



**ACMTS**

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2015

<b>Médicament</b>	lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni)
<b>Indication</b>	Pour le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1 chez l'adulte.
<b>Demande inscription</b>	Selon l'indication de Santé Canada
<b>Fabricant(s)</b>	Gilead Sciences Canada inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'attention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents ; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives ; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## SOMMAIRE

### Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui touche environ 242 000 Canadiens, bien que l'on pense qu'un certain nombre de personnes ignorent qu'elles sont contaminées par le VHC. En 2009, on a recensé plus de 11 000 nouveaux cas d'infection par le VHC, principalement à la suite de l'utilisation de drogues injectables<sup>1</sup>. L'infection disparaît spontanément chez environ 25 % des personnes infectées (intervalle de 15 à 45 %) tandis que le reste de ces personnes vont développer une hépatite C chronique (HCC)<sup>2-4</sup>. Il existe six génotypes du VHC, et bien que la stratégie thérapeutique diffère selon le génotype, on ne dispose d'aucune preuve solide de l'influence du génotype sur la gravité de la maladie. Les infections de génotype 1 (G1) représentent la plupart des infections par le VHC chez les Canadiens (55 à 65 %)<sup>5-7</sup>. Les génotypes G2 et G3 sont ceux que l'on rencontre le plus fréquemment, soit dans environ 14 % et 20 % des infections par le VHC au Canada, respectivement, selon une étude récente<sup>8</sup>.

Antérieurement à l'année 2011, l'interféron pégylé en combinaison avec la ribavirine (PR) représentait le traitement idéal chez les patients atteints de HCC. Environ la moitié des patients présentant une HCC G1 pouvaient espérer obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) avec un traitement PR de 48 semaines. Toutefois, une limitation majeure du schéma thérapeutique PR demeure sa faible tolérabilité. Depuis ces dernières années, une meilleure compréhension du cycle de réplication virale de l'hépatite C a permis de mettre au point des antiviraux à action directe (AAD) qui ciblent plusieurs types de protéines non structurales servant à soutenir la réplication virale, ce qui a abouti à une nouvelle avancée dans les taux de RVS par rapport aux schémas PR qui n'incluent pas d'AAD.<sup>9</sup> À l'heure actuelle, il existe au Canada quatre AAD utilisés conjointement avec le schéma PR pour le traitement de l'HCC G1. Ces derniers incluent les inhibiteurs de protéase (IP) télaprévir (TEL), bocéprévir (BOC) et siméprévir (SIM), ainsi que sofosbuvir (SOF), lequel cible tout particulièrement la polymérase du VHC.

La combinaison lédipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) représente le premier schéma thérapeutique approuvé au Canada pour l'infection par le virus de l'hépatite C n'incluant pas de PR. Le SOF a été approuvé par Santé Canada et préalablement examiné par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) comme thérapie jumelée avec le PR. Le LDV est un nouveau médicament doté d'un mécanisme d'action innovateur, à savoir, l'inhibition de la protéine non structurale 5A (NS5A), une composante essentielle de la réplicase du VHC. Cette combinaison se présente sous forme d'un seul comprimé à dose fixe (LDV 90 mg plus SOF 400 mg) administré par voie orale une fois par jour pendant 8 à 24 semaines selon les antécédents thérapeutiques et la présence ou non d'une cirrhose.

Indication évaluée
Pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1 chez l'adulte.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1 chez l'adulte.

L'objectif du présent rapport était d'effectuer un examen systématique des effets bénéfiques et nuisibles de l'association LDV/SOF dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) G1 chez l'adulte.

### Données et résultats

#### Études incluses

Trois essais pivots de phase 3 (ION-1, ION-2 et ION-3) ont été inclus dans le présent examen systématique. Il s'agissait d'essais ouverts contrôlés randomisés (ECR) composés de plusieurs groupes visant à évaluer les différentes durées thérapeutiques de LDV/SOF 90 mg/400 mg avec ou sans ribavirine (RBV) chez les patients présentant une HCC G1.

L'essai ouvert ION-1 (N = 870) se composait de quatre groupes et portait sur des patients naïfs de tout traitement : LDV/SOF pour une durée de 12 semaines, avec ou sans RBV, et LDV/SOF pour une durée de 24 semaines, avec ou sans RBV. L'essai ION-3 (N = 647) était composé de trois groupes et visait à évaluer la combinaison LDV/SOF pendant une durée de huit semaines, avec ou sans RBV, et LDV/SOF pendant 12 semaines, chez des patients naïfs de tout traitement présentant une HCC G1. L'essai ION-2 (N = 441) avait les mêmes groupes de traitement que l'essai ION-1, mais les patients inscrits avaient déjà été traités et soit avaient fait une rechute soit n'avaient pas répondu à un traitement à base d'interféron (cela comprend les schémas thérapeutiques contenant les IP NS3/4A). Les essais ION-1 et ION-2 ont admis jusqu'à 20 % de la population à l'étude chez laquelle une cirrhose a été confirmée, tandis que l'essai ION-3 a exclu les patients souffrant de cirrhose. Par ailleurs, les trois essais ont établi des critères d'inclusion et d'exclusion similaires. Les patients présentant des comorbidités importantes ou d'autres affections cliniques actives couramment observées chez la population atteinte de HCC, notamment le virus de l'hépatite B (VHB) et la co-infection par le VIH, ont été exclus dans tous les essais.

L'âge moyen de la population dans l'ensemble des essais variait entre 50 et 55 ans, la majorité des sujets étant de sexe masculin. Presque tous les patients (> 90 %) dans les essais ION-1 et ION-3 auraient été admissibles à un traitement à base d'interféron. Environ 15 % des patients dans l'essai ION-1 et 20 % des patients dans l'essai ION-2 présentaient une cirrhose avant le début de l'étude. Dans l'essai ION-2, le manque de réponse et la rechute préalables étaient tous deux bien représentés, et il en était de même pour les schémas thérapeutiques antérieurs à base d'interféron incluant ou non un IP. SOF et LDV ont été administrés sous forme de combinaison à comprimé unique à une dose quotidienne fixe de 90 mg de lédipasvir et de 400 mg de sofosbuvir (LDV/SOF 90 mg/400 mg). Pour les patients des groupes recevant la RBV, la posologie a été déterminée selon le poids, soit 1000 mg par jour pour les patients < 75 kg et 1200 mg par jour pour les patients ≥ 75 kg, divisée en deux doses par voie orale.

Bien qu'il s'agissait d'essais composés de plusieurs groupes, la comparaison de la RVS à 12 semaines (RVS12) représentait le point d'arrêt primaire dans chaque groupe de traitement avec un taux de contrôle historique de RVS. Ces taux de contrôle historiques (60 % pour les essais ION1 et ION-3, et 25 % pour l'essai ION-2) ont été calculés d'après les taux de réponse dans les essais portant sur le TEL et le BOC (ajustés selon la proportion anticipée de patients atteints de cirrhose inscrits dans les essais ION), et ont été réduits par un pourcentage arbitraire pour tenir compte du profil d'amélioration de l'innocuité et de la commodité de LDV/SOF. En dehors d'une analyse secondaire de non-infériorité dans l'essai ION-3, les résultats primaires n'ont fait l'objet d'aucune comparaison entre les groupes des essais. L'absence de comparaison directe avec les schémas thérapeutiques existants à base d'IP représente une limitation importante des preuves disponibles, car cela rend une estimation fiable de l'efficacité et de l'innocuité relatives de LDV/SOF impossible par rapport aux autres traitements. En raison de déséquilibres dans les facteurs parasites potentiels entre les cohortes historiques et les groupes expérimentaux des essais ION, les comparaisons avec les taux de contrôle historiques sont sujettes au biais.

### Effacité

La proportion de patients obtenant une RVS12 se situait entre 93 % et 99 % dans tous les groupes de traitement participant aux essais ION-1, ION-2 et ION-3 ; ces résultats étaient statistiquement supérieurs aux taux de contrôle historiques de RVS. Chez la population de patients naïfs de tout traitement de l'essai ION-1, dans lequel 16 % des patients présentaient une cirrhose, 99 %, 97 %, 98 % et 99 % des patients ont obtenu une RVS12 avec un traitement de LDV/SOF pendant 12 semaines, LDV/SOF + RBV pendant 12 semaines, LDV/SOF pendant 24 semaines et LDV/SOF + RBV pendant 24 semaines, respectivement.

Dans l'essai ION-2, parmi la population de patients déjà traités dont 20 % étaient atteints de cirrhose, 94 %, 96 %, 99 % et 99 % ont atteint une RVS12 avec un traitement de LDV/SOF pendant 12 semaines, LDV/SOF + RBV pendant 12 semaines, LDV/SOF pendant 24 semaines et LDV/SOF + RBV pendant 24 semaines, respectivement. Dans l'essai ION-3, la population de patients naïfs de tout traitement ne présentant pas de cirrhose a obtenu des taux de RVS12 de 94 %, 93 % et 95 % avec le LDV/SOF pendant huit semaines, LDV/SOF + RBV pendant huit semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines, respectivement. Par ailleurs, LDV/SOF + RBV pendant huit semaines s'est révélé non inférieur à LDV/SOF pendant 12 semaines, la différence proportionnelle étant de -2,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, -7,5 % à 2,9 %). La combinaison LDV/SOF pendant une durée de huit semaines s'est aussi montrée non inférieure (en se basant sur une marge de 12 %) à LDV/SOF pendant 12 semaines et LDV/SOF + RBV pendant huit semaines, avec des différences proportionnelles de -1,4 % (IC à 95 %, -6,4 % à 3,6 %) et de 0,9 % (IC à 95 %, -3,9 % à 5,7 %), respectivement.

Selon les analyses des sous-groupes, les taux de RVS12 sont restés élevés dans l'ensemble des groupes de traitement dans les essais ION, quel que soit le génotype (G1a ou G1b) ou la présence de cirrhose. Toutefois, dans l'essai ION-2, les patients déjà traités présentant une cirrhose ont atteint des taux de RVS12 de 86,4 % et 81,8 % dans les groupes traités avec LDV/SOF et LDV/SOF + RBV pendant 12 semaines, respectivement, comparativement à 100 % des patients dans les groupes traités pendant 24 semaines. Dans l'essai ION-2, les patients qui avaient déjà fait une rechute ou n'avaient pas répondu à un traitement à base d'IP ont obtenu des taux élevés de RVS12, allant de 94 % à 100 % pour l'ensemble des groupes de traitement.

Les taux de rechute varient entre 0 % et 5 % dans tous les groupes de traitement. L'analyse de Santé Canada de l'essai ION-3 a révélé un taux plus élevé de rechute dans le groupe traité avec LDV/SOF pendant huit semaines chez les patients présentant un ARN du VHC initial  $\geq 6$  millions UI/ml par rapport aux patients qui se trouvaient en dessous de ce seuil. Cette constatation se reflète dans la monographie de produit, dans laquelle un traitement d'une durée de huit semaines est recommandé uniquement pour les patients présentant un ARN du VHC < 6 millions UI /ml.

On ne constate aucun décès chez ces patients durant le traitement, quel que soit l'essai. La qualité de vie liée à la santé (QVLS) a été évaluée dans les essais ION à l'aide d'un certain nombre d'instruments, y compris le Chronic Liver Disease Questionnaire for HCV (CLDQ-VHC), *questionnaire sur la maladie hépatique chronique liée au VHC*, et le Short-Form 36-item Health Survey (SF-36), questionnaire abrégé sur la santé. La plupart des mesures n'étaient pas statistiquement significatives dans l'essai ION-1, bien que ce dernier n'ait pas fait état des données pour tous les patients. Dans les essais ION-2 et ION-3, des différences minimales statistiquement significatives par rapport aux valeurs de départ ont été observées au sein des groupes à la fin du traitement dans certaines dimensions de ces instruments. La signification clinique de ces différences est incertaine, et les essais n'ont pas fait état de comparaisons entre les groupes. Compte tenu du profil des effets nuisibles des schémas thérapeutiques à base de PR, il est

possible que la combinaison LDV/SOF soit associée à une meilleure qualité de vie par rapport aux traitements existants. Toutefois, en l'absence de données comparatives de la QVLS pour LDV/SOF avec d'autres traitements, le degré d'amélioration de la QVLS avec LDV/SOF reste incertain.

Le fabricant a fourni une métaanalyse en réseau (MAR) portant sur les résultats de la RVS dans le but de fournir d'autres données probantes sur l'efficacité de LDV/SOF comparativement aux autres régimes thérapeutiques. Les résultats de cette analyse suggèrent que l'association LDV/SOF a une efficacité supérieure à celle des traitements existants. En raison de l'absence de groupes de comparaison non traités avec LDV/SOF, les essais ION ne pouvaient être directement reliés au réseau. Par conséquent, le fabricant a eu recours à des méthodes alternatives pour les besoins de cette métaanalyse. Ces méthodes consistaient essentiellement en des comparaisons similaires à celles des études d'observation entre les cohortes des essais ION et les groupes de traitement d'essais antérieurs portant sur des schémas thérapeutiques à base de PR. Une autre limitation de la MAR est l'incorporation de données agrégées plutôt que de données se rapportant aux patients, excluant ainsi tout ajustement pour pallier les facteurs parasites potentiels lors de la comparaison des essais ION avec les essais portant sur des schémas thérapeutiques à base de PR. En raison de ces limitations, les estimations présentées dans la MAR doivent être interprétées avec prudence.

### Effets nuisibles

Dans l'ensemble, les taux d'effets indésirables (EI) étaient élevés parmi tous les groupes de traitement dans les trois essais, variant entre 67 % et 90 %, et ce, indépendamment de la prise de la RBV ou de la durée du traitement. Les EI étaient généralement légers à modérés. L'arrêt du médicament à l'étude en raison d'EI a été observé chez moins de 4 % des patients dans tous les groupes de traitement. Les taux d'événements indésirables graves (EIG) variaient entre 0 % et 8 % dans l'ensemble des groupes de traitement dans les trois essais inclus. Il ne semble pas y avoir eu de durée ou de schéma thérapeutique précis clairement associés à un taux indéniablement plus élevé d'EIG.

Les EI les plus fréquemment signalés pour le schéma LDV/SOF sont la fatigue, les maux de tête et la nausée (> 10 % pour chacun d'entre eux). L'ajout de la RBV au schéma LDV/SOF était associé à des taux plus élevés de toux, prurit, éruptions cutanées, insomnie, irritabilité et anémie que les traitements ne contenant pas de RBV. Ces événements indésirables liés à la RBV sont courants et bien établis. Des anomalies hématologiques, bien que fréquentes avec les schémas thérapeutiques contre le VHC à base de PR, ne se sont produites que rarement dans les trois essais, à l'exception notable de l'anémie, EI fréquent de la RBV, qui s'est manifestée chez 8 à 12 % des patients recevant un traitement incluant la RBV, mais chez presque aucun des patients n'ayant pas reçu de RBV. Des EI se rapportant à l'humeur sont fréquemment signalés avec les traitements à base de PR. Les taux déclarés de dépression étaient inférieurs à 3 % dans les groupes recevant le LDV/SOF et atteignaient jusqu'à 5 % dans les groupes dont le traitement incluait également la RBV. La fatigue, EI fréquent des schémas thérapeutiques à base de PR, a été signalée par moins de 25 % des patients dans les groupes recevant le LDV/SOF et jusqu'à 45 % dans les groupes dont le traitement incluait également la RBV. L'insomnie a été signalée chez 5 % à 12 % des patients recevant le LDV/SOF, mais chez 12 à 22 % des patients recevant également la RBV. L'irritabilité a été signalée chez 1 % à 8 % des patients recevant le LDV/SOF et jusqu'à 13 % des patients ayant aussi reçu la RBV. Par ailleurs, on observe une fréquence accrue des EI dermatologiques dans les groupes recevant la RBV, l'éruption cutanée survenant chez 8 à 14 % des patients comparativement à 1 % à 8 % des patients recevant uniquement le LDV/SOF.



Bien que les EI caractéristiques des schémas à base de PR semblent se produire moins fréquemment avec le LDV/SOF, l'absence d'essais cliniques comparatifs directs complique l'estimation de son profil d'innocuité relatif par rapport aux autres traitements. La MAR du fabricant s'est malheureusement limitée aux taux de RVS et n'a pas évalué l'innocuité relative.

### **Conclusions**

L'administration de LDV/SOF pour les durées approuvées par Santé Canada est associée à des taux élevés de RVS12 chez les patients présentant une HCC de génotype 1, et ce, à la fois chez les patients naïfs de tout traitement et les patients déjà traités. Ces taux étaient statistiquement significativement plus élevés que les taux de contrôle historiques pour les régimes thérapeutiques contenant un AAD. L'ajout de RBV au schéma thérapeutique LDV/SOF ne semble pas améliorer les taux de RVS12. À plusieurs égards, l'association LDV/SOF semble être mieux tolérée que les traitements contenant la RBV dans les trois études pivots. Il n'y avait aucun essai comparatif direct de LDV/SOF contre des régimes thérapeutiques existants contenant un AAD. La MAR soumise par le fabricant a démontré des taux supérieurs de RVS avec le LDV/SOF par rapport aux régimes thérapeutiques d'AAD à base de PR. Toutefois, en raison de limites méthodologiques importantes, on ne peut se fier totalement aux estimations de l'effet signalé. Ces limites ne facilitent pas l'estimation des bénéfices supplémentaires de LDV/SOF sur la RVS par rapport aux autres régimes. Les échelles de la QVLS ont révélé des changements mixtes et marginaux par rapport aux valeurs de départ à la fin du traitement. Les taux de rechute étaient faibles dans l'ensemble des essais, même si dans ces derniers, le suivi à long terme s'avérait limité. Bien qu'à première vue, certains EI caractéristiques associés au PR se produisent moins fréquemment chez les patients traités avec le LDV/SOF, le manque de données comparatives contre les régimes thérapeutiques existants pour l'infection à HCC complique l'évaluation du profil d'innocuité relative de LDV/SOF.

**TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS**

	ION 1 Patients avec HCC G1 naïfs de tout traitement				ION 3 Patients avec HCC G1 naïfs de tout traitement			ION 2 Patients avec HCC G1 déjà traités			
	LDV/SOF12 (N = 214)	LDV/SOF + RBV12 (N = 217)	LDV/SOF24 (N = 217)	LDV/SOF + RBV24 (N = 217)	LDV/SOF8 (N = 215)	LDV/SOF + RBV8 (N = 216)	LDV/SOF12 (N = 216)	LDV/SOF12 (N = 109)	LDV/SOF + RBV12 (N = 111)	LDV/SOF24 (N = 110)	LDV/SOF + RBV24 (N = 111)
<b>RVS12, n (%)</b>	211 (99 %)	211 (97 %)	212 (98 %)	215 (99 %)	202 (94 %)	201 (93,1 %)	206 (95,4 %)	102 (93,6 %)	107 (96,4 %)	108 (99,1 %)	110 (99,1 %)
<b>IC à 95 %</b>	96 % à 100 %	94 % à 99 %	95 % à 99 %	97 % à 100 %	90 % à 97 %	89 % à 96 %	92 % à 98 %	87 % à 97 %	91 % à 99 %	95 % à 100 %	95 % à 100 %
<i>Différence absolue entre la RVS12 et les taux de contrôle historiques observés<sup>a</sup></i>	39 %	37 %	38 %	99 %	34 %	33,1 %	35,4 %	68,6 %	71,4 %	74,1 %	74,1 %
<b>Valeur de P</b>	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
<b>Rechute, n/N (%)</b>	1/213 (0,5 %)	0/217	1/NS (0,5 %)	0/NS	11/NS (5,1 %)	9/NS (4,2 %)	3/NS (1,4 %)	7/108 (6,5 %)	4/111 (3,6 %)	0/109	0/110
<b>Tous les EI</b>	168 (78,5 %)	184 (84,8 %)	177 (81,6 %)	200 (92,2 %)	145 (67,4 %)	165 (76,4 %)	149 (69,0 %)	73 (67,0 %)	96 (86,5 %)	88 (80,7 %)	100 (90,1 %)
<b>EIG</b>	1 (0,5 %)	7 (3,2 %)	18 (8,3 %)	6 (2,8 %)	4 (1,9 %)	1 (0,5 %)	5 (2,3 %)	0	0	6 (5,5 %)	3 (2,7 %)
<b>EI donnant lieu à l'abandon de tout médicament à l'étude</b>	0	1 (0,5 %)	4 (1,8 %)	8 (3,7 %)	0	2 (0,9 %)	2 (0,9 %)	0	0	0	0

EI = effet indésirable ; EIG = effet indésirable grave ; IC = intervalle de confiance ; LDV/SOF + RBV8 = lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine x 8 semaines ; LDV/SOF + RBV12 = lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine x 12 semaines ; LDV/SOF + RBV24 = lédipasvir/sofosbuvir + ribavirine x 24 semaines LDV/SOF8 = lédipasvir/sofosbuvir x 8 semaines ; LDV/SOF12 = lédipasvir/sofosbuvir x 12 semaines ; LDV/SOF24 = lédipasvir/sofosbuvir x 24 semaines ; NS = non signalé ; SVR12 = réponse virologique soutenue à 12 semaines.

<sup>a</sup>Les taux de contrôle historiques pour les essais ION- 1 et ION-3 étaient de 60 %, et de 25 % pour l'essai ION-2.

Source : Rapports d'études cliniques pour les essais ION-1, ION -2 et ION-3<sup>10-12</sup>.