



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

OMBITASVIR/PARITAPRÉVIR/RITONAVIR (Technivie — Corporation AbbVie)

Indication : l'infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 4

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande d'inscrire l'association médicamenteuse ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir (OBV/PTV/RTV) sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 4, combinée à la ribavirine (RBV), chez l'adulte exempt de cirrhose qui n'a pas été traité encore ou qui a déjà été traité par l'interféron pégylé et la ribavirine (pegIFN/RBV), sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Une baisse de prix afin que le médicament soit à un seuil de rentabilité acceptable pour les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS.
- Le patient est sous les soins d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'hépatite C chronique (HCC).

Motifs de la recommandation :

1. Une étude pivot en mode ouvert (PEARL-1) démontre que le traitement par OBV/PTV/RTV combiné à la RBV produit de hauts taux de réponse virologique soutenue en 12 semaines (RVS12) chez des patients atteints d'HCC de génotype 4 exempts de cirrhose qui n'ont jamais été traités auparavant (100 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 91,6 % à 100 %) ou qui ont été traités déjà par pegIFN/RBV (100 %; IC à 95 % de 92,7 % à 100,0 %).
2. D'après les analyses du PCEM, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) de l'association OBV/PTV/RTV chez les patients jamais traités encore, comparativement à pegIFN/RBV, dépasse les 112 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) et, chez les patients traités auparavant, comparativement à l'abstention thérapeutique, il dépasse les 52 000 \$ l'AVAQ; par conséquent, cette option ne sera considérée comme étant rentable que si elle baisse de prix.

À souligner :

- Les études examinées par le PCEM ont exclu les patients coinfectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite C (VHC). Le CCEM estime que l'emploi de l'association OBV/PTV/RTV chez ces patients, pour qui il y a un besoin thérapeutique à combler, peut être bénéfique sur le plan clinique. Étant donné que

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'association médicamenteuse renferme du ritonavir, elle ne devrait être prescrite qu'aux patients en état de suppression virologique (VIH) plasmatique. Comme il y a un risque d'interactions médicamenteuses, un médecin expérimenté dans la prise en charge de ces cas devrait prescrire le médicament et surveiller le traitement.

- Le CCEM fait remarquer que de nombreux patients préféreraient un traitement qui ne nécessite pas l'emploi concomitant de la RBV; toutefois, l'association OBV/PTV/RTV n'est d'usage autorisé que combinée avec la RBV. Sans compter que l'étude examinée ici constate que l'échec thérapeutique (pas de réponse) et la rechute attribués à l'apparition d'une résistance sont plus fréquents chez les patients traités par OBV/PTV/RTV sans RBV.
- Le CCEM note que les preuves offertes proviennent d'un essai clinique de petite taille, en mode ouvert, de 12 semaines seulement et que, de ce fait, elles ne permettent pas de caractériser vraiment les effets néfastes et les effets bénéfiques à long terme de l'association OBV/PTV/RTV.

Contexte :

Au Canada, Technivie est d'usage autorisé dans le traitement de l'HCC de génotype 4 chez l'adulte exempt de cirrhose. Il est offert en comprimés renfermant 12,5 mg d'OBV, 75 mg de PTV et 50 mg de RTV. La posologie recommandée est de deux comprimés d'OBV/PTV/RTV par jour en association avec la RBV pendant 12 semaines.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs et randomisés et d'études pivots sur l'association OBV/PTV/RTV, 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 aux yeux des personnes atteintes d'HCC.

Observations de patients

Quatre groupes de défense des intérêts de patients, la Fondation canadienne du foie, le Canadian Treatment Action Group, le Pacific Hepatitis C Network et la HepCBC Hepatitis C Education and Prevention Society, ont répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information provient de sondages en ligne (pour les besoins du présent examen de médicament et pour les besoins de l'examen d'autres traitements de l'HCC récemment), de réunions d'entraide mensuelles, de bénévoles œuvrant au sein de certains de ces organismes et d'un webinaire auquel ont participé des patients infectés par le VHC, des aidants et des professionnels de la santé. Voici le résumé des principales observations transmises par ces groupes :

- 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 peuvent être aux prises avec de la fatigue, de la douleur abdominale, musculaire ou articulaire, des démangeaisons, des problèmes digestifs, la dépression, de l'insomnie, des nausées, de la diarrhée, une perte d'appétit, des céphalées, des troubles de sommeil et un ralentissement des réflexes moteurs. 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.
- Les patients fondent beaucoup d'espoir dans ce médicament en raison des taux de RVS allant de 91 % à 100 % qui lui sont associés, du peu d'options thérapeutiques offertes dans

la prise en charge de l'infection par le VHC de génotype 4 et de la possibilité de ne pas avoir à utiliser l'interféron. Par contre, des patients sont préoccupés par la nécessité d'utiliser la RBV avec l'association OBV/PTV/RTV, inquiets qu'ils sont des effets indésirables qu'ils ont subis ou dont ils ont entendu parler.

- Certains groupes ont indiqué que des patients qui n'ont pas un besoin urgent d'être traités savent bien qu'ils auront peut-être à attendre un an ou deux de sorte que ceux qui doivent être traités rapidement puissent obtenir le traitement le plus efficace, mais tous les groupes ont la ferme conviction que toutes les personnes infectées par le VHC ont droit à un traitement dans les meilleurs délais, quels que soit la gravité de la maladie, leurs moyens financiers, le type d'assurance médicaments et le lieu.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM porte sur une étude pivot de phase 2 en mode ouvert et non comparative : PEARL-I (N = 316, dont 135 patients infectés par le VHC de génotype 4). Les participants atteints d'HCC de génotype 4 sont exempts de cirrhose et n'ont jamais été traités pour certains ou ont été traités par pegIFN/RBV pour d'autres. L'étude évalue le traitement de 12 semaines par OBV/PTV/RTV avec ou sans RBV à une dose en fonction du poids. Elle a exclu les patients atteints de cirrhose ou d'hépatite B, les patients coinfectés par le VIH, les patients atteints de cancer, d'une autre hépatopathie importante ou de diabète non maîtrisé, les patients présentant des crises épileptiques non maîtrisées et ceux ayant des antécédents de toxicomanie récente.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. 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 la dernière dose du médicament 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 la qualité de vie liée à la santé applicable dans diverses situations de santé et de traitement.
- Le questionnaire d'autoévaluation Hepatitis C Virus Patient-Reported Outcomes (HCV-PRO) — conçu pour cerner l'impact de l'infection par le VHC et du traitement sur le fonctionnement et le bien-être sur les plans physique, émotionnel et social, sur la productivité, l'intimité et la perception de la qualité de vie en général. Il renferme 16 items pour lesquels il y a cinq choix de réponse allant de « tout le temps » à « jamais ».

La proportion de patients présentant une RVS12 est le principal critère d'évaluation de l'étude PEARL-I.

Efficacité

- La proportion des patients atteints d'HCC de génotype 4 traités par OBV/PTV/RTV avec ou sans RBV qui présentent une RVS12 va comme suit :
 - 100 % (IC à 95 % de 91,6 % à 100,0 %) des patients traités par OBV/PTV/RTV + RBV qui n'avaient jamais été traités encore.

- 100 % (IC à 95 % de 92,7 % à 100,0 %) des patients traités par OBV/PTV/RTV + RBV qui ont été traités auparavant.
- 90,9 % (IC à 95 % de 78,3 % à 97,5 %) des patients traités par OBV/PTV/RTV sans RBV qui n'avaient jamais été traités encore.
- Aucun des patients atteints d'HCC de génotype 4, jamais traités encore ou déjà traités, qui ont été traités par OBV/PTV/RTV + RBV n'a subi d'échec virologique durant la période de traitement ou n'a présenté une rechute durant la période de suivi subséquent. Dans le groupe jamais traité encore qui a été traité par OBV/PTV/RTV sans RBV, un des 44 patients a subi un échec virologique durant le traitement et deux ont rechuté dans les 12 semaines de la fin du traitement; chez les trois, l'on a détecté des virus porteurs de mutations associées à la résistance au moment de l'échec; ces mutations étaient absentes au début de l'étude.
- La variation moyenne du score HCV-PRO par rapport à la valeur de référence est statistiquement moindre dans le groupe OBV/PTV/RTV + RBV que dans le groupe OBV/PTV/RTV sans RBV (moins bon état de santé) à la dernière consultation durant la période de traitement. La différence entre ces deux groupes sur le plan de la variation moyenne n'est plus statistiquement significative 24 semaines après la fin du traitement.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre OBV/PTV/RTV + RBV et OBV/PTV/RTV sans RBV quant aux scores EQ-5D.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les incidents indésirables sont plus fréquents dans le groupe OBV/PTV/RTV + RBV que dans le groupe OBV/PTV/RTV sans RBV (88 % contre 77 %). L'asthénie, la céphalée, la diarrhée, la fatigue, l'insomnie, l'irritabilité, la myalgie, la rhinopharyngite, la nausée et le prurit sont les incidents indésirables les plus courants.
- Un patient traité par OBV/PTV/RTV sans RBV, qui n'avait pas été traité jusque là, a subi un incident indésirable grave. L'on ne rapporte aucun autre incident indésirable grave.
- Aucun participant ne s'est retiré de l'étude en raison d'effets indésirables.

Cout et rentabilité

Les analyses cout-utilité du fabricant reposent sur un modèle Markov comprenant neuf états de santé distincts. Au début de la modélisation, les patients atteints d'HCC de génotype 4 présentent une fibrose légère (F0 à F1 de la classification METAVIR) ou modérée (F2 à F3). Quel que soit le stade de fibrose, les patients peuvent présenter une RVS, peuvent passer de la fibrose légère à modérée ou à la cirrhose compensée. Les autres états sont la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la greffe de foie et la mort. L'analyse prévoit la possibilité de la réinfection, mais pas celle d'un traitement à nouveau. La cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire et la greffe de foie comportent, en plus du risque de mortalité toutes causes confondues appliqué aux autres états de santé, un risque de mortalité tenant à l'état du foie. Le fabricant procède à deux analyses dans l'horizon temporel de la vie du patient (70 ans) et la perspective d'un payeur public. Dans l'analyse des patients jamais traités encore et admissibles au traitement par la RBV, la cohorte a un âge moyen de 47 ans au début de la modélisation, et 82,6 % des patients de ce groupe présentent une fibrose légère; OBV/RTV/PTV + RBV est comparé à l'association sofosbuvir/lédipasvir (SOF/LDV), à sofosbuvir + pegIFN/RBV (SOF + pegIFN/RBV) et à pegIFN/RBV. Dans l'analyse des patients déjà traités auparavant, la cohorte a un âge moyen de 51 ans, et 67,3 % des patients de ce

groupe présentent une fibrose légère; les seuls comparateurs dans cette analyse sont OBV/RTV/PTV + RBV et SOF/LDV.

L'efficacité clinique est déterminée selon les données sur la RVS provenant de l'étude PEARL-I pour ce qui est d'OBV/RTV/PTV + RBV, d'une étude en mode ouvert pour ce qui est de SOF/LDV et de l'étude NEUTRINO pour ce qui est de SOF + pegIFN/RBV. Le fabricant a examiné diverses sources de données sur les taux de RVS dans le traitement par pegIFN/RBV et il a choisi une étude de petite taille (N = 13) qui permet d'inférer le taux de RVS (76,9 %) dans l'HCC de génotype 4 avec fibrose de stades léger et modéré (F0 à F3). Les taux de cinq effets indésirables (anémie, éruption cutanée, dépression, neutropénie et thrombocytopenie) sont tirés de diverses sources cliniques. Le modèle économique est fondé sur l'histoire naturelle de la maladie simulée d'après une métaanalyse de grande envergure d'études épidémiologiques de l'HCC, dont font état Thein et ses collègues (2008) et d'autres sources d'information.

Les données sur la qualité de vie ayant trait à chacun des états de santé sont reprises de la source Health Utilities Index Mark 3 de Brady et ses collègues (2007). Le fabricant a calculé le coefficient de désutilité EQ-5D relatif à un traitement de courte durée pour chacun des traitements, qu'il a transformé en gain d'AVAQ dans la période de traitement. Les coûts (p. ex., état de santé, incident indésirable) sont établis en fonction d'écrits scientifiques publiés.

Le fabricant conclut qu'OBV/RTV/PTV domine (moins coûteux et plus efficace) SOF/LDV chez les patients déjà traités auparavant. Toutefois, chez les patients qui n'ont jamais été traités encore, OBV/RTV/PTV, avec un RCUV dépassant les 100 000 \$ l'AVAQ, a peu de chance d'être rentable comparativement à pegIFN/RBV.

Le PCEM a cerné des aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée :

- L'analyse ne tient pas compte de la mise en garde récente au sujet de l'hépatotoxicité de l'association OBV/RTV/PTV, ce qui constitue une limite importante. Le PCEM n'a pu pallier cette lacune dans ses propres analyses, compte tenu de l'information dont il disposait.
- La modélisation du fabricant ne comprend pas l'attente sous surveillance ou l'abstention thérapeutique comme comparateur bien que cela soit la stratégie courante pour nombre de patients au vu des répercussions du régime thérapeutique contenant l'interféron.
- Les éléments de données sur l'efficacité ne sont pas stratifiés selon le stade de fibrose. Le fabricant postule que l'efficacité relative de SOF/LDV comparativement aux autres options est indépendante du stade de fibrose, ce qui ne correspond pas forcément aux résultats obtenus en réalité.
- Les résultats des analyses de sensibilité du fabricant donnent à penser que le modèle est éminemment sensible à la modification du coefficient d'utilité attribué à la RVS.
- Il n'y a pas de preuves sur les taux comparatifs de RVS et d'incidents indésirables des comparateurs pris en compte.

D'après les analyses du PCEM, le RCUV de l'association médicamenteuse OBV/RTV/PTV comparativement à pegIFN/RBV dépasse les 112 000 \$ l'AVAQ chez le patient jamais traité encore et, chez le patient traité auparavant, il dépasse les 52 000 \$ l'AVAQ comparativement à l'abstention thérapeutique. Ces résultats ne prennent pas en compte le risque possible de

lésions hépatiques que comporte l'emploi d'OBV/RTV/PTV, de sorte qu'ils sont vraisemblablement en deçà des réels RCUD.

Le prix indiqué par le fabricant, confidentiel à sa demande, est de 665 \$ l'emballage-coque quotidien (renfermant deux comprimés d'OBV/RTV/PTV); le traitement de 12 semaines coûte donc 55 860 \$.

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Selon l'examen thérapeutique de l'ACMTS des médicaments employés dans le traitement de l'hépatite C chronique, le taux de RVS12 du traitement combiné pegIFN/RBV pendant 48 semaines de l'HCC de génotype 4 est de 0,65 (intervalle de crédibilité [ICr] à 95 % de 0,63 à 0,67) chez le patient jamais traité encore et de 0,61 (ICr à 95 % de 0,50 à 0,73) chez le patient traité auparavant.
- L'association médicamenteuse OBV/PTV/RTV est contraindiquée en cas d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classe B ou C de Child-Pugh) en raison du risque d'hépatotoxicité potentielle.
- Comme les patients atteints d'HCC de génotype 4 ne représentent qu'une petite proportion des patients atteints d'hépatite C (c.-à-d., 1 %), le médicament OBV/RTV/PTV n'aura probablement qu'une faible incidence budgétaire.
- L'examen thérapeutique de l'ACMTS ne couvre pas OBV/PTV/RTV + RBV qui n'était pas d'usage autorisé au Canada à ce moment-là. Dans le cadre de cet examen thérapeutique, le CCEM a recommandé le régime SOF + pegIFN/RBV pendant 12 semaines comme traitement de première intention de l'HCC de génotype 4 chez le patient exempt de cirrhose jamais traité encore. En raison de l'insuffisance de preuves, il n'a pu formuler de recommandation quant aux autres sous-groupes de patients atteints d'HCC de génotype 4.

Lacunes de la recherche :

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

- L'absence de comparaisons directes ou indirectes entre OBV/RTV/PTV et d'autres régimes thérapeutiques.
- L'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse OBV/PTV/RTV n'ont pas été déterminées chez les patients cirrhotiques coïnfectés par le VIH, coïnfectés par le virus de l'hépatite B, atteints d'un cancer, ayant des antécédents de toxicomanie récente, en insuffisance rénale, greffés du foie ou ayant déjà été traités par un antiviral à action directe.
- Dans les études examinées, peu de patients avaient une fibrose hépatique plus étendue que le stade F2 au moment du recrutement.

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 17 février 2016 :

Absences :

Trois membres du CCEM sont absents.

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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.