



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

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR

(Eplusa – Gilead Sciences Canada)

Indication : l'hépatite C chronique chez l'adulte

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association de sofosbuvir et de velpatasvir (SOF/VEL) dans le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère :

- Le traitement est prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge d'HCC.

Condition :

- Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation :

1. Les quatre essais cliniques examinés démontrent que le traitement par SOF/VEL se traduit par de hauts taux de réponse virologique soutenue 12 semaines après le traitement (RVS12), et ce, pour tous les génotypes du virus de l'hépatite C (VHC) et chez les patients jamais traités encore comme chez les patients traités auparavant. Dans l'étude ASTRAL-1, le taux de RVS12 par suite du traitement de 12 semaines par SOF/VEL est de 99,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 97,9 % à 99,6 %) chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, jamais traités encore ou ayant déjà subi un traitement. Dans l'étude ASTRAL-2, ce même traitement amène un taux de RVS12 de 99,3 % (IC à 95 % de 95,9 % à 100 %) chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, jamais traités encore ou ayant déjà subi un traitement; l'association SOF/VEL se révèle statistiquement non inférieure et supérieure au traitement combiné de sofosbuvir et de ribavirine (SOF + RBV) pendant 12 semaines. Dans l'étude ASTRAL-3, le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines se traduit par un taux de RVS12 de 95,3 % (IC à 95 % de 92,1 % à 97,5 %) chez les patients atteints d'HCC de génotype 3, jamais traités encore ou ayant déjà subi un traitement; l'association SOF/VEL se révèle statistiquement supérieure au traitement combiné SOF + RBV pendant 24 semaines. Enfin, dans l'étude ASTRAL-4, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 3 ou 4 et présentant une cirrhose décompensée, jamais traités encore ou ayant déjà subi un traitement, est de 94,3 % (IC à 95 % de 87,1 % à 98,1 %) par suite du traitement par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines.
2. Pour cause d'insuffisance de données, on ne sait pas si le nouveau traitement est supérieur à l'option thérapeutique la moins coûteuse.

3. Le véritable rapport cout/efficacité différentiel de l'association SOF/VEL comparativement à d'autres régimes thérapeutiques sans interféron dans les diverses populations étudiées est incertain. Pour ce qui est de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, la plus fréquente au Canada, l'association SOF/VEL est dominée par d'autres traitements sans interféron pégylé et ribavirine chez les patients non cirrhotiques jamais traités encore.

À souligner :

Dans leur prise de décisions au sujet de l'admissibilité au traitement, les provinces et les territoires pourraient prendre en considération l'impact sur les couts pour le régime d'assurance médicaments et la viabilité du système de santé. Pour le régime d'assurance médicaments, le cout du traitement par le médicament à l'étude ne devrait pas dépasser celui du traitement sans interféron le moins cher.

Lacunes de la recherche :

Le Comité propose que la recherche se penche en priorité sur les aspects mentionnés ci-après :

1. Les études examinées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) excluent les patients toxicomanes actifs et ceux coinfectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B. Ce sont des sous-groupes de patients qui devraient faire l'objet d'études afin de mieux comprendre la généralisabilité des résultats dans ces groupes de patients.
2. Les connaissances scientifiques sur les variantes associées à la résistance virale évoluent rapidement. Lorsque l'on comprendra mieux l'importance et l'influence de ces variantes, l'on sera en mesure de revoir les critères de remboursement.

Contexte :

Epclusa est une association médicamenteuse de SOF et de VEL, deux antiviraux puissants de haute spécificité pour le VHC, qui s'attaquent à la protéine non structurale 5B (NS5B) pour le premier et à la protéine non structurale 5A (NS5A) pour le second. Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de la polymérase NS5B, l'ARN-polymérase ARN-dépendante (ARN répliquase) du VHC. Le VEL est un inhibiteur pangénotypique de la protéine NS5A du VHC. Santé Canada a autorisé l'usage d'Epclusa seul dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte non cirrhotique ou présentant une cirrhose compensée et son usage en association avec la ribavirine (RBV) dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte cirrhotique en décompensation. Epclusa est offert en comprimés renfermant 400 mg de SOF et 100 mg de VEL. La posologie recommandée est d'un comprimé par jour pendant 12 semaines pour le patient non cirrhotique ou avec cirrhose compensée et d'un comprimé par jour avec RBV à une dose calculée selon le poids durant 12 semaines pour le patient avec cirrhose décompensée.

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

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

Observations de patients :

La Fondation canadienne du foie, la Société GI, le Canadian Treatment Action Council, le Pacific Hepatitis C Network et l'Hepatitis C Education and Prevention Society ont communiqué de l'information en réponse à la demande de rétroaction. Cette information provient d'entrevues avec des patients et des aidants, d'infirmières spécialisées, de gastroentérologues, d'hépatologues et de pharmaciens par l'entremise de sondages, de réunions avec des groupes d'entraide et d'un webinaire auquel ont participé des patients infectés par le VHC. En voici un aperçu :

- Les patients sont aux prises avec des symptômes physiques nombreux et variés, et ils peuvent avoir à composer également avec l'anxiété, la dépression, la stigmatisation et l'isolement. La maladie a aussi d'énormes répercussions financières pour le patient et sa famille.
- L'inquiétude atteint un paroxysme quand ils ne peuvent se faire traiter parce que la maladie est peu avancée ou tout simplement parce qu'ils n'ont pas les moyens de s'offrir le traitement en raison de son coût prohibitif.
- Ils s'attendent à ce que le taux de guérison soit élevé avec l'association SOF/VEL. Ils espèrent également que l'association sera particulièrement efficace pour ceux qui ne répondent pas à d'autres antiviraux à action directe (AAD), pour ceux qui rechutent après un AAD, pour ceux qui présentent une cirrhose, compensée ou pas, et ceux infectés par un génotype rare du VHC ou plusieurs génotypes du VHC.
- La prise d'un seul comprimé par jour est l'un des avantages de SOF/VEL par rapport à la plupart des autres traitements.
- Ils sont nombreux à insister sur l'importance de mettre à la disposition des patients le plus grand nombre de traitements efficaces possible, certains ayant l'espoir que SOF/VEL soit « la pilule bonne pour tous ».

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe quatre essais cliniques de phase 3 (ASTRAL-1, ASTRAL-2, ASTRAL-3 et ASTRAL-4). Les quatre sont à répartition aléatoire et multicentriques. L'essai clinique ASTRAL-1 est à double insu, alors que les trois autres sont en mode ouvert. L'essai clinique ASTRAL-1 (N = 741) évalue l'efficacité et l'innocuité de l'association SOF/VEL comparativement au placebo, administrés pendant 12 semaines à des personnes atteintes d'HCC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, certaines jamais traitées encore, d'autres ayant subi un traitement auparavant, certaines présentant une cirrhose compensée. L'essai clinique ASTRAL-2 (N = 269) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par SOF/VEL comparativement au traitement combiné SOF + RBV, les deux pendant 12 semaines, chez des personnes atteintes d'HCC de génotype 2, certaines jamais traitées encore, d'autres ayant subi un traitement auparavant, certaines présentant une cirrhose compensée. L'essai clinique ASTRAL-3 (N = 558) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines comparativement au traitement combiné SOF + RBV pendant 24 semaines chez des personnes atteintes d'HCC de génotype 3, certaines jamais traitées encore, d'autres ayant subi un traitement auparavant, certaines présentant une cirrhose compensée. L'essai clinique ASTRAL-4 (N = 268) évalue l'efficacité et l'innocuité du traitement par SOF/VEL + RBV pendant 12 semaines chez des personnes atteintes d'HCC des génotypes 1 à 6 avec cirrhose décompensée (classe B selon la classification Child–Turcotte–Pugh [CTP]), certaines jamais traitées encore, d'autres ayant subi un traitement auparavant.

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, rechute confirmée par deux valeurs consécutives ou la dernière mesure après le traitement.
- Le questionnaire Short Form Health Survey (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 QVLS 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 meilleur).
- 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 meilleur), 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.
- Les systèmes de classification CTP et Model for End Stage Liver Disease (MELD) — utilisés pour déterminer la gravité de la maladie chez le patient atteint d'hépatopathie terminale. Ce sont des outils pronostiques qui permettent de classer les patients cirrhotiques selon la gravité de la maladie. Ils sont utiles également dans le classement des candidats à une greffe de foie, le MELD remplaçant le CTP en 2002 en tant qu'outil plus objectif dans l'évaluation du risque de mortalité.

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

Efficacité

- Dans l'étude ASTRAL-1, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, jamais traités encore ou déjà traités par le passé, est de 99,0 % (IC à 95 % de 97,9 % à 99,6 %) par suite du traitement par SOF/VEL durant 12 semaines. La limite inférieure de l'IC à 95 % (99,6 %) dépasse l'objectif déterminé au préalable de 85 %.

- Dans l'étude ASTRAL-2, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, jamais traités encore ou déjà traités par le passé, est de 99,3 % (IC à 95 % de 95,9 % à 100 %) par suite du traitement par SOF/VEL durant 12 semaines, alors que le taux de RVS12 dans le groupe traité par SOF + RBV pendant 12 semaines est de 93,9 % (IC à 95 % de 88,4 % à 97,3 %). Le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines est statistiquement non inférieur au traitement par SOF + RBV durant 12 semaines (différence de RVS : 5,2 %; IC à 95 % de 0,2 % à 10,3 %). Le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines se révèle statistiquement supérieur au traitement par SOF + RBV durant 12 semaines comme en témoigne la valeur *P* de 0,018.
- Dans l'étude ASTRAL-3, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 3, jamais traités encore ou déjà traités par le passé, est de 95,3 % (IC à 95 % de 92,1 % à 97,5 %) par suite du traitement par SOF/VEL durant 12 semaines, tandis que le taux de RVS12 dans le groupe traité par SOF + RBV durant 24 semaines est de 80,4 % (IC à 95 % de 75,2 % à 84,9 %). La différence de proportion après ajustement en fonction des strates de patients est de 14,8 % (IC à 95 % de 9,6 % à 20,0 %), ce qui illustre la supériorité de SOF/VEL durant 12 semaines sur SOF + RBV pendant 24 semaines quant à la RVS12.
- Dans l'étude ASTRAL-4, le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 3 ou 4 et de cirrhose décompensée, jamais traités encore ou déjà traités par le passé, est de 94,3 % (IC à 95 % de 87,1 % à 98,1 %) par suite du traitement par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines. Sous l'angle des principaux critères d'évaluation de l'efficacité ayant trait à la RVS12, ce groupe est statistiquement supérieur si l'on compare avec le taux de guérison spontané postulé de 1 %.
- Dans l'étude ASTRAL-1, le taux de RVS12 est élevé dans tous les sous-groupes (patients cirrhotiques, patients non cirrhotiques, patients ayant subi un échec thérapeutique, patients jamais traités et patients traités auparavant par un AAD + interféron et ribavirine). Le taux de RVS12 chez les patients atteints d'HCC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 est élevé. Le traitement par SOF/VEL échoue chez 2 des 624 patients ainsi traités; il s'agit du VHC de génotype 1 dans les 2 cas, et la rechute survient dans les 4 semaines de la fin du traitement. La présence de variantes de NS5A ou de NS5B associées à la résistance ne change en rien la RVS12, le taux est élevé pour tous les génotypes et les sous-types du VHC sans égard à la présence de telles variantes.
- Dans l'étude ASTRAL-2, le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines se traduit par de hauts taux de RVS12 et aucun échec virologique chez les patients atteints d'HCC de génotype 2, sans égard aux antécédents de traitement, à la présence de cirrhose ou de variantes du NS5A associées à la résistance virale.
- Dans l'étude ASTRAL-3, le taux de RVS12 global dans le groupe traité par SOF/VEL durant 12 semaines est haut, soit 95 %, mais deux aspects ont une influence défavorable modérée sur la réponse thérapeutique, à savoir un traitement antérieur (64 patients sur 71, RVS de 90,1 %) et la présence d'une cirrhose (73 patients sur 80, RVS de 91,3 %). Dans le groupe de patients cirrhotiques ayant déjà subi un traitement, le taux de RVS12 est de 89 % (33/37). Il est de 89,1 % (57 patients sur 64) chez les patients traités déjà par l'interféron et la ribavirine et de 85,0 % (17 patients sur 20) chez les patients qui n'ont pas répondu au traitement précédent. Dans le groupe traité par SOF + RBV durant 24 semaines, le taux de RVS12 est beaucoup plus bas chez les patients cirrhotiques à 66,3 % que chez les patients non cirrhotiques à 87,2 % et il en va de même pour ce qui est des patients ayant été traités par le passé à 63,4 % comparativement aux patients jamais traités encore à 86,3 %.
- Dans l'étude ASTRAL-3, 16 % des patients du groupe traité par SOF/VEL durant 12 semaines sont porteurs de variantes de NS5A associées à la résistance virale au début

de l'étude. Le taux de RVS12 est plus bas chez ces patients que chez ceux de ce groupe qui ne sont pas porteurs de telles variantes (88 % contre 97 %). Dans le groupe de SOF/VEL durant 12 semaines, la mutation Y93H est détectée chez 25 (9 %) des patients où le taux de RVS12 est de 84 % (21/25). On compte 10 rechutes et une réinfection dans ce groupe. Les 10 patients sont porteurs de la mutation Y93H de NS5A au moment de la rechute.

- Dans l'étude ASTRAL-4, qui compte des patients avec cirrhose décompensée, le traitement par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines se traduit par de hauts taux de RVS12, quels que soient le génotype, les antécédents de traitement ou le taux initial d'ARN du VHC. La présence, à l'instauration du traitement, de variantes de NS5A associées à la résistance virale n'influence pas le résultat thérapeutique.
- L'étude ASTRAL-4 évalue l'amélioration des scores MELD et CTP. Chez une bonne proportion de patients traités par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines qui manifestent une RVS12, l'éradication virale s'accompagne d'une amélioration correspondante des scores CTP et MELD chez une grande proportion de patients (41 patients sur 81 [50,6 %] voient leur score MELD diminuer, alors que 33 patients [40,7 %] voient leur score CTP s'améliorer). Le score MELD reste inchangé chez 12 patients (14,8 %), tandis que le score CTP demeure le même chez 40 patients (49,4 %).
- Les quatre essais cliniques mesurent la qualité de vie liée à la santé (QVLS) à l'aide des questionnaires SF-36 et CLDQ-HCV. Pour ce qui est d'autres résultats rapportés par les patients, ces essais ont recours à l'échelle de fatigue du FACIT et au WPAI. Dans l'étude ASTRAL-1, on note une amélioration statistiquement significative ($P < 0,05$) des résultats rapportés par les patients dans le groupe de SOF/VEL durant 12 semaines comparativement au groupe du placebo. Le SF-36 (scores de capacité physique fonctionnelle, de douleur, de perception de la santé en général, de vitalité, de fonctionnement social, d'état psychologique, et des sommaires de l'état physique et de l'état mental), le CLDQ-HCV (score global), la sous-échelle FACIT-F (score total) et le WPAI (pourcentage de baisse de rendement) témoignent de l'amélioration dans la période allant du début de l'étude à la semaine 12 après le traitement. Dans les études ASTRAL-2 et ASTRAL-3, les résultats des questionnaires SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F et WPAI : Hep C indiquent qu'il n'y a pas de détérioration de la qualité de vie au terme du traitement dans le groupe SOF/VEL durant 12 semaines. L'étude ASTRAL-4 constate, dans le groupe SOF/VEL + RBV durant 12 semaines, une diminution (aggravation) des scores de 4 des 8 domaines du SF-36 (vitalité, fonctionnement social, état psychologique et santé mentale) et du score du sommaire de l'état mental.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Les proportions de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins vont comme suit :
 - 68,7 % à 88,4 % des patients pendant le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines;
 - 90,8 % des patients traités par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines;
 - 76,5 % des patients traités par SOF + RBV durant 12 semaines;
 - 94,5 % des patients traités par SOF + RBV pendant 24 semaines;
 - 76,7 % des patients prenant le placebo.
- Les proportions de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins vont comme suit :
 - 1,5 % à 2,4 % des patients pendant le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines;
 - 16,1 % des patients traités par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines;

- 1,5 % des patients traités par SOF + RBV durant 12 semaines;
- 5,5 % des patients traités par SOF + RBV pendant 24 semaines;
- 0 % des patients prenant le placebo.
- Les proportions de patients ayant abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables vont comme suit :
 - 0,2 % à 0,7 % des patients pendant le traitement par SOF/VEL durant 12 semaines;
 - 4,6 % des patients traités par SOF/VEL + RBV durant 12 semaines;
 - 0 % des patients traités par SOF + RBV durant 12 semaines;
 - 3,3 % des patients traités par SOF + RBV pendant 24 semaines;
 - 1,7 % des patients prenant le placebo.

Cout et rentabilité

Le prix de l'association SOF/VEL, indiqué par le fabricant, est de 714,29 \$ le comprimé; la cure de 12 semaines revient à 60 000 \$. Il est recommandé d'ajouter la RBV au couple SOF/VEL en cas de cirrhose décompensée, le cout de la cure de 12 semaines ira alors de 63 045 \$ à 63 654 \$, selon la dose de RBV.

L'analyse cout/utilité du fabricant compare l'association SOF/VEL à divers médicaments pour chacun des génotypes, à SOF/daclatasvir (DCV) chez des patients atteints d'HCC de génotype 3 non cirrhotiques et à grazoprévir (GZR)/elbasvir (EBR). L'analyse fait abstraction de traitements (régimes contenant de l'interféron pégylé, par exemple) pour certains génotypes du VHC. Elle repose sur un modèle de Markov comprenant 17 états de santé mutuellement exclusifs représentant les stades de fibrose Meta-analysis of Histological Data in Viral Hepatitis METAVIR (F0-F4), la cirrhose décompensée, les conséquences lointaines de l'infection par le VHC comme le carcinome hépatocellulaire et la greffe de foie, et le décès. L'âge moyen de la cohorte de patients est de 50 ans au début de la modélisation et de 80 ans au terme du suivi. Le modèle adopte la perspective du système de santé public canadien. Nombre de ses éléments s'inspirent de près du récent examen thérapeutique de l'ACMTS sur le traitement de l'infection par le VHC, dont l'histoire naturelle, les coefficients d'utilité et certains couts. Les paramètres de l'efficacité sont tirés d'essais cliniques (non comparatifs pour la plupart) portant sur les régimes thérapeutiques en question.

Le fabricant présente les résultats quant au rapport cout/efficacité dans 26 sous-groupes distincts formés selon le génotype, la présence et l'état de la cirrhose et les antécédents de traitement. En l'absence de cirrhose, SOF/VEL semble rentable conformément au seuil de 50 000 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) chez les patients atteints d'HCC de génotype 2 jamais traités encore et chez les patients atteints d'HCC de génotype 1a, 1b, 2 ou 3 traités par le passé. En cas de cirrhose compensée, SOF/VEL semble rentable chez les patients atteints d'HCC de génotype 1a, 2 ou 3. SOF/VEL + RBV est également rentable dans le traitement des patients présentant une cirrhose décompensée.

De l'avis du PCEM, l'analyse comporte un certain nombre de problèmes techniques importants :

- Les principaux résultats du fabricant découlent d'analyses en paires opposant SOF/VEL ± RBV à des comparateurs individuels. La méthode appropriée aurait été celle de l'analyse globale de tous les comparateurs et de la présentation des rapports cout/utilité différentiels (RCUD) en séquence.
- L'incertitude au sujet de paramètres du modèle n'est pas traitée comme il se doit dans les analyses de sensibilité probabilistes.

- Les paramètres de l'efficacité proviennent d'essais cliniques non comparatifs sans qu'il y ait eu de comparaison indirecte en bonne et due forme. L'effectif de bien des sous-groupes est peu nombreux, et le modèle ne tient pas compte de manière appropriée de la grande incertitude qui teinte les estimations dans ces sous-groupes.
- Pour certains sous-groupes, la modélisation présentée au PCEM fait abstraction de comparateurs pertinents.
- Le coût du monitoring et celui relatif au carcinome hépatocellulaire sont exagérément élevés.

Beaucoup des aspects qui limitent la portée de la modélisation relèvent de problèmes que pose le modèle présenté, pour lesquels le PCEM dans ses propres analyses ne pouvait rien. Les limites auxquelles a pu s'attaquer le PCEM dans ses analyses, notamment les éléments de coût, sont en général de moindre importance.

Les analyses du PCEM indiquent qu'en l'absence de traitement antérieur et de cirrhose, SOF/VEL est dominé (plus coûteux et moins efficace) par ombitasvir/paritaprévir rehaussé avec ritonavir + dasabuvir (OMV/PAR/r + DAS) dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1a ou 1b, alors que le RCUd dépasse les 50 000 \$ l'AVAQ par rapport au traitement combiné interféron pégylé et ribavirine dans le traitement de l'HCC de génotype 2 ou 3. En l'absence de traitement antérieur, mais en présence de cirrhose compensée, SOF/VEL semble rentable dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1a, 2 ou 3, tandis que le RCUd dépasse les 140 000 \$ l'AVAQ comparativement à OMV/PAR/r + DAS + RBV dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1b. Chez les patients déjà traités par le passé, SOF/VEL semble rentable dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1a, 2 ou 3, sans égard à la présence ou à l'état de la cirrhose, et dans le traitement de l'HCC de génotype 1b en l'absence de cirrhose. L'association SOF/VEL est dominée par OMV/PAR/r + DAS + RBV dans le traitement de l'HCC de génotype 1b en présence de cirrhose. En cas de cirrhose décompensée, SOF/VEL + RBV semble rentable, quels que soient les antécédents de traitement. Le PCEM n'a pu procéder à des analyses interprétables pour ce qui est de l'HCC de génotype 4 et 5/6 en raison de l'absence de comparateurs appropriés dans la modélisation.

En raison des questions importantes, et irrésolues, qui limitent la portée de l'analyse économique présentée, le PCEM estime que les résultats (y compris ses propres analyses) ne sont pas fiables à des fins de prise de décisions. En conséquence, il juge que rien ne justifie la majoration du prix de SOF/VEL comparativement à celui d'autres régimes thérapeutiques sans interféron offerts dans le traitement de l'HCC.

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 21 septembre 2016 :

Absences :

Quatre membres sont absents.

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 s'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.