

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

SOFOBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPRÉVIR (VOSEVI)

(Gilead Sciences Canada)

Indication : l'infection par le virus de l'hépatite C des
génotypes 1 à 6

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale
Date de publication :	Février 2018
Longueur du rapport :	11 pages

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.

Médicament	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir (Vosevi)
Indication	Le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez des patients adultes qui ne sont pas atteints de cirrhose ou qui présentent une cirrhose compensée, et qui sont infectés par : <ul style="list-style-type: none"> • le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ont reçu un traitement contre le VHC contenant un inhibiteur de la protéine virale non structurale 5A; • le génotype 1, 2, 3 ou 4 et ont reçu un traitement contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la protéine virale non structurale 5A.
Demande de remboursement	Selon l'indication
Fabricant	Gilead Sciences

Sommaire

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une affection hépatique grave et potentiellement mortelle, pouvant causer une fibrose, une cirrhose, un carcinome hépatocellulaire, une insuffisance et une encéphalopathie hépatiques. L'infection par le VHC est l'une des principales indications de transplantation hépatique aux États-Unis^{1,2}. Les patients se plaignent de symptômes divers, et pour certains d'entre eux, la gravité des symptômes limite leur capacité à travailler, à gérer leur vie domestique, à s'occuper des membres de leur famille et à entretenir des relations. En 2013, environ 250 000 Canadiens étaient atteints d'infection chronique par le VHC, mais le nombre exact de personnes infectées est inconnu dans la mesure où 30 % à 70 % d'entre elles ignorent qu'elles sont porteuses du virus³. Il existe six génotypes majeurs du VHC; le génotype 1 étant le plus commun au Canada (65 %)³, suivi des génotypes 2 et 3 qui représentent respectivement 14 % et 20 % des cas estimés d'infection par le VHC au Canada³. Les génotypes 4, 5 et 6 sont moins fréquents au Canada et rendent compte de moins de 1 % des cas d'infection par le VHC³.

Vosevi associe trois médicaments, le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir (SOF/VEL/VOX) dans un seul comprimé. Le sofosbuvir (SOF) est un analogue nucléotidique, inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase non structurale 5B (NS5B) du VHC. Le velpatasvir (VEL) est un inhibiteur pangénotypique de la protéine virale non structurale 5A (NS5A) du VHC. Le voxilaprévir (VOX) est un inhibiteur pangénotypique de la protéase 3/4A (NS3/4A), protéine virale non structurale. L'association SOF/VEL/VOX est indiquée dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte exempt de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée qui a reçu un traitement antiviral à action directe (AAD) contenant un inhibiteur de la protéine NS5A (génotypes 1 à 6) ou par SOF sans inhibiteur de la protéine NS5A (génotypes 1 à 4)⁴. Chaque comprimé contient 400 mg de SOF, 100 mg de VEL et 100 mg de VOX, et la posologie recommandée est d'un comprimé pris une fois par jour avec de la nourriture pendant 12 semaines⁴.

Le présent rapport rend compte d'une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de l'association en comprimé unique à dose fixe de SOF/VEL/VOX

(400 mg/100 mg/100 mg) dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 chez l'adulte qui a déjà reçu un traitement par un AAD.

Résultats et interprétation

Études retenues

Deux essais cliniques pivots de phase III (POLARIS-1 et POLARIS-4) ont été retenus aux fins de la présente revue. Les deux essais sont randomisés et multicentriques. L'essai clinique POLARIS-1 est à double insu, alors que l'essai clinique POLARIS-4 est ouvert. L'étude POLARIS-1 (n = 415) évalue l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du traitement par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines comparativement à un placebo, chez des patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 qui ont reçu un traitement par un AAD contenant un inhibiteur de la protéine NS5A. L'étude POLARIS-4 (n = 333) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'association SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL pendant 12 semaines chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui ont reçu un traitement par un AAD ne contenant pas d'inhibiteur de la protéine NS5A. Les deux essais comparent le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) par l'association SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL (POLARIS-4 seulement) à un objectif d'efficacité, à savoir la RVS12 à hauteur de 85 %.

La principale limite de l'essai POLARIS-1 tient à l'absence de groupe de traitement actif comme comparateur, à savoir un régime thérapeutique offert dans le traitement de l'infection chronique par le VHC. L'essai POLARIS-4 est en mode ouvert; il est donc possible que la connaissance de l'assignation du traitement ait influencé la mesure de certains paramètres subjectifs comme la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et le signalement des événements indésirables (EI). Les deux essais affectent des patients aux groupes de traitement par l'association SOF/VEL/VOX de manière non aléatoire; dans l'essai POLARIS-1, seuls les patients infectés par le VHC de génotype 1 sont randomisés pour recevoir le traitement par l'association SOF/VEL/VOX ou le placebo, tandis que les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6 sont affectés uniquement au groupe de traitement par SOF/VEL/VOX. Dans l'essai POLARIS-4, les patients infectés par le VHC de génotype 4 sont affectés uniquement au groupe de traitement par SOF/VEL/VOX, alors que les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 sont randomisés selon un rapport 1:1 aux groupes de traitement par SOF/VEL/VOX ou SOF/VEL. Les deux essais comparent le critère d'évaluation principal à un seuil d'efficacité, dont les modalités de détermination sont inconnues. Il existe une autre association médicamenteuse (glécaprévir et pibrentasvir [GP]) indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 qui ont reçu un traitement par un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A (mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs). L'association GP est un nouveau médicament qui n'était pas offert au moment de la conception et de la réalisation des essais POLARIS-1 et POLARIS-4. Les deux essais excluent les patients coinfectés par le VIH, de même que ceux ayant subi une greffe. L'étude POLARIS-1 ne compte qu'un petit nombre de patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 5 ou 6, mais dans l'ensemble la prévalence de ces deux variantes du virus est faible dans la plupart des pays.

Efficacité

Le fabricant demande le remboursement du traitement par SOF/VEL/VOX conformément à l'indication autorisée par Santé Canada, à savoir le traitement de l'infection chronique par le VHC chez des patients adultes exempts de cirrhose ou présentant une cirrhose compensée qui sont porteurs du génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ont reçu un traitement contre le VHC renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A, ou qui sont porteurs du génotype 1, 2, 3 ou 4 et ont reçu un traitement contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la protéine NS5A.

Lors de l'essai POLARIS-1 mené chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant reçu un traitement par un AAD contenant un inhibiteur de la protéine NS5A, le traitement par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines (schéma autorisé par Santé Canada) permet d'obtenir un taux de RVS12 de 96,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 93,1 % à 98,2 %), ce qui est statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité de 85 % déterminé au préalable ($p < 0,001$). Aucun patient faisant partie du groupe assigné au placebo pendant 12 semaines n'a obtenu de RVS12. Dans l'ensemble, 10 des 263 patients (3,8 %) prenant le traitement par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines n'ont pas manifesté une RVS12.

Lors de l'essai POLARIS-1, le traitement par l'association SOF/VEL/VOX entraîne des taux de RVS12 allant de 90,9 % à 100 % dans tous les sous-groupes. Dans le groupe de traitement de 12 semaines par l'association SOF/VEL/VOX, ces taux sont de 93,4 % (IC à 95 % : 87,4 % à 97,1 %) chez les patients atteints de cirrhose, de 94,9 % (IC à 95 % : 87,4 % à 98,6 %) chez les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 3 et de 92,9 % (IC à 95 % : 82,7 % à 98,0 %) chez les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 3 avec cirrhose (qui sont plus difficiles à traiter efficacement). Les taux de RVS12 sont supérieurs à 93,8 % même lorsque les traitements administrés antérieurement sont des associations de médicaments appartenant à la classe des AAD (inhibiteur de la NS5A + inhibiteur de la NS5B : 93,8 % [IC à 95 % : 88,9 % à 97,0 %], inhibiteur de la NS5A + NS3 ± inhibiteur de la NS5B : 100 % [IC à 95 % : 95,7 % à 100,0 %]), ou d'autres schémas thérapeutiques ([REDACTED]).

Dans l'essai POLARIS-1, on note une forte prévalence initiale de variantes associées à la résistance (VAR) du VHC parmi les patients ayant déjà pris un AAD, notamment des VAR de la protéine NS5A. La persistance de ces VAR ne semble pas avoir eu d'incidence sur l'efficacité du traitement par SOF/VEL/VOX dans le cadre de cet essai. Aucune VAR n'est apparue chez les patients qui ont eu une rechute après 12 semaines de traitement par SOF/VEL/VOX.

Dans l'essai POLARIS-4, mené auprès de patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui ont déjà reçu un AAD ne contenant pas d'inhibiteur de la protéine NS5A, le traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX (dont l'usage est autorisé par Santé Canada) donne lieu à un taux de RVS12 de 97,8 % (IC à 95 % : 94,5 % à 99,4 %), ce qui est statistiquement supérieur à l'objectif d'efficacité de 85 % déterminé au préalable ($p < 0,001$). Le groupe du traitement de 12 semaines par SOF/VEL (dont l'usage n'est pas autorisé par Santé Canada dans cette population de patients), où le taux de RVS12 est de 90,1 % (IC à 95 % : 84,1 % à 94,3 %), ne répond pas au principal critère d'évaluation de l'essai selon l'objectif d'efficacité de 85 % ($p = 0,092$); car le seuil défini a priori se situe au-delà de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 %. L'essai n'est pas conçu pour effectuer des comparaisons entre les groupes de traitement par SOF/VEL/VOX et SOF/VEL.

Dans l'essai POLARIS-4, les taux de RVS12 observés dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX varient de plus de 95,7 % à 100 % dans l'ensemble des sous-groupes. Dans ce groupe de traitement, 46,2 % des patients sont atteints de cirrhose et 97,6 % (IC à 95 % : 91,7 % à 99,7 %) d'entre eux ont obtenu une RVS12. Les taux de RVS12 sont également élevés, quels que soient les antécédents de traitement par un AAD. La majorité des patients ont déjà reçu un AAD comme le sofosbuvir ou l'association SOF + siméprévir, et les taux de RVS12 chez ces patients sont respectivement de 97,7 % (IC à 95 % : 93,5 % à 99,5 %) et de ■■■ % (IC à 95 % : ■■■ % à ■■■ %). Sept des treize patients qui n'ont pas obtenu de RVS12 dans le groupe traité par SOF/VEL pendant 12 semaines sont atteints d'une infection par le VHC de génotype 3 avec cirrhose; le taux de RVS12 dans ce sous-groupe est de 76,7 % (IC à 95 % : 57,7 % à 90,1 %). Dans le groupe de traitement par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines, 96,8 % (IC à 95 % : 83,3 % à 99,9 %) des patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 3 avec cirrhose ont obtenu une RVS12. Dans l'ensemble, et pour la plupart des sous-groupes, les taux de RVS12 sont plus élevés après un traitement de 12 semaines avec l'association SOF/VEL/VOX qu'avec l'association SOF/VEL. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 1a, les taux de RVS12 sont de 98,1 % (IC à 95 % : 90,1 % à 100,0 %) et de 88,6 % (IC à 95 % : 75,4 % à 96,2 %) dans les groupes traités respectivement par les associations SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pendant 12 semaines. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 1b, les taux de RVS12 sont de 95,8 % (IC à 95 % : 78,9 % à 99,9 %) et de 95,5 % (IC à 95 % : 77,2 % à 99,9 %) dans les groupes traités respectivement par les associations SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pendant 12 semaines. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 2, les taux de RVS12 sont de 100,0 % (IC à 95 % : 88,8 % à 100,0 %) et de 97,0 % (IC à 95 % : 84,2 % à 99,9 %) dans les groupes traités respectivement par les associations SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pendant 12 semaines. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 3, les taux de RVS12 sont de 96,3 % (IC à 95 % : 87,3 % à 99,5 %) et de 84,6 % (IC à 95 % : 71,9 % à 93,1 %) dans les groupes traités respectivement par les associations SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pendant 12 semaines. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 4, 100 % (IC à 95 % : 82,4 % à 100,0 %) des patients dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX ont obtenu une RVS12. Parmi les patients cirrhotiques, le taux de RVS12 dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX est également plus élevé que celui observé dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL (97,6 % [IC à 95 % : 91,7 % à 99,7 %] contre 85,5 % [IC à 95 % : 75,0 % à 92,8 %]). Cependant, aucune comparaison statistique entre les groupes de traitement n'a été réalisée.

Dans l'essai POLARIS-4, il ne semble pas que la présence initiale de VAR ait eu une incidence sur les taux de RVS12 obtenus par les patients traités pendant 12 semaines par les associations SOF/VEL/VOX 12 ou SOF/VEL. Le seul patient traité par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines qui a connu une rechute n'a pas acquis de VAR au cours du traitement. Cependant, 10 des 14 patients traités par l'association SOF/VEL pendant 12 semaines ont présenté des VAR de la protéine NS5A à la position Y93.

Les sous-groupes de patients présentant une coinfection par le VIH ou l'hépatite B, une insuffisance rénale, une hépatopathie décompensée, ainsi que ceux ayant subi une greffe de foie ont également été retenus dans le cadre de l'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS. Toutefois, comme l'essai POLARIS-4 a exclu ces sous-groupes de patients, il n'a pas été possible d'effectuer d'analyses sur ces patients. On ignore donc l'efficacité et l'innocuité du traitement par l'association SOF/VEL/VOX chez ces sous-groupes de patients.

Les essais cliniques évaluent le taux de RVS12, qui représente un résultat important. Aucun des essais cliniques n'est conçu pour évaluer les résultats à plus long terme, tels que la morbidité hépatique ou la mortalité, aspects importants pour les patients. Les deux essais évaluent les résultats rapportés par les patients en tant que paramètres d'exploration, à l'aide des questionnaires suivants : 36-Item Short Form Survey Instrument, Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue et Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire, Hepatitis C. Des comparaisons statistiques effectuées dans le cadre des essais entre les groupes du traitement par l'association SOF/VEL/VOX et les groupes du placebo ou de l'association SOF/VEL n'ont pas révélé de différence statistiquement significative d'après les réponses obtenues aux questionnaires utilisés (sauf dans le cas du questionnaire CLDQ-HCV administré lors de la dernière consultation prévue dans le cadre du traitement). Les résultats rapportés par les patients sont difficiles à interpréter en raison des limites des données, notamment du devis ouvert de l'étude POLARIS-4 et des différences entre les groupes de traitement pour lesquelles l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les traitements n'a pas été estimé. Il est donc impossible de déterminer l'importance clinique de la différence entre les groupes de traitement, sans compter que les différences minimales d'importance clinique pour les résultats rapportés par les patients atteints d'une infection chronique par le VHC sont inconnues, ce qui limite également les possibilités d'interprétation de ces résultats.

Effets néfastes

La majorité des patients ont subi au moins un événement indésirable (EI); les EI le plus fréquemment signalés chez les patients traités par l'association SOF/VEL/VOX étant les céphalées, la fatigue, la diarrhée et les nausées. Dans l'essai clinique POLARIS-1, mené à double insu et contrôlé par placebo, 78 % des patients du groupe de l'association SOF/VEL/VOX et 70 % des patients du groupe du placebo ont fait état d'événements indésirables. Dans l'essai clinique comparatif randomisé POLARIS-4, 77 % des patients traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines et 74 % des patients traités par SOF/VEL pendant 12 semaines ont rapporté un EI.

Dans l'essai POLARIS-1, la fréquence des EI graves (EIG) est de 4,6 % dans le groupe ayant reçu le placebo pendant 12 semaines, ce qui est plus du double de la fréquence rapportée dans le groupe de traitement de 12 semaines par SOF/VEL/VOX (1,9 %). Un patient ayant reçu le placebo pendant 12 semaines a subi un EI qui a entraîné l'interruption de l'administration du médicament à l'étude, et quatre patients ont arrêté définitivement le médicament à l'étude en raison d'EI (un patient dans le groupe traité par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines et trois patients dans le groupe ayant reçu le placebo pendant 12 semaines). Aucun patient n'est décédé pendant l'étude. Le traitement par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines n'a pas occasionné d'élévation du taux de transaminase SGPT de grade 3 ou 4; en revanche, des élévations du taux de SGPT de grade 3 ou 4 ont été observées chez trois patients ayant reçu le placebo pendant 12 semaines. Par ailleurs, une augmentation du taux de bilirubine totale de grade 3 a été notée chez un patient traité par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines. On ne relève aucun signe de toxicité hépatique associée au traitement par VOX.

Dans l'essai POLARIS-4, la fréquence des EIG est semblable entre les groupes traités par SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pendant 12 semaines (respectivement 2,2 % et 2,6 %). Un patient traité par l'association SOF/VEL pendant 12 semaines a éprouvé un EI menant à l'abandon prématuré du médicament à l'étude, et un patient traité par l'association

SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines est décédé des suites d'une surdose de drogue illicite deux jours après l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude. Un seul patient du groupe traité par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines a subi une augmentation du taux de SGPT de grade 3. Ce patient présentait également des taux accrus de transaminase SGOT et de bilirubine totale de grade 3 au départ, et selon le chercheur responsable de l'étude, toutes ces anomalies étaient vraisemblablement attribuables à une consommation excessive et chronique d'alcool. Aucune autre anomalie biochimique de grade 3 ou 4 en lien avec une élévation du taux de SGPT ou de bilirubine totale n'a été observée dans le cadre de cette étude. On n'a relevé aucun signe d'hépatotoxicité associée au traitement par VOX.

Des études retenues, seule l'étude POLARIS-1 est à double insu. Dans l'essai POLARIS-4 réalisé en mode ouvert, la connaissance du traitement reçu par le patient peut avoir eu une influence sur le signalement des EI. Les données sur l'innocuité tirées de l'étude POLARIS-1 comportent également des limites importantes dues à l'absence de groupe témoin actif. D'ailleurs, les études ne sont pas conçues pour évaluer l'innocuité à long terme du traitement par l'association SOF/VEL/VOX. Toutes les études excluent les patients coinfectés par le virus de l'hépatite B et ne fournissent donc pas de données quant au risque de réactivation de ce virus, qui est mentionné dans la section des mises en garde de la monographie du médicament⁴. L'association SOF/VEL/VOX présente aussi un certain nombre d'interactions médicamenteuses qui peuvent être importantes du point de vue clinique, et avoir une incidence sur le risque d'EI ou réduire l'effet du traitement⁴.

Place du médicament dans le traitement¹

Depuis 2014, d'importants progrès ont été accomplis dans le traitement de l'infection par le VHC à l'échelle mondiale⁵. Les schémas thérapeutiques renfermant un AAD ont révolutionné l'offre de traitements sûrs et efficaces pour la majorité des patients infectés par le VHC, en procurant des taux de RVS supérieurs à 90 %, quels que soient le génotype du virus et le stade de la maladie hépatique⁵. Il existe cependant une population de patients infectés par le VHC chez qui le traitement par un AAD s'est avéré inefficace et pour lesquels on dispose de peu d'options thérapeutiques. Santé Canada autorise actuellement l'usage d'un traitement antiviral à action directe dans cette indication précise, mais sa durée est de 16 semaines.

Santé Canada a récemment autorisé la mise en marché de l'association SOF/VEL/VOX, qui répond désormais aux besoins de cette population de patients. Plusieurs études de phase III montrent que ce traitement pangénotypique à action antivirale directe permet d'obtenir une RVS après 12 semaines chez plus de 95 % des patients après l'échec d'un traitement par un AAD et qu'il entraîne des effets secondaires minimes. Dans la pratique clinique, on devrait donc envisager de prescrire l'association SOF/VEL/VOX aux patients infectés par le VHC qui n'ont pas répondu à un régime antérieur contenant un AAD et qui présentent une hépatopathie compensée (y compris, une cirrhose), peu importe le génotype du virus. Étant donné que le taux d'obtention d'une RVS dans les essais cliniques de phase III ne dépend pas de la présence de variantes associées à une pharmacorésistance, aucun examen diagnostique particulier n'est en principe requis avant l'instauration du traitement.

Conclusion

¹ Les renseignements présentés ici sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du PCEM aux fins de la présente revue.

Un traitement de 12 semaines par l'association SOF/VEL/VOX est associé à un fort pourcentage de patients obtenant une RVS12, notamment 96,2 % des patients infectés par le VHC des génotypes 1 à 6 qui ont déjà reçu un AAD contenant un inhibiteur de la protéine NS5A (essai POLARIS-1) et 97,8 % des patients infectés par le VHC des génotypes 1 à 4 qui ont déjà reçu un AAD autre qu'un inhibiteur de la protéine NS5A (essai POLARIS-4). On observe des taux de RVS12 élevés dans plusieurs sous-groupes d'intérêt. Les taux de RVS12 obtenus avec l'association SOF/VEL/VOX dans les essais POLARIS-1 et POLARIS-4 sont statistiquement supérieurs à l'objectif d'efficacité prédéterminé de 85 %. La présence initiale de VAR n'a pas d'incidence sur les résultats du traitement par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines.

Dans les deux essais cliniques, la QVLS, la fatigue et la productivité au travail sont évaluées en tant que paramètres d'exploration à l'aide des questionnaires SF-36, CLDQ- HCV, FACIT-F et WPAI: Hepatitis C. Les limites des données relevant des méthodes d'analyse utilisées, et du devis ouvert dans le cas de l'étude POLARIS-4, ne permettent pas de tirer de conclusions de ces résultats. Les céphalées, la fatigue, la diarrhée et les nausées sont les effets indésirables rapportés le plus souvent par les patients traités par l'association SOF/VEL/VOX. Aucun des essais cliniques n'est conçu pour évaluer les résultats à long terme, tels que la morbidité hépatique ou la mortalité, aspects importants pour les patients.

Dans l'ensemble, les données des essais POLARIS montrent qu'un traitement de 12 semaines par l'association SOF/VEL/VOX est efficace, et ne semble pas être associé à de graves problèmes d'innocuité durant cette période.

La principale limite des études tient à l'absence de données comparatives. En particulier, on ne dispose d'aucune donnée comparative avec l'association GP, qui est indiquée dans le traitement des patients qui ont déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ou un inhibiteur de la protéase NS3/4A (mais pas ces deux classes d'inhibiteurs). L'association GP n'est toutefois indiquée que pour les patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont déjà été traités. Les patients appartenant à des sous-groupes d'intérêt pouvant être plus difficiles à traiter (p. ex., des patients coinfectés par le VIH ou ayant subi une greffe de foie) sont exclus des essais cliniques, et la généralisation des résultats de ces études à ce type de patients peut donc présenter des limites. Les données sur les patients infectés par le VHC des génotypes 5 et 6 sont rares, même si dans l'ensemble, ces variantes du virus ont une faible prévalence dans la plupart des pays.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Paramètre	POLARIS-1 ^a		POLARIS-4	
	SOF/VEL/VOX 12 semaines n = 263	Placébo 12 semaines n = 152	SOF/VEL/VOX 12 semaines n = 182	SOF/VEL 12 semaines n = 151
RVS12 (ensemble d'analyse intégral)				
RVS12, n/N (%) [IC à 95 %]	253/263 (96,2) [93,1 à 98,2]	0	178/182 (97,8) [94,5 à 99,4]	136/151 (90,1) [84,1 à 94,3]
Valeur p (c. l'objectif d'efficacité de 85 %)	0,001	S.O.	0,001	0,092
RVS12 par sous-groupe				
Génotype				

AAD = antiviral à action directe; ARN = acide ribonucléique; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; IC = intervalle de confiance; NR = non rapporté; NS3 = protéine non structurale 3; NS5A = protéine non structurale 5A; NS5B = protéine non structurale 5B; RVS12 = réponse virologique soutenue pendant 12 semaines après la fin du traitement; SGPT = sérum glutamopyruvique transaminase; S.O. = sans objet; SOF/VEL/VOX = sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir; VHC = virus de l'hépatite C.

^a Les données relatives au groupe placebo ne sont pas présentées parce qu'aucun patient n'a obtenu de réponse virologique.

^b Quatre patients étaient porteurs du génotype 1 autre que le sous-type 1a ou 1b. Chacun de ces patients a obtenu une RVS.

Sources : rapports d'étude clinique