

# Place des nouvelles molécules dans les stratégies thérapeutiques

Cliquez pour modifier le style des sous-titres du masque

V Canva – CHRU Lille

JRPI 04/10/2011





# Bocéprévir/Télaprévir en association avec Peg-IFN et Ribavirine



**Hépatite virale chronique C de génotype 1  
sans maladie hépatique décompensée**

Non traitée  
au préalable

En échec au traitement :

Rechuteurs / Non répondeurs partiels ou « nuls »

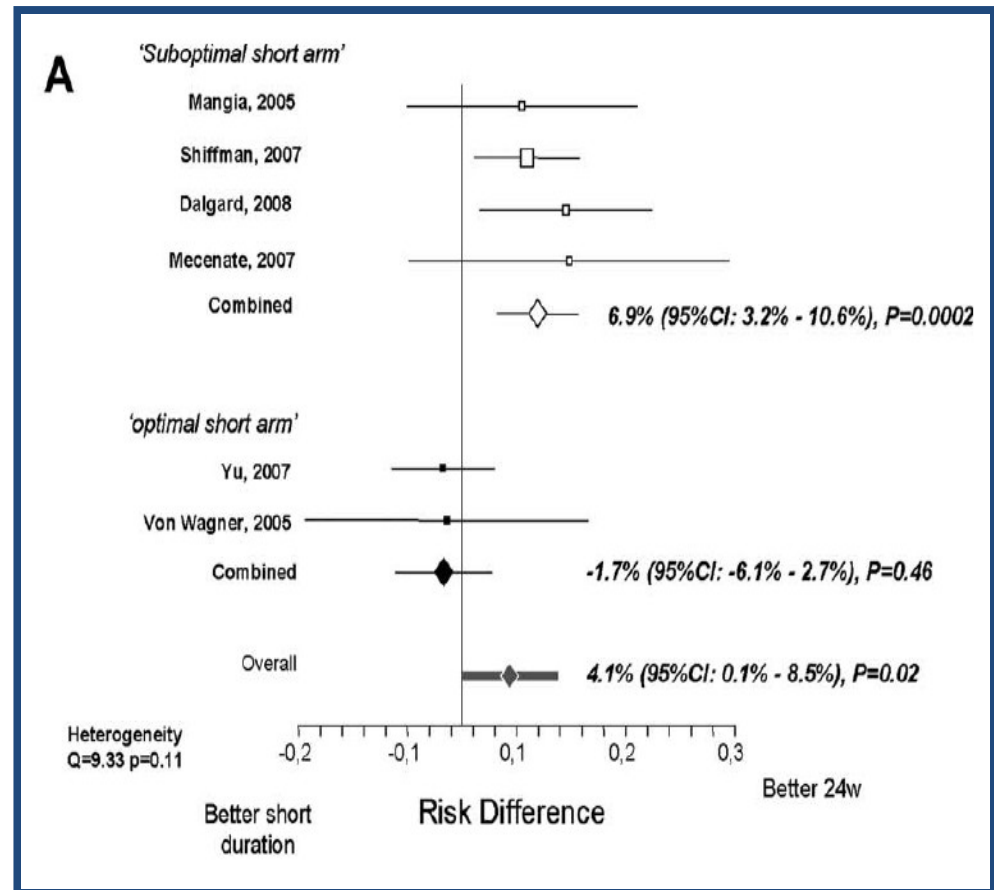
**Les anti-protéases anti-VHC actuellement disponibles  
sont spécifiques des souches de Génotype 1**



**Toutes les hépatites C à génotype 2, 3, 4, 5 ou 6 doivent  
être traitées par bithérapie Peg-Interféron/Ribavirine**

# Traitement guidé par la réponse pour les génotypes 2 ou 3

- **Optimiser la dose de ribavirine**
  - Adapter la dose de ribavirine au poids 1
  - Monitorer le dosage de ribavirine pour obtenir un taux résiduel  $\square$  1.6  $\mu\text{g/L}$  entre S4 et S122
- **RVR (ARN < 0 à S4)  $\square$  70% des cas**



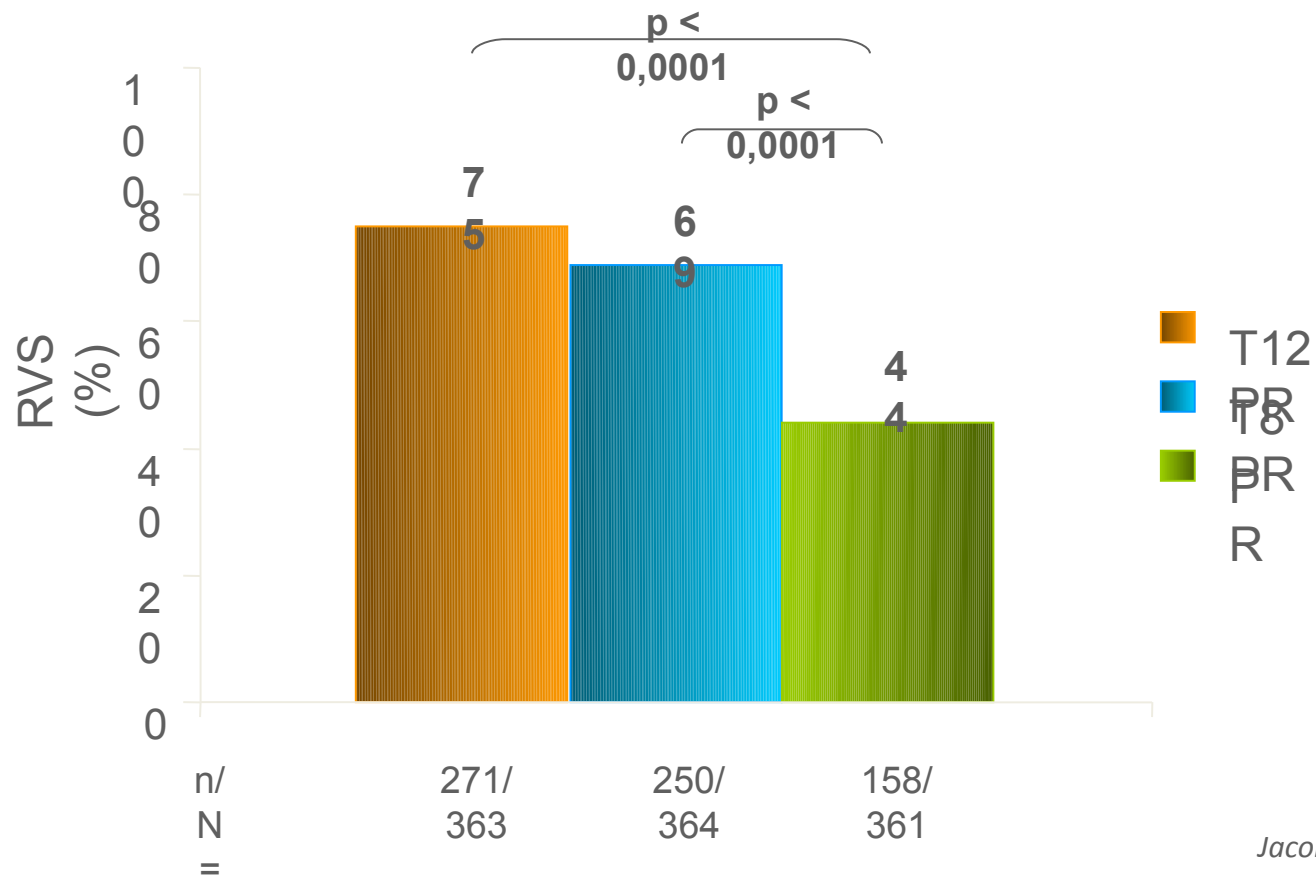
- **SiRVR -**

\*TGR : traitement guidé par la réponse

1. Di Martino V, Hepatology 2011;54:789-800. 2.Piedoux S, et al. Antiviral Ther (in press)

- **Durée recommandée = 24**

# ADVANCE : Télaprévir chez les patients naïfs G1



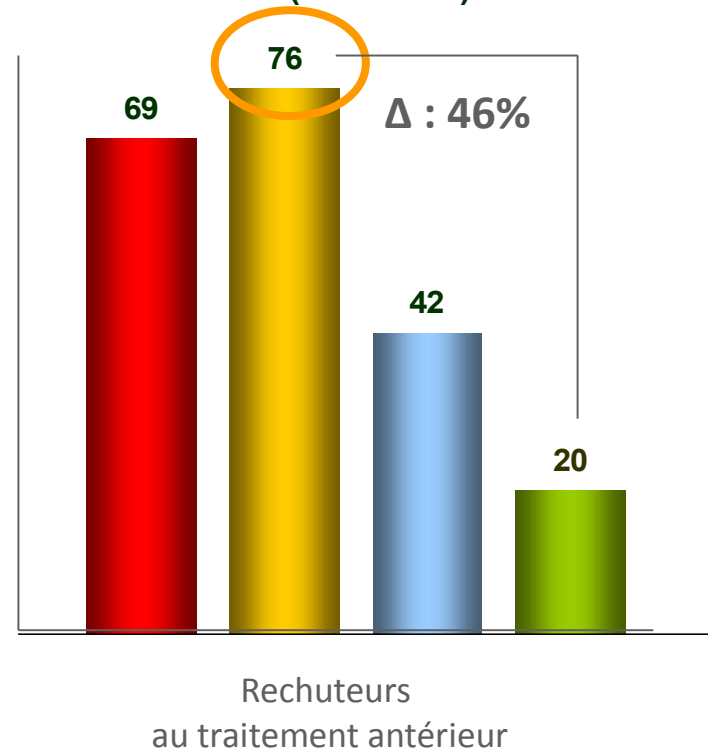
# PROVE 3 : Télaprévir chez les patients rechuteurs de génotype 1

Taux de RVS selon le type d'échec thérapeutique antérieur

■ T12/PR24 ■ T24/PR48 ■ T24/P24 (sans RBV) ■ PR48

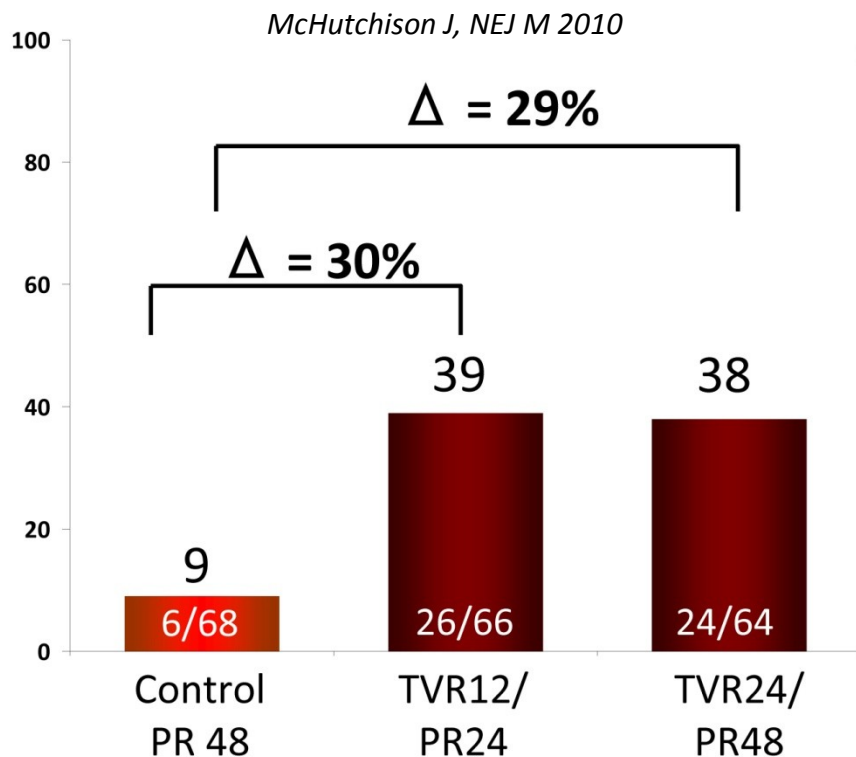
Gain thérapeutique  
par rapport au  
traitement standard

Rechuteurs # + 50 %

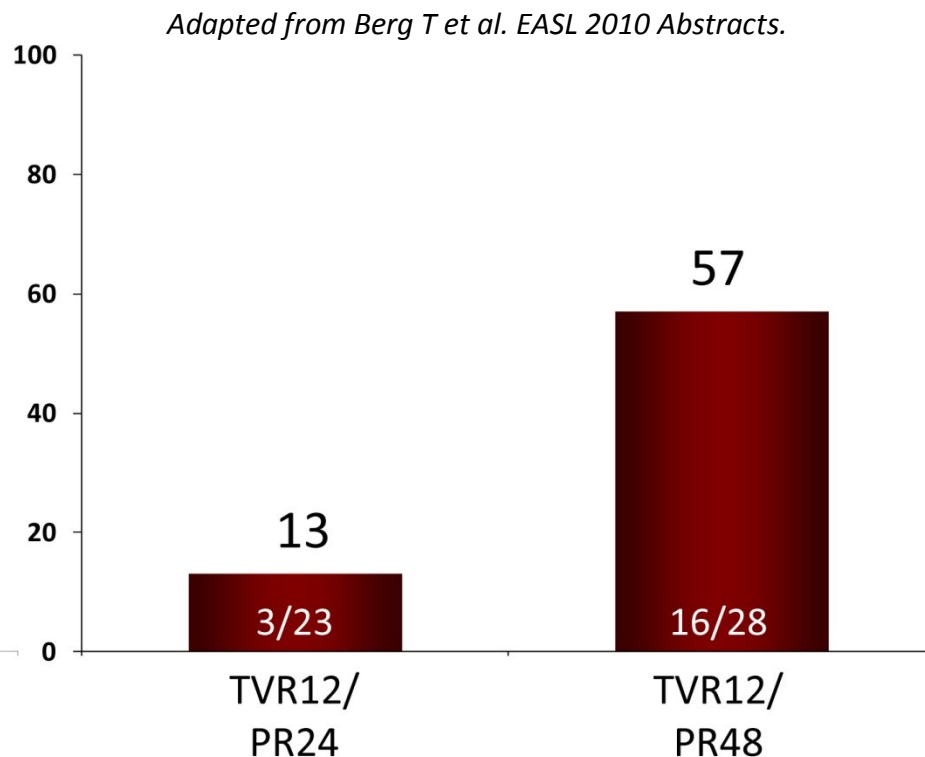


# Télaprévir améliore la RVS chez les non répondeurs

## PROVE 3 Taux de RVS chez NR



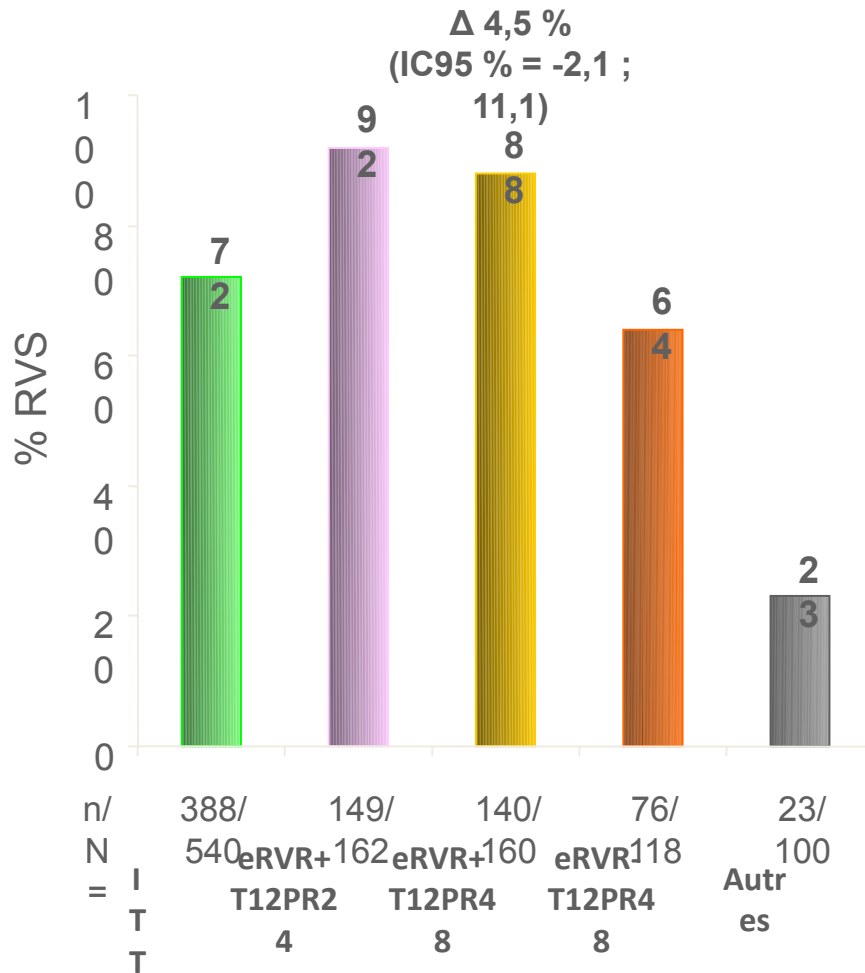
## Essai 107 Taux de RVS chez répondeurs nuls



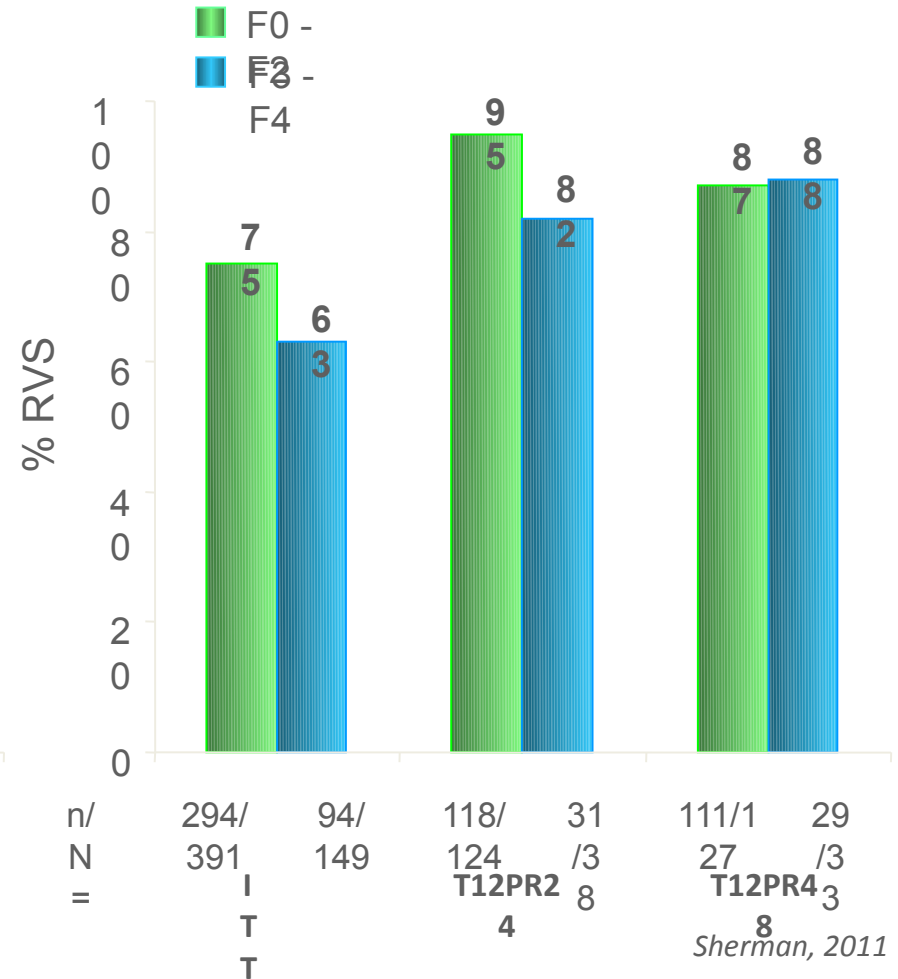
Gain thérapeutique de 30% chez les NR

# ILLUMINATE : intérêt d'un traitement court pour les répondeurs rapides à TVR + Peg-IFN + RBV

## Réponse Virologique Soutenue

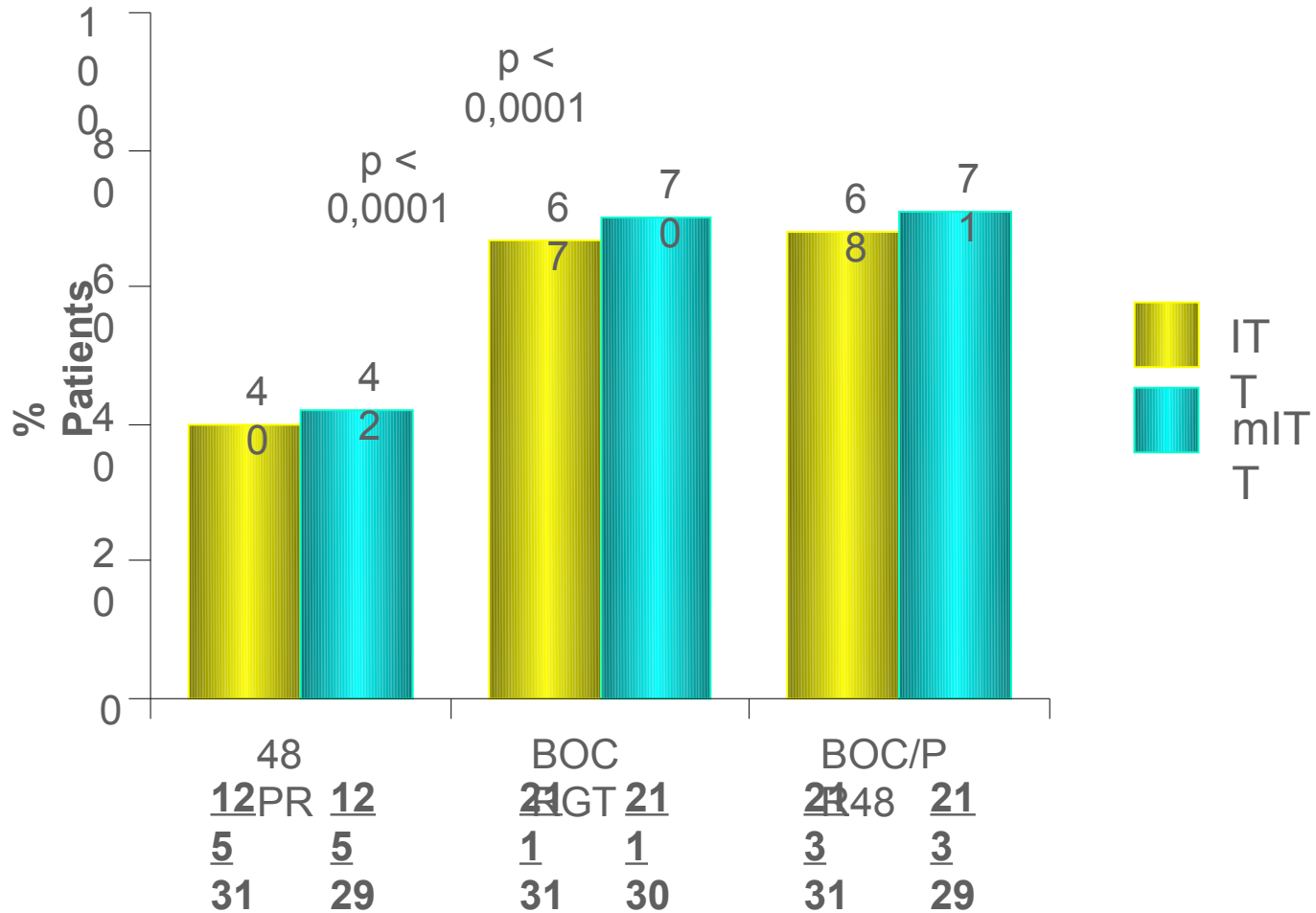


## RVS selon la sévérité de la fibrose



# SPRINT 2 : Bocéprévir chez les patients naïfs G1

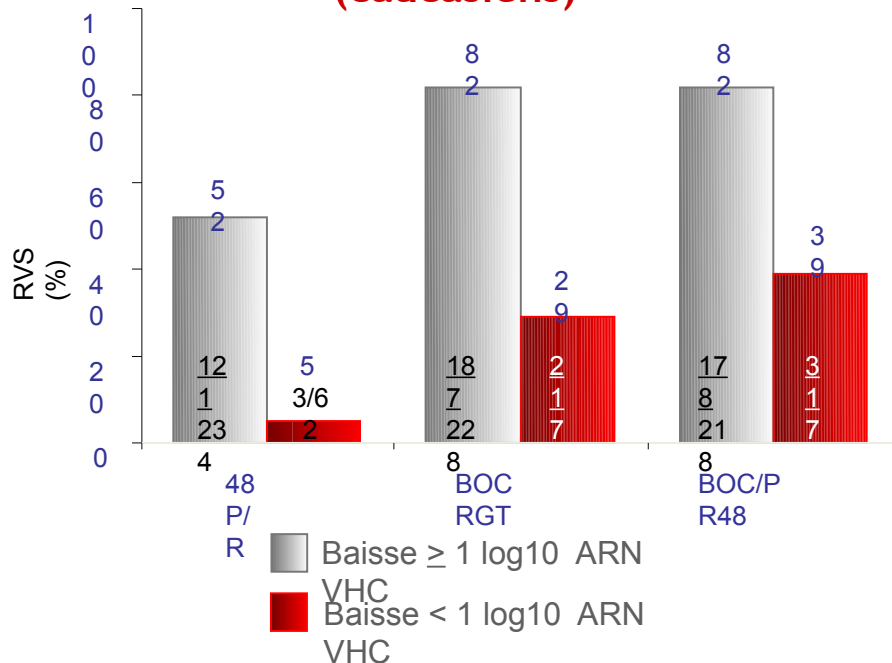
## RVS chez les caucasiens



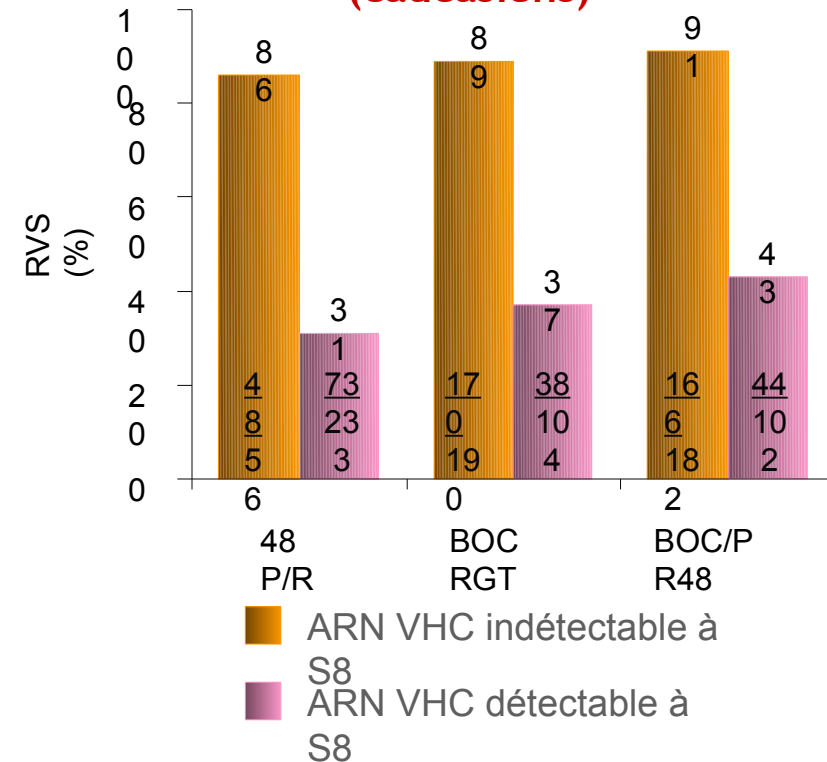
mITT : au moins une dose BOC 7 placebo

# SPRINT 2 : Bocéprévir chez les patients naïfs G1

RVS selon la réponse S4 lead in (caucasiens)



RVS selon la réponse S8 (caucasiens)

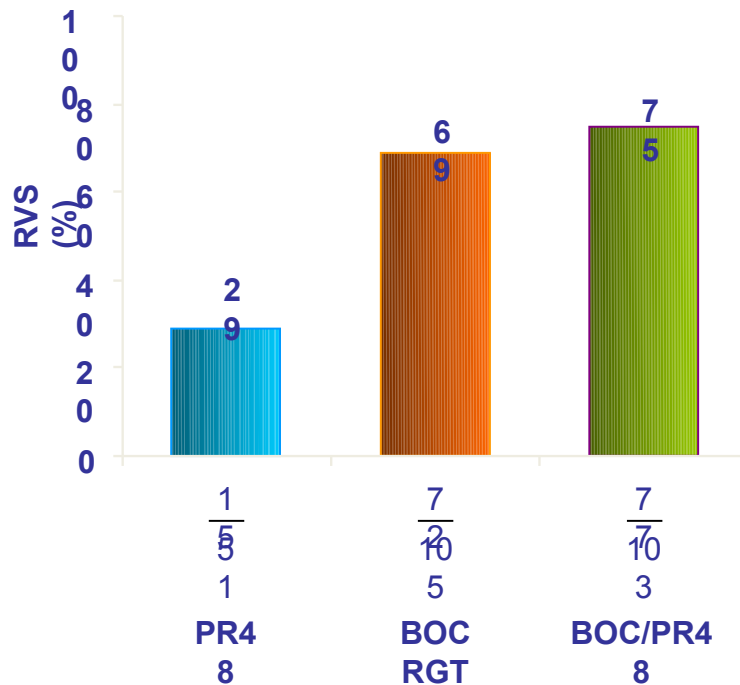


Variants de résistance\* :

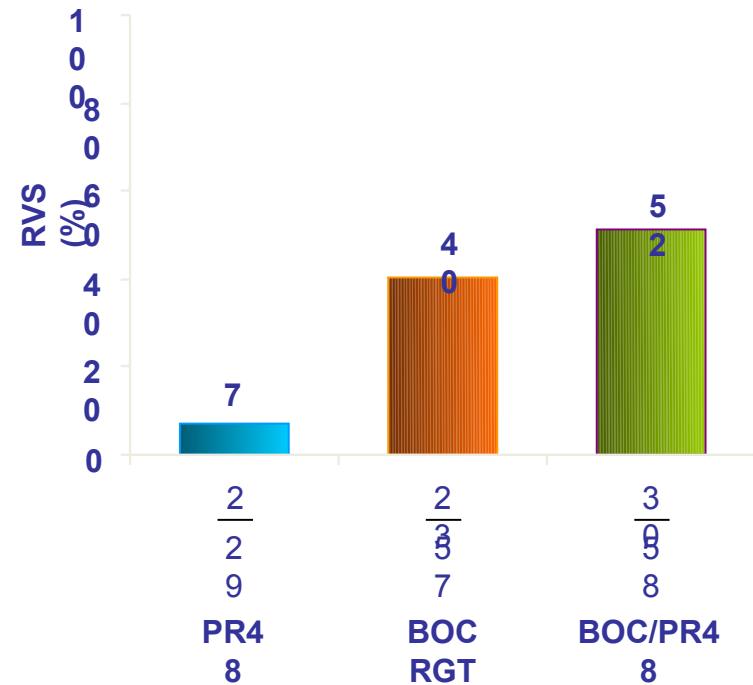
- $\geq 1 \log_{10}$  baisse :
  - BOC RGT : 4 % (9/232)
  - BOC/PR48 : 4 % (9/231)
- $< 1 \log_{10}$  baisse :
  - BOC RGT : 47 % (45/95)
  - BOC/PR48 : 35 % (33/94)

# RESPOND 2 : Bocéprévir chez les patients en échec thérapeutique

**RVS chez les rechuteurs après une bithérapie**

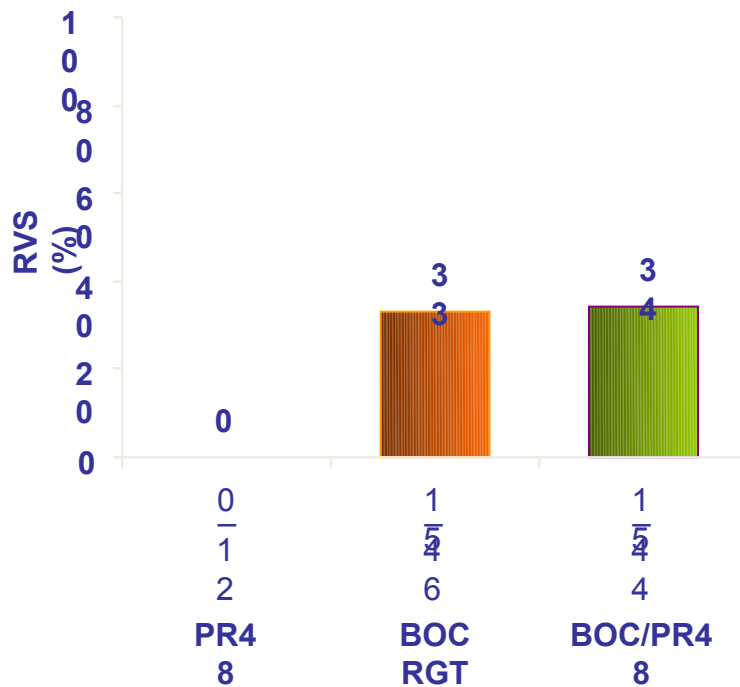


**RVS chez les non répondeurs partiels après une bithérapie**

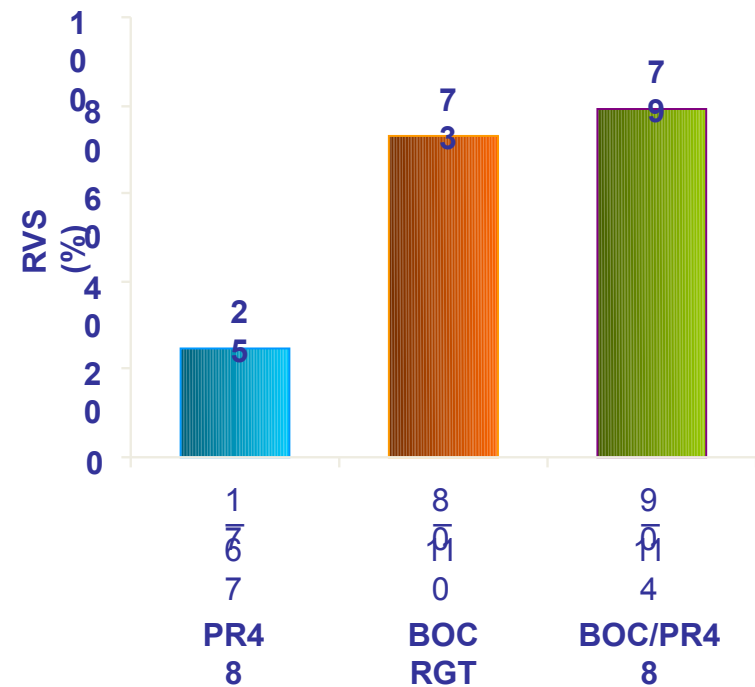


# RESPOND 2 : Bocéprévir chez les patients en échec thérapeutique

RVS selon la réponse virologique lors de la « lead in phase »



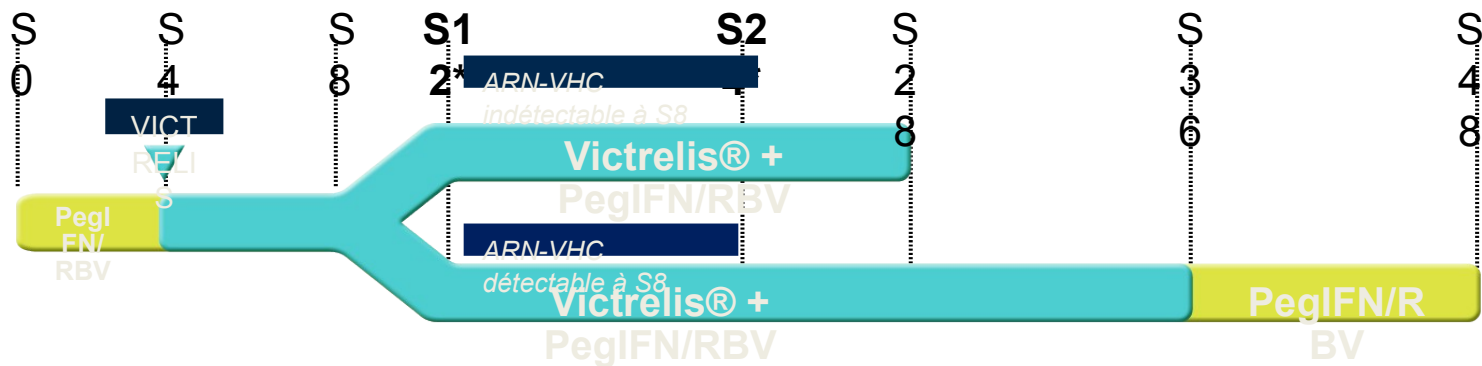
Baisse < 1 log<sub>10</sub> à S4



Baisse ≥ 1 log<sub>10</sub> à S4

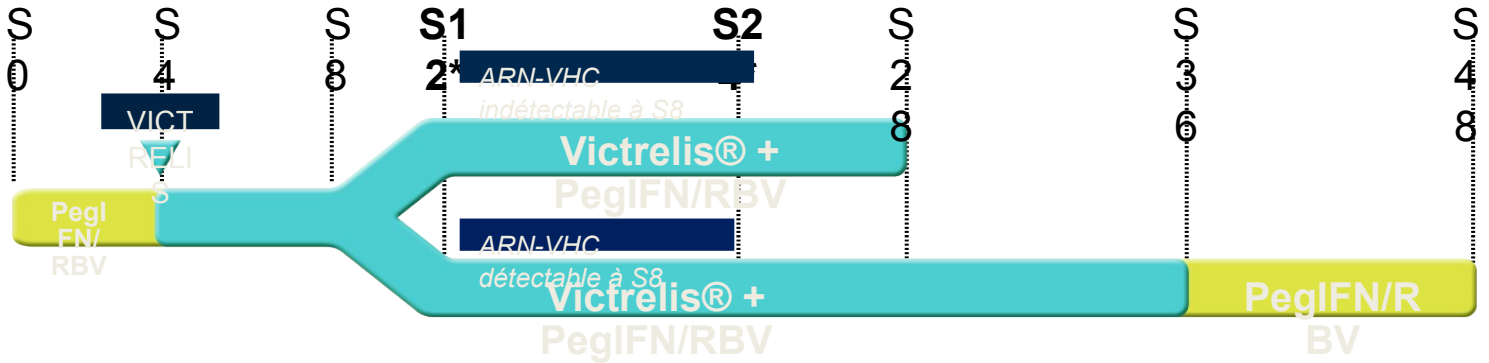
# Bocéprévir : Schémas thérapeutiques

Patient naif  
tout stade de  
fibrose (sauf F4)

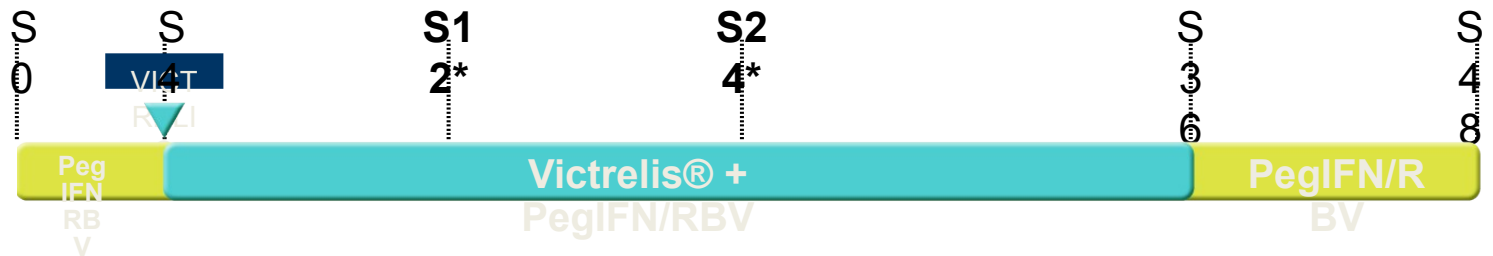


# Bocéprévir : Schémas thérapeutiques

Patient naïf  
tout stade de  
fibrose (sauf F4)

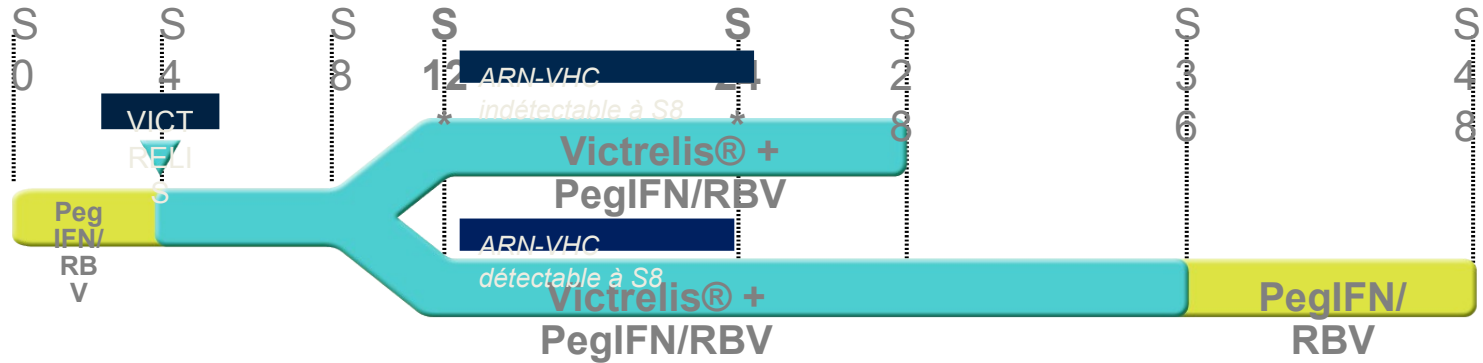


Patient en  
échec  
à un précédent  
traitement  
(sauf répondeur  
nul et F4)

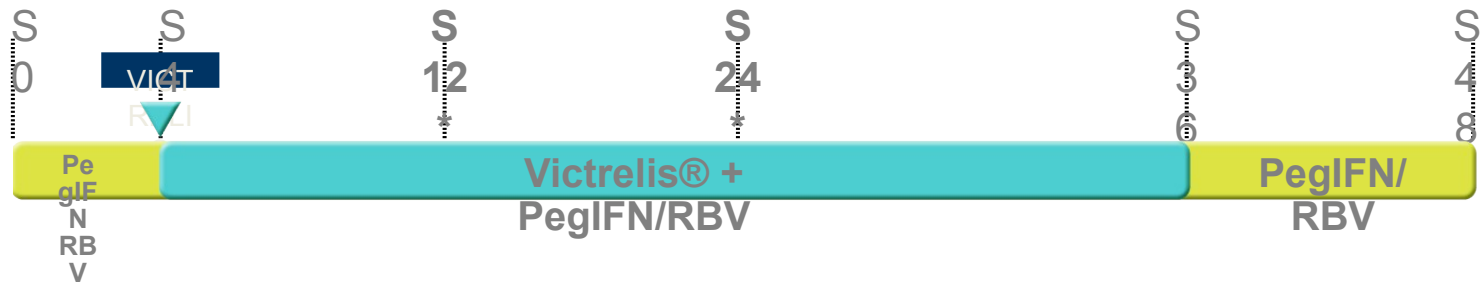


# Bocéprévir : Schémas thérapeutiques

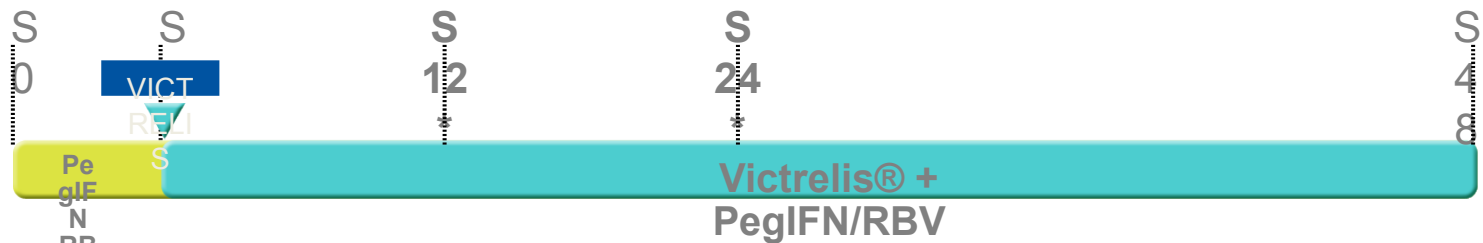
**Patient naïf**  
tout stade de fibrose (sauf F4)



**Patient en échec**  
à un précédent traitement (sauf répondeur nul et F4)



**Patient F4**  
**Répondeur nul**



\* Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC

Si ARN-VHC  $\geq$  100 UI/ml à S12

Si ARN-VHC détectable à S24

†Ribavirine 800-1400

Victrelis® mentions légales complètes Juillet 2011

[http://www.ema.europa.eu/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_](http://www.ema.europa.eu/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002222/WG500100786.pdf)

Product\_Information/human/002222/WG500100786.pdf

# Télaprévir : Schémas thérapeutiques

ARN VHC indétectable à S4 et S12

TVR + Peg-IFN + RBV

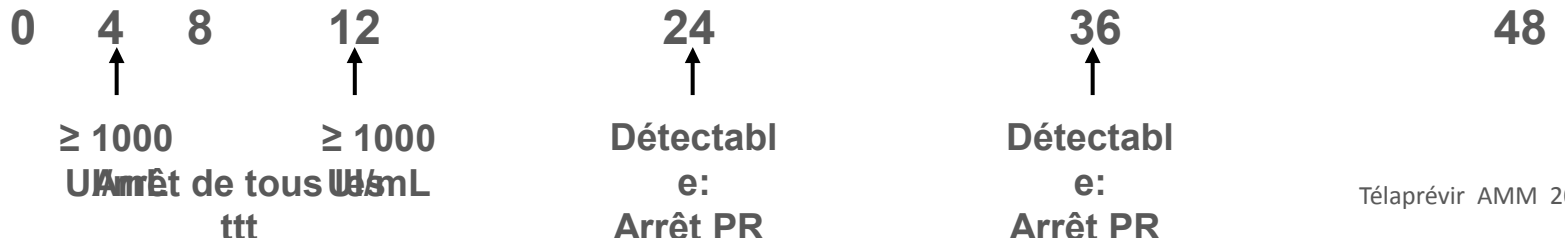
Peg-IFN + RBV

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

ARN détectable ( $\leq 1000$  UI/mL) à S4 et/ou S12

Patients naïfs et rechuteurs sauf F4



# Télaprévir : Schémas thérapeutiques

ARN VHC indétectable à S4 et S12

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

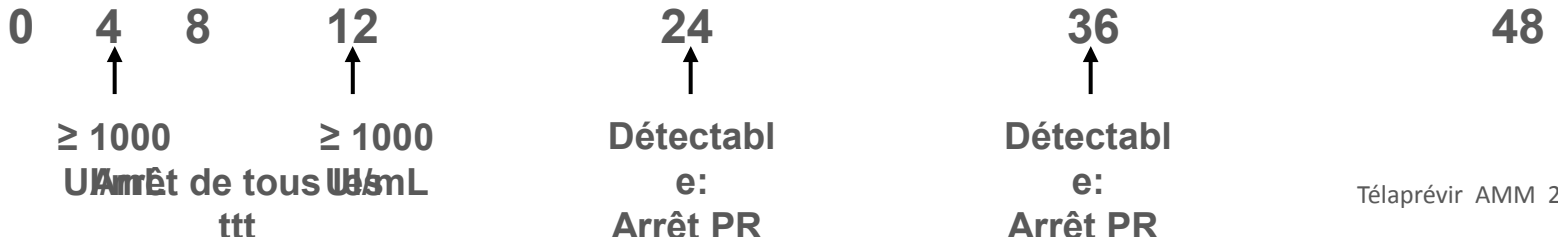
ARN détectable ( $\leq 1000$  UI/mL) à S4 et/ou S12

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

Patients naïfs et rechuteurs sauf F4

Patients naïfs et rechuteurs F4



# Télaprévir : Schémas thérapeutiques

ARN VHC indétectable à S4 et S12

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

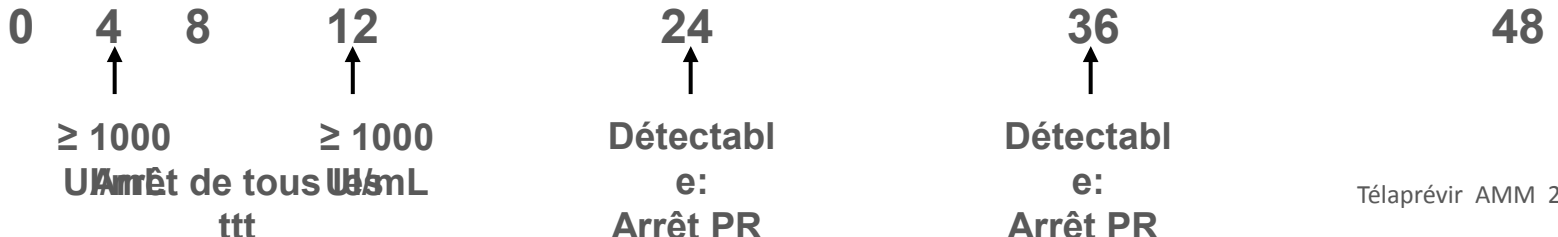
ARN détectable ( $\leq 1000$  UI/mL) à S4 et/ou S12

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

TVR + Peg-IFN + RBV

Peg-IFN + RBV

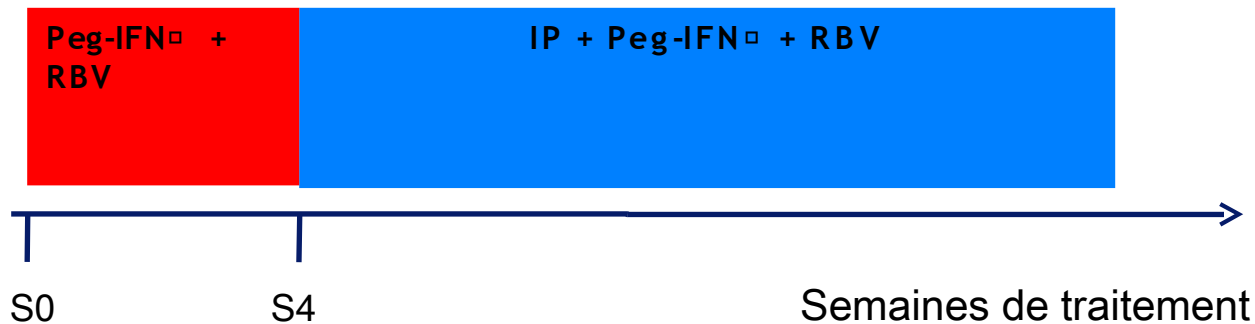


Patients naïfs et rechuteurs sauf F4

Patients naïfs et rechuteurs F4

Patients répondeurs partiels ou nuls

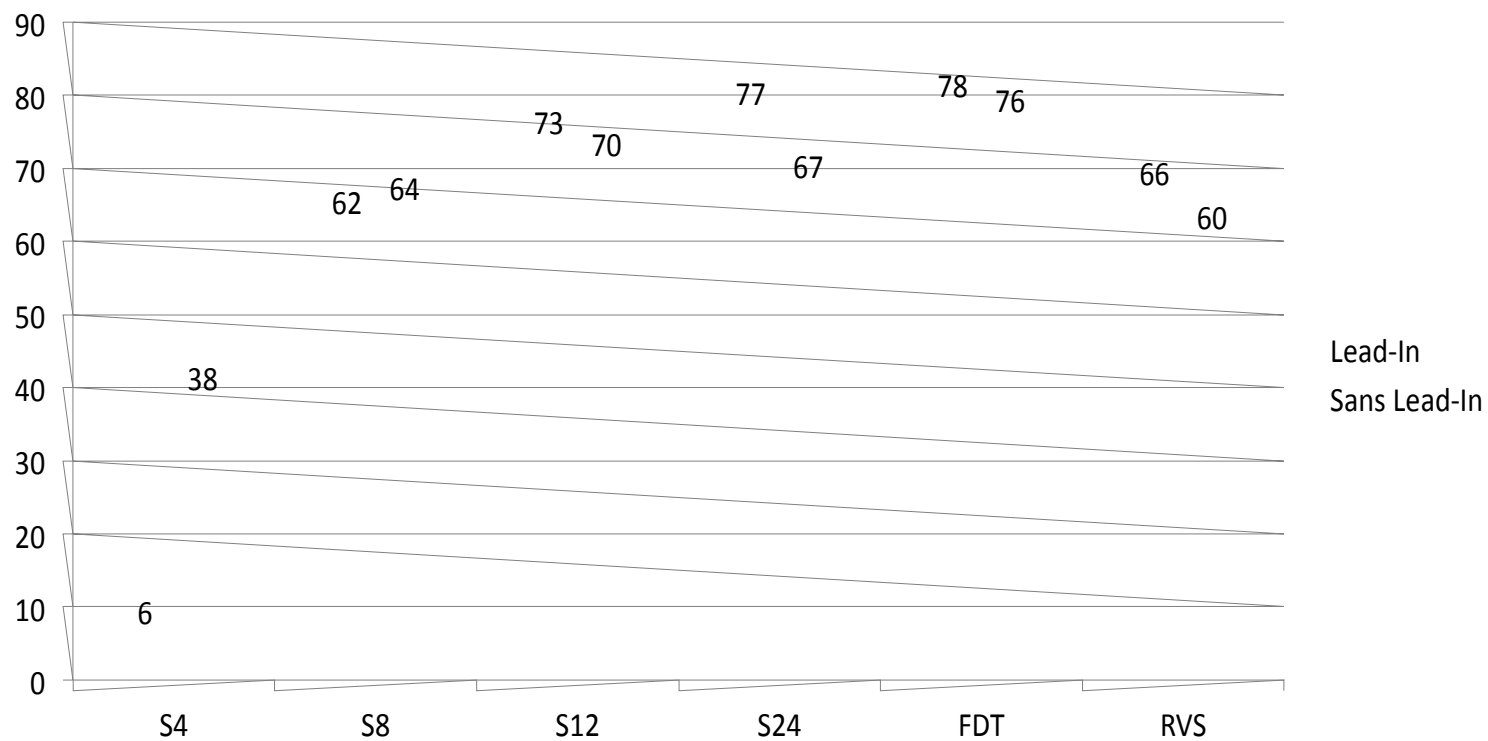
# Lead-In Phase



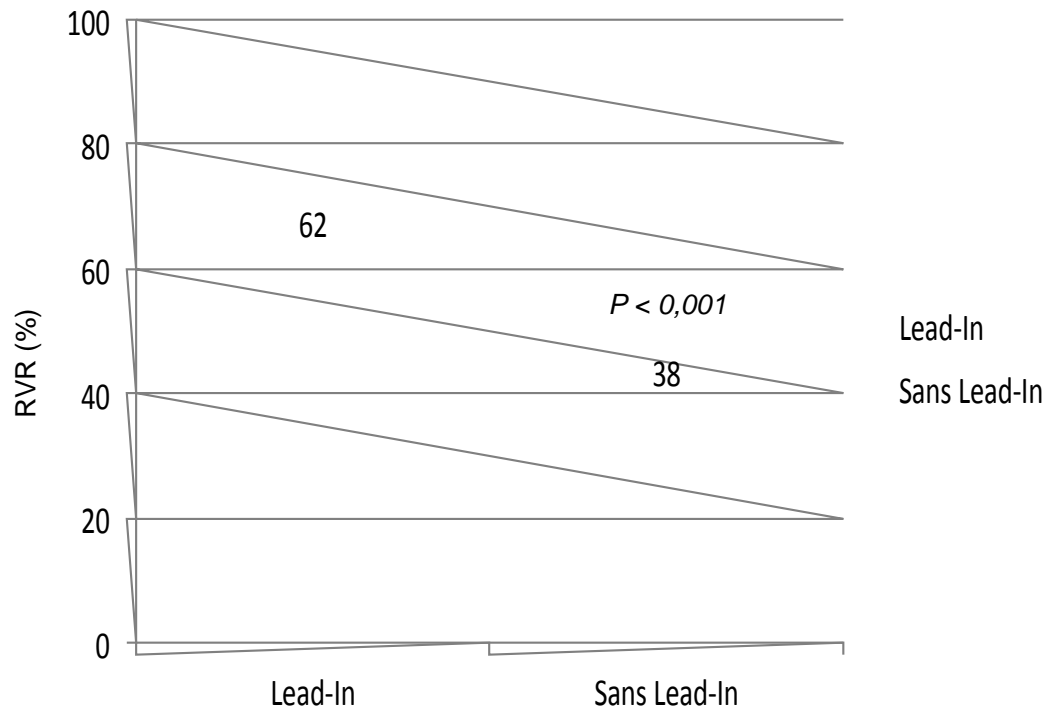
- Minimiser l'apparition de résistances
  - Activation du système immunitaire médiée par l'IFN
    - ↳ de la charge virale
    - ↳ du risque de sélection de mutations de résistance
    - ↳ du pool de quasi-espèces virales préexistantes
- Identification des patients qui auront le plus de chances de succès
  - Evaluation du bénéfice/risque de l'addition d'un inhibiteur de protéase (Répondeurs nuls, RVR ...) : moins de traitements inutiles, moindre coût
- Evaluation de la tolérance au Peg-IFN et/ou RBV avant l'ajout de l'IP (rash, anémie ...)

# Trithérapie Bocéprévir chez les patients naïfs : la Lead-In n'améliore pas significativement le taux de RVS (SPRINT-1)

% virémie négative

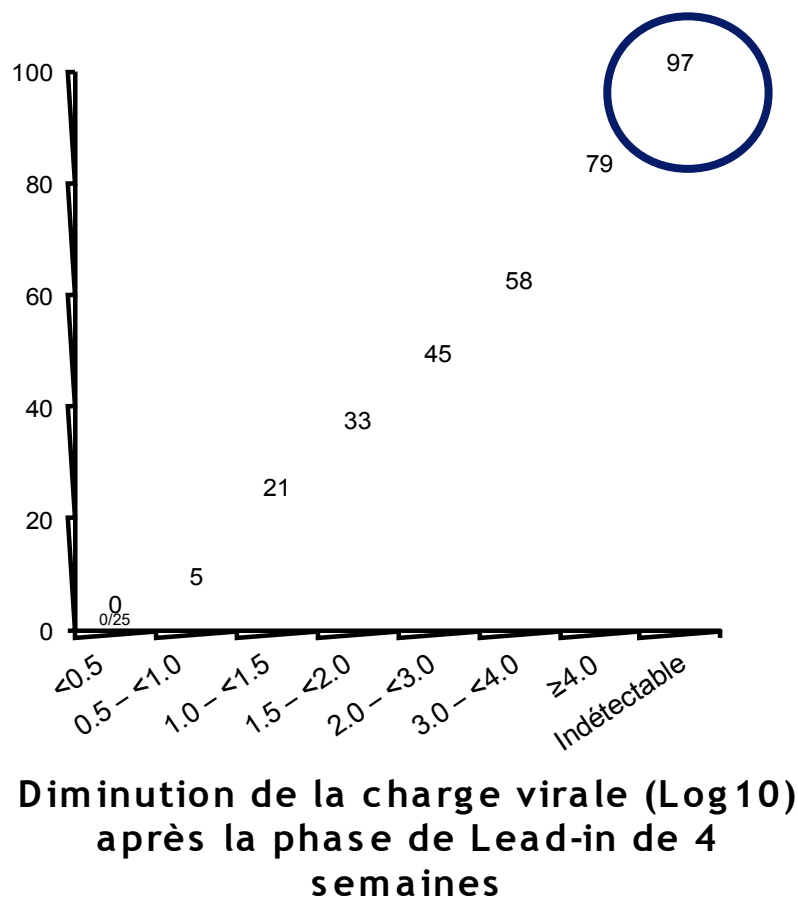


# Trithérapie Bocéprévir chez les patients naïfs : la Lead-In augmente le taux de RVR sous trithérapie (SPRINT-1)

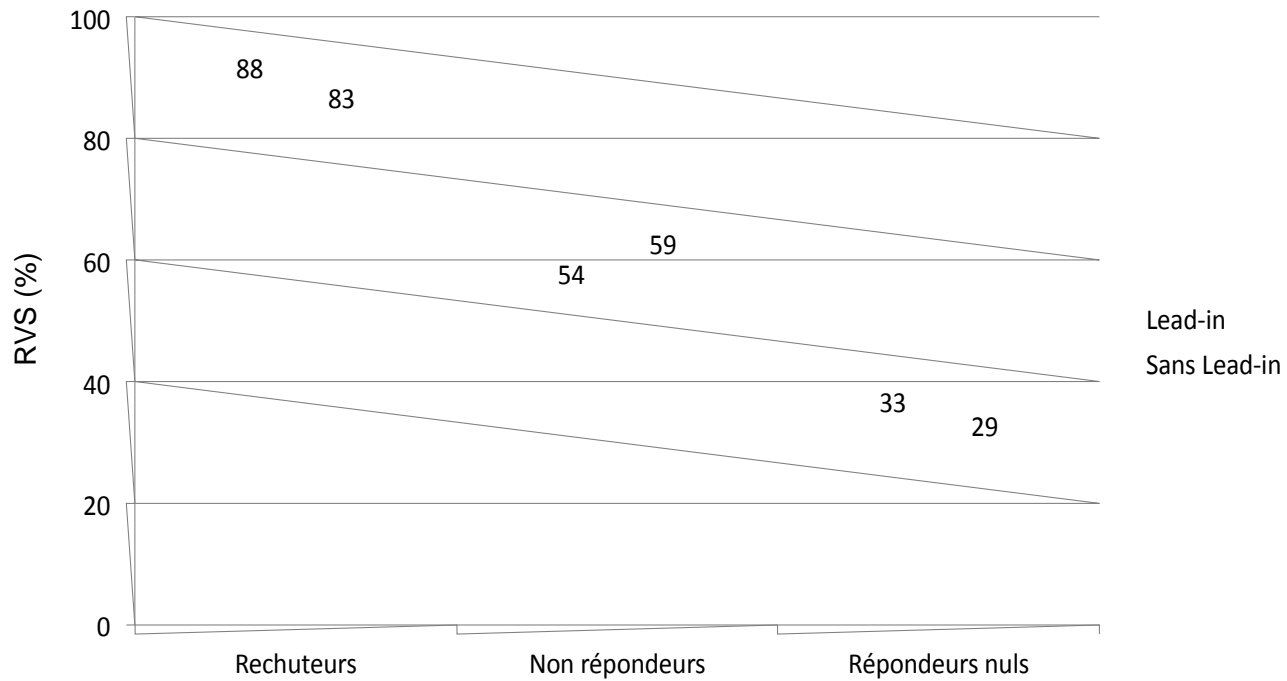


# Bithérapie pégylée chez le naïf : l'indélectabilité en fin de Lead-In est également fortement prédictive de RVS (SPRINT-2)

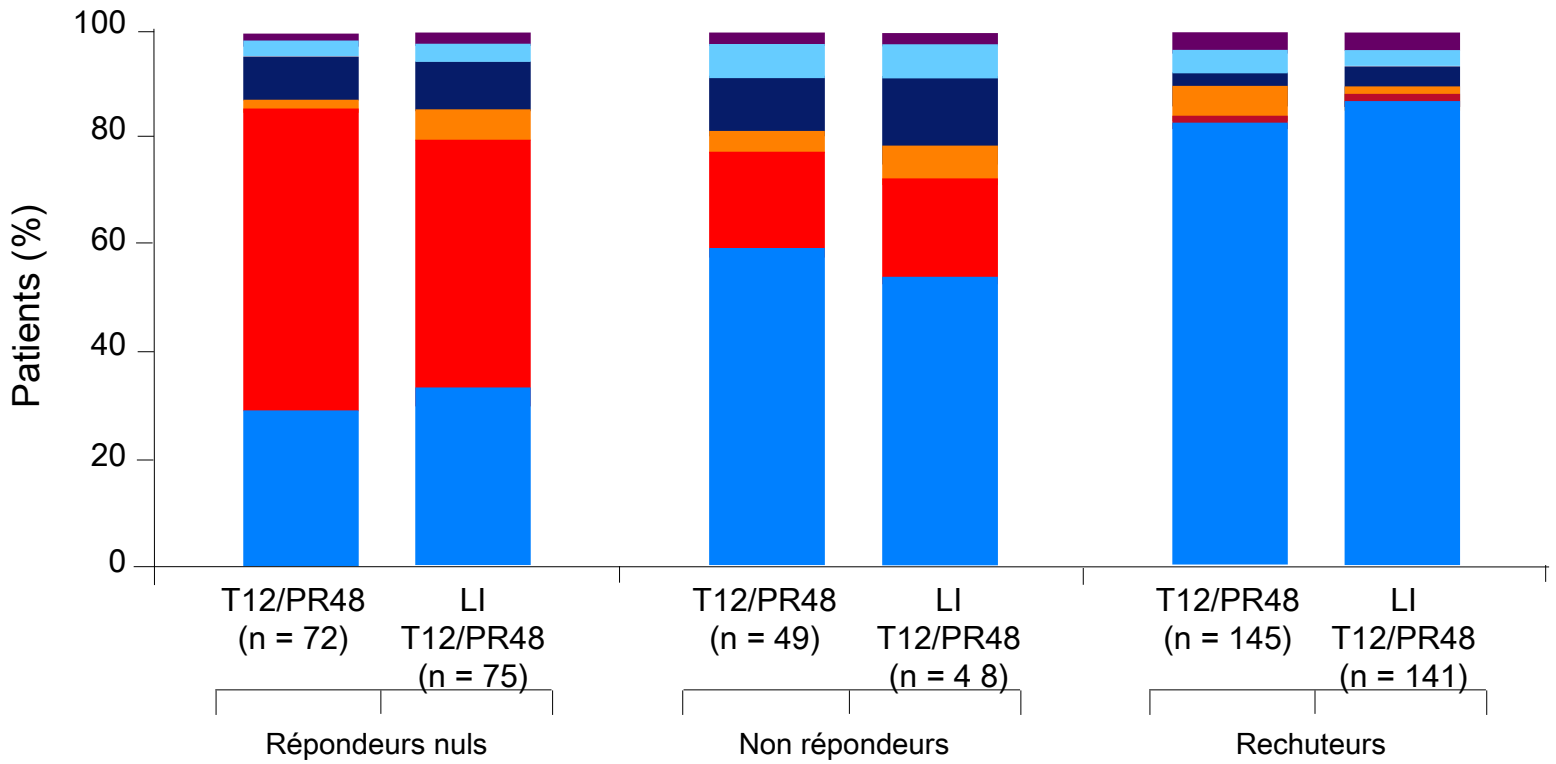
Traitement standard (placebo)



# Trithérapie Télaprévir chez les patients en échec : la Lead-In n'améliore pas significativement le taux de RVS (REALIZE)



# Trithérapie Télaprévir chez les patients en échec : pas d'effet de la Lead-In sur la survenue de variants résistants (REALIZE)



- Indétectable à la fin du traitement – Arrêté avant RVS
- Rechuteurs sans atteinte de RVS
- Rechuteurs avec atteinte de RVS
- Détectable à la fin du traitement- sans vBT (viral breakthrough)
- En cours de traitement VF (viral failure)
- RVS

# Règles d'arrêt

## INCIVO (télaprevir)

### Semaine 4 ou 12:

Si ARN > 1000 IU/ml,  
Arrêt Télaprevir, Peg-INF alfa et RBV

### **Pour les répondeurs nuls:**

Tester ARN du VHC entre S4 et S12  
Si ARN > 1000 IU/ml,  
arrêt Télaprevir, Peg-INF alfa et RBV

### Semaine 24 ou 36:

Si ARN détectable  
Arrêt Peg-INF alfa et RBV

## VICTRELIS (bocéprevir)

### Semaine 12

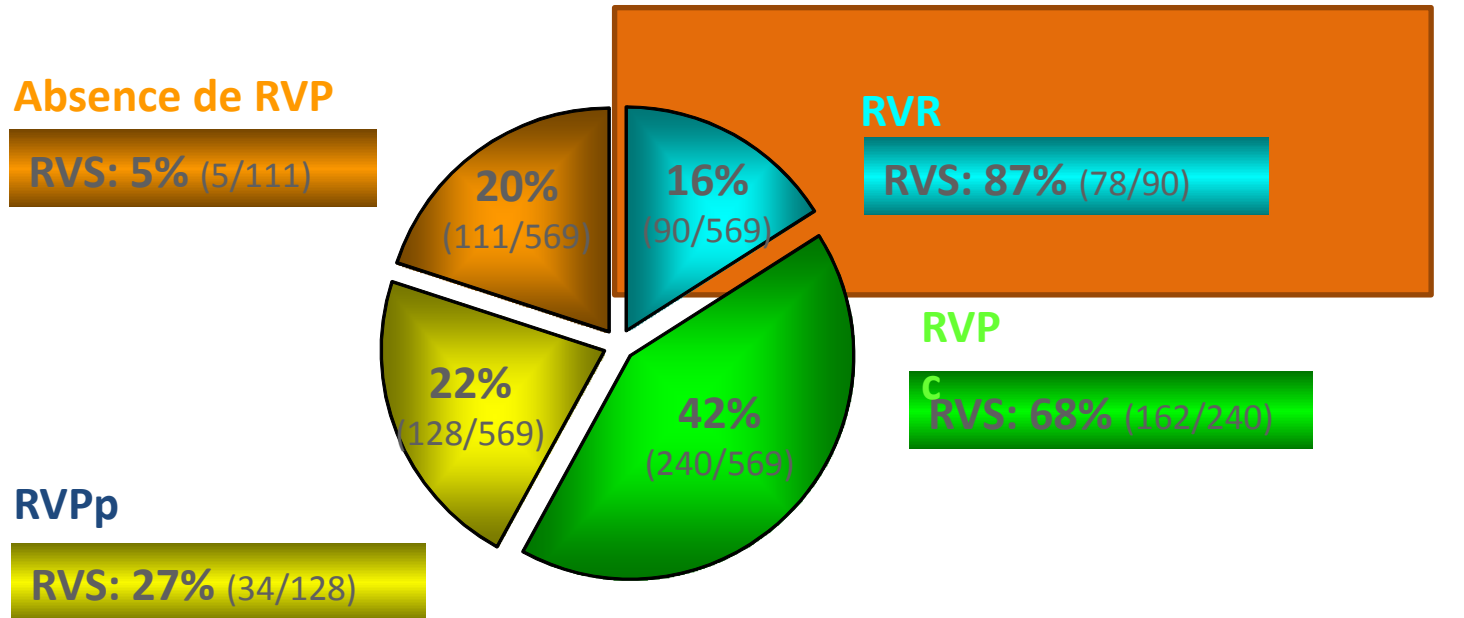
Si ARN > 100 IU/mL,  
arrêt Bocéprevir, Peg-INF alfa et RBV

### Semaine 24:


Si ARN détectable,  
Arrêt Bocéprevir, Peg-INF et RBV


Certains malades naïfs de génotype 1  
peuvent-ils être traités par bithérapie ?

# Facteur prédictif per-thérapeutique de RVS : Réponse virologique



 <50 UI/mL à S4 (RVR)

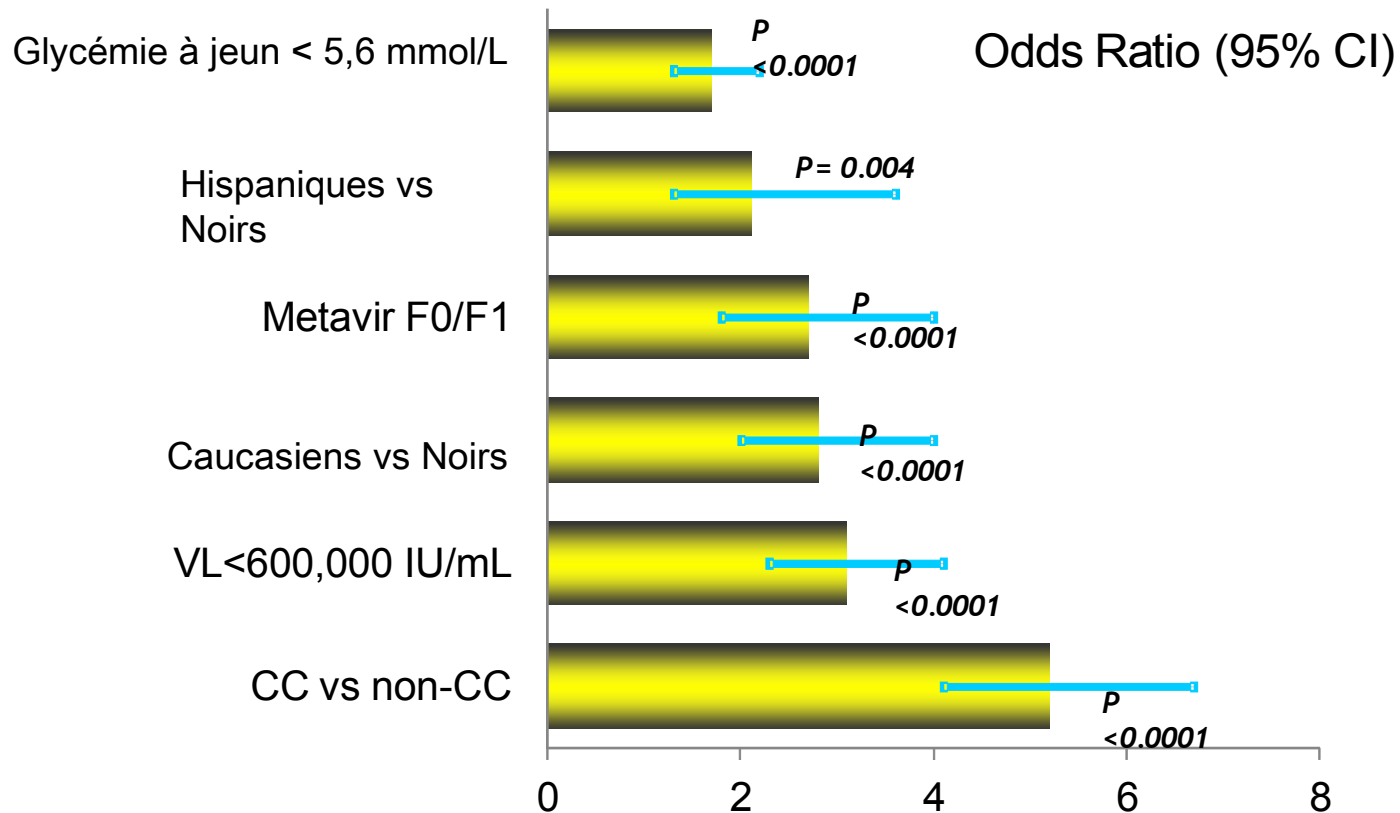
 >50 UI/mL à S4, <50 UI/mL à S12 (RVPc)

 >50 UI/mL à S4, >50 UI/mL, mais diminution  $\geq 2$  log à S12 (RVPp)

 >50 UI/mL, diminution < 2 log à S12 (pas de RVP)

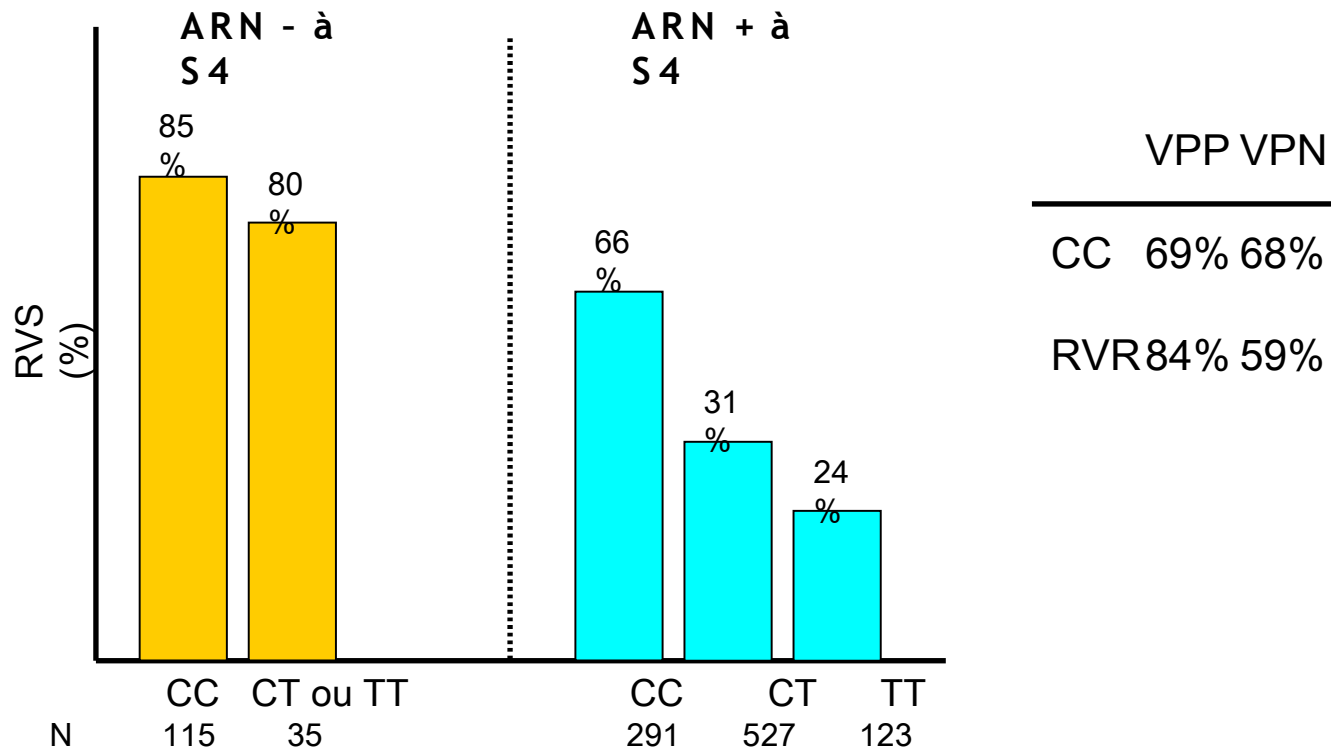
Réponse ARN VHC:

# Facteurs prédictifs de RVS disponibles avant traitement P/R : le meilleur est le polymorphisme de l'IL28B



Covariants - rs 12979860 (niveau 2), origine ethnique (niveau 4), âge ( $\leq 40$ ), genre, IMC ( $< 30$ ), VL ( $\leq 600,000$ ), ALT ( $\leq$  ULN), glycémie à jeun ( $< 5.6$ ), stéatose hépatique (N/O [ $>0\%$ ]), fibrose (METAVIR F012), RBV ( $>13$  mg/kg/d)

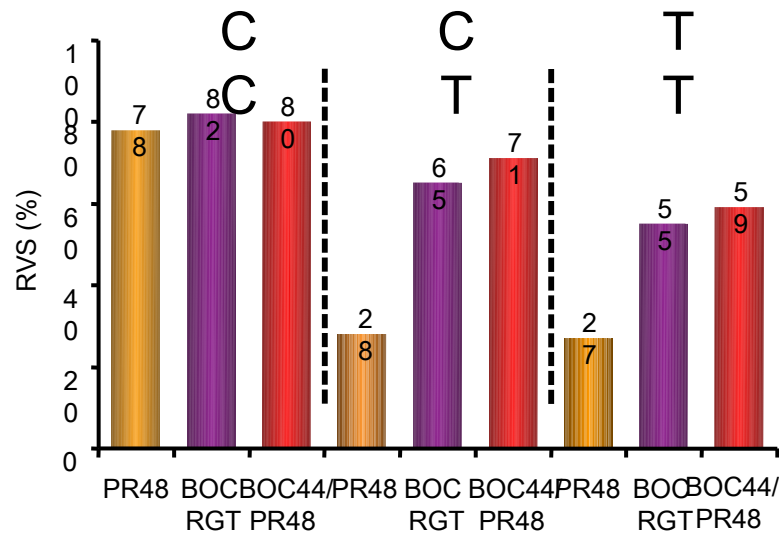
# Poids des facteurs : IL28B vs RVR



# Trithérapie et polymorphisme de l'IL28B

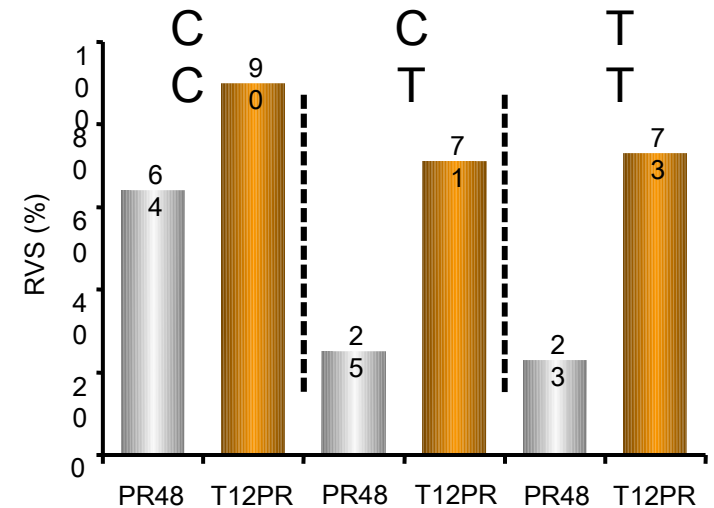
RVS en fonction du génotype IL28B  
Patients naïfs

## SPRINT-2 Bocéprévir



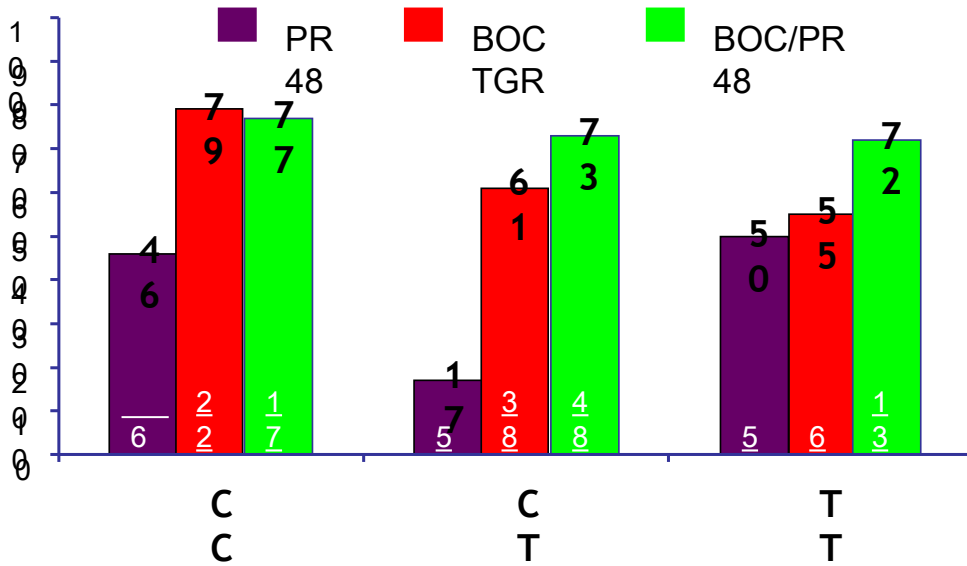
n/N 50/64 63/77 44/55 33/116 67/103 82/115 10/37 23/42 26/44  
=

## ADVANCE Télaprévir

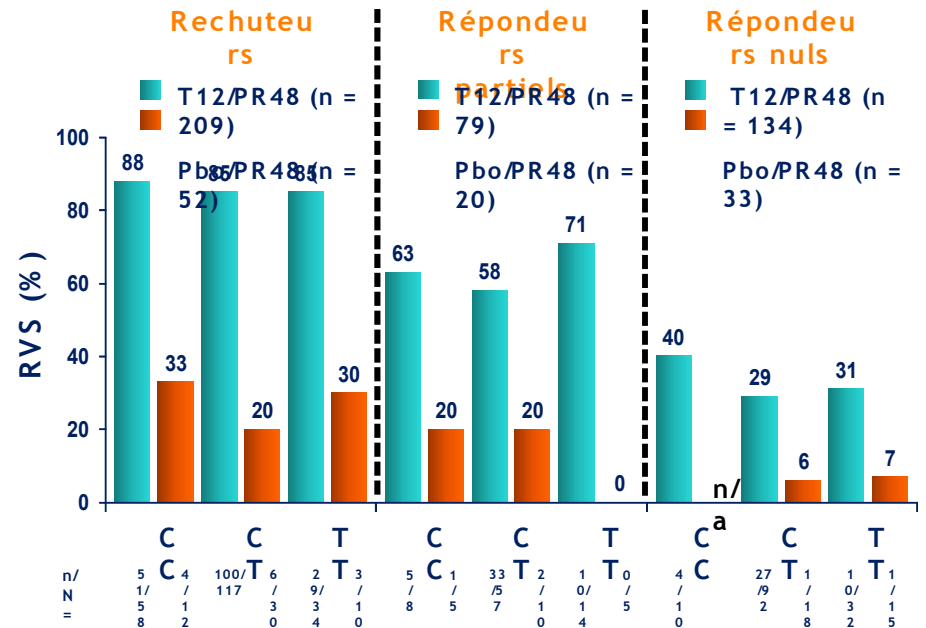


n/N 35/55 45/50 20/80 48/68 6/26 16/22  
=

# Trithérapie et polymorphisme de l'IL28B



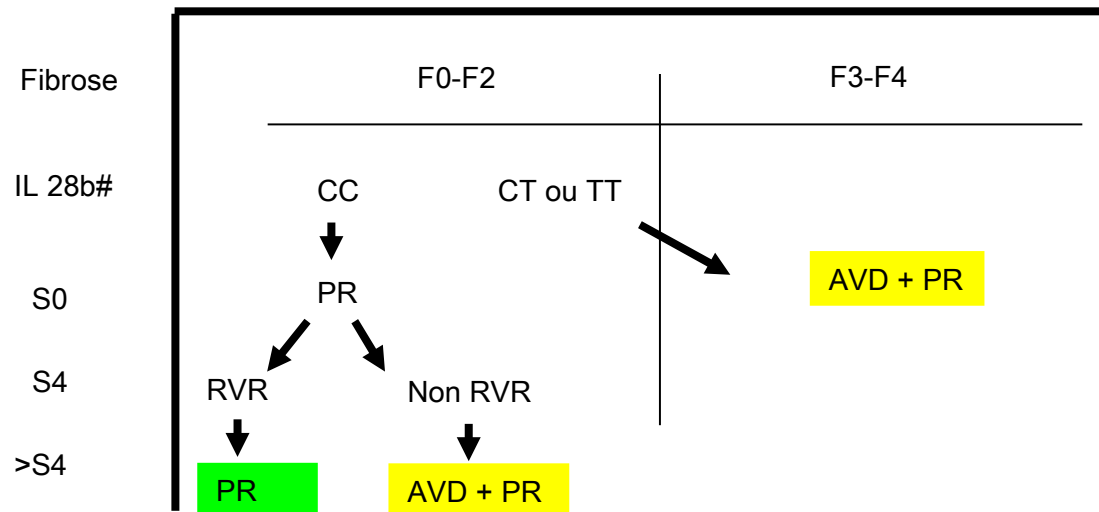
RVS selon le génotype IL28B  
Patients en échec au traitement



# G1 naïf : Bi ou trithérapie?

- La bithérapie n'est envisagée que chez les patients naïfs développant une RVR (ARN<0 à S4).
  - Cela justifie la réalisation d'une *lead-in phase* (4 semaines de bithérapie) chez les patients naïfs G1 possédant des facteurs prédictifs de RVR
- La RVR ne suffit pas pour indiquer la bithérapie chez un G1 naïf, il faut ajouter :
  - Le génotype CC de l'IL28B
  - L'absence de fibrose extensive ou de cirrhose (score <F3)

Recommandations  
AFEF



# Conclusions

- Nouvelle ère thérapeutique
- Patients G1
- Intérêt des études médico-économiques pour évaluer les places respectives de la bi et la trithérapie en termes de :
  - Efficacité virologique
  - Durée de traitement
  - Coût...