



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

OMBITASVIR/PARITAPRÉVIR/RITONAVIR et DASABUVIR

(Holkira Pak – Corporation AbbVie)

Indication : Hépatite C chronique de génotype 1 chez l'adulte

Cette recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) émise pour ce médicament et cette indication à la date du [18 juin 2015](#).

Recommandation :

Le CCEM recommande d'inscrire le produit d'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir (OMB/PAR/RIT + DAS) sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1 chez les adultes, y compris les patients qui présentent une cirrhose compensée, si les conditions suivantes sont réunies :

Conditions :

- Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.
- Le coût du produit d'association par OMB/PAR/RIT + DAS pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui d'autres schémas thérapeutiques sans interféron indiqués dans le traitement l'hépatite C chronique.

Motifs de la recommandation :

1. Six essais contrôlés randomisés (ECR) (SAPPHIRE I, SAPPHIRE II, PEARL II, PEARL III, PEARL IV et TURQUOISE II) démontrent que le traitement de l'hépatite C de génotype 1 par l'association OMB/PAR/RIT + DAS permet d'obtenir un taux élevé de réponse virologique soutenue (RVS) en 12 semaines (RVS12) tant chez les personnes jamais traitées que chez celles ayant suivi un traitement comportant ou non de la ribavirine (RBV).
2. L'évaluation pharmacoéconomique indique que les associations OMB/PAR/RIT + DAS et lédipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) procurent un même gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ). De plus, il est probable que le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) de l'association OMB/PAR/RIT + DAS, par opposition aux comparateurs, soit compris dans les seuils généralement admis chez les patients actuellement traités par l'association d'interféron pégylé et de RBV (PR). Toutefois, les autorités provinciales et territoriales devront prendre en considération la viabilité des régimes d'assurance médicaments et du système de santé au moment de prendre la décision d'inscrire ce

Programme commun d'évaluation des médicaments

nouveau traitement onéreux sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'hépatite C chronique.

3. Compte tenu des limites du modèle pharmacoéconomique présenté par le fabricant, le CCEM n'a pas pu évaluer le rapport cout-efficacité du traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS en fonction du stade de la fibrose; l'analyse réalisée par l'ACMTS dans le cadre de l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'hépatite C chronique* montre toutefois que ce traitement est vraisemblablement rentable d'après les scores de METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis) fondés sur les seuils généralement admis. Les autorités provinciales et territoriales devront tenir compte des répercussions du cout du traitement sur la viabilité des régimes d'assurance médicaments et du système de santé dans leur prise de décisions à propos de l'inscription de ce nouveau schéma thérapeutique pour la prise en charge de l'hépatite C.

À noter :

- Le CCEM a noté que la sévérité de l'atteinte hépatique chez les patients présentant une HCC est essentiellement quantifiée par le stade de la fibrose au moyen des scores METAVIR. La plupart des cliniciens considèrent qu'un score METAVIR \geq F2 traduit l'existence de lésions hépatiques plus graves. Les manifestations extrahépatiques contribuent également à établir la gravité de la maladie.
- On devrait envisager de traiter tous les patients atteints d'une HCC, sans égard au score de la fibrose. Compte tenu des répercussions possibles du cout du traitement de tous les patients selon le principe du « premier arrivé, premier servi » sur la viabilité du système de santé, le traitement devrait être accordé en priorité aux patients les plus gravement atteints.

Lacunes des études de recherche :

Le CCEM souligne l'insuffisance de données probantes dans les domaines suivants :

- Il n'existe pas de comparaison directe entre le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS et d'autres traitements antiviraux à action directe.
- Les conséquences pharmacoéconomiques d'une réinfection survenant après un traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS ou d'autres traitements indiqués dans la prise en charge de l'HCC nécessitent une évaluation complémentaire.

Autres points de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Bien que le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS élargisse le choix des options thérapeutiques pour certains patients, il n'offre pas plus de commodité que l'association LDV/SOF, parce que le nombre de comprimés à prendre et le nombre de prises quotidiennes (deux prises) sont plus élevés.
- Le risque d'interactions médicamenteuses indésirables est probablement plus élevé avec l'association OMB/PAR/RIT + DAS qu'avec LDV/SOF.
- Un essai clinique randomisé de phase 2 (TURQUOISE I; n = 63) a évalué les traitements de 12 ou 24 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV chez des patients co-infectés par le VHC (génotype 1) et le VIH. Le taux de RVS12 obtenu dans les groupes de traitement de 12 et 24 semaines était respectivement de 93,5 % et 90,6 %.

Contexte :

Au Canada, Holkira Pak est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, y compris ceux qui présentent une cirrhose compensée. Holkira Pak est une combinaison de quatre médicaments, l'ombitasvir, le paritaprévir, le ritonavir et le dasabuvir qui sont associés en deux comprimés. Le premier comprimé renferme 12,5 mg d'OMB, 75 mg de PAR et 50 mg de RIT, tandis que le second comprimé contient 250 mg de DAS. La posologie recommandée est de deux comprimés d'OMB/PAR/RIT par jour et de deux comprimés de DAS par jour, comme suit :

- VHC de génotype 1b sans cirrhose : traitement de 12 semaines sans RBV.
- VHC de génotype 1a sans cirrhose : traitement de 12 semaines avec RBV.
- VHC des génotypes 1a et 1b avec cirrhose : traitement de 12 semaines avec RBV.

La monographie recommande de porter la durée du traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS et la RBV à 24 semaines en cas d'infection par le VHC de génotype 1a, de cirrhose et d'absence de réponse à un traitement antérieur par PR.

Historique de soumission :

En juin 2015, le CCEM a recommandé d'inscrire l'association OMB/PAR/RIT + DAS à la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les adultes, y compris ceux présentant une cirrhose compensée, si le critère clinique et les conditions qui suivent sont réunis :

Critère clinique :

- Fibrose hépatique de stade ≥ 2 .

Conditions :

- Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique.
- Le cout du traitement d'association par OMB/PAR/RIT + DAS ne devrait pas dépasser celui d'autres schémas thérapeutiques sans interféron indiqués dans le traitement l'hépatite C chronique.

Dans le cadre de l'examen thérapeutique réalisé par l'ACMTS ([Médicaments pour l'hépatite C chronique](#)), le CCEM a publié en novembre 2015 des [recommandations](#) (document disponible en anglais seulement) fondées sur des données probantes visant à répondre aux questions sur l'utilisation optimale des traitements sans interféron commercialisés pour la prise en charge de l'infection par des souches virales de génotypes différents.

1. On devrait envisager de traiter tous les patients qui présentent une HCC, sans égard à la valeur du score de la fibrose. On devrait envisager de traiter tous les patients, sans égard au score de la fibrose. Compte tenu des répercussions possibles du cout du traitement de tous les patients selon le principe du « premier arrivé, premier servi » sur la viabilité du système de santé, le traitement devrait être accordé en priorité aux patients les plus gravement atteints.
2. Les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS \pm RBV représentent les schémas thérapeutiques de choix pour les patients atteints d'une HCC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, qu'ils aient ou non suivi un traitement par PR.

3. On devrait privilégier les schémas thérapeutiques suivants pour la prise en charge des patients infectés par le VHC des génotypes 2 à 4 :
 - Génotype 2 : sofosbuvir (SOF)/RBV pendant 12 semaines
 - Génotype 3 sans cirrhose : DCV/SOF pendant 12 semaines
 - Génotype 3 avec cirrhose : SOF/RBV pendant 24 semaines
 - Génotype 4 sans cirrhose ni traitement préalable : SOF + PR pendant 12 semaines.
4. Le CCEM considère que le niveau de preuves est insuffisant pour émettre une recommandation visant la prise en charge des cas suivants : hépatite C de génotype 4 avec traitement antérieur, hépatite C de génotype 4 avec cirrhose sans égard au traitement, hépatite C de génotype 5 et hépatite C de génotype 6.

Les autorités provinciales et territoriales participant à l'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS ont soumis une demande d'avis au CCEM pour savoir si la recommandation concernant l'association OMB/PAR/RIT + DAS devait être mise à jour en vue de s'harmoniser avec les recommandations présentées par le CCEM dans le cadre de l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'hépatite C chronique*.

Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes pour répondre à la demande de rétroaction :

- Documents contenus dans le dossier du CCEM relatif à l'examen de 2015 du PCEM portant sur le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS.
- Recommandation relative à l'association OMB/PAR/RIT + DAS émise par le CCEM en 2015 ([18 juin 2015](#)).
- Recommandations du CCEM relatives à l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'hépatite C chronique*.
- Demande d'avis du PCEM qui comprenait une comparaison détaillée des principales raisons et données probantes étayant la recommandation du CCEM relative au traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS, ainsi que les recommandations présentées par le CCEM dans le cadre de l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'hépatite C chronique*.
- Informations fournies par cinq groupes de patients décrivant les répercussions de l'infection par le virus de l'hépatite C et leurs attentes à l'égard du traitement.

Comparaison des recommandations du CCEM :

La principale différence entre la recommandation émise par le CCEM à l'issue de l'examen initial du PCEM portant sur le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS et les recommandations du rapport de l'examen thérapeutique concerne la présence ou l'absence de critères cliniques associés au stade de la fibrose. La recommandation du CCEM relative au traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS incluait un critère clinique selon lequel on ne devrait administrer ce traitement qu'aux patients présentant une fibrose hépatique de stade ≥ 2 . Ce critère a été justifié comme suit : *Compte tenu des limites du modèle pharmacoéconomique présenté par le fabricant, le CCEM n'a pas pu évaluer le rapport cout-efficacité du traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS en fonction du stade de la fibrose hépatique, notamment chez les patients qui n'en sont pas atteints ou chez ceux qui présentent une fibrose à un stade plus précoce (F0 et F1).*

À la lumière des conclusions de l'examen thérapeutique de l'ACMTS et à la différence de la recommandation initiale du CCEM relative au traitement d'association OMB/PAR/RIT + DAS, le CCEM préconise l'usage des traitements OMB/PAR/RIT + DAS et LDV/SOF chez les patients atteints d'une HCC de génotype 1, qu'ils aient ou non suivi un traitement par PR, et ce, quel que soit leur statut concernant la cirrhose ou le score de la fibrose. Pour ce qui est des recommandations du TR, le CCEM a noté que l'analyse cout-efficacité de l'ACMTS démontre que le traitement de l'hépatite C chronique était sans doute rentable d'après les scores METAVIR (Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis) fondés sur les seuils généralement admis.

Résumé des observations des patients concernant la demande d'avis en cours :

Voici le résumé des observations transmises par 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 (CTAC) et la HepCBC Hepatitis C Education and Prevention Society en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- Les groupes de patients recommandent de traiter tous les patients atteints d'une infection par le VHC, sans égard au score de fibrose atteint. Ils reconnaissent que, dans l'éventualité où les régimes d'assurance médicaments ne puissent pas assurer le remboursement du traitement pour tous les patients, il conviendrait d'accorder la priorité aux personnes plus gravement atteintes.
- En règle générale, les patients sont disposés à tolérer un traitement comportant de la ribavirine si leurs chances d'atteindre une RVS sont plus élevées. Ils jugent que les effets indésirables associés à la ribavirine sont relativement bénins comparativement à ceux de l'interféron pégylé.

Données établies par l'examen du PCEM relativement à l'association OMB/PAR/RIT + DAS :

Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations fournies par les cinq groupes de patients ayant répondu à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'infection par le VHC est une maladie grave qui peut mettre la vie en danger et causer une fibrose hépatique, une cirrhose, un cancer, une insuffisance hépatique et la mort. Les patients peuvent éprouver de la fatigue, une faiblesse générale, des douleurs abdominales, musculaires ou articulaires, des démangeaisons, des problèmes de circulation sanguine, de la constipation, des nausées, une perte d'appétit, des céphalées, des troubles du sommeil et un ictère. Certains patients présentent également une altération des fonctions cognitives.
- Les patients doivent composer avec la stigmatisation liée à l'hépatite C et sont souvent réticents à révéler leur statut par crainte de rejet et de discrimination.
- Les conjoints et les proches d'un patient atteint d'hépatite C doivent supporter un lourd fardeau, car les symptômes de la maladie et les effets secondaires du traitement peuvent rendre ce dernier complètement dépendant et incapable d'assumer ses obligations familiales, conjugales ou parentales sur les plans financier, physique, psychologique ou affectif.
- L'association OMB/PAR/RIT+ DAS est la deuxième option thérapeutique sans interféron à faire son entrée sur le marché. Les traitements comportant de l'interféron présentent des effets indésirables et invalidants qui limitent leur utilisation.

- Les patients espèrent que le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS viendra combler l'immense lacune dans ce domaine ainsi que les besoins jusque-là insatisfaits. Même si le schéma posologique quotidien est légèrement plus complexe que celui de l'association LDV/SOF, la durée de traitement, soit 12 semaines, est la même, et beaucoup plus courte que celle des anciens traitements. En raison de sa faible toxicité, l'association OMB/PAR/RIT + DAS offre de nouvelles perspectives de traitement aux patients qui présentaient des contraindications ou une intolérance à l'interféron. Selon les patients, les avantages de ce traitement sont sa brièveté, les effets indésirables moindres, la réduction du nombre de comprimés à prendre, mais surtout, les taux de réponse plus élevés.
- Les patients estiment que le critère voulant qu'on réserve l'admissibilité au traitement sans interféron aux personnes chez qui l'interféron a échoué ne devrait pas exister. Ils jugent que toutes les personnes atteintes d'une infection par le VHC devraient avoir accès aux traitements sans interféron et que le fait d'attendre que la maladie évolue pour y être admissible cause inutilement de la souffrance.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM a inclus six ECR pivots de phase 3. Trois ECR ont été menés à double insu auprès de patients n'ayant jamais reçu de traitement antiviral pour l'hépatite C (SAPPHIRE I [n = 631], PEARL III [n = 419] et PEARL IV [n = 305]), deux essais ont admis des patients ayant connu un échec du traitement antiviral (SAPPHIRE II [double insu; n = 395] et PEARL II [mode ouvert; n = 389]) et le dernier essai a recruté des patients, jamais ou déjà traités, qui présentaient une cirrhose hépatique (TURQUOISE II [mode ouvert; n = 381]). Les essais ont évalué le traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV comparativement à OMB/PAR/RIT + DAS seul (trois essais) ou OMB/PAR/RIT + DAS + RBV pendant 24 semaines (TURQUOISE II). Aucun essai n'a admis de patients présentant une cirrhose au moment de la sélection, sauf l'essai TURQUOISE II qui a recruté exclusivement des patients présentant une cirrhose compensée. Pour ce qui est des autres aspects, les trois essais présentaient les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion. Ils ont exclu les patients atteints de comorbidités significatives ou d'autres affections cliniques actives, fréquentes dans la population infectée par le VHC, notamment l'hépatite B et la co-infection par le VIH et le VHC.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été définis a priori dans le cadre du protocole d'examen méthodique du PCEM et comprenaient les suivants :

- La RVS12 – définie par un taux d'acide ribonucléique (ARN) du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après l'arrêt de tous les traitements à l'étude.
- La rechute – définie par un taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à la LIQ à la fin du traitement après l'obtention d'un taux d'ARN inférieur à la LIQ confirmé par deux mesures consécutives ou le dernier taux mesuré après le traitement.
- Le SF-36 – un questionnaire générique sur l'évaluation de l'état de santé utilisé dans les essais cliniques pour étudier les répercussions d'une maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS). Ce questionnaire comporte huit dimensions : fonctionnement physique, douleur, vitalité, fonctionnement social, état psychologique, perceptions de l'état de santé général, contraintes dans l'exécution des activités dues à des problèmes physiques ou émotionnels. Il fournit également deux scores sommaires, celui de la composante physique et de la composante mentale.

- Le questionnaire EuroQol à 5 dimensions (EQ-5D) – un instrument générique d'évaluation de la QVLS applicable à divers contextes pathologiques et thérapeutiques. La première des deux parties du questionnaire consiste en un système descriptif qui classe les répondants dans l'un des 243 états de santé possibles. Le système évalue la santé d'une personne à partir de cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités usuelles, douleur ou gêne et anxiété ou dépression.
- Le questionnaire d'autoévaluation Hépatite C Virus Patient-Reported Outcomes (HCV-PRO) – conçu pour évaluer l'incidence de l'infection par le VHC et du traitement sur le fonctionnement et le bien-être sur les plans physique, émotionnel et social, la productivité, l'intimité et la perception de la qualité de vie en général chez des adultes. Il comporte 16 questions associées à cinq choix de réponse, allant de « tout le temps » à « jamais ». Le score total est obtenu en additionnant les 16 scores individuels convertis en une valeur sur une échelle de 0 à 100 comme suit : $(\text{somme} - 16) \times 100 / 64$. Plus le score est élevé, meilleur est l'état de santé.

La proportion de patients présentant une RVS12 constituait le critère d'évaluation principal des études.

Efficacité

- Tous les groupes de traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS ont montré une supériorité statistique sur les taux témoins de RVS12 relevés antérieurement. Les proportions de patients ayant atteint une RVS12 étaient les suivantes :
 - SAPPHIRE I : 96,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 70 % du groupe témoin historique.
 - PEARL III : 99,5 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 99 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines) contre 73 % du groupe témoin historique.
 - PEARL IV : 97,0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 90,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans ribavirine (12 semaines) contre 65 % du groupe témoin historique.
 - SAPPHIRE II : 96,3 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 60 % du groupe témoin historique.
 - PEARL II : 96,6 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 100 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines) contre 64 % du groupe témoin historique.
 - TURQUOISE II : 91,8 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 95,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (24 semaines) contre 43 % du groupe témoin historique.
- Les proportions de patients ayant connu une rechute étaient les suivantes :
 - SAPPHIRE I : 1,5 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines)
 - PEARL III : 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV (12 semaines)
 - PEARL IV : 1 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 5,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines)
 - SAPPHIRE II : 2,4 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines)
 - PEARL II : 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV (12 semaines)
 - TURQUOISE II : 5,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 0,6 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (24 semaines).

- On n'a constaté aucune différence significative sur le plan statistique entre les groupes de traitement d'un même essai clinique quant aux variations des scores SF-36, EQ-5D et HCV-PRO, et lorsqu'il y a eu une différence sur le plan d'un instrument dans un essai, elle n'a pas été reproduite avec les autres instruments. Même si aucun changement important n'est survenu sur le plan médical durant le traitement, il n'y a pas eu non plus de détérioration marquée des scores de la QVLS pendant cette période.

Évènements indésirables (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients ayant présenté au moins un évènement indésirable étaient les suivantes :
 - SAPPHIRE I : 2,1 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 0 % du groupe placebo.
 - PEARL III : 1,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 1,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - PEARL IV : 3,0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 0,5 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - SAPPHIRE II : 2,0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 1,0 % du groupe placebo.
 - PEARL II : 2,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS et RBV (12 semaines) et 2,1 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - TURQUOISE II : 6,3 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 4,7 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS et RBV (24 semaines).
- Les évènements indésirables le plus fréquemment signalés en réponse au traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS étaient les suivants : fatigue (21,4 % à 46,5 %), céphalées (23,0 % à 36,4 %), prurit (5,3 % à 19,2 %), nausées (4,3 % à 23,7 %), diarrhée (4,3 % à 16,9 %), insomnie (3,3 % à 18,0 %), asthénie (1 % à 15,8 %), éruption cutanée (1 % à 14,5 %) et anémie (0,5 % à 11 %). Les proportions de patients ayant présenté un évènement indésirable ou plus étaient les suivantes :
 - SAPPHIRE I : 87,5 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 73,4 % du groupe placebo.
 - PEARL III : 80 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 67 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - PEARL IV : 92 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 82,4 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - SAPPHIRE II : 91,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 82,5 % du groupe placebo.
 - PEARL II : 79,1 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 77,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
 - TURQUOISE II : 91,8 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 90,7 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (24 semaines).
- Les proportions de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'évènements indésirables étaient les suivantes :
 - SAPPHIRE I : 0,6 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 0,6 % du groupe placebo.
 - PEARL III : 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).

- PEARL IV : 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 1,0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
- SAPPHIRE II : 1,0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) contre 0 % du groupe placebo.
- PEARL II : 2,2 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 0 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS sans RBV (12 semaines).
- TURQUOISE II : 1,9 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (12 semaines) et 2,3 % du groupe OMB/PAR/RIT + DAS + RBV (24 semaines).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité soumise par le fabricant a comparé l'association OMB/PAR/RIT + DAS aux bithérapies suivantes : LDV/SOF; SOF + PR; télaprévir + PR; bocéprévir + PR et siméprévir + PR (SIM + PR), dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotype 1. L'analyse a été menée sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie d'un patient (maximum de 70 ans) en se plaçant dans la perspective du payeur public. Le modèle comprenait 10 états de santé distincts représentant la fibrose légère et modérée, divers états de cirrhose compensée, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la greffe hépatique et la mort. La modélisation a pris en compte la réinfection, mais non la reprise de traitement à la suite d'une réinfection. La cohorte regroupait des patients atteints ou non de cirrhose, dont l'âge moyen était de 52 ans. Les patients n'ayant jamais été traités (62,6 % de patients atteints de fibrose légère, 24,4 % de patients atteints de fibrose modérée et 11 % de patients atteints de cirrhose compensée; 66,4 % des patients étaient porteurs du génotype 1a) et les patients traités auparavant (47,3 % de patients atteints de fibrose légère, 23,3 % de patients atteints de fibrose modérée et 29,4 % atteints de cirrhose compensée; 66,4 % des patients étaient porteurs du génotype 1a) ont fait l'objet d'analyses indépendantes. La cohorte traitée auparavant a également été stratifiée selon le type de réponse antérieure : réponse nulle, réponse partielle et rechute.

Les taux de transition d'une phase à une autre de l'évolution naturelle de la maladie provenaient d'études publiées. Les données sur l'efficacité (taux de RVS) et l'incidence d'évènements indésirables précis (anémie, éruption cutanée, dépression, neutropénie et thrombopénie) ont été obtenues par la méthode de comparaison indirecte naïve des groupes de traitement actif des essais pivots. Les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé de l'hépatite C chronique et la baisse d'utilité associée à chacun des traitements variaient et se fondaient sur plusieurs sources d'information publiées. Les couts et l'utilisation des ressources sanitaires ont été établis d'après des documents canadiens publiés. Le cout de la RBV a été fixé à 0 \$.

Selon le fabricant, l'association OMB/PAR/RIT + DAS domine (moins chère et plus efficace), est hautement rentable ou est beaucoup plus économique que les autres traitements avec un gain d'AVAQ légèrement plus faible.

Le PCEM a relevé plusieurs limites dans l'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant :

- L'estimation de l'efficacité repose sur des données issues d'essais cliniques indépendants non comparatifs et vraisemblablement non comparables.

- Le modèle d'évolution naturelle de la maladie a été basé sur des publications remontant à 1997 et des études menées sur des échantillons relativement petits, alors qu'il existe des sources d'information plus récentes et robustes.
- La baisse d'utilité attribuée au traitement par l'association SOF + PR est surestimée selon toute probabilité.
- Le coût de l'anémie est probablement surestimé, ce qui favorise le traitement par l'association OMB/PAR/RIT + DAS en raison de l'incidence moindre d'anémie avec ce traitement.
- L'analyse de référence exclut les données sur l'utilité recueillies dans le cadre du programme d'essais cliniques.
- Le taux de réinfection des patients traités par un régime sans interféron par comparaison avec les patients traités par un régime PR est inconnu, et cette question n'a pas été dument étudiée.

Les nouvelles analyses du PCEM n'ont pas pu compenser toutes les limites relevées ci-dessus. Les résultats de ces analyses fondées sur une baisse d'utilité différente du traitement par l'association SOF + PR et un coût inférieur de l'anémie ne sont pas significativement différents de ceux du fabricant, mais une grande incertitude persiste quant à la rentabilité comparative de l'association OMB/PAR/RIT + DAS et des autres schémas thérapeutiques. La rentabilité comparative des associations OMB/PAR/RIT + DAS et LDV/SOF fait l'objet de variations significatives en raison de la différence minimale d'AVAQ, et les résultats sont sensibles à la variation du prix des médicaments. L'analyse pharmacoéconomique du fabricant ne fournit pas de données suffisamment robustes pour démontrer la rentabilité probable de l'association OMB/PAR/RIT + DAS parmi les divers groupes de patients susceptibles de rechercher un traitement sans interféron.

Au prix soumis de 665 \$ par jour, un traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS (55 860 \$) coûte plus cher qu'un traitement de 24 à 48 semaines par l'association SIM + PR (de 46 002 \$ à 55 502 \$) et qu'un traitement de huit semaines par LDV/SOF (44 667 \$), mais moins cher qu'un traitement de 12 semaines par SOF + PR (59 750 \$), qu'un traitement de 12 semaines par LDV/SOF (67 000 \$) ou qu'un traitement de 24 semaines par SOF/RBV (de 116 090 \$ à 117 308 \$). Pour le patient infecté par le VHC de génotype 1a, qui est atteint de cirrhose et qui n'a pas répondu au traitement par PR, un traitement de 24 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS (111 720 \$) coûte plus cher que tous les autres schémas thérapeutiques offerts dans son cas, à l'exception du traitement de 24 semaines par l'association LDV/SOF (134 000 \$). Le prix des comparateurs est le prix de détail et ne correspond pas à celui qui figure sur la liste des médicaments remboursés.

Données probantes tirées de l'examen thérapeutique de l'ACMTS :

Efficacité et innocuité

Patients infectés par le VHC de génotype 1 n'ayant jamais suivi de traitement

- Chez les patients atteints d'une hépatite C de génotype 1 n'ayant jamais suivi de traitement, toutes les stratégies de traitement par AAD à l'étude, à l'exception du traitement de 12 semaines par l'association SIM/SOF, ont permis d'obtenir une amélioration significative de la RVS par comparaison avec un traitement de 48 semaines par

l'association PR (risque relatif [RR] de 1,48 à 1,86). Des traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV ont également amélioré la RVS de façon significative comparativement à un traitement de 24 semaines par SOF/RBV, à un traitement selon la réponse pendant 12 semaines avec les associations SIM + PR et SOF + PR (résultat non significatif sur le plan statistique entre les traitements OMB/PAR/RIT + DAS et SOF + PR pendant 12 semaines). Aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre des traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF, DCV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV.

- Les résultats de l'analyse par sous-groupes sont conformes à ceux obtenus pour la population globale de patients jamais traités, notamment pour les comparaisons entre les régimes sans interféron; on n'a observé aucune différence significative de la RVS12 entre des traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF, DCV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV lorsqu'il a été possible de les comparer entre eux.
- Des traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF, OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV et DCV/SOF étaient beaucoup moins susceptibles de causer une anémie que les traitements par PR; mais seuls les traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS étaient associés à des taux sensiblement plus faibles d'éruptions cutanées et de dépression par rapport aux régimes PR. Pour ce qui est des éruptions cutanées, le traitement de 12 semaines par OMB/PAR/RIT + DAS + RBV a été jugé moins favorable que celui de 12 semaines par LDV/SOF. Aucune différence significative n'a été observée entre un traitement de 12 semaines par DCV/SOF et les traitements sans interféron.
- En ce qui concerne l'anémie, le traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV a été jugé moins favorable que celui de 12 semaines par LDV/SOF. Pour ce critère d'évaluation, aucune différence significative n'a été notée entre des traitements de 12 semaines par les associations DCV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV ou LDV/SOF.

Patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant déjà suivi un traitement

- Toutes les stratégies de traitement par AAD ont amélioré la RVS de manière significative par rapport au traitement PR (RR de 2,72 à 3,75). On n'a observé aucune différence significative entre les traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV. Aucun essai clinique n'a évalué les effets du traitement par l'association DCV/SOF chez des patients déjà traités.
- Les résultats des analyses de sous-groupes sont généralement conformes à ceux obtenus pour la population globale de patients déjà traités quant à l'absence de différence significative de la RVS dans la majorité des sous-groupes soumis à un traitement de 12 semaines par l'association LDV/SOF ou OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV lorsqu'on a comparé ces traitements entre eux. Une exception concernait l'analyse du sous-groupe de patients non atteints de cirrhose, chez lesquels le traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV a sensiblement amélioré la RVS par rapport à un traitement de même durée par LDV/SOF. En raison du manque de données de référence stratifiées selon l'expérience antérieure d'un traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV, ce régime a été inclus seulement dans l'analyse de sensibilité fondée sur certaines hypothèses des patients présentant une cirrhose.
- Il n'a pas été possible d'inclure le traitement de 12 semaines par LDV/SOF dans l'une quelconque des analyses de sous-groupes par type de réponse antérieure (c.-à-d., rechute, réponse partielle et réponse nulle) en raison du manque de données. Pour la même raison,

l'analyse par type de réponse antérieure aux traitements sans interféron chez les patients présentant une cirrhose n'a pu être effectuée.

- Les traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF ou OMB/PAR/RIT + DAS ont été associés à des taux significativement plus faibles d'éruptions cutanées que les traitements par PR. Quant aux traitements de 12 semaines par les associations LDV/SOF ou OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV, ils étaient beaucoup moins susceptibles de causer une anémie que les traitements par PR.
- Pour ce qui est des éruptions cutanées, on n'a pas noté de différence significative entre des traitements de 12 semaines par les associations OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV ou LDV/SOF.
- Pour ce qui est de l'anémie, le traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV a été jugé moins favorable que des traitements de même durée par les associations OMB/PAR/RIT + DAS ou LDV/SOF.

Cout-efficacité

L'ACMTS a utilisé une version mise à jour du modèle de l'examen de 2014 des traitements contre l'hépatite C chronique pour effectuer une analyse cout-utilité des médicaments indiqués dans la prise en charge de cette maladie. Le critère principal d'évaluation était le nombre d'AVAQ et les traitements ont été comparés sur la base du ratio cout-utilité différentiel (RCUD) par AVAQ. Un examen méthodique de l'ACMTS et une métaanalyse en réseau ont permis d'estimer les effets des traitements sur la RVS et les événements indésirables (anémie, dépression et éruption cutanée). D'autres paramètres du modèle économique ont été établis à partir de sources publiées et validées par des cliniciens experts. Les prix des médicaments provenaient du Programme d'accès exceptionnel du Programme de médicaments de l'Ontario, de la liste des médicaments assurés du Yukon, du régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan ou directement des fabricants.

Pour chaque population de patients porteurs du génotype 1 (patients non atteints de cirrhose et jamais traités, patients atteints de cirrhose et jamais traités, patients non atteints de cirrhose et déjà traités et patients atteints de cirrhose et déjà traités), l'analyse de référence a estimé qu'au moins un des traitements sans interféron semblait intéressant sur le plan économique comparativement au traitement par PR seul (RCUD inférieur à 30 000 \$ par AVAQ). Le médicament présentant le meilleur rapport cout-efficacité varie selon la population, mais ce cout est généralement comparable à tous les stades de la fibrose.

Pour les patients porteurs du génotype 1 qui ne présentent pas de cirrhose et qui n'ont jamais été traités, un traitement de 12 semaines par l'association OMB/PAR/RIT + DAS est selon toute probabilité l'option la plus rentable par rapport au traitement PR seul, à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ par AVAQ. Dans les mêmes conditions, mais chez des patients atteints de cirrhose, c'est le traitement de 12 semaines par l'association LDV/SOF qui s'avère le plus rentable. L'analyse indique également que, pour le même seuil de disposition à payer (50 000 \$ par AVAQ), l'association OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines représente vraisemblablement l'option la plus rentable par rapport au traitement PR seul pour la prise en charge des patients ne présentant pas de cirrhose et ayant déjà suivi un traitement. En revanche, chez les patients atteints de cirrhose, le traitement selon la réponse par l'association SIM + PR s'avère selon toute probabilité l'option la plus rentable, suivi par le traitement de 12 semaines par l'association LDV/SOF + RBV, par comparaison au traitement PR seul.

Comparativement au traitement PR, le cout différentiel par AVAQ pour un traitement de 12 semaines par les associations OMB/PAR/RIT + DAS ou LDV/SOF s'est révélé 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, M. Frank Gavin, D^r Peter Jamieson, D^r Anatoly Langer, M. Allen Lefebvre, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r Adil Virani et D^r Harindra Wijesundera.

Réunion du 20 avril 2016

Absences :

Un membre n'a pas pu assister à cette partie de la réunion.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos de ce document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM. Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée et non publiée disponible au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par les groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et a demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne un patient particulier ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'est pas légalement responsable des dommages qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée dans ce document.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial ou du fabricant du médicament.