

VOSEVI^{MC} – Hépatite C chronique

FÉVRIER 2018

Marque de commerce : Vosevi

Dénomination commune : Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 400 mg - 100 mg – 100 mg

Avis d'inscription aux listes des médicaments – Médicament d'exception

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Vosevi^{MC} aux listes des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique selon l'indication reconnue pour le paiement proposée.

Indication reconnue pour le paiement

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique, qui ne présentent pas de cirrhose décompensée, infectées par :
 - le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant déjà subi l'échec thérapeutique d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A;
- ou
- le génotype 1, 2, 3 ou 4 et ayant déjà subi l'échec thérapeutique d'un traitement à base de sofosbuvir, mais sans d'inhibiteur de la NS5A.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.

Évaluation

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Vosevi^{MC} est un comprimé d'association à doses fixes combinant trois antiviraux à action directe (AAD) de classes différentes, soit le sofosbuvir, le velpatasvir et le voxilaprévir. Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B tandis que le velpatasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A et le voxilaprévir, un inhibiteur de la protéase NS3/4A. Ils inhibent la réplication virale du virus de l'hépatite C (VHC) dans les cellules hôtes infectées. Vosevi^{MC} est indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le VHC chez des adultes sans cirrhose ou qui souffrent d'une cirrhose compensée, infectés par le génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 et ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant un inhibiteur de la NS5A. Il est également indiqué pour ceux infectés par le génotype 1, 2, 3 ou 4 et ayant reçu un traitement précédent contre le VHC contenant du sofosbuvir sans inhibiteur de la NS5A.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Actuellement, plusieurs antiviraux sont inscrits sur les listes des médicaments, à certaines conditions, dont des associations d'AAD telles qu'elbasvir/grazoprévir (Zepatier^{MC}), lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni^{MC}) et sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa^{MC}). Aucun agent n'est cependant indiqué à la suite d'un échec à un traitement précédant contenant un inhibiteur de la NS5A ou contenant du sofosbuvir sans inhibiteur de la NS5A.

Il s'agit de la première évaluation de Vosevi^{MC} par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études POLARIS-1 et POLARIS-4 (Bourlière 2017) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

Patients ayant déjà reçu un inhibiteur de la NS5A

L'étude POLARIS-1 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 12 semaines avec Vosevi^{MC}. Elle a été réalisée chez 415 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 et ayant subi l'échec virologique d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A. Les patients porteurs du VHC de génotype 1 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Vosevi^{MC} ou un placebo. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification, selon l'absence de cirrhose ou la présence d'une cirrhose compensée. Les patients atteints du VHC des autres génotypes ont tous reçu le traitement actif sans insu. La présence d'un groupe recevant un placebo n'avait pas pour objectif de comparer les pourcentages de RVS12 avec le groupe traité, mais visait à comparer les profils d'effets indésirables respectifs. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Une analyse statistique de supériorité par rapport à un seuil de réponse préétabli fixé à 85 % a été effectuée au seuil de signification statistique préspecifié (valeur p) de 0,05. Les principaux résultats obtenus figurent au tableau suivant.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principaux résultats de l'étude POLARIS-1 (Bourlière 2017)

Proportion de patients ayant atteint une RVS12 ^a	Vosevi ^{MC} x 12 semaines (n = 263)
Population globale (IC95 %)	96 % (93 % à 98 %)
Sans cirrhose (n = 142)	99 %
Avec cirrhose compensée (n = 121)	93 %
VHC de génotype 1a (n = 101)	96 %
VHC de génotype 1b (n = 45)	100 %
VHC de génotype 1 (autre) (n = 4)	100 %
VHC de génotype 2 (n = 5)	100 %
VHC de génotype 3 (n = 78)	95 %
Avec cirrhose compensée (n = 56)	93 %
VHC de génotype 4 (n = 22)	91 %
VHC de génotype 5 (n = 1)	100 %
VHC de génotype 6 (n = 6)	100 %

RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement; VHC : Virus de l'hépatite C.

a La proportion de RVS12 est de 0 % dans le groupe recevant le placebo.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis est sans traitement comparateur actif. Toutefois, compte tenu de l'objectif d'évaluation principal robuste et du fait qu'aucun autre traitement n'est présentement approuvé comme traitement de deuxième intention à la suite d'un échec à un AAD, ce devis est jugé approprié.
- L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé pertinent dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique.
- Le seuil prédéfini de 85 % est jugé adéquat, car il correspond à un pourcentage élevé de RVS12.
- Le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 1 ou 3 est suffisant, mais celui des autres génotypes est faible, ce qui est attendu compte tenu de l'incidence de ces génotypes.
- Les caractéristiques de base des patients sont bien détaillées. Près de la moitié des patients recevant Vosevi^{MC} étaient atteints d'une cirrhose compensée, ce qui suggère une population plus difficile à traiter. Les traitements antiviraux antérieurs associaient un inhibiteur de la NS5A à un inhibiteur de la NS5B chez plus de la moitié des patients. Le lédirasvir, le daclatasvir et l'ombitasvir figuraient parmi les inhibiteurs de la NS5A les plus utilisés.
- La population incluse représente bien celle qui serait traitée au Québec.

Les résultats montrent que l'administration de Vosevi^{MC} pendant 12 semaines chez des sujets ayant déjà été traités par un inhibiteur de la NS5A entraîne une RVS12 chez 96 % des sujets de la population globale, c'est-à-dire tous génotypes confondus. La supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au seuil préétabli de 85 % ($p < 0,001$). Le pourcentage de RVS12 rapporté chez les personnes atteintes de cirrhose compensée (93 %) est plus faible que celui des sujets sans cirrhose (99 %). Bien que ces résultats n'étaient qu'exploratoires, ils sont rassurants, car la réponse virologique en présence de cirrhose compensée reste élevée et supérieure au seuil préétabli. Les résultats sont jugés cliniquement significatifs chez les patients de tous les génotypes. Bien que les patients atteints du VHC de génotypes 2, 4, 5 ou 6 soient peu nombreux, les pourcentages de RVS12 obtenus à leur égard sont élevés, rassurants et comparables à ceux observés chez les patients des deux autres génotypes.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Parmi les patients ayant reçu Vosevi^{MC}, 10 n'ont pas obtenu de RVS12 : un patient a connu un échec virologique pendant le traitement pour cause de non-observance, 6 ont eu une rechute, 2 ont retiré leur consentement et un seul a été perdu de vue. Les données provenant d'une analyse de sous-groupes montrent que 97 % des patients présentant initialement des substitutions associées aux résistances aux inhibiteurs de la protéine NS5A ont obtenu une RVS12, comparativement à 98 % des patients ne présentant pas de substitutions au départ. Ainsi, les bénéfices de Vosevi^{MC} sont observés indépendamment de la présence de mutations associées aux résistances.

Patients ayant reçu un traitement sans inhibiteur de la NS5A

L'étude POLARIS-4 est un essai de phase III, multicentrique, à répartition aléatoire et sans insu, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'un traitement de 12 semaines avec Vosevi^{MC}. Elle a été réalisée chez 333 adultes atteints d'hépatite C chronique ayant reçu un traitement avec un AAD ne contenant pas d'inhibiteur de la NS5A. Les patients porteurs du VHC de géotypes 1, 2 ou 3 ont été répartis aléatoirement pour recevoir Vosevi^{MC} ou Eplusa^{MC}, tous deux à raison d'une dose quotidienne durant 12 semaines. Le comparateur actif, Eplusa^{MC}, a été choisi dans le but d'évaluer la contribution du voxilaprèvir sur la réponse virologique chez cette population. Les patients atteints du VHC des autres géotypes ont tous reçu Vosevi^{MC} sans insu. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le géotype et selon l'absence de cirrhose ou la présence d'une cirrhose compensée. Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients ayant atteint une RVS12. Une analyse statistique de supériorité par rapport à un seuil préétabli fixé à 85 % a été effectuée au seuil de signification statistique préspecifié (valeur p) de 0,025. Les principaux résultats obtenus chez les sujets de l'ensemble d'analyse intégrale figurent au tableau suivant.

Principaux résultats de l'étude POLARIS-4 (Bourlière 2017)^a

Proportion de patients ayant atteint une RVS12	Vosevi ^{MC} x 12 semaines (n = 182)	Eplusa ^{MC} x 12 semaines (n = 151)
Population globale (IC95 %)	98 % (95 % à 99 %)	90 % (84 % à 94 %)
Sans cirrhose	98 % (n.d.)	94 % (n.d.)
Avec cirrhose compensée	98 % (n.d.)	86 % (n.d.)
VHC de géotype 1a	98 % (n = 54)	89 % (n = 44)
VHC de géotype 1b	96 % (n = 24)	95 % (n = 22)
VHC de géotype 2	100 % (n = 31)	97 % (n = 33)
VHC de géotype 3	94 % (n = 54)	85 % (n = 52)
VHC de géotype 4	100 % (n = 19)	s.o.

n.d. : Non disponible; RVS12 : Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement; s.o. : Sans objet; VHC : Virus de l'hépatite C.

a Aucun patient porteur des géotypes 5 ou 6 n'a été inclus.

Les éléments clés relevés durant l'analyse de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis ne permet pas d'effectuer de comparaison entre les données d'efficacité de Vosevi^{MC} et celles d'Eplusa^{MC}. Toutefois, compte tenu du contexte de la maladie et de l'objectif d'évaluation principal robuste, ce devis est jugé approprié.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- Le nombre de patients atteints du VHC de génotypes 1, 2 ou 3 est suffisant, mais celui des patients atteints de génotypes 4 est faible. De plus, aucun patient de génotypes 5 et 6 n'a été recruté. Cela peut être expliqué par le fait que les patients de ces génotypes sont peu nombreux et obtiennent généralement une réponse aux récents AAD.
- Les caractéristiques de base des patients, tels l'âge, le sexe et la race, sont bien détaillées. Près de la moitié des patients recevant Vosevi^{MC} étaient atteints d'une cirrhose compensée. La population étudiée représente bien celle qui serait traitée au Québec, ce qui appuie la validité externe.
- Les traitements antérieurs devaient exclure tout inhibiteur de la NS5A et étaient composés principalement de sofosbuvir. Puisque les traitements récemment inscrits et les plus fréquemment utilisés sont des traitements d'association composés d'un inhibiteur de la NS5A, la portée clinique de cette étude s'en trouve réduite.
- L'objectif d'évaluation principal est pertinent dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique et le seuil prédéfini de 85 % est jugé adéquat, car il correspond à un pourcentage élevé de RVS12.

Les résultats montrent que Vosevi^{MC}, administré pendant 12 semaines à des patients ayant déjà reçu un AAD qui n'était pas un inhibiteur de la NS5A, entraîne un pourcentage de RVS12 de 98 % ($p < 0,001$). Ce résultat, d'une ampleur importante, est jugé cliniquement significatif, et la supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au seuil préétabli. Le pourcentage de RVS12 rapporté chez les personnes atteintes de cirrhose compensée (98 %) est semblable à celui des sujets sans cirrhose pour le groupe recevant Vosevi^{MC}. Cette supériorité n'a cependant pas été démontrée dans le groupe de patients recevant Eplusa^{MC} (RVS12 de 90 %; $p = 0,09$).

Dans cet essai, le pourcentage d'échecs virologiques chez les patients traités avec Vosevi^{MC} est faible (3 %). Les résultats montrent que 100 % des patients présentant initialement des substitutions associées aux résistances des inhibiteurs de la NS3A ou de la NS5A ont obtenu une RVS12. Ainsi, les bénéfices de Vosevi^{MC} sont observés indépendamment de la présence de substitutions associées aux résistances.

Innocuité

Dans le cadre des études citées précédemment, Vosevi^{MC} a été généralement bien toléré, qu'il ait été administré chez des patients sans cirrhose ou atteints de cirrhose compensée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés incluaient les céphalées, la fatigue, la diarrhée et les nausées. Ceux-ci étaient principalement d'intensité légère. Dans POLARIS-1, 78 % des patients recevant Vosevi^{MC} ont présenté un effet indésirable. Dans POLARIS-4, l'incidence d'effets indésirables était comparable entre les patients recevant Vosevi^{MC} et ceux qui recevaient Eplusa^{MC} (77 % contre 74 %, respectivement). Une faible proportion d'effets indésirables graves a été répertoriée durant les deux essais et leur survenue était comparable entre les groupes. Vosevi^{MC} présente un profil d'innocuité favorable.

Besoin de santé

Le traitement de l'hépatite C chronique s'est profondément modifié ces dernières années avec l'arrivée d'AAD tels qu'Eplusa^{MC}, Harvoni^{MC} et Zepatier^{MC}. Ces traitements oraux entraînent des pourcentages de RVS12 élevés, pour l'ensemble des génotypes. De plus, ils sont globalement bien tolérés. Cependant, malgré les avancements apportés par ces nouveaux traitements, il demeure qu'environ 5 % des patients présentent un échec thérapeutique. Il n'existe aucune option thérapeutique recommandée comme traitement de deuxième intention à la suite d'un échec à un AAD. Ainsi l'inscription de Vosevi^{MC}

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

constituerait une nouvelle option thérapeutique et comblerait un besoin de santé jugé important pour les patients ayant reçu un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A (génotypes 1 à 6) et pour les patients avec ou sans cirrhose, ayant reçu un traitement contre le VHC contenant du sofosbuvir sans un inhibiteur de la NS5A (génotypes 1 à 4).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que Vosevi^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients qui ne présentent pas de cirrhose décompensée et qui ont subi l'échec d'un traitement contenant un AAD.

Motifs de la position unanime

- Bien que les données cliniques proviennent d'études dont le devis est de faible niveau de preuve, les résultats rapportés sont acceptables compte tenu du contexte de la maladie, de la faible prévalence de certains génotypes et de l'objectif d'évaluation principal qui cible une guérison complète de l'hépatite C chronique.
- Vosevi^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique ayant déjà été traités pour le VHC avec des AAD, qu'il s'agisse de sujets sans cirrhose ou avec cirrhose compensée.
- Le pourcentage d'échecs virologiques est faible.
- La présence de mutations initiales de la NS5A ou de la NS3A n'influence pas la réponse au traitement.
- Vosevi^{MC} est bien toléré.
- L'accès à une molécule d'efficacité élevée répond à un besoin de santé considéré comme important pour les patients atteints d'une hépatite C chronique qui ont subi l'échec d'un traitement précédant composé d'AAD.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Vosevi^{MC} est de 714,29 \$. À raison d'un comprimé une fois par jour, son coût de traitement pour 12 semaines est de 60 000 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a soumis une analyse coût-utilité non publiée chez une population atteinte d'hépatite C chronique, expérimentée aux AAD. Elle a pour objectif principal d'évaluer le ratio différentiel de Vosevi^{MC} en comparaison d'Epclusa^{MC} chez les patients naïfs aux inhibiteurs de la NS5A et à aucun traitement chez les patients naïfs et expérimentés aux inhibiteurs de la NS5A. L'INESSS n'a pas retenu l'analyse coût-utilité comparant Vosevi^{MC} à Epclusa^{MC}, car ce dernier n'a pas d'indication spécifique pour cette population et l'expérience clinique est limitée. L'analyse considérée :

- repose sur un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie en fonction de la réponse au traitement selon les états de santé suivants : non cirrhotique, la cirrhose compensée, la RVS12 pour les patients cirrhotiques ou non cirrhotiques, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique, l'état post-transplantation hépatique et la mortalité liée ou non aux complications de la maladie;
- utilise un horizon temporel jusqu'à l'âge de 80 ans;

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- incorpore des données d'efficacité et d'innocuité provenant de POLARIS-1 et POLARIS-4;
- retient des valeurs d'utilité associées à chaque état de santé et un gain d'utilité lié à la guérison, issues de la littérature;
- présente les résultats selon une perspective sociétale, dans laquelle sont considérés les coûts médicaux directs (médicaments, gestion des effets indésirables, ressources médicales associées à la prise en charge de l'hépatite C et de ses complications) ainsi que les coûts indirects liés aux pertes de productivité.

Les résultats du fabricant sont notamment stratifiés selon que les patients présentent une cirrhose ou non. Toutefois, considérant que les analyses statistiques n'étaient pas préplanifiées pour ces sous-groupes, l'INESSS n'a retenu que les résultats combinés. Ainsi, les principaux résultats du fabricant, selon la perspective sociétale, se déclinent comme suit :

- Chez les patients naïfs à un inhibiteur de la NS5A, le ratio coût-utilité différentiel de Vosevi^{MC} par rapport à l'absence de traitement est de ■ \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY).
- Chez les patients expérimentés à un inhibiteur de la NS5A, le ratio coût-utilité différentiel de Vosevi^{MC} par rapport à l'absence de traitement est de ■ \$/QALY gagné.

Selon l'INESSS, le modèle pharmacoéconomique du fabricant est d'une bonne qualité méthodologique dans l'ensemble. Toutefois, il a relevé quelques éléments susceptibles d'affecter l'estimation des ratios et il a notamment effectué les modifications suivantes :

- Coûts directs et indirects : Les coûts directs et indirects ont été modifiés pour correspondre à ceux des évaluations antérieures. Ces changements sont apportés dans l'optique d'assurer une concordance entre les dossiers et puisqu'ils sont jugés encore adéquats.

<p>Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Vosevi^{MC} à l'absence de traitement pour le traitement de l'hépatite C chronique des patients expérimentés aux AAD, mais naïfs aux inhibiteurs de la NSSA

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES EFFECTUÉES ^a				
1. Coûts directs et indirects	2,78	3,00	16 951	5 653
2. Valeurs d'utilité ^{b,c}	2,78	3,65	13 368	3 663
SCÉNARIO DE BASE				
1	2,78	3,00	16 951	5 653 ^d
BORNE INFÉRIEURE				
1+2 ^b	2,78	3,65	16 951	4 645
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^c	2,78	2,35	16 951	7 216

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; AAD : Antiviraux à action directe; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- b Les bornes supérieures des valeurs d'utilité de la revue thérapeutique de l'ACMTS (CADTH 2016) sont considérées.
- c Lorsque les bornes inférieures des valeurs d'utilité de la revue thérapeutique de l'ACMTS (CADTH 2016) sont considérées en analyse de sensibilité univariée, le RCUI est de 5 691 \$/QALY gagné.
- d Selon une perspective du MSSS, le RCUI est de 10 148 \$/QALY gagné.

Résultats différentiels de l'analyse pharmacoéconomique comparant Vosevi^{MC} à l'absence de traitement pour le traitement de l'hépatite C chronique expérimentés à un inhibiteur de la NSSA

Perspective sociétale	Δ AVG	Δ QALY	Δ Coût (\$)	RCUI (\$/QALY gagné)
FABRICANT				
SCÉNARIO DU FABRICANT				
INESSS				
PRINCIPALES ANALYSES EFFECTUÉES ^a				
1. Coûts directs et indirects	2,72	2,95	17 212	5 834
2. Valeurs d'utilité ^{b,c}	2,72	3,59	13 635	3 794
SCÉNARIO DE BASE				
1	2,72	2,95	17 212	5 834 ^d
BORNE INFÉRIEURE				
1+2 ^b	2,72	3,59	17 212	4 790
BORNE SUPÉRIEURE				
1+2 ^c	2,72	2,31	17 212	7 455

Δ AVG : Différence d'années de vie gagnées; Δ Coût : Différence de coût; Δ QALY : Différence d'années de vie gagnées pondérées par la qualité; MSSS : Système public de soins de santé et de services sociaux; RCUI : Ratio coût-utilité incrémental.

- a D'autres modifications, de moindre importance, ont été apportées au scénario de base du fabricant.
- b Les bornes supérieures des valeurs d'utilité de la revue thérapeutique de l'ACMTS (CADTH 2016) sont considérées.
- c Lorsque les bornes inférieures des valeurs d'utilité de la revue thérapeutique de l'ACMTS (CADTH 2016) sont considérées en analyse de sensibilité univariée, le RCUI est de 5 906 \$/QALY gagné.
- d Selon une perspective du MSSS, le RCUI est de 10 345 \$/QALY gagné.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

À la suite des modifications effectuées par l'INESSS, les principaux résultats obtenus selon la perspective sociétale se déclinent comme suit :

- Chez les patients naïfs aux inhibiteurs de la NS5A, le ratio coût-utilité différentiel de Vosevi^{MC} par rapport à l'absence de traitement est de 5 653 \$/QALY gagné, ce qui est jugé efficient. Selon les analyses de sensibilité, ce ratio pourrait varier de 4 645 \$/QALY gagné à 7 216 \$/QALY gagné.
- Chez les patients expérimentés aux inhibiteurs de la NS5A, le ratio coût-utilité différentiel de Vosevi^{MC} par rapport à l'absence de traitement est de 5 834 \$/QALY gagné, ce qui est jugé efficient. Selon les analyses de sensibilité, ce ratio pourrait varier de 4 790 \$/QALY gagné à 7 455 \$/QALY gagné.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

L'hépatite C chronique est une maladie grave qui peut entraîner des complications importantes à long terme, telles que la cirrhose, le carcinome hépatocellulaire et la maladie du foie au stade terminal nécessitant la greffe hépatique. L'atteinte d'une RVS12 à la suite de traitements antiviraux est associée à l'arrêt de la progression de la maladie hépatique et à la diminution de la fréquence des complications de l'hépatite C chronique. Les patients ayant subi l'échec d'un traitement avec un AAD n'ont actuellement pas d'option de retraitement disponible. Pour ceux-ci, Vosevi^{MC} représenterait un traitement subséquent qui pourrait contribuer à l'éradication du VHC. La diminution des complications hépatiques qui s'ensuivrait se traduirait, entre autres, par une diminution du recours à la transplantation hépatique de même qu'à une diminution de la transmission du virus. Par conséquent, l'accès au traitement est jugé prioritaire d'un point de vue de santé publique.

La détermination de la résistance aux antiviraux par séquençage génomique peut être actuellement réalisée, notamment à la suite d'un échec thérapeutique avec une combinaison d'AAD lorsqu'un retraitement est envisagé (LSPQ, 2016). Étant donné que la présence de mutations initiales de la NS5A ou de la NS3A n'influence pas la réponse au traitement avec Vosevi^{MC}, cette analyse de laboratoire ne serait pas requise. La diminution des analyses qui s'ensuivrait permettrait une économie de ressources.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant présente une analyse d'impact budgétaire selon une approche basée sur les réclamations. Les principales hypothèses retenues par le fabricant et l'INESSS sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

PARAMÈTRE	FABRICANT	INESSS
Population admissible au traitement		
Distribution des génotypes	Études cliniques	Données de l'INSPQ
Taux d'échec par génotype par produit	Études cliniques	Études cliniques
Nombre de personnes à traiter (3 ans)	■, ■, ■	127, 53, 52
Marché et traitements comparateurs		
Parts de marché de Vosevi ^{MC} (3 ans)	■ %; ■ % et ■ %	80 %; 90 % et 95 %
Principale provenance de ces parts de marché	Aucun	Aucun
Coût des traitements		
Coût d'acquisition par personne	60 000 \$	60 000 \$

AAD : Antiviral à action directe; INSPQ : Institut national de santé publique du Québec.

Selon le fabricant, pour le traitement de ■ patients au bout de la troisième année, un impact budgétaire net d'environ ■ \$ est estimé sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Toutefois, il a modifié certains paramètres, notamment la distribution par génotype. En effet, le fabricant a utilisé les données des études cliniques des AAD. Selon l'INESSS, ces données ne sont pas représentatives de la distribution des patients selon les génotypes; il considère donc plutôt les données de l'Institut national de santé publique du Québec.

Impacts budgétaires de l'inscription de Vosevi^{MC} à la Liste des médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
IMPACT BRUT^a				
RAMQ	6 098 695 \$	2 837 543 \$	2 988 562 \$	11 924 800 \$
Nombre de personnes	102	47	50	199
IMPACT NET^b				
RAMQ	6 113 317 \$	2 844 346 \$	2 995 727 \$	11 953 390 \$
Analyses de sensibilité ^d	Pour 3 ans, coûts les plus faibles ^c			10 466 571 \$
	Pour 3 ans, coûts les plus élevés ^d			13 955 448 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Les estimations incluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

c Les estimations sont réalisées en considérant que Vosevi^{MC} prendrait 75 % des parts de marché.

d Les estimations sont réalisées en considérant que Vosevi^{MC} prendrait 100 % des parts de marché.

Ainsi, selon les hypothèses retenues, l'INESSS prévoit que l'inscription de Vosevi^{MC} à la Liste des médicaments pourrait générer des coûts d'environ 12 M\$ au cours des trois premières années sur le budget de la RAMQ. Ces estimations se basent sur l'hypothèse que 199 patients recevront ce traitement au cours de ces 3 années. En considérant l'incertitude autour des parts de marché de Vosevi^{MC}, les coûts engendrés sur le budget de la RAMQ varieraient d'environ 10,5 M\$ à 14 M\$.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus par la loi

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Vosevi^{MC} aux listes des médicaments pour le traitement des

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6, qui ne présentent pas de cirrhose décompensée et qui ont déjà subi l'échec thérapeutique d'un traitement contenant un inhibiteur de la NS5A, et pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 4, qui ne présentent pas de cirrhose décompensée et qui ont déjà subi l'échec thérapeutique d'un traitement contenant du sofosbuvir, mais ne contenant pas d'inhibiteur de la NS5A.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- Vosevi^{MC} entraîne une RVS12 chez une proportion très élevée de sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 6 ayant déjà été traités par un inhibiteur de la protéine NS5A.
- Vosevi^{MC} permet également une réponse virologique chez les sujets atteints d'hépatite C chronique de génotypes 1 à 4 ayant déjà été traités par un AAD, sans inhibiteur de la NS5A.
- Le profil d'innocuité de Vosevi^{MC} est acceptable.
- L'accès à une molécule d'efficacité élevée, sans ribavirine, répond à un besoin de santé considéré comme important pour les patients atteints d'une hépatite C chronique qui ont subi l'échec d'un traitement composé d'AAD.
- Comparé à l'absence de traitement, Vosevi^{MC} représente une option jugée efficace selon la perspective sociétale pour les patients expérimentés à un AAD, mais naïfs à un inhibiteur de la NS5A, et pour les patients expérimentés à un inhibiteur de la NS5A.
- Des coûts d'environ 12 M\$ sont estimés au budget de la RAMQ au cours des trois premières années suivant l'inscription de Vosevi^{MC}.
- L'accès à Vosevi^{MC} est jugé prioritaire d'un point de vue de santé publique.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Bourlière M, Gordon SC, Flamm SL, et coll.** Sofosbuvir, velpatasvir, and voxilaprevir for previously treated HCV infection. *N Engl J Med* 2017;376(22):2134-46.
- **Canadian Agency for Drugs and Technology in Health.** Drugs for chronic hepatitis C infection: cost-effectiveness analysis. Volume 3, Issue 1c. Janvier 2016.
- **Le Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ).** Hépatite C : détermination de la résistance aux antiviraux par séquençage génomique. Version révisée en juin 2016. [En ligne. Page consultée le 22 novembre 2017] <https://www.inspq.qc.ca/lspq/repertoire-des-analyses/hepatite-c-determination-de-la-resistance>

Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).