

Les molécules en développement

Jean-Pierre Bronowicki

CHU de Nancy

Université de Lorraine

Relations avec l'industrie

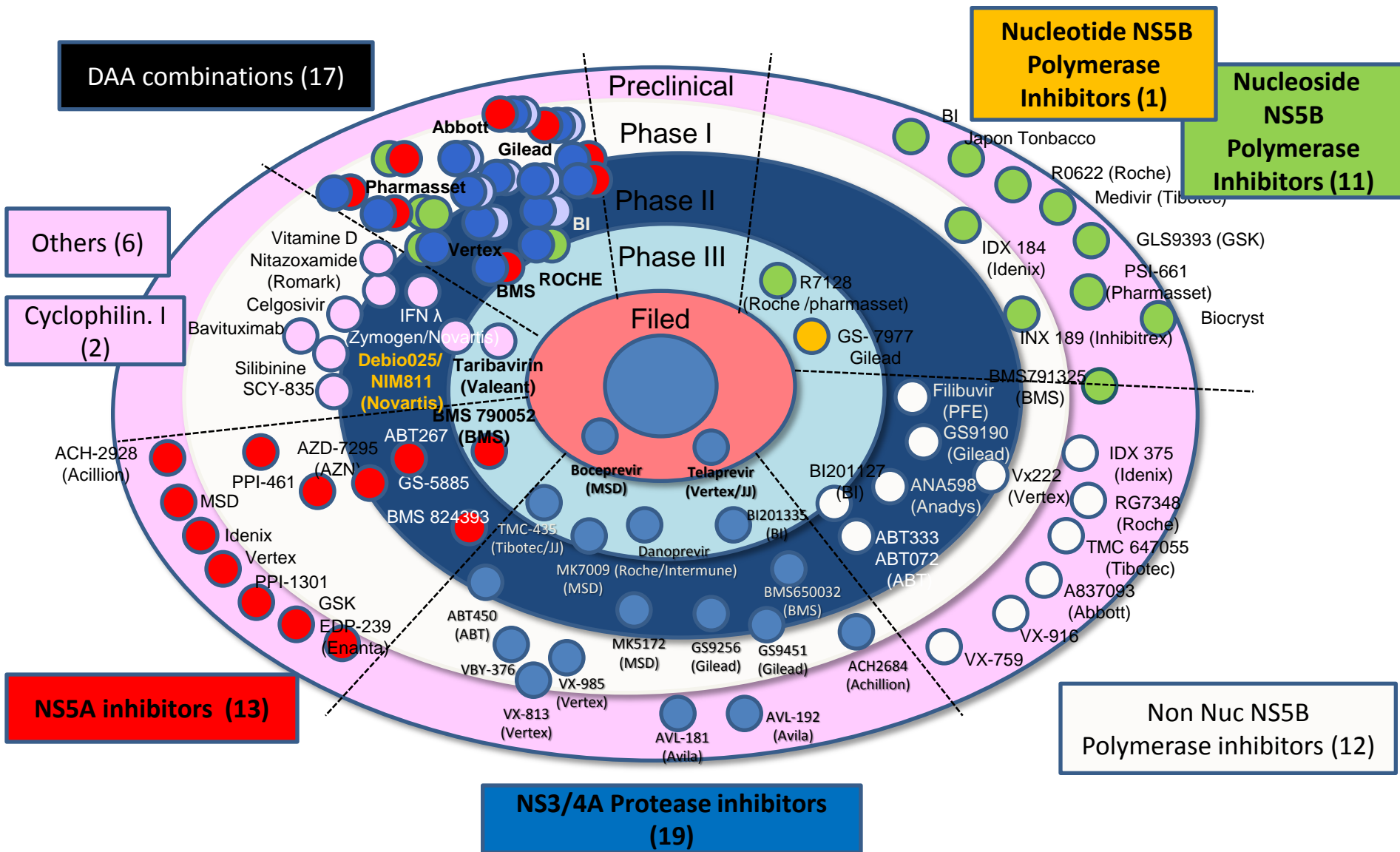
- BMS,
- Boehringer Ingelheim,
- Gilead,
- Janssen,
- MSD,
- Novartis

Références

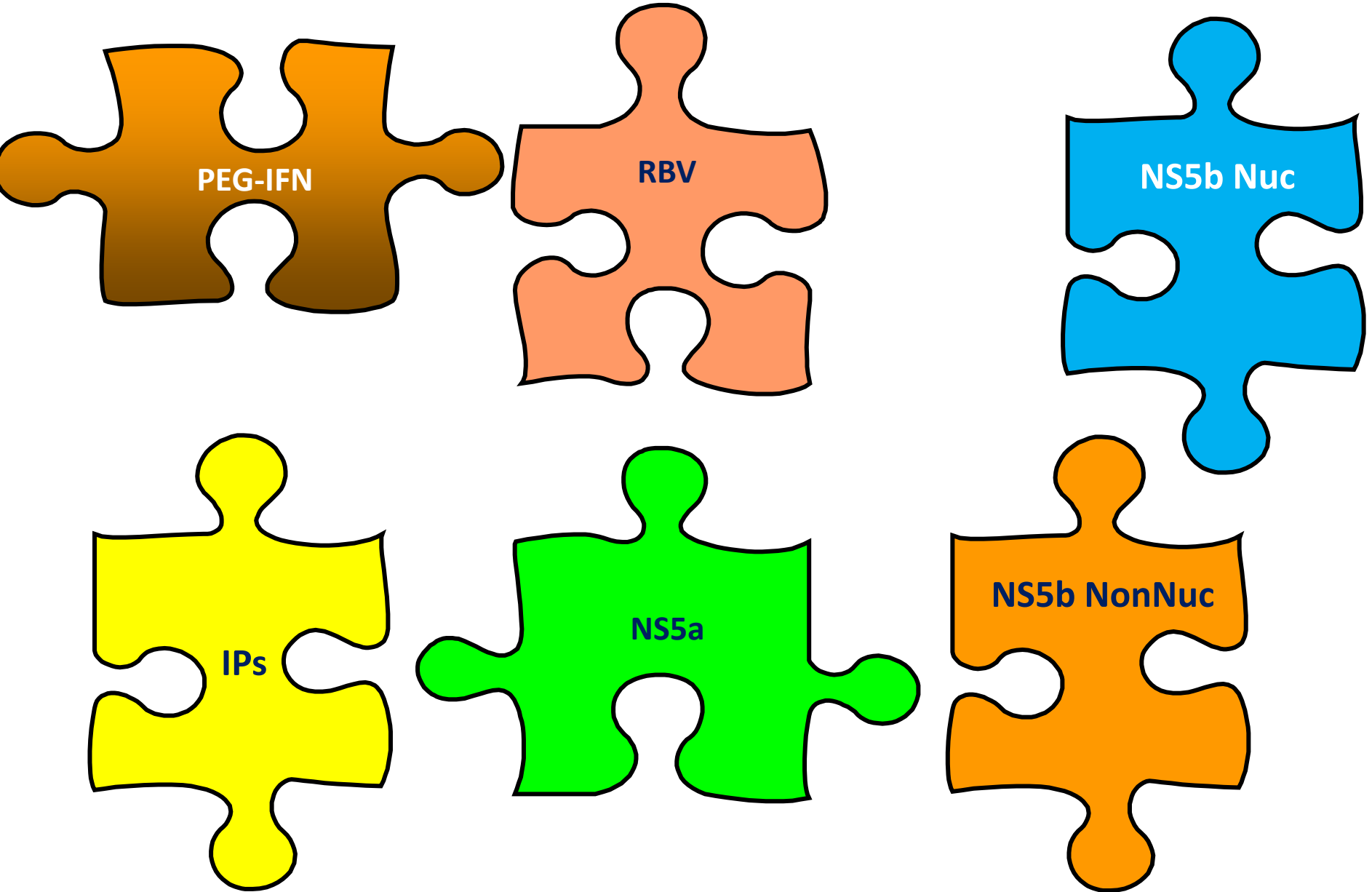
- AASLD 2011, 2012
- EASL 2012
- Natap.org
- Clinicaltrials.org
- Press release



Les Molécules en développement



Combinaisons thérapeutiques possibles



Trithérapie P/R en phase III

Simeprevir

135 mg QD/PR

Résultats Phase II

Naïf : 62/77 (81%)

Rechuteur: 67/79 (85%)

RP: 52/69 (75%)

RN: 26/51 (51%)

Phase III VIH/VHC: oui

AMM (US): T4 2013

Faldaprevir

120/240 mg QD/PR

Résultats Phase II

Naïf : 57/78 (73%)

Rechuteur: -

RP: 13/26 (50%)

RN: 14/40 (35%)

Phase III VIH/VHC: oui

AMM (US): T2 2014

Daclatasvir

60 mg QD/PR

Résultats Phase II

Naïf : 94/146 (64 %)

Rechuteur: -

RP: -

RN: -

Phase III VIH/VHC: oui

AMM (US): T3 2014

Patients Génotype 1: schémas sans interféron

Médicaments				Durée sem	n	RVS	N° résumé
Telaprevir	VX 222	RBV		12	23 23	Naïfs (ARN- à S2) G1a 67 % G1b 100 %	231
Faldaprevir	BI 207127	RBV		28	30 48	Naïfs G1a 43 % Naïfs G1b 85 %	232
Asunaprevir	Daclatasvir			24	18	RN G1b 78 %	79
Danoprevir/R	Méricitabine	RBV		24	23 31	RP G1b 39 % RN G1b 55 %	81
Sofosbuvir	RBV			24	25	Naïfs G1a/b 72 %	LB 4
Daclatasvir	Sofosbuvir	±RBV		24	15 15	Naïfs G1a/b 93-100 %	LB2
Asunaprevir	Daclatasvir	BMS791 325		12-24	16	Naïfs G1a/b 94 %	LB 3
ABT 450/R	ABT 267	ABT 333	RBV	12	79 45	Naïfs G1a/b 97 % NR G1a/b 93 %	LB1

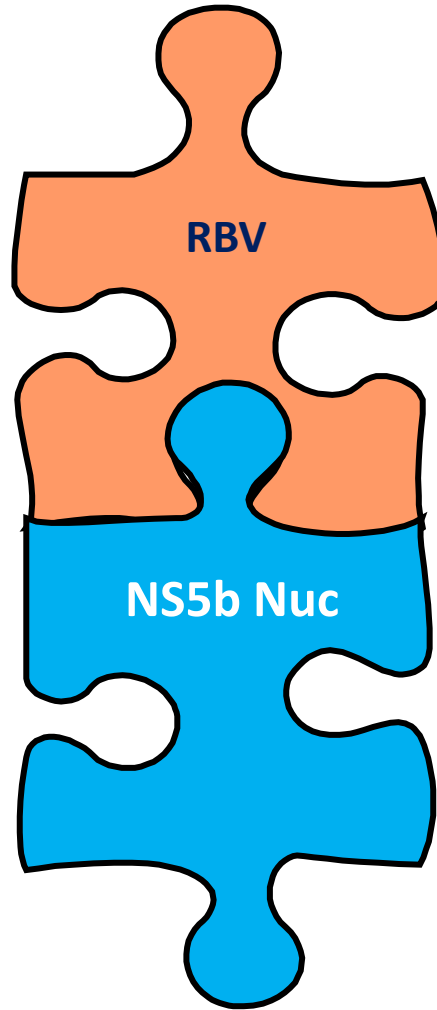
Patients Génotype 1: combinaisons nécessitant de l'interféron

Médicaments			Durée sem	n	RVS	N° résumé
Asunaprevir	Daclatasvir	PEG/RBV	24	21	RN G1a/b 95 %	79
Danoprevir/R	Mélicitabine	PEG/RBV	24	41 50	RN et RP G1b 100 % RN et RP G1a 74 %	81

Patients Génotype 1: schémas sans interféron

Médicaments				Durée sem	n	RVS	N° résumé
Telaprevir	VX 222	RBV		12	23 23	Naïfs (ARN- à S2) G1a 67 % G1b 100 %	231
Faldaprevir	BI 207127	RBV		28	30 48	Naïfs G1a 43 % Naïfs G1b 85 %	232
Asunaprevir	Daclatasvir			24	18	RN G1b 78 %	79
Danoprevir/R	Méricitabine	RBV		24	23 31	RP G1b 39 % RN G1b 55 %	81
Sofosbuvir	RBV			24	25	Naïfs G1a/b 72 %	LB 4
Daclatasvir	Sofosbuvir	±RBV		24	15 15	Naïfs G1a/b 93-100 %	LB2
Asunaprevir	Daclatasvir	BMS791 325		12-24	16	Naïfs G1a/b 94 %	LB 3
ABT 450/R	ABT 267	ABT 333	RBV	12	79 45	Naïfs G1a/b 97 % NR G1a/b 93 %	LB1

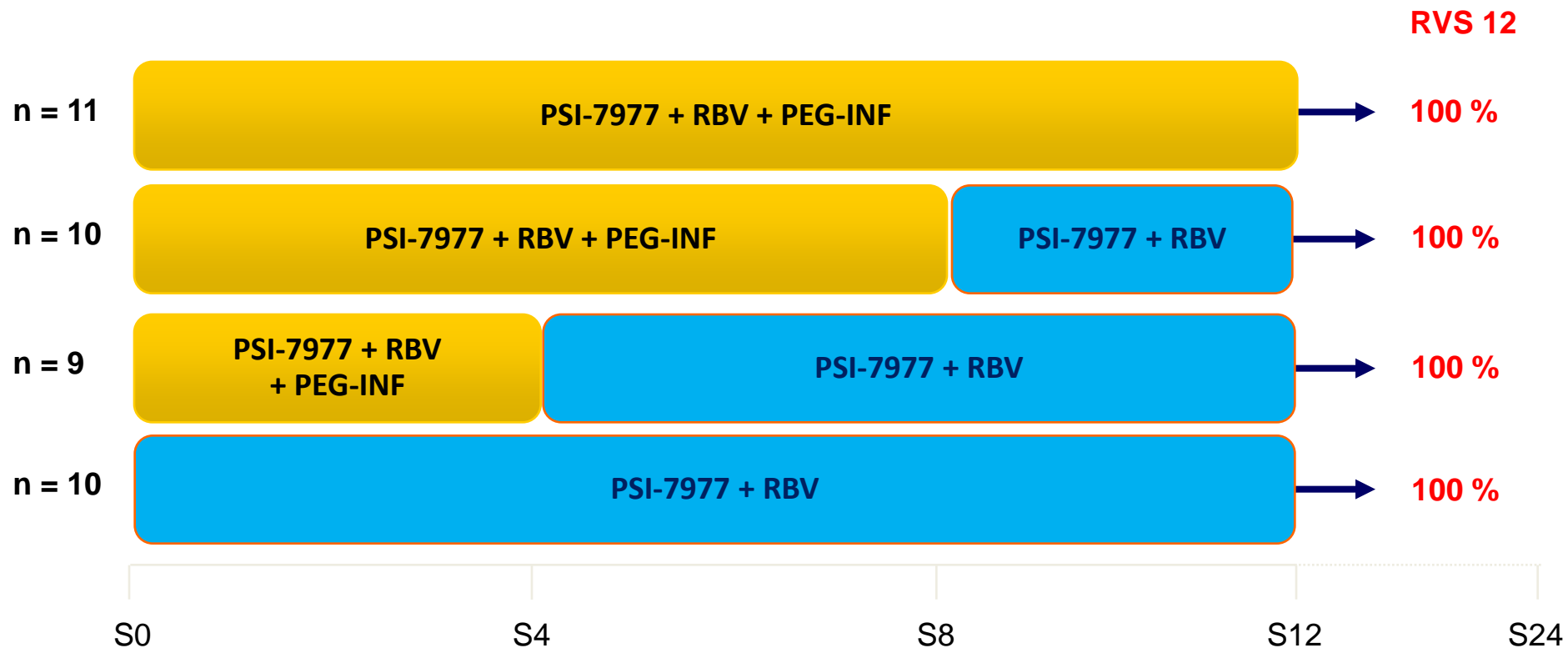
SOFOBUVIR (GS7977) + RBV



Sofosbuvir + RBV 12 sem

Etude de phase II: G2/G3, non cirrhotiques

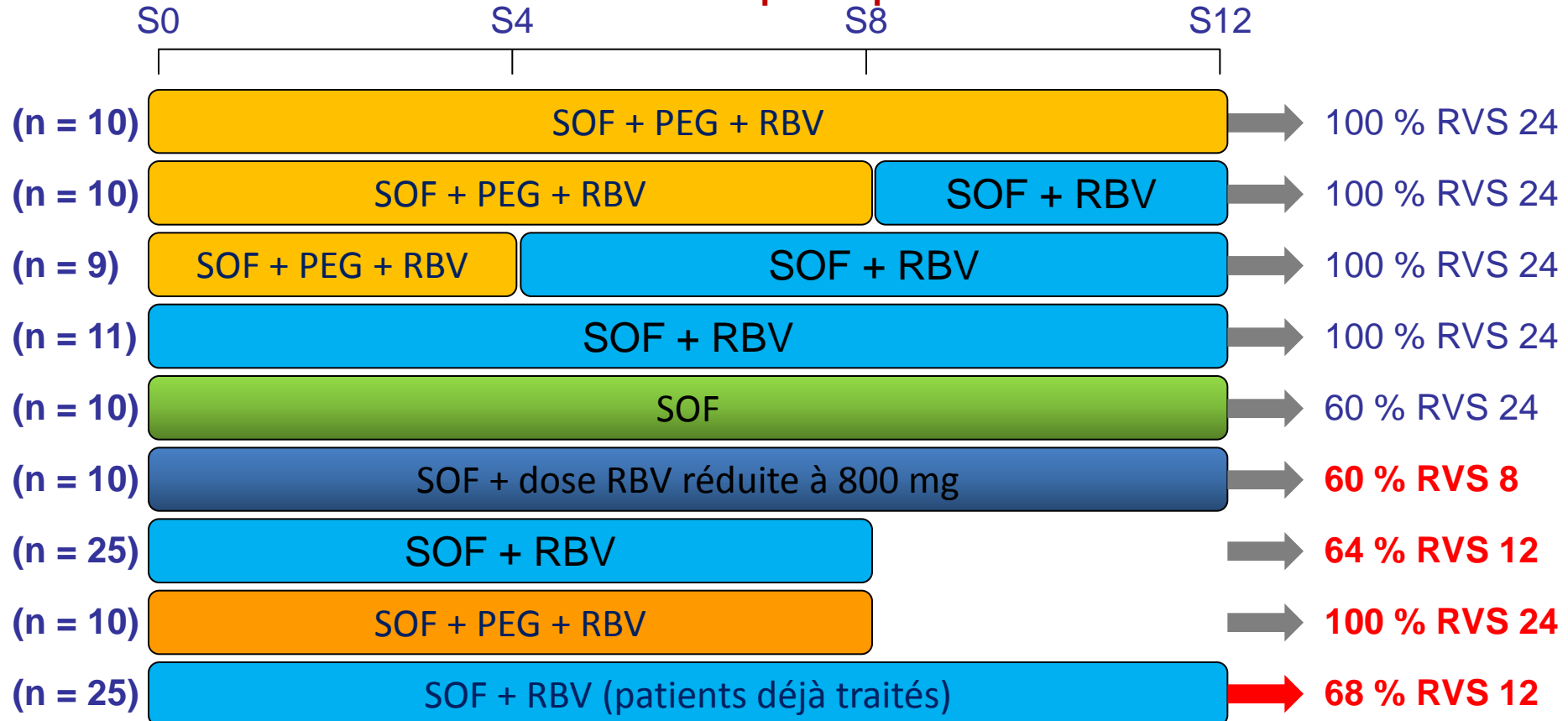
- Etude randomisée, multicentrique, patients G2/3 naïfs, non cirrhotique



Sofosbuvir + RBV 12 sem

Etude de phase II: G2/G3, non cirrhotiques

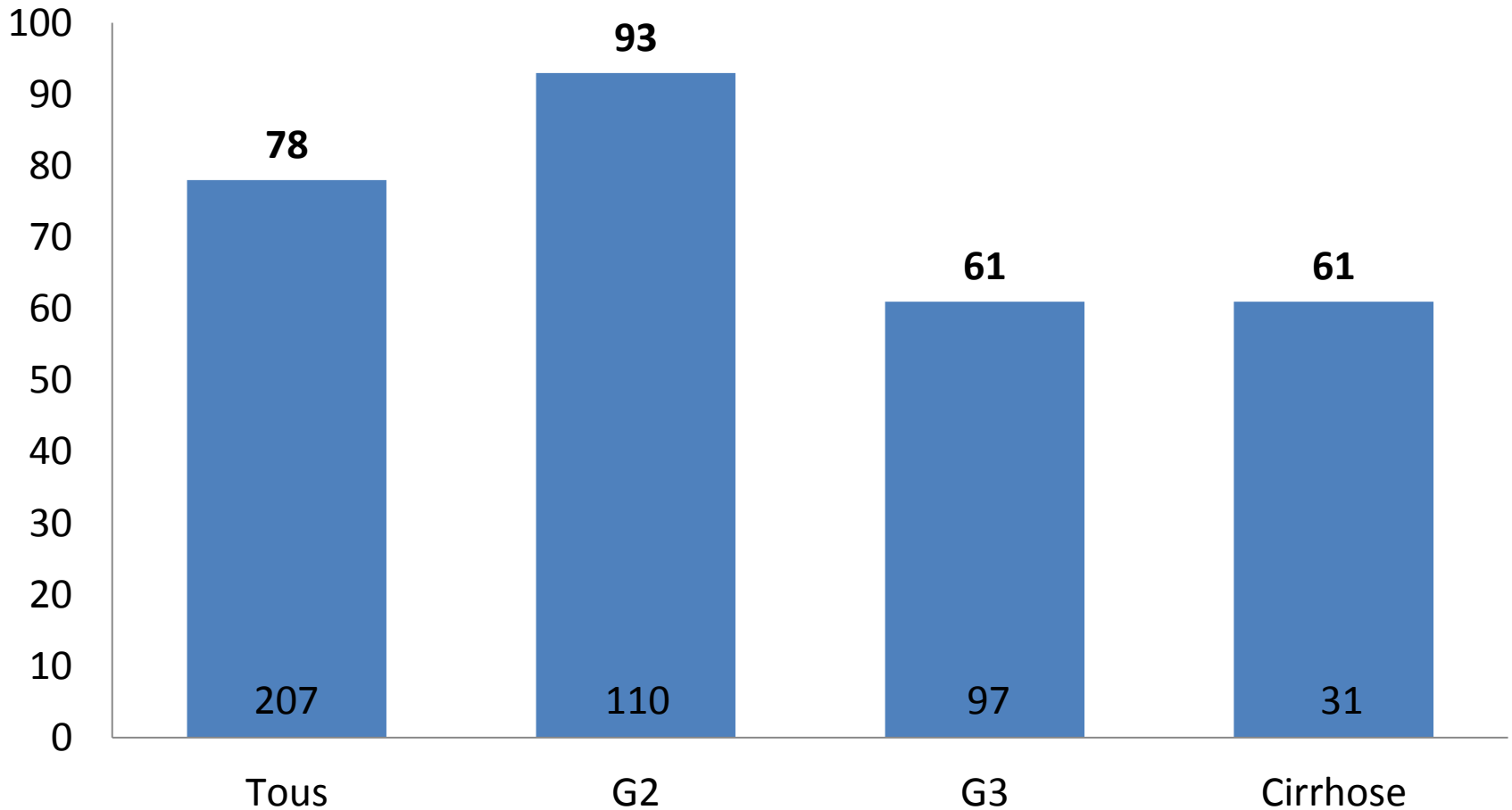
RVS selon les schémas thérapeutiques incluant sofosbuvir



SOF : sofosbuvir
PEG : PEG IFN alfa
RBV : ribavirine

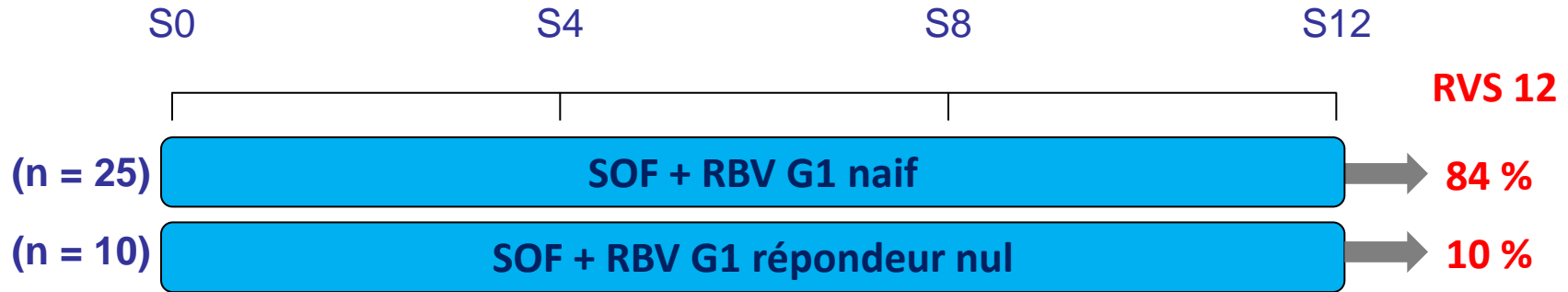
Sofosbuvir + RBV pdt 12 sem

Etude de phase III: G2/G3

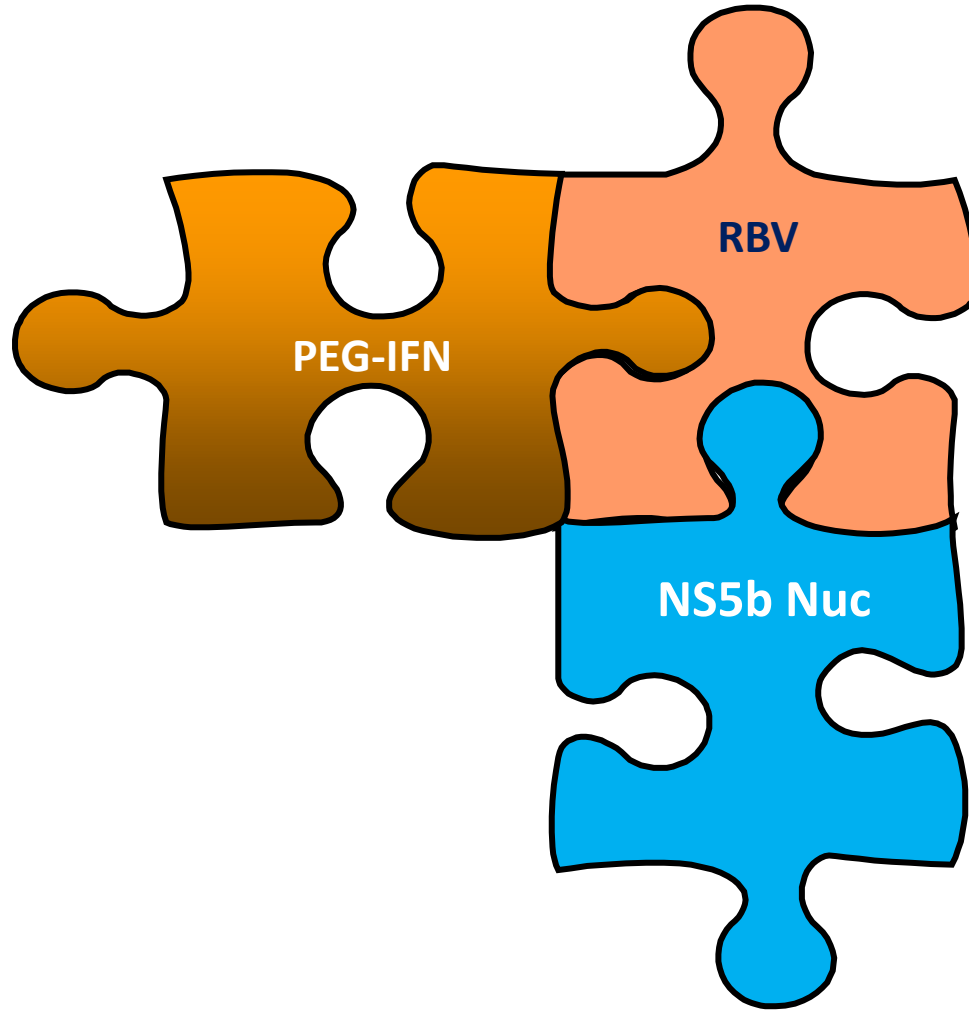


Sofosbuvir + RBV pdt 12 sem

Etude de phase II: G1 non cirrhotiques



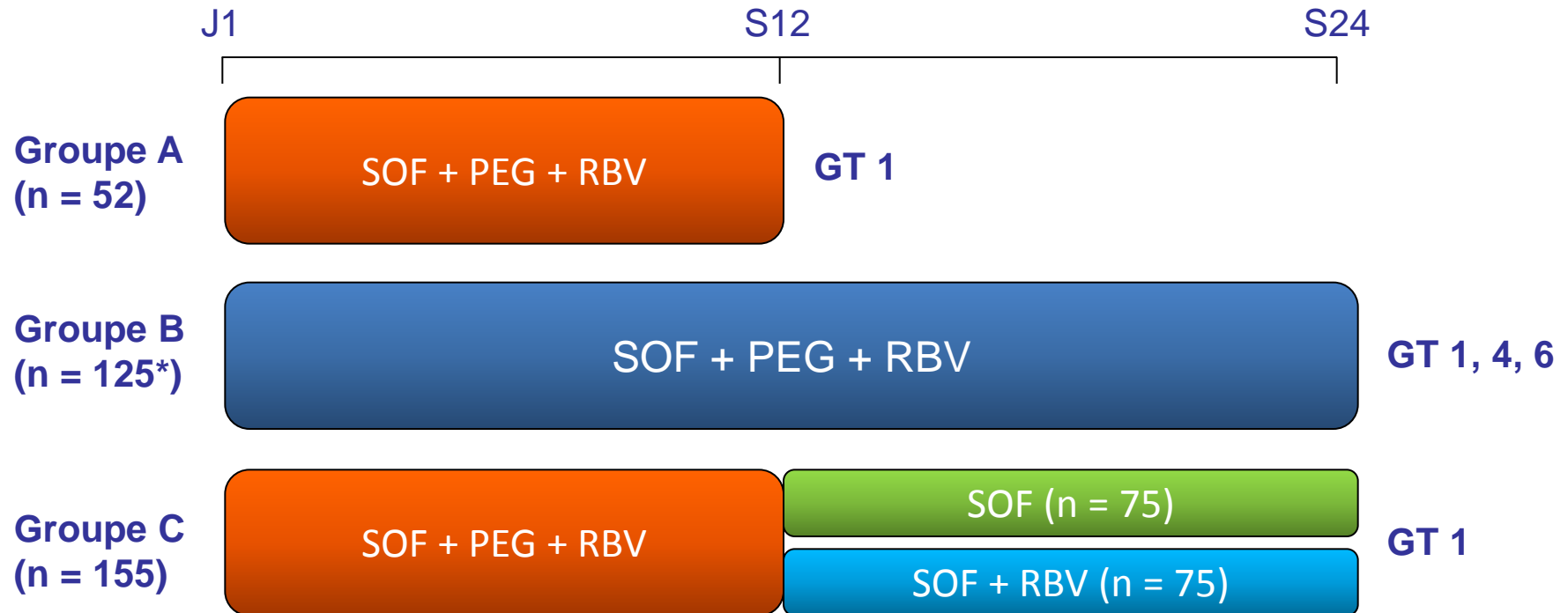
SOFOBUVIR (GS7977) + PR



Sofosbuvir + PR

patients naïfs G1, 4 et 6 non cirrhotiques

- Etude randomisée, phase IIb, multicentrique



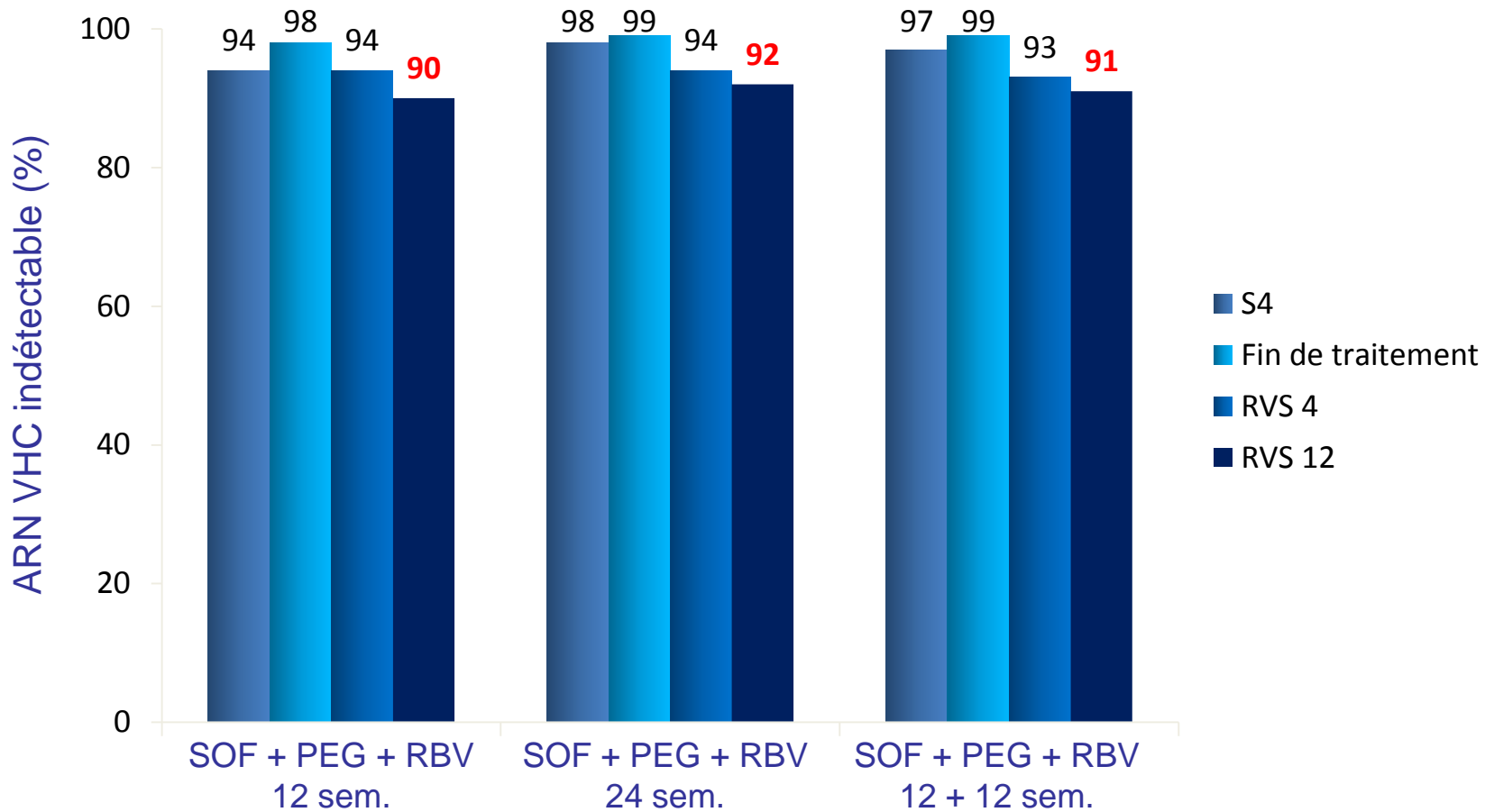
Patients non cirrhotiques uniquement

SOF : sofosbuvir
PEG : PEG IFN α 2a
RBV : ribavirine

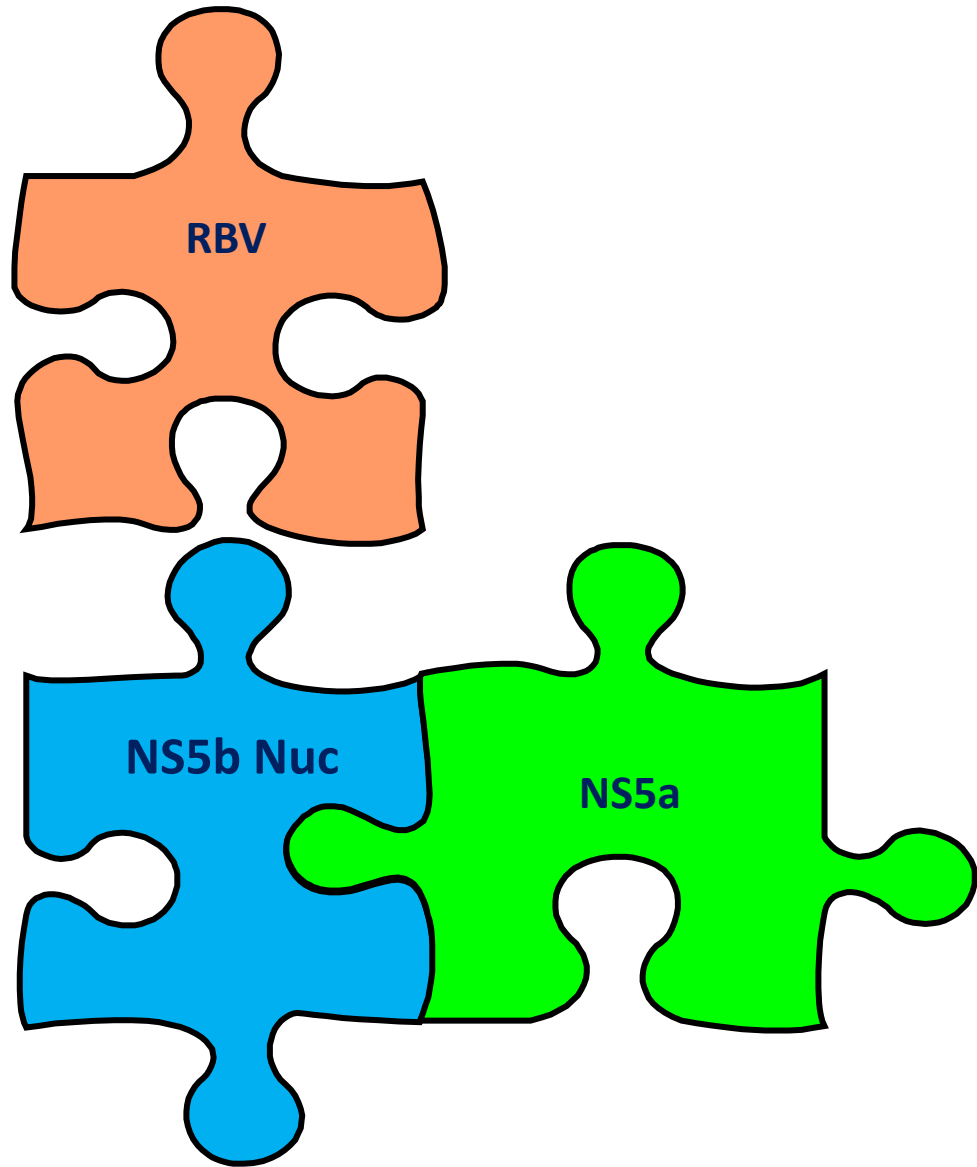
* 11 malades génotype 4 et 5 malades génotype 6

Sofosbuvir + PR:

patients naïfs G1, 4 et 6 non cirrhotiques

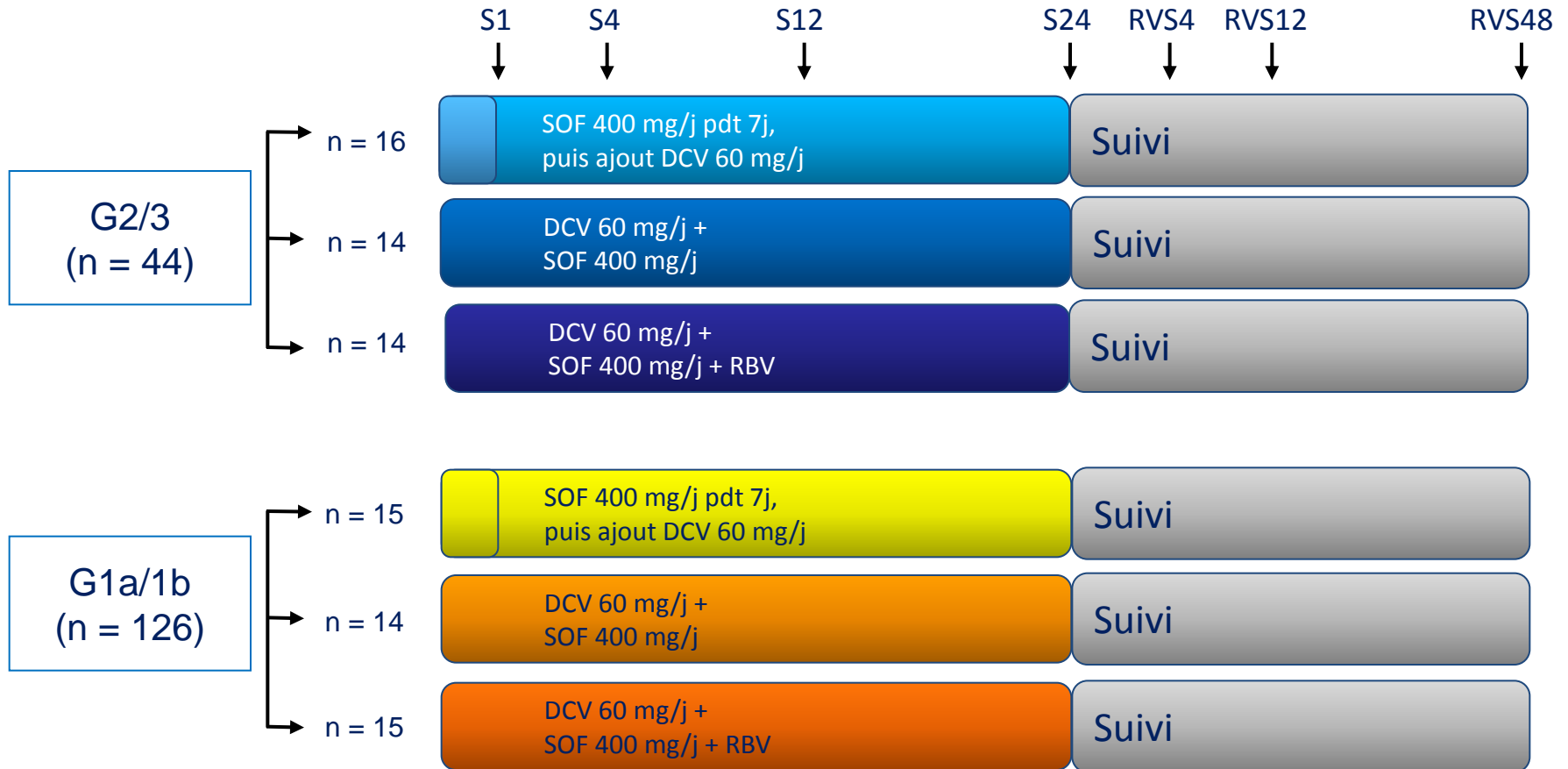


SOFOSBUVIR + inhibiteur NS5a ± RBV



Daclatasvir et GS-7977 +/- ribavirine chez G1, 2 et 3 naïfs, non cirrhotiques

- Etude de phase 2a, patients naïfs, non-cirrhotiques G1, G2 et G3



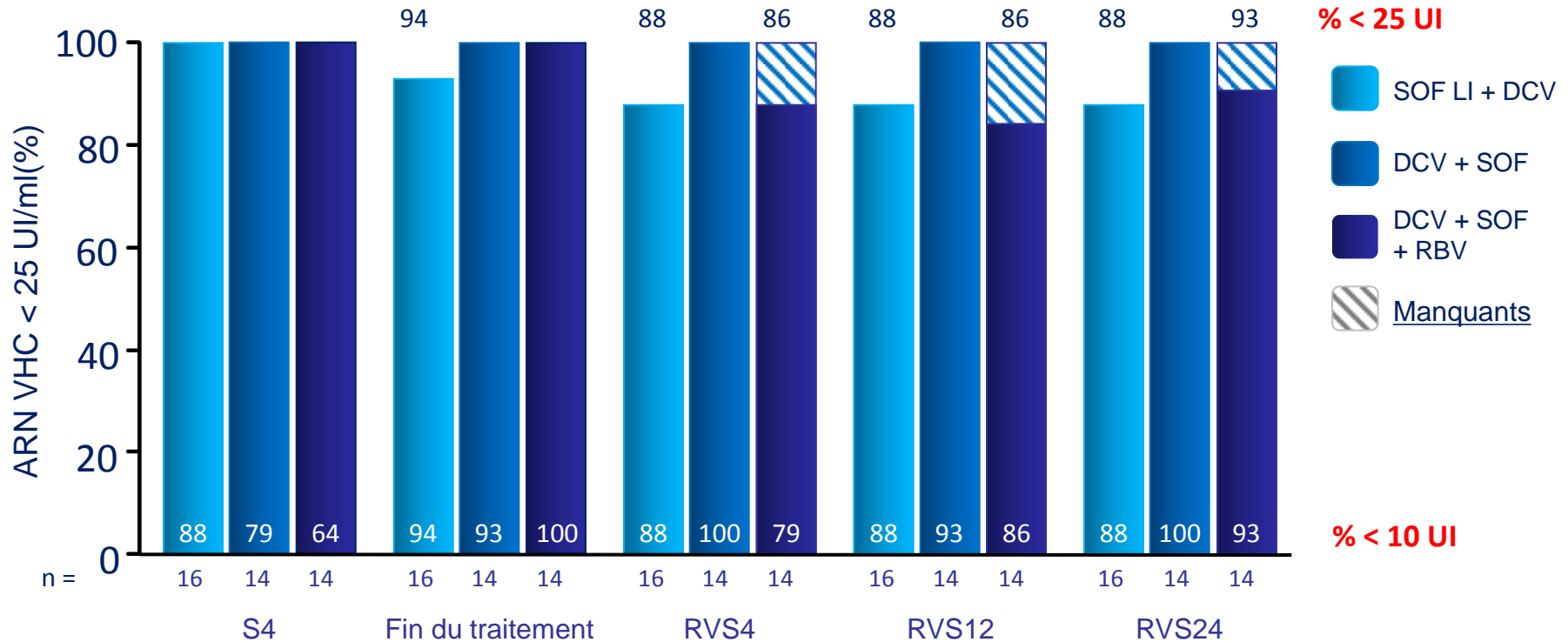
RBV : 1 000-1 200 mg/j selon le poids pour le G1; 800 mg/j pour G2/3

SOF : sofosbuvir

DCV : daclatasvir

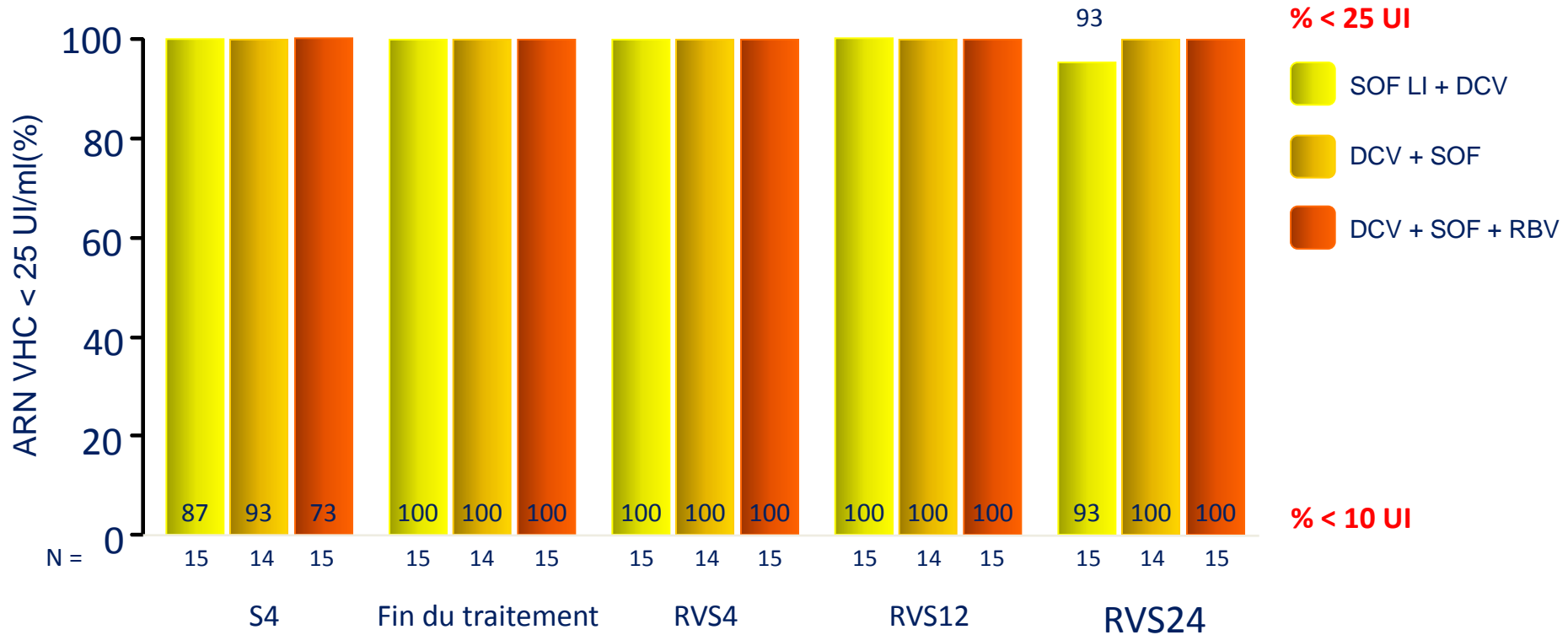
Daclatasvir et GS-7977 +/- ribavirine chez G1, 2 et 3 naïfs, non cirrhotiques

Effacité chez les patients de génotypes 2 et 3



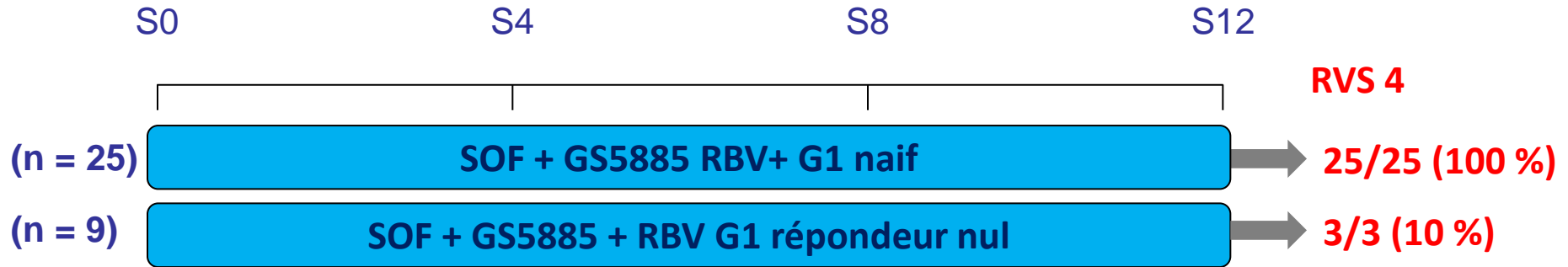
Daclatasvir et GS-7977 +/- ribavirine chez G1, 2 et 3 naïfs, non cirrhotiques

Efficacité chez les patients de génotype 1

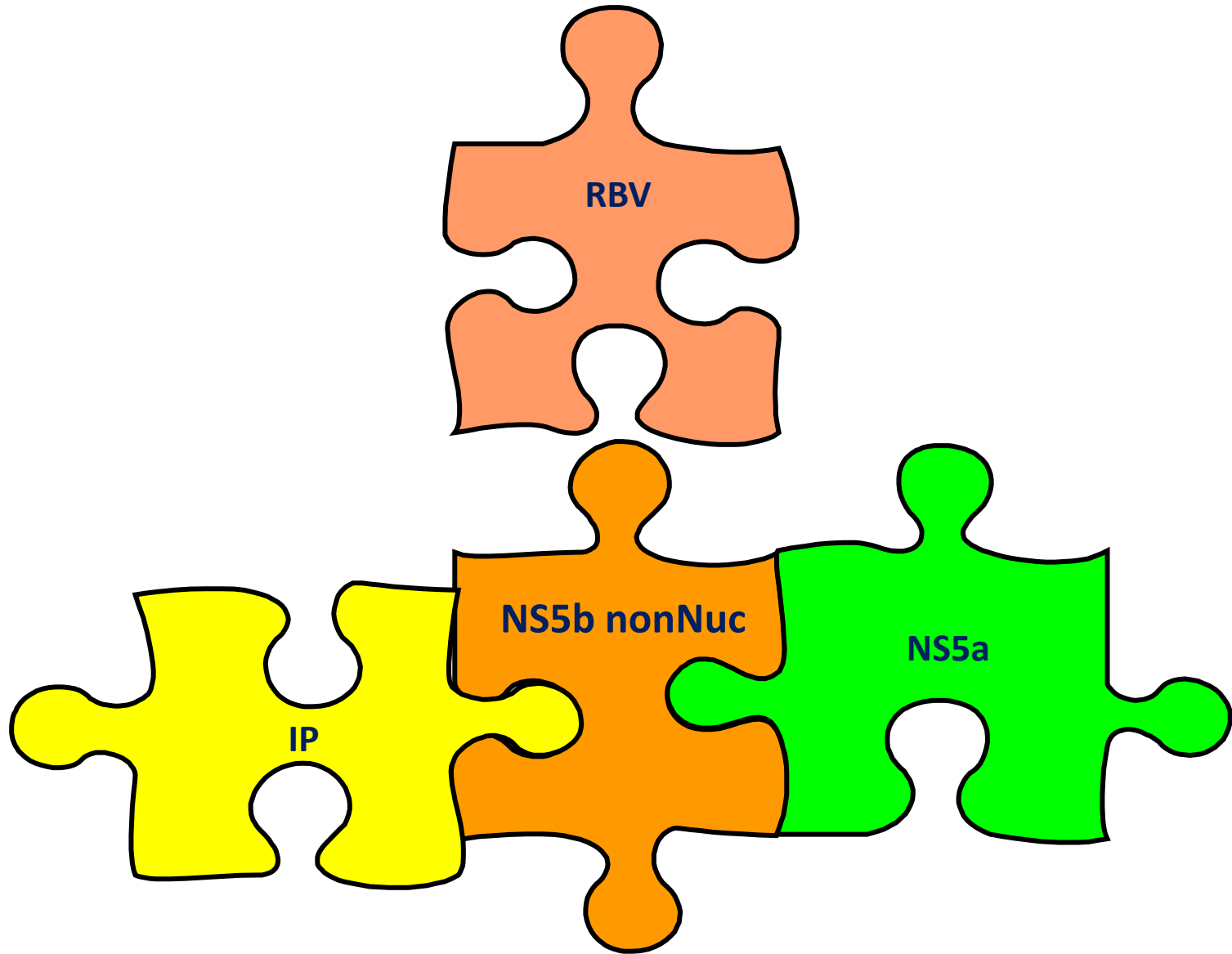


Sofosbuvir + GS5885+ RBV 12 sem

Etude de phase II: G1 non cirrhotiques



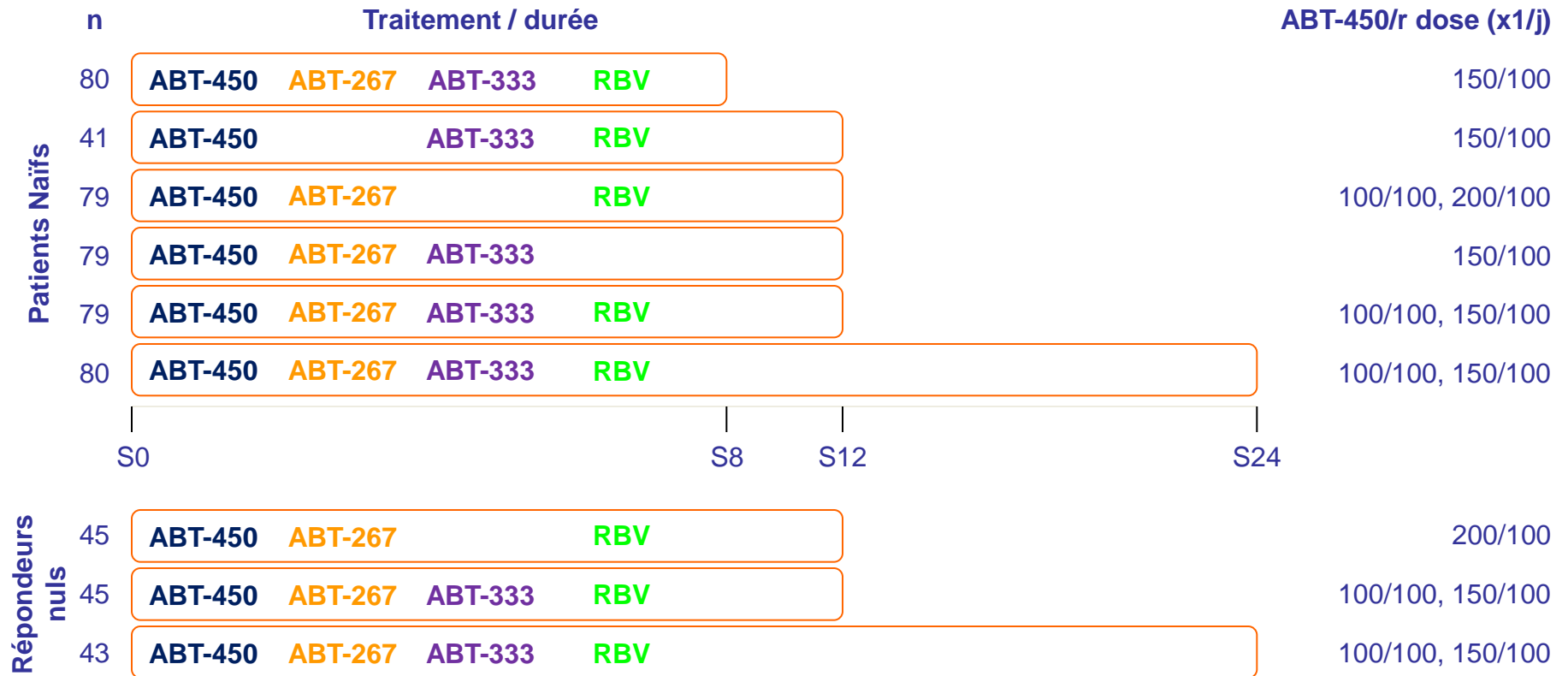
Combinaison multiple \pm RBV



Quadrithérapie sans IFN pdt 12 sem : patients G1 naïfs ou répondeurs nuls

- Etude randomisée, multi bras chez 571 patients de génotype 1 non cirrhotiques naïfs ou Non répondeurs nuls à PR

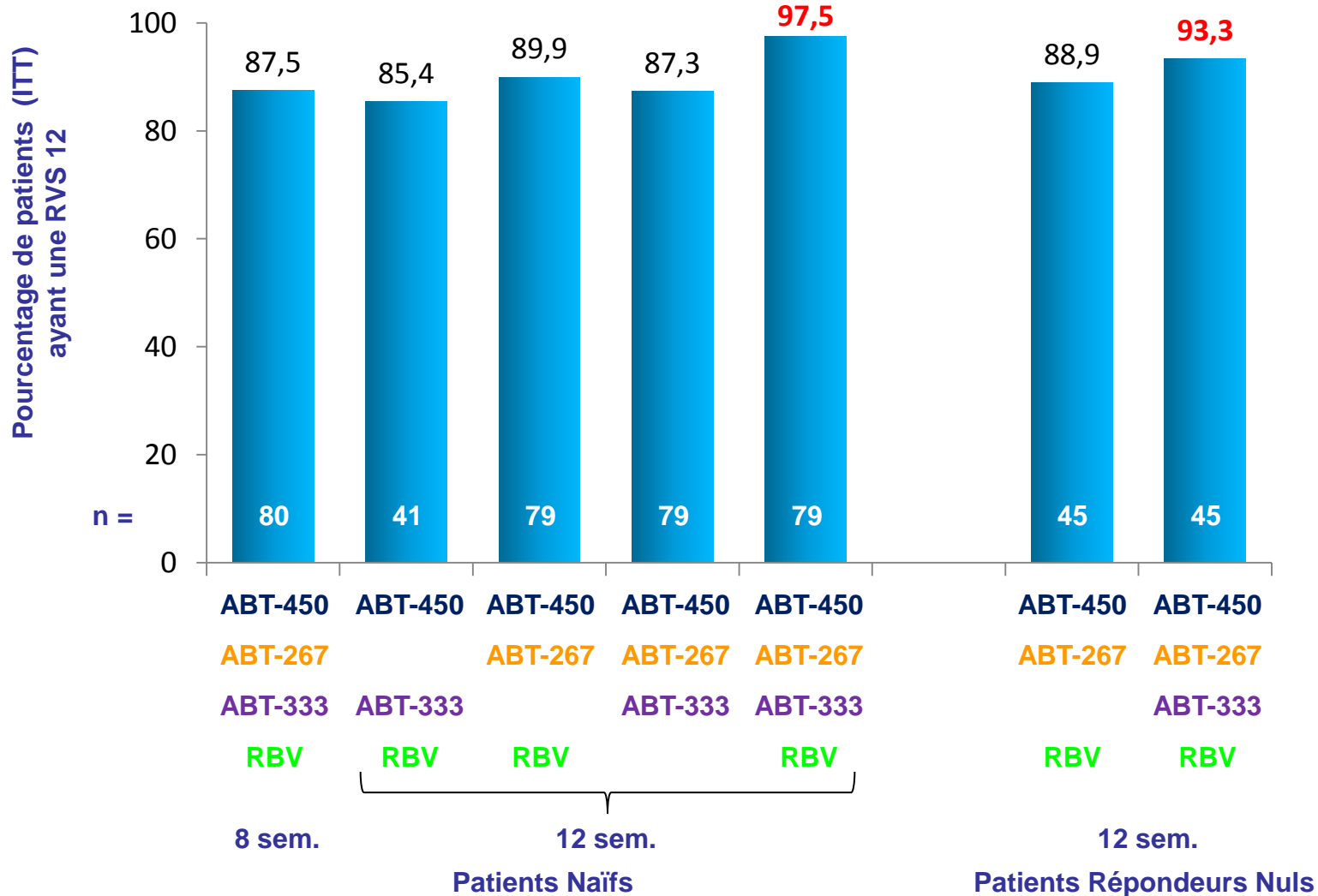
Schéma de l'étude



ABT-267 : 25 mg/j, ABT-333: 400 mg x2/j

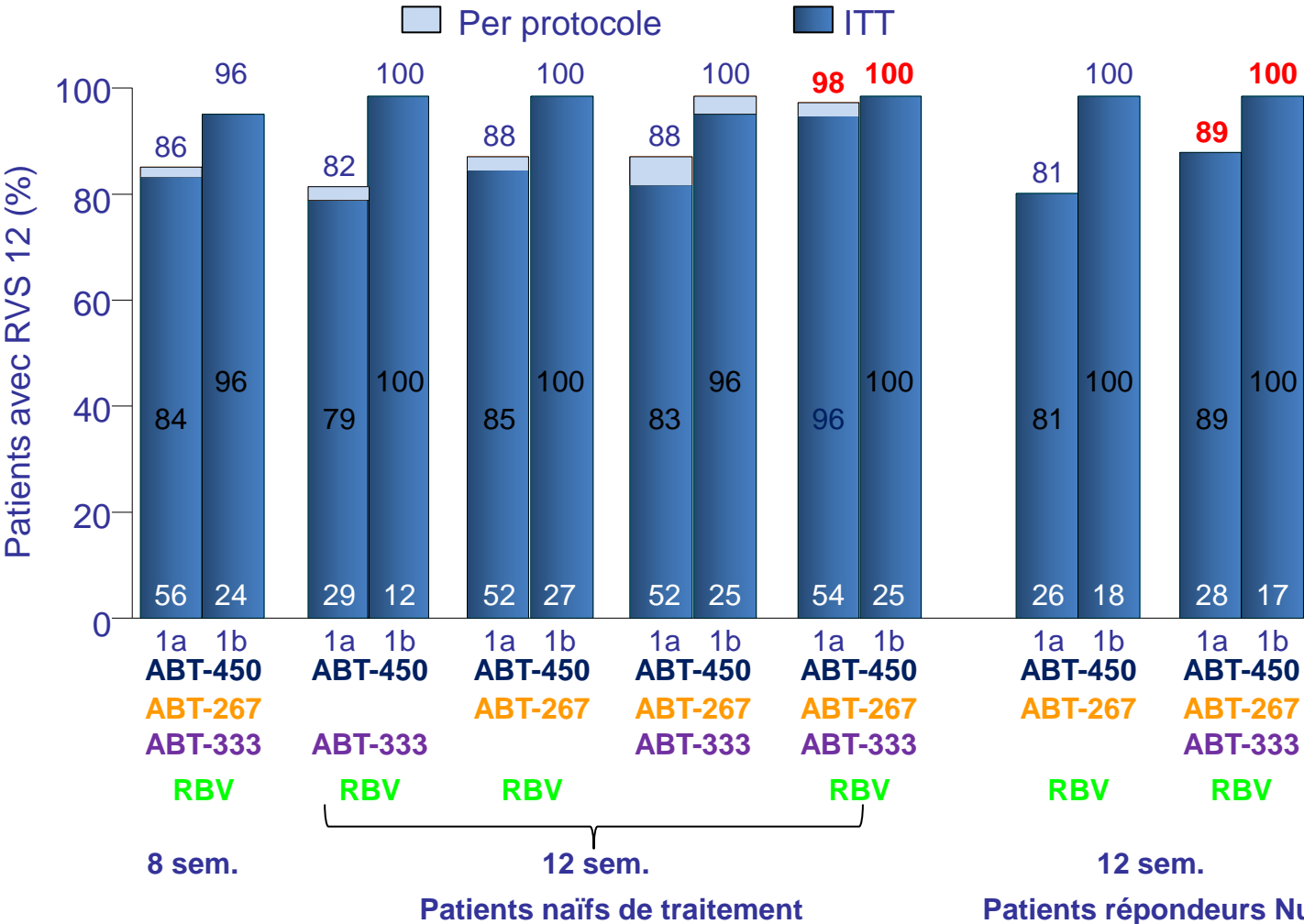
Quadrithérapie sans IFN pdt 12 sem : patients G1 naïfs ou répondeurs nuls

Réponse Virologique Soutenue (S12)



Quadrithérapie sans IFN pdt 12 sem : patients G1 naïfs ou répondeurs nuls

Réponse Virologique Soutenue (S12)
par sous type de génotype 1

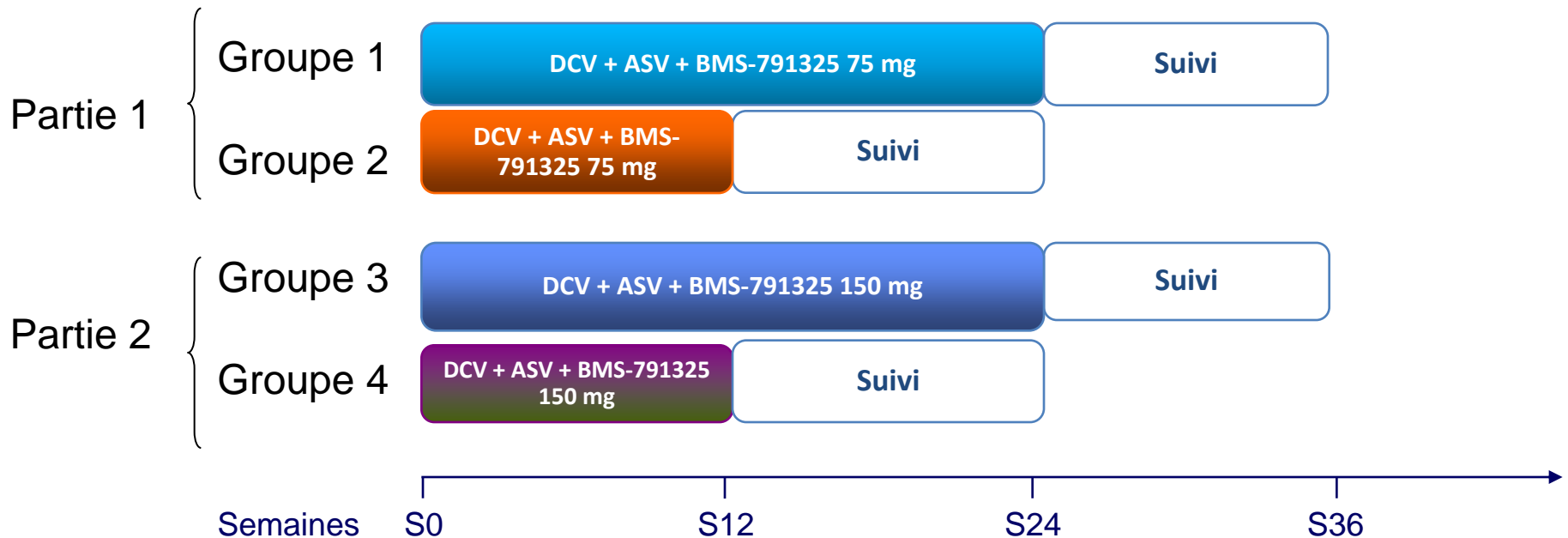


Kowdley KV, Etat-Unis, AASLD 2012, Abs. LB1 actualisé

Trithérapie sans IFN pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 naïfs

- Etude de phase IIa chez des patients naïfs de génotype 1, non cirrhotiques

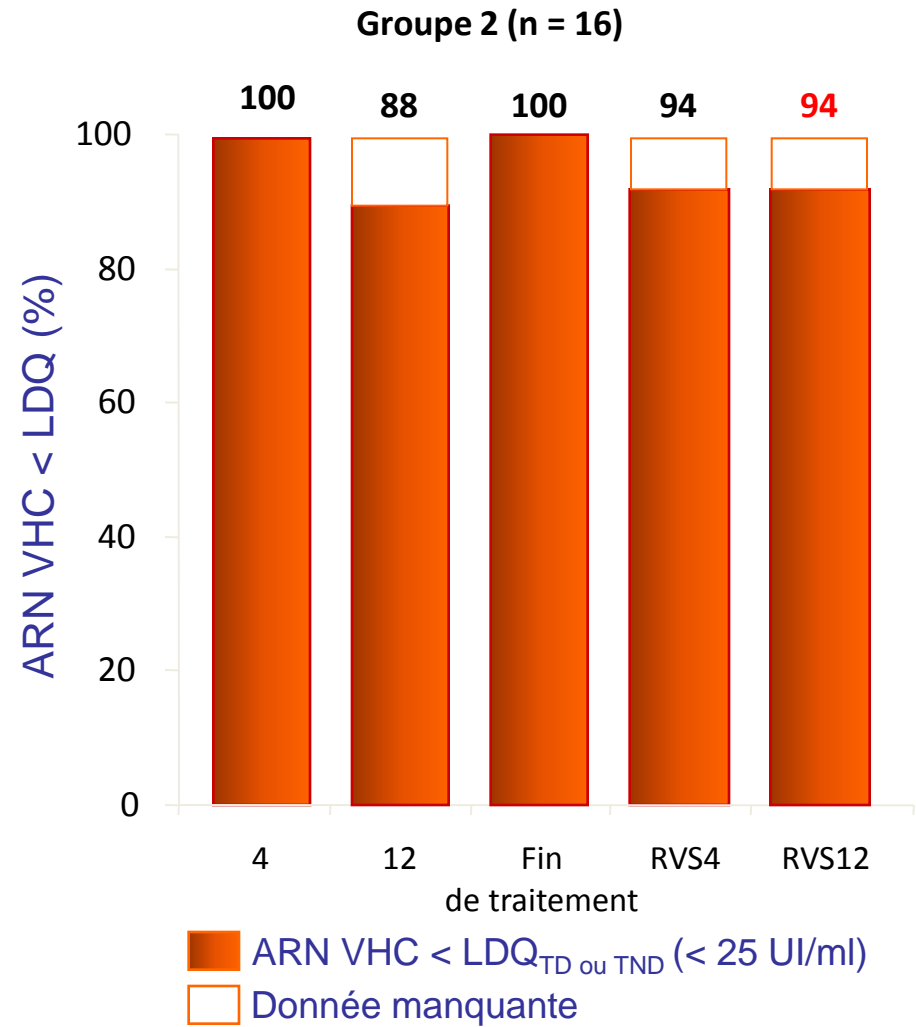
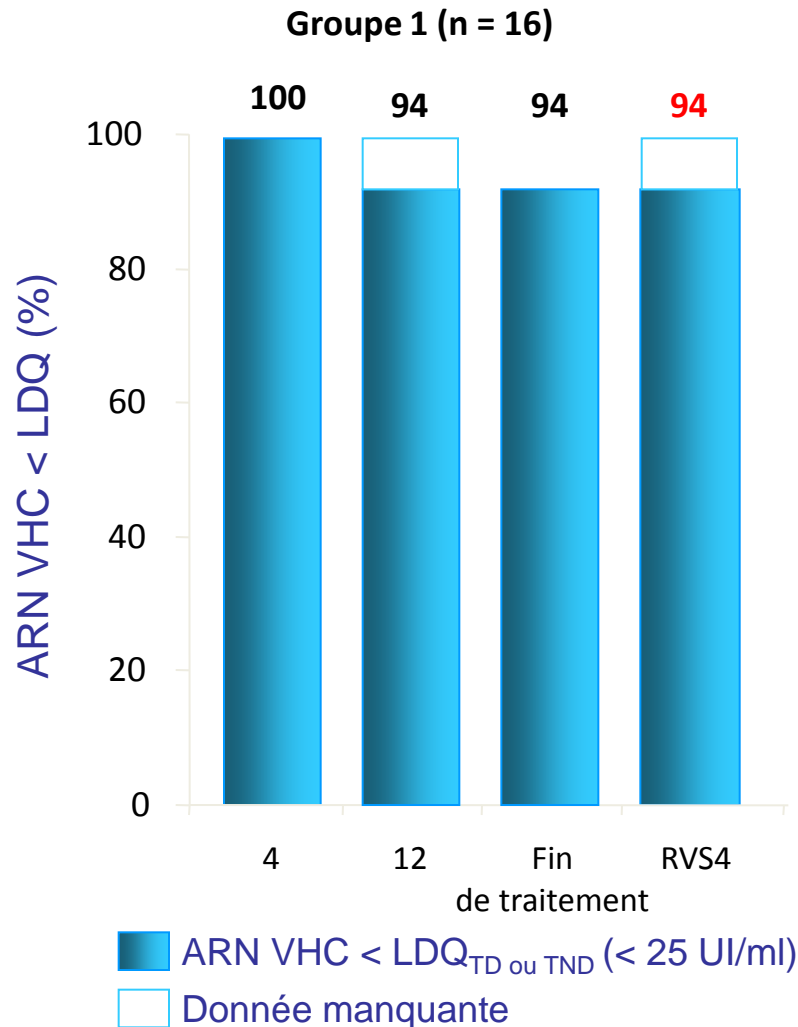
Schéma de l'étude



Trithérapie sans IFN pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 naïfs

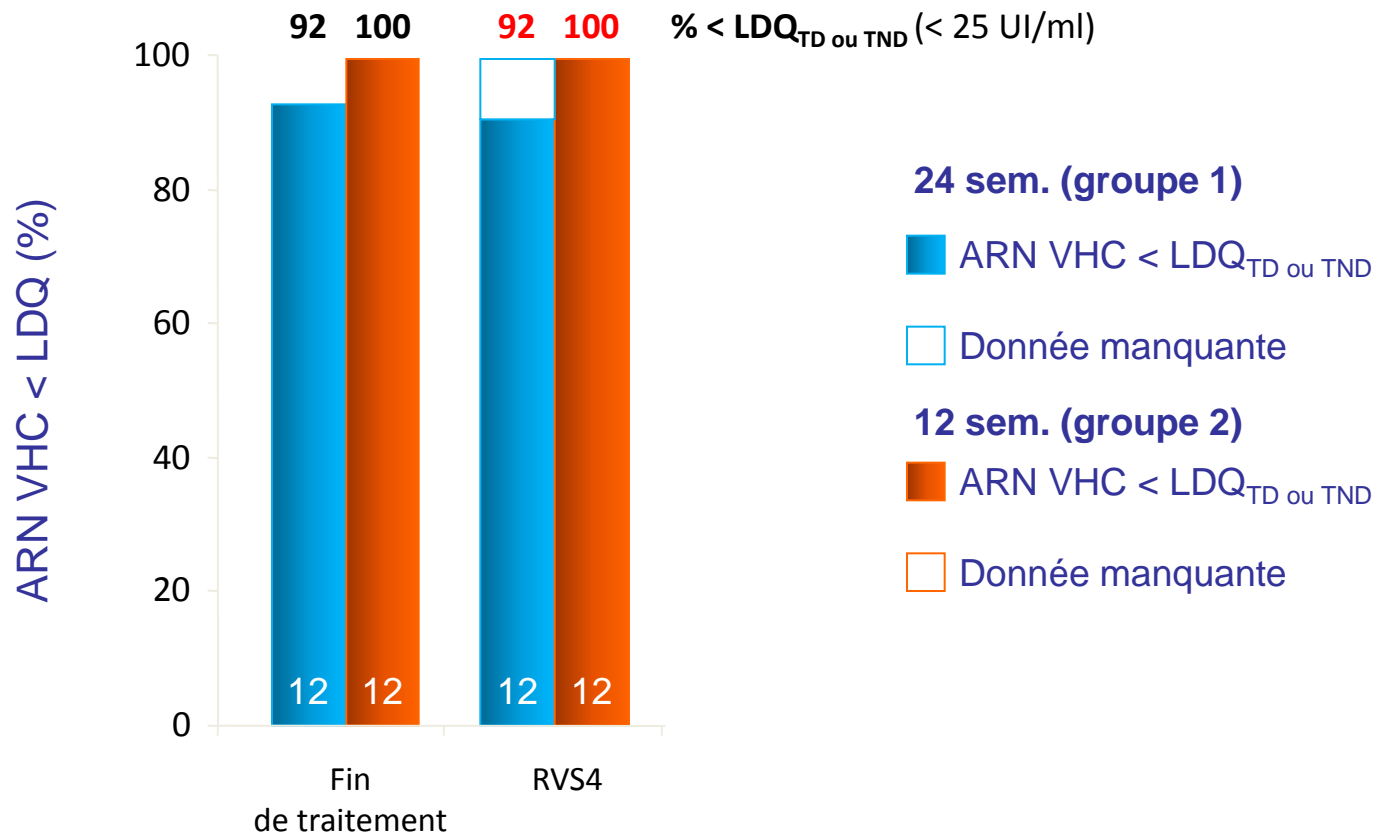
24 semaines de traitement

12 semaines de traitement



Trithérapie sans IFN pendant 12 semaines chez les patients de génotype 1 naïfs

Réponse Virologique des patients de génotype 1a



Etudes de phase III en cours

	Géno	Durée	Population	VIH/VHC	Date
GS7977 QD + RBV BID	2/3	12 sem 16 sem 24 sem	Naïfs Rechuteurs RP/RN	OUI	T1/2013 T3/2013
GS7977 QD + P/R	1,4,5, 6	12 sem	Naïfs	NON	T2/2013
GS7977/GS5885 QD ± RBV	1a/1b	12 sem 24 sem	Naïfs Cirrhotiques	NON	T4/2014
ABT450r/ABT267 QD + ABT333 BID + RBV BID	1a/1b	12 sem 24 sem	Naïfs Rechuteurs RP/RN Cirrhotiques	NON	T4/2013

Etude ANRS: VIH/VHC G1 répondeur nul



Conclusions

- De nouvelles trithérapies avec P/R seront disponibles en 2013 et 2014: leur place sera à définir
- Ces trithérapies sont évaluées chez le patient VIH/VHC+
- Facilitation des études de phase III par la FDA
 - pas bras PR/IP
 - traitements très courts
- AMM aux US fin 2013 et courant 2014
- Traiter les patients avec fibrose sévère et les patients motivés
- Attendre pour les autres...