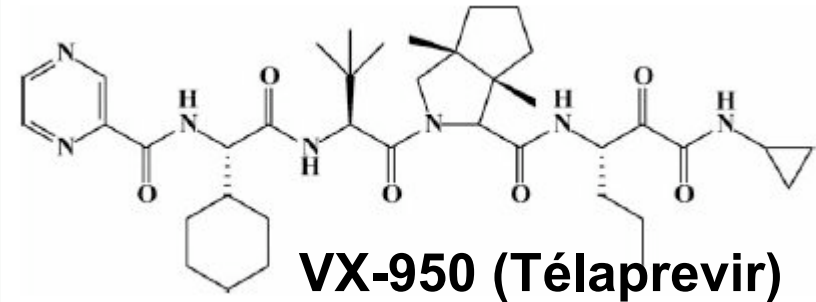
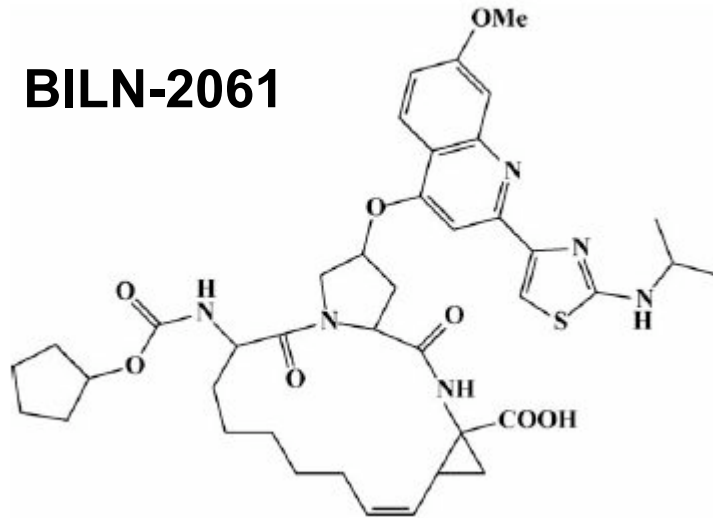


Les inhibiteurs spécifiques de la réplication du VHC : IP et IPol

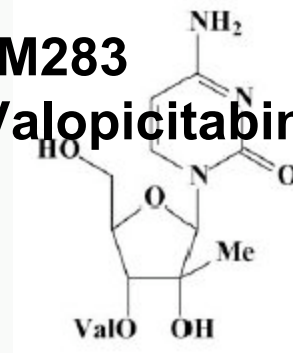
Philippe Sogni

BILN-2061

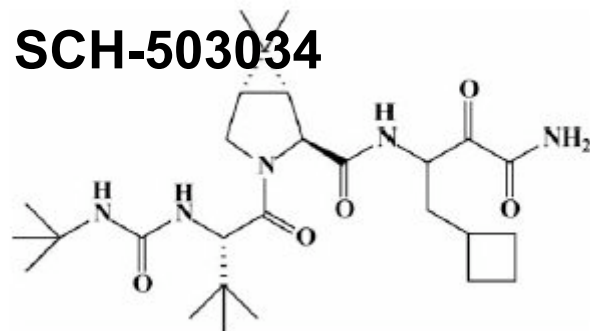


VX-950 (Télaprevir)

**NM283
(Valopicitabine)**

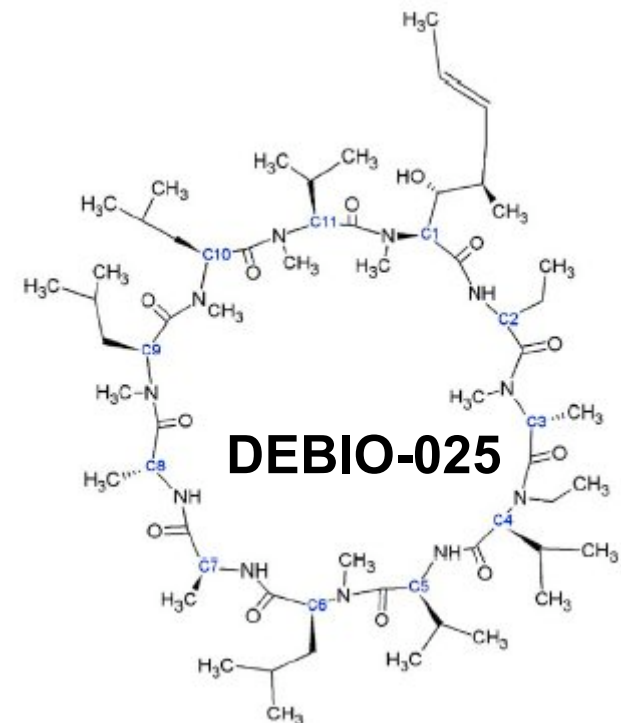


SCH-503034



R-1626

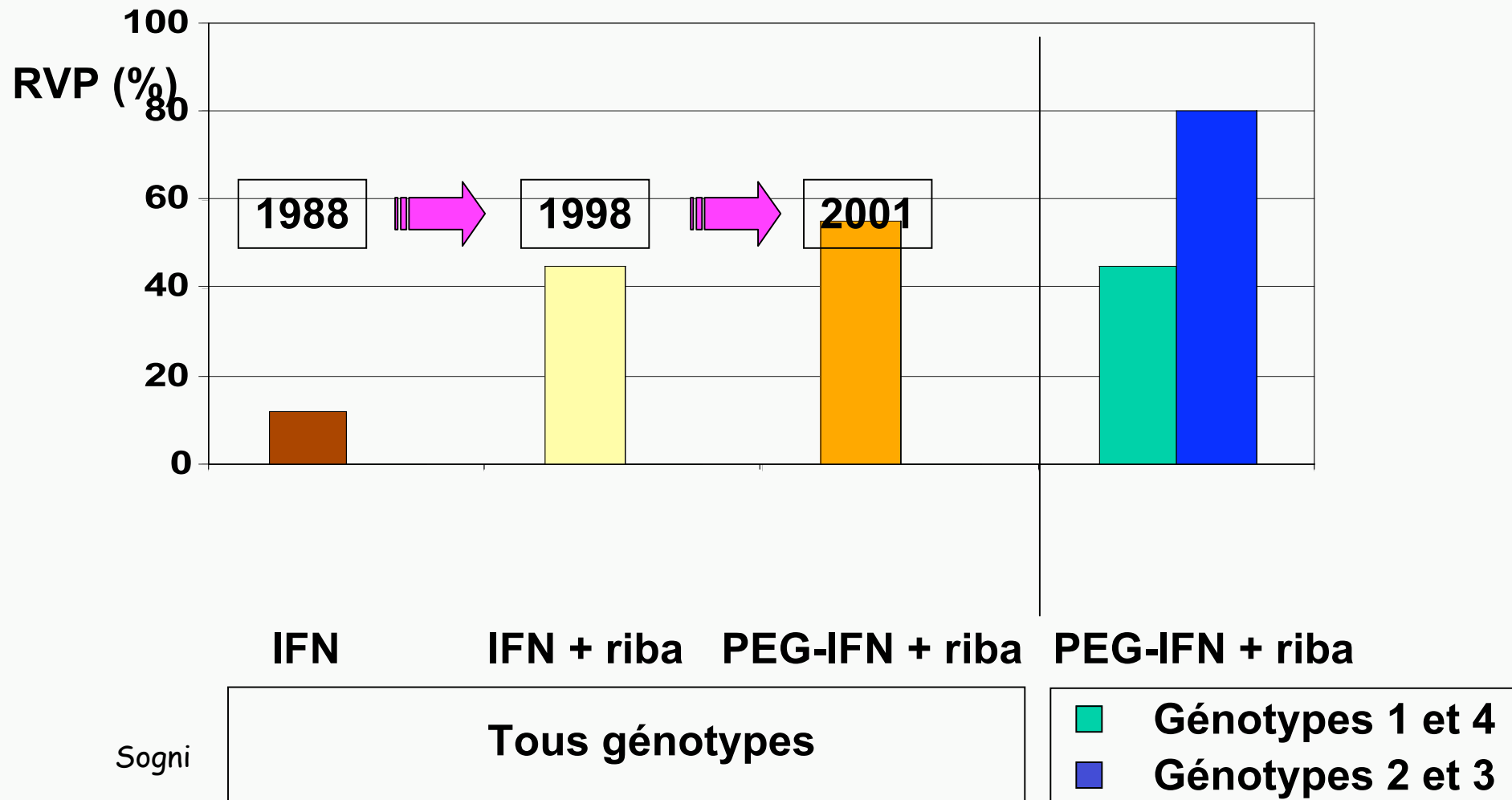
etc...



DEBIO-025

Hépatite chronique C

Réponse Virologique Prolongée = guérison virologique



Comment réduire les échecs ?

➤ Optimisation du traitement actuel

Augmenter les doses et la durée des traitements

Augmenter la tolérance des traitements (EPO, GCSF, antidépresseurs, suivi...)

Prise en compte des co-facteurs (alcool, insulino-R, surpoids...)

➤ Nouveaux traitements

Nouveaux interférons (consensus, albuféron...)

Molécules « ribavirine-like »

Inhibiteurs de protéase (IP)

Inhibiteurs de polymérase (IPol)

Autres : TLR agonistes (CPG), oligonucléotides anti-sens, ribozymes, vaccination thérapeutique...

Organisation structurale du VHC

5'UTR

3'UTR

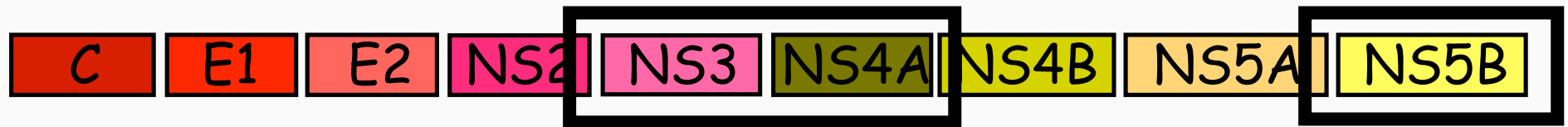


IRES

Protéines
Structurales

Protéines
Non-Structurales

Inhibiteurs sélectifs de la répllication du VHC



1° cible : Inhibiteurs de Protéase
Ex : BILN-2061, VX-950, SCH-503034...

2° cible : Inhibiteurs de Polymérase
Inhibiteurs nucléosidiques : NM-283, R-1626...
Inhibiteurs non-nucléosidiques : JTK-109, DEBIO-025...

Sogni

IP et IPol anti-VHC

Bénéfices attendus

- Puissance anti-virale
- Meilleure tolérance

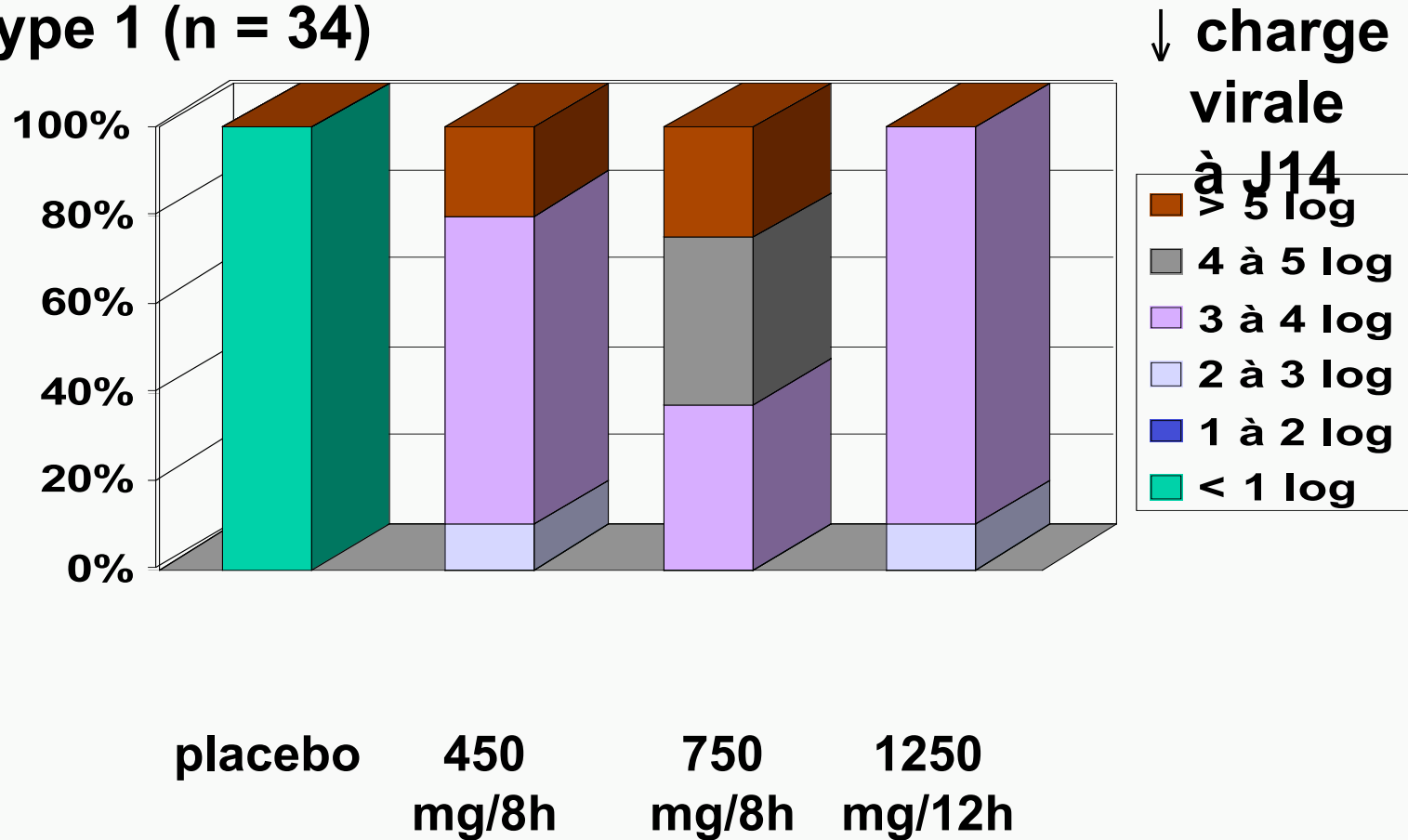
Risques potentiels

- Résistances
- Effets secondaires
- Interactions médicamenteuses
- Génotypes non-1 ?

VX-950 (IP)

Efficacité virologique (1)

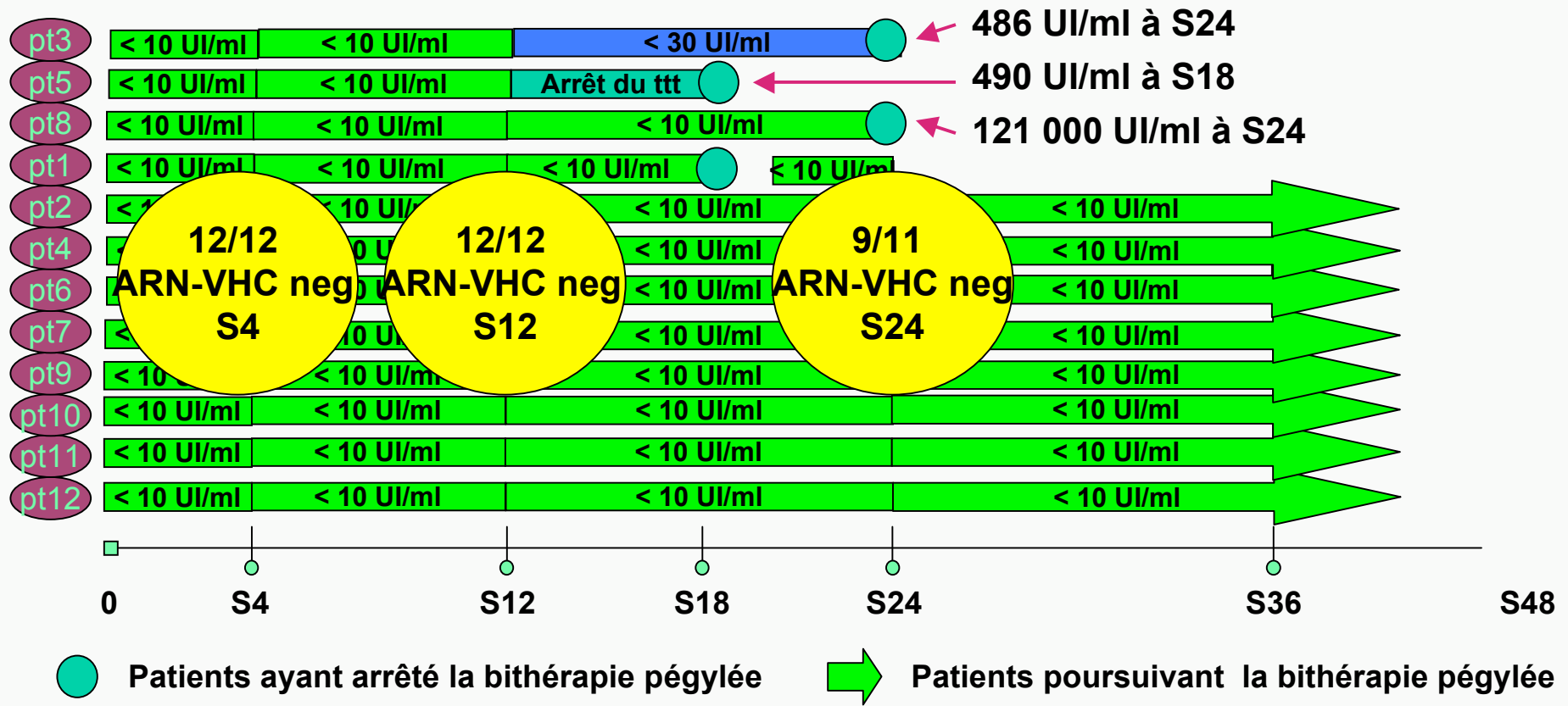
Etude randomisée (phase 1b)
génotype 1 (n = 34)



VX-950 (IP)

Efficacité virologique (2)

Patients naïfs, génotype 1 : Télaprevir (VX-950) + PEG-IFN α -2a + ribavirine pendant 4 semaines puis PEG-IFN α -2a + ribavirine pendant 36 semaines



Sogni

Rodriguez-Torres et al AASLD 2006

NM-283 (IPoI)

Efficacité virologique

Phase 2 : 130 patients naïfs, génotype 1 et CV > 5 log

S12		↓ > 2 log	PCR < 20 UI/ml
NM-283 (400 puis 800 mg/j)	+ PEG-IFN	87 %	60 %
NM-283 (200 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	87 %	45 %
NM-283 (400 - 800 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	94 %	48 %
NM-283 (800 mg/j à J8)	+ PEG-IFN	90 %	67 %
NM-283 (800 mg/j)	+ PEG-IFN	91 %	52 %

Dieterich et al. EASL 2006

R-1626 (IPol)

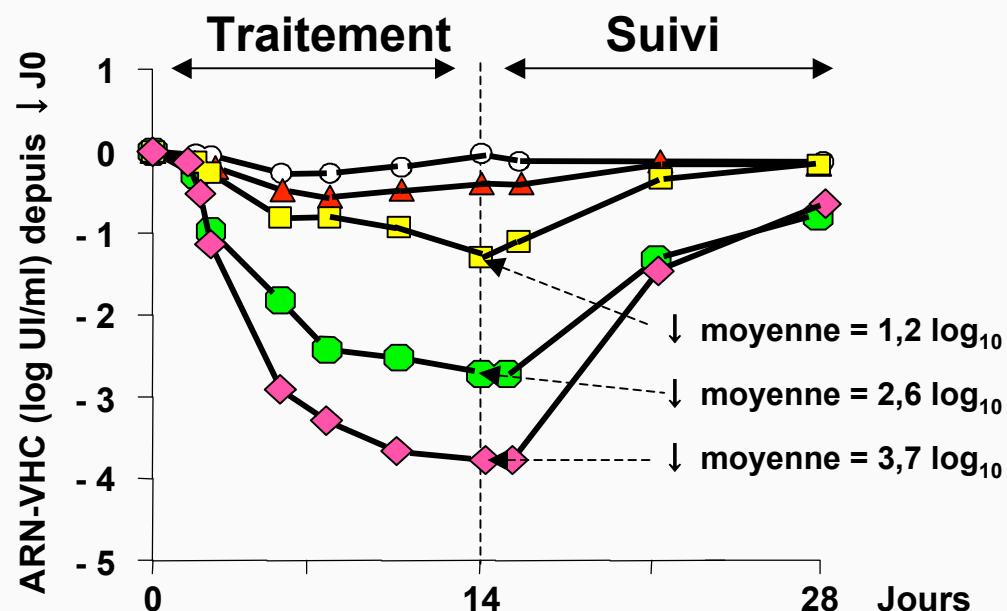
Efficacité virologique (étude phase 1b)

Étude randomisée, simple
aveugle, (génotype 1)

4 doses de R1626 x 2/j
pendant 14 jours :

- 500 mg x 2/j
- 1 500 mg x 2/j
- 3 000 mg x 2/j
- 4 500 mg x 2/j

Effet antiviral du R1626



8 patients sur 9 ARN < 600 UI/ml et
5 patients sur 9 ARN < 50 UI/ml avec la dose de 4 500 mg 2 x/j

○ Placebo ▲ 500 mg 2 x/j ■ 1 500 mg 2 x/j ● 3 000 mg 2 x/j ◆ 4 500 mg 2 x/j

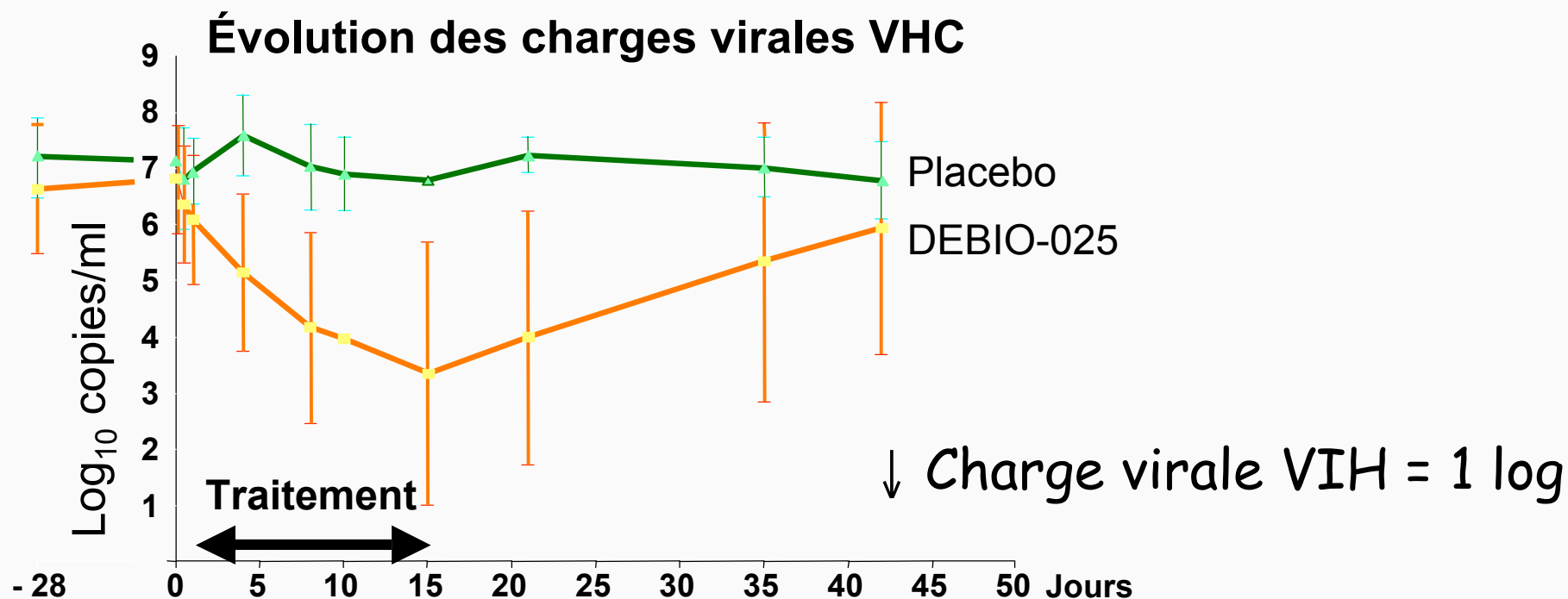
Sogni

Roberts et al. AASLD 2006¹⁰

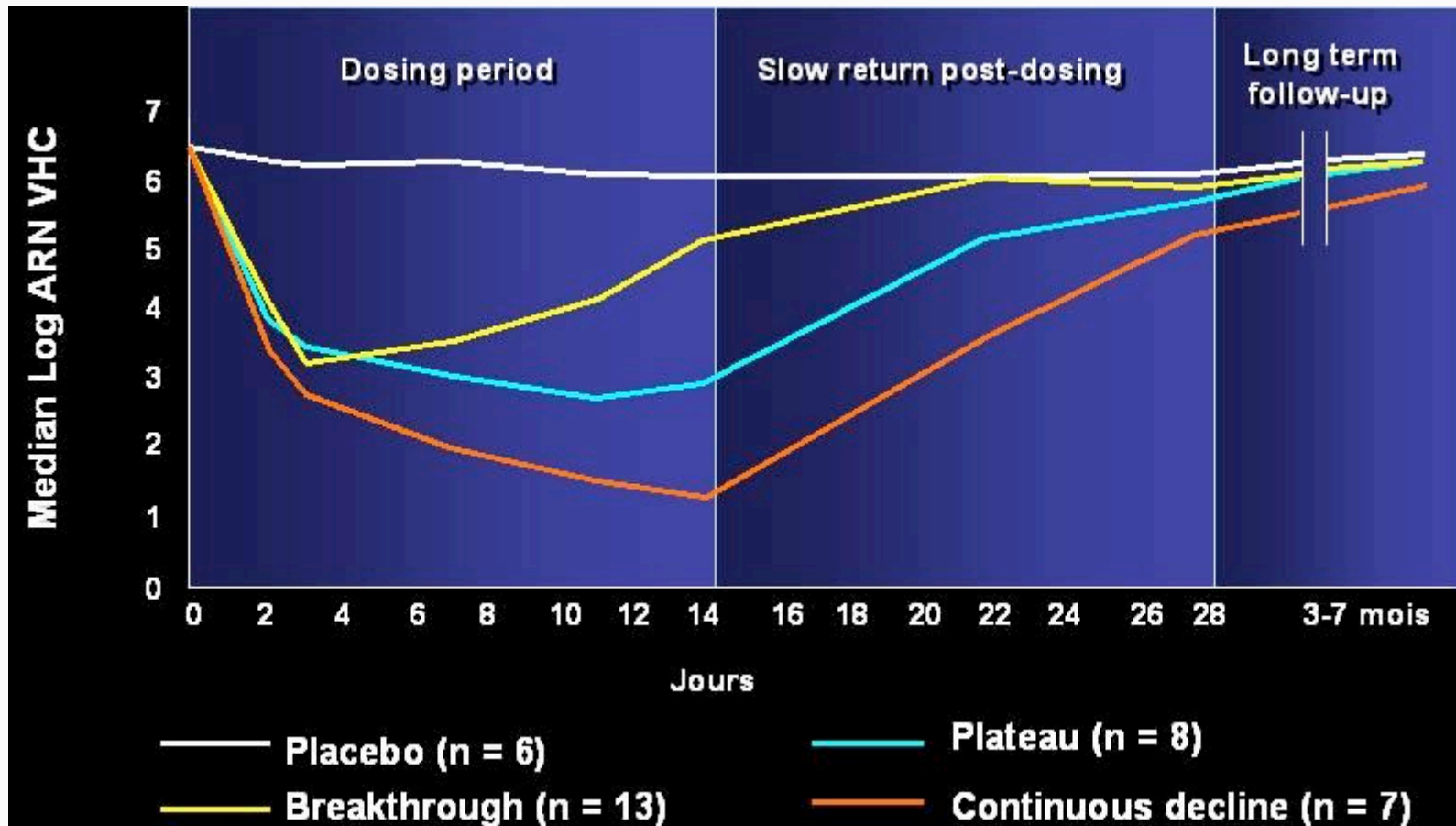
DEBIO-025 (IPoI)

Efficacité virologique (étude phase 1b)

- DEBIO-025 : inhibiteur de la cyclophiline
- Étude randomisée, double aveugle, contrôlée contre placebo, phase Ib
- Patients : 19 co-infectés VIH-VHC et 4 mono-infectés VIH



Mutations de résistance VX-950 (IP)



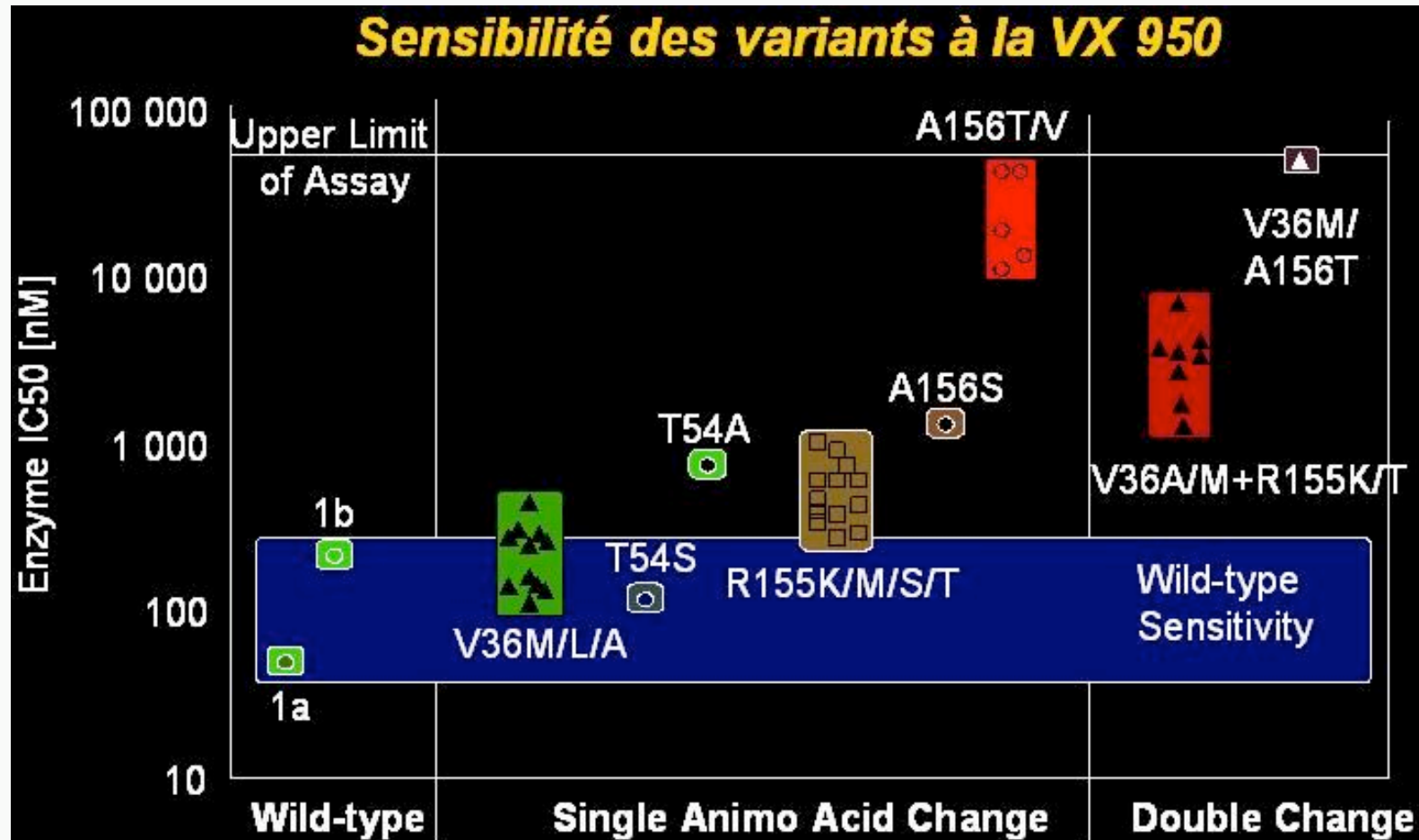
Sogni

Kieffer et al. EASL 2006

12

Mutations de résistance

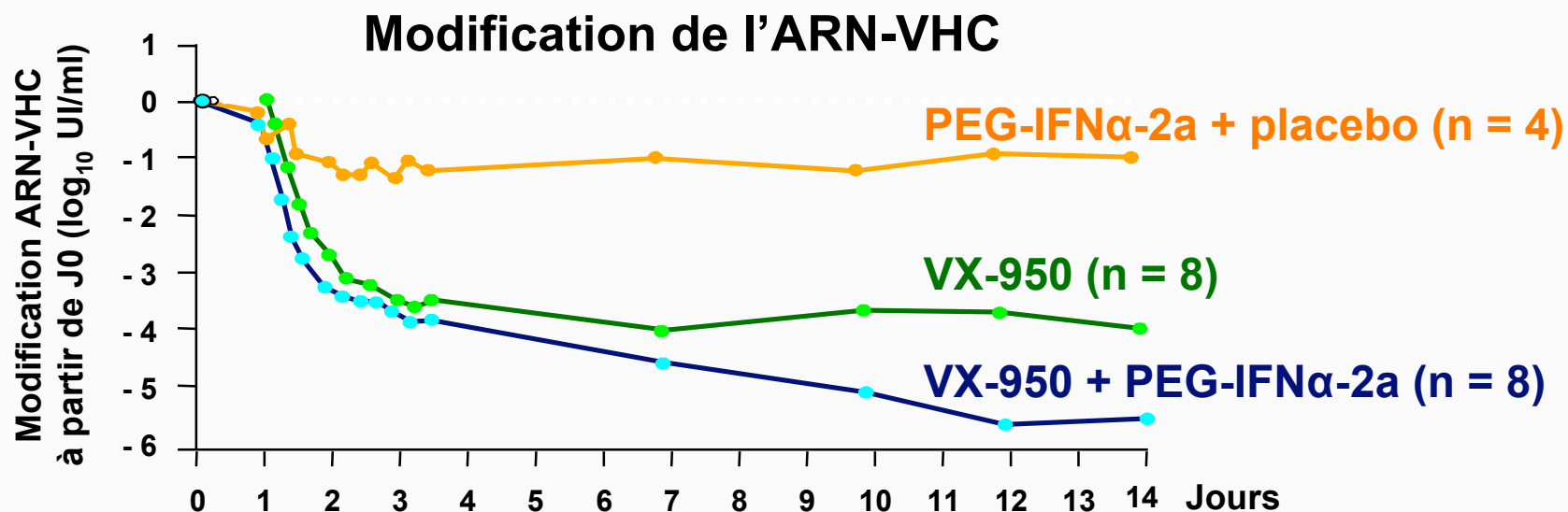
Détection des variants à J14 de traitement



Mutations de résistance

Intérêt de l'association avec l'interféron pégylé

Patients naïfs génotype 1 : traitement 14 jours (3 bras) puis bithérapie pégylée pendant 48 semaines

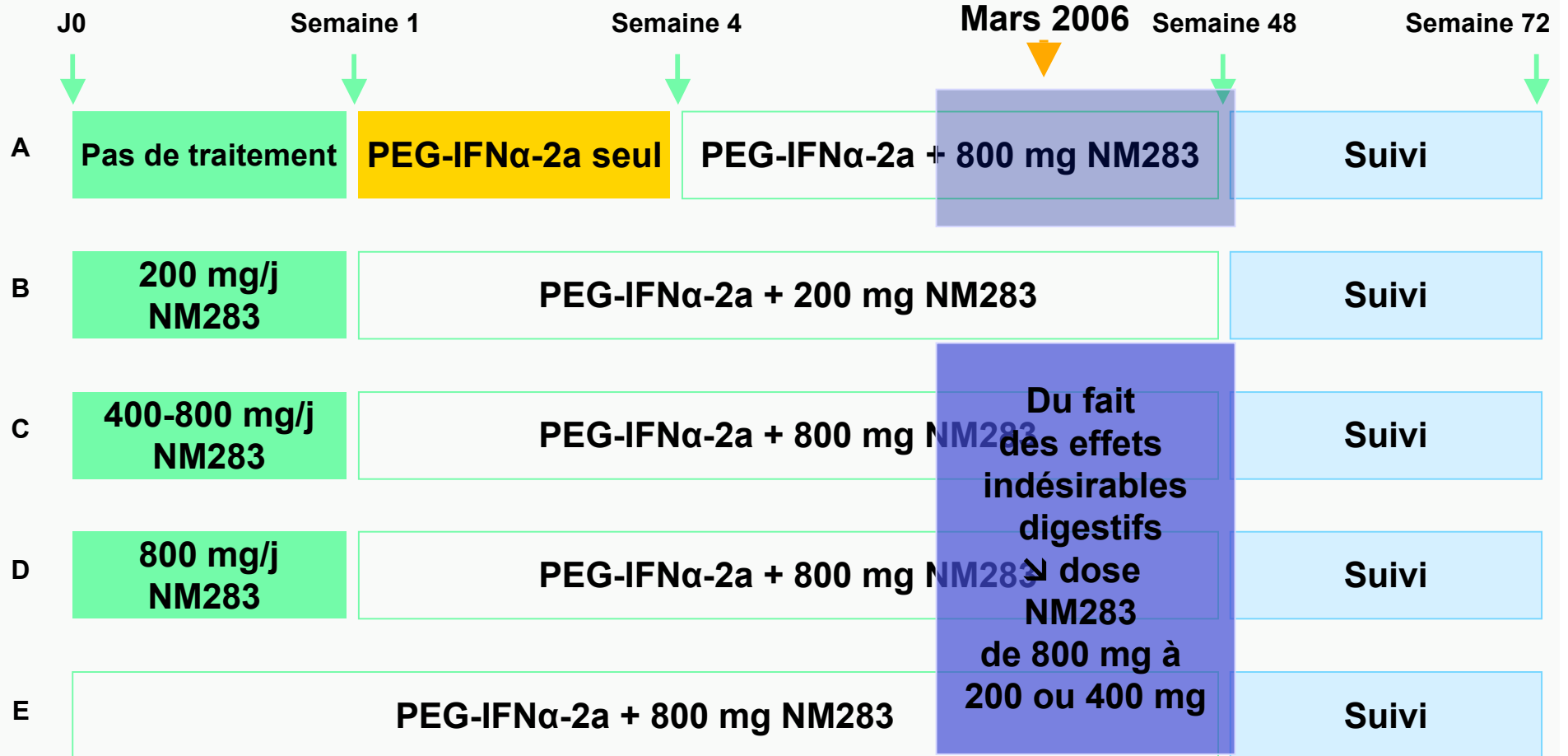


A S24 : ARN-VHC < 10 UI/ml chez 15/16 patients ayant eu du VX-960

Effets secondaires

Ex : NM-283 (IPol)

Étude de phase IIb randomisée valopicitabine (NM283) + PEG-IFN α -2a
175 patients naïfs, génotype 1



Sogni

Lawitz et al. AASLD 2006¹⁵

Effets secondaires

Ex : R-1626 (IPol)

Effets indésirables :

Avec dose de 4 500 mg

diarrhée (4 / 9)

nausées (7 / 9)

céphalées (7 / 9)

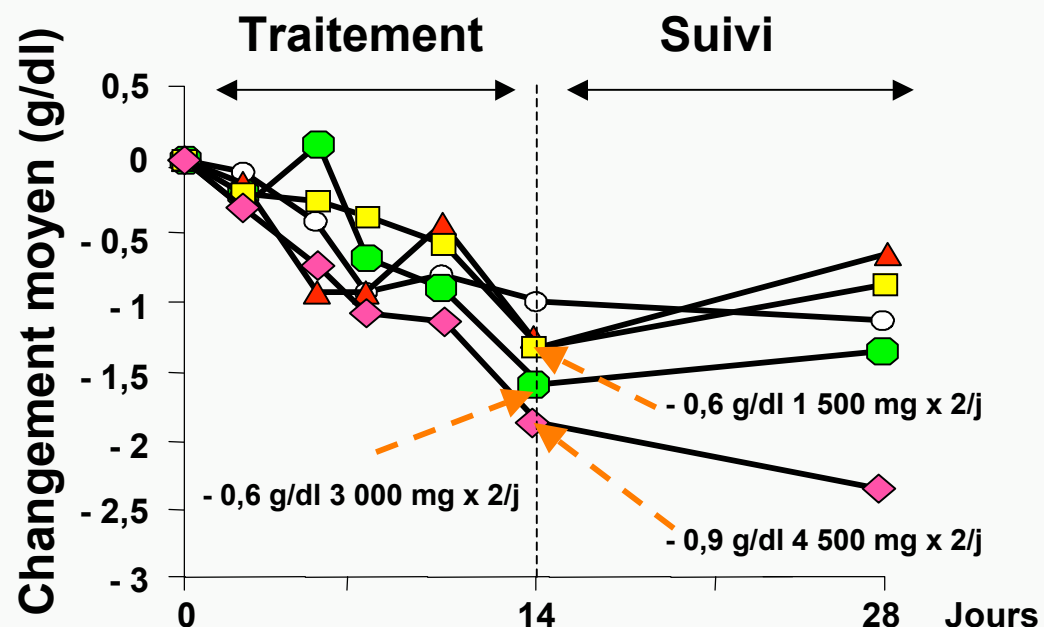
Avec dose de 3 000 mg

diarrhée (2 / 8)

nausées (3 / 8)

céphalées (5 / 8)

Évolution de l'hémoglobine

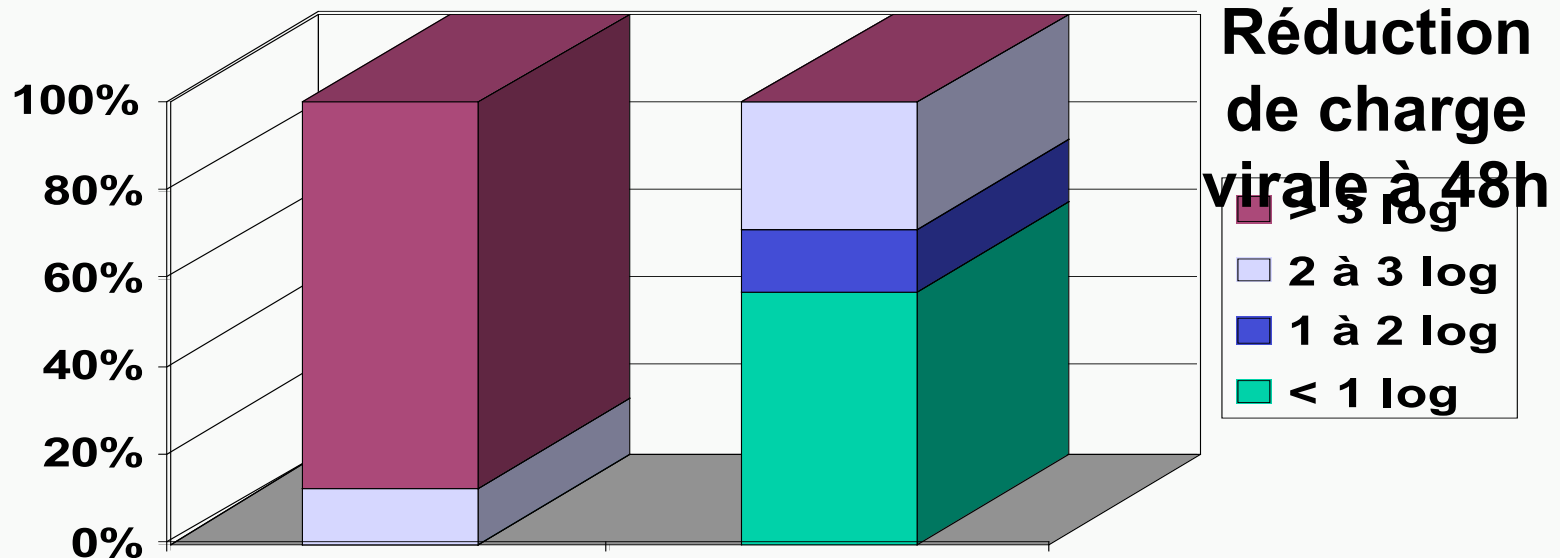


Changements similaires observés pour les globules blancs et les plaquettes



Efficacité diminuée pour les géno. non-1

ex : BILN-2061 (IP)



BILN-2061
(500 mg x 2/j)

Géno. 1
(n = 8)

Géno. 2 ou 3
(n = 8)

Sogni

Hinrichsen et al. Gastroenterology 2004
Reiser et al. Hepatology 2005

17

Effacité diminuée pour les géno. non-1 BILN-2061 vs. VX-950 (IP)

Dépend du type d'IP et non de la classe

BILN-2061 : efficacité diminuée pour génotypes 2 ou 3

VX-950 : efficacité identique *in vitro*

Dépend des substitutions au niveau du site de
fixation des IP

Position 122

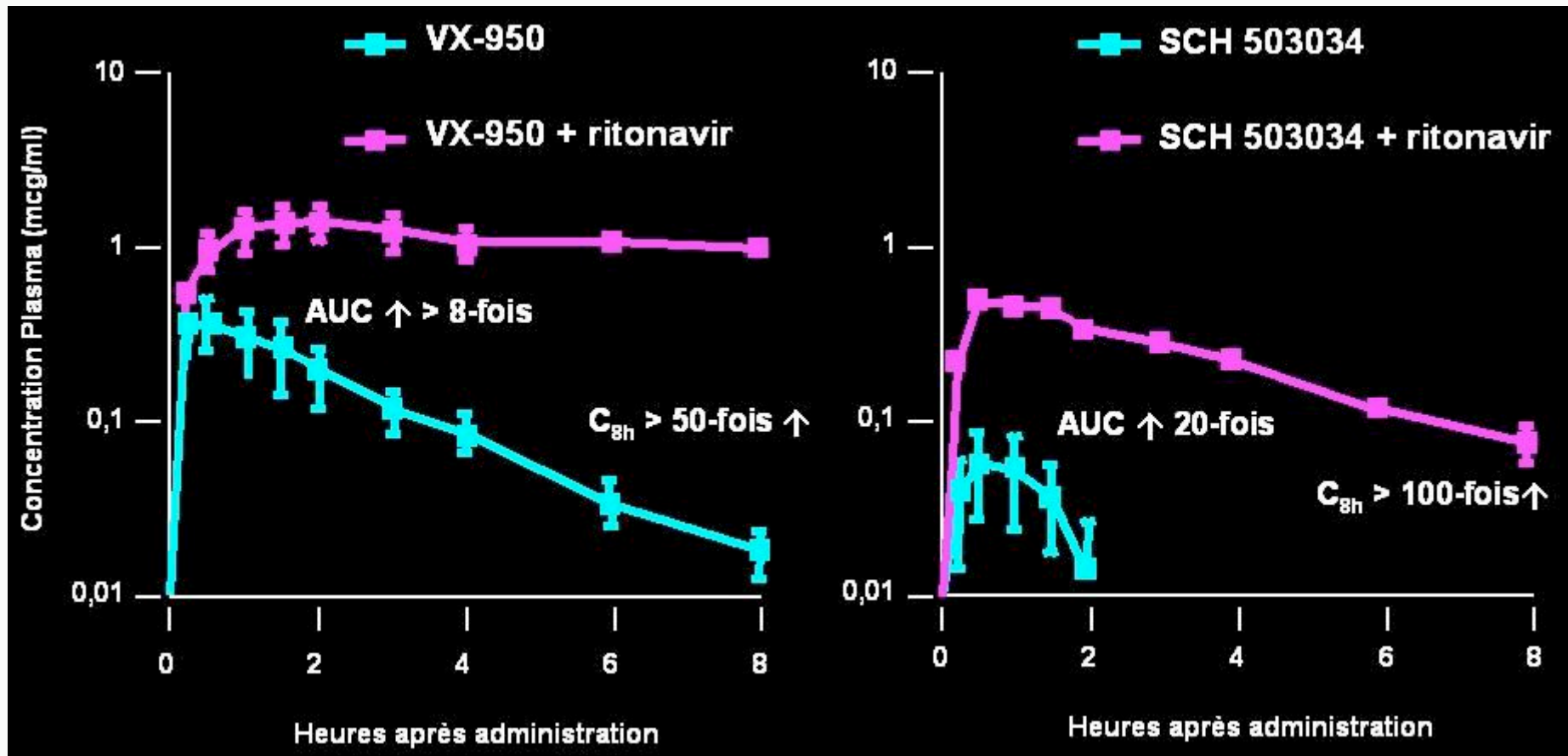
Position 132

Position 168

Interactions médicamenteuses

Effet « boost » du Ritonavir sur IP

In vivo : concentration plasmatique moyenne \pm SD (5 mg /kg per os)



Sogni

Kempf et al. EASL 2006 ¹⁹

Conclusion

Efficacité antivirale

Mutations de résistance

Effets secondaires

Efficacité différente suivant les génotypes ?

Inter-actions médicamenteuses

Intérêt de l'association IP / IPoI + PEG-IFN

Traitements de courte durée

Coût ?