anRS Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales
French National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis
Agence autonome de l'Inserm
An autonomous agency at Inserm

Retraitement avec Telaprevir ou Boceprevir chez les patients coinfectés VIH-VHC génotype 1

Essais ANRS HC26 TelapreVIH et HC27 BocepreVIH

Dr Laurent COTTE
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rousse - Lyon

Conflits d'intérêts potentiels : Abbott, Boehringer, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Johnson & Johnson, Merck/Schering-Plough,Mylan, Roche, ViiV Healthcare

Généralités

VHC génotype 1:

- 44% des patients coinfectés VIH-VHC
- 49% des patients coinfectés ARN+
- 59% des génotypes 1 traités sont en échec de traitement
- Retraitement par PegIFN-RBV des patients en échec : 10-20%

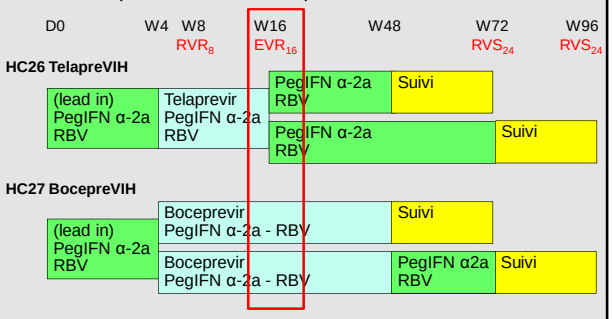
DAA chez le patient VIH-VHC naïf : données limitées

- Telaprevir-PegIFN-RBV : 74% RVS vs 45% PegIFN-RBV
- Boceprevir-PegIFN-RBV : 63% RVS vs 29% PegIFN-RBV

Pas de données à ce jour concernant le retraitement des patients coinfectés en échec

Design des études TelapreVIH et BocepreVIH

Essais de phase 2, multicentriques, 1 bras de traitement



RVR_8 complète (HCV-RNA <15 UI/mL): 48 semaines de traitement

RVR_8 partielle (15 UI/mL < HCV-RNA < 1000 UI/mL): 72 semaines de traitement

Design des études (2)

- Traitements
  - PegIFN α-2a 180 µg sc / semaine
  - Ribavirine 1000 mg / jour (≤75 kg), 1200 mg /jour (>75 kg)
  - Telaprevir 750 mg x 3 (1125 mg x 3 avec Efavirenz)
  - Boceprevir 800 mg x 3
- EPO, G-CSF, agonistes TPO-R autorisés
- Règles d'interruption du traitement (règles de « futilité »)
  - HCV-RNA > 1000 UI/mL aux semaines 8 ou 12
  - Echappement virologique

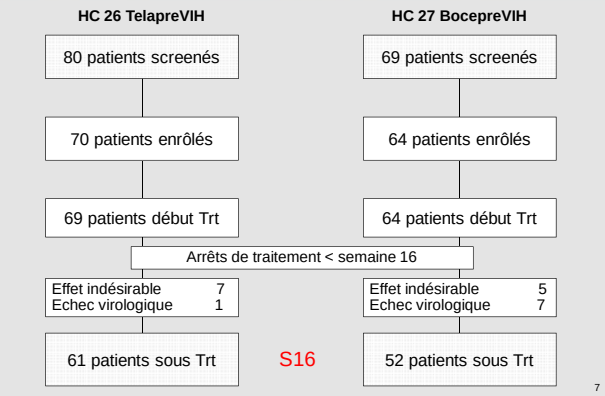
Critères de jugements

- Principal
  - RVS_{24}
- Secondaires
  - EVR_{16} : proportion de patients avec HCV-RNA <15 UI/mL à S16
  - Sécurité et tolérance de TVR/PegIFN/RBV et BOC/PEgIFN/RBV
  - Facteurs pronostiques associés avec la RVS
  - Sélection de variants résistants
  - Interactions médicamenteuses entre TVR ou BOC et le traitement ARV

Critères d'éligibilité

- Critères d'inclusions principaux :
  - Homme et femme, ≥ 18 ans
  - Infection VHC chronique, génotype 1
  - Infection VIH-1
  - Echec antérieur après ≥ 12 semaines PegIFN + RBV ≥ 600 mg/jour
  - Traitement ARV stable ≥ 3 mois
  - Antirétroviraux autorisés:
    - TelapreVIH : ATV, ATVr, EFV, RAL, TDF, FTC, 3TC
    - BocepreVIH: ATV, ATVr, RAL, TDF, FTC, 3TC
  - CD4 ≥ 200 cells/mm³ et ≥ 15%, charge virale VIH < 50 copies/mL
  - Biopsie hépatique < 3 ans ou cirrhose sur une biopsie antérieure
- Critères d'exclusions principaux
  - Coinfection VHB, infection VIH-2
  - Antécédent de cirrhose décompensée
  - Répondeur nul au précédent traitement VHC + cirrhose

Diagramme des études



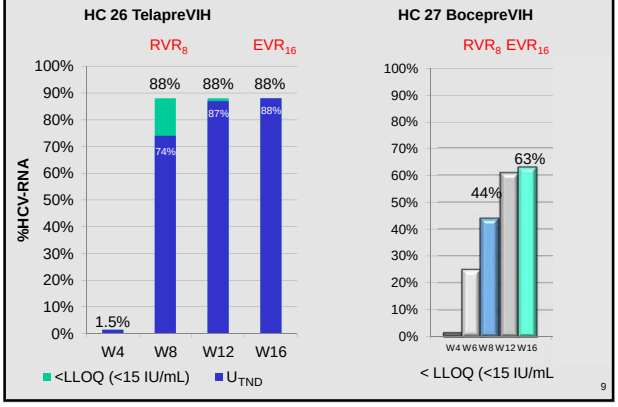
7

Caractéristiques à l'inclusion

	TelapreVIH, n=69	BocepreVIH, n=64
Age, médiane [IQR]	50 ans [47-52]	49 [46-52]
Male	55 (80 %)	48 (75%)
Non-africain	59 (85 %)	61 (95%)
Usager de drogue	38 (55 %)	47 (73%)
IMC ≥ 25 %	26 (38 %)	18 (28%)
CDC stade C	13 (19 %)	14 (22%)
CD4 /mm³, médiane [IQR]	630 [459-736]	728 ([527-923]
ARN-VIH <50 copies/mL	68 (99 %)	61 (95%)
2 INRTs + ATVr	34 (49 %)	32 (50%)
2 INRTs + EFV	13 (19 %)	0
2 INRTs + RAL	12 (17 %)	27 (42%)
VHC génotype 1a	48 (70 %)	50 (78%)
Log ARN-VHC, UI/mL, médiane [IQR]	6.2 [5.8-6.7]	6,4 [5,9-6,7]
F3 / F4	11 (16 %) / 16 (23%)	14 (22%) / 11 (17%)
Réponse au précédent traitement		
Rechuteur	27 (39 %)	20 (31%)
Echappeur	6 (9 %)	5 (8%)
Réponse partielle	15 (22 %)	18 (28%)
Réponse nulle	21 (30 %)	21 (33%)

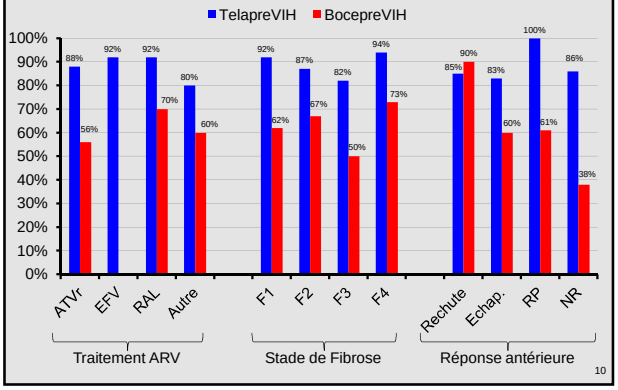
8

Réponse virologique jusqu'à S16



9

EVR$_{16}$ par groupe de patients



10

Evènements indésirables (grade 1-4)

	TelapreVIH (n=69)		BocepreVIH (n=64)	
	N EI	n patients	N EI	n patients
Any AE		68 (99%)		63 (98%)
General disorders	81	52 (75%)	86	54 (84%)
Blood and lymphatic system	92	49 (71%)		
Skin	80	48 (70%)		33 (52%)
Gastrointestinal	92	44 ([illegible]	[illegible]	38 (59%)
Respiratory	35	[illegible]	24	20 (31%)
Infections	[illegible]	[illegible]%)	44	29 (45%)
Psychiatric	[illegible]	24 (35%)	34	27 (42%)
Metabolism and nutrition	[illegible]	18 (26%)	66	43 (67%)
Nervous system	25	18 (26%)	17	15 (23%)
Musculoskeletal	13	12 (17%)	34	26 (41%)
Hepatobiliary	11	10 (14%)		
Investigations	12	10 (14%)	192	62 (97%)
Eye	7	7 (10%)	10	10 (16%)
Kidney	6	5 (7%)	20	16 (25%)

Définitions différentes

11

Arrêts de traitement et toxicité hématologique

	TelapreVIH (n=69)	BocepreVIH (n=64)
Motif des interruptions de traitement		
EI psychiatrique / demande du patient	3 (4%)	1 (2%)
EI cutané	3 (4%)	0 (0%)
Autres EI	1 (1%)	4 (6%)
Echec virologique	1 (1%)	7 (11%)
Anémie		
Hémoglobine < 70 g/L	3 (4%)	3 (5%)
Utilisation EPO	42 (61%)	27 (42%)
Transfusion	8 (12%)	2 (3%)
Réduction dose RBV	11 (16%)	5 (8%)
Neutropénie		
PNN < 0.75 giga/L	8 (12%)	11 (17%)
Utilisation G-CSF	3 (4%)	3 (5%)
Réduction dose PegIFN	0 (0%)	2 (3%)
Thrombopénie		
Plaquettes < 50 giga/L	11 (16%)	2 (3%)
Utilisation agoniste TPO-R	0 (0%)	
Réduction dose PegIFN	4 (6%)	1 (2%)

12

Conclusions (très) provisoires

- Le retraitement par Telaprevir ou Boceprevir en combinaison avec PegIFN et RBV chez des patients coinfectés génotype 1 en échec d'un traitement antérieur entraine un fort taux de réponse virologique à S16.
- La cinétique de réponse virologique apparaît différente entre Telaprevir et Boceprevir, ne permettant pas de préjuger de la réponse finale.
- La réponse virologique précoce à S16 sous Telaprevir n'apparaît pas impactée par le stade de fibrose, la réponse antérieure à PegIFN-RBV ou le type d'ARVs. La situation est moins claire sous Boceprevir.
- Les 2 traitements sont associés à une toxicité significative, qu'il faudra analyser de façon appronfondie en fin d'étude(s).
- Ces résultats laissent présager un taux de RVS_{24} important.

13

Calendrier de publication

	TelapreVIH	**BocepreVIH**
Fin de traitement (S48)	AASLD 2013	AASLD 2013
RVS 12		CROI 2014
RVS 24	CROI 2014	AIDS 2014 ?

14