



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS RECOMMANDATION FINALE

SOFOSBUVIR

(Sovaldi — Gilead Sciences Canada Inc.)

Indication : Infection chronique par le virus de l'hépatite C

La présente recommandation remplace celle du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) ainsi que l'indication pour ce médicament datant du [20 août 2014](#).

Recommandation :

Le CCEM recommande l'inscription du sofosbuvir (SOF) sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (ICHC) chez l'adulte atteint d'une maladie hépatique compensée, notamment la cirrhose, si les critères cliniques suivants sont respectés :

Critères cliniques :

- Patients présentant une ICHC de génotype 2, en association avec la ribavirine (RBV).
- Patients présentant une ICHC de génotype 3, en association avec la RBV.
- Patients présentant une ICHC de génotype 4, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine (PR):
 - Patients n'ayant jamais été traités par le PR et ne présentant pas de cirrhose.

Conditions :

- Le prix doit être réduit.
- Le financement du traitement ne doit pas dépasser une durée de 12 semaines pour les patients atteints d'ICHC de génotype 1 ou 2 et de 24 semaines pour les patients atteints d'ICHC de génotype 3.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai à volet unique (NEUTRINO; N = 327) a démontré que le traitement composé de SOF + PR permet d'atteindre des taux élevés de réponse virologique soutenue (RVS) 12 chez les patients présentant une ICHC de génotype 1 et vierges de tout traitement. Toutefois, étant donné les effets indésirables associés au PR et l'accessibilité des schémas thérapeutiques exempts de PR pour le traitement de l'ICHC de génotype 1, l'association SOF + PR n'est pas recommandée chez les patients atteints d'ICHC de génotype 1.

Programme commun d'évaluation des médicaments

2. Quatre essais comparatifs randomisés (ECR) – FISSION (N = 499), FUSION (N = 201), POSITRON (N = 280) et VALENCE (N = 419) – ont démontré que l'association SOF/RBV permet d'atteindre des taux élevés de RVS 12 chez les patients présentant une ICHC de génotypes 2 et 3.
3. Au prix soumis, le CCEM a conclu que la combinaison SOF + PR peut être rentable pour les patients présentant une ICHC de génotype 1 qui n'ont jamais été traités et les patients avec le génotype 2 qui ont précédemment reçu le schéma PR ou chez lesquels le PR est médicalement contrindiqué. Toutefois, l'association SOF/RBV n'est peut-être pas rentable pour certains patients atteints d'une ICHC de génotype 3. Par conséquent, une réduction de prix est nécessaire en appui de la recommandation pour les patients qui font partie de cette catégorie et qui ont déjà été traités par le PR ou chez lesquels le PR est médicalement contrindiqué.
4. L'analyse cout-efficacité de l'ACMTS figurant dans l'*Examen thérapeutique des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C* a démontré la rentabilité probable du traitement de l'ICHC à travers toutes les métaanalyses des données histologiques des scores de l'hépatite virale (METAVIR) en se basant sur les seuils généralement reconnus. Les administrations devront examiner l'impact financier pour les régimes d'assurance médicaments et la viabilité de l'ensemble du système des soins de santé dans la prise de décision relative à l'admissibilité au traitement.

À souligner :

- Le CCEM a noté que la gravité de la maladie hépatique chez les patients présentant une ICHC est évaluée principalement au moyen des scores METAVIR indiquant le stade de la fibrose, et la plupart des cliniciens considèrent qu'une maladie hépatique sévère correspond à un score METAVIR \geq F2. Les manifestations extrahépatiques sont également prises en considération pour définir la gravité de la maladie.
- Tous les patients présentant une ICHC doivent bénéficier d'un traitement, quel que soit leur score pour la fibrose. Toutefois, compte tenu de l'incidence possible sur la viabilité du système de santé du traitement de chaque patient présentant une ICHC sur la base du premier arrivé, premier servi, celui-ci doit être offert en priorité aux patients atteints de maladie grave.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a relevé une insuffisance ou absence de preuves concernant ce qui suit :

- Les essais comparatifs portant sur le SOF en association avec d'autres antiviraux à action directe (AAD).
- Les résultats à long terme de l'impact du SOF sur le carcinome hépatocellulaire ou la fibrose, la greffe du foie et la mortalité.
- Les données sur l'efficacité et l'innocuité du traitement chez les patients ayant subi une transplantation du foie et présentant une co-infection par le VIH.
- Le taux de réinfection, d'adhésion au traitement et de toxicité en milieu réel, étant donné que certains patients présentant une ICHC sont des utilisateurs de drogues injectables.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Les tests de résistance avant la thérapie peuvent aider à déterminer quels patients ne répondront pas à un AAD, évitant ainsi les régimes inefficaces et les coûts inutiles.

L'utilisation et l'interprétation cliniques des résultats des tests de résistance ne cessent d'évoluer.

- Le recrutement des patients dans tous les essais reposait sur une biopsie du foie. Les tests diagnostiques non invasifs pour la fibrose employés couramment dans la pratique clinique sont reconnus comme étant fiables pour les scores F0 et F4 (cirrhose), mais le sont moins lorsqu'il faut différencier les stades intermédiaires de la fibrose.

Contexte :

Le SOF est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase et le premier AAD contre le VHC à agir sur une cible autre que la protéase. Le SOF est indiqué pour le traitement de l'ICHC chez l'adulte atteint d'une hépatopathie compensée, notamment la cirrhose, pour le traitement de l'ICHC de génotypes 1 et 4 en combinaison avec le PR, ainsi que pour l'ICHC de génotypes 2 et 3 en association avec la RBV.

Le SOF se présente sous forme de comprimés de 400 mg et la monographie recommande les schémas posologiques suivants :

- Génotypes 1 et 4 : SOF 400 mg par jour + PR pendant 12 semaines
- Génotype 2 : SOF 400 mg/jour + RBV pendant 12 semaines
- Génotype 3 : SOF 400 mg/jour + RBV pendant 16 à 24 semaines.

Demandes d'évaluation antérieures :

En aout 2014, le CCEM a recommandé l'inscription du SOF sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'ICHC chez l'adulte atteint de maladie hépatique compensée, notamment la cirrhose, sous réserve du respect des critères cliniques suivants :

Critères cliniques :

- Patients présentant une ICHC de génotype 1, en association avec le PR :
 - Stade de fibrose F2, F3 ou F4;
 - Vierges de tout traitement.
- Patients présentant une ICHC de génotype 2, en association avec la ribavirine :
 - Stade de fibrose F2, F3 ou F4.
 - Traitement antérieur composé de PR ou contreindication médicale au PR.
- Patients présentant une ICHC de génotype 3, en association avec la ribavirine :
 - Stade de fibrose F2, F3 ou F4;
 - Traitement antérieur composé de PR ou contreindication médicale au PR.

Conditions :

- Le prix doit être réduit.
- Le financement du traitement ne doit pas dépasser une durée de 12 semaines chez les patients atteints d'ICHC de génotype 1 ou 2 et de 24 semaines chez les patients atteints d'ICHC de génotype 3.

Dans le cadre d'un examen thérapeutique de l'ACMTS ([Médicaments pour l'infection chronique d'hépatite C](#)), le CCEM a émis des recommandations basées sur les preuves en novembre 2015 pour l'utilisation optimale de tous les schémas thérapeutiques sans interféron (IFN) actuellement sur le marché pour les ICHC de différents génotypes.

1. Tous les patients présentant ICHC doivent bénéficier d'un traitement, quel que soit leur score pour la fibrose. Toutefois, compte tenu de l'incidence possible sur la viabilité du système de santé du traitement de chaque patient présentant une ICHC sur la base du premier arrivé, premier servi, le traitement doit être offert en priorité aux patients atteints de maladie grave.
2. Les associations lédipasvir (LDV)/SOF et ombitasvir/paritaprévir/ritonavir (OMB/PAR/RIT) + dasabuvir DAS ± RBV représentent les schémas de choix chez les patients vierges de tout traitement et les sujets déjà traités par le PR qui présentent une ICHC de génotype 1, indépendamment du statut de leur cirrhose.
3. Les régimes thérapeutiques qui suivent représentent les traitements de choix chez les patients atteints d'ICHC de génotypes 2 à 4 :
 - Génotype 2 : SOF/RBV pendant 12 semaines
 - Génotype 3 sans cirrhose : daclatasvir (DCV) + SOF pendant 12 semaines
 - Génotype 3 avec cirrhose : SOF/RBV pendant 24 semaines
 - Génotype 4 sans cirrhose et vierges de tout traitement : SOF + PR pendant 12 semaines.
4. Le CCEM estime que l'insuffisance des preuves ne lui permet pas d'émettre une recommandation pour les patients atteints d'ICHC de génotype 4 déjà traités ou les patients présentant une cirrhose indépendamment du fait qu'ils aient ou non déjà été traités, ou encore, les patients atteints d'ICHC de génotypes 5 et 6.

Les administrations participant au Programme commun d'évaluation des médicaments de l'ACMTS ont contacté le CCEM afin de savoir s'il conviendrait d'actualiser la recommandation pour le SOF afin qu'elle s'aligne avec celles du CCEM figurant dans son *Examen thérapeutique des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C*.

Résumé des considérations du CCEM :

Afin de répondre à la demande de conseils des administrations, le CCEM a analysé ce qui suit :

- La documentation incluse dans le compte-rendu du CCEM de l'examen de 2014 du PCEM se rapportant au SOF.
- La recommandation de 2014 du CCEM pour le SOF ([20 août 2014](#)).
- Les recommandations du CCEM tirées de l'*Examen thérapeutique des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C*.
- Le compte-rendu du PCEM émis à la suite de la demande de conseils, lequel comprenait une comparaison détaillée des raisons et des preuves principales qui sous-tendent la recommandation du CCEM pour le SOF, ainsi que les recommandations du CCEM issues de l'*Examen thérapeutique des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C*.
- Les commentaires de cinq groupes de patients, lesquels décrivent les effets de l'hépatite C et les attentes thérapeutiques des patients.

Comparaison des recommandations du CCEM :

Patients présentant une ICHC de génotype 1

En ce qui concerne les patients présentant une ICHC de génotype 1, le CCEM recommande, dans l'examen initial du PCEM, l'inscription du SOF en combinaison avec le PR sur la liste des médicaments remboursés pour les patients vierges de tout traitement qui présentent un stade

de fibrose hépatique ≥ 2 . Le CCEM a noté dans sa recommandation que l'approche thérapeutique pour le traitement de l'ICHC évolue rapidement et que de nombreux AAD très efficaces exempts de PR ou de RBV et administrés entièrement par voie orale faisaient leur apparition. Dans le cadre de l'examen thérapeutique, le CCEM a recommandé deux schémas thérapeutiques sans PR (LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS) comme options privilégiées pour les patients atteints du génotype 1. Par ailleurs, il recommande que tous les patients présentant une ICHC bénéficient d'un traitement, quel que soit leur score de fibrose.

Patients présentant une ICHC de génotype 2

En ce qui concerne les patients présentant une ICHC de génotype 2, le CCEM recommande l'inscription du SOF en combinaison avec la RBV sur la liste des médicaments remboursés pour les patients présentant un stade de fibrose hépatique ≥ 2 qui ont déjà été traités par le PR ou chez lesquels le PR est médicalement contreindiqué. Lorsqu'on examine les conclusions de l'examen thérapeutiques de l'ACMTS, le CCEM, contrairement à sa recommandation initiale pour le SOF, recommande ce médicament comme option privilégiée pour les patients présentant une ICHC de génotype 2, peu importe qu'ils aient ou non déjà été traités, le stade de la fibrose ou le statut de la cirrhose.

Les principales différences entre les recommandations du PCEM et de l'examen thérapeutique sont les suivantes :

- Les recommandations de l'examen thérapeutique pour l'association SOF/RBV sont moins restrictives que la recommandation initiale du CCEM en ce qui concerne le stade de la fibrose hépatique. En particulier, les recommandations de l'examen thérapeutique n'imposent pas de restrictions fondées sur le stade de la fibrose hépatique, contrairement à la recommandation initiale du CCEM qui est limitée aux patients avec un stade de fibrose hépatique ≥ 2 .
- Les recommandations de l'examen thérapeutique pour l'association SOF/RBV sont moins restrictives en ce qui concerne les patients qui n'ont jamais reçu de PR, car elles ne contiennent plus le critère clinique qui veut qu'un patient démontre une contreindication médicale au PR afin d'être admissible au SOF.

Patients présentant une ICHC de génotype 3

En ce qui concerne les patients présentant une ICHC de génotype 3, le CCEM recommande l'inscription du SOF en combinaison avec la RBV sur la liste des médicaments remboursés pour les patients présentant un stade de fibrose hépatique ≥ 2 qui ont déjà été traités avec le PR ou chez lesquels le PR est médicalement contreindiqué. Selon les recommandations de l'examen thérapeutique, l'association SOF/RBV pendant 24 semaines est le traitement de choix pour les patients présentant une ICHC de génotype 3 avec cirrhose, peu importe qu'ils aient ou non déjà été reçu le PR.

Les principales différences entre les recommandations du PCEM et de l'examen thérapeutique sont les suivantes :

- Les recommandations de l'examen thérapeutique pour l'association SOF/RBV sont un peu plus restrictives que la recommandation initiale du CCEM en ce qui concerne le stade de la fibrose hépatique (≥ 2 par rapport à une cirrhose). Cela s'explique par l'évaluation pharmacoéconomique de l'ACMTS qui démontre que l'association DCV + SOF pendant 12

semaines est plus rentable que le SOF + RBV pendant 24 semaines pour les patients présentant une ICHC de génotype 3 sans cirrhose.

- Les recommandations de l'examen thérapeutique pour l'association SOF/RBV sont moins restrictives en ce qui concerne les patients qui n'ont jamais été traités par le PR, car elles ne contiennent plus le critère clinique qui veut qu'un patient démontre une contreindication médicale au PR afin d'être admissible au SOF.

Patients présentant une ICHC de génotype 4

Bien que le SOF soit indiqué dans le traitement de l'ICHC de génotype 4 au moment de l'examen initial du PCEM, le fabricant n'a pas inclus cette indication dans sa demande d'évaluation. En l'absence d'une évaluation pharmacoéconomique pour les patients atteints d'ICHC de génotype 4, le CCEM n'a pas été en mesure d'émettre de recommandation pour cette population de patients. En revanche, l'ACMTS a inclus des patients atteints d'ICHC de génotype 4 dans l'examen thérapeutique et le CCEM a recommandé que l'association SOF + PR pendant 12 semaines soit l'option privilégiée dans le traitement des patients non cirrhotiques n'ayant jamais été traités par le PR. Le CCEM a conclu que l'insuffisance de preuves ne lui permettait pas d'émettre de recommandation pour les populations atteintes d'ICHC de génotype 4 suivantes :

- Patients avec cirrhose n'ayant jamais reçu de PR.
- Patients avec ou sans cirrhose ayant déjà été traités par le PR.

Sommaire des commentaires des patients pour la demande de conseils en cours :

Cinq groupes de patients – la Fondation canadienne du foie, Action hépatites Canada, le Pacific Hepatitis C Network, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements (CCSAT) et la HepCBC Hepatitis C Education and Prevention Society – ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM.

- Les groupes de patients abondaient dans le sens que tous les patients présentant une ICHC devaient bénéficier d'un traitement, quel que soit le score associé à la fibrose. Il a été reconnu que, si les régimes d'assurance médicaments étaient incapables d'offrir une couverture à chaque patient, la priorité devait être accordée à ceux atteints de maladie grave.
- En général, les patients étaient prêts à tolérer le traitement de RBV afin d'augmenter leurs chances d'atteindre une RVS. Les patients ont fait remarquer que les effets indésirables associés à la RBV sont beaucoup moins sévères que ceux apparentés à l'interféron pégylé (Peg-IFN).

Preuves issues de l'examen du PCEM pour le SOF :

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM porte sur cinq études. Une étude à bras unique (NEUTRINO [N = 327]) concernait des patients présentant les génotypes 1, 4, 5 et 6, alors que les autres études (FISSION [N = 499], FUSION [N = 201], POSITRON [N = 280] et VALENCE [N = 419]) concernaient des patients présentant les génotypes 2 et 3. L'essai FISSION consistait en un ECR de non-infériorité à mode ouvert comparant 12 semaines de SOF/RBV à 24 semaines de PR chez une population vierge de tout traitement. L'essai FUSION était un ECR à double insu comparant 12 semaines de SOF/RBV à 16 semaines de SOF/RBV chez les patients dont le traitement antérieur avec Peg-IFN, avec ou sans RBV, a échoué. L'essai POSITRON, un ECR à double insu, a comparé 12 semaines de SOF/RBV à un placebo chez des patients intolérants,

qui refusent ou qui sont inadmissibles au traitement Peg-IFN. Finalement, l'essai VALENCE, initialement été conçu comme un ECR à double insu, a comparé 12 semaines de SOF/RBV à un placebo chez une population mixte de patients vierges de tout traitement ou déjà traités. Après une modification du protocole au cours de l'étude, le traitement du groupe placebo a été interrompu et la durée de l'association SOF/RBV a été étendue à 24 semaines chez les patients atteints du génotype 3, mais est restée à 12 semaines chez les patients atteints du génotype 2.

Résultats

Les résultats ont été définis à priori dans le protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a particulièrement discuté de ce qui suit :

- RVS 12 – correspond à une mesure de l'acide ribonucléique (ARN) VHC inférieure au seuil de quantification (SQ) 12 semaines après l'arrêt de tous les médicaments à l'étude.
- Rechute – correspond à une mesure de l'ARN VHC supérieure ou égale au SQ pendant la période suivant le traitement, ou après avoir atteint un ARN VHC inférieur au SQ à l'issue du traitement, confirmée à l'aide de deux valeurs consécutives ou de la dernière mesure dont on dispose à la fin du traitement.
- SF-36 – Questionnaire d'évaluation de la santé générique utilisé dans les essais cliniques pour étudier l'impact des maladies chroniques sur la qualité de vie liée à la santé. Le SF-36 se compose de huit dimensions : fonctionnement physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, fonctionnement psychologique, perception générale de la santé, limitations dues à l'état physique et limitations dues à l'état psychique. Ce questionnaire offre également deux résumés de composantes, à savoir le résumé de la composante physique (RCP) et le résumé de la composante mentale (RCM).
- Questionnaire sur la maladie hépatique chronique (CLDQ) – instrument utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé des patients atteints de maladie hépatique chronique. Le CLDQ mesure l'activité/l'énergie, les émotions, les préoccupations, les symptômes systémiques et le score total. Chacun des domaines et des points est basé sur une échelle de Likert de 0 (pire) à 7 (optimal).
- Échelle de fatigue FACIT (FACIT-F) – échelle de 40 éléments utilisée pour évaluer la fatigue et son impact sur les activités quotidiennes. Les domaines du bien-être physique, émotionnel, social et fonctionnel, de même qu'une sous-échelle de la fatigue composent le score total allant de 0 (pire) à 160 (optimal).
- Questionnaire sur la productivité et la détérioration de l'activité (WPAI) – instrument utilisé pour mesurer l'incidence d'une maladie sur le travail et les activités quotidiennes.

Le paramètre primaire de toutes les études correspondait à la proportion de patients atteignant une RVS 12. La marge de non-infériorité pour le paramètre primaire dans l'étude FISSION était de -15 %.

Efficacité

Génotypes 1 et 4

- La proportion de la population globale de patients dans l'étude NEUTRINO qui ont atteint une RVS 12 (91 %) était statistiquement significativement supérieure à celle d'un groupe témoin externe de 60 % ($P < 0,001$). Les RVS étaient les plus élevées avec les génotypes 4, 5 et 6 (97 %), suivies par le génotype 1a (92 %) et 1 b (82 %). Le taux de répondants atteignant une RVS 12 dans l'ensemble de la population était de 80 % chez les patients cirrhotiques et de 93 % chez les patients non cirrhotiques.
- La variation moyenne (écart type [ET]) dans l'étude NEUTRINO pour le RCP du SF-36

(- 6,5 [9,8]), le RCM du SF-36 (- 6,9 [10,6]), CLDQ-VHC (- 0,6 [1,0]), et FACIT-F (- 19,8 [25,1]) était statistiquement significativement plus faible (pire) à la fin du traitement par rapport aux valeurs initiales. Le WPAI a relevé une augmentation moyenne (ET) de détérioration générale de 22,1 % (31,6) pour le travail et de 22,0 % (31,3) pour l'activité.

Génotypes 2 et 3

- La proportion de patients atteignant une RVS 12 était de cet ordre :
 - FISSION : la proportion de répondants atteignant une RVS 12 dans les groupes SOF/RBV et PR était similaire (67 % dans chaque groupe, avec une différence entre les groupes de 0,3 % [intervalle de confiance à 95 % [IC] de -7,5 % à 8,0 %]). Le critère de non-infériorité a été rempli. Cependant, la supériorité de SOF/RBV par rapport au PR n'a pas été démontrée.
 - FUSION : une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients ayant reçu l'association SOF/RBV pendant 16 semaines ont atteint une RVS 12 comparativement à ceux ayant reçu le même traitement pendant 12 semaines (73 % contre 51 %, avec une différence proportionnelle de - 22 % [IC à 95 % de - 34 % à 10 %], $P < 0,001$).
 - POSITRON : une proportion statistiquement significativement plus élevée de patients traités avec l'association SOF/RBV ont atteint une RVS 12 comparativement au groupe placebo (78 % contre 0 %, différence proportionnelle de 77 % [IC à 95 % de 71 % à 84 %], $P < 0,001$).
 - VALENCE : la proportion de patients atteignant une RVS 12 était de 93 % chez les patients avec génotype 2 traités par l'association SOF/RBV pendant 12 semaines et de 85 % chez les patients avec génotype 3 ayant reçu le même traitement pendant 24 semaines. On constate qu'il n'y avait aucun répondant parmi les 85 patients traités par placebo; la proportion de répondants ayant atteint une RVS 12 dans le groupe de génotype 3 traités par l'association SOF/RBV pendant 12 semaines était de 27 %.
- La proportion de patients ayant subi une rechute était de cet ordre :
 - FISSION : 30 % avec SOF/RBV contre 21 % avec PR (risque relatif [RR] de 1,40; IC à 95 % de 1,02 à 1,93), $P = 0,04$.
 - FUSION : 27 % dans le groupe SOF/RBV pendant 16 semaines contre 47 % dans le groupe SOF/RBV pendant 12 semaines; RR de 1,72 (IC à 95 % de 1,16 à 2,53), $P = 0,006$.
 - POSITRON : 21 % avec SOF/RBV. La proportion de rechutes dans le groupe placebo n'a pu être calculée en raison de l'absence de répondants dans ce groupe.
 - VALENCE : 7 % pour les patients de génotype 2 recevant l'association SOF/RBV pendant 12 semaines et 14 % pour les patients de génotype 3 recevant le même traitement pendant 24 semaines.
- Les variations observées dans les résultats du questionnaire SF-36 ont été signalées comme suit :
 - FISSION : La variation moyenne (ET) par rapport aux valeurs initiales dans le RCP du SF-36 était de 0,5 (8,7) dans le groupe SOF/RBV et de - 4,3 (9,3) dans le groupe PR ($P < 0,001$). La variation moyenne (ET) par rapport aux valeurs initiales dans le RCM du SF-36 était de -3,7 (11,5) et de -8,1 (12,8) pour le groupe SOF/RBV et le groupe PR, respectivement ($P = 0,012$).

- FUSION : il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les schémas SOF/RBV de 16 semaines et de 12 semaines, que ce soit pour le RCP du SF-36 ($P = 0,14$) ou le RCM du SF-36 ($P = 0,17$).
- POSITRON : Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre l'association SOF/RBV et le placebo en ce qui concerne les variations observées dans le RCP du SF-36 ($P = 0,57$) ou le RCM du SF-36 ($P = 0,12$).
- Parmi toutes les études, FUSION a été la seule à rendre compte du CLDQ-VHC, FACIT-F et WPAI-hépatite C. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui concerne les variations par rapport aux valeurs initiales pour chacune de ces mesures.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi au moins un évènement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - NEUTRINO : 95 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines.
 - FISSION : 86 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines et 96 % avec PR.
 - POSITRON : 89 % avec SOF/RBV et 78 % avec le placebo.
 - FUSION : 89 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines et 88 % avec SOF/RBV pendant 16 semaines.
 - VALENCE : 86 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines, 91 % avec SOF/RBV pendant 24 semaines et 72 % avec le placebo.
- La proportion de patients ayant subi au moins un évènement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - NEUTRINO : 1 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines.
 - FISSION : 3 % avec SOF/RBV et 1 % avec PR.
 - POSITRON : 5 % avec SOF/RBV et 2 % avec le placebo.
 - FUSION : 5 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines et 3 % avec SOF/RBV pendant 16 semaines.
 - VALENCE : 0 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines, 4 % avec SOF/RBV pendant 24 semaines et 2 % avec le placebo.
- La proportion de sujets qui ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables a été signalée comme suit :
 - NEUTRINO : 2 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines.
 - FISSION : 1 % avec SOF/RBV et 12 % avec PR.
 - POSITRON : 2 % avec SOF/RBV et 4 % avec le placebo.
 - FUSION : 1 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines, < 1 % avec SOF/RBV pendant 24 semaines et 1 % avec le placebo.
 - VALENCE : < 1 % avec SOF/RBV pendant 12 semaines, < 1 % avec SOF/RBV pendant 24 semaines et 1 % avec le placebo.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse cout-utilité (ACU) réalisée sur un horizon temporel couvrant une vie entière. L'analyse du scénario de référence se composait de 24 sous-groupes (génotypes 1, 2 ou 3); de la cirrhose (présence ou absence) et de l'exposition antérieure au traitement (aucun traitement, traitement antérieur, inadmissibilité à l'interféron, refus/intolérance au traitement). L'association SOF + PR pendant 12 semaines a été comparée au télaprévir

(TEL) + PR, au bocéprévir (BOC) + PR et au PR en monothérapie chez les patients vierges de tout traitement présentant un génotype 1. L'association SOF/RBV pendant 12 semaines a été comparée au PR en monothérapie ou à l'absence de traitement chez les patients atteints du génotype 2. L'association SOF/RBV pendant 16 semaines a été comparée au PR en monothérapie ou à l'absence de traitement chez les patients atteints du génotype 3.

En ce qui concerne les données d'efficacité chez les patients atteints du génotype 1, et en l'absence d'un groupe de comparaison dans l'étude NEUTRINO pour l'analyse de scénario de référence, les taux de RVS provenaient du groupe d'intervention des études SPRINT-2 et ADVANCE pour les traitements TEL et BOC, ainsi que de l'étude IDEAL pour le PR (comparaison directe de traitements chez les patients jamais traités). Les taux comparatifs de RVS chez les patients non cirrhotiques issus d'une métaanalyse en réseau (MAR) non publiée financée par le fabricant ont été utilisés dans une analyse de sensibilité. Chez les patients de génotype 2 et 3, les taux de RVS associés au SOF étaient fondés sur les études POSITRON (inadmissibilité au IFN) et FUSION (traitement antérieur), alors que les taux de RVS associés au PR étaient fondés sur les groupes témoins historiques, tandis que les taux de RVS associés aux patients jamais traités étaient issus de l'étude POSITRON (inadmissibilité au IFN) ou supposés être de 0 % (traitement antérieur). La fréquence des événements indésirables (anémie, dépression et éruptions cutanées), quelle qu'en soit la gravité, provenait d'essais cliniques ou de monographies de produit. L'incidence cumulée de complications (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique et décès) au cours de la durée de vie du patient a été prédite à l'aide de probabilités transitionnelles issues de la documentation. Les valeurs utilitaires de la santé proviennent d'une étude canadienne réalisée par Hsu et coll. Le décrétement utilitaire durant la thérapie antivirale et l'incrément utilitaire suivant la RVS ont été appliqués. Les coûts des médicaments pour les comparateurs ont été prélevés de la liste des médicaments du Québec. Les coûts de gestion des événements indésirables ont été extraits d'une étude à l'aide de bases de données administratives québécoises. Les coûts de l'état de santé associés à la maladie hépatique proviennent d'une étude canadienne réalisée par Dakin et coll. sur l'hépatite B.

Le fabricant a indiqué que le SOF, en combinaison avec le PR, ou la RBV en monothérapie étaient économiquement intéressants par rapport aux comparateurs, et ce, pour tous les génotypes et sous-groupes, sauf pour les non-répondants cirrhotiques de génotype 2 connus, les patients cirrhotiques de génotype 3 inadmissibles ou intolérants au IFN, et les non-répondants non cirrhotiques de génotype 3 connus.

Le PCEM a relevé un certain nombre de lacunes dans l'analyse du fabricant, à savoir :

- La conception des études NEUTRINO et FUSION nécessitait l'utilisation de groupes témoins historiques et des comparaisons indirectes avec des patients vierges de tout traitement, ce qui engendre une incertitude quant à l'efficacité comparative du SOF avec d'autres AAD et le PR.
- Une incertitude subsiste quant aux résultats de la MAR utilisée par le fabricant pour l'analyse de sensibilité chez les patients non cirrhotiques de génotype 1.
- La plupart des comparaisons cliniques étaient basées sur des échantillons de petite taille et les résultats dans certains sous-groupes n'étaient pas compatibles avec les constatations générales des études FUSION et POSITRON.

(par exemple, les patients cirrhotiques présentaient de meilleurs taux de RVS que les patients non cirrhotiques).

- La durée prolongée potentielle de la thérapie avec le SOF chez les patients de génotype 3 (24 semaines au lieu de 16 semaines) n'a pas été prise en considération.

Le PCEM a effectué des analyses de sensibilité supplémentaires pour tester l'impact des domaines présentant une incertitude en tenant compte des paramètres d'entrée suivants : couts de prestations pharmaceutiques de la Saskatchewan, estimations plus prudentes de la RVS, réduction de l'incrément utilitaire de 0,08 à 0,07 pour les patients ayant obtenu une RVS, réduction de l'horizon temporel à 80 ans au lieu de 100 et diminution du cout associé à l'anémie.

- Chez les patients de génotype 1 non cirrhotiques et vierges de tout traitement, la rentabilité du SOF par rapport au TEL, BOC et PR est incertaine en raison de l'absence d'un groupe de comparaison directe dans l'essai NEUTRINO et l'étendue importante des intervalles de crédibilité dans la MAR du fabricant. En se servant des résultats de la MAR, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) pour le SOF par rapport au PR, TEL et BOC est de 50 266 \$, 11 531 \$ et de 14 030 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), respectivement. En utilisant des estimations prudentes de RVS (limite inférieure de l'intervalle de crédibilité de 95 % de la MAR pour le SOF), le RCUD pour le SOF comparativement au PR est de 135 391 \$ par AVAQ, le TEL et le BOC étant supérieur au SOF. En utilisant la limite inférieure de l'IC à 95 % pour le SOF et en présumant un taux de RVS de 15 % supérieur pour le TEL et le BOC, le RCUD pour le SOF par rapport au PR chez les patients cirrhotiques était de 7 119 \$ par AVAQ et de 3 237 \$ par rapport au BOC, le TEL étant supérieur.
- Chez les patients de génotype 2 inadmissibles au PR, les RCUD pour le SOF par rapport à l'absence de traitement demeurent inférieurs à 30 000 \$, peu importe l'état de la cirrhose (28 983 \$ et 3 268 \$ par AVAQ, respectivement). Chez les patients de génotype 2 ayant eu une rechute/percée, les RCUD pour le SOF variaient entre 23 944 \$ à 31 487 \$ par AVAQ par rapport à l'absence de traitement et au PR, sauf chez les patients cirrhotiques où les RCUD étaient de 62 162 \$ par rapport au PR. Chez les non-répondants connus de génotype 2, le RCUD pour le SOF comparativement à l'absence de traitement ou le PR était moins intéressant chez les patients non cirrhotiques (allant de 61 564 \$ à 136 936 \$), le SOF étant dominé par le PR et l'absence de traitement chez les patients cirrhotiques.
- Chez les patients de génotype 3 inadmissibles au PR, les RCUD pour le SOF par rapport à l'absence de traitement étaient supérieurs à 75 000 \$ par AVAQ, indépendamment du statut de la cirrhose. Chez les patients de génotype 3 ayant déjà eu une rechute/percée, le SOF s'est montré inférieur ou s'est traduit par des RCUD > 150 000 \$ par AVAQ comparativement à l'absence de traitement et le PR chez les patients non cirrhotiques, mais a donné lieu à des RCUD inférieurs à 31 000 \$ par AVAQ chez les patients cirrhotiques. Chez les patients non-répondants connus, le SOF s'est montré inférieur ou s'est traduit par des RCUD inférieurs à 150 000 \$ par AVAQ comparativement à l'absence de traitement et le PR.

Au prix soumis de vvvvvvvv par jour pour les patients de génotype 1, le cout d'un traitement de 12 semaines de SOF s'élève à vvvvvvvv, ce qui revient plus cher qu'un traitement de 12 semaines de siméprévir (SIM) (39 605 \$, majoration du grossiste incluse étant donné que le SIM ne figurait pas dans les régimes d'assurance médicaments participants au moment de

l'examen du SOF) ou TEL (34 968 \$), ou d'un traitement de 24 semaines de BOC (25 200 \$), mais moins cher qu'un traitement de 44 semaines de BOC (46 200 \$).

Si l'on considère le coût des régimes thérapeutiques chez les patients atteints du génotype 1 (traitements utilisés en combinaison avec le PR), le SOF (combiné à un traitement de 12 semaines de PR, vvvvvv) est plus coûteux que le SIM ou le TEL combinés à un traitement de 24 semaines de PR (environ 49 110 \$ et 44 470 \$ respectivement), de même qu'un traitement de 24 semaines de BOC combiné avec un traitement de 28 semaines ou de 48 semaines de PR (environ 36 280 \$ et 44 200 \$, respectivement), toutefois moins coûteux que les schémas SIM ou TEL combinés avec un traitement de 48 semaines de PR (environ 58 610 \$ et 53 970 \$, respectivement) et un traitement de 44 semaines de BOC combiné avec un traitement de 48 semaines de PR (environ 65 200 \$).

En ce qui concerne les patients de génotype 2, le coût d'un traitement de 12 semaines de SOF s'élève à vvvvvvv, ce qui est plus coûteux qu'un traitement de 24 semaines ou de 48 semaines de PR (de 9 300 \$ à 20 500 \$). Pour les patients de génotype 3, le coût d'un traitement de 16 semaines ou de 24 semaines de SOF s'élève à vvvvvv ou vvvvvv, respectivement, ce qui est plus coûteux qu'un traitement de 24 semaines ou de 48 semaines de PR (de 9 300 \$ à 20 500 \$).

Preuves issues de l'examen thérapeutique de l'ACMTS :

Efficacité et innocuité

Patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement

- Chez les patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement, l'analyse de toutes les stratégies thérapeutiques d'AAD, à l'exception de SIM/SOF pendant 12 semaines, a révélé une amélioration considérable de la RVS par rapport au PR pendant 48 semaines (intervalle du RR de 1,48 à 1,86). On observe le même résultat avec les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines comparativement à la combinaison SOF/RBV pendant 24 semaines, la thérapie guidée par la réponse SIM + PR et SOF PR pendant 12 semaines (le résultat n'était pas statistiquement significatif pour la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines contre SOF + PR pendant 12 semaines). On ne constate aucune différence statistiquement significative entre les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines, DCV + SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines.
- Les résultats de l'analyse des sous-groupes étaient conformes à ceux de la population générale de patients vierges de tout traitement, en particulier lors des comparaisons des schémas exempts d'IFN; aucune différence significative n'a été observée dans la RVS 12 chez les patients ayant reçu les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines, DCV + SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines, lorsque ces régimes pouvaient être comparés l'un à l'autre.
- Les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines, OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines et DCV + SOF pendant 12 semaines étaient associées à des risques significativement plus faibles d'anémie que les traitements axés sur le PR, mais seules les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines étaient associées à un taux significativement moindre d'éruptions cutanées et de dépression par rapport aux traitements axés sur le PR. Pour ce qui a trait aux éruptions

cutanées, les combinaisons OMB/PAR/RIT, DAS + RBV pendant 12 semaines se sont montrées inférieures à l'association LDV/SOF pendant 12 semaines. Aucune différence significative n'a été observée entre l'association DCV + SOF pendant 12 semaines et tous les schémas exempts d'IFN.

- En ce qui concerne l'anémie, la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines s'est révélée inférieure à l'association LDV/SOF pendant 12 semaines. Il n'y avait aucune différence significative entre DCV + SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines ou LDV/SOF pendant 12 semaines pour ce résultat.

Patients présentant une ICHC de génotype 1 déjà traités

- Toutes les stratégies thérapeutiques composées d'AAD ont considérablement amélioré la RVS comparativement au PR (le RR variait entre 2,72 et 3,75). Aucune différence significative n'a été observée lors de la comparaison entre LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines. Aucun essai n'a évalué l'association DCV + SOF chez les patients déjà traités.
- Les résultats des analyses des sous-groupes étaient généralement conformes à ceux de l'ensemble de la population déjà traitée en ce sens qu'aucune différence significative dans la RVS n'a été relevée dans la plupart des sous-groupes lors de la comparaison de l'association LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines. Par contre, on note une nette amélioration de la RVS dans l'analyse de sous-groupes de patients non cirrhotiques avec les associations OMB/PAR/RIT, DAS + RBV pendant 12 semaines par rapport à la combinaison LDV/SOF pendant 12 semaines. En raison du manque de données de référence stratifiées par traitement antérieur, la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines n'a pas été incluse que dans l'analyse des patients cirrhotiques dans le cadre d'une analyse de sensibilité fondée sur certaines hypothèses.
- L'association LDV/SOF pendant 12 semaines n'a pu figurer dans aucune analyse des sous-groupes par type de réponse antérieure – c'est-à-dire, rechutes préalables, réponses partielles préalables et réponses nulles préalables – en raison du manque de données. De même, l'analyse selon le type de réponse préalable n'était pas possible pour les schémas exempts d'IFN chez les patients cirrhotiques, en raison du manque de données.
- Les associations LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines étaient assimilées à un taux nettement moins élevé d'éruptions cutanées par rapport aux traitements axés sur le PR et LDV/SOF pendant 12 semaines. Par ailleurs, l'association OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines était apparentée à un taux significativement moindre d'anémie comparativement aux traitements à base de PR.
- Aucune différence significative n'a été relevée entre OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines en ce qui concerne les éruptions cutanées.
- Pour ce qui a trait à l'anémie, l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV pendant 12 semaines s'est montrée inférieure à OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines.

Patients présentant une ICHC de génotype 2 vierges de tout traitement

- Par rapport au PR pendant 24 semaines, on note une nette amélioration de la RVS avec l'association SOF/RBV pendant 12 semaines. Par contre, l'association SOF + PR pendant 12 semaines n'a pas révélé de différence significative par rapport au PR pendant 24 semaines (le RR variait entre 1,13 et 1,20). Il n'y avait aucune différence significative entre

SOF/RBV pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines. Par ailleurs, il n'y avait aucune preuve de l'efficacité de l'association DCV + SOF pendant 24 semaines (durée approuvée) dans le traitement de cette catégorie de patients pouvant être intégrée à la MAR.

- Les patients cirrhotiques atteints du génotype 2 qui n'ont jamais été traités ont vu une amélioration considérable de la RVS avec l'association SOF/RBV pendant 12 semaines comparativement au PR pendant 24 semaines.
- Pour ce qui a trait aux patients non cirrhotiques, seule l'association SOF/RBV pendant 12 semaines a considérablement amélioré la RVS comparativement au PR pendant 24 semaines. Il n'y avait aucune différence significative en ce qui concerne la RVS entre SOF/RBV pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines.

Patients présentant une ICHC de génotype 2 déjà traités

- On n'observe aucune amélioration significative de la RVS avec l'association SOF/RBV pendant 16 semaines ou SOF + PR pendant 12 semaines comparativement à SOF/RBV pendant 12 semaines (le RR variait entre 0,86 et 1,07). Par contre, SOF + PR pendant 12 semaines était assimilé à une nette amélioration de la RVS en comparaison avec SOF/RBV pendant 16 semaines. Il n'y avait aucune preuve de l'efficacité de l'association DCV + SOF pendant 24 semaines (durée approuvée) dans le traitement de cette catégorie de patients pouvant être intégrée à la MAR.
- Les résultats des analyses des sous-groupes étaient généralement conformes à ceux de l'ensemble de la population déjà traitée, bien que l'association SOF/RBV pendant 16 semaines n'ait pu être incluse dans l'analyse des patients non cirrhotiques.
- Pour ce qui a trait aux patients cirrhotiques, aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la RVS entre SOF/RBV pendant 12 semaines, SOF/RBV pendant 16 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines.
- Pour les patients non cirrhotiques, SOF + PR pendant 12 semaines n'a pas significativement amélioré la RVS en comparaison avec SOF/RBV pendant 12 semaines.

Patients présentant une ICHC de génotype 3 vierges de tout traitement

- Par rapport au PR pendant 48 semaines, SOF/RBV pendant 24 semaines, DCV + SOF pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines entraînant une amélioration significative de la RVS (les RR varient entre 1,31 et 1,37), sans qu'il y ait de différence importante entre ces schémas.
- Les résultats des analyses des sous-groupes correspondaient à ceux pour l'ensemble de la population vierge de tout traitement, bien que l'association DCV + SOF pendant 12 semaines n'ait pu être incluse dans l'analyse des sous-groupes de patients cirrhotiques, ceci en raison du manque de données.
- L'association SOF/RBV pendant 24 semaines a considérablement amélioré la RVS par rapport au PR pour 48 semaines chez les patients cirrhotiques. Aucune différence significative n'a été observée entre SOF 12 + PR 12 et SOF/RBV pendant 24 semaines.
- Pour les patients non cirrhotiques, SOF/RBV pendant 24 semaines, DCV + SOF pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines se sont traduits par une amélioration significative de la RVS par rapport au PR pour 48 semaines. Aucune différence d'importance n'a été observée entre ces trois schémas thérapeutiques.

- Les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines, OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines et DCV + SOF pendant 12 semaines étaient associées à des risques significativement plus faibles d'anémie que les traitements axés sur le PR, mais seules les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines étaient associées à un taux significativement moindre d'éruptions cutanées et de dépression par rapport aux traitements axés sur le PR. Pour ce qui a trait aux éruptions cutanées, les combinaisons OMB/PAR/RIT, DAS + RBV pendant 12 semaines se sont montrées inférieures à la combinaison LDV/SOF pendant 12 semaines. Il n'y avait aucune différence d'importance entre DCV + SOF pendant 12 semaines et les schémas exempts d'IFN.
- En ce qui concerne l'anémie, la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines s'est révélée inférieure à l'association LDV/SOF pendant 12 semaines. Il n'y avait aucune différence significative entre DCV + SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines ou LDV/SOF pendant 12 semaines pour ce résultat.

Patients présentant une ICHC de génotype 3 déjà traités

- On observe une nette amélioration de la RVS avec les associations SOF/RBV pendant 24 semaines, DCV + SOF pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines par rapport au PR pendant 48 semaines (les RR varient entre 1,52 et 1,72). Aucune différence statistiquement significative n'a été relevée entre ces trois schémas thérapeutiques.
- Les résultats des analyses des sous-groupes étaient conformes à ceux de l'ensemble de la population traitée. Cependant, on n'observe aucune différence statistiquement d'importance dans les taux de RVS dans le sous-groupe de patients non cirrhotiques entre SOF + PR pendant 12 semaines et PR pendant 48 semaines. Il n'y avait aucune preuve de l'efficacité de l'association DCV + SOF pendant 24 semaines (durée approuvée) chez les patients cirrhotiques présentant une ICHC de génotype 3 pouvant être analysée dans la MAR.
- On note une nette amélioration de la RVS chez les patients cirrhotiques traités par les associations SOF/RBV pendant 24 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines par rapport au PR pendant 48 semaines. Aucune différence d'importance n'a été observée entre SOF/RBV pendant 24 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines.
- On note une amélioration significative de la RVS chez les patients non cirrhotiques ayant reçu les associations SOF/RBV pendant 24 semaines, DCV, SOF pendant 12 semaines et SOF 12 + PR 12 par rapport au PR pendant 48 semaines. Aucune différence d'importance n'a été relevée entre SOF 24 + RBV 24, DCV + SOF pendant 12 semaines et SOF + PR pendant 12 semaines.
- Les associations LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines étaient apparentées à un taux nettement moins élevé d'éruptions cutanées par rapport aux traitements axés sur le PR et LDV/SOF pendant 12 semaines. Par ailleurs, l'association OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines était apparentée à un taux significativement moindre d'anémie comparativement aux traitements à base de PR.
- Aucune différence significative n'a été relevée entre OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines en ce qui concerne les éruptions cutanées.
- Pour ce qui a trait à l'anémie, l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV pendant 12 semaines s'est montrée inférieure à OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines.

Rentabilité

L'ACMTS a effectué une analyse cout-utilité des traitements contre l'ICHC à l'aide d'une version actualisée du modèle utilisé lors de son examen thérapeutique des traitements pour cette affection en date de 2014. Le nombre d'AVAQ représentait le paramètre principal, avec la comparaison des couts supplémentaires par AVAQ des traitements. Les estimations de l'effet du traitement sur la RVS ainsi que les événements indésirables (anémie, dépression et éruptions cutanées) sont extraits de l'examen systématique de l'ACMTS et de la MAR. Les autres données intégrées au modèle économique sont dérivées de sources publiées et validées par des experts cliniques. Les couts des médicaments ont été obtenus à partir du Programme d'accès exceptionnel aux prestations pharmaceutiques de l'Ontario, la liste de médicaments du Yukon, le régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan, ou directement auprès des fabricants.

Patients présentant une ICHC de génotype 1

L'analyse du scénario de référence suggère que, pour chaque population présentant une ICHC de génotype 1 (c.-à-d., les patients non cirrhotiques vierges de tout traitement, cirrhotiques vierges de tout traitement, non cirrhotiques déjà traités ou cirrhotiques déjà traités), au moins une des thérapies exemptes d'IFN semble être économiquement intéressante par rapport au PR en monothérapie (RCUD inférieurs à 30 000 \$ par AVAQ). Le médicament le plus rentable variait en fonction de la population, mais était généralement constant pour l'ensemble des stades de fibrose.

Pour les patients non cirrhotiques atteints d'une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement, ayant une volonté de payer de 50 000 \$ par AVAQ, OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines était susceptible d'être l'option la plus rentable par rapport au PR en monothérapie. En ce qui concerne les patients de génotype 1 cirrhotiques et vierges de tout traitement, LDV/SOF pendant 12 semaines était susceptible d'être l'option la plus rentable par rapport au PR en monothérapie. L'analyse suggère également que pour les patients non cirrhotiques présentant un génotype 1 déjà traités et ayant une volonté de payer de 50 000 \$ par AVAQ, l'association OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines est possiblement l'option la plus rentable par rapport au PR en monothérapie. Pour les patients cirrhotiques présentant un génotype 1 déjà traités, la thérapie guidée par la réponse avec l'association SIM/PR est susceptible d'être l'option la plus rentable, suivie de LDV/SOF + RBV pendant 12 semaines, comparativement au PR en monothérapie. L'AVAQ incrémentielle pour les associations OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines et LDV/SOF pendant 12 semaines par rapport au PR était semblable dans toutes les analyses.

Patients présentant une ICHC de génotype 2

Pour les patients non cirrhotiques présentant une ICHC de génotype 2 vierges de tout traitement, le traitement exempt d'IFN ou les AAD axées sur le PR ne semblent pas être économiquement intéressants par rapport au PR en monothérapie (les RCUD dépassent 200 000 \$ par AVAQ). En ce qui concerne les patients cirrhotiques vierges de tout traitement et ceux non cirrhotiques déjà traités, SOF/RBV pendant 12 semaines était l'option la plus rentable, avec un RCUD de moins de 60 000 \$ par AVAQ (par rapport au PR chez les patients vierges de tout traitement et à l'absence de traitement chez les patients déjà traités). Pour ce qui a trait aux patients cirrhotiques déjà traités, SOF + PR pendant 12 semaines était l'option la plus rentable comparativement à l'absence de traitement (RCUD de 18 226 \$ par AVAQ), mais ce traitement

n'est actuellement pas approuvé pour cette population; SOF/RBV pendant 12 semaines était l'option homologuée au Canada la plus rentable (RCUD 21 338 \$ par AVAQ).

Patients présentant une ICHC de génotype 3

Dans l'analyse du scénario de référence pour l'infection de génotype 3, le traitement exempt d'IFN ou les AAD axées sur le PR ne semblent pas être économiquement intéressants comparativement au PR en monothérapie chez les patients non cirrhotiques et vierges de tout traitement (les RCUD dépassent 150 000 \$ par AVAQ). Chez les patients cirrhotiques vierges de tout traitement, l'association SOF/RBV pendant 24 semaines était l'option approuvée la plus rentable avec un RCUD de 92 117 \$ comparativement au PR pendant 48 semaines. Pour les patients cirrhotiques ou non cirrhotiques déjà traités, SOF/RBV pendant 24 semaines était l'option approuvée la plus rentable (RCUD à environ 40 000 \$ par AVAQ par rapport à l'absence de traitement). Dans les analyses exploratoires où l'association DCV + SOF pendant 12 semaines a été incluse dans les études des patients non cirrhotiques, qu'ils aient ou non déjà été traités, ce régime s'est révélé être plus rentable parmi les schémas approuvés (les RCUD s'élevaient à 28 151 \$ et 97 158 \$ par AVAQ chez les patients déjà traités et les patients vierges de tout traitement, respectivement). Toutefois, le schéma thérapeutique non homologué SOF + PR pendant 12 semaines était plus rentable par rapport au PR chez les patients vierges de tout traitement infectés par le génotype 3 (RCUD à 70 792 \$ par AVAQ) et à l'absence de traitement chez les patients déjà traités, indépendamment du statut de la cirrhose (les RCUD pour les patients avec ou sans cirrhose étaient < 21 000 \$ par AVAQ). Comparativement à l'association SOF + PR pendant 12 semaines, les traitements approuvés plus rentables pour l'infection de génotype 3 étaient associés à des RCUD très élevés, ou étaient dominés.

Patients présentant une ICHC de génotype 4

Dans l'analyse du scénario de référence pour les patients présentant une ICHC de génotype 4 vierges de tout traitement, aucun traitement à base d'AAD ne s'est avéré efficace chez les patients non cirrhotiques (les RCUD étaient supérieurs à 200 000 \$ par AVAQ). Pour ce qui a trait aux patients cirrhotiques vierges de tout traitement ou ceux déjà traités, l'association SOF/RBV pendant 24 semaines était considérée comme représentant le traitement le plus rentable (RCUD inférieur à 60 000 \$ par AVAQ), mais ce schéma thérapeutique n'est actuellement pas indiqué. SOF + PR pendant 12 semaines, le seul traitement approuvé pour l'infection de génotype 4, était inclus dans une analyse exploratoire des patients non cirrhotiques présentant une ICHC de génotype 4 et vierges de tout traitement; ce régime était apparenté à un RCUD de 63 421 \$ par AVAQ comparativement au PR.

Membres du CCEM :

D^{re} Lindsay Nicolle (présidente), D^r James Silvius (vice-président), D^{re} Silvia Alessi-Severini, D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Monsieur Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, Monsieur Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani. et D^r Harindra Wijeyesundera.

Réunion du 20 avril 2016

Membres absents :

Un membre du CCEM n'a pas pu participer à cette partie de la réunion.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule ses recommandations ou conseils aux régimes d'assurance- médicaments participants au PCEM.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM reposent sur des informations publiées et non publiées disponibles jusqu'au moment où le CCEM a délibéré sur l'examen et émis une recommandation ou publié un compte rendu de ses conseils. L'information fournie par les groupes de patients canadiens est incluse dans les commentaires du PCEM et utilisée dans les délibérations du CCEM.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Les recommandations du CCEM ou comptes rendus de ses conseils ne remplacent pas les soins qu'un professionnel fournit à un patient en particulier ni ne sont-ils destinés à remplacer les conseils professionnels.

L'ACMTS n'est juridiquement pas responsable de tout dommage découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou implicite dans le présent document.

Les déclarations, conclusions et opinions qui y sont exprimées ne reflètent pas nécessairement le point de vue de Santé Canada ou des gouvernements provinciaux et territoriaux, du gouvernement fédéral ou du fabricant.