



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

TÉLAPRÉVIR

(Incivek – Vertex Pharmaceuticals Inc.)

Indication : hépatite C chronique

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le télaprévir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en association avec le peginterféron (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 (12 semaines).

Motifs de la recommandation :

1. Cinq essais cliniques comparatifs, randomisés (ECR) et à double insu, menés auprès de patients jamais traités encore (trois essais) ou de patients traités auparavant (deux essais) par l'association de PegIFN-RBV, révèlent que les patients traités par le télaprévir sont plus nombreux, dans une mesure statistiquement significative, à manifester une réponse virologique soutenue (RVS) que les patients sous placebo.
2. Au prix tenu confidentiel, la cure de télaprévir de 12 semaines coûte 34 968 \$ sans tenir compte du coût de l'association interféron pégylé et ribavirine. À ce prix, le coût total du traitement combinant le télaprévir pendant 12 semaines et le couple PegIFN et RBV durant 24 à 48 semaines va de 45 000 \$ à 55 000 \$, soit plus du double du coût de l'association PegIFN et RBV (19 800 \$ pour la cure de 48 semaines).
3. Les estimations du fabricant quant au rapport coût-efficacité du télaprévir sont empreintes d'une grande incertitude. Dans ses propres analyses, le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) opte pour une modélisation prudente, qui se traduit par des valeurs de coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) supérieures à 50 000 \$ dans la plupart des groupes de patients, à l'exception des patients ayant subi une rechute.

Programme commun d'évaluation des médicaments

À souligner :

1. Le Comité fait remarquer que le télaprévir est beaucoup plus coûteux que les autres inhibiteurs de protéase utilisés dans d'autres indications.
2. Une réduction importante du prix est nécessaire pour rationaliser les coûts additionnels que représente l'adjonction du télaprévir à la bithérapie associant peginterféron et ribavirine.
3. Le Comité constate que la thérapie adaptée selon la réponse, recommandée dans la monographie du télaprévir, qui prévoit une cure abrégée (24 semaines) de PegIFN et RBV, constitue une option qui, lorsqu'elle s'avère appropriée, aurait l'avantage de coûter moins cher que la pleine cure.
4. Il souligne que la monographie recommande l'arrêt du traitement dans tous les cas où :
 - le taux d'ARN du VHC est $\geq 1\ 000$ UI/ml à la 4^e ou à la 12^e semaine de traitement;
 - l'ARN du VHC est décelable à la 24^e semaine de traitement.
5. Les essais cliniques examinés ont exclu les patients infectés par le VIH.
6. Il n'y a pas d'ECR qui évaluent l'effet bénéfique clinique de plusieurs cures d'un inhibiteur de protéase du virus de l'hépatite C (VHC) dans le traitement de l'hépatite C chronique. Donc, rien de probant ne justifie plus d'une cure.
7. 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.

Contexte :

Santé Canada autorise la commercialisation du télaprévir, en association avec PegIFN et RBV, dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez le patient présentant une maladie hépatique compensée, y compris la cirrhose, qui n'a pas subi de traitement encore ou qui a été traité par l'interféron, qu'il ait manifesté une réponse nulle ou partielle ou qu'il ait subi une rechute. Le télaprévir est un inhibiteur de protéase qui se vend en comprimés de 375 mg. La posologie approuvée par Santé Canada est de 750 mg en administration orale 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 PCEM : une étude méthodique d'ECR à double insu portant sur le télaprévir, 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. Le fabricant a demandé à ce que le prix du télaprévir demeure confidentiel.

Essais cliniques

L'étude méthodique regroupe cinq ECR à double insu menés auprès de personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1. Les principaux sont deux essais cliniques de phase 3 (ADVANCE et REALIZE). Le premier examine le médicament administré à des personnes jamais traitées encore dont le taux d'ARN du VHC est $\geq 1\ 000$ UI/ml, alors que le second l'évalue chez des patients ayant été traités déjà dont le taux d'ARN du VHC est également $\geq 1\ 000$ UI/ml, y compris des patients n'ayant pas répondu à une cure d'au moins 12 semaines de PegIFN et RBV (baisse de moins de 2 log 10 du taux d'ARN du VHC à la semaine 12), des personnes ayant manifesté une réponse partielle (baisse ≥ 2 log 10 du taux d'ARN du VHC à la semaine 12, mais ARN décelable néanmoins) et des personnes ayant subi une rechute (ARN

Programme commun d'évaluation des médicaments

du VHC indétectable à la fin du traitement, mais décelable lors du suivi). Deux des trois essais cliniques de phase 2 (études 104 et 104EU) portent exclusivement sur des patients jamais traités encore, tandis que l'autre (PROVE-3) a recruté exclusivement des personnes qui n'ont pas répondu au traitement.

Les cinq essais sont présentés ci-après. Aucun d'eux ne prévoit de période de rodage à l'exception de l'essai REALIZE dans l'un de ses groupes, soit quatre semaines d'administration de PegIFN et RBV avant d'amorcer le traitement par le télaprévir (volet tardif du traitement).

- L'essai ADVANCE (N = 1 095) compte trois groupes d'intervention : le télaprévir à la dose de 750 mg toutes les huit heures (durant 8 ou 12 semaines) et le placebo, en association avec PegIFN et RBV. La durée du traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine est de 24 ou de 48 semaines selon la réponse du patient.
- L'essai REALIZE (N = 662) comporte trois groupes d'intervention : le télaprévir à raison de 750 mg toutes les huit heures durant 12 semaines (début immédiat ou tardif) et le placebo, en association avec PegIFN et RBV. La durée du traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine est de 48 semaines.
- L'essai PROVE-3 (N = 465) compte quatre groupes d'intervention : le télaprévir durant 12 semaines couplé à l'association PegIFN et RBV pendant 24 semaines; le télaprévir durant 24 semaines combiné à l'association PegIFN et RBV durant 48 semaines; le télaprévir combiné au PegIFN durant 24 semaines; le placebo durant 24 semaines couplé à l'association PegIFN et RBV durant 48 semaines. La première dose de télaprévir est de 1 125 mg, puis elle diminue à 750 mg.
- L'étude 104 (N = 250) comporte trois groupes dans lesquels le télaprévir ou le placebo sont administrés durant 12 semaines. La durée du traitement concomitant par l'association PegIFN et RBV (12, 24 ou 48 semaines) est ce qui distingue les trois groupes du télaprévir les uns des autres. Dans le groupe du placebo, la durée du traitement par l'interféron et la ribavirine est de 48 semaines. Le télaprévir est administré à raison de 1 250 mg le jour 1, puis à la dose de 750 mg toutes les huit heures.
- L'étude 104 EU (N = 334) répartit les patients dans quatre groupes d'intervention : le télaprévir combiné avec l'association PegIFN et RBV durant 12 semaines; le télaprévir pendant 12 semaines et l'association PegIFN et RBV durant 24 semaines; le télaprévir et l'interféron pégylé alpha durant 12 semaines; le placebo durant 12 semaines et l'association PegIFN et RBV pendant 48 semaines. La posologie du télaprévir est de 1 250 mg le jour 1, puis de 750 mg toutes les huit heures.

En cas d'anémie, la dose de ribavirine baisse. S'il y a lieu de cesser la ribavirine, le traitement par le télaprévir est également interrompu. Les essais n'autorisent pas la réduction de la dose de télaprévir, ni la reprise du traitement une fois cessé pour cause d'anémie ou d'autres effets indésirables. Aucun des essais n'autorise l'emploi d'érythropoïétine.

Dans l'essai ADVANCE, 93 % des patients admissibles au traitement de 24 semaines (télaprévir durant 12 semaines et PegIFN + RBV durant 24 semaines) y sont fidèles jusqu'à la fin conformément au protocole. Par contre, seulement 47 % des patients devant subir le traitement durant 48 semaines (12 semaines de télaprévir et 48 semaines de PegIFN + RBV) achèvent le traitement. Dans l'essai REALIZE, respectivement 62 % et 70 % des patients des deux groupes du télaprévir (traitement immédiat et traitement tardif) vont jusqu'au terme du traitement, alors que seulement 38 % des patients du groupe du placebo achèvent le traitement.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 18 janvier 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 15 février 2012

© ACMTS, 2012

page 3 sur 7

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation 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, les effets indésirables graves, les effets indésirables, et les abandons pour cause d'effet indésirable.

Les cinq essais cliniques ont pour principal critère de jugement la réponse virologique soutenue, laquelle désigne l'ARN du VHC indétectable durant les 24 semaines suivant le traitement. Les études de phase 2 évaluent la réponse virologique soutenue 24 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude, sans égard à la durée de traitement prévue. Les études de phase 3 quant à elles évaluent la réponse virologique soutenue 24 semaines après la dernière dose prévue du médicament à l'étude.

La rechute s'entend de l'ARN du VHC indétectable à la fin du traitement, mais décelable au terme du suivi. Les études ADVANCE et REALIZE se penchent sur la question de la qualité de vie qu'elles évaluent à l'aide du questionnaire européen à cinq dimensions (EQ-5D).

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

Le Comité s'attarde principalement aux résultats des essais cliniques de phase 3 et aux groupes traités par le télaprévir durant la période recommandée par Santé Canada, soit 12 semaines.

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans tous les essais cliniques, la proportion de participants présentant une réponse virologique soutenue est plus élevée, dans une mesure statistiquement significative, dans les groupes du télaprévir que dans le groupe du placebo : 75 % contre 44 % chez les patients jamais traités encore de l'étude ADVANCE, et 64 % et 66 % (télaprévir amorcé immédiatement et télaprévir administré tardivement) comparativement à 16 % chez les patients ayant été traités déjà (y compris les patients ayant subi une rechute et les patients ayant manifesté une réponse nulle ou partielle) dans l'étude REALIZE.
- Les analyses de sous-groupes selon la réponse antérieure, prévues au protocole de l'étude REALIZE, révèlent que la réponse virologique soutenue est beaucoup plus fréquente avec le télaprévir qu'avec le placebo, et ce, dans une proportion statistiquement significative, quelle qu'ait été la réponse au traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine auparavant. Les patients ayant subi une rechute étaient le plus enclins à manifester une réponse virologique soutenue, tandis que ceux n'ayant pas répondu au traitement antérieur l'étaient le moins.
- Des analyses rétrospectives indiquent que l'effet bénéfique du télaprévir, par rapport au placebo, se maintient quelle que soit l'étendue de la fibrose au début du traitement.
- Le pourcentage de patients subissant une rechute est plus bas dans les groupes du télaprévir que dans les groupes du placebo.
- La qualité de vie tend à se détériorer pendant le traitement, sans qu'il y ait de réelles différences à ce chapitre entre le télaprévir et le placebo.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les patients traités par le télaprévir sont plus nombreux à être aux prises avec un effet indésirable grave que les patients du groupe du placebo dans les essais REALIZE (7 % et 6 % contre 3 %) et ADVANCE (5 % comparativement à 2 %); l'écart est statistiquement significatif dans l'essai ADVANCE. L'anémie et l'éruption cutanée sont les effets indésirables graves les plus courants, et ils surviennent plus fréquemment chez les personnes traitées par le télaprévir que chez les autres.
- Il n'y a pas de différences notables entre le télaprévir et le placebo quant au pourcentage de patients éprouvant un effet indésirable.
- Moins de 2 % des patients des études ADVANCE et REALIZE abandonnent le traitement pour cause d'effet indésirable, et il n'y a pas de différences remarquables entre le télaprévir et le placebo à cet égard. Dans les études de phase 2, les abandons pour cause d'effet indésirable sont plus fréquents, surtout dans le groupe du télaprévir administré durant 24 semaines : 26 % pour le télaprévir comparativement à 4 % pour le placebo dans l'étude PROVE-3.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le télaprévir couplé à l'association de PegIFN et de RBV et l'association PegIFN et RBV seule dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 en fonction des antécédents de traitement et de réponse thérapeutique chez des patients jamais traités encore, des patients ayant manifesté une réponse nulle ou partielle à un traitement et des patients ayant subi une rechute. Les données sur l'efficacité exprimée par la réponse virologique soutenue proviennent de l'étude ADVANCE pour ce qui est des personnes jamais traitées encore et de l'étude REALIZE pour ce qui est des personnes traitées auparavant. La modélisation prévoit l'incidence cumulative des complications (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe de foie et décès) durant la vie du patient en s'inspirant du rythme de l'évolution de la maladie selon la documentation publiée. Elle suppose que les personnes présentant une réponse virologique soutenue sont guéries pour ainsi dire, qu'elles seront exemptes de complications. Les données sur les effets indésirables (anémie, éruption cutanée, par exemple) et les conséquences en matière de soins de santé sont issues des études ADVANCE et REALIZE, quoique le coût de l'érythropoïétine ne soit pas pris en considération. Les coefficients d'utilité correspondant aux états de santé proviennent des études ADVANCE et REALIZE pour ce qui est de la période de traitement et de la documentation publiée pour ce qui est de la période subséquente. Les coûts de la prise en charge de l'hépatite C chronique et de ses complications sont tirés de sources d'information publiées. Le fabricant indique que le coût de la QALY associé au traitement combinant le télaprévir et l'association PegIFN et RBV, par rapport à la bithérapie combinant PegIFN et RBV, s'élève à 21 901 \$ chez le patient jamais traité encore, à 36 255 \$ chez celui n'ayant pas répondu à un traitement antérieur, à 21 579 \$ chez celui ayant manifesté une réponse partielle et à 1 467 \$ chez le patient ayant subi une rechute.

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 coûts de la prise en charge, à l'horizon temporel et à la durée du traitement penchent pour le télaprévir, et les résultats de la modélisation sont sensibles à ces aspects comme aux caractéristiques de la population étudiée (âge et étendue de la fibrose hépatique, par exemple). Dans ses propres analyses, le PCEM opte pour une modélisation prudente, qui se traduit par des valeurs de coût de la QALY supérieures à 50 000 \$ dans la plupart des groupes de patients, à l'exception des

Programme commun d'évaluation des médicaments

patients ayant subi une rechute pour qui les rapports coût-efficacité sont inférieurs à 30 000 dans la majorité des analyses.

À la posologie recommandée, la cure de télaprévir de 12 semaines coûte 34 698 \$ et la cure de 48 semaines de PegIFN et de RBV coûte 19 800 \$. Le coût total du traitement (télaprévir durant 12 semaines et PegIFN+RBV durant 24 à 48 semaines) varie de 45 000 \$ à 55 000 \$.

Observations de groupes de patients :

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

- Les patients se plaignent de la durée des traitements actuels de l'hépatite C chronique, plus particulièrement des effets indésirables qui perdurent longtemps. Ils souhaitent avoir à leur disposition des traitements plus brefs.
- Pour les patients dont le virus n'a pas été éliminé par les traitements offerts, le télaprévir représente un nouvel espoir de guérison.
- Les patients s'inquiètent surtout du risque d'éruption cutanée, quoique cela ne soit pas un motif d'abandon du traitement pour eux.
- Les patients aimeraient qu'il y ait des traitements dès le début de la maladie.

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 constate que les essais cliniques examinés sont trop brefs pour qu'ils puissent évaluer la mortalité et la morbidité liées à l'hépatite; il estime cependant que la réponse virologique soutenue constitue un indicateur substitutif valable de ces paramètres.
- Il mentionne en outre que le rapport coût-efficacité du télaprévir est plus favorable chez les patients ayant subi une rechute que chez les autres.
- L'effet bénéfique du télaprévir dans le traitement de l'hépatite C chronique en présence d'infection due au VIH est incertain, les essais cliniques ayant exclu ces cas. Il serait peut-être nécessaire d'augmenter la dose du télaprévir pour les patients traités par l'éfavirenz, ce qui entraînerait des coûts accrus.
- Comme il n'y a pas d'ECR qui comparent directement le télaprévir et le bocéprévir entre eux, il est difficile de se prononcer quant à leur place respective dans le traitement de l'hépatite C. Le Comité fait cependant remarquer que deux ECR examinés par le CCEM établissent l'effet bénéfique du télaprévir particulièrement chez le patient qui n'a pas répondu à un traitement antérieur.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Julia Lowe, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M^{me} Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 18 janvier 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – le 15 février 2012

© ACMTS, 2012

page 6 sur 7

Réunion du 18 janvier 2012

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Un membre s'est abstenu de voter en raison d'un 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 sont disponibles 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*.

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.