



## Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Septembre 2015

<b>Médicament</b>	daclatasvir (Daklinza)
<b>Indication</b>	<p>En association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) chez l'adulte atteint du virus de l'hépatite C de génotype 1 ou 2 et d'hépatopathie compensée (dont la cirrhose)<sup>a</sup></p> <p>Avis de conformité avec conditions : À utiliser en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte atteint du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 3 et d'hépatopathie compensée, dont la cirrhose.</p>
<b>Demande d'inscription</b>	<p>Pour les patients naïfs de tout traitement et les patients ayant déjà été traités (avec une combinaison d'interféron pégylé et de ribavirine) selon le schéma thérapeutique suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Daclatasvir + sofosbuvir pour le VHC de génotype 3.</li></ul>
<b>Forme galénique</b>	Comprimés de 60 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	13 août 2015
<b>Fabricant</b>	Bristol-Myers Squibb Canada Inc.

<sup>a</sup>Le daclatasvir n'est pas approuvé chez les patients présentant un VHC de génotype 2 ou une cirrhose et qui ont déjà été traités.

**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 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

Bien qu'on estime à environ 250 000 le nombre de Canadiens atteints d'hépatite C chronique (HCC) en 2013, on ignore le nombre exact de personnes touchées étant donné que 30 % à 70 % des patients ignorent qu'ils sont infectés<sup>1</sup>. Il existe six génotypes majeurs du virus de l'hépatite C (VHC). Les infections de génotype 1 sont les plus courantes au Canada (65 %, approximativement)<sup>1</sup>. Viennent ensuite les génotypes 2 et 3, lesquels représentent environ 14 % et 20 % des infections par le VHC au Canada, respectivement<sup>1</sup>. L'hépatite C touche le plus souvent les personnes âgées de plus de 30 ans, et les hommes de manière disproportionnée<sup>2</sup>. Les autres populations présentant un 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 autochtones<sup>2</sup>. Parmi les personnes atteintes d'une infection chronique, 15 % à 25 % développeront une hépatopathie progressive, une hépatopathie en phase terminale ou un carcinome hépatocellulaire, ou bien nécessiteront une greffe du foie<sup>3</sup>. On s'attend à ce que la mortalité et la morbidité liées à l'hépatopathie augmentent dans les prochaines décennies au fur et à mesure que les personnes infectées prennent de l'âge<sup>1, 4-7</sup>. Les patients ont indiqué la nécessité de nouveaux traitements abordables et accessibles avec des taux plus élevés de guérison, une réduction des effets secondaires et une diminution de la charge thérapeutique, particulièrement chez les patients présentant un VHC de génotype 2, 3 ou 4.

Le paradigme de traitement de l'hépatite C subit de rapides changements à mesure que les preuves font leur apparition et que les nouveaux antiviraux à action directe (AAD) arrivent sur le marché. Un certain nombre de schémas thérapeutiques composés d'AAD exempts d'interféron récemment approuvés au Canada pour les génotypes 1 à 4<sup>8</sup> présentent une meilleure tolérabilité, un taux de réponse supérieur et des durées de traitement plus courtes que les traitements existants contenant de l'interféron. L'antiviral à action directe daclatasvir (DCV) est un inhibiteur hautement sélectif du complexe de réplication de la protéine non structurale 5A (NS5A) du VHC. La dose thérapeutique recommandée pour le VHC de génotype 1, 2 ou 3 est de 60 mg une fois par jour en association avec le sofosbuvir (SOF).

Indication
<p>En association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte atteint du virus de l'hépatite C de génotype 1 et 2 ou d'hépatopathie compensée (dont la cirrhose)<sup>a</sup>.</p> <p>Avis de conformité avec conditions : À utiliser en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez l'adulte atteint du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 3 ou d'hépatopathie compensée, dont la cirrhose.</p>
Liste des critères demandés par le commanditaire
<p>En association avec d'autres agents pour le traitement du virus de l'hépatite C chronique ou de l'hépatopathie compensée (dont la cirrhose) selon le schéma thérapeutique suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DCV (dans le cadre d'un régime thérapeutique composé de DCV + SOF [Sovaldi<sup>®</sup>-Gilead]) : traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 3.</li> </ul>

<sup>a</sup>Le daclatasvir n'est pas approuvé chez les patients présentant un VHC de génotype 2 ou une cirrhose qui ont déjà subi un traitement.

L'objectif du présent examen systématique était d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs du DCV en association avec d'autres médicaments pour le traitement du VHC de génotype 1 à 4, selon l'indication anticipée, avant l'approbation de Santé Canada. Cet examen devait inclure le DCV en association avec l'asunaprevir (ASV). Toutefois, en raison d'un retard dans l'approbation de l'ASV, les données concernant ce médicament ont été exclues du présent rapport.

### Données et résultats

#### Études incluses

Deux études ouvertes non comparatives remplissaient les critères d'inclusion (les études O40 et ALLY-3). Les patients recrutés présentaient un VHC de génotype 3 (ALLY-3) ou de génotype 1, 2 ou 3 (O40) et se composaient à la fois de cohortes de naïfs de tout traitement et d'autres personnes ayant déjà subi un traitement. Le DCV a été combiné avec le SOF pendant 12 semaines (ALLY-3, O40) ou 24 semaines (O40) ± la ribavirine (RBV). La taille de l'échantillon par groupe de traitement variait de 14 à 101 patients. Les deux études ont été menées aux États-Unis. Le résultat primaire correspondait à une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS12). Les principales lacunes des études incluaient l'absence de comparaison face à face avec d'autres thérapies. En raison de la petite taille des échantillons, les données sont limitées. Il est à noter qu'en dépit des limitations scientifiques associées à la méthodologie des études non comparatives, cette dernière était considérée comme suffisamment adéquate par Santé Canada pour accorder une approbation réglementaire.

#### Efficacité

Dans les études ALLY-3 et O40, 86 % à 100 % des patients présentant un VHC de génotype 1, 2 ou 3 et ayant reçu la combinaison DCV + SOF pendant 12 ou 24 semaines ont atteint une RVS12. Dans l'étude ALLY-3, on observe un taux de réponse plus faible chez les sujets atteints de cirrhose (58 % et 69 %) parmi les patients présentant un VHC de génotype 3, naïfs de tout traitement ou ayant déjà été traités, comparativement aux patients ne présentant pas de cirrhose (97 % et 94 %) et tous les patients à l'exception d'un seul n'ont pas atteint de RVS12 à la suite d'une rechute. Dans l'étude ALLY-3, 9 % des patients naïfs de tout traitement et 14 % des patients déjà traités présentant un VHC de génotype 3 ont fait une rechute. Aucune rechute de même qu'aucun échec thérapeutique n'ont été signalés dans l'étude O40 parmi les patients atteints de VHC de génotype 1, 2 ou 3 ayant reçu la combinaison DCV + SOF. Toutefois, la taille des échantillons de chaque groupe de traitement était restreinte dans la phase 2 de l'étude O40 (intervalle de variation de 14 à 41). Par conséquent, les résultats doivent être interprétés avec prudence.

#### Comparaison indirecte des traitements

Le fabricant a soumis une comparaison indirecte des traitements pour la combinaison DCV + SOF ± RBV chez les patients présentant un VHC de génotype 1 ou 3. Bien que les traitements combinés avec le DCV se sont avérés être comparables, voire supérieurs aux autres traitements, la comparaison indirecte des traitements exclut les schémas exempts d'interféron, lesquels représentent la norme actuelle des soins pour le VHC de génotype 1. Par ailleurs, une incertitude demeure quant à la performance des techniques de comparaison indirecte ajustée par appariement (CIAA) utilisées lors de la comparaison indirecte des traitements. Cette approche n'a pas été examinée de façon empirique dans les publications évaluées par des pairs, et donc ses forces et faiblesses nécessitent une investigation plus poussée de la part de la communauté des chercheurs.

### Effets néfastes

L'incidence d'évènements indésirables était élevée (plus de 66 %) dans tous les groupes de traitement, les plus fréquemment signalés étant les maux de tête, les nausées et la fatigue. L'incidence d'évènements indésirables graves variait de 0 % à 14 % et la proportion de patients ayant arrêté le traitement en raison d'évènements indésirables variait entre 0 % et 7 % par groupe de traitement. Selon la comparaison indirecte des traitements fournie par le fabricant, les traitements composés de DCV soutenaient favorablement la comparaison avec les autres traitements sur le plan des abandons en raison d'évènements indésirables. Cependant, les résultats demeurent incertains en raison des lacunes méthodologiques des analyses.

Étant donné le mode ouvert des essais, la déclaration des évènements indésirables est potentiellement biaisée par la connaissance du traitement reçu. Cet aspect doit être pris en considération lors de l'interprétation des données relatives aux évènements indésirables.

### Conclusions

Selon des données de deux études non comparatives, le DCV serait associé à des taux élevés de RVS12 lorsqu'il est combiné avec le SOF chez les patients atteints de VHC de génotype 1, 2 ou 3. Les données étaient limitées en raison du faible nombre de patients traités, en particulier ceux présentant un VHC de génotype 1 ou 2 et ceux atteints d'une cirrhose. En raison de l'absence d'études comparatives face à face et des limitations de la comparaison indirecte des traitements fournie par le fabricant, il n'existe aucune preuve fiable sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association DCV + SOF par rapport aux autres schémas composés d'AAD ou aux combinaisons actuellement en usage au Canada. La polythérapie DCV + SOF semble être bien tolérée et n'était pas associée à une diminution cliniquement importante de la qualité de vie au cours du traitement. Toutefois, il existe peu de données comparatives concernant les schémas thérapeutiques actuels exempts d'interféron devenus la norme des soins.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR DAKLINZA

Tableau 1 : Résumé des résultats

Résultat	ALLY-3 Génotype 3		Étude 040 Génotype 2 ou 3		Étude 040 Génotype 1		
	DCV + SOF 12 semaines		DCV + SOF Traitement de 24 semaines (patients naïfs de tout traitement)	DCV + SOF + RBV Traitement de 24 semaines (patients naïfs de tout traitement)	DCV + SOF Traitement de 12 semaines (Patients naïfs de tout traitement)	DCV + SOF Traitement de 24 semaines (patients naïfs de tout traitement)	DCV + SOF 24 semaines (patients déjà traités)
	Patients naïfs de tout traitement	Patients déjà traités					
<b>RVS12</b>							
n, N (%)	91/101	44/51	14/14	12/14 <sup>a</sup>	41/41	14/14	21/21
% (IC à 95 %)	90 % (83,95)	86 % (74,94)	100 % (85, 100) <sup>b</sup>	86 % (66,96) <sup>a, b</sup>	100 % (95,100) <sup>b</sup>	100 % (85,100) <sup>b</sup>	100 % (90,100) <sup>b</sup>
<b>Rechute</b>							
n, N (%)	9/100	7/51	0	0	0	0	0
%	9 %	14 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
<b>Évènements indésirables graves</b>							
n, N (%)	1/101	0/51	4/28 <sup>c</sup>	2/14	1/41	4/28 <sup>c</sup>	0/21
%	1 %	0 %	14 % <sup>c</sup>	14 %	2 %	14 % <sup>c</sup>	0 %
<b>Traitement interrompu en raison d'évènements indésirables</b>							
n, N (%)	0/101	0/51	1/28 <sup>c</sup>	1/14	0/41	1/28 <sup>c</sup>	0/21
%	0 %	0 %	4 % <sup>c</sup>	7 %	0 %	4 % <sup>c</sup>	0 %

DCV = daclatasvir; IC = intervalle de confiance; RBV = ribavirine ; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement; SOF = sofosbuvir.

<sup>a</sup> Un patient dont certaines données sont manquantes à la semaine 12 a atteint une RVS24 (RVS24 : 93 %; IC à 80 %, 75 % à 99 %).

<sup>b</sup> IC à 80 %.

<sup>c</sup> Les données déclarées comprennent les évènements indésirables regroupés chez les patients naïfs de tout traitement présentant un VHC de génotype 1, 2 et 3 et qui ont reçu l'association DCV + SOF pendant 24 semaines.