



Étude C-EDGE CO-STAR : efficacité de l'association à dose fixe de grazoprévir/elbasvir pendant 12 semaines pour le traitement du VHC chez des personnes qui s'injectent des drogues (PWID) sous traitement agoniste opiacé.

Presentée par le Pr Christophe Hezode

Dore GJ¹, Altice F², Litwin AH³, Dalgard O⁴, Gane E⁵, Shibolet O⁶, Luetkemeyer A⁷, Nahass R⁸, Peng CY⁹, Conway B¹⁰, Grebely J¹, Howe A¹¹,
Nguyen BY¹¹, Wahl J¹¹, Barr E¹¹, Robertson M¹¹, Platt HL¹¹

¹The Kirby Institute, UNSW Australia, ²Yale School of Medicine, ³Montefiore Medical Center and Albert Einstein College of
Medicine, ⁴Institute of Clinical Medicine, ⁵Auckland Clinical Studies, ⁶Tel-Aviv Medical Center, ⁷University of California,
San Francisco, ⁸ID Care, ⁹China Medical University Hospital, ¹⁰Vancouver Infectious Diseases Centre, ¹¹MSD.

LIENS d'intérêts et remerciements

- **Christophe Hezode**
 - Orateur pour AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD
 - Consultant pour AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, MSD
- Nous exprimons notre gratitude envers les patients et leurs familles ainsi que les investigateurs et le personnel des centres ayant participé à cette étude.
- Cette étude a été financée par Merck & Co., Inc.

CONTEXTE ET OBJECTIF

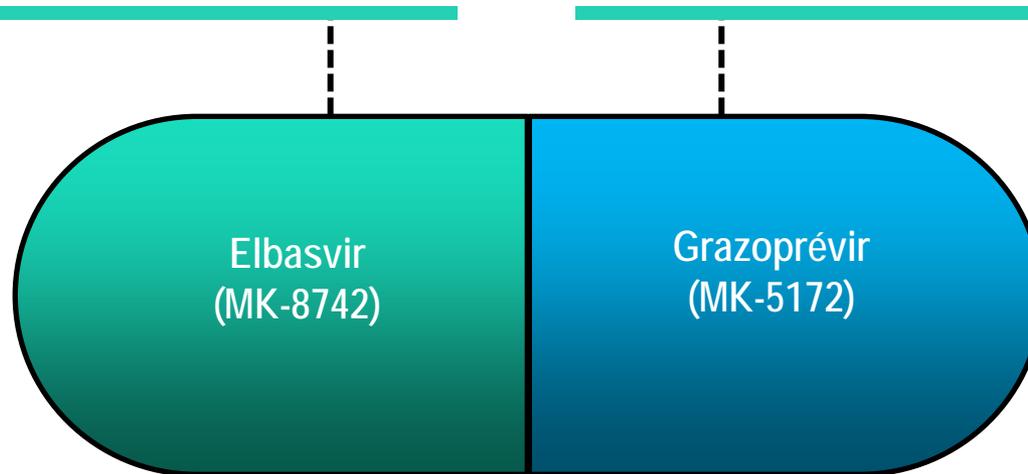
- L'utilisation de drogues injectables est le facteur de risque principal de propagation de l'infection au VHC dans la plupart des pays à revenu élevé, où 50 à 80 % des patients infectés sont des personnes qui s'injectent des drogues (PWID)¹
- Malgré les résultats similaires à ceux obtenus avec les traitements à base d'interféron (IFN)^{2,3}, les PWID ont été exclues des programmes de développement d'agents antirétroviraux à action directe (AAD) sans IFN

1. Hajarizadeh B, Grebely J, & Dore GJ. *Nat Rev Gastro Hepatol* 2013;10:553-62.
2. Aspinall A, *et al.* *Clin Infect Dis* 2013; 57:S80-S89.
3. Grebely J, *et al.* *Int J Drug Policy* 2015; 26:1028-38.

CONTEXTE

Inhibiteur de NS5A du VHC, 50 mg

Inhibiteur de NS3/4A du VHC, 100 mg



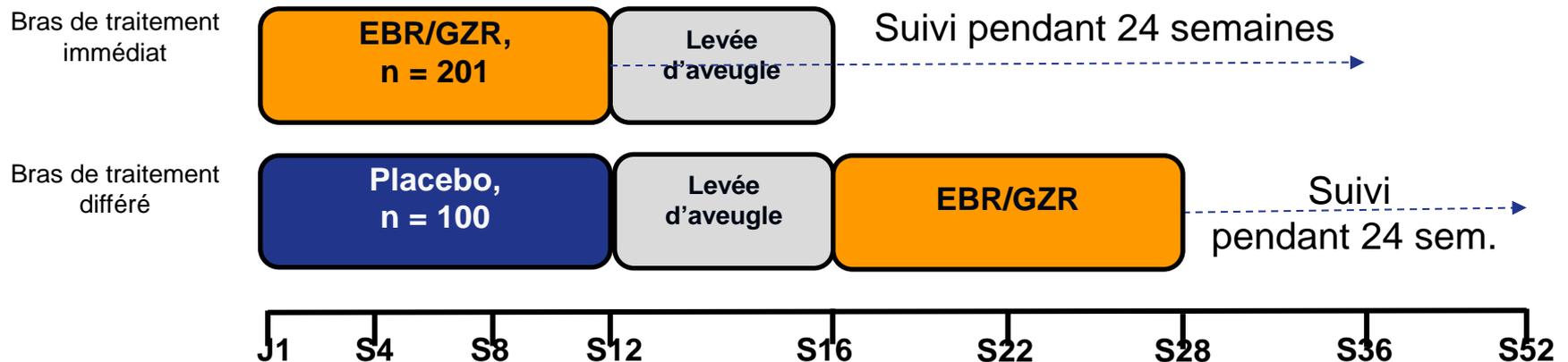
- Large activité *in vitro* sur la plupart des génotypes du VHC1-3
- Efficace chez les patients naïfs de traitement ou prétraités, cirrhotiques et non-cirrhotiques, co-infectés VIH/VHC, et ceux présentant une insuffisance rénale terminale4-10

1. Summa V, *et al.* Antimicrobial Agent Chemother 2012;56:4161;
2. Coburn CA, *et al.* ChemMedChem 2013; 8: 1930;
3. Harper S, *et al.* ACS Med Chem Lett. 2012 Mar 2;3(4):332
4. Lawitz E *et al.* Lancet. 2014;385:1075-1086.
5. Sulkowski M *et al.* Lancet. 2014;385:1087-1097.

6. Zeuzem S *et al.* Ann Intern Med. 2015;163:1-13.
7. Forns X *et al.* J Hepatol. 2015;63:564-572.
8. Buti M *et al.* Clin Infect Dis. 2016;62:32-36.
9. Rockstroh JK *et al.* Lancet HIV. 2015;2:e319-e327.
10. Roth D *et al.* Lancet. 2015;386:1537-1545.

SCHEMA DE L'ÉTUDE

- Essai de phase 3 randomisé, en groupes parallèles, contrôlé contre placebo, en double aveugle
- Patients naïfs de traitement, génotype (GT) 1, 4 ou 6, ou génotype mixte 1, 4 et 6.
- Sous agoniste opiacé depuis au moins 3 mois, et ayant observé régulièrement au moins 80 % des rendez-vous programmés pendant cette thérapie OAT



ANALYSES DE L'EFFICACITE

- Critères d'évaluation
 - Critère d'évaluation principal : RVS12 (ARN du VHC < 15 UI/ml*)
 - Critère d'évaluation secondaire : RVS 24
- Populations analysées
 - Analyse de l'ensemble de la population (FAS)
 - Comprend tous les patients
 - Réinfections considérées comme des échecs virologiques
 - Analyse modifiée de l'ensemble de la population (mFAS) Critère principal d'évaluation de l'efficacité
 - Exclut tous les patients sortis de l'étude pour des raisons non liées au traitement (par ex., perdus de vue et/ou raisons autre que l'échec virologique)
 - Sont considérés comme réinfectés les patients dont les données sont compatibles avec la clairance de l'infection initiale et dont l'ARN du VHC > 15 UI/ml

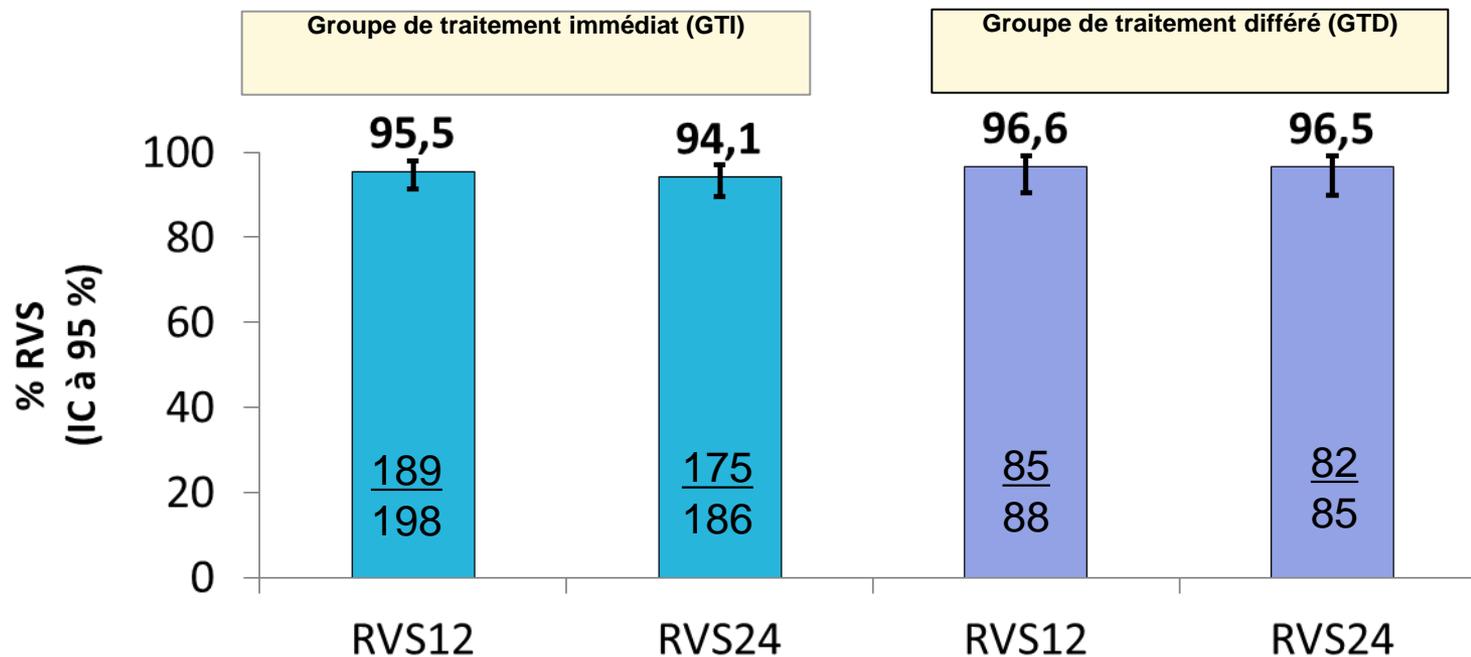
*12 semaines après la fin du traitement, taux d'ARN du VHC déterminé par test COBAST™ AmpliPrep/COBAST™ Taqman™ HCV, v2.0®

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

	Groupe traitement immédiat (GTI) (n=201)	Groupe traitement différé (GTD) (n=100)	Total (N=301)
	n (%)	n (%)	n (%)
Homme, n (%)	153 (76.1)	77 (77.0)	230 (76.4)
Age median (ans)	48 (23-66)	47 (24-64)	48 (23-66)
Groupe ethnique, n (%)			
Caucasien	158 (78.6)	84 (84.0)	242 (80.4)
Africain	31 (15.4)	7 (7.0)	38 (12.6)
Asiatique/Autres	12 (6.0)	9 (9.0)	21 (7.0)
ARN du VHC à l'inclusion (IU/mL)			
>2,000,000 IU/mL	114 (56.7)	51 (51.0)	165 (54.8)
Génotype ou sous type du VHC, n (%)			
1a	154 (76.6)	75 (75.0)	229 (76.1)
1b	30 (14.9)	15 (15.0)	45 (15.0)
4	12 (6.0)	6 (6.0)	18 (6.0)
6	5 (2.5)	4 (4.0)	9 (3.0)
Cirrhose, n (%)			
Oui (F4)	40 (19.9)	22 (22.0)	62 (20.6)
Co-infection VIH/, n (%)	16 (8.0)	5 (5.0)	21 (7.0)
Dépistage urinaire de drogue (hors agonistes opiacés)			
Positif à J1, n (%)	122 (60.7)	52 (52.0)	174 (57.8)

EFFICACITE : REPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE

Population globale d'analyse modifiée (mFAS)



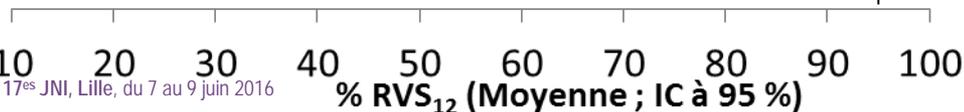
	GTI	GTI	GTD	GTD
Réinfection – comptabilisée comme succès	5	5	0	1
Échecs				
Rechute	7	9	1	1
Échec virologique	0	0	2	2
Arrêt du traitement	2	2	0	0

Dans la population globale d'analyse (FAS, où les arrêts étaient comptabilisés comme échecs), les taux de RVS₁₂ et RVS₂₄ étaient respectivement de 91,5 % et 89,5 % dans le GTI et de 85,6 % et 85,3 % dans le GTD.

RVS12 dans le groupe de traitement immédiat : Analyse en sous-groupes de la population d'analyse globale modifiée (mFAS)

RVS12 globale = 95,5 %

Sous-groupe	<u>n/m</u>	<u>RVS₁₂</u> <u>% (IC à 95 %)</u>
Hommes	144/151	95,4 (90,7 ; 98,1)
Femmes	45/47	95,7 (85,5 ; 99,5)
≥ 50 ans	85/91	93,4 (86,2 ; 97,5)
< 50 ans	104/107	97,2 (92,0 ; 99,4)
Caucasien	152/155	98,1 (94,4 ; 99,6)
Afro-américain	29/31	93,5 (78,6 ; 99,2)
Asiatique	6/9	66,7 (29,9 ; 92,5)
GT1a	146/152	96,1 (91,6 ; 98,5)
GT1b	28/29	96,6 (82,2 ; 99,9)
GT4	11/11	100 (71,5 ; 100)
GT6	3/5	60,0 (14,7 ; 94,7)
Non-cirrhotique	151/158	95,6 (91,1 ; 98,2)
Cirrhotique	38/40	95,0 (83,1 ; 99,4)
ARN du VHC ≤ 2 millions	83/85	97,6 (91,8 ; 99,7)
ARN du VHC > 2 millions	106/113	93,8 (87,7 ; 97,5)
Dépistage de drogues positif	127/133	95,5 (90,4 ; 98,3)
Dépistage de drogues négatif	62/65	95,4 (87,1 ; 99,0)



RECIDIVE VIRALE : REINFECTIONS PROBABLES

- Au total, 6 patients ont été traités avec succès pour le VHC, mais présentaient une infection par un génotype, un sous-type ou une souche différents au moment de l'échec virologique
- 4/6 patients étaient porteurs d'un génotype différent du génotype initial au moment de la récurrence virale
 - » Le génotype isolé au moment de la récurrence virale n'a été amplifié pour aucun des échantillons initiaux à l'aide d'un séquençage de nouvelle génération (NGS) ou ultra profond (UDS) et d'amorces spécifiques à ce génotype.
- Pour l'ensemble de ces 6 cas, l'analyse phylogénétique des séquences nucléotidiques atteste de la présence de souches virales phylogénétiquement distinctes de la souche initiale au moment de la récurrence virale
- Après la récurrence virale, 3 patients ont présenté des taux d'ARN du VHC indétectables sans traitement complémentaire

REINFECTIONS PROBABLES

Données démographiques	Stade de fibrose	GT en pré-thérapeutique	Dépistage urinaire pré-thérapeutique	Dépistage urinaire à S12 de traitement*	Analyse avec ARN du VHC détectable	GT lors du suivi
Homme asiatique de 48 ans	NC	1a	BZP, opiacés	BZP	Semaine 8 de suivi	6a
Femme caucasienne de 33 ans	NC	1a	--	AMP, opiacés	Semaine 8 de suivi	1a
Femme caucasienne de 55 ans	C	1a	BZP, opiacés	BZP, opiacés	Semaine 8 de suivi	3a
Homme asiatique de 45 ans	NC	6a	--	Opiacés	Semaine 8 de suivi	1b
Femme asiatique de 37 ans	NC	6a	AMP, BZP, opiacés	AMP, BZP, opiacés	Semaine 8 de suivi	6a
Homme caucasien de 33 ans	NC	1b	--	--	Semaine 24 de suivi	3a

*Hors traitements agonistes des récepteurs opioïdes ; AMP = amphétamines ; BZP = benzodiazépines

INCIDENCE DES REINFECTIONS

GTI jusqu'à la semaine 12 de suivi :

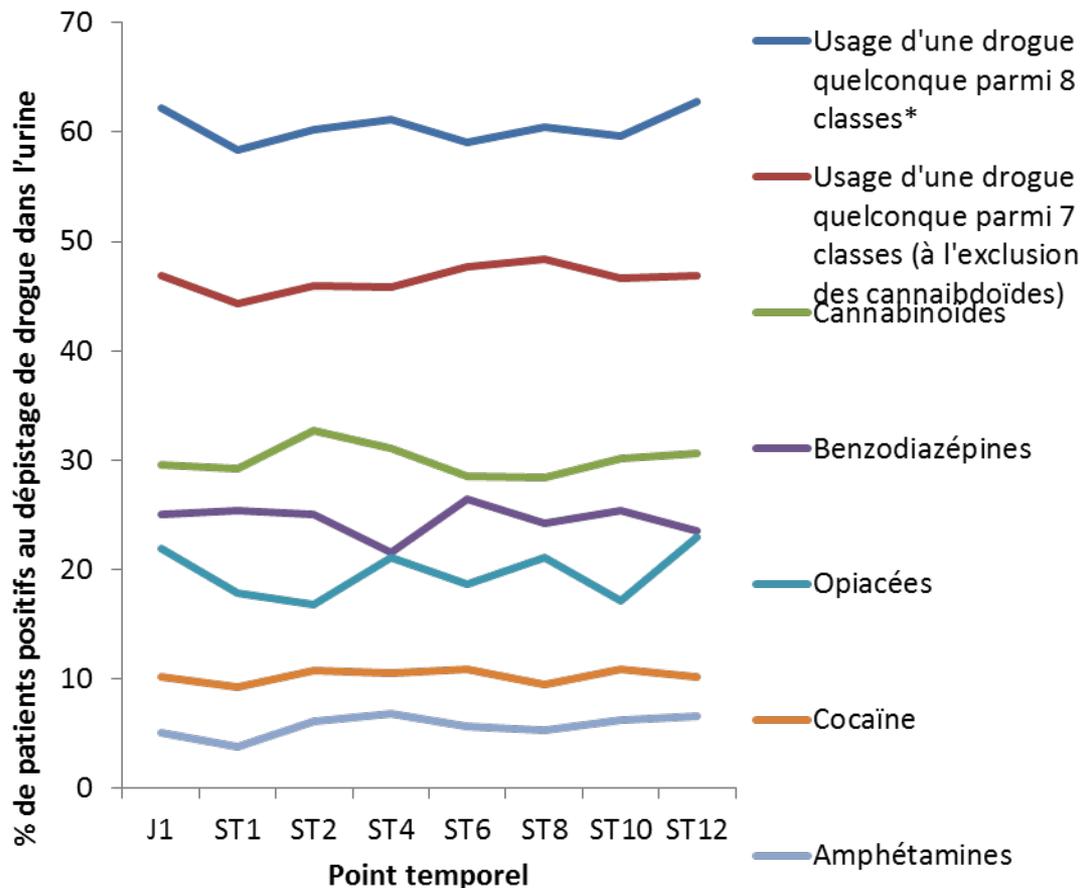
- 5 réinfections sur 201 patients au total
- 47,4 patient-années de suivi
- **10,5 réinfections pour 100 patient-années (IC à 95 % : 3,4 ; 24,6)**

GTI et GTD de la fin du traitement à la semaine 24 de suivi :

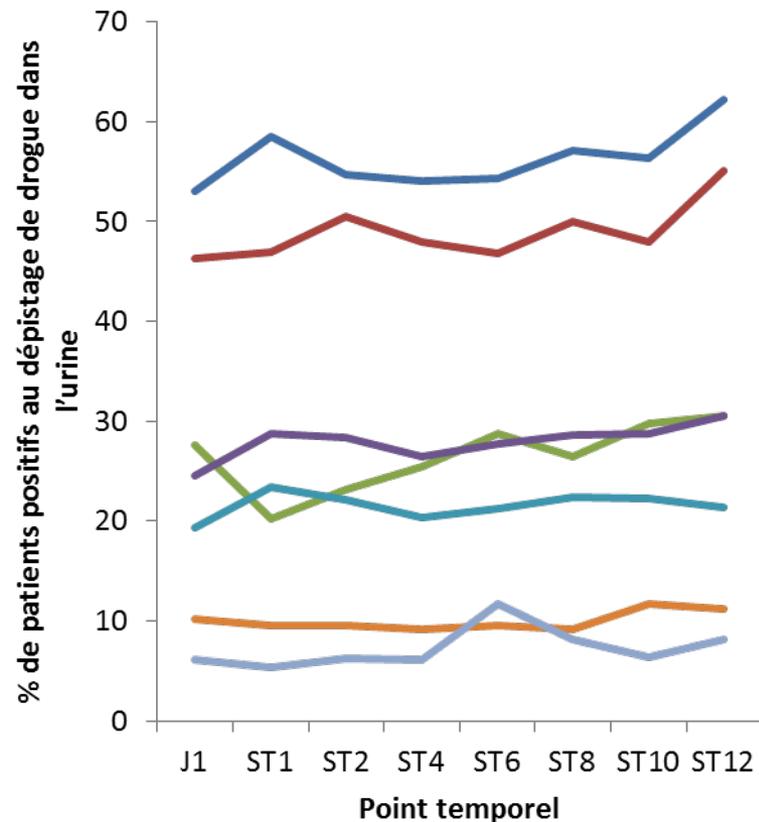
- 6 réinfections sur 296 patients au total (groupes de traitement immédiat et différé)
- 175,3 patient-années de suivi
- **3,4 réinfections pour 100 patient-années (IC à 95 % : 1,3 ; 7,5)**

RESULTATS DU DEPISTAGE URINAIRE DE DROGUE : DE J1 à S12

Bras de traitement immédiat ; phase de traitement EBR/GZR

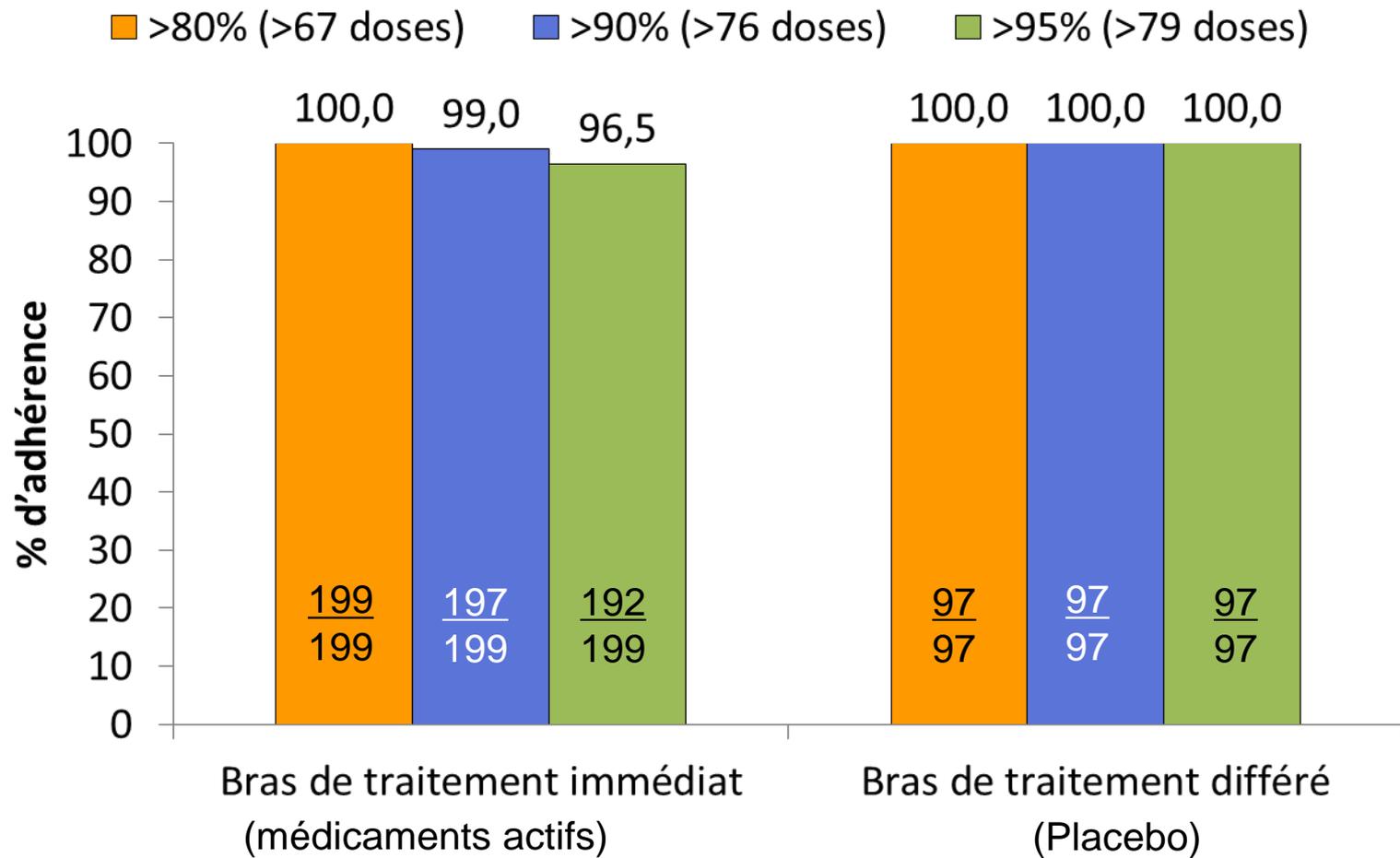


Bras de traitement différé ; phase de placebo



* 8 classes de drogues : amphétamines, barbituriques, benzodiazépines, cannabinoïdes, cocaïne, opiacées, phéncyclidine, propoxyphène

ADHERENCE



SÉCURITÉ D'EMPLOI PENDANT LA PHASE DE TRAITEMENT ET 14 PREMIERS JOURS DE SUIVI

	Bras de traitement immédiat (médicament actif), n = 201	Bras de traitement différé (placebo), n = 100	Total (n = 301)
EI graves, n (%)	7 (3,5)	4 (4,0)	11 (3,7)
EI graves liés au médicament, n (%)	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Arrêt en raison d'un EI, n (%)	1 (0,5)	1 (1,0)	2 (0,7)
Décès, n (%)	0	1 (1,0)	1 (0,3)
EI quelconque, n (%)	167 (83,1)	83 (83,0)	250 (83,0)
Fatigue	32 (15,9)	20 (20,0)	52 (17,3)
Céphalées	25 (12,4)	13 (13,0)	38 (12,6)
Nausées	22 (10,9)	9 (9,0)	31 (10,3)
Diarrhée	19 (9,5)	9 (9,0)	28 (9,3)
ALAT/ASAT tardives > 5 x LSN, n (%)	0	0	0
Bilirubine > 2,6 x LSN, n (%)	0	0	0
Hémoglobine < 8,5 g/dl, n (%)	0	1 (1,0)	1 (0,3)
Créatinine > 2,5 x la référence, n (%)	0	0	0

Conclusions

- L'association EBR/GZR a démontré une grande efficacité chez les patients infectés par les GT1 et 4 traités par un traitement agoniste des opiacés
 - les données sont limitées chez les patients infectés par le GT6 du fait de leur nombre réduit
- Son profil de sécurité d'emploi est acceptable, avec des taux d'événements indésirables comparables entre les bras de traitement immédiat et différé
- Niveau élevé d'adhérence au traitement de l'étude
- Usage de drogues stable pendant les phases initiales de traitement
- Ces données renforcent la nécessité d'accès au traitement du VHC chez les patients recevant un traitement agoniste opiacé

Remerciements

Nous exprimons notre gratitude envers les patients et leurs familles ainsi que les investigateurs et le personnel des centres ayant participé à cette étude.

- Australie : Greg Dore, David Iser, Joseph Sasadeusz, Martin Weltman ; Canada : Brian Conway, Roger P. LeBlanc, Daniele Longpre ; **France** : **Jean-Pierre Bronowicki, Joseph Moussalli, Fabien Zoulim** ; Allemagne : Andreas Trein, Albrecht Stoehr ; Israël : Oren Shibolet ; Pays-Bas : H. W. Reesink ; Nouvelle-Zélande : Edward Gane ; Norvège : Olav Dalgard, Hege Kileng ; Roumanie : Adrian Octavian Abagiu, Emanoil Ceausu, Adrian Streinu-Cercel ; Espagne : Juan Ignacio Arenas Ruiz-Tapiador, Jose Luis Calleja Panero, Juan Antonio Pineda, Conrado Fernandez Rodriguez, Juan Turnes Vazquez ; Taiwan : Wan-Long Chuang, Cheng-Yuan Peng, Sheng-Shun Yang ; Royaume-Uni : Kosh Agarwal, David Bell, Ashley Brown, John Dillon, Daniel M.H. Forton, Andrew Ustianowski ; États-Unis : Frederick L. Altice, David Michael Asmuth, Kathleen K. Casey, James N. Cooper, Stuart C. Gordon, Paul Y. Kwo, Jacob Paul Lalezari, William M. Lee, Alain H. Litwin, Annie Luetkemeyer, Andrew J. Muir, Ronald G. Nahass, Grisell Ortiz-Lasanta, K. Rajender Reddy, Kenneth E. Sherman, Jihad Slim, Mark S. Sulkowski, Andrew H. Talal, Joesph Leo Yozviak

Cette étude et le soutien à la rédaction médicale ont été financés par Merck & Co., Inc.