



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### SIMÉPRÉVIR

(Galexos — Janssen Inc.)

Indication : hépatite C chronique de génotype 1

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le siméprévir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 en association avec le peginterféron alpha et la ribavirine (PegIFN-RBV) chez l'adulte atteint d'une maladie hépatique 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;
- le traitement par le siméprévir est déconseillé en présence de polymorphisme Q80K de la protéase NS3 du VHC.

#### Conditions :

- analyse du VHC aux fins de détection du polymorphisme Q80K de la protéase NS3;
- absence de cure antérieure par le bocéprévir ou le télaprévir;
- baisse de prix — le coût de la cure de siméprévir pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût de la cure par un autre antiviral à action directe offert sur le marché à l'heure actuelle.

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans cinq essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu, menés pour certains auprès de patients jamais traités encore (QUEST-1, QUEST-2 et PILLAR) et, pour d'autres, auprès de patients traités auparavant (ASPIRE et PROMISE), la proportion de patients présentant une réponse virologique soutenue (RVS) est statistiquement plus grande dans les groupes traités par le siméprévir en association avec PegIFN-RBV que dans les groupes du placebo couplé à PegIFN-RBV.
2. Les données probantes ne démontrent pas la supériorité du siméprévir sur le bocéprévir ou le télaprévir dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1; par conséquent, la cure de siméprévir ne devrait pas être plus chère que la cure par un autre antiviral à action directe offert sur le marché.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

3. Des données probantes révèlent que le siméprévir perd de son efficacité en présence de polymorphisme Q80K de la protéase NS3 du VHC de génotype 1.

### **Contexte :**

Le siméprévir est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en association avec le peginterféron et la ribavirine (PegIFN-RBV), chez les adultes atteints d'hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou chez qui le traitement par un interféron, pégylé ou pas, couplé à la ribavirine a échoué. Le siméprévir est offert en gélules de 150 mg. La posologie recommandée est de 150 mg une fois par jour pendant 12 semaines en association avec PegIFN-RBV; le traitement par PegIFN-RBV se poursuit par après. La durée de la trithérapie et de la bithérapie est déterminée en fonction des règles d'arrêt et des critères de réponse thérapeutique, établis selon l'historique de traitement et la réponse individuelle au traitement.

### **Synthèse des considérations du CCEM**

Le Comité a examiné des renseignements préparés par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur le siméprévir, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

### **Observations de groupes de patients**

Voici le résumé des observations transmises par cinq groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'hépatite C est une maladie du foie grave, qui peut être mortelle, contractée par contact sanguin avec une personne infectée.
- Elle se manifeste par des symptômes physiques pénibles et invalidants, tels la fatigue chronique, la confusion mentale, les troubles de mémoire et les sautes d'humeur, qui peuvent entraîner la perte de l'emploi et la nécessité de recourir aux prestations d'invalidité ou à l'aide sociale comme sources de revenus.
- La maladie a des répercussions sur les aidants et la famille de la personne qui en est atteinte. Pour eux, les responsabilités financières et de garde d'enfants s'alourdissent, sans compter qu'ils s'inquiètent du risque de contracter la maladie. L'éclatement de la famille est courant.
- Les personnes aux prises avec l'hépatite C chronique souhaitent avoir accès facilement dès le début de la maladie à des traitements abordables, dont les effets indésirables sont supportables et qui guérissent la maladie, quel que soit le génotype. Ils aimeraient que le traitement soit plus court que le traitement actuel et qu'il y ait moins de médicaments à prendre. Ils sont nombreux à attendre des traitements sans interféron ou ribavirine pour ne plus avoir à endurer les effets indésirables de ces médicaments.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM couvre cinq ECR à double insu comparant le siméprévir et le placebo, chacun couplé à PegIFN-RBV, chez des adultes infectés par le VHC de génotype 1. Trois de ces essais, QUEST-1 (N = 395), QUEST-2 (N = 393) et PILLAR (N = 386), évaluent le médicament administré à des patients qui n'ont jamais été traités, alors que deux essais, ASPIRE (N = 463) et PROMISE (N = 393), ont recruté des patients ayant déjà subi un traitement. Les participants de l'essai ASPIRE ont été traités auparavant par PegIFN-RBV (une

cure à tout le moins); ils n'y ont pas répondu, y ont manifesté une réponse partielle ou y ont répondu puis connaissent une rechute; l'essai PROMISE ne compte que des patients qui ont rechuté après avoir répondu à la bithérapie. La durée du traitement dans les essais est de 24 ou de 48 semaines, auxquelles succède une période de suivi; les essais s'étirent ainsi sur 72 semaines.

Pour s'en tenir à la posologie recommandée dans la monographie du médicament, le Comité s'est attardé aux résultats du traitement par le siméprévir à raison de 150 mg par jour pendant 12 semaines, en association avec PegIFN-RBV durant 24 ou 48 semaines.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La RVS12 et la RVS24 — ARN viral plasmatique indétectable à la fin du traitement et au terme de 12 semaines, pour ce qui est de la RVS12, ou de 24 semaines après la fin du traitement prévue pour ce qui est de la RVS24.
- La RVS72 — ARN viral plasmatique indétectable au terme de 72 semaines.
- La réponse virologique rapide prolongée — ARN viral plasmatique indétectable au terme de 4 et de 12 semaines de traitement.
- La rechute virologique — ARN viral plasmatique indétectable à la fin du traitement (< 25 UI/ml), mais décelable au suivi.
- La fatigue selon l'échelle FSS (Fatigue Severity Scale) à neuf items.
- La productivité au travail et le degré d'activité selon le questionnaire à six items WPAI (Work Productivity and Activity Impairment).
- La mortalité toutes causes confondues et d'origine hépatique.
- Les incidents indésirables graves, les incidents indésirables dans l'ensemble et les abandons pour cause d'incidents indésirables.

Tous les essais cliniques ont la RVS comme principal critère d'évaluation du médicament; cependant, ils ne mesurent pas la RVS au même moment. Il s'agit de la RVS12 pour les essais QUEST-1, QUEST-2 et PROMISE, de la RVS24 pour l'essai ASPIRE et de la RVS72 pour l'essai PILLAR.

### **Efficacité**

#### Participants naïfs de traitement

- Dans l'essai QUEST-1, la proportion de patients manifestant une RVS12 dans les groupes du siméprévir et du placebo est respectivement de 79,5 % et de 50,0 %; la différence de risque standardisé (DRS) est de 29,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 20,1 % à 38,6 %).
- Dans l'essai QUEST-2, la proportion de patients manifestant une RVS12 dans les groupes du siméprévir et du placebo est respectivement de 81,3 % et de 50,0 %; DRS de 32,2 % (IC à 95 % de 23,3 % à 41,2 %).
- Dans l'essai PILLAR, la proportion de patients manifestant une RVS72 dans les groupes du siméprévir et du placebo est respectivement de 77,9 % et de 64,9 %; DRS de 15,4 % (IC à 95 % de -1,1 % à 32,0 %). Bien que le principal critère d'évaluation ne soit pas satisfait, la

proportion de patients présentant une RVS24 est plus grande dans une mesure statistiquement significative dans le groupe du siméprévir que dans le groupe du placebo.

- La différence entre le début de l'étude et la semaine 60 du point de vue de la surface sous la courbe ( $AUC_{60}$ ) pour ce qui est du questionnaire WPAI est de  $-235,9$  (IC à 95 % de  $-448,3$  à  $-23,4$ ;  $P = 0,030$ ) dans l'essai QUEST-1 et de  $-282,4$  (IC à 95 % de  $-491,5$  à  $-73,2$ ;  $P = 0,008$ ) dans l'essai QUEST-2.
- Pour ce qui est de la fatigue, la différence  $AUC_{60}$  est de  $-20,7$  (IC à 95 % de  $-32,7$  à  $-8,6$ ;  $P < 0,001$ ) dans l'essai QUEST-1 et de  $-16,7$  (IC à 95 % de  $-29,1$  à  $-4,3$ ;  $P = 0,009$ ) dans l'essai QUEST-2.

### Patients traités auparavant

- Dans l'essai ASPIRE, la proportion de patients manifestant une RVS24 dans les groupes du siméprévir et du placebo est respectivement de 66,7 % et de 22,7 %; DRS de 49,4 % (IC à 95 % de 30,7 % à 68,1 %).
- Dans l'essai PROMISE, la proportion de patients manifestant une RVS12 dans les groupes du siméprévir et du placebo est respectivement de 79,2 % et de 36,1 %; DRS de 43,8 % (IC à 95 % de 34,6 % à 53,0 %).
- La différence  $AUC_{60}$  pour ce qui est du questionnaire WPAI et de l'échelle FSS est respectivement de  $-547,9$  ( $-751,9$  à  $-343,9$ ;  $P < 0,001$ ) et de  $-26,9$  ( $-39,1$  à  $-14,7$ ;  $P < 0,001$ ) dans l'essai PROMISE.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable vont comme suit :
  - QUEST-1 : 96,2 % (siméprévir) et 96,6 % (placebo)
  - QUEST-2 : █████ (siméprévir) et █████ (placebo)
  - PILLAR : 97,4 % (siméprévir) et 98,7 % (placebo)
  - ASPIRE : █████ (siméprévir) et █████ (placebo)
  - PROMISE : 97,3 % (siméprévir) et 94,0 % (placebo).
- Les proportions de patients ayant subi un incident indésirable grave vont comme suit :
  - QUEST-1 : 3,8 % (siméprévir) et 6,2 % (placebo)
  - QUEST-2 : █████ (siméprévir) et █████ (placebo)
  - PILLAR : 5,2 % (siméprévir) et 13,0 % (placebo)
  - ASPIRE : 10,6 % (siméprévir) et 6,1 % (placebo)
  - PROMISE : 5,4 % (siméprévir) et 7,5 % (placebo).
- Les proportions de patients ayant mis un terme prématurément au traitement pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
  - QUEST-1 : 3,4 % (siméprévir) et 3,1 % (placebo)
  - QUEST-2 : █████ (siméprévir) et █████ (placebo)
  - PILLAR : 2,6 % (siméprévir) et 3,9 % (placebo)
  - ASPIRE : 6,1 % (siméprévir) et 4,5 % (placebo)
  - PROMISE : 0 % (siméprévir) et 0 % (placebo)
- Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques sont la fatigue, la céphalée, l'infection et l'infestation.
- L'incidence de neutropénie, de prurit, de nausées et de photosensibilité durant les 12 premières semaines de traitement est plus grande dans les groupes du siméprévir que dans les groupes du placebo.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant compare l'association siméprévir et PegIFN-RBV aux associations télaprévir et PegIFN-RBV, bocéprévir et PegIFN-RBV et à la bithérapie PegIFN-RBV dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez des patients naïfs de traitement et des patients traités auparavant dans l'horizon temporel de la vie entière. Les données sur l'efficacité des médicaments sous l'angle de la RVS proviennent de métaanalyses en réseau inédites financées par le fabricant. Les groupes jamais traités encore et les groupes traités auparavant sont analysés chacun dans un réseau distinct. La modélisation prévoit l'incidence cumulative des complications (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe de foie et décès) et leurs couts selon le rythme d'évolution de la maladie d'après la documentation publiée. Le fabricant suppose que la RVS est synonyme de guérison et que, le cas échéant, il n'y aura pas de complications. Les taux d'incidents indésirables, soit l'anémie, la neutropénie, l'éruption cutanée et le prurit, sont issus des métaanalyses en réseau. Le fabricant indique que, chez les patients naïfs de traitement, l'option du siméprévir couplé à PegIFN-RBV représente la stratégie dominante par rapport à la trithérapie composée de télaprévir et de PegIFN-RBV (cout total moindre et meilleure efficacité clinique); il précise que le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) associé à la trithérapie composée de siméprévir et de PegIFN-RBV par comparaison avec le bocéprévir associé à PegIFN-RBV d'une part et à la bithérapie PegIFN-RBV d'autre part est respectivement de 5 202 \$ et de 32 497 \$ par année de vie pondérée par la qualité (QALY). Pour ce qui est des patients traités auparavant, la trithérapie formée de siméprévir et PegIFN-RBV est moins couteuse, mais procure moins de QALY que la trithérapie formée de télaprévir et PegIFN-RBV, elle domine l'option du bocéprévir et de PegIFN-RBV et elle se traduit par un RCUD de 20 430 \$ la QALY par rapport à la bithérapie (PegIFN-RBV).

Le PCEM a relevé certaines lacunes dans les analyses du fabricant :

- Le rapport cout-efficacité de la trithérapie composée de siméprévir et PegIFN-RBV tient essentiellement à la validité des métaanalyses en réseau. L'information sur la nature des méthodes employées et des analyses effectuées dans le cadre de ces métaanalyses est imprécise, ce qui a compliqué la tâche du PCEM dans sa critique de l'analyse pharmacoéconomique du fabricant et teinte d'incertitude les RCUD, particulièrement en ce qui concerne la population des patients ayant déjà été traités.
- Le cout du traitement varie selon la proportion de patients admissibles au traitement bref selon les critères du traitement modulé en fonction de la réponse. Dans son analyse de référence, le fabricant suppose que les patients ayant rechuté après un traitement par le télaprévir et PegIFN-RBV et que les patients ayant répondu partiellement au traitement par le bocéprévir et PegIFN-RBV ou ayant rechuté après ce traitement ne sont pas admissibles au traitement bref, ce qui ne reflète pas forcément la pratique actuelle au Canada et peut entraîner une surestimation du cout total de ces régimes thérapeutiques.
- Le fabricant postule que le taux de RVS chez les patients déjà traités auparavant ne varie pas selon le stade de la fibrose, à l'opposé de ce qu'indiquent les résultats des essais cliniques.
- En l'absence de données issues d'essais cliniques sur les patients qui ne répondent pas au bocéprévir couplé à PegIFN-RBV, le rapport cout-efficacité comparatif des deux trithérapies, soit siméprévir-PegIFN-RBV et bocéprévir-PegIFN-RBV, dans cette population demeure inconnu.

Le PCEM a procédé à des analyses de sensibilité pour évaluer l'effet de ces éléments d'incertitude :

- Tant pour les patients naïfs de traitement que pour les patients déjà traités auparavant et dans la plupart des scénarios, le RCUD associé au siméprévir couplé à PegIFN-RBV, par comparaison avec la bithérapie composée de PegIFN-RBV, est inférieur à 50 000 \$ la QALY.
- Pour ce qui est des patients naïfs de traitement, la trithérapie formée de siméprévir et de PegIFN-RBV domine la trithérapie composée de télaprévir et PegIFN-RBV et se traduit par un RCUD de 32 147 \$ par rapport à l'association bocéprévir et PegIFN-RBV et de 35 489 \$ par rapport au couple PegIFN-RBV seul, lorsque l'analyse tient compte d'un cout des médicaments réduit et des critères du traitement modulé selon la réponse énoncés sur l'étiquette canadienne. De plus, lorsqu'elle se fonde sur la limite inférieure de l'intervalle de crédibilité à 95 % du taux de RVS au siméprévir associé à PegIFN-RBV par rapport à la bithérapie, tirée des métaanalyses en réseau, la trithérapie composée de siméprévir et de PegIFN-RBV est dominée par la trithérapie formée de télaprévir et de PegIFN-RBV et elle est associée à un RCUD de 1 077 988 \$ comparativement au bocéprévir couplé à PegIFN-RBV et de 45 319 \$ comparativement à la bithérapie (PegIFN-RBV).
- Chez les patients traités auparavant, la trithérapie formée de siméprévir et de PegIFN-RBV est dominée par la trithérapie composée de télaprévir et PegIFN-RBV, elle domine la trithérapie formée de bocéprévir et de PegIFN-RBV et se traduit par un RCUD de 21 240 \$ par rapport au couple PegIFN-RBV seul, lorsque l'analyse tient compte d'un cout des médicaments réduit et des critères du traitement modulé selon la réponse énoncés sur l'étiquette canadienne. De plus, dans un scénario prudent qui s'en tient aux limites de l'intervalle de crédibilité à 95 % provenant des métaanalyses en réseau, la trithérapie formée de siméprévir et de PegIFN-RBV est dominée par la trithérapie composée de télaprévir et PegIFN-RBV et celle formée de bocéprévir et de PegIFN-RBV, et elle se traduit par un RCUD de 47 279 \$ par rapport à la bithérapie PegIFN-RBV.

Au prix de 434,55 \$ la gélule de 150 mg, tel qu'il est indiqué dans la présentation, la cure de 12 semaines par le siméprévir revient à 36 502 \$, alors que la cure de 12 semaines par le télaprévir coute 34 968 \$, que les cures de 24 semaines et de 32 semaines par le bocéprévir reviennent respectivement à 25 200 \$ et à 33 600 \$; le cout de la cure de 44 semaines par le bocéprévir s'élève quant à lui à 46 200 \$.

### Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Le dépistage de la résistance microbienne préalable au traitement permettrait de cerner les patients qui ne répondront pas à l'antiviral d'action directe et ainsi d'éviter un traitement (et son cout) inutile. Les épreuves de dépistage et l'interprétation de leurs résultats se perfectionnent constamment.
- Dans tous les essais cliniques, la biopsie hépatique constitue le critère de recrutement. Les examens diagnostiques non effractifs de la fibrose répandus dans la pratique sont réputés fiables aux stades F0 et F4 (cirrhose), mais pas aux stades intermédiaires de fibrose.
- La démarche thérapeutique en présence d'infection due au VHC évolue rapidement au fil de l'émergence d'antiviraux d'action directe hautement efficaces en l'absence de PegIFN ou de RBV et destinés à la voie orale.

### Lacunes de la recherche :

Le Comité note l'insuffisance ou l'absence de données probantes sur les aspects ci-dessous :

- Essais cliniques comparant le siméprévir à d'autres antiviraux d'action directe.
- Résultats à long terme de la trithérapie sous les angles de la fibrose, du carcinome hépatocellulaire, de la greffe de foie ou de la mortalité.
- Efficacité et innocuité selon qu'il s'agit de patients qui ne répondent pas au traitement, de patients qui y répondent partiellement, de patients qui ont subi une greffe de foie et de patients infectés également par le VIH.
- Adhésion au traitement et effets néfastes dans des conditions réelles plutôt que dans des conditions expérimentales, sachant que bon nombre de patients atteints d'hépatite C chronique sont des consommateurs de drogues injectables.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 21 mai 2014

#### Absences :

Aucune

#### Conflits d'intérêts :

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 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.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a 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.