



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TÉLAPRÉVIR (Incivek – Vertex Pharmaceuticals Inc.) Indication : hépatite C chronique

La présente recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) datée du 15 février 2012 portant sur ce médicament et cette indication.

Recommandation

Le CCEM recommande l'inscription du télaprévir, administré en association à l'interféron alpha pégylé (PegIFN α) et à la ribavirine (RBV), pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients qui présentent une hépatopathie compensée si tous les critères cliniques et conditions ci-dessous sont satisfaits.

Critères cliniques

1. Taux décelables d'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) au cours des six derniers mois
2. Fibrose de stade F2, F3 ou F4

Conditions

1. Réduction du prix
2. Une seule cure (d'une durée de 12 semaines)

Motifs de la recommandation

1. Au cours de cinq essais comparatifs et randomisés (ECR) à double insu menés auprès de patients naïfs de traitement (trois essais) ou ayant déjà été traités par le PegIFN α /RBV (deux essais), on a obtenu une réponse virologique soutenue (RVS) chez un pourcentage plus élevé, et de façon statistiquement significative, des patients traités par le télaprévir que des patients recevant un placebo.
2. Au prix proposé, le traitement de 12 semaines par le télaprévir coûte environ 34 968 \$, sans compter le coût du PegIFN α /RBV. Le coût total du traitement par le télaprévir (12 semaines, plus PegIFN α /RBV pendant 24 à 48 semaines) est d'entre 45 000 \$ et 55 000 \$, soit plus de deux fois plus que le coût du PegIFN α /RBV (19 800 \$ pour un traitement de 48 semaines).
3. Une grande incertitude entourait les estimations de la rentabilité du télaprévir présentées par le fabricant. Les nouvelles analyses faites par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en utilisant dans le modèle des intrants prudents ont révélé que le coût par année de vie pondérée par la qualité (QALY) dépassait 50 000 \$ dans toutes les populations de patients, à l'exception des patients qui avaient déjà fait une rechute.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Remarque

1. Le prix devra être réduit de beaucoup pour qu'on puisse justifier les coûts supplémentaires de l'ajout du télaprévir au traitement par le PegIFN α /RBV.
2. Le CCEM a fait remarquer que le traitement guidé par la réponse recommandé dans la monographie du télaprévir, qui permet de réduire la durée du traitement par le PegIFN α /RBV (24 semaines), serait moins coûteux chez les patients auxquels il convient.
3. Le CCEM a aussi fait remarquer que la monographie recommande l'abandon du traitement chez tous les patients dans les cas suivants :
 - taux d'ARN du VHC > 1000 UI/mL après quatre ou 12 semaines de traitement ou
 - confirmation de taux décelables d'ARN du VHC après 24 semaines de traitement.
4. Aucun ECR n'a examiné les avantages cliniques de la reprise du traitement par un inhibiteur de la protéase du VHC chez les patients qui présentent une hépatite C chronique. Il n'y a donc pas de données qui démontrent le bien-fondé de la reprise du traitement ou de l'administration de traitements séquentiels par ces médicaments.
5. Après avoir pesé les avantages et les effets néfastes, le CCEM a conclu que pour ce qui est du traitement, il faut accorder la priorité aux patients chez qui le score de fibrose est élevé.
6. Les patients coïnfectés par le VIH et le VHC ne pouvaient participer aux ECR retenus pour l'évaluation du télaprévir faite par le CCEM en 2012. Le CCEM a fait remarquer qu'on continue d'étudier l'utilisation du télaprévir chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC et que le télaprévir pourrait avoir un avantage clinique dans ce contexte, où il y a un besoin thérapeutique non satisfait. Les patients qui sont coïnfectés par le VIH et le VHC doivent être traités par un médecin qui a l'expérience de la prise en charge de la coïnfection VIH-VHC.
7. Au cours des essais ADVANCE et REALIZE, on a procédé à une biopsie hépatique pour déterminer le stade de la fibrose hépatique. Le CCEM a constaté que bien que la biopsie hépatique soit le test de référence pour la détermination du stade de la fibrose hépatique, un test diagnostique non invasif est de plus en plus souvent utilisé comme solution de rechange en pratique clinique.

Contexte

Santé Canada a approuvé le télaprévir, en association avec le PegIFN α /RBV, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les adultes qui présentent une hépatopathie compensée, incluant la cirrhose, qui n'ont pas été traités auparavant ou qui ont déjà reçu un traitement à base d'interféron, notamment ceux chez lesquels ce traitement a échoué, ceux qui y ont répondu partiellement et ceux qui ont fait une rechute. Le télaprévir est un inhibiteur de la protéase. Il est présenté en comprimés à 375 mg et la dose recommandée est de 750 mg par voie orale trois fois par jour. La monographie précise que le télaprévir doit être pris en association avec le PegIFN α /RBV et non seul. Elle précise aussi que l'innocuité et l'efficacité du télaprévir n'ont pas été démontrées chez les patients coïnfectés par le VIH et le VHC.

Historique de la présentation

En février 2012, le CCEM a recommandé l'inscription du télaprévir pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en association avec le PegIFN α /RBV, chez les patients qui présentent une hépatopathie compensée. Les régimes d'assurance médicaments participant au PCEM ont demandé des précisions sur les deux critères cliniques ci-dessous de la recommandation originale du CCEM.

- Fibrose de stade F2, F3 ou F4 selon la biopsie hépatique : on a demandé au CCEM de préciser si la biopsie hépatique était la seule méthode acceptable pour la détermination du stade de la fibrose ou si d'autres méthodes étaient aussi acceptables.

- Absence de coinfection par le VIH : compte tenu des données émergentes sur l'utilisation du télaprévir chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC, on a demandé au CCEM de préciser si le télaprévir avait un rôle à jouer dans cette population de patients.

Synthèse des considérations du CCEM

Le CCEM a tenu compte des renseignements suivants, tirés de l'évaluation sur le télaprévir faite en 2012 :

- examen méthodique des ECR à double insu
- critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant
- renseignements présentés par des groupes de patients.

Le CCEM a tenu compte des documents suivants pour répondre à la demande de conseils :

- matériel du dossier utilisé par le CCEM en 2012 pour évaluer le télaprévir
- recommandation finale du CCEM sur le télaprévir (15 février 2012)
- dossier de la demande d'avis du PCEM, qui comprenait les éléments suivants :
 - une mise à jour de la recherche documentaire ayant servi à la rédaction d'un *Rapport d'examen rapide* antérieur de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) sur les méthodes non invasives de détermination du stade de la fibrose chez les patients atteints d'hépatite C chronique (*Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost-Effectiveness*)
 - une mise à jour de la recherche documentaire ayant servi à la rédaction d'un *Rapport d'examen rapide* de l'ACMTS sur l'utilisation des inhibiteurs de la protéase NS3 chez les patients coinfectés par le VHC et le VIH (*Protease Inhibitor Use for Chronic Hepatitis C infection in Special Populations: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines*). Les études retenues pour l'évaluation étaient les ECR ayant comparé l'administration concomitante du télaprévir et du PegIFN α /RBV chez les patients présentant une infection chronique par le VHC et une coinfection par le VIH.

Observations de groupes de patients

Dans le cadre de son évaluation de 2012 du télaprévir, le PCEM avait invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations des trois groupes de patients qui avaient répondu à son invitation.

- Les patients ont indiqué que les traitements actuels de l'hépatite C chronique étaient pénibles, surtout parce que les effets secondaires duraient longtemps. Les patients veulent des traitements de plus courte durée.
- Le télaprévir donne un nouvel espoir de guérison aux patients chez qui le traitement actuel n'a pas éliminé le virus.
- Les patients étaient surtout incommodés par un rash, bien qu'on ne considérait pas cet effet comme une raison d'abandonner le traitement.
- Les patients ont mentionné qu'ils désiraient être traités tôt dans le processus pathologique.
- Les groupes de patients ont indiqué qu'il fallait des traitements pour les personnes coinfectées par le VIH et le VHC.

Essais cliniques

En 2012, on a procédé à un examen méthodique du télaprévir qui a porté sur cinq ECR à double insu menés auprès de patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1. Les principales études étaient deux essais de phase III (ADVANCE et REALIZE). Les patients ayant participé à l'essai ADVANCE n'avaient jamais été traités et leur taux d'ARN du VHC était d'au moins 1 000 UI/mL. Les sujets de l'essai REALIZE avaient déjà été traités et leur taux d'ARN du VHC était aussi d'au moins 1 000 UI/mL; ils comprenaient des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement d'au moins 12 semaines par le PegIFN α /RBV (réduction < 2 log₁₀ du taux d'ARN du VHC à la 12^e semaine), chez qui la réponse au traitement avait été partielle (réduction \geq 2 log₁₀ du taux d'ARN du VHC à la 12^e semaine, mais taux toujours décelable) ou qui avaient fait une rechute (taux d'ARN du VHC indécelable à la fin du traitement, mais décelable pendant le suivi). Deux des trois essais de phase II (études 104 et 104 EU) ont été menés exclusivement auprès de patients qui n'avaient jamais été traités et l'autre (PROVE-3) a été mené exclusivement auprès de patients qui avaient déjà été traités, mais qui n'avaient pas répondu au traitement.

Le détail des cinq essais figure ci-dessous. Les essais retenus ne comportaient pas de phase de pré-inclusion, la seule exception étant l'essai REALIZE, dont un des groupes avait reçu pendant quatre semaines le PegIFN α /RBV avant la mise en route du traitement par le télaprévir (traitement différé).

- Les sujets de l'essai ADVANCE (N = 1 095) ont été répartis au hasard en trois groupes : télaprévir à raison de 750 mg toutes les huit heures pendant huit ou 12 semaines ou placebo, dans tous les cas avec le PegIFN α /RBV. La durée totale du traitement par le PegIFN α /RBV a été de 24 à 48 semaines, selon la réponse.
- Les sujets de l'essai REALIZE (N = 662) ont été répartis au hasard en trois groupes : télaprévir à raison de 750 mg toutes les huit heures pendant 12 semaines (traitement immédiat ou différé) ou placebo, dans tous les cas avec le PegIFN α /RBV. La durée totale du traitement par le PegIFN α /RBV a été de 48 semaines.
- Les sujets de l'essai PROVE-3 (N = 465) ont été répartis au hasard en quatre groupes : télaprévir (12 semaines) et PegIFN α /RBV (24 semaines), télaprévir (24 semaines) et PegIFN α /RBV (48 semaines), télaprévir et PegIFN α (dans les deux cas pendant 24 semaines) ou placebo (24 semaines) et PegIFN α /RBV (48 semaines). La dose de télaprévir a été de 1 125 mg au départ, puis de 750 mg toutes les huit heures par la suite.
- Les sujets de l'étude 104 (N = 250), d'une durée de 12 semaines, ont été répartis au hasard en trois groupes traités par le télaprévir et un groupe placebo. La différence entre les trois groupes traités par le télaprévir tenait à la durée du traitement concomitant par le PegIFN α /RBV, qui était de 12, 24 ou 48 semaines. Les patients du groupe placebo ont reçu un traitement concomitant par le PegIFN α /RBV pendant 48 semaines. La dose de télaprévir était de 1 250 mg le 1^{er} jour, puis de 750 mg toutes les huit heures par la suite.
- Les sujets de l'étude 104 EU (N = 334) ont été répartis au hasard en quatre groupes : télaprévir et PegIFN α /RBV (dans les deux cas pendant 12 semaines); télaprévir (12 semaines) et PegIFN α /RBV (24 semaines); télaprévir et PegIFN α (dans les deux cas pendant 12 semaines); ou placebo (12 semaines) et PegIFN α /RBV (48 semaines). La dose de télaprévir était de 1 250 mg le 1^{er} jour, puis de 750 mg toutes les huit heures par la suite.

Pour contrer l'anémie, on réduisait généralement la dose de ribavirine. S'il fallait abandonner le traitement par la ribavirine, on abandonnait aussi le traitement par le télaprévir. Il était interdit de réduire la dose de télaprévir et si le traitement par le télaprévir devait être abandonné en raison d'une anémie ou pour la sécurité du patient, on ne pouvait le remettre en route. Aucune des études retenues ne permettait l'administration d'érythropoïétine.

Au cours de l'essai ADVANCE, 93 % des patients qui pouvaient recevoir un traitement d'une durée totale de 24 semaines (12 semaines de traitement par le télaprévir et 12 semaines de traitement par le PegIFN α /RBV) ont terminé le traitement prescrit par le protocole. Toutefois, seuls 47 % des patients qui devaient recevoir 48 semaines de traitement (12 semaines de traitement par le télaprévir et 36 semaines de traitement par le PegIFN α /RBV) ont terminé le traitement. Au cours de l'essai REALIZE, 62 % des patients du groupe de traitement immédiat par le télaprévir et 70 % de ceux du groupe de traitement différé par le télaprévir ont terminé le traitement, mais seuls 38 % des patients du groupe placebo ont terminé le traitement.

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 RVS (principal critère d'évaluation de toutes les études), soit un taux d'ARN du VHC indécélable pendant 24 semaines après la fin du traitement
- la rechute, soit un taux d'ARN du VHC indécélable à la fin du traitement, mais décelable à la fin du suivi
- la qualité de vie appliquée à la santé, évaluée au cours des essais ADVANCE et REALIZE au moyen l'échelle européenne des cinq dimensions de la qualité de vie (EQ-5D)
- l'ensemble des effets indésirables, les effets indésirables graves et le retrait en raison des effets indésirables.

Résultats

La discussion du CCEM a surtout porté sur les résultats des essais de phase III et sur les groupes ayant reçu le traitement par le télaprévir pendant la durée recommandée (12 semaines).

Efficacité

- Au cours de tous les essais, la proportion des patients ayant obtenu une RVS a été plus grande, et de façon statistiquement significative, avec le télaprévir qu'avec le placebo : au cours de l'essai ADVANCE, 75 % par rapport à 44 % chez les patients qui n'avaient jamais été traités et, au cours de l'essai REALIZE, 64 % et 66 % (traitement immédiat et traitement différé, respectivement) par rapport à 16 % chez les patients qui avaient déjà été traités (dont ceux qui avaient fait une rechute, qui avaient répondu partiellement au traitement antérieur ou qui n'avaient pas répondu au traitement antérieur).
- Au cours de l'essai REALIZE, l'analyse de sous-groupes planifiée au préalable et faite en fonction de la réponse au traitement antérieur a révélé qu'une RVS avait été obtenue chez davantage des patients traités par le télaprévir que de ceux du groupe placebo (différence statistiquement significative), indépendamment de la réponse antérieure au traitement par le PegIFN α /RBV. Toutefois, les patients les plus susceptibles d'obtenir une RVS étaient ceux qui avaient déjà fait une rechute et les patients les moins susceptibles d'obtenir une RVS étaient ceux qui n'avaient pas répondu au traitement antérieur.

- Les analyses ultérieures ont donné à penser que le télaprévir était plus avantageux que le placebo, indépendamment du stade de la fibrose au départ.
- Un plus faible pourcentage des patients traités par le télaprévir que de ceux ayant reçu le placebo ont fait une rechute.
- La qualité de vie avait tendance à se détériorer pendant le traitement et il y avait des différences minimales entre le télaprévir et le placebo pour ce qui est de la qualité de vie.
- Aucun de ces essais ne donne de renseignements sur les complications cliniquement significatives de l'hépatite C chronique (p. ex. cirrhose, transplantation hépatique ou carcinome hépatocellulaire).

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Davantage des patients traités par le télaprévir que des patients recevant le placebo ont présenté un effet indésirable grave au cours des essais REALIZE (7 % et 6 % par rapport à 3 %) et ADVANCE (5 % par rapport à 2 %); la différence était statistiquement significative pour ce qui est de l'essai ADVANCE. L'anémie et le rash ont été les effets indésirables graves les plus courants et ont été plus fréquents chez les patients traités par le télaprévir.
- Il n'y a pas eu de différences notables entre le télaprévir et le placebo au cours d'aucun des essais pour ce qui est du pourcentage de patients ayant présenté un effet indésirable.
- Moins de 2 % des sujets des essais ADVANCE et REALIZE se sont retirés en raison d'un effet indésirable et il n'y a pas eu de différences notables de ce point de vue entre le télaprévir et le placebo. Il y a eu davantage de retraits en raison d'un effet indésirable au cours des études de phase II et c'est parmi les sujets de l'étude PROVE-3 traités par le télaprévir pendant 24 semaines que la fréquence des retraits a été la plus élevée, soit de 26 % (par rapport à 4 % dans le groupe placebo).

Cout et rentabilité

En 2012, le fabricant a, en vue de l'évaluation du télaprévir par le PCEM, présenté une analyse cout-utilité comparant le traitement concomitant par le télaprévir et le PegIFN α /RBV au traitement par le PegIFN α /RBV seul chez des patients présentant une infection chronique par le VHC de génotype 1 qui n'avaient jamais été traités, qui n'avaient pas répondu au traitement antérieur, qui avaient partiellement répondu au traitement antérieur ou qui avaient déjà fait une rechute. Les données sur l'efficacité selon la RVS ont été dérivées des résultats des essais ADVANCE (mené auprès de patients naïfs de traitement) et REALIZE (mené auprès de patients ayant déjà été traités). On a estimé l'incidence cumulative des complications de l'infection par le VHC (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique et décès) pendant la durée de la vie d'un patient à partir des taux de progression publiés chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique. Les analyses supposent que les personnes qui obtiennent une RVS sont essentiellement guéries et ne sont pas susceptibles de présenter de complications. Les données sur les effets indésirables (p. ex. anémie et rash) et l'impact sur les soins de santé ont été tirées des essais ADVANCE et REALIZE, bien qu'on n'ait pas tenu compte du cout de l'érythropoïétine. Les coefficients d'utilité de tous les états de santé pertinents dans le modèle ont été dérivés des essais ADVANCE et REALIZE (phase de traitement) et de la littérature (phase post-traitement), tandis que les couts de la prise en charge de l'hépatite C et de ses complications ont été tirés de sources publiées. Selon le fabricant, par rapport au PegIFN α /RBV seul, le traitement concomitant par le télaprévir et le PegIFN α /RBV entraîne des couts par QALY d'environ 21 901 \$ (naïf de traitement), 36 255 \$ (pas de réponse au traitement antérieur), 21 579 \$ (réponse partielle au traitement antérieur) et 1 467 \$ (rechute antérieure).

L'évaluation du CCEM a fait ressortir un certain nombre de limites de la présentation du fabricant. Les hypothèses du fabricant pour ce qui est des coefficients d'utilité, des probabilités de transition, des coûts de la prise en charge de l'infection par le VHC, de l'horizon et de la durée du traitement favorisent le télaprévir, et le modèle est sensible à ces hypothèses. Les résultats sont aussi sensibles à la population de patients (p. ex. degré de fibrose hépatique et âge). L'utilisation dans le modèle d'intrants plus prudents fait passer à plus de 50 000 \$ l'estimation du coût par QALY pour tous les patients, sauf ceux qui ont déjà fait une rechute, chez lesquels le rapport coût-utilité différentiel est de moins de 30 000 \$ selon la majorité des nouvelles analyses du CCEM.

Aux doses recommandées, le coût du télaprévir est d'environ 34 968 \$ par traitement de 12 semaines et celui du PegIFN α /RBV, de 19 800 \$ par traitement de 48 semaines. Le coût total du traitement par le télaprévir (12 semaines, plus 24 ou 48 semaines de traitement par le PegIFN α /RBV) est d'entre 45 000 \$ et 55 000 \$.

Autres sujets de discussion

Le CCEM a fait les observations ci-dessous.

- Chez une proportion des patients infectés par le VHC, le virus sera éliminé spontanément, ce qui donne à penser que quand le diagnostic d'hépatite C chronique remonte à plus de six mois, il faut refaire un test pour confirmer la présence de taux décelables d'ARN du VHC.
- Chez une forte proportion des patients qui présentent une infection chronique par le VHC, il n'y aura pas d'hépatopathie évolutive et le risque d'effets nuisibles associé aux traitements de l'hépatite C chronique est considérable.
- En raison de la durée insuffisante des essais examinés, il était impossible d'évaluer la mortalité et la morbidité liées à l'hépatite, mais on a jugé que la RVS était un critère de substitution acceptable pour ces paramètres d'importance clinique.
- Les estimations de la rentabilité du télaprévir étaient plus favorables chez les patients qui avaient déjà fait une rechute.
- Comme il n'y a pas d'ECR ayant comparé le télaprévir au bocéprévir, il est difficile de distinguer ces médicaments l'un de l'autre. Le CCEM a toutefois noté que l'avantage du télaprévir, surtout chez les patients qui n'avaient pas répondu au traitement antérieur, a été démontré au cours des essais ADVANCE et REALIZE.
- Le coût du télaprévir dépasse de beaucoup celui des inhibiteurs de protéase utilisés pour d'autres indications.
- Par rapport à l'infection par le VHC seule, la coinfection VIH-VHC est associée à un risque accru de complications hépatiques.
- Les données sur l'innocuité et l'efficacité du télaprévir chez les patients coinfectés par le VIH et le VHC proviennent d'un seul ECR de phase II et on n'a pas évalué la rentabilité du télaprévir chez ces patients. Le CCEM a fait remarquer que de plus fortes doses de télaprévir pourraient être nécessaires chez les patients traités par l'éfavirenz, ce qui augmenterait le coût.

Membres du CCEM

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

Absences

Réunion du 18 janvier 2012 : aucune

Réunion du 15 mai 2013 : aucune

Conflits d'intérêts

Réunion du 18 janvier 2012 : 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 des listes des médicaments des régimes d'assurance-médicaments participant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré d'un examen et formulé une recommandation ou délivré un rapport d'avis. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

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 le rapport d'avis du CCEM ne vient 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.