

- sofosbuvir + ribavirine : un cas d'insuffisance organique multiple et deux cas de crise cardiaque

### Points clés

Selon les données provisoires provenant de l'étude Target :

- Tous les régimes étaient généralement efficaces.
- Les taux d'échec thérapeutique étaient faibles.
- Les taux d'abandon du traitement étaient faibles.
- Les régimes oraux causaient moins d'effets secondaires que les régimes comportant de l'interféron.
- Le régime siméprévir + sofosbuvir causait le moins d'effets secondaires parce qu'il n'incluait pas d'interféron ou de ribavirine.

### RÉFÉRENCE :

Jensen DM, O'Leary JG, Pockros PJ, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C: Real-world experience in a diverse, longitudinal observational cohort. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, Ma. Abstract 45.

## E. Holkira Pak est approuvé au Canada pour le génotype 1

Holkira Pak est le nom de marque d'une combinaison de médicaments de la compagnie Abbvie qui est homologuée au Canada et aux États-Unis pour le traitement du génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC). Holkira Pak contient les médicaments suivants :

- paritaprévir (anciennement l'ABT-450) : 150 mg
- ritonavir : 100 mg
- ombitasvir (anciennement l'ABT-267) : 25 mg
- dasabuvir (anciennement l'ABT-333) : 250 mg

Le paritaprévir, le ritonavir et l'ombitasvir sont combinés en un seul comprimé. Les patients prennent deux comprimés une seule fois par jour, le matin.

Le dasabuvir se prend sous forme de pilule distincte, une fois le matin et une fois le soir.

On devrait prendre tous les médicaments d'Holkira Pak avec de la nourriture.

Les médicaments paritaprévir, ombitasvir et dasabuvir agissent contre les cellules infectées par le VHC de trois façons différentes.

Le ritonavir est l'autre médicament figurant dans Holkira Pak; il n'agit pas contre le VHC. Le ritonavir est utilisé pour augmenter le taux de paritaprévir dans le sang afin qu'il soit possible de le prendre une seule fois par jour.

Dans certains cas, AbbVie recommande aussi l'utilisation de la ribavirine, un agent antiviral à large spectre d'action. Les combinaisons recommandées par AbbVie sont les suivantes :

- génotype 1a sans cirrhose : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1b sans cirrhose : Holkira Pak pendant 12 semaines
- génotype 1a ou 1b avec cirrhose : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1a et 1b ou génotype 1 avec sous-type inconnu : Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines
- génotype 1a avec cirrhose et une mauvaise réponse antérieure à la combinaison interféron + ribavirine : Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines

### Union européenne et États-Unis

Les médicaments d'Abbvie sont également homologués aux États-Unis sous le nom de Viekira Pak. Dans l'Union européenne, les médicaments sont homologués et seront vendus sous les noms de Viekirax (paritaprévir + ritonavir + ombitasvir) et Exviera (dasabuvir).

### Accès en vertu des listes de médicaments assurés

Lorsqu'un médicament est approuvé au Canada, il peut s'écouler entre six et 12 mois avant que son inscription sur les listes de médicaments assurés soit approuvée (listes de médicaments subventionnés par les fonds publics). Les provinces et territoires canadiens et de nombreux régimes d'assurance maladie publics et privés ont une liste de médicaments assurés. AbbVie compte entamer des négociations avec les provinces et

territoires canadiens à propos de l'inclusion éventuelle d'Holkira Pak sur leurs listes de médicaments assurés.

Dans ce numéro

Dans TraitementSida 207, nous présentons des données de recherche provenant d'essais cliniques ayant démontré la puissance et l'innocuité d'Holkira Pak.

---

## F. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en l'absence de lésions hépatiques graves

Près de 3 000 personnes infectées par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC) ont reçu Holkira Pak lors des essais cliniques. Parmi les participants atteints du sous-type de cette souche appelé génotype 1b, les taux de guérison (RVS<sub>12</sub>) étaient relativement élevés, soit environ 99 %. De façon générale, le génotype 1b répond bien aux nouveaux médicaments anti-VHC puissants tels que Holkira Pak et le Harvoni. L'expérience acquise avec le bocéprévir et le téléprévir laisse croire que le génotype 1a est plus difficile à traiter. Nous nous concentrons maintenant sur les résultats d'essais cliniques menés auprès de participants atteints du génotype 1a qui ont été traités par Holkira Pak, avec ou sans ribavirine. Les résultats en question sont très prometteurs, surtout en ce qui concerne les personnes ayant reçu de la ribavirine.

### Accent sur le 1a

Aux fins de quatre essais de phase III (dont les noms de code sont Sapphire-1, Sapphire-2, Pearl-4 et Turquoise-2), des chercheurs ont recruté 1 058 participants atteints du génotype 1a dont l'expérience antérieure du traitement était la suivante :

- aucune exposition antérieure au traitement anti-VHC : 70 % (744 personnes)
- traitement anti-VHC antérieur : 30 % (314 personnes)

Le quart des participants porteurs du génotype 1a présentaient de graves lésions hépatiques (cirrhose).

---

## Résultats : génotype 1a sans cirrhose

Les résultats globaux après 12 semaines de traitement étaient les suivants :

- Holkira Pak : 90 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine : 96 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les participants qui n'avaient jamais été exposés au traitement antérieurement ont connu les résultats suivants :

- Holkira Pak : 90 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine : 96 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les chercheurs ont réparti les participants déjà traités en trois groupes selon leur réponse antérieure à la combinaison peg-interféron + ribavirine :

- rechute : suppression initiale du VHC sous l'effet du traitement, mais la charge virale est redevenue détectable après la fin du traitement
- réponse partielle : déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement, mais sans qu'elle devienne indétectable
- réponse nulle : aucun déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement

Ces trois groupes ont répondu comme suit au traitement associant les antiviraux à action directe (AAD) de la compagnie AbbVie :

- rechute antérieure : 94 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- réponse partielle antérieure : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- réponse nulle antérieure : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

## Risque d'échec virologique

Selon les chercheurs, le risque d'échec virologique avec Holkira Pak parmi les participants porteurs du génotype 1a était associé aux facteurs suivants :

- obésité
- non-utilisation de l'antiviral à large spectre d'action ribavirine

## Effets secondaires et complications

Les effets secondaires et les complications graves ou très graves étaient plutôt rares et se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak seul : 2 %
- Holkira Pak + ribavirine : 5 %

Quelques personnes ont éprouvé des effets secondaires suffisamment embêtants pour les pousser à quitter prématurément l'étude, comme suit :

- Holkira Pak seul : 2 personnes
- Holkira Pak + ribavirine : 3 personnes

La ribavirine provoque souvent une réduction temporaire du nombre de globules rouges. Dans 7 % des cas où la ribavirine était utilisée, les médecins ont dû en réduire la dose afin de minimiser ce problème.

## RÉFÉRENCE :

Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 83.

## G. Holkira Pak : résultats contre le génotype 1a en présence de lésions hépatiques graves

Les chercheurs d'AbbVie ont analysé les données recueillies auprès de participants traités par les régimes suivants :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 142 participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 121 participants

## Résultats

Les résultats globaux étaient les suivants :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 89 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Voici les résultats obtenus auprès de différents sous-groupes de participants :

### Aucun traitement antérieur

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 92 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 95 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

Les chercheurs ont réparti les participants déjà traités en trois groupes selon leur réponse antérieure au traitement :

- rechute : suppression initiale du VHC sous l'effet du traitement, mais la charge virale est redevenue détectable après la fin du traitement
- réponse partielle : déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement, mais sans qu'elle devienne indétectable
- réponse nulle : aucun déclin significatif de la charge virale sous l'effet du traitement

Ces trois groupes ont répondu comme suit au traitement associant les AAD d'AbbVie et la ribavirine :

### Rechute

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 93 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

### Réponse partielle

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 100 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

### Réponse nulle

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 80 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 93 % ont obtenu une RVS<sub>12</sub>

## Complications et effets secondaires

En général, Holkira Pak était bien toléré pendant les essais cliniques, et les effets secondaires étaient habituellement légers.

Les effets secondaires courants d'Holkira Pak sans ribavirine incluait les suivants :

- fatigue
- maux de tête

Parmi les participants recevant la combinaison d'Holkira Pak et de ribavirine, les effets secondaires courants étaient les suivants :

- fatigue
- maux de tête
- nausée
- démangeaisons de la peau
- difficulté à s'endormir

Des effets indésirables graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 9 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 9 % des participants

Des effets indésirables très graves se sont produits dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 7 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 4 % des participants

Malheureusement, nous ne pouvons fournir de détails au sujet des effets indésirables graves ou très graves.

Les participants ont eu besoin de faire réduire leur dose de ribavirine dans les proportions suivantes :

- Holkira Pak + ribavirine pendant 12 semaines : 7 % des participants
- Holkira Pak + ribavirine pendant 24 semaines : 7 % des participants

#### RÉFÉRENCES :

1. Everson GT, Dusheiko G, Coakley E, et al. Integrated efficacy analysis of four phase 3 studies in HCV genotype 1a-infected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 83.
2. AbbVie. Holkira PAK: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir film-coated tablets (12.5/75/50 mg) and dasabuvir (as dasabuvir sodium monohydrate) film-coated tablets (250 mg). Product Monograph. 22 December, 2014.

## H. Holkira Pak : efficacité chez les personnes souffrant de dysfonction rénale

Les personnes vivant avec l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) sont également sujettes à la dysfonction rénale et aux lésions rénales. Historiquement, les personnes atteintes du VHC qui souffraient de dysfonction rénale ne répondaient pas bien au traitement associant le peg-interféron et la ribavirine.

Avant d'éprouver Holkira Pak chez des personnes ayant le VHC et souffrant de dysfonction rénale, AbbVie a mené une étude pour évaluer l'innocuité des deux régimes suivants chez des personnes n'ayant pas le VHC :

- Holkira Pak (parfois surnommé le régime 3D)
- un prétendu régime 2D consistant en paritaprevir, ritonavir et ombitasvir

Les participants ont reçu l'un des deux régimes ci-dessus pendant sept jours consécutifs.

Les chercheurs ont recruté 24 participants dont le degré de fonction ou de dysfonction rénale a été qualifié comme suit :

- fonction rénale normale : 6 personnes
- légère dysfonction rénale : 6 personnes
- dysfonction rénale modérée : 6 personnes
- dysfonction rénale grave : 6 personnes

Les participants, dont 21 hommes et trois femmes, étaient dans la soixantaine.

Les techniciens ont effectué de nombreuses analyses de laboratoire sur les échantillons de sang et d'urine prélevés au cours de l'étude.

#### Résultats

En général, les concentrations des antiviraux à action directe (AAD) étaient de 20 % à 50 % plus élevées dans les échantillons de sang des participants souffrant de dysfonction rénale, comparativement aux participants ayant une fonction rénale normale. De plus, les concentrations de ritonavir étaient de 42 % à 114 % plus élevées dans le sang des personnes aux prises avec une dysfonction rénale. Malgré ce constat, l'équipe a affirmé que ces différences n'avaient pas de « pertinence clinique ».

Aucun problème d'innocuité nouveau ou inattendu n'a émergé, et aucun effet secondaire n'a été jugé grave.

Un participant s'est plaint de nausées, de douleurs musculaires et de vomissements d'intensité modérée. Un autre a eu des nausées et/ou des vomissements graves. Un troisième participant a souffert de diarrhées légères.

AbbVie prévoit poursuivre des études sur ses médicaments auprès de personnes atteintes à la fois de l'infection chronique au VHC et de dysfonction rénale.

#### RÉFÉRENCE :

Khatri A, Dutta S, Marbury TC, et al. The pharmacokinetics and safety of the direct acting antiviral regimen of ABT-450/r, ombitasvir with/without dasabuvir in subjects with mild, moderate and severe renal impairment compared to subjects with normal renal function. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 238.

### I. Holkira Pak : efficacité chez les greffés du foie

Dans les cas où l'infection chronique au virus de l'hépatite C (VHC) cause de graves lésions hépatiques, il arrive que les médecins dirigent leurs patients vers un centre de transplantation. Cependant, dans les cas où les patients reçoivent une greffe de foie sain, le VHC réapparaît généralement à la suite de la transplantation. De plus, le foie transplanté risque d'être endommagé à cause de la récurrence du VHC.

Des chercheurs mènent actuellement un essai clinique de phase II portant le nom de Coral-1. Ils sont en train d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de la combinaison Holkira Pak + ribavirine chez des participants infectés par le VHC qui ont reçu une greffe de foie. Jusqu'à présent, l'équipe a recruté 34 participants et leur a prescrit la combinaison Holkira Pak + ribavirine. Les participants sont censés prendre ces médicaments pendant 24 semaines. Après cette période, ils seront suivis pendant 48 semaines additionnelles.

AbbVie recommande que les immunosuppresseurs suivants (médicaments administrés aux receveurs de greffes) soient donnés dans les doses indiquées aux personnes recevant Holkira Pak :

- tacrolimus (Prograf) : 0,5 mg une fois par jour ou 0,2 mg tous les deux jours
- cyclosporine (Neoral, Sandimmune) : 1/5 de la dose quotidienne utilisée avant le début du traitement par Holkira Pak

Le profil moyen des participants recrutés jusqu'à présent est le suivant :

- 80 % d'hommes, 20 % de femmes
- âge : 60 ans
- période écoulée depuis la transplantation : au moins trois ans
- sous-types du VHC : 85 % avaient le génotype 1a et les autres, le génotype 1b
- charge virale en VHC : 4 millions UI/ml
- présence de lésions hépatiques légères à modérées chez la majorité des participants
- élévation générale des taux d'enzymes hépatiques dans le sang

#### Résultats

Trente-trois participants sur 34 (97 %) ont obtenu une RVS<sub>12</sub>, et la même proportion a connu une RVS<sub>24</sub>.

Chez un participant, la charge virale en VHC a été supprimée pendant le traitement, mais a augmenté de nouveau trois jours après la cessation du traitement. Des analyses de sang ont révélé que le VHC de ce participant était résistant à plusieurs des médicaments faisant partie d'Holkira Pak au cours de l'étude.

#### Complications et effets secondaires

Les effets secondaires courants incluaient les suivants :

- fatigue : 50 %
- maux de tête : 44 %
- anémie : 29 %
- diarrhées : 27 %
- difficulté à s'endormir : 27 %
- nausées : 24 %

Seuls deux participants ont éprouvé des complications ou des effets secondaires graves :

- Un participant avait une faible tension artérielle et des battements de cœur rapides associés à l'usage du médicament tamsulosine (Flomax, utilisé pour le traitement de l'hypertrophie de la prostate).
- Un autre participant a éprouvé de la douleur à cause de l'accumulation de liquide dans ses jambes. Ce participant avait le diabète et avait déjà connu des problèmes de douleur et d'accumulation de liquide avant de commencer à prendre Holkira Pak.

De façon générale, les résultats de laboratoire anormaux étaient peu communs.

Deux participants ont présenté un taux très élevé du produit de déchets bilirubine dans le sang. Cependant, ce problème ne s'est produit qu'une seule fois puis s'est résorbé sans qu'une intervention soit nécessaire.

### Anémie

La ribavirine peut causer une anémie temporaire. La plupart des participants (55 %) souffraient d'anémie légère ou modérée. Une seule personne a présenté une anémie que l'équipe de recherche a qualifiée de grave.

Cinq participants souffrant d'anémie ont reçu le stimulant de la moelle osseuse EPO (érythropoïétine). Ce médicament stimule la moelle osseuse de sorte qu'elle produise davantage de globules rouges.

Aucun participant n'est mort.

Aucun participant n'a éprouvé de problème immunologique lié à son foie greffé pendant qu'il recevait Holkira Pak + ribavirine. Les concentrations des médicaments immunosuppresseurs n'étaient pas très différentes avant et après l'exposition à Holkira Pak.

Le taux élevé de guérison de l'infection au VHC et l'absence de complications immunologiques sont des résultats remarquables, car historiquement, cette population était difficile à traiter.

### Vers l'avenir

AbbVie prolonge son étude afin d'y inscrire des personnes aux prises avec des lésions hépatiques plus graves. Les chercheurs comptent évaluer l'efficacité d'Holkira Pak avec ou sans ribavirine chez les futurs participants.

### RÉFÉRENCE :

Mantry P, Kwo PY, Coakley E, et al. High sustained virologic response rates in liver transplant recipients with recurrent HCV genotype 1 infection receiving ABT-450/r/ombitasvir+dasabuvir plus ribavirin. Program and abstracts of The Liver Meeting, 7-11 November 2014, Boston, MA. Abstract 198.

## II VIH ET TRANSPLANTATION

### A. Le VIH et la transplantation du foie en Colombie-Britannique

Grâce à la grande accessibilité de la thérapie antirétrovirale (couramment appelée TAR) au Canada et dans les autres pays à revenu élevé, les chercheurs s'attendent de plus en plus à ce que certains jeunes adultes qui contractent aujourd'hui le VIH vivent jusqu'à l'âge de 80 ans ou plus, pourvu qu'ils soient rapidement diagnostiqués et qu'ils commencent le traitement peu de temps après.

Certaines personnes vivant avec l'infection au VIH subissent des dommages au foie à cause de la coinfection au virus de l'hépatite B et/ou C. Dans certains cas où les lésions hépatiques sont graves, une greffe de foie peut s'avérer nécessaire.

Des médecins à Vancouver, en Colombie-Britannique, ont réalisé un nombre limité de greffes de foie chez des personnes atteintes du VIH. Jusqu'à présent, les quatre patients ayant reçu une greffe de foie se sont tous remis de la chirurgie et se portent bien.

### De nombreuses étapes

La transplantation d'organes consiste en de nombreux processus et procédures complexes. Ces derniers vont du dépistage et de l'interaction avec une équipe multidisciplinaire (y compris un psychologue et un travailleur social pour évaluer si le patient est un candidat à la transplantation)