

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

GLÉCAPRÉVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET)

(Corporation AbbVie)

Indication : l'hépatite C des génotypes 1 à 6

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	FINALE (passages caviardés)
Date de publication :	Février 2018
Longueur du rapport :	14 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Glécaprévir/pibrentasvir (Maviret)
Indication	Pour le traitement de l'adulte atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée, y compris le patient atteint de l'infection chronique par le VHC de génotype 1 qui a déjà été traité soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs.
Demande de remboursement	Selon l'indication
Forme pharmaceutique	Comprimés renfermant 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir
Date de l'avis de conformité	16 août 2017
Fabricant	Corporation AbbVie

Sommaire

Introduction

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est une affection hépatique grave et potentiellement mortelle, pouvant causer une fibrose, une cirrhose, un carcinome hépatocellulaire, une insuffisance et une encéphalopathie hépatiques. Les patients se plaignent de symptômes divers, et pour certains d'entre eux, la gravité des symptômes limite leur capacité à travailler, à gérer leur vie domestique, à s'occuper des membres de leur famille et à maintenir des relations. En 2013, environ 250 000 Canadiens étaient atteints d'infection chronique par le VHC, mais le nombre exact de personnes infectées est inconnu dans la mesure où 30 % à 70 % d'entre elles ignorent qu'elles sont porteuses du virus¹.

L'association de glécaprévir et de pibrentasvir (GP) est une association médicamenteuse pangénotypique à dose fixe renfermant deux antiviraux à action directe (AAD) : le glécaprévir qui est un inhibiteur de la protéase NS3/4A (protéine virale non structurale 3/4A) et le pibrentasvir, qui est un inhibiteur de la protéine NS5A. Ce médicament est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, avec ou sans cirrhose compensée. Ceci comprend les patients présentant une infection par le VHC de génotype 1 qui ont été traités soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par les deux classes d'inhibiteurs². La dose recommandée est de trois comprimés de glécaprévir à 100 mg et de pibrentasvir à 40 mg (c.-à-d., 300 mg de glécaprévir et 120 mg de pibrentasvir) une fois par jour pendant 8, 12 ou 16 semaines, selon les antécédents thérapeutiques du patient, le génotype du virus et la présence de cirrhose².

Le présent rapport rend compte d'une revue systématique des effets bénéfiques et néfastes de l'association à dose fixe de glécaprévir à 100 mg et de pibrentasvir à 40 mg en

comprimé pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3, 4, 5 et 6 chez l'adulte.

Résultats et interprétation

Études retenues

La revue couvre neuf rapports présentant les données de 10 études cliniques distinctes. Trois études sont en mode ouvert et comportent un seul groupe (EXPEDITION-1, EXPEDITION-4, ENDURANCE-4) et quatre études sont en mode ouvert et répartissent les patients de manière aléatoire, ou les affectent dans plus d'un groupe de traitement par l'association GP (ENDURANCE-1, SURVEYOR-II partie 3 et partie 4, MAGELLAN-1 partie 2). Deux études sont en mode ouvert, à répartition aléatoire, comparatives et évaluent la non-infériorité (CERTAIN-2, ENDURANCE-3); un essai clinique est une étude randomisée à double insu (ENDURANCE-2).

Trois essais cliniques (ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, SURVEYOR-II partie 4) comparent le traitement par l'association GP à un groupe témoin historique sur le plan du pourcentage de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la fin du traitement pour déterminer la non-infériorité. Deux essais cliniques comparatifs sont conçus pour évaluer la non-infériorité du traitement par l'association GP pendant 8 semaines par rapport au traitement par sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines (CERTAIN-2), ou le traitement par l'association GP pendant 12 semaines par rapport au traitement par sofosbuvir/daclatasvir pendant 12 semaines (ENDURANCE-3). L'essai clinique comparatif randomisé (ECR) à double insu ENDURANCE-2 évalue l'innocuité du traitement par l'association GP durant 12 semaines comparativement au placebo.

Les études ont recruté des patients infectés par le VHC de tous les génotypes, que ce soit des patients jamais traités encore (neuf essais cliniques), des patients traités auparavant par un régime contenant de l'interféron ou l'association sofosbuvir/ribavirine (huit essais cliniques), des patients traités auparavant par un AAD (un essai clinique), des patients en insuffisance rénale terminale (un essai clinique) ou des patients coinfectés par le VIH (un essai clinique). Trois essais cliniques comptent des participants présentant une cirrhose, alors que neuf comptent des patients sans cirrhose. Dans l'ensemble, 2 180 patients sont traités par l'association GP.

L'âge moyen des patients par groupe de traitement varie de 45,4 ans à 60,1 ans, et les patients sont majoritairement de race blanche (60 % à 93 %), à l'exception des patients admis à l'essai CERTAIN-2 qui sont japonais. La plupart des patients recrutés présentent une fibrose de stade F0 ou F1 (médiane de 76 % par groupe de traitement). La RVS12 constitue le principal critère d'évaluation dans tous les essais cliniques.

La principale limite des études tient à l'absence de données comparatives, huit des dix études n'ont pas de groupe témoin où les patients qui y seraient répartis de manière aléatoire seraient traités par un AAD. Toutes les études, à l'exception d'une, sont en mode ouvert.

Efficacité

Parmi les patients ayant reçu le traitement par l'association GP pendant 8, 12 ou 16 semaines, le pourcentage de ceux obtenant une RVS12 va de 88,6 % à 99,7 % (voir le tableau 1).

Dans l'étude ENDURANCE-1, les taux de RVS12 sont de 99,1 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 98,1 % à 100 %) et de 99,7 % (IC à 95 % : 99,1 % à 100 %) chez les patients non cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 1 dans les groupes traités par l'association GP pendant 8 semaines et 12 semaines, respectivement (population en intention de traiter modifiée [ITTm]). Le traitement de 12 semaines par l'association GP satisfait aux critères de non-infériorité, la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure à 91 % dans le cas du groupe témoin historique (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirine ou sofosbuvir/lédipasvir pendant 12 semaines). Le traitement de 8 semaines par l'association GP se révèle non inférieur à celui de 12 semaines puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour la différence entre les groupes est supérieure à la marge de non-infériorité de -5 % spécifiée dans l'analyse selon le protocole (0,0 %; IC à 95 % : -1,1 % à 1,1 %) et l'analyse de la population en ITTm (-0,6 %; IC à 95 % : -1,8 % à 0,6 %). La durée du traitement par l'association GP recommandée par Santé Canada pour la population en question est de 8 semaines.

Chez les patients non cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 2 (jamais traités ou traités auparavant par l'interféron) ayant reçu l'association GP pendant 12 semaines lors de l'étude ENDURANCE-2, le taux de RVS12 est de 99,5 % (IC à 95 % : 98,5 % à 100 %, ITTm). Le traitement de 12 semaines par l'association GP est non inférieur au traitement du groupe témoin historique (sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines), la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure à 89 % (c.-à-d., une marge de non-infériorité de 6 %). Il est important de souligner que la durée du traitement dans l'étude ENDURANCE-2 n'est pas conforme à la durée de 8 semaines recommandée par Santé Canada pour cette population de patients.

L'étude CERTAIN-2 est conçue pour évaluer la non-infériorité du traitement de 8 semaines par l'association GP comparativement à un traitement de 12 semaines par l'association sofosbuvir/ribavirine chez des patients non cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 2, ayant ou non des antécédents de traitement. Les taux de RVS12 sont de 97,8 % et de 93,5 % après les traitements par l'association GP et l'association sofosbuvir/ribavirine respectivement, et la différence entre les traitements est de 4,3 % (IC à 95 % : -3,5 % à 12,1 %). La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % est supérieure à la marge de non-infériorité de -10 %; le traitement de 8 semaines par l'association GP se révèle donc non inférieur au traitement par l'association sofosbuvir/ribavirine selon l'analyse de la population en ITT. Les limites de cette étude incluent une marge de non-infériorité pouvant être considérée comme trop large, ainsi que l'absence d'évaluation de la non-infériorité dans l'analyse de la population selon le protocole, ce qui mène à une estimation plus prudente. D'ailleurs, la validité externe peut être limitée par le fait que l'étude n'a recruté que des patients japonais, a utilisé une dose de ribavirine inférieure à celle employée au Canada, et a inclus un traitement comparateur de référence qui, selon les normes actuelles de traitement, peut être considéré comme sous-optimal.

Les taux de RVS12 obtenus lors de l'étude ENDURANCE-3 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, non cirrhotiques et jamais traités sont de 96,5 % après le traitement de 12 semaines par l'association sofosbuvir/daclatasvir, de 95,3 % après le traitement de 12 semaines par l'association GP et de 94,9 % après le traitement de 8 semaines par

l'association GP. Le traitement de 12 semaines par l'association GP est non inférieur au traitement par sofosbuvir/daclatasvir (différence entre les taux de RVS12 : -1,2 %; IC à 95 % : -5,6 % à 3,1 %, ITT), la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure à la marge de non-infériorité de -6 %. L'analyse de la population selon le protocole produit des résultats semblables. L'étude ne démontre pas la supériorité du traitement de 12 semaines par l'association GP comparativement au traitement par sofosbuvir/daclatasvir. Le traitement de 8 semaines par l'association GP satisfait également aux critères de non-infériorité comparativement au traitement de 12 semaines, d'après les résultats des analyses en ITT et selon le protocole. Il convient de signaler que les patients recrutés dans le groupe de traitement de 8 semaines par l'association GP lors de l'étude ENDURANCE-3 n'ont pas été affectés aléatoirement au traitement; il peut donc y avoir des différences quant aux facteurs de confusion mesurés et non mesurés entre les groupes de traitement de 8 et de 12 semaines. En outre, l'étude ENDURANCE-3 n'évalue pas la non-infériorité du traitement de 8 semaines par l'association GP par rapport au traitement par sofosbuvir/daclatasvir, qui correspond à la comparaison revêtant le plus d'intérêt, étant donné que Santé Canada recommande une durée de traitement de 8 semaines pour la population de patients admis à cette étude.

Dans l'étude ENDURANCE-4, 99,2 % (IC à 95 % : 97,6 % à 100 %) des patients infectés par le VHC de génotype 4, 5 ou 6 ont obtenu une RVS12 après 12 semaines de traitement par l'association GP. Un patient a arrêté le traitement prématurément, ce qui a été considéré comme un échec virologique. Santé Canada recommande un traitement de 8 semaines chez les patients exempts de cirrhose.

Dans la partie 3 de l'étude SURVEYOR-II, le taux de RVS12 obtenu chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose et jamais traités, est de 97,5 %. Parmi les patients infectés par le VHC de génotype 3 et déjà traités auparavant, ce taux atteint 90,9 % en l'absence de cirrhose, après le traitement de 12 semaines par l'association GP, et il est respectivement de 95,5 % et de 95,7 % en l'absence et en présence de cirrhose, après le traitement de 16 semaines par l'association GP. Santé Canada recommande un traitement de 16 semaines chez les patients porteurs du génotype 3 qui ont déjà été traités. Parmi les 22 patients déjà traités qui ont reçu l'association GP pendant 12 semaines, deux patients (9,1 %) ont connu une rechute. Dans la partie 4 de l'étude, les patients non cirrhotiques, avec ou sans antécédents de traitement, ont reçu l'association GP pendant 8 semaines. Le taux de RVS12 est de 97,9 % (IC à 95 % : 94,1 % à 99,3 %) chez les patients infectés par le VHC de génotype 2, et de 93,1 % (IC à 95 % : 83,6 % à 97,3 %) chez les porteurs des génotypes 4 à 6. Parmi les quatre patients infectés par le VHC de génotype 4, 5 ou 6 qui n'ont pas obtenu de RVS12, un patient a abandonné le traitement, et dans les trois autres cas, il manquait des données sur la RVS12. Aucun patient n'a connu d'échec virologique ou de rechute pendant le traitement.

Tous les patients de l'étude EXPEDITION-1 présentent une cirrhose compensée et sont porteurs des génotypes 1, 2, 4, 5 ou 6. Dans l'ensemble, 99,3 % des patients (IC à 95 % : 98 % à 100 %) ont obtenu une RVS12 après le traitement de 12 semaines par l'association GP. Un patient a connu une rechute.

Dans l'étude EXPEDITION-4 menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, le taux de RVS12 est de 98 % (IC à 95 % : 95 % à 100 %), et l'on n'a pas recensé d'échec virologique ou de rechute pendant le traitement. Sur les deux patients qui n'ont pas obtenu de RVS12, l'un a abandonné le traitement prématurément et pour l'autre,

il manquait des données sur la RVS12. Il convient de préciser que 17 % des patients admis à l'étude étaient atteints de cirrhose et ont suivi le traitement par l'association GP pendant 12 semaines, comme le recommande Santé Canada. Chez les patients non cirrhotiques, Santé Canada recommande un traitement de 8 semaines².

Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur par un AAD (MAGELLAN-1 partie 2), le taux de RVS12 est de 88,6 % (IC à 95 % : 76,0 % à 95,0 %) après le traitement de 12 semaines par l'association GP et de 91,5 % (IC à 95 % : 80,1 % à 96,6 %) après le traitement de 16 semaines par l'association GP. Les rechutes sont plus nombreuses après le traitement de 12 semaines (n = 4, 9,3 %) qu'après le traitement de 16 semaines (n = 0), malgré un nombre total similaire d'échecs virologiques ou de rechutes pendant le traitement (12 semaines : n = 5, 11,4 %; 16 semaines : n = 4, 8,5 %). Santé Canada recommande un traitement de 12 semaines par l'association GP chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 (avec ou sans cirrhose) qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur par un inhibiteur de la protéase NS3/4A (siméprévir/sofosbuvir ou interféron pégylé plus ribavirine en association avec le siméprévir, le bocéprévir ou le télaprévir) et qui n'ont pas été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A². Chez les patients porteurs du génotype 1 qui ont déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A (daclatasvir/sofosbuvir, daclatasvir/interféron pégylé plus ribavirine ou lédipasvir/sofosbuvir), mais qui n'ont pas encore reçu d'inhibiteur de la protéase NS3/4A, la durée recommandée du traitement est de seize semaines. L'association GP n'est pas recommandée chez les patients déjà traités par un régime comportant un inhibiteur de la protéine NS5A et un inhibiteur de la protéase NS3/4A². Dans les groupes de traitement de 12 et 16 semaines, 32 % et 38 % des patients, respectivement, ont reçu le traitement pendant la durée recommandée par Santé Canada.

Les échecs virologiques ou les rechutes pendant le traitement sont rares (0 à 2 patients par groupe; < 1,5 %), sauf dans l'étude MAGELLAN-1 (partie 2) menée auprès de patients n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un AAD, et pour ce qui est des patients infectés par le VHC de génotype 3, dans les études ENDURANCE-3 et SURVEYOR-II. Dans l'étude ENDURANCE-3, six patients (3,8 %) dans le groupe traité par l'association GP pendant 8 semaines et quatre patients (1,7 %) dans le groupe traité par l'association GP pendant 12 semaines ont présenté une rechute ou un échec virologique pendant le traitement, comparativement à un patient (0,9 %) dans le groupe recevant l'association sofosbuvir/daclatasvir. Dans l'étude SURVEYOR-II (partie 3), cinq des 90 (5,5 %) patients porteurs du VHC de génotype 3 et déjà traités auparavant ont connu une rechute ou un échec virologique pendant le traitement; aucune rechute n'est survenue chez les patients porteurs du génotype 3 qui n'avaient jamais été traités. Les autres motifs d'échec virologique sont l'arrêt prématuré du médicament à l'étude (0 % à 2,2 %) et le manque de données sur la RVS12 (0 % à 5,2 % entre les groupes de traitement).

Dans l'étude MAGELLAN-1 (partie 2), le taux de RVS12 chez les patients porteurs d'une variante de la protéase NS3/4A ou de la protéine NS5A associée à une résistance est de 86 %; ce taux va de 91 % à 95 % dans l'étude ENDURANCE-3 (génotype 3), et atteint 100 % dans les autres études qui ont rapporté ces données.

Toutes les études, sauf l'étude MAGELLAN-1, évaluent les résultats rapportés par les patients en tant que paramètres d'exploration. Les instruments utilisés comprennent le questionnaire Short-Form (36) Health Survey (SF-36) (sept études), le questionnaire EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D) (neuf études), l'échelle d'évaluation de l'intensité de la fatigue (Fatigue Severity Scale [FSS]) (huit études) et le questionnaire évaluant la baisse

de productivité au travail et la limitation des activités en lien avec l'hépatite C (Work Productivity and Activity Impairment – Hepatitis C [WPAI-HCV]) (sept études). Les études ENDURANCE-2, ENDURANCE-3 et CERTAIN-2 présentent des comparaisons statistiques entre les groupes, mais ne montrent pas de différence statistiquement significative entre le traitement par l'association GP et le placebo, l'association sofosbuvir/daclatasvir ou sofosbuvir/ribavirine d'après les réponses aux questionnaires utilisés. Il est difficile d'interpréter les résultats rapportés par les patients dans ces essais et les autres en raison des limites des données relevant notamment du devis ouvert, des données manquantes, des méthodes d'analyse (c.-à-d., pas d'imputation des données manquantes ni de contrôle du risque d'erreur dû à la multiplicité des analyses) ou de l'absence de groupe témoin.

La principale limite des études tient à l'absence de données comparatives, étant donné que huit des dix études ne comportent pas de traitement par un AAD à titre de groupe témoin. Six des dix études ne sont pas comparatives ou affectent un certain nombre de patients de manière non aléatoire aux groupes de traitement. Les études ENDURANCE-1, ENDURANCE-2 et SURVEYOR-II (partie 4) comportent les mêmes limites reliées à l'établissement de comparaisons avec un groupe témoin historique, et n'effectuent pas de comparaisons directes entre les groupes de traitement, ce qui complique l'évaluation des différences entre les traitements assignés de manière aléatoire en raison des variations possibles de la pratique clinique (c.-à-d., norme de soins) et des caractéristiques des populations de patients à différentes périodes. De plus, trois des études ont choisi l'association sofosbuvir/ribavirine comme groupe témoin historique ou simultané, laquelle peut être considérée comme sous-optimale d'après les normes de traitement actuelles, même si au moment de la conception des études, cette association était probablement conforme à la norme de soins en vigueur^{3,4}. Il est important de souligner qu'aucune étude ne compare le traitement par l'association GP à d'autres régimes antiviraux à action directe pangénotypiques d'usage courant au Canada, comme sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) ou sofosbuvir/lédipasvir (Harvoni), bien que cela n'ait peut-être pas été faisable compte tenu de la rapidité de mise au point de traitements contre l'hépatite C.

Dans l'ensemble, les essais représentent une population de patients atteints d'une infection chronique par le VHC associée à une fibrose hépatique minime; en effet, dans la plupart des études, moins de 20 % des patients présentaient une fibrose à un stade avancé ou une cirrhose. Il peut s'avérer difficile de généraliser les résultats des essais pour certains groupes de patients, car les essais ont exclu les cas complexes caractérisés par la présence d'importants troubles comorbides. Par exemple, les patients coinfectés par le VIH sont exclus de toutes les études à l'exception d'une étude pivot. Aucune étude pivot n'a recruté de patients ayant subi une greffe, bien que cette population de patients ait fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'une étude non pivot et non comparative⁵. Une étude inclut des patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Les études ont recruté peu de patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6, de patients infectés par le VHC de génotype 3 qui avaient déjà été traités, ou de patients ayant déjà reçu un traitement par un AAD.

Effets néfastes

Dans tous les essais cliniques, la majorité des patients ont subi au moins un incident indésirable; les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par l'association GP sont les céphalées, la fatigue et les nausées. Dans l'essai clinique comparatif avec placebo et à double insu (ENDURANCE-2), 65 % des patients du groupe

de l'association GP et 58 % des patients du groupe du placebo ont fait état d'effets indésirables. Dans l'ensemble, 76 %, 62 % et 70 % des patients traités par l'association GP pendant 12 semaines ou 8 semaines, et par l'association sofosbuvir/daclatasvir pendant 12 semaines, respectivement, ont rapporté un incident indésirable au cours de l'ECR ENDURANCE-3. Dans l'ECR CERTAIN-2, 76 % des patients ont rapporté un événement indésirable au cours du traitement par l'association sofosbuvir/ribavirine contre 48 % des patients traités par l'association GP. L'anémie (35 % contre 0 %) et la hausse du taux de bilirubine (15,2 % contre 1,1 %) ont été signalées plus fréquemment chez les patients traités par sofosbuvir/ribavirine. La durée du traitement était cependant plus longue avec l'association sofosbuvir/ribavirine (12 semaines) qu'avec l'association GP (8 semaines), ce qui peut expliquer certaines des différences observées quant à la fréquence de ces événements.

La fréquence des événements indésirables graves est la plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (24 %), qui sont pour la plupart en dialyse, et chez les patients de l'étude EXPEDITION-1 (7,5 %) qui tous présentent une cirrhose compensée. Ni l'une ni l'autre ne comportent de groupe témoin; il est donc impossible de déterminer dans quelle mesure les événements indésirables graves sont liés au traitement à l'étude ou à la présence d'une affection sous-jacente. Dans les autres essais cliniques, la fréquence des événements indésirables graves chez les patients traités par l'association GP va de 0,8 % à 4,6 %, et elle est semblable avec l'association GP et le placebo ou l'association daclatasvir/sofosbuvir dans les essais ENDURANCE-2 et ENDURANCE-3. Au total, quatre décès se sont produits parmi les 2 180 patients qui ont reçu l'association GP. Un décès a été rapporté chez les patients ayant reçu l'association sofosbuvir/daclatasvir (total n = 115); aucun décès n'est survenu chez les patients ayant reçu le placebo ou l'association sofosbuvir/ribavirine (n = 146). Deux décès ont été causés par une hémorragie cérébrale, un autre par une surdose accidentelle et les deux autres décès sont de cause inconnue. Les incidents de toxicité hépatique ou de morbidité sont rares et surviennent généralement chez des patients qui présentent au départ une atteinte hépatique plus grave. Les abandons de traitement en raison d'effets indésirables sont peu fréquents dans tous les groupes de traitement (0 % à 3,8 %). Leur nombre est le plus élevé dans l'essai mené chez les patients en insuffisance rénale terminale (3,8 %).

Les deux études connexes menées chez des patients qui avaient subi une greffe de foie ou de rein ou chez des personnes coinfectées par le VIH montrent un profil d'événements indésirables semblable à celui observé dans les études incluses dans la revue systématique.

Parmi les études retenues, seule l'étude ENDURANCE-2 est réalisée à double insu; la connaissance du traitement reçu par le patient peut donc influencer le signalement des événements indésirables. L'absence de groupe témoin soumis à un traitement de référence dans la plupart des études constitue une limite importante pour l'analyse des données disponibles sur l'innocuité, vu le manque de données comparatives. D'ailleurs, les études ne sont pas conçues pour évaluer l'innocuité à long terme du traitement par l'association GP. Toutes les études excluent les patients coinfectés par le virus de l'hépatite B et ne fournissent donc pas de données quant au risque de réactivation de ce virus, qui est mentionné dans la section des mises en garde de la monographie du médicament². L'association GP présente aussi un certain nombre d'interactions médicamenteuses qui peuvent être importantes du point de vue clinique, et avoir une incidence sur le risque d'effets néfastes ou réduire l'effet du traitement².

Place du médicament dans le traitement¹

L'association GP est un traitement pangénotypique sans ribavirine qui fournit des taux globaux de réponse virologique soutenue (RVS) de plus de 95 % à 98 % chez presque tous les patients infectés par le VHC. Selon l'opinion de l'expert clinique consulté par l'ACMTS, ce traitement présente un profil d'évènements indésirables semblable à celui du placebo⁶.

L'association GP offre une nouvelle option de traitement pangénotypique d'une durée de huit semaines aux patients exempts de cirrhose et n'ayant pas d'antécédents thérapeutiques. Ce groupe de patients représente probablement 80 % de l'ensemble des patients infectés par le VHC qui restent à traiter. Il permet donc de changer le paradigme de traitement chez la majorité des patients en passant d'un traitement de 12 semaines avec la plupart des autres AAD actuellement offerts à un traitement de 8 semaines. Comme avec les autres traitements pangénotypiques, les patients atteints de cirrhose devraient recevoir l'association GP pendant 12 semaines, et la durée du traitement pourrait être portée jusqu'à 16 semaines chez certains patients déjà traités. Tous les patients infectés par le VHC doivent subir une évaluation du stade de fibrose, et ceux qui présentent une cirrhose nécessitent une surveillance à long terme visant à détecter la présence d'un carcinome hépatocellulaire. De même, tous les fournisseurs de soins de santé, quel que soit leur niveau d'expérience, devraient s'assurer d'évaluer le stade de fibrose chez tous leurs patients infectés par le VHC.

Comme l'association GP contient deux médicaments qui s'éliminent par la voie biliaire/fécale, elle constitue le seul régime thérapeutique pangénotypique dont l'usage a été autorisé par Santé Canada chez les patients en insuffisance rénale dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) ≤ 30 ml/min, ou qui suivent une dialyse. Cette association se distingue également par le fait qu'elle fournit une option différente en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses, qui peuvent avoir de l'importance dans diverses situations cliniques.

Les lignes directrices internationales recommandent d'analyser la résistance initiale au traitement de l'infection par le VHC en fonction du schéma thérapeutique envisagé, du génotype du virus, du stade de fibrose ou des antécédents thérapeutiques^{3,4}. Cela s'applique en particulier à certains patients infectés par le VHC de génotype 3. À l'heure actuelle, la détection d'une pharmacorésistance initiale n'est pas nécessaire dans le cas de l'association GP, sauf si les patients ont des antécédents de traitement par un AAD. Les échecs avec les AAD actuellement remboursés sont très rares, même s'ils peuvent survenir dans 3 % à 10 % des cas de traitement en première intention⁷⁻⁹. Dans cette population de patients, il est important de tenir compte du régime AAD ayant échoué et de détecter une pharmacorésistance initiale afin d'orienter le choix des traitements ultérieurs. Le traitement de ces patients devrait relever d'un centre expérimenté dans le traitement de tels cas complexes. L'association GP est approuvée uniquement pour traiter à nouveau des patients infectés par le virus de génotype 1, même si ceux qui ont déjà reçu un inhibiteur de la protéine NS5A ou qui présentent au départ une variante de cette protéine associée à une pharmacorésistance obtiennent une RVS moins bonne. L'association de sofosbuvir, de velpatasvir et de voxilaprévir représente une autre option de traitement ultérieur par AAD, dont l'usage a été autorisé récemment.

Comme c'est le cas avec les autres traitements contenant des inhibiteurs de protéase, l'association GP ne doit pas être utilisée chez les patients atteints d'une insuffisance

¹ Les renseignements présentés dans cette partie sont issus de résumés de données fournis par l'expert clinique consulté par les examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS aux fins de la présente revue.

hépatique de classe B ou C de Child-Pugh, ou chez les patients qui présentent un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) supérieur à 6.

L'association GP renforce l'arsenal thérapeutique contre l'infection par le VHC, en fournissant aux patients un traitement pangénotypique, hautement efficace, bien toléré à priori et facile à utiliser, ce qui est un atout. On espère que le dépistage et l'accès aux soins, ainsi que l'offre actuelle de plusieurs AAD permettront au Canada d'atteindre l'objectif de l'Organisation mondiale de la Santé d'éliminer l'hépatite C d'ici 2030¹⁰.

Conclusion

Le traitement par l'association GP pendant 8, 12 ou 16 semaines est associé à un haut pourcentage de patients obtenant une RVS12, comme l'illustrent les estimations ponctuelles allant de 90,9 % à 99,7 % chez des patients adultes infectés par le VHC des génotypes 1 à 6 jamais traités encore, traités auparavant par un régime renfermant de l'interféron ou du sofosbuvir et de la ribavirine ou des patients atteints d'insuffisance rénale terminale. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 qui ont déjà reçu un AAD, le taux de RVS12 après le traitement par l'association GP pendant 12 ou 16 semaines est respectivement de 88,6 % et de 91,5 %.

Le traitement par l'association GP pendant 12 semaines se révèle non inférieur au traitement par l'association sofosbuvir/daclatasvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, qui sont exempts de cirrhose et n'ont pas d'antécédents thérapeutiques, bien que la pertinence de cette constatation reste à confirmer vu que, dans cette population, la durée du traitement recommandée par l'association GP est de 8 semaines. Le traitement par l'association GP pendant 8 semaines est également non inférieur au traitement par l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 2, non cirrhotiques et jamais traités encore ou traités auparavant par un régime contenant de l'interféron. La validité externe de ces résultats peut toutefois être limitée par le fait que l'étude ne porte que sur des patients japonais, qu'elle utilise une dose de ribavirine inférieure à celle employée au Canada, ainsi qu'un groupe témoin actif pouvant être considéré comme sous-optimal selon les normes actuelles de traitement. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et exempts de cirrhose (jamais traités encore ou traités auparavant par un régime contenant de l'interféron), le traitement par l'association GP durant 8 semaines est non inférieur au traitement par l'association GP durant 12 semaines.

La qualité de vie liée à la santé, la fatigue et la productivité au travail sont évaluées en tant que paramètres d'exploration à l'aide des questionnaires SF-36, EQ-5D, FSS et Work Productivity and Activity Index – Hepatitis C. Les limites des données relevant du devis ouvert, des données manquantes, des méthodes d'analyse ou de l'absence de groupe témoin ne permettent pas de tirer de conclusions de ces résultats. Les céphalées, la fatigue et les nausées sont les effets indésirables rapportés le plus souvent chez les patients traités par l'association GP. Aucun des essais cliniques n'est conçu pour évaluer les résultats long terme, tels que la morbidité hépatique ou la mortalité, aspects importants pour les patients.

La principale limite des études tient à l'absence de données comparatives, car huit des dix études n'ont pas de groupe témoin dans lequel les patients qui y seraient répartis de manière aléatoire seraient traités par un AAD, ou encore parce que le comparateur choisi (association sofosbuvir/ribavirine) est considéré comme un traitement sous-optimal d'après les lignes directrices cliniques actuelles. On ne dispose notamment d'aucune donnée

comparative pour l'association de sofosbuvir et de velpatasvir, une autre bithérapie antivirale à action directe pangénomique d'usage autorisé au Canada et qui a fait l'objet d'un examen par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS. Six des dix études retenues aux fins de cette revue sont des études non comparatives ou ont affecté certains patients de manière non aléatoire aux groupes de traitement. Les études excluent les patients ayant des besoins plus complexes en matière de soins (c.-à-d., les patients souffrant d'importantes affections intercurrentes); ce qui peut limiter la possibilité de généraliser les résultats à ces groupes. Les limites tiennent aussi au manque de données sur les patients coïnfectés par VIH, ceux qui ont subi une greffe de foie, ceux qui sont infectés par le VHC des génotypes 5 et 6, ceux qui sont infectés par le VHC de génotype 3 et ont des antécédents de traitement, ou encore ceux déjà traités par un AAD.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Étude/traitement	Population ^a	N ^b	RVS12 en % (IC à 95 %)	Échec virologique sous traitement, n (%)	Rechute n (%)	EIG n (%)
ENDURANCE-1						
GP 8 semaines ^c	GT 1 TN/IFN NC	335	99,1 (98,1-100)	1 (0,3)	0	5 (1,4)
GP 12 semaines	GT 1 TN/IFN NC	332	99,7 (99,1-100)	0	0	4 (1,1)
ENDURANCE-2						
GP 12 semaines	GT 2 TN/IFN NC	196	99,5 (98,5-100)	0	0	3 (1,5)
Placébo	GT 2 TN/IFN NC	100	S.O.	S.O.	S.O.	1 (1,0)
ENDURANCE-3						
GP 12 semaines	GT 3 TN NC	233	95,3 (92,6-98,0) ^d	1 (0,4)	3 (1,4)	5 (2,1)
SOF/DCV 12 semaines	GT 3 TN NC	115	96,5 (93,2-99,9)	0	1 (0,9)	2 (1,7)
GP 8 semaines ^c	GT 3 TN NC	157	94,9 (91,5-98,3)	1 (0,6)	5 (3,3)	3 (1,9)
ENDURANCE-4						
GP 12 semaines	GT 4, 5, 6 TN/TE NC	121	99,2 (97,6-100)	0	0	1 (0,8)
CERTAIN-2						
GP 8 semaines ^c	GT 2 TN/TE NC	90	97,8 (94,7-100) ^e	0	0	2 (2,2)
SOF/RBV 12 semaines	GT 2 TN/TE NC	46	93,5 (86,3-100)	0	2 (4,4)	2 (4,3)
SURVEYOR-II partie 3						
GP 12 semaines	GT 3 TE NC	22	90,9 (72,2-97,5)	0	2 (9,1)	2 (4,5)
GP 16 semaines ^c	GT 3 TE NC	22	95,5 (78,2-99,2)	0	1 (4,5)	
GP 12 semaines ^c	GT 3 TN C	40	97,5 (87,1-99,6)	0	0	4 (4,6)
GP 16 semaines ^c	GT 3 TE C	47	95,7 (85,8-98,8)	1 (2,1)	1 (2,2)	
SURVEYOR-II partie 4						
GP 8 semaines ^c	GT 2 TN/TE NC	145	97,9 (94,1-99,3)	0	2 (1,4)	2 (1,0)
GP 8 semaines ^c	GT 4, 5, 6 TN/TE NC	58	93,1 (83,6-97,3)	0	0	
EXPEDITION-1						
GP 12 semaines ^c	GT 1, 2, 4, 5, 6 TN/TE C	146	99,3 (98,0-100)	0	1 (0,7)	11 (7,5)
EXPEDITION-4						
GP 12 semaines	GT 1 à 6 IRT TN/TE C/NC	104	98,1 (95,4-100)	0	0	25 (24,0)
MAGELLAN-1 partie 2						
GP 12 semaines	GT 1, 4, 5, 6 AAD-TE C/NC	44	88,6 (76,0-95,0)	1 (2,3)	4 (9,3)	1 (2,3)
GP 16 semaines	GT 1, 4, 5, 6 AAD-TE C/NC	47	91,5 (80,1-96,6)	4 (8,5)	0	2 (4,3)

AAD = antiviral à action directe; C = patient cirrhotique; DCV = daclatasvir; EIG = évènement indésirable grave; GP = glécaprévir/pibrentasvir; GT = génotype; IC = intervalle de confiance; INF = interféron; IRT = insuffisance rénale terminale; ITT = intention de traiter; NC = patient non cirrhotique; NS = protéine virale non structurale; RBV = ribavirine; RVS12 = réponse virologique soutenue à 12 semaines; S.O. = sans objet; SOF = sofosbuvir; TE = traitement antérieur; TN = aucun traitement antérieur.

^aTE désigne des traitements antérieurs comprenant un interféron ou un interféron pégylé ± la ribavirine ou le sofosbuvir + la ribavirine ± un interféron pégylé. IFN désigne des traitements antérieurs comprenant un interféron ou un interféron pégylé ± la ribavirine. AAD-TE indique une réponse inadéquate à un inhibiteur de la protéine NS5A (traitement limité au daclatasvir, au lédirasvir ou à l'ombitasvir) ou à un inhibiteur de la protéase NS3/4A (schémas suivants : paritaprévir/ritonavir, siméprévir, télaprévir, bocéprévir).

^bAnalyse de la population en ITT sauf dans l'étude ENDURANCE-1, qui exclut les patients coinfecteds par le VIH ou ceux déjà traités par l'association sofosbuvir et ribavirine ± un interféron pégylé, et dans l'étude ENDURANCE-2, qui exclut les patients qui n'ont pas répondu à un traitement par l'association sofosbuvir et ribavirine ± un interféron pégylé.

^cTous les patients ayant reçu l'association GP ont été traités pendant la durée recommandée par Santé Canada.

^dLe traitement de 12 semaines par l'association GP est non inférieur au traitement de 12 semaines par l'association sofosbuvir et daclatasvir d'après une marge de non-infériorité de -6 % (différence dans les taux de RVS12 pour l'analyse ITT : -1,2 % [IC à 95 % : -5,6 % à 3,1 %]; différence dans les taux de RVS12 pour l'analyse selon le protocole : -1,7 % [IC à 95 % : -5,1 % à 1,7 %]).

^eLe traitement de 8 semaines par l'association GP est non inférieur au traitement de 8 semaines par l'association sofosbuvir et ribavirine d'après une marge de non-infériorité de 10 % (différence dans les taux de RVS12 pour l'analyse ITT : 4,3 % [IC à 95 % : -3,5 % à 12,1 %; différence dans les taux de RVS12 pour l'analyse selon le protocole : non rapportée]).

Sources : rapports d'études cliniques^{6,11-18}.