

Phyllis Chuly
Directrice générale intérimaire
BC PharmaCare
C.P. 9655, succ. du gouv. provincial
Victoria, Colombie-Britannique
V8W 9P2

Le 14 septembre 2003

Madame Chuly,

Nous sommes très heureux d'apprendre que Pharmacare et le ministre de la Santé ont annoncé, le 12 juin 2003, leur décision de fournir Pegetron aux personnes infectées par l'hépatite C en Colombie-Britannique. Comme vous le savez, la C.-B. est la dernière province canadienne à offrir ce médicament aux patients et ce, malgré la supériorité considérable de son efficacité comparativement à celle de Rebetron.

Il reste que nous nous sommes alarmés des critères d'accès établis pour ce médicament. Selon nos informations, en ce qui a trait à l'accès à Pegetron, les critères d'inclusion et d'exclusion suivants sont en vigueur :

Critères d'inclusion

- aucun traitement antérieur contre l'hépatite C;
- ALT > 1,5 fois la limite supérieure de la normale à deux occasions espacées d'un minimum de 3 mois;
- GT 1, 4, 5, 6 : réduction de > 2 logs de l'ARN VHC à la 14^e semaine (si oui, une couverture additionnelle de 34 semaines);
- GT 2, 3 : couverture maximale de 24 semaines.

Critères d'exclusion

- âge inférieur à 18 ans;
- maladie hépatique décompensée;
- abus d'alcool actif;
- risque élevé de non-observance;
- grossesse ou absence de contraception appropriée;
- drogue intraveineuse illicite et/ou consommation de cocaïne par voie intranasale.

Notre préoccupation principale tient au fait que ces critères ne sont pas fondés sur les preuves scientifiques qui se trouvent actuellement dans la littérature médicale.

Pour votre commodité, nous avons résumé les preuves en question dans l'espoir qu'elles inspireront une modification des critères ci-dessus. Dans leur état actuel, ces critères imposent des limitations inutiles et injustifiées à l'accès à ce médicament qui pourrait sauver la vie de plusieurs personnes.

Aucun traitement antérieur

Nous devons présumer que ce critère est fondé sur l'idée selon laquelle les personnes ayant déjà connu l'échec d'un traitement anti-hépatite C ne courraient aucune chance de

répondre favorablement à Pegetron. Toutefois, les données révèlent clairement que l'enjeu est loin d'être aussi simple.

Il n'est pas vrai que toutes les personnes qui n'ont pas eu de réponse virologique soutenue (RVS – considérée comme la preuve du succès d'un traitement anti-hépatite C) à un traitement contre l'hépatite se ressemblent. Certains patients sont des non-répondeurs (le virus ne répond pas au traitement), d'autres sont des rechuteurs (le virus répond initialement au traitement mais se remet à augmenter lorsque le traitement prend fin) et d'autres encore vivent une percée virale (le virus répond initialement au traitement mais se remet à augmenter pendant que le traitement se poursuit). Le taux de réponse au traitement de ces groupes varie beaucoup et dépend de plusieurs facteurs, y compris les composants spécifiques du traitement initial [1].

Non-répondeurs

Le groupe des non-répondeurs comprend des personnes dont le virus n'a eu aucune réponse au traitement et d'autres encore dont le virus a baissé de deux logs tout en demeurant détectable. Les patients de ce dernier groupe pourraient connaître des améliorations significatives de leur taux d'ALT et de leur histologie hépatique. Il se peut aussi qu'ils répondent mieux à un traitement efficace [2,3].

La plupart des données portant sur le retraitement des non-répondeurs sont fondées sur le traitement standard à l'interféron (IFN), avec ou sans ribavirine. Le fait d'avoir reçu l'interféron en monothérapie ou sous forme de Rebetron (combinaison d'interféron et de ribavirine) a un impact significatif sur la réponse éventuelle du virus à l'interféron pegylé [1].

Chez les non-répondeurs retraités par interféron (IFN) régulier et par ribavirine (RBV) :

- Les méta-analyses révèlent que, lorsque les non-répondeurs à l'IFN en monothérapie ont été retraités par IFN+RBV, 26 à 32 % d'entre eux sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC, et 15 % d'entre eux ont eu une RVS [1].

Lorsqu'ils ont été retraités par interféron pegylé et ribavirine :

- Lors d'une étude menée auprès de 17 non-répondeurs à l'IFN en monothérapie et de 84 non-répondeurs à IFN+RBV, tous porteurs du génotype (GT) 1, 25 à 40 % des patients ont atteint une RVS grâce à PEG+RBV (seulement 10 à 11% chez les personnes qui n'avaient pas répondu à IFN+RBV antérieurement) [4];
- Lors d'une étude menée chez 212 non-répondeurs à l'IFN-monothérapie ou à IFN+RBV, retraités par PEG+RBV, tous présentant une fibrose avancée ou une cirrhose et 88 % ayant le GT1 : chez les non-répondeurs à l'IFN-monothérapie, 53 % ont répondu au retraitement et 34 % ont eu une RVS; chez les non-répondeurs à l'IFN+RBV, 30 % sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC et 11 % ont eu une RVS. Une RVS est survenue chez 15 % des patients ayant le GT1 et chez 60 % des patients ayant les GT 2 et 3. Seulement 11 % des Afro-Américains sont devenus séronégatifs pour le l'ARN VHC pendant le retraitement, et aucun n'a eu de RVS [5].

Présentations données lors de la Digestive Disease Week 2003 :

- Une étude a été menée chez 219 personnes, dont certains non-répondeurs à l'IFN-monothérapie, certains non-répondeurs à l'IFN+RBV et certains rechuteurs sous IFN+RBV; le taux de RVS a été de 42 % chez les rechuteurs, comparativement à 8 %

chez les non-répondeurs au traitement d'association et à 21 % chez les non-répondeurs à la monothérapie [6];

- Non-répondeurs retraités par PEG+RBV [6] :
 - RVS pour tous les GT : 15 %;
 - RVS pour le GT1 : 5 à 9 %;
 - RVS pour les GT 2/3 : 13 à 25 %;
- Dans le cadre d'une étude en cours menée chez 439 non-répondeurs à l'IFN avec ou sans RBV, la réponse de fin de traitement se situe présentement à 46 % et la RVS est de 33 %; la RVS est plus élevée chez les patients ayant un GT autre que le 1 et chez les non-répondeurs à une monothérapie antérieure à l'IFN; chez les patients ayant le GT1 retraités par IFN+RBV, la RVS est de 15 % [7];
- Chez 193 non répondeurs à l'IFN+RBV, retraités par PEG+RBV, une amélioration de l'inflammation a été observée (telle que mesurée par HAI), mais pas de la fibrose (la plupart des améliorations ont été observées chez les patients qui sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC); la RVS a été de 9 % [8];
- Selon une étude brésilienne présentée lors de la réunion annuelle de l'Association européenne pour l'étude du foie (2003), chez 131 personnes qui avaient reçu Pegetron pendant au moins 6 mois et qui ont été retraitées par PEG+RBV, 89 % des rechuteurs et 67 % des non-répondeurs sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC après 24 semaines, et 80 % des rechuteurs et 58 % des non-répondeurs sont devenus séronégatifs après 48 semaines [9].

Rechuteurs

Retraités par IFN-monothérapie contre IFN+RBV pendant 24 semaines [10] :

- 49 % des rechuteurs traités par IFN-mono sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC et 5 % ont eu une RVS;
- 82 % des rechuteurs traités par IFN+RBV sont devenus séronégatifs pour l'ARN VHC et 47 % ont eu un RVS.

Retraités par PEG+RBV [4] :

- 87 % ont eu une réponse de fin de traitement et 60 % ont eu une RVS.

Taux d'ALT

Un des principaux critères déterminant l'accès à Pegetron est une élévation persistante du taux d'ALT. Or, nous savons bien que le taux d'ALT est un pauvre reflet de la progression de la maladie [11]. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 867 patients, 65 % d'entre eux qui avaient un taux d'ALT normal ont obtenu un score METAVIR d'au moins F1, ce qui indique la présence d'une fibrose hépatique d'un certain degré (PPV=99%, NPV=35%) [12]. De plus, les facteurs qui sont susceptibles d'influer sur le taux d'ALT comprennent la classe HLA, le sexe et l'indice de masse corporelle [12], ce qui laisse croire que le taux d'ALT est un mauvais marqueur de la maladie. Chose alarmante, nous entendons dire dans la communauté que certaines personnes désespèrent tellement d'avoir accès à Pegetron qu'elles boivent de grandes quantités d'alcool avant de subir une prise de sang afin de faire augmenter leur taux d'ALT.

Il est également important de noter que les personnes atteintes d'une hépatite C chronique sont plus susceptibles d'avoir une réponse virologique soutenue si elles n'ont pas de fibrose ou de cirrhose hépatique [11]. Cela laisse croire qu'il vaut mieux commencer le

traitement le plus tôt possible, c'est-à-dire avant que l'inflammation et la maladie surviennent.

Consignes concernant l'arrêt du traitement

Il est très important que les décideurs de politiques se rappellent que, même si une réponse virologique soutenue est considérée comme la meilleure preuve de l'efficacité d'un traitement contre l'hépatite C, du point de vue des patients, les enjeux consistent à (a) conserver la fonction hépatique et (b) améliorer la fonction hépatique si le virus est encore présent. Plusieurs nouveaux traitements et vaccins thérapeutiques contre l'hépatite C sont en voie de développement. Pour les patients déjà infectés par le VHC, si l'objectif d'une réponse virologique soutenue n'est pas réalisable, il faut viser à conserver la meilleure fonction hépatique possible en attendant d'autres traitements efficaces. Certaines recherches indiquent qu'une réponse histologique est atteignable grâce à un « traitement d'entretien » et ce, malgré l'absence de réponse virologique. Le concept d'un traitement d'entretien est fondé sur le fait que jusqu'à 40 % des non-répondeurs ont une réponse histologique durant le traitement [2,3].

Lors d'une méta-analyse examinant les améliorations histologiques observées à la suite d'un traitement par PEG+RBV, Poynard et coll. ont trouvé [13] :

Réponse au traitement	Nombre	Amélioration de la fibrose	Stabilisation de la fibrose	Aggravation de la fibrose
Réponse soutenue	1094	25 %	68 %	7 %
Rechuteurs	464	16 %	67 %	17 %
Non-répondeurs	1452	17 %	62 %	21 %

Quand il s'agit de prendre la décision d'arrêter un traitement par Pegetron, il faut aussi tenir compte du fait que la co-infection par le VIH peut altérer la dynamique virale du VHC, et les patients pourraient donc avoir besoin d'un traitement de plus longue durée afin de connaître une réduction de plus de 2 logs de l'ARN VHC. [14]

Pegetron chez les enfants

L'âge inférieur à 18 ans est un autre critère d'exclusion. Même si les données sur l'usage d'interféron pegylé chez les enfants sont limitées, une petite étude menée auprès de 14 enfants, dont 13 porteurs du GT1, ayant reçu Pegetron en monothérapie, a permis de constater une RVS chez 42 % des sujets après 72 semaines. [15]

D'autres critères d'exclusion :

L'abus d'alcool, un risque élevé de non-observance, une grossesse ou l'absence de contraception appropriée, la consommation de drogues intraveineuses illicites et/ou de cocaïne par voie intranasale figurent dans la liste de critères d'exclusion. Toutefois, aucun de ces critères n'est défini. Qu'est-ce qui constitue l'abus d'alcool ? S'agit-il d'une consommation actuelle ou passée de drogues injectables et/ou de cocaïne intranasale ? Présument que ce dernier critère est imposé afin de prévenir la ré-infection, que dire si la personne en question utilise uniquement du matériel stérilisé ?

Gestion des toxicités de la ribavirine :

Parmi les enjeux importants – et jusqu’à présent négligés par Pharmacare – soulevés par le traitement de l’infection par l’hépatite C, mentionnons les toxicités hématologiques associées à la ribavirine, spécifiquement l’anémie. Ces problèmes entraînent l’interruption du traitement chez 10 à 14 % des patients [11] et la réduction de la dose de ribavirine (et donc une plus faible réponse au traitement) dans beaucoup d’autres cas. Il existe peu de traitements pour l’anémie causée par la ribavirine. Cependant, Eprex (époétine alpha) est une glycoprotéine homologuée qui est fabriquée grâce à la technologie de l’ADN recombinant. Eprex renferme la même séquence d’acides aminés que l’érythropoïétine naturelle isolée et est indiqué pour le traitement des insuffisants rénaux, des patients ayant subi une chirurgie, des cancéreux (car tant le cancer que la chimiothérapie peuvent induire l’anémie), et des patients séropositifs souffrant d’anémie induite par la zidovudine. Bien qu’elle n’ait pas été bien étudiée dans le contexte de l’anémie induite par la ribavirine, une étude préliminaire a permis de constater que 88 % (contre 60 % chez le groupe placebo, $p < 0.001$) des patients ayant reçu de l’époétine alpha ont pu continuer de prendre la dose intégrale de ribavirine. De plus, les mesures de la qualité de vie ont été bien supérieures dans le groupe Eprex comparativement au groupe témoin. [16]

En résumé, nous croyons qu’à la lumière des données actuelles, les critères déterminant l’accès à Pegatron en Colombie-Britannique ignorent plusieurs éléments importants qui ont un impact direct sur la vie des patients. Bien que nous comprenions le besoin de réduire les coûts, cela ne doit jamais se faire au détriment des besoins médicaux des personnes aux prises avec une hépatite C chronique. Le traitement anti-VHC n’est pas un traitement à vie. Par contre, les coûts pour le patient atteint d’hépatite C chronique sont très importants si on prend en considération l’hospitalisation, l’utilisation du système de santé et la transplantation. Le BC Centre for Disease Control a estimé à 1 \$ million les frais médicaux engagés par une personne ayant l’hépatite C qui ne reçoit pas de traitement, du moment du diagnostic jusqu’à la mort. [17] Comparons cela au coût d’un traitement par Pegatron de 32 semaines, soit environ 11 000 \$.

Nous vous encourageons vivement à examiner les données que nous venons de vous présenter et à faire vos propres recherches sur ces questions. Nous avons confiance que vous conviendrez que la science n’appuie pas les critères et nous attendons avec impatience votre réponse.

Au nom de la BC HIV/Hepatitis C Co-Infection Action Coalition, je vous prie, Madame, d’agréer l’expression de mes salutations distinguées.

Paula Braitstein
Principale conseillère en politiques de promotion de la santé
BC Persons With AIDS Society

Malsah
Président du conseil d’administration
BC Persons With AIDS Society

Ken Thomson
Président de l’équipe centrale
BC Hepatic C Collaborative Circle

Terry Howard
Coordonnateur du programme d'aide aux prisonniers
BC Persons With AIDS Society

Evin Jones
Directeur général
YouthCo AIDS Society

Rick Barnes
Directeur des communications
AIDS Vancouver

Miki Hansen
Directeur général
AIDS Vancouver

Ann Livingstone
Coordonnatrice
Vancouver Area Network of Drug Users

cc.

Colin Hansen, ministre des Services de santé, Colombie-Britannique
Premier ministre Gordon Campbell, Colombie-Britannique
Dre Penny Ballem, sous-ministre de la Santé, Colombie-Britannique
Lorne Mayencourt, MLA Vancouver-Burrard
Dr Urs Steinbrecher, MD, président, Pharmacare Adjudication Committee
Dr Eric Yoshida, hépatologue
Dr Frank Anderson, gastroentérologue
Dre Valentina Montessori, spécialiste des maladies infectieuses, Centre d'excellence sur le VIH/sida de la Colombie-Britannique
Dr Mel Kraiden, BC Centre for Disease Control
M. Brian Harrigan, Centre d'excellence sur le VIH/sida de la Colombie-Britannique

Références citées :

1. Shiffman, M., *Retreatment of patients with chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2002a. **36**: p. S128-S134.
2. Shiffman, M., *Histologic improvement in response to interferon therapy in chronic hepatitis C*. *Viral Hepatitis Review*, 1999. **5**: p. 27-43.
3. Shiffman, M., *et al.*, *Relationship between biochemical, virologic and histologic response during interferon treatment of chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 1997. **26**: p. 780-785.
4. Jacobson, I., *Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic C: A trial in prior non-responders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy non-responders*. *Gastroenterology*, 2002. **122**: p. A626.

5. Shiffman, M. *Retreatment of HCV non-responders with peginterferon and ribavirin: results from the lead-in phase of the hepatitis C antiviral long term treatment against cirrhosis (HALT-C) trial.* 2002b: Hepatology.
6. Jacobson, I., et al. *Pegylated interferon alfa-2B plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C: a trial in prior nonresponders to interferon monotherapy or combination therapy and in combination therapy relapsers: final results.* in *Digestive Disease Week.* 2003. Orlando, FL.
7. Gaglio, P., et al. *Treatment with pegylated interferon alfa-2B and ribavirin produces significant sustained virologic response rates in HCV infected patients who failed prior therapy.* in *Digestive Disease Week.* 2003. Orlando, FL.
8. Selim, K., et al. *Histological Improvement in Patients with Pegylated Interferon Alpha-2b plus Ribavirin Who Were Previously Non-Responders to Rebetron.* in *Digestive Disease Week.* 2003. Orlando, FL.: Gastroenterology.
9. Parise, E., et al. *Peginterferon alfa-2a (40KD) (Pegasys) and Ribavirin (Copegus) Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C Who Did Not Respond to, or Relapsed After Combination Interferon alfa and Ribavirin Treatment: Preliminary Results of an Ongoing Prospective Multicenter Trial.* in *European Association of Studies of the Liver.* 2003. Geneva, Switzerland: *Journal of Hepatology.*
10. Davis, G., et al., *Recombinant interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C.* *New England Journal of Medicine,* 1998. **339**: p. 1493-1499.
11. Anonymous, *National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C 2002 (June 10-12, 2002).* *Gastroenterology.*, 2002. **123**(6): p. 2082-99.
12. Pradat, P., et al., *Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European Collaborative Study.* *Hepatology,* 2002. **36**: p. 973-977.
13. Poynard, T., et al., *Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C.* *Gastroenterology,* 2002. **122**(5): p. 1303-1313
14. Kottlil, S., et al. *Early HCV kinetics predicts response to peg-interferon alpha 2B and ribavirin anti-HCV therapy among HIV co-infected individuals.* in *2nd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment.* 2003. Paris, France.
15. Schwarz, K., et al. *The safety, efficacy, and pharmacokinetics of Peginterferon Alfa-2a (40KD) in children with hepatitis C.* in *Digestive Disease Week.* 2003. Orlando, FL.: Gastroenterology.
16. Afdhal, N., et al. *Epoetin alfa treatment of anemic HCV-infected patients allows for maintenance of ribavirin dose, increases hemoglobin levels, and improves quality of life vs. placebo: a randomized, double-blind, multicenter study.* in *Digestive Disease Week.* 2003. Orlando, FL.: Gastroenterology.
17. BC Center for Disease Control. *A hepatitis strategy for British Columbia,* . 1999, BCCDC: Vancouver.