



Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2016

Médicament	Elbasvir et grazoprévir (Zepatier)
Indication	<p>Le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 1, 3 ou 4 chez l'adulte, selon les modalités que voici :</p> <p>Sans la ribavirine :</p> <ul style="list-style-type: none">- infection par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 ou 4, patients jamais traités encore ou patients traités par l'interféron pégylé alpha et la ribavirine (PegIFN/RBV) qui connaissent une rechute : pendant 12 semaines;- infection par le VHC de génotype 1, patients traités par un inhibiteur de la protéase (IP) et PegIFN/RBV qui connaissent une rechute : pendant 12 semaines;- infection par le VHC de génotype 1b, patients jamais traités encore et non cirrhotiques : pendant 8 semaines;- infection par le VHC de génotype 1b, patients traités par PegIFN/RBV ou IP et PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : pendant 12 semaines. <p>Avec la ribavirine :</p> <ul style="list-style-type: none">- infection par le VHC de génotype 1a, patients traités par PegIFN/RBV ou IP et PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : pendant 16 semaines;- infection par le VHC de génotype 4, patients traités par PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : pendant 16 semaines. <p>Avec le sofosbuvir :</p> <ul style="list-style-type: none">- infection par le VHC de génotype 3, patients jamais traités encore : pendant 12 semaines.
Demande d'inscription	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimé oral renfermant 50 mg d'elbasvir et 100 mg de grazoprévir
Date de l'avis de conformité	Le 19 janvier 2016

Fabricant(s)

Merck Canada inc.

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, 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 pas¹. L'on compte six génotypes principaux du VHC, le génotype 1 étant le plus courant au Canada (~65 %)¹. Les plus fréquents après celui-là sont les génotypes 2 et 3, à l'origine d'environ 14 % à 20 % des infections par le VHC au Canada¹. Le génotype 4 est plus rare au pays, représentant moins de 1 % des infections dues au VHC¹. En règle générale, l'hépatite C apparaît après l'âge de 30 ans et elle touche les hommes plus que les femmes². Les groupes à haut risque d'infection par le VHC sont les détenus des prisons fédérales, les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes, les jeunes de la rue et les Autochtones². 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 foie³. 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^{1,4-7}. 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 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 que les anciens régimes thérapeutiques renfermant de l'interféron⁸. Zepatier est une association médicamenteuse contenant de l'elbasvir (EBR) et du grazoprévir (GZR). La revue systématique a pour objectif d'évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association médicamenteuse EBR/GZR, seule ou combinée avec d'autres médicaments, dans le traitement de l'HCC de génotype 1, 3 ou 4.

Indication à l'étude
Le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1, 3 ou 4 chez l'adulte, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments.
Critère de remboursement demandé par le promoteur
Conformément à l'indication

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue systématique du PCEM englobe huit essais cliniques conformes aux critères d'inclusion : deux essais cliniques randomisés, à double insu et comparatifs avec placebo (C-EDGE [patients jamais traités encore] [N = 421] et C-SURFER [N = 237]); trois essais cliniques randomisés, à groupes parallèles et en mode ouvert (C-EDGE [patients traités auparavant] [420], C-SWIFT [143] et C-WORTHY [573]) et trois essais cliniques non randomisés en mode ouvert (C-EDGE [coinfection] [N = 218], C-SALVAGE [N = 79] et C-SCAPE [N = 98]). Les essais cliniques évaluent le traitement par EBR/GZR seulement durant 12 semaines (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-SURFER, C-EDGE [coinfection] et C-SCAPE), le traitement par EBR/GZR seulement durant 8 ou 12 semaines (C-WORTHY), le traitement par EBR/GZR et

ribavirine (RBV) durant 12 semaines (C-SALVAGE), le traitement par EBR/GZR durant 12 semaines ou par EBR/GZR et RBV durant 16 semaines (C-EDGE [patients traités auparavant]) ou le traitement par EBR/GZR et sofosbuvir (SOF) durant 12 semaines (C-SWIFT). Les participants sont des adultes atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6 (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-EDGE [coinfection], C-EDGE [patients traités auparavant]), de génotype 1 (C-SURFER, C-SALVAGE), de génotype 1 ou 3 (C-SWIFT, C-WORTHY) ou de génotype 2, 4, 5 ou 6 (C-SCAPE). Ce sont exclusivement des patients jamais traités encore (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-EDGE [coinfection], C-SWIFT, C-SCAPE) ou des patients traités auparavant (C-EDGE [patients traités auparavant], C-SALVAGE), ou des patients jamais traités encore et des patients traités auparavant (C-SURFER, C-WORTHY). Les patients traités auparavant de l'étude C-EDGE n'ont pas répondu à PegIFN/RBV, y ont répondu partiellement ou ont rechuté, tandis que les patients traités auparavant de l'étude C-SALVAGE ont subi un échec, une poussée ou une rechute au traitement par PegIFN/RBV et un AAD. Dans l'étude C-SURFER, les patients traités auparavant n'ont pas répondu à l'interféron ou à PegIFN/RBV : réponse nulle, réponse partielle ou rechute. Les participants de l'étude C-EDGE (coinfection) sont infectés aussi par le VIH, et les patients de l'étude C-SURFER sont atteints d'insuffisance rénale chronique.

La proportion de patients manifestant une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose (RVS12) est le principal résultat d'intérêt de toutes les études. Les études C-EDGE (patients jamais traités encore), C-EDGE (coinfection), C-SURFER et C-EDGE (patients traités auparavant) comparent le taux de RVS12 à celui obtenu dans des groupes témoins historiques traités par le siméprévir et PegIFN/RBV, par le sofosbuvir et la RBV, par PegIFN/RBV et par le siméprévir et PegIFN/RBV. Les taux de RVS12 historiques retenus dans les études C-EDGE (patients jamais traités encore), C-EDGE (coinfection), C-SURFER et C-EDGE (patients traités auparavant) soit respectivement 73 %, 70 %, 45 % et 58 %. Parmi les autres paramètres d'intérêt, mentionnons le taux de rechute et la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

La principale limite des essais cliniques retenus tient à l'absence d'un groupe comparateur soumis à un traitement de référence, soit un régime thérapeutique prescrit dans le traitement de l'HCC de génotype 1, 3 ou 4. La comparaison avec des témoins historiques peut être sujette à un biais relevant d'une différence quant à la distribution des facteurs de confusion possible de l'effet et du fait que les essais cliniques d'où proviennent les taux historiques se sont déroulés à un autre moment, d'où la possibilité que la prise en charge standard ait été différente à ce moment-là. En dépit des limites scientifiques de l'étude comparative avec groupe témoin historique, Santé Canada et la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis jugent ce plan d'étude suffisamment approprié pour accorder l'autorisation réglementaire de la mise en marché. Les données au sujet des patients atteints d'HCC de génotype 3 ou 4 sont limitées.

Efficacité

Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6 du groupe de l'EBR/GZR durant 12 semaines est de 95 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 92 % à 97 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % (92 %) dépasse le taux témoin historique de 73 % obtenu avec le régime siméprévir et PegIFN/RBV, établi comme principal critère d'évaluation. Dans l'étude C-EDGE (coinfection), le taux de RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 4 ou 6 et infectés également par le VIH du groupe de l'EBR/GZR pendant 12 semaines est de 95 % (IC à 95 % de 91 % à 98 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % (91 %) dépasse le taux témoin historique de 70 % obtenu avec le sofosbuvir associé à la RBV, principal critère d'évaluation. Dans l'étude C-SURFER, le taux de RVS12 établi pour l'ensemble d'analyse intégral modifié est de 99 % (IC à 95 % de 95 % à 100 %) chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 et d'insuffisance rénale chronique, jamais traités ou déjà

traités auparavant, du groupe de l'EBR/GZR durant 12 semaines. La limite inférieure de l'IC à 95 % (95 %) dépasse le taux de RVS de référence de 45 %, déterminé comme étant le principal critère d'évaluation. Dans cette étude, le taux de RVS selon l'ensemble d'analyse intégral est de 94 % (IC à 95 % de 89 % à 98 %). Dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6 des groupes de l'EBR/GZR durant 12 semaines et de l'EBR/GZR + RBV durant 16 semaines est respectivement de 92 % (IC à 95 % de 86 % à 97 %) et de 97 % (IC à 95 % de 92 % à 99 %). La limite inférieure de chacun des IC à 95 % (86 % et 92 %) dépasse le taux témoin historique de 58 % obtenu avec le régime siméprévir et PegIFN/RBV, principal critère d'évaluation.

Dans l'ensemble, le traitement par EBR/GZR durant 12 semaines se traduit par des taux de RVS12 allant de 90 % à 100 % chez les patients atteints d'HCC de génotype 1; les taux de réponse ne varient pas selon les antécédents de traitement du patient, le sous-type du génotype et la présence d'insuffisance rénale chronique ou de cirrhose. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et par le VIH, jamais traités encore, l'EBR/GZR pendant 12 semaines amène un taux de RVS12 allant de 87 % à 96 % (études C-EDGE [coinfection] et C-WORTHY). Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b, jamais traités encore, dont le score de fibrose METAVIR va de F0 à F2, l'EBR/GZR pendant 8 semaines se traduit par un taux de RVS12 de 97 % (essai clinique C-WORTHY). Chez les patients traités déjà par PegIFN/RBV du groupe EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines, le taux de RVS est de 95 % chez les porteurs du VHC de génotype 1a et de 100 % chez les porteurs du VHC de génotype 1b (étude C-EDGE [patients traités auparavant]). Parmi les patients du groupe EBR/GZR + RBV durant 12 semaines, ayant été traités auparavant par un AAD, le taux de réponse est de 96 % chez les porteurs du VHC de génotype 1a et de 98 % chez les porteurs du VHC de génotype 1b (essai clinique C-SALVAGE).

Chez les patients atteints d'HCC de génotype 4, jamais traités encore, qui prennent EBR/GZR pendant 12 semaines, le taux de RVS12 va de 90 % à 100 % (9/10 [90 %] dans l'étude C-SCAPE, 18/18 [100 %] dans l'étude C-EDGE [patients jamais traités encore] et 27/28 [96,4 %] dans l'étude C-EDGE [coinfection]), alors que le taux de RVS est de 78 % (7/9 [77,8 %]) dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant). Dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), les patients atteints d'HCC de génotype 4 traités par EBR/GZR + RBV durant 16 semaines présentent un taux de RVS de 100 % (8/8 [100 %]). Les essais cliniques dont il est question ici comptent peu de patients infectés par le VHC de génotype 4; donc, la possibilité de généraliser les résultats est incertaine. En outre, les études ne mentionnent pas les caractéristiques des participants selon le génotype et, par conséquent, nous ne savons pas vraiment si les patients atteints d'HCC de génotype 4 sont représentatifs de la population canadienne infectée par le VHC de génotype 4.

L'étude C-SWIFT est la seule à compter des patients atteints d'HCC de génotype 3. Pour ce qui est des patients non cirrhotiques jamais traités encore du groupe EBR/GZR + SOF pendant 12 semaines, le taux de réponse est de 100 %; il est de 83 % chez les patients cirrhotiques. À noter que le nombre de patients est bas (14 sans cirrhose et 12 avec cirrhose) et que, de ce fait, la possibilité de généraliser les résultats est incertaine.

Les essais cliniques examinés ici ne rapportent que quelques cas de rechute. Ces rechutes s'expliqueraient par le polymorphisme de la protéine non structurale 5A (NS5A). Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), l'on détecte une variante résistante de la protéine NS5A, apparue au traitement, chez 9 des 10 patients (90 %) porteurs du génotype 1a qui subissent un échec virologique. De même, une variante résistante est détectée chez le seul patient infecté par le VHC de génotype 1b qui subit un échec. Dans l'étude C-EDGE (coinfection), l'on a recherché des mutations apparues au traitement chez les quatre patients qui connaissent une rechute. On a décelé des mutations de NS3 chez

deux d'entre eux et des mutations de NS5A chez trois d'entre eux. De plus, la présence de variantes résistantes précises de la protéine NS5A chez les patients infectés par le VHC de génotype 1b est associée à une diminution d'un facteur de plus de cinq de l'activité antivirale in vitro de l'EBR. Cela pourrait expliquer l'efficacité réduite observée dans ce sous-groupe de patients : 2/9 (22,2 %) dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), 3/4 (75,0 %) dans l'étude C-EDGE (coinfection) et 6/6 (100 %) dans l'étude C-SURFER des patients, jamais traités auparavant, qui ont pris EBR/GZR pendant 12 semaines, et 2/6 (33,3 %) dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), chez les patients qui ont pris EBR/GZR pendant 12 semaines, et 0/1 (0 %) dans l'étude C-SALVAGE chez les patients traités auparavant qui ont pris EBR/GZR + RBV durant 12 semaines.

Dans leurs observations, les groupes de défense des intérêts de patients soulignent les répercussions de l'hépatite C chronique sur la qualité de vie des malades. Les études C-EDGE (patients jamais traités encore), C-EDGE (coinfection) et C-EDGE (patients traités auparavant) mesurent la QVLS à l'aide du questionnaire Short Form 36-Item Health Survey (SF-36), de l'échelle visuelle analogique de l'EuroQol (ÉVA EQ) et de la version adaptée à l'infection par le VHC du Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-HCV). Elles examinent également d'autres éléments d'information notés par les patients en vertu de l'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) et du questionnaire Work Productivity and Activity Impairment (WPAI). L'étude C-SURFER mesure la QVLS à l'aide du questionnaire SF-36 et de l'ÉVA EQ. Pour ce qui est des aspects rapportés par les patients, il n'y a pas de différence nette entre l'EBR/GZR et le placebo quant à la variation moyenne de la notation aux divers questionnaires durant le traitement et la période de suivi. Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), il n'y a pas de différence statistiquement significative entre EBR/GZR et le placebo quant à la vitalité, à l'état de santé en général, à la capacité physique fonctionnelle et à l'état psychologique, ainsi qu'au sommaire de l'état physique du SF-36, à la notation de l'ÉVA EQ-5D, à la note globale au CLDQ-HCV, à l'échelle FACIT-F ou au questionnaire WPAI. Dans l'étude C-SURFER, il n'y a pas de différence notable entre EBR/GZR et le placebo sur le plan de la variation moyenne de la notation de la vitalité, de l'état de santé général, de la capacité physique fonctionnelle, de l'état psychologique, ainsi qu'aux sommaires de l'état physique et de l'état mental du SF-36. L'ajout de la RBV au régime EBR/GZR a contribué à la détérioration de la QVLS, à l'aggravation de la fatigue, à la diminution du rendement au travail ou de la capacité d'exécuter les tâches courantes durant le traitement. Par comparaison avec les groupes EBR/GZR + RBV, les groupes EBR/GZR jouissent d'une meilleure QVLS, sont moins fatigués, ont un meilleur rendement au travail et une plus grande capacité d'exécution des activités usuelles durant le traitement. À la semaine 12 de la période de suivi, les scores de QVLS, de fatigue, de rendement au travail et d'exécution des tâches courantes sont semblables aux scores initiaux, parfois mieux, chez les patients traités par EBR/GZR + RBV. Il faut savoir que la plupart des notes, en particulier dans les groupes où le traitement ne comprend pas la RBV, n'ont pas empiré durant le traitement, à l'opposé de ce qui se voit habituellement pour les scores de QVLS avec d'autres régimes thérapeutiques composés d'AAD et renfermant PegIFN/RBV⁹. Enfin, il importe de souligner que les éléments d'information rapportés par les patients sont des critères d'évaluation de l'efficacité de nature exploratoire, qui ne font pas l'objet d'analyse statistique à des fins de vérification d'hypothèses.

Il n'y a pas d'essais cliniques comparant directement EBR/GZR et d'autres traitements de l'infection par le VHC; le fabricant n'a pas transmis de comparaisons indirectes, et nous n'en avons pas repéré dans la documentation.

Effets néfastes

Les incidents indésirables sont fréquents dans tous les groupes d'intervention des essais cliniques examinés ici; la fréquence va de 53,3 % à 91,7 % des patients traités par EBR/GZR pendant 12 semaines,

elle est de 54,8 % des patients traités par EBR/GZR pendant 8 semaines, de 79,7 % des patients traités par EBR/GZR + RBV pendant 12 semaines, de 89,6 % des patients traités par EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines et elle va de 21,4 % à 33,3 % des patients traités par EBR/GZR et sofosbuvir durant 12 semaines. Les taux d'incidents indésirables chez les patients prenant le placebo varient de 68,6 % à 84,1 %. Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), l'association EBR/GZR est bien tolérée en général, les effets indésirables étant semblables dans le groupe du traitement à l'étude et celui du placebo. Les incidents indésirables graves sont rares et d'une fréquence sensiblement pareille dans les groupes du traitement de référence et du placebo. De même, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables sont rares. La céphalée, la fatigue et la nausée sont les incidents indésirables les plus courants, se produisant à une même fréquence dans les groupes de traitement de référence et du placebo. Dans l'étude C-SURFER dont les participants sont en insuffisance rénale chronique, l'association EBR/GZR est bien tolérée en général. Somme toute, rien ne distingue les patients traités par EBR/GZR des patients prenant le placebo sur le plan de l'innocuité, les incidents indésirables, les incidents indésirables graves et les anomalies biochimiques survenant à une fréquence semblable. En général, la fréquence des incidents indésirables est élevée, mais on ne note pas une fréquence accrue dans les groupes de l'EBR/GZR comparativement aux groupes du placebo. L'étude C-EDGE (patients traités auparavant) comprend des groupes où la RBV fait partie du traitement et des groupes où elle n'y est pas; l'étude constate que les régimes renfermant de la RBV sont moins bien tolérés que ceux qui n'en ont pas. La fatigue, la nausée, le vomissement, la dyspepsie, l'éruption cutanée et le prurit sont des effets indésirables plus fréquents chez les patients traités par la RBV que chez les autres. Impossible de se prononcer sur l'innocuité relative de l'association EBR/GZR comparativement à d'autres régimes thérapeutiques prescrits dans le traitement de l'infection par le VHC en l'absence de comparaisons directes ou indirectes.

Autres considérations

Il convient de noter que Santé Canada estime que l'association EBR/GZR peut être utilisée telle qu'elle est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (stade Child-Pugh A). En outre, il est mentionné que l'association est contraindiquée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (stades Child-Pugh B et C), en raison de la forte hausse prévue de la concentration plasmatique de grazoprévir¹⁰.

Il faut savoir également que la FDA et Santé Canada préconisent des durées de traitement différentes. La dose et la durée de traitement recommandées par la FDA dans le traitement de l'HCC de génotype 1 se fondent sur les mutations de NS5A présentes avant le traitement et les antécédents de traitement par PegIFN/RBV ou des inhibiteurs de la protéase¹¹, alors que les recommandations de Santé Canada ne reposent pas sur le polymorphisme de la protéine NS5A, mais plutôt sur les antécédents de traitement; de plus, le ministère ne fait pas de distinction entre ceux traités auparavant par PegIFN/RBV et ceux traités par ce régime associé à un inhibiteur de la protéase¹⁰. En revanche, le rapport d'examen de Santé Canada indique que, chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, les variantes résistantes de NS3 présentes avant le traitement n'influent pas sur la RVS12, mais des variantes résistantes de la protéine NS5A, associées à une diminution d'un facteur de plus de cinq de l'activité de l'EBR, influent évidemment sur la RVS12, et cette influence sera fort marquée si la charge virale est élevée¹².

Conclusion

Les données de huit essais cliniques (deux essais randomisés, à double insu, comparatifs avec placebo et avec un groupe témoin historique; deux essais comparant l'association EBR/GZR et un groupe témoin historique; quatre essais non comparatifs et en mode ouvert) illustrent que l'association EBR/GZR produit de hauts taux de RVS12 dans le traitement de l'HCC de génotype 1 ou 4, que le patient ait été

traité auparavant ou pas; en outre, elle est hautement efficace (taux de RVS12 élevé) dans le traitement de l'HCC de génotype 1 ou 4 chez le patient coinfected par le VIH jamais traité encore. De même, elle amène de hauts taux de RVS12 chez des patients atteints d'HCC de génotype 1 en insuffisance rénale chronique, jamais traités encore ou traités auparavant. Ces taux de RVS12 sont supérieurs à ceux rapportés avec les comparateurs historiques : siméprévir et PegIFN/RBV, sofosbuvir et RBV et PegIFN/RBV. De plus, couplée au sofosbuvir, l'association EBR/GZR se traduit par de hauts taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 3 jamais traités encore. Pour certains groupes de patients atteints d'HCC, les données sont limitées, en particulier pour ceux infectés par le VHC de génotype 3 ou 4. Les mesures de la QVLS laissent entrevoir des changements sans importance clinique; les différences entre les groupes d'intervention et au sein des groupes au fil du traitement sont variables selon l'instrument de mesure. Les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares, une indication de la bonne tolérabilité du médicament évalué. Les incidents indésirables caractéristiques de l'interféron pégylé semblent se produire moins fréquemment au traitement par EBR/GZR. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité relatives de l'association EBR/GZR comparativement aux thérapies récentes sans interféron sont incertaines, car il n'y a pas de comparaisons directes ou indirectes avec elles.

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZEPATIER

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Patients jamais traités encore			Patients jamais traités encore et patients traités auparavant			Patients traités auparavant		Patients jamais traités encore	
	C-EDGE patients jamais traités encore		C-EDGE Coinfection	C-SURFER (Patients en insuffisance rénale chronique)			C-EDGE patients traités déjà		C-SWIFT	
	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 316)	PBO 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 218)	EBR/GZR durant 12 semaines (pas randomisation [pharmacocinétique]) (n = 11)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 111)	PBO 12 semaines (n = 113)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR + RBV durant 16 semaines (n = 106)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients non cirrhotiques) (n = 14)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients cirrhotiques) (n = 12)
RVS12 (ensemble d'analyse intégral)										
N (%) [IC à 95 %]	299 (94,6) [91,5 à 96,8]	PI	207 (95,0) [91,2 à 97,5] ^b	115/122 (94,3) [88,5 à 97,7]		PI	97 (92,4) [85,5 à 96,7]	103 (97,2) [92,0 à 99,4]	14 (100,0) [76,8 à 100]	10 (83,3) [51,6 à 97,9]
Différence (IC à 95 %)	PI			PI		PI				
Rechute (ensemble d'analyse intégral)										
Génotype 1a	9/157 (5,7)	PI	5/144 (3,5)	0		PI	5 (8,2)	0		
Génotype 1b	1/131 (0,8)		1/44 (2,3)	1/55 (1,8) ^a			0	0		
Génotype 3									0	1 (8,3)
Génotype 4	0		1/28 (3,6)	s.o.	s.o.	s.o.	1 (11,1)	0		
Sommaire état physique SF-36 : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	51,69 (8,44)	50,64 (8,57)	50,93 (8,61)		42,49 (8,61)	44,30 (8,20)	50,85 (7,95)	50,55 (8,14) ^a		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	-0,11 (-0,83 à 0,62)	0,50 (-0,60 à 1,61)	0,89 (-0,07 à 1,86)		1,18 (-0,18 à 2,55)	-0,52 (-2,29 à 1,25)	0,52 (-0,82 à 1,86)	-2,35 (-3,96 à -0,75)^a		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	-0,61 (-2,01 à 0,79)		s.o.		1,71 (-0,51 à 3,93)		PI			
Sommaire état mental SF-36 : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	47,90 (10,79)	50,41 (9,20)	46,88 (11,73)		48,44 (10,26)	48,57 (8,96)	49,97 (10,0)	50,83 (9,19)		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	1,28 (0,25 à 2,32)	-1,04 (-2,79 à 0,70)	1,46 (0,16 à 2,76)		-1,14 (-3,07 à 0,80)	-0,44 (-2,08 à 1,20)	0,64 (-1,18 à 2,45)	-3,67 (-5,44 à -1,89)		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	2,33 (0,28 à 4,37)		s.o.		-0,69 (-3,21 à 1,82)		PI			

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZEPATIER

	Patients jamais traités encore			Patients jamais traités encore et patients traités auparavant			Patients traités auparavant		Patients jamais traités encore	
	C-EDGE patients jamais traités encore		C-EDGE Coinfection	C-SURFER (Patients en insuffisance rénale chronique)			C-EDGE patients traités déjà		C-SWIFT	
	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 316)	PBO 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 218)	EBR/GZR durant 12 semaines (pas randomisation [pharmacocinétique]) (n = 11)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 111)	PBO 12 semaines (n = 113)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR + RBV durant 16 semaines (n = 106)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients non cirrhotiques) (n = 14)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients cirrhotiques) (n = 12)
SF-36/vitalité : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	59,87 (22,61)	60,94 (19,61)	59,45 (22,28)		54,19 (21,50)	57,22 (18,47)	60,95 (20,36)	62,80 (22,40)		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	2,52 (0,18 à 4,87)	0,49 (-3,26 à 4,23)	5,07 (2,48 à 7,67)		0,07 (-3,80 à 3,93)	-2,96 (-6,66 à 0,74)	4,42 (0,39 à 8,45)	-8,40 (-12,62 à -4,18)		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	2,04 (-2,54 à 6,62)		s.o.		3,03 (-2,29 à 8,35)		PI			
Échelle visuelle analogique EQ-5D : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	78,65 (17,66)	80,06 (14,12)	76,13 (18,00)				77,77 (17,51)	77,39 (16,46)		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	1,92 (0,30 à 3,54)	-0,53 (-2,83 à 1,77)	3,74 (1,70 à 5,78)				2,79 (-0,17 à 5,74)	-1,72 (-5,27 à 1,84)		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	2,45 (-0,65 à 5,55)		s.o.				PI			
FACIT-F : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	40,80 (10,90)	41,04 (10,06)	38,82 (11,69)				40,44 (9,73)	41,72 (9,58)		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	0,41 (-0,62 à 1,45)	0,22 (-1,54 à 1,98)	2,31 (1,02 à 3,59)				1,42 (-0,49 à 3,34)	-4,07 (-5,99 à -2,15)		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	0,19 (-1,86 à 2,24)		s.o.				PI			
Score global CLDQ-HCV : variation moyenne de la valeur initiale (ÉT)										
Valeur initiale	5,22 (1,29)	5,35 (1,10)	5,00 (1,36)				5,46 (1,06)	5,51 (1,11)		
Variation moyenne la semaine 12 (IC à 95 %)	0,30 (0,15 à 0,44)	0,28 (0,10 à 0,46)	0,63 (0,39 à 0,87)				0,24 (-0,01 à 0,48)	-0,12 (-0,40 à 0,15)		
Différence moyenne entre les traitements (IC à 95 %)	0,02 (-0,23 à 0,26)		s.o.				PI			

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZEPATIER

	Patients jamais traités encore			Patients jamais traités encore et patients traités auparavant			Patients traités auparavant		Patients jamais traités encore	
	C-EDGE patients jamais traités encore		C-EDGE Coinfection	C-SURFER (Patients en insuffisance rénale chronique)			C-EDGE patients traités déjà		C-SWIFT	
	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 316)	PBO 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 218)	EBR/GZR durant 12 semaines (pas randomisation [pharmacocinétique]) (n = 11)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 111)	PBO 12 semaines (n = 113)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 105)	EBR/GZR + RBV durant 16 semaines (n = 106)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients non cirrhotiques) (n = 14)	EBR/GZR + SOF durant 12 semaines (patients cirrhotiques) (n = 12)
II										
Tous les II	213 (67,4)	72 (68,6)	161 (73,9)	9 (81,8)	84 (75,7)	95 (84,1)	74 (70,5)	95 (89,6)	3 (21,4)	4 (33,3)
IIG	9 (2,8)	3 (2,9)	2 (0,9)	0	16 (14,4)	19 (16,8)	4 (3,8)	4 (3,8)	0	1 (8,3)
ACEI	3 (0,9)	1 (1,0)	0	0	0	5 (4,4)	1 (1,0)	5 (4,7)	0	0

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; CLDQ-HCV = version adaptée au VHC du Chronic Liver Disease Questionnaire; EBR = elbasvir; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5-Dimensions Health-Related Quality of Life; ÉT = écart type; FACIT-F = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue Scale; GZR = grazoprévir; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; PBO = placebo; PI = pas indiqué; RBV = ribavirine; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose; SF-36 = Short Form 36-Item Health Survey; s.o. = sans objet; SOF = sofosbuvir; WPAI = questionnaire Work Productivity and Activity Impairment.

Sources : rapports d'étude clinique : C-Edge Treatment-Experienced¹³, C-SWIFT¹⁴, C-SURFER¹⁵, C-Edge Treatment-Naive¹⁶, C-EDGE Coinfection¹⁷

SOMMAIRE DU PCEM SUR ZEPATIER

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (SUITE)

	C-WORTHY						C-SALVAGE	C-SCAPE
	JT NC GT1b : EBR/GZR durant 12 semaines (n = 13)	JT NC GT1a : EBR/GZR durant 12 semaines (n = 31)	JT NC GT1b : EBR/GZR durant 8 semaines (n = 31)	JT VIH NC GT1 : EBR/GZR durant 12 semaines (n = 30)	JT C GT1 : EBR/GZR durant 12 semaines (n = 29)	NR GT1 : EBR/GZR durant 12 semaines (n = 33)	EBR/GZR + RBV durant 12 semaines (n = 79)	EBR/GZR durant 12 semaines (n = 19)
RVS12 (ensemble d'analyse intégral)								
N (%) [IC à 95 %]	13 (100,0) [75,3 à 100,0]	30 (96,8) [83,3 à 99,9]	29 (93,5) [78,6 à 99,2]	26 (86,7) [69,3 à 96,2]	28 (96,6) [82,2 à 99,9]	30 (90,9) [75,7 à 98,1]	76 (96,2) [89,3 à 99,2]	9/10 (90,0) [55,5 à 99,7] ^b
Rechute la semaine 12 du suivi (ensemble d'analyse intégral)								
Génotype 1a, n/N (%)	s.o.	1/30 (3,3)	s.o.	0	1/20 (5,0)	2/22 (9,1)	1/24 (4,2)	
Génotype 1b, n/N (%)	0	0	2/31 (6,5)	0		1/11 (9,1)	1/46 (2,2)	
Incidents indésirables								
Tous les II	11 (91,7)	27 (87,1)	17 (54,8)	16 (53,3)	19 (65,5)	26 (78,8)	63 (79,7)	15 (78,9)
IIG	0	0	0	1 (3,3)	2 (6,9)	1 (3,0)	4 (5,1)	0
ACEI	0	0	0	0	0	0	1 (1,3)	1 (5,3)

ACEI = abandon de traitement pour cause d'effets indésirables; C = cirrhotiques; EBR = elbasvir; GT = génotype; GZR = grazoprévir; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; JT = jamais traités encore; NC = non cirrhotiques; NR = non-répondants; RBV = ribavirine; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose; s.o. = sans objet; VIH = virus de l'immunodéficience humaine.

Sources : rapports d'étude clinique : C-WORTHY¹⁸, C-SCAPE¹⁹, C-SALVAGE²⁰