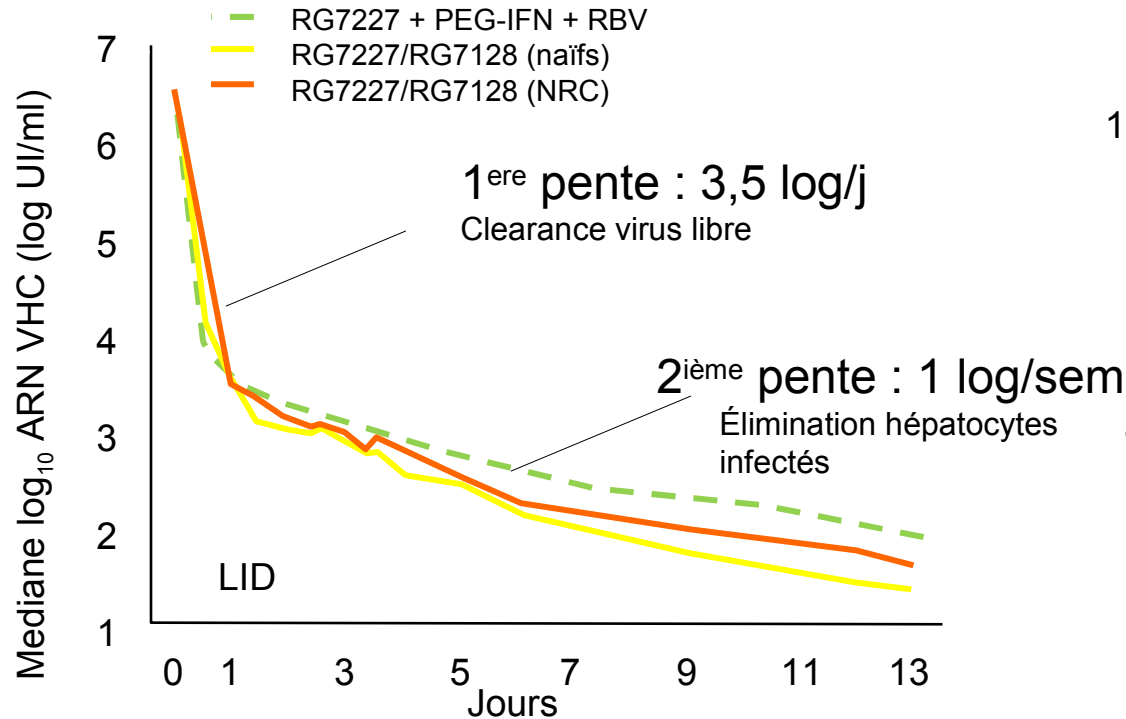
Les associations d'AVD

- Etude en cours associations AVD (avec ou sans Peg-IFN/RBV)



Association inhibiteur de protéase et inhibiteur de polymérase dans le VHC

Diminution médiane de la charge virale

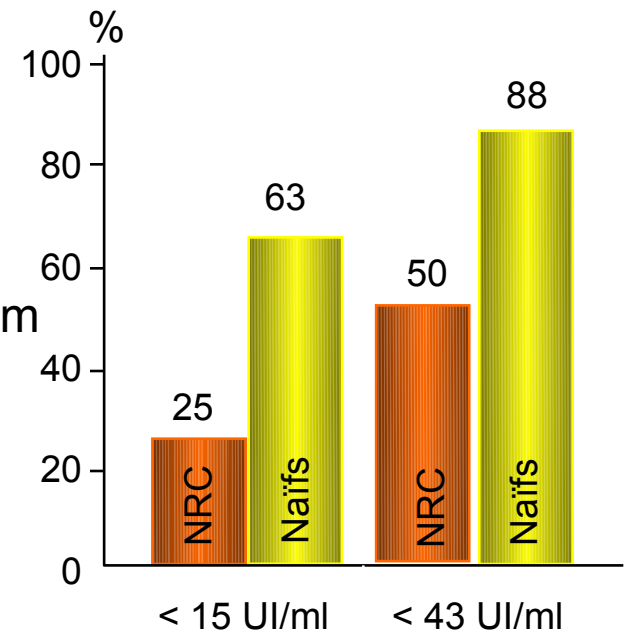


RG7128 1000 mg x 2/j + RG7227 900 mg x 2/j

LID : limite inférieure de détection < 15 UI/ml

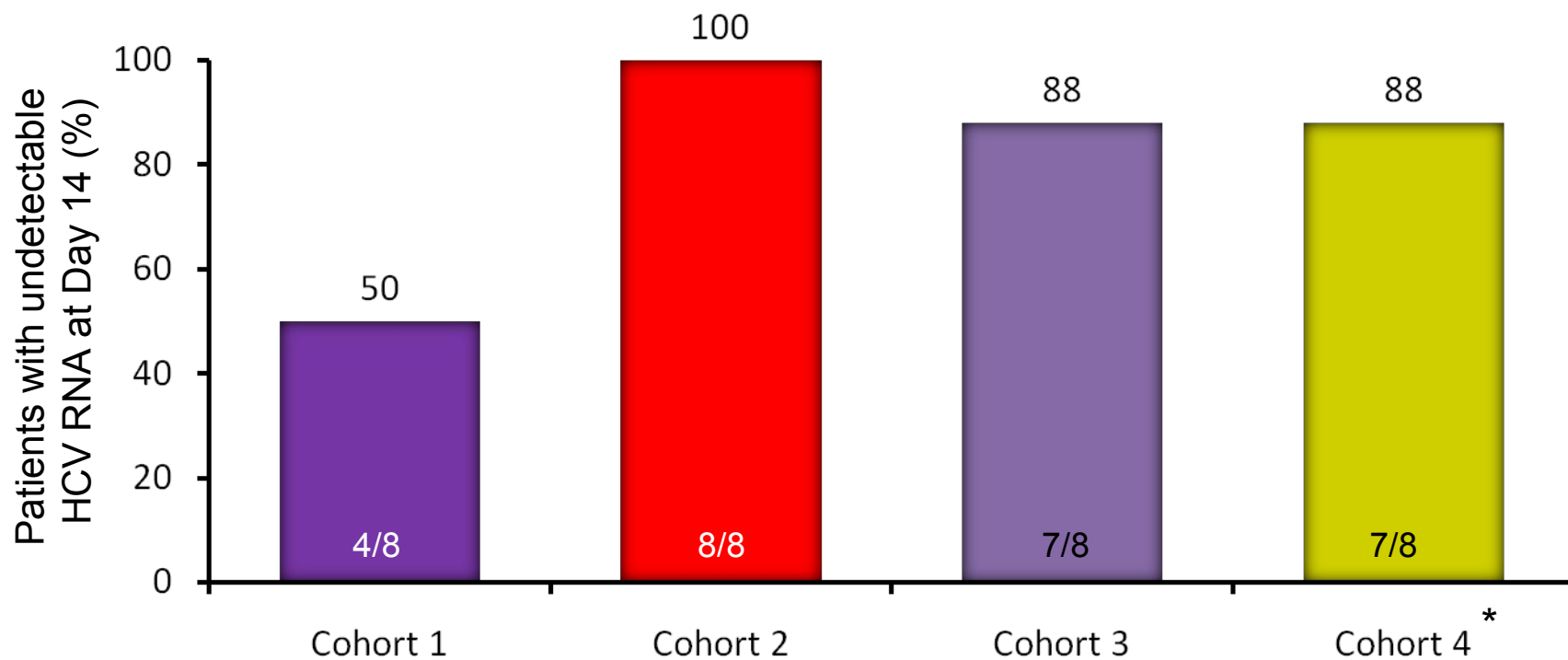
Non répondeurs complets NRC = réduction ARN VHC < 1 \log_{10} UI/ml à S4 ou < 2 \log_{10} UI/ml à S12

Réponse virologique à J 14



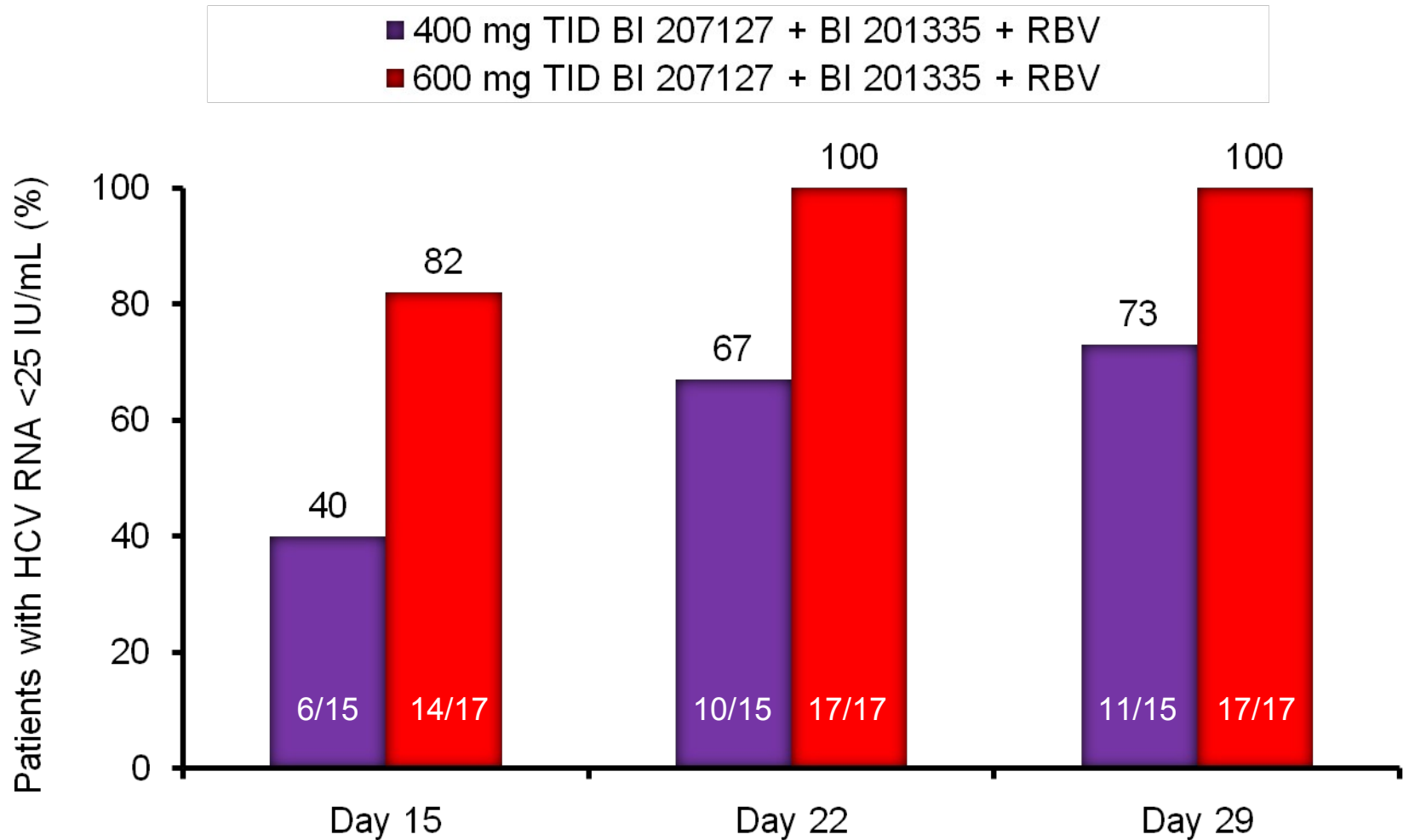
PSI-938 (NS5B) + PSI-7977 (NS5B): indétectable à J 14

- PSI-938 monothérapie
- PSI-7977 – PSI-7977/PSI-938
- PSI-938 – PSI-938/PSI-7977
- PSI-938/PSI-7977 associations



*Includes 2 additional subjects whose HCV RNA reached <LOD on Day 16

SOUND-C1 : association inhibiteur de protéase BI 201335 + inhibiteur polymérase BI 207127 + RBV chez les patients G1 naïfs



Association du GS9256 (inhibiteur de protéase) et du tegobuvir (inhibiteur de polymérase) chez des malades G1 naïfs

Réponse virologique

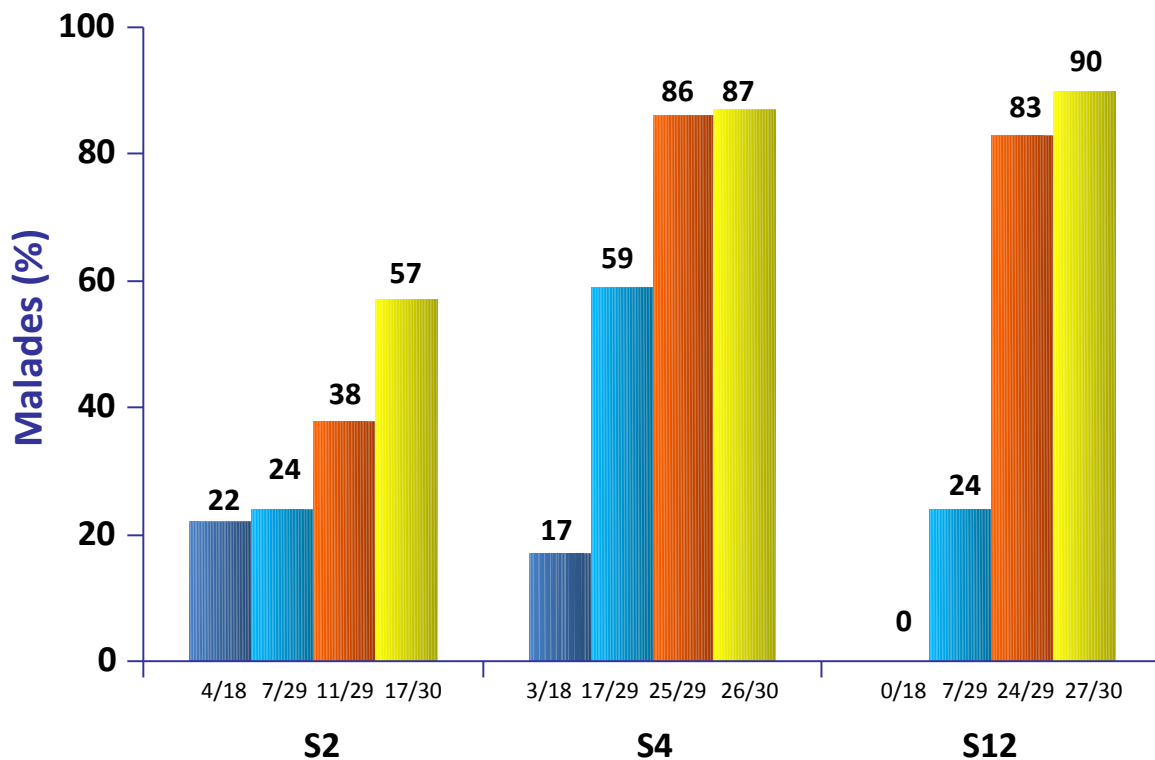
	GS 9256 + tegobuvir (n = 15)	GS 9256 + tegobuvir + RBV (n = 13)	GS 9256 + tegobuvir + PEG IFN/RBV (n = 14)
Baisse médiane de la charge virale à J28 (extrêmes, log UI/ml)	-4,1 (-5,1 ; -1,6)	-5,1 (-5,6 ; -4,1)	-5,7 (-6,5 ; -3,6)
ARN VHC ≤ 25 UI/mL	2/15 (13 %)	8/13 (62 %)	14/14 (100 %)
J14, ARN VHC ≤ 25 UI/mL	1/15 (7 %)	6/13 (46 %)	10/14 (71 %)
J28, ARN VHC ≤ 25 UI/mL	1/15 (7 %)	5/13 (38 %)	14/14 (100 %)

Association télaprevir et VX-222 (I non Nuc Pol) : il faut une quadrithérapie

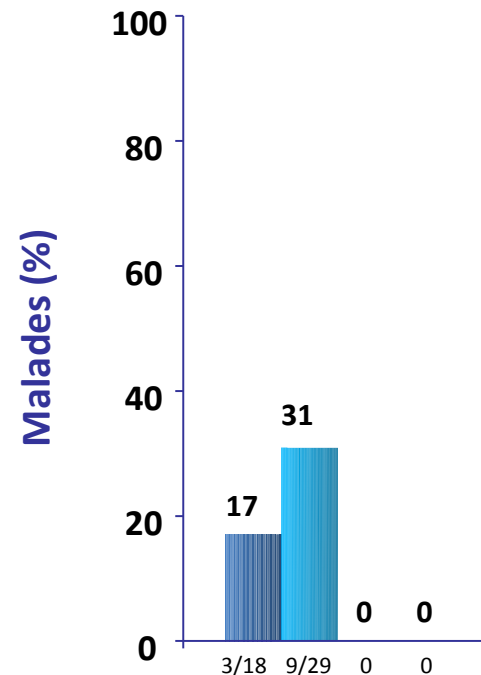
Réponse virologique

■ TVR+VX-222 100x2/j ■ TVR+VX-222 400x2/j ■ TVR+VX-222 100x2/j+PR ■ TVR + VX-222 400x2/j+PR

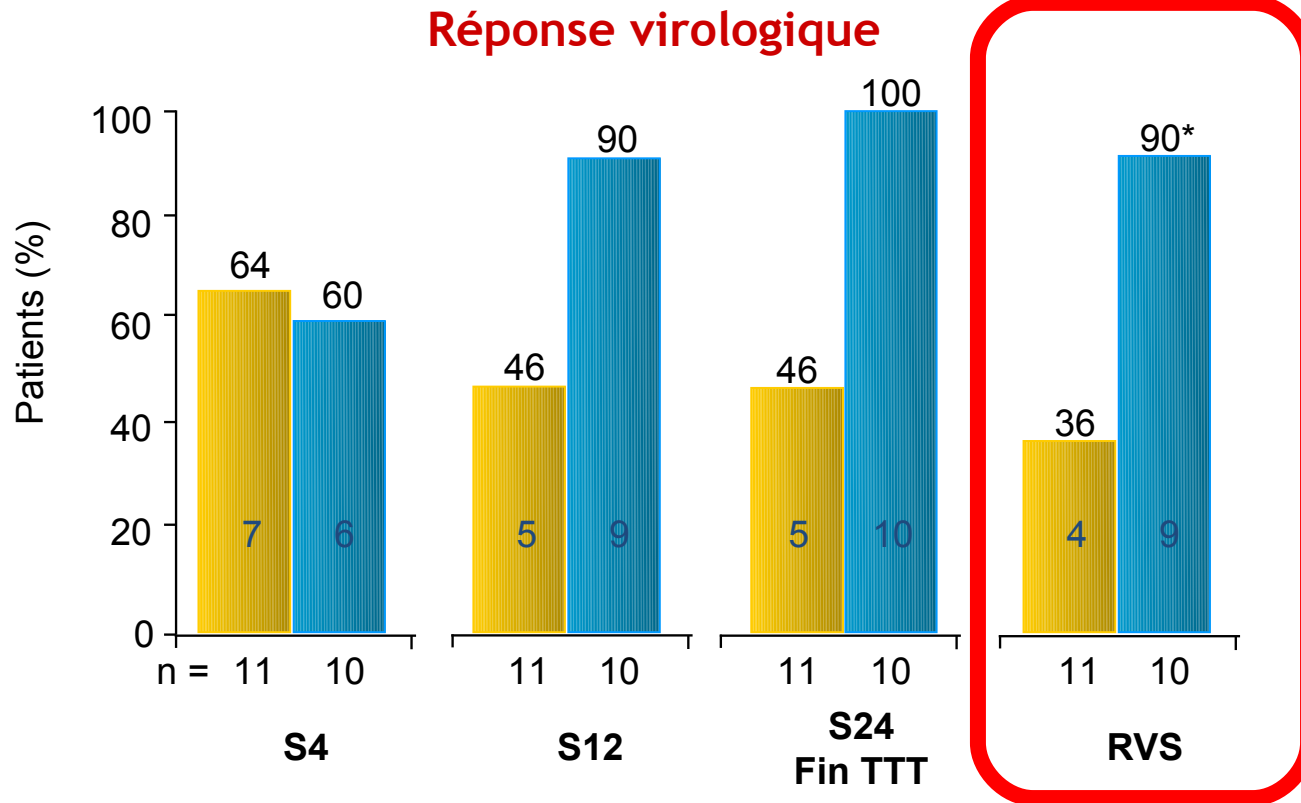
ARN VHC indétectable



Echappement virologique




Résultats impressionnants d'une quadrithérapie PEG-IFN+ RBV+ inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de protéase chez les répondeurs nuls génotype 1 (2)



■ Groupe A : BMS-790052 + BMS-650032 ■ Groupe B : BMS-790052 + BMS-650032 + PEG-IFN α /RBV

*Un patient a eu un ARN < 25 UI/ml détectable au suivi S24 et était < 10 UI/ml (indétectable 35 jours après)

Essai de phase 2A associations d'ADV 2010-2011

	ADV 1	ADV 2
Vertex	Telaprevir (anti NS3/4A)	VX222 (inhibiteur non Nuc poly)
BMS	BMS650032 (anti NS3/4A)	BMS790052 (anti NS5A)
Gilead (anti NS3/4A)	GS9256 (anti NS3/4A)	GS9190 (inhibiteur non Nuc poly)
Boehringer ingelheim	BI201335 (anti NS3/4A)	BI297127 (inhibiteur non Nuc poly)
Idenix	IDX320 (anti NS3/4A) 	IDX184 (anti NS5A)
Abbott	ABT-450/r (anti NS3/4A)	ABT-072 (inhibiteur non Nuc poly)
Roche	RG7227/r (anti NS3/4A)	RGT128 (inhibiteur Nuc poly)
Pharmasset	PSI-7977 (inhibiteur Nucleot poly)	PSI-938 (inhibiteur Nucleot poly)
Abbott	ABT-450/r (anti NS3/4A)	ABT-333 (inhibiteur non Nuc poly)

Conclusions

- Les prochaines générations d'anti protéases sont en développement de même que les autres AVD (anti polymérase , inhibiteurs de la cyclophilline , anti NS5A) et devraient être disponible vers 2015
- Les associations d'AVD sont en cours avec des résultats encourageants suggérant la possibilité de traitement sans IFN chez certains patients
- Les objectifs des associations sont :
 - Le tout oral, une fois par jour
 - Bonne tolérance sans effet secondaire et sans interaction médicamenteuse
 - Pan-génotypique du VHC

Points interrogations ?

- Peut-on atteindre chez la majorité des patients une RVS sans interféron ?
- Quelle est la meilleure association pour éviter l'émergence des résistances ?
- Quelles sont les durées optimales de traitement ?
- La place des molécules ayant une activité pangénotypique ?

Le Futur ?

