



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

ELBASVIR ET GRAZOPRÉVIR (Zepatier — Merck Canada inc.)

**Indication : l'infection chronique par le virus de l'hépatite C
de génotype 1, 3 ou 4 chez l'adulte**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse elbasvir/grazoprévir (EBR/GZR) dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 3 ou 4 chez l'adulte, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Le traitement est prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hépatite C chronique (HCC).
- Le prix doit être réduit de façon importante.

Motifs de la recommandation :

1. Les données de sept essais cliniques (deux essais cliniques randomisés, comparatifs avec placebo et à double insu qui comparent également EBR/GZR à un groupe témoin historique [C-EDGE (patients jamais traités encore) et C-SURFER], deux essais cliniques qui comparent EBR/GZR à un groupe témoin historique [C-EDGE (patients traités auparavant) et C-EDGE (coinfection)] et trois essais cliniques non comparatifs en mode ouvert [C-WORTHY, C-SALVAGE et C-SCAPE]), illustrent que l'association EBR/GZR produit de hauts taux de réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS12) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 jamais traités encore comme chez les patients déjà traités; en outre, il amène également un haut taux de RVS12 chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 et par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) jamais traités encore. Enfin, l'association EBR/GZR se traduit par des taux de RVS12 élevés chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 et atteints d'insuffisance rénale chronique, jamais traités encore ou déjà traités.
2. Une étude pivot de phase 2 en mode ouvert (C-SWIFT) démontre que le traitement par EBR/GZR associé au sofosbuvir (SOF) produit de hauts taux de RVS12 chez des patients infectés par le VHC de génotype 3 et exempts de cirrhose jamais traités encore (100,0 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 76,8 % à 100 %) et chez des patients présentant une cirrhose jamais traités encore (83,3 %; IC à 95 % de 51,6 % à 97,9 %).
3. L'association médicamenteuse EBR/GZR est rentable dans le traitement de l'HCC de génotype 1 ou 4 qu'il y ait cirrhose ou pas, que le patient ait déjà été traité ou pas. Dans le

Programme commun d'évaluation des médicaments

traitement de l'HCC de génotype 3, EBR/GZR n'est pas une option rentable au prix indiqué par le fabricant.

4. Dans la détermination de l'admissibilité au traitement, les ministères de la Santé devraient prendre en considération les répercussions financières pour les régimes d'assurance médicaments et la question de la viabilité du système de santé en général.

À souligner :

1. Le CCEM fait remarquer que des patients seront infectés par une variante du VHC à la sensibilité réduite (substitution d'acides aminés dans la protéine non structurale 5A [NS5A] associée à la résistance), de sorte que le médicament sera moins efficace ou que le traitement devra être plus long. Le clinicien expert précise que le problème de la résistance n'est pas unique au régime thérapeutique EBR/GZR et que l'analyse génétique de dépistage de la résistance dans le but d'orienter la prise en charge est un domaine en pleine évolution; l'accessibilité et le coût de ce type d'analyses restent à déterminer.
2. Le traitement est à envisager chez tous les patients atteints d'HCC sans égard au stade de fibrose. Étant donné que le système de santé ne peut probablement pas, pour des motifs de viabilité, offrir le traitement selon le principe du premier arrivé, premier traité, la priorité devrait être accordée aux cas les plus graves.
3. L'association EBR/GZR s'est révélée sûre et efficace chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.
4. Le coût du traitement par EBR/GZR pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas être supérieur à celui d'autres thérapies sans interféron indiquées dans le traitement de l'HCC.

Lacunes de la recherche :

Le Comité propose que la recherche se penche en priorité sur les aspects mentionnés ci-après afin de faciliter la comparaison entre les régimes antiviraux à action directe sans interféron dans le traitement de l'HCC :

- Il n'y a pas de comparaisons directes ou indirectes entre l'association EBR/GZR et d'autres régimes antiviraux à action directe sans interféron dans le traitement de l'HCC.
- La nécessité de déterminer la pertinence et l'utilité de l'analyse génétique de dépistage de la résistance dans le choix du régime thérapeutique et la durée du traitement afin de personnaliser le traitement.

Contexte :

Le médicament est une association médicamenteuse réunissant l'EBR et le GZR, deux antiviraux à action directe, indiquée dans le traitement de l'infection par le VHC. L'EBR est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC et le GZR est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. Santé Canada a autorisé la commercialisation de Zepatier dans le traitement de l'infection chronique par le VHC de génotype 1, 3 ou 4 chez l'adulte, en monothérapie ou combiné avec d'autres médicaments. Zepatier se vend en comprimés renfermant 100 mg de GZR et 50 mg d'EBR. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour, seul ou avec le SOF ou la ribavirine (RBV), comme suit :

- Infection par le VHC de génotype 1 ou 4, patients jamais traités encore ou patients traités par l'interféron pégylé alpha et la ribavirine (PegIFN/RBV) qui connaissent une rechute : EBR/GZR pendant 12 semaines.

- Infection par le VHC de génotype 1, patients traités par un inhibiteur de la protéase (IP) et PegIFN/RBV qui connaissent une rechute : EBR/GZR pendant 12 semaines.
- Infection par le VHC de génotype 1b, patients jamais traités encore et exempts de cirrhose : EBR/GZR pendant 8 semaines.
- Infection par le VHC de génotype 1b, patients traités par PegIFN/RBV ou IP et PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : EBR/GZR pendant 12 semaines.
- Infection par le VHC de génotype 1a, patients traités par PegIFN/RBV ou IP et PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : EBR/GZR plus RBV pendant 16 semaines.
- Infection par le VHC de génotype 4, patients traités par PegIFN/RBV en échec virologique pendant le traitement : EBR/GZR plus RBV pendant 16 semaines.
- Infection par le VHC de génotype 3, patients jamais traités encore : EBR/GZR plus SOF pendant 12 semaines.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés et d'études pivots sur l'association EBR/GZR, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes atteintes d'HCC.

Observations de patients

Voici le résumé des observations transmises par cinq groupes de défense des intérêts de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- L'infection due au VHC est une maladie grave qui peut mettre la vie en péril et entraîner la fibrose hépatique, la cirrhose, le cancer, l'insuffisance hépatique et la mort. Les patients peuvent être aux prises avec de la fatigue, une faiblesse généralisée, de la douleur abdominale, musculaire ou articulaire, des démangeaisons, des problèmes de circulation, la constipation, des nausées, une perte d'appétit, des céphalées, des troubles de sommeil et un ictère (jaunisse). Certains accuseront un trouble cognitif.
- Les patients ont à composer avec la stigmatisation liée à l'hépatite C et sont pour beaucoup réticents à divulguer leur état par crainte de rejet, de discrimination ou d'ostracisme.
- La maladie a d'énormes répercussions sur les conjoints et les proches aidants des personnes aux prises avec l'hépatite C, car les symptômes de la maladie affaiblissent le patient qui perd peu à peu son autonomie et devient incapable de voir à ses obligations familiales, conjugales ou parentales sur les plans financier, physique, psychologique ou affectif.
- Les patients espèrent que l'association EBR/GZR viendra combler des lacunes dans le traitement et répondre ainsi à des besoins thérapeutiques, notamment en cas d'échec thérapeutique ou de rechute, de contreindications ou d'intolérance à l'interféron, de coinfection par le VIH, d'insuffisance rénale, de cirrhose compensée ou d'infection par un génotype rare ou plusieurs génotypes du VHC. Ils s'attendent ni plus ni moins qu'à la guérison grâce à EBR/GZR. Une fois guéris, ils espèrent que la fibrose et la cirrhose régresseront et que le risque d'hépatopathie terminale en sera réduit.
- Les patients insistent sur la nécessité à leurs yeux d'être soignés le plus rapidement possible, quelle que soit la gravité de la maladie. L'accessibilité et l'abordabilité de l'association médicamenteuse EBR/GZR sont des aspects très importants pour eux.

- Les avantages du médicament pour eux sont la brièveté du traitement, les effets indésirables moindres, un petit nombre de pilules à prendre chaque jour et le plus important, le haut taux de réponse.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe huit essais cliniques : deux essais cliniques randomisés, à double insu et comparatifs avec placebo (C-EDGE [patients jamais traités encore] [N = 421] et C-SURFER [N = 237]); trois essais cliniques randomisés, à groupes parallèles et en mode ouvert (C-EDGE [patients traités auparavant] [N = 420], C-SWIFT [N = 143] et C-WORTHY [N = 573]) et trois essais cliniques non randomisés en mode ouvert (C-EDGE [coinfection] [N = 218], C-SALVAGE [N = 79] et C-SCAPE [N = 98]). Les essais cliniques évaluent le traitement par EBR/GZR seulement durant 12 semaines (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-SURFER, C-EDGE [coinfection] et C-SCAPE), le traitement par EBR/GZR seulement durant 8 ou 12 semaines (C-WORTHY), le traitement par EBR/GZR et RBV durant 12 semaines (C-SALVAGE), le traitement par EBR/GZR durant 12 semaines ou par EBR/GZR et RBV durant 16 semaines (C-EDGE [patients traités auparavant]) ou le traitement par EBR/GZR et SOF durant 12 semaines (C-SWIFT). Les participants sont des adultes atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6 (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-EDGE [coinfection], C-EDGE [patients traités auparavant]), de génotype 1 (C-SURFER, C-SALVAGE), de génotype 1 ou 3 (C-SWIFT, C-WORTHY) ou de génotype 2, 4, 5 ou 6 (C-SCAPE). Ce sont exclusivement des patients jamais traités encore (C-EDGE [patients jamais traités encore], C-EDGE [coinfection], C-SWIFT, C-SCAPE) ou des patients traités auparavant (C-EDGE [patients traités auparavant], C-SALVAGE), ou des patients jamais traités encore et des patients traités auparavant (C-SURFER, C-WORTHY). Les patients traités auparavant de l'étude C-EDGE n'ont pas répondu à PegIFN/RBV, y ont répondu partiellement ou ont rechuté, tandis que les patients traités auparavant de l'étude C-SALVAGE ont subi un échec, une poussée ou une rechute au traitement par PegIFN/RBV et un antiviral à action directe (AAD). Dans l'étude C-SURFER, les patients traités auparavant n'ont pas répondu à l'interféron ou à PegIFN/RBV : réponse nulle, réponse partielle ou rechute. Les participants de l'étude C-EDGE (coinfection) sont infectés aussi par le VIH, et des patients de l'étude C-SURFER sont atteints d'insuffisance rénale chronique. Tous les essais cliniques ont exclu les personnes présentant une hépatopathie décompensée ou atteintes d'hépatite B ou d'un cancer, les receveurs d'une greffe d'organe (sauf l'essai clinique C-SURFER qui compte des greffés rénaux) et les personnes aux antécédents récents de toxicomanie. Les essais cliniques C-EDGE (patients jamais traités encore), C-SURFER, C-SWIFT, C-SALVAGE et C-SCAPE ont exclu les personnes coinfectées par le VIH. L'étude C-SCAPE est la seule à avoir exclu les personnes présentant une cirrhose; les autres essais cliniques comptent des patients cirrhotiques et des patients exempts de cirrhose.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La RVS12 — acide ribonucléique (ARN) du VHC en quantité inférieure à la quantité minimale détectable (QMD) 12 semaines après la dernière dose des médicaments à l'étude.
- La rechute — ARN du VHC en quantité égale ou supérieure à la QMD dans la période suivant l'arrêt du traitement après que le taux d'ARN du VHC a baissé en deçà de la QMD à la fin du traitement.

- Le questionnaire SF-36 — questionnaire générique sur la santé utilisé dans les essais cliniques pour étudier les répercussions de la maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS), il porte sur huit dimensions : la capacité physique fonctionnelle, la douleur, la perception de la santé en général, la vitalité, le fonctionnement social, l'état psychologique, et les contraintes dans l'exécution des activités dues aux problèmes physiques ou émotionnels. Il comporte deux volets sommaires : l'état physique et l'état mental.
- Le questionnaire Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) — instrument de mesure de la qualité de vie liée à la santé du patient aux prises avec une maladie hépatique chronique. Il porte sur le degré d'activité et l'énergie, les émotions, les préoccupations et les inquiétudes, les symptômes systémiques, et il produit un score global. Tous les aspects sont évalués en fonction d'une échelle Likert allant de 0 (le pire) à 7 (le mieux).
- L'échelle Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT-F) — échelle de 40 items évaluant la fatigue et l'effet de la fatigue sur l'exécution des activités courantes. Le score total, qui va de 0 (le pire) à 160 (le mieux), donne une indication de l'état physique, de l'état émotionnel, du fonctionnement social, du bien-être fonctionnel et de la fatigue.
- L'échelle visuelle analogique EuroQoL (ÉVA EQ) — échelle visuelle analogique de 20 cm; la notation va de 0 à 100 correspondant respectivement au « pire état de santé imaginable » et au « meilleur état de santé imaginable ».
- Le questionnaire Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) — instrument d'évaluation de l'impact de la maladie sur le rendement au travail et sur les activités courantes.

La proportion de patients manifestant une RVS12 est le principal résultat d'intérêt de toutes les études.

Efficacité

- Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6 du groupe de l'EBR/GZR durant 12 semaines est de 95 % (IC à 95 % de 92 % à 97 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % (92 %) dépasse le taux témoin historique de 73 %.
- Dans l'étude C-EDGE (coinfection), le taux de RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 4 ou 6 et infectés également par le VIH du groupe de l'EBR/GZR pendant 12 semaines est de 95 % (IC à 95 % de 91 % à 98 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % (91 %) dépasse le taux témoin historique de 70 %.
- Dans l'étude C-SURFER, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1 et d'insuffisance rénale chronique, jamais traités ou déjà traités auparavant, du groupe de l'EBR/GZR durant 12 semaines est de 94 % (IC à 95 % de 89 % à 98 %). La limite inférieure de l'IC à 95 % (95 %) dépasse le taux de RVS de référence de 45 %.
- Dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 4 ou 6, des groupes de l'EBR/GZR durant 12 semaines et de l'EBR/GZR durant 16 semaines est respectivement de 92 % (IC à 95 % de 86 % à 97 %) et de 97 % (IC à 95 % de 92 % à 99 %). La limite inférieure de chacun des IC à 95 % (86 % et 92 %) dépasse le taux témoin historique de 58 %.
- Dans l'ensemble, le traitement par EBR/GZR durant 12 semaines se traduit par des taux de RVS12 allant de 90 % à 100 % chez les patients atteints d'HCC de génotype 1; les taux

de réponse ne varient pas selon les antécédents de traitement du patient, le sous-type du génotype et la présence d'insuffisance rénale chronique ou de cirrhose.

- Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et par le VIH, jamais traités auparavant, l'EBR/GZR pendant 12 semaines amène un taux de RVS12 allant de 87 % à 96 % (études C-EDGE [coinfection] et C-WORTHY).
- Chez les patients atteints d'HCC de génotype 1b, jamais traités encore, dont le score de fibrose METAVIR va de F0 à F2, l'EBR/GZR pendant 8 semaines se traduit par un taux de RVS12 de 97 % (essai clinique C-WORTHY).
- Chez les patients traités déjà par PegIFN/RBV du groupe EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines, le taux de RVS est de 95 % chez les porteurs du VHC de génotype 1a et de 100 % chez les porteurs du VHC de génotype 1b (étude C-EDGE [patients traités auparavant]).
- Parmi les patients du groupe EBR/GZR + RBV durant 12 semaines, ayant été traités auparavant par un AAD, le taux de réponse est de 96 % chez les porteurs du VHC de génotype 1a et de 98 % chez les porteurs du VHC de génotype 1b (essai clinique C-SALVAGE).
- Chez les patients atteints d'HCC de génotype 4, jamais traités encore, qui prennent EBR/GZR pendant 12 semaines, le taux de RVS12 va de 90 % à 100 % (9/10 [90 %] dans l'étude C-SCAPE, 18/18 [100 %] dans l'étude C-EDGE [patients jamais traités encore] et 27/28 [96,4 %] dans l'étude C-EDGE [coinfection]), alors que le taux de RVS est de 78 % (7/9 [77,8 %]) dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant).
- Dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), les patients atteints d'HCC de génotype 4 traités par EBR/GZR + RBV durant 16 semaines présentent un taux de RVS de 100 % (8/8 [100 %]).
- L'étude C-SWIFT est la seule à compter des patients atteints d'HCC de génotype 3. Pour ce qui est des patients jamais traités encore et exempts de cirrhose du groupe EBR/GZR + SOF pendant 12 semaines, le taux de réponse est de 100 %; il est de 83 % chez les patients cirrhotiques.
- Les essais cliniques examinés ici ne rapportent que quelques cas de rechute. Ces rechutes sont associées au polymorphisme de la protéine NS5A. Dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), l'on détecte une variante résistante, apparue au traitement, de la protéine NS5A chez 9 des 10 patients (90 %) porteurs du génotype 1a qui subissent un échec virologique. De même, une variante résistante est détectée chez le seul patient infecté par le VHC de génotype 1b qui subit un échec. Dans l'étude C-EDGE (coinfection), l'on a recherché des mutations apparues au traitement chez les quatre patients qui connaissent une rechute. L'on a décelé des mutations de NS3 chez deux d'entre eux et des mutations NS5A chez trois d'entre eux. De plus, la présence de variantes résistantes précises de la protéine NS5A chez les patients infectés par le VHC de génotype 1b est associée à une diminution d'un facteur de plus de cinq de l'activité antivirale in vitro de l'EBR. Cela pourrait expliquer l'efficacité réduite observée dans ce sous-groupe de patients : 2/9 (22,2 %) dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore), 3/4 (75,0 %) dans l'étude C-EDGE (coinfection) et 6/6 (100 %) dans l'étude C-SURFER des patients, jamais traités auparavant, qui ont pris EBR/GZR pendant 12 semaines, et 2/6 (33,3 %) dans l'étude C-EDGE (patients traités auparavant), chez les patients qui ont pris EBR/GZR pendant 12 semaines, et 0/1 (0 %) dans l'étude C-SALVAGE chez les patients traités auparavant qui ont pris EBR/GZR RBV durant 12 semaines.

- Les études C-EDGE (patients jamais traités encore), C-EDGE (coinfection) et C-EDGE (patients traités auparavant) mesurent la QVLS à l'aide du questionnaire SF-36, de l'ÉVA EQ et du questionnaire CLDQ-HCV. Elles examinent également d'autres éléments d'information notés par les patients en vertu de l'échelle FACIT-F et du questionnaire WPAI. L'étude C-SURFER mesure la QVLS à l'aide du questionnaire SF-36 et de l'ÉVA EQ. Pour ce qui est des aspects rapportés par les patients, il n'y a pas de différence nette entre l'EBR/GZR et le placebo quant à la variation moyenne de la notation aux divers questionnaires durant le traitement et la période de suivi. L'ajout de la RBV au régime EBR/GZR a contribué à la détérioration de la QVLS, à l'aggravation de la fatigue, à la diminution du rendement au travail ou de la capacité d'exécuter les tâches courantes durant le traitement. Par comparaison avec les groupes EBR/GZR + RBV, les groupes EBR/GZR jouissent d'une meilleure QVLS, sont moins fatigués, ont un meilleur rendement au travail et une plus grande capacité d'exécution des activités usuelles durant le traitement. À la semaine 12 de la période de suivi, les scores de QVLS, de fatigue, de rendement au travail et d'exécution des tâches courantes sont semblables aux scores initiaux, parfois mieux, chez les patients traités par EBR/GZR + RBV.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - 53,3 % à 91,7 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 12 semaines;
 - 54,8 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 8 semaines;
 - 79,7 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 12 semaines;
 - 89,6 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines;
 - 21,4 % à 33,3 % de ceux traités par EBR/GZR + SOF pendant 12 semaines;
 - 68,6 % à 84,1 % de ceux qui ont pris le placebo.
- La proportion de patients ayant subi un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
 - 0 % à 3,8 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 12 semaines;
 - 0 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 8 semaines;
 - 5,1 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 12 semaines;
 - 3,8 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines;
 - 0 % à 14,4 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par EBR/GZR pendant 12 semaines;
 - 0 % à 8,3 % de ceux traités par EBR/GZR + SOF pendant 12 semaines;
 - chez les patients qui ont pris le placebo, les taux sont de 2,9 % dans l'étude C-EDGE (patients jamais traités encore) et de 16,8 % chez les patients en insuffisance rénale chronique.
- La proportion de patients ayant subi un effet indésirable qui a mené à l'arrêt d'un médicament à l'étude va comme suit :
 - 0 % à 1 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 12 semaines;
 - 0 % de ceux traités par EBR/GZR pendant 8 semaines;
 - 1,3 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 12 semaines;
 - 4,7 % de ceux traités par EBR/GZR + RBV pendant 16 semaines;
 - 0 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique traités par EBR/GZR pendant 12 semaines;
 - 0 % de ceux traités par EBR/GZR + SOF pendant 12 semaines;

- chez les patients qui ont pris le placebo, les taux de cessation pour cause d'effets indésirables sont de 1 % dans le groupe jamais traité auparavant (C-EDGE) et de 4,4 % des patients en insuffisance rénale chronique.

Cout et rentabilité

Au prix, tenu confidentiel, indiqué par le fabricant (██████████ le comprimé 100/50), la cure usuelle d'EBR/GZR de 12 semaines coûte ██████████. Dans l'éventualité où le traitement doit s'étendre sur 16 semaines et comprendre la RBV (p. ex., patients porteurs du génotype 1a ou 4 ayant subi un échec virologique), le cout ira de ██████████ à ██████████ (selon la dose de la RBV).

L'analyse cout-utilité du fabricant s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 110 ans) et dans la perspective d'un ministère de la Santé provincial. Le rapport cout-efficacité (rentabilité) de l'association médicamenteuse EBR/GZR est évalué en fonction des patients jamais traités encore, des patients traités auparavant et de la présence ou de l'absence de cirrhose. Les comparateurs varient selon le génotype, et ce sont de nouveaux AAD (génotype 1 : lédipasvir + SOF, Holkira Pak (ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir et dasabuvir avec ou sans RBV), siméprévir + PegIFN/RBV, siméprévir + SOF; génotype 1 et 4 : SOF + PegIFN/RBV; génotype 3 : SOF + RBV), le régime PegIFN/RBV et l'absence de traitement. L'analyse repose sur un modèle Markov qui suit l'histoire naturelle de la maladie et incorpore le traitement en prévoyant des états de RVS où la maladie cesse d'évoluer. Pour le fabricant, EBR/GZR est rentable dans le traitement de l'HCC de génotype 1 et de génotype 4 en vertu du seuil de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), mais ne l'est pas dans le traitement de première intention de l'HCC de génotype 3.

La principale limite de l'évaluation économique du fabricant tient à l'absence de justification et d'information sur son choix de méthode de modélisation et au modèle inutilement complexe et opaque. L'absence de transparence complique l'examen et l'évaluation de l'analyse du fabricant. Les propres analyses du PCEM, qui se fondent sur une autre structure de modélisation et comprennent des analyses de sensibilité en fonction des principaux éléments du modèle, produisent des résultats semblables à ceux de l'analyse du fabricant. C'est dire que le modèle est robuste pour ce qui est des principaux aspects. Par ailleurs, mentionnons, à titre d'information à prendre en considération, que la monographie d'EBR/GZR précise que la Food and Drug Administration aux États-Unis recommande l'analyse génétique de détection de mutations précises avant de choisir le régime thérapeutique et de déterminer la durée du traitement s'il s'agit des génotypes 1 ou 4. Si cette pratique était adoptée au Canada, cela aurait une incidence sur le rapport cout-efficacité (rentabilité) de l'association médicamenteuse EBR/GZR.

Somme toute, les preuves sur l'efficacité clinique comparative donnent à penser que l'association EBR/GZR est une option rentable dans le traitement de l'HCC de génotype 1 ou 4, qu'il y ait cirrhose ou pas, qu'il y ait eu un traitement auparavant ou pas.

Par contre, en ce qui a trait à l'HCC de génotype 3, EBR/GZR ne semble pas rentable au prix indiqué par le fabricant comparativement à l'absence de traitement ou au régime PegIFN/RBV; ce dernier se révèle très rentable par comparaison avec l'absence de traitement. Le rapport cout-utilité différentiel d'EBR/GZR, comparativement au régime PegIFN/RBV, dépasse les 60 000 \$ l'AVAQ. D'après les analyses du PCEM, le prix d'EBR/GZR devrait diminuer de 26 % à 44 %, selon l'absence ou la présence de cirrhose.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 20 avril 2016

Absences :

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

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent 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 publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

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

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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 du pays, ou du fabricant du médicament.