



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS RECOMMANDATION FINALE

LÉDIPASVIR/SOFOSBUVIR

(Harvoni — Gilead Sciences Canada Inc.)

**Indication : infection chronique par le virus de l'hépatite C
de génotype 1 chez l'adulte**

La présente recommandation remplace celle du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (CCEM) ainsi que l'indication pour ce médicament en date du [18 mars 2015](#).

Recommandation :

Le CCEM recommande l'inscription de l'association lédipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (ICHC) de génotype 1 chez l'adulte, si les conditions suivantes sont remplies :

Conditions :

- Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans la gestion des patients atteints d'ICHC.
- Les coûts des régimes d'assurance médicaments pour l'association LDV/SOF ne doivent pas dépasser ceux des régimes d'assurance médicaments pour les autres schémas thérapeutiques exempts d'interféron (IFN) pour le traitement de l'ICHC.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais comparatifs randomisés (ECR) (ION-1, ION-2 et ION-3) ont démontré que l'association LDV/SOF, avec ou sans ribavirine (RBV), permet d'atteindre des taux élevés de réponse virologique soutenue (RVS) à 12 semaines (RVS 12) chez les patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement et déjà traités.
2. Au prix soumis (■■■■■ le comprimé compose de 90 mg de LDV et de 400 mg de SOF), l'association LDV/SOF est considérée comme une option thérapeutique rentable comparativement au SOF ou au siméprévir (SIM) en combinaison avec l'interféron pégylyé et la ribavirine (PR) chez les patients non cirrhotiques vierges de tout traitement et les patients déjà traités. Cependant, les administrations devront analyser la viabilité du système de soins de santé et des régimes d'assurance médicaments lors de la prise de décision quant au traitement de l'ICHC avec les schémas thérapeutiques coûteux nouvellement commercialisés.

Programme commun d'évaluation des médicaments

3. En raison de l'insuffisance des preuves cliniques et des limitations du modèle pharmacoéconomique du fabricant, le CCEM n'a pas été en mesure d'évaluer le rapport cout/efficacité de l'association LDV/SOF selon le stade de fibrose du foie. Cependant, l'analyse cout-efficacité de l'ACMTS figurant dans l'*Examen thérapeutique des médicaments pour l'infection chronique d'hépatite C* a démontré la rentabilité possible du traitement de l'ICHC, et ce, d'après les métaanalyses de données histologiques des scores de l'hépatite virale (METAVIR) basés sur des 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 concernant l'admissibilité au traitement.

À souligner :

- Le CCEM a noté que la gravité de la maladie du foie chez les patients présentant une ICHC est évaluée principalement d'après le stade de la fibrose établi à l'aide du score METAVIR, et la plupart des cliniciens considèrent qu'un score METAVIR \geq F2 correspond à une maladie grave. 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 le score associé au stade de leur fibrose. Toutefois, compte tenu de l'impact possible sur la viabilité du système de santé du traitement de chaque patient présentant une ICHC sur la base du premier arrivé, premier servi, ce dernier doit être offert en priorité aux patients atteints de maladie grave.

Lacunes de la recherche :

Le CCEM a noté une insuffisance de preuves dans les domaines suivants :

- Il n'y a aucune comparaison directe entre l'association LDV/SOF et les autres antiviraux à action directe (AAD) pour le traitement de l'ICHC.
- Les conséquences pharmacoéconomiques de réinfection après un traitement par l'association LDV/SOF ou autres schémas thérapeutiques pour l'ICHC nécessitent une évaluation supplémentaire.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le traitement composé de PR est associé à des événements indésirables importants.
- Les patients co-infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH ont été exclus des études ION-1, ION-2 et ION-3. Toutefois, les données d'une étude à groupe unique récemment menée (ERADICATE; N = 50) démontre des taux de RVS 12 similaires (98 %) chez les patients co-infectés par le VHC et le VIH à ceux signalés dans les trois études pivots.
- Les groupes de patients ont indiqué que les personnes infectées par l'ICHC aimeraient pouvoir bénéficier de l'association LDV/SOF, peu importe le stade de la fibrose, car ils sont d'avis que le traitement est plus efficace s'il est initié sans délai, ce qui contribue aussi à éradiquer le VHC plus rapidement. Le CCEM a examiné ce point de vue. Cependant, l'insuffisance de preuves ne permet pas d'évaluer le bénéfice et la rentabilité cliniques du traitement des patients présentant des stades moins sévères de fibrose.

Contexte :

La combinaison LDV/SOF est le premier produit homologué au Canada pour le traitement de l'ICHC de génotype 1 qui ne comporte pas de PR. 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 LDV, quant à lui, est un nouveau médicament doté d'un mécanisme d'action innovateur, à savoir, l'inhibition de la protéine non structurale 5A (NS5A), une composante essentielle de la réplicase du VHC. L'association LDV/SOF se présente sous forme d'un seul comprimé à dose fixe composé de 90 mg de LDV et de 400 mg de SOF. Il est administré oralement une fois par jour pendant 8 à 24 semaines, la durée étant déterminée par les antécédents thérapeutiques et la présence ou l'absence de cirrhose :

- 12 semaines pour les patients cirrhotiques ou non cirrhotiques de génotype 1 vierges de tout traitement et les patients non cirrhotiques déjà traités.
- 24 semaines pour les patients cirrhotiques de génotype 1 déjà traités.
- Une durée de 8 semaines pour les patients vierges de tout traitement peut être considérée si la charge virale du VHC antérieure au traitement est inférieure à 6 millions UI/mL.

La monographie de produit indique que l'innocuité et l'efficacité de l'association LDV/SOF n'ont pas été établies chez les patients atteints de cirrhose décompensée.

Examens antérieurs

En mars 2015, le CCEM a recommandé l'inscription de l'association LDV/SOF sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'ICHC de génotype 1 chez l'adulte, si le critère et les conditions cliniques suivants sont respectés :

Critère clinique :

- Stade de la fibrose du foie ≥ 2 .

Conditions :

- Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans la gestion des patients présentant une ICHC.
- Une réduction substantielle du prix doit être appliquée.

Dans le cadre de l'examen thérapeutique de l'ACMTS ([Médicaments pour l'infection chronique d'hépatite C](#)), le CCEM a émis des [recommandations](#) (document en anglais seulement) fondées sur les preuves au mois de novembre 2015 pour l'utilisation optimale de tous les traitements exempts d'interféron (IFN) contre les ICHC de plusieurs génotypes actuellement sur le marché.

1. Tous les patients présentant une ICHC doivent bénéficier d'un traitement, quel que soit le score associé au stade de leur fibrose. Toutefois, compte tenu de l'impact possible sur la viabilité du système de santé du traitement de chaque patient présentant une ICHC sur la base du premier arrivé, premier servi, ce dernier doit être offert en priorité aux patients atteints de maladie grave.
2. Les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS \pm RBV représentent les schémas thérapeutiques de choix chez les patients vierges de tout traitement et les sujets déjà traités par le PR présentant 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 de preuves ne lui permet pas d'émettre de 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 la SOF pour qu'elle s'aligne avec celles du CCEM figurant dans son *Examen thérapeutique des médicaments pour l'infection chronique d'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 2015 du PCEM portant sur l'association LDV/SOF.
- La recommandation du CCEM de 2015 concernant l'association LDV/SOF ([18 mars 2015](#)).
- Les recommandations du CCEM tirées de l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'infection chronique d'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 l'association LDV/SOF, ainsi que les recommandations du CCEM issues de l'*Examen thérapeutique des médicaments pour l'infection chronique d'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 :

La principale différence entre la recommandation du CCEM issue de l'examen individuel de l'association LDV/SOF et les recommandations issues de l'examen thérapeutique est la présence ou l'absence d'un critère clinique se rapportant au stade de la fibrose du foie. La recommandation du CCEM pour l'association LDV/SOF inclut un critère clinique qui stipule que seuls les patients présentant un stade de fibrose du foie ≥ 2 doivent bénéficier du traitement. La raison d'être de ce critère a été énoncée comme suit : *en raison de l'insuffisance de preuves cliniques et des limitations du modèle pharmacoéconomique du fabricant, le CCEM n'a pas été en mesure d'évaluer le rapport cout/efficacité du LDV/SOF selon le stade de fibrose du foie, particulièrement pour les patients ne présentant aucune fibrose ou ceux présentant un début de fibrose (c-à-d., F0 et F1).*

En tenant compte des conclusions de l'examen thérapeutique de l'ACMTS et contrairement à sa recommandation initiale pour l'association LDV/SOF, le CCEM recommande les combinaisons LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS \pm RBV comme schémas thérapeutiques de

choix pour les patients atteints d'ICHC vierges de tout traitement et ceux déjà traités par le PR, indépendamment du statut de leur cirrhose ou du score associé à leur fibrose. Dans les motifs figurant dans les recommandations de son examen thérapeutique, le CCEM a fait remarquer que l'analyse cout-efficacité de l'ACMTS a démontré une rentabilité probable des traitements de l'ICHC pour tous les scores METAVIR basés sur des seuils généralement reconnus.

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 au stade de leur 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 ribaririne (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 l'association LDV/SOF :

Données recueillies des patients

Ce qui suit est un résumé des informations fournies par les cinq groupes de patients qui ont répondu à l'appel de rétroaction du PCEM :

- L'ICHC est une maladie grave potentiellement mortelle pouvant entraîner une fibrose du foie, une cirrhose, un cancer, une insuffisance hépatique et la mort. Les symptômes que les patients peuvent manifester sont de cet ordre : fatigue, faiblesse générale, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou articulaires, démangeaisons, mauvaise circulation sanguine, constipation, nausées, perte d'appétit, céphalées, perturbation du sommeil, et jaunisse. Notons aussi que le fonctionnement cognitif est touché chez certains patients.
- Les patients doivent affronter la stigmatisation liée à l'ICHC et sont souvent réticents à divulguer leur infection par crainte de rejet et de discrimination.
- Les conjoints et proches s'occupant des patients infectés sont confrontés à un lourd fardeau, car les symptômes de l'infection et les effets secondaires du traitement peuvent rendre le patient complètement dépendant et incapable d'apporter une contribution financière, physique, psychologique ou psychique, que ce soit à la maison, dans le cadre relationnel ou lorsqu'il faut s'occuper des enfants.
- Les traitements actuels s'accompagnent d'effets indésirables qui peuvent être débilissants. En outre, certains schémas thérapeutiques nécessitent une prise de médicaments pouvant aller jusqu'à 20 pilules par jour.
- On espère que l'association LDV/SOF comblera les lacunes importantes des soins de santé et besoins non satisfaits des patients. Il n'existe actuellement aucun traitement pour les patients non-répondants ou ayant fait une ou rechute à la suite des thérapies traditionnelles. En raison de sa faible toxicité et de l'absence d'interactions médicamenteuses, on s'attend à ce que la combinaison LDV/SOF donne accès au traitement aux patients intolérants ou présentant des contraindications aux traitements à base d'IFN. Parmi les avantages du

LDV/SOF que les patients ont remarqué, citons la durée plus courte du traitement, le nombre moins élevé d'effets indésirables, une charge médicamenteuse moindre et, plus important encore, des taux supérieurs de réponse.

Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM comprenait trois ECR pivots de phase 3 (ION-1, ION-2 et ION-3). Tous les essais ont été menés en mode ouvert et se composaient de plusieurs groupes afin d'évaluer les différentes durées thérapeutiques de l'association LDV/SOF 90 mg/400 mg avec ou sans RBV chez les patients présentant une ICHC de génotype 1. L'essai ouvert ION-1 (N = 870) comportait quatre groupes de patients vierges de tout traitement : LDV/SOF pendant 12 semaines, avec ou sans RBV, et LDV/SOF pendant 24 semaines, avec ou sans RBV. L'essai ION-1 (N = 647) comportait trois groupes de patients et avait pour but d'évaluer l'administration de l'association LDV/SOF pendant huit semaines, avec ou sans RBV, et LDV/SOF pendant 12 semaines chez des patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement. L'essai ION-1 (N = 441) se composait des mêmes groupes de traitement que l'essai ION-1, à la différence près que les patients inscrits présentant une ICHC de génotype 1 avaient déjà été traités et qu'ils avaient soit fait une rechute soit n'avaient pas répondu à un traitement à base d'interféron (ce qui incluait les schémas thérapeutiques contenant les inhibiteurs de la protéase NS3/4A). Les essais ION-1 et ION-2 ont admis jusqu'à 20 % de patients présentant un diagnostic confirmé de cirrhose, tandis que l'essai ION-3 a exclu les patients cirrhotiques. Par ailleurs, les trois essais ont établi des critères d'inclusion et d'exclusion similaires. Les patients présentant des comorbidités importantes ou d'autres affections cliniques actives couramment observées chez la population atteinte d'ICHC, notamment la co-infection par le virus de l'hépatite B (VHB) et le VIH, ont été exclus dans tous les essais.

Résultats

Les résultats ont été définis a 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, confirmé à l'aide de deux valeurs consécutives ou de la dernière mesure dont on disposait 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 et les symptômes systémiques, lesquels sont combinés pour obtenir un score total. Tous les domaines et les points sont basés sur une échelle de Likert allant 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.

Effacité

- Les taux historiques de la RVS 12 chez tous les groupes de traitement étaient statistiquement significativement supérieurs aux taux historiques de référence ($P < 0,001$). La proportion de patients atteignant une RVS 12 allait comme suit :
 - ION-1 : 99 % pour LDV/SOF (12 semaines), 97 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 98 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 99 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines) par rapport aux taux historiques de référence de 60 %.
 - ION-2 : 93,6 % pour LDV/SOF (12 semaines), 96,4 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 99,1 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 99,1 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines) par rapport au taux historique de référence de 25 %.
 - ION-3 : 94 % pour LDV/SOF (8 semaines), 93,1 % pour LDV/SOF + RBV (8 semaines) et 95,4 % pour LDV/SOF (12 semaines) par rapport au taux historique de référence de 60 %.
 - Selon une analyse secondaire, les associations LDV/SOF et LDV/SOF + RBV pendant 8 semaines se sont révélées non inférieures à la combinaison LDV/SOF pendant 12 semaines (sur la base d'une marge de non-infériorité de 12 %).
- La proportion de patients ayant subi une rechute allait comme suit :
 - ION-1 : 0,5 % dans les groupes LDV/SOF (24 semaines) et LDV/SOF (12 semaines).
 - ION-2 : 6,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 3,6 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), et 0 % dans les deux groupes de traitement de 24 semaines.
 - ION-3 : 5,1 % pour LDV/SOF (8 semaines), 4,2 % pour LDV/SOF + RBV (8 semaines) et 1,4 % pour LDV/SOF (12 semaines).
- Les variations des scores des questionnaires SF-36, CLDQ-VHC et FACIT-F par rapport à ceux obtenus à la fin du traitement étaient modestes et ont généralement dénoté une amélioration par rapport aux valeurs de référence. Cependant, aucune comparaison n'a été effectuée entre les groupes de traitement.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- Les EI les plus fréquemment signalés pour le schéma LDV/SOF sont la fatigue, les maux de tête et la nausée (tous $>10\%$). L'ajout de la RBV au schéma LDV/SOF était associé à des taux plus élevés de toux, prurit, éruptions cutanées, insomnie, irritabilité et anémie que les traitements exempts de RBV.
- La proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - ION-1 : 78,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 84,8 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 81,6 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 92,2 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines).

- ION-2 : 67 % pour LDV/SOF (12 semaines), 86,5 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 80,7 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 90,1 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines).
- ION-3 : 67,4 % pour SOF/LDV (8 semaines), 76,4 % pour LDV/SOF + RBV (8 semaines) et 69 % pour SOF/LDV (12 semaines).
- La proportion de patients ayant subi au moins un événement indésirable grave a été signalée comme suit :
 - ION-1 : 0,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 3,2 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 8,3 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 2,8 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines).
 - ION-2 : Aucun patient dans les groupes de traitement de 12 semaines, 5,5 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 2,7 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines).
 - ION-3 : 1,9 % pour LDV/SOF (8 semaines), 0,5 % pour LDV/SOF + RBV (8 semaines) et 2,3 % pour LDV/SOF (12 semaines).
- La proportion de patients ayant subi un événement indésirable conduisant à l'abandon de tout médicament à l'étude a été signalée comme suit :
 - ION-1 : 0 % pour LDV/SOF (12 semaines), 0,5 % pour LDV/SOF + RBV (12 semaines), 1,8 % pour LDV/SOF (24 semaines) et 3,7 % pour LDV/SOF + RBV (24 semaines).
 - ION-2 : 0 % (aucun patient) dans chacun des groupes de traitement.
 - ION-3 : 0 % pour LDV/SOF (8 semaines), 0,9 % pour LDV/SOF + RBV (8 semaines) et 0,9 % pour LDV/SOF (12 semaines).

Cout et rentabilité

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité sur un horizon temporel s'étendant jusqu'à 80 ans visant à comparer les associations LDV/SOF SOF + PR, SIM + PR, télaprévir + PR, bocéprévir + PR, SOF + RBV et l'absence de traitement du point de vue du payeur public chez les patients atteints d'ICHC de génotype 1. Le modèle comporte neuf états de santé : deux états représentant la maladie non cirrhotique (ICHC non cirrhotique et RVS non cirrhotique), trois états représentant la maladie cirrhotique (cirrhose compensée, cirrhose décompensée et RVS cirrhotique), le carcinome hépatocellulaire, la greffe du foie, la transplantation hépatique et la mort. La cohorte est constituée d'un ensemble de patients cirrhotiques et non cirrhotiques et des analyses séparées ont été menées pour les patients vierges de tout traitement, les patients déjà traités et les patients chez lesquels le traitement composé d'un inhibiteur de la protéase a échoué.

Les taux historiques transitionnels naturels reposaient sur un certain nombre de différentes études publiées, notamment une réalisée par Grishchenko et coll. Les données d'efficacité clinique sont tirées des groupes actifs des études pivots pour les traitements en cours d'évaluation (c.-à-d. comparaison indirecte de patients jamais traités). En ce qui concerne les patients chez lesquels le traitement antérieur avec un inhibiteur de la protéase a échoué, le taux de RVS du sous-groupe de patients de l'étude ION-2 ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéase ainsi qu'un résumé de l'étude réalisée par Pol et coll. ont été utilisés pour les associations LDV/SOF et SOF + PR, respectivement. Dans une autre analyse, les résultats d'une métaanalyse en réseau menée par le fabricant ont permis de nous éclairer sur l'efficacité comparative chez les patients vierges de tout traitement. Les données utilitaires (Health Utilities Index Mark 2 [HUI2] et Mark 3 [HUI3]) proviennent de deux enquêtes portant sur une population canadienne présentant une ICHC (Hsu 2012 et John-Baptiste 2009). L'utilisation des

ressources se fondait sur les observations cliniques des essais, les hypothèses des experts cliniques et la documentation. Les coûts proviennent de sources de coûts des soins de santé d'Ontario. Le modèle ne comportait pas d'état pour le dépistage, le diagnostic ou la réinfection. Par ailleurs, il ne permettait pas d'évaluer le rapport coût/efficacité de l'association LDV/SOF pendant 12 semaines par rapport au même traitement pendant 8 semaines chez les patients non cirrhotiques vierges de tout traitement.

Dans les analyses de scénario de référence, le fabricant indique que l'association LDV/SOF est supérieure aux comparateurs actifs chez les patients vierges de tout traitement et qu'elle est assimilée à un rapport de coût-utilité différentiel (RCUD) de 17 928 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) obtenue comparativement à l'absence de traitement. En ce qui concerne les patients déjà traités, l'association LDV/SOF s'est montrée supérieure à la combinaison SOF + RBV et est assimilée à des RCUD inférieurs à 30 000 \$ par AVAQ par rapport à tous les autres comparateurs. En ce qui concerne les patients chez lesquels les inhibiteurs de la protéase ont échoué, les RCUD pour l'association LDV/SOF sont inférieurs à 30 000 \$ par AVAQ comparativement à la combinaison SOF + PR et l'absence de traitement.

Le PCEM a relevé un certain nombre de lacunes dans le modèle pharmacoéconomique soumis :

- Les paramètres d'efficacité clinique utilisés dans le modèle étaient extraits d'essais non comparatifs.
- Dans la structure du modèle, le fabricant a rassemblé plusieurs stades de fibrose aux prémisses de la maladie (F0, F1, F2 et F3) qui ont des coûts thérapeutiques très différents l'un de l'autre. Cela augmente artificiellement la valeur anticipée de l'élimination du virus.
- Les données d'histoire naturelle de la maladie pour la transition non cirrhotique à cirrhotique semblent être erronées.
- La surestimation possible du coût de l'anémie a probablement donné lieu à une surestimation du coût total des comparateurs et favorise ainsi l'association LDV/SOF.
- La durée du traitement par le PR dans l'association SIM + PR était sous-estimée, surestimant par la même le coût de SIM + PR et favorisant la combinaison LDV/SOF.
- La fiabilité des paramètres utilitaires est incertaine.

Le PCEM a mené un certain nombre de nouvelles analyses en optant pour une réduction des coûts d'anémies ainsi qu'une réduction de la durée du traitement par le PR dans l'association SIM + PR et d'autres valeurs utilitaires, mais n'était pas en mesure de tenir compte de toutes les lacunes relevées, étant donné que bon nombre d'entre elles étaient liées à des problèmes structurels du modèle ou des problèmes fondamentaux avec les preuves. Par conséquent, il demeure une incertitude considérable quant aux résultats :

- En ce qui concerne les patients non cirrhotiques vierges de tout traitement et déjà traités, l'association LDV/SOF est susceptible de rester rentable par rapport aux comparateurs actifs, bien que dans l'ensemble, le PCEM estime que les données générées par le modèle sont probablement le résultat d'une sous-estimation du RCUD réel de l'association LDV/SOF par rapport aux autres comparateurs.
- Chez les patients cirrhotiques déjà traités, les RCUD pour LDV/SOF SOF + PR étaient, de façon constante, supérieurs à 50 000 \$ par AVAQ (la probabilité que le RCUD soit inférieur à 50 000 \$ par AVAQ étant de moins de 30 %) et le RCUD pour LDV/SOF par rapport à SIM + PR s'est élevé jusqu'à 36 000 \$ par AVAQ. Les estimations de la rentabilité de l'association LDV/SOF chez les patients cirrhotiques déjà traités sont limitées de façon

similaire par les lacunes du modèle présenté, et même les analyses du PCEM sont susceptibles de donner lieu à une sous-estimation du RCUD réel dans ce groupe.

Au prix indiqué de [REDACTÉ] par jour pour les patients non cirrhotiques de génotype 1, un traitement de huit semaines de LDV/SOF ([REDACTÉ]) est moins coûteux que l'association SIM + PR (46 002 \$ à 55 502 \$) et qu'un traitement de 12 semaines de SOF + PR ([REDACTÉ], selon le prix confidentiel du sofosbuvir soumis au PCEM). Un traitement de 12 semaines de LDV/SOF ([REDACTÉ]) est plus coûteux que l'administration du SIM accompagné de 24 semaines de PR (46 002 \$) et qu'un traitement de 12 semaines de SOF + PR, [REDACTÉ] par rapport à l'administration du SIM accompagné d'un traitement de 48 semaines de PR (55 502 \$). Pour ce qui a trait aux patients cirrhotiques déjà traités, le coût d'un traitement de 24 semaines de LDV/SOF ([REDACTÉ]) est plus coûteux que tous les autres schémas thérapeutiques contre l'ICHC actuellement sur le marché.

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

Patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement

- Chez les patients présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement, toutes les stratégies thérapeutiques d'AAD faisant l'objet d'un examen, à l'exception de SIM/SOF pendant 12 semaines, sont associées à une amélioration considérable de la RVS par rapport au PR pendant 48 semaines (intervalle du RR de 1,48 à 1,86). Les combinaisons LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines ont donné lieu à une amélioration considérable de la RVS comparativement à la combinaison SOF/RBV pendant 24 semaines, à la thérapie guidée par la réponse composée de SIM + PR ainsi qu'au SOF + PR pendant 12 semaines (le résultat n'était pas statistiquement significatif en ce qui concerne la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines par rapport à SOF + PR pendant 12 semaines). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre 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 concordaient avec ceux de l'ensemble de la population de patients vierges de tout traitement, en particulier si on compare les 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 assimilées à des risques significativement plus faibles d'anémie par rapport aux 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. Aucune différence significative n'a été relevée entre l'association 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 en ce qui concerne cet aspect.

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). On n'observe aucune différence significative entre les associations 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 concordaient généralement avec 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 des associations 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 des sous-groupes de patients non cirrhotiques traités par l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV pendant 12 semaines par rapport à LDV/SOF pendant 12 semaines. En raison du manque de données de référence stratifiées par traitement antérieur avec la combinaison OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines, celle-ci n'a été incluse que dans l'analyse des patients cirrhotiques dans le cadre d'une analyse de sensibilité fondée sur certaines hypothèses.
- En raison du manque de données, l'association LDV/SOF pendant 12 semaines n'a pu figurer dans aucune des analyses des sous-groupes par type de réponse antérieure – c'est-à-dire, rechutes préalables, réponses partielles préalables et réponses nulles préalables. Pour les mêmes raisons, l'analyse par type de réponse antérieure n'était pas possible pour les schémas exempts d'IFN chez les patients cirrhotiques.
- 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 associée à un taux significativement moindre d'anémie comparativement aux traitements à base de PR.
- Aucune différence significative n'a été relevée entre les associations 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 2014. Le nombre d'AVAQ représentait le paramètre principal, la comparaison des traitements s'effectuant en termes de cout différentiel par AVAQ (RCUD). 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 métaanalyse en réseau. 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.

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 (λ) 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 cirrhotiques présentant une ICHC de génotype 1 vierges de tout traitement, LDV/SOF pour 12 semaines était susceptible d'être l'option la plus rentable par rapport aux PR en monothérapie. L'analyse suggère également que pour les patients non cirrhotiques présentant un génotype 1 déjà traités 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.

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 des patients 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.