

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

SOFOBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPRÉVIR (VOSEVI — GILEAD SCIENCES CANADA)

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 médicamenteuse sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (SOF/VEL/VOX; Vosevi) dans le traitement de l'adulte, non cirrhotique ou présentant une cirrhose compensée, atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 5 ou 6 et ayant subi un traitement antiviral renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A ou de génotype 1, 2, 3 ou 4 et ayant subi un traitement antiviral renfermant du SOF, mais pas d'inhibiteur de la protéine NS5A, 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 SOF/VEL/VOX pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût de l'association SOF/VEL.

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.

SOFOSBUVIR/VELPATASVIR/VOXILAPRÉVIR (VOSEVI — GILEAD SCIENCES CANADA)

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 médicamenteuse sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (SOF/VEL/VOX; Vosevi) dans le traitement de l'adulte, non cirrhotique ou présentant une cirrhose compensée, atteint d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant subi un traitement antiviral renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A ou de génotype 1, 2, 3 ou 4 et ayant subi un traitement antiviral renfermant du SOF, mais pas d'inhibiteur de la protéine NS5A, 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 SOF/VEL/VOX pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser celui de l'association SOF/VEL.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés démontrent que le traitement par l'association SOF/VEL/VOX chez des patients traités auparavant par un antiviral à action directe (AAD) se traduit par un pourcentage élevé de réponse virologique soutenue à 12 semaines (RVS12). Dans l'essai clinique POLARIS-1 (N = 415), 96,2 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 93,1 % à 98,2 %) des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, non cirrhotiques ou présentant une cirrhose compensée et ayant subi auparavant un traitement par un régime AAD renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A manifestent une RVS12. Dans l'étude POLARIS-4 (N = 333), 97,8 % (IC à 95 % de 94,5 % à 99,4 %) des patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, non cirrhotiques ou présentant une cirrhose compensée et ayant subi auparavant un traitement antiviral sans inhibiteur de la protéine NS5A manifestent une RVS12 au traitement par l'association SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines.
2. L'essai clinique POLARIS-1 compte un groupe d'intervention par placebo et l'essai clinique POLARIS-4 compte un groupe d'intervention par l'association SOF/VEL. Toutefois, il n'y a pas de comparaisons statistiques entre les groupes d'intervention sous l'angle du principal critère d'évaluation de l'efficacité qu'est la RVS12. Donc, nous ne savons rien des effets bénéfiques ou néfastes comparatifs des associations SOF/VEL/VOX et SOF/VEL ou d'autres régimes renfermant des AAD du point de vue de la réponse virologique soutenue (RVS) chez des patients déjà traités par un AAD.
3. Les résultats de l'analyse coût/utilité présentée par le fabricant indiquent que l'association SOF/VEL/VOX est une option rentable dans le traitement de l'infection chronique par le VHC de tous les génotypes chez les patients ayant subi déjà un traitement renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A et dans le traitement de l'infection chronique par le VHC des génotypes 1 à 4 chez les patients qui n'ont jamais été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A, comparativement à l'absence de traitement ou au traitement par l'association SOF/VEL. Les résultats de l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS sont les mêmes que ceux de l'analyse de référence du fabricant pour ce qui est des patients non cirrhotiques. Quant aux patients cirrhotiques, l'association SOF/VEL/VOX ne domine plus l'absence de traitement ou le traitement par SOF/VEL, mais elle est tout de même rentable. Le PCEM a relevé plusieurs aspects de l'analyse coût/utilité présentée par le fabricant qui en limitent la portée et qu'il n'a pu pallier dans son analyse. Par conséquent, le véritable rapport coût/efficacité différentiel du traitement par SOF/VEL/VOX comparativement à l'absence de traitement ou au traitement par l'association SOF/VEL est incertain.

Points de discussion :

- L'efficacité de l'association SOF/VEL/VOX sous l'angle du principal critère d'évaluation des deux études, à savoir la RVS12, est déterminée par une comparaison statistique avec un objectif d'efficacité de 85 % plutôt que par une comparaison statistique directe avec l'autre groupe d'intervention de chacune des études (placebo dans l'étude POLARIS-1 et SOF/VEL dans

l'étude POLARIS-4). La méthode d'établissement de cet objectif de 85 % n'est pas précisée dans ni l'un ni l'autre des essais cliniques.

- Il n'y a pas de comparaisons entre l'association SOF/VEL/VOX et d'autres régimes thérapeutiques d'usage autorisé par Santé Canada renfermant des AAD, comme l'association glécaprévir/pibrentasvir (Maviret), chez les patients ayant subi déjà un traitement renfermant un AAD. Le CCEM convient qu'il aurait été difficile de comparer ces deux produits directement étant donné qu'ils ont été mis au point en même temps.
- L'association SOF/VEL/VOX n'est pas indiquée précisément dans le traitement de l'infection par le VHC chez les patients ayant été traités auparavant par l'interféron pégylé avec ribavirine plus bocéprévir ou télaprévir ou siméprévir, tandis que l'association glécaprévir/pibrentasvir est indiquée dans ces cas, mais seulement chez les patients infectés par le VHC de génotype 1.
- Les essais cliniques POLARIS comptent un petit nombre de patients infectés par le VHC de génotypes moins fréquents. L'étude POLARIS-1 est la seule à compter des patients infectés par le VHC de génotype 5 ou 6, et ils sont très peu nombreux : un patient infecté par le VHC de génotype 5 (qui a reçu SOF/VEL/VOX) et huit patients infectés par le VHC de génotype 6 (six reçoivent SOF/VEL/VOX et deux, un placebo). Le CCEM estime que la rareté relative de ces génotypes explique la petite taille de ces effectifs.
- Le pourcentage de patients qui manifestent une RVS12 est constant dans les deux études, sans égard à la présence ou à l'absence de cirrhose et pour toute une gamme d'antécédents de traitement, y compris le nombre de traitements AAD antérieurs. Toutefois, ces sous-groupes formés selon l'état cirrhotique et les antécédents de traitement sont de très petite taille, d'où l'incertitude qui teinte les analyses clinique et économique de l'association SOF/VEL/VOX.
- Les essais cliniques POLARIS ont exclu des groupes de patients atteints d'une infection chronique par le VHC, notamment ceux atteints d'une insuffisance rénale grave et ceux coinfectés par le VIH ou le virus de l'hépatite B. Ainsi, les essais cliniques n'offrent pas d'information quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'association SOF/VEL/VOX dans ces groupes de patients infectés par le VHC. À l'instar de la monographie de nombreux AAD d'usage autorisé par Santé Canada, la monographie de l'association SOF/VEL/VOX met en garde contre le risque de réactivation du virus de l'hépatite B.
- Les participants des essais cliniques POLARIS ont des antécédents de traitement par un régime renfermant un AAD pendant quatre semaines à tout le moins. Le plus récent traitement devait se terminer huit semaines avant la sélection et ne devait pas avoir été interrompu pour cause d'effet indésirable ou d'échec virologique dû à l'inobservance thérapeutique.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'association SOF/VEL/VOX dans le traitement de l'adulte, non cirrhotique ou présentant une cirrhose compensée, atteint d'une infection chronique par le VHC :

- de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 qui a été traité auparavant par un régime antiviral contenant un inhibiteur de la protéine NS5A;
- de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui a été traité auparavant par un régime antiviral contenant le sofosbuvir, mais pas d'inhibiteur de la protéine NS5A.

Ce régime AAD pangénotypique se compose d'un inhibiteur de la protéase NS3/4A (VOX) et d'un inhibiteur de la protéine NS5A (VEL). Le SOF, analogue de nucléotides, est un inhibiteur de la polymérase NS5B pangénotypique. L'association SOF/VEL/VOX est offerte en comprimés renfermant 400 mg de SOF, 100 mg de VEL et 100 mg de VOX; la posologie recommandée par Santé Canada est d'un comprimé par jour avec des aliments 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 PCEM : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur l'association SOF/VEL/VOX et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires 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, le Canadian Treatment Action Council, la Hepatitis C Education and Prevention Society, le Pacific Hepatitis C Network et le Centre Associatif Polyvalent d'Aide Hépatite C ont transmis des commentaires à l'ACMTS. Dans une grande mesure, l'information transmise est celle collectée lors d'autres consultations sur des médicaments employés dans le traitement de l'hépatite C et elle provient d'entrevues avec des patients et des aidants ainsi qu'avec des professionnels de la santé et des membres du personnel ou des bénévoles d'organismes, et de sondages, de médias sociaux, de réunions avec des groupes d'entraide, de discussions officielles et d'un webinaire faisant appel à des patients atteints d'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.
- Il est impératif d'avoir à disposition une autre option thérapeutique pour les patients chez qui un AAD a échoué.
- Les patients s'attendent à ce que l'association SOF/VEL/VOX soit très bien tolérée et efficace pour tous les génotypes, sans égard à la résistance ou à la présence de cirrhose. La ribavirine n'est pas requise pour obtenir des taux de guérison élevés, ce qui distingue cette association d'autres régimes AAD utilisés dans ce groupe de patients difficiles à traiter.
- Les patients accordent de l'importance au petit nombre de pilules à prendre et à la relative brièveté du traitement (un comprimé par jour pendant 12 semaines).

Essais cliniques

La revue systématique couvre deux essais cliniques pivots de phase III, multicentriques et à répartition aléatoire (POLARIS-1 et POLARIS-4). L'essai clinique POLARIS-1 est à double insu, alors que l'essai clinique POLARIS-4 est ouvert. Le premier (N = 415) évalue l'efficacité et l'innocuité de SOF/VEL/VOX comparativement au placebo pendant 12 semaines dans le traitement de patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant subi déjà un traitement par un régime AAD renfermant un inhibiteur de la protéine NS5A. Le second (N = 333) évalue l'efficacité et l'innocuité de SOF/VEL/VOX et de SOF/VEL pendant 12 semaines dans le traitement de patients atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4 qui ont été traités auparavant par un régime AAD ne contenant pas d'inhibiteur de la protéine NS5A.

La principale limite de l'essai clinique POLARIS-1 tient à l'absence de traitement de référence comme comparateur, à savoir un régime thérapeutique offert dans le traitement de l'infection chronique au VHC. La principale limite de l'essai clinique POLARIS-4 relève de son devis ouvert et de l'absence de comparaisons statistiques entre les groupes d'intervention. Les deux essais cliniques affectent des patients au groupe SOF/VEL/VOX de manière non aléatoire en raison principalement du très petit nombre de patients pour certains génotypes.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné la RVS12, la rechute, l'échec virologique pendant le traitement, la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et les effets néfastes.

- 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 fin du traitement.
- La rechute qui désigne le taux d'ARN du VHC égal ou supérieur 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, comme le confirment deux valeurs consécutives ou la dernière valeur obtenue après le traitement.
- L'échec virologique pendant le traitement qui s'entend d'une hausse pendant le traitement du taux d'ARN du VHC au-delà de la QMD après que le taux d'ARN du VHC a baissé en deçà de la QMD, comme en témoignent deux valeurs consécutives ou la dernière valeur obtenue pendant le traitement en l'absence de valeurs subséquentes au suivi; d'un rebond (hausse pendant le traitement du taux d'ARN du VHC de plus de $1 \log_{10}$ UI/ml au-dessus du nadir, comme en témoignent deux valeurs consécutives ou la dernière valeur obtenue pendant le traitement en l'absence de valeurs subséquentes au suivi; l'absence de réponse thérapeutique (taux d'ARN du VHC qui demeure égal ou supérieur à la QMD tout au long des huit semaines de traitement).
- La QVLS mesurée à l'aide des instruments que voici :

- 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 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 Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV (CLDQ-HCV), 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 mieux).
- Les symptômes rapportés par les patients selon 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.
- 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 effets néfastes (incidents indésirables, événements indésirables graves et abandons de traitement pour cause d'effets indésirables).

Le pourcentage de patients manifestant une RVS12 représente le principal critère d'évaluation de l'efficacité des deux essais cliniques.

Efficacité

- Dans l'étude POLARIS-1, 96,2 % (IC à 95 % de 93,1 % à 98,2 %) des patients traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines manifestent une RVS12. Aucun patient du groupe du placebo ne manifeste de réponse virologique. La limite inférieure de l'IC à 95 % (93,1 %) dépasse l'objectif d'efficacité déterminé au préalable (85 %), le médicament est donc efficace selon le principal critère d'évaluation de l'étude.
- Dans l'étude POLARIS-4, 97,8 % (IC à 95 % de 94,5 % à 99,4 %) des patients traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines manifestent une RVS12. La limite inférieure de l'IC à 95 % (94,5 %) dépasse l'objectif d'efficacité déterminé au préalable (85 %). Le groupe du traitement par SOF/VEL pendant 12 semaines (qui n'était pas d'usage autorisé par Santé Canada dans la population de patients à l'étude), où le pourcentage de RVS12 est de 90,1 % (IC à 95 % de 84,1 % à 94,3 %), ne répond pas au principal critère d'évaluation de l'efficacité selon l'objectif d'efficacité de 85 %.
- Dans l'étude POLARIS-1, 10 (3,8 %) des 263 patients du groupe traité par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines ne manifestent pas de RVS12. Un (0,4 %) de ces 10 patients subit un échec virologique (hausse) pendant le traitement, tandis que six (2,6 %) connaissent une rechute.
- Dans l'étude POLARIS-4, 4 (2,7 %) des 182 patients traités par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines ne manifestent pas de RVS12. Un (0,5 %) de ces patients rechute et trois (1,6 %) sont classés dans la catégorie « autre »; cette catégorie regroupe les patients qui ne manifestent pas de RVS12 et ne correspondent pas au critère d'échec virologique.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre SOF/VEL/VOX et SOF/VEL pour ce qui est des instruments SF-36, CLDQ-HCV, FACIT-F et WPAI-HCV. À la dernière consultation pendant le traitement, il y a une différence statistiquement significative entre SOF/VEL/VOX et le placebo, favorable à l'association médicamenteuse, sous l'angle du CLDQ-HCV. Il est difficile d'interpréter les résultats rapportés par les patients dans les essais cliniques en raison des limites des données, notamment du devis ouvert de l'étude POLARIS-4, des différences entre les groupes d'intervention (sans estimation de l'intervalle de confiance à 95 % correspondant pour la différence entre les traitements) et du fait que la différence minimale d'importance clinique est inconnue pour les résultats rapportés par des patients atteints d'une infection chronique par le VHC.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- La majorité des patients subissent un incident indésirable à tout le moins; la céphalée, la fatigue, la diarrhée et la nausée sont les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par SOF/VEL/VOX. Dans l'essai clinique à double insu comparatif avec placebo, POLARIS-1, le pourcentage de patients faisant état d'incidents indésirables dans les groupes de l'association SOF/VEL/VOX et du placebo est respectivement de 78 % et de 70 %. Dans l'étude POLARIS-4, 77 % des patients du groupe SOF/VEL/VOX et 74 % du groupe SOF/VEL subissent un incident indésirable.

- Dans l'étude POLARIS-1, la fréquence des événements indésirables graves (EIG) est de 4,6 % en 12 semaines dans le groupe du placebo, ce qui représente plus du double de la fréquence dans le groupe SOF/VEL/VOX (1,9 %). Un patient du groupe du placebo a subi un événement indésirable qui a entraîné l'interruption de l'administration du médicament à l'étude et quatre patients (un traité par SOF/VEL/VOX et trois recevant un placebo) ont abandonné définitivement le traitement à l'étude pour cause d'effet indésirable. Personne n'est décédé pendant l'étude.
- Dans l'étude POLARIS-4, la fréquence des EIG est semblable dans le groupe traité par SOF/VEL/VOX pendant 12 semaines et le groupe traité par SOF/VEL pendant 12 semaines (respectivement 2,2 % et 2,6 %). Un patient du groupe SOF/VEL a subi un effet indésirable qui a entraîné la cessation prématurée du médicament à l'étude et un patient du groupe SOF/VEL/VOX est décédé d'une surdose de drogue illicite deux jours après la dernière dose du médicament à l'étude.
- Ni l'un ni l'autre des essais cliniques ne sont conçus pour évaluer l'innocuité à long terme ou la morbidité ou la mortalité d'origine hépatique, des paramètres importants pour les patients.

Cout et rapport cout/efficacité

Le prix du médicament indiqué par le fabricant est de 714,29 \$ le comprimé, soit 60 000 \$ le traitement de 12 semaines.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité comparant SOF/VEL/VOX à l'absence de traitement et à l'association SOF/VEL chez des patients ayant subi par le passé un traitement par le SOF sans inhibiteur de la protéine NS5A (c.-à-d., patients jamais traités par un inhibiteur NS5A) d'après l'information clinique tirée de l'étude POLARIS-4, et comparant SOF/VEL/VOX à l'absence de traitement chez des patients traités déjà par un inhibiteur de la protéine NS5A conformément à l'information clinique provenant de l'étude POLARIS-1. Le fabricant utilise un modèle de cohorte Markov où les patients commencent dans un état de santé correspondant à leur score METAVIR initial, soit infection active par le VHC, états de RVS, conséquences distales de l'infection par le VHC et décès. L'horizon temporel est celui de la vie entière et l'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada.

Selon le fabricant, l'association SOF/VEL/VOX est une option thérapeutique rentable dans le traitement de patients atteints d'une infection chronique par le VHC des génotypes 1 à 6 qui ont déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A et de patients atteints d'une infection chronique par le VHC des génotypes 1 à 4 qui ont déjà été traités par le SOF, mais pas par un inhibiteur NS5A, l'association SOF/VEL/VOX dominant l'association SOF/VEL (elle est associée à un gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité [AVAQ] supérieur à un cout global moindre). Le rapport cout/utilité différentiel de l'association SOF/VEL/VOX comparativement à l'absence de traitement s'élève à 12 000 \$ l'AVAQ. Les résultats sont semblables pour les patients infectés par le VHC de génotype 3 et les patients infectés par le VHC des autres génotypes. Voici les aspects de l'évaluation économique du fabricant qui en limitent la portée de l'avis du PCEM :

- Dans son analyse de référence, le fabricant regroupe tous les génotypes du VHC. Il n'offre une analyse par génotype que pour le génotype 3 et les autres génotypes.
- De nombreux sous-groupes où le taux de RVS est de 100 % sont de petite taille, et l'incertitude qui teinte ces estimations n'est pas prise en compte de manière appropriée.
- Les couts liés à l'état de santé du carcinome hépatocellulaire semblent irréalistes et beaucoup plus élevés que ceux dont il est question dans le récent examen thérapeutique de l'ACMTS sur les médicaments employés dans le traitement de l'infection chronique par le VHC.

Le PCEM n'a pu pallier la plupart des limites relevées, soit parce que la structure du modèle ne le permet pas, soit en raison de l'absence d'information clinique. Dans son analyse, il a pu seulement modifier les couts liés à l'état de santé du carcinome hépatocellulaire.

Les résultats de l'analyse du PCEM ne changent pas les résultats de l'analyse de référence du fabricant en ce qui a trait aux patients non cirrhotiques, mais, pour ce qui est des patients cirrhotiques, l'association SOF/VEL/VOX n'est plus l'option dominante comparativement à l'association SOF/VEL et son RCUV est de 923 \$ l'AVAQ. Cependant, comme il a été impossible de résoudre la question de l'incertitude clinique dans les analyses du PCEM en raison de l'absence d'information comparative pour les sous-

groupes d'intérêt, la prudence est de mise dans l'interprétation des résultats sur le rapport cout/efficacité de l'association SOF/VEL/VOX, en particulier pour ce qui est des génotypes 2, 4, 5 et 6.

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