

Les nouveaux traitements anti-VHC, comment les utiliser ?

De la virologie à la clinique.

Professeur Jean-Pierre Bronowicki,

HGE, INSERM U954, CHU de Nancy

Grâce à la mise au point des réplicons, systèmes in vitro de réplication du VHC, le nombre des nouvelles molécules spécifiques anti-VHC testées actuellement chez l'homme augmente de jour en jour. Lors du dernier congrès de l'EASL, on a pu dénombrer 7 études cliniques concernant différents inhibiteurs de protéase et pas moins d'une douzaine d'études concernant des inhibiteurs de polymérase. Parallèlement d'autres stratégies sont développées comme les analogues des cyclophillines avec 3 molécules en cours de développement.

Deux inhibiteurs de protéase de première génération, le télaprévir et le bocéprévir, sont actuellement évalués dans des études de phase III chez les patients infectés par un génotype 1 naïfs mais également en échec thérapeutique.

A. Résultats des études de phase II

1) Télaprévir

a) Patients naïfs

Deux études de phase IIb ont été menées chez les patients non cirrhotiques, naïfs génotype 1, l'une aux Etats-Unis (PROVE 1) et l'autre en Europe (PROVE 2). Les résultats de ces 2 études ont été publiés récemment. (1,2) Les 2 études montrent la supériorité de la trithérapie par rapport à la bithérapie.

Dans l'étude PROVE 2 européenne, 323 malades (56 % des malades inclus en France) ont été randomisés en 4 bras :

- Bras PR 48 (contrôle) : PEG-IFN α -2a + ribavirine + placebo pendant 48 semaines,
- Bras T12/PR24 : télaprévir + PEG-IFN α -2a + ribavirine pendant 12 semaines puis PEG-IFN α -2a + ribavirine pendant 12 semaines,
- Bras T12/PR12 : télaprévir + PEG-IFN α -2a + ribavirine pendant 12 semaines,
- Bras T12/P12 : télaprévir + PEG-IFN α -2a pendant 12 semaines.

Les taux de réponse virologique soutenue (RVS) (ARN < 10 UI/ml) était respectivement de : 69 % dans le bras T12/PR24 (p = 0,04 par rapport au bras contrôle PR48), 60 % dans le bras T12/PR12 (p = 0,12), 36 % dans le bras

T12/P12 (sans ribavirine) ($p = ns$) et de 46 % dans le bras contrôle. L'absence de ribavirine diminue les chances de RVS. Le télaprevir augmente les manifestations cutanées type prurit et surtout rash cutanés. Il s'agit, le plus souvent, de toxidermies qui restent le plus souvent minimales ou modérées et qui régressent à l'arrêt du télaprevir. Le risque d'anémie est augmenté dans le bras T/PEG/RBV.

b) Patients en échec thérapeutique : étude PROVE 3

Cette étude de phase IIb a inclus des patients de génotype 1 non répondeurs ou rechuteurs à une bithérapie pégylée. (3) Elle comportait quatre bras : un bras de bithérapie standard contrôle et trois bras incluant du télaprevir dont un sans ribavirine (T12/PR24, T24/PR48 et T24/P24). Les caractéristiques des patients étaient les suivantes : sexe masculin pour 65 à 71 % d'entre eux, deux tiers de génotype 1a et un tiers de génotype 1b, 60 % de non-répondeurs (vrais non-répondeurs et non-répondeurs partiels), 35 % de rechuteurs et 5 % d'échappeurs, 11 à 20 % de cirrhose et 23 à 29 % de fibrose sévère. Les résultats sont dans l'ensemble prometteurs. Un traitement de 48 semaines (RVS : 52 %) ne semble pas apporter de bénéfice en termes de RVS par rapport à 24 semaines (RVS : 51 %), probablement en raison d'un nombre d'arrêt de traitement plus important dans ce groupe.

Chez les non répondeurs (mélange de vrais non répondeurs et de non répondeurs partiels, mais proportion inconnue), le taux de RVS était respectivement de 39 et 38 % dans les bras T12/PR24 et T24/PR48 contre 9 % dans le bras traitement standard ($p <$). Chez les rechuteurs, les taux de RVS étaient respectivement de 69, 76 et 29 %.

Dans cette étude, il existait un certain nombre de règles d'arrêt de traitement pour éviter la survenue de mutation de résistance :

- à S4 : bras TVR arrêt de traitement si ARN VHC > 30 UI/ml ; bras P/R, arrêt si diminution de la charge virale (CV) $< 1 \log_{10}$; à S12 : arrêt de traitement si diminution CV $< 2 \log_{10}$;
- à S24 : arrêt de traitement si ARN VHC détectable ;
- arrêt de traitement en cas d'échappement viral caractérisé par une augmentation $> 1 \log$ de la charge virale entre S4 et S24 ou si ARN > 100 UI/ml après avoir été indétectable.

Il faut rester très prudent dans l'analyse des résultats chez les non-répondeurs car il n'a pas été possible de distinguer les résultats chez les non-répondeurs vrais (absence de réduction de $2 \log_{10}$ à S12) et les non-répondeurs partiels. L'analyse des échappements est également primordiale avec la recherche de mutations de résistance (croisée avec d'autres produits ?) et l'évolution de ces souches dans le temps.

2) Bocéprévir

a) Patient naïfs

L'étude SPRINT 1 est une étude de phase II dont le but est d'évaluer la stratégie thérapeutique la plus efficace dans la prise en charge des malades naïfs de tout traitement, de génotype 1 traités par bocéprévir en association avec une bithérapie peginterféron $\alpha 2b$ + ribavirine :

- durée du traitement : 28 ou 48 semaines ;
- prétraitement par PEG-INF α -2b + RBV pendant 4 semaines avant l'administration du bocéprévir dans deux bras ;
- dose standard de RBV : 800 à 1 400 mg/j ou faible dose : 400 à 1 000 mg/j (2e partie de l'étude).

La réponse virologique soutenue (RVS) était de 38 % pour le bras bithérapie standard contre 54 ou 56 % dans les deux bras avec une trithérapie pendant 24 semaines et de 67 à 75 % pour les bras avec une trithérapie pendant 48 semaines. Dans la première partie de l'étude, les taux de RVS étaient significativement plus élevés dans tous les bras trithérapie par rapport au bras bithérapie. La RVS dans le bras ribavirine faible dose n'était que de 36 %. L'impact du traitement « lead in » sur la RVS reste à vérifier car il y avait un impact uniquement dans les bras 48 semaines et pas dans le bras 24 semaines.

Parmi les effets indésirables, seule la dysgueusie est plus fréquente sur le plan clinique avec le bocéprévir (21 à 44 %) versus 9 % avec la bithérapie standard. Sur le plan hématologique, l'anémie semble plus fréquente avec le bocéprévir (52 à 63 % versus 34 %).

b) Patients en échec thérapeutique

Une étude de phase II dans cette population avait été réalisée mais elle est ininterprétable car beaucoup de bras n'avait pas de ribavirine. Actuellement une étude de phase III est menée chez les patients rechuteurs ou les patients non répondeurs partiels (patients ayant une diminution $> 2 \log_{10}$ à S12 mais un ARN détectable à S24).

B. Questions en suspend

L'avènement de ces nouvelles molécules semble être un progrès certain.

Cependant, certains points méritent une certaine prudence ou du moins une réflexion comme par exemple :

- la gestion des effets secondaires dans la vraie vie (manifestations cutanées, anémie)
- les interactions médicamenteuses dans la vraie vie (patients hyper-sélectionnés dans les études)

- le problème de l'observance (télaprévir et bocéprévir se prennent toutes les 8 heures et non pas 3x/jour)
- le risque de survenue de mutations de résistance avec un risque potentiel de résistance croisée avec d'autres molécules de la même classe ; ceci est particulièrement vrai en cas de retraitement des patients non répondeurs vrais
- la nécessité ou non de faire une bithérapie PEG plus ribavirine avant de commencer la trithérapie, l'avantage de cette stratégie permettrait : 1) d'éviter une trithérapie inutile chez les patient répondeur rapide, 2) d'éviter une trithérapie à risque de sélectionner des résistances chez les répondeurs nul au traitement PEG + ribavirine.

Références

- 1) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360 :1827-38.
- 2) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-50.
- 3) Manns M, Muir A, Adda N, et al. Telaprevir in hepatitis C genotype-1-infected patients with prior non response, viral breakthrough or relapse to PEGinterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy : SVR results of the PROVE3 study. *J Hepatol* 2009 ; 50 (suppl. 1) :S379
- 4) Kwo P, Lawitz E, McCone J et al. HCV SPRINT-1 final results : SVR 24 from a phase 2 study of boceprevir plus pegintron® (peginterferon alfa-2b)/ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009 ; 50 (suppl. 1) :S4