

RECOMMANDATION FINALE du CCCEM et MOTIFS de la RECOMMANDATION

ADÉFOVIR DIPIVOXIL (Hepsera[®] – Gilead Sciences Canada, Inc.)

Description :

D'administration orale, l'adéfovir dipivoxil est le promédicament de l'adéfovir, inhibiteur de l'ADN polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). Il est d'usage autorisé dans le traitement de l'hépatite B chronique chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée ou décompensée, et des signes de réplication virale active et de maladie active du point de vue histologique ou d'élévation des transaminases sériques (ALAT ou ASAT).

Le Programme commun d'évaluation des médicaments a examiné de nouveau l'adéfovir dipivoxil pour répondre à la demande d'avis du Comité consultatif pharmaceutique, désireux de savoir si la recommandation formulée par le CCCEM le 29 novembre 2006 devait être modifiée au vu de l'apparition sur le marché de nouveaux antiviraux destinés au traitement de l'hépatite B chronique.

Présentation :

Le médicament se présente en comprimés de 10 mg. La posologie recommandée est de 10 mg une fois par jour.

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'adéfovir dipivoxil soit inscrit sur la liste des médicaments assurés, dans l'utilisation concomitante avec la lamivudine en présence d'échec de celle-ci, confirmée par une hausse de l'ADN du VHB $\geq 1 \log_{10}$ UI/mL au-dessus du nadir, mesurée à deux reprises dans un intervalle minimal d'un mois après les trois premiers mois du traitement par la lamivudine, et quand l'échec de la lamivudine n'est pas dû à l'inobservance thérapeutique.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) ont recruté des patients présentant des signes de résistance à la lamivudine. Dans l'un d'eux, les patients ont été répartis au hasard dans trois groupes : la lamivudine seule, l'adéfovir conjugué à la lamivudine ou le remplacement de la lamivudine par l'adéfovir ; dans l'autre, les patients sont répartis au hasard dans deux groupes : la lamivudine seule et l'adéfovir associé à la lamivudine. Dans les deux études, l'adjonction de l'adéfovir à la lamivudine a produit une amélioration statistiquement significative de l'élimination du VHB et de la normalisation des transaminases, comparativement au traitement par la lamivudine seule.

Programme commun d'évaluation des médicaments

2. L'apparition d'une résistance à la bithérapie par l'adéfovir et la lamivudine chez les personnes résistantes à la lamivudine n'a pas été rapportée dans des essais cliniques dont le suivi va jusqu'à cinq ans, alors que la résistance à l'adéfovir seul, qui remplace la lamivudine chez des patients résistants à celle-ci, a été mentionnée.
3. Le coût annuel du traitement par l'adéfovir dipivoxil est d'environ 8 000 \$, alors que celui de la lamivudine est de 1 600 \$. L'évaluation économique du fabricant précise que le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) sous l'effet de l'adéfovir est de 18 000 \$, par rapport à l'abstention thérapeutique à la suite de l'échec de la lamivudine, mais cette estimation repose sur différents taux d'actualisation des bienfaits et des coûts du traitement. Selon une méthode plus prudente et en appliquant le même taux d'actualisation (5 % par an) aux bienfaits et aux coûts, le coût de la QALY s'élève à 75 000 \$. Bien que ce coût soit relativement élevé, le Comité estime qu'il importe d'offrir une option thérapeutique aux personnes atteintes d'hépatite B active, qui sont fidèles à leur traitement, à la suite de l'échec de la lamivudine en traitement de première intention.
4. Les données probantes disponibles ne favorisent pas l'utilisation de l'adéfovir dipivoxil au détriment des autres thérapies chez les patients qui n'ont jamais été traités par un analogue nucléosidique ou un analogue nucléotidique.

Synthèse des constatations du Comité :

Le Comité a examiné une étude méthodique d'ECR sur l'adéfovir chez des adultes atteints d'hépatite B chronique. Six essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), d'une durée maximale de 52 semaines, comptant dans l'ensemble 1 449 participants, satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. 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.

Trois ECR comparent l'adéfovir en monothérapie au placebo auprès de patients jamais traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique ; seulement deux de ces essais procèdent à l'analyse statistique des résultats. Ces deux ECR indiquent que l'adéfovir procure une amélioration statistiquement significative des scores histologiques de nécrose inflammatoire et de fibrose, de l'élimination du VHB et de la normalisation des taux de transaminases. Un ECR étudie la baisse de la charge virale ou la séroconversion de l'antigène e du virus de l'hépatite B, et il fait état d'une amélioration statistiquement significative de ce paramètre sous l'influence de l'adéfovir.

Un ECR auprès de patients jamais traités compare la lamivudine en monothérapie à la bithérapie par l'adéfovir et la lamivudine. L'adjonction de l'adéfovir ne débouche pas sur l'amélioration de l'élimination du VHB, du taux de transaminases, ni de la baisse de la charge virale ou de la séroconversion de l'antigène du VHB, mais elle produit une diminution de la résistance virale à la lamivudine.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'adéfovir et les comparateurs quant à l'incidence des effets indésirables ou des abandons pour cause d'effets indésirables dans les ECR ; cependant, l'adéfovir pourrait causer de l'insuffisance rénale.

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 fort bien que la prise en charge de l'hépatite B chronique évolue rapidement, et il recommande que les régimes d'assurance médicaments lui demandent conseil au fur et à mesure que de nouvelles options et stratégies thérapeutiques feront leur apparition.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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.