



ACMTS

Programme commun d'évaluation des médicaments — Sommaire

Mai 2016

Médicament	ombitasvir, paritaprévir, ritonavir (Technivie)
Indication	En association avec la ribavirine pour le traitement de l'adulte atteint d'infection chronique par le virus l'hépatite C de génotype 4 sans cirrhose n'ayant jamais été traité ou ayant précédemment reçu un traitement composé d'interféron et de ribavirine.
Demande d'inscription	Selon l'indication
Forme galénique	Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir en comprimés pelliculés (12,5/75/50 mg) par voie orale
Date de l'avis de conformité	20 octobre 2015
Fabricant(s)	AbbVie Corporation

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.

SOMMAIRE

Introduction

En 2013, environ 250 000 Canadiens étaient atteints d'une infection par le virus de l'hépatite C chronique (HCC), bien qu'on ignore le nombre exact de personnes touchées étant donné que 30 % à 70 % des patients ignorent leur infection.¹ 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 pays.¹ Le génotype 4 est moins fréquent au Canada et représente moins de 1 % des cas de VHC.¹ L'hépatite C touche davantage les personnes âgées de plus de 30 ans, et plus particulièrement, les hommes.² Les autres populations à risque élevé d'infection par le VHC englobent les détenus sous responsabilité fédérale, les hommes ayant des relations homosexuelles, les jeunes de la rue et les peuples autochtones.² Parmi les personnes présentant une infection chronique, 15 % à 25 % développeront une maladie hépatique progressive, une maladie hépatique en phase terminale ou un carcinome hépatocellulaire, ou bien encore, nécessiteront une greffe du foie.³ Selon les prévisions, la mortalité et la morbidité liées à la pathologie hépatique iront en augmentant au cours des prochaines décennies au fur et à mesure du vieillissement de la population déjà infectée.^{1,4-7} Les patients ont exprimé la nécessité de nouveaux traitements abordables et accessibles offrant des taux plus élevés de guérison ainsi qu'une réduction des effets secondaires et une réduction du fardeau thérapeutique, particulièrement pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 4.

L'objectif du présent examen systématique est d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ombitasvir, du paritaprévir et du ritonavir (RTV/PTV/OBV) avec ou sans ribavirine (RBV) dans le traitement de l'adulte atteint d'infection par le VHC de génotype 4 sans cirrhose.

Indication évaluée
En association avec la ribavirine pour le traitement de l'adulte atteint d'infection chronique par le virus l'hépatite C de génotype 4 sans cirrhose n'ayant jamais été traité ou ayant précédemment reçu un traitement composé d'interféron et de ribavirine.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Selon l'indication

Données et résultats

Études incluses

Un essai ouvert de phase 2 (PEARL-I [N = 316, dont 135 patients infectés par le VHC de génotype 4 sans cirrhose]) satisfaisait aux critères d'inclusion pour le présent examen systématique. L'essai incluait des patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 4 sans cirrhose, certains n'ayant jamais été traités tandis que d'autres ont précédemment reçu une combinaison d'interféron pégylé (PEG-IFN) et de ribavirine (PR). L'essai a évalué le traitement composé d'OBV/PTV/RTV avec ou sans ribavirine (RBV) pendant 12 semaines et administré en fonction du poids du patient. Le régime thérapeutique OBV/PTV/RTV associé à la RBV administré en fonction du poids du patient pendant 12 semaines est approuvé par Santé Canada pour le traitement de l'adulte atteint d'infection chronique par le virus de

l'hépatite C de génotype 4 sans cirrhose jamais traité ou qui a précédemment reçu la combinaison PR. Selon l'indication de Santé Canada, le traitement OBV/PTV/RTV pendant 12 semaines (sans RBV) peut également être considéré chez les patients jamais traités qui ne peuvent prendre ou tolérer la RBV. L'essai incluait un sous-ensemble comprenant deux groupes de traitement randomisés et comparatifs (les patients atteints de HCC de génotype 4 qui n'avaient encore jamais été traités ont été randomisés à la combinaison OBV/PTV/RTV avec RBV administrée en fonction du poids du sujet [N = 42] ou OBV/PTV/RTV [N = 44]), dont la taille de l'échantillon était insuffisante. Quarante-neuf patients ont été inclus dans le groupe de traitement des patients déjà traités avec la combinaison PR. La méthodologie originelle de l'essai PEARL-I incluait un groupe de patients atteints de HCC de génotype 4 qui avaient déjà été traités avec l'association OBV/PTV/RTV. Cependant, après examen des données disponibles à la semaine 4 suivant la fin du traitement concernant les patients jamais traités, la méthodologie de l'essai a été modifiée et ce groupe a été exclu.

La proportion de patients atteignant une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS 12) constituait le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité. Les autres résultats incluent le taux de rechute et la qualité de vie liée à la santé (QVLS). La principale limitation concerne l'absence d'un groupe comparatif pour le traitement actif consistant en un schéma thérapeutique existant pour l'infection au HCC de génotype 4. De plus, en raison de la petite taille des échantillons, les données sont limitées.

Efficacité

La proportion de patients atteignant une RVS 12 était de 90,9 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] de 78,3 % à 97,5 %) pour les patients jamais traités par l'association OBV/PTV/RTV sans RBV, 100 % (IC à 95 % de 91,6 % à 100,0 %) pour les patients jamais traités par l'association OBV/PTV/RTV + RBV, et 100 % (IC à 95 % de 92,7 % à 100,0 %) pour les patients déjà traités par l'association OBV/PTV/RTV + RBV. Le schéma thérapeutique OBV/PTV/RTV sans RBV a été assimilé à des taux plus faibles de réussite thérapeutique chez 90,9 % des patients jamais traités, le taux de SVR12 non ajusté chez les patients jamais traités atteints de HCC de génotype 4 qui ont reçu l'association OBV/PTV/RTV sans RBV étant inférieur de 9,09 % (IC à 95 % de 0,60 % à 17,59 %) au taux de SVR12 chez les patients jamais traités présentant une HCC de génotype 4 qui ont reçu la combinaison OBV/PTV/RTV + RBV. Lorsque la méthode de Mantel-Haenszel a été utilisée (analyse prévue) pour ajuster la comparaison des variances dans la proportion de patients du sous-ensemble avec génotype CC présentant un génotype d'interleukine 28B (IL28B) (par rapport aux patients ne faisant pas partie de ce sous-ensemble), l'estimation de la variance était légèrement supérieure de 9,16 % (IC à 95 % de -1,29 % à 19,61 %). Toutefois, l'allongement de l'écart de l'IC à 95 % pour inclure le 0 ne causait aucune différence statistiquement significative dans les taux de SVR12 parmi les groupes. Toutefois, aucune différence statistique ne signifie pas qu'il n'en existe aucune, surtout si on considère que l'essai n'était pas conçu pour trouver une différence statistiquement significative.

Trois patients jamais traités ayant reçu l'association OBV/PTV/RTV sans RBV ont subi un échec virologique : un patient a eu un rebond virologique à la semaine 8 du traitement, et deux patients ont fait une rechute avant la semaine 12 suivant la fin du traitement. Les trois patients présentaient des variantes de la résistance au moment de l'échec thérapeutique qui n'étaient pas présentes au départ. Les variantes prédominantes des protéines NS3 et NS5A étaient les polymorphismes D168V et L28S ou L28V, respectivement. À la semaine 24 suivant la fin du traitement, aucune nouvelle rechute n'avait été observée chez les patients dont on avait les données. On n'observe aucune rechute ni aucun échec virologique dans les groupes traités par la combinaison OBV/PTV/RTV + RBV.

L'essai inclus a évalué la QVLS à l'aide de deux instruments, à savoir le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ - 5D) et le questionnaire d'autoévaluation HCV-PRO, un outil spécialement conçu pour évaluer l'impact du VHC sur la QVLS. Les variations moyennes des scores du HCV-PRO par rapport aux valeurs de départ étaient statistiquement significativement plus faibles dans le groupe OBV/PTV/RTV + RBV comparativement aux groupes OBV/PTV/RTV sans RBV lors de la visite thérapeutique, les scores les plus faibles dénotant un état de santé plus pauvre. Les différences dans les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ entre ces deux groupes n'étaient plus statistiquement significatives à la semaine 24 suivant la fin du traitement. En ce qui concerne le questionnaire EQ-5D, on n'observe aucune différence statistiquement significative entre les groupes de traitement OBV/PTV/RTV + RBV et OBV/PTV/RTV sans RBV dans l'essai. Il est à noter que si aucun changement cliniquement significatif ne s'est produit au cours du traitement, il n'y avait également aucune détérioration corroborative dans les scores de la QVLS au cours du traitement.

Malgré l'absence d'essais comparatifs directs entre l'association OBV/PTV/RTV (avec ou sans ribavirine) et d'autres traitements pour l'infection chronique au VHC, aucune comparaison indirecte n'a été soumise par le fabricant. L'ACMTS a réalisé un examen thérapeutique et a produit des estimations de l'efficacité comparative de différents schémas thérapeutiques chez les patients infectés par le VHC de génotype 4.⁸ Elle a constaté que, chez les patients jamais traités et sans cirrhose, le taux de RVS 12 pour le traitement de référence (PR) sur une période de 48 semaines était de 0,65 (intervalle de crédibilité à 95 % [ICr] de 0,63 à 0,67) et que l'association OBV/PTV/RTV + RBV a sensiblement augmenté la RVS comparativement au PR au cours de ces 48 semaines. On n'observe aucune amélioration notable pour ce qui a trait à la RVS lorsque l'on compare l'administration de l'association OBV/PTV/RTV + RBV, sofosbuvir (SOF) + RBV pendant 24 semaines ou SOF + PR pendant 12 semaines (l'association SOF + RBV pendant 24 semaines n'est pas une indication approuvée par Santé Canada, tandis que SOF + PR pendant 12 semaines est une indication approuvée pour cette population de patients). Chez les patients déjà traités, le taux de RVS 12 pour le traitement de référence (PR) pendant 48 semaines était de 0,61 (ICr à 95 % de 0,50 à 0,73). Aucune amélioration significative dans la RVS n'a été observée lorsqu'on compare l'association OBV/PTV/RTV + RBV et SOF + RBV pendant 24 semaines (l'association SOF + RBV pendant 24 semaines n'est pas une indication approuvée par Santé Canada pour cette population de patients).

Effets néfastes

Les événements indésirables étaient fréquents parmi tous les groupes de traitement de l'essai et allaient de 77,3 % à 87,8 %, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étant l'asthénie, les céphalées, la diarrhée, la fatigue, l'insomnie, l'irritabilité, la myalgie, la rhinopharyngite, les nausées et le prurit. La combinaison OBV/PTV/RTV + RBV était associée à un taux supérieur d'effets indésirables par rapport au groupe recevant la combinaison OBV/PTV/RTV sans RBV (88 % contre 77 %). Aucun participant ne s'est retiré de l'étude en raison d'effets indésirables. En outre, on ne relève aucun décès parmi les groupes de traitement. Les taux d'événements indésirables graves (EIG) variaient entre 2,3 % et 8 % dans l'ensemble des groupes de traitement de l'étude.

On observe l'apparition d'une résistance thérapeutique chez trois patients (6,8 %) jamais traités qui ont reçu l'association OBV/PTV/RTV sans RBV. Les trois patients présentaient des variantes de la résistance au moment de l'échec thérapeutique qui n'étaient pas présentes au départ. Les variantes prédominantes des protéines NS3 et NS5A étaient les polymorphismes D168V et L28S ou L28V, respectivement.

SOMMAIRE DU PCEM SUR TECHNIVIE

L'essai PEARL-I a été réalisé en mode ouvert, ce qui signifie que la déclaration des évènements indésirables est potentiellement biaisée par la connaissance du traitement reçu. Cet élément doit être pris en considération lors de l'interprétation des données relatives aux évènements indésirables.

Conclusions

Une étude pivot en mode ouvert (PEARL-I) a été incluse dans la présente analyse. Des taux élevés de RVS 12 ont été observés chez les patients jamais traités et les patients atteints d'infection chronique au VHC de génotype 4 sans cirrhose qui avaient précédemment suivi un traitement de PR lors de l'administration de l'association OBV/PTV/RTV + RBV. Ces taux de RVS 12 étaient supérieurs à ceux habituellement observés avec le traitement de PR. Cependant, l'essai PEARL-I ne comprenait pas de comparateur actif ou de contrôle et les comparaisons se limitent aux comparaisons indirectes incluses dans le rapport d'examen thérapeutique de l'ACMTS. Les mesures de la QVLS ont démontré des variations cliniquement insignifiantes par rapport aux valeurs de départ et les différences observées dans ces mesures entre les groupes de traitement étaient contradictoires. Les évènements indésirables caractéristiques de l'interféron pégylé semblent s'être manifestés moins fréquemment chez les patients traités par l'association OBV/PTV/RTV + RBV. Les données de l'essai PEARL-I étaient limitées en raison du faible nombre de patients traités.

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS

Résultats	PEARL-I		
	Patients jamais traités		Patients déjà traités
	OBV/PTV/RTV 12 semaines	OBV/PTV/RTV + RBV 12 semaines	OBV/PTV/RTV + RBV 12 semaines
RVS 12			
n/N (%)	40/44	42/42	49/49
% (IC à 95 %)	90,9 % (78,3 à 97,5) ^a	100 % (91,6 à 100,0) ^a	100 % (92,7 à 100,0) ^a
Différence non ajustée^a en % (IC à 95 %)	Avec RBV contre sans RBV : - 9,09 % (- 17,59 à - 0,60)		
Variation selon les strates ajustées^b (IC à 95 %)	Avec RBV contre sans RBV : -9.16 % (- 19,61 à 1,29)		
Rechute			
n/N (%)	2/42	0	0
%	4,8 %	0 %	0 %
Score de l'index pour la santé du EQ-5D -5 L, moyenne (ÉT)			
Valeurs de départ	0,87	0,88	0,88
Variance par rapport aux valeurs de départ lors de la visite thérapeutique finale	0,02 (0,1)	0,01 (0,1)	- 0,02 (0,1)
Variation moyenne des MC (erreur type) ^d	Avec RBV contre sans RBV : 0,01 (0,022)		
Score de l'EVA du EQ-5D -5 L, moyenne (ÉT)^e			
Valeurs de départ	77,26	78,31	74,68
Variance par rapport aux valeurs de départ lors de la visite thérapeutique finale	3,49 (9,3)	5,36 (16,3)	3,34 (17,0)
Variation moyenne des MC (erreur type) ^d	Avec RBV contre sans RBV : -2,10 (2,446)		
Score du HCV-PRO, moyenne (ÉT)^f			
Valeurs de départ	79,98	81,52	72,76

SOMMAIRE DU PCEM SUR TECHNIVIE

Résultats	PEARL-I		
	Patients jamais traités		Patients déjà traités
	OBV/PTV/RTV 12 semaines	OBV/PTV/RTV + RBV 12 semaines	OBV/PTV/RTV + RBV 12 semaines
Variance par rapport aux valeurs de départ lors de la visite thérapeutique finale	7,53 (7,4)	1,48 (14,1)	7,07 (18,4)
Variation moyenne des MC (erreur type) ^d	Avec RBV contre sans RBV : 5,46 (2,214)		
Tous les EI			
n/N (%)	34/44	37/42	43/49
%	77,3 %	88,1 %	87,8
EIG			
n/N (%)	1/44	0/42	0/49
%	2,3 %	0 %	0 %
ACEI			
n/N (%)	0/44	0/42	0/49
%	0 %	0 %	0 %

ACEI = abandons pour cause d'évènements indésirables; ANCOVA = analyse de covariance; ÉT = écart-type; IC = intervalle de confiance; EI = effet indésirable; EIG = d'évènements indésirables graves; EQ-5D-5L = EuroQol 5-Dimensions 5 level Questionnaire; EVA = échelle visuelle analogique; HCV-PRO = résultats signalés par les patients atteints d'hépatite C; IFN = interféron; IL28B = génotype interleukine 28B; MC = méthode des moindres carrés; OBV = ombitasvir ; PTV = paritaprévir ; RBV = ribavirine ; RTV = ritonavir ; RVS 12 = réponse virologique soutenue à 12 semaines suivant la fin du traitement; VHC = virus de l'hépatite C.

^aCalcul de l'IC à l'aide de la méthode exacte de Clopper-Pearson.

^bVariation des taux après ajustement tenant compte du génotype IL28 (avec génotype CC ou sans) à l'aide des proportions et des écarts de correction de continuité aux strates ajustées de Mantel-Haenszel.

^cLe score de l'index du questionnaire EQ-5D-5L varie de 0 à 1 (le score le plus élevé étant souhaitable) et reflète les perspectives sociétales sur un état de santé donné.

^dLa moyenne des MC, l'IC à 95 % et la valeur de *P* sont tirées du modèle ANCOVA en utilisant le groupe de traitement comme facteur et le score de départ comme covariable.

^eLe score de l'échelle EVA du EQ-5D-5L varie de 0 à 100, où 0 équivaut au pire état de santé imaginable et 100 au meilleur état de santé imaginable.

^fLe score final du HCV-PRO varie de 0 à 100, le score le plus élevé étant souhaitable.

Source : Hezode et coll., rapport d'étude clinique ⁹ pour l'essai PEARL-I.¹⁰