

Efficacité du retraitement par Sofosbuvir et Peg-interferon + Ribavirine des patients infectés par un génotype-1 en échec de traitement antérieur par au moins 1 antiviral direct et Peg-interferon + Ribavirine

Stanislas Pol¹, Mark Sulkowski², Tarek Hassanein³, Ed Gane⁴, Liyun Ni⁵, Hongmei Mo⁵, Bittoo Kanwar⁵, Diana Brainard⁵, GM Subramanian⁵, William T. Symonds⁵, John G. McHutchison⁵, Michael Bennett⁶, Ira M. Jacobson⁷

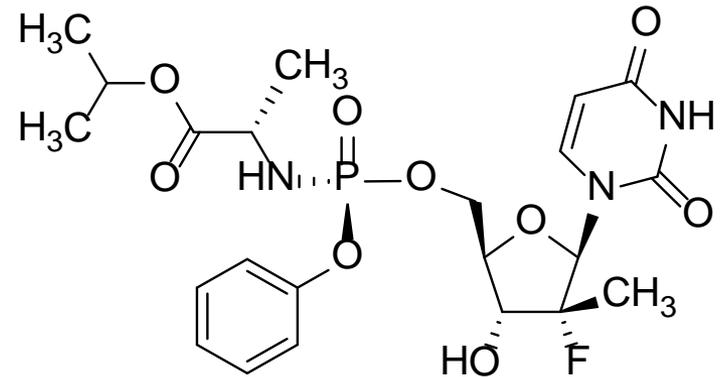
¹Universite Paris Descartes, Hôpital Cochin, Paris, France; ²John Hopkins University, Baltimore, MD, USA; ³Southern California Liver Center, Coronado, CA, USA; ⁴Auckland City Hospital, Auckland, NZ; ⁵Gilead Sciences, Inc., Foster City, CA, USA; ⁶Medical Associates Research Group, San Diego, CA, USA; ⁷Weill Cornell Medical College, New York, NY, USA

Conflit d'intérêts

- ◆ Consultant: BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Gilead, Roche, MSD, Abbvie;
- ◆ Orateur: GSK, BMS, Boehringer Ingelheim, Janssen, Vertex, Novartis, Sanofi, Gilead, Roche, MSD, Abbvie
- ◆ Bourses: BMS, Gilead, Roche, MSD

Contexte: Sofosbuvir (SOF)

- ◆ Inhibiteur nucléotidique de la polymérase (NS5b) du VHC (termineur de chaîne)
- ◆ Activité antivirale et efficacité clinique contre le VHC GT 1-6
- ◆ Haute barrière de résistance
- ◆ La combinaison de 12 semaines de SOF +PEG/RBV est approuvée pour les patients GT 1

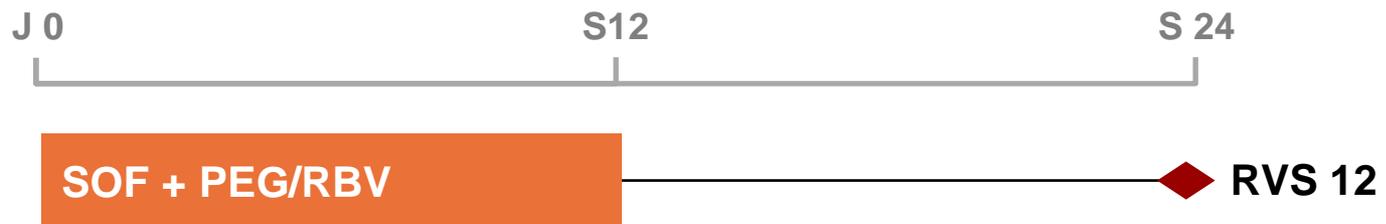


Contexte et but de l'étude

- ◆ Il n'y a pas d'option thérapeutique pour les patients GT1 en échec de traitements antérieurs exposés aux inhibiteurs de protéases ou d'autres antiviraux oraux
- ◆ Une combinaison de 12 semaines SOF + PEG/RBV a permis un taux de RVS de 90% dans l'étude de Phase 3 NEUTRINO chez des patients GT1 naïfs de traitement¹
- ◆ Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une combinaison de 12 semaines SOF + PEG/RBV /RBV chez des patients infectés par un génotype-1 en échec de traitement antérieur par au moins un antiviral direct associé à Peg-interferon + Ribavirine

Patients et schéma de l'étude

- ◆ Tous les patients étaient non cirrhotiques, en échec d'un traitement antérieur par Peg-interferon + Ribavirine et au moins un inhibiteur de protéase (GS-9451 or GS-9256) +/- un ou deux antiviraux directs
 - Tegobuvir (Inhibiteur non-nucléosidique de polymérase NS5b)
 - Ledipasvir (Inhibiteur NS5a)



Critères de jugement

- ◆ Primaire: RVS12
 - ARN VHC < limite inférieure de quantification (25 UI/mL par COBAS® TaqMan® HCV Test v2.0 HPS) 12 semaines après la fin du traitement

- ◆ Tolérance
 - Effets secondaires et arrêts de traitement
 - Anomalies biologiques

- ◆ Autres
 - RVS4 et RVS24
 - Cinétiques virales et résistance

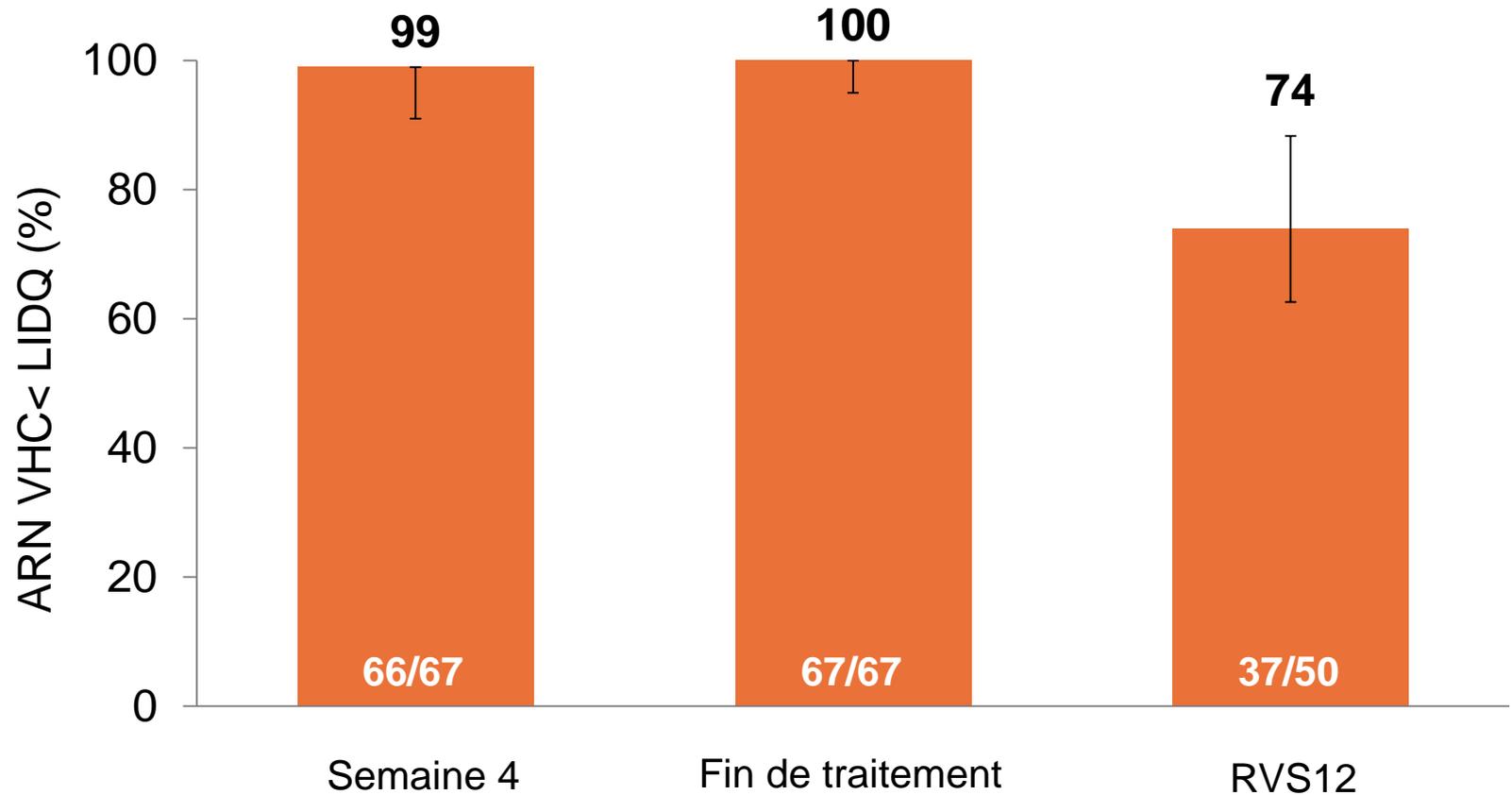
Résultats:

	12 semaines SOF + PEG/RBV
Inclus	80
Ayant débuté	80
Ayant fini le traitement	67
En cours de traitement	13
Arrêt de traitement	0
Résultats RVS12 disponibles	50

Résultats: caractéristiques initiales

	12 semaines SOF + PEG/RBV n=80
Age médian (écart)	55 (21–72)
Hommes, n (%)	60 (75)
Noir, n (%)	11 (14)
IMC médian, kg/m ² (écart)	28 (21–43)
IL28B CC, n (%)	13 (16)
ALT médian, U/L (écart)	74 (24-298)
GT 1a, n (%)	68 (85)
ARN VHC médian initial, log ₁₀ IU/mL (écart)	6.6 (5.0–7.3)
Durée médiane du traitement antérieur, sem.	25 (1–60)
Traitement antérieur, n (%)	
1	44 (55)
≥2	36 (45)
Exposition antérieure aux DAA, n (%)	
1 DAA	15 (19)
2 DAA	41 (51)
3 DAA	24 (30)
Réponse antérieure, n (%)	
Rechute	48 (48)
Echec per-thérapeutique	36 (45)

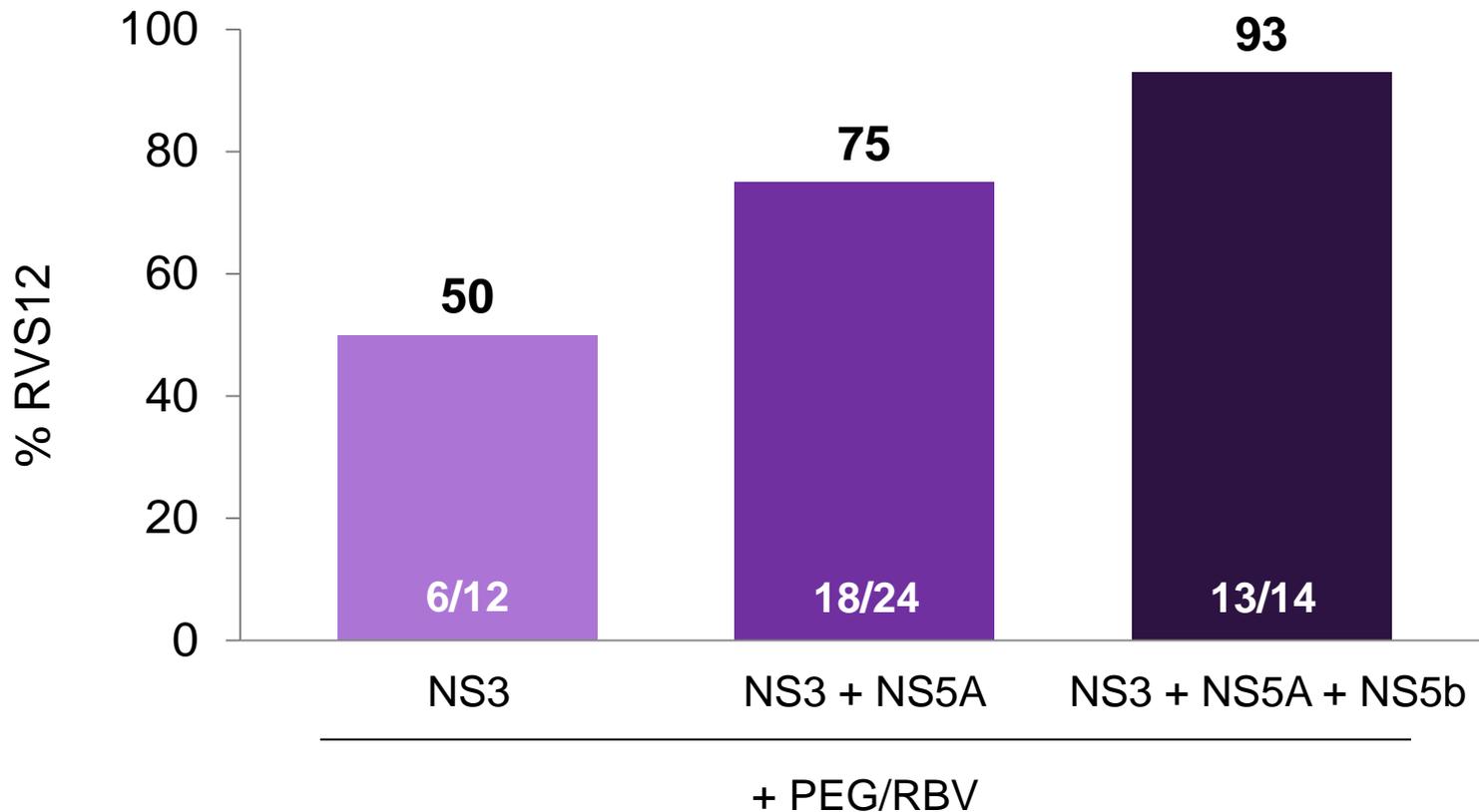
Résultats: Réponse virologique et RVS12



Les barres d'erreur représentent les intervalles de confiance à 95%.

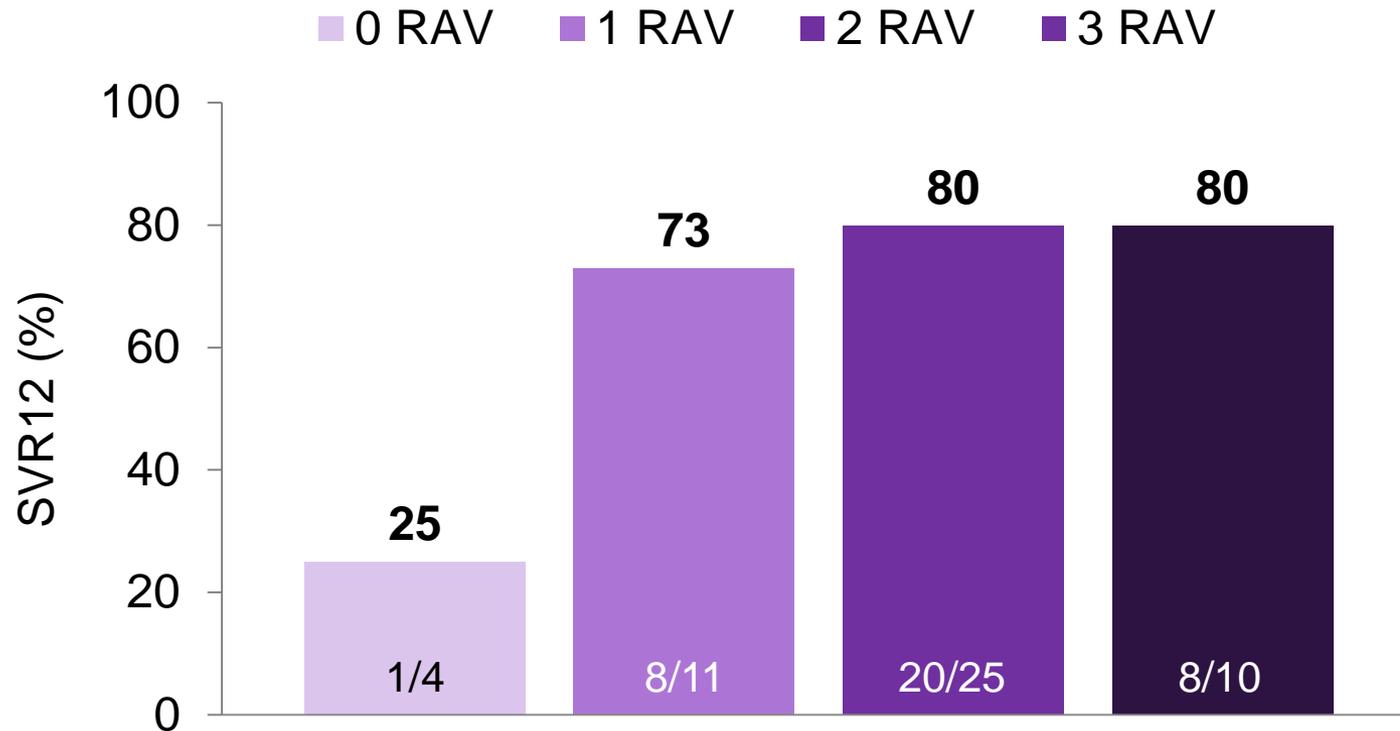
Résultats: Histoire thérapeutique antérieure

- ◆ %SVR12 selon les cibles antivirales des traitements antérieurs

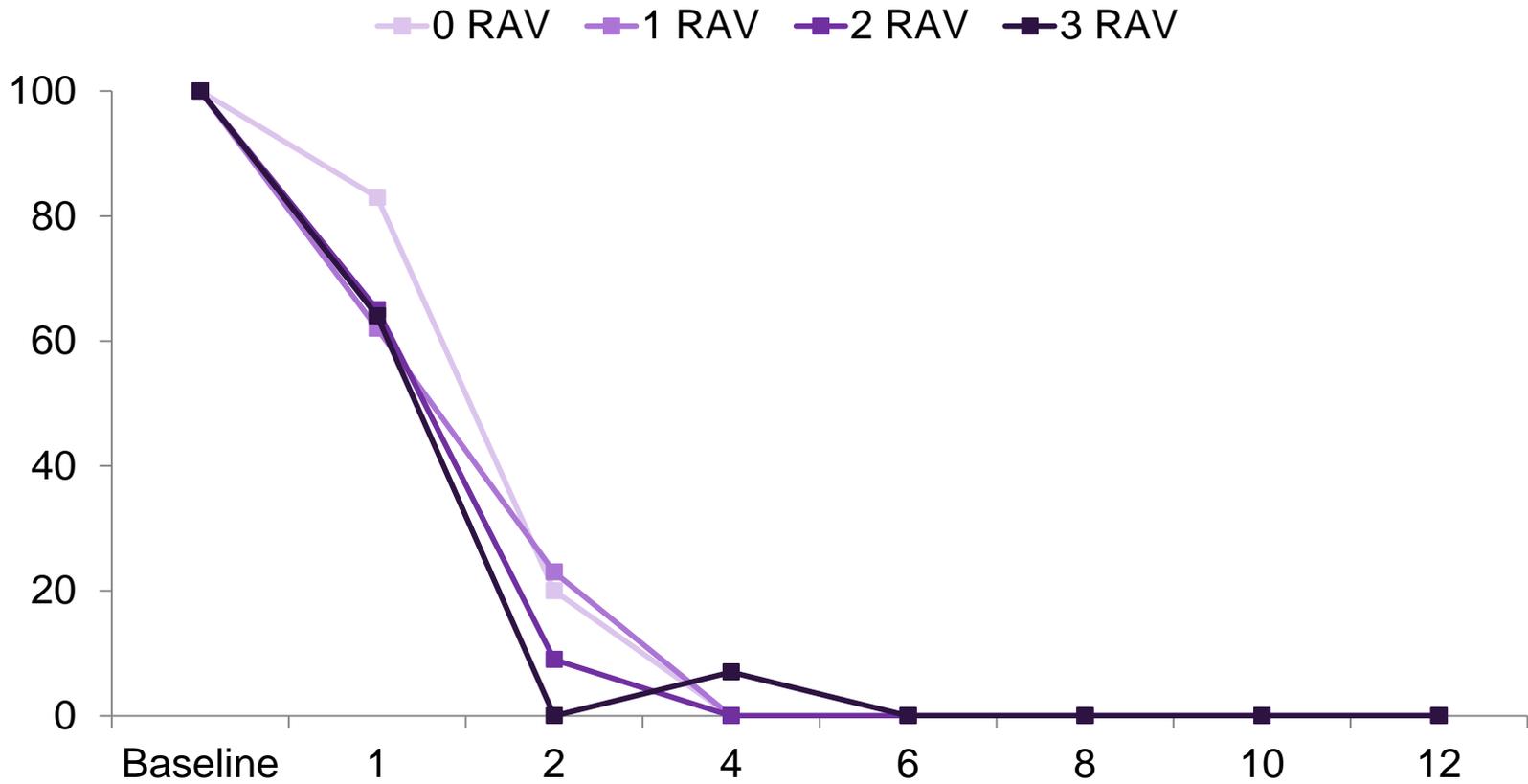


Résultats: Impact des Variants de Résistance (RAVs)

- ◆ Un séquençage populationnel initial a déterminé si les patients avaient des RAV des protéines NS3, NS5a et/ou NS5b avant le Sofosbuvir



Résultats: Impact des Variants de Résistance (RAVs)



Résultats: Tolérance

	Patients, n (%)	12 semaines SOF + PEG/RBV n=80
Tolérance Globale	Effets secondaires (ES)	70 (88)
	ES Grade 3–4	8 (10)
	ES sérieux	1 (1)
	Arrêts de traitements car ES	2 (3)
	Décès	0
Abnormalies Biologiques	Grade 3–4	41 (51)
	Hémoglobine <10 g/dL	6 (8)
	Neutrophiles <750/mm ³	17 (21)
	Plaquettes <50,000/mm ³	0

Résultats: Effets secondaires $\geq 10\%$

ES, n (%)	12 semaines SOF + PEG/RBV
Fatigue	34 (43)
Céphalées	27 (34)
Nausées	19 (24)
Neutropénie	18 (23)
Rash	12 (15)
Myalgies	12 (15)
Malaise	10 (13)
Prurit	10 (13)
Anémie	10 (13)
Insomnie	8 (10)
Toux	8 (10)

Conclusions

- ◆ Trois quart (74%) des patients en échec d'au moins une trithérapie incluant un inhibiteur de protéase du VHC ont une RVS12 avec 12 semaines de SOF + PEG/RBV malgré des variants de résistance multiples et des traitements antérieurs
- ◆ La présence initiale de variants de résistance contre les protéines NS3, NS5a, NS5b n'affecte pas la RVS12
- ◆ La trithérapie de 12 semaines SOF + PEG/RBV était bien tolérée
- ◆ Des combinaisons incluant le Sofosbuvir sont efficaces chez la plupart des patients sans autre alternative thérapeutique

Remerciements

Aux patients et à leurs familles

Aux 179 investigateurs participant en Autriche, Canada, République Tchèque, Estonie, France, Allemagne, Italie, Hollande, Pologne, Espagne, Suède, Royaume Uni, Etats Unis

Cette étude était promue par Gilead Sciences