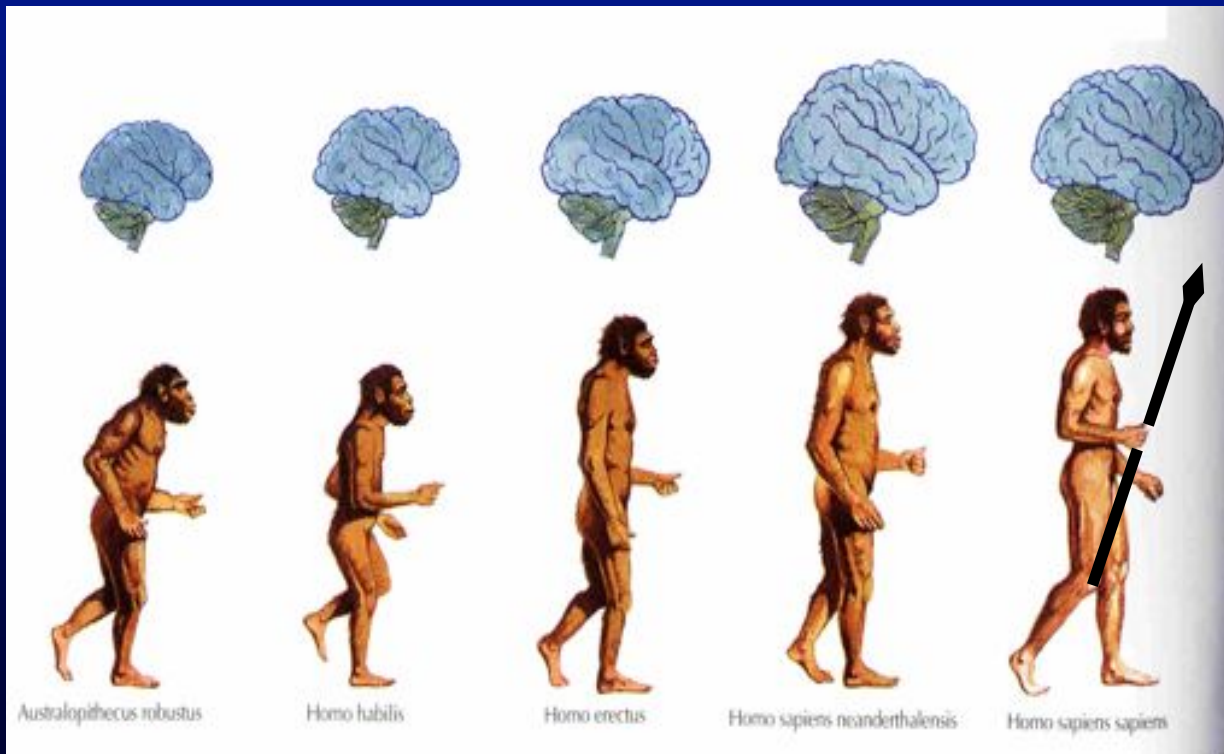
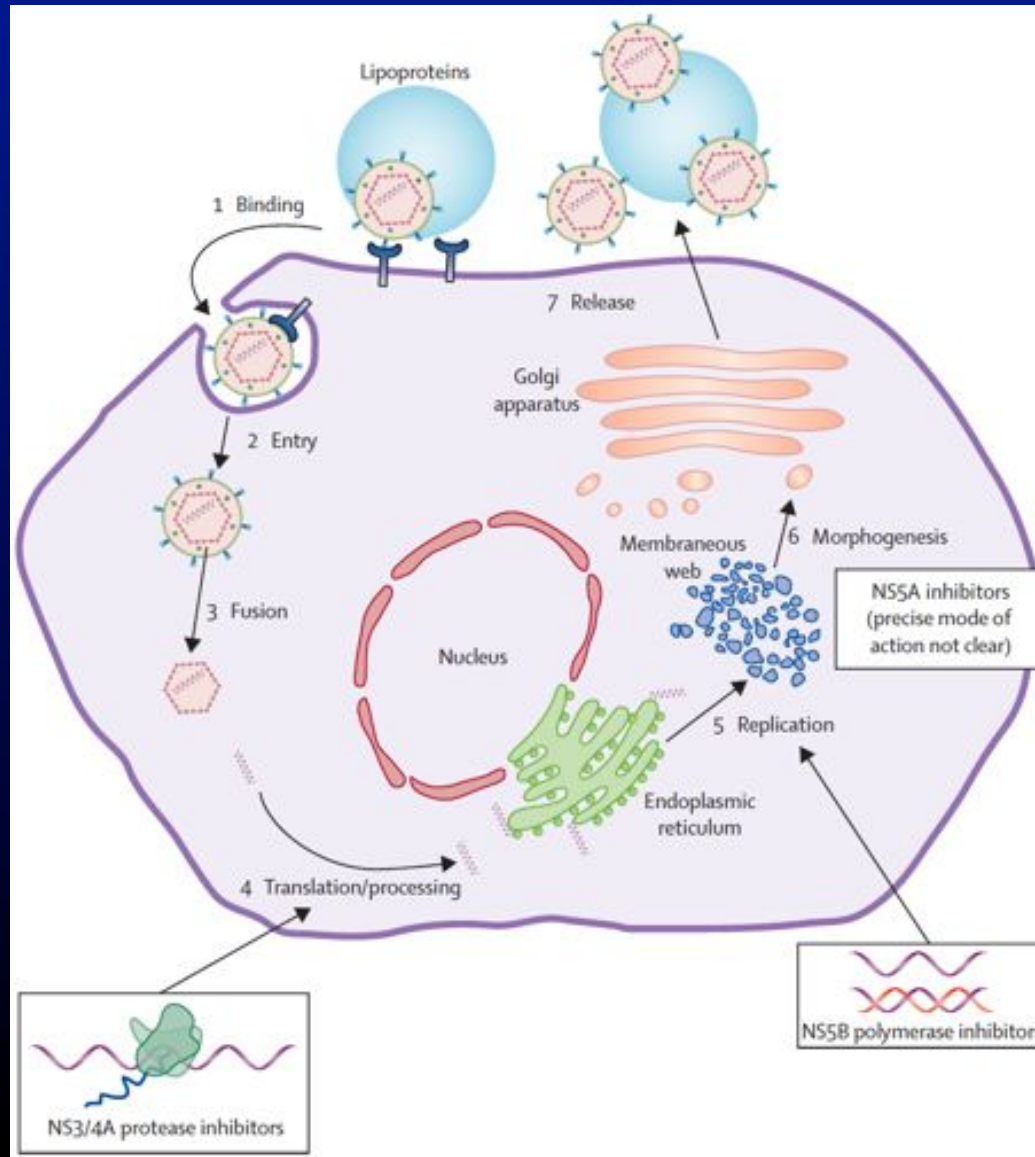


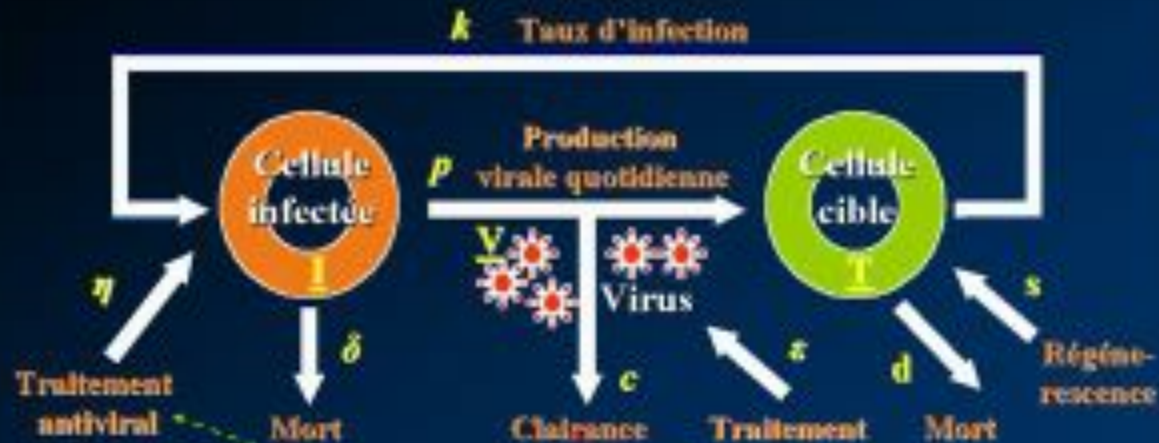
L' hépatite C



Les moyens thérapeutiques : le cycle viral

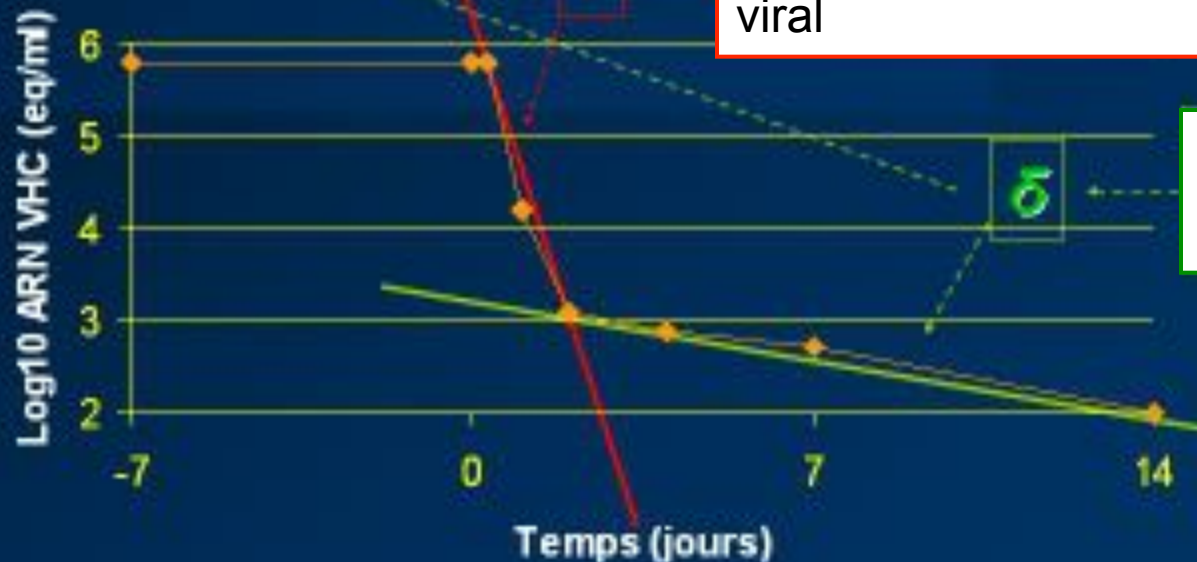


Les moyens thérapeutiques



TRAITEMENT
ANTI-VHC

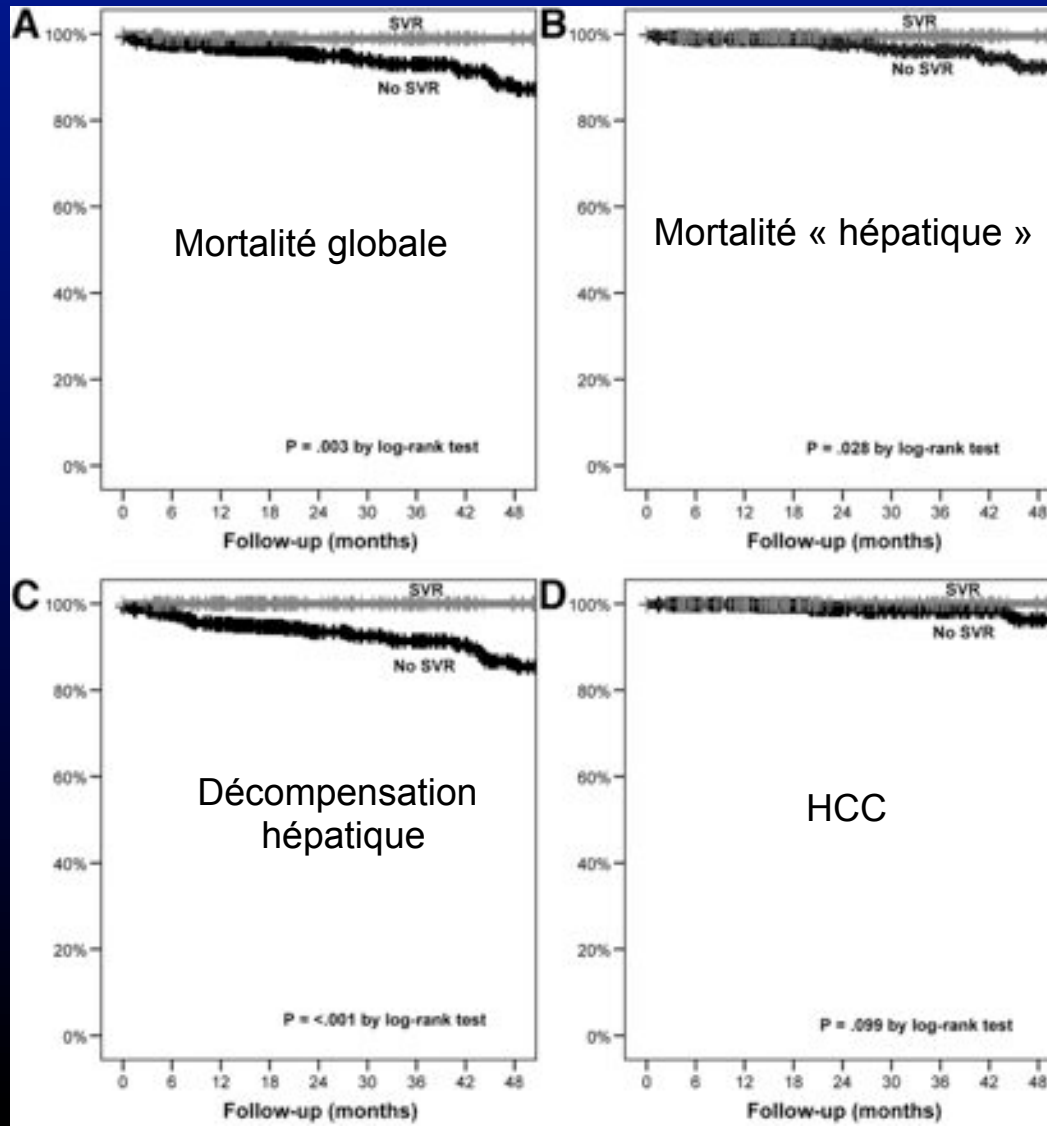
Puissance du traitement
viral



Barrière
génétique

Traiter : les enjeux individuels

711 patients co-
infectés VIH-VHC
traités entre 2000
et 2005



*Berenguer J et al, Hepatology,
Vol. 50, No. 2, 2009*

*Mais aussi :
Berenguer, CID 2012,
Branch CID 2012,
Loko Antivir Ther 2012
Salmon et al. AASLD 2012*

NS3/4A Protease Inhibitors

1st-wave, 1st-generation

Telaprevir (Janssen)
Boceprevir (Merck)

2nd-wave, 1st-generation

Simeprevir (Janssen)
Faldaprevir (BI)

ABT-450/r (Abbvie)

Asunaprevir (BMS)

Danoprevir (Roche)

Sovaprevir (Achillion)

Vedoprevir (Gilead)

IDX320 (Idenix)

Vaniprevir (Merck, Japan)

2nd-generation

MK-5172 (Merck)

ACH-2684 (Achillion)

Narrow genotypic activity
Low barrier to resistance

Pangenotypic (~)
Higher barrier to resistance

All genotypes except 3
Low barrier to resistance

Nucleoside/Nucleotide Analogue Inhibitors of HCV RdRp

Sofosbuvir (Gilead)

VX-135 (Vertex)

Meritabine (Roche)



Non-Nucleoside Inhibitors (NNI)

Thumb-1 inhibitors

BMS-791325 (BMS)

TMC647055 (Janssen)

Thumb-2 inhibitors

Lomibuvir (Vertex)

GS-9669 (Gilead)

Palm-1 inhibitors

ABT-333 (Abbvie)

ABT-072 (Abbvie)

Setrobuvir (Roche)

Genotype 1 only
Low barrier to resistance

Genotype 1 only
Low barrier to resistance

Genotype 1 only
Low barrier to resistance



NS5A Inhibitors

1st-generation

Daclatasvir (BMS)
Ledipasvir (Gilead)
ABT-267 (Abbvie)
PPI-461 (Presidio)
PPI-668 (Presidio)
ACH-2928 (Achillion)
GSK2336805 (GSK)
BMS824393
Samatasvir (Idenix)



*Genotypes 1 and 4, other
genotypes variable
Low barrier to resistance*

2nd-generation

MK-8742 (Merck)
ACH-3102 (Achillion)
GS-5816 (Gilead)



*Pangenotypic
Slightly higher barrier
to resistance*

2014

DAA's Approved in 2014

Sofosbuvir

Nucleotide
All genotypes



Simeprevir

Protease
Gen 1, 4



Daclatasvir

NS5A
Gen 1, 3, 4, 5, 6



Options in 2014

- **IFN-based regimens**

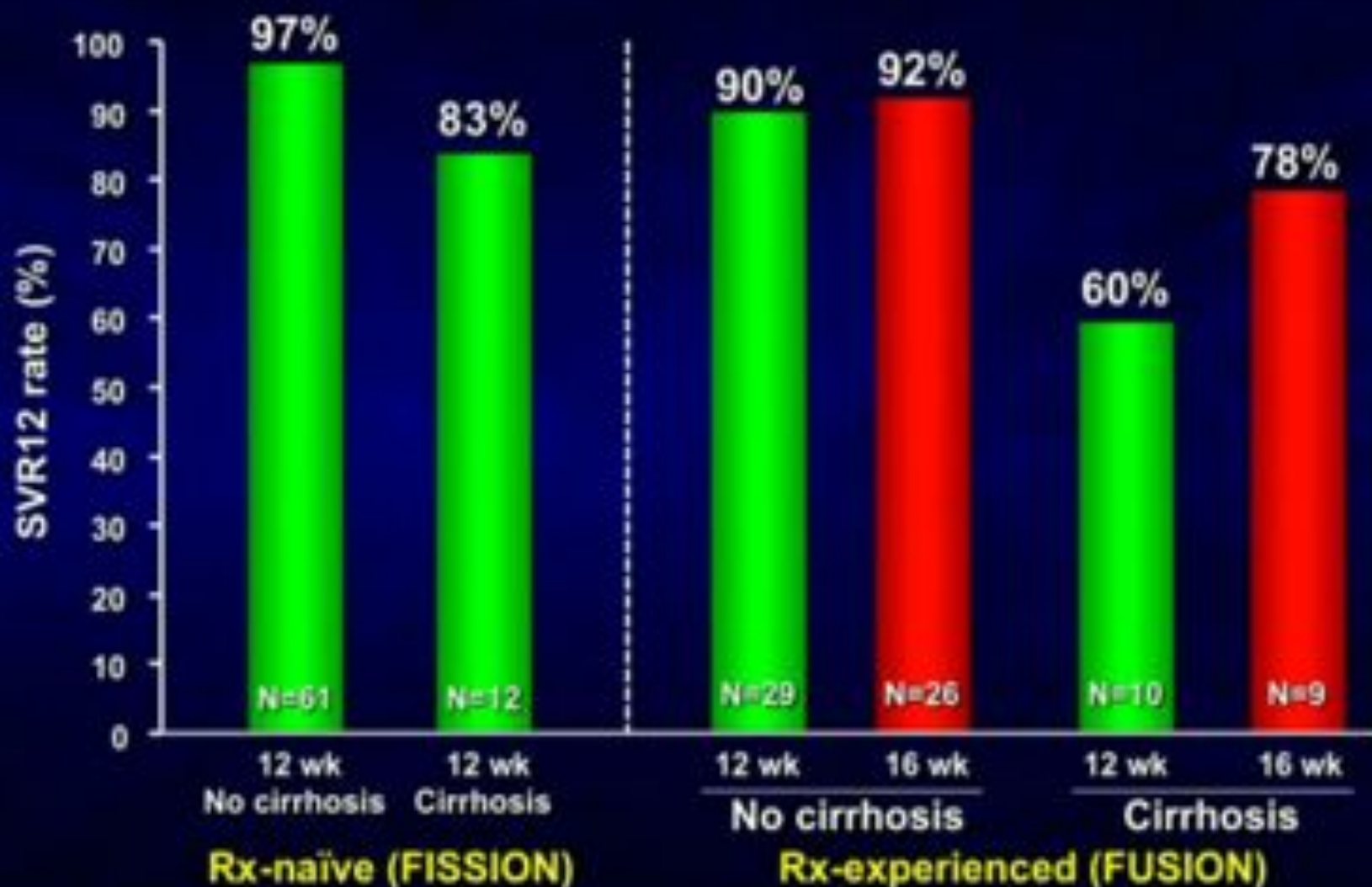
- Sofosbuvir + Peg-IFN α + ribavirin (all genotypes)
- Simeprevir + Peg-IFN α + ribavirin (genotypes 1, 4)
- Daclatasvir + Peg-IFN α + ribavirin (genotypes 1, 3, 4-6)

- **IFN-free regimens**

- Sofosbuvir + ribavirin (genotypes 2, 3)
- Sofosbuvir + simeprevir (genotypes 1, 4)
- Sofosbuvir + daclatasvir (genotypes 1, 3, 4-6)

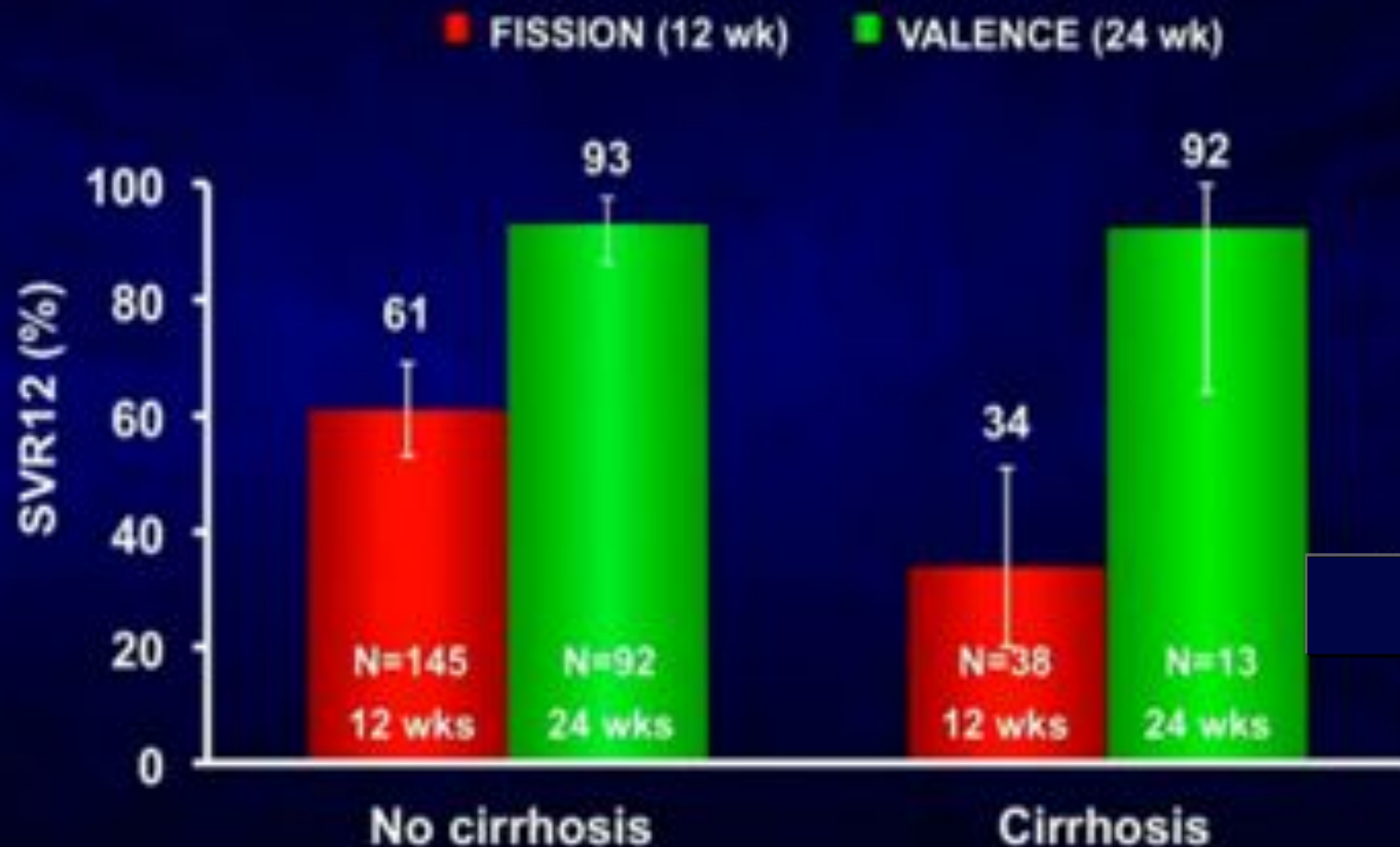
Sofosbuvir + RBV in Gen 2

Phase III, 12/16 weeks, cirrhosis vs no cirrhosis



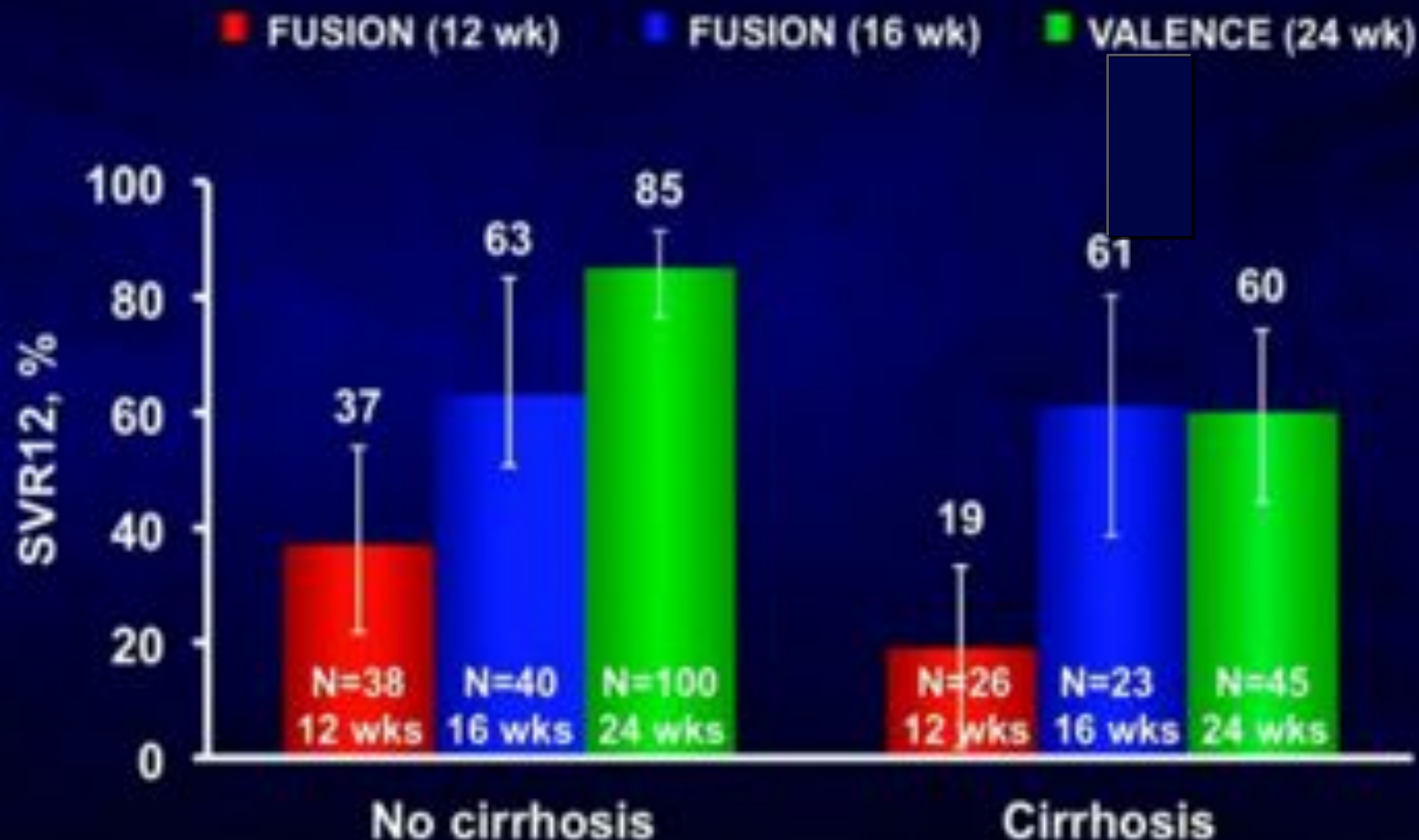
Sofosbuvir + RBV in Gen 3

Phase III, Treatment-naïve



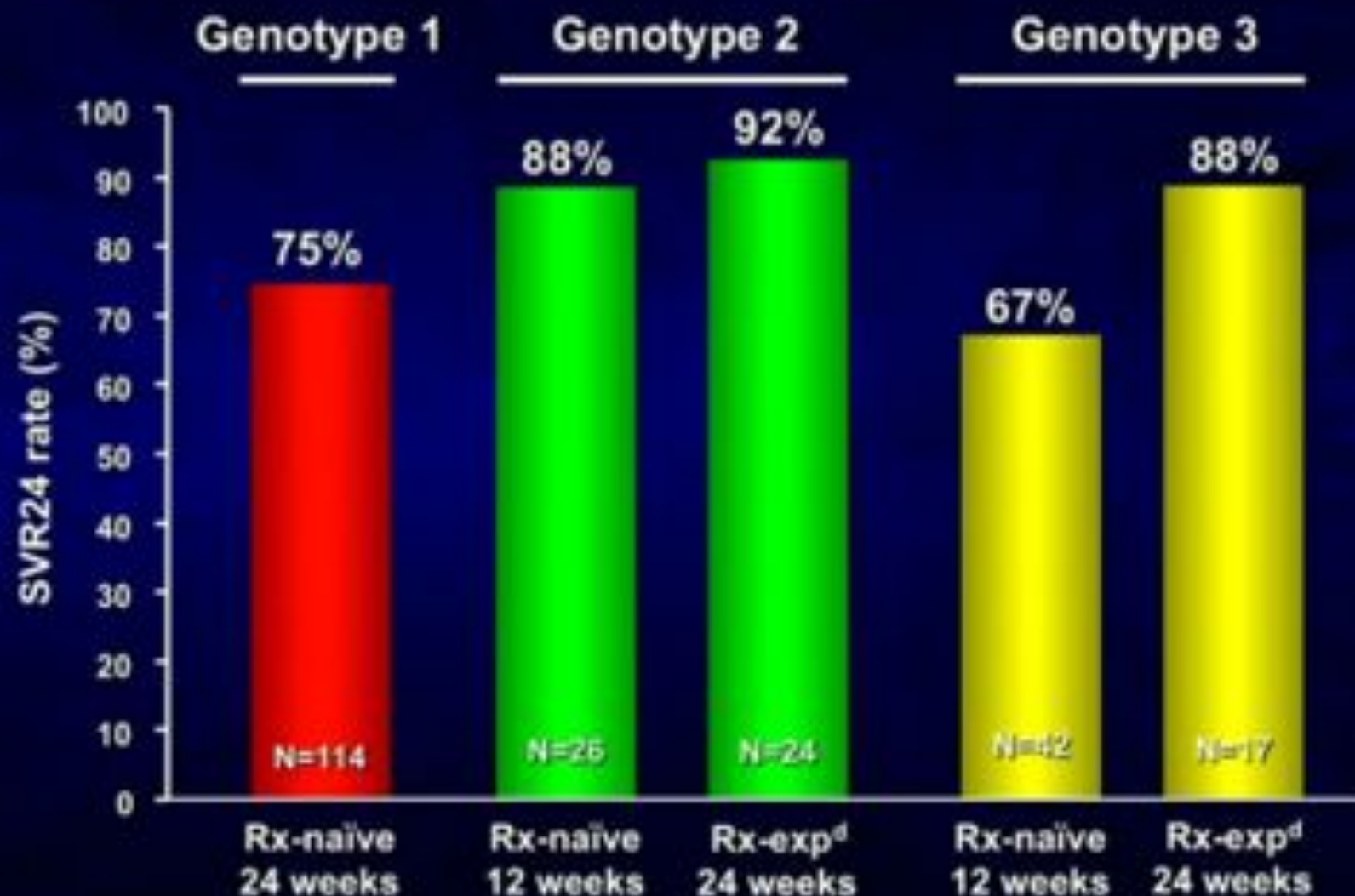
Sofosbuvir + RBV in Gen 3

Phase III, Treatment-experienced



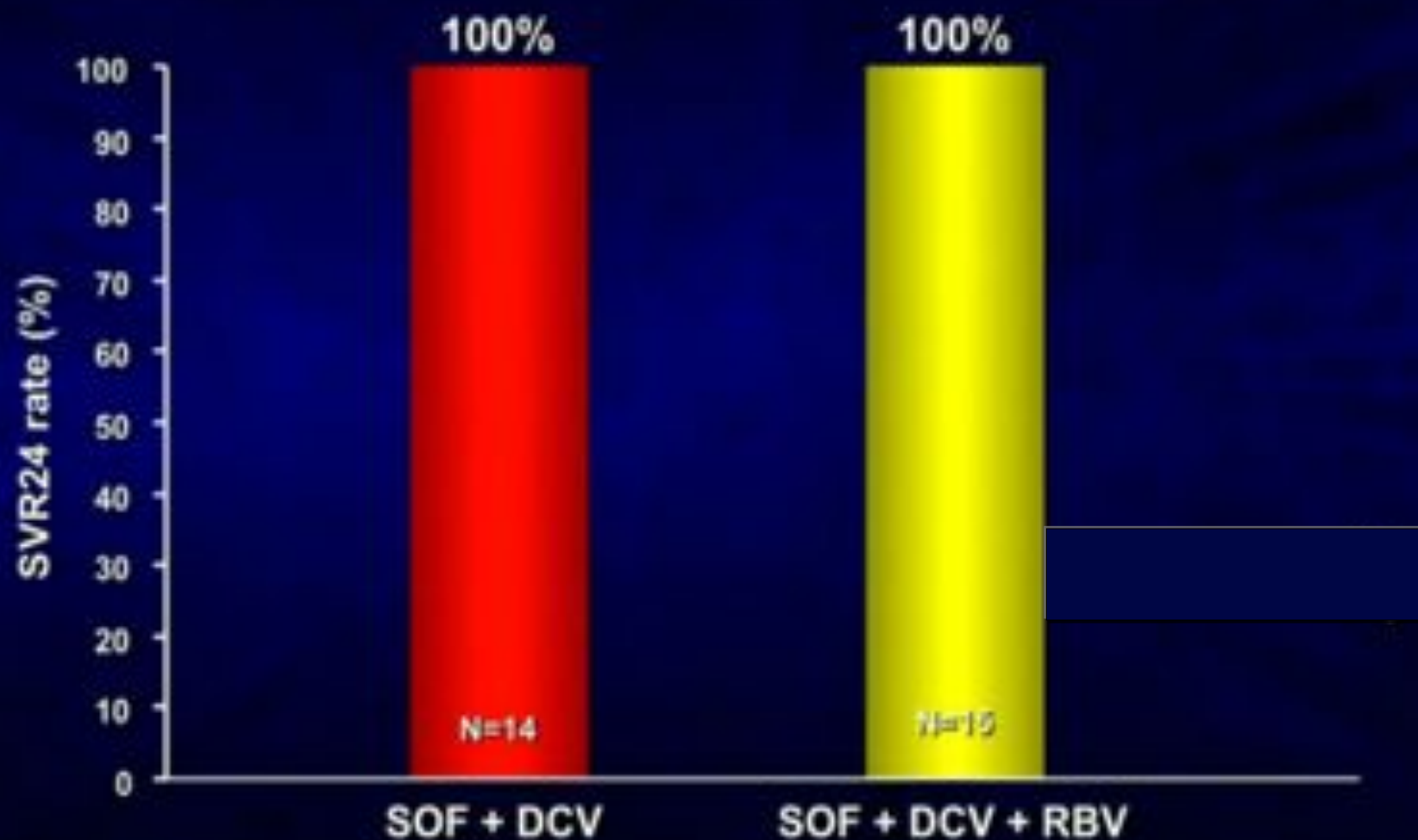
Sofosbuvir + RBV in HIV-Coinfected

PHOTON-1-Naïve and exp^d, Gen 1, 2 and 3



Sofosbuvir + Daclatasvir $\pm$ RBV

Treatment-naïve, Genotype 1



Les interactions

Sofosbuvir

Pas d'interaction
significative avec les
antirétroviraux
(FTC, TDF, RPV, EFV,
DRV/r, RAL)

Simeprevir

Co-administration avec
des inducteurs du
CYP3A
déconseillée

*IP du VIH
boostés ou non,
Ritonavir,
Cobicistat
Efavirenz
Etravirine, Nevirapine*

....

Daclatasvir

Daclatasvir dose
adjustment recommended

*Atazanavir/ritonavir (DCV
à 30mg)
Efavirenz (DCV à 90 mg)
....
rifampicine
Ketoconazole
....*

Qui/comment traiter ?

- Les caractéristiques qui comptent

- Génotype

- Nouveautés:

- le génotype 3 devient le « méchant », le génotype 1 le cool
 - Il faut différencier 1a et 1b (1a + difficile à traiter que 1b, avec IP VHC)

- Fibrose/cirrhose

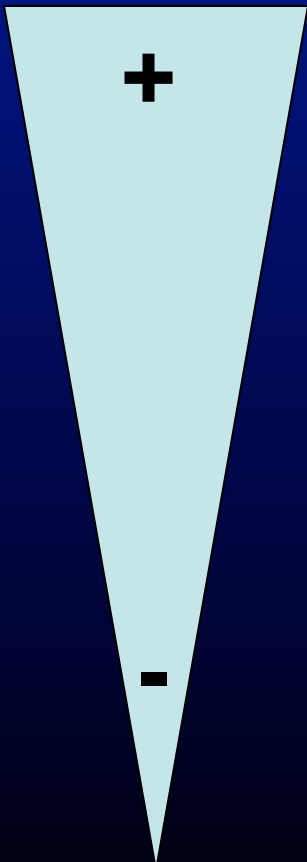
- Urgence
 - Impact sur la réponse

- Statut thérapeutique

- Naïfs / prétraités par bithérapie (et type de réponse)
 - prétraités par trithérapie (avec IP VHC 1^{ère} génération) → approche « virologique » - échecs et mutations

- Polymorphisme IL28B

- Impact modeste pour traitement avec AVD et PEG-IFN
 - Pas d'impact pour traitements sans IFN



Cirrhose GT1

A l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU). Les avis d'experts concernent donc les malades avec maladie hépatique sévère (F3-F4), manifestations extra-hépatiques sévères, situation de pré- (incluant la dialyse) ou post-transplantation, en l'absence d'alternative thérapeutique.



Traitement des hépatites virales C
Avis d'experts – mars 2014

Malade de génotype 1a 1b

Naïf	Interféron retard + ribavirine + Sofosbuvir 12 semaines	RVS 80% (NEUTRINO)
Ou	Sofosbuvir + Daclatasvir 12 semaines	RVS 100% (NEJM)

Malade de génotype 1b

Ou	Sofosbuvir + Simeprevir 12 semaines	RVS 100% (COSMOS)
----	-------------------------------------	-------------------

**GT 1
naïf
F4
Sans IFN**

COSMOS phase3 AASLD2013 Jacobson IM LB3
Simeprevir 150mg+sofosbuvir+RBV 24S RVS12=100% (12/12)
Simeprevir 150mg+sofosbuvir 24S RVS12=**100%** (7/7)

A1444040 SOF DCV Sulkowski M NEJM 2014
Sofosbuvir+daclatasvir 12S RVS12= 60à100% (4à6/6)
Sofosbuvir+daclatasvir+RBV 12S RVS12=40à100% (2à5/5)
Sofosbuvir+daclatasvir+RBV 24S RVS12=100% (2/2)
Sofosbuvir+daclatasvir 24S RVS12=**100%** (4/4)

2015 and onwards

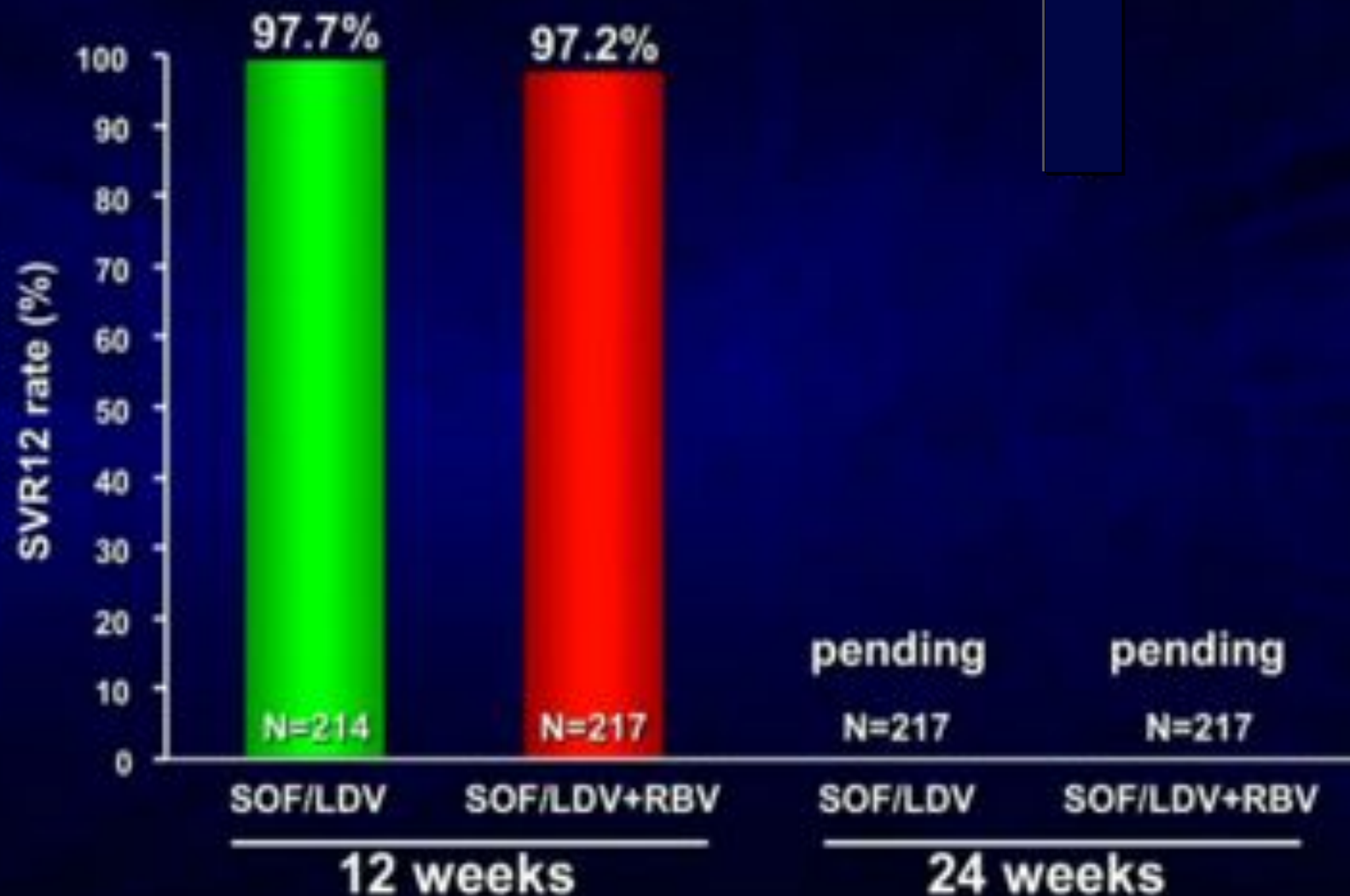


IFN-Free Combination Options

	NI	PI	NS5A	NNI	RBV
Nucleos(t)ide analogue-based strategies					
<i>Gilead</i>	Sofosbuvir	GS-9451	Ledipasvir	GS-9669	±
<i>Vertex/others</i>	VX-135	Simeprevir	Daclatasvir		±
<i>Roche</i>	Mericitabine	Danoprevir/r		Setrobuvir	±
Nucleoside-free triple combo strategies					
<i>Abbvie</i>		ABT-450/r	ABT-267	ABT-333	±
<i>BMS</i>		Asunaprevir	Daclatasvir	BMS791325	±
<i>BI/Presidio</i>		Faldaprevir	PPI-668	Deleobuvir	±
<i>Janssen/GSK</i>		Simeprevir	GSK2336805	TMC647055	±
Nucleoside-free, second-generation double combo strategies					
<i>Merck</i>		MK-5172	MK-8742		±
<i>Achillion</i>		ACH-2684	ACH-3102		±

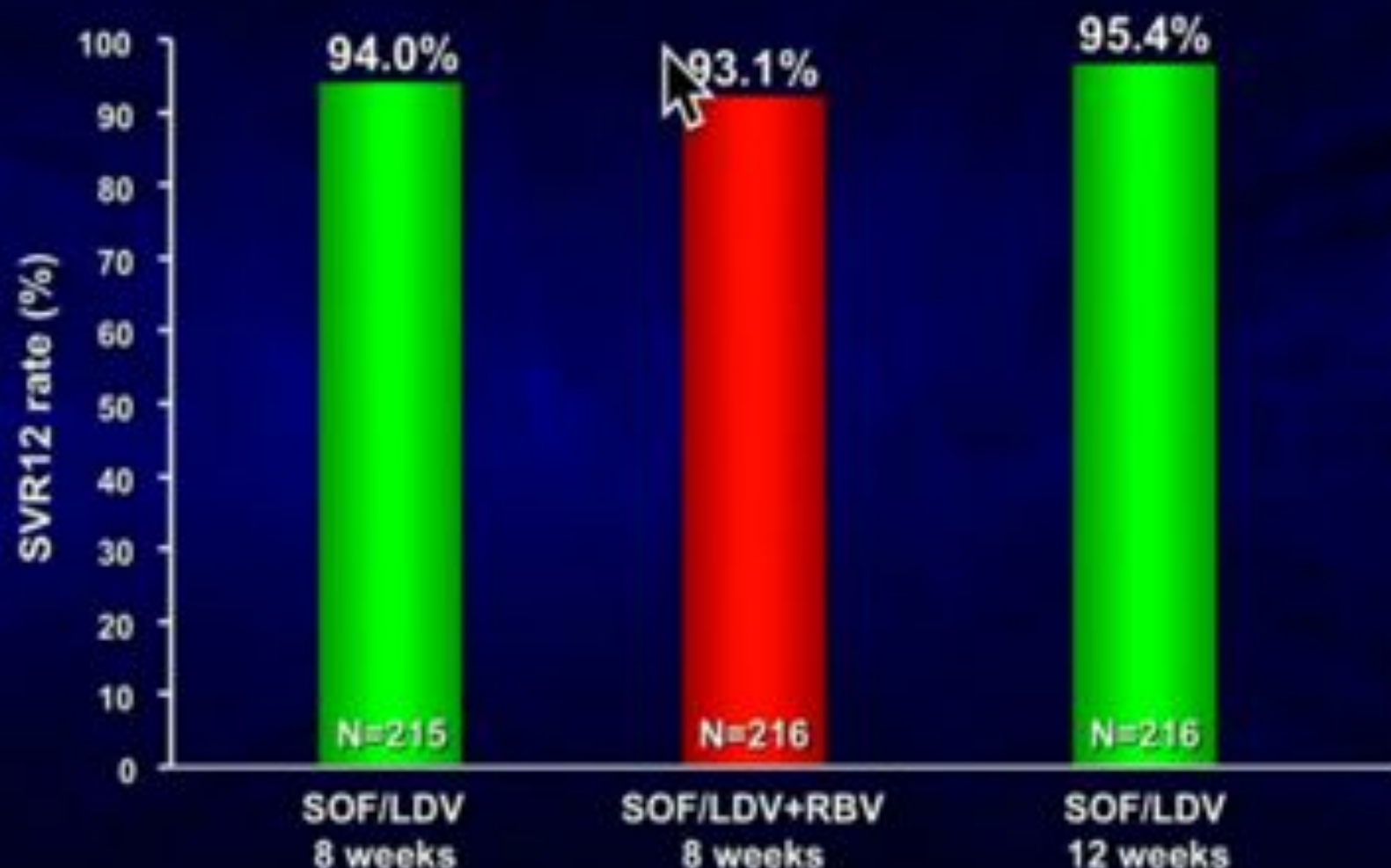
Sofosbuvir/Ledipasvir FDC $\pm$ RBV

ION-1-Phase III, Gen 1, Rx-naïve, 16% cirrhosis



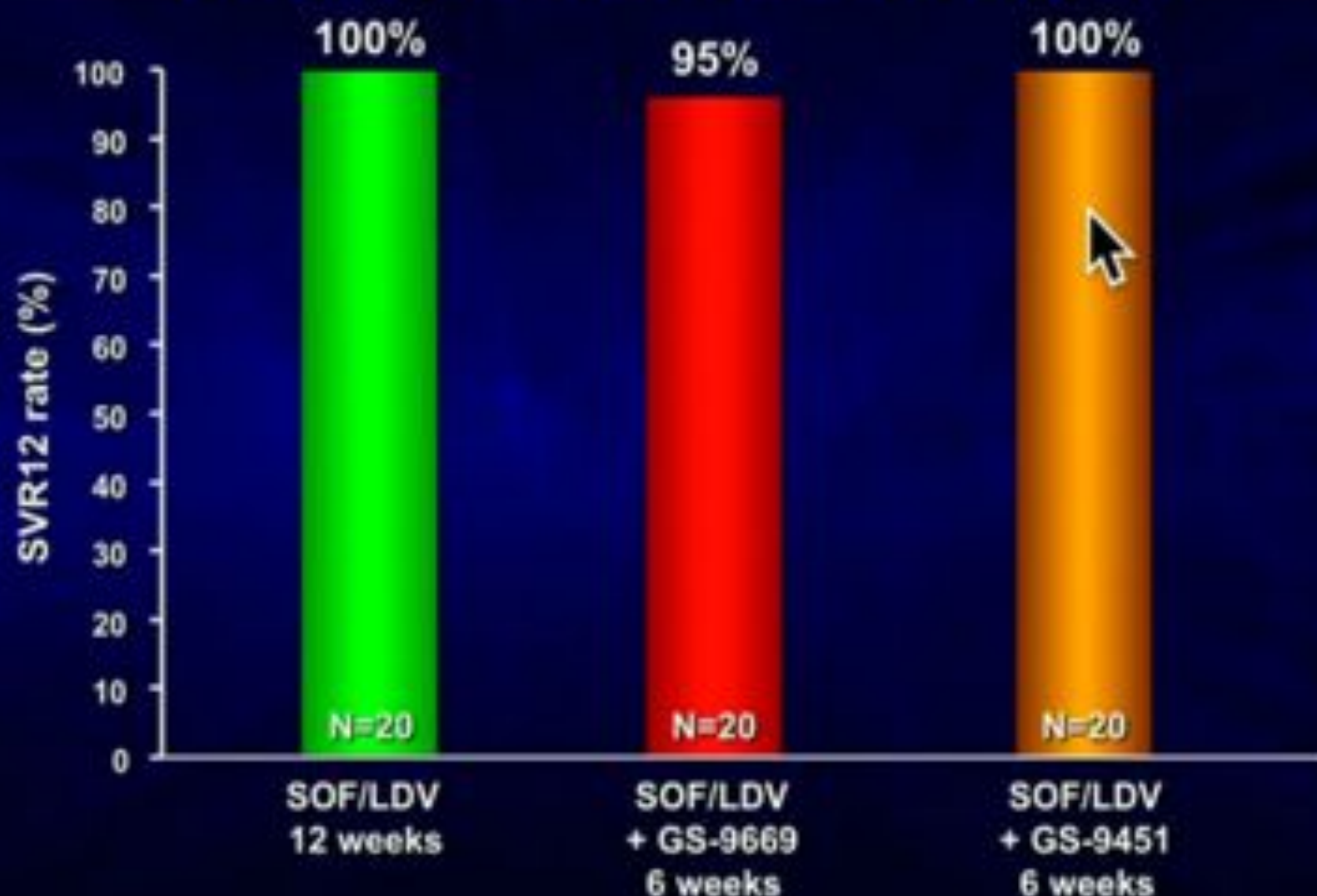
Sofosbuvir/Ledipasvir FDC $\pm$ RBV

ION-3-Phase III, Gen 1, Rx-naïve



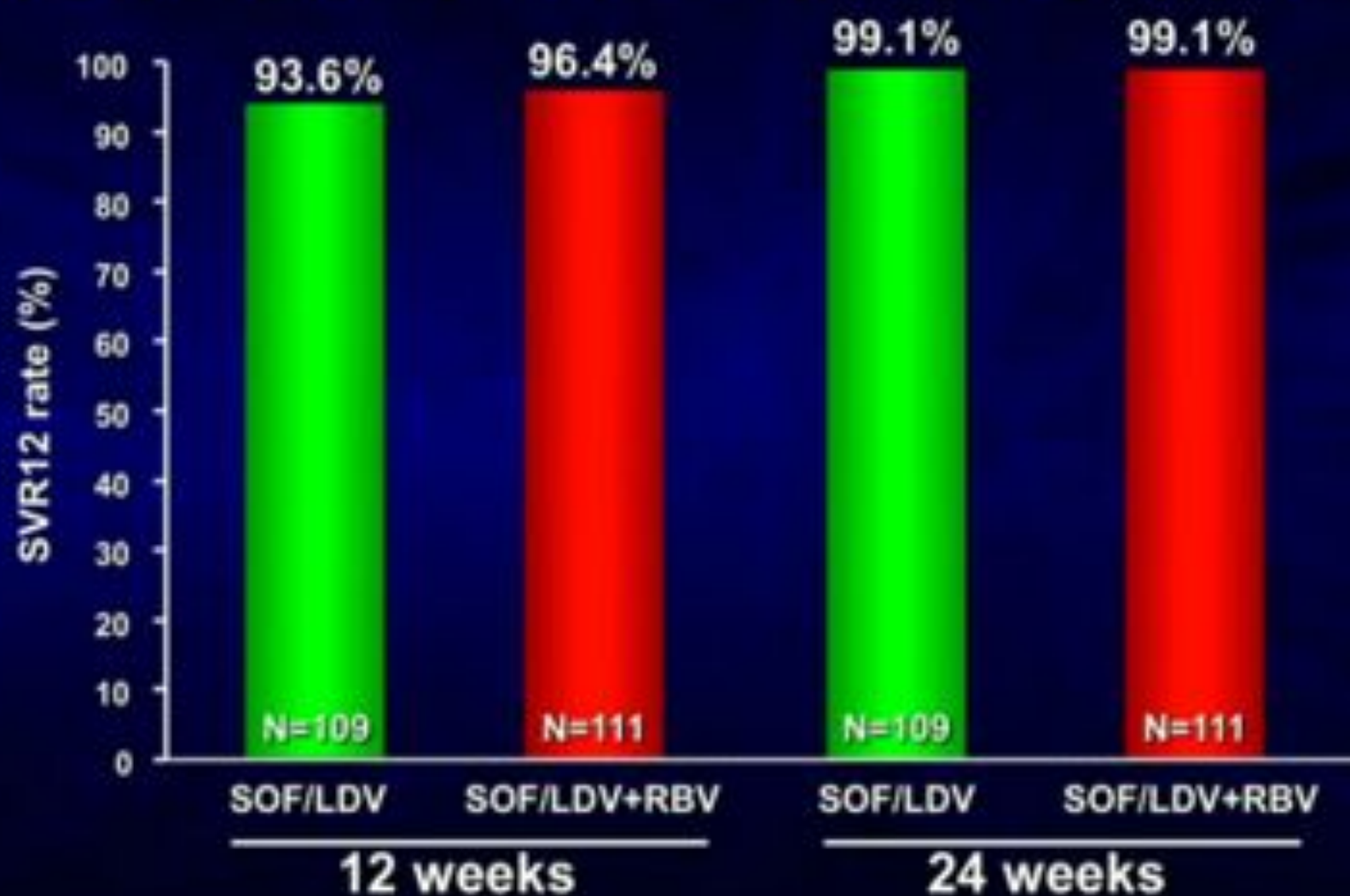
SOF/LDV FDC $\pm$ GS-9669 or GS-9451

SYNERGY-Phase II, Gen 1, Rx-naïve



Sofosbuvir/Ledipasvir FDC $\pm$ RBV

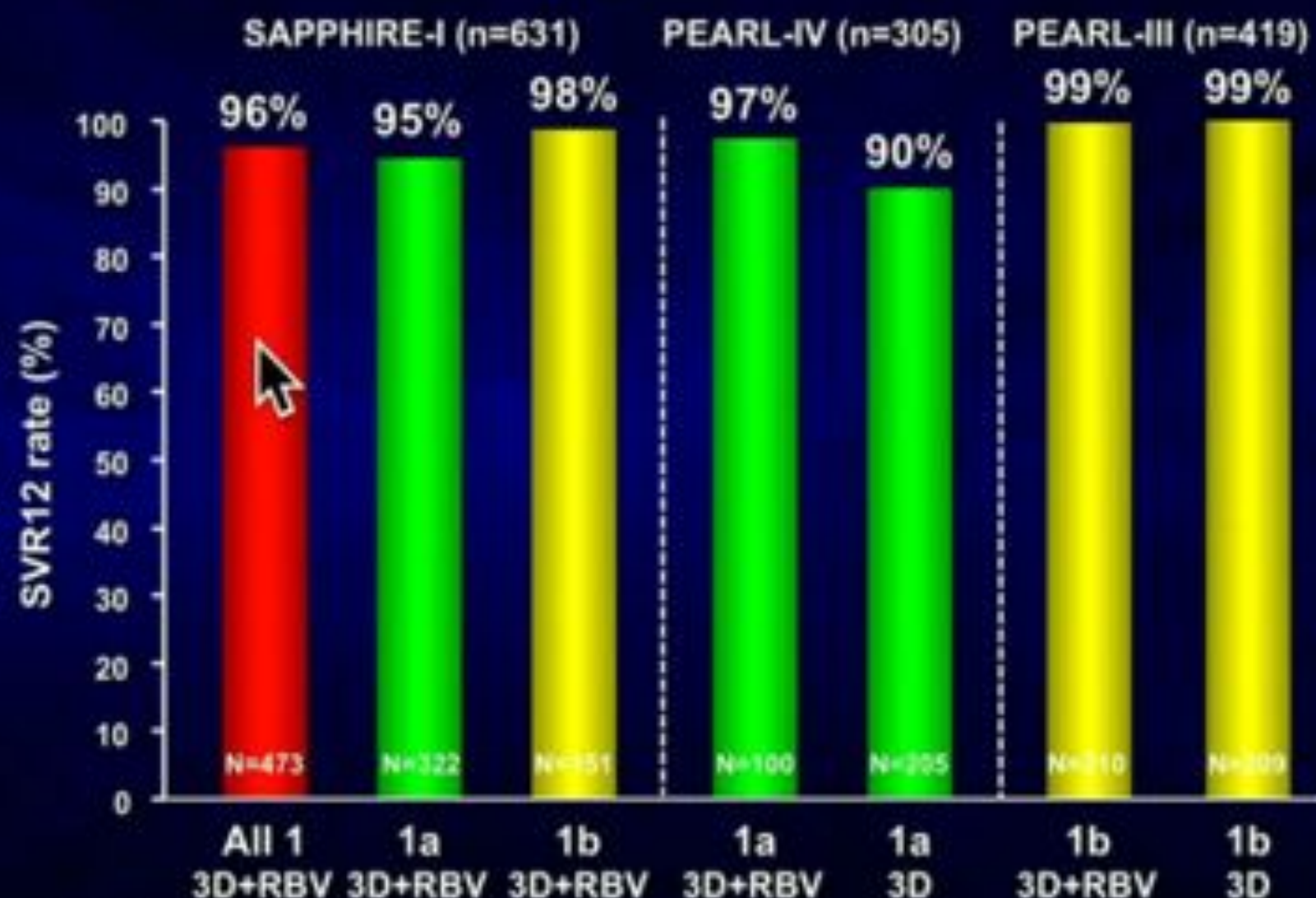
ION-2-Phase III, Gen 1, Rx-experienced, 20% cirrhosis



IFN-Free Combination Options

	NI	PI	NS5A	NNI	RBV
Nucleos(t)ide analogue-based strategies					
Gilead	Sofosbuvir	GS-9451	Ledipasvir	GS-9669	±
Vertex/others	VX-135	Simeprevir	Daclatasvir		±
Roche	Mericitabine	Danoprevir/r		Setrobuvir	±
Nucleoside-free triple combo strategies					
Abbvie		ABT-450/r	ABT-267	ABT-333	±
BMS		Asunaprevir	Daclatasvir	BMS791325	±
BI/Presidio		Faldaprevir	PPI-668	Deleobuvir	±
Janssen/GSK		Simeprevir	GSK2336805	TMC647055	±
Nucleoside-free, second-generation double combo strategies					
Merck		MK-5172	MK-8742		±
Achillion		ACH-2684	ACH-3102		±

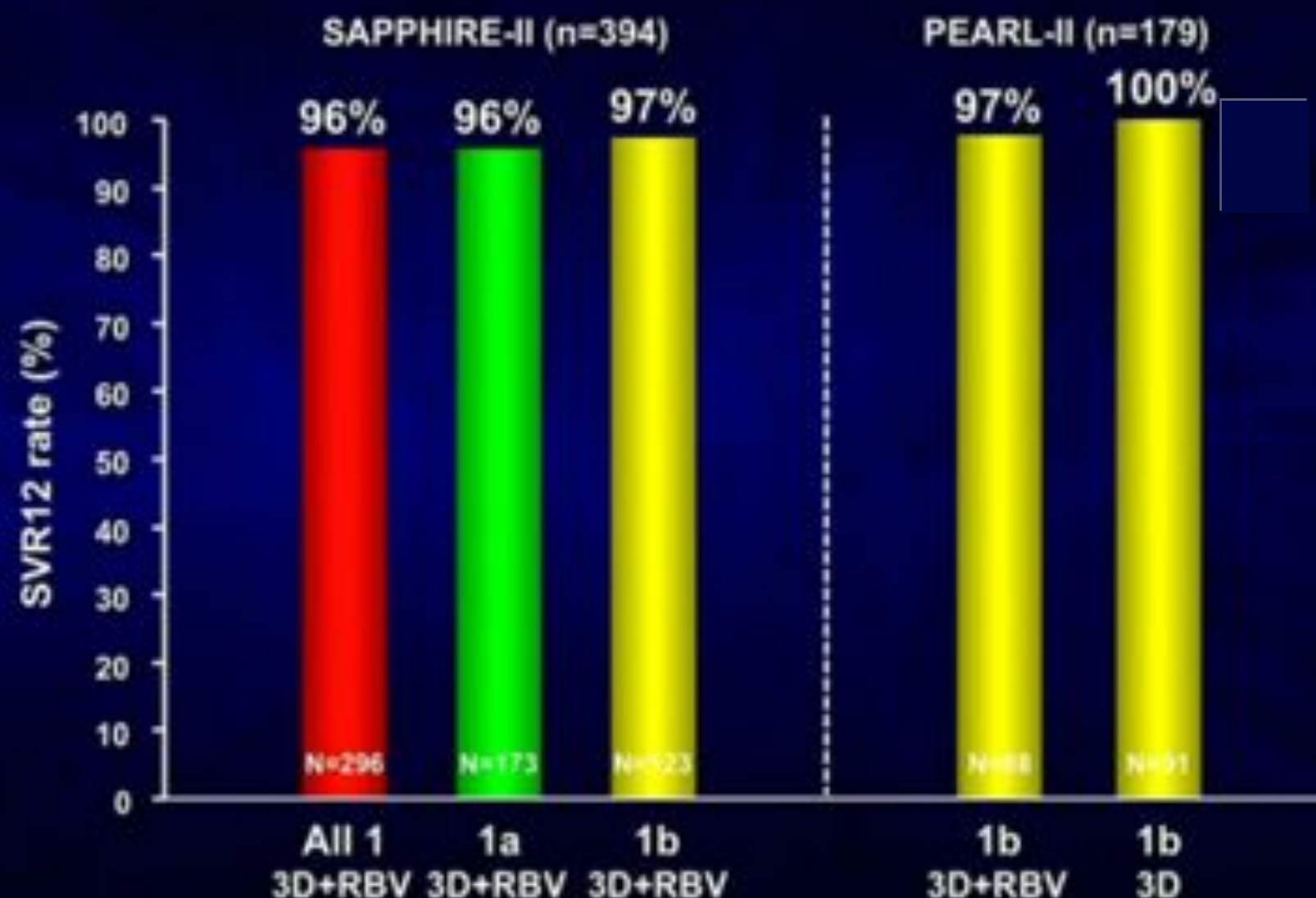
ABT-450/r (PI) ± ABT-267 (NS5A) ± ABT-333 (NNI) ± RBV
SAPPHIRE I - PEARL III – PEARL IV
Phase III, Genotype 1, Rx-naïve, 12 weeks



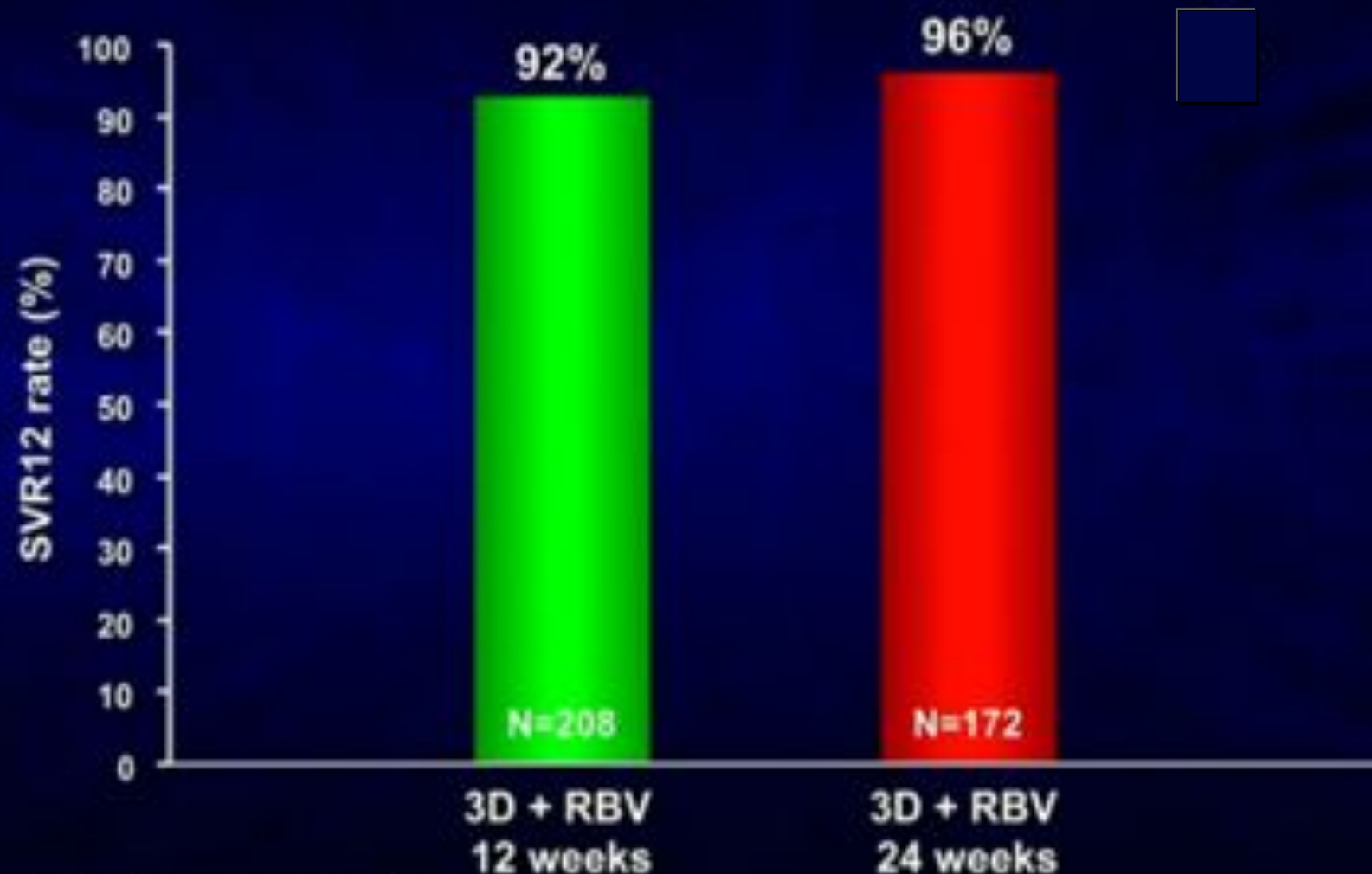
ABT-450/r (PI) ± ABT-267 (NS5A) ± ABT-333 (NNI) ± RBV

SAPPHIRE II - PEARL II

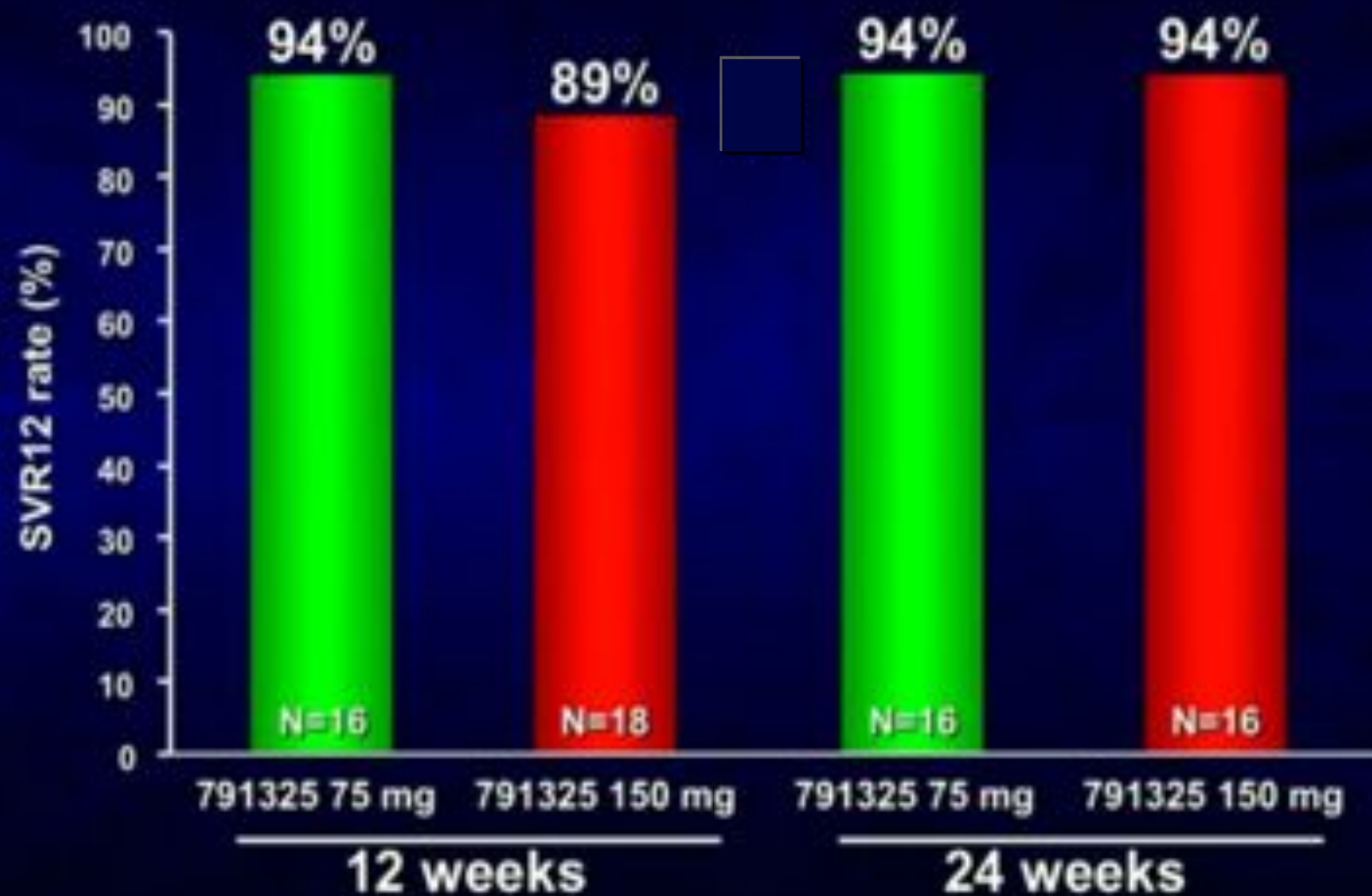
Phase III, Genotype 1, Rx-experienced, 12 weeks



ABT-450/r (PI) $\pm$ ABT-267 (NS5A) $\pm$ ABT-333 (NNI) TURQUOISE II-Phase III, Genotype 1, Rx-naive and -experienced, compensated cirrhosis



Daclatasvir (NS5A) + Asunaprevir (PI) + BMS 791325 (NNI) - *Rx-Naive, Gen 1*



IFN-Free Combination Options

	NI	PI	NS5A	NNI	RBV
Nucleos(t)ide analogue-based strategies					
<i>Gilead</i>	Sofosbuvir	GS-9451	Ledipasvir	GS-9669	±
<i>Vertex/others</i>	VX-135	Simeprevir	Daclatasvir		±
<i>Roche</i>	Mericitabine	Danoprevir/r		Setrobuvir	±
Nucleoside-free triple combo strategies					
<i>Abbvie</i>		ABT-450/r	ABT-267	ABT-333	±
<i>BMS</i>		Asunaprevir	Daclatasvir	BMS791325	±
<i>BI/Presidio</i>		Faldaprevir	PPI-668	Deleobuvir	±
<i>Janssen/GSK</i>		Simeprevir	GSK2336805	TMC647055	±
Nucleoside-free, second-generation double combo strategies					
<i>Merck</i>		MK-5172	MK-8742		±
<i>Achillion</i>		ACH-2684	ACH-3102		±

Conclusions



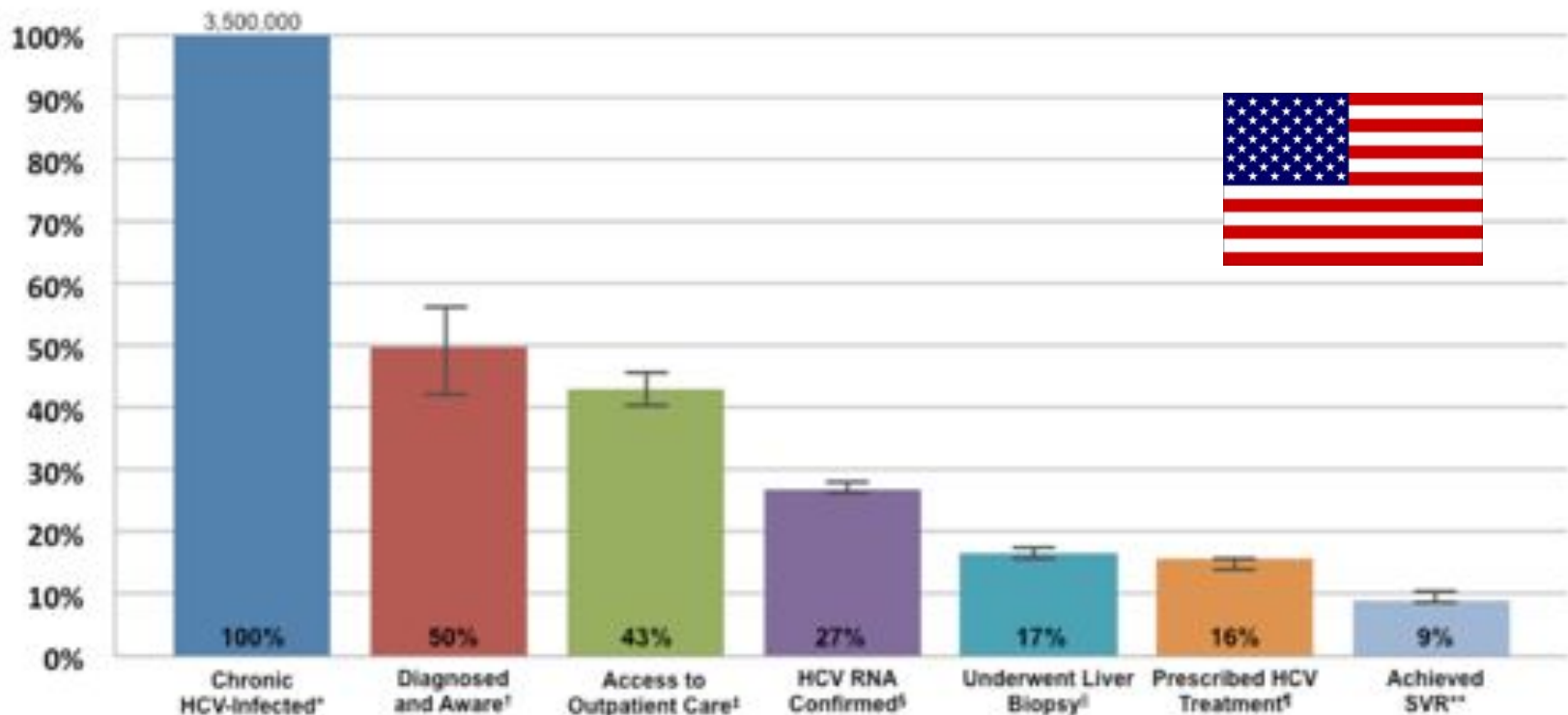
Des enjeux individuels aux enjeux collectifs

- Malgré ces quelques réserves:
- Nouveaux AVDs puissants avec barrière génétique/thérapeutique élevée
 - Plus efficaces (→ 100% efficacité)
 - Bien tolérés
 - Courts
 - Simples
- → traiter tout le monde = approche TasP – sous-tend:
 - Une amélioration de la cascade de soins (dépistage++ / indissociable VIH-VHB-VHC)
 - Des efforts constants/accrus sur la prévention

Les enjeux collectifs

- TasP= indissociable de la notion de cascade de soins

Figure 2. Treatment Cascade for People with Chronic HCV Infection, Prevalence Estimates with 95% CI







Les enjeux collectifs



	Coût mensuel	Coût traitement		Coût 300.000 (TasP)
PEGIFN+RBV	820 €	12 mois	9840 €	3 Mds €
Telaprevir Boceprevir		12 mois	40000 €	12 Mds €
Sofosbuvir (SOF)	18.650€	SOF+PR 12S	58410 €	17,5 Mds €
		SOF+RBV 24S	112740 €	33,8 Mds €
Siméprevir (SMV)	16.100€	SOF+SMV 12S	104520 €	31,3 Mds €
		SOF+SMV 24S	209040 €	62,7 Mds €
Daclatasvir (DCV)	10.000€	SOF+DCV 12S	85950 €	25,8 Mds €
		SOF+DCV 24S	171900 €	51,6 Mds €

→ Un traitement anti-VHC = 12-15 ans de traitement ARV
... mais on éradique



L' hépatite C

