

Disponible sur le World Wide Web à l'adresse
www.catie.ca/fr/traitementactualites

Table des matières

I VIRUS DE L'HÉPATITE C

- A. De nouveaux traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC) seront approuvés au Canada plus tard cette année 2
- B. Amélioration de l'humeur et de l'énergie après un traitement anti-VHC réussi 2
- C. Meilleur contrôle de la glycémie chez les diabétiques après la guérison du VHC 3
- D. Services pour les personnes atteintes du VHC ayant recours aux refuges pour itinérants 4
- E. La dépression et l'anxiété ne sont pas des obstacles à la réussite du traitement du VHC 5
- F. Connaissez vos médicaments et les classes de traitements anti-VHC 6

G. Glécaprévir + pibrentasvir contre le génotype 1 ou 4 du VHC après un échec thérapeutique antérieur 7

H. Innocuité et efficacité de glécaprévir + pibrentasvir dans les cas de greffes de foie ou de rein en présence de l'infection chronique au VHC 8

I. Glécaprévir + pibrentasvir : très efficace contre le génotype 3 9

J. Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pour le retraitement du VHC 10

K. Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir pour les personnes ayant le génotype 1, 2 ou 3 dont les traitements antérieurs ont échoué 13

II VIH

A. Isentress HD : une nouvelle formulation unique quotidienne du raltégravir approuvée au Canada 15

B. Isentress HD dans les essais cliniques 16

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

I VIRUS DE L'HÉPATITE C

A. De nouveaux traitements contre le virus de l'hépatite C (VHC) seront approuvés au Canada plus tard cette année

En 2017, des compagnies pharmaceutiques s'attendent à faire approuver deux nouveaux traitements contre le virus de l'hépatite C. Ces nouveaux traitements seront des combinaisons à doses fixes de deux ou trois médicaments, comme suit :

- sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir (fabriqué par Gilead Sciences)
- glécaprévir + pibrentasvir (fabriqué par Abbvie)

Ces médicaments possèdent une activité puissante contre une large gamme de souches différentes du VHC (également appelées génotypes) et seront probablement efficaces contre de nombreuses souches virales ayant acquis un certain degré de résistance aux traitements déjà homologués. Cette efficacité contre les virus résistants aux médicaments devrait s'avérer particulièrement utile aux patients dont un traitement initial contre le VHC a échoué.

Il est probable que ces deux nouvelles combinaisons de traitements seront homologuées par Santé Canada vers la fin de l'été ou le début de l'automne de 2017, et les agences de réglementation des États-Unis et de l'Union européenne agiront probablement de façon semblable.

Une fois qu'un médicament est approuvé par Santé Canada, il doit passer par des évaluations et des analyses additionnelles. Une fois celles-ci terminées, les compagnies pharmaceutiques entament des négociations avec les provinces et les territoires canadiens afin de s'entendre sur un prix. Ce n'est qu'à la suite de ces négociations que les nouveaux médicaments sont ajoutés aux listes de médicaments assurés des provinces et territoires. En raison de ces processus, il peut s'écouler au moins six mois après l'homologation d'un nouveau médicament avant que son usage subventionné à grande échelle soit possible au Canada. Même les personnes disposant d'une assurance médicaments privée doivent habituellement attendre plusieurs mois après l'approbation d'un traitement (contre le VHC ou toute autre affection) afin que ce dernier

soit ajouté à la liste de médicaments couverts par les compagnies d'assurances.

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous présentons des données sur ces traitements à venir pour le virus de l'hépatite C.

B. Amélioration de l'humeur et de l'énergie après un traitement anti-VHC réussi

Les problèmes de santé mentale non traités, non reconnus ou mal gérés peuvent contribuer à la consommation de drogues et d'alcool et rendre certaines personnes vulnérables à l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH, entre autres. Lorsque ces infections virales deviennent chroniques, elles peuvent provoquer l'activation et l'inflammation chroniques du système immunitaire, ce qui peut nuire à la santé du cerveau. Cet effet sur le cerveau se produit parce les cellules immunitaires qui sont activées et enflammées par l'infection virale chronique (par le VHC dans ce cas) se rendent au cerveau et y libèrent des signaux chimiques qui déclenchent de l'inflammation dans cet organe.

Traitement pour le VHC et l'humeur

Les traitements modernes contre le VHC s'appellent des antiviraux à action directe (AAD). Les traitements par AAD sont généralement très efficaces, les taux de guérison s'élevant à plus de 90 % dans les cliniques grâce aux médicaments actuellement homologués.

Des chercheurs œuvrant dans un centre médical de la ville allemande d'Homburg ont mené une étude pour évaluer l'impact des AAD sur l'humeur et les facteurs influençant l'humeur, tels que l'activité physique et la fatigue. De plus, les chercheurs ont évalué les changements dans le taux sanguin du messenger chimique sérotonine, un composé reconnu pour son impact sur l'humeur.

À propos de la sérotonine

Pour fabriquer de la sérotonine, les cellules de l'organisme commencent par l'acide aminé tryptophane, qui se trouve dans de nombreux aliments riches en protéine, puis le font passer par de nombreux processus. Les cellules convertissent

cet acide aminé en une autre molécule appelée 5-HTP (5-hydroxy tryptophane), qui est convertie à son tour en sérotonine. Les cellules, et plus particulièrement celles du cerveau, utilisent la sérotonine et les molécules semblables pour communiquer les unes avec les autres. L'action de certains traitements contre la dépression et l'anxiété consiste à modifier les taux de sérotonine.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté 29 participants ayant l'infection chronique au VHC. Vingt-quatre d'entre eux ont reçu un traitement, et les cinq autres ont servi de groupe de comparaison. Les participants ont été évalués avant, pendant et après le traitement par AAD. Les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang, administré des questionnaires validés et muni les patients de dispositifs conçus pour enregistrer leur activité physique.

Le profil moyen de tous les participants était le suivant au début de l'étude :

- 14 hommes, 15 femmes
- âge : mi-cinquantaine
- la plupart des participants avaient subi des dommages modérés au foie
- la souche la plus courante du VHC était le génotype 1, suivi des génotypes 3 et 2

Les combinaisons d'AAD couramment utilisées étaient les suivantes :

- sofosbuvir + lédiripasvir (Harvoni)
- sofosbuvir + ribavirine
- paritaprévir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (Holkira Pak)

Résultats : changements quant à la fatigue

Au cours du traitement, les chercheurs ont constaté que le degré de fatigue a diminué de façon considérable chez les 24 participants traités par AAD. De plus, à la fin du traitement, 70 % des participants ont affirmé ne pas éprouver de fatigue. En revanche, aucun changement ne s'est produit dans le groupe témoin quant à l'ampleur de la fatigue.

Les symptômes de dépression se sont également améliorés considérablement chez les personnes

traitées, mais n'ont pas changé dans le groupe témoin.

Les analyses de sang ont révélé que le taux de 5-HTP, précurseur de la sérotonine, a augmenté significativement dans le sang des participants traités par AAD. Notons qu'une augmentation du taux de 5-HTP entraînera probablement une augmentation du taux de sérotonine.

Dans l'ensemble, les résultats de cette analyse portent à croire que les AAD exercent un effet positif, durable et vraisemblablement indirect sur la fatigue et l'humeur. Cela pourrait être dû au fait que les AAD réduisent rapidement la production de VHC et aident ensuite à éliminer ce virus du corps.

RÉFÉRENCE :

Hahn D, Stokes CS, Kaiser R, et al. Effects of direct-acting antiviral agents for the treatment of chronic hepatitis c virus infection on serotonin metabolism, depression scores and fatigue. In: Program and abstracts of the *International Liver Congress*, 19-23 April 2017, Amsterdam, the Netherlands. Poster 253.

C. Meilleur contrôle de la glycémie chez les diabétiques après la guérison du VHC

De nombreuses personnes qui vivent avec l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) ont d'autres problèmes de santé aussi, tels que le diabète de type 2. En 2015, des chercheurs à l'Université de Turin, en Italie, ont cherché à évaluer l'impact exercé sur le diabète de type 2 lorsque le VHC était guéri par un traitement oral moderne utilisant des antiviraux à action directe, ou AAD.

Les chercheurs ont recruté 122 personnes dont la plupart (101) ont guéri subséquemment du VHC. Les chercheurs ont constaté que les personnes guéries de l'hépatite C ont bénéficié d'une « amélioration significative » de leur taux de sucre sanguin (glycémie). Grâce à cette baisse de la glycémie, les médecins de nombreux participants ont été en mesure de réduire la dose des médicaments prescrits pour contrôler la glycémie de leurs patients.

Détails de l'étude

Le profil moyen des participants était le suivant au moment de leur admission à l'étude :

- 70 % d'hommes, 30 % de femmes
- âge : 61 ans
- fumeurs : 22 %
- pression artérielle supérieure à la normale (hypertension) : 40 %
- diagnostic antérieur de cancer du foie – 6 %
- cicatrisation étendue du foie chez tous les participants (cirrhose)
- Les participants ont été suivis pendant 24 à 36 semaines (avant, pendant et après le traitement).

Résultats

Les chercheurs ont réparti les participants en deux groupes, comme suit :

- 101 personnes ont guéri de l'hépatite C
- 21 personnes n'ont pas guéri; neuf personnes n'ont pas guéri malgré la prise d'AAD, et 12 autres ne se sont pas fait offrir de traitement durant l'étude

En moyenne, les chercheurs ont constaté que la glycémie a baissé considérablement après la guérison de l'hépatite C (notons que la glycémie était mesurée le matin lorsque les participants étaient à jeun).

De plus, 37 % des personnes guéries de l'hépatite C ont été en mesure de réduire la dose de leur médicament antidiabétique après l'obtention de la guérison. En revanche, parmi les personnes non guéries, seulement 5 % ont été capables de réduire subséquemment la dose de leur médicament antidiabétique.

En moyenne, à la suite de la guérison de l'hépatite C, les participants ont pris trois kilogrammes. Cependant, le poids des personnes non guéries n'a pas changé de façon significative au cours de l'étude.

Bien qu'il ne s'agisse pas ici d'un essai clinique randomisé, les résultats globaux suggèrent un bienfait additionnel découlant de l'amélioration de la santé, soit un meilleur contrôle de la glycémie, chez certaines personnes qui guérissent du VHC.

RÉFÉRENCE :

Ciancio A, Bosio R, Bo S, et al. Marked improvement of glycaemic control in diabetic patients with chronic hepatitis C achieving sustained virological response after direct-acting antiviral therapy: results of a prospective controlled study. In: Program and abstracts of the *International Liver Congress*, 19-23 April 2017, Amsterdam, the Netherlands. Poster 221.

D. Services pour les personnes atteintes du VHC ayant recours aux refuges pour itinérants

Des chercheurs à Brighton, en Angleterre, ont trouvé que certains itinérants étaient plus à risque de souffrir de maladies du foie. Malheureusement, dans l'expérience de ces chercheurs, cette population a tendance à ne pas vouloir utiliser les services hospitaliers qui assurent habituellement le suivi et les soins des personnes atteintes de maladies du foie.

Pour remédier à ce problème, les chercheurs de Brighton ont établi un service de suivi et de soins du foie dans la communauté qui était centré sur les personnes de 40 ans ou plus. Spécifiquement, vers la fin de 2015, les chercheurs ont fait équipe avec des médecins et des infirmières pour établir un service de soins du foie dans deux refuges importants qui répondaient aux besoins des itinérants de 40 ans ou plus. À ces mini-cliniques, on demandait à chaque participant de faire ce qui suit :

- remplir un bref sondage sur son usage d'alcool et de drogues
- se faire tester pour les virus transmissibles par le sang
- passer un examen de balayage spécialisé du foie (Fibroscan)

S'il s'avérait que les participants avaient l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) et/ou des lésions hépatiques importantes causées par l'infection au VHC, ils se faisaient offrir un traitement.

Jusqu'à présent, les chercheurs ont inscrit 84 personnes dont les caractéristiques principales étaient les suivantes au moment de leur admission dans le service de soins du foie :

- 79 % d'hommes, 21 % de femmes
- âge moyen : 51 ans

- les causes sous-jacentes des lésions hépatiques étaient une consommation excessive d'alcool, l'infection chronique au VHC ou les deux; environ 45 % des participants ont dévoilé qu'ils avaient acquis une dépendance à l'alcool
- 68 % des participants ont dévoilé qu'ils avaient des problèmes de santé mentale
- 77 % des participants ont dévoilé qu'ils avaient utilisé ou utilisaient encore des drogues

VHC et évaluations du foie

- 36 participants (43 %) avaient l'infection au VHC
- 27 % des participants avaient des lésions hépatiques que les chercheurs ont qualifiées de « cliniquement significatives »
- 18 % avaient le foie gravement endommagé

Mise en perspective

La présente étude sur le service de soins du foie devrait être considérée comme préliminaire. Il n'empêche qu'elle révèle qu'une forte proportion des personnes (97 %) qui fréquentent les refuges pour itinérants de Brighton sont prêtes à recevoir des soins pour leur foie lorsque de tels services sont offerts dans la communauté.

Les chercheurs ont utilisé la technologie Fibroscan pour déterminer l'étendue des lésions hépatiques chez les participants. Les chercheurs ont trouvé que ces appareils étaient « perçus [par les participants] comme un outil puissant qui facilitait l'implication du patient ».

Les chercheurs encouragent les autorités de la santé d'autres régions à « répliquer » leur modèle de prestation de services visant les adultes itinérants plus âgés et vulnérables.

À l'heure actuelle, seule une faible proportion de personnes ont commencé un traitement contre le VHC. Les chercheurs fourniront une mise à jour sur l'innocuité et l'efficacité du traitement à l'avenir.

Notons que nombre de cliniciens affiliés à cette étude s'occupent aussi de personnes souffrant de problèmes de santé mentale relativement peu complexes. En revanche, les personnes ayant des troubles de la santé mentale complexes ou des problèmes de dépendance sont dirigées vers d'autres cliniques pour recevoir des soins spécialisés.

RÉFÉRENCE :

Hashim A, Worthley T, Macken L, et al. Enhancing detection and treatment of chronic hepatitis C related liver disease in vulnerable adults through a dedicated homeless hostel-based liver service: Vulnerable Adults Liver Disease Study. In: Program and abstracts of the *International Liver Congress*, 19-23 April 2017, Amsterdam, the Netherlands. Poster 179.

E. La dépression et l'anxiété ne sont pas des obstacles à la réussite du traitement du VHC

Nombre de chercheurs dans les pays à revenu élevé ont constaté que certaines personnes ayant l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) éprouvaient également des problèmes de santé mentale et de dépendance aux substances. Au moins deux études ont révélé que les personnes atteintes du VHC étaient plus susceptibles de souffrir de maladies comme la schizophrénie et le trouble bipolaire que la personne moyenne n'ayant pas le VHC. Il est possible que certaines personnes atteintes du VHC qui ont également des problèmes de santé mentale non diagnostiqués, non traités ou mal soignés ne soient pas capables de profiter le plus possible de leurs soins et de leur traitement du VHC, à moins qu'elles reçoivent des soutiens adéquats.

Pour explorer l'intersection de la santé mentale, de la consommation de substances et du traitement du VHC, des chercheurs dans plusieurs centres de santé communautaires de San Diego ont entrepris une étude.

Les chercheurs ont examiné les dossiers de santé des cliniques et trouvé ce qui suit :

- 3 233 personnes avaient l'infection au VHC
- 369 personnes avaient déjà été traitées pour le VHC
- 65 personnes suivaient actuellement un traitement contre le VHC

Parmi l'ensemble des 3 233 personnes atteintes du VHC, près de 78 % avaient reçu « un diagnostic de trouble de la santé mentale et/ou de toxicomanie », selon les chercheurs. Voici la répartition des catégories de diagnostic en question :

- 28 % avaient « seulement un diagnostic de toxicomanie »

- 12 % avaient « seulement un diagnostic de trouble de la santé mentale »
- 38 % avaient « les deux diagnostics »

Parmi les 434 personnes qui avaient suivi ou qui suivaient encore un traitement contre le VHC, les chercheurs ont trouvé que 78 % d'entre eux avaient « soit un diagnostic de toxicomanie, soit un diagnostic de trouble de la santé mentale, soit les deux ».

Diagnosics spécifiques

Parmi l'ensemble des 3 233 personnes ayant reçu un diagnostic d'infection au VHC, les diagnosics additionnels courants incluaient les suivants :

- dépression majeure : 17 %
- trouble anxieux : 11 %
- trouble psychotique : 5 %
- dépendance à l'alcool : 6 %
- dépendance aux stimulants : 6 %
(principalement les amphétamines)

Parmi les personnes qui avaient suivi ou qui suivaient encore un traitement contre le VHC, les diagnosics additionnels les plus courants étaient les suivants :

- dépression majeure : 32 %
- trouble anxieux : 17 %
- « dépendance aux drogues en rémission » : 13 %
- « dépendance à l'alcool en rémission » : 10 %

Vers l'avenir

Voici quelques points saillants que les chercheurs de San Diego ont soulignés au sujet de leur étude :

« Les problèmes de santé mentale et de toxicomanie sont courants dans notre programme de traitement du VHC en soins primaires destiné à la population urbaine mal desservie. »

Selon les chercheurs, le fait d'avoir à la fois « un diagnostic de trouble de la santé mentale et de toxicomanie » ne constituait pas une barrière à la réussite du traitement du VHC.

L'équipe de l'étude encourage les autres soignants à identifier ces comorbidités avant de commencer

à traiter le VHC ou encore pendant le traitement. Une fois qu'elles sont reconnues, le diagnostic de ces comorbidités devrait servir d'occasion pour offrir des services comme « la gestion des cas, la thérapie comportementale, les services de réadaptation et la thérapie de groupe ». Les interventions de ce genre pourraient aider à améliorer les taux de réussite du traitement du VHC, ainsi que la santé générale et la qualité de vie des personnes vivant aux prises avec des problèmes de santé mentale et de dépendance.

RÉFÉRENCE :

Nateras A, Wallace D, Moreau M, et al. High prevalence of concomitant substance abuse and mental health disorders in an urban underserved FQHC-based HCV treatment program. In: Program and abstracts of the *International Liver Congress*, 19-23 April 2017, Amsterdam, the Netherlands. Poster 200.

F. Connaissez vos médicaments et les classes de traitements anti-VHC

Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous parlons de plusieurs traitements émergents pour combattre le virus de l'hépatite C (VHC). Nous présentons ici un guide concis sur quelques médicaments et les classes auxquelles ils appartiennent.

Connaissez vos médicaments et leurs classes

Les traitements contre le VHC qui sont disponibles aujourd'hui dans les pays à revenu élevé sont très efficaces et donnent généralement des taux de guérison de plus de 90 %. Les années à venir verront l'arrivée de combinaisons encore plus puissantes de médicaments anti-VHC oraux appelés antiviraux à action directe (AAD); ces combinaisons seront efficaces contre toutes les souches majeures du virus.

Protéines et enzymes

Une fois qu'il a infecté une cellule, le VHC doit franchir plusieurs étapes à l'intérieur de cette cellule afin de pouvoir faire des copies de lui-même. Ces étapes nécessitent l'action de diverses protéines et enzymes. Une combinaison de médicaments qui cible plusieurs protéines et enzymes constitue un régime plus efficace qu'un médicament particulier utilisé seul. Les protéines et les enzymes du VHC sont les cibles des AAD et permettent de regrouper ceux-ci en catégories. Ce regroupement

est également utilisé pour distinguer les souches du VHC qui sont résistantes aux AAD.

NS3 et NS4A

L'enzyme NS3 participe à une étape cruciale de la production de copies de VHC. Pour sa part, une protéine appelée NS4A, qui est fabriquée par les cellules infectées par le VHC, rehausse l'activité de la NS3. Les médicaments qui agissent en attaquant la NS3 et/ou la NS4A incluent les exemples suivants :

- asunaprévir (Sunvepra)
- grazoprévir (dans Zepatier)
- paritaprévir (dans Holkira Pak)
- siméprévir (Galexos)
- glécaprévir (anciennement ABT-493)
- voxilaprévir (anciennement GS-9857)

Tous les médicaments ci-dessus sont des inhibiteurs de la protéase.

NS5B

L'enzyme NS5B est active lors d'une autre étape cruciale de la production de copies de VHC. Les inhibiteurs de la NS5B sont divisés en sous-classes, notamment les analogues nucléosidiques (sofosbuvir) et les analogues non nucléosidiques (dasabuvir, ingrédient de Holkira Pak).

NS5A

Les chercheurs ne sont pas certains quel rôle précis est joué par cette protéine, mais ils savent qu'elle est essentielle à la production du VHC. Voici des exemples d'inhibiteurs de la NS5A :

- daclatasvir (Daklinza)
- lédirasvir (dans Harvoni)
- elbasvir (dans Zepatier)
- ombitasvir (dans Holkira Pak)
- velpatasvir (dans Epclusa)
- pibrentasvir (anciennement ABT-530)

RÉFÉRENCE :

Gotte M, Feld JJ. Direct-acting antiviral agents for hepatitis C: structural and mechanistic insights. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. 2016 Jun;13(6):338-51.

G. Glécaprévir + pibrentasvir contre le génotype 1 ou 4 du VHC après un échec thérapeutique antérieur

Les options thérapeutiques sont limitées pour les patients dont les antiviraux à action directe (AAD) utilisés antérieurement ont échoué à les guérir de l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC). On est en train de mettre au point une combinaison pour le traitement de nombreuses souches du VHC, y compris les souches résistantes aux médicaments. Cette combinaison consiste en les deux médicaments suivants :

- le glécaprévir (anciennement ABT-493) est un inhibiteur pangénotypique des protéines NS3/4A du VHC
- le pibrentasvir (anciennement ABT-530) est actif contre la protéine NS5A

Les deux médicaments ci-dessus agissent contre une large gamme de souches (génotypes) du VHC et sont offerts sous forme de coformulation, c'est-à-dire en un seul comprimé. La dose utilisée dans les essais cliniques a été de trois comprimés une fois par jour avec de la nourriture. Cette combinaison de médicaments est un régime complexe. Les résultats des essais cliniques de phase I et de phase II ont révélé que ces médicaments étaient généralement très sûrs et hautement efficaces. Les résultats d'études de phase III ont confirmé ces tendances.

Dans ce rapport, nous raccourcissons comme suit les noms de ces médicaments : G (glécaprévir) et P (pibrentasvir).

Lors d'une étude portant le nom de Magellan-1 partie 2, des chercheurs ont testé la combinaison G+P pendant 12 ou 16 semaines chez des participants porteurs d'un des génotypes suivants dont le régime antérieur avait échoué :

- génotype 1, 4, 5 ou 6

Les chercheurs ont réparti les participants au hasard pour recevoir un des traitements suivants :

- G+P pendant 12 semaines consécutives : 44 participants
- G+P pendant 16 semaines consécutives : 47 participants

Tous les participants ont été suivis pendant un total de 28 semaines après avoir terminé le traitement.

Le profil moyen des participants lors de leur admission à l'étude était le suivant :

- 70 % d'hommes, 30 % de femmes
- âge : 57 ans
- indice de masse corporelle (IMC : mesure relative de l'adiposité) : 29
- charge virale en VHC : 6 millions d'UI/ml
- proportion de participants ayant la cirrhose : 30 % (mais aucun participant n'en éprouvait de symptômes)

Les principales résistances à certaines classes de traitements anti-VHC étaient présentes dans les proportions suivantes :

- aucune : 30 %
- NS3 seulement : 7 %
- NS5A seulement : 54 %
- NS3 + NS5A : 10 %

Résultats

Les participants ont guéri dans les proportions suivantes selon le régime utilisé :

- régime de 12 semaines : 89 % ont guéri
- régime de 16 semaines : 91 % ont guéri

Les participants qui n'avaient pas utilisé d'inhibiteur de la NS5A auparavant ont connu des taux de guérison de 100 % sous l'effet de la combinaison G+P pendant 12 ou 16 semaines.

Les patients dont les inhibiteurs de la NS5A avaient échoué antérieurement et qui n'avaient jamais reçu d'inhibiteur de la protéase ont connu un taux de guérison de 94 % sous l'effet de 16 semaines de G+P.

RÉFÉRENCE :

Poordad F, Pol S, Asatryan A, et al. Magellan-1, Part 2: glecaprevir/pibrentasvir for 12 or 16 weeks in patients with chronic HCV genotypes 1 or 4 and prior direct-acting antiviral treatment failure. In: program and abstracts of the *International Liver Conference*, 13-22 April 2017. Amsterdam, the Netherlands.

H. Innocuité et efficacité de glécaprévir + pibrentasvir dans les cas de greffes de foie ou de rein en présence de l'infection chronique au VHC

Il est difficile de traiter les receveurs de greffes d'organes atteints du virus de l'hépatite C (VHC) à cause de la possibilité d'interactions médicamenteuses. L'avantage de la combinaison glécaprévir (G) + pibrentasvir (P) réside dans le fait qu'elle a des interactions limitées avec la majorité des médicaments immunosuppresseurs administrés aux greffés d'organes.

Lors d'un essai clinique portant le nom de Magellan-2, les participants, qui avaient tous subi une greffe de foie ou de rein, ont reçu la combinaison G+P pendant 12 semaines.

Les 100 participants avaient le profil moyen suivant au début de l'étude :

- 75 % d'hommes, 25 % de femmes
- âge : 60 ans
- indice de masse corporelle (IMC : mesure relative de l'adiposité) : 26
- charge virale en VHC : 6,5 millions d'UI/ml
- la plupart des participants (80 %) avaient un score de fibrose minime ou faible (F0 ou F1)
- 34 % des participants avaient déjà suivi un traitement contre le VHC, principalement avec de l'interféron

Les principaux génotypes étaient les suivants :

- GT 1a : 57 % des participants
- GT 2 : 13 %
- GT 3 : 24 %
- GT 4 : 4 %
- GT 6 : 2 %

Voici la distribution des organes spécifiques transplantés :

- foie : 80 %
- rein : 20 %

Les médicaments immunosuppresseurs administrés à la suite des greffes d'organes étaient les suivants :

- tacrolimus
- mycophénolate mofétil
- cyclosporine
- prednisonne/prednisolone

- évérolimus
- azathioprine
- sirolimus

La majorité des participants n'avaient aucune résistance aux médicaments anti-VHC. Quelques personnes avaient toutefois acquis une résistance aux médicaments anti-VHC ciblant la protéine NS5A.

Résultats

- 99 % des participants ont guéri après 12 semaines
- un participant ayant le sous-génotype 3a a rechuté quatre semaines après la cessation du traitement
- un autre participant a arrêté de fréquenter la clinique

Effets indésirables

Deux participants ont éprouvé des problèmes qu'il serait plausible d'attribuer à l'usage de G+P :

- un participant a présenté une inflammation des sinus
- un autre participant a vu ses taux d'enzymes hépatiques augmenter temporairement après la cessation du traitement

Les effets secondaires couramment signalés ont été les suivants :

- maux de tête : 22 %
- fatigue : 22 %
- nausées : 12 %
- démangeaisons de la peau : 12 %
- diarrhées : 10 %

Dans l'ensemble, la plupart de ces effets secondaires ressemblent à ceux observés sous l'effet d'autres antiviraux à action directe modernes (AAD) et même à ceux éprouvés sous l'effet d'un placebo lors de certains essais cliniques contrôlés (tel l'essai Polaris-1 sur la combinaison sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir, dont nous rendons compte plus loin dans ce numéro de *TraitementActualités*).

Aucun participant n'est décédé au cours de cette étude.

Les tests sanguins ont rarement donné des résultats gravement anormaux durant cette étude et, lorsqu'ils en donnaient, les anomalies en question ont été de courte durée. Ici encore, ce résultat fait écho aux rapports sur d'autres AAD provenant d'essais cliniques de phase III.

On s'attend à ce que la combinaison G+P soit homologuée au Canada d'ici la fin de l'été 2017.

RÉFÉRENCE :

Reau N, Kwo PY, Rhee S, et al. Magellan-2: Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in liver or renal transplant adults with chronic hepatitis c genotype 1-6 infection. In: Program and abstracts of the *International Liver Conference*. 13-22 April 2017, Amsterdam, The Netherlands.

I. Glécaprévir + pibrentasvir : très efficace contre le génotype 3

De façon générale, le génotype 3 du virus de l'hépatite C (VHC) ne répond pas bien aux antiviraux à action directe (AAD) actuellement homologués. Le traitement de cette souche du VHC doit être administré jusqu'à 24 semaines pour assurer un taux élevé de guérison. Par conséquent, un traitement hautement efficace qui durerait moins longtemps répondrait à un besoin insatisfait, car il pourrait améliorer l'observance thérapeutique et inciter davantage de patients à suivre un traitement.

La combinaison glécaprévir + pibrentasvir (G+P) est très efficace contre le génotype 3 (GT 3) dans les expériences de laboratoire (études in vitro). Elle a également été testée dans un essai clinique appelé Endurance en comparaison avec la combinaison sofosbuvir + daclatasvir pour un traitement de 12 semaines. Un volet additionnel de cette même étude a évalué un traitement de huit semaines par G+P.

Les participants ont été répartis comme suit :

- G+P pendant 12 semaines : 233 personnes
- sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines : 115 personnes
- G+P pendant huit semaines : 157 personnes

Le profil moyen des participants inscrits à l'étude était le suivant :

- 55 % d'hommes, 45 % de femmes
- âge : 48 ans
- charge virale en VHC : 6 millions d'UI/ml
- 64 % avaient des antécédents d'injection de drogues
- 80 % avaient un degré de fibrose hépatique minimale ou nul
- 99 % avaient le génotype 3a

Résultats

Les deux régimes de 12 semaines ont été très efficaces, les taux de guérison obtenus étant les suivants :

- G+P : 95 %
- sofosbuvir + daclatasvir : 97 %

Cette différence n'est pas significative du point de vue statistique et confirme la non-infériorité de la combinaison G+P par rapport à l'autre régime. En d'autres mots, la combinaison G+P a eu une efficacité plus ou moins équivalente à celle de la combinaison sofosbuvir + daclatasvir.

Les résultats obtenus avec le traitement écourté par G+P ont été remarquables (compte tenu de la durée réduite du traitement, soit huit semaines au lieu de 12) :

- 95 % des patients ont guéri

Sur le plan statistique, ce résultat révèle la non-infériorité du régime G+P de huit semaines par rapport au régime de 12 semaines. Autrement dit, le traitement de plus courte durée par G+P a eu plus ou moins la même efficacité que le régime de 12 semaines comportant les mêmes médicaments.

Sous l'effet des trois régimes, la raison la plus courante des échecs virologiques a été les rechutes. Autrement dit, les médicaments ont réussi initialement à supprimer le taux de VHC dans le sang jusqu'à un niveau indétectable, mais la quantité de virus a grimpé par la suite.

Effets indésirables

Les effets indésirables graves ont été rares durant cette étude, se produisant chez seulement 2 % des participants dans chaque volet de l'étude.

Dans les trois volets, les effets secondaires courants ont été les suivants :

- maux de tête : 20 %
- nausées : 15 %
- fatigue : 13 %

Ces résultats ressemblent à ceux d'autres essais cliniques sur les traitements émergents contre le VHC.

Les tests sanguins ont rarement donné des résultats gravement anormaux, soit chez moins de 1 % des participants, peu importe le traitement utilisé.

Cette étude révèle que la combinaison G+P peut être très utile aux personnes ayant le génotype 3 du VHC.

On s'attend à ce que la combinaison G+P soit homologuée au Canada d'ici la fin de l'été 2017.

RÉFÉRENCE :

Foster G, Gane E, Asatryan A, et al. Endurance-3: Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir compared to sofosbuvir plus daclatasvir in treatment-naïve HCV genotype-3-infected patients without cirrhosis. In: Programs and abstracts of the *International Liver Conference*. 13-22 April 2017, Amsterdam, The Netherlands.

J. Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprévir 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.

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*.

K. Sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir pour les personnes ayant le génotype 1, 2 ou 3 dont les traitements antérieurs ont échoué

Pour une étude appelée Polaris-4, des chercheurs ont recruté des participants dont les régimes antérieurs d'antiviraux à action directe avaient échoué à les guérir du virus de l'hépatite C (VHC). Les chercheurs ont réparti les participants au hasard pour recevoir un des régimes suivants pendant 12 semaines consécutives :

- sof-vel-vox (sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir) : 182 personnes
- sofosbuvir + velpatasvir (Epclusa) : 151 personnes

Les participants avaient les souches, ou génotypes, suivantes du VHC : 1, 2, 3 ou 4. Les résultats globaux ont été les suivants :

- sof-vel-vox : 98 % des participants ont guéri
- sofosbuvir + velpatasvir : 90 % ont guéri

Dans cette étude, les effets indésirables courants ont été les maux de tête, la fatigue, les diarrhées et les nausées.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont recruté des participants dont le profil moyen était le suivant lors de leur admission à l'étude :

- 77 % d'hommes; 23 % de femmes
- âge : 57 ans
- génotypes courants du VHC : 1, 2 et 3
- 46 % avaient subi une cicatrisation étendue du foie
- charge virale en VHC : 2 millions UI/ml
- la plupart des participants (73 %) avaient déjà été traités par un inhibiteur de la NS5B; la majorité (60 %) avait été traitée une fois avant de s'inscrire à Polaris-4; la raison la plus courante de l'échec du traitement antérieur était une rechute

Les participants ont reçu un régime ou l'autre pendant 12 semaines consécutives. Des analyses de laboratoire et d'autres évaluations de suivi ont été effectuées avant, pendant et après le traitement.

Résultats : vue d'ensemble

Parmi les participants qui avaient déjà été traités avec des AAD (notons que les personnes ayant déjà utilisé un inhibiteur de la NS5A ont été exclues de cette étude), les taux de guérison globaux ont été les suivants :

- sof-vel-vox : 98 %
- sofosbuvir + velpatasvir : 90 %

Tout comme lors de l'essai clinique apparenté Polaris-1, la vaste majorité des participants sont retournés passer des tests sanguins 24 semaines après la cessation de la prise des comprimés, et ces tests ont révélé qu'ils étaient encore guéris.

La raison la plus courante de l'incapacité de traitement de guérir les participants a été une rechute. Cela s'est passé le plus fréquemment chez les personnes porteuses du génotype 3a.

Résultats : accent sur la cirrhose

Lors des essais cliniques antérieurs menés auprès de personnes ayant subi une cicatrisation étendue du foie et traitées par les AAD plus anciens, on a constaté des cas d'échec thérapeutique chez certains patients. L'étude Polaris-4 comptait des participants atteints de cirrhose, mais aucun d'entre eux n'éprouvait le genre de symptômes graves qui peuvent accompagner cette maladie. Les taux de guérison dans la présente étude ont été les suivants :

Aucune cirrhose

- sof-vel-vox : 98 %
- sofosbuvir + velpatasvir : 94 %

Présence de cirrhose

- sof-vel-vox : 98 %
- sofosbuvir + velpatasvir : 86 %

Résultats : résistance préexistante

Au début de Polaris-4, près de 50 % des participants avaient une souche du VHC qui avait muté et qui, suite à un échec thérapeutique antérieur, était devenue résistante à des inhibiteurs de la NS3 ou de

la NS5A. Les chercheurs ont présenté des données sur la réponse au traitement actuel réparties en fonction du traitement antérieur, comme suit :

Aucune résistance préexistante

- sof-vel-vox : 100 % des participants ont guéri
- sofosbuvir + velpatasvir : 90 % ont guéri

Résistance préexistante

- sof-vel-vox : 99 % ont guéri
- sofosbuvir + velpatasvir : 89 % ont guéri

Résultats : innocuité

En général, les combinaisons de médicaments utilisées dans Polaris-4 ont été bien tolérées 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.

Dans l'ensemble, les effets indésirables suivants ont été signalés par les participants dans les proportions indiquées :

- sof-vel-vox : 77 %
- sofosbuvir + velpatasvir : 74 %

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

- maux de tête : 27 %
- fatigue : 24 %
- diarrhées : 10 %

Les effets indésirables courants signalés par les participants traités par sofosbuvir + velpatasvir ont été les suivants :

- maux de tête : 28 %
- fatigue : 28 %
- diarrhées : 8 %

Selon les chercheurs, « la majorité des cas de diarrhée ont été légers en ce qui a trait à l'intensité ». Aucun cas de diarrhée grave n'a été signalé.

Résultats de laboratoire

Chez la plupart des participants à l'étude Polaris-4, les résultats des tests sanguins n'ont pas révélé d'anomalies graves, comme l'indiquent les chiffres suivants :

- sof-vel-vox : 7 % des participants avaient des anomalies graves
- sofosbuvir + velpatasvir : 7 % des participants

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, et dans une moindre mesure la combinaison sofosbuvir + velpatasvir, sont hautement efficaces pour guérir les personnes atteintes du VHC chronique dont le régime antérieur a échoué. Le trio sof-vel-vox a été efficace chez la vaste majorité des personnes qui ont reçu cette combinaison, c'est-à-dire les personnes ayant le génotype 1, 2, ou 3 dont le régime antérieur avait échoué.

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, à la lumière des données de Polaris-4, il n'est pas clair dans quelle mesure cette combinaison serait efficace chez ces populations.

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*.

II VIH

A. Isentress HD : une nouvelle formulation unique quotidienne du raltégravir approuvée au Canada

À la fin juin 2017, Santé Canada a approuvé la vente et l'utilisation d'une nouvelle formulation du médicament raltégravir (Isentress) pour le traitement du VIH. La nouvelle formulation porte le nom d'Isentress HD (de l'anglais *high dose* ou dose élevée). On peut prendre cette formulation une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Le raltégravir appartient à une famille de médicaments appelés inhibiteurs de l'intégrase. Utilisés en combinaison avec d'autres médicaments, les inhibiteurs de l'intégrase peuvent habituellement supprimer rapidement la quantité de VIH dans le sang, de sorte qu'elle atteint un niveau très faible que l'on qualifie couramment d'indétectable. En général, Isentress HD n'a pas d'impact sur les concentrations de nombreux autres médicaments dans le corps, et vice versa.

Le raltégravir fut le premier inhibiteur de l'intégrase du VIH à être introduit au Canada et dans les autres pays à revenu élevé en 2007. Les données se rapportant à son innocuité et à son activité antivirale sont généralement bonnes depuis une décennie.

Il est important de ne pas confondre Isentress HD avec la formulation plus ancienne du raltégravir, laquelle doit être prise deux fois par jour.

Isentress HD a été développé à l'intention des adultes qui n'ont jamais été traités pour le VIH ou encore ceux dont le régime actuel comporte l'ancienne formulation du raltégravir et dont la charge virale est indétectable.

L'approbation d'Isentress HD a été fondée sur les résultats d'un essai clinique de cette formulation qui a été mené sur une période de deux ans. Dans ce numéro de *TraitementActualités*, nous rendons compte des résultats obtenus durant la première année de cette étude. Les résultats finaux portant sur les deux ans de l'étude seront publiés lors d'une conférence biomédicale plus tard cette année.

Isentress HD ne sera pas disponible au Canada avant la fin de l'année, peut-être cet automne.

B. Isentress HD dans les essais cliniques

Dans un essai clinique de deux ans appelé Oncomark, des chercheurs du Canada et d'autres pays ont comparé un régime comportant l'ancienne formulation du raltégravir (Isentress) à un régime utilisant la nouvelle formulation de ce médicament, soit Isentress HD. Après avoir analysé les données au cours d'une année, les chercheurs ont découvert qu'Isentress HD était plus ou moins équivalent à l'ancienne formulation en termes d'efficacité et d'innocuité.

Détails de l'étude

Les chercheurs ont réparti au hasard, dans un rapport de 2 à 1, des adultes séropositifs qui n'avaient jamais été traités pour le VIH afin de recevoir un des régimes suivants :

- Isentress HD 1 200 mg (pris une fois par jour) + Truvada (ténofovir + FTC) : 533 personnes
- Isentress 400 mg (pris deux fois par jour) + Truvada : 269 personnes

Les participants avaient le profil moyen suivant lors de leur admission à l'étude :

- 85 % d'hommes, 15 % de femmes
- âge : 34 ans
- antécédents de sida : 12 %
- co-infection au virus de l'hépatite B ou C : 3 %

- charge virale en VIH : 36 000 copies/ml; 28 % des participants avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/ml
- compte de CD4+ : 390 cellules/mm³

Résultats : changements dans les charges virales et les comptes de CD4+

Les deux régimes ont été très efficaces, et les charges virales ont chuté rapidement durant l'étude, peu importe la formulation du raltégravir utilisée. En guise d'exemple, notons que les participants avaient une charge virale inférieure à 40 copies/ml dès la quatrième semaine de l'étude dans les proportions suivantes :

- régime à base d'Isentress HD : 54 %
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : 52 %

À la 24^e semaine de l'étude, les proportions de charges virales supprimées étaient les suivantes :

- régime à base d'Isentress HD : 87 %
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : 87 %

Et à la 48^e semaine :

- régime à base d'Isentress HD : 89 %
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : 88 %

Chez les participants dont la charge virale était supérieure à 100 000 copies/ml lors de leur admission à l'étude, les proportions ayant une charge virale supprimée à la 48^e semaine étaient les suivantes :

- régime à base d'Isentress HD : 87 %
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : 84 %

Augmentation des comptes de CD4+

Dans l'ensemble, les chercheurs ont constaté des gains de 230 cellules/mm³ à la fin de l'étude. Autrement dit, le compte de CD4+ est passé de près de 400 cellules au début de l'étude à environ 600 cellules/mm³ à la semaine 48.

À la lumière de ces résultats, on peut affirmer que la nouvelle formulation du raltégravir est plus

ou moins équivalente à l'ancienne formulation. Dans le langage technique, on utilise le terme *non-infériorité* pour décrire ce genre d'équivalence.

Des sous-analyses de cette étude ont permis de constater que les deux régimes évalués avaient une efficacité semblable chez les hommes, les femmes et les personnes de différents groupes ethnoculturels.

Effets indésirables

Les effets secondaires sont courants durant les premiers jours ou les premières semaines d'un nouveau régime. Les régimes à base d'inhibiteur de l'intégrase sont généralement bien tolérés, et les effets indésirables ont tendance à s'estomper au fil du temps.

Dans l'ensemble, les effets indésirables des médicaments se sont produits dans les proportions suivantes :

- régime à base d'Isentress HD : 25 %
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : 26 %

Les effets secondaires les plus couramment associés à Isentress HD sont les suivants :

- difficulté à s'endormir
- maux de tête
- étourdissements
- nausées
- fatigue

Cependant, ces effets secondaires ont généralement été moins courants chez les personnes traitées par Isentress HD que chez les personnes ayant utilisé l'ancienne formulation du raltégravir.

De plus amples renseignements sur Isentress HD, y compris les effets secondaires peu courants, paraîtront dans un feuillet d'information que CATIE est en train de préparer au sujet de ce médicament.

Trois décès se sont produits durant cette étude, mais aucun d'entre eux ne semblait lié à l'usage des médicaments évalués. Il est probable que les décès étaient attribuables à des processus pathologiques sous-jacents causés par le VIH (comme la dysfonction et la déficience immunologiques).

Voici la répartition des décès selon le médicament utilisé et la cause soupçonnée :

- régime à base d'Isentress HD : lymphome (diagnostiqué au 36^e jour de l'étude); tuberculose (diagnostiquée au 7^e jour de l'étude)
- régime fondé sur l'ancienne formulation du raltégravir : de multiples infections potentiellement mortelles survenant au 17^e jour de l'étude

Résumé

Les régimes fondés sur la nouvelle ou l'ancienne formulation du raltégravir semblent avoir une efficacité équivalente chez les personnes n'ayant jamais pris de traitement anti-VIH auparavant. Les deux régimes ont généralement été sans danger.

RÉFÉRENCES :

1. Cahn P, Kaplan R, Sax P, et al. Raltegravir 1200 mg once daily is non-inferior to raltegravir 400 mg twice daily, in combination with tenofovir/emtricitabine, in treatment-naïve HIV-1-infected subjects: week 48 results. In: Program and abstracts of the *21st International AIDS Conference (AIDS 2016)*, Durban, South Africa, 18-22 July 2016. Abstract FRAB0103LB.
2. Cahn P, Kaplan R, Sax P, et al. Subgroup analyses from Oncomrk, a phase III study of raltegravir 1200 mg once daily vs. raltegravir 400 mg twice daily; in combination with tenofovir/emtricitabine, in treatment-naïve HIV-1-infected subjects. In: Program and abstracts the *International Congress on Drug Therapy in HIV infection*, 23-26 October 2016. Abstract 3514101.

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.

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.*

Crédits

Auteur

Sean Hosein

Révision

RonniLyn Pustil

Traduction

Alain Boutilier

© CATIE, vol. 29, n° 3
juin/juillet 2017

ISSN 2369-9183

Numéro de catalogue du Centre de distribution de CATIE
ATI-60248F

(also available in English, ATI-60248E)

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

Que fait CATIE?

CATIE est la source d'information à jour et impartiale sur le VIH et l'hépatite C au Canada. Notre but est de partager les connaissances, les ressources et l'expertise avec les personnes vivant avec le VIH ou l'hépatite C, les communautés à risque, les fournisseurs de soins de santé et les organismes communautaires afin de diminuer la transmission des virus et d'améliorer la qualité de vie.

Depuis plus de 20 ans, CATIE travaille à fournir de l'information qui permet aux personnes de faire des choix avisés concernant leur santé et aide les fournisseurs de soins de santé et autres organismes de première ligne à répondre aux besoins de leurs clients.

CATIE fournit de l'information par le biais d'un site Web complet (www.catie.ca), de ressources électroniques et imprimées, de webinaires et d'autre apprentissage en ligne, d'une bibliothèque nationale de référence, de conférences régionales, d'abonnements à des bulletins électroniques et d'une ligne de renseignements sans frais confidentielle.

Les publications de CATIE

TraitementActualités

La publication scientifique vedette de CATIE traitant des récentes percées de la recherche et des traitements sur le VIH/sida et l'hépatite C. Abonnez-vous à *TraitementActualités* et recevez automatiquement un courriel vous avisant dès qu'un nouveau numéro est disponible en ligne ou contactez CATIE à 1.800.263.1638 pour recevoir votre abonnement par la poste.

Nouvelles CATIE

Nouvelles concises de CATIE sur le VIH et l'hépatite C.

Actualités infobépatiteC

Bulletin électronique de CATIE qui paraît toutes les deux semaines et met l'accent sur de l'information importante en matière de prévention, traitement et épidémiologie de l'hépatite C.

Votre guide sur le traitement du VIH

Tout ce qu'il faut savoir sur comment le traitement marche, les avantages liés au fait de commencer le traitement tôt, et ce que nous savons sur la manière dont le traitement peut prévenir la transmission du VIH.

Un guide pratique des effets secondaires des médicaments anti-VIH

Cet ouvrage fait le point sur les effets secondaires des traitements. En plus de décrire une gamme de problèmes allant de la perte de l'appétit aux troubles sexuels, le guide offre des conseils pour combattre et prévenir les effets secondaires.

Magazine Vision positive

Renseignements et opinions holistiques écrits par et pour des personnes vivant avec le VIH.

Feuillets d'information

Ces documents offrent un aperçu concis des troubles, des symptômes, des médicaments, des effets secondaires, des suppléments, entres autres.

Communiquez avec nous

Par courrier : info@catie.ca

Via le Web : www.catie.ca

Par téléphone : 416.203.7122

(sans frais) 1.800.263.1638

Par télécopieur : 416.203.8284

Via les médias sociaux : www.facebook.com/CATIEInfo;
www.twitter.com/CATIEInfo

par la poste : 555, rue Richmond Ouest,
bureau 505, boîte 1104
Toronto (Ontario) M5V 3B1
Canada