



Programme commun d'évaluation des médicaments

Sommaires clinique et pharmacoéconomique

Octobre 2014

Médicament	Sofosbuvir (Sovaldi)
Indication	<p>Le sofosbuvir est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte présentant une hépatopathie compensée, y compris la cirrhose, comme suit :</p> <ul style="list-style-type: none">• en association avec le peginterféron et la ribavirine (PegIFN-RBV) en cas d'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1 ou 4;• en association avec la ribavirine en cas d'infection par le VHC de génotype 2 ou 3.
Demande d'inscription	<p>Le fabricant demande une recommandation favorable à l'inscription de son médicament sur les listes de médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite C chronique dans les cas ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none">• traitement de l'infection par le VHC de génotype 1 chez le patient jamais traité encore;• traitement de l'infection par le VHC de génotype 2 chez le patient traité déjà par PegIFN-RBV;• traitement de l'infection par le VHC de génotype 3 chez le patient traité déjà par PegIFN-RBV;• traitement de l'infection par le VHC de génotype 2 ou 3 chez le patient pour qui l'interféron est contraindiqué.
Fabricant	Gilead Sciences Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à corporateservices@cadth.ca.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN qui infecte près de 242 000 Canadiens; ce chiffre est vraisemblablement inexact, car nombre de personnes infectées ne savent pas qu'elles sont porteuses du VHC. Dans 25 % des cas environ (gamme de 15 % à 45 %), l'infection disparaît spontanément, alors que les autres cas évoluent vers l'hépatite C chronique¹⁻³. On compte six génotypes du virus et, bien que le choix de la stratégie thérapeutique tende à s'effectuer en fonction du génotype, rien ne démontre avec certitude que le génotype influe sur la gravité de la maladie. L'infection par le VHC de génotype 1 est celle qui répond le moins bien au traitement combinant le peginterféron et la ribavirine (PegIFN-RBV), et on lui doit le plus grand nombre de cas au Canada, soit de 55 % à 65 %⁴⁻⁶. Les plus fréquentes ensuite sont les infections par le VHC de génotype 2 ou 3, qui représentent respectivement 14 % et 20 % des cas d'hépatite C chronique au pays selon une étude récente.⁷

La bithérapie PegIFN-RBV qui s'étire sur 48 semaines est le traitement de référence de l'hépatite C de génotype 1⁸. En général, l'infection par le VHC de génotype 2 ou 3 est traitée par la même bithérapie, administrée pendant 24 semaines, quoique l'infection par le VHC de génotype 3 y répond moins bien que l'infection par le VHC de génotype 2⁹. La recherche, qui a permis de mieux comprendre le cycle de réplication du VHC, a débouché sur la mise au point d'antiviraux d'action directe qui ont pour site d'action divers types de protéines virales non structurales essentielles à la réplication virale. Les deux antiviraux d'action directe à faire les premiers leur entrée sur le marché, le télaprévir et le bocéprévir, sont des inhibiteurs de protéase dont l'usage est autorisé dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1 en association avec la bithérapie PegIFN-RBV. Dernièrement, Santé Canada a autorisé la commercialisation de deux autres antiviraux d'action directe, le siméprévir et le sofosbuvir. Le premier est un inhibiteur de protéase indiqué dans le traitement de l'hépatite C de génotype 1; le dernier a un mécanisme d'action différent, il s'attaque à la polymérase du VHC, et il est le seul antiviral d'action directe autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'infection par le VHC de plusieurs génotypes tel qu'il est indiqué ci-dessous.

Indication à l'étude

SOVALDI (sofosbuvir) est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte atteint de maladie hépatique compensée, y compris la cirrhose, comme suit :

- en association avec le peginterféron et la ribavirine (PegIFN-RBV) en cas d'infection par le VHC de génotype 1 ou 4;
- en association avec la ribavirine en cas d'infection par le VHC de génotype 2 ou 3.

Critères d'inscription demandés par le promoteur

Gilead demande une recommandation favorable à l'inscription de son médicament sur les listes de médicaments assurés dans le traitement de l'hépatite C chronique dans les cas ci-dessous :

- traitement de l'infection par le VHC de génotype 1 chez le patient jamais traité encore;
- traitement de l'infection par le VHC de génotype 2 chez le patient traité déjà par PegIFN-RBV;
- traitement de l'infection par le VHC de génotype 3 chez le patient traité déjà par PegIFN-RBV;
- traitement de l'infection par le VHC de génotypes 2 ou 3 chez le patient pour qui l'interféron est contraindiqué.

Le présent sommaire rend compte de l'examen méthodique effectué pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes du sofosbuvir utilisé en association avec d'autres médicaments dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, 2, 3 ou 4.

Résultats et interprétation

Études retenues

L'examen méthodique couvre cinq études : une étude à bras unique (NEUTRINO) menée auprès de patients atteints d'hépatite C de génotype 1, 4, 5 ou 6 et quatre études (FISSION, FUSION, POSITRON et VALENCE) comptant des patients infectés par le VHC de génotype 2 et des patients infectés par le VHC de génotype 3. L'étude NEUTRINO a recruté des patients atteints d'hépatite C de l'un de quatre génotypes, mais le sofosbuvir n'est pas d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 5 ou 6. L'étude compte 327 patients, jamais traités auparavant, qui, pour la plupart, sont atteints d'hépatite C de génotype 1 (89 %) ou de génotype 4 (9 %); les patients sont traités par la trithérapie formée de sofosbuvir, de peginterféron et de ribavirine (PegIFN-RBV) pendant 12 semaines.

L'étude FISSION (N = 499) est un essai clinique comparatif, randomisé (ECR) et ouvert évaluant la non-infériorité du médicament en comparant sofosbuvir + ribavirine durant 12 semaines et PegIFN-RBV durant 24 semaines chez des malades jamais traités auparavant. L'étude FUSION (N = 201) est un ECR à double insu comparant sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines chez des patients pour qui le peginterféron, avec ou sans ribavirine, a échoué. POSITRON (N = 280) est un ECR à double insu qui compare sofosbuvir + ribavirine durant 12 semaines et le placebo chez des patients intolérants ou inadmissibles au traitement par le peginterféron ou qui le refusent. Dans sa conception initiale, l'étude VALENCE était un ECR à double insu comparant sofosbuvir + ribavirine durant 12 semaines et le placebo dans un groupe mixte de patients jamais traités et de patient 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 sofosbuvir + ribavirine 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.

La proportion de patients présentant une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) est le critère d'évaluation principal de toutes les études. L'étude FISSION établit à -15 % la marge de non-infériorité dans les résultats ayant trait au principal critère. L'étude NEUTRINO se caractérise par une limite majeure, celle de ne pas avoir de groupe comparateur. L'analyse se fonde sur la comparaison avec une cohorte externe, ce qui, pour des motifs méthodologiques, restreint la portée des résultats. L'étude FISSION, la seule à comporter un groupe comparateur actif, est de structure ouverte, d'où le risque de biais accru, en particulier en ce qui a trait aux résultats rapportés par les patients comme ceux sur la qualité de vie. En outre, dans cette étude, les abandons sont plus nombreux dans le groupe PegIFN-RBV que dans le groupe sofosbuvir + ribavirine; cette différence de taux d'abandons peut avoir biaisé les analyses de l'efficacité et de l'innocuité. Les études menées auprès de patients atteints d'hépatite C de génotype 2 ou 3 sont limitées du fait que les analyses n'ont pas la puissance statistique suffisante pour évaluer les différences entre les traitements dans les sous-groupes formés selon le génotype ou la présence de cirrhose.

Les patients, des hommes pour la majorité, sont en général à la fin de la quarantaine ou au début ou à la mi-cinquantaine au moment où l'étude commence. Dans toutes les études, à l'exception de FUSION où ils représentent 34 % des participants, les patients atteints de cirrhose au début de l'étude sont en proportion de 20 % environ.

Effacité

a) Génotypes 1 et 4

Les données probantes relatives à l'efficacité du sofosbuvir sur lesquelles se fonde l'autorisation de Santé Canada dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4 proviennent d'un seul essai clinique à bras unique mené auprès de patients jamais traités auparavant, l'étude NEUTRINO. Dans cette étude, 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 %); cette dernière proportion a été posée comme hypothèse d'après des pourcentages de guérison observés dans des études sur le bocéprévir et le télaprévir et modulée en fonction des différences escomptées de proportion de patients atteints de cirrhose et d'un écart d'efficacité de 5 % en raison du profil d'innocuité favorable attendu et de la durée de traitement abrégée avec le sofosbuvir. En dépit de l'argumentation du fabricant pour l'utilisation de ce taux de 60 % dans une cohorte externe, il n'en demeure pas moins que NEUTRINO n'a pas de bras comparateur et que ses participants ne sont pas forcément comparables à ceux des études d'où provient cette cohorte externe; pour ces motifs, les conclusions que l'on peut en tirer sont limitées.

L'étude NEUTRINO fait état des taux de RVS12 dans des sous-groupes formés selon le génotype et la présence ou l'absence de cirrhose; mais, soulignons de nouveau que l'essai est dépourvu de groupe comparateur. La proportion de patients présentant une RVS12 est de 92 % pour le génotype 1a, de 82 % pour le génotype 1b et de 97 % pour le génotype 4. Sous l'angle de l'ensemble des participants de l'essai clinique, la proportion de patients atteints de cirrhose présentant une RVS12 est de 80 %, alors qu'elle est de 93 % en l'absence de cirrhose.

Le taux de rechute dans l'essai clinique est de 9 %. L'essai évalue l'effet du traitement sur la qualité de vie selon un questionnaire générique, le Short-Form 36 (SF-36), un questionnaire portant précisément sur la maladie (CLDQ-HCV pour Chronic Liver Disease Questionnaire — Hepatitis C Virus) ainsi que selon le questionnaire Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue (FACIT-F) et l'échelle Work Productivity and Activity Impairment — Hepatitis C (WPAI-HepC). Du début de l'étude au terme du traitement, les scores des deux sommaires du questionnaire SF-36, le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental, diminuent (détérioration de l'état) dans une mesure statistiquement significative, la variation moyenne \pm écart type (ET) étant respectivement de $-6,5 \pm 9,8$ et de $-6,9 \pm 10,6$. Le score aux questionnaires CLDQ-HCV ($-0,6 \pm 1,0$) et FACIT-F ($-19,8 \pm 25,1$) diminue également dans une proportion statistiquement significative dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement. À l'échelle WPAI-HepC, on note, dans cette période, une augmentation (détérioration de l'état) moyenne \pm ET du pourcentage d'incapacité globale au travail de $22,1 \% \pm 31,6$ et dans le degré d'activité de $22,0 \% \pm 31,3$. Cependant, l'importance clinique de ces variations est incertaine, et il n'y a pas de groupe comparateur.

b) Génotypes 2 et 3

Dans l'étude FISSION, la proportion de patients jamais traités auparavant qui présentent une RVS12 est la même dans le groupe sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines que dans le groupe PegIFN-RBV pendant 24 semaines (67 %, la différence entre les groupes étant de 0,3 % et l'intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-7,5 \%$ à $8,0 \%$); le critère de non-infériorité est satisfait étant donné que la limite inférieure de l'IC à 95 % ($-7,5 \%$) est plus grande que la marge de non-infériorité de -15% . La supériorité de la bithérapie sofosbuvir et ribavirine n'est pas démontrée. La proportion de patients infectés par le VHC de génotype 2 présentant une RVS12 est de 97 % dans le groupe sofosbuvir + ribavirine et de 78 % dans le groupe PegIFN-RBV, et ces proportions sont respectivement de 56 % et de 63 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 3. Si l'on s'en tient aux patients atteints de cirrhose, la proportion de

patients présentant une RVS12 est de 47 % dans le groupe sofosbuvir + ribavirine et de 38 % dans le groupe PegIFN-RBV, alors que ces proportions sont respectivement de 72 % et de 74 % chez les patients exempts de cirrhose. La circonspection est de mise dans l'interprétation de ces résultats, car l'étude n'a pas la puissance suffisante pour en tirer de conclusion ferme. Le taux de rechute est de 30 % dans le groupe sofosbuvir + ribavirine et de 21 % dans l'autre; la différence est statistiquement significative selon l'analyse du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) (risque relatif [IC à 95 %] de 1,40 [1,02 à 1,93]; $P = 0,04$). La variation moyenne \pm ET du score du sommaire de l'état physique et du score du sommaire de l'état mental du questionnaire SF-36 dans la période allant du début de l'étude au terme du traitement indique une aggravation statistiquement significative dans le groupe PegIFN-RBV comparativement au groupe sofosbuvir + ribavirine : $-4,3 \pm 9,3$ contre $0,5 \pm 8,7$ et $-8,1 \pm 12,8$ contre $-3,7 \pm 11,5$. Toutefois, l'analyse ne porte que sur une partie de la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter (~ 40 % des patients) et la prudence est indiquée dans l'interprétation de ces analyses en raison de la multitude des tests statistiques.

Dans l'étude FUSION, les patients, chez qui l'interféron a échoué, présentent une RVS 12 dans une proportion statistiquement plus élevée dans le groupe sofosbuvir + ribavirine pendant 16 semaines que dans le groupe sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines (73 % contre 51 %, différence entre les proportions de -22 % [IC de -34 % -10 %], $P < 0,001$). Dans les sous-groupes, la proportion de patients atteints d'hépatite C de génotype 2 manifestant une RVS12 est de 94 % dans le groupe traité pendant 16 semaines et de 86 % dans le groupe traité pendant 12 semaines; ces proportions sont respectivement de 62 % et de 31 % chez les patients infectés par le VHC de génotype 3. En présence de cirrhose, la proportion de RVS12 est de 66 % dans le groupe traité pendant 16 semaines et de 31 % dans le groupe traité pendant 12 semaines, alors que ces proportions sont respectivement de 76 % et de 61 % en l'absence de cirrhose. La circonspection est de mise dans l'interprétation de ces résultats, car l'étude n'a pas la puissance suffisante pour en tirer de conclusion ferme. Le taux de rechute est de 27 % dans le groupe traité pendant 16 semaines et de 47 % dans l'autre; la différence est statistiquement significative selon l'analyse du PCEM (risque relatif [IC à 95 %] de 1,72 [1,16 à 2,53]; $P = 0,006$). Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à la variation moyenne du score du début de l'étude au terme du traitement aux sommaires de l'état physique et de l'état mental du questionnaire SF-36, ni quant aux questionnaires FACIT-F, CLDQ-HCV et WPAI-HepC.

Dans l'étude POSITRON (patients inadmissibles ou intolérants au traitement par le peginterféron, ou qui le refusent), la proportion de RVS12 est statistiquement plus grande dans le groupe sofosbuvir + ribavirine que dans le groupe du placebo (78 % comparativement à 0 %, différence entre les proportions de 77 %, IC à 95 % de 71 % à 84 % [$P < 0,001$]) après 12 semaines de traitement. La proportion de RVS12 est de 93 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 2 et de 61 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 3. Les taux de RVS12 en présence de cirrhose et en l'absence de cirrhose sont respectivement de 61 % et de 81 %. La circonspection est de mise dans l'interprétation des résultats ayant trait aux sous-groupes, car l'étude n'a pas la puissance suffisante pour en tirer de conclusion ferme. Dans l'étude POSITRON, 21 % des patients traités par sofosbuvir + ribavirine rechutent, comparativement à aucun des patients du groupe du placebo, étant donné qu'aucun d'eux n'a manifesté de réponse. Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les deux groupes sous l'angle de la variation moyenne du score au questionnaire SF-36 (les deux sommaires).

Dans l'étude VALENCE, la proportion de RVS12 est de 93 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 2 traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines et de 85 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 3 traités par sofosbuvir + ribavirine pendant 24 semaines. En présence de cirrhose, la proportion de RVS12 est de 82 % dans chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 2

traités pendant 12 semaines et de 68 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 3 traités pendant 24 semaines, alors que ces proportions sont respectivement de 94 % et de 91 % en l'absence de cirrhose. Quant au taux de rechute, il est de 7 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 2 traités pendant 12 semaines et de 14 % chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 3 traités pendant 24 semaines.

Effets néfastes

Dans les études, la proportion de patients subissant un incident indésirable grave varie de 1 % à 5 %.

Les abandons pour cause d'effets indésirables vont de 0 % à 12 % selon le groupe des études; le groupe traité par PegIFN-RBV de l'étude FISSION est le seul groupe où les abandons sont en proportion supérieure à 4 % : 1 % des patients du groupe sofosbuvir + ribavirine et 12 % des patients du groupe PegIFN-RBV mettent un terme à leur participation en raison d'un incident indésirable. À noter que, dans cette étude, le traitement par PegIFN-RBV s'étirait sur 24 semaines, alors que celui par sofosbuvir + ribavirine durait 12 semaines.

Les effets indésirables les plus courants dans les groupes sofosbuvir + ribavirine sont la fatigue (gamme de 23 % à 47 %), la céphalée (21 % à 33 %), la nausée (13 % à 31 %) et l'insomnie (11 % à 29 %). Ce sont également les effets indésirables les plus courants dans les groupes sofosbuvir + PegIFN-RBV et PegIFN-RBV de l'étude FISSION (fatigue : 36 % et 55 %; céphalée : 25 % et 44 %; nausée : 18 % et 29 %; insomnie : 12 % et 29 %) et dans le groupe sofosbuvir + PegIFN-RBV de l'étude NEUTRINO (fatigue : 59 %; céphalée : 36 %; nausée : 34 %; insomnie : 25 %).

Dans toutes les études, un seul patient traité par sofosbuvir + ribavirine a présenté de la neutropénie de stade 4, alors que, dans l'étude FISSION, 12 % des patients du groupe PegIFN-RBV ont manifesté de la neutropénie de stade 3 et que 3 % ont été aux prises avec une neutropénie de stade 4. Il en va de même dans le groupe sofosbuvir + PegIFN-RBV de l'étude NEUTRINO (stade 3 : 15 %; stade 4 : 5 %). Quant aux taux d'anémie, ils sont de 8 % dans le groupe sofosbuvir + ribavirine et de 12 % dans le groupe PegIFN-RBV de l'étude FISSION, et de 13 % dans le groupe sofosbuvir + ribavirine et de 0 % (aucun cas) dans le groupe du placebo de l'étude POSITRON.

Aucune étude ne compare directement la trithérapie formée de sofosbuvir et de PegIFN-RBV à des trithérapies formées d'un autre antiviral d'action directe associé à PegIFN-RBV sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. Le fabricant fait état d'une métaanalyse en réseau comparant trois trithérapies, soit sofosbuvir + PegIFN-RBV, bocéprévir + PegIFN-RBV et télaprévir + PegIFN-RBV chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 jamais traités auparavant, destinée à en déterminer l'efficacité comparative sous l'angle de la réponse virologique soutenue. La métaanalyse n'est pas convaincante quant à la différence d'efficacité entre les traitements et elle ne tient pas compte de tous les traitements d'intérêt (la métaanalyse du fabricant ne couvre pas la trithérapie siméprévir + PegIFN-RBV).

Autres considérations

Le traitement de l'hépatite C chronique évolue rapidement, plusieurs régimes thérapeutiques sans interféron et ribavirine sont en voie d'obtenir l'autorisation de commercialisation réglementaire. Le sofosbuvir fait partie de plusieurs régimes dont l'usage devrait être autorisé sous peu. L'étude COSMOS examine l'efficacité de régimes thérapeutiques associant le sofosbuvir et le siméprévir avec ou sans ribavirine. Bien que peu nombreux, tous les patients (N = 16) atteints d'hépatite C de génotype 1 traités par sofosbuvir et siméprévir pendant 24 semaines présentent une RVS12. Lorsque le traitement dure

12 semaines, le taux de RVS12 est de 93 % (N = 14)¹⁰. Ces patients soit n'ont pas répondu au traitement antérieur, soit n'avaient jamais été traités encore, mais tous présentaient une cirrhose ou une fibrose avancée. Dans ses lignes directrices de 2014, l'Association européenne pour l'étude du foie propose la bithérapie sofosbuvir + siméprévir pendant 12 semaines dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 1, quoique ce soit une option de 5^e intention accompagnée d'une recommandation B1. Les auteurs des lignes directrices précisent qu'il ne semble pas avantageux d'y associer la ribavirine à moins que le patient n'ait pas répondu à un traitement antérieur ou qu'il soit cirrhotique^{11,12}. Les lignes directrices de 2014 de l'American Association for the Study of Liver Diseases recommandent l'association de sofosbuvir et de siméprévir, avec ou sans ribavirine, chez les patients atteints d'hépatite C de génotype 1 inadmissibles au traitement par l'interféron (classe I, niveau B)¹³. Santé Canada n'a pas autorisé l'usage de cette association, mais la demande d'autorisation a été présentée à la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis selon un récent communiqué¹⁴.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a demandé que le prix du médicament, soit [REDACTÉ] par jour, demeure confidentiel; à ce prix, le coût total des cures de 12 semaines, de 16 semaines et de 24 semaines revient respectivement à [REDACTÉ], [REDACTÉ] et [REDACTÉ].

Le fabricant présente une analyse cout-utilité qui s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière. Dans le cas de patients infectés par le VHC de génotype 1 jamais traités auparavant, l'analyse compare le sofosbuvir associé à PegIFN-RBV pendant 12 semaines au télaprévir couplé à PegIFN-RBV, au bocéprévir couplé à PegIFN-RBV et à la bithérapie PegIFN-RBV. Dans le traitement de l'hépatite C de génotype 2, l'analyse compare le sofosbuvir associé à la ribavirine (RBV) pendant 12 semaines et la bithérapie PegIFN-RBV ou à l'abstention thérapeutique. Dans le traitement de l'infection par le VHC de génotype 3, elle compare l'association de sofosbuvir et de RBV pendant 16 semaines, la bithérapie PegIFN-RBV et l'abstention. 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 des études pivots sur le télaprévir et sur le bocéprévir (SPRINT-2 et ADVANCE), et de l'essai IDEAL pour ce qui est de PegIFN-RBV (comparaison indirecte dite naïve). Quant à l'hépatite C de génotype 2 ou 3, le taux de RVS que procure le sofosbuvir provient des études POSITRON (patients inadmissibles ou intolérants à l'interféron ou qui le refusent) et FUSION (patients traités auparavant qui n'ont pas répondu ou qui ont rechuté). L'analyse prévoit l'incidence cumulative des complications durant la vie du patient en fonction de taux de probabilité de transition d'un état de santé à un autre tirés de diverses sources d'information. Le risque relatif d'incidents indésirables (anémie, dépression, éruption cutanée) provient de certaines études. Au cours de l'évolution naturelle de la maladie, le coefficient d'utilité varie selon que le patient présente une RVS ou que la maladie s'aggrave. L'analyse applique un décrétement d'utilité reflétant la détérioration de la qualité de vie due au traitement antiviral. Les coefficients d'utilité rattachés aux états de santé sont tirés de la documentation publiée. Le coût des médicaments est celui qui figure sur les listes de médicaments assurés au Québec. Initialement, le schéma d'utilisation des ressources dans la surveillance des patients se fondait sur les normes du Royaume-Uni; des hépatologues canadiennes l'ont revu et ont établi les coûts selon la pratique de référence en Ontario. Les coûts de la prise en charge des incidents indésirables sont ceux d'une étude rétrospective de la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Résultats de l'analyse du fabricant

- Chez le patient atteint d'hépatite C de génotype 1 jamais traité encore, le rapport cout-utilité différentiel (RCUD) du sofosbuvir comparativement à la bithérapie PegIFN-RBV est de 31 323 \$ en

l'absence de cirrhose et de 1 197 \$ en présence de cirrhose. Le RCUD du sofosbuvir par rapport au bocéprévir ou au télaprévir est inférieur à 20 000 \$ en l'absence de cirrhose, et le sofosbuvir est l'option dominante en cas de cirrhose.

- Chez le patient infecté par le VHC de génotype 2 ou 3 inadmissible ou intolérant à l'interféron ou qui le refuse, le RCUD du sofosbuvir comparativement à l'abstention thérapeutique est inférieur à 20 000 \$ s'il s'agit du génotype 2 et à 60 000 \$ s'il s'agit du génotype 3. Chez le patient atteint d'hépatite C de génotype 2 qui traverse une rechute ou une poussée de la maladie après le traitement par PegIFN-RBV, le RCUD du sofosbuvir comparativement à l'abstention thérapeutique ou à la bithérapie PegIFN-RBV est respectivement inférieur à 45 000 \$ et à 17 000 \$. Chez le patient infecté par le VHC de génotype 2 qui ne répond pas à la bithérapie PegIFN-RBV, le RCUD du sofosbuvir par rapport à l'abstention thérapeutique est de moins de 22 000 \$ en l'absence de cirrhose, mais il est dominé en cas de cirrhose.
- En cas de rechute ou de poussée de la maladie après le traitement par PegIFN-RBV chez le patient atteint d'hépatite C de génotype 3, le RCUD du sofosbuvir comparativement à l'abstention thérapeutique est inférieur à 45 000 \$. Le RCUD du sofosbuvir par rapport à la bithérapie PegIFN-RBV est de 51 519 \$ en l'absence de cirrhose et de 5 777 \$ en présence de cirrhose. Chez le patient infecté par le VHC de génotype 3 qui ne répond pas à la bithérapie PegIFN-RBV, le RCUD du sofosbuvir comparativement à l'abstention thérapeutique ou à la bithérapie PegIFN-RBV est respectivement de 50 346 \$ et de 62 393 \$ en l'absence de cirrhose, et inférieur à 24 000 \$ en présence de cirrhose.

Interprétation et principales limites

Le PCEM a relevé des limites dans les analyses du fabricant susceptibles d'influer sur l'estimation de la rentabilité du médicament :

- Les études NEUTRINO et FUSION ont recours, aux fins de comparaison, à une cohorte témoin historique et à la technique de comparaison indirecte dite naïve, ce qui teinte d'incertitude les RCUD.
- Nombre des comparaisons opposent des groupes de très petite taille, et les résultats ayant trait à certains sous-groupes ne concordent pas avec les constatations générales des études FUSION et POSITRON, tels les meilleurs taux de RVS chez les patients cirrhotiques 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.

Analyses du Programme commun d'évaluation des médicaments

Le PCEM a procédé à ses propres analyses en fonction des paramètres que voici : le coût des médicaments tiré de la liste des médicaments couverts en Saskatchewan, des taux de RVS plus prudents en ce qui concerne le sofosbuvir, équivalant à la limite inférieure de l'intervalle de confiance ou de l'intervalle de crédibilité à 95 %, une baisse du gain d'utilité associé à la RVS, qui est ramené 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 limites et des vastes intervalles de crédibilité de la métaanalyse en réseau du fabricant. Selon les taux de RVS de cette métaanalyse en réseau, le 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, 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 taux de RVS prudents, 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 télaprévir 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 attrayant, 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 sofosbuvir est rentable en général par rapport à l'abstention thérapeutique ou à la bithérapie PegIFN-RBV (RCUD allant de 23 944 \$ à 31 487 \$ la QALY), 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 en présence ou en absence de cirrhose. Si le patient a subi une rechute ou une poussée de la maladie, le sofosbuvir n'est pas rentable (il est dominé par une autre option ou il se traduit par un RCUD > 150 000 \$) comparativement à l'abstention thérapeutique ou à PegIFN-RBV en l'absence de cirrhose, mais voit son RCUD diminuer sous les 31 000 \$ 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 \$.

Le RCUD du sofosbuvir par rapport aux comparateurs appropriés varie considérablement selon le génotype et le sous-groupe. Les analyses ayant trait au traitement de l'hépatite C de génotype 1 sont limitées par l'absence de données issues de comparaisons directes. La plupart des analyses ayant trait au traitement de l'hépatite C de génotypes 2 ou 3 sont limitées par la petite taille de l'échantillon des essais cliniques d'où proviennent les données sur l'efficacité. D'après les analyses du PCEM, le sofosbuvir est rentable selon toute probabilité dans les sous-groupes que voici : les patients infectés par le VHC de génotype 1 atteints de cirrhose et jamais traités encore (comparativement au bocéprévir et à la bithérapie PegIFN-RBV, mais les analyses portent sur des sous-groupes de très petite taille et se fondent sur une comparaison de traitements indirecte dite naïve); les patients infectés par le VHC de génotype 2, inadmissibles à la bithérapie PegIFN-RBV, qui subissent une rechute ou une poussée de la maladie, mais ne sont pas atteints de cirrhose, comparativement à l'abstention thérapeutique ou à PegIFN-RBV; les patients infectés par le VHC de génotype 3, atteints de cirrhose et qui ont rechuté ou sont aux prises avec une poussée de la maladie, comparativement à l'abstention thérapeutique ou à la bithérapie PegIFN-RBV.

Conclusion

Quatre des ECR qui font l'objet de l'examen méthodique comptent des patients atteints d'hépatite C de génotype 2 et des patients atteints d'hépatite C de génotype 3 (FISSION, FUSION, POSITRON et VALENCE), mais un seul, à bras unique, (NEUTRINO) est mené auprès de patients atteints d'hépatite C de génotype 1 et de patients atteints d'hépatite C de génotype 4. Les caractéristiques des participants et des interventions des études sur le traitement de l'hépatite C de génotype 2 ou 3 sont variées, et les études démontrent que, sous l'angle de la RVS12, le traitement de 12 semaines par sofosbuvir + ribavirine est non inférieur au traitement de 24 semaines par PegIFN-RBV chez des patients jamais traités encore (FISSION) et qu'il est supérieur au placebo chez les patients inadmissibles ou intolérants au peginterféron ou qui le refusent (POSITRON). Des résultats dans des sous-groupes de l'étude FUSION et les constatations du compte rendu descriptif de l'étude VALENCE donnent à penser que le traitement de l'hépatite C de génotype 3 par sofosbuvir + ribavirine aurait intérêt à être plus long

(jusqu'à 24 semaines) que celui de l'hépatite C de génotype 2 (12 semaines); toutefois, cette constatation demeure hypothétique en raison des limites tenant au devis de l'étude. Le régime sofosbuvir + ribavirine, plus court et potentiellement mieux tolérable, pourrait se traduire par une meilleure qualité de vie pour les patients comparativement à la bithérapie PegIFN-RBV, mais rien de probant ne le confirme dans les études examinées, en raison notamment de l'énorme quantité de données manquantes sur ce paramètre, d'où le caractère contestable des résultats.

L'étude NEUTRINO est dépourvue de groupe témoin, mais elle démontre que sofosbuvir + PegIFN-RBV est supérieur sur le plan de la RVS au traitement auquel a été soumise une cohorte externe où le taux de guérison observé s'établit à 60 %; cette cohorte est formée principalement de patients atteints d'hépatite C de génotype 1 ou 4 jamais traités auparavant. Le PCEM n'a pas relevé d'études, conformes aux critères d'inclusion déterminés pour les besoins de l'examen méthodique, examinant le sofosbuvir chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant déjà été traités.

Les études examinées ne soulèvent pas de préoccupations nouvelles quant à l'innocuité ou à la tolérabilité du régime associant le sofosbuvir à la ribavirine ou à PegIFN-RBV. La bithérapie sofosbuvir + ribavirine semble mieux tolérée que PegIFN-RBV selon les abandons pour cause d'effets indésirables.

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT TRAIT À L'HÉPATITE C DE GÉNOTYPE 1 OU 4

Critère d'évaluation	NEUTRINO
	SOF12+PegIFN-RBV12 N = 327
RVS12	
Patients, n/N (%)	296/327 (91)
Rechute	
n/N (%)	28/326 (9)
Mortalité	
Décès, N	0
QVLS : SF-36 (ÉTAT PHYSIQUE)	
Moyenne initiale (ET)	49,5 (10,0) N = 315
Variation moyenne (ET)	-6,5 (9,8) N = 298, P < 0,001 ^a
QVLS : SF-36 (ÉTAT MENTAL)	
Moyenne initiale (ET)	50,6 (10,4) N = 315
Variation moyenne (ET)	-6,9 (10,6) N = 298, P < 0,001 ^a
Abandons	
Total, N (%)	35 (11)
Incidents indésirables graves	
n, N (%)	4 (1)
Abandons pour cause d'effets indésirables	
n, N (%)	5 (2)
Effets indésirables notables	

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR SOVALDI

Critère d'évaluation	NEUTRINO
	SOF12+PegIFN-RBV12 N = 327
Fatigue	194 (59)
Céphalée	118 (36)
Nausée	112 (34)
↓neutrophiles — stade 3	49 (15)
Stade 4	17 (5)

ET = écart type; PegIFN-RBV = peginterféron + ribavirine; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RVS12 = réponse virologique soutenue 12 semaines après le traitement; SF-36 = questionnaire sur la santé; SOF12+PegIFN-RBV12 = 12 semaines de sofosbuvir + 12 semaines de PegIFN-RBV.

^aValeur *P* selon le test de Wilcoxon pour observations appariées.

Source : rapport d'étude clinique NEUTRINO.¹⁵

TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DES ÉTUDES AYANT TRAIT À L'HÉPATITE C DE GÉNOTYPE 2 OU 3

Critère d'évaluation	FISSION		POSITRON		FUSION		VALENCE			
	SOF12RBV12 N = 256	PegIFN- RBV24 N = 243	SOF12RBV12 N = 207	PLAC12 N = 71	SOF12RBV12 N = 103	SOF16RBV16 N = 98	SOF12RBV12 G2	SOF12RBV12 G3	SOF24RBV24 G3	PLAC12
RVS12										
n/N (%)	170/253 (67)	162/243 (67)	161/207(78)	0/71 (0)	51/100 (51)	69/95(73)	68/73(93)	3/11 (27)	213/250(85)	PI ^a
Différence de proportion (IC à 95 %), Valeur P	0,3 % (-7,5 % à 8,0 %) P = 0,94 ^b		77 % (71 % à 84 %) P < 0,001 ^b		-22 % (-34 % à 10 %), P < 0,001 ^a		s.o.			
Rechute										
n/N (%)	74/249 (30)	46/217 (21)	42/205 (21)	0/0	47/100 (47)	26/95 (27)	5/73 (7)	6/11 (55)	34/249 (14)	PI ^a
RR (IC à 95 %), Valeur P	1,40 (1,02 à 1,93), P = 0,04 ^c		Impossible à estimer		1,72 (1,16 à 2,53), P = 0,006 ^c		s.o.			
Mortalité										
n	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QVLS : SF-36 (ÉTAT PHYSIQUE)										
Moyenne initiale (ET)	47,3 (9,9) N = 98	49,0 (10,3) N = 97	47,0 (9,1) N = 145	44,8 (10,3) N = 51	47,7 (10,0) N = 98	47,2 (9,7) N = 94	PI	PI	PI	PI
Variation moyenne (ET) à la FDT	0,5 (8,7) N = 81	-4,3 (9,3) N = 68	-1,8 (7,7) N = 132	-0,5 (6,7) N = 48	-2,2 (7,5) N = 97	0,0 (7,0) N = 85	PI	PI	PI	PI
Valeur P	P < 0,001 ^d		P = 0,57 ^d		P = 0,10 ^d					
QVLS : SF-36 (ÉTAT MENTAL)										
Moyenne initiale (ET)	49,5 (11,2) N = 98	49,0 (10,6) N = 97	47,4 (11,3) N = 145	44,7 (13,0) N = 51	48,3 (12,0) N = 98	50,3 (10,3) N = 94	PI	PI	PI	PI

SOMMAIRES CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM SUR SOVALDI

Critère d'évaluation	FISSION		POSITRON		FUSION		VALENCE			
	SOF12RBV12 N = 256	PegIFN- RBV24 N = 243	SOF12RBV12 N = 207	PLAC12 N = 71	SOF12RBV12 N = 103	SOF16RBV16 N = 98	SOF12RBV12 G2	SOF12RBV12 G3	SOF24RBV24 G3	PLAC12
Variation moyenne (ET) à la FDT	-3,7 (11,5) N = 81	-8,1 (12,8) N = 68	-5,7 (12,3) N = 132	-2,1 (9,2) N = 48	-4,7 (11,6) N = 97	-3,5 (9,9) N = 85	PI	PI	PI	PI
Valeur P	P = 0,012 ^d		P = 0,12 ^d		P = 0,27 ^d					
Abandons										
N total (%)	32 (13)	67 (28)	53 (26)	71 (100)	52 (51)	29 (30)	PI	PI		PI
Incidents indésirables graves										
n, N (%)	7 (3)	3 (1)	11 (5)	2 (3)	5 (5)	3 (3)	0	10 (4)		2 (2)
Abandons pour cause d'effets indésirables										
n, N (%)	3 (1)	29 (12)	5 (2)	3 (4)	1 (1)	0	1 (1)	1 (< 1)		1 (1)
Effets indésirables notables										
Fatigue	92 (36)	134 (55)	91 (44)	17 (24)	46 (45)	46 (47)	19 (23)	75 (30)		16 (19)
Céphalée	64 (25)	108 (44)	43 (21)	14 (20)	26 (25)	32 (33)	24 (29)	74 (30)		23 (27)
Nausée	46 (18)	70 (29)	46 (22)	13 (18)	22 (21)	20 (20)	26 (31)	32 (13)		9 (11)
↓neutrophiles, stade 3	0	30 (12)	0	1 (1)	0	0	1 (1)	0		1 (1)
Stade 4	0	6 (3)	0	0	1 (1)	0	0	0		0

ET = écart type; FDT = fin du traitement; G2 = génotype 2; G3 = génotype 3; IC = intervalle de confiance; PI = pas indiqué; PLAC12 = placebo pendant 12 semaines; PegIFN-RBV12 = peginterféron + ribavirine pendant 12 semaines; QVLS = qualité de vie liée à la santé; RR = risque relatif; SF-36 = questionnaire sur la santé SF-36; SOF12RBV12 = sofosbuvir + ribavirine ensemble pendant 12 semaines; SOF16RBV16 = sofosbuvir + ribavirine ensemble pendant 16 semaines; SOF24RBV24 = sofosbuvir + ribavirine ensemble pendant 24 semaines.

^aLe groupe placebo de l'étude VALENCE a été dissous prématurément, mais le fabricant fait remarquer l'absence de réponse virologique dans ce groupe.

^bLa différence de proportion entre les groupes d'intervention et l'IC à 95 % qui lui est associée sont calculées selon le test de Mantel-Haenszel pondéré selon les strates.

^cValeur P selon le calcul du risque relatif effectué par le Programme commun d'évaluation des médicaments.

^dValeur P selon le test de Wilcoxon pour observations appariées.

Sources : Rapport de l'étude FISSION¹⁶, rapport de l'étude VALENCE¹⁷, rapport de l'étude FUSION¹⁸, rapport de l'étude POSITRON¹⁹ et Zeuzem 2014 (VALENCE)²⁰.