

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

## Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

### **TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (VEMLIDY — GILEAD SCIENCES CANADA)**

Indication : l'hépatite B chronique

#### **RECOMMANDATION**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de rembourser le ténofovir alafénamide (TAF) dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte atteint d'une maladie hépatique compensée, sous réserve de la condition que voici :

#### **Condition**

- Le cout du TAF pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la préparation de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) le moins cher.

Gamme de produits :           Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement  
  d'un médicament

Version :                         1.0

Date de publication :         28 mars 2018

Longueur du rapport :        7 pages

**Avis de non-responsabilité** : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

**Caviardage** : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

**L'ACMTS** : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

**Financement** : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

## Ténofovir alafénamide (Vemlidy — Gilead Sciences Canada)

Indication : l'hépatite B chronique

### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser le ténofovir alafénamide (TAF) dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte présentant une maladie hépatique compensée, sous réserve de la condition ci-dessous :

### Condition

- Le cout du TAF pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser celui de la préparation de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) le moins cher.

### Motifs de la recommandation

- Dans deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR), à double insu, multicentriques et parrainés par le fabricant, qui comparent le TAF au TDF chez des patients atteints d'hépatite B chronique (qui ne sont pas porteurs de l'antigène e [Ag HBe] pour l'étude 108, N = 426, et chez des patients porteurs de l'Ag HBe pour l'étude 110, N = 875), le TAF se révèle non inférieur au TDF pour ce qui est de la proportion de patients chez qui l'ADN du virus de l'hépatite B (VHB) est indétectable tant dans l'étude 108 (94,0 % versus 92,9 % la semaine 48) que dans l'étude 110 (63,9 % versus 66,8 % la semaine 48). La mise à l'épreuve de la non-infériorité est fondée sur une marge de -10 % pour la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence entre le TAF et le TDF. La proportion de patients chez qui l'ADN du VHB est indétectable la semaine 96, chez qui il y a disparition de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) ou disparition de l'Ag HBe ou séroconversion (étude 110 seulement) est semblable dans les groupes de traitement par le TAF ou le TDF.
- Le cout annuel du traitement par le TAF s'élève à 7 137 \$ par patient, soit 5 353 \$ de plus que le cout annuel du traitement par la préparation de TDF le moins cher (1 784 \$ par patient). L'analyse de couts du fabricant repose sur la thèse de l'équivalence du TAF et du TDF sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité. Il est donc impossible d'évaluer le rapport cout/efficacité du TAF comparativement au TDF en tenant compte des avantages et désavantages respectifs des deux médicaments quant aux évènements indésirables à long terme.

### Points de discussion

- Avec la préparation de TAF, la dose pour obtenir une concentration thérapeutique de ténofovir est plus faible qu'avec la préparation de TDF, et ainsi est réduite l'exposition systémique au ténofovir. L'on peut croire qu'avec le TAF, la toxicité sera moindre qu'avec le TDF, en particulier les effets osseux et rénaux. Bien que les deux études constatent que la diminution en pourcentage de la densité minérale osseuse, à la colonne vertébrale et à la hanche, au terme de 48 semaines est moins grande dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF, l'importance clinique de la différence est incertaine.
- La proportion de patients chez qui l'on note une élévation de grade 3 du cholestérol à lipoprotéines de faible densité (cholestérol LDL) à jeun est numériquement plus élevée dans le groupe du TAF que dans le groupe du TDF dans les études 108 et 110. Parce qu'il s'agit d'un traitement à vie, les effets sur la lipidémie sont un point important à prendre en considération du point de vue de l'innocuité; toutefois, l'on ne sait pas au juste si cette différence numérique illustre un effet néfaste propre au TAF, si le TDF exerce un effet de diminution des lipides, mais pas le TAF, ou s'il y a des deux. De plus, l'on ne sait pas non plus si la différence numérique se traduit par un risque accru d'évènements cardiovasculaires.

### Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage du TAF dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte présentant une maladie hépatique compensée. Le TAF est un promédicament du ténofovir, inhibiteur de l'ADN polymérase. Il est offert en comprimés à 25 mg et la posologie recommandée par Santé Canada est de 25 mg une fois par jour avec ou sans aliments.

## Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR à double insu sur le TAF et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également tenu compte de l'avis et des commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'hépatite B chronique et de l'information transmise par des groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients.

### Observations de patients

Deux groupes de défense des intérêts des patients, la Fondation canadienne du foie (FCF) et la Hepatitis C Education & Prevention Society (HepCBC), ont communiqué des commentaires au sujet du présent examen de médicament. L'information sur le point de vue des patients transmise par la FCF provient de patients, d'aidants et de professionnels de la santé qui ont rempli un questionnaire en ligne. L'exposé de l'HepCBC a été rédigé par deux personnes, un chercheur et porte-parole des patients et une personne atteinte d'hépatite C. Voici le résumé des principales observations des groupes de défense des patients :

- Les patients atteints d'hépatite B chronique s'inquiètent du fait que les lésions hépatiques causées par la maladie ne sont décelées que lorsque des complications comme la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire se manifestent. La maladie est un sujet de stigmatisation sociale, ce qui a pour effet de limiter les possibilités d'emploi et de faire obstacle aux relations, aux projets d'immigration et à l'admissibilité à des prêts et à de l'assurance vie.
- La maladie a des répercussions psychologiques sur les patients inquiets à la perspective de transmettre le virus à des membres de la famille. La maladie évoluant et les complications survenant, les répercussions sur les aidants s'alourdissent.
- Pour les patients, l'évitement du cancer du foie et de la maladie osseuse et la conservation du foie et des reins sont des besoins que ne comblent pas les traitements actuels. Un professionnel de la santé qui a participé au sondage qualifie de sous-optimales les options thérapeutiques offertes actuellement dans le traitement de l'hépatite B chronique; cependant, les patients n'en disent pas plus au sujet des limites de ces traitements de leur point de vue.

### Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux ECR à double insu dont les participants sont des patients atteints d'hépatite B chronique.

L'étude 108 compte 426 participants atteints d'hépatite B chronique qui ne sont pas porteurs de l'Ag HBe, tandis que l'étude 110 compte 875 participants atteints d'hépatite B chronique qui sont porteurs de l'Ag HBe, pendant six mois à tout le moins dans les deux études. Dans les deux études, les participants soit n'ont jamais été traités encore, soit ils ont reçu un traitement. Ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 dans les groupes du TAF à raison de 25 mg par jour et du TDF à la dose de 300 mg par jour. Au moment du présent examen, les études étaient en cours, la phase de traitement à double insu ayant été prolongée d'abord de 48 semaines à 96 semaines, puis de 96 semaines à 144 semaines en vertu de deux modifications du protocole. Environ la moitié de la population répartie de manière aléatoire initialement est présente au terme de 96 semaines de traitement au moment de la seconde modification du protocole. Par conséquent, les données compilées au terme de 144 semaines ne porteront que sur la moitié de la population originale, et l'analyse de ces données n'était pas disponible au moment du présent examen de médicament.

Les principaux aspects qui limitent la portée des deux essais cliniques sont le fait qu'ils n'ont pas été conçus pour évaluer des résultats cliniques importants comme la morbidité et la mortalité et le fait que l'évaluation du principal paramètre de l'innocuité, soit les troubles osseux, repose sur un indicateur de substitution, la densité minérale osseuse en l'occurrence. Il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte des multiples comparaisons statistiques des données compilées jusqu'à la semaine 96 ou dans l'évaluation de la santé hépatique (enzymes hépatiques, fibrose), d'où le risque accru d'erreur de type 1.

## Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- L'ADN du VHB : la proportion de patients chez qui le virus est indétectable (ADN du VHB < 29 UI/ml) la semaine 48.
- La fibrose évaluée par FibroTest (regroupement de cinq paramètres biochimiques sériques — alpha-2 macroglobuline, apolipoprotéine A1, haptoglobine, L-glutamyltranspeptidase et bilirubine)
- La santé osseuse en fonction de la densité minérale osseuse à la hanche et à la colonne vertébrale mesurée par absorptiométrie à rayons X en double énergie.
- La fonction rénale évaluée selon la créatinine sérique, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) (trois équations : Cockcroft-Gault, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration [CKD-EPI] et cystatine C), la protéinurie, la protéine de liaison du rétinol et la bêta-2 microglobuline.
- La normalisation du taux de transaminase SGPT, soit un taux supérieur à la limite supérieure de l'écart normal (LSEN) (selon l'écart normal du laboratoire ou celui de l'American Association for the Study of Liver Diseases [AASLD]) au moment de référence, mais un taux se situant dans l'écart normal à une consultation ultérieure.
- La lipidémie : évènements de grade 0, grade 1 (légers), grade 2 (modérés), grade 3 (graves) ou grade 4 (mettant en danger la vie du patient) en fonction des critères précisés au protocole.
- Les évènements indésirables, les évènements indésirables graves et les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables.

Dans les deux essais cliniques, le principal critère d'évaluation de la non-infériorité du TAF par rapport au TDF est le taux d'ADN du VHB < 29 UI/ml la semaine 48; la marge de non-infériorité est établie à -10 % pour la borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre le TAF et le TDF. Ni l'une ni l'autre des études n'évaluent la qualité de vie liée à la santé. D'après leurs observations, les groupes de défense des intérêts des patients sont préoccupés par les graves séquelles à long terme de l'hépatite B chronique, notamment par l'éventualité d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une cirrhose, alors que les études retenues ne sont pas conçues pour évaluer ces paramètres.

## Efficacité

Dans les deux études, le TAF se révèle non inférieur au TDF d'après le principal critère d'évaluation, soit la proportion de patients chez qui l'ADN du VHB est indétectable au terme de 48 semaines. Cette proportion est de 94,0 % dans le groupe du TAF et de 92,9 % dans le groupe du TDF de l'étude 108, et de 63,9 % dans le groupe du TAF et de 66,8 % dans le groupe du TDF dans l'étude 110. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le TAF et le TDF au terme de 48 semaines ni dans l'étude 108 (différence de proportion entre les groupes de 1,8 %; IC à 95 % de -3,6 % à 7,2 %) ni dans l'étude 110 (-3,6 %; IC à 95 % de -9,8 % à 2,6 %). Le critère de non-infériorité est rempli dans les deux études, la borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence de proportion entre les groupes n'allant pas jusqu'à -10 %. La semaine 96, les résultats sont du même ordre, sans différence statistiquement significative entre les groupes dans chacune des études. Les évènements cliniques (décès, morbidité d'origine hépatique) sont très peu nombreux et il n'y a pas de différence nette entre les groupes quant à la proportion de patients subissant ces évènements.

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le TAF et le TDF pour ce qui est de la réponse sérologique. Quant aux autres critères cliniques, dont la normalisation du taux de transaminase SGPT et la fibrose, il n'y a pas d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des comparaisons. Par conséquent, même s'il y a l'indication d'une amélioration avec le TAF par rapport au TDF, ces constatations sont de nature hypothétique.

## Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

Dans les études 108 et 110, les événements indésirables dans l'ensemble et les événements indésirables graves au terme de 96 semaines sont semblables dans les groupes du TAF et du TDF.

Les deux études examinent l'effet du TAF sur la santé osseuse et la santé rénale à titre de critère secondaire d'évaluation de l'innocuité. L'on note une amélioration statistiquement significative de la densité minérale osseuse (hanche ou colonne vertébrale) en 48 semaines avec le TAF par rapport au TDF, ainsi qu'une légère hausse de la créatinine sérique avec le TAF comparativement au TDF dans l'étude 110, mais pas dans l'étude 108. Toutefois, l'incidence de ces constatations à long terme demeure incertaine.

Dans les deux études, les patients traités par le TAF sont plus nombreux à subir une élévation de grade 3 du cholestérol LDL que les patients traités par le TDF (étude 108 : ■ versus ■, et étude 110 : ■ versus ■). L'incidence de cette constatation sur le risque cardiovasculaire à long terme demeure incertaine.

### Cout et rapport cout/efficacité

Le prix du TAF indiqué par le fabricant est de 19,55 \$ le comprimé de 25 mg. À la posologie recommandée de 25 mg par jour, le cout journalier du traitement revient à 19,55 \$ par patient.

Le fabricant a soumis une analyse de couts qui compare le cout du TAF à raison de 25 mg par jour et le cout du TDF à raison de 300 mg par jour en fonction des prix des médicaments qui figurent sur la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario. L'analyse adopte la perspective d'un payeur public des médicaments et s'inscrit dans l'horizon temporel d'un jour de traitement. Elle tient compte du cout d'acquisition du médicament seulement, étant fondée sur le postulat voulant que tous les autres couts et ressources soient égaux. Sur la foi de deux ECR, le fabricant pose l'hypothèse que le TAF et le TDF sont de même efficacité tant chez les porteurs de l'Ag HBe que chez les non-porteurs. Même s'il est dit que le TAF a été mis au point dans l'espoir de réduire la toxicité associée au TDF, en particulier les effets osseux et les effets rénaux, le fabricant, prudent, pose comme hypothèse que de ce point de vue de la toxicité, le TAF est équivalent au TDF pour les besoins de son analyse de couts. Il rapporte que le cout journalier du traitement par le TAF est le même que celui du traitement par le TDF au prix indiqué sur la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario, soit 19,55 \$ le comprimé de 300 mg.

Voici les aspects de l'analyse du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- L'analyse ne prend pas en compte les nouvelles préparations de TDF générique offertes sur le marché.
- L'hypothèse de la similarité clinique est incertaine en raison des différences possibles quant aux événements indésirables.
- La méthode d'analyse est inappropriée au vu des différences possibles sur le plan de paramètres cliniques.
- L'entécavir n'est pas pris en considération parmi les comparateurs.

Dans ses propres analyses, le PCEM tient compte du cout du TDF générique et étend l'horizon temporel à un an. Le prix du générique figurant à la liste des médicaments du Programme de médicaments de l'Ontario est de 4,89 \$ le comprimé de 300 mg. Le cout annuel du traitement par le TAF (7 137 \$ par patient) revient à 5 353 \$ de plus que celui du traitement par le TDF (1 784 \$ par patient). Les différences quant aux événements indésirables sont exclues de l'analyse du fabricant, il est donc impossible d'évaluer le rapport cout/efficacité du TAF comparativement au TDF.

### Membres du CCEM

Les D<sup>rs</sup> James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

### Réunion du 21 février 2018

### Absences

Un membre est absent.

## Conflits d'intérêts

Aucun