

Canadian Agency for  
Drugs and Technologies  
in Health



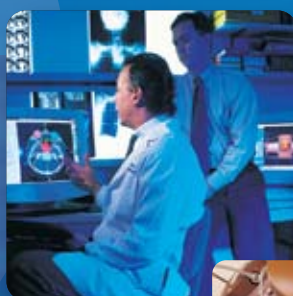
Agence canadienne  
des médicaments et des  
technologies de la santé

## A P E R Ç U T E C H N O L O G I Q U E

**ETS**

numéro 48  
Décembre 2008

Le facteur stimulant les colonies  
de granulocytes (G-CSF) dans la  
neutropénie due à la  
chimiothérapie antivirale



*À l'appui des décisions éclairées*

**En avril 2006, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé (OCCETS) est devenu l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS).**

Adresser les demandes de publications à :

ACMTS  
600-865, avenue Carling  
Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8  
Tél. : 613-226-2553  
Télééc. : 613-226-5392  
Courriel : [pubs@cadth.ca](mailto:pubs@cadth.ca)

ou télécharger les publications voulues du site

Web de l'ACMTS :

<http://www.acmts.ca>

***Citer comme suit :*** Dryden DM, Fassbender K, Doucette K, Tandon P, Milne A, Vandermeer B, Durec T. *Le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) dans la neutropénie due à la chimiothérapie antivirale* [Aperçu technologique numéro 48]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les opinions exprimées ici ne représentent pas forcément celles de Santé Canada ou d'un gouvernement provincial ou territorial.

La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

L'ACMTS est financée par les gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays.

Dépôt légal – 2008

Bibliothèque nationale du Canada

ISSN : 1203-9012 (version imprimée)

ISSN : 1481-4501 (version électronique)

O0473 – Décembre 2008

NUMÉRO DE LA CONVENTION DE POSTE-PUBLICATIONS : 40026386

RENVOI DES ARTICLES NON DISTRIBUABLES PORTANT UNE ADRESSE CANADIENNE À  
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ

600-865, AVENUE CARLING

OTTAWA (ONTARIO) K1S 5S8

**Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé**

**Le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF)  
dans la neutropénie due à la chimiothérapie antivirale**

Décembre 2008

Nous remercions Julie Lavender de son aide précieuse dans la rédaction du présent aperçu qui reprend l'essentiel du rapport d'évaluation technologique de Dryden DM, Fassbender K, Doucette K, Tandon P, Milne A, Vandermeer B, Durec T. *Granulocyte-colony stimulating factor for antiviral-associated neutropenia: Systematic review and economic evaluation* [Rapport technologique n° 115]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

# 1 Introduction

Le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) fait partie de la grande famille des facteurs de croissance hématopoïétiques. Il accroît la production de neutrophiles et stimule leur activité. Deux facteurs de croissance hématopoïétiques sont disponibles sur le marché canadien : filgrastim et pegfilgrastim.

Le traitement antiviral standard de l'hépatite C au Canada (interféron pégylé et ribavirine) provoque de la neutropénie, trouble sanguin caractérisé par un nombre de neutrophiles anormalement bas. D'aucuns proposent le G-CSF afin de maîtriser la neutropénie induite par la chimiothérapie antivirale. Il reste à savoir si le G-CSF est rentable dans cette indication par rapport à la diminution de la dose d'interféron pégylé.

Les estimations veulent que la prévalence de l'hépatite C au Canada soit de 0,8 %. Près de 5 000 personnes contractent l'infection chaque année<sup>1</sup>. Il y a six génotypes du virus de l'hépatite C. Le génotype 1 est à l'origine de plus de 60 % des cas au pays, viennent ensuite le génotype 2 (de 11 % à 16 %), le génotype 3 (de 6 % à 14 %) et les génotypes 4, 5 et 6 (moins de 5 %)<sup>2,3</sup>.

Le coût du traitement d'une semaine par le G-CSF (filgrastim) va de 206 \$CA à 296 \$CA. Au Canada, l'interféron pégylé et la ribavirine sont conditionnés ensemble. Deux préparations d'interféron pégylé sont disponibles. Le traitement d'une semaine par l'interféron pégylé alpha 2a et la ribavirine est de 396 \$CA, tandis que celui de l'interféron pégylé alpha 2b et de la ribavirine varie de 375 \$CA à 416 \$CA selon le poids du patient.

## 2 Objectif

L'évaluation technologique a pour but de déterminer l'efficacité clinique, l'innocuité et la rentabilité du filgrastim ou du pegfilgrastim en monothérapie dans la prise en charge de la neutropénie due à la chimiothérapie antivirale à laquelle est soumis pour la première fois l'adulte atteint d'hépatite C chronique.

Pour atteindre cet objectif, l'évaluation entend répondre aux sept questions de recherche suivantes :

- Quelle est l'efficacité clinique du G-CSF dans l'amélioration de marqueurs cliniques (la numération des neutrophiles, par exemple) comparativement à la diminution de la dose d'interféron ou à la cessation du traitement?
- Quelle est l'efficacité clinique du G-CSF dans l'amélioration de l'évolution de l'état de santé du patient (réponse virologique prolongée, infection, survie, par exemple) par rapport à la diminution de la dose d'interféron ou à la cessation du traitement?
- Quelle est l'efficacité clinique du G-CSF dans l'amélioration de la qualité de vie associée à la santé comparativement à la diminution de la dose d'interféron ou à la cessation du traitement?
- Les effets néfastes du G-CSF en monothérapie sont-ils différents de ceux de la bithérapie par le G-CSF et l'époétine (ou la darbépoétine)?

- L'adjonction du G-CSF au régime thérapeutique est-elle rentable par rapport à la diminution de la dose d'interféron ou à la cessation du traitement?
- Quel est l'impact sur les ressources sanitaires (notamment sur le budget des régimes d'assurance médicaments publics) du financement de filgrastim ou de pegfilgrastim, par rapport à la diminution de la dose d'interféron ou à la cessation du traitement?
- Y a-t-il des critères de remboursement (gravité de la maladie, génotype du virus de l'hépatite C, type d'interféron, par exemple) qui favoriseraient l'usage optimal du G-CSF dans cette indication?

### 3 Examen clinique

#### *Méthode*

Il s'agit d'une étude méthodique couvrant des essais cliniques comparatifs et des études observationnelles qui évaluent l'effet du G-CSF et celui de stratégies de diminution de la dose dans la maîtrise de la neutropénie chez des adultes atteints d'hépatite C soumis pour la première fois à un traitement antiviral, l'interféron combiné avec la ribavirine en l'occurrence.

La recherche documentaire électronique a été exécutée en vertu de la stratégie de recherche conçue par un spécialiste de l'information. La recherche a été mise à jour jusqu'en mars 2008. Elle ne comporte pas de restrictions de langue.

La littérature grise a été recensée en consultant d'autres bases de données spécialisées et Internet, en dépouillant manuellement la bibliographie des études retenues et les résumés de conférences scientifiques, et en communiquant avec des experts et des auteurs.

L'un de quatre examinateurs a effectué une première sélection en examinant le titre, le résumé et les mots clés des mentions relevées. Puis, deux de cinq examinateurs ont passé en revue la version intégrale des articles jugés potentiellement pertinents en toute indépendance l'un de l'autre. Pour être retenue, l'étude devait être un projet de recherche original et sa structure devait être celle de l'essai clinique, de l'étude comparative avant-après ou de l'étude observationnelle (étude de cohorte, série chronologique interrompue, série de cas ou étude cas-témoins), prospective ou rétrospective. La population à l'étude se compose d'adultes qui n'ont jamais subi de traitement antiviral, à qui l'on administre une chimiothérapie antivirale renfermant de l'interféron, pégylé ou simple, et de la ribavirine, qui présentent de la neutropénie due à cette chimiothérapie antivirale. L'intervention examinée devait être l'administration de G-CSF, la diminution de la dose de la chimiothérapie antivirale en raison de la neutropénie ou la cessation de la chimiothérapie pour cause de neutropénie. Les paramètres d'intérêt varient selon l'intervention, mais au moins l'un d'eux doit être étudié (la numération des neutrophiles, la réponse virologique, la qualité de vie associée à la santé, les effets indésirables ou les effets, par exemple).

Chacun de son côté, deux de cinq examinateurs ont extrait et vérifié les données d'intérêt des études sélectionnées. Les divergences d'opinion ont été résolues par consensus ou par l'intervention d'un tiers neutre. La qualité des essais cliniques comparatifs et randomisés a été évaluée en vertu de l'échelle Jadad et des critères Schulz de dissimulation de l'affectation des

ressources. La qualité des essais cliniques comparatifs a été évaluée conformément à l'échelle Jadad modifiée. La qualité des études de cohortes a été évaluée selon l'échelle Newcastle-Ottawa. Enfin, nous avons élaboré un questionnaire de 14 items axé sur les risques de biais de sélection, de biais d'attrition, de biais de détection et de biais d'évaluation pour évaluer la qualité des séries de cas.

Les données ont été résumées sous forme de données statistique descriptives. Lorsque cela s'est révélé approprié, nous avons calculé le risque relatif, la différence moyenne pondérée, la différence moyenne normalisée et le risque d'effets indésirables. Nous avons également calculé l'intervalle de confiance de 95 % de chacune de ces mesures. Bien que nous ayons prévu d'obtenir des estimations globales par la méta-analyse, cela s'est avéré impossible parce que la définition de la neutropénie varie d'une étude à une autre<sup>4</sup>. C'est pourquoi les données ont été synthétisées de manière qualitative. Nous avons appliqué la méthode exacte de Fisher pour comparer les sommaires dichotomiques des groupes<sup>5</sup>.

## **Résultats**

La recherche documentaire initiale a débouché sur la recension de 9 372 mentions, dont 9 194 ont été rejetées pour ne laisser que 178 études potentiellement pertinentes. À cela s'ajoutent 56 études provenant de la recherche de littérature grise et 26 études issues de la mise à jour de la recherche, soit un total de 260 études. Du lot, 15 études distinctes font l'objet de l'examen clinique, soit de l'efficacité clinique<sup>6-12</sup>, soit de l'innocuité<sup>13-20</sup>. Ces études se répartissent comme suit : un essai clinique comparatif et randomisé<sup>9</sup>, un essai clinique comparatif<sup>7</sup>, deux études de cohortes rétrospectives<sup>6,16</sup> et 11 séries de cas sans témoins<sup>8,10-15,17-20</sup>. Elles ont été publiées dans la période allant de 1999 à 2007. La plupart se sont déroulées aux États-Unis, une en France, une en Géorgie, une en Allemagne, une en Grèce, une en Italie et une au Mexique. Le nombre de participants varie de 8 à 255.

En général, la qualité des études est médiocre. La dissimulation de l'affectation des ressources dans l'essai clinique comparatif et randomisé est imprécise, et la rigueur méthodologique de l'essai laisse à désirer. L'essai clinique comparatif s'est vu attribuer un point pour un élément de l'échelle Jadad. En revanche, la qualité méthodologique des études observationnelles est somme toute bonne. À souligner, toutefois, que le risque de biais est plus élevé dans l'étude observationnelle en raison de sa structure. D'où la nécessité d'interpréter la conclusion de la présente étude méthodique en tenant compte de la qualité de la documentation sur laquelle elle se fonde. Une étude mentionne la source de son financement, à savoir l'industrie<sup>20</sup>.

### **a) Efficacité clinique**

**G-CSF contre diminution de la dose d'interféron (nombre de neutrophiles inférieur à  $0,75 \times 10^9/L$ ) :** L'essai clinique comparatif et randomisé<sup>9</sup>, qui compte 41 participants atteints de l'infection due au génotype 1 et présentant une neutropénie, compare l'effet du G-CSF et celui de la diminution de la dose d'interféron pégylé sur le maintien de la réponse virologique. Le filgrastim, à raison de 300 µg en injection sous-cutanée une fois par semaine, a été administré à 22 personnes, tandis que 19 ont vu leur dose d'interféron pégylé diminuer ou ce traitement interrompu. Dans le groupe du G-CSF, il n'a pas été nécessaire de réduire la dose d'interféron pégylé ni d'en cesser l'administration. Le taux de réponse virologique prolongée est plus élevé dans le groupe du G-CSF que dans l'autre groupe.

Dans une série de cas<sup>8</sup>, 10 personnes sur les 50 ont été affligées de neutropénie après une cure de chimiothérapie antivirale standard, ce qui a nécessité une réduction de la dose de l'interféron pégylé. Le G-CSF, à la dose de 300 µg deux fois par semaine, a été administré à neuf de ces personnes. Huit de ces neuf personnes ont pu reprendre la chimiothérapie antivirale à la pleine dose d'interféron pégylé. Le taux de réponse virologique prolongée est plus élevé dans le groupe qui a repris son régime thérapeutique initial que chez les personnes qui n'ont pu reprendre la pleine dose d'interféron pégylé. La différence ne franchit pas le seuil de la signification statistique. La réponse virologique prolongée la meilleure est celle que manifestent les 27 personnes qui ont pu continuer leur traitement antiviral tel quel. Rien ne précise le génotype en cause.

**G-CSF contre diminution de la dose d'interféron (nombre de neutrophiles inférieur à  $1,0 \times 10^9/L$ ):** Dans l'essai clinique comparatif de Koskinas<sup>7</sup>, 20 participants atteints de neutropénie sont traités par le G-CSF, à la dose de 150 µg ou de 300 µg en injection sous-cutanée deux fois par semaine, alors que 19 autres voient leur dose d'interféron pégylé diminuer (pendant deux semaines), ou cessent d'en prendre temporairement (durant une à deux semaines). Dans tous les cas, l'infection est due au génotype 1. Les taux de réponse virologique prolongée et hâtive sont plus élevés dans le groupe du G-CSF que dans le groupe de la réduction de la dose d'interféron. Les différences ne sont pas statistiquement significatives.

L'étude de cohorte de Koirala<sup>6</sup>, menée auprès de 60 patients, compare un groupe de 30 patients neutropéniques à qui l'on administre le G-CSF à raison de 300 µg en injection sous-cutanée chaque semaine au groupe de 30 patients exempts de neutropénie qui terminent la cure d'interféron pégylé et de ribavirine telle quelle. Le génotype 1 est à l'origine de la plupart des cas d'hépatite C (70 %). Au terme de la chimiothérapie antivirale, les personnes du groupe sans G-CSF sont plus nombreuses à manifester une réponse virologique hâtive que les personnes du groupe du G-CSF. La différence n'est pas statistiquement significative. Six mois plus tard, 13 personnes sur 17 du groupe sans G-CSF ainsi que 13 personnes sur 21 du groupe du G-CSF présentent une réponse virologique prolongée. Encore là, la différence entre les groupes ne franchit pas le seuil de la signification statistique.

**Autres paramètres :** Les études examinées ne disent rien sur la qualité de vie associée à la santé, ni sur la survie à long terme (au-delà de 24 semaines après la fin de la chimiothérapie antivirale). Les décès rapportés dans les études n'ont pas été imputés à la neutropénie, à des infections ou au G-CSF.

**Greffés du foie :** Trois études de cas se penchent sur des greffés du foie aux prises avec une hépatite C récurrente<sup>10-12</sup>. La neutropénie due à la chimiothérapie antivirale est prise en charge par la réduction de la dose de l'interféron pégylé ou par la réduction de la dose de l'interféron pégylé accompagnée de l'administration du G-CSF. Neuf des 24 patients des études traités par le G-CSF manifestent une réponse virologique prolongée.

## **b) Innocuité**

Cinq études renferment des données sur l'innocuité du G-CSF. Il s'agit d'un essai clinique comparatif et randomisé<sup>9</sup>, d'un essai clinique comparatif<sup>7</sup> et de trois études observationnelles<sup>13,18,20</sup>. Les effets indésirables les plus courants sont l'ostéalgie, le rash, les

courbatures, la céphalée et la splénomégalie. Dans la même veine que les études antérieures, ces études indiquent que les effets indésirables sont sans importance clinique et transitoires, qu'ils ne nécessitent que des mesures de soutien et n'entraînent pas de répercussions au long cours<sup>21,22</sup>.

Quant aux effets néfastes potentiels découlant de la prise de G-CSF et d'époétine (ou darbépoétine), une étude observationnelle<sup>20</sup> constate que les effets indésirables sont sans importance clinique et transitoires, et qu'ils ne nécessitent que des mesures de soutien.

Le risque d'infection qu'entraîne la neutropénie chez la personne soumise à une chimiothérapie antivirale est bas, comme l'illustrent les données probantes issues d'études observationnelles et d'essais cliniques. Les infections sont mineures, elles peuvent être prises en charge hors de l'hôpital par un traitement antibiotique ou antifongique et disparaissent sans laisser de traces.

## 4 Examen économique

### *Méthode*

La recherche documentaire électronique a été exécutée en vertu de la stratégie de recherche conçue par un spécialiste de l'information. Nous avons recherché également des études portant sur les effets indésirables. Aucune restriction de langue n'a été imposée. La recherche a été mise à jour en mars 2008. La littérature grise a été recensée en consultant d'autres bases de données spécialisées et Internet et en dépouillant manuellement la bibliographie des études retenues et les résumés de conférences scientifiques.

Les résultats de la recherche documentaire en prévision de l'examen économique sont les mêmes que ceux de la recherche documentaire clinique. Un examinateur a effectué une première sélection en examinant le titre, le résumé et les mots clés des mentions. Puis, deux examinateurs ont passé en revue en toute indépendance l'un de l'autre la version intégrale des mentions jugées potentiellement pertinentes ou imprécises. Dans le choix des études économiques, les critères de sélection et les critères d'exclusion sont les mêmes que ceux appliqués lors de la sélection des études cliniques.

### *Résultats*

Nous avons retenu une évaluation en économie de la santé<sup>23</sup> et 17 études<sup>24-28</sup> qui offrent de l'information sur l'utilisation des ressources et le taux de réponse virologique prolongée sous l'effet du G-CSF et de stratégies de réduction de la dose de l'interféron pégylé. Chapko et Dominitz<sup>23</sup> évaluent la rentabilité du G-CSF à titre de solution de rechange à la stratégie standard de réduction de la dose de l'interféron pégylé dans la neutropénie. Leur analyse du scénario de référence révèle que le coût de la réponse virologique prolongée additionnelle grâce au G-CSF plutôt qu'à la diminution de la dose d'interféron est de 115 870 \$ dans l'hépatite C due au génotype 1 et de 134 628 \$ dans l'infection causée par le génotype 2 ou 3. Le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) gagnée s'élève à 16 247 \$ pour la personne infectée par le génotype 1 et à 18 877 \$ pour la personne infectée par le virus du génotype 2 ou 3.



## 5 Évaluation économique

### **Méthode**

L'évaluation économique passe par des analyses coût-efficacité et coût-utilité qui comparent le G-CSF et la diminution de la dose de l'interféron pégylé dans la prise en charge de la neutropénie (nombre de neutrophiles inférieur à  $0,75 \times 10^9/L$ ) due à la chimiothérapie antivirale subie par des adultes pour qui il s'agit du premier traitement antiviral. Le critère de jugement de l'efficacité clinique est la réponse virologique prolongée.

L'utilisation des ressources a été établie en fonction de la pratique standard, soit la pratique optimale ou la pratique recommandée au Canada. L'information sur la dose des médicaments, le moment et la fréquence d'administration ainsi que sur la durée du traitement médicamenteux provient de la documentation, notamment des lignes directrices de consensus canadiennes sur le traitement de l'hépatite C chronique<sup>11-13</sup>. L'examen clinique est la source d'information sur la probabilité clinique que la neutropénie soit maîtrisée et qu'une réponse virologique prolongée se manifeste. Nous avons conçu un modèle de prévision des coûts pour prendre en compte les différences attribuables aux stratégies du recours au G-CSF ou de réduction de la dose de l'interféron pégylé. Les coûts sont ceux des médicaments durant le traitement et les coûts viagers supplémentaires à la suite de l'échec thérapeutique. Durant le traitement, ce sont les coûts des médicaments de la chimiothérapie antivirale et du G-CSF qui prédominent. Les autres coûts sont censés être équivalents dans les deux groupes d'intervention. Les hypothèses de la modélisation sont présentées dans le rapport technologique<sup>29</sup>. La perspective d'établissement des coûts est celle d'un ministère de la Santé. La valorisation des ressources s'exprime en dollars canadiens de 2008. Des analyses de sensibilité à une variable et des extrêmes mettent à l'épreuve les hypothèses fondamentales de la modélisation.

### **Résultats**

Dans le scénario de référence, le coût de la réponse virologique prolongée additionnelle, lorsque l'on opte pour le G-CSF au détriment de la réduction de la dose de l'interféron pégylé, est de 42 737 \$ pour la personne infectée par le virus du génotype 1 et de 17 151 \$ pour le porteur du génotype 2 ou 3. En outre, le coût de la QALY gagnée s'élève à 7 785 \$ chez la personne infectée par le virus du génotype 1 et à 3 124 \$ quand il s'agit du génotype 2 ou 3. Les taux de probabilité ont été examinés dans des analyses de sensibilité selon divers scénarios cliniques. Les estimations de référence relatives à l'infection due au virus du génotype 1 sont robustes. Les analyses des extrêmes se penchent sur les deux scénarios les plus défavorables, soit la limite supérieure de 95 % du G-CSF et de la réponse virologique prolongée et la limite inférieure de 5 % de la réduction de la dose de l'interféron pégylé et de la réponse virologique prolongée. Dans ces scénarios, le seuil coût-utilité supplémentaire de l'emploi du G-CSF est en deçà de ce qui est considéré comme étant rentable. La probabilité que l'un ou l'autre des scénarios se produise est de moins de 5 %.

Il a été impossible d'analyser sous l'angle économique des sous-groupes de la population atteinte d'hépatite C vu que l'examen clinique n'offre pas les données essentielles à cet égard. Nous n'avons donc pas pu déterminer la rentabilité de l'emploi du G-CSF chez les personnes souffrant

de cirrhose, chez les greffés du foie aux prises avec une hépatite C récurrente, dans la neutropénie initiale ou en présence d'affections concomitantes dont le VIH.

## 6 Limites

Comme c'est le cas de l'étude méthodique en général, celle-ci voit sa portée limitée par les données probantes disponibles. Peu d'essais cliniques comparatifs ont été relevés, de sorte que les données probantes sur lesquelles appuyer la conclusion sont rares. Les études ne s'entendent pas sur la définition de la neutropénie, ni sur le moment d'instauration du traitement de la neutropénie. Nous avons calculé les taux de probabilité de maîtriser la neutropénie et d'obtenir une réponse virologique prolongée d'après les données issues d'études où le traitement commence quand le nombre de neutrophiles est inférieur à  $0,75 \times 10^9/L$ . Ce moment d'instauration du traitement est conforme avec la pratique standard actuelle au Canada. Le choix de ce moment a eu cependant le désavantage de restreindre davantage les données probantes pertinentes. La dose du G-CSF et la durée de son administration varient d'une étude à une autre. Si l'on suppose que la dose est la dose standard, cela peut entraîner un biais dans le coût du médicament. De plus, les prix n'étaient pas des valeurs observables sur le marché, et il a été impossible de quantifier le gaspillage. Néanmoins, le risque de biais est faible étant donné que les économies découlant du coût des médicaments sont relativement mineures. Il pourrait être possible d'améliorer le rapport coût-efficacité supplémentaire si l'on adoptait une stratégie progressive d'administration du G-CSF ou de réduction de la dose de l'interféron. Il est fort probable cependant que les économies seront modestes. Notre modélisation aurait pu incorporer de nombreuses modalités de réduction de la dose de l'interféron pégylé, qui auraient toutes eu une influence sur le coût de la chimiothérapie antivirale. Vu que notre modélisation n'est pas sensible au coût de l'interféron pégylé, cela n'aurait rien changé à notre conclusion.

## 7 Incidence sur le système de santé

L'on estime que la prévalence de l'hépatite C au Canada en 2008 variera de 264 000 à 330 000 cas. Près de 5 000 personnes sont infectées chaque année, et nous avons supposé que l'infection sera diagnostiquée chez 65 % d'entre elles, qui seront dirigées vers une clinique de traitement de l'hépatite C. Le tiers de ces personnes seront des candidates à la chimiothérapie antivirale.

Si le critère diagnostique de la neutropénie était le nombre de neutrophiles inférieur à  $0,75 \times 10^9/L$ , 11 881 \$ s'ajouteraient au coût du traitement de la personne infectée par le virus du génotype 1 ou 4 065 \$ au coût du traitement de la personne infectée par le virus du génotype 2 ou 3. Pour prendre en charge tous les cas de neutropénie admissibles au Canada, il en coûterait 1 333 584 \$ de plus. Si le critère diagnostique de la neutropénie était le nombre de neutrophiles inférieur à  $0,5 \times 10^9/L$ , il faudrait ajouter 236 451 \$ à cette facture. Dans les sept à dix prochaines années, la combinaison de l'interféron pégylé et de la ribavirine demeurera probablement le traitement de fond de l'hépatite C. En supposant que rien d'autre ne change dans le diagnostic et le traitement de l'infection, l'impact de l'adjonction du G-CSF au régime thérapeutique sera stable à moyenne échéance.

## 8 Conclusion

Au vu des données limitées, l'examen clinique n'a pas pu démontrer la supériorité du G-CSF sur la réduction de la dose de l'interféron pégylé dans l'obtention d'une réponse virologique prolongée. Bien que l'administration du G-CSF ait l'avantage de favoriser le maintien ou la reprise de la chimiothérapie antivirale optimale, par rapport à la stratégie de diminution de la dose de l'interféron pégylé, il n'a pas été établi que cela améliore l'évolution de l'état de santé des malades. Les effets indésirables du G-CSF sont transitoires et d'intensité légère, et ils sont pris en charge par de simples mesures symptomatiques.

Les évaluations antérieures sous l'angle de l'économie de la santé sont limitées en nombre et en portée. La présente évaluation économique adopte la perspective d'un ministère de la santé pour déterminer la rentabilité du G-CSF, par rapport à la diminution de la dose de l'interféron pégylé, dans la prise en charge de la neutropénie due à la chimiothérapie antivirale à laquelle est soumis pour la première fois l'adulte atteint d'hépatite C. Dans cette comparaison, le rapport coût-efficacité supplémentaire du G-CSF est de 42 737 \$ la réponse virologique prolongée, ou de 7 785 \$ la QALY gagnée, chez le patient infecté par le virus du génotype 1, et de 17 151 \$ la réponse virologique prolongée, ou 3 124 \$ la QALY gagnée, chez le patient infecté par le virus du génotype 2 ou 3. Conclure que le G-CSF est rentable comparativement à la réduction de la dose de l'interféron pégylé est peut-être hâtif à la lumière des données cliniques lacunaires. À l'avenir, l'analyse économique s'emploiera à recueillir un plus grand nombre de données probantes. Dans l'intervalle, les décideurs peuvent s'en remettre notamment à l'analyse différentielle caractéristique de la budgétisation de programmes pour établir leurs priorités.

## 9 Références

1. Remis RS. Ottawa: Santé Canada; 2004.
2. Wong T, et al. *CMAJ* 2006;174(5):649-59.
3. Zou S, et al. *Can Commonwealth Dis Rep* 2001;2753:13-5.
4. Egger M, et al. *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context*. London: BMJ Publishing Group; 2001.
5. Agresti A. *Categorical Data Analysis*. 2nd Edition. New York: John Wiley and Sons; 2002.
6. Koirala J, et al. *J Viral Hepatitis* 2007;14(11):782-7.
7. Koskinas J., et al. *J Hepatol* 2006;44(Suppl 2):S200.
8. Senkbeil LE, et al. *Hepatology* 2003;38(4 Suppl 1):744A.
9. Sharvadze L, et al. *Georgian Med News* 2007;(147):52-5.
10. Gopal DV, et al. *Liver Transpl* 2001;7(3):181-90.
11. Neumann U, et al. *Transplantation* 2006;82(1):43-7.
12. Sharma S, et al. *Liver Transpl* 2007;13:1100-8.
13. Ball LM, et al. *Gastroenterology* 1999;116(4 Part 2):A1188.
14. Jeffers LJ, et al. *Hepatology* 2004;39(6):1702-8.
15. Juarez-Navarro A, et al. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27(5):317-22.

16. Puoti M, et al. *Antiviral Ther* 2004;9(4):627-30.
17. Renou C, et al. *J Hepatol* 2002;26(Suppl 1):231.
18. Sood A, et al. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 2):429A.
19. Soza A, et al. *Hepatology* 2002;36(5):1273-9.
20. Younossi ZM, et al. *J Viral Hepat* 2008;15:370-8.
21. Barge AJ. *Bone Marrow Transplant* 1993;11(Suppl 2):1-11.
22. Przepiorka D, et al. *Blood* 2001;97(11):3405-10.
23. Chapko MK, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(7):1067-77.
24. Carey E, et al. *Hepatology* 2002;36(4 Part 2):604A.
25. Fried MW, et al. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.
26. Gotardo DRM, et al. *Liver Transpl* 2007;13(Suppl 1):S152-S153.
27. Maddrey WC. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):65-75.
28. Manns MP, et al. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.
29. Dryden D, et al. *Granulocyte-colony stimulating factor for antiviral-associated neutropenia: systematic review and economic evaluation* [Rapport technologique]. Ottawa: Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.