



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

BOCÉPRÉVIR **(Victrelis – Merck Canada Inc.)** **Indication : hépatite C chronique**

La présente recommandation remplace la recommandation formulée par le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) à propos de ce médicament dans la même indication le 24 octobre 2011.

Recommandation :

Le CCEM recommande que le bocéprévir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, en association avec l'interféron alpha pégylé (PegIFN α) et la ribavirine (RBV), chez les personnes atteintes d'une hépatopathie compensée, pourvu que les critères cliniques et les conditions ci-dessous soient satisfaits :

Critères cliniques :

- taux d'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) détectable dans les six derniers mois;
- hépatopathie au stade de fibrose F2, F3 ou F4.

Conditions :

- baisse de prix;
- une cure seulement (pouvant aller jusqu'à 44 semaines).

Motifs de la recommandation :

1. Dans trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu comparant le placebo et le bocéprévir, tous deux associés au PegIFN α /RBV, les patients traités par le bocéprévir sont plus nombreux, dans une proportion statistiquement significative, à manifester une réponse virologique soutenue (RVS); le bocéprévir exerce un effet bénéfique tant chez les patients naïfs de traitement que chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement par le PegIFN α /RBV ou qui ont subi une rechute après ce traitement.
2. Au prix indiqué dans la présentation du fabricant, la cure de bocéprévir de 24 à 44 semaines coûte de 25 200 \$ à 46 200 \$ en excluant le coût du PegIFN α /RBV ou celui de l'érythropoïétine. L'estimation du rapport coût-efficacité du bocéprévir est empreinte d'une grande incertitude. La modélisation la moins prudente débouche sur un coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) supérieur à 100 000 \$, notamment lorsque la fibrose hépatique est encore peu répandue.

À souligner :

1. Le CCEM estime que le traitement adapté selon la réponse est plus rentable que la pleine cure (traitement de 44 semaines) lorsque ce mode d'intervention est judicieux.
2. Il fait remarquer que la monographie du médicament recommande l'arrêt du traitement dans tous les cas où :
 - le taux d'ARN du VHC est ≥ 100 UI/ml à la 12^e semaine de traitement;
 - l'ARN du VHC est décelable à la 24^e semaine de traitement.
3. Aucun ECR n'évalue l'effet bénéfique clinique de plusieurs cures de bocéprévir dans le traitement de l'hépatite C chronique.
4. Les ECR examinés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en 2011 ont exclu les personnes infectées à la fois par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le VHC. Le CCEM note que le bocéprévir est toujours à l'étude chez ces patients et qu'il pourrait s'avérer utile dans les cas où les modalités thérapeutiques actuelles sont inefficaces. Un médecin rompu à la prise en charge de la coinfection devrait prescrire et surveiller le traitement.
5. Dans les essais cliniques SPRINT-2 et RESPOND-2, le stade de fibrose hépatique est déterminé à la biopsie. Bien que celle-ci demeure la technique de référence dans la stadification de la fibrose, les épreuves diagnostiques non effractives se font de plus en plus courantes dans la pratique clinique.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du bocéprévir dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC, en association avec le PegIFN α /RBV, chez les adultes de 18 ans ou plus atteints d'hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou qui ont subi un échec thérapeutique. L'inhibiteur de la protéase bocéprévir est offert en capsules de 200 mg; la posologie recommandée est de 800 mg trois fois par jour. La monographie précise que le médicament devrait toujours être associé au PegIFN α /RBV, jamais employé seul. Elle indique également que l'innocuité et l'efficacité du médicament, seul ou associé au PegIFN α /RBV, dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC chez la personne porteuse du VIH n'ont pas été établies encore.

Historique de présentation :

En septembre 2011, le CCEM a recommandé d'inscrire le bocéprévir sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du VHC, en association avec le PegIFN α /RBV, chez les patients atteints d'une hépatopathie compensée.

Les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM lui ont demandé des précisions sur deux critères cliniques figurant dans la recommandation initiale :

- « Hépatopathie au stade F2, F3 ou F4 de la fibrose, confirmé à la biopsie » — Les régimes se demandent si la biopsie est la seule méthode de stadification de la fibrose acceptable ou s'il y en a d'autres.
- « Absence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) » — Au vu de l'émergence de preuves étayant l'usage du bocéprévir dans le traitement de la coinfection, les régimes se demandent si le bocéprévir n'aurait pas effectivement une place dans le traitement de ces patients.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le CCEM a examiné l'information préparée lors de l'examen du bocéprévir en 2011 :

- un examen méthodique d'ECR à double insu portant sur le médicament;
- l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant;
- les observations de groupes de patients.

En outre, pour répondre à la demande de conseils, le CCEM a pris en considération ce qui suit :

- le dossier rédigé à son intention lors de l'examen du bocéprévir en 2011;
- la recommandation initiale du CCEM, formulée le 24 octobre 2011;
- le dossier de la demande de conseils au PCEM renfermant :
 - la version mise à jour de la recherche documentaire effectuée lors de l'examen rapide des méthodes de stadification de la fibrose hépatique non effractivées par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) (*Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness*);
 - la version mise à jour de la recherche documentaire effectuée lors de l'examen rapide des inhibiteurs de la protéase NS3 dans le traitement de l'hépatite C chronique chez le porteur du VIH par l'ACMTS (*Protease Inhibitor Use for Chronic Hepatitis C Infection in Special Populations: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines*). Les études sélectionnées pour les besoins de cet examen sont des ECR comparant le bocéprévir combiné avec le PegIFN α /RBV au couple PegIFN α /RBV seul dans le traitement de l'hépatite C chronique en présence d'infection par le VIH.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM lors de l'examen du bocéprévir en 2011 :

- Les patients déplorent la lourdeur du traitement actuel – PegIFN α /RBV durant 24 à 48 semaines – difficile à supporter en raison du temps à y consacrer et des effets indésirables. Ils souhaiteraient avoir à leur disposition des traitements abordables qui agiraient rapidement. Moins le traitement sera long, moins longtemps ils auront à endurer des effets indésirables.
- Lorsque la maladie s'aggrave, la fatigue chronique, le déclin cognitif, les sautes d'humeur et la douleur sont des symptômes qui nuisent à la qualité de vie.
- En raison des symptômes de la maladie et des effets indésirables du traitement actuel, des patients sont dans l'impossibilité de soutenir leur famille financièrement, ce qui risque de perturber les relations familiales au point de conduire à leur rupture et à l'isolement social.
- Les patients aimeraient qu'il y ait des traitements dès le début de la maladie, ce qui, selon eux, améliorerait la réponse thérapeutique et diminuerait le risque de cancer hépatique. Le fait de réserver le bocéprévir aux patients pour qui le PegIFN α /RBV a échoué se traduira par une détérioration de la qualité de vie de ces patients qui subiront les effets indésirables du traitement plus longtemps.
- Ils soulignent la nécessité de disposer de traitements pour les personnes infectées à la fois par le VIH et le VHC.

Essais cliniques

L'examen méthodique de 2011 couvre trois ECR à double insu étudiant le bocéprévir dans le traitement de l'infection par le génotype 1 du VHC. Les participants de l'étude SPRINT-2 (N = 1 099), naïfs de traitement, ont un taux d'ARN viral d'au moins 10 000 UI/ml. Les participants des études RESPOND-2 (N = 404) et 5685 (N = 201), traités déjà, n'ont pas répondu à une cure de PegIFN α /RBV de 12 semaines ou plus (baisse du taux d'ARN viral, mais taux décelable néanmoins) ou ont subi une rechute (ARN viral indétectable au terme du traitement, mais décelable au suivi). Les essais cliniques ont exclu les personnes qui n'ont pas répondu du tout à l'association PegIFN α /RBV (baisse du taux d'ARN viral < 2 log₁₀ à la 12^e semaine). Ils comptent près de 60 % de patients dont le génotype du VHC est 1a, lequel est plus réfractaire au traitement par PegIFN α /RBV que le génotype 1b. Quelques patients seulement (5 % dans l'étude SPRINT-2 et 12 % dans l'étude RESPOND-2) présentent une cirrhose au début de l'étude; l'étude 5685 ne dit rien à ce propos.

Les trois essais comportent une période de rodage de quatre semaines durant laquelle tous les participants sont traités par l'association PegIFN α /RBV, suivie d'une période de traitement pouvant aller jusqu'à 44 semaines où les participants sont répartis de façon aléatoire dans les groupes d'intervention. Pour les études SPRINT-2 et RESPOND-2, ces groupes sont le bocéprévir à raison de 800 mg trois fois par jour et le placebo, associés au PegIFN α /RBV. Les essais prévoient deux groupes à qui l'on administre du bocéprévir : l'un où le traitement dure 44 semaines, l'autre où le traitement est modulé selon la réponse de sorte qu'une réponse virologique hâtive autorise l'interruption du traitement, plus précisément après 24 semaines dans l'étude SPRINT-2 et après 32 semaines dans l'étude RESPOND-2. L'étude 5685 répartit ses participants de manière aléatoire dans les groupes du bocéprévir à la dose de 800 mg trois fois par jour et du placebo, associés au PegIFN α /RBV et administrés durant 44 semaines. Il n'y a pas de groupe pour qui le traitement est modulé selon la réponse. Les renseignements sur cette étude se limitent à ce qui paraît dans le résumé d'une communication affichée.

Les trois essais prévoient une période de suivi de 24 semaines au terme de la cure ou à l'abandon du traitement, quel qu'en soit le motif, pour évaluer la RVS. Le pourcentage de participants présents à ce suivi de 24 semaines est du même ordre dans tous les groupes d'intervention de l'étude RESPOND-2 (près de 90 %), tandis qu'il est plus élevé dans les groupes du bocéprévir que dans le groupe du placebo dans l'essai SPRINT-2 (90 % comparativement à 77 %) et dans l'étude 5685 (85 % contre 39 %).

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son examen méthodique. Le CCEM a examiné les critères que voici :

- La réponse virologique soutenue (RVS) qui désigne l'ARN viral indétectable dans les 24 semaines suivant la fin du traitement; il s'agit du principal critère d'évaluation dans les trois essais cliniques.
- La rechute qui s'entend de l'ARN viral indétectable à la fin du traitement, mais décelable au terme du suivi.
- La qualité de vie liée à la santé, déterminée en fonction du questionnaire European Quality of Life-5 Dimension (EQ-5D) (échelle visuelle analogue et indice de l'état de santé) dans les études SPRINT-2 et RESPOND-2.

- Les effets indésirables dans l'ensemble, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

Efficacité

- Dans les trois essais, la proportion de participants présentant une RVS est plus élevée, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bocéprévir administré durant 44 semaines que dans le groupe du placebo : respectivement 66 % et 38 % des patients naïfs de traitement dans l'étude SPRINT-2, 66 % et 21 % (étude RESPOND-2) et 64 % et 21 % (étude 5685) des patients n'ayant pas répondu au traitement par le PegIFN α /RBV ou ayant subi une rechute.
- La fréquence de la RVS chez les participants répartis de façon aléatoire dans le groupe du traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse est supérieure, dans une proportion statistiquement significative, à celle dans le groupe du placebo, tant chez les patients naïfs de traitement (63 % comparativement à 38 % selon la réponse en 24 semaines de traitement dans l'étude SPRINT-2), que chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par PegIFN α /RBV ou ayant rechuté (59 % contre 21 % selon la réponse manifestée en 32 semaines de traitement dans l'étude RESPOND-2).
- Dans l'étude SPRINT-2 comme dans l'étude RESPOND-2, le pourcentage de patients traités par le bocéprévir qui manifestent une RVS est plus élevé lorsqu'il y a administration concomitante d'érythropoïétine.
- Dans les deux essais cliniques qui évaluent la qualité de vie, soit SPRINT-2 et RESPOND-2), il n'y a pas de différences à cet égard entre le bocéprévir et le placebo. Un grand nombre de participants n'ont rien dit à ce sujet à la fin du traitement, et la qualité de vie semble se détériorer dans une même mesure dans les groupes du bocéprévir et du placebo.
- Aucun des essais ne dit quoi que ce soit à propos des complications d'importance clinique de l'hépatite C chronique, comme la cirrhose, la greffe de foie ou le carcinome hépatocellulaire.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les abandons pour cause d'effets indésirables sont du même ordre dans les trois groupes d'intervention de l'étude SPRINT-2 : 12 % dans le groupe du placebo, 14 % dans le groupe du bocéprévir et 10 % dans le groupe du traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse. Dans l'étude RESPOND-2, les abandons pour cause d'effets indésirables sont plus élevés, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bocéprévir (12 %) que dans le groupe du placebo (1 %), mais il n'y a pas de différence statistiquement significative sur ce plan entre le traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse (6 %) et le placebo.
- L'anémie est l'effet indésirable le plus courant dans les études SPRINT-2 et RESPOND-2, et le pourcentage de patients présentant de l'anémie est plus élevé dans les groupes du bocéprévir (y compris le groupe du traitement modulé par la réponse) que dans le groupe du placebo dans les deux essais cliniques.
- Dans les deux études, SPRINT-2 et RESPOND-2, le pourcentage de participants traités par l'érythropoïétine en raison de la présence d'une anémie découlant du traitement dans les groupes du bocéprévir (y compris le traitement modulé selon la réponse) est près du double de celui dans le groupe du placebo.
- Quatre participants de l'étude SPRINT-2 et cinq participants de l'étude RESPOND-2 traités par le bocéprévir (dont trois soumis au traitement modulé selon la réponse) ont présenté des idées suicidaires, comparativement à un patient d'un groupe du placebo.

Cout et rentabilité

La présentation du médicament par le fabricant en 2011 comprend deux analyses cout-utilité, l'une examinant des personnes atteintes d'hépatite C chronique naïves de traitement, l'autre des personnes atteintes d'hépatite C chronique ayant déjà été traitées, qui comparent le bocéprévir associé au PegIFN α /RBV dans le cadre d'un traitement modulé selon la réponse à l'association PegIFN α /RBV. Les données sur l'efficacité comparative du traitement modulé selon la réponse associant bocéprévir et PegIFN α /RBV et du traitement par le PegIFN α /RBV proviennent de l'étude SPRINT-2 pour ce qui est des patients naïfs de traitement et de l'étude RESPOND-2 pour ce qui est des personnes traitées auparavant. Les données sur les effets indésirables, l'anémie par exemple, sont issues elles aussi des études SPRINT-2 et RESPOND-2. Se fondant sur les caractéristiques des patients et les taux de RVS, la modélisation prévoit l'incidence cumulative des complications (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe de foie, décès et complications subséquentes à la greffe) durant la vie des patients en fonction du rythme de l'évolution de la maladie d'après la documentation publiée. La modélisation suppose que la réponse virologique soutenue est synonyme de guérison et que, dans ce cas, il n'y aura pas de complications. Les coefficients d'utilité correspondant aux états de santé (nécessaires pour calculer les QALY) proviennent d'une seule et même étude canadienne. Les couts de la prise en charge de l'hépatite C chronique et de ses complications sont tirés d'une évaluation technologique de l'ACMTS portant sur l'hépatite C chronique, publiée en 2007. Le fabricant indique que l'option du bocéprévir associé au PegIFN α /RBV dans le cadre d'un traitement modulé selon la réponse, par rapport à l'option du PegIFN α /RBV, se traduit par un cout de la QALY de 36 712 \$ chez le patient naïf de traitement et de 32 143 \$ chez le patient ayant déjà subi un traitement.

La présentation du fabricant comporte des lacunes. Les hypothèses formulées par le fabricant quant aux coefficients d'utilité, aux probabilités de passage d'un état à un autre, aux taux de guérison (RVS) et à la durée de traitement biaisent les résultats qui penchent pour le bocéprévir. De plus, le fabricant n'examine pas de sous-groupes de patients en particulier dans ses analyses cout-efficacité. Le PCEM en arrive à un cout de la QALY bien différent lorsqu'il tient compte des sources d'incertitude (valeur des coefficients d'utilité, probabilités de transition, taux de RVS, durée du traitement) et de divers groupes de patients (considérés selon l'âge et l'étendue de la fibrose hépatique). Lorsque les éléments de la modélisation sont plus modérés, le cout de la QALY associé au bocéprévir dépasse les 100 000 \$, notamment lorsque la fibrose hépatique est peu étendue.

À la posologie recommandée, la cure de bocéprévir de 24 à 44 semaines coute de 25 200 \$ à 46 200 \$, à l'exclusion du cout du PegIFN α /RBV et de celui de l'érythropoïétine. La cure de 24 à 48 semaines de bocéprévir combiné au PegIFN α /RBV (36 837 \$ à 66 148 \$) est plus onéreuse que le PegIFN α /RBV (9 026 \$ à 19 948 \$), que l'interféron pégylé employé seul (19 000 \$) et que l'interféron en monothérapie (5 041 \$ à 9 147 \$).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- L'infection due au VHC disparaît spontanément dans certains cas et il conviendrait donc de vérifier la présence de l'ARN du VHC chez le patient dont l'hépatite C chronique a été diagnostiquée plus de six mois auparavant.

- Un grand nombre de personnes atteintes d'hépatite C chronique ne présenteront pas d'hépatopathie évolutive, et, par ailleurs, les traitements de la maladie risquent d'entraîner beaucoup d'effets néfastes. Le bocéprévir coûte cher et son rapport coût-efficacité est peu favorable lorsque la fibrose est limitée. Après avoir soupesé les effets bénéfiques et les effets néfastes du bocéprévir, le Comité estime que le médicament est surtout indiqué lorsque la fibrose hépatique est avancée.
- Des données de nature observationnelle appuient le bien-fondé du choix de la RVS comme paramètre substitut de la morbidité et de la mortalité liées à l'hépatopathie; la RVS est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les essais cliniques examinés.
- L'érythropoïétine, employée dans la prise en charge de l'anémie découlant du traitement dans les études SPRINT-2 et RESPOND-2, n'est pas couverte dans cette indication par tous les régimes d'assurance médicaments publics au pays.
- Le bocéprévir est beaucoup plus coûteux que les autres inhibiteurs de la protéase utilisés dans d'autres indications.
- Comparativement à l'infection par le VHC seulement, la coïnfection au VIH et au VHC comporte un plus grand risque de complications hépatiques.
- Les données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du bocéprévir dans le traitement du patient infecté à la fois par le VIH et le VHC se limitent à un ECR de phase 2 et la rentabilité du médicament dans cette indication n'a pas été évaluée.

Membres du CCEM :

Les D^s Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.
Dr. Robert Peterson (Chair), Dr. Lindsay Nicolle (Vice-Chair), Dr. Ahmed Bayoumi,

Membres absents :

Réunion du 21 septembre 2011 : un membre n'y est pas.
Réunion du 15 mai 2013 : aucun.

Conflits d'intérêts :

Réunion du 21 septembre 2011 : un membre d'abstient de voter.
Réunion du 15 mai 2013 : aucun.

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM procède à l'examen du médicament et formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 15 mai 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – le 13 juin 2013

© ACMTS, 2013

page 8 sur 8