

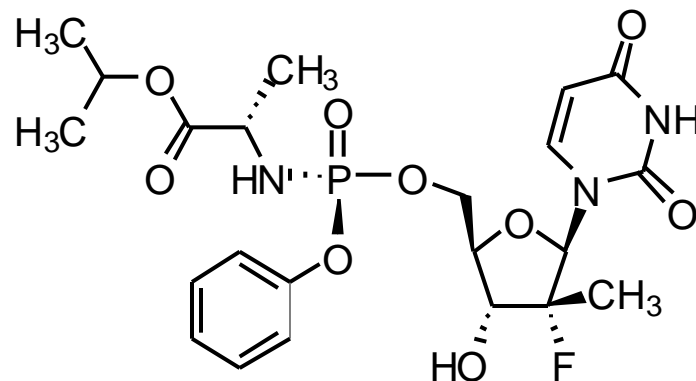
LA CINÉTIQUE VIRALE PRÉCOCE N'EST PAS PREDICTIVE DE LA REPONSE AU TRAITEMENT PAR SOFOSBUVIR + RIBAVIRINE (12 ou 24 SEMAINES) CHEZ LES PATIENTS INFECTES PAR UN GÉNOTYPE 2 ou 3 (ÉTUDE VALENCE)

Christophe Hézode¹, Geoffrey M. Dusheiko², Massimo Colombo³, Robert Flisiak⁴, Robert H. Hyland⁵, Ari Illeperuma⁵, Diana M. Brainard⁵, William T. Symonds⁵, John G. McHutchison⁵, Ola Weiland⁶, Hendrik W. Reesink⁷, Ashley Brown⁸, Stanislas Pol⁹, Rafael Esteban¹⁰, Stefan Zeuzem¹¹

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

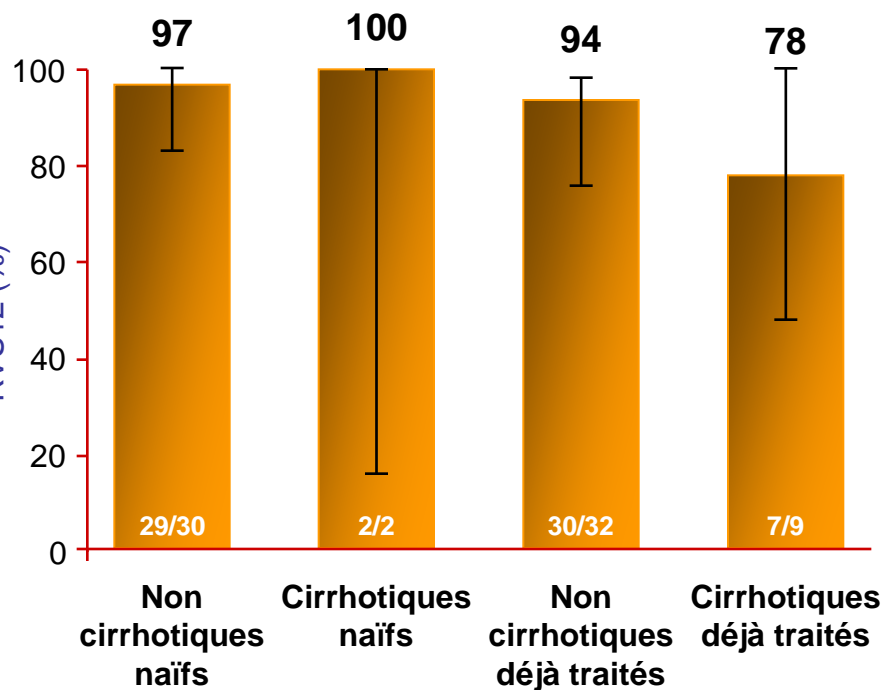
- Analyser la relation entre la cinétique précoce de décroissance virale et le taux de RVS12 chez les malades traités par la combinaison sofosbuvir + ribavirine pendant :
 - 12 semaines pour le génotype 2
 - 24 semaines pour le génotype 3

Méthodes

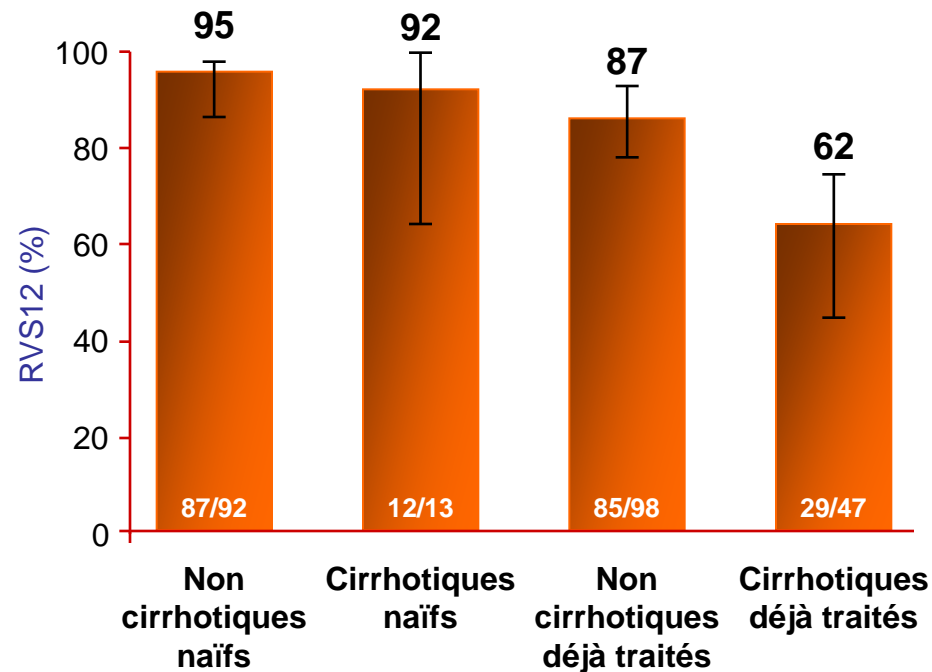
- Analyse rétrospective des taux d'ARN du VHC chez les malades inclus dans l'étude VALENCE
- Le taux d'ARN du VHC a été mesuré à l'aide du test COBAS TaqMan® HCV v2.0 High Pure System (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA)
- Le critère principal d'évaluation était la RVS12
- Les valeurs prédictives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

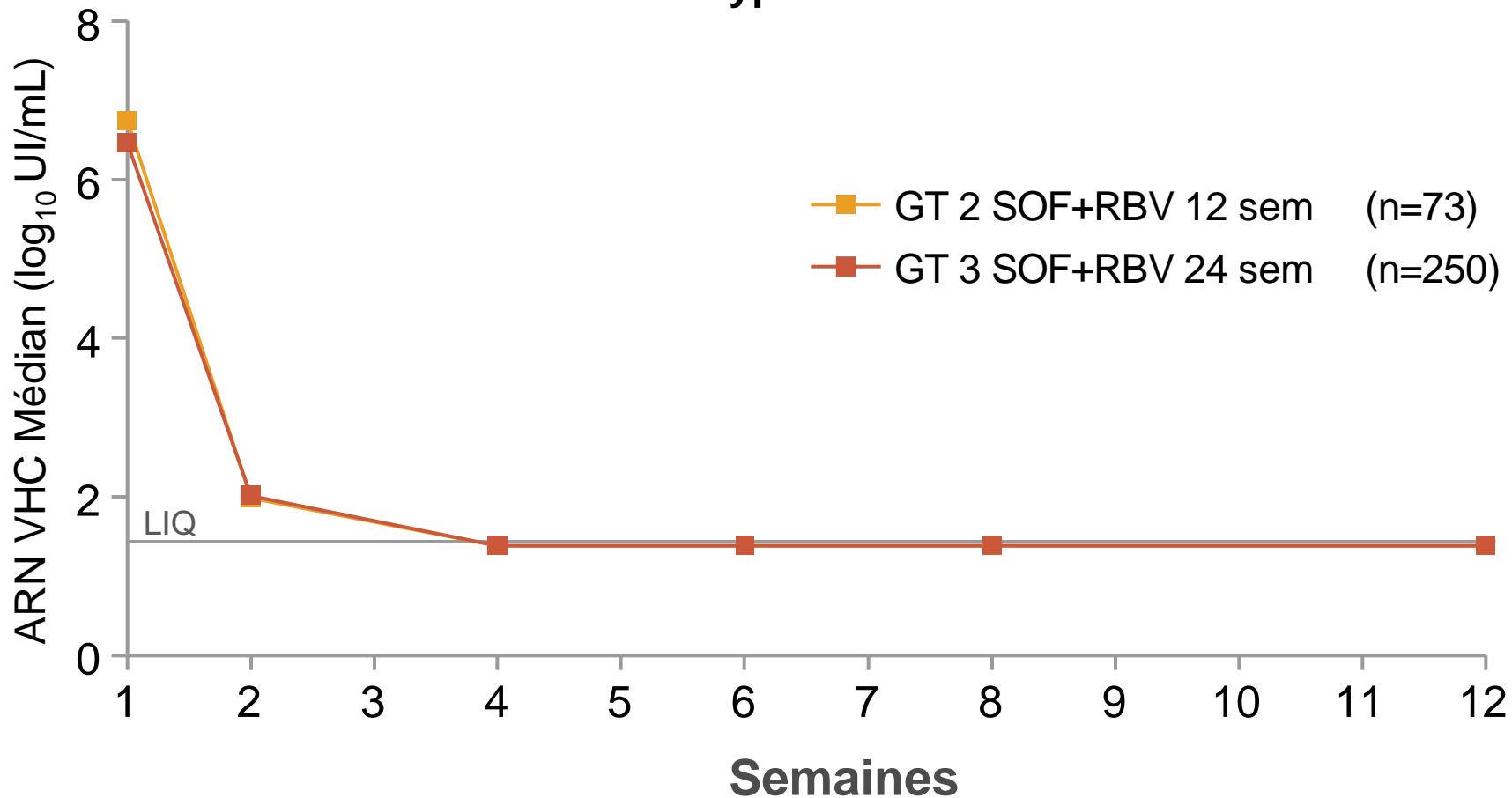


RVS12 chez malades G3 traités 24 semaines



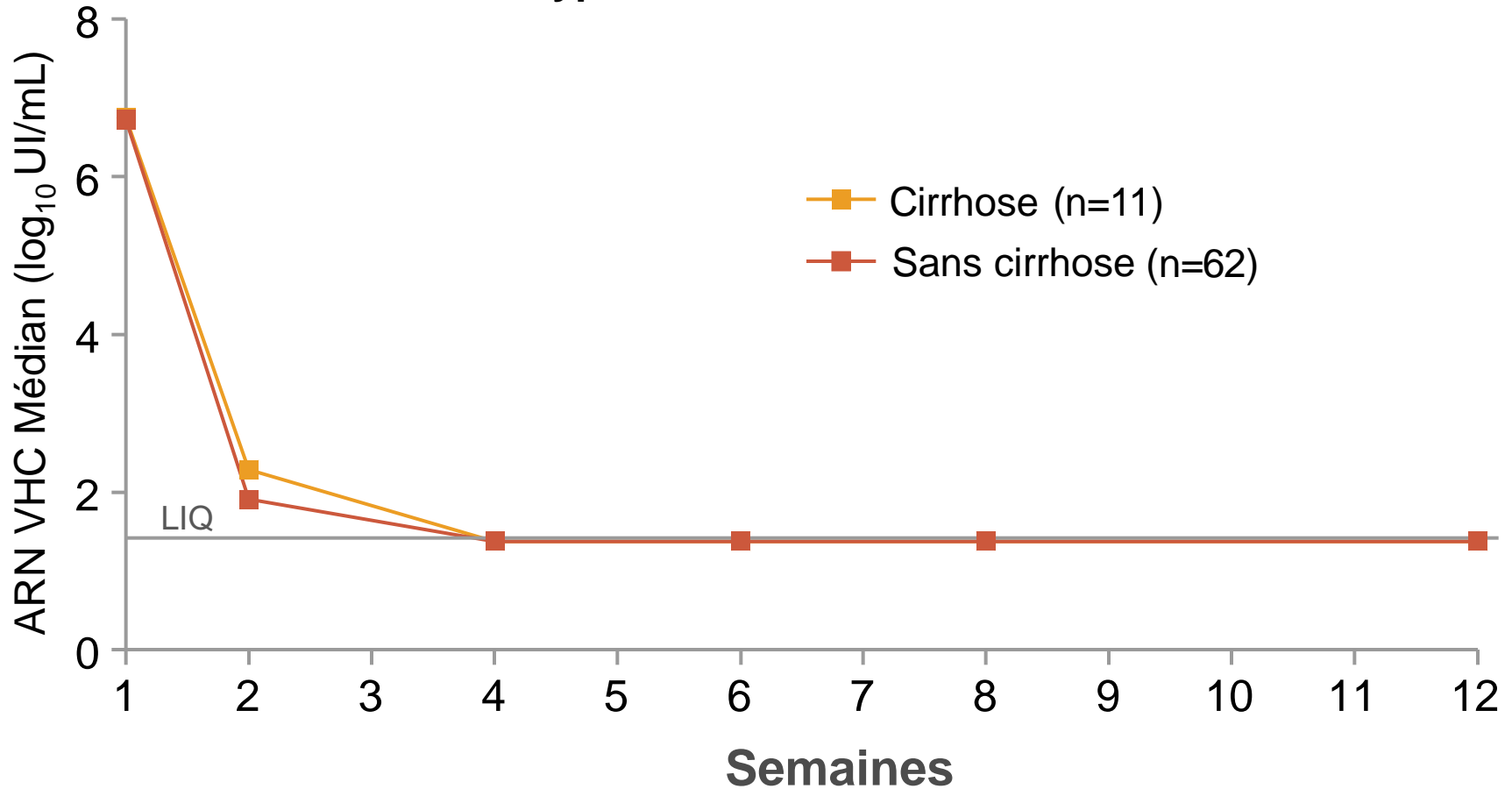
Cinétique de décroissance virale

Génotypes 2 et 3



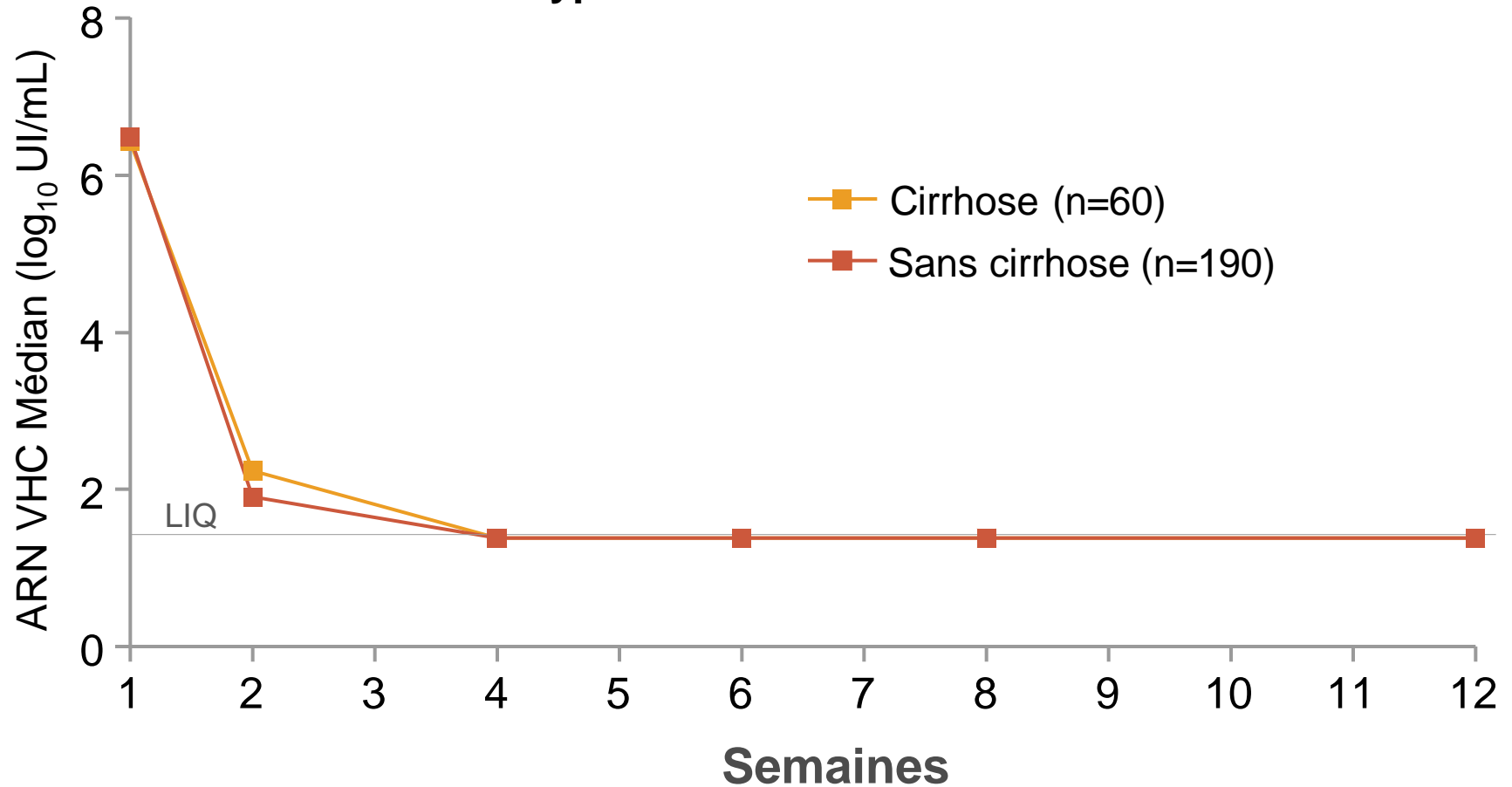
Cinétique de décroissance virale chez le génotype 2 selon le score de fibrose

Génotype 2 avec ou sans cirrhose

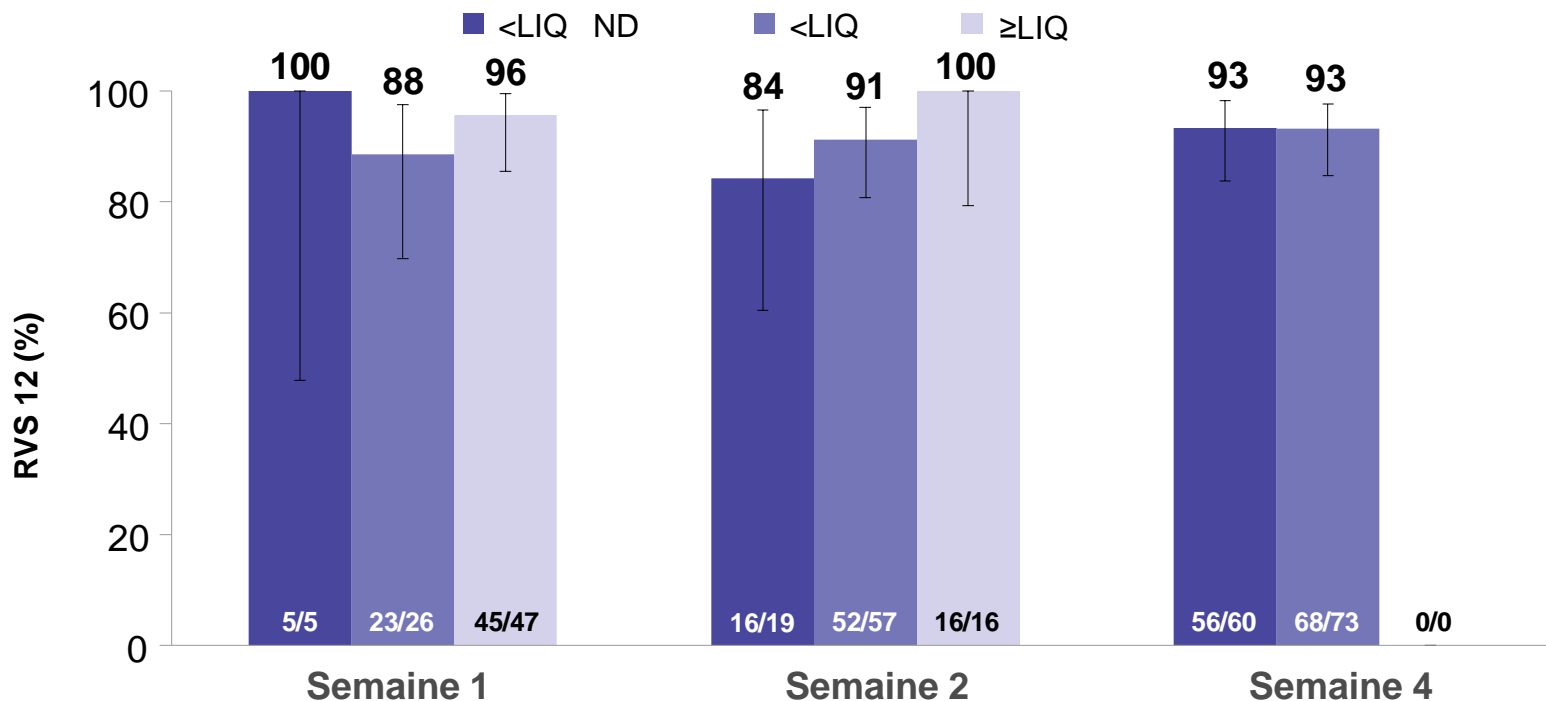


Cinétique de décroissance virale chez le génotype 3 selon le score de fibrose

Génotype 3 avec ou sans cirrhose



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

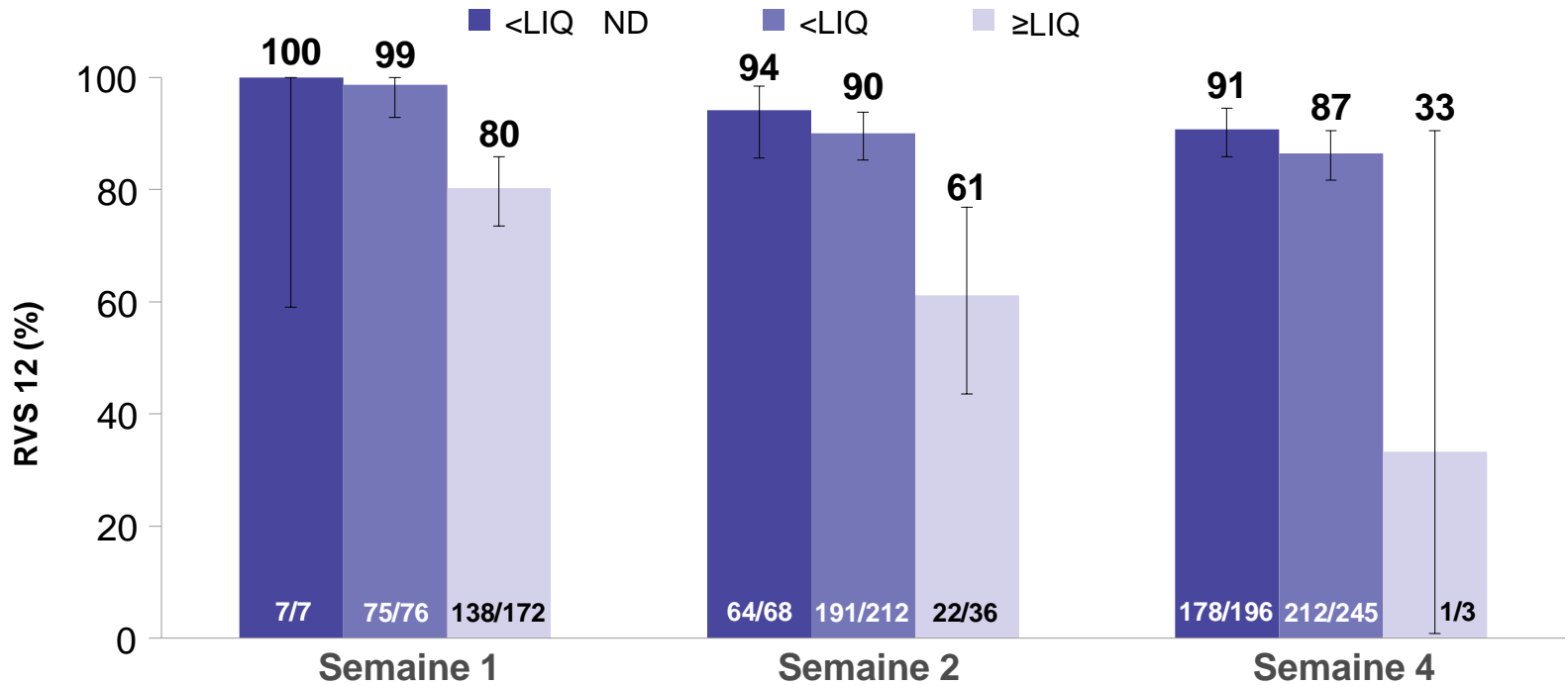


VPP, % (n/N)	<LIQ ND	100 (5/5)	84 (16/19)	93 (56/60)
	<LIQ	88 (23/26)	91 (52/57)	93 (68/73)
VPN, % (n/N)	≥LIQ ND	7 (5/68)	4 (2/54)	8 (1/13)
	≥LIQ	4 (2/47)	0 (0/16)	– (0/0)

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



VPP, % (n/N)	<LIQ ND	100 (7/7)	94 (64/68)	91 (178/196)
	<LIQ	99 (75/76)	90 (191/212)	87 (212/245)
VPN, % (n/N)	≥LIQ ND	15 (35/241)	17 (31/180)	33 (17/52)
	≥LIQ	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