



**ACMTS**

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

Juin 2015

<b>Médicament</b>	ombitasvir, paritaprévir, ritonavir et dasabuvir (OBV/PTV/RTV et DSV)
<b>Indication</b>	Le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez l'adulte, y compris en présence de cirrhose compensée.
<b>Demande d'inscription</b>	Le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez le patient jamais traité encore, le patient qui a subi un échec thérapeutique et le patient qui présente une cirrhose compensée.
<b>Fabricant(s)</b>	Corporation AbbVie

**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.

## SOMMAIRE

### Introduction

Près de 242 000 Canadiens sont infectés par le virus de l'hépatite C (VHC); ce nombre est vraisemblablement en deçà de la réalité, car nombre de personnes infectées ne savent pas qu'elles sont porteuses du VHC. En 2009, l'on dénombrait plus de 11 000 nouveaux cas d'infection au VHC, la plupart découlant de l'utilisation de drogues injectables. Pour environ 25 % des personnes infectées, l'infection disparaît spontanément, alors que pour le reste, elle devient chronique (HCC, hépatite C chronique). Le traitement actuel de l'infection passe par des antiviraux à action directe associés à l'interféron pégylé (pegIFN) et à la ribavirine (RBV) durant une période pouvant aller jusqu'à 48 semaines; les régimes sans interféron ont rapidement pris le pas pour devenir les traitements de référence en raison de leurs efficacité et innocuité meilleures. L'association de lédipasvir et de sofosbuvir (LDV/SOF) est un régime sans interféron à une prise orale quotidienne d'usage autorisé dans le traitement de l'HCC de génotype 1; le traitement dure de 8 à 24 semaines et il procure un haut taux (> 90 %) de réponse virologique soutenue pendant 12 semaines après le traitement (RVS12) et entraîne moins d'effets indésirables que les régimes contenant de l'interféron pégylé et de la ribavirine.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique entrepris pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ombitasvir, du paritaprévir (ABT-450), du ritonavir et du dasabuvir (OBV/PTV/RTV et DSV), avec ribavirine (RBV) ou pas, dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1.

<b>Indication à l'étude</b>
Le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez l'adulte, y compris en présence de cirrhose compensée.
<b>Critères d'inscription demandés par le promoteur</b>
Le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez le patient jamais traité encore, le patient qui a subi un échec thérapeutique et le patient qui présente une cirrhose compensée.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Six essais cliniques sont conformes aux critères d'inclusion établis pour les besoins de l'examen méthodique. Trois d'entre eux sont des essais cliniques à double insu menés auprès de patients n'ayant jamais subi de traitement antiviral contre le VHC (SAPPHIRE I [N = 631], PEARL III [N = 419] et PEARL IV [N = 305]), deux essais ont recruté des patients chez qui un traitement antiviral a échoué (SAPPHIRE II [double insu; N = 395] et PEARL II [mode ouvert; N = 389]) et le dernier compte des participants jamais traités encore et des participants déjà traités qui présentent une cirrhose (TURQUOISE II [mode ouvert; N = 381]). Les essais cliniques évaluent le traitement de 12 semaines par OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV comparativement à OBV/PTV/RTV et DSV seuls (trois essais) ou à OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV pendant 24 semaines (TURQUOISE II).

Le principal critère de jugement de l'efficacité est la proportion de patients manifestant une réponse virologique soutenue durant 12 semaines (RVS12). Le taux de RVS12 est comparé à un taux témoin historique déterminé selon les données d'anciens essais sur l'interféron pégylé et la ribavirine (PR) et le télaprévir (TEL); pour ce qui est des patients n'ayant jamais subi de traitement, les taux témoins

historiques de comparaison dans l'HCC de génotype 1a, l'HCC de génotype 1b et en l'absence de cirrhose sont respectivement de 72 %, de 80 % et de 78 %. Pour ce qui est des patients traités auparavant, les taux varient selon la réponse au traitement antérieur; la moyenne pondérée du groupe va de 59 % pour les patients atteints d'HCC de génotype 1a à 71 % pour les patients infectés par le VHC de génotype 1b. Les autres paramètres d'intérêt sont le taux de rechute et la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

La principale lacune des essais cliniques retenus tient à l'absence de groupe de comparaison soumis à un régime thérapeutique courant dans le traitement de l'HCC de génotype 1. La comparaison avec un groupe témoin historique peut être entachée de biais en raison de la distribution différente des facteurs de confusion influant sur l'effet. Même si le devis d'étude fondé sur la comparaison avec un groupe témoin historique comporte des limites scientifiques, Santé Canada et la Federal Drug Administration (FDA) aux États-Unis le jugent acceptable dans leur évaluation en vue de l'autorisation de commercialisation.

### **Efficacité**

Tous les groupes d'intervention confondus, la proportion de patients manifestant une RVS12 va de 86 % à 100 %. Ces taux de réponse sont statistiquement supérieurs aux taux historiques de comparaison. L'association OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV est comparée à l'association OBV/PTV/RTV et DSV dans trois essais cliniques; dans les essais PEARL II et PEARL III, la différence entre ces deux interventions n'est pas statistiquement significative, alors que, dans l'essai PEARL IV, l'association OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV se traduit par une plus grande proportion de RVS12, dans une mesure statistiquement significative (97 % contre 90,2 % sans RBV [différence de risque absolue de 6,8 %; intervalle de confiance (IC) à 95 % de 1,5 % à 12,0 %]). Le traitement par OBV/PTV/RTV et DSV durant 24 semaines offert aux patients cirrhotiques s'accompagne d'un taux de RVS12 numériquement plus élevé que le taux obtenu en 12 semaines de traitement (95,9 % contre 91,8 %), mais la différence n'est pas statistiquement significative.

Les rechutes sont au nombre de 38 seulement, et rien n'indique qu'il y ait une association entre ces rechutes et des caractéristiques de patients ou de groupes d'intervention.

Les essais cliniques évaluent la QVLS à l'aide de trois instruments : le questionnaire Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36), le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) et le questionnaire d'autoévaluation Hepatitis C Virus Patient-Reported Outcomes (HCV-PRO), conçu précisément pour cerner les répercussions de l'infection par le VHC. En général, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les groupes d'intervention d'un même essai clinique et lorsqu'il y a une différence entre les groupes d'intervention d'un essai sous l'angle d'un instrument, cette différence ne se reproduit pas avec les autres instruments. Il convient de noter que même si aucun changement d'importance clinique ne survient durant le traitement, il n'y a pas non plus de détérioration notable de la QVLS durant cette période.

Deux décès sont rapportés, l'un dans l'essai SAPPHERE I, l'autre dans l'essai TURQUOISE II. Les deux surviennent dans le groupe traité par OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV.

En l'absence d'essais cliniques comparant directement OBV/PTV/RTV et DSV +/- RBV à d'autres régimes employés dans le traitement de l'HCC, le fabricant ne présente pas de comparaisons indirectes et nous n'en avons pas relevé dans la littérature.

### Effets néfastes

Les incidents indésirables sont fréquents dans tous les groupes d'intervention des essais cliniques examinés, dans une proportion allant de 67 % à 92 %. Holkira Pak (OBV/PTV/RTV et DSV) plus RBV est associé à un plus haut taux d'incidents indésirables que le placebo dans les essais SAPPHIRE I (87,5 % contre 73,4 %) et SAPPHIRE II (91,2 % contre 82,5 %). La combinaison est également associée à un plus haut taux d'incidents indésirables qu'Holkira Pak seul dans les essais PEARL III (80,0 % contre 67,0 %) et PEARL IV (92,0 % contre 82,4 %); toutefois, le taux est semblable dans les deux groupes d'intervention de l'essai PEARL II (79,1 % contre 77,9 %). Les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement médicamenteux sont relativement rares ( $\leq 2,3$  %) dans tous les groupes d'intervention. Tous les groupes d'intervention confondus, les taux d'incidents indésirables graves vont de 0 % à 6,3 %; ces incidents sont les plus fréquents chez les patients cirrhotiques de l'essai TURQUOISE II (respectivement 6,3 % et 4,7 % dans les groupes du traitement de 12 semaines et de 24 semaines).

### Autres considérations

Un essai clinique évaluant OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV chez des patients coinfectés par le VHC et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ne satisfait pas les critères d'inclusion déterminés pour les besoins du présent examen méthodique, car il s'agit d'un essai clinique pilote de phase deux. Cet essai clinique répartit au hasard 63 patients dans deux groupes : OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV pendant 12 semaines et OBV/PTV/RTV et DSV plus RBV pendant 24 semaines. Le taux de RVS12 dans ces deux groupes est respectivement de 93,5 % et de 90,6 %.

### Conclusion

L'examen méthodique couvre six essais cliniques pivots. L'association OBV/PTV/RTV et DSV administrée conformément au régime thérapeutique d'usage autorisé par Santé Canada produit un haut taux de RVS12 dans le traitement de l'HCC de génotype 1 que le patient n'ait jamais été traité encore ou qu'il ait déjà subi un traitement. Les taux de RVS12 observés avec ce régime thérapeutique sont supérieurs aux taux historiques de comparaison provenant d'essais sur TEL + PR. L'évaluation de la QVLS ne dénote aucun changement d'importance clinique et les différences entre les traitements dans un même essai clinique varient selon l'instrument de mesure utilisé.

Les incidents indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables sont rares. Les incidents indésirables caractéristiques de l'interféron pégylé sont moins fréquents avec le régime OBV/PTV/RTV et DSV. Toutefois, l'efficacité et l'innocuité relatives d'OBV/PTV/RTV et DSV par comparaison avec des traitements sans interféron plus récents sont incertaines en l'absence d'évaluations comparatives directes ou indirectes.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR HOLKIRA PAK

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS**

Paramètre	Patients jamais traités encore						Patients traités auparavant				Population mixte	
	SAPPHIRE I		PEARL III		PEARL IV		SAPPHIRE II		PEARL II		TURQUOISE II	
	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 473)	PBO 12 sem. (n = 157)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 210)	OBV/PTV/ RTV&DSV + PBO 12 sem. (n = 209)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 100)	OBV/PTV/ RTV&DSV + PBO 12 sem. (n = 205)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 297)	PBO 12 sem. (n = 97)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 88)	OBV/PTV/ RTV&DSV 12 sem. (n = 91)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 208)	OBV/PTV/RTV &DSV + RBV 24 sem. (n = 172)
<b>RVS12 (population considérée sous l'angle de l'intention de traiter)</b>												
N (%) [IC à 95 %]	455 (96,2) [94,5 à 97,9]	PI	209 (99,5) [98,6 à 100]	207 (99,0) [97,7 à 100]	97 (97,0) [93,7 à 100]	185 (90,2) [86,2 à 94,3]	286 (96,3) [94,1 à 98,4]	PI	85 (96,6) [92,8 à 100]	91 (100) [95,9 à 100]	191 (91,8) [87,6 à 96,1]	165 (95,9) [92,6 à 99,3]
Différence (IC à 95 %)	PI		-0,5 (-2,1 à 1,1)		-6,8 (-12,0 à -1,5)		PI		3,4 (-0,4 à 7,2)		-4,18 (-9,79 à 1,42)	
<b>Rechute 12 semaines après le traitement, N (%)</b>												
n/N (%)	7 (1,5)	PI	0	0	1 (1,0)	10 (5,2)	7 (2,4)	PI	0	0	12 (5,9)	1 (0,6)
<b>Sommaire de l'état physique du SF-36, variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ÉT)</b>												
<b>Valeur initiale</b>	52,0	49,3	52,3	52,5	50,9	49,9	50,8	50,8	52,0	51,1	48,1	47,6
<b>Valeur finale</b>	-1,3 (7,9)	0,7 (7,0)	-0,5 (6,8)	-0,1 (6,7)	-0,6 (7,2)	0,9	-2,8 (7,7)	-1,3 (6,3)	-2,1 (6,1)	-0,5 (5,9)	-1,1 (6,76)	-1,5 (6,8)
Différence (ET)	-0,93 (0,64); P = 0,147		-0,56 (0,59); P = 0,346		-1,32 (0,82); P = 0,109		-1,53 (0,80); P = 0,058		1,32 (0,85); P = 0,121		-0,56 (0,67); P = 0,401	
<b>Sommaire de l'état mental du SF-36, variation moyenne par rapport à la valeur initiale (ÉT)</b>												
<b>Valeur initiale</b>	49,8	49,9	50,9	50,8	51,8	48,3	50,1	48,5	47,0	49,6	48,6	47,1
<b>Valeur finale</b>	-3,7 (10,5)	-2,0 (9,9)	-1,4 (9,2)	-0,1 (9,1)	-2,9 (10,6)	0,3 (10,1)	-3,7 (9,7)	-0,6 (9,0)	-2,4 (8,4)	0,1 (8,5)	-2,3 (9,4)	-2,9 (10,5)
Différence (ET)	-1,73 (0,92); P = 0,062		-1,17 (0,81); P = 0,150		-2,3 (1,22); P = 0,060		-2,71 (1,07); P = 0,012		-2,81 (1,21); P = 0,022		-1,03 (0,99); P = 0,296	
<b>Indice de santé EQ-5D</b>												
<b>Valeur initiale</b>	0,88	0,85	0,89	0,89	0,88	0,85	0,87	0,86	0,88	0,86	0,84	0,81
<b>Valeur finale</b>	-0,02 (0,1)	-0,01 (0,1)	0,0 (0,12)	0,01 (0,1)	-0,04 (0,1)	-0,00 (0,1)	-0,04 (0,2)	-0,02 (0,2)	-0,02 (0,1)	0,00 (0,1)	-0,03 (0,1)	-0,02 (0,1)
Différence (ET)	-0,001 (0,011); P = 0,961		-0,002 (0,012); P = 0,836		-0,028 (0,014); P = 0,052		-0,025 (0,016); P = 0,114		0,014 (0,015); P = 0,372		0,01 (0,014); P = 0,701	

## SOMMAIRE DU PCEM SUR HOLKIRA PAK

Paramètre	Patients jamais traités encore						Patients traités auparavant				Population mixte	
	SAPPHIRE I		PEARL III		PEARL IV		SAPPHIRE II		PEARL II		TURQUOISE II	
	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 473)	PBO 12 sem. (n = 157)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 210)	OBV/PTV/ RTV&DSV + PBO 12 sem. (n = 209)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 100)	OBV/PTV/ RTV&DSV + PBO 12 sem. (n = 205)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 297)	PBO 12 sem. (n = 97)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 88)	OBV/PTV/ RTV&DSV 12 sem. (n = 91)	OBV/PTV/ RTV&DSV + RBV 12 sem. (n = 208)	OBV/PTV/RTV &DSV + RBV 24 sem. (n = 172)
<b>Score EVA EQ, moyenne (ÉT)</b>												
Valeur initiale	81,2	78,9	82,5	83,7	82,6	80,3	79,0	78,6	79,3	79,1	76,1	73,0
Valeur finale	-0,6 (15,2)	-0,3 (14,1)	2,3 (13,4)	1,4 (13,3)	-0,0 (13,2)	3,5 (13,3)	-1,6 (15,1)	-1,1 (13, 6)	-0,2 (12,3)	3,4 (12,1)	0,8 (15,8)	0,6 (16,8)
Différence (ET)	0,60 (1,3); P = 0,633		0,25 (1,14); P = 0,825		-2,73 (1,49); P = 0,068		-0,37 (1,6); P = 0,820		3,48 (1,72); P = 0,044		-1,47 (1,504); P = 0,330	
<b>Score HCV-PRO, moyenne (ÉT)</b>												
Valeur initiale	79,5	77,3	81,1	82,9	80,8	76,5	77,4	78,1	77,2	77,3	74,4	70,5
Valeur finale	-4,8 (17,0)	-0,6 (14,5)	0,4 (16,7)	0,3 (15,0)	-3,3 (15,3)	1,9 (15,6)	-4,4 (16,5)	-0,9 (11,6)	-1,6 (14,6)	1,5 (13,4)	-1,8 (14,9)	-2,0 (16,2)
Différence (ET)	-3,61 (1,44); P = 0,012		-0,51 (1,43); P = 0,723		-4,31 (1,84); P = 0,020		-3,85 (1,74); P = 0,028		3,19 (2,04); P = 0,120		-1,1 (1,6); P = 0,466	
II	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	12 sem.	24 sem.
Tous les II	<b>414 (87,5)</b>	<b>116 (73,4)</b>	<b>168 (80,0)</b>	<b>140 (67,0)</b>	<b>92 (92,0)</b>	<b>169 (82,4)</b>	<b>271 (91,2)</b>	<b>80 (82,5)</b>	<b>72 (79,1)</b>	<b>74 (77,9)</b>	<b>191 (91,8)</b>	<b>156 (90,7)</b>
IIG	<b>10 (2,1)</b>	<b>0</b>	<b>4 (1,9)</b>	<b>4 (1,9)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>1 (0,5)</b>	<b>6 (2,0)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>2 (2,2)</b>	<b>2 (2,1)</b>	<b>13 (6,3)</b>	<b>8 (4,7)</b>
Abandons pour cause d'II	<b>3 (0,6)</b>	<b>1 (0,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>0</b>	<b>2 (2,2)</b>	<b>0</b>	<b>4 (1,9)</b>	<b>4 (2,3)</b>

DI = à double insu; EQ-5D = questionnaire EuroQol 5 Dimensions; ET = erreur type; ÉT = écart type; EVA EQ = échelle visuelle analogue EuroQol; HCV-PRO = questionnaire d'autoévaluation Hepatitis C Virus Patient-Reported Outcomes; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; OBV/PTV/RTV&DSV = association d'antiviraux à action directe (ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir); PI = pas indiqué; PBO = placebo; RBV = ribavirine; RVS12 = réponse virologique soutenue pendant 12 semaines consécutives; sem. = semaine; SF-36 = questionnaire Short-Form 36-Item Health Survey.

Sources : rapports d'étude clinique SAPPHERE I (M11-646)<sup>1</sup>, PEARL III (M13-961)<sup>2</sup>, PEARL IV (M14-002)<sup>3</sup>, SAPPHERE II (M13-093)<sup>4</sup>, PEARL II (M13-389)<sup>5</sup> et TURQUOISE II (M13-099)<sup>6</sup>.