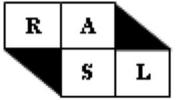


# ***Comment optimiser le traitement des patients naïfs?***

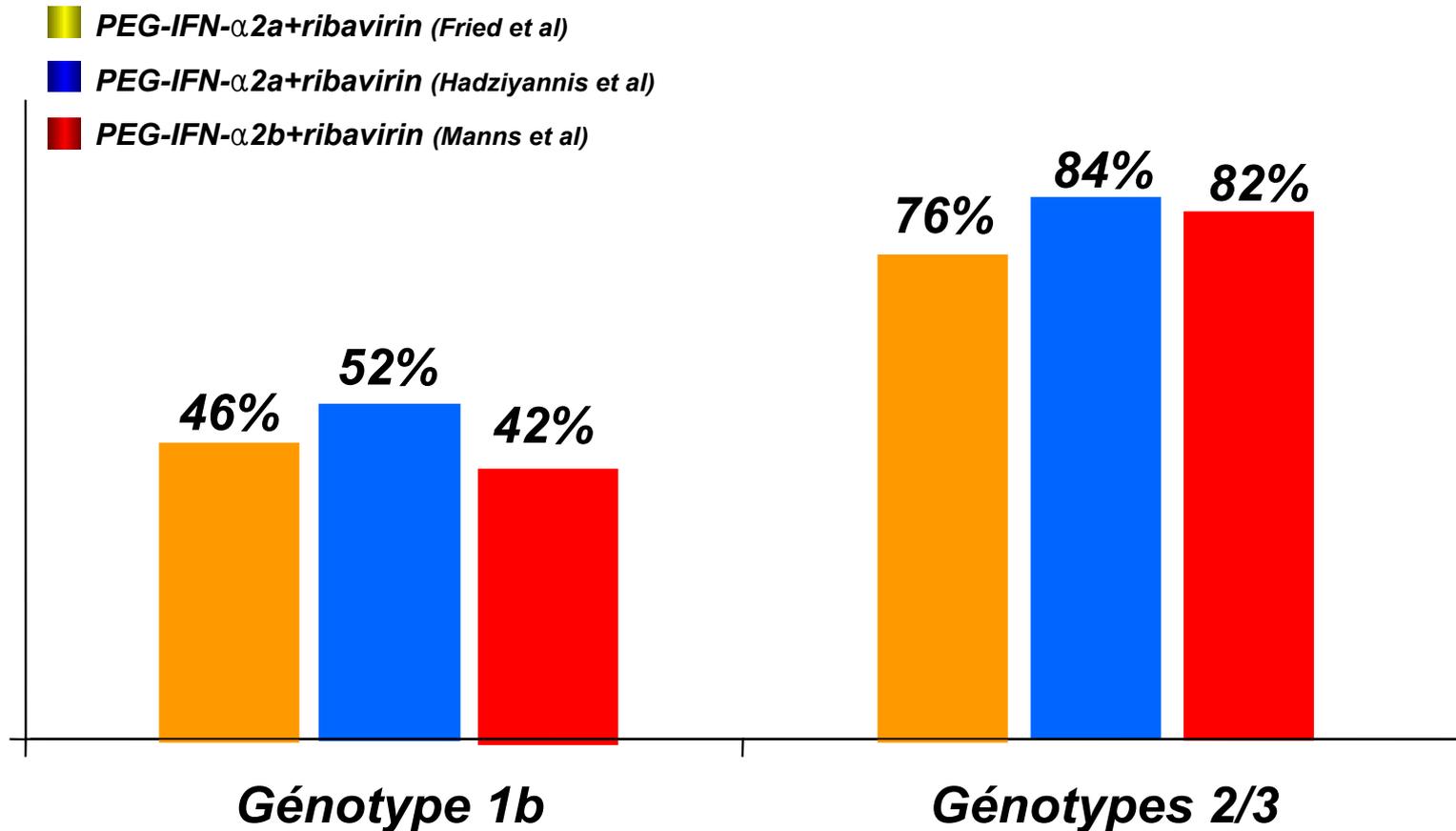
***Daniel Dhumeaux (France)***

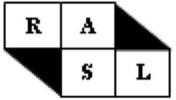
***Mihai Voiculescu (Roumanie)***



***Les données internationales montrent que la  
pourcentage **des répondeurs à la bithérapie** est  
innacceptablement basse***

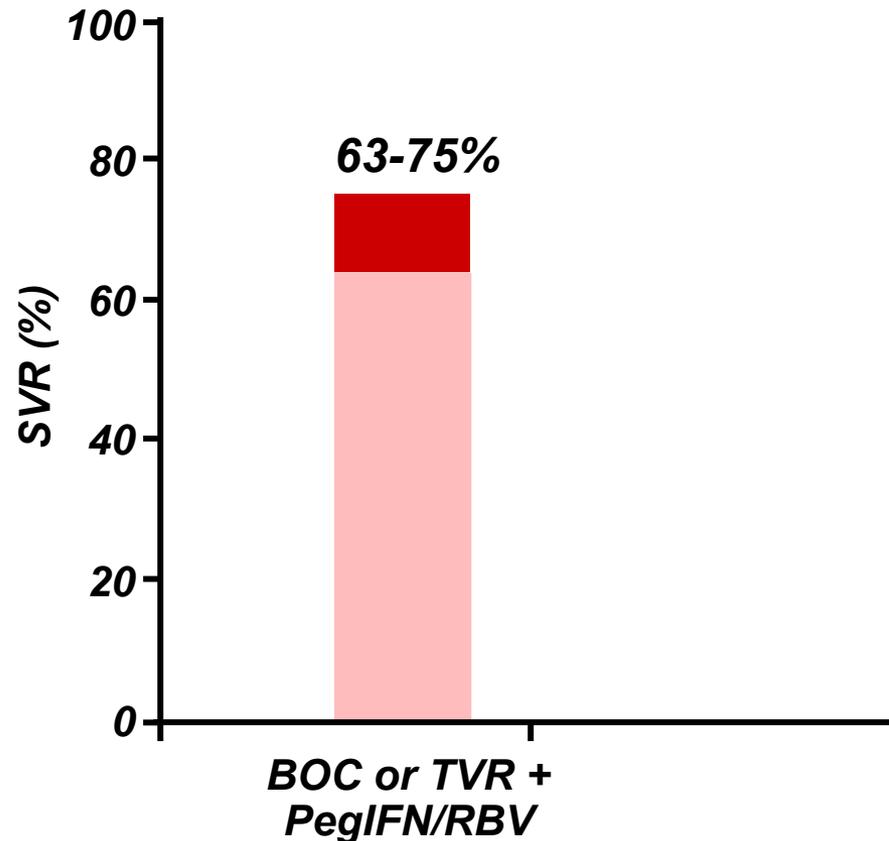
# Réponse virale soutenue a la bithérapie dans les études principales



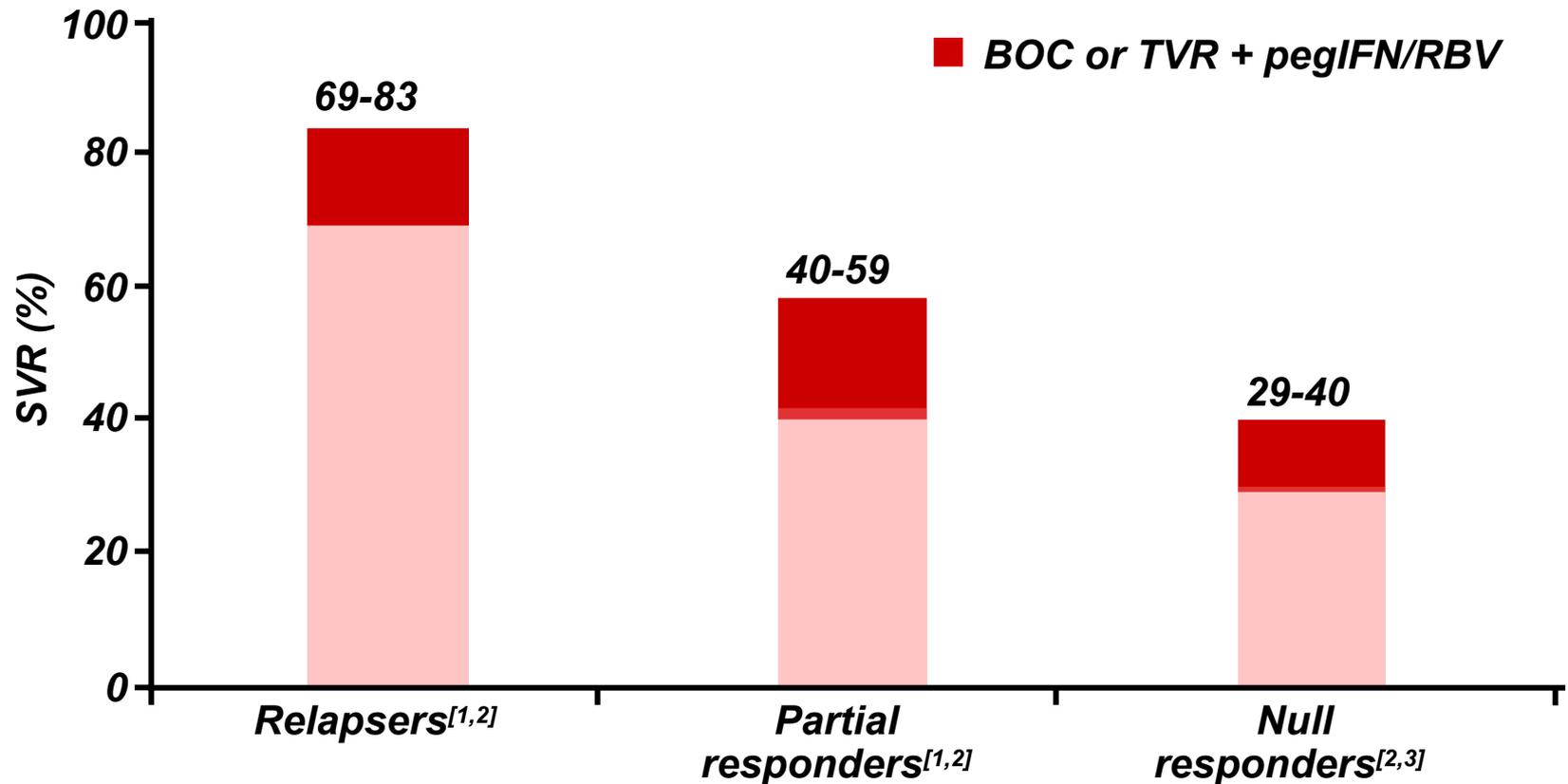


***Le nombre des répondeurs à la trithérapie avec  
Boceprevir et Telaprevir sont aussi  
innacceptablement basse***

# Réponse virale soutenue a BOC et TVR GT1 *naive* patients



# Réponse virale soutenue a la trithérapie chez les patients **en échec de bithérapie**



## ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Ces 2 molécules ont permis d'améliorer l'efficacité antivirale de la bithérapie chez les patients infectés par le génotype 1 avec un gain de réponse virologique soutenue (RVS) d'environ 30 % et une diminution de la durée de traitement à 24-28 semaines chez près de 1 patient sur 2 ...***

***... mais au prix d'une moins bonne tolérance, d'interactions médicamenteuses et de survenue de variants résistants chez les patients en échec***

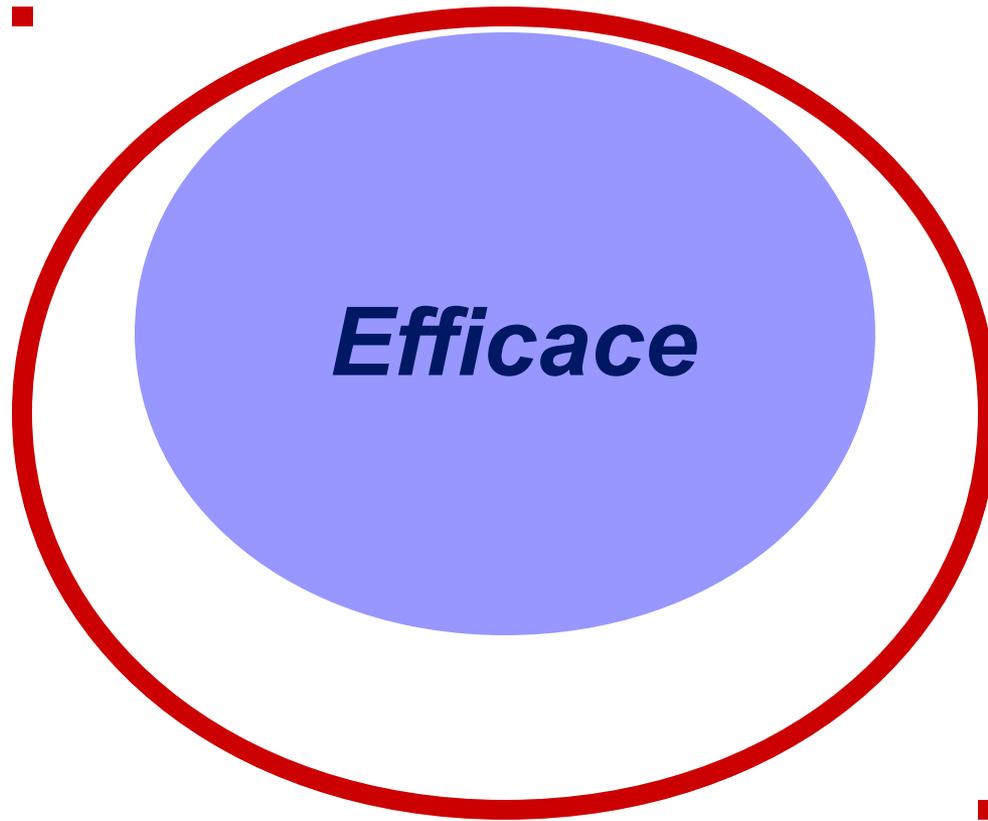
# ***L'objectifs de la présentation***

***Comment optimiser la bithérapie / trithérapie des patients naïfs G1 → G4***

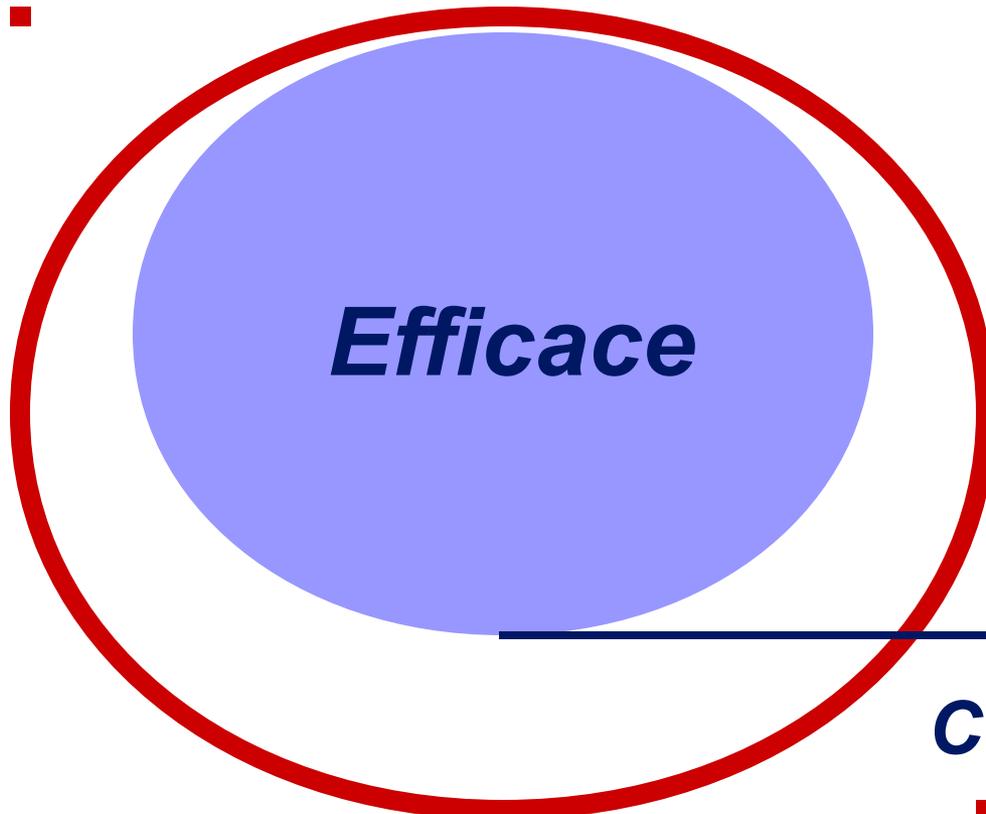
## ***Définition***

- ***Optimiser***: *procéder de la façon la plus efficace dans les circonstances données*
- ***Efficacite***: *obtenir le meilleur résultat avec le minimum d'effort et de dépenses*

***Efficient***

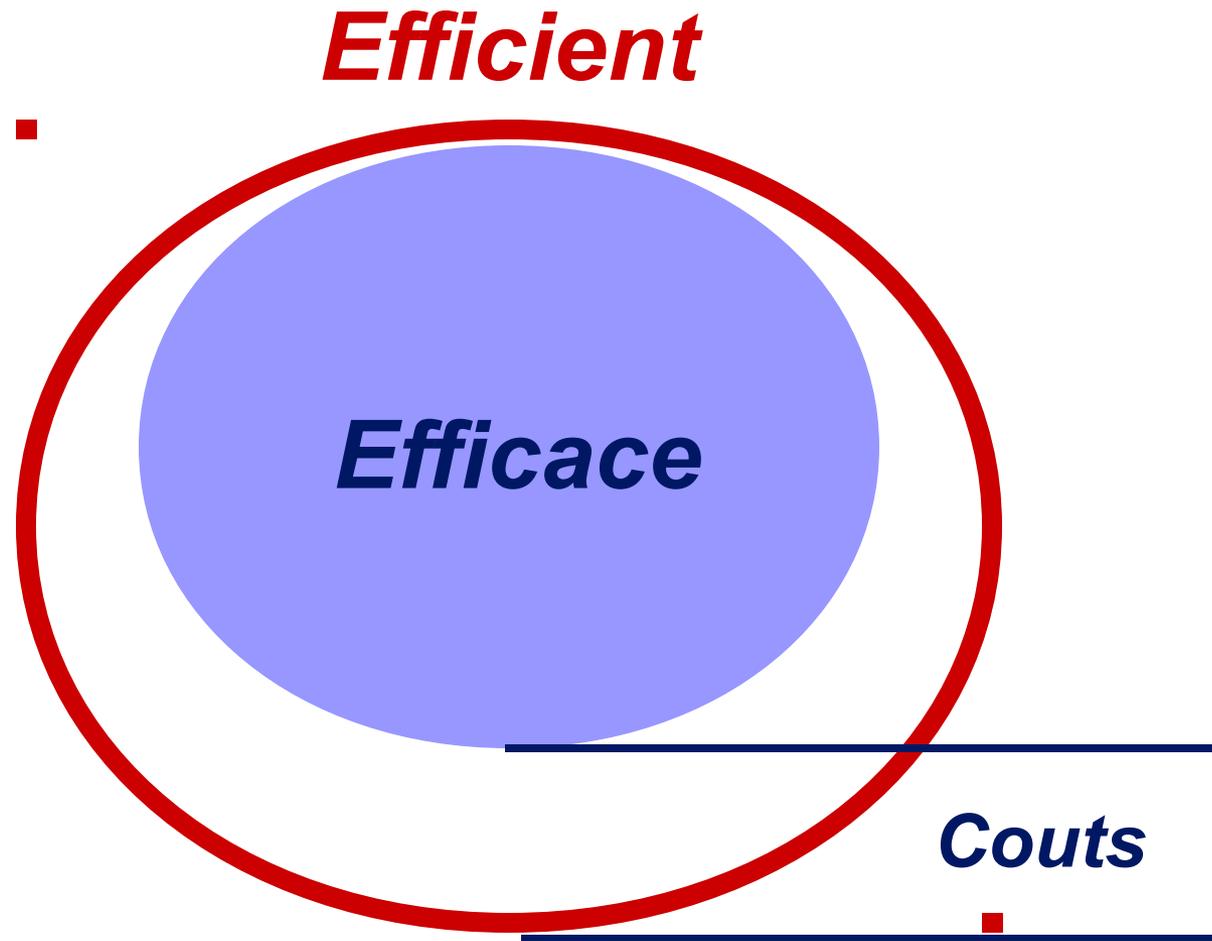


***Efficient***



***Efficace***

***Couts***



***Le problème de coût-efficacité, est très important en particulier chez les patients ayant une hépatite minime.***

## ***Définition***

***- Personnaliser: optimiser le traitement au maximum pour chaque patient***

# Optimiser

## **- Maximiser:**

- réponse virologique stable**
- regression de la fibrose**
- prévention de la cirrhose et du cancer hépatique**

## **- Minimiser:**

- effets adverses**
- couts**

# *Optimiser*

- *Sélectionner les candidats*
- *Sélectionner les candidats idéaux en balançant les bénéfices raisonnables possibles vs les risques probables*
- *Optimiser l'arrêt des traitements*
- *Optimiser le management thérapeutique*

# Optimiser

- **Sélectionner** les candidats idéaux en balançant **les bénéfices raisonnables possibles vs les risques probables**
- les patients avec cirrhose avec insuffisance hépatique : **NON**
- **NON** pour les patients avec cirrhose et
  - **albuminemia < 35 g/L**
  - **nr. Trombocytes < 100.000 /dL**
- **NON** pour les patients avec cirrhose et sans réponse :
  - **RVS pour rechute: 54%**
  - **RVS pour reponse partielle: 38%**
  - **RVS pour sans réponse : 0**

# Optimiser

- **Sélectionner** les candidats idéaux :

	<b>OR</b>	<b>p</b>
- le niveau de ARN VHC < 400 000 vs > 400 000	<b>11,6</b>	<b>0,02</b>
- IL28b CC vs TT	<b>2,6</b>	<b>0,006</b>
- IL28b CC vs CT	<b>2,1</b>	<b>0,01</b>
- sans cirrhose vs avec cirrhose	<b>4,3</b>	<b>0,004</b>
- G1b vs G1a	<b>2</b>	<b>0,005</b>

# Optimiser

## - *Optimiser l'arrêt du traitement*

- *les patients avec cirrhose et ARN VHC à 8 semaines avec baisse < 3 log : **RVS 6%***
- *3 log : **RVS 25%***
- *RVR : **RVS 72%***

## ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***La progression de la fibrose est très lente dans ce secteur de population, comme cela a été suggéré dans la cohorte de jeunes femmes allemandes contaminées dans les années 1970 et suivies plus de 30 ans.***

***RVS ne signifie pas “guérison” de la maladie hépatique.***

***Quels sont les facteurs prédictifs de la  
RVS à la bithérapie / trithérapie  
chez les patients naïfs G1, G2, G3 et G4?***

# ***Facteurs connus pour compromettre la therapie anti VHC***

## ***Therapie***

***Type de therapie (IFN vs PEG-IFN)***

***Dose (PEG-IFN, ribavirin)***

***Durée du traitement***

***Adherence***

# ***Facteurs connus pour compromettre la therapie anti VHC***

## ***Facteurs de l'hote***

***polymorphism IL-28***

***Age > 40 ans***

***D'Alcool consumption***

***Genre masculin, arce***

***Obesite, BMI eleve, steatose***

***Resistance a l' Insulin***

# ***Facteurs connus pour compromettre la therapie anti VHC***

*polymorphism IL-28*

***Facteurs virales***

***Genotypes du VHC***

***Charge virale basale élevée***

# ***Facteurs connus pour affecter la therapie anti VHC***

## ***Facteurs de la maladie***

***Coinfection avec HIV***

***Cirrhose***

# ***Facteurs connus pour compromettre la therapie anti VHC***

## ***Therapie***

*Type de therapie (IFN vs PEG-IFN)*

*Dose (PEG-IFN, ribavirin)*

*Durée du traitement*

*Adherence*

## ***Facteurs de l'hote***

*polymorphism IL-28*

*Age > 40 ans*

*Consumation d'alcool*

*Genre masculin, race*

*Obesite, BMI eleve, steatose*

*Resistance a l' Insulin*

## ***Facteurs virales***

*Genotypes du VHC*

*Charge virale basale élevée*

## ***Facteurs de la maladie***

*Coinfection avec HBV / HIV*

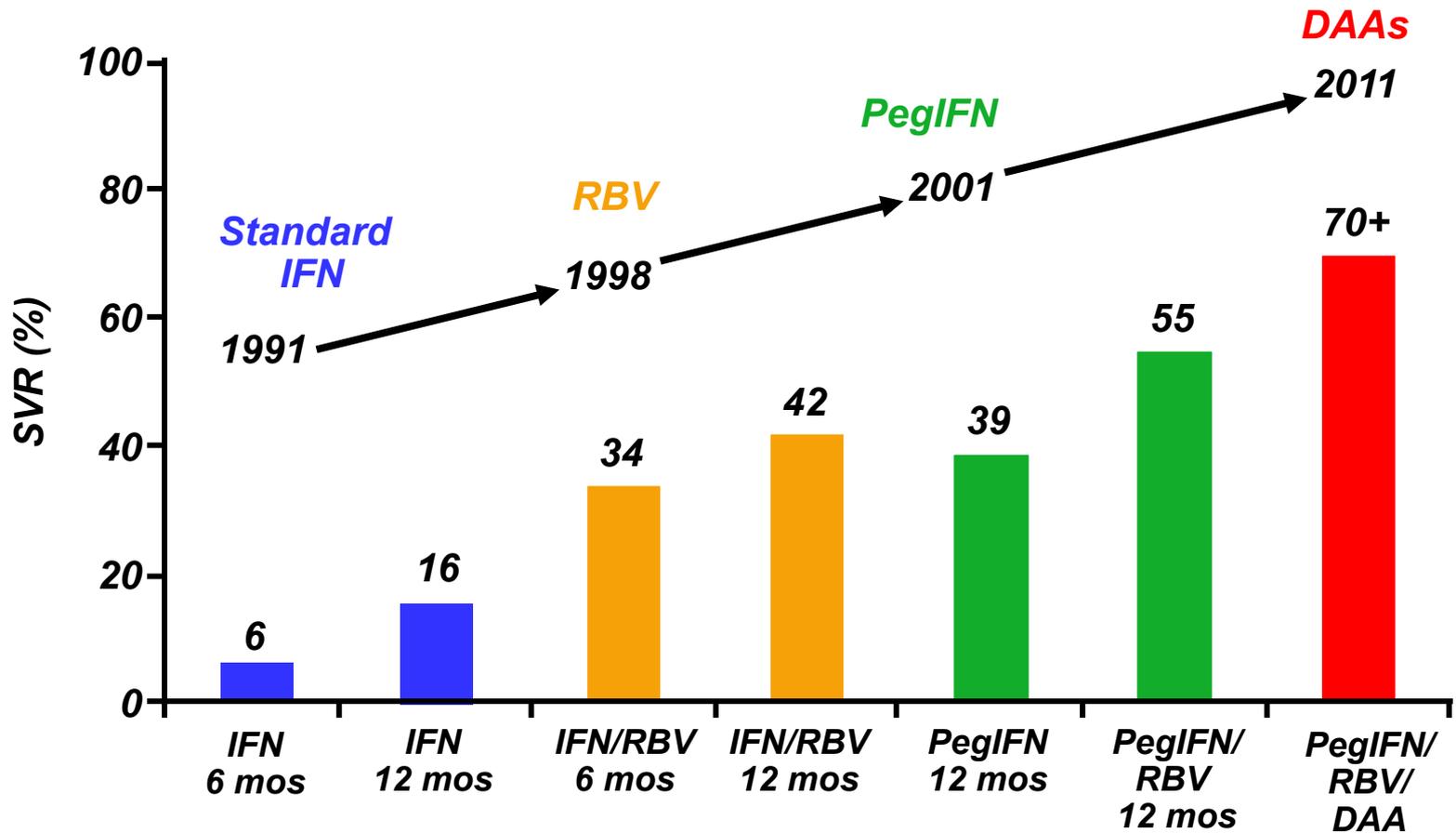
*Cirrhose*

# Quels sont les facteurs prédictifs de réponse à la trithérapie ?

---

- *Les facteurs prédictifs de réponse sont les mêmes en trithérapie qu'en bithérapie mais leur **poids prédictif** paraît plus faible.*
- *Chez les malades **naïfs génotype 1** ayant de mauvais facteurs prédictifs de réponse (génotypes **non CC** de l'IL28B ou **fibrose F3-F4**), une trithérapie doit être envisagée en première intention.*

# A major advance



Adapted from the US Food and Drug Administration, Antiviral Drugs Advisory Committee Meeting, April 27-28, 2011, Silver Spring, MD.

# ***Definition***

***Inhibiteurs de protéase de deuxième génération***

***STR – Single-Tablet Regimen***

# ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***La bithérapie pégylée reste le traitement de référence chez ces derniers, qui représentent environ 40 % des patients VHC.***

***L'autorisation de mise de la polymérase NS5B***

# ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Ces 2 inhibiteurs devront encore être utilisés en association à la bithérapie pégylée chez la majorité des patients.***

# ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Les génotypes 2 ou 3 devraient bénéficier d'un traitement sans interféron dans le cadre de l'AMM, à savoir la combinaison sofosbuvir/ribavirine qui a montré une efficacité au moins similaire à celle de la bithérapie pégylée et une meilleure tolérance (3).***

## ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Cette combinaison était également efficace chez les patients infectés par le génotype 4 et prévenait la récurrence du VHC sur le greffon chez les patients en attente de greffe.***

***Les études chez les patients ayant une cirrhose décompensée ou greffés hépatiques sont en cours.***

# ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Les études chez les patients ayant une cirrhose décompensée ou greffés hépatiques sont en cours.***

***Daclatasvir, inhibiteur de NS5A***

## ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

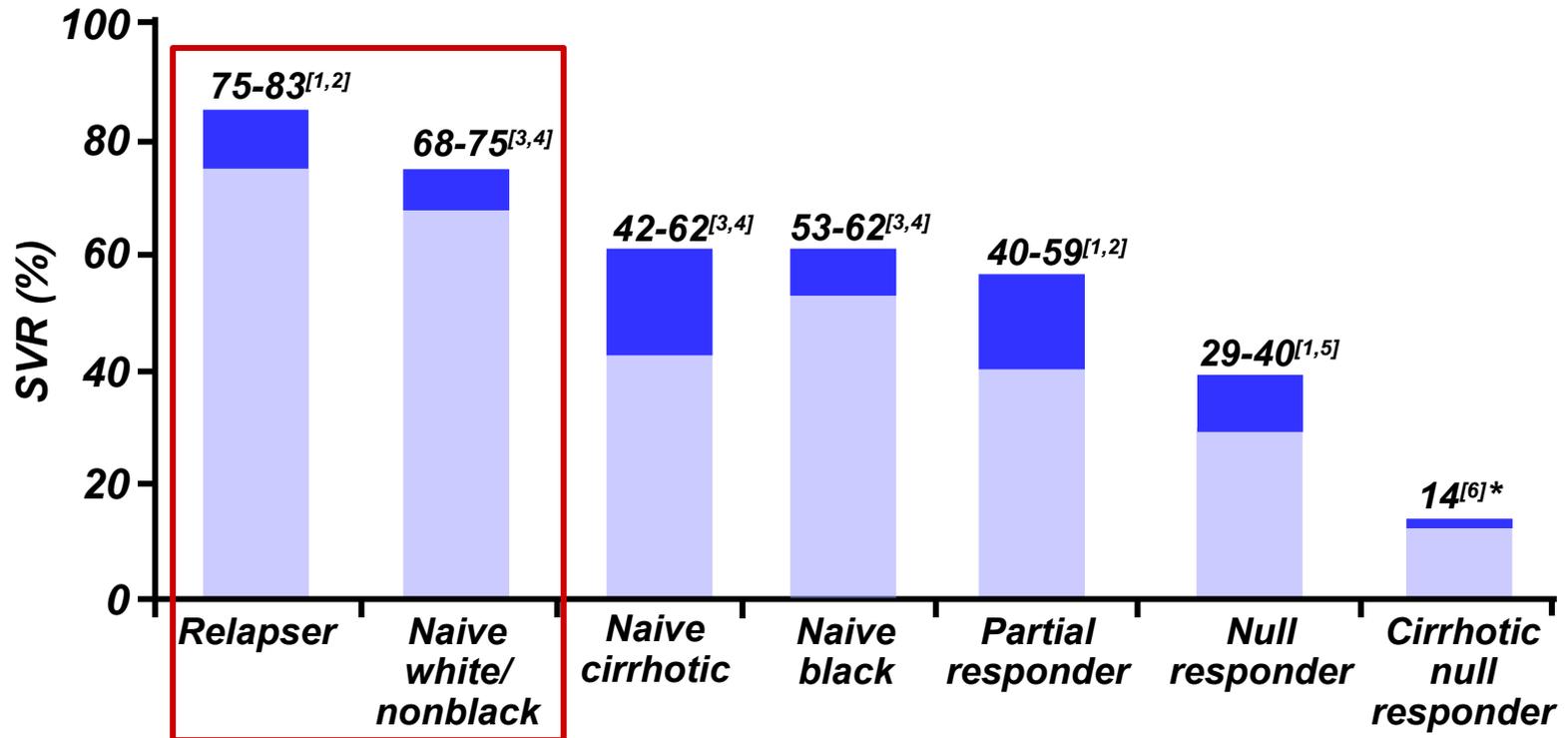
***Suggèrent que ces combos associant 2, voire 3, antiviraux directs de différentes classes (anti-NS3/N4A, anti-NS5A, anti-NS5B nucléosidique ou non nucléosidique), avec ou sans ribavirine, permettent d'obtenir des taux de RVS supérieurs à 90 %, y compris chez des patients cirrhotiques en échec de trithérapie porteurs de variants résistants au télaprévir ou au bocéprévir***

# ***Prise en charge de l'hépatite C en 2014***

***Chez les patients faciles à traiter, les durées de traitement pourraient être raccourcies à 8, voire 6 semaines.***

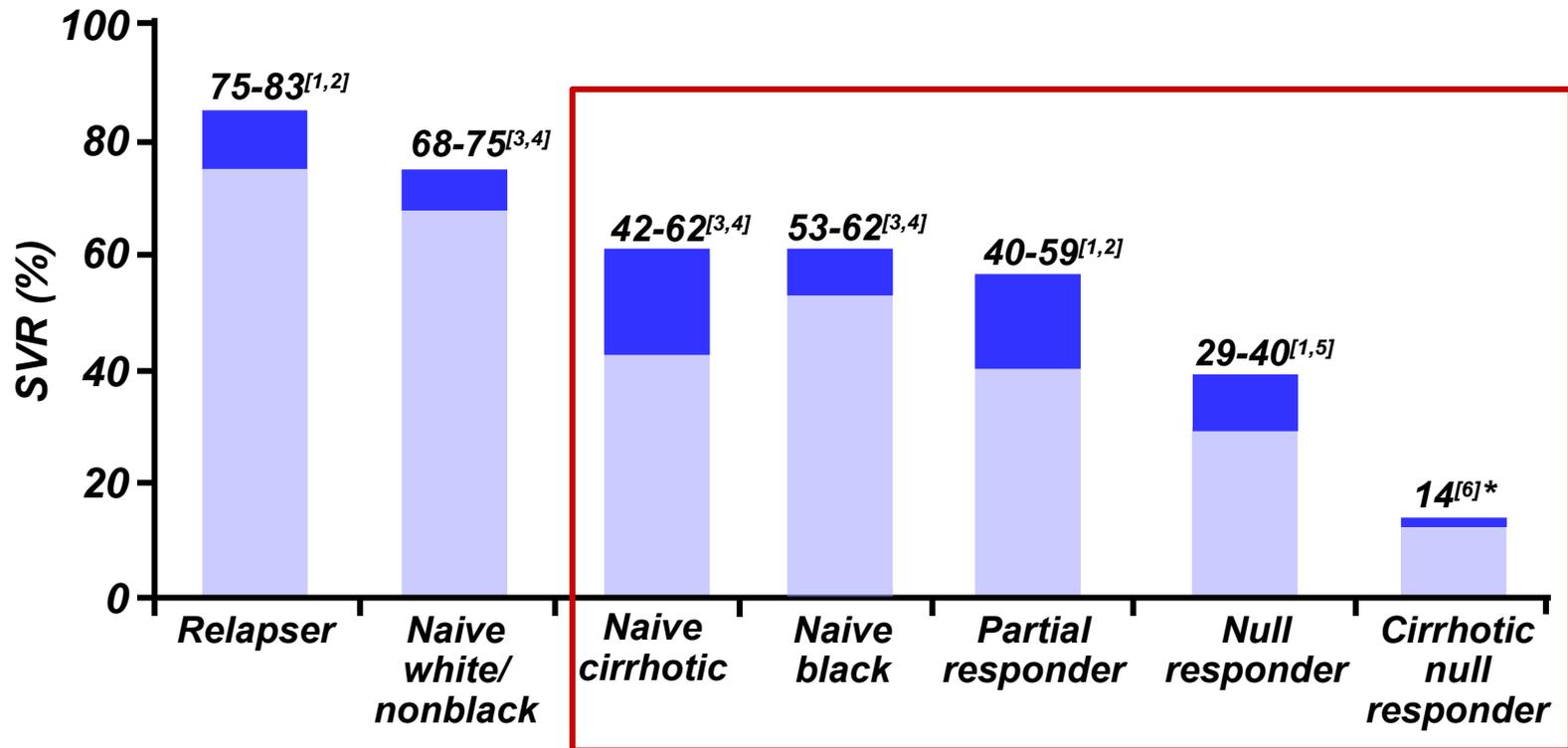
***Le problème de leur coût-efficacité, en particulier chez les patients ayant une hépatite minime.***

# Limited efficacy with Telaprevir and Boceprevir in some patient groups



\*Pooled TVR arms of REALIZE trial.

# Limited efficacy with Telaprevir and Boceprevir in some patient groups



\*Pooled TVR arms of REALIZE trial.