



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### BOCÉPRÉVIR

(Victrelis – Merck Canada Inc.)

Indication : hépatite C chronique

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le bocéprévir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, en association avec l'interféron alpha pégylé (pegIFN $\alpha$ ) et la ribavirine (RBV), chez les personnes atteintes d'une hépatopathie compensée, pourvu que tous les critères ci-dessous soient satisfaits :

- baisse du prix ;
- présence de l'ARN du virus de l'hépatite C (VHC) dans le sang au cours des six derniers mois ;
- hépatopathie au stade F2, F3 ou F4 de la fibrose, confirmé à la biopsie ;
- absence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- une cure seulement (pouvant aller jusqu'à 44 semaines).

#### Motifs de la recommandation :

1. Dans trois essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu comparant le placebo et le bocéprévir, tous deux associés à l'interféron pégylé et à la ribavirine, les patients traités par le bocéprévir sont plus nombreux, dans une mesure statistiquement significative, à manifester une réponse virologique soutenue (RVS) que les patients de l'autre groupe; l'effet bénéfique du bocéprévir est présent tant chez les patients jamais traités auparavant que chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine ou qui ont subi une rechute après ce traitement.
2. Au prix indiqué dans la présentation du fabricant, la cure de bocéprévir de 24 à 44 semaines coûte de 25 200 \$ à 46 200 \$ sans tenir compte du coût de l'association interféron pégylé et ribavirine ou de celui de l'érythropoïétine. Les estimations quant au rapport coût-efficacité du bocéprévir sont empreintes d'une grande incertitude. La modélisation la moins prudente débouche sur un coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) supérieur à 100 000 \$, notamment lorsque la fibrose hépatique est encore peu répandue.

#### À souligner :

1. Le Comité fait remarquer que le bocéprévir est beaucoup plus coûteux que les autres inhibiteurs de la protéase utilisés dans d'autres indications.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

2. Il estime que le traitement adapté selon la réponse est plus rentable que la cure complète (traitement de 44 semaines) lorsque ce mode d'intervention est judicieux.
3. Il constate que la monographie recommande l'arrêt du traitement dans tous les cas où :
  - le taux d'ARN du VHC est  $\geq 100$  UI/ml à la 12<sup>e</sup> semaine de traitement ;
  - l'ARN du VHC est décelable à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement.
4. Les essais cliniques examinés ont exclu les patients infectés par le VIH.
5. Aucun ECR n'évalue l'effet bénéfique clinique de plusieurs cures de bocéprévir dans le traitement de l'hépatite C chronique.

### Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du bocéprévir dans le traitement de l'infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C, en association avec l'interféron alpha pégylé (pegIFN $\alpha$ ) et la ribavirine, chez les adultes (18 ans ou plus) atteints d'une hépatopathie compensée, y compris une cirrhose, qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà connu un échec thérapeutique. L'inhibiteur de la protéase bocéprévir est offert en capsules de 200 mg; la posologie approuvée par Santé Canada est de 800 mg trois fois par jour. La monographie du médicament précise qu'il ne devrait pas être utilisé seul, mais toujours en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

### Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu portant sur le bocéprévir, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

### Essais cliniques

L'étude méthodique couvre trois ECR à double insu menés auprès de personnes atteintes d'hépatite C chronique (génotype 1 du virus). Les participants de l'étude SPRINT-2 (N = 1 099) n'ont jamais subi de traitement; le taux minimal d'ARN du VHC est de 10 000 UI/ml. Les participants des études RESPOND-2 (N = 404) et 5685 (N = 201) ont déjà été traités, mais soit qu'ils n'ont pas répondu au traitement par l'association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine durant 12 semaines au minimum (baisse du taux d'ARN du VHC, mais taux décelable néanmoins), soit qu'ils ont subi une rechute durant le traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine (ARN du VHC indétectable à la fin de la cure, mais décelable au suivi). Les essais cliniques ont exclu les personnes n'ayant pas répondu du tout à un traitement antérieur par pegIFN $\alpha$  et ribavirine (baisse de l'ARN du VHC inférieure à 2 log<sub>10</sub> à la 12<sup>e</sup> semaine). Les trois essais cliniques comptent près de 60 % de participants dont le génotype du VHC est 1a, lequel est plus réfractaire au traitement par pegIFN $\alpha$  et ribavirine que le génotype 1b. Peu de participants des études SPRINT-2 et RESPOND-2, respectivement 5 % et 12 %, présentent une cirrhose au début de l'étude. On ne sait rien à ce propos pour ce qui est de l'étude 5685.

Les trois essais cliniques prévoient une période de rodage de quatre semaines durant laquelle les participants sont traités par l'association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine, suivie d'une période de traitement pouvant aller jusqu'à 44 semaines où les participants sont répartis de manière aléatoire dans les groupes d'intervention. Pour les études SPRINT-2 et RESPOND-2, ces

groupes sont le bocéprévir à raison de 800 mg trois fois par jour et le placebo, les deux couplés au pegIFN $\alpha$  et à la ribavirine. En fait, il y a deux groupes traités par le bocéprévir dans chacun des essais : l'un où le traitement dure 44 semaines, l'autre où le traitement est modulé selon la réponse de sorte qu'une réponse virologique hâtive autorise l'interruption du traitement (après respectivement 24 semaines et 32 semaines dans les essais SPRINT-2 et RESPOND-2).

L'étude 5685 répartit ses participants de façon aléatoire dans les groupes du bocéprévir à la dose de 800 mg trois fois par jour et du placebo, les deux associés au pegIFN $\alpha$  et à la ribavirine, administrés durant 44 semaines. Elle ne comporte pas de groupe où le traitement est modulé selon la réponse. Les renseignements sur cette étude se limitent à ce qui paraît dans le résumé d'une communication affichée.

Les trois essais cliniques prévoient une période de suivi de 24 semaines à l'achèvement de la cure ou à l'interruption du traitement quel qu'en soit le motif pour évaluer la réponse virologique soutenue. Le pourcentage de participants présents à ce suivi de 24 semaines est du même ordre dans tous les groupes de l'étude RESPOND-2 (près de 90 %), tandis qu'il est plus élevé dans les groupes du bocéprévir que dans le groupe du placebo dans l'étude SPRINT-2 (90 % comparativement à 77 %) et dans l'étude 5685 (85 % contre 39 %).

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la réponse virologique soutenue, la rechute, la qualité de vie et les effets indésirables.

Les trois essais cliniques ont pour principal critère de jugement la réponse virologique soutenue, laquelle désigne un taux d'ARN du VHC indétectable durant les 24 semaines suivant le traitement. La rechute s'entend de l'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement, mais décelable au terme du suivi.

Les essais cliniques ne disent rien des complications d'importance clinique de l'hépatite C chronique (p. ex., cirrhose, greffe de foie, carcinome hépatocellulaire).

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Dans les trois essais cliniques, la proportion de participants présentant une réponse virologique soutenue est plus élevée, dans une mesure statistiquement significative, dans les groupes du bocéprévir que dans le groupe du placebo, administrés durant 44 semaines; respectivement 66 % et 38 % des participants n'ayant pas été traités auparavant dans l'essai SPRINT-2, et 66 % et 21 % des patients n'ayant pas manifesté de réponse jusque-là au traitement par pegIFN $\alpha$  et ribavirine, et 64 % et 21 % des participants ayant connu une rechute après le traitement par pegIFN $\alpha$  et ribavirine dans l'essai RESPOND-2 et l'étude 5685.
- La fréquence de la réponse virologique soutenue chez les participants répartis de façon aléatoire dans le groupe du traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse est supérieure, dans une proportion statistiquement significative, à celle dans le groupe du placebo, tant chez les patients jamais traités auparavant (63 % comparativement à 38 % après le traitement de 24 semaines dans l'essai clinique SPRINT-2) que chez les patients

ayant des antécédents d'absence de réponse ou de rechute après le traitement par pegIFN $\alpha$  et ribavirine (59 % contre 21 % après le traitement de 32 semaines dans l'étude RESPOND-2).

- Dans l'étude SPRINT-2 comme dans l'étude RESPOND-2, la proportion des personnes traitées par le bocéprévir qui présentent une réponse virologique soutenue est sans conteste plus élevée chez celles à qui on a administré de l'érythropoïétine que chez les autres.
- Dans les deux essais cliniques qui évaluent la qualité de vie, soit SPRINT-2 et RESPOND-2, il n'y a pas de différences à cet égard entre le bocéprévir et le placebo. Un grand nombre de participants n'ont rien dit à ce sujet à la fin du traitement, et la qualité de vie se détériore dans une même mesure apparemment dans les groupes du bocéprévir et du placebo.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Les abandons pour cause d'effet indésirable sont sensiblement de la même proportion dans les trois groupes d'intervention de l'étude SPRINT-2 : 12 % dans le groupe du placebo comparativement à respectivement 14 % et 10 % dans les groupes du bocéprévir et du traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse. Dans l'étude RESPOND-2, les abandons pour cause d'effet indésirable sont plus élevés, dans une mesure statistiquement significative, dans le groupe du bocéprévir (12 %) que dans le groupe du placebo (1 %), alors qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative à ce chapitre entre le traitement par le bocéprévir modulé selon la réponse (6 %) et le placebo.
- L'anémie est l'effet indésirable le plus courant dans les essais SPRINT-2 et RESPOND-2, et la proportion de patients aux prises avec ce trouble est plus élevée dans les groupes du bocéprévir (y compris le traitement modulé selon la réponse) que dans le groupe du placebo.
- Dans les études SPRINT-2 et RESPOND-2, le pourcentage de participants des groupes du bocéprévir (y compris le traitement modulé selon la réponse) traités par l'érythropoïétine en raison de la présence d'une anémie découlant du traitement est près du double de celui du groupe du placebo.
- Quatre participants de l'étude SPRINT-2 traités par le bocéprévir et cinq patients traités par le bocéprévir (dont trois dans le groupe du traitement modulé selon la réponse) de l'étude RESPOND-2 ont eu des idées suicidaires, comparativement à un patient des groupes du placebo.

### **Coût et rentabilité**

Les deux analyses coût-utilité du fabricant, l'une examinant des personnes atteintes d'hépatite C chronique jamais traitées encore, l'autre des personnes atteintes d'hépatite C chronique ayant été traitées, comparent le bocéprévir associé à pegIFN $\alpha$  et ribavirine dans le cadre d'un traitement modulé selon la réponse et l'association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine seule. Les données sur l'efficacité comparative du traitement modulé selon la réponse associant bocéprévir, pegIFN $\alpha$  et ribavirine et du traitement par la seule association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine proviennent de l'essai clinique SPRINT-2 pour ce qui est des personnes jamais traitées encore et de l'essai clinique RESPOND-2 pour ce qui est des personnes ayant déjà été traitées. Les données sur les effets indésirables (l'anémie, par exemple) sont également issues des essais SPRINT-2 et RESPOND-2. Se fondant sur les caractéristiques des patients et les taux de réponse virologique soutenue, la modélisation prévoit l'incidence cumulative des complications (cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe de foie, décès et

complications subséquentes à la greffe) durant la vie des patients en s'inspirant du rythme de l'évolution de la maladie selon la documentation publiée. La modélisation suppose que les personnes présentant une réponse virologique soutenue sont guéries pour ainsi dire, qu'elles seront exemptes de complications. Les coefficients d'utilité correspondant aux états de santé (nécessaires pour calculer les QALY) proviennent d'une seule et même étude canadienne. Les coûts de la prise en charge de l'hépatite C chronique et de ses complications sont tirés d'une évaluation technologique de l'ACMTS portant sur l'hépatite C chronique, publiée en 2007. Le fabricant indique que le coût de la QALY du traitement modulé selon la réponse associant bocéprévir, pegIFN $\alpha$  et ribavirine, par rapport au traitement par la seule association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine, s'élève à 36 712 \$ chez les personnes jamais traitées encore et à 32 143 \$ chez les personnes qui ont déjà été traitées.

La présentation du fabricant comporte des lacunes. Les hypothèses formulées par le fabricant quant aux coefficients d'utilité, aux probabilités de transition d'un état à un autre, aux taux de réponse virologique soutenue de la cure et à la durée du traitement biaisent les résultats qui penchent pour le bocéprévir. De plus, le fabricant n'examine pas de sous-groupes de patients en particulier dans ses analyses coût-efficacité. Le PCEM en arrive à un coût de la QALY bien différent lorsqu'il tient compte des sources d'incertitude (valeur des coefficients d'utilité, probabilités de transition, taux de réponse virologique soutenue, durée du traitement) et de divers groupes de patients (selon l'âge et l'étendue de la fibrose hépatique). Lorsque les éléments de la modélisation sont plus modérés, le coût de la QALY associé au bocéprévir dépasse les 100 000 \$, particulièrement lorsque la fibrose hépatique est limitée.

À la posologie recommandée, la cure de bocéprévir de 24 à 44 semaines coûte de 25 200 \$ à 46 200 \$ (sans tenir compte du coût de l'association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine, ni de celui de l'érythropoïétine). La cure de 24 à 48 semaines de bocéprévir couplé à pegIFN $\alpha$  et ribavirine (36 837 \$ à 66 148 \$) est plus coûteuse que celle associant pegIFN $\alpha$  et ribavirine (9 026 \$ à 19 948 \$), que l'interféron pégylé en monothérapie (19 000 \$) et que l'interféron en monothérapie (5 041 \$ à 9 147 \$).

### Observations de groupes de patients :

Voici le résumé des observations transmises par quatre groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les patients déplorent la lourdeur du traitement actuel, l'association de pegIFN $\alpha$  et de ribavirine, administré durant 24 à 48 semaines, difficile à supporter en raison du temps qu'il faut y consacrer et de ses effets indésirables. Ils souhaiteraient avoir à leur disposition des traitements abordables qui induiraient une réponse plus rapidement. Ils estiment qu'un traitement moins long se traduirait par des effets indésirables de plus courte durée.
- Lorsque la maladie est avancée, la fatigue chronique, le déclin cognitif, les changements d'humeur et la douleur sont des symptômes qui altèrent la qualité de vie.
- En raison des symptômes de la maladie et des effets indésirables du traitement actuel, des patients sont dans l'impossibilité de soutenir leur famille financièrement, ce qui risque de perturber les relations familiales au point de conduire à leur rupture et à l'isolement social.
- Les patients aimeraient qu'il y ait des traitements dès le début de la maladie, ce qui, selon eux, améliorerait la réponse thérapeutique et diminuerait le risque de cancer hépatique, comparativement au traitement lorsque la maladie a évolué. Ils font remarquer que le fait de réserver le bocéprévir aux patients pour qui l'association pegIFN $\alpha$  et ribavirine a échoué ne

fera que diminuer la qualité de vie de ces patients qui subiront les effets indésirables du traitement plus longtemps.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que l'infection due au VHC disparaît spontanément dans certains cas et qu'il conviendrait donc de vérifier la présence de l'ARN du VHC chez le patient dont l'hépatite C a été diagnostiquée voilà plus de six mois.
- Il souligne qu'un grand nombre de personnes atteintes d'hépatite C chronique ne présenteront pas d'hépatopathie évolutive et que les traitements de l'hépatite C chronique risquent d'entraîner beaucoup d'effets néfastes. Il mentionne en outre le coût élevé du bocéprévir et l'aspect peu favorable de son rapport coût-efficacité lorsque la fibrose hépatique est limitée. Le Comité estime que, après avoir soupesé les effets bénéfiques et les effets néfastes du traitement, celui-ci est indiqué surtout lorsque la fibrose est répandue.
- Le Comité précise que des données de nature observationnelle appuient le bien-fondé de la réponse virologique soutenue, paramètre substitutif qui fait office de principal critère de jugement de l'efficacité dans les essais cliniques examinés, comme indicateur substitutif de la morbidité et de la mortalité liée à l'hépatopathie.
- Le Comité fait remarquer que le bocéprévir représente le premier antiviral d'action directe approuvé par Santé Canada dans le traitement de l'hépatite C chronique.
- Le Comité constate que l'érythropoïétine, employée dans la prise en charge de l'anémie découlant du traitement dans les études SPRINT-2 et RESPOND-2, n'est pas couverte dans cette indication par tous les régimes d'assurance-médicaments publics du pays.

### Membres du CCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### Réunion du 21 septembre 2011

#### Membres absents :

Un membre est absent de la réunion.

#### Conflits d'intérêts :

Un membre n'a pas voté pour cause de conflit d'intérêts.

#### À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

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. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation du CCEM ne vient 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.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments