



Programme commun d'évaluation des médicaments

Rapport d'examen clinique

Octobre 2016

Médicament	sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa)
Indication	Le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte sans cirrhose ou avec cirrhose compensée En combinaison avec la ribavirine dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte présentant une cirrhose décompensée.
Demande de remboursement	Selon l'indication
Forme galénique	sofosbuvir/velpatasvir sous forme d'un comprimé de 400 mg/100 mg par voie orale.
Date de l'avis de conformité	11 juillet 2016
Fabricant	Gilead Sciences Canada

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

SOMMAIRE

Introduction

En 2013, environ 250 000 Canadiens étaient atteints d'une hépatite C chronique (HCC), bien que l'on ignore le nombre exact de personnes touchées étant donné que 30 % à 70 % des patients n'ont pas conscience de leur infection¹. Il existe six génotypes majeurs du virus de l'hépatite C (VHC), les infections de génotype 1 étant les plus fréquentes au Canada (environ 65 %) ¹ devant les génotypes 2 et 3, lesquels, selon les estimations, représentent 14 % et 20 % des infections par le VHC au Canada¹. Le génotype 4 est moins fréquent au Canada et représente moins de 1 % des infections par le VHC¹. L'hépatite C touche davantage les personnes âgées de plus de 30 ans, et plus particulièrement les hommes². Les autres populations à risque élevé d'infection par le VHC comprennent les détenus sous responsabilité fédérale, les hommes ayant des relations homosexuelles, les jeunes de la rue et les peuples autochtones². Parmi les personnes présentant une infection chronique, 15 % à 25 % développeront une maladie hépatique progressive, une maladie hépatique en phase terminale, un carcinome hépatocellulaire ou nécessiteront une greffe du foie³. Selon les prévisions, la mortalité et la morbidité liées à la pathologie hépatique iront en augmentant dans les prochaines décennies au fil du vieillissement des personnes déjà infectées^{1,4-7}. Les patients ont souligné la nécessité de nouveaux traitements abordables et accessibles qui procurent des taux plus élevés de guérison et une réduction des effets secondaires et du fardeau thérapeutique, particulièrement pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotypes 3 et 4.

Le paradigme de traitement de l'hépatite C évolue rapidement à mesure que des données probantes font leur apparition et que de nouveaux antiviraux à action directe (AAD) arrivent sur le marché. Un certain nombre de régimes sans interféron composés d'AAD offrant une tolérance accrue, des taux de réponse élevés et des durées de traitement plus courtes que les schémas thérapeutiques précédents à base d'interféron ont récemment été autorisés au Canada pour les génotypes 1 à 4 de l'HCC⁸. Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun traitement composé d'AAD ou exempt d'interféron pégylé associé à la ribavirine (PR) d'usage autorisé au Canada pour ces patients, à l'exception du sofosbuvir (400 mg) et du velpatasvir (100 mg) destinés au traitement des patients infectés par le VHC des génotypes 5 et 6. Epclusa est une combinaison de sofosbuvir (SOF) et de velpatasvir (VEL). La posologie recommandée est d'un comprimé par jour d'Epclusa pendant 12 semaines pour les patients sans cirrhose et les patients avec cirrhose compensée, et d'un comprimé par jour d'Epclusa associé à la ribavirine (RBV) à une dose calculée selon le poids pendant 12 semaines pour les patients atteints de cirrhose décompensée. L'objectif de la présente revue systématique est d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs de l'association SOF/VEL seule ou en combinaison avec d'autres médicaments dans le traitement de l'HCC des génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6.

Indication à l'étude
<ul style="list-style-type: none">• Le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte sans cirrhose ou avec cirrhose compensée.• En combinaison avec la ribavirine dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte présentant une cirrhose décompensée.
Critères d'inscription demandés par le promoteur
Selon l'indication

Résultats et interprétation

Études retenues

Quatre essais cliniques pivots de phase 3 ont été retenus dans le cadre de la présente revue (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 et ASTRAL-4). Les quatre essais sont à répartition aléatoire et multicentriques. L'essai ASTRAL-1 est à double insu, alors que les trois autres sont en mode ouvert. L'essai ASTRAL-1 (N = 741) évalue l'efficacité et l'innocuité de l'association SOF/VEL comparativement au placebo, administrés les deux pendant 12 semaines à des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, certains n'ayant jamais été traités, d'autres ayant subi un traitement auparavant, d'autres encore présentant une cirrhose compensée. L'essai ASTRAL-2 (N = 269) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par SOF/VEL comparativement au traitement combiné SOF + RBV, les deux pendant 12 semaines, chez des patients atteints d'HCC de génotype 2, certains n'ayant jamais été traités, d'autres ayant subi un traitement auparavant, d'autres encore présentant une cirrhose compensée. L'essai ASTRAL-3 (N = 558) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement SOF/VEL pendant 12 semaines comparativement au traitement combiné SOF + RBV pendant 24 semaines chez des patients atteints d'HCC de génotype 3, certains n'ayant jamais été traités, d'autres ayant subi un traitement auparavant, certains présentant une cirrhose compensée. L'essai ASTRAL-4 (N = 268) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines chez des patients atteints d'HCC des génotypes 1 à 6 avec cirrhose décompensée (classe B selon la classification Child-Turcotte-Pugh [CTP]), certains d'entre eux n'ayant jamais été traités, d'autres ayant subi un traitement auparavant.

Le pourcentage de patients présentant une réponse virologique soutenue 12 semaines après le traitement (RVS12) constitue le principal critère d'évaluation. Les autres critères sont le taux de rechute et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). La principale lacune de l'essai ASTRAL-1 est l'absence d'un groupe de traitement comparatif actif consistant en un schéma thérapeutique existant pour l'HCC des génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6. De même, la principale lacune de l'essai ASTRAL-4 est l'absence d'un groupe de traitement comparatif actif consistant en un schéma thérapeutique existant pour l'HCC. Tous les essais retenus, à l'exception d'ASTRAL-1, sont en mode ouvert. La connaissance de l'allocation des traitements a potentiellement influencé les mesures subjectives, comme celles de la QVLS, et la déclaration des événements indésirables. Le critère principal d'évaluation de l'essai ASTRAL-1 consiste en un objectif d'efficacité prédéterminé de 85 %, sans que la justification en soit toutefois fournie. L'essai ASTRAL-4 compare le taux de RVS12 au taux de RVS spontanée de 1 %. Toutefois, il existe actuellement d'autres traitements indiqués pour les patients atteints du VHC avec cirrhose compensée ou cirrhose décompensée qui auraient pu être des comparateurs valides.

Malgré les lacunes scientifiques des plans d'étude, Santé Canada et la FDA ont jugés ceux-ci adéquats et ont accordé leur autorisation réglementaire. L'essai ASTRAL-4 ne fournit que peu de données pour les patients atteints du VHC des génotypes 2 ou 4, et aucun patient atteint de VHC des génotypes 5 ou 6 ne fait partie du groupe de traitement SOF/VEL + RBV. Par conséquent, une incertitude subsiste quant à la RVS pour ces génotypes.

Effacité

Dans l'essai ASTRAL-1, qui compte des patients atteints d'HCC des génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6, dont ceux présentant une cirrhose compensée, certains n'ayant jamais été traités et d'autres ayant subi un traitement auparavant, le régime SOF/VEL pendant 12 semaines autorisé par Santé Canada est associé à des taux élevés de réussite thérapeutique : taux de RVS12 de 99,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 97,9 % à 99,6 %) (618 patients sur 624). Ce taux est statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité prédéterminé de 85 % ($P < 0,001$). Encore une fois, aucune comparaison directe n'a été réalisée avec le groupe du placebo. Dans l'essai ASTRAL-2, qui compte des patients atteints de HCC de génotype 2, dont ceux présentant une cirrhose compensée, certains n'ayant jamais été traités et d'autres ayant subi un traitement auparavant, le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines est associé à des taux élevés de réussite thérapeutique : 99,3 % (IC à 95 % de 95,9 % à 100 %) des patients (133 sur 134) ont atteint une RVS12, tandis que 93,9 % (IC à 95 % de 88,4 % à 97,3 %) des patients recevant SOF + RBV pendant 12 semaines (124 sur 132) ont atteint une RVS12. Le schéma thérapeutique SOF/VEL pendant 12 semaines se révèle statistiquement non inférieur à la combinaison SOF + RBV administrée pendant 12 semaines (différence de RVS : 5,2 %; IC à 95 % de 0,2 %, 10,3 %), critère principal d'évaluation de l'étude. Le traitement SOF/VEL administré pendant 12 semaines se révèle statistiquement supérieur au traitement combiné SOF + RBV pendant 12 semaines, comme le démontre la valeur de P de 0,018. Dans l'essai ASTRAL-3, qui compte des patients atteints d'HCC de génotype 3, dont ceux présentant une cirrhose compensée, certains n'ayant jamais été traités et d'autres ayant subi un traitement auparavant, le traitement SOF/VEL pendant 12 semaines d'usage autorisé par Santé Canada est associé à des taux élevés de réussite thérapeutique : 95,3 % (IC à 95 % de 92,1 % à 97,5 %) des patients (264 sur 277) ont atteint une RVS12, tandis que 80,4 % (IC à 95 % de 75,2 % à 84,9 %) des patients (221 sur 275) recevant SOF + RBV pendant 24 semaines ont atteint une RVS12. La différence proportionnelle ajustée en fonction des strates est de 14,8 % (IC à 95 % de 9,6 % à 20,0 %), ce qui, sur le plan de la RVS12, démontre la supériorité du traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines sur le traitement par SOF + RBV pendant 24 semaines. Dans l'étude ASTRAL-4, qui compte des patients atteints de cirrhose décompensée, le taux de RVS12 pour le groupe recevant SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines est de 94,3 % (IC à 95 % de 87,1 % à 98,1 %) des patients (82 sur 87). Le groupe recevant l'association SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines satisfait le principal critère d'évaluation, avec des taux de RSV12 statistiquement supérieurs au taux spontané présumé de 1 %.

Dans l'essai ASTRAL-1, les taux de RSV12 sont respectivement de 98,6 % (72 sur 73) et de 99,1 % (109 sur 110) chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 cirrhotiques et ceux ayant déjà subi un traitement. Le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 traités par un AAD + PR est de 100 % (48 patients sur 48). Le taux de RVS12 chez les patients atteints

d'HCC de génotype 2 traités pendant 12 semaines par l'association SOF/VEL est également de 100 %. Environ 24 % et 10 % des patients atteints d'HCC de génotype 2 présentent une cirrhose et ont reçu un traitement antérieur. Le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 4 dans le groupe recevant SOF/VEL pendant 12 semaines est de 100 %. Des 116 patients atteints d'HCC de génotype 4, 52 (44,8 %) n'ont pas répondu à un traitement antérieur et 27 (23,3 %) présentent une cirrhose. Le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 5 est de 97,1 %; 11 patients sur 35 (31 %) n'ont pas répondu à un traitement antérieur et 5 sur 35 (14,3 %) présentent une cirrhose. Le taux de RVS12 parmi les patients atteints d'HCC de génotype 6 est de 100 %.

On observe deux échecs virologiques parmi les 624 patients traités par SOF/VEL; les deux patients concernés sont atteints d'HCC de génotype 1 et ont fait une rechute la 4^e semaine suivant la fin du traitement. On ne constate aucun échec virologique parmi les 104 patients atteints d'HCC de génotype 2, les 116 patients de génotype 4, les 35 patients de génotype 5 et les 41 patients de génotype 6 traités par l'association SOF/VEL.

Les variantes de NS5A ou NS5B associées à la résistance virale au début de l'essai n'ont aucune influence sur la RVS12, comme on peut le constater d'après le taux élevé de RVS12 parmi tous les génotypes et sous-types du VHC sans égard à la présence de celles-ci.

Dans l'essai ASTRAL-2, on n'observe aucun échec virologique suivant l'administration pendant 12 semaines du traitement SOF/VEL, alors que l'on en dénombre 6 (4,5 %) à la suite du traitement SOF + RBV pendant 12 semaines. Le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines se traduit par des taux élevés de RVS12 et aucun échec virologique chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, sans égard aux antécédents thérapeutiques, à la présence de cirrhose ou de variantes du NS5A associées à la résistance virale au début de l'essai. Les taux de RVS avec l'administration de SOF/VEL pendant 12 semaines chez les patients cirrhotiques, ayant subi un échec thérapeutique ou porteurs de variantes du NS5A au début de l'essai sont de 100 %.

Dans l'essai ASTRAL-3, chez les patients traités par SOF/VEL pendant 12 semaines, les antécédents de traitement (RVS12 : 90,1 %; 64 patients sur 71) et la cirrhose (RVS12 : 91,3 %; 73 patients sur 80) ont une influence modérément défavorable sur la réponse thérapeutique. Dans le groupe de patients cirrhotiques ayant déjà subi un traitement, le taux de RVS12 est de 89 % (33 patients sur 37). Il s'élève à 97,0 % (191 patients sur 197) chez les patients non cirrhotiques, à 97,1 % (200 patients sur 206) chez les patients n'ayant jamais été traités, à 89,1 % (57 patients sur 64) chez les patients ayant reçu le schéma PR auparavant, et finalement, à 85,0 % (17 patients sur 20) chez les patients ne répondant pas à un traitement antérieur contre le VHC. Dans le groupe traité par SOF + RBV durant 24 semaines, les patients cirrhotiques ont un taux de RVS12 beaucoup moins élevé (66,3 %; 55 patients sur 83) que celui chez les patients non cirrhotiques (87,2 %; 163 sur 187), et il en va de même pour les patients ayant été traités par le passé, soit 63,4 % (45 patients sur 71) comparativement à 86,3 % (176 patients sur 204) chez les patients n'ayant jamais été traités.

Le taux de RVS12 chez les patients porteurs de variantes de NS5A associées à la résistance virale au début de l'essai et recevant l'association SOF/VEL est plus bas que celui des patients non porteurs de variantes de NS5A associées à la résistance virale (88 % contre 97 %). Dans le groupe de traitement SOF/VEL durant 12 semaines, 25 patients (■ %) sont porteurs de la mutation Y93H avec un taux de RVS12 de 84 % (21/25). On compte 10 rechutes et une réinfection dans ce groupe. Les 10 patients sont porteurs de la mutation Y93H de NS5A au moment de la rechute.

Dans l'étude ASTRAL-4, le taux de RVS12 est de 95,6 % (65 patients sur 68) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 3, le taux de RVS12 est de 84,6 % (11 patients sur 13). Tous les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 4 ont atteint une RVS12. Le traitement par SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines se traduit par des taux élevés de RVS12, quels que soient le génotype, les antécédents de traitement ou le taux initial d'acide ribonucléique (ARN) du VHC. Cependant, le nombre de patients inclus est limité (quatre patients avec VHC de génotype 2, deux patients avec VHC de génotype 4 et aucun patient avec VHC de génotype 5 ou 6); par conséquent, la généralisabilité des résultats pour les génotypes 2, 4, 5 ou 6 est discutable. La présence, à l'instauration du traitement, de variantes de NS5A associées à la résistance virale n'influence pas le résultat thérapeutique, tandis que les taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, avec ou sans variantes de NS5A associées à la résistance virale à l'amorce du traitement, sont similaires dans le groupe recevant SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines. Tous les patients atteints d'HCC de génotype 2 ou 4 ont atteint une RVS12, qu'ils soient porteurs ou non de variantes de NS5A associées à la résistance virale à l'instauration du traitement. En raison du peu de patients porteurs de variantes de NS5A associées à la résistance virale, l'interprétation des analyses de l'impact de ces dernières sur le résultat thérapeutique chez les patients atteints d'HCC de génotype 3 est limitée. Dans le groupe recevant SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines, trois patients (un avec génotype 1a et deux avec génotype 3a) ont subi un échec virologique. Un patient atteint d'HCC de génotype 1a ne présentait aucune variante de NS5A ou NS5B associée à la résistance virale au moment de l'échec virologique. La mutation Y93H est détectée au moment de l'échec virologique chez l'un des patients atteints d'HCC de génotype 3a. On détecte également de faibles taux de NS5B N142T + E237G au moment de l'échec virologique chez un autre patient atteint d'HCC de génotype 3a avec mutation Y93H à l'amorce du traitement et au moment de la rechute.

L'étude ASTRAL-4 évalue l'amélioration des scores MELD (Model for End-Stage Liver Disease) et CTP. On remarque une amélioration de la fonction hépatique, démontrée par la réduction des scores CTP et MELD, chez une grande proportion de patients (41 patients sur 81 [50,6 %] voient leur score MELD diminuer, tandis que 33 patients [40,7 %] voient leur score CTP diminuer). Par contre, le score MELD reste inchangé chez 12 patients (14,8 %), tandis que le score CTP demeure le même chez 40 patients (49,4 %). La diminution du score MELD est imputée en grande partie à l'amélioration des taux de bilirubine totale. L'amélioration du score CTP est, quant à elle, imputée en grande partie à l'amélioration des taux d'albumine et de bilirubine. Dix patients ont un score MELD de 15 ou plus au début du traitement. Ces patients sont plus susceptibles de voir leur score diminuer, ce qui est constaté chez ■ % des patients

(1 patients sur 10), mais ce sous-groupe est peu nombreux. [REDACTED]

[REDACTED] On ne peut prévoir si ces variations dans les scores MELD et CTP persisteront.

Dans leurs commentaires, les groupes de défense des patients insistent sur les répercussions de l'infection par le VHC sur sa qualité de vie. Dans les quatre essais, la QVLS est mesurée à l'aide du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36) et la version spécialement adaptée pour le VHC du questionnaire Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-HCV). [REDACTED]

[REDACTED] contrairement à ce qui est généralement constaté sur le plan des scores de la QVLS avec d'autres schémas thérapeutiques composés d'AAD + PR⁹. Finalement, il est bon de noter qu'il faut faire preuve de prudence dans l'interprétation des résultats rapportés par les patients pour chacune des quatre études, car de multiples paramètres sont analysés et les études n'ont pas la puissance nécessaire pour analyser ces critères exploratoires.

Malgré l'absence d'essais comparatifs directs évaluant l'association SOF/VEL par rapport à d'autres traitements pour les patients atteints d'HCC des génotypes 1 et 4 et ceux présentant une cirrhose décompensée, aucune comparaison de traitements indirecte n'est fournie par le fabricant ou ne figure dans la documentation.

Effets néfastes

Les évènements indésirables (EI) sont fréquents dans les différents groupes de traitement des essais retenus, et les taux vont de [REDACTED] à [REDACTED] pour le groupe de patients recevant SOF/VEL pendant 12 semaines, de 90,8 % chez les patients traités par SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines. Les taux d’EI pour les patients ayant reçu SOF + RBV pendant 12 semaines et SOF + RBV pendant 24 semaines sont respectivement de 76,5 % et 94,5 %, et de 76,7 % pour les patients recevant le placebo. Dans l’essai ASTRAL-1, l’association SOF/VEL pendant 12 semaines est généralement bien tolérée, le profil d’innocuité étant similaire entre le groupe de traitement actif et le groupe recevant le placebo. L’incidence des évènements indésirables graves (EIG) chez les patients traités par SOF/VEL va de [REDACTED], mais les chercheurs sont d’avis que le médicament à l’étude n’est pas en cause. Les abandons en raison d’EI sont rares. Les EI les plus courants chez les patients traités par SOF/VEL pendant 12 semaines sont la céphalée, la fatigue et la rhinopharyngite, alors que les EI les plus fréquents chez ceux qui ont pris un placebo pendant 12 semaines sont la céphalée, la fatigue et la nausée. Dans l’essai ASTRAL-2, le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines est bien toléré et se compare favorablement à SOF + RBV pendant 12 semaines. [REDACTED]

[REDACTED] Dans l’essai ASTRAL-3, le traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines est également bien toléré et se compare favorablement à SOF + RBV pendant 24 semaines. [REDACTED]

[REDACTED] Dans l’essai ASTRAL-4, le traitement par SOF/VEL+ RBV est sûr et bien toléré chez la population de patients présentant une hépatopathie décompensée. Un pourcentage élevé de patients recevant SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines ont subi des EI (90,8 %) principalement imputables à une toxicité liée à la RBV. Les EI les plus fréquents, se produisant chez plus de 10 % des patients, sont la fatigue, la nausée et l’anémie. L’innocuité relative de SOF/VEL par rapport à celle d’autres traitements actuels contre le VHC, à l’exception de SOF + RBV, est incertaine sans une évaluation comparative directe ou indirecte.

Conclusion

Selon les données provenant des quatre essais cliniques pivots randomisés de phase 3 (un essai à double insu comparatif avec placebo qui compare aussi le taux de RVS12 à un objectif d'efficacité de 85 %, deux essais réalisés en mode ouvert avec comparateurs actifs et un essai non comparatif en mode ouvert), l'association SOF/VEL produit des taux élevés de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotypes 1, 2, 3, 4, 5 et 6. Il en va de même dans plusieurs sous-groupes d'intérêt : chez les patients n'ayant jamais été traités et ceux déjà traités, y compris ceux présentant une cirrhose compensée, ainsi que chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 3 ou 4 présentant une cirrhose décompensée. Le taux de RVS12 avec SOF/VEL dans l'essai ASTRAL-1 est statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité de 85 % déterminé au préalable. Dans l'essai ASTRAL-2, l'association SOF/VEL pendant 12 semaines se montre statistiquement supérieure à SOF + RBV pendant 12 semaines chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, et dans l'essai ASTRAL-3, SOF/VEL pendant 12 semaines se révèle également supérieur à SOF + RBV pendant 24 semaines chez les patients atteints d'HCC de génotype 3. Dans les cas de cirrhose décompensée (ASTRAL-4), le taux de RVS12 parmi les patients traités par SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines est de 94,3 %, satisfaisant par là même les principaux critères d'efficacité avec des taux de RVS12 qui sont statistiquement supérieurs au taux spontané présumé de 1 %. Les données pour certaines populations de l'essai ASTRAL-4 sont limitées, tout particulièrement en ce qui concerne les patients atteints d'HCC de génotype 2 ou 4 et, de plus, aucun patient atteint d'HCC de génotype 5 ou 6 n'a participé à l'essai.

Les EI et les abandons en raison d'EI sont très peu nombreux, ce qui indique une bonne tolérabilité du médicament à l'étude. Les EI caractéristiques de l'interféron pégylé semblent survenir moins fréquemment parmi les patients traités par SOF/VEL. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité relatives de SOF/VEL par rapport aux nouvelles thérapies sans interféron contre le VHC sont incertaines en raison de l'absence d'évaluations comparatives directes ou indirectes.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Résultat	ASTRAL-1		ASTRAL-2		ASTRAL-3		ASTRAL-4
	SOF/VEL x 12 semaines (n = 624)	PBO 12 semaines (n = 116)	SOF/VEL x 12 semaines (n = 134)	SOF + RBV x 12 semaines (n = 132)	SOF/VEL x 12 semaines (n = 277)	SOF + RBV x 24 semaines (n = 275)	SOF/VEL + RBV x 12 semaines (n = 87)
RVS12 (ensemble d'analyse intégral)							
N (%)	618 (99)	0	133 (99,3)	124 (93,9)	264 (95,3)	221 (80,4)	82/87 (94,3)
IC à 95 %	97,9 à 99,6		95,9 à 100,0	88,4 à 97,3	92,1 à 97,5	75,2 à 84,9	87,1 à 98,1
Différence (IC à 95 %)			5,2 (0,2 à 10,3)		14,8 (9,6 à 20,0)		
Valeur P value			0,018		< 0,001		
RVS12 selon le génotype du VHC, n (%)							
Génotype 1	323 (98,5)						65 (95,6)
Génotype 1a	206 (98,1)						51 (94,4)
Génotype 1b	117 (99,2)						14 (100,0)
Génotype 2	104 (100,0)		133 (99,3)	124 (93,9)			4 (100,0)
Génotype 3	S. O.				264 (95,3)	221 (80,4)	11 (84,6)
Génotype 4	116 (100,0)						2 (100,0)
Génotype 5	34 (97,1)						S. O.
Génotype 6	41 (100,0)						S. O.
Scores MELD du début de l'essai à la 12^e semaine suivant le traitement, n (%)							
Diminution (amélioration)							41/81 (50,6)
Inchangés							12/81 (14,8)
Augmentation (aggravation)							28/81 (34,6)
Pas d'évaluation							1
Scores CTP du début de l'essai à la 12^e semaine suivant le traitement, n (%)							
Diminution (amélioration)							33/81 (40,7)
Inchangés							40/81 (49,4)
Augmentation (aggravation)							8/81 (9,9)
Pas d'évaluation							1

