



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

DACLATASVIR

(Daklinza — Bristol-Myers Squibb Canada inc.)

Indication : hépatite C chronique de l'adulte due au virus de génotype 1, 2 ou 3

Cette recommandation remplace la recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM), émise pour ce médicament et cette indication le [21 septembre 2015](#).

Recommandation :

Le CCEM recommande d'inscrire le daclatasvir (DCV) en association avec le sofosbuvir (SOF) sur la liste des médicaments assurés, destinés au traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 3, si le critère clinique et les conditions qui suivent sont réunis :

Critère clinique :

- Usage réservé aux patients non cirrhotiques.

Conditions :

- La prescription de ce produit d'association est réservée aux hépatologues et aux médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'une HCC.
- Le coût du traitement par le produit d'association DCV/SOF pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par le SOF associé à la ribavirine (SOF/RBV).
- La durée du traitement par le produit d'association DCV/SOF ne devrait pas dépasser 12 semaines.

Motifs de la recommandation :

1. Une étude non contrôlée en mode ouvert (ALLY-3) a permis de constater que le sous-groupe de patients atteints d'une HCC de génotype 3 traités auparavant, qui ont reçu l'association DCV/SOF pendant 12 semaines, ont atteint une réponse virologique soutenue (RVS12) (86 %; intervalle de confiance à 95 %, de 74 % à 94 %).
2. Dans l'étude ALLY-3, chez les patients atteints d'une HCC de génotype 3 et de cirrhose, les taux de RVS12 ont été relativement faibles (de 58 % à 69 %). En raison du manque de données cliniques, l'ACMTS a été incapable d'intégrer le schéma thérapeutique de 12 semaines par l'association DCV/SOF dans son examen thérapeutique des patients porteurs du génotype 3 atteints de cirrhose.
3. De nouvelles analyses des paramètres de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et de l'examen pharmacoéconomique de l'ACMTS ont montré que le traitement par

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'association DCV/SOF était rentable par comparaison avec celui de 24 semaines par l'association SOF/RBV, utilisée chez des patients non cirrhotiques, atteints d'une HCC de génotype 3.

4. L'analyse cout-efficacité, réalisée par l'ACMTS dans le cadre de l'examen thérapeutique des *Médicaments pour l'hépatite C chronique* a montré que ce traitement de l'HCC était vraisemblablement rentable d'après tous 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 en général dans leur prise de décisions à propos de l'inscription de ce nouveau schéma thérapeutique.

À noter :

- Le CCEM a noté que les critères d'inscription de l'association DCV/SOF demandés par le fabricant se limitaient aux patients atteints d'une HCC de génotype 3.
- Le CCEM a noté que la gravité 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 de la 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 DCV/SOF et d'autres traitements antiviraux à action directe ou d'autres associations médicamenteuses utilisés actuellement au Canada.
- On ne dispose pas de suffisamment de données sur les patients ayant subi un échec thérapeutique avec des antiviraux à action directe, sur ceux atteints de cirrhose et sur ceux souffrant d'autres affections.

Autres points de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Les groupes de patients aimeraient disposer d'options de traitement efficaces d'une HCC, qui ne renferment pas d'interféron (IFN) et (ou) de RBV, lesquels entraînent des effets indésirables importants. L'association DCV/SOF est un régime thérapeutique sans interféron, indiqué dans le traitement de l'HCC de génotype 3, qui ne nécessite pas l'utilisation concomitante de RBV, lorsqu'elle est administrée à des patients non cirrhotiques.
- La qualité des données probantes issues des études ALLY-3 et 040 est limitée en raison de la petite taille des échantillons, de l'administration des médicaments expérimentaux dans un mode ouvert et de l'absence de groupe témoin. Cependant, la méthodologie des études est relativement conforme à celle d'autres études cliniques examinant d'autres antiviraux à action directe dans le traitement de l'HCC.

Contexte :

Le DCV, antiviral à action directe contre l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), est un inhibiteur hautement sélectif de la protéine non structurale 5A (NS5A), une composante essentielle du complexe de réplication du VHC. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) du génotype 1, 2 ou 3, qui présentent une maladie hépatique compensée, dont la cirrhose, en association avec d'autres médicaments. L'autorisation de Santé Canada en ce qui a trait au traitement de l'HCC de génotype 3, s'accompagne de conditions, dans l'attente des résultats d'une étude permettant d'attester ses bienfaits cliniques.

Le DCV est présenté sous la forme de comprimés à 30 mg et à 60 mg. La posologie recommandée est de 60 mg, une fois par jour, en association avec le SOF pendant 12 ou 24 semaines, la durée étant déterminée par le génotype du VHC, les antécédents de traitement et la présence de cirrhose.

- 12 semaines pour le génotype 1 ou 3 (patients jamais ou déjà traités) ne souffrant pas de cirrhose
- 24 semaines pour le génotype 1 ou 3 (patients jamais ou déjà traités) souffrant de cirrhose
- 24 semaines pour le génotype 2 (patients jamais traités) souffrant ou non de cirrhose
- 24 semaines pour le génotype 2 (patients déjà traités) ne souffrant pas de cirrhose.

On peut envisager l'ajout de la RBV chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3 du VHC, qui souffrent de cirrhose compensée. Selon la monographie du produit, l'innocuité et l'efficacité du DCV n'ont pas été établies chez les patients atteints de cirrhose décompensée.

Historique de la soumission :

En septembre 2015, le CCEM a recommandé d'inscrire l'association DCV/SOF sur la liste des médicaments assurés pour le traitement de l'HCC de génotype 3, si le critère clinique et les conditions qui suivent sont réunis :

Critère clinique :

- Patients non cirrhotiques, déjà traités, qui n'ont pas répondu à un traitement antérieur par l'association interféron pégylé et ribavirine (PR).

Conditions :

- La prescription est réservée aux hépatologues et aux médecins ayant de l'expérience dans la prise en charge des patients atteints d'une HCC.
- Le coût du traitement par le produit d'association DCV/SOF pour les régimes d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui du traitement par l'association SOF/RBV.

Cet examen s'est fondé sur l'indication approuvée par Santé Canada pour laquelle un avis de conformité a été émis le 13 août 2015.

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](#) fondées sur des données probantes afin de répondre aux questions relatives à l'utilisation optimale des traitements sans interféron (IFN) actuellement disponibles contre les différents génotypes du VHC.

1. On devrait envisager de traiter tous les patients qui présentent une HCC, sans égard à la valeur du score de la fibrose. Compte tenu des répercussions possibles sur la viabilité du système de santé du coût du traitement de tous les patients infectés par le VHC selon le principe du premier arrivé, premier servi, on devrait en priorité traiter les patients les plus gravement atteints.
2. Les schémas thérapeutiques de prédilection pour les patients atteints d'une HCC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, qu'ils n'aient jamais reçu de traitement ou aient déjà été traités par l'association PR, sont les associations LDV/SOF et OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV.
3. Les schémas suivants constituent les options thérapeutiques à privilégier chez les patients infectés par le VHC des génotypes 2 à 4 :
 - VHC de génotype 2 : SOF/RBV pendant 12 semaines
 - VHC de génotype 3 sans cirrhose : DCV/SOF pendant 12 semaines
 - VHC de génotype 3 avec cirrhose : SOF/RBV pendant 24 semaines
 - VHC de génotype 4 sans cirrhose, patients jamais traités : SOF + PR pendant 12 semaines.
4. Le CCEM a considéré que le niveau de preuves était insuffisant pour émettre une recommandation visant la prise en charge des patients atteints d'une hépatite C de génotype 4 ayant déjà été traités ou des patients cirrhotiques ayant ou non été traités auparavant, ainsi que de ceux atteints d'une hépatite C de génotype 5 ou 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 DCV/SOF devait être mise à jour en vue de l'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 d'avis :

- Documents contenus dans le dossier du CCEM relatif à l'examen de 2015 du PCEM portant sur le traitement par l'association DCV/SOF.
- Recommandation du CCEM relative à l'association DCV/SOF ([21 septembre 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 qui sous-tendent la recommandation du CCEM relative au traitement par l'association DCV/SOF, ainsi que ses recommandations dérivées 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 portant sur le traitement par l'association DCV/SOF et les recommandations du rapport de l'examen thérapeutique concerne l'inclusion ou l'exclusion des patients jamais traités qui ne souffrent pas de cirrhose. La recommandation du CCEM à l'issue de l'examen du PCEM relative à l'association DCV/SOF incluait un critère clinique selon lequel on ne devrait administrer ce traitement qu'aux patients

déjà traités, atteints d'une HCC de génotype 3, sans cirrhose et qui n'ont pas répondu à un traitement par PR. Ce critère a été justifié comme suit : *Une nouvelle analyse de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant a montré que l'association DCV/SOF était rentable par comparaison à l'association SOF/RBV administrée pendant 24 semaines, lorsqu'on l'administrait à des patients atteints d'une HCC de génotype 3, traités auparavant et qui ne souffrent pas de cirrhose. Toutefois, l'association DCV/SOF n'a pas été considérée comme une option rentable chez les patients atteints d'une HCC de génotype 3, jamais traités auparavant et (ou) qui souffrent de cirrhose.*

Contrairement à ses recommandations initiales relativement à l'association DCV/SOF, compte tenu des résultats de l'examen thérapeutique de l'ACMTS, le CCEM recommande de privilégier l'association DCV/SOF comme schéma thérapeutique à utiliser chez les patients atteints d'une HCC de génotype 3, sans cirrhose, qui n'ont jamais été traités auparavant ou qui ont suivi un traitement par PR. Compte tenu des données issues de l'examen thérapeutique, le CCEM a accordé un poids considérable aux commentaires des groupes de patients et des experts cliniques, qui recommandaient d'éviter chaque fois que c'est possible l'administration d'interféron pégylé (Peg-IFN) à cause de son profil d'effets indésirables. Par conséquent, le CCEM recommande d'utiliser les schémas thérapeutiques les plus rentables qui ne contiennent pas de Peg-IFN.

Le CCEM a noté ce qui suit pour appuyer sa recommandation voulant que l'association DCV/SOF soit l'option à privilégier chez les patients atteints d'une HCC de génotype 3 sans cirrhose (sans égard à leurs antécédents de traitement) : *dans l'analyse cout-efficacité, le traitement par DCV/SOF administré pendant 12 semaines a été associé à un cout total plus bas et à un gain légèrement plus élevé d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) (se situant entre 0,10 et 0,18 AVAQ), comparativement au traitement par SOF/RBV administré pendant 24 semaines, le premier schéma constituant l'option dominante.*

Résumé des observations des patients concernant la demande d'avis actuelle :

Voici le résumé des observations transmises par cinq groupes de patients, soit la Fondation canadienne du foie, Action hépatite 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, en réponse à la demande de rétroaction du PCEM.

- Les groupes de patients recommandent de traiter toutes les personnes souffrant d'une HCC, sans égard au score de fibrose atteint. Ils reconnaissent que, dans l'éventualité où les régimes d'assurance médicaments ne peuvent 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 moins graves que ceux associés à l'interféron pégylé.

Données établies par l'examen du PCEM relativement à l'association DCV/SOF :

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 entraîner une fibrose hépatique, une cirrhose, un cancer, une insuffisance hépatique et la mort. Les patients peuvent présenter 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 divulguer leur état par crainte de rejet et de discrimination.
- La maladie a d'énormes répercussions sur les conjoints et les proches d'un patient atteint d'hépatite C, car ses symptômes 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.
- Les patients espèrent que le traitement par le DCV viendra combler des besoins jusque-là insatisfaits. En raison de sa faible toxicité et de l'absence d'interactions avec d'autres médicaments, on s'attend à ce que le DCV donne accès à un traitement à des patients chez lesquels les traitements à base d'interféron sont contraindiqués ou qui ne peuvent les tolérer. Selon les patients, les avantages du traitement par le DCV sont sa brièveté, des effets indésirables moindres, un plus petit nombre de comprimés à prendre, mais, surtout, des taux de réponse plus élevés.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur deux essais ouverts, non contrôlés, sur l'hépatite C chronique de génotype 3 (ALLY-3) ou de génotype 1, 2 ou 3 (étude 040), auxquels ont participé des cohortes de patients jamais traités auparavant et de patients déjà traités. On a associé le DCV au SOF, et on les a administrés pendant 12 semaines (ALLY-3, 040) ou 24 semaines (étude 040), avec ou sans RBV. La taille de l'échantillon par cohorte de traitement s'est située entre 14 et 101 patients. Les patients souffrant d'hépatite décompensée, d'hépatite B ou d'une co-infection par le VIH, ou encore ceux qui présentaient une tumeur maligne ou qui avaient récemment traversé un épisode de toxicomanie étaient exclus des deux essais.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation ont été définis a priori dans le cadre du protocole d'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le CCEM a pris en considération les suivants :

- La RVS12 – définie par un taux d'acide ribonucléique (ARN) du VHC inférieur à la quantité minimale détectable (QMD), 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 QMD, pendant la période suivant la fin du traitement, après avoir atteint un taux d'ARN du VHC inférieur à la QMD à la fin du traitement.
- Le questionnaire EuroQol à 5 dimensions (EQ-5D) – un instrument générique d'évaluation de l'état de santé, utilisé lors des études cliniques pour évaluer les répercussions d'une maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé. Le questionnaire EQ-5D évalue la santé d'une personne à partir de cinq dimensions : mobilité, autosoins, activités courantes, douleur ou gêne et anxiété ou dépression; la note est convertie en un score d'utilité.

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

Efficacité

- Parmi les patients traités par l'association DCV/SOF, les proportions de ceux ayant atteint une RVS12 ont été les suivantes :
 - Étude 040 : patients porteurs du génotype 1, jamais traités auparavant – 100 % (12 semaines); 100 % (24 semaines)
 - Étude 040 : patients porteurs du génotype 1, déjà traités – 100 % (24 semaines)
 - Étude 040 : patients porteurs du génotype 2 ou 3, jamais traités auparavant – 100 % (24 semaines)
 - ALLY-3 : patients porteurs du génotype 3, jamais traités auparavant – 90 % (12 semaines)
 - ALLY-3 : patients porteurs du génotype 3, déjà traités – 86 % (12 semaines).
- Dans l'essai ALLY-3, les patients cirrhotiques ont présenté des taux de RVS12 plus faibles (de 58 % à 69 %, nombre total = 29) que ceux non cirrhotiques (de 94 % à 97 %, n total = 109).
- Parmi les patients ayant reçu l'association DCV/SOF + RBV, la proportion de ceux ayant atteint une RVS12 a été la suivante :
 - Étude 040 : patients porteurs du génotype 2 ou 3, jamais traités auparavant – 86 % (24 semaines).
- Parmi les participants à l'essai ALLY-3, la proportion des patients porteurs du génotype 3 ayant subi une rechute a été de 9 %, chez ceux jamais traités, et de 14 %, chez ceux déjà traités. On n'a signalé aucune rechute parmi les participants à l'étude 040.
- Dans l'essai ALLY-3, les patients ayant reçu l'association DCV/SOF pendant 12 semaines n'ont pas présenté des changements importants dans les scores relatifs à la qualité de vie au terme du traitement ou 12 semaines plus tard.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les effets indésirables le plus fréquemment signalés en réponse au traitement par l'association DCV/SOF ont été les suivants : céphalées (20 % à 34 %), nausées (0 % à 36 %) et fatigue (14 % à 50 %). Les proportions de patients ayant subi au moins un effet indésirable étaient les suivantes :
 - ALLY-3 : 66 % à 78 % (12 semaines)
 - étude 040 : 93 % (12 semaines); 76 % à 93 % (24 semaines).
- Les proportions de patients ayant subi au moins un effet indésirable grave étaient les suivantes :
 - ALLY-3 : 0 % à 1 % (12 semaines)
 - étude 040 : 2 % (12 semaines); 0 % à 14 % (24 semaines).
- Les proportions de patients qui se sont retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable étaient les suivantes :
 - ALLY-3 : 0 % (12 semaines)
 - étude 040 : 0 % (12 semaines); 0 % à 7 % (24 semaines).

Cout et rentabilité

L'analyse cout-utilité du fabricant compare sur le plan de la rentabilité l'association DCV/SOF à d'autres régimes thérapeutiques chez les patients porteurs de divers génotypes du VHC

(génotype 1, 2 ou 3), souffrant ou non de cirrhose, qui n'ont jamais été traités par le passé ou qui ont déjà suivi un traitement. Les comparateurs varient selon le génotype; il s'agit notamment d'antiviraux à action directe (AAD) + PR (SOF, siméprévir, télaprévir et bocéprévir), SOF/RBV et PR seul. L'analyse du fabricant a été menée sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie entière d'un patient (jusqu'à l'âge de 100 ans) en se plaçant dans la perspective du ministère de la Santé. Elle se fonde sur le modèle MONARCH (Modelling the Natural History of Cost-effectiveness of Hepatitis) qui suit l'évolution des patients durant tous les stades de fibrose (échelle METAVIR) jusqu'à la cirrhose décompensée, aux complications (carcinome hépatocellulaire, greffe de foie) et la mort. Le patient qui a atteint une RVS passe à des états de santé successifs où la rechute (apparition du VHC) est exclue et où la maladie n'évolue que lorsque le patient qui a atteint une RVS présente une cirrhose compensée. Le modèle exclut la réinfection ou la rechute. La plupart des éléments de la modélisation (taux de probabilité de passage d'un stade à l'autre, coefficients d'utilité, coûts inhérents à la maladie, coûts des incidents indésirables) proviennent de l'examen thérapeutique sur les antiviraux à action directe dans la prise en charge de l'hépatite C chronique de génotype 1, effectué par l'ACMTS en 2014, dont les chiffres sont tirés de Thein et coll. (2008), Hsu et coll. (2012), Kraiden et coll. (2010) et Gao et coll. (2012). Les coûts relatifs aux médicaments proviennent de la base de données DeltaPA (IMS Brogan 2014).

Le fabricant affirme que le traitement d'une durée de 12 semaines par l'association DCV/SOF chez des patients porteurs du génotype 3, avec un stade de fibrose allant de F0 à F3, qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà suivi un traitement, est l'option dominante (option moins chère et plus efficace) que le traitement de 24 semaines par l'association SOF/RBV. Toutefois, chez des patients jamais traités auparavant, l'association SOF/RBV ne s'est pas avérée plus rentable que le PR seul. Par conséquent, l'allégation du fabricant voulant que l'association DCV/SOF soit l'option dominante pourrait être trompeuse.

Selon le PCEM, plusieurs aspects de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant en limitent la portée :

- Il y a incertitude quant aux taux comparatifs de RVS et d'incidents indésirables entre l'association DCV/SOF et les comparateurs. Le fabricant s'est appuyé sur des comparaisons indirectes ajustées (porteurs du génotype 1 jamais traités, porteurs du génotype 3) et des comparaisons indirectes naïves (génotype 2). De plus, les preuves comparatives en ce qui a trait aux patients déjà traités se limitent à l'HCC de génotype 3.
- Le modèle dont s'est servi le fabricant ne permet pas d'établir une comparaison claire entre tous les comparateurs en même temps.
- On ne dispose pas de comparaisons avec d'autres régimes sans interféron (HCC de génotype 1) ni avec l'absence de traitement (pour tous les génotypes).
- L'application du risque de mortalité toutes causes confondues dans le cas d'une maladie à un stade avancé est incorrecte et l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas conforme aux pratiques de modélisation exemplaires.

Dans sa nouvelle analyse, où il applique un risque de mortalité toutes causes confondues aux états de santé correspondant à la maladie à un stade avancé et où il modifie l'analyse de sensibilité probabiliste, le PCEM a démontré que l'association DCV/SOF ne semble pas attrayante sur le plan économique dans aucune des comparaisons, sauf en ce qui a trait au traitement de l'HCC de génotype 3, chez des patients non cirrhotiques ayant déjà été traités par

le passé, comparativement au traitement de 24 semaines par l'association SOF/RBV, où l'association DCV/SOF est l'option dominante.

Au prix indiqué de [REDACTED] \$ par comprimé de DCV ([REDACTED]), le traitement de 12 semaines par l'association DCV/SOF coute moins cher que le traitement de 24 semaines par l'association SOF/ RBV (113 045 \$ à 117 308 \$), mais plus cher que le traitement de 48 semaines par l'association PR (9 437 \$ à 20 855 \$).

Données probantes tirées de l'examen thérapeutique de l'ACMTS : Efficacité et innocuité

Patients infectés par le VHC de génotype 3 n'ayant jamais suivi de traitement

- Comparativement au traitement par l'association PR administrée pendant 48 semaines, les associations SOF/RBV, pendant 24 semaines, DCV/SOF, pendant 12 semaines et SOF + PR, pendant 12 semaines ont permis d'obtenir une amélioration significative de la RVS (risque relatif [RR] de 1,31 à 1,37), sans différence significative entre ces traitements.
- Les résultats de l'analyse par sous-groupes sont conformes à ceux obtenus pour la population globale de patients jamais traités, bien qu'on ne puisse inclure le traitement par l'association DCV/SOF pendant 12 semaines dans l'analyse du sous-groupe de patients cirrhotiques à cause du manque de données.
- Dans le cas des patients cirrhotiques, l'association SOF/RBV administrée pendant 24 semaines a apporté une amélioration significative de la RVS par comparaison au traitement de 48 semaines par PR. On n'a pas noté de différence significative entre le traitement SOF 12 + PR 12 et celui par SOF/RBV, administré pendant 24 semaines.
- Chez les patients non cirrhotiques, le traitement par SOF/RBV pendant 24 semaines, celui par DCV/SOF pendant 12 semaines et celui par SOF + PR pendant 12 semaines ont apporté une amélioration significative de la RVS par comparaison au traitement par PR seul, pendant 48 semaines. On n'a pas noté de différence significative entre ces trois traitements.
- Les traitements par LDV/SOF pendant 12 semaines, par OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV pendant 12 semaines et par DCV/SOF pendant 12 semaines ont été associés à un risque sensiblement moindre d'anémie que les traitements à base de PR, mais seuls les traitements par LDV/SOF pendant 12 semaines et OMB/PAR/RIT + DAS pendant 12 semaines ont été 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 quels qu'ils soient.
- 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 l'association 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 3 ayant déjà suivi un traitement

- Comparativement au traitement de 48 semaines par l'association PR, les traitements par SOF/RBV pendant 24 semaines, par DCV/SOF pendant 12 semaines et par SOF + PR pendant 12 semaines ont apporté une amélioration significative de la RVS (RR de 1,52 à 1,72). On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre ces trois traitements.
- Les résultats de l'analyse par sous-groupes sont conformes à ceux obtenus pour la population globale de patients déjà traitée par le passé; toutefois, on n'a pas constaté de différence statistiquement significative dans les taux de RVS dans le sous-groupe de patients non cirrhotiques entre les traitements par SOF + PR pendant 12 semaines et PR pendant 48 semaines. On ne dispose pas de données probantes pour l'association DCV/SOF administrée pendant 24 semaines (la durée approuvée) qu'on peut analyser dans la métaanalyse en réseau des patients cirrhotiques souffrant d'une HCC de génotype 3.
- Chez les patients atteints de cirrhose, l'association SOF/RBV administrée pendant 24 semaines et l'association SOF + PR administrée pendant 12 semaines ont apporté une amélioration significative de la RVS comparativement à l'association PR administrée pendant 48 semaines. On n'a pas observé de différence significative entre le traitement de 24 semaines par SOF/RBV et celui de 12 semaines par SOF + PR.
- Chez les patients non cirrhotiques, les traitements de 24 semaines par SOF/RBV, de 12 semaines par DCV/SOF et par SOF 12 + PR 12 ont apporté une amélioration significative de la RVS comparativement au traitement de 48 semaines par PR. On n'a pas observé de différence significative entre les traitements par SOF 24 + RBV 24, par DCV/SOF pendant 12 semaines et par SOF + PR pendant 12 semaines.
- Les traitements de 12 semaines par LDV/SOF et de 12 semaines par OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV ont été associés avec des taux bien plus faibles d'éruptions cutanées et d'anémie que ceux par PR.
- Pour ce qui est des éruptions cutanées, on n'a pas constaté de différence significative entre les traitements de 12 semaines par OMB/PAR/RIT + DAS ± RBV et de 12 semaines par LDV/SOF.
- Pour ce qui est de l'anémie, l'association OMB/PAR/RIT + DAS + RBV administrée pendant 12 semaines a été jugée moins favorable que les associations OMB/PAR/RIT + DAS et LDV/SOF, administrées pendant 12 semaines.

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 incidents 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 – Programme de médicaments de l'Ontario, de la liste des médicaments du Yukon, du régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan ou directement des fabricants.

Dans le scénario de référence de l'infection de génotype 3, les antiviraux à action directe sans interféron ou à base de PR ne semblent pas être intéressants sur le plan économique par comparaison au PR seul (RCUD supérieur à 150 000 \$ par AVAQ) pour les patients non cirrhotiques jamais traités. Chez les patients cirrhotiques jamais traités, l'association SOF/RBV administrée pendant 24 semaines a été l'option approuvée la plus rentable, à un RCUD de 92 117 \$, comparativement au traitement par PR de 48 semaines. Chez les patients cirrhotiques ou non cirrhotiques ayant déjà subi un traitement, l'association SOF/RBV administrée pendant 24 semaines a été l'option approuvée la plus rentable (RCUD d'environ 40 000 \$ par AVAQ, comparativement à l'absence de traitement). Dans les analyses exploratoires, lorsque l'association DCV/SOF administrée pendant 12 semaines a été incluse dans l'analyse des patients non cirrhotiques, sans égard à leurs antécédents de traitement, ce régime thérapeutique a été le plus rentable de tous les régimes approuvés (RCUD de 28 151 \$ et de 97 158 \$ par AVAQ pour les patients déjà traités et jamais traités auparavant, respectivement). Toutefois, l'association SOF + PR, non approuvée, administrée pendant 12 semaines a été la plus rentable comparativement au PR, chez les patients jamais traités par le passé, atteints d'une infection de génotype 3 (RCUD de 70 792 \$ par AVAQ) et à l'absence de traitement, dans le cas des patients traités par le passé, atteints ou non de cirrhose (RCUD pour les patients avec ou sans cirrhose < 21 000 \$ par AVAQ). Par rapport à l'association SOF + PR administrée pendant 12 semaines, les traitements les plus rentables approuvés pour l'infection de génotype 3 ont été associés à des RCUD très élevés ou n'ont pas été des options dominantes.

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 Wijeyesundera.

Réunion du 20 avril 2016

Absences :

Un membre du CCEM 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 des informations publiées et non publiées disponibles au moment où le CCEM formule ses recommandations ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, tout comme le CCEM dans ses délibérations, prend 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. L'ACMTS a procédé au caviardage de ces renseignements conformément aux *Lignes directrices sur la confidentialité du PCEM*.

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.