



April 18, 2012 04:00 PM Eastern Daylight Time

Vertex fait progresser INCIVEK™ (télaprévir) ainsi qu'un large portefeuille de médicaments au stade du développement avec comme objectif d'étendre et d'améliorer plus encore le traitement pour les personnes atteintes d'hépatite C

- Une sous-analyse des résultats de phase 2 montre qu'une polythérapie de 12 semaines avec INCIVEK aboutit à une résolution virale (RVS) pour 100 % des personnes atteintes d'hépatite C ayant le génotype IL28B CC ; les recrutements pour l'étude de phase 3 sont en cours -

- Les quatre antiviraux à action directe de Vertex permettent l'exploration clinique de multiples polythérapies avec un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase, deux inhibiteurs nucléotidiques distincts de la polymérase et INCIVEK -

BARCELONE, Espagne--(BUSINESS WIRE)--Vertex Pharmaceuticals Incorporated (Nasdaq : VRTX) a annoncé aujourd'hui les résultats d'une sous-analyse rétrospective de l'étude PROVE 2 de phase 2 qui montrent que 100 % (12/12) des patients avec le génotype IL28B CC traités pour la première fois ont obtenu une résolution virale (réponse virologique soutenue ou RVS) suite à un traitement de 12 semaines avec des comprimés d'INCIVEK™ (télaprévir), du péginterféron et de la ribavirine. Ces résultats soutiennent l'étude de phase 3b en cours de Vertex qui évalue une durée de traitement totale de seulement 12 semaines sur des personnes avec le génotype IL28B CC. Les résultats de la sous-analyse PROVE 2 et de 13 autres résumés sur INCIVEK et les médicaments de Vertex en cours de développement pour le traitement de l'hépatite C seront présentés à l'occasion de la 47ème réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) qui se tiendra à Barcelone, en Espagne, du 18 au 22 avril 2012.

Vertex a également annoncé aujourd'hui son intention de démarrer le recrutement pour une étude de phase 2b visant à évaluer un régime de traitement entièrement oral (sans interféron) de seulement 12 semaines sur des personnes avec le génotype 1 (1a et 1b) de l'hépatite C. L'étude fait partie de l'engagement de Vertex visant à explorer de multiples combinaisons sans interféron avec son portefeuille de quatre antiviraux à action directe qui, en plus d'INCIVEK qui a été homologué par la FDA américaine en mai 2011, comprend un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase et deux inhibiteurs nucléotidiques distincts de la polymérase. Vertex continue d'évaluer des moyens d'étendre et d'améliorer le traitement avec des études en cours d'une polythérapie avec INCIVEK. Le portefeuille étendu et le programme de développement de la société soutiennent son objectif visant à réduire davantage la durée du traitement, à améliorer le côté pratique et la tolérabilité et à augmenter les taux de résolution virale pour les personnes atteintes d'hépatite C.

«Plus de 30 000 patients ont été traités avec INCIVEK aux États-Unis et au Canada en moins d'un an, ce qui en fait l'antiviral à action directe le plus prescrit pour l'hépatite C chronique»

« INCIVEK a changé notre manière d'envisager le traitement de l'hépatite C en soignant jusqu'à 79 % des personnes traitées pour la première fois et en réduisant la durée de traitement à 24 semaines pour la plupart des patients », a déclaré le docteur Jean-Pierre Bronowicki du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy-Brabois, à Vandoeuvre-lès-Nancy, en France, qui a présenté à l'EASL les résultats de la sous-analyse PROVE 2. « Ces nouveaux résultats nous permettent d'espérer que certains patients pourraient être soignés en seulement 12 semaines grâce à une polythérapie avec INCIVEK ».

« Plus de 30 000 patients ont été traités avec INCIVEK aux États-Unis et au Canada en moins d'un an, ce qui en fait l'antiviral à action directe le plus prescrit pour l'hépatite C chronique », a déclaré le docteur Christopher Wright, Ph.D., vice-président directeur chez Vertex des affaires médicales et du développement de médicaments à l'échelle mondiale. « Notre but est d'offrir aux personnes atteintes d'hépatite C la meilleure chance de guérison avec les traitements les plus courts et les plus tolérables. Nous poursuivons un important programme de développement visant à évaluer de multiples polythérapies sans interféron avec

nos quatre antiviraux à action directe tout en poursuivant l'étude d'INCIVEK dans d'autres groupes de patients ayant un besoin particulier de nouvelles options de traitement ».

Le rash et l'anémie sont les effets indésirables les plus graves associés à INCIVEK. Les effets indésirables les plus courants signalés pour la polythérapie avec INCIVEK incluent la fatigue, les démangeaisons, les nausées, la diarrhée, les vomissements, des problèmes anaux ou rectaux et des modifications de la perception du goût.

Études additionnelles d'INCIVEK

Vertex a plusieurs études d'INCIVEK en cours ou prévues pour évaluer des groupes supplémentaires de personnes atteintes d'hépatite C qui pourraient bénéficier du traitement. Une étude de phase 3 en cours évalue une polythérapie avec INCIVEK sur des personnes infectées à la fois par l'hépatite C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Vertex réalise également une évaluation visant à déterminer si un traitement avec INCIVEK peut en toute efficacité être réduit à deux prises par jour au lieu de trois. Selon les résultats de ces études, Vertex prévoit de soumettre des applications d'homologation de ces indications en 2013. Des études additionnelles d'INCIVEK sont en cours au sein de la population d'Afro-Américains atteints d'hépatite C et chez des personnes ayant subi une transplantation hépatique.

Vertex va démarrer le recrutement pour une étude de phase 2 de son traitement entièrement oral le plus avancé

Au cours des prochaines semaines, Vertex commencera le recrutement pour une étude de phase 2b évaluant des polythérapies avec INCIVEK, VX-222 et la ribavirine. L'étude évaluera des durées totales de traitement de seulement 12 semaines sur des personnes avec le génotype 1 (1a et 1b) de l'hépatite C traitées pour la première fois, et n'utilisera pas des critères de traitement axés sur la réponse. Si elle s'avère fructueuse, Vertex envisage de déposer une demande de nouveau médicament auprès de la FDA pour son premier traitement entièrement oral dès la fin de 2014.

Vertex a annoncé récemment les résultats provisoires des deux branches de traitement tout oral de l'étude ZENITH de phase 2a en cours qui évalue VX-222 en combinaison avec INCIVEK et la ribavirine sur des personnes avec le génotype 1a ou 1b de l'hépatite C qui sont traitées pour la première fois. Comme annoncé précédemment, les charges virales étaient indétectables (< 25 IU/mL) pour 83 % (38/46) des patients avec le génotype 1 de l'hépatite C en semaine 12. Neuf des onze patients éligibles pour arrêter tout traitement après 12 semaines ont atteint le stade RVS4 (virus de l'hépatite C indétectable quatre semaines après l'arrêt de tout traitement).

Le traitement composé de trois médicaments a été bien toléré de manière générale. La majorité des effets indésirables rapportés ont été modérés. On ne déplore aucun cas de rash modéré ou grave et aucun arrêt du traitement du fait de rash ou d'anémie dans les branches d'étude sans interféron. On ne déplore aucun arrêt du traitement du fait d'effets indésirables dans la branche d'étude concernant le génotype 1b. Des résultats supplémentaires de cette étude seront présentés à l'occasion du 14^{ème} symposium international sur l'hépatite virale et les maladies du foie qui se tiendra à Shanghai, en Chine, du 22 au 25 juin 2012.

Les résultats concernant l'inhibiteur nucléotidique de la polymérase sont attendus pour le deuxième trimestre

Vertex et son collaborateur Alios BioPharma réalisent des études cinétiques virales de sept jours concernant deux inhibiteurs nucléotidiques pan-génotypiques et structurellement distincts potentiels de la polymérase, connus sous les noms ALS-2200 et ALS-2158. Les premiers résultats de ces études sont attendus pour le deuxième trimestre 2012. Sur la base des résultats de ces études, Vertex prévoit de démarrer les études de phase 2 au cours du deuxième semestre 2012 afin d'évaluer des polythérapies d'ALS-2200 ou ALS-2158 avec INCIVEK ou VX-222 avec ou sans ribavirine, ainsi que des traitements nucléotidiques doubles potentiels et d'autres polythérapies sans interféron.

À propos d'INCIVEK

INCIVEK™ (télaprévir) en comprimés est un médicament administré par voie orale qui agit directement sur la protéase du virus de l'hépatite C, une enzyme indispensable à la réplication virale.

INCIVEK a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis en mai 2011 et par Santé Canada en août 2011, en association avec le péginterféron et la ribavirine, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de

génotype 1 et présentant une maladie hépatique compensée (caractérisée par la présence d'un certain nombre de lésions hépatiques n'altérant cependant pas encore le fonctionnement du foie), notamment la cirrhose (lésions cicatricielles du foie). INCIVEK a été approuvé pour les personnes qui n'ont jamais reçu de traitement contre l'hépatite C, ou pour celles qui n'ont pas obtenu une réponse virologique soutenue ou une résolution virale malgré les traitements antérieurs à l'interféron (rechutes, réponses partielles ou réponses nulles).

Vertex a mis au point le télaprévir en collaboration avec Janssen et Mitsubishi Tanabe Pharma. Vertex détient les droits de commercialisation en Amérique du Nord où ce produit est vendu sous le nom d'INCIVEK (in-SI-vec). Janssen détient les droits de commercialisation en Europe, en Amérique du Sud, en Australie, au Moyen-Orient et dans certains autres pays. En septembre 2011, le télaprévir a été approuvé dans l'Union européenne et en Suisse. Le télaprévir est connu sous le nom d'INCIVO® en Europe. Mitsubishi Tanabe Pharma détient les droits de commercialisation du télaprévir au Japon et dans certains pays d'Extrême-Orient. En septembre 2011, le télaprévir a été approuvé au Japon où il est connu sous le nom de Telavic®.

À propos d'IL28B

IL28B est un gène associé au système interféron. Une région génétique proche du gène IL28B est appelée un génotype IL28B. Il existe trois variations des génotypes IL28B : CC, CT et TT. Ces variations ont été associées à la réponse d'une personne au traitement pour l'hépatite C avec le péginterféron et la ribavirine. Les études ont montré que les personnes avec la variation CC répondent mieux au traitement avec l'interféron pégylé et la ribavirine que celles avec les variations CT ou TT. La variation CC est plus fréquente chez les caucasiens que chez les Afro-Américains (39 % contre 16 %), ce qui pourrait en partie expliquer les réponses plus faibles au traitement observées parmi les Afro-Américains dans la plupart des essais cliniques avec l'interféron pégylé et la ribavirine.¹

À propos d'ALS-2200 et d'ALS-2158

ALS-2200 et ALS-2158 sont des analogues nucléotidiques qui semblent avoir une barrière élevée contre la résistance aux médicaments d'après des études non cliniques et *in vitro*. Les deux composés sont conçus pour inhiber la réplication du virus de l'hépatite C en agissant sur la polymérase NS5B. Chaque composé est structuellement distinct (adénosine et uridine) et se caractérise par son mécanisme d'action unique, ce qui soutient le développement potentiel commun de ces composés en tant que traitement nucléotidique double et dans le cadre de polythérapies, y compris les traitements avec INCIVEK et VX-222. Des données issues d'études *in vitro* indiquent qu'ALS-2200 et ALS-2158 présentaient tous deux un effet synergétique une fois combinés l'un à l'autre, ainsi qu'en association avec INCIVEK et VX-222. En outre, des études *in vitro* des deux composés ont démontré une activité antivirale sur tous les génotypes, ou formes, du virus de l'hépatite C, y compris les génotypes plus répandus hors des États-Unis.

Vertex a acquis les droits mondiaux d'ALS-2200 et d'ALS-2158 aux termes d'un accord de licence mondiale exclusif conclu avec Alios BioPharma, Inc. en juin 2011. L'accord prévoit aussi un programme de recherche qui sera centré sur la découverte d'autres analogues nucléotidiques agissant sur la polymérase de l'hépatite C. Vertex est libre de développer d'autres composés issus de ce programme de recherche.

À propos de l'hépatite C

L'hépatite C est une maladie hépatique grave causée par le virus du même nom, qui se transmet par contact direct avec le sang d'une personne infectée et qui s'attaque au foie². L'hépatite C chronique peut causer des problèmes hépatiques graves et même létaux, notamment des lésions du foie, une cirrhose, une insuffisance hépatique ou un cancer du foie². Bien que nombre de personnes ayant contracté l'hépatite C ne présentent pas de symptômes, d'autres peuvent présenter des symptômes tels que la fatigue, la fièvre, la jaunisse ou des douleurs abdominales.²

Contrairement au virus de l'hépatite B et au VIH, l'hépatite C chronique est une maladie curable³. Toutefois, environ 60 % des patients n'atteignent pas le stade de la réponse virologique soutenue^{4,5,6} ni de la résolution virale⁷ après un traitement de 48 semaines uniquement à l'interféron pégylé et à la ribavirine. Si le traitement n'est pas efficace et qu'une personne n'atteint pas le stade de la résolution virale, les probabilités que celle-ci contracte une maladie hépatique évolutive augmentent.^{8,9}

Dans le monde, plus de 170 millions de personnes ont contracté une hépatite C chronique⁷. Aux États-Unis, près de cinq millions de personnes souffrent d'hépatite C chronique et 75 % d'entre elles n'en sont pas conscientes^{10,11}. Dans ce pays, l'hépatite C est quatre fois plus fréquente que le VIH¹¹. La majorité des personnes atteintes d'hépatite C aux États-Unis sont nées entre 1945 et 1965, elles représentent 82 % des personnes souffrant de cette maladie.¹² L'hépatite C est la principale cause de transplantation hépatique aux États-Unis, elle est à l'origine de 15 000 décès par an^{13,14}. Le montant annuel total des dépenses médicales nécessaires au traitement de l'hépatite C aux États-Unis devrait plus que doubler d'ici 2029, passant de 30 milliards de dollars en 2009 à environ 85 milliards de dollars¹¹.

Vertex en bref

Vertex crée de nouvelles possibilités dans le domaine de la médecine. Nos équipes découvrent, développent et commercialisent des thérapies innovantes pour que les personnes atteintes de maladies graves puissent vivre mieux.

Les chercheurs de Vertex et nos collaborateurs travaillent sur de nouveaux médicaments pour guérir ou améliorer significativement le traitement des hépatites C, de la mucoviscidose, de la polyarthrite rhumatoïde, de l'épilepsie et d'autres maladies potentiellement mortelles.

Fondée il y a plus de 20 ans à Cambridge, dans le Massachusetts, Vertex a aujourd'hui des programmes de recherche dans le monde entier et des sites implantés aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Aujourd'hui, Vertex emploie plus de 2 000 personnes dans le monde et le magazine *Science* a placé Vertex en tête de son classement 2011 des employeurs dans le domaine des sciences du vivant.

Des communiqués de presse de Vertex sont disponibles sur www.vrtx.com.

Note spéciale concernant les déclarations prospectives

Le présent communiqué de presse contient des déclarations prospectives au sens de la loi de réforme américaine de 1995 sur les litiges portant sur les valeurs mobilières privées, y compris les déclarations du docteur Wright au quatrième paragraphe de ce communiqué et celles concernant (i) l'intention de Vertex de faire progresser INCIVEK et un large portefeuille de médicaments au stade du développement avec comme objectif d'étendre et d'améliorer plus encore le traitement pour les personnes atteintes d'hépatite C en réduisant la durée de traitement, en améliorant le côté pratique et la tolérabilité et en augmentant les taux de résolution virale pour les personnes atteintes d'hépatite C ; (ii) les quatre antiviraux à action directe de Vertex permettant l'exploration clinique de multiples polythérapies (sans interféron) entièrement orales ; (iii) les résultats d'une sous-analyse rétrospective de l'étude PROVE 2 soutenant l'étude de phase 3b en cours de Vertex ; (iv) la possibilité que certains patients puissent être guéris en seulement 12 semaines avec la polythérapie avec INCIVEK ; (v) l'intention de la société de soumettre des applications en vue d'une homologation pour des indications supplémentaires pour INCIVEK en 2013 ; (vi) l'intention de la société de soumettre une demande de nouveau médicament à la FDA pour son premier traitement entièrement oral dès la fin 2014 et (vii) les attentes de la société concernant le calendrier et la structure de ses essais cliniques en cours et prévus pour INCIVEK, VX-222, ALS-2200 et ALS-2158, y compris les attentes concernant le recrutement et la date à laquelle la société obtiendra les résultats de tels essais cliniques. Bien que la société considère que les déclarations prospectives formulées dans le présent communiqué de presse sont exactes, un certain nombre de facteurs sont susceptibles d'influer sur les résultats ou les événements réels, et ces derniers pourraient différer considérablement de ceux envisagés dans ces déclarations prospectives. Les risques et incertitudes qui existent concernant notamment l'éventualité que les essais cliniques d'INCIVEK, VX-222, ALS-2200 et/ou ALS-2158 ne donnent pas des résultats favorables ; et les autres risques, décrits dans la rubrique Facteurs de risque du rapport annuel et des rapports trimestriels déposés par Vertex auprès de la Commission des valeurs mobilières des États-Unis et qui sont disponibles sur le site Web de Vertex à l'adresse www.vrtx.com. Vertex rejette toute obligation de mettre à jour les renseignements contenus dans le présent communiqué de presse si de nouveaux renseignements venaient à être mis à disposition.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS RELATIFS À L'INNOCUITÉ

Indication

INCIVEK® (télaprévir) est un médicament vendu sur ordonnance utilisé en association au péginterféron alfa et à la ribavirine

pour traiter l'hépatite C chronique (à long terme) de génotype 1 chez les adultes souffrant de problèmes hépatiques stables, lorsqu'ils n'ont jamais été traités ou qu'ils ont reçu un traitement qui a échoué. L'innocuité et l'efficacité d'INCIVEK chez les personnes de moins de 18 ans restent à démontrer.

Renseignements importants relatifs à l'innocuité

INCIVEK doit toujours être pris en association avec le péginterféron et la ribavirine. Chez le fœtus, la ribavirine peut causer des malformations, voire entraîner la mort. Par conséquent, une femme enceinte ou susceptible de tomber enceinte ou un homme ayant une partenaire sexuelle enceinte ne doit pas prendre de polythérapie à base d'INCIVEK. Durant le traitement, les patients doivent recourir à deux moyens de contraception efficaces et, à l'issue du traitement, ils doivent continuer à les utiliser pendant six mois. Les formes hormonales de contraception, y compris les contraceptifs oraux, les anneaux vaginaux, les contraceptifs à action retard ou injectables, peuvent n'avoir aucun effet pendant le traitement avec INCIVEK.

INCIVEK et les autres médicaments peuvent interagir et causer des effets secondaires graves pouvant être dangereux ou mortels. Il existe certains médicaments que les patients ne peuvent pas prendre parallèlement à une polythérapie à base d'INCIVEK. Les patients doivent informer leurs médecins de tous les médicaments qu'ils prennent, que ces médicaments soient vendus ou non sur ordonnance ou encore qu'il s'agisse de vitamines ou de plantes médicinales.

INCIVEK peut causer des effets secondaires graves, comme réactions cutanées, rash ou anémie. Les effets secondaires d'INCIVEK les plus courants sont les démangeaisons, les nausées, la diarrhée, les vomissements, les problèmes anaux et rectaux, la modification de la sensibilité gustative et la fatigue. Une polythérapie à base d'INCIVEK peut produire d'autres effets secondaires causés par l'INCIVEK ainsi que par le péginterféron alfa et la ribavirine. Les patients doivent informer leurs médecins de tous les effets secondaires gênants ou persistants qui surviennent.

Veuillez consulter les informations de prescription complètes d'INCIVEK, y compris le guide thérapeutique, qui sont disponibles sur le site www.INCIVEK.com.

(VRTX-GEN)

Références bibliographiques :

¹ Ge D, Fellay J, Thompson AH, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009; 461:399-401

² Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C Fact Sheet: CDC Viral Hepatitis. Disponible à l'adresse : <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/PDFs/HepCGeneralFactSheet.pdf>. Consulté le 22 février 2012.

³ Pearlman BL et Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clin Infect Dis*. 2011 Apr;52(7):889-900.

⁴ Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-965.

⁵ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-982.

⁶ McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al; IDEAL Study Team. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-593.

⁷ Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff, LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C; An update. *Hepatology*. 2009;49 (4):1-40.

⁸ Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Lindsay K, Lok AS. Outcome of sustained virological responders and non-responders in the Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis (HALT-C) trial. *Hepatology*. 2008, 50

(supplément 4), 357A (résumé 115).

⁹ Veldt BJ, Heathcote J, Wedmeyer H. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Annals of Internal Medicine*. 2007; 147: 677-684.

¹⁰ Chak, E, et. al. Hepatitis C Virus Infection In USA: An Estimate of True Prevalence. *Liver Intl*. 2011;1096 -1098.

¹¹ Institute of Medicine of the National Academies. Hepatitis and liver cancer: a national strategy for prevention and control of hepatitis B and C. Colvin HM and Mitchell AE, ed. Disponible à l'adresse : <http://www.iom.edu/Reports/2010/Hepatitis-and-Liver-Cancer-A-National-Strategy-for-Prevention-and-Control-of-Hepatitis-B-and-C.aspx>. Mis à jour le 11 janvier 2010, consulté le 22 février 2012.

¹² Smith, BD, et al. Hepatitis C Virus Antibody Prevalence, Correlates and Predictors among Persons Born from 1945 through 1965, United States, 1999-2008. AASLD 2011 Annual Meeting.

¹³ Volk MI, Tocco R, Saini S, Lok, ASF. Public health impact of antiviral therapy for hepatitis C in the United States. *Hepatology*. 2009;50(6):1750-1755.

¹⁴ S.D. Holmberg, K.N. Ly., et.al. The Growing Burden of Mortality Associated with Viral Hepatitis in the United States, 1999-2007. AASLD 2011 Annual Meeting .

Le texte du communiqué issu d'une traduction ne doit d'aucune manière être considéré comme officiel. La seule version du communiqué qui fasse foi est celle du communiqué dans sa langue d'origine. La traduction devra toujours être confrontée au texte source, qui fera jurisprudence.

Contacts

Vertex Pharmaceuticals Incorporated

Médias :

Dawn Kalmar ou Erin Emlock, 617-444-6992

mediainfo@vrtx.com

ou

Investisseurs :

Michael Partridge, 617-444-6108

