

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

GLÉCAPRÉVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET — CORPORATION ABBVIE)

Indication : l'infection chronique par le virus de l'hépatite C

RECOMMANDATION :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association glécaprèvir/pibrentasvir dans le traitement de l'adulte atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée, y compris le patient atteint de l'infection chronique par le VHC de génotype 1 qui a déjà été traité soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs, sous réserve des conditions que voici :

Conditions :

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC.
- Le coût de l'association glécaprèvir/pibrentasvir pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût du traitement par le régime antiviral à action directe le moins coûteux.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement
d'un médicament

Version : 1.0

Date de publication : Janvier 2018

Longueur du rapport : 8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

GLÉCAPRÉVIR/PIBRENTASVIR (MAVIRET — CORPORATION ABBVIE)

Indication : l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC).

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse glécaprèvir/pibrentasvir (GP) dans le traitement de l'adulte atteint d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec ou sans cirrhose compensée, y compris le patient qui a déjà été traité soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par ces deux classes d'inhibiteurs, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

- Le patient est soigné par un médecin expérimenté dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC.
- Le coût de l'association GP pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser le coût du traitement par le moins cher des antiviraux à action directe.

Motifs de la recommandation :

1. Les données probantes issues de 10 études indiquent que le traitement par l'association GP pendant 8, 12 ou 16 semaines est associé à un haut pourcentage de patients manifestant une réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12). Chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1 à 6 jamais traités encore, traités auparavant par un régime renfermant de l'interféron ou du sofosbuvir et de la ribavirine ou de patients atteints d'insuffisance rénale terminale, le pourcentage de patients obtenant une RVS12 va de 90,9 % à 99,7 %. Chez les patients atteints d'une infection par le VHC de génotype 1 traités auparavant par un antiviral à action directe, le pourcentage qui manifeste une RVS12 après le traitement par GP pendant 12 ou 16 semaines est respectivement de 88,6 % et de 91,5 %.
2. Seulement deux des études examinées comparent l'association GP à d'autres régimes antiviraux à action directe (sofosbuvir/daclatasvir et sofosbuvir/ribavirine); toutefois, les limites importantes de ces deux études font en sorte que l'on ne peut tirer de conclusion quant aux effets bénéfiques et néfastes comparatifs de l'association GP. Aucune étude ne compare l'association GP à d'autres régimes antiviraux à action directe pangénotypiques (couvrant tous les génotypes du VHC) offerts au Canada, comme sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa) ou sofosbuvir/lédipasvir (Harvoni).
3. Pour le moment, rien de probant ne dit que l'association GP est supérieure sur le plan clinique au traitement antiviral à action directe le moins cher offert actuellement dans le traitement de l'infection par le VHC.

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 coûts pour le régime d'assurance médicaments et la viabilité du système de santé. Pour le régime d'assurance médicaments, le coût du traitement par l'association GP ne devrait pas dépasser celui du traitement antiviral à action directe le moins cher.

Points de discussion :

- Le traitement de huit semaines par l'association GP pour les patients atteints d'une infection chronique par le VHC, jamais traités encore et exempts de cirrhose (la plus grande proportion de patients atteints d'une infection chronique par le VHC) est plus court que le traitement par les autres antiviraux à action directe offerts à l'heure actuelle.
- L'association GP est le seul autre médicament d'usage autorisé par Santé Canada chez les patients traités déjà par un antiviral à action directe, quoique son indication soit plus restreinte dans cette population de patients que l'association sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (Vosevi), l'autre médicament ayant obtenu l'aval de Santé Canada.

- La monographie du médicament (GP) met en garde contre la possibilité de nombreuses interactions médicamenteuses, ce qui pourrait limiter l'utilisation du médicament chez les patients atteints de troubles comorbides ou chez ceux coinfectés par le VHC et le VIH.
- L'association GP est l'un des quelques antiviraux à action directe d'usage autorisé par Santé Canada chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, y compris les patients en dialyse. L'association GP est le seul traitement pangénotypique parmi ces options thérapeutiques.
- Tous les essais cliniques retenus aux fins de l'examen de l'association GP excluent les patients coinfectés par le virus de l'hépatite B; ces essais n'offrent donc pas de données quant au risque de réactivation du virus de l'hépatite B. La monographie met en garde contre le risque de réactivation possible du virus de l'hépatite B à l'instar de la monographie de nombreux autres antiviraux à action directe commercialisés au Canada.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'association GP dans le traitement de l'adulte atteint d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, présentant ou non une cirrhose compensée, y compris le patient atteint d'hépatite C chronique de génotype 1 qui a été traité soit par un inhibiteur de la protéine NS5A, soit par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, mais pas par les deux classes d'inhibiteurs. Cette bithérapie antivirale à action directe pangénotypique se compose d'un inhibiteur de la protéase NS3/4A (glécaprévir) et d'un inhibiteur de la protéine NS5A (pibrentasvir). Il s'agit d'une association médicamenteuse à dose fixe renfermant 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir; la posologie recommandée par Santé Canada est de trois comprimés (c.-à-d., 300 mg/120 mg) une fois par jour pendant 8, 12 ou 16 semaines, selon les antécédents de traitement du patient, le génotype du virus et la présence de cirrhose.

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 : une revue systématique d'études pivots et d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur l'association GP et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un clinicien expert expérimenté dans le traitement de l'hépatite C et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance pour les patients infectés par le VHC et pour les aidants.

Observations de patients

La Fondation canadienne du foie, Canadian Treatment Action Council, le Pacific Hepatitis C Network et la Hepatitis C Education and Prevention Society ont transmis des commentaires à l'ACMTS. Cette information provient d'entrevues avec des patients et des aidants ainsi qu'avec des professionnels de la santé, et de sondages, de médias sociaux, de réunions avec des groupes d'entraide, de discussions officieuses et d'un webinaire faisant appel à des patients atteints d'hépatite C. Est reprise également l'information collectée lors de consultations antérieures au sujet d'autres médicaments contre l'hépatite C. Voici le résumé de l'information décrivant le point de vue des groupes de défense des intérêts des patients :

- Les patients éprouvent divers symptômes physiques auxquels s'ajoutent l'anxiété, la dépression, la stigmatisation et l'isolement. La maladie a également de lourdes répercussions financières sur les patients et leur famille.
- Ils s'attendent à ce que le taux de guérison soit élevé avec l'association GP, et ce, pour tous les génotypes, même dans les cas difficiles à traiter ou complexes.
- Ils sont nombreux à insister sur l'importance du traitement de courte durée, qui pourrait être de huit semaines seulement pour certains, et du traitement qui occasionne moins d'effets indésirables que les régimes contenant de l'interféron, ce qu'ils espèrent avec l'association GP.

Essais cliniques

La revue systématique couvre 10 études distinctes menées auprès de patients infectés par le VHC des génotypes 1 à 6. Trois essais cliniques sont en mode ouvert et comportent un seul groupe (EXPEDITION-1, EXPEDITION-4, ENDURANCE-4); quatre essais

cliniques en mode ouvert répartissent les patients de manière aléatoire, ou les affectent, dans plus d'un groupe de traitement par l'association GP (ENDURANCE-1, SURVEYOR-II partie 3 et partie 4, MAGELLAN-1 partie 2); deux essais cliniques sont en mode ouvert, à répartition aléatoire, comparatifs et évaluant la non-infériorité (CERTAIN-2, ENDURANCE-3); un essai clinique est une étude randomisée à double insu (ENDURANCE-2).

Dans les études retenues, le traitement par l'association GP dure 8, 12 ou 16 semaines. Trois essais cliniques (ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, SURVEYOR-II partie 4) comparent le traitement par l'association GP à un groupe témoin historique sur le plan du pourcentage de patients manifestant une RVS 12 semaines après la fin du traitement pour déterminer la non-infériorité. Deux essais cliniques comparatifs sont conçus pour évaluer la non-infériorité du traitement par l'association GP pendant 8 semaines par rapport au traitement par sofosbuvir/ribavirine (SOF/RBV) pendant 12 semaines (CERTAIN-2) ou le traitement par l'association GP pendant 12 semaines par rapport au traitement par SOF/daclatasvir (DCV) pendant 12 semaines (ENDURANCE-3). L'essai clinique comparatif randomisé à double insu ENDURANCE-2 évalue l'innocuité du traitement par l'association GP durant 12 semaines comparativement au placebo.

Les études ont recruté des patients infectés par le VHC de tous les génotypes, que ce soit des patients jamais traités encore (neuf essais cliniques), des patients traités auparavant par un régime contenant de l'interféron ou SOF/RBV (huit essais cliniques), des patients traités auparavant par un antiviral à action directe (un essai clinique), des patients en insuffisance rénale terminale (un essai clinique) ou des patients coinfectés par le VIH (un essai clinique). Trois essais cliniques comptent des participants présentant une cirrhose, alors que neuf comptent des patients sans cirrhose. Dans l'ensemble, 2 180 patients sont traités par l'association GP. Toutes études confondues, de 0 % à 2,6 % des patients par groupe d'intervention se retirent des études.

La principale limite des études tient à l'absence de données comparatives, 8 des 10 études n'ont pas de groupe témoin où les patients qui y seraient répartis de manière aléatoire seraient traités par un antiviral à action directe. Toutes les études, à l'exception d'une, sont en mode ouvert.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La RSV12 qui s'entend du taux d'acide ribonucléique (ARN) du VHC en quantité inférieure à la quantité minimale détectable (QMD) 12 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude.
- La rechute qui désigne le taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à la QMD dans la période allant de la fin du traitement à 12 semaines après la dernière dose du médicament à l'étude chez les patients qui ont terminé le traitement comme prévu et dont le taux d'ARN du VHC a baissé en deçà de la QMD à la fin du traitement.
- L'échec virologique pendant le traitement qui s'entend d'une hausse confirmée pendant le traitement du taux d'ARN du VHC de plus de $1 \log_{10}$ UI/ml au-dessus du nadir, d'un taux confirmé d'ARN du VHC égal ou supérieur à 100 UI/ml après que le taux d'ARN du VHC a baissé en deçà de la QMD pendant le traitement ou d'un taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à la QMD à la fin d'un traitement d'une durée minimale de six semaines.
- Le questionnaire Short-Form (36) 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 vitalité, le fonctionnement social, l'état psychologique, la perception de la santé en général, 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 EuroQoL 5-Dimensions (EQ-5D) — questionnaire générique sur la QVLS qui peut être utilisé pour une vaste gamme d'états de santé et de traitements. La partie descriptive du questionnaire porte sur cinq dimensions : mobilité, autonomie, activités courantes, douleur ou malaise et anxiété ou dépression. Le score est généré en appliquant un coefficient d'utilité multiattributs au système descriptif. La seconde partie de l'EQ-5D consiste en une échelle visuelle analogique de 20 cm; la notation va de 0 à 100, les bornes correspondant respectivement au « pire état de santé imaginable » et au « meilleur état de santé imaginable ».
- Les effets néfastes.

Dans tous les essais cliniques, la RSV12 est le principal critère d'évaluation.

Efficacité

- Dans les études ayant recruté des patients non cirrhotiques, la proportion de patients manifestant une RVS12 va de 90,9 % à 99,7 %, et le taux de réponse est semblable que le traitement par l'association GP soit de 8 semaines (93,1 % à 99,1 %) ou de 12 semaines (90,9 % à 99,7 %). Ces études comptent des patients infectés par le VHC de tous les génotypes, jamais traités encore pour certains, traités auparavant par l'interféron ou l'association SOF/RBV pour d'autres.
- Le traitement par l'association GP pendant 12 semaines se révèle non inférieur au traitement par SOF/DCV chez les patients infectés par le VHC de génotype 3, non cirrhotiques et jamais traités encore; mais, il reste à voir la pertinence de cette constatation vu que, dans cette population, la durée du traitement recommandée par l'association GP est de 8 semaines. Le traitement par l'association GP pendant 8 semaines est non inférieur au traitement par SOF/RBV pendant 12 semaines chez des Japonais infectés par le VHC de génotype 2, non cirrhotiques et jamais traités encore ou traités auparavant par un régime contenant de l'interféron. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et non cirrhotiques (jamais traités encore ou traités auparavant par un régime contenant de l'interféron), le traitement par l'association GP durant 8 semaines est non inférieur au traitement par l'association GP durant 12 semaines.
- Dans deux essais cliniques, qui n'ont recruté que des patients présentant une cirrhose compensée, le taux de RVS12 va de 95,7 % à 99,3 % pour les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 et jamais traités encore ou traités auparavant par un régime contenant de l'interféron ou SOF/RBV.
- Chez les patients, cirrhotiques ou non, en insuffisance rénale terminale, le taux de RVS12 est de 98,1 %.
- Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 traités auparavant par un antiviral à action directe, le taux de RVS12 est de 88,6 % après le traitement de 12 semaines par l'association GP et de 91,5 % après le traitement de 16 semaines par l'association GP. Les données sur des sous-groupes en fonction des antécédents de traitement illustrent que tous les patients traités auparavant par un inhibiteur de la protéase NS3/4A manifestent une RVS12 (100 %, N total = 27), alors que respectivement 88 % et 94 % des patients traités auparavant par un inhibiteur de la protéine NS5A présentent une RVS12 (N total = 34).
- Les échecs ou rechutes virologiques pendant le traitement sont rares (0 à 2 patients par groupe; < 1,5 %), sauf dans l'étude menée auprès de patients chez qui un traitement antiviral à action directe a échoué auparavant (MAGELLAN-1 partie 2; 8,5 % à 11,4 % par groupe) et pour ce qui est des patients infectés par le VHC de génotype 3 dans les études ENDURANCE-3 (1,7 % à 3,8 %) et SURVEYOR-II (0 % à 9,1 %).
- Dans trois essais cliniques, il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à la QVLS entre l'association GP et le placebo, SOF/DCV ou SOF/RBV d'après le questionnaire SF-36 ou EQ-5D. Il est difficile d'interpréter les résultats rapportés par les patients dans ces essais et les autres en raison des limites des données relevant notamment du devis ouvert, des données manquantes, des méthodes d'analyse (c.-à-d., pas d'imputation des données manquantes ni de contrôle du risque d'erreur dû à la multiplicité des analyses) ou de l'absence de groupe témoin.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans tous les essais cliniques, la majorité des patients ont subi un incident indésirable à tout le moins; les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par l'association GP sont la céphalée, la fatigue et la nausée. Dans l'essai clinique comparatif avec placebo et à double insu, 65 % des patients du groupe de l'association GP et 58 % des patients du groupe du placebo ont fait état d'effets indésirables.
- La fréquence des événements indésirables graves est la plus élevée chez les patients en insuffisance rénale terminale (24 %) et chez les patients de l'étude EXPEDITION-1 (7,5 %) qui tous présentent une cirrhose compensée. Dans les autres essais cliniques, la fréquence des événements indésirables graves chez les patients traités par l'association GP va de 0,8 % à 4,6 %, et elle est semblable avec l'association GP et le placebo ou SOF/DCV.

- Aucun des essais cliniques n'est conçu pour évaluer l'innocuité à long terme ni la morbidité hépatique ou la mortalité, aspects importants pour les patients.

Cout et rapport cout/efficacité

Au moment de la demande d'examen, le fabricant vendait son médicament au cout de 797,62 \$ par jour (trois comprimés). Durant l'examen, le fabricant a réduit le prix du médicament de sorte que le cout journalier du traitement revient à 714,29 \$ (trois comprimés); il s'agit d'une réduction d'environ 10 % qui correspond à 40 000 \$ pour le traitement de 8 semaines (56 jours), à 60 000 \$ pour le traitement de 12 semaines (84 jours) et à 80 000 \$ pour le traitement de 16 semaines (112 jours).

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant l'association GP à un certain nombre de régimes thérapeutiques sans interféron remboursés : sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), sofosbuvir/lédipasvir (SOF/LDV), grazoprévir/elbasvir (GZR/EBR), ombitasvir/paritaprévir/ritonavir/dasabuvir (OBV/PTV/r/DSV) et SOF/RBV. Les paramètres d'efficacité incorporés dans le modèle proviennent d'essais cliniques non comparatifs; il n'y a pas de comparaisons indirectes en bonne et due forme des essais sur des comparateurs pertinents, mais on a recours à des comparaisons dites naïves des résultats sur la RVS dans les groupes d'intervention des essais cliniques. Le fabricant utilise un modèle de cohorte Markov où les patients se situent dans l'un ou l'autre de 13 états de santé mutuellement exclusifs et dont la structure autorise l'état non cirrhotique (F0-F3) ou la cirrhose compensée (F4) à l'entrée dans le modèle. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière et adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada. Le fabricant propose deux points de vue dans son analyse de référence : un point de vue pangénotypique qui englobe la population de patients infectés par le VHC de tous les génotypes et un point de vue segmenté où chaque groupe de patients est pris en considération individuellement, qui met l'accent principalement sur les patients infectés par le VHC de génotype 1, non cirrhotiques et jamais traités encore.

Le fabricant indique que, dans l'optique pangénotypique, l'association GP domine les comparateurs (elle se traduit par un plus grand nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] à un cout moindre). Dans l'optique segmentée, l'association GP semble rentable dans le traitement des patients exempts de cirrhose jamais traités encore dans tous les sous-groupes par comparaison avec l'absence de traitement. Pour ce qui est des patients cirrhotiques jamais traités encore et comparativement au traitement par SOF/VEL, l'association GP est soit dominée par SOF/VEL (génotypes 2, 4, 5 et 6), soit qu'elle domine SOF/VEL (génotypes 1 et 3)

Quant aux patients qui ont expérimenté le traitement par l'interféron pégylé/ribavirine avec sofosbuvir, l'association GP, par comparaison avec SOF/VEL, est soit dominée (patients cirrhotiques), soit qu'elle domine (patients non cirrhotiques) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1; pour ce qui est du génotype 3, le rapport cout/utilité différentiel de l'association GP s'élève à 99 877 \$ l'AVAQ (patients non cirrhotiques) ou à 69 314 \$ l'AVAQ (patients cirrhotiques) comparativement au traitement par SOF/VEL. Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 et traités auparavant par un inhibiteur de la protéine NS5A ou par un inhibiteur de la protéase NS3/4A, le rapport cout/utilité différentiel de l'association GP comparativement à l'absence de traitement est respectivement de 13 097 \$ l'AVAQ et de 6 383 \$ l'AVAQ.

Voici les aspects qui de l'avis du PCEM constituent les principales limites de l'analyse économique du fabricant :

- L'optique globale (pangénotypique) proposée par le fabricant est jugée invalide d'après les indications autorisées de l'association GP selon le génotype en fonction des antécédents de traitement et de la présence ou de l'absence de cirrhose. Le PCEM s'est donc concentré sur les analyses segmentées.
- Les données probantes cliniques au sujet de l'association GP sont teintées d'incertitude pour deux motifs :
 - Les paramètres d'efficacité sont tirés d'essais cliniques non comparatifs.
 - L'effectif de nombreux sous-groupes où le taux de RVS est de 100 % est de petite taille, et l'incertitude de ces estimations n'est pas prise en compte de manière appropriée.
- Les paramètres d'efficacité pour ce qui est des patients infectés par le VHC de génotype 1 traités auparavant par un inhibiteur de la protéase NS3/4A ou un inhibiteur de la protéine NS5A s'inspirent d'un essai clinique qui n'est pas conçu ni n'a la puissance suffisante pour analyser les effets dans les sous-groupes. Dans cette même analyse, l'efficacité de GZR/EBR repose sur une étude où cette association médicamenteuse est utilisée à une dose non recommandée.

Le PCEM s'est efforcé de pallier le plus possible ces limites, et les résultats de son analyse indiquent que l'association GP est plus rentable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 2, jamais traités encore ou traités auparavant et non cirrhotiques que chez les patients cirrhotiques en raison de la plus longue durée de traitement pour les patients cirrhotiques que pour les patients non cirrhotiques (12 semaines par opposition à 8 semaines), ce qui entraîne un coût total accru du traitement par l'association GP. Pour que l'association GP soit rentable dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 3, il semble que son prix devrait baisser dans une proportion allant jusqu'à 12 %. Cependant, étant donné que le PCEM dans ses analyses n'a pu régler la question de l'incertitude clinique pour cause d'absence d'information comparative pour les sous-groupes d'intérêt, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats sur le rapport coût/efficacité de l'association GP et de la réduction de prix suggérée. L'on ne peut tirer de conclusion quant au rapport coût/efficacité de l'association GP dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 4, 5 ou 6 en raison des données limitées incorporées au modèle présenté par le fabricant.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 13 décembre 2017

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun.