

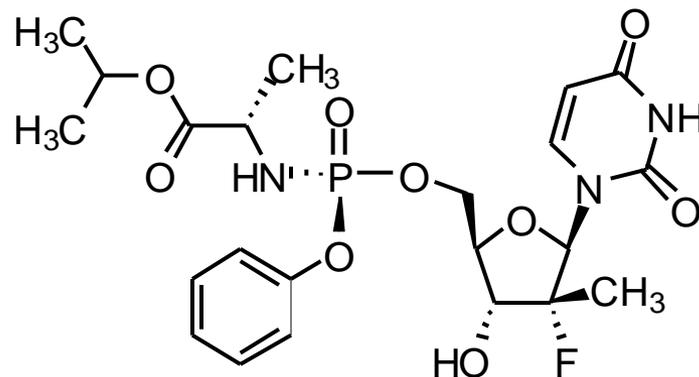
# LA CINÉTIQUE VIRALE PRÉCOCE N'EST PAS PREDICTIVE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PAR SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE (12 ou 24 SEMAINES) CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR UN GÉNOTYPE 2 ou 3 (ÉTUDE VALENCE)

**Christophe Hézode<sup>1</sup>, Geoffrey M. Dusheiko<sup>2</sup>, Massimo Colombo<sup>3</sup>, Robert Flisiak<sup>4</sup>, Robert H. Hyland<sup>5</sup>, Ari Illeperuma<sup>5</sup>, Diana M. Brainard<sup>5</sup>, William T. Symonds<sup>5</sup>, John G. McHutchison<sup>5</sup>, Ola Weiland<sup>6</sup>, Hendrik W. Reesink<sup>7</sup>, Ashley Brown<sup>8</sup>, Stanislas Pol<sup>9</sup>, Rafael Esteban<sup>10</sup>, Stefan Zeuzem<sup>11</sup>**

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor de Créteil, France; <sup>2</sup>Royal Free and University College School of Medicine, Royal Free Hospital, London, UK; <sup>3</sup>University of Milan, Italy; <sup>4</sup>Medical University of Bialystok, Poland; <sup>5</sup>Gilead Sciences, Inc., Foster City, California, USA; <sup>6</sup>Karolinska Institute, Karolinska University Hospital Huddinge, Stockholm, Sweden; <sup>7</sup>Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; <sup>8</sup>Imperial College Healthcare NHS Trust, London; <sup>9</sup>Hôpital Cochin, Paris, France; <sup>10</sup>Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, <sup>11</sup>Johann Wolfgang Goethe University, Frankfurt, Germany

# Sofosbuvir (SOF)

- ◆ Inhibiteur nucléotidique de la polymérase spécifique du VHC (termineur de chaîne)
- ◆ Action antivirale puissante sur les génotypes 1 à 6
- ◆ Haute barrière contre la résistance
- ◆ 1 comprimé (400 mg)/ jour
- ◆ Profil pharmacologique favorable
  - Élimination rénale
  - Métabolisme indépendant du CYP450
  - Interactions médicamenteuses limitées
- ◆ Bien toléré dans les études cliniques (> 3 000 patients)
- ◆ Approuvé en association avec d'autres molécules dans le traitement des hépatites chroniques C



# Objectifs

---

- Analyser la relation entre la cinétique précoce de décroissance virale et le taux de RVS12 chez les malades traités par la combinaison sofosbuvir + ribavirine pendant :
  - 12 semaines pour le génotype 2
  - 24 semaines pour le génotype 3

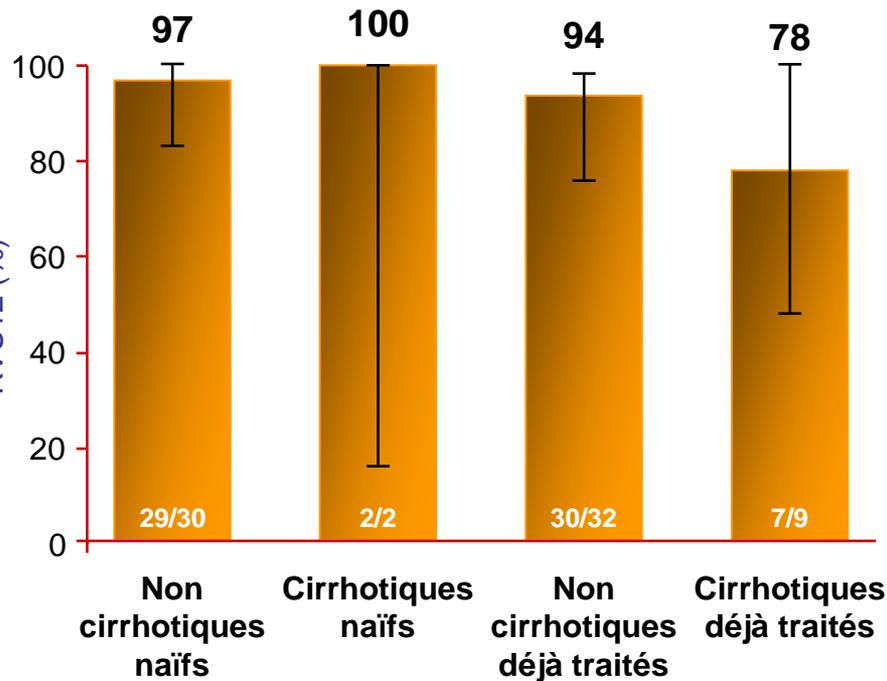
# Méthodes

---

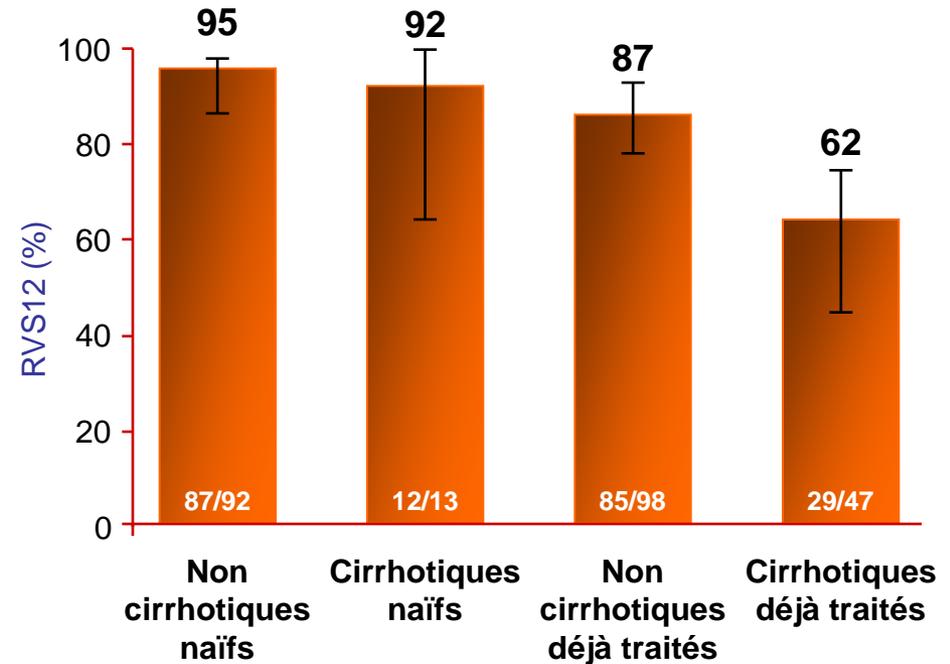
- Analyse rétrospective des taux d'ARN du VHC chez les malades inclus dans l'étude VALENCE
- Le taux d'ARN du VHC a été mesuré à l'aide du test COBAS TaqMan® HCV v2.0 High Pure System (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA)
- Le critère principal d'évaluation était la RVS12
- Les valeurs prédictives de réponse (VPP et VPN) ont été évaluées aux semaines 1, 2 et 4

# VALENCE : étude européenne de phase III Sofosbuvir + Ribavirine

## RVS12 chez malades G2 traités 12 semaines

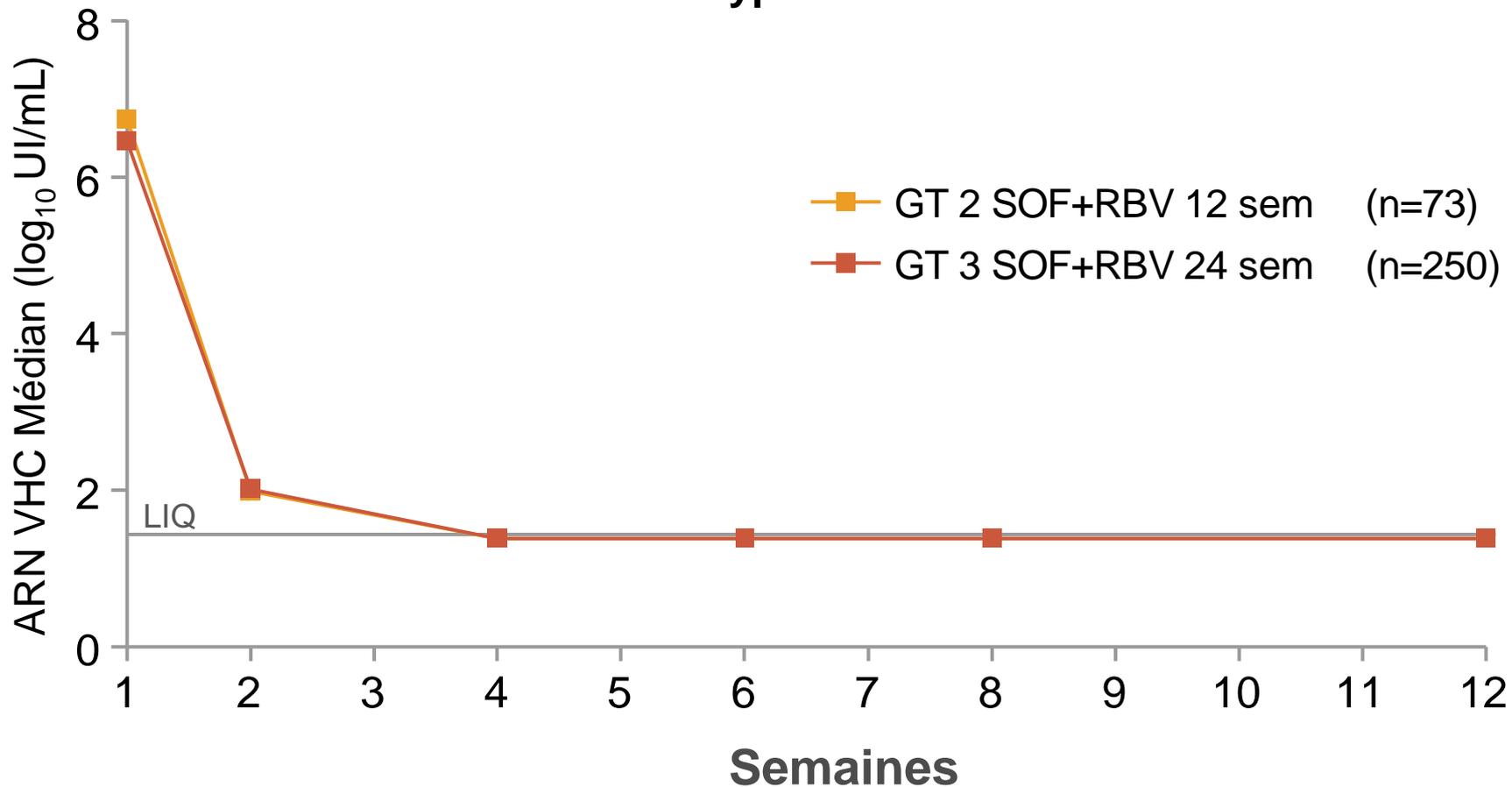


## RVS12 chez malades G3 traités 24 semaines



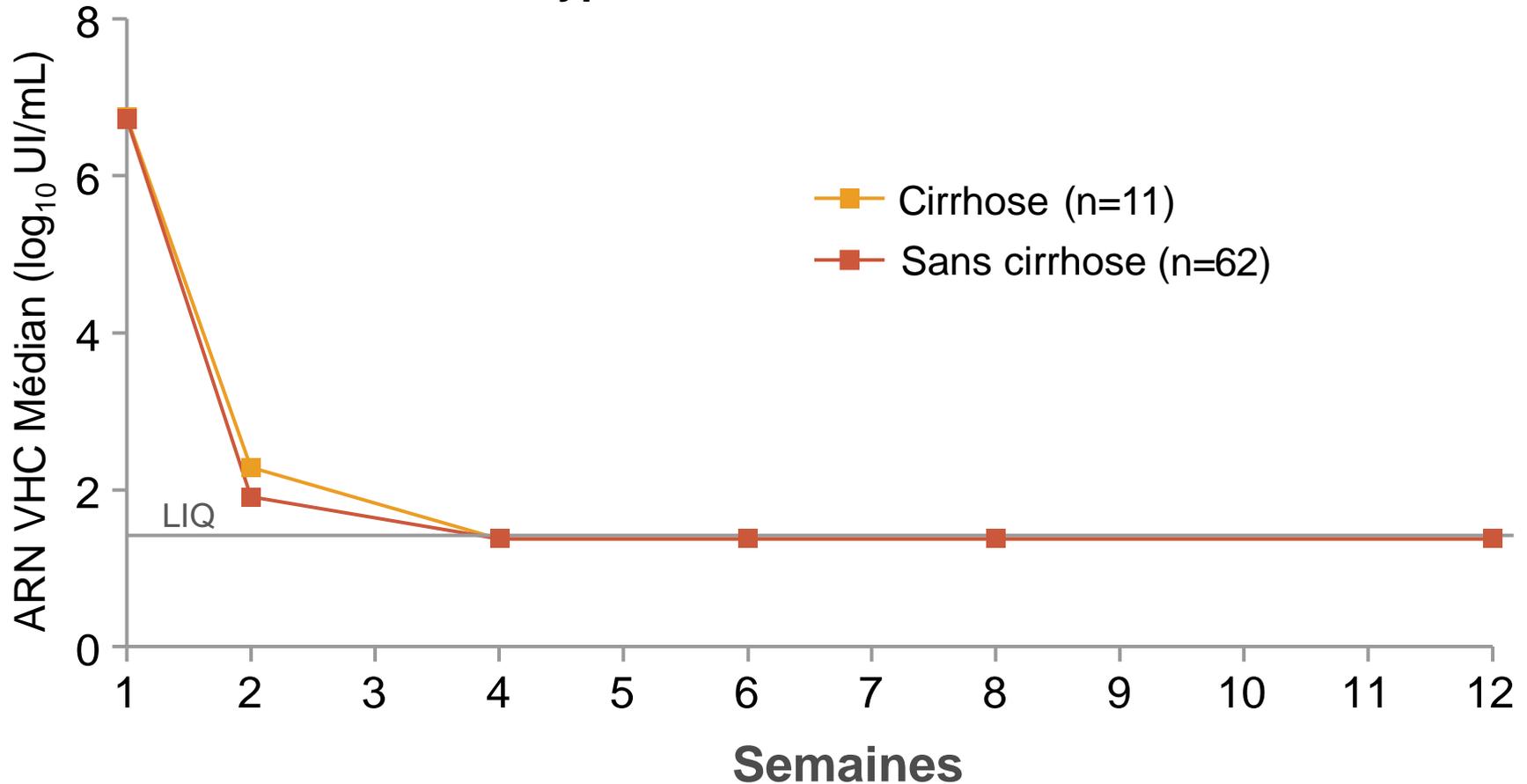
# Cinétique de décroissance virale

## Génotypes 2 et 3



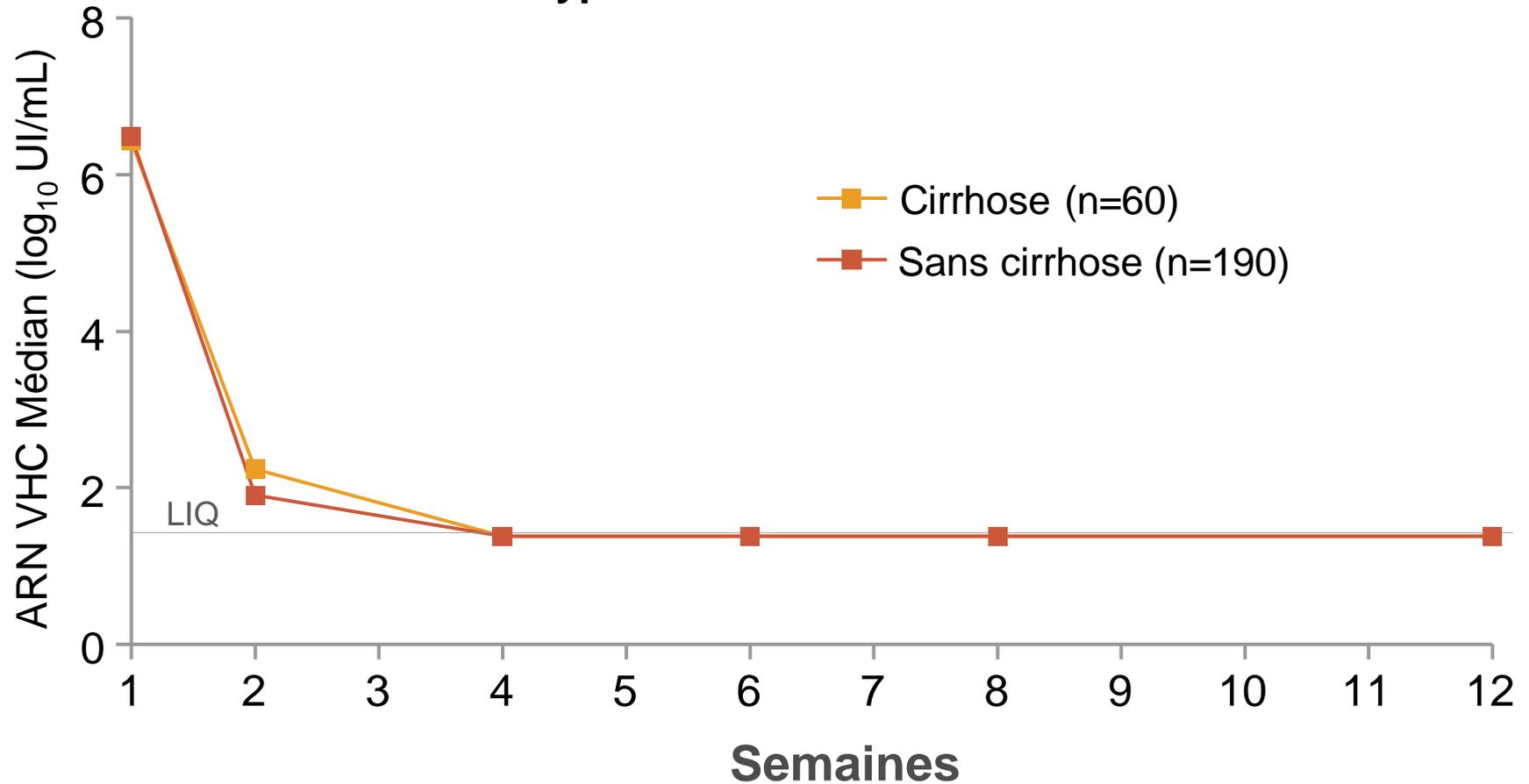
# Cinétique de décroissance virale chez le génotype 2 selon le score de fibrose

## Génotype 2 avec ou sans cirrhose

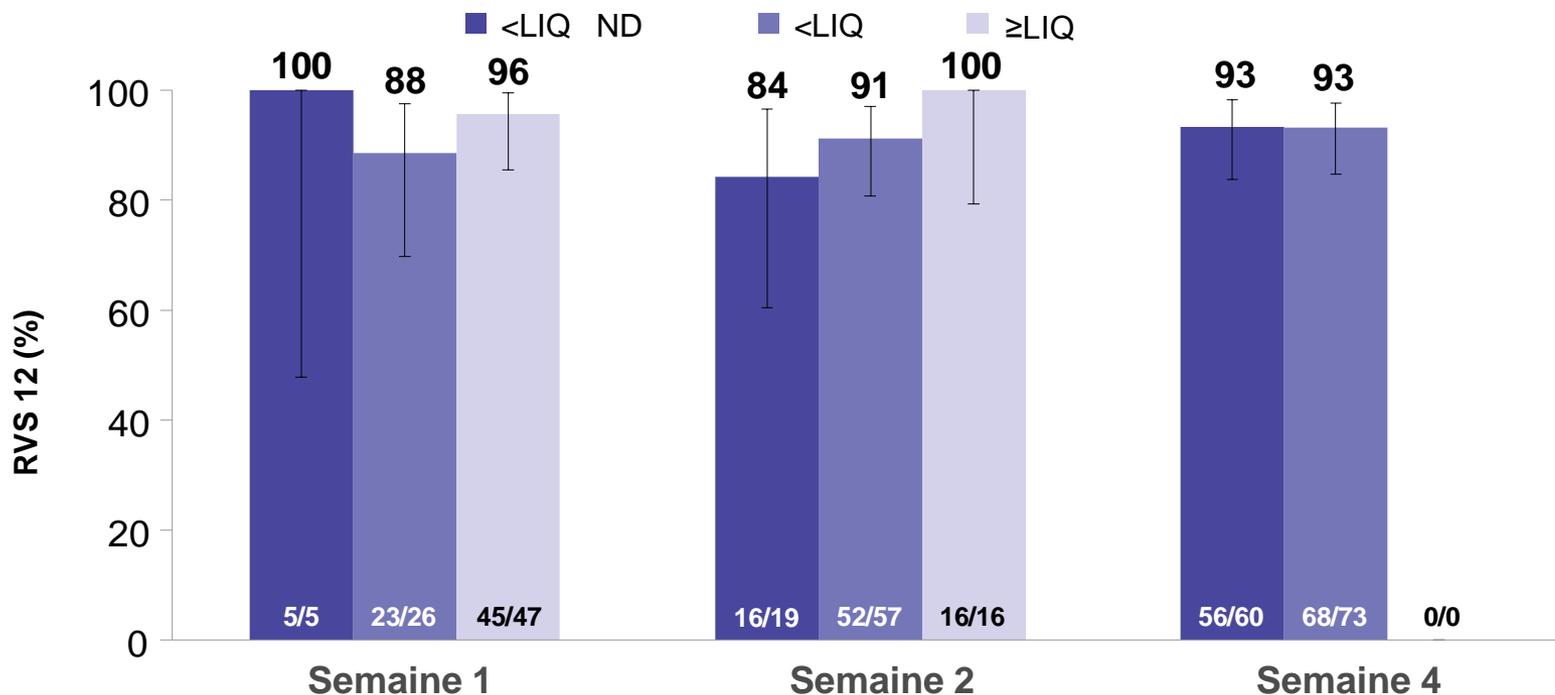


# Cinétique de décroissance virale chez le génotype 3 selon le score de fibrose

## Génotype 3 avec ou sans cirrhose



# Génotype 2 : RVS12 selon la réponse précoce avec VPP et VPN

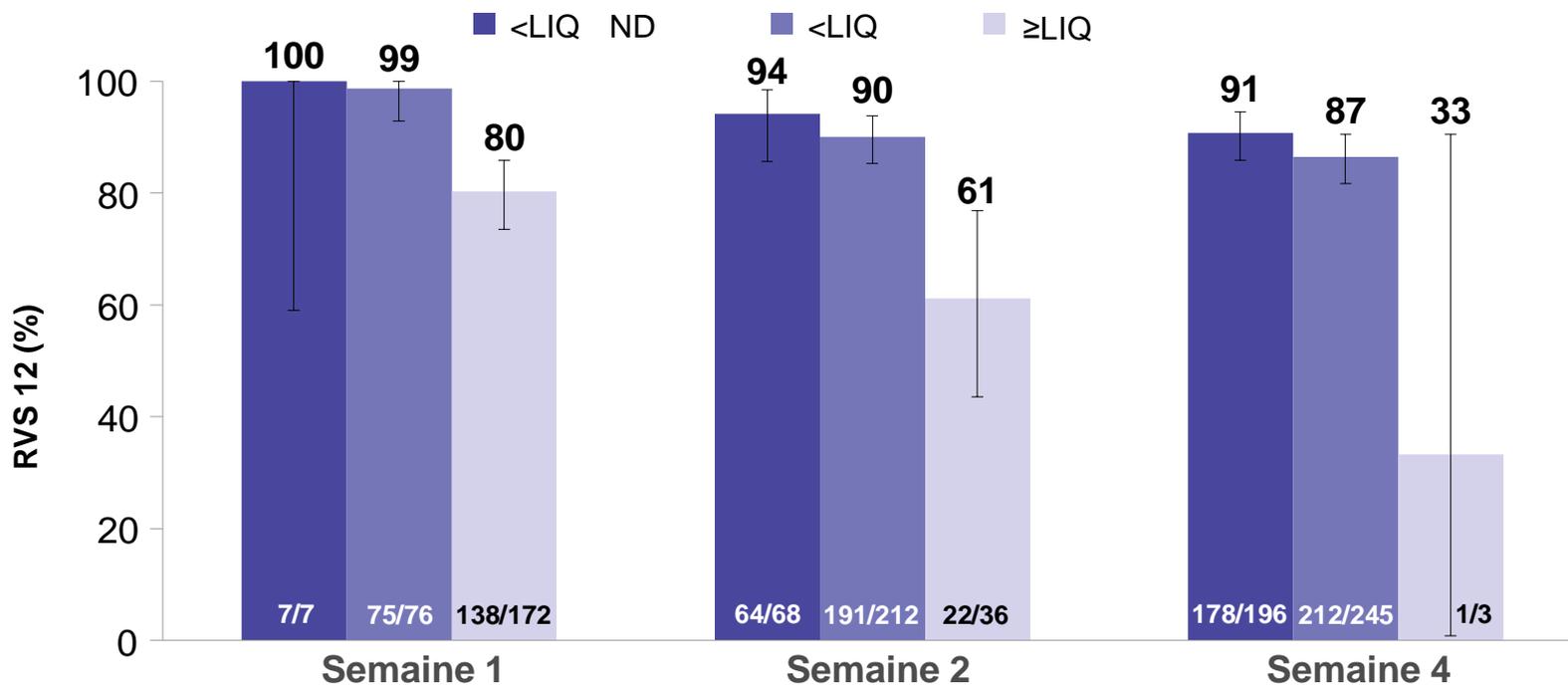


<b>VPP, % (n/N)</b>	<b>&lt;LIQ ND</b>	100 (5/5)	84 (16/19)	93 (56/60)
	<b>&lt;LIQ</b>	88 (23/26)	91 (52/57)	93 (68/73)
<b>VPN, % (n/N)</b>	<b>≥LIQ ND</b>	7 (5/68)	4 (2/54)	8 (1/13)
	<b>≥LIQ</b>	4 (2/47)	0 (0/16)	– (0/0)

## Résultats pour le génotype 2

- Valeurs Prédicatives Positives de l'ARN-VHC <LIQ et <LIQ ND sont comprises entre 84–100%
  - Par exemple, à la semaine 2, 91% des malades avec ARN-VHC <LIQ et 84% de ceux avec ARN-VHC <LIQ ND ont eu une RVS12
- Valeurs Prédicatives Négatives de l'ARN-VHC ≥LIQ ou ≥LIQ ND sont comprises entre 0–7%
  - Par exemple, à la semaine 2, aucun malade avec ARN-VHC ≥LIQ et 4% de ceux avec ARN-VHC ≥LIQ ND n'ont pas eu de RVS12

# Génotype 3 : RVS12 selon la réponse précoce avec VPP et VPN



<b>VPP, % (n/N)</b>	<b>&lt;LIQ ND</b>	100 (7/7)	94 (64/68)	91 (178/196)
	<b>&lt;LIQ</b>	99 (75/76)	90 (191/212)	87 (212/245)
<b>VPN, % (n/N)</b>	<b>≥LIQ ND</b>	15 (35/241)	17 (31/180)	33 (17/52)
	<b>≥LIQ</b>	20 (34/172)	39 (14/36)	67 (2/3)

## Résultats pour le génotype 3

- Valeurs Prédictives Positives de l'ARN-VHC <LIQ et <LIQ ND sont comprises entre 87–100%
  - Par exemple, à la semaine 2, 90% des malades avec ARN-VHC <LIQ et 94% de ceux avec ARN-VHC <LIQ ND ont eu une RVS12
- Valeurs Prédictives Négatives de l'ARN-VHC ≥LIQ ou ≥LIQ ND sont comprises entre 15–67%
  - Par exemple, à la semaine 2, 39% des malades avec ARN-VHC ≥LIQ et 17% de ceux avec ARN-VHC ≥LIQ ND n'ont pas eu de RVS12

## Conclusions

---

- Le traitement par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 ou 24 semaines a été très efficace chez les malades infectés par un génotype 2 ou 3.
  - Un taux indétectable d'ARN du VHC était observé chez la majorité des malades à la semaine 4
- La cinétique précoce de décroissance virale ne permet pas de prédire la réponse
  - Chez les malades infectés par un génotype 3 avec un ARN-VHC <LIQ ou <LIQ ND précoce, les taux de RVS sont en général plus élevés. Cependant, les VPN étaient insuffisantes pour conduire à une adaptation du traitement, en particulier par rapport au profil de tolérance
- Un traitement adapté à la réponse ne joue donc aucun rôle pour ces schémas thérapeutiques

# Remerciements

---

- A tous les patients et leurs familles
- A tous les investigateurs de l'étude Valence (GS-US-334-0133) et leurs équipes de recherche clinique:
  - A Abergel, CHU Clermont-Ferrand
  - M Bourlière, Saint-Joseph, Marseille
  - JP Bronowicki, CHU Vandoeuvre-les-Nancy
  - V De Ledinghen, CHU Bordeaux
  - D Guyader, Pontchaillou, Rennes
  - F Habersetzer, NHC, Strasbourg
  - C Hézode, H Mondor, Créteil
  - D Larrey, CHU Montpellier
  - P Marcellin, Beaujon, Clichy
  - P Mathurin, CHU, Lille
  - S Pol, Cochin, Paris
  - V Ratzu, Pitié-Salpêtrière, Paris
  - L Serfaty, Saint-Antoine, Paris
  - A Tran, CHU Nice
  - JP Zarski, CHU Grenoble