



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

DACLATASVIR

(Daklinza — Bristol-Myers Squibb Canada)

Indication : l'hépatite C chronique due au virus de génotype 1, 2 ou 3

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le daclatasvir sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) due au virus de génotype 3, en association avec le sofosbuvir, sous réserve du critère clinique et des conditions ci-dessous :

Critère clinique :

- Réserver son emploi aux patients qui ne présentent pas de cirrhose et qui n'ont pas répondu au traitement par l'interféron pégylé associé à la ribavirine.

Conditions :

- Le médicament est prescrit par un hépatologue ou un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HCC.
- Le coût de la cure de daclatasvir couplé au sofosbuvir pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la cure de sofosbuvir associé à la ribavirine.

Motifs de la recommandation :

1. Une étude non contrôlée en mode ouvert (ALLY-3) constate un haut taux de réponse virologique soutenue en 12 semaines (RVS12) au traitement par le daclatasvir couplé au sofosbuvir pendant 12 semaines dans un sous-groupe de patients atteints d'HCC de génotype 3 traités auparavant (taux de 86 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % de 74 % à 94 %).
2. De nouvelles analyses des paramètres de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant démontrent que le traitement par le daclatasvir associé au sofosbuvir est rentable par comparaison avec le traitement de 24 semaines combinant le sofosbuvir et la ribavirine chez des patients atteints d'HCC de génotype 3 sans cirrhose déjà traités auparavant. Toutefois, le daclatasvir couplé au sofosbuvir n'est pas jugé rentable dans le traitement de patients atteints d'HCC de génotype 3, avec ou sans cirrhose, jamais traités encore.

À souligner :

- Le fabricant a demandé l'inscription du daclatasvir en association avec le sofosbuvir dans le seul traitement de l'HCC due au virus de génotype 3.
- Selon le critère clinique mentionné ci-dessus, il n'est pas dit que le patient atteint d'HCC de génotype 3, jamais traité encore, doit être traité en première intention par l'association d'interféron pégylé et de ribavirine.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Le daclatasvir, antiviral à action directe contre le virus de l'hépatite C (VHC), est un inhibiteur hautement sélectif de la protéine non structurale 5A, composante essentielle du complexe de réplication du VHC. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de l'HCC due au VHC de génotype 1, 2 ou 3 chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, en association avec d'autres médicaments. L'autorisation de Santé Canada en ce qui a trait au traitement de l'HCC de génotype 3 s'accompagne de conditions dans l'attente des résultats d'une étude permettant d'attester ses bienfaits cliniques.

Le daclatasvir est offert en comprimés de 30 mg et de 60 mg. La posologie recommandée est de 60 mg une fois par jour avec le sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines, la durée variant selon le génotype du VHC, les antécédents de traitement et la présence de cirrhose :

- 12 semaines s'il s'agit du génotype 1 ou 3 en l'absence de cirrhose, qu'il y ait eu traitement auparavant ou pas;
- 24 semaines s'il s'agit du génotype 1 ou 3 en présence de cirrhose, qu'il y ait eu traitement auparavant ou pas;
- 24 semaines s'il s'agit du génotype 2, en présence ou en l'absence de cirrhose, pour le patient jamais traité encore;
- 24 semaines s'il s'agit du génotype 2 et en l'absence de cirrhose pour le patient ayant déjà été traité auparavant.

L'on peut envisager d'adjoindre la ribavirine en cas d'HCC de génotype 2 ou 3 et de cirrhose compensée. D'après la monographie, on ne connaît pas l'innocuité et l'efficacité du daclatasvir dans le traitement de l'HCC en cas de cirrhose décompensée.

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné le précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'études pivots sur le daclatasvir associé au sofosbuvir, 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 patients

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

- L'infection due au VHC est une maladie grave qui peut mettre la vie en péril et peut entraîner la fibrose hépatique, la cirrhose, le cancer, l'insuffisance hépatique et la mort. Les patients éprouvent de la fatigue, une faiblesse généralisée, de la douleur abdominale, musculaire ou articulaire, des démangeaisons, des problèmes de circulation sanguine, de la constipation, des nausées, une perte d'appétit, des céphalées, des troubles de sommeil et un ictère. Certains accuseront une perturbation cognitive.
- Les patients ont à composer avec la stigmatisation liée à l'hépatite C et sont pour beaucoup réticents à divulguer leur état par crainte de rejet et de discrimination.
- La maladie a d'énormes répercussions sur les conjoints et les proches aidants des personnes aux prises avec l'hépatite C, car les symptômes de la maladie et les effets indésirables du traitement affaiblissent le patient et peuvent lui faire perdre son autonomie et le rendre incapable de voir à ses obligations familiales, conjugales ou parentales sur les plans financier, physique, psychologique ou affectif.
- Les patients espèrent que le daclatasvir viendra combler des besoins jusque-là insatisfaits. En raison de sa faible toxicité et de l'absence d'interactions médicamenteuses, le daclatasvir sera le

biennu en cas de contrindication ou d'intolérance à l'interféron. Ses avantages aux yeux des patients sont la brièveté du traitement, les effets indésirables moindres, un petit nombre de pilules à prendre chaque jour et le plus important pour eux, le haut taux de réponse.

Essais cliniques

L'examen méthodique couvre deux essais cliniques non contrôlés en mode ouvert dont les participants sont atteints d'HCC due au virus de génotype 3 (étude ALLY-3) ou de génotype 1, 2 ou 3 (étude 040), certains ayant été traités auparavant, d'autres pas. Le daclatasvir est couplé au sofosbuvir et administré pendant 12 semaines (études ALLY-3 et 040) ou 24 semaines (étude 040) avec ou sans ribavirine. La taille de l'échantillon des groupes d'intervention va de 14 à 101 patients. Les deux essais cliniques ont exclu les patients présentant une hépatopathie décompensée, une hépatite B, une coinfection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou une tumeur maligne, ou ayant traversé récemment un épisode de toxicomanie.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La RVS12 — acide ribonucléique (ARN) du VHC en quantité inférieure à la quantité minimale détectable (QMD) 12 semaines après l'arrêt de tous les médicaments à l'étude.
- La rechute — ARN du VHC en quantité égale ou supérieure à la QMD dans la période suivant l'arrêt du traitement après que le taux d'ARN du VHC a baissé en deçà de la QMD à la fin du traitement.
- Le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) — instrument générique d'évaluation de l'état de santé d'usage répandu dans les essais cliniques pour étudier les répercussions de la maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé. Il porte sur cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou gêne et anxiété ou dépression; la note est transformée en un score d'utilité.

La proportion de patients présentant une RVS12 est le principal critère d'évaluation dans les deux études.

Efficacité

- La proportion de patients traités par le daclatasvir associé au sofosbuvir qui présentent une RVS12 va comme suit :
 - étude 040 : patients atteints d'HCC de génotype 1 jamais traités encore, 100 % (12 semaines) et 100 % (24 semaines);
 - étude 040 : patients atteints d'HCC de génotype 1 déjà traités auparavant, 100 % (24 semaines);
 - étude 040 : patients atteints d'HCC de génotype 2 ou 3 jamais traités encore, 100 % (24 semaines);
 - ALLY-3 : patients atteints d'HCC de génotype 3 jamais traités encore, 90 % (12 semaines);
 - ALLY-3 : patients atteints d'HCC de génotype 3 déjà traités auparavant, 86 % (12 semaines).
- Dans l'étude ALLY-3, le taux de RVS12 est plus faible chez les patients présentant une cirrhose (58 % à 69 %, nombre total de 29) que chez les patients sans cirrhose (94 % à 97 %, nombre total de 109).
- La proportion de patients traités par le daclatasvir plus sofosbuvir et ribavirine qui présentent une RVS12 va comme suit :

- étude 040 : patients atteints d'HCC de génotype 2 ou 3 jamais traités encore, 86 % (24 semaines).
- Dans l'étude ALLY-3, 9 % des patients atteints d'HCC de génotype 3 jamais traités encore et 14 % des patients ayant été traités par le passé subissent une rechute. L'étude 040 ne compte aucune rechute.
- L'étude ALLY-3 n'observe pas de changement d'importance clinique dans la qualité de vie au terme du traitement ou 12 semaines après le traitement chez les patients traités par le daclatasvir et le sofosbuvir pendant 12 semaines.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les effets indésirables les plus fréquents avec le daclatasvir associé au sofosbuvir sont la céphalée (20 % à 34 %), la nausée (0 % à 36 %) et la fatigue (14 % à 50 %). La proportion de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - ALLY-3 : 66 % à 78 % (12 semaines);
 - étude 040 : 93 % (12 semaines); 76 % à 93 % (24 semaines).
- La proportion de patients qui ont subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - ALLY-3 : 0 % à 1 % (12 semaines);
 - étude 040 : 2 % (12 semaines); 0 % à 14 % (24 semaines).
- La proportion de patients qui ont subi un incident indésirable ayant entraîné l'arrêt d'un médicament à l'étude va comme suit :
 - ALLY-3 : 0 % (12 semaines);
 - étude 040 : 0 % (12 semaines); 0 % à 7 % (24 semaines).

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare sur le plan de la rentabilité le daclatasvir associé au sofosbuvir à d'autres régimes thérapeutiques dans la prise en charge de l'HCC due au VHC de divers génotypes (1, 2 ou 3) chez des patients jamais traités encore pour certains, traités par le passé pour d'autres, en présence ou en l'absence de cirrhose. Les comparateurs varient selon le génotype; ce sont des antiviraux d'action directe (sofosbuvir, siméprévir, télaprévir et bocéprévir) couplés à l'interféron et à la ribavirine, le sofosbuvir plus ribavirine et l'interféron pégylé avec la ribavirine seulement durant l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à l'âge de 100 ans) dans la perspective d'un ministère de la Santé. L'analyse du fabricant se fonde sur le modèle MONARCH (Modelling the Natural History of Cost-effectiveness of Hepatitis) qui suit l'évolution des patients dans tous les stades de fibrose Metavir jusqu'à la cirrhose décompensée, aux complications (carcinome hépatocellulaire, greffe de foie) et à la mort. Le patient qui présente une RVS passe à des états de santé successifs où la rechute (réapparition du VHC) est exclue et où la maladie n'évolue que lorsque le patient qui a manifesté la RVS présente une cirrhose compensée. Le modèle exclut la réinfection ou la rechute. La plupart des éléments de la modélisation (taux de probabilité de passage d'un état à un autre, coefficients d'utilité, coûts inhérents à la maladie, coûts des incidents indésirables) proviennent de l'examen thérapeutique sur les antiviraux d'action directe dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotype 1 effectué par l'ACMTS en 2014, dont les chiffres sont tirés de Thein et coll. (2008), Hsu et coll. (2012), Krajden et coll. (2010) et Gao et coll. (2012). Les coûts relatifs aux médicaments proviennent de la base de données DeltaPA (IMS Brogan 2014).

Le fabricant affirme que le traitement de l'HCC de génotype 3 avec stade de fibrose allant de F0 à F3 durant 12 semaines par le daclatasvir associé au sofosbuvir est l'option dominante (option moins chère et plus efficace), que le patient n'ait jamais été traité encore ou ait déjà subi un traitement, par rapport au traitement de 24 semaines par le sofosbuvir couplé à la ribavirine. Cependant, chez les patients jamais traités encore, le sofosbuvir avec ribavirine est moins rentable que l'interféron pégylé avec ribavirine. Par conséquent, l'allégation du fabricant voulant que le daclatasvir avec sofosbuvir soit l'option dominante est apparemment trompeuse.

De l'avis du PCEM, plusieurs aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- L'incertitude règne quant aux taux comparatifs de RVS et d'incidents indésirables entre le daclatasvir associé au sofosbuvir et les comparateurs. Le fabricant s'en remet à des comparaisons indirectes ajustées (génotype 1 jamais traité, génotype 3) et à des comparaisons indirectes dites naïves (génotype 2). De plus, les preuves comparatives en ce qui a trait aux patients déjà traités par le passé se limitent à l'HCC de génotype 3.
- Le modèle choisi par le fabricant ne permet pas d'établir une comparaison claire entre tous les comparateurs en même temps.
- Il n'y a pas de comparaisons avec d'autres régimes sans interféron (pour l'HCC de génotype 1) et avec l'abstention thérapeutique (pour tous les génotypes).
- L'application du risque de mortalité toutes causes confondues dans les cas de maladie évoluée est incorrecte et l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas conforme aux pratiques de modélisation exemplaires.

Dans son analyse où il applique un risque de mortalité toutes causes confondues aux états de santé correspondant à la maladie évoluée et où il modifie l'analyse de sensibilité probabiliste, le PCEM démontre que le daclatasvir associé au sofosbuvir n'est pas attrayant sur le plan économique dans aucune des comparaisons, sauf en ce qui trait au traitement de l'HCC de génotype 3 chez les patients sans cirrhose ayant déjà été traités par le passé, comparativement au traitement de 24 semaines par le sofosbuvir et la ribavirine, où le daclatasvir avec sofosbuvir est l'option dominante.

Au prix indiqué de [REDACTED] \$ le comprimé de daclatasvir ([REDACTED]), le traitement de 12 semaines par le daclatasvir plus sofosbuvir est moins coûteux que le traitement de 24 semaines par le sofosbuvir plus ribavirine (113 045 \$ à 117 308 \$), mais plus coûteux que le traitement de 48 semaines par l'interféron pégylé et la ribavirine (9 437 \$ à 20 855 \$).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Les groupes de patients souhaitent avoir à leur disposition des options thérapeutiques efficaces qui ne renferment pas d'interféron ou de ribavirine lesquels entraînent des effets indésirables notables. L'association du daclatasvir et du sofosbuvir est un régime thérapeutique sans interféron indiqué dans le traitement de l'HCC de génotype 3 qui ne nécessite pas l'utilisation concomitante de ribavirine en l'absence de cirrhose.
- La qualité des preuves issues des études ALLY-3 et 040 est limitée en raison de la petite taille des échantillons, de l'administration des médicaments au vu et au su et de l'absence de groupe témoin. Cependant, le devis de ces études est relativement conforme au devis d'autres essais cliniques examinant des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'HCC.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Il n'y a pas de comparaisons directes entre le daclatasvir associé au sofosbuvir et d'autres régimes ou combinaisons formés d'antiviraux d'action directe en usage au Canada à l'heure actuelle.
- Les données sur les patients ayant subi un échec avec des antiviraux d'action directe, les patients présentant une cirrhose et les patients atteints d'autres affections sont rares.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 août 2015

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 la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information 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.