

From *TraitementActualités* 221

Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (Vosevi) pour le retraitement du VHC

La plupart des personnes vivant avec l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) ont de très bonnes chances de guérir lorsqu'elles prennent un traitement entièrement oral moderne (c'est-à-dire un traitement par antiviraux à action directe ou AAD) contre cette infection. Les combinaisons d'AAD donnent habituellement lieu à des taux de guérison allant de 90 % à 95 %. Cependant, la proportion restante de patients non guéris auront besoin d'être traités de nouveau. La meilleure combinaison pour le retraitement de ces personnes n'est pas encore claire.

Les AAD agissent en inhibant l'activité des protéines et/ou des enzymes dont les cellules infectées par le VHC ont besoin pour faire d'autres copies du virus. Une des protéines du VHC dont l'activité est freinée par les AAD s'appelle la NS5A. Dans les cas où le traitement a échoué, le VHC de la personne concernée risque d'avoir acquis une résistance aux inhibiteurs de la NS5A. La liste d'inhibiteurs de la NS5A inclut les médicaments suivants :

- daclatasvir (Daklinza)
- elbasvir (dans Zepatier)
- lédipasvir (dans Harvoni)
- ombitasvir (dans Holkira Pak)

Les compagnies pharmaceutiques sont en train de mettre au point des combinaisons de médicaments qui pourraient convenir au retraitement des personnes dont le régime d'AAD initial a échoué. Une des combinaisons expérimentales est fabriquée par Gilead Sciences et consiste en les médicaments suivants en un seul comprimé :

- sofosbuvir : 400 mg
- velpatasvir : 100 mg
- voxilaprévir (anciennement GS-9857) : 100 mg

Comme le nom de marque de ce trio n'est pas encore connu, nous utilisons ici l'abréviation sof-vel-vox.

À en croire les résultats d'essais cliniques bien conçus menés auprès de personnes dont le régime anti-VHC précédent avait échoué, il semble que ce trio de médicaments soit efficace contre une large gamme de génotypes lorsqu'elle est prise une fois par jour pendant 12 semaines consécutives, les taux de guérison allant de 96 % à 98 %. Les effets indésirables couramment signalés ont inclus maux de tête, fatigue, diarrhées et nausées.

On s'attend à ce que ce trio de médicaments soit homologué au Canada d'ici la fin de l'été 2017.

Détails de l'étude

Des chercheurs du Canada, d'Europe occidentale, de Nouvelle-Zélande, d'Australie et des États-Unis ont recruté des participants pour un essai portant le nom de Polaris-1. Pour cette étude, les participants ont été répartis au hasard pour recevoir un des traitements quotidiens suivants :

- sof-vel-vox : 263 participants
- placebo : 152 participants

Lors de leur admission à l'étude, les participants avaient le profil moyen suivant :

- 80 % d'hommes, 20 % de femmes
- âge : fin cinquantaine
- cicatrisation grave du foie : 40 % des participants
- charge virale en VHC : 2 millions d'UI/ml

- génotypes : le plus courant était le génotype 1 (60 %), suivi du génotype 3 (30 %); des proportions plus faibles de participants avaient les génotypes 2, 4, 5 ou 6
- 67 % des participants avaient suivi dans le passé un traitement comportant des médicaments différents
- environ 50 % des participants avaient utilisé auparavant un inhibiteur de la NS5A en combinaison avec un inhibiteur de la NS5B
- la plupart des participants traités (80 %) avaient vécu une rechute de l'infection au VHC sous l'effet de leur régime précédent

Les participants ont fait l'objet d'analyses de laboratoire et d'évaluations cliniques exhaustives avant, pendant et après le traitement.

Résultats : vue d'ensemble

Douze semaines après la cessation de la prise des comprimés, les taux de guérison étaient les suivants :

- sof-vel-vox : 96 % avaient guéri
- placebo : 0 %

La plupart des personnes guéries par le trio sof-vel-vox (253 participants sur 263) sont retournées 24 semaines après la fin du traitement pour passer des tests sanguins qui ont de nouveau révélé qu'elles étaient guéries.

Résultats : accent sur les sous-groupes

Il est possible de subdiviser le génotype 1 en différentes souches ou génotypes, tels que le 1a et le 1b. En général, de ces deux souches, le sous-type 1a ne répond pas bien au traitement. Voici les taux de guérison obtenus selon le génotype :

- 1a : 96 %
- 1b : 100 %

Résultats : accent sur la cirrhose

Lors des essais cliniques menés dans le passé sur les AAD plus anciens auprès de personnes présentant une cicatrisation étendue du foie, des cas d'échec thérapeutique se sont produits. L'étude Polaris-1 incluait des participants atteints de cirrhose, mais aucun d'entre eux n'éprouvait les symptômes graves qui peuvent accompagner cette maladie. Lors de la présente étude, les taux de guérison ont été les suivants :

- aucune cirrhose : 99 %
- présence de cirrhose : 93 %

Résultats : accent sur la résistance préexistante

L'équipe de Polaris-1 disposait de données sur la résistance virale recueillies auprès de 248 participants traités par le trio sof-vel-vox. Les chercheurs ont constaté que, au début de l'étude, 205 (83 %) de ces personnes avaient une souche du VHC qui était résistante à des inhibiteurs de la NS3 ou de la NS5A précédemment utilisés. La plupart de ces participants (97 %) ont guéri après avoir suivi leur traitement par sof-vel-vox. Cela se compare au taux de guérison de 98 % obtenu auprès des personnes qui n'avaient pas de telles résistances virales lors de leur admission à l'étude.

Résultats : questions d'innocuité

En général, la combinaison sof-vel-vox a été bien tolérée par les participants.

Le terme *effets indésirables* est utilisé par les chercheurs pour décrire des événements malheureux qui se produisent durant un essai clinique. Il peut s'agir de problèmes et de symptômes qui surviennent à cause de l'exposition au traitement (effets secondaires) et/ou du processus pathologique sous-jacent ou encore de facteurs n'ayant rien à voir avec l'essai clinique, tels que des accidents, des blessures ou d'autres traumatismes.

Voici la répartition globale des effets indésirables signalés par les participants :

- sof-vel-vox : 78 %
- placebo : 70 %

Les effets indésirables les plus courants signalés par les participants recevant le trio sof-vel-vox ont été les suivants :

- maux de tête : 25 %
- fatigue : 21 %
- diarrhées : 18 %
- nausées : 14 %

Les effets indésirables les plus courants signalés par les participants recevant le placebo ont été les suivants :

- fatigue : 20 %
- maux de tête : 17 %
- diarrhées : 12 %
- étourdissements : 9 %

À en juger par les symptômes signalés, il est probable que certains effets indésirables étaient attribuables au processus pathologique sous-jacent, alors que d'autres étaient causés par les médicaments. À titre d'exemple, notons que certains des symptômes suivants étaient liés à l'exposition aux médicaments à l'étude :

- maux de tête
- fatigue
- diarrhées

Des effets secondaires semblables ont été observés sous l'effet d'autres combinaisons de médicaments anti-VHC. Les effets secondaires sont habituellement temporaires et s'estompent après plusieurs semaines ou, au pire des cas, après la cessation du traitement.

Des effets indésirables classés comme graves ne se sont produits que chez sept personnes (2 %) traités par le trio sof-vel-vox. Des effets indésirables graves se sont également produits chez sept personnes du groupe placebo.

Résultats des tests de laboratoire

Les résultats très anormaux aux tests de laboratoire ont été peu courants durant cette étude et n'ont concerné que 7 % des participants traités par sof-vel-vox. Notons qu'un total de 14 % des participants du groupe placebo ont reçu des résultats de laboratoire anormaux semblables. Les tests sanguins anormaux ou très anormaux se rapportaient aux mesures des substances suivantes :

- créatine kinase (un taux élevé de cette enzyme peut laisser soupçonner des dommages musculaires)
- glycémie (un taux élevé de sucre sanguin persistant peut indiquer l'émergence d'un pré-diabète ou l'aggravation d'un diabète existant)
- lipase (un taux élevé de cette enzyme peut laisser soupçonner une inflammation du pancréas)

Malgré ces résultats de laboratoire, aucun participant n'a éprouvé de symptômes liés aux problèmes typiquement associés à ces tests.

Points à retenir

Dans l'ensemble, les résultats de Polaris-1 révèlent que la combinaison sof-vel-vox est hautement efficace pour guérir les personnes atteintes du VHC chronique dont le régime antérieur a échoué. Dans cet essai clinique et d'autres, le trio sof-vel-vox a été efficace contre une gamme de génotypes différents chez la vaste majorité des personnes qui ont reçu cette combinaison.

Cette étude compte plusieurs limitations, comme suit :

Seule une faible proportion des participants avaient été traités par les AAD les plus récents, tels que Zepatier (combinaison à doses fixes d'elbasvir et de grazoprévir) ou Epclusa (combinaison à doses fixes de sofosbuvir et de velpatasvir). Pour cette raison, il n'est pas clair dans quelle mesure le trio sof-vel-vox serait efficace contre les

souches du VHC ayant acquis une résistance à ces médicaments.

Certaines populations ont été exclues de cette étude, notamment les personnes co-infectées par le VIH ou le virus de l'hépatite B et les personnes éprouvant des symptômes de la cirrhose. Alors il n'est pas clair dans quelle mesure le trio sof-vel-vox serait efficace chez ces populations.

—Sean R. Hosen

RÉFÉRENCE :

Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et al. Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *New England Journal of Medicine* . 2017; *in press* .

Produit par:



La source canadienne
de renseignements sur
le VIH et l'hépatite C

555, rue Richmond Ouest, Bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1 Canada
téléphone : 416.203.7122
sans frais : 1.800.263.1638
télécopieur : 416.203.8284
site Web : www.catie.ca
numéro d'organisme de bienfaisance : 13225 8740 RR

Déni de responsabilité

Toute décision concernant un traitement médical particulier devrait toujours se prendre en consultation avec un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) qui a une expérience des maladies liées au VIH et à l'hépatite C et des traitements en question.

CATIE fournit des ressources d'information aux personnes vivant avec le VIH et/ou l'hépatite C qui, en collaboration avec leurs prestataires de soins, désirent prendre en mains leurs soins de santé. Les renseignements produits ou diffusés par CATIE ou auxquels CATIE permet l'accès ne doivent toutefois pas être considérés comme des conseils médicaux. Nous ne recommandons ni n'appuyons aucun traitement en particulier et nous encourageons nos utilisateurs à consulter autant de ressources que possible. Nous encourageons vivement nos utilisateurs à consulter un professionnel ou une professionnelle de la santé qualifié(e) avant de prendre toute décision d'ordre médical ou d'utiliser un traitement, quel qu'il soit.

CATIE s'efforce d'offrir l'information la plus à jour et la plus précise au moment de mettre sous presse. Cependant, l'information change et nous encourageons les utilisateurs à s'assurer qu'ils ont l'information la plus récente. Toute personne mettant en application seulement ces renseignements le fait à ses propres risques. Ni CATIE ni aucun de ses partenaires ou bailleurs de fonds, ni leurs personnels, directeurs, agents ou bénévoles n'assument aucune responsabilité des dommages susceptibles de résulter de l'usage de ces renseignements. Les opinions exprimées dans le présent document ou dans tout document publié ou diffusé par CATIE ou auquel CATIE permet l'accès ne reflètent pas nécessairement les politiques ou les opinions de CATIE ni de ses partenaires ou bailleurs de fonds.

L'information sur l'usage plus sécuritaire de drogues est offerte comme service de santé publique pour aider les personnes à prendre de meilleures décisions de santé et ainsi réduire la propagation du VIH, de l'hépatite virale et de toute autre infection. Cette information n'a pas pour but d'encourager ni de promouvoir l'utilisation ou la possession de drogues illégales.

La permission de reproduire

Ce document est protégé par le droit d'auteur. Il peut être réimprimé et distribué dans son intégralité à des fins non commerciales sans permission, mais toute modification de son contenu doit être autorisée. Le message suivant doit apparaître sur toute réimpression de ce document : *Ces renseignements ont été fournis par CATIE (le Réseau canadien d'info-traitements sida). Pour plus d'information, veuillez communiquer avec CATIE par téléphone au 1.800.263.1638 ou par courriel à info@catie.ca.*

© CATIE

La production de cette revue a été rendue possible grâce à une contribution financière de l'Agence de la santé publique du Canada.

Disponible en ligne à

<http://www.catie.ca/fr/traitementactualites/traitementactualites-221/virus-lhepatite-c/sofosbuvir-velpatasvir-voxilaprevir>