



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### **SOFOSBUVIR** **(Sovaldi — Gilead Sciences Canada, Inc.)** **Indication : hépatite C chronique**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande que le sofosbuvir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, pourvu que les critères cliniques et les conditions ci-dessous soient satisfaits :

#### **Critères cliniques :**

- En cas d'infection par le VHC de génotype 1, association avec le peginterféron et la ribavirine (PegIFN-RBV) :
  - hépatopathie au stade de fibrose F2, F3 ou F4;
  - traitement de première intention.
- En cas d'infection par le VHC de génotype 2, association avec la ribavirine (RBV) :
  - hépatopathie au stade de fibrose F2, F3 ou F4;
  - traitement antérieur par l'association PegIFN-RBV ou contreindication médicale au traitement par PegIFN-RBV.
- En cas d'infection par le VHC de génotype 3, association avec la RBV :
  - hépatopathie de stade de fibrose F2, F3 ou F4;
  - traitement antérieur par l'association PegIFN-RBV ou contreindication médicale au traitement par PegIFN-RBV.

#### **Conditions :**

- Baisse de prix.
- La couverture devrait se limiter au traitement de 12 semaines s'il s'agit d'hépatite C de génotype 1 ou 2 et au traitement de 24 semaines s'il s'agit d'hépatite C de génotype 3.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Un essai clinique à bras unique (NEUTRINO; N = 327) démontre que la trithérapie formée de sofosbuvir, de peginterféron et de ribavirine (SOF + PegIFN-RBV) se traduit par un taux élevé de réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la dernière dose chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 jamais traités auparavant. En outre, dans ce protocole thérapeutique associant les trois médicaments, le traitement par PegIFN-RBV dure moins longtemps que dans les régimes thérapeutiques recommandés faisant appel à un autre antiviral d'action directe.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

2. Quatre essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) (FISSION [N = 499], FUSION [N = 201], POSITRON [N = 280] et VALENCE [N = 419]) démontrent que la bithérapie formée de SOF + RBV se traduit par des taux élevés de RVS12 dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 2 ou 3.
3. Le Comité estime qu'au prix indiqué par le fabricant (██████ \$ par jour), la trithérapie formée de SOF + PegIFN-RBV sera sans doute rentable dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1 chez le patient jamais traité encore et dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 2 chez le patient traité déjà par l'association PegIFN-RBV ou en cas de contraindication médicale à cette bithérapie. Cependant, l'association SOF + RBV ne sera probablement pas rentable dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 3; par conséquent, seule une baisse de prix motiverait la recommandation de couvrir le médicament dans ce cas chez le patient traité auparavant par PegIFN-RBV ou qui présente une contraindication médicale à cette bithérapie.
4. Quel que soit le génotype du VHC, le traitement est plus rentable dans les derniers stades de la fibrose.

### Contexte :

Le sofosbuvir est un nucléotide inhibiteur de la polymérase du VHC, le premier antiviral d'action directe qui n'agit pas sur la protéase. Il est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le VHC chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, en association avec PegIFN-RBV s'il s'agit du VHC de génotype 1 ou 4 ou en association avec la RBV s'il s'agit du VHC de génotype 2 ou 3.

Il se vend en comprimés de 400 mg; la monographie recommande les posologies que voici :

- VHC de génotype 1 ou 4 : SOF 400 mg par jour + PegIFN-RBV pendant 12 semaines.
- VHC de génotype 2 : SOF 400 mg par jour + RBV pendant 12 semaines.
- VHC de génotype 3 : SOF 400 mg par jour + RBV pendant 16 à 24 semaines.

### Synthèse des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : un examen méthodique d'ECR portant sur le sofosbuvir, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et le résumé des observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et d'autres aspects importants à leurs yeux.

### Observations de groupes de patients

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

- L'hépatite C est une maladie du foie grave, qui peut être mortelle, contractée par contact sanguin avec le sang d'une personne infectée.
- Elle se manifeste par des symptômes physiques pénibles et invalidants, tels la fatigue chronique, la confusion mentale, les troubles de mémoire et les sautes d'humeur, qui peuvent entraîner la perte de l'emploi et la nécessité de recourir à des prestations d'invalidité ou à l'aide sociale comme sources de revenus.

- La maladie a des répercussions sur les aidants et la famille de la personne qui en est atteinte. Pour eux, les responsabilités financières et de garde d'enfants s'alourdissent, sans compter qu'ils s'inquiètent du risque de contracter la maladie. L'éclatement de la famille est courant.
- Les personnes aux prises avec l'hépatite C chronique souhaitent avoir accès facilement dès le début de la maladie à des traitements abordables qui guérissent la maladie quel que soit le génotype et dont les effets indésirables sont supportables. Ils aimeraient que le traitement soit plus court que le traitement actuel et qu'il y ait moins de médicaments à prendre. Ils sont nombreux à attendre des traitements sans interféron ou ribavirine pour ne plus avoir à endurer les effets indésirables de ces médicaments.
- Les patients chez qui d'autres traitements ont échoué souhaitent avoir la possibilité d'être traités par le sofosbuvir.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique du PCEM couvre cinq études : une étude à bras unique (NEUTRINO [N = 327]) menée auprès de patients infectés par le VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6 et quatre études (FISSION [N = 499], FUSION [N = 201], POSITRON [N = 280] et VALENCE [N = 419]) comptant des patients infectés par le VHC de génotype 2 et d'autres, infectés par le VHC de génotype 3. L'étude FISSION est un ECR ouvert évaluant la non-infériorité du médicament en comparant SOF + RBV durant 12 semaines et PegIFN-RBV durant 24 semaines chez des malades jamais traités auparavant. L'étude FUSION est un ECR à double insu comparant SOF + RBV pendant 12 semaines et SOF + RBV pendant 16 semaines chez des patients pour qui PegIFN, avec ou sans RBV, a échoué. POSITRON est un ECR à double insu qui compare SOF + RBV durant 12 semaines et le placebo chez des patients intolérants ou inadmissibles au traitement par PegIFN ou qui le refusent. Dans sa conception initiale, l'étude VALENCE était un ECR à double insu comparant SOF + RBV durant 12 semaines et le placebo dans un groupe mixte de patients jamais traités et de patients ayant déjà été traités. Le protocole a été modifié en cours de route, de sorte que le placebo a été cessé, que le traitement par le SOF + RBV a été prolongé à 24 semaines pour les patients infectés par le VHC de génotype 3 et qu'il a été maintenu à 12 semaines pour les patients infectés par le VHC de génotype 2.

### **Critères d'évaluation**

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La RVS12 — un taux d'acide ribonucléique (ARN) du virus de l'hépatite C (VHC) inférieur à la quantité minimale détectable (QMD) 12 semaines après la dernière dose des médicaments à l'étude.
- La rechute — un taux d'ARN viral inférieur à la QMD au terme du traitement, mais égal ou supérieur à la QMD par la suite, comme en témoignent deux valeurs consécutives ou la dernière valeur mesurée en période de suivi.
- Le SF-36 — questionnaire général 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. Il porte sur huit dimensions : la capacité fonctionnelle, la douleur, la vitalité, le fonctionnement social, le fonctionnement psychologique, la perception générale de la santé, les contraintes dues à l'état physique et les contraintes dues à l'état émotionnel. Il offre deux sommaires, l'un sur l'état physique, l'autre sur l'état mental.

- Le questionnaire sur la maladie hépatique chronique (CLDQ pour Chronic Liver Disease Questionnaire) — questionnaire servant à évaluer 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 FACIT-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 la productivité au travail et sur les activités courantes.

La proportion de patients présentant une RVS12 est le critère d'évaluation principal dans toutes les études. L'étude FISSION établit à -15 % la marge de non-infériorité dans les résultats ayant trait au principal critère d'évaluation.

### **Effacité**

#### VHC de génotypes 1 ou 4

- Dans l'étude NEUTRINO, la proportion de l'ensemble des patients qui présentent une RVS12 (91 %) est plus grande dans une mesure statistiquement significative que celle dans le groupe témoin externe (60 %) ( $P < 0,001$ ). Le taux de RVS le plus élevé s'observe chez les patients infectés par le VHC de génotype 4, 5 ou 6 (97 %); ce taux est respectivement de 92 % et de 82 % pour ce qui est des VHC de génotype 1a ou 1b. Du point de vue de l'ensemble des patients, la proportion de répondants (RVS12) est de 80 % chez les patients atteints de cirrhose et de 93 % chez les autres.
- Toujours dans l'étude NEUTRINO, la variation moyenne (écart type [ET]) du score au terme du traitement, par rapport à la valeur initiale, du sommaire de l'état physique au questionnaire SF-36 (-6,5 [9,8]), du sommaire de l'état mental au questionnaire SF-36 (-6,9 [10,6]), du questionnaire CLDQ (-0,6 [1,0]) et de l'échelle FACIT-F (-19,8 [25,1]) va vers le bas (détérioration) dans une mesure statistiquement significative. L'évaluation selon le questionnaire WPAI indique une augmentation moyenne (ET) de l'incapacité globale de 22,1 % (31,6) au travail et de 22,0 % (31,3) du degré d'activité.

#### VHC de génotypes 2 ou 3

- La proportion de patients manifestant une RVS12 va comme suit :
  - FISSION : la même dans le groupe SOF + RBV et dans le groupe PegIFN-RBV (67 %, différence entre les deux de 0,3 %, intervalle de confiance [IC] à 95 % de -7,5 % à 8,0 %). Le critère de non-infériorité est satisfait; cependant, la supériorité de SOF + RBV sur PegIFN-RBV n'est pas démontrée.
  - FUSION : une proportion statistiquement plus grande dans le groupe de SOF + RBV pendant 16 semaines que dans le groupe de SOF + RBV pendant 12 semaines (73 % contre 51 %, différence de -22 % [IC à 95 % de -34 % à 10 %],  $P < 0,001$ ).
  - POSITRON : une proportion statistiquement plus grande dans le groupe de SOF + RBV que dans le groupe du placebo (78 % contre 0 %, différence de 77 % [IC à 95 % de 71 % à 84 %],  $P < 0,001$ ).

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- VALENCE : une proportion de 93 % des patients infectés par le VHC de génotype 2 traités par SOF + RBV pendant 12 semaines et de 85 % des patients infectés par le VHC de génotype 3 traités par SOF + RBV pendant 24 semaines. Aucun des 85 patients du groupe du placebo n'a manifesté de RVS12; chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 traités par SOF + RBV pendant 12 semaines, 27 % présentent une RVS12.
- La proportion de patients subissant une rechute va comme suit :
  - FISSION : 30 % dans le groupe SOF + RBV comparativement à 21 % dans le groupe PegIFN-RBV (risque relatif [RR] de 1,40; IC à 95 % : 1,02 à 1,93),  $P = 0,04$ .
  - FUSION : 27 % dans le groupe SOF + RBV pendant 16 semaines comparativement à 47 % dans le groupe SOF + RBV pendant 12 semaines; RR de 1,72 (IC à 95 % : 1,16 à 2,53),  $P = 0,006$ .
  - POSITRON : 21 % dans le groupe SOF + RBV; impossible de calculer cette proportion dans le groupe du placebo, car il n'y a pas de répondants.
  - VALENCE : 7 % des patients infectés par le VHC de génotype 2 traités par SOF + RBV pendant 12 semaines et 14 % des patients infectés par le génotype 3 traités par SOF + RBV pendant 24 semaines.
- La variation de score au questionnaire SF-36 va comme suit :
  - FISSION : la variation moyenne (ET) par rapport à la valeur initiale au sommaire de l'état physique est de 0,5 (8,7) dans le groupe SOF + RBV et de -4,3 (9,3) dans le groupe PegIFN-RBV ( $P < 0,001$ ). La variation moyenne (ET) par rapport à la valeur initiale au sommaire de l'état mental est respectivement de -3,7 (11,5) et de -8,1 (12,8) dans les groupes SOF + RBV et PegIFN-RBV ( $P = 0,012$ ).
  - FUSION : il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le traitement SOF + RBV de 16 semaines et le traitement SOF + RBV de 12 semaines quant au sommaire de l'état physique ( $P = 0,14$ ) ni quant au sommaire de l'état mental ( $P = 0,17$ ).
  - POSITRON : il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre SOF + RBV et le placebo quant au sommaire de l'état physique ( $P = 0,57$ ) ou au sommaire de l'état mental ( $P = 0,12$ ).
- Seule l'étude FUSION fait état de l'usage des questionnaires CLDQ, FACIT-F et WPAl; du point de vue de la variation du score par rapport à la valeur initiale, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les traitements dans aucun de ces questionnaires.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)**

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
  - NEUTRINO : 95 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines.
  - FISSION : 86 % du groupe SOF + RBV durant 12 semaines et 96 % du groupe PegIFN-RBV.
  - POSITRON : 89 % du groupe SOF + RBV et 78 % du groupe du placebo.
  - FUSION : 89 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines et 88 % du groupe SOF + RBV pendant 16 semaines.
  - VALENCE : 86 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines, 91 % du groupe SOF + RBV pendant 24 semaines et 72 % du groupe du placebo.

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable grave à tout le moins va comme suit :
  - NEUTRINO : 1 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines.
  - FISSION : 3 % du groupe SOF + RBV et 1 % du groupe PegIFN-RBV.
  - POSITRON : 5 % du groupe SOF + RBV et 2 % du groupe du placebo.
  - FUSION : 5 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines et 3 % du groupe SOF + RBV pendant 16 semaines.
  - VALENCE : 0 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines, 4 % du groupe SOF + RBV pendant 24 semaines et 2 % du groupe du placebo.
- La proportion des abandons pour cause d'effets indésirables va comme suit :
  - NEUTRINO : 2 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines.
  - FISSION : 1 % du groupe SOF + RBV et 12 % du groupe PegIFN-RBV.
  - POSITRON : 2 % du groupe SOF + RBV et 4 % du groupe du placebo.
  - FUSION : 1 % du groupe SOF + RBV pendant 12 semaines, < 1 % du groupe SOF + RBV pendant 24 semaines et 1 % du groupe du placebo.

### **Cout et rentabilité**

L'analyse cout-utilité du fabricant s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière. L'analyse de référence couvre 24 sous-groupes selon le génotype (1, 2 ou 3), la présence ou l'absence de cirrhose et les antécédents de traitement (jamais traité, traité auparavant, inadmissible ou intolérant à l'interféron ou refus). Dans le cas de patients infectés par le VHC de génotype 1 et jamais traités, l'association SOF + PegIFN-RBV pendant 12 semaines est comparée aux associations télaprévir + PegIFN-RBV, bocéprévir + PegIFN-RBV et PegIFN-RBV. Pour ce qui est de l'infection par le VHC de génotype 2, le traitement SOF + RBV pendant 12 semaines est comparé à la bithérapie PegIFN-RBV et à l'abstention thérapeutique. Quant à l'hépatite C de génotype 3, le traitement SOF + RBV pendant 16 semaines est comparé à la bithérapie PegIFN-et à l'abstention thérapeutique.

En l'absence de groupe comparateur dans l'étude NEUTRINO, les données sur l'efficacité dans le traitement de l'hépatite C de génotype 1, soit les taux de RVS, proviennent du groupe d'intervention de l'essai SPRINT-2 pour ce qui est du télaprévir, du groupe d'intervention de l'essai ADVANCE pour ce qui est du bocéprévir et de l'essai IDEAL pour ce qui est de PegIFN-RBV (comparaison indirecte dite naïve). Une analyse de sensibilité se fonde sur les taux de RVS comparatifs, en l'absence de cirrhose, issus d'une métaanalyse en réseau inédite financée par le fabricant. Quant à l'hépatite C de génotype 2 ou 3, le taux de RVS que procure le sofosbuvir provient des études POSITRON (patients inadmissibles à l'interféron) et FUSION (patients traités auparavant), alors que le taux de RVS observé avec la bithérapie PegIFN-RBV est celui d'une cohorte historique et que le taux de RVS en l'absence de traitement est celui de l'essai POSITRON (patients inadmissibles à l'interféron) ou est établi à 0 % (patients traités auparavant). Des essais cliniques ou la monographie des médicaments sont les sources d'information sur la fréquence des incidents indésirables (anémie, dépression et éruption cutanée) sans égard à leur gravité. L'analyse prévoit l'incidence cumulative des complications (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, greffe de foie et décès) durant la vie du patient en fonction de taux de probabilité de transition d'un état de santé à un autre tirés de la littérature. Les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé proviennent de l'étude canadienne de Hsu et ses collaborateurs. L'analyse applique un décrétement d'utilité lié au traitement et un gain d'utilité dû à la RVS. Le cout des médicaments

---

### Programme commun d'évaluation des médicaments

comparateurs est celui qui figure sur les listes de médicaments assurés au Québec. Les coûts de la prise en charge des incidents indésirables sont ceux d'une étude qui fait appel à des bases de données administratives du Québec. Les coûts des états de santé découlant de la maladie hépatique proviennent de l'étude canadienne de Dakin et ses collaborateurs sur l'hépatite B.

Le fabricant rapporte que, pour tous les génotypes et les sous-groupes, le sofosbuvir associé à PegIFN-RBV ou à la RBV seulement est une option plus attrayante économiquement que les comparateurs, sauf s'il s'agit du patient infecté par le VHC de génotype 2 et atteint de cirrhose qui n'a pas répondu au traitement antérieur, du patient infecté par le VHC de génotype 3 inadmissible ou intolérant à l'interféron et atteint de cirrhose et du patient infecté par le VHC de génotype 3, exempt de cirrhose et qui n'a pas répondu au traitement antérieur.

Le PCEM a relevé des limites dans les analyses du fabricant :

- Le devis des études NEUTRINO et FUSION prévoit la comparaison avec une cohorte historique pour l'une et des comparaisons indirectes dite naïves pour l'autre, d'où l'incertitude qui teinte l'efficacité du sofosbuvir comparativement à celle d'autres antiviraux d'action directe et de PegIFN-RBV.
- Les résultats de la métaanalyse en réseau utilisés par le fabricant dans l'analyse de sensibilité en cas d'hépatite C de génotype 1 en l'absence de cirrhose sont incertains.
- De nombreuses comparaisons cliniques reposent sur des échantillons de petite taille et les résultats dans certains sous-groupes ne concordent pas avec les constatations générales des études FUSION et POSITRON (p. ex., taux de RVS meilleurs chez les patients atteints de cirrhose que chez les patients exempts de cirrhose).
- L'exclusion de la possibilité d'un traitement plus long par le sofosbuvir en cas d'hépatite C de génotype 3 (24 semaines plutôt que 16 semaines).

Le PCEM a effectué d'autres analyses de sensibilité pour déterminer l'effet d'éléments jugés incertains en incorporant les paramètres suivants : les coûts tirés de la liste des médicaments couverts en Saskatchewan, des taux de RVS plus prudents, une baisse du gain d'utilité associé à la RVS, qui est ramené de 0,008 à 0,007, un horizon temporel de 80 ans plutôt que de 100 ans et la prise en charge de l'anémie à un coût moindre.

- Chez le patient atteint d'hépatite C de génotype 1 jamais traité encore et exempt de cirrhose, le rapport coût-efficacité du sofosbuvir par rapport au télaprévir, au bocéprévir et à la bithérapie PegIFN-RBV est incertain en raison de l'absence d'un groupe de comparaison directe dans l'étude NEUTRINO et des vastes intervalles de crédibilité de la métaanalyse en réseau du fabricant. Selon les résultats de la métaanalyse en réseau, le rapport coût-utilité différentiel (RCUD) du sofosbuvir comparativement à PegIFN-RBV, au télaprévir et au bocéprévir est respectivement de 50 266 \$, de 11 531 \$ et de 14 030 \$ l'année de vie pondérée en fonction de la qualité (QALY). Si l'on s'en tient à un taux de RVS prudent (limite inférieure de l'intervalle de crédibilité à 95 % en ce qui a trait au sofosbuvir dans la métaanalyse), le RCUD du sofosbuvir comparativement à PegIFN-RBV s'élève à 135 391 \$ la QALY, et le télaprévir et le bocéprévir sont les options dominantes. En présence de cirrhose et en tenant compte de la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le sofosbuvir et en supposant que le taux de RVS que procure le télaprévir et le bocéprévir est de 15 % plus haut, le RCUD du sofosbuvir est de 7 119 \$ la QALY par rapport à

PegIFN-RBV et de 3 237 \$ la QALY par rapport au bocéprévir, mais le téléprévir est l'option dominante.

- Chez le patient infecté par le VHC de génotype 2 inadmissible au traitement par PegIFN-RBV, le RCUD du sofosbuvir par rapport à l'abstention thérapeutique demeure en deçà de 30 000 \$ dans tous les cas, qu'il y ait cirrhose (28 983 \$ la QALY) ou pas (3 268 \$ la QALY). Chez le patient atteint d'hépatite C de génotype 2 qui a subi une rechute ou une poussée de la maladie, le RCUD du sofosbuvir va de 23 944 \$ à 31 487 \$ la QALY comparativement à l'abstention thérapeutique ou à la bithérapie PegIFN-RBV, sauf en présence de cirrhose où le RCUD du sofosbuvir par rapport à PegIFN-RBV est de 62 162 \$. Enfin, dans le cas du patient infecté par le VHC de génotype 2 qui n'a pas répondu au traitement antérieur, le RCUD du sofosbuvir par rapport à l'abstention ou à la bithérapie PegIFN-RBV est moins attrayant en l'absence de cirrhose (allant de 61 564 \$ à 136 936 \$), et le sofosbuvir est dominé par la bithérapie et l'abstention en présence de cirrhose.
- Chez le patient infecté par le VHC de génotype 3 inadmissible à la bithérapie PegIFN-RBV, le RCUD du sofosbuvir comparativement à l'abstention thérapeutique dépasse les 75 000 \$ la QALY dans tous les cas, en présence ou en absence de cirrhose. Si le patient a subi une rechute ou une poussée de la maladie, le sofosbuvir est dominé par les autres options ou se traduit par un RCUD > 150 000 \$ la QALY comparativement à l'abstention thérapeutique ou à PegIFN-RBV en l'absence de cirrhose, mais voit son RCUD diminuer sous les 31 000 \$ la QALY en présence de cirrhose. Chez les non-répondants, le sofosbuvir est dominé par l'abstention thérapeutique ou la bithérapie ou il s'accompagne d'un RCUD supérieur à 150 000 \$ la QALY.

Au prix indiqué par le fabricant de ██████ \$ par jour, le cout du traitement de l'infection due au VHC de génotype 1 par le sofosbuvir durant 12 semaines s'élève à ██████ \$, ce qui est plus coûteux que la cure de siméprévir de 12 semaines (39 605 \$, y compris la marge bénéficiaire du grossiste, car le siméprévir n'était pas couvert par les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM au moment de l'examen du sofosbuvir), que la cure de téléprévir de 12 semaines (34 968 \$) ou que la cure de bocéprévir de 24 semaines (25 200 \$), mais moins coûteux que la cure de bocéprévir de 44 semaines (46 200 \$).

En examinant le cout des traitements de l'infection par le VHC de génotype 1 (médicaments associés à PegIFN-RBV), l'on constate que le sofosbuvir, couplé à la bithérapie pendant 12 semaines, au prix de ██████ \$ est plus coûteux que le siméprévir ou le téléprévir associé à la bithérapie pendant 24 semaines (environ 49 110 \$ et 44 470 \$) et que la cure de bocéprévir de 24 semaines combinée à la bithérapie pendant 28 ou 48 semaines (environ 36 280 \$ et 44 200 \$), mais moins coûteux que le siméprévir ou le téléprévir associé à la bithérapie pendant 48 semaines (environ 58 610 \$ et 53 970 \$) et que la cure de bocéprévir de 44 semaines couplé à la bithérapie pendant 48 semaines (environ 65 200 \$).

Pour ce qui est de l'infection par le VHC de génotype 2, le cout de la cure de sofosbuvir de 12 semaines est de ██████ \$, cout supérieur à celui de la bithérapie PegIFN-RBV pendant 24 ou 48 semaines (9 300 \$ à 20 500 \$). Dans le cas du VHC de génotype 3, le cout de la cure de sofosbuvir de 16 semaines ou de 24 semaines est respectivement de ██████ \$ ou de ██████ \$, ce qui est plus coûteux que la cure de PegIFN-RBV de 24 ou de 48 semaines (9 300 \$ à 20 500 \$).



### **Autres sujets de discussion :**

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Le dépistage de la résistance microbienne préalable au traitement permettrait de cerner les patients qui ne répondront pas à l'antiviral d'action directe et ainsi d'éviter un traitement (et son coût) inutile. Les épreuves de dépistage et l'interprétation de leurs résultats se perfectionnent constamment.
- Dans tous les essais cliniques, la biopsie hépatique constitue le critère de recrutement. Les examens diagnostiques non effractifs de la fibrose répandus dans la pratique sont réputés fiables aux stades F0 et F4 (cirrhose), mais pas aux stades intermédiaires de fibrose.
- La démarche thérapeutique en présence d'infection due au VHC évolue rapidement au fil de l'émergence d'antiviraux d'action directe hautement efficaces en l'absence de PegIFN ou de RBV et destinés à la voie orale.

### **Lacunes de la recherche :**

Le Comité note l'absence ou l'insuffisance de données probantes sur les aspects ci-dessous :

- Essais cliniques comparant le sofosbuvir à d'autres antiviraux d'action directe.
- Résultats à long terme du traitement sous les angles de la fibrose, du carcinome hépatocellulaire, de la greffe de foie ou de la mortalité.
- Efficacité et innocuité selon qu'il s'agit de patients qui ont subi une greffe de foie et de patients infectés également par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Taux de réinfection, adhésion au traitement et effets néfastes dans des conditions réelles plutôt que dans des conditions expérimentales, sachant que des patients atteints d'hépatite C chronique sont des consommateurs de drogues injectables.

### **Membres du CCEM :**

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Lindsay Nicolle (vice-présidente), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, John Hawboldt, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, James Silvius et Adil Virani, M<sup>me</sup> Cate Dobhran et M. Frank Gavin.

### **Réunion du 15 juillet 2014**

#### **Absences :**

Aucune

#### **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.

## ***Programme commun d'évaluation des médicaments***

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels 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.

---

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**