



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

Aout 2016

<b>Médicament</b>	asunaprévir (Sunvepra)
<b>Indication</b>	Le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4 en association avec d'autres médicaments chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose.
<b>Demande d'inscription</b>	Le traitement de l'HCC en association avec d'autres médicaments en présence d'hépatopathie compensée (y compris la cirrhose) comme suit : <ul style="list-style-type: none"><li>– asunaprévir + daclatasvir : traitement de l'HCC due au virus de génotype 1b</li><li>– quadrithérapie formée d'asunaprévir + daclatasvir + interféron pégylé + ribavirine : selon les mêmes modalités que les pharmacothérapies renfermant de l'interféron remboursées dans le traitement de l'HCC due au virus de génotype 1 ou 4</li></ul>
<b>Forme pharmaceutique</b>	Capsules à 100 mg
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 9 mars 2016
<b>Fabricant(s)</b>	Bristol-Myers Squibb

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'intention 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

En 2013, près de 250 000 Canadiens étaient aux prises avec une hépatite C chronique (HCC) selon les estimations, quoique le nombre exact soit inconnu, car de 30 % à 70 % des personnes infectées par le virus de l'hépatite C (VHC) ne le savent pas<sup>1</sup>. L'on compte six génotypes principaux du VHC, le génotype 1 étant le plus courant au Canada (environ 65 %)<sup>1</sup>. Les plus fréquents après celui-là sont les génotypes 2 et 3, à l'origine de 14 % à 20 % des infections par le VHC au Canada<sup>1</sup>. En règle générale, l'hépatite C apparaît après l'âge de 30 ans et elle touche les hommes plus que les femmes<sup>2</sup>. Les groupes à haut risque d'infection par le VHC sont les détenus des prisons fédérales, les hommes ayant des relations homosexuelles, les jeunes de la rue et les Autochtones<sup>2</sup>. De 15 % à 25 % des cas d'hépatite chronique évolueront vers l'hépatopathie progressive, l'hépatopathie terminale ou le carcinome hépatocellulaire, ou nécessiteront une greffe de foie<sup>3</sup>. L'on prévoit que la morbidité et la mortalité d'origine hépatique s'accroîtront dans les années à venir, au fil du vieillissement de la population infectée déjà<sup>1,4-7</sup>. Les patients insistent sur la nécessité de nouveaux traitements, abordables et accessibles, associés à un haut taux de guérison et à peu d'effets indésirables, qui allègeraient la prise en charge, en particulier pour les personnes infectées par le VHC de génotype 2, 3 ou 4.

Le modèle de traitement de l'hépatite C a évolué rapidement avec l'émergence de preuves et l'arrivée sur le marché des nouveaux antiviraux à action directe (AAD). Des régimes thérapeutiques sans interféron, formés d'AAD, sont désormais d'usage autorisé dans le traitement de l'HCC des génotypes 1 à 4; la tolérabilité s'en trouve améliorée, les taux de réponse sont élevés, tandis que le traitement dure moins longtemps qu'avec les anciens régimes thérapeutiques renfermant de l'interféron<sup>8</sup>. Antiviral à action directe, l'asunaprévir (ASV) est un inhibiteur de la protéase de la protéine non structurale 3/4A (NS3/4A) du VHC, qui s'oppose ainsi à la réplication virale. La posologie recommandée est de 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres médicaments indiqués dans le traitement de l'HCC due au virus de génotype 1 ou 4.

Indication
Le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1 ou 4 en association avec d'autres médicaments chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose.
Critères d'inscription au formulaire des médicaments remboursés demandés par le promoteur <sup>a</sup>
Le traitement de l'HCC en association avec d'autres médicaments en présence d'hépatopathie compensée (y compris la cirrhose) comme suit : <ul style="list-style-type: none"> <li>– asunaprévir + daclatasvir : traitement de l'HCC due au virus de génotype 1b</li> <li>– quadrithérapie formée d'asunaprévir + daclatasvir + interféron pégylé + ribavirine : selon les mêmes modalités que les pharmacothérapies renfermant de l'interféron remboursées dans le traitement de l'HCC due au virus de génotype 1 ou 4.</li> </ul>

<sup>a</sup>Le 12 février 2015, le fabricant a demandé l'examen de son médicament selon ces critères de remboursement. La délivrance de l'avis de conformité tardant, l'examen de l'asunaprévir a été mis en attente, puis réactivé le 15 mars 2016. Le fabricant sait que le modèle de traitement de l'HCC a évolué rapidement dans l'intervalle, et il est désormais admis que le régime thérapeutique renfermant de l'interféron n'est plus souhaitable au Canada au vu de l'émergence des nouveaux antiviraux à action directe.

La revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'ASV en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'HCC due au virus de génotype 1 ou 4.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Quatre études en mode ouvert satisfont les critères d'inclusion établis pour les besoins de la revue systématique : un essai clinique comparatif randomisé (ECR) (étude 031) et trois études non comparatives (Hallmark DUAL, Hallmark NIPPON et Hallmark QUAD). Les participants sont atteints d'HCC de génotype 1b (DUAL, NIPPON, 031), de génotype 1 ou de génotype 4 (QUAD), certains n'ont jamais été traités encore (DUAL, 031), alors que d'autres l'ont été (DUAL, NIPPON), et des participants sont inadmissibles ou intolérants à l'interféron (DUAL, NIPPON). L'échantillon de la cohorte traitée va de 22 à 440 patients selon le groupe.

L'ASV est combiné avec le daclatasvir (DCV) dans trois essais cliniques (DUAL, NIPPON, 031) et avec le DCV et l'interféron pégylé couplé à la ribavirine (IPR) dans un essai clinique (QUAD). Toutes les études ont comme principal résultat d'intérêt la réponse virologique soutenue 12 ou 24 semaines après la fin du traitement (RVS12 ou RVS24). L'étude 031 évalue la non-infériorité d'ASV + DCV par rapport au télaprévir (TEL) couplé à IPR sous l'angle de la RVS12. Deux essais cliniques se déroulent au Japon (NIPPON, 031) et les deux autres ont lieu dans des pays d'Amérique du Nord, d'Amérique de Sud, d'Europe et d'Asie (DUAL, QUAD). Les principales limites tiennent à l'absence de comparaisons directes avec d'autres traitements. Peu de données sont offertes au sujet des patients atteints d'HCC de génotype 4 ou des patients présentant une cirrhose. À noter qu'en dépit des lacunes scientifiques inhérentes au devis d'étude non comparative, Santé Canada estime qu'il est approprié aux fins d'autorisation réglementaire.

#### Efficacité

##### *Asunaprévir et daclatasvir*

Le traitement combiné ASV + DCV pendant 24 semaines de patients atteints d'HCC de génotype 1b se traduit par un taux de RVS12 allant de 81 % à 90 %, et le taux de réponse ne varie pas selon les antécédents de traitement ou la présence de cirrhose. Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b jamais traités encore, le traitement combiné ASV + DCV se révèle non inférieur au traitement combiné TEL + IPR sous l'angle de la RVS12 (89 % contre 66 %, analyse selon le respect du protocole) d'après l'étude 031. Le taux de rechute chez les patients traités par ASV + DCV va de 3 % à 9 % et il est plus bas que celui chez les patients traités par TEL + IPR (19 %). Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b traités auparavant qui ne manifestent pas de RVS12, l'échec thérapeutique l'emporte sur la rechute.

##### *Asunaprévir plus daclatasvir et IPR*

Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 ou 4 traités auparavant et soumis au traitement combiné ASV/DCV + IPR pendant 24 semaines, les taux de RVS12 dépassent les 90 % (respectivement 93 % et 98 %) et ils sont semblables dans les sous-groupes formés selon le degré de fibrose, le sous-type du génotype et la réponse thérapeutique antérieure. Les taux de rechute et d'échec pendant le traitement sont bas ( $\leq 4$  %).

##### *La qualité de vie liée à la santé*

Trois études se penchent sur la qualité de vie à titre de paramètre exploratoire. Selon les données, il n'y a pas de changement d'importance clinique au terme du traitement ou 12 semaines après le traitement chez les patients soumis à un traitement sans interféron (ASV + DCV). Chez ceux soumis à un traitement avec interféron (TEL + IPR ou ASV/DCV + IPR), les scores de qualité de vie diminuent pour la peine durant le traitement, mais, 12 semaines après la fin du traitement, ils reviennent à ce qu'ils étaient initialement.

##### *Comparaison de traitements indirecte*

Le fabricant a présenté des comparaisons de traitements indirectes portant sur le traitement de l'HCC de génotype 1b par ASV + DCV. Il est vrai que les traitements combinés renfermant ASV + DCV s'avèrent comparables ou supérieurs aux autres traitements, mais la comparaison indirecte exclut les régimes thérapeutiques sans interféron, le traitement de référence actuel de l'HCC de génotype 1. Bien que la plupart des aspects d'importance dans l'évaluation critique, à l'exception des quelques rares limites, soient abordés de manière satisfaisante, semble-t-il, le fait est que la technique de comparaison indirecte ajustée par appariement demeure incertaine à l'heure actuelle. La méthode n'a pas fait l'objet d'une évaluation empirique dans les écrits scientifiques revus par des pairs, la communauté de la recherche doit encore en cerner les atouts et les lacunes. Pour sa part, l'ACMTS a effectué un examen thérapeutique dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives des traitements renfermant de l'interféron et des traitements antiviraux à action directe sans interféron dans la prise en charge de l'HCC<sup>9</sup>. Selon cet examen thérapeutique, le traitement combiné ASV + DCV s'accompagne d'un taux de RVS12 statistiquement inférieur à celui obtenu avec le traitement combiné lédipasvir/sofosbuvir (différence de risque [DR] de -7 %) et non statistiquement différent de celui obtenu avec sofosbuvir/ribavirine ou avec ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b jamais traités avant cela<sup>9</sup>. Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b traités auparavant, le traitement combiné ASV + DCV se traduit par un taux de RVS12 statistiquement inférieur à celui obtenu avec ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir + dasabuvir (DR de -18 %) et non statistiquement différent de celui obtenu avec lédipasvir/sofosbuvir<sup>9</sup>. Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 traités déjà, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur le plan de la RVS12 entre ASV/DCV + IPR et les traitements antiviraux à action directe sans interféron<sup>9</sup>. Ces estimations se fondent en grande partie sur des essais cliniques à un seul groupe, elles sont donc plus incertaines que le seraient des estimations provenant de comparaisons de traitements indirectes établies d'après des essais cliniques comparatifs.

### Effets néfastes

L'incidence des événements indésirables est élevée (> 73 %) dans tous les groupes d'intervention, et la céphalée, la nausée, la diarrhée et la fatigue sont les incidents indésirables les plus fréquents. Dans l'étude DUAL, l'incidence d'événements indésirables quels qu'ils soient et d'événements indésirables notables est sensiblement la même pour le traitement ASV + DCV et le placebo durant la période initiale à double insu de 12 semaines. Dans l'étude 031, l'incidence d'anémie et d'éruption cutanée d'importance clinique est statistiquement plus élevée avec le traitement combiné TEL + IPR qu'avec le traitement combiné ASV + DCV (éruption cutanée : DR de -12,6 %; anémie : DR de -47,7 % pour ASV + DCV comparativement à TEL + IPR). Les patients traités par ASV/DCV + IPR rapportent eux aussi éruption cutanée, anémie, prurit et fatigue à une fréquence accrue, ce qui est conforme au profil d'effets indésirables des traitements contenant de l'interféron. L'incidence des événements indésirables graves est ≤ 7 % dans tous les groupes d'intervention, y compris dans les groupes traités par IPR. La proportion de patients traités par ASV + DCV ou par ASV/DCV + IPR qui cessent le traitement pour cause d'effets indésirables va de 1 % à 7 %. Dans l'étude 031, les abandons de traitement sont plus nombreux dans le groupe TEL + IPR (20 %) que dans le groupe ASV + DCV (5 %). Les traitements avec DCV se comparent favorablement aux autres traitements sous l'angle des abandons de traitement pour cause d'effets indésirables d'après les comparaisons de traitements indirectes transmises par le fabricant; toutefois, les résultats sont incertains en raison des lacunes méthodologiques des analyses. Dans son examen thérapeutique, l'ACMTS ne constate aucune différence statistiquement significative entre le traitement combiné ASV + DCV et d'autres régimes thérapeutiques formés d'AAD sans interféron quant à l'éruption cutanée ou à la dépression, à deux exceptions près : ASV + DCV cause moins d'éruptions cutanées dans une mesure significative que le traitement réunissant ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir ainsi que ribavirine et est associé à un plus grand risque de dépression que le sofosbuvir avec

le lédipasvir dans le traitement de l'HCC chez des patients jamais traités encore<sup>9</sup>. Le traitement ASV/DCV + IPR est associé à un risque significativement plus grand d'éruption cutanée que les régimes d'AAD sans interféron (à l'exception de siméprévir/sofosbuvir) et à un plus grand risque d'anémie que le traitement combinant lédipasvir et sofosbuvir ou le traitement réunissant ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir dans la prise en charge de l'HCC chez les patients traités auparavant<sup>9</sup>. À noter que l'examen thérapeutique de l'ACMTS n'a pu évaluer avec précision les effets néfastes en raison de la petite taille relative et de la nature non comparative des études examinant des régimes thérapeutiques formés d'AAD.

Sauf en ce qui a trait aux 12 premières semaines de l'étude DUAL, les études se déroulent en mode ouvert, de sorte que la connaissance du traitement subi peut influencer sur le compte rendu des incidents indésirables. Il convient d'en tenir compte dans l'interprétation des données sur les incidents indésirables, en particulier pour ce qui est de l'étude 031.

### Conclusion

Au vu des données provenant de trois études non comparatives et d'un ECR, l'ASV produit de hauts taux de RVS12 dans le traitement de l'HCC de génotype 1b lorsqu'il est combiné avec le DCV et dans le traitement de l'HCC de génotype 1 ou 4 lorsqu'il est combiné avec le DCV et l'IPR. Le traitement ASV + DCV se révèle non inférieur au traitement TEL + IPR sur la foi d'un ECR portant sur le traitement de patients japonais atteints d'HCC de génotype 1b jamais traités encore.

Le traitement combiné ASV + DCV semble mieux toléré que les traitements TEL + IPR ou ASV/DCV + IPR, et il n'entraîne pas de détérioration d'importance clinique de la qualité de vie durant le traitement. Notons cependant que la qualité de vie liée à la santé est un paramètre de nature exploratoire.

Pour des groupes en particulier, plus précisément les patients atteints d'HCC de génotype 4 et les patients présentant une cirrhose, les données sont limitées en raison du faible nombre de patients traités.

Il n'y a pas de preuves de nature directe sur l'efficacité et l'innocuité comparatives du traitement ASV + DCV ou du traitement ASV + DCV et IPR et d'autres régimes AAD ou traitements combinés en usage actuellement au Canada. L'examen thérapeutique de l'ACMTS offre des preuves de nature indirecte au sujet des régimes renfermant de l'ASV; toutefois, il faut tenir compte de l'incertitude qui teinte les méthodes de synthèse des preuves issues d'essais cliniques à un seul groupe dans l'interprétation de ces preuves.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR SUNVEPRA

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

Paramètre	DUAL Génotype 1b ASV + DCV x 24 semaines				NIPPON Génotype 1b ASV + DCV x 24 semaines		Étude 031 Génotype 1b Patients jamais traités avant		QUAD ASV/DCV + IPR x 24 semaines	
	Jamais traités avant	Jamais traités avant	Déjà traités auparavant	Inadmissibles ou intolérants à IPR	Déjà traités auparavant	Inadmissibles ou intolérants à l'interféron	ASV + DCV 24 semaines	TEL + IPR	Génotype 1 patients déjà traités auparavant	Génotype 4 patients déjà traités auparavant
	Placébo	ASV + DCV x 24 sem.								
<b>RVS12</b>										
n, N	s.o.	182/203	168/205	192/235	70/87	119/135	106/119 <sup>a</sup>	65/99 <sup>a</sup>	329/354	43/44
% (IC à 95 %)		90 % (85 à 94)	82 % (77 à 87)	82 % (77 à 87)	81 % (72 à 89)	88 % (83 à 94)	89 % (84 à 95) <sup>a</sup>	66 % (56 à 75) <sup>a</sup>	93 % (90 à 96)	98 % (93 à 100)
DR (IC à 95 %)		s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.	19 % (9 à 28) <sup>a</sup>	REF	s.o.	s.o.
<b>Rechute</b>										
n, N	s.o.	5/189	7/174	12/204	6/76	11/129	9/115	16/85	8/337	0/43
%		3 %	4 %	6 %	8 %	9 %	8 %	19 %	2 %	0 %
<b>Incidents indésirables graves</b>										
n, N	1/102	12/205	11/205	16/235	4/87	9/135	5/119	6/111	22/398	
%	1 %	6 %	5 %	7 %	5 %	7 %	4 %	5 %	6 %	
<b>Abandons de traitement pour cause d'effets indésirables</b>										
n, N	0/102	6/205	2/205	2/235	2/87	9/135	6/119	22/111	18/398	
%	0 %	3 %	1 %	1 %	2 %	7 %	5 %	20 %	5 %	

AAD = antiviral à action directe; AITM = analyse selon l'intention de traiter modifiée; ASV = asunaprévir; DCV = daclatasvir; DR = différence de risque; HCC = hépatite C chronique; IC = intervalle de confiance; IFN = interféron; IPR = interféron pégylé et ribavirine; N = nombre de patients; REF = référence; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement; s.o. = sans objet.

<sup>a</sup>Analyse selon le respect du protocole; AITM : ASV + DCV 89 % (IC à 95 % de 84 % à 95 %); TEL + IPR 62 % (IC à 95 % de 53 % à 71 %), DR : 26 % (IC à 95 % de 16 % à 36 %).

Sources : rapports d'étude clinique<sup>10-13</sup>, Manns<sup>14</sup>, Kumada<sup>15</sup> et Jensen<sup>16</sup>