

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM par suite du RÉEXAMEN et MOTIFS de la RECOMMANDATION

ENTÉCAVIR (Baraclude^{MC} – Bristol-Myers Squibb Canada)

Description :

L'entécavir est un analogue structural du nucléoside guanosine dont l'usage est autorisé dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte qui présente des signes de réplication virale et des signes d'élévation des transaminases persistante ou de progression histologique de la maladie.

Présentation :

Le médicament se vend en comprimés de 0,5 mg. La posologie recommandée est de 0,5 mg une fois par jour. Quand le virus de l'hépatite B (VHB) est toujours présent durant le traitement par la lamivudine et qu'il a développé une mutation qui le rend résistant à ce médicament, la posologie d'entécavir recommandée est de 1 mg une fois par jour.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'entécavir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans l'indication suivante : le traitement de l'hépatite B chronique en présence de cirrhose avérée selon les résultats radiographiques ou histologiques et d'une concentration de l'ADN du VHB supérieure à 2 000 UI/mL.

Motifs de la recommandation :

1. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) opposent l'entécavir et la lamivudine chez des personnes jamais traitées par un analogue nucléosidique ou nucléotidique. L'entécavir produit une suppression du VHB statistiquement significative dans tous les essais, la normalisation de la glutamate pyruvate transaminase dans trois essais et l'amélioration de la réponse histologique dans les deux essais cliniques qui examinent ce paramètre.
2. La résistance à l'entécavir chez les malades jamais traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique est rare, moins de 1 % chaque année des trois premières années de traitement. En revanche, 70 % des patients manifesteraient une résistance à la lamivudine après quatre ans de traitement.
3. Le coût annuel du traitement par l'entécavir à la dose de 0,5 mg par jour chez les patients jamais traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique s'élève à 8 000 \$, alors que celui de la lamivudine est de 1 600 \$. L'évaluation économique présentée par le fabricant est fondée sur les essais cliniques auprès de ce groupe de patients. Elle estime que le coût supplémentaire de l'année de

Programme commun d'évaluation des médicaments

vie pondérée par la qualité (QALY) est inférieur à 10 000 \$. À souligner toutefois que l'évaluation suppose que les patients seraient traités par l'entécavir pendant un an tout en continuant de profiter de l'effet bénéfique du traitement dans les 10 ans de son horizon temporel. Des évaluations économiques publiées sur des antiviraux dans le traitement de l'hépatite B chronique précisent que ces médicaments ne sont probablement pas rentables en l'absence de cirrhose, comparativement à la lamivudine, mais qu'ils le seraient sans doute en présence de cirrhose. Par conséquent, le Comité estime que l'entécavir devrait être réservé aux patients qui présentent le risque le plus élevé de complications de l'hépatite B chronique.

4. Le Comité juge que les données probantes ne parviennent pas à établir la rentabilité de l'entécavir en cas de résistance à la lamivudine, l'entécavir étant alors prescrit à la dose de 1 mg par jour au coût de 16 000 \$ par an. De plus, une étude observationnelle révèle que 29 % des patients résistants à la lamivudine deviendront résistants à l'entécavir après trois ans de traitement.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'ECR sur l'hépatite B chronique dans la population adulte. Neuf ECR, dont la durée va de quatre à 52 semaines et qui comptent au total 2 909 participants, satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. Quatre ECR comparent l'entécavir à la lamivudine auprès de patients jamais traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, deux ECR comparent l'entécavir au placebo auprès de personnes jamais traitées par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, deux ECR comparent l'entécavir à la poursuite du traitement par la lamivudine malgré l'échec de celle-ci ou l'apparition de résistance, et un ECR contrôlé par placebo étudie le médicament administré à des patients pour qui la lamivudine a échoué ou qui manifestent une résistance à celle-ci. Le Comité a également pris en considération de l'information sur l'apparition de la résistance virale provenant d'essais cliniques non contrôlés de longue durée.

Concernant les quatre essais cliniques comparant l'entécavir à la lamivudine auprès de patients jamais traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, l'entécavir produit une amélioration statistiquement significative du nombre de patients chez qui l'ADN du VHB est indétectable dans les quatre essais, normalise la glutamate pyruvate transaminase dans trois des essais et améliore la réponse histologique en vertu de l'indice Knodell d'activité histologique à la biopsie hépatique après un an de traitement, comparativement au moment de référence, dans les deux essais cliniques qui examinent ce paramètre. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives du taux de séroconversion de l'antigène e du VHB dans les deux essais qui étudient ce paramètre.

Deux ECR comparent l'entécavir à la poursuite du traitement par la lamivudine en présence de virémie persistante malgré le traitement par la lamivudine ou de résistance documentée à la lamivudine. L'essai clinique de 52 semaines, comptant 286 participants porteurs de l'antigène e du VHB, indique que l'entécavir améliore de façon statistiquement significative la proportion de patients : qui présentent une réponse histologique en vertu de l'indice Knodell d'activité histologique de la maladie à la biopsie hépatique après un an de traitement, comparativement au moment de référence; chez qui l'ADN du VHB a été supprimé; chez qui la glutamate pyruvate transaminase a été normalisée et la remontée virologique, définie comme étant la hausse confirmée de l'ADN du VHB de ≥ 1 log copies/mL par rapport au nadir, jugulée. À noter toutefois qu'une étude observationnelle de l'entécavir administré à des patients manifestant une résistance documentée à la lamivudine mentionne que 29 % des patients deviendront résistants à l'entécavir après trois ans de traitement.

Du point de vue de la fréquence et de la nature des effets indésirables et des effets indésirables graves, l'entécavir est comparable à la lamivudine.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité sait très bien que la prise en charge de l'hépatite B chronique évolue rapidement et il recommande aux régimes d'assurance médicaments de faire appel à ses services au fur et à mesure que de nouvelles options et stratégies thérapeutiques feront leur apparition.

Contexte :

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.