

# Nouveautés dans le traitement de l'hépatite C

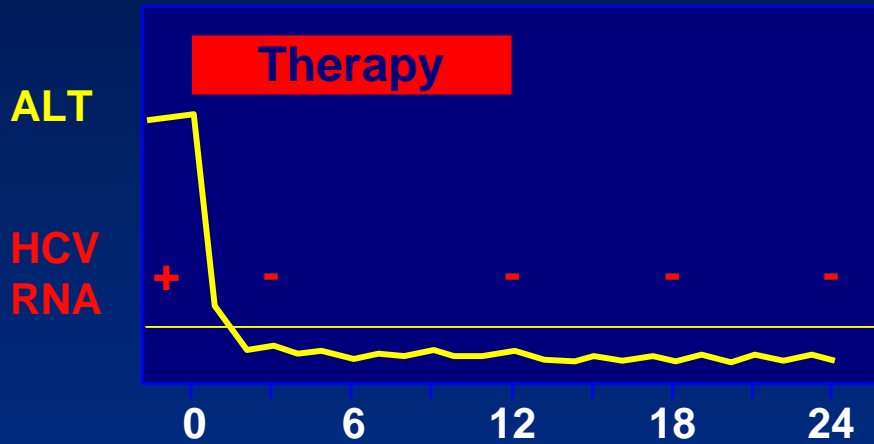
*Dr I. Pache – 11.12.2008*

# Suivi de la réponse au traitement

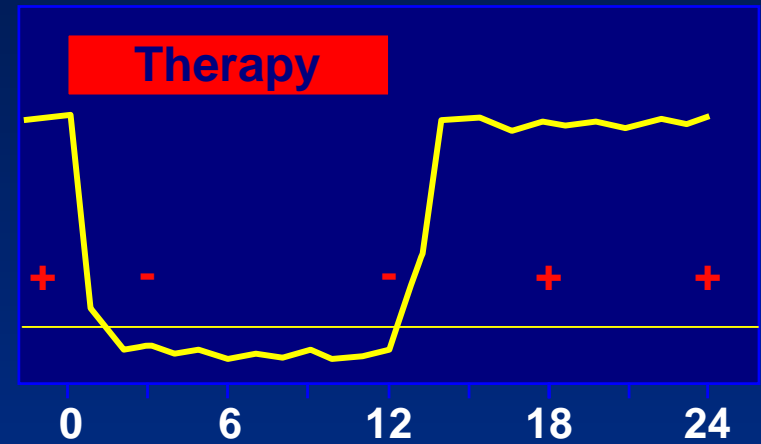
- Sem 0 = baseline
- Sem 4 = réponse virale rapide (RVR) si HCV-RNA -
- Sem 12 = réponse virale précoce (RVP) si HCV-RNA -
- Sem 24 = réponse virale lente (RVL) si HCV-RNA -
- Réponse de fin de traitement
- FU 24 sem = réponse virale soutenue si HCV-RNA -

# Definitions des réponses

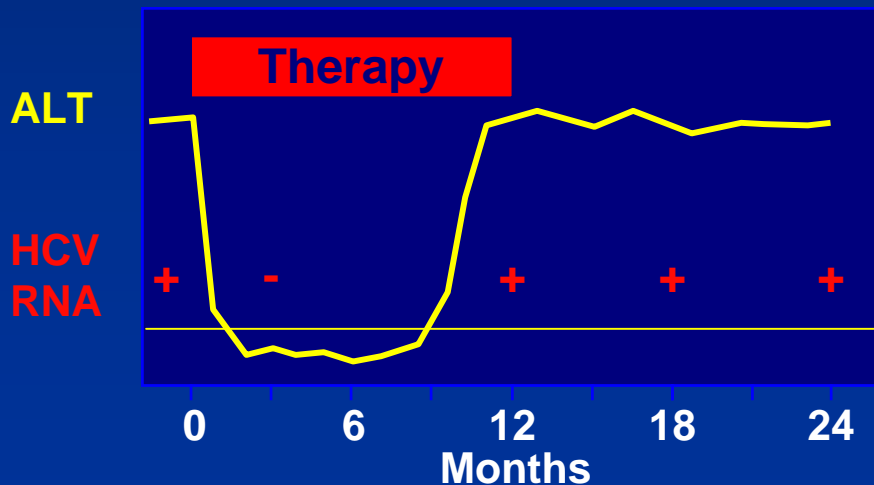
## Réponse virale soutenue (SVR)



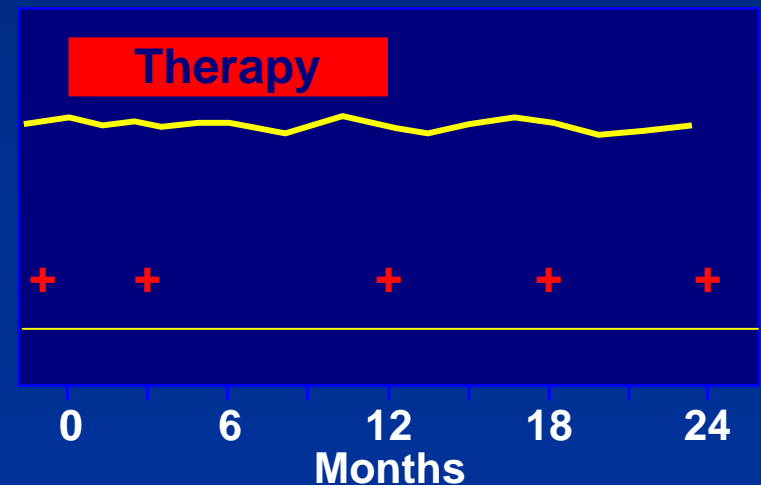
## Récidive



## Echappement

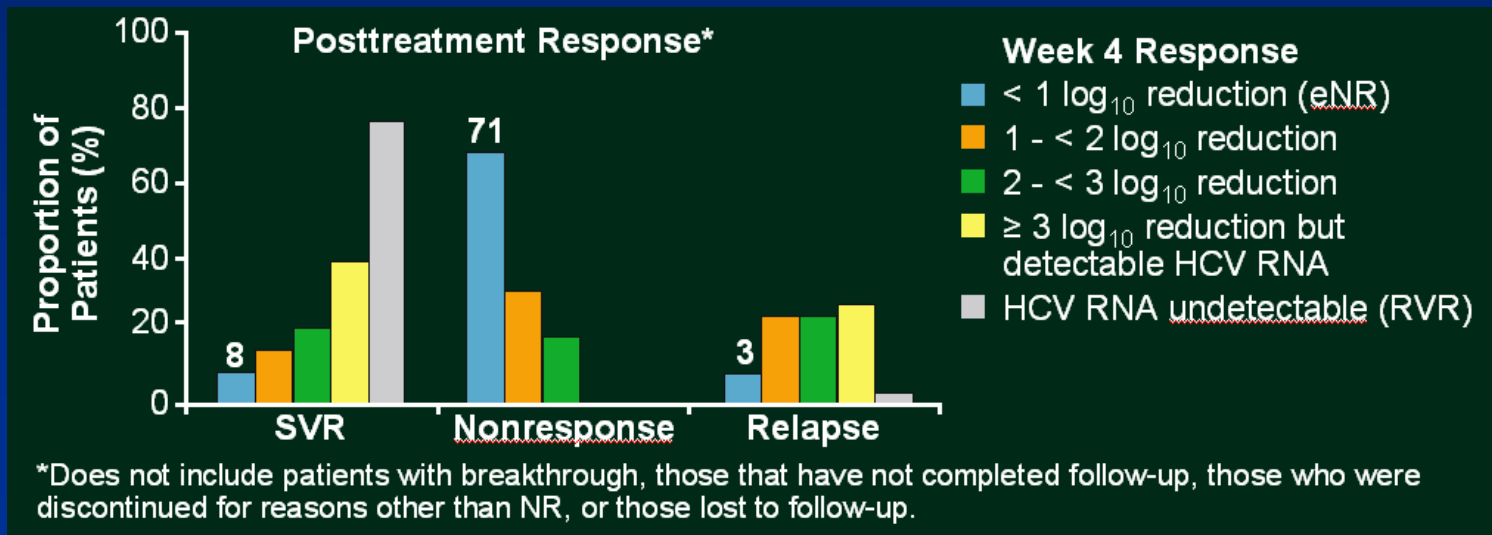


## Non-réponse (NR)



# Rôle réponse virale rapide (4 sem)

- Etude rétrospective de 159 pts, tous génotypes, traités par interféron alpha pégylé et ribavirine
- FR ↓ HCV-RNA < 1 log à 4 sem: ethnique, sexe masculin, cirrhose, âge > 52 ans, génotype 1, virémie de base élevée
- Facteurs associés à une non réponse: persistance virémie détectable à 4 sem, génotype 1, virémie de base élevée



# Traitements prolongés

- Génotypes non 2/non 3 et réponse tardive (  $\downarrow$  HCV-RNA  $\geq 2$  log à 12 sem et indétectable à 24 sem), augmentation des chances de réponse virale soutenue (12%) lors d'un traitement de 72 semaines
- Génotypes 2/3, HCV-RNA détectable à 4 sem et négatif à 24 sem, augmentation des chances de réponse virale soutenue (12%) lors d'un traitement de 48 semaines

# Traitements prolongés

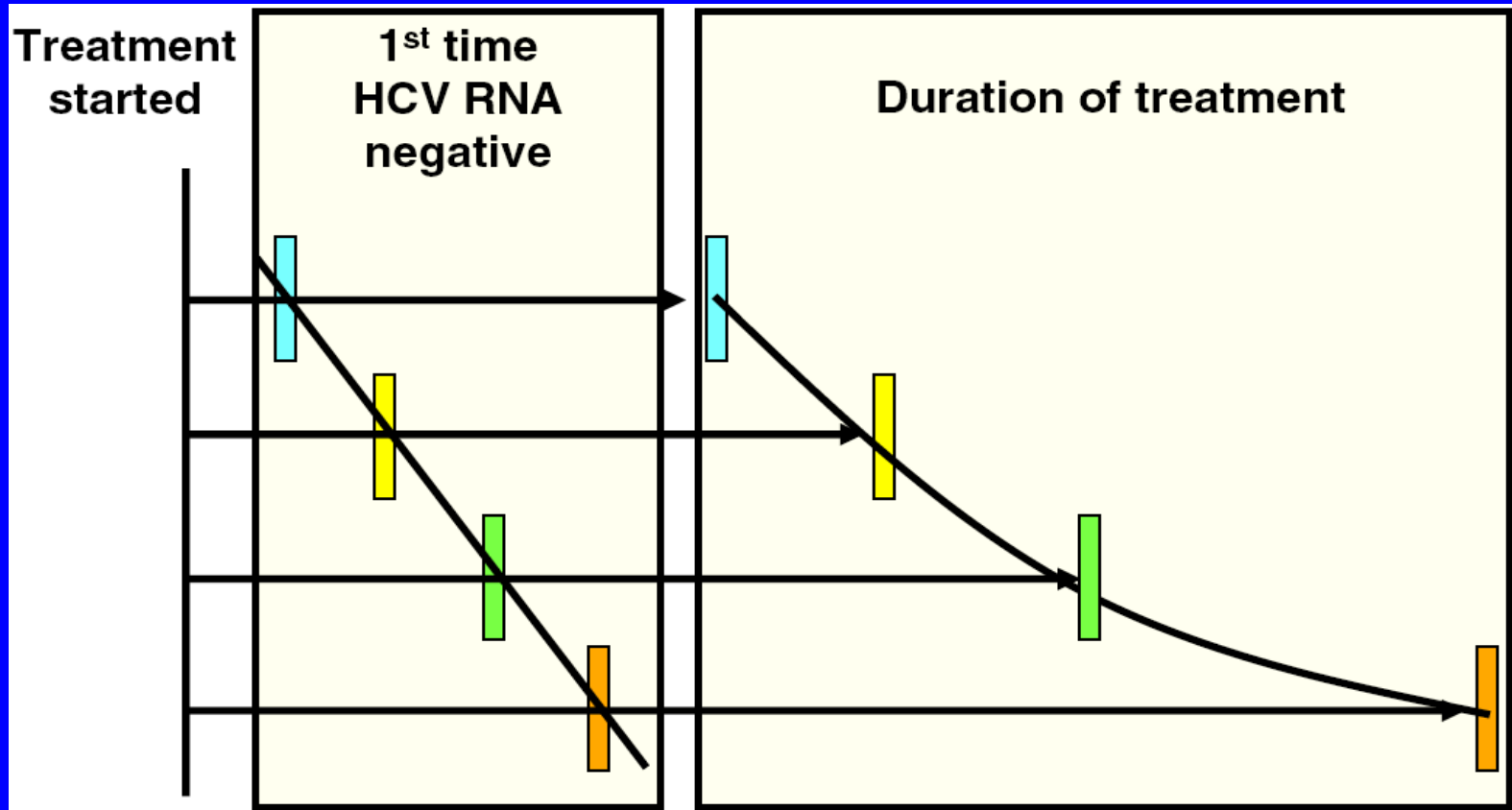
- **Conclusions:**

- Réponse virale soutenue selon moment d'une virémie indétectable, des facteurs pronostics défavorables
- La prolongation du traitement doit être discutée avec le patient et dépend de la tolérance à la bithérapie
- Pour tout traitement de plus de 48 semaines, obtenir d'abord l'accord de remboursement de l'assurance

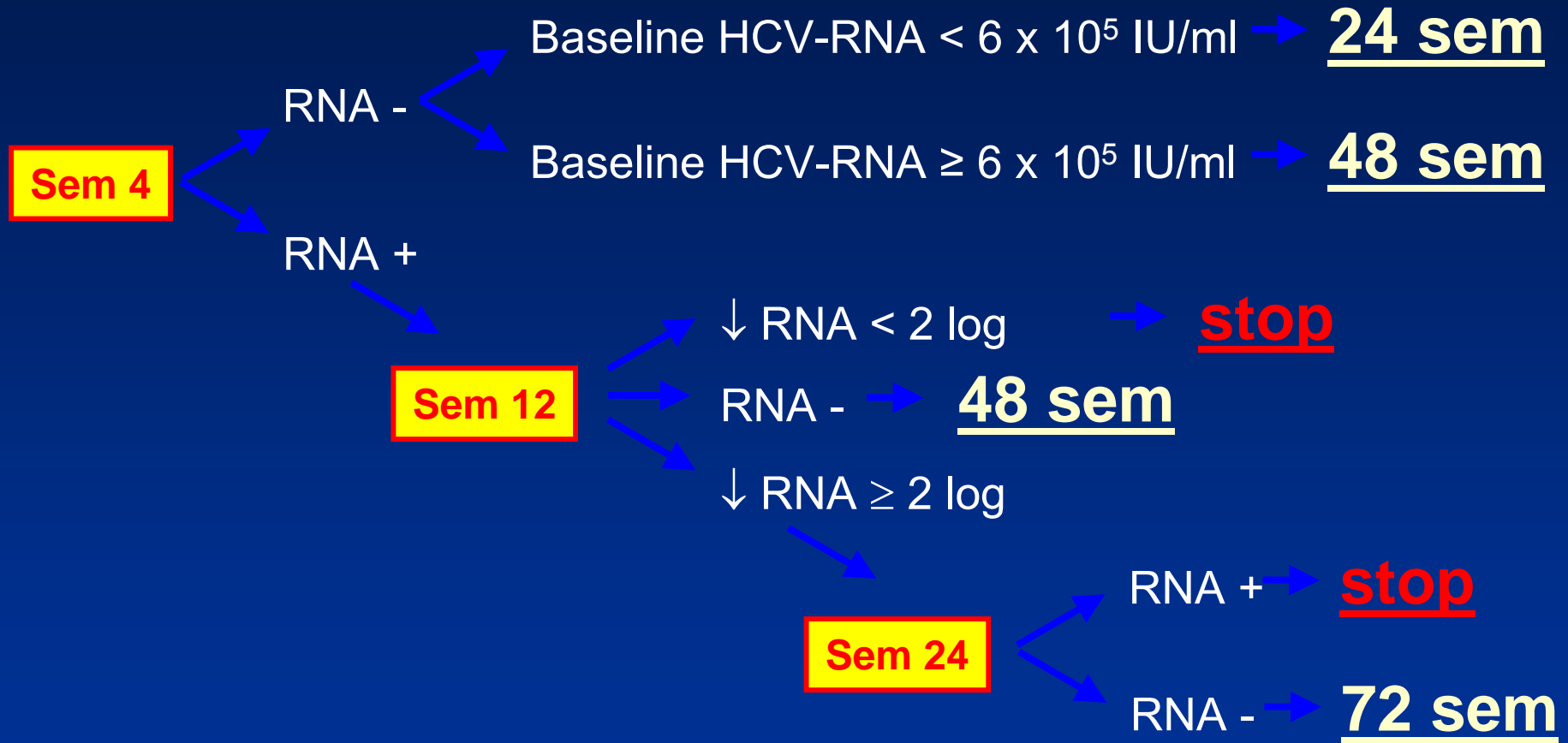
# Traitements raccourcis

- Génotype 2 or 3, comparaison entre (12) 16 vs 24 sem de ttt
- Génotype 1, comparaison entre 24 vs 48 sem de ttt
- Diminution du taux de réponse virale soutenue en cas de traitement raccourci saif si
  - HCV-RNA < 400'000 UI/ml avant le début du traitement
  - Réponse virale rapide (HCV-RNA indétectable à 4 sem)
- **Conclusion:**
  - pas proposé de routine
  - à discuter en cas d'effets secondaires importants lors d'une réponse virale rapide (4 sem)

# Le principe de l'accordéon



# Vers une individualisation du traitement – génotype 1 non cirrhotiques



# Vers une individualisation du traitement – génotypes 2 et 3

?

12-16 sem ← 24 sem → 48 sem

*Charge virale de départ basse  
RVR (HCV-RNA nég. à 4 sem)  
Génotype 2  
Metavir < F<sub>3</sub>  
RBV 1000-1200 mg/j  
Traitement mal toléré*

*Charge virale de départ haute  
Absence de RVR  
Génotype 3  
Fibrose avancée (Metavir ≥ F<sub>3</sub>)  
RBV 800 mg/j  
Traitement bien toléré*

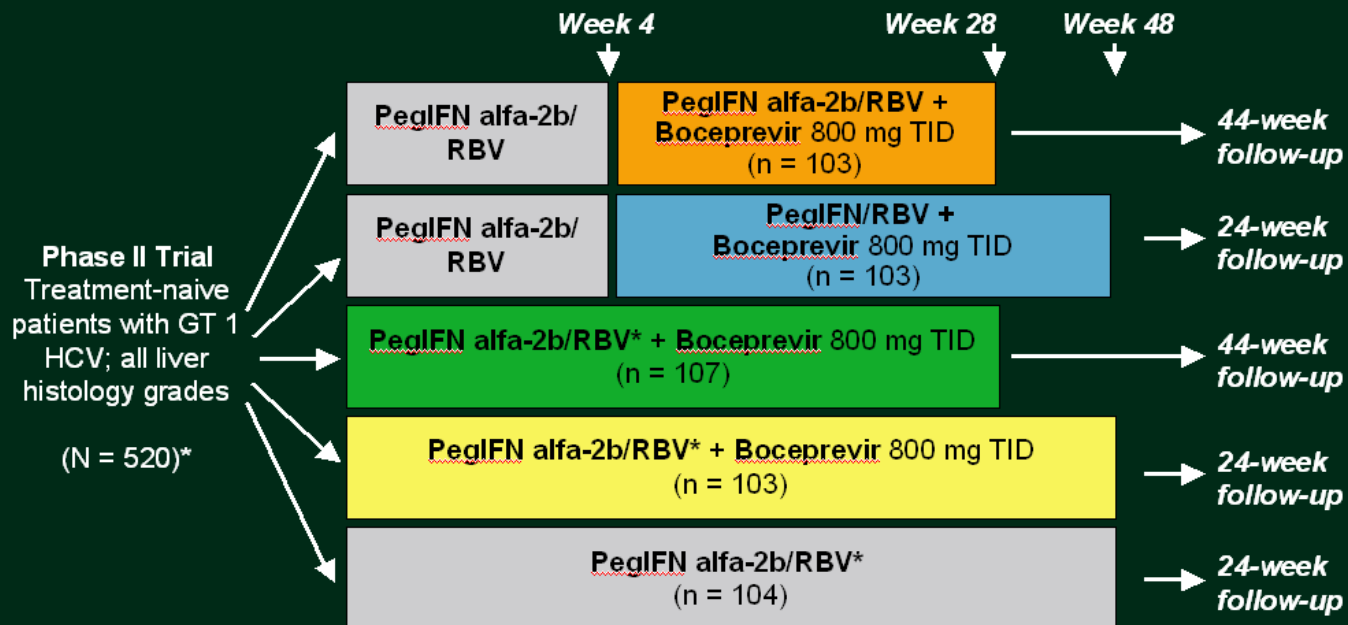
# Rôle des doses de RBV

- Règle des 80%:  $\geq 80\%$  de la dose durant  $\geq 80\%$  de la durée de traitement
- 2 analyses rétrospectives de 2 études randomisées (n = 374, GT1, taux de RBV 1000/1200 mg/j) – détermination du risque de récurrence

Dose cumulative de RBV	OR pour récurrence (95% CI)	P Value
Taux de diminution dose cible		
• 10%	1.2 (1.0-1.3)	.0257
• 20%	1.4 (1.0-1.8)	.0257
• 50%	2.1 (1.1-4.2)	.0257
Règle des 80%		
• $< 80\%$ vs $\geq 80\%$ de la dose cible	1.7 (1.0-3.0)	.0444

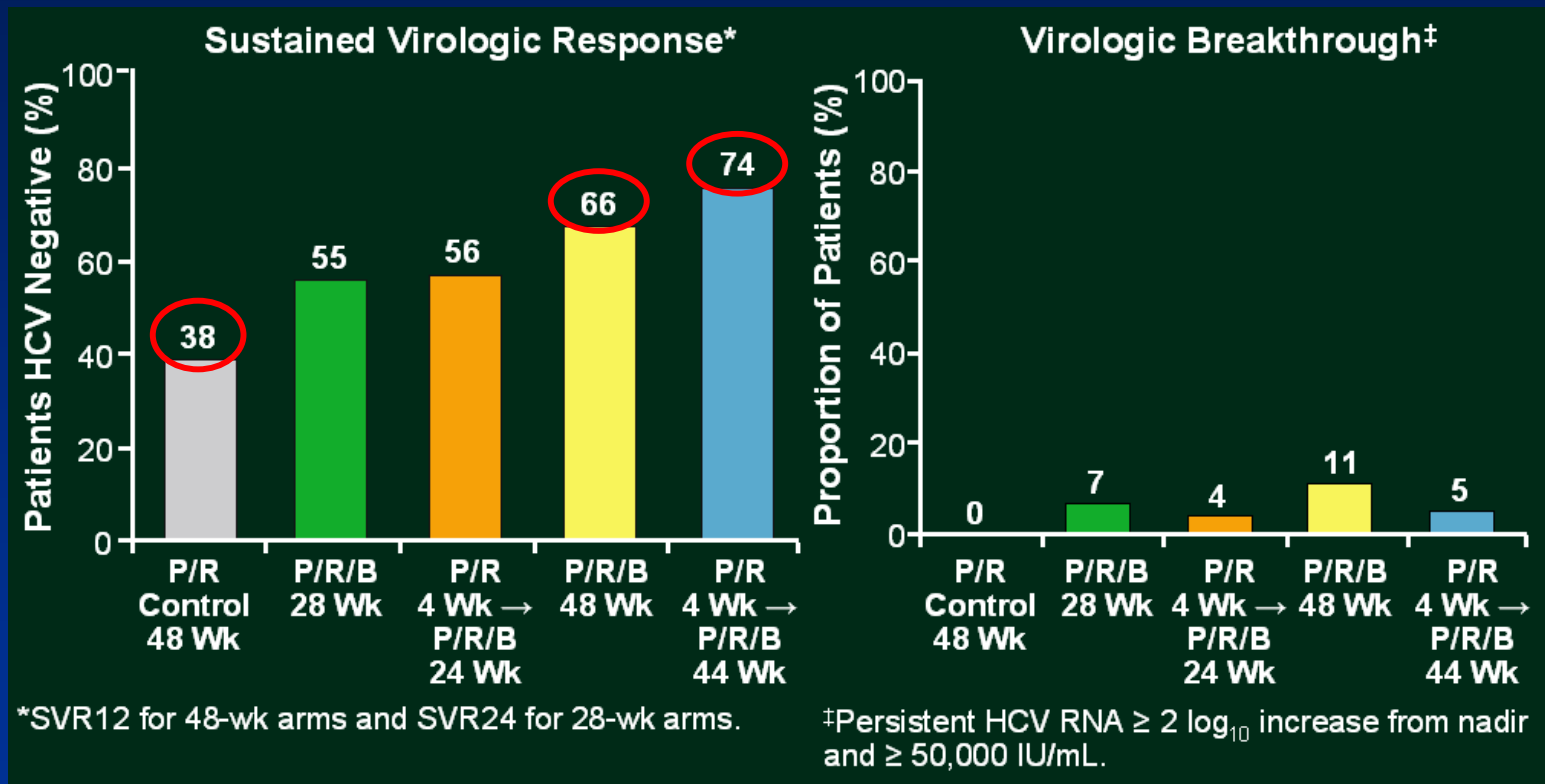
# Inhibiteurs des protéases - boceprevir

## SPRINT-1: Boceprevir + PegIFN/RBV in Treatment-Naive GT1 Patients



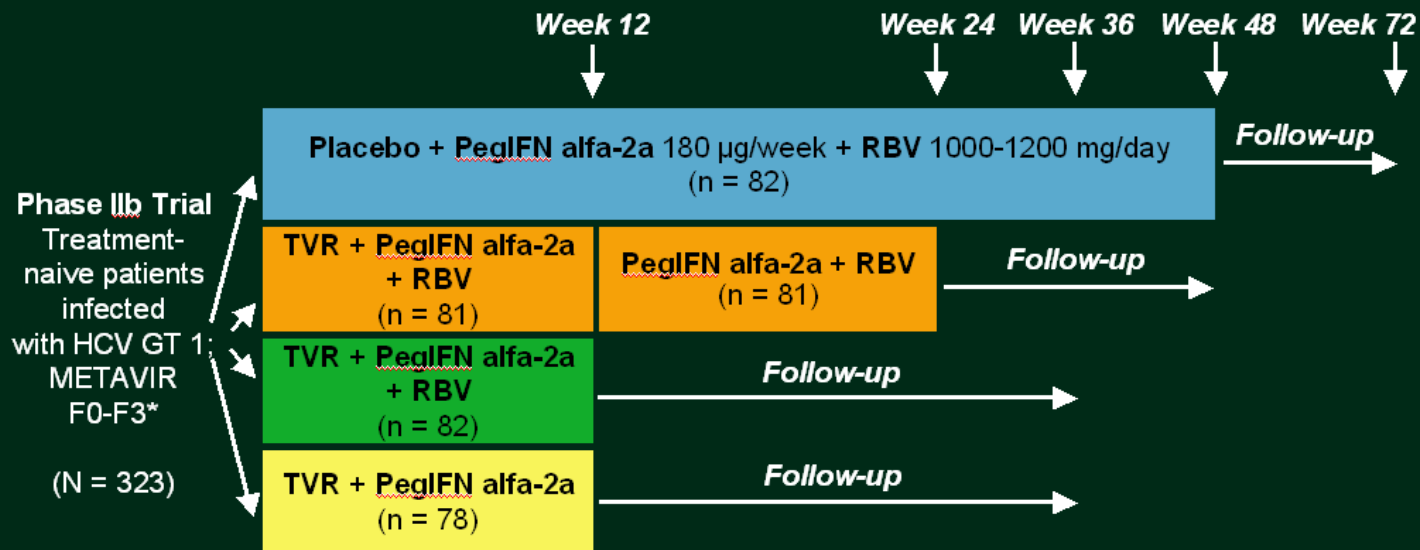
\*This is a 2-part study; part 2 includes 2 additional arms that are not included in this interim analysis.

# Inhibiteurs des protéases - boceprevir



# Inhibiteurs des protéases - telaprevir

## PROVE 2: Telaprevir + PegIFN ± RBV in Treatment-Naive HCV GT 1 Patients



\*Patients received TVR 1250-mg loading dose followed by 750 mg every 8 hours or placebo based on the arm to which they were randomized. Patients received 12 or 24 weeks regardless of whether RVR occurred.

# Inhibiteurs des protéases - telaprevir

Outcome	PegIFN/RBV 48 (Control) (n = 82)	TVR Arms		
		TVR/PegIFN/RBV 12 → PegIFN/RBV 12 (n = 81)	TVR/PegIFN/ RBV 12 (n = 82)	TVR/PegIFN 12 (No RBV) (n = 78)
Undetectable HCV RNA, %				
▪ Week 4	13	69	80	50 <sup>‡</sup>
▪ Week 12	43	73	80	62
▪ SVR	46	69*	60 <sup>†</sup>	36 <sup>‡</sup>
Relapse, % (n/N)	22 (10/45)	14 (8/57)	30 (19/63)	48 (22/46)

\*P = .004

†P = .12

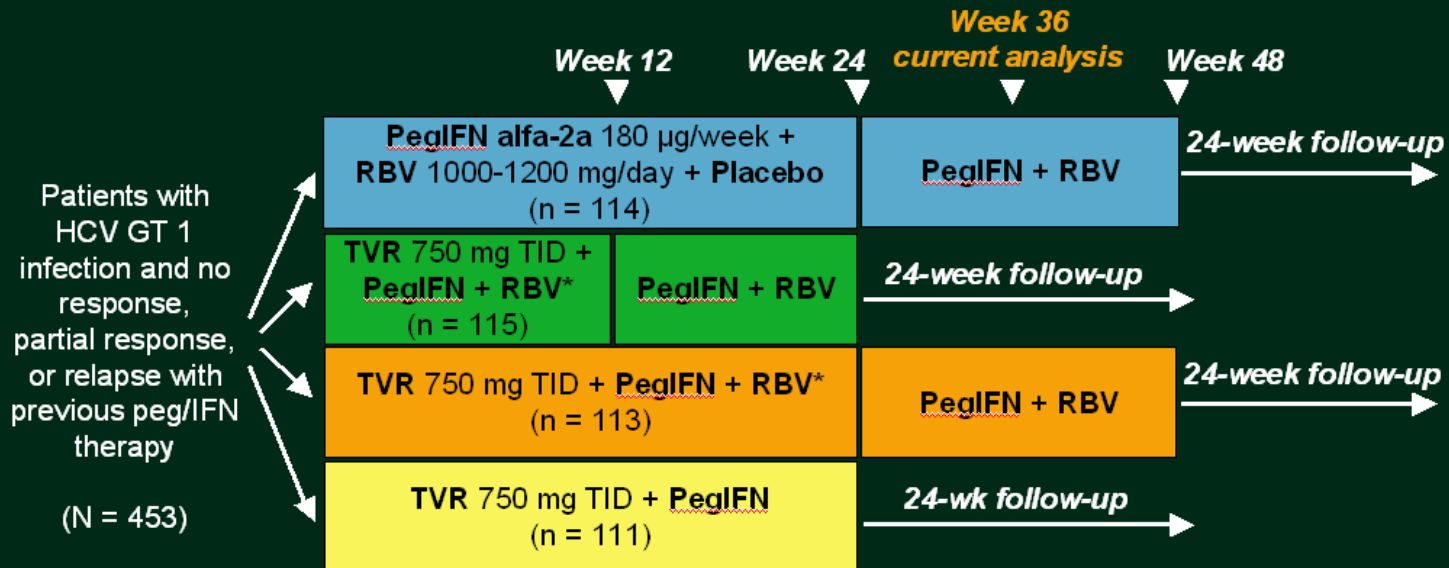
‡P > .20

# Inhibiteurs des protéases - telaprevir

Effets secondaires,* %	PegIFN/RBV 48 sem (n = 82)	TVR Arms	
		TVR/PegIFN/RBV 12 puis PegIFN/RBV 12 (n = 81)	TVR/PegIFN/RBV 12 (n = 82)
Pruritus	35	51	63
Rash	35	49	44
Nausea	40	48	48
Asthenia	32	46	52
Headache	45	44	39
Anemia	17	27	18
Arrêt ttt (srt rash)	7	14	11

# Inhibiteurs des protéases - telaprevir

## PROVE 3: TVR + PegIFN ± RBV in Previous Nonresponders/Relapsers



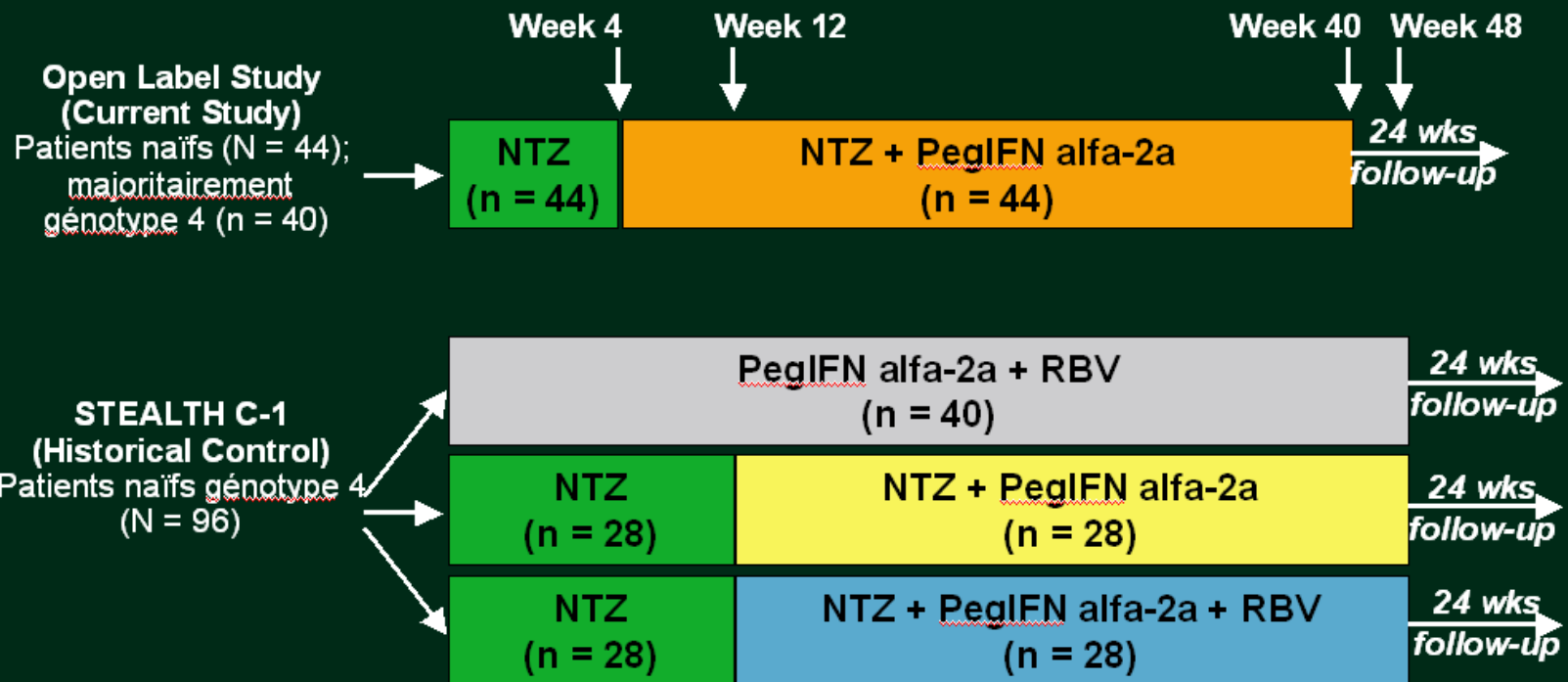
<b>Nonresponse</b>	HCV RNA positive throughout treatment and at end of treatment
<b>Relapse</b>	HCV RNA negative at end of treatment, but HCV RNA positive during follow-up
<b>Breakthrough</b>	Initially HCV RNA negative during treatment, but HCV RNA positive by end of treatment

# Inhibiteurs des protéases - telaprevir

Response	Control Arm (n = 114)	TVR Arms	
		24 Week (n = 115)	48 Week (n = 113)
RVR (4 sem), %	0	61	50
EVR (12 sem), %	8	75	66
HCV RNA nég à 24 sem, %	33	70	56
SVR à 12 sem, %	N/A	52	N/A
• non réponse préalable		41	
• récurrence préalable		73	
• échappement préalable		44	

# Nitazoxanide et génotype 4

## Induction pendant 4 semaines par nitazoxanide (ntz) pour les génotypes 4 naïfs



NTZ 500 mg 2x/j; pegIFN alfa-2a 180 µg/sem; RBV 1000-1200 mg/j.

# Nitazoxanide et génotype 4

HCV RNA indéetectable, %	Open Label Study	STEALTH C-1		
	PegIFN + NTZ (4 sem NTZ préalables) (n = 44)	PegIFN + RBV (n = 40)	PegIFN + NTZ (12 sem NTZ préalables) (n = 28)	PegIFN + RBV + NTZ (12 sem NTZ préalables) (n = 28)
Semaine 4 (RVR)	59	38	54	64
Semaine 12 (EVR)	82	70	68	86
Fine de traitement	86	75	71	82
SVR 24 sem	80*	50	61	79

\* $P = .006$  vs PegIFN/RBV;  $P = \text{NS}$  vs PegIFN + NTZ with 12-wk lead-in;  $P = \text{NS}$  vs PegIFN/RBV + NTZ with 12-wk lead-in.

# Traitements de support

- But: maintien des doses maximales durant le traitement
- **Erythropoïétine** – demande de remboursement préalable nécessaire
- **Granulocytes colony stimulating factor** – demande de remboursement préalable nécessaire
- **Thrombopoïétine**: non disponible en Suisse actuellement
- **Antidépresseur type SSRI**: citalopram le plus étudié
- **Problème**: augmentation significative du coût du ttt

# Conclusions

- Réponse virale rapide (4 semaines) nulle ou  $< 1$  log = bon prédicteur d'un échec de traitement combiné
- augmentation des chances de réponse virale soutenue chez les génotypes 1 répondeurs lents (HCV-RNA négatif à 24 sem seulement) si ttt de 72 sem
- Diminution des doses de ribavirine = risque de récurrence significativement augmenté

# Conclusions

- Augmentation significative du taux de réponse virale soutenue chez les génotypes 1 naïfs sous tri-thérapie de PegIFN + RBV + boceprevir
- Augmentation significative du taux de réponse virale soutenue chez les génotypes 1 naïfs, non répondeurs ou avec récurrence sous tri-thérapie de PegIFN + RBV + telaprevir
- Augmentation significative du taux de réponse virale soutenue chez les génotypes 4 naïfs sous tri-thérapie de nitazoxanide en pré- et per-traitement par PegIFN + RBV