



**RECOMMANDATION FINALE du CCCEM  
et  
MOTIFS de la RECOMMANDATION**

**TÉNOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE  
(Viread® – Gilead Sciences Canada, Inc.)  
Nouvelle indication : hépatite B chronique**

**Description :**

Le ténofovir est un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse qui agit au site de la polymérase du virus de l'hépatite B (VHB). Santé Canada a autorisé son usage dans le traitement de l'hépatite B chronique de l'adulte. Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) a déjà examiné le médicament dans le traitement de l'infection par le VIH et formulé deux recommandations à cet égard, la première le 25 août 2004, l'autre, le 15 mars 2006.

**Présentation :**

Le médicament se vend en comprimés renfermant 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil. La posologie recommandée est de 300 mg une fois par jour.

**Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande d'inscrire le ténofovir sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite B chronique en présence de cirrhose avérée sur la foi de signes radiologiques ou histologiques lorsque la concentration d'ADN du VHB est supérieure à 2 000 UI/mL.

**Motifs de la recommandation :**

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) illustrent que le traitement par le ténofovir accroît dans une mesure statistiquement significative la suppression du VHB chez les porteurs de l'antigène e comme chez les autres, comparativement à l'adéfovir. De plus, les taux de réponse histologique sont similaires entre les groupes du ténofovir et les groupes de l'adéfovir.
2. Tant les participants déjà traités par un analogue nucléosidique ou nucléotidique que les participants jamais traités par ces médicaments n'ont manifesté de résistance au ténofovir durant les phases de randomisation ; seulement deux cas ont été rapportés pendant les phases de prolongation en structure ouverte s'étirant jusqu'à 96 semaines.
3. Le coût annuel du traitement par le ténofovir à la posologie de 300 mg par jour s'élève à 6 109 \$, alors que celui de la lamivudine est de 1 865 \$. L'évaluation économique du fabricant repose sur une méta-analyse de comparaisons thérapeutiques mixtes. En vertu de cette évaluation, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) est de 48 700 \$ chez le patient jamais traité encore par un analogue nucléosidique ou nucléotidique atteint de cirrhose, soumis au régime thérapeutique composé de ténofovir suivi de lamivudine dans l'horizon temporel de 10 ans,

comparativement à la lamivudine suivie des soins de soutien optimaux. L'évaluation précise que le coût supplémentaire de la QALY chez le patient exempt de cirrhose passe à 96 300 \$ dans la même comparaison.

### **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a examiné une étude méthodique portant sur deux essais cliniques randomisés et à double insu, comparant le médicament à un traitement actif, d'une durée de 48 semaines, à savoir les essais GS-0102 (n=382) et GS-0103 (n=272). Les deux essais évaluent la non-infériorité et la supériorité du ténofovir à raison de 300 mg par jour par rapport à l'adéfovir à la dose de 10 mg une fois par jour dans le traitement de la seule infection par le VHB. Les personnes atteintes d'hépatopathie décompensée ont été exclues. L'essai GS-0102 a recruté des participants non porteurs de l'antigène e, certains ayant déjà subi un traitement par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, d'autres pas, tandis que l'essai GS-0103 a été mené auprès de porteurs de l'antigène e jamais traités auparavant par un analogue nucléosidique ou nucléotidique. Dans les deux essais combinés, six participants seulement manifestaient une résistance à la lamivudine établie au moment de référence. Par conséquent, les données probantes sur l'efficacité clinique ou la rentabilité du ténofovir en cas de résistance à la lamivudine sont insuffisantes. Les deux essais n'ont pas sélectionné leurs participants en fonction de l'absence ou de la présence de cirrhose.

Le principal critère de jugement de l'efficacité dans les deux essais est la proportion de participants dont le taux d'ADN du VHB est < 400 copies le mL et qui présentent une réponse histologique : la baisse d'au moins deux points du score de Knodell de la nécrose et de l'inflammation sans aggravation de la fibrose selon le score de Knodell pour cet aspect. Les critères secondaires de jugement de l'efficacité sont la reprise virale, la perte de l'antigène-S, la séroconversion à l'égard de l'antigène-S, la perte de l'antigène e, la séroconversion à l'égard de l'antigène e et l'apparition de la résistance au ténofovir, définie comme étant la conservation des sites de mutation de la polymérase du VHB accompagnée de la reprise virale. Les essais n'évaluent pas la qualité de vie.

Dans les deux essais, le ténofovir est plus efficace que le comparateur comme en témoigne la proportion des patients traités par lui qui se conforment au principal critère de jugement de l'efficacité. L'ampleur de l'effet est plus grande dans l'essai clinique mené auprès de porteurs de l'antigène e que dans l'autre (réduction respective du risque absolu de 54 % et de 24 %). Du point de vue de la suppression virale, le ténofovir est plus efficace que l'adéfovir et ce de façon statistiquement significative. Le critère de « réponse complète » est influencé avant tout par la suppression de la charge virale étant donné que les taux de réponse histologique sont semblables dans les groupes du ténofovir et dans les groupes de l'adéfovir. La reprise virale est peu fréquente, du même ordre chez les porteurs de l'antigène e, traités par le ténofovir ou l'adéfovir, mais elle est moindre dans une proportion statistiquement significative chez les participants exempts de l'antigène e traités par le ténofovir.

Un carcinome hépatocellulaire a été détecté chez trois patients sans antigène e traités par le ténofovir. Aucun autre cas de morbidité hépatique ou de greffe de foie n'a été rapporté. Aucun décès n'est survenu durant la phase à double insu des essais cliniques. Les effets indésirables graves sont rares, et il n'y a pas de différences statistiquement significatives à ce chapitre entre le ténofovir et l'adéfovir ni dans l'un, ni dans l'autre des essais. Ceux qui se sont produits n'ont rien à voir avec la fonction rénale, ni avec la stéatose hépatique; un participant qui a pris du ténofovir a subi une fracture. Les abandons et les abandons pour cause d'effet indésirable sont peu nombreux, et il n'y a pas de différences statistiquement significatives à cet égard entre les deux médicaments. La nausée chez les porteurs de l'antigène e et l'arthralgie chez les patients exempts de cet antigène ont été plus fréquentes, dans une proportion statistiquement significative, dans les groupes du ténofovir que dans les groupes de l'adéfovir.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le ténofovir à l'adéfovir et à l'entécavir (en monothérapie ou l'un et l'autre associés avec la lamivudine), à la lamivudine et aux soins de soutien optimaux dans trois groupes de patients (des patients exempts de cirrhose jamais traités auparavant par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, des patients atteints de cirrhose jamais traités auparavant par un analogue nucléosidique ou nucléotidique et des patients résistants à la lamivudine) dans l'horizon temporel de la vie entière (33 ans). Les éléments cliniques pris en compte sont issus d'une méta-analyse du fabricant de comparaisons thérapeutiques mixtes englobant 23 ECR relevés dans le cadre d'une étude méthodique. Les examinateurs du PCEM soulignent que les résultats sont sensibles à la variation de la longueur de la période prise en considération dans l'analyse et que la modélisation repose sur certaines hypothèses quant à l'efficacité à long terme du ténofovir et quant à son efficacité en présence de résistance à la lamivudine. Ils ont été dans l'impossibilité d'effectuer leurs propres analyses de ces variables en raison de la technique de modélisation choisie par le fabricant. Le fabricant indique que, dans un horizon temporel de 10 ans, le coût supplémentaire de la QALY est de 48 700 \$ chez les patients atteints de cirrhose jamais traités auparavant par un analogue nucléosidique ou nucléotidique, de 96 300 \$ chez les patients exempts de cirrhose jamais traités auparavant par un analogue nucléosidique ou nucléotidique et de 120 200 \$ chez les patients résistants à la lamivudine.

Le coût quotidien du ténofovir (16,74 \$) est plus élevé que celui de la lamivudine (5,11 \$), mais inférieur à celui de la telbivudine (17 \$), de l'entécavir (23,17 \$ ou 46,34 \$ en cas de résistance à la lamivudine) et de l'adéfovir (23,17 \$).

#### **À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. La cirrhose est un puissant indicateur pronostique d'insuffisance hépatique décompensée, de carcinome hépatocellulaire et de décès d'origine hépatique.
3. Il n'y a pas actuellement de données probantes issues d'essais cliniques comparatifs et randomisés au long cours sur le traitement antiviral de l'hépatite B qui précisent avec certitude les marqueurs virologiques ou histologiques les plus aptes à prévoir les issues d'importance clinique. Par conséquent, l'incertitude règne toujours quant à l'effet bénéfique réel à long terme, et à l'ampleur de cet effet, du traitement antiviral.

#### **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 solutions 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.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, 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.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCCEM – le 18 février 2009  
Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 mars 2009  
© ACMTS, 2009

page 4 sur 4