



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ASUNAPRÉVIR

(Sunvépra, Bristol-Myers Squibb)

Indication : hépatite C chronique de génotypes 1 et 4 chez l'adulte

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) recommande l'inscription de l'asunaprévir (ASV), en combinaison avec le daclatasvir (DCV), sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C (ICHC) de génotype 1b, et en combinaison avec le DCV et l'interféron pégylé associés à la ribavirine (PR) pour le traitement de l'ICHC de génotypes 1 et 4, si les conditions suivantes sont remplies :

Conditions :

- La polythérapie incluant l'asunaprévir doit générer des économies pour les régimes d'assurance médicaments par rapport aux autres traitements comparables moins coûteux couverts sous ces régimes.
- La thérapie doit être administrée par un professionnel ayant une expertise dans le traitement de l'ICHC.

Motifs de la recommandation :

1. Un examen de quatre essais cliniques ouverts indique que les schémas thérapeutiques en combinaison avec l'asunaprévir sont associés à des taux de réponse cliniquement significatifs et comparables à ceux observés dans d'autres études portant sur les régimes exempts d'interféron chez des populations similaires atteintes d'ICHC. En raison de l'absence de comparaison directe avec les traitements exempts d'interféron actuellement offerts et de méthode éprouvée pour effectuer les comparaisons indirectes de traitements, une incertitude subsiste quant à l'efficacité clinique comparative. Il n'existe aucune preuve clinique confirmant la supériorité de ce nouveau traitement par rapport aux autres options thérapeutiques financées.
2. En raison de l'absence de données directes déterminant l'innocuité et l'efficacité comparatives du traitement, une incertitude subsiste quant à la rentabilité des schémas combinés avec l'ASV par rapport aux thérapies actuellement offertes pour le traitement de l'ICHC de génotypes 1 et 4 (particulièrement si on les compare aux thérapies exempts d'interféron).

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

1. Le CCEM a fait remarquer que l'utilisation des schémas à base de PR serait réduite au vu du nombre de régimes exempts d'interféron offerts pour le traitement de l'ICHC.
2. Le CCEM a également noté une diminution du taux de réponse chez les patients présentant au départ par une variante du virus de l'hépatite C (VHC) associée à une résistance à la protéine NS5A aux positions L31 ou Y93. Étant donné le taux de prévalence de la résistance observée dans l'essai Hallmark DUAL et le taux de diminution subséquente de la réponse chez ces patients, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour s'assurer de la pertinence et de l'utilité du test de résistance dans la détermination du schéma thérapeutique adéquat, ceci dans le but d'offrir un traitement personnalisé à chaque patient atteint d'ICHC.

Autres sujets de discussion :

- Nous ne disposons d'aucune preuve directe sur l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'ASV en association avec le DCV ou le DCV + PR par rapport aux autres schémas ou combinaisons composés d'antiviraux à action directe (AAD), ou encore aux combinaisons actuellement en usage au Canada. Selon l'*Examen thérapeutique sur les médicaments pour l'infection chronique d'hépatite C* de l'ACMTS, le taux de réponse virologique soutenue 12 semaines suivant la fin du traitement (RVS12) est statistiquement significativement plus faible avec l'association DCV + ASV comparativement à la combinaison lédipasvir/sofosbuvir et ne diffère pas significativement de celui des combinaisons sofosbuvir/ribavirine ou ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir chez les patients atteints d'ICHC de génotype 1b n'ayant encore jamais été traités. Chez les patients de génotype de 1b déjà traités, la RVS12 est statistiquement significativement plus faible avec l'association DCV + ASV par rapport à ombitasvir/paritaprévir/ritonavir + dasabuvir et ne se révèle pas significativement différente par rapport à lédipasvir/sofosbuvir. Chez les patients présentant une ICHC de génotype 1 ayant déjà été traités, aucune différence statistiquement significative n'a été détectée dans la RVS12 entre DCV/ASV + PR et les autres schémas d'AAD exempts d'interféron. Ces estimations reposent en grande partie sur des données issues d'essais à bras unique et demeurent donc incertaines par rapport aux comparaisons indirectes de traitements provenant d'essais contrôlés. Par conséquent, l'incertitude des résultats liée aux méthodes de synthèse des preuves issues d'essais à bras unique doit être prise en considération lors de leur interprétation.
- L'efficacité de ces médicaments chez les patients présentant une maladie hépatique décompensée, une hépatite B ou une co-infection au VIH, une malignité ou une toxicomanie récente reste incertaine. Toutefois, ces patients sont souvent ceux qui nécessitent un traitement prioritaire, et des antécédents thérapeutiques avec d'autres médicaments indiquent que la combinaison DCV + ASV sera aussi efficace et sûre chez ces patients.

Contexte :

L'asunaprévir, un AAD utilisé dans le traitement du VHC, est un inhibiteur hautement sélectif du complexe de réplication de la protéine non structurale 3/4A (NS3/4A) du VHC. L'asunaprévir est indiqué par Santé Canada en association avec d'autres agents pour le traitement de l'ICHC chez l'adulte atteint de VHC de génotype 1 ou 4 et de maladie hépatique compensée (notamment la cirrhose).

L'asunaprévir se présente sous forme de capsules de 100 mg. La dose recommandée est de 100 mg, administrée par voie orale deux fois par jour pendant 24 semaines chez l'adulte avec ou sans cirrhose compensée qui, soit n'a encore jamais été traité soit a déjà reçu un traitement, en combinaison avec :

- DCV chez les patients de génotype 1b; ou
- DCV + PR chez les patients de génotypes 1 et 4.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS (PCEM) : un examen systématique des essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur l'ASV, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant ainsi que l'information fournie par un groupe de patients quant aux résultats et enjeux que ces derniers jugent importants.

Données recueillies des patients

Quatre groupes de patients – la Fondation canadienne du foie (FCF), le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT), le Pacific Hepatitis C Network, et la Hepatitis C Education and Prevention Society – ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM.

L'information provenant des soumissions de rétroaction des patients a été obtenue grâce à des entrevues réalisées auprès de patients atteints d'hépatite C, de soignants, de médecins qui ont prescrit l'ASV à leurs patients ainsi qu'à des sondages en ligne. Ce qui suit est un résumé des informations fournies par les groupes de patients :

- L'infection chronique par l'hépatite C (ICHC) est une maladie grave potentiellement mortelle pouvant entraîner une fibrose du foie, une cirrhose, un cancer, une insuffisance hépatique et la mort. Les symptômes possibles de la maladie sont de cet ordre : fatigue, faiblesse générale, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires, démangeaisons, mauvaise circulation sanguine, constipation, nausées, perte d'appétit, céphalées, perturbation du sommeil, et jaunisse. Notons également que le fonctionnement cognitif est touché chez certains patients.
- Les patients doivent affronter la stigmatisation liée à l'ICHC et sont souvent réticents à divulguer leur infection par crainte de rejet et de discrimination.
- Les conjoints et proches s'occupant de patients infectés sont confrontés à un lourd fardeau, car les symptômes de l'infection et les effets secondaires du traitement peuvent rendre le patient complètement dépendant et incapable d'apporter de contribution financière, physique, psychologique ou psychique à la maison, dans le cadre relationnel ou lorsqu'il faut s'occuper des enfants.
- On anticipe que l'ASV comblera les besoins non satisfaits des patients.

Essais cliniques

L'examen systématique portait sur quatre essais cliniques ouverts, notamment un ECR (étude 031) et deux essais non contrôlés (Hallmark DUAL et NIPPON) qui ont évalué l'association DCV + ASV chez les patients présentant une ICHC de génotype 1b ainsi qu'une étude non contrôlée (Hallmark QUAD) portant sur l'association DCV/ASV + PR chez les patients atteints d'ICHC de génotypes 1 et 4. Les essais concernaient des patients qui n'avaient encore jamais été traités (DUAL, 031), déjà traités (DUAL, NIPPON) et des cohortes non éligibles ou intolérantes à l'interféron (DUAL, NIPPON). La taille des échantillons par cohorte de traitement variait entre 44 et 235 patients. L'étude 031 a évalué la non-infériorité de l'association DCV + ASV par rapport au télaprévir (TEL) + PR. Aucun groupe témoin ne figurait dans les autres essais.

Résultats

Les résultats ont été définis a priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement discuté de ce qui suit :

- RVS 12 – correspond à une mesure de l'acide ribonucléique (ARN) du VHC inférieure au seuil de quantification (SQ) 12 ou 24 semaines suivant l'arrêt de tous les médicaments à l'étude.
- Rechute – correspond à une mesure de l'ARN du VHC supérieure ou égale au SQ durant la période suivant le traitement après avoir obtenu une mesure indétectable de l'ARN du VHC au terme du traitement.
- Short Form (36) Health Survey (SF-36) – Questionnaire d'évaluation de la santé générale utilisé dans les essais cliniques pour étudier l'impact des maladies chroniques sur la qualité de vie liée à la santé. Le SF-36 se compose de huit dimensions (fonctionnement physique, limitations dues à l'état physique, douleurs physiques, santé générale, vitalité, fonctionnement social, limitations dues à l'état psychique, santé psychique) avec des scores allant de 0 (pire) à 100 (optimal).

Le paramètre primaire de toutes les études correspondait à la proportion de patients atteignant une RVS 12 ou RVS24.

Efficacité

- La proportion de patients ayant reçu l'association DCV + ASV pendant 24 semaines et qui ont atteint une RVS12 ou 24 a été signalée comme suit :
 - DUAL : patients de génotype 1b n'ayant encore jamais traités : 90 %
 - DUAL : patients de génotype 1b déjà traités : 82 %
 - DUAL : patients de génotype 1b non éligibles ou intolérants à l'interféron : 82 %
 - NIPPON : patients de génotype 1b déjà traités : 81 %
 - NIPPON : patients de génotype 1b non éligibles ou intolérants à l'interféron : 88 %.
- Dans l'étude 031, l'association DCV + ASV a été jugée non inférieure à TEL + PR en termes de RVS12. La proportion de patients atteignant une RVS 12 allait comme suit :
 - DCV + ASV : 89 %.
 - TEL + PR : 66 %.

- La proportion de patients ayant reçu l'association DCV/ASV + PR pendant 24 semaines qui ont atteint une RVS12 a été signalée comme suit :
 - QUAD : patients de génotype 1 déjà traités : 93 %.
 - QUAD : patients de génotype 4 déjà traités : 98 %.
- Le taux de rechute a été signalé à 3 % chez les patients de génotype 1b n'ayant encore jamais été traités et de 4 à 9 % chez les patients ayant déjà été traités ou non admissibles ou intolérants à l'interféron dans les essais DUAL et NIPPON. Dans l'étude 031, 8 % des patients ayant reçu l'association DCV + ASV ont fait une rechute contre 19 % des patients ayant reçu TEL. Dans l'étude QUAD, 2 % des patients de génotype 1 et aucun patient de génotype 4 n'a signalé de rechute.
- Aucune variation d'importance clinique n'a été observée dans les scores de la qualité de vie au terme du traitement ou 12 semaines après la fin du traitement chez les patients qui ont reçu l'association DCV + ASV pendant 24 semaines.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Les effets indésirables les plus souvent signalés avec les schémas DCV + ASV sont les céphalées (de 13 à 31 %), les nausées (de 4 à 17 %) et la fatigue (de 2 % à 42 %). La proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - DUAL : 81 à 87 %.
 - NIPPON : 85 à 87 %.
 - QUAD : 99 %.
- La proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - DUAL : 5 à 7 %.
 - NIPPON : 5 à 7 %.
 - QUAD : 6 %.
- La proportion de patients ayant subi un événement indésirable entraînant l'arrêt de tout médicament à l'étude a été signalée comme suit :
 - DUAL : 1 à 3 %.
 - NIPPON : 2 % à 7 %.
 - QUAD : 5 %.
- Dans l'étude 031, la proportion de patients qui ont signalé des effets indésirables dans le groupe DCV + ASV par rapport au groupe TEL + PR, respectivement, allait comme suit :
 - Tout événement indésirable : 89 % contre 100 %.
 - Événements indésirables graves : 4 % contre 5 %.
 - Interruption du traitement en raison d'événements indésirables : 5 % contre 20 %.

Cout et rentabilité

L'ASV se présente sous forme de capsules de 100 mg au prix confidentiel de ██████ \$ par capsule ou de ██████ \$ pour un traitement de 24 semaines. La dose recommandée est de 100 mg deux fois par jour pendant 24 semaines. Pour les patients présentant le génotype 1b, l'ASV doit être utilisé en combinaison avec le DCV 60 mg par jour pendant 24 semaines (cout total du traitement : ██████ \$). Pour les patients présentant les génotypes 1 ou 4, l'ASV doit être utilisé en combinaison avec le DCV + PR pendant 24 semaines (cout total du traitement : ██████ \$). Lors de toutes les analyses, le fabricant a supposé que le prix d'un traitement de 24

semaines de DCV sera plafonné à ██████ \$, autrement dit, que le cout total du DCV ne dépassera pas ██████ \$.

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité sur un horizon temporel d'une vie entière (d'une durée allant jusqu'à 100 ans) du point de vue du ministère de la Santé. Les schémas thérapeutiques inclus dans le modèle pharmacoéconomique présenté consistaient à la fois au régime DCV plus sofosbuvir (SOF) et aux régimes incluant l'ASV, lesquels sont cités ci-dessus. L'analyse a évalué la rentabilité des deux schémas comprenant l'ASV chez des sous-groupes présentant divers génotypes du VHC (génotype 1, 1b, 4), qu'ils aient ou non déjà été traités. Les comparateurs variaient selon le génotype et se composaient d'AAD en combinaison avec le PR, notamment SOF, siméprevir (SIM), TEL, bocéprevir (BOC), SOF + ribavirine (RBV), et PR en monothérapie. Le fabricant a eu recours au modèle MONARCH (MOdelling the NATural histoRY of Cost-effectiveness of Hepatitis), lequel est conçu pour suivre les patients au moyen de la métaanalyse des données histologiques des états de la fibrose liée à l'hépatite virale (METAVIR), états qui incluent la cirrhose décompensée, les complications (transplantation du foie, carcinome hépatocellulaire) et la mort. Lorsque le patient obtient une RVS, il passe par une série d'états particuliers à cette réponse au cours desquels un nouveau test de VHC est négatif et l'évolution de la maladie se limite uniquement aux cas où une RVS a été obtenue à la suite d'une cirrhose composée existante. D'après la soumission du fabricant, les schémas contenant l'ASV se sont traduits par un rapport cout-utilité différentiel (RCUD) inférieur à 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) chez les patients atteints du génotype 1b, qu'ils aient ou non déjà été traités, les répondeurs partiels atteints du génotype 1 et un groupe mixte de patients atteints du génotype 4 déjà traités (répondeurs partiels et non répondeurs).

Le PCEM a recommandé la plus grande prudence quant à la conclusion de la rentabilité des régimes contenant l'ASV, étant donné que le modèle ne comprenait pas d'éléments de comparaison pertinents, et en particulier, de traitements et autres régimes exempts d'interféron. Les données cliniques permettant des comparaisons dans tous les sous-groupes (répondeurs partiels, non répondeurs, patients encore jamais traités, cas de rechute) n'ont été fournies que pour certains génotypes. Les données de l'efficacité et des effets secondaires (y compris l'arrêt du traitement) ont été obtenues au moyen de comparaisons indirectes ajustées par appariement (CIAA) et de comparaisons indirectes de traitement de patients jamais traités auparavant. Les données provenant de tous les cas issus des CIAA (particulièrement en ce qui concerne le génotype 1b) manquaient de crédibilité, car les chiffres se rapportant aux mêmes régimes composés de l'ASV chez les mêmes patients différaient d'un ordre de grandeur tout simplement parce que le comparateur était différent. Les autres limitations incluaient l'absence d'états de rechute et de réinfection, ceci en raison du risque de surestimation de la rentabilité des traitements curatifs. Par ailleurs, les modèles du fabricant contenaient des erreurs, et tout particulièrement concernant la mortalité chez les patients présentant une maladie avancée. Cette lacune, de même qu'une autre ayant trait à la caractérisation de l'incertitude, a été corrigée par les examinateurs du PCEM pour les besoins du présent rapport.

Même si, d'après les nouvelles analyses du PCEM, les schémas comprenant l'ASV semblent être rentables, ils n'ont pas été comparés à d'autres solutions plus récentes et les preuves présentées ne prennent souvent en compte qu'une gamme limitée de thérapies existantes. En se basant sur le modèle économique et les données dont il dispose, le PCEM suggère ce qui suit dans ses nouvelles analyses :

- Patients n'ayant encore jamais été traités, selon le génotype
 - Génotype 1b : il existe certaines preuves de la rentabilité de l'association DCV + ASV par rapport au PR, mais cette constatation doit s'accompagner d'une certaine prudence étant donné que les schémas SOF, SIM + PR, PR, et ceux exempts d'interféron n'ont pas été inclus.
 - Génotypes 1 et 4 : l'association DCV/ASV + PR ne figurait pas dans le modèle, donc aucune conclusion ne peut être tirée concernant ce schéma thérapeutique chez ces populations.
- Patients déjà traités, selon le génotype
 - Génotype 1 : chez les répondeurs partiels, la quadrithérapie (DCV/ASV + PR) s'est montrée rentable comparativement au PR et domine BOC + PR, bien que SOF + PR, SIM + PR et les schémas exempts d'interféron n'aient pas été inclus.
 - Génotype 1b : chez un certain nombre de sous-groupes (répondeurs partiels, non répondeurs, cas de rechute), DCV + ASV s'est révélé rentable par rapport au PR et domine BOC + PR, bien que SOF + PR, SIM + PR et les schémas exempts d'interféron n'aient pas été inclus.
 - Génotype 4 : chez les non-répondeurs, la quadrithérapie (DCV/ASV + PR) semble rentable par rapport au PR et domine l'association SOF + RBV (à noter que le SOF administré pour traiter le génotype 4 n'est actuellement pas remboursé par les régimes d'assurance médicaments participants). Toutefois, on craint que les données issues de la quadrithérapie reposent sur l'étude des patients déjà traités, tandis que pour les traitements comparatifs, les données proviennent d'un groupe de patients n'ayant jamais été traités.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 15 juin 2016

Membres absents :

Un membre du CCEM était absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce 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 cliniques et pharmacoéconomiques, 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 légalement pas 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 nécessairement l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.