



Canada's source for
HIV and hepatitis C
information

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

Nouvelles-CATIE

Des bulletins de nouvelles concis en matière de VIH et d'hépatite C de CATIE.

Le velpatasvir fait ses débuts pour le traitement de l'hépatite C

23 novembre 2015

Le virus de l'hépatite C (VHC) peut être réparti en six souches ou génotypes majeurs, à savoir les génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6. Ces derniers peuvent à leur tour être divisés en sous-types, tels que le 1a, le 1b, etc.

La plus récente génération de combinaisons de médicaments oraux contre le VHC, soit [Harvoni](#) et [Holkira Pak](#), ciblent principalement le génotype 1 (bien qu'ils fassent actuellement l'objet de tests contre d'autres génotypes). Le génotype 1 est relativement courant en Amérique du Nord et en Europe occidentale. Cependant, en raison de l'immigration et des voyages, on peut trouver d'autres génotypes chez des personnes atteintes du VHC vivant dans les pays et régions à revenu élevé.

Plusieurs compagnies pharmaceutiques mettent au point des régimes qui devraient être capables de traiter *tous* les génotypes du VHC, du moins en théorie. Si un tel régime était offert sous forme d'un seul comprimé que l'on prenait une seule fois par jour jusqu'à la découverte d'un remède curatif, il aurait le potentiel suivant :

- éliminer le besoin de tests de laboratoire pour déterminer les génotypes
- encourager éventuellement la planification et la mise sur pied de campagnes de traitement de masse contre le VHC

La compagnie pharmaceutique Gilead Sciences met au point une combinaison à doses fixes (tous les médicaments dans un seul comprimé) des agents anti-VHC suivants :

- sofosbuvir
- velpatasvir (anciennement le GS-5816)

Les essais cliniques sur ces combinaisons de médicaments ont révélé une activité antivirale impressionnante chez des patients infectés par différentes souches du VHC. De plus, la combinaison a généralement été bien tolérée.

Dans ce bulletin de *Nouvelles CATIE*, nous explorons les résultats d'études de phase II où des combinaisons de sofosbuvir et de velpatasvir ont été données à 377 participants sous forme de comprimés distincts. Lors de ces études, les participants avaient l'infection au VHC mais aucune co-infection comme le VIH ou l'hépatite B et n'avaient pas été traités auparavant. Aucun participant n'avait subi de cicatrisation étendue du foie (cirrhose). Les médicaments à l'étude ont été administrés pendant huit ou 12 semaines.

Les résultats d'un essai clinique de phase III de bien plus grande envergure sur le sofosbuvir et le velpatasvir sont en voie de publication, et nous en rendrons compte dans un prochain bulletin de *Nouvelles CATIE*.

À propos des médicaments à l'étude

Le sofosbuvir agit en perturbant l'activité d'une enzyme critique appelée NS5B. Les cellules infectées par le VHC utilisent cette enzyme pour faire de nouvelles copies du virus. Le sofosbuvir est déjà homologué dans les pays à revenu élevé et se vend sous le nom de Sovaldi, ainsi que dans le comprimé combiné Harvoni (sofosbuvir + lédipasvir).

Le velpatasvir agit en inhibant l'activité d'une autre enzyme clé appelée NS5A.

Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, ces deux médicaments possèdent une activité antivirale puissante contre plusieurs

génotypes du VHC. Lorsqu'un médicament est actif contre une large gamme de souches du VHC, les chercheurs qualifient son effet de pan-génotypique.

Dans certains cas relatés dans le présent bulletin, on a également utilisé l'antiviral à large spectre ribavirine.

Détails de l'étude

Des médecins et infirmiers travaillant dans 48 cliniques situées un peu partout aux États-Unis ont recruté 377 participants infectés par les génotypes 1 à 6 du VHC.

Les participants avaient le profil moyen :

- âge : fin quarantaine à la mi-cinquantaine
- 58 % d'hommes, 42 % de femmes
- la plupart des participants avaient une charge virale en VHC entre 6 et 7 logs

Gilead a divisé l'étude en deux parties : A et B. Dans la partie A, certains participants atteints des génotypes 1 à 6 ont été choisis au hasard pour recevoir les médicaments suivants pendant 12 semaines consécutives :

- sofosbuvir, 400 mg une fois par jour
- velpatasvir, 25 ou 100 mg une fois par jour

Dans la partie B, les participants restants ont été choisis au hasard pour recevoir les médicaments suivants pendant huit semaines consécutives :

- sofosbuvir, 400 mg une fois par jour
- velpatasvir, 25 ou 100 mg une fois par jour

OU

- sofosbuvir, 400 mg une fois par jour
- velpatasvir, 25 ou 100 mg une fois par jour
- ribavirine, 1 000 à 1 200 mg par jour (prise en deux doses divisées)

Évaluation de la guérison

Les chercheurs ont prélevé des échantillons de sang pendant et après le traitement. Ils considéraient comme guérie toute personne dont la charge virale était indétectable 12 semaines après la cessation du traitement. On écrit ce résultat comme ceci : RVS₁₂ (réponse virologique soutenue).

Le test de la charge virale utilisée dans cette étude ne pouvait dénombrer avec précision la charge virale en VHC si elle était inférieure à 25 UI/ml. On appelle cette valeur de 25 UI/ml le seuil de quantification inférieure (SQI), et l'on dit couramment qu'elle est « indétectable ».

Résultats

Dans l'ensemble, 89 % (337) des 377 participants ont obtenu une RVS₁₂; autrement dit, le VHC était indétectable dans leur sang 12 semaines après la cessation du traitement. Comme ce chiffre de 89 % est une moyenne, il est possible qu'il cache des résultats plus efficaces dans des sous-groupes où jusqu'à 100 % des participants (28 sur 28) ont guéri sous l'effet d'un traitement de 12 semaines par sofosbuvir et velpatasvir (100 mg/jour). Sur l'ensemble des participants traités par sofosbuvir et velpatasvir (25 mg/jour), 96 % ont guéri.

De façon générale, un traitement de 12 semaines s'est révélé plus efficace qu'un traitement de huit semaines.

Parmi les participants qui ont obtenu une RVS₁₂, 324 sont retournés à leur clinique pour un autre test 24 semaines après la cessation du traitement. Il est à noter que tous les participants n'y sont pas retournés parce que le personnel de la clinique n'a pas été en mesure de les retrouver, peut-être à cause d'un déménagement ou pour une autre raison. Sur ces 324 personnes, plus de 99 % ont guéri. Autrement dit, plus de 99 % d'entre elles avaient une RVS₂₄ parce que leur charge virale en VHC est demeurée indétectable.

Pourquoi pas un taux de RVS₂₄ de 100 %?

L'exception à cette tendance vers une RVS₂₄ concernait un seul participant, soit une femme de 29 ans infectée par le génotype 1a. Avant le traitement, cette femme avait une charge virale en VHC de 6,8 logs, mais celle-ci est devenue indétectable après quatre semaines de traitement (sofosbuvir + velpatasvir 25 mg prescrits pour une période de 12 semaines). Cette combinaison a continué de supprimer le VHC, et la patiente a obtenu une RVS₁₂.

Toutefois, à la 24^e semaine suivant la cessation du traitement, ses tests sanguins ont révélé une charge virale détectable. Étonnés par ce résultat inattendu, les techniciens ont analysé des échantillons de sang prélevés avant le traitement et de nouveau lorsque la charge virale de la patiente est devenue détectable. Spécifiquement, ils ont évalué les gènes du VHC découverts avant et après le traitement. Selon les auteurs de l'étude, leur analyse porte fortement à croire qu'« une nouvelle infection par le VHC s'était produite, plutôt que la réémergence de la population virale d'avant le traitement ». En d'autres mots, cette participante a contracté une nouvelle souche du VHC après avoir guéri de la première.

Résultats — Partie A (régime de 12 semaines)

Infection au génotype 1

- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) : 96 % (26 personnes sur 27) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) : 100 % (28 personnes sur 28) ont obtenu une RVS₁₂

Infection au génotype 3

- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) : 96 % (25 personnes sur 27) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) : 93 % (25 personnes sur 27) ont obtenu une RVS₁₂

Infection au génotype 2, 4, 5 ou 6

- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) : 96 % (22 personnes sur 23) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) : 95 % (21 personnes sur 22) ont obtenu une RVS₁₂

Résultats — Partie B (régime de huit semaines)

Génotype 1

- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) : 85 % (26 personnes sur 30) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirine : 83 % (25 personnes sur 30) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) : 90 % (26 personnes sur 29) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirine : 81 % (25 personnes sur 31) ont obtenu une RVS₁₂

Génotype 2

- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) : 77 % (20 personnes sur 26) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (25 mg) + ribavirine : 88 % (22 personnes sur 25) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) : 88 % (23 personnes sur 26) ont obtenu une RVS₁₂
- sofosbuvir + velpatasvir (100 mg) + ribavirine : 88 % (23 personnes sur 26) ont obtenu une RVS₁₂

Innocuité

Dans l'ensemble, près de 70 % des participants ont signalé au moins un effet secondaire possible. Les effets secondaires courants incluaient les suivants :

- fatigue ou manque d'énergie : 21 %
- maux de tête : 20 %
- nausées : 12 %

Aucune différence n'a été constatée entre les différentes doses de velpatasvir quant aux types ou à la fréquence des effets secondaires.

Les participants qui recevaient un régime contenant de la ribavirine étaient plus susceptibles de signaler les effets secondaires suivants : fatigue/manque d'énergie, difficulté à s'endormir et éruptions cutanées. Notons que des effets secondaires de ce genre avaient été observés lors des essais cliniques antérieurs sur des régimes contenant de la ribavirine.

Cas individuels

Nous décrivons ci-dessous les cas de deux personnes dont les résultats ont nécessité une évaluation poussée.

Cas 1

Une participante de 19 ans atteinte du génotype 1 prenait le sofosbuvir et le velpatasvir (25 mg). Au sixième jour du traitement, elle a présenté les symptômes suivants :

- douleur abdominale d'intensité légère
- battements de cœur forts ou accélérés (palpitations) d'intensité légère
- étourdissements d'intensité modérée

Un chercheur a déterminé que ces symptômes étaient attribuables aux médicaments à l'étude et a dit à la femme d'en cesser l'usage le lendemain. Ses symptômes ont disparu dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement.

Cas 2

Un homme de 36 ans atteint du génotype 2 avait des antécédents de ce que l'équipe de recherche a qualifié de « maladie psychiatrique préexistante » (aucun détail n'a été publié). Ce participant s'est suicidé après avoir terminé un traitement de 12 semaines par sofosbuvir et velpatasvir (25 mg). Selon le jugement des chercheurs, les médicaments à l'étude n'ont pas causé le suicide de cet homme.

Points à retenir

1. Bien que le nombre total de participants à cette étude soit grand (377), elle a également inclus plusieurs sous-groupes et de nombreux régimes et génotypes différents, alors on devrait considérer les résultats comme très prometteurs mais préliminaires. De plus, en raison des petits sous-groupes, il n'a pas été possible d'effectuer une analyse statistique pertinente. Nous présenterons des résultats statistiquement rigoureux dans les prochains bulletins de *Nouvelles CATIE* où nous examinerons les résultats d'essais cliniques de phase III sur la combinaison de sofosbuvir et de velpatasvir.
2. En général, on a obtenu les meilleurs résultats lorsque la dose de 100 mg de velpatasvir était utilisée et lorsque le traitement durait 12 semaines plutôt que huit.
3. Comme l'étude a été menée aux États-Unis, elle a recruté relativement peu de participants porteurs des génotypes 4, 5 ou 6.
4. L'étude n'a recruté aucun patient qui avait essayé un traitement anti-VHC auparavant ou qui avait subi une cicatrisation importante du foie (cirrhose).

Vers l'avenir

Gilead Sciences prévoit soumettre un dossier incluant des données d'essais cliniques de phase III sur la combinaison sofosbuvir + velpatasvir à la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis afin de demander l'homologation de cette combinaison. Des soumissions semblables sont prévues au Canada et dans l'Union européenne. Il est donc probable qu'une combinaison à doses fixes (un comprimé) de sofosbuvir et de velpatasvir (100 mg) sera disponible en 2016 au Canada, aux États-Unis et dans l'Union européenne.

Ressources

[Harvoni \(lédipasvir + sofosbuvir\)](#) — Feuillelet d'information de CATIE

[Holkira Pak \(dasabuvir + ombitasvir/paritaprévir/ritonavir\)](#) — Feuillelet d'information de CATIE

RÉFÉRENCES :

1. Everson GT, Townner WJ, Davis MN, et al. Sofosbuvir with velpatasvir in treatment-naïve noncirrhotic patients with genotype 1 to 6 hepatitis C virus infection: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2015; *in press*.
2. Gilead Sciences. Gilead announces SVR₁₂ rates from four phase III studies evaluating a once-daily, fixed-dose combination of sofosbuvir and velpatasvir (GS-5816) for the treatment of all six hepatitis C genotypes. *Press release*. 21 September 2015.

Produit par:



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/nouvellescatie/2015-11-23/velpatasvir-fait-ses-debuts-traitement-hepatite-c>