

SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3

OCTOBRE 2014

Marque de commerce : Sovaldi
Dénomination commune : Sofosbuvir
Fabricant : Gilead
Forme : Comprimé
Teneur : 400 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du virus de l'hépatite C (VHC). Il inhibe la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Il est notamment indiqué pour le traitement d'une infection chronique par le VHC de génotype 2 ou 3, en association avec de la ribavirine (RBV), chez les patients adultes atteints d'une hépatite compensée, notamment la cirrhose. Pour le traitement de cette condition, on trouve les associations RBV/interféron alfa-2b péguylé (Pegetron^{MC}, Pegetron Clearclick^{MC}) et RBV/peginterféron alfa-2a (Pegasys RBV^{MC}, Pegasys RBV ProClick^{MC}) (RBV/IFNpeg) inscrites sur les listes de médicaments à certaines conditions. Actuellement, le sofosbuvir est inscrit en médicament d'exception pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4. Par ailleurs, la RBV (Ibavyr^{MC}) ainsi que le sofosbuvir chez les personnes atteintes du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traitées font l'objet de recommandations dans les présents travaux.

Il s'agit de la première évaluation de Sovaldi^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3. Le fabricant a demandé une évaluation prioritaire pour motif thérapeutique. Comme la demande satisfait aux critères d'évaluation prioritaire, l'INESSS a procédé à celle-ci dans les meilleurs délais.

BREF HISTORIQUE

Juin 2014 [Sovaldi^{MC} - Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 : Maintien à l'étude](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, les études FISSION (Lawitz 2013), POSITRON et FUSION (Jacobson 2013) ainsi que VALENCE (Zeuzem 2014) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique du traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3.

Hépatite C chronique de génotype 2 – patients n'ayant jamais été traités

L'étude FISSION est un essai de non-infériorité de phase III, à devis ouvert, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité du sofosbuvir (400 mg une fois par jour), administré en association avec la RBV pendant 12 semaines, à celles de l'association RBV/peginterféron alfa-2a administrée pendant 24 semaines. Elle a été réalisée

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

chez 499 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3), la charge virale initiale ainsi que selon la présence ou non de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -15 %. La supériorité est également évaluée. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FISSION (Lawitz 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV ^a (IC95 %) ^c (n = 253)	RBV/IFNpeg ^b (IC95 %) ^c (n = 243)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	67 %	67 %	0,3 % (-8 % à 8 %) p < 0,001 ^d
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	97 % (90 % à 100 %) (n = 70)	78 % (66 % à 87 %) (n = 67)	20 % (8 % à 32 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	56 % (48 % à 63 %) (n = 183)	63 % (55 % à 70 %) (n = 176)	-7 % (-17 % à 4 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	72 % (65 % à 78 %) (n = 204)	74 % (67 % à 80 %) (n = 193)	-2 % (-11 % à 7 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	47 % (33 % à 62 %) (n = 49)	38 % (25 % à 53 %) (n = 50)	9 % (-11 % à 28 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant l'association ribavirine/peginterféron alfa-2a pendant 24 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

d Analyse statistique de non-infériorité

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La majorité des sujets sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (72 %) et 20 % des patients sont atteints de cirrhose.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 semblable à celle de l'association RBV/IFNpeg administrée pendant 24 semaines. La non-infériorité est démontrée pour l'objectif d'évaluation principal. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que, chez les patients atteints du VHC de génotype 2, le pourcentage de RVS12 obtenu avec l'association sofosbuvir/RBV est supérieur à celui de l'association RBV/IFNpeg. La reconnaissance de l'efficacité incrémentale chez les patients atteints du VHC de génotype 2 est appuyée par le fait que les résultats proviennent d'une analyse de sous-groupes planifiée *a priori* et que les intervalles de confiance associés aux résultats obtenus dans chacun des groupes ne se chevauchent pas. De plus, le pourcentage élevé de patients atteints du VHC de génotype 3, chez qui les résultats sont en défaveur de l'association sofosbuvir/RBV, pourrait expliquer les bénéfices moindres de

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

l'association sofosbuvir/RBV chez l'ensemble de la population totale. Les sujets atteints de cirrhose obtiennent également une réponse moindre comparativement à ceux sans cirrhose.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés dans les deux groupes sont la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie. La fréquence est toujours inférieure dans le groupe sofosbuvir/RBV comparativement au groupe RBV/IFNpeg. En effet, on observe moins de symptômes grippaux (3 % contre 18 %), de fièvre (2 % contre 14 %), de dépression (5 % contre 14 %) et de troubles hématologiques qui sont principalement liés à la prise d'IFNpeg. Le pourcentage d'effets indésirables sérieux est faible et comparable d'un groupe à l'autre. Le pourcentage d'abandons du traitement est moindre chez ceux qui reçoivent l'association sofosbuvir/RBV (1 % contre 11 %). Le sofosbuvir est donc bien toléré.

Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 – contre-indication, intolérance ou refus d'un traitement à base d'IFNpeg

L'étude POSITRON est un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV à celles d'un placebo administrés pendant 12 semaines. Elle a été réalisée chez 278 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication à l'utilisation d'IFNpeg, qui ont cessé l'usage d'IFNpeg en raison d'une intolérance sérieuse ou qui ont refusé de recevoir un traitement à base d'IFNpeg. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou l'absence de cirrhose ainsi que selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3). L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus, selon une analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude POSITRON (Jacobson 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV ^a (n = 207)	Placebo ^b (n = 71)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	78 %	0 %	77 % (71 % à 84 %) p < 0,001
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	93 % (n = 109)	0 % (n = 34)	93 % (84 % à 97 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	61 % (n = 98)	0 % (n = 37)	61 % (50 % à 71 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	81 % (n = 176)	0 % (n = 58)	81 % (74 % à 86 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	61 % (n = 31)	0 % (n = 13)	61 % (32 % à 78 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant un placebo pendant 12 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La moitié des sujets inclus à l'étude sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (49 %) et 16 % des patients présentent une cirrhose. Les pourcentages de sujets qui ont cessé l'usage de l'IFNpeg en raison d'une contre-indication, d'une intolérance sérieuse ou qui ont refusé de recevoir un traitement à base

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

d'IFNpeg sont respectivement de 44 %, 9 % et 47 %. En ce qui concerne le choix du comparateur, il est jugé adéquat compte tenu qu'aucune option n'est disponible chez les patients qui ne peuvent pas recevoir d'IFNpeg.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un placebo. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que les pourcentages de RVS obtenus pour le groupe sofosbuvir/RBV sont moindres chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 comparativement à ceux atteints du VHC de génotype 2. Une conclusion semblable est observée chez les patients atteints de cirrhose comparativement à ceux qui ne le sont pas. Dans cet essai, l'association sofosbuvir/RBV est bien tolérée; elle entraîne peu d'abandons liés aux effets indésirables (2 %) et d'effets indésirables sérieux (5 %).

Hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 – patients ayant déjà été traités

L'étude FUSION est un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 12 semaines par rapport à son usage pendant 16 semaines. Elle a été réalisée chez 201 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3 qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'IFNpeg, associé ou non à la RBV, administré pendant au moins 12 semaines. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la présence ou non de cirrhose ainsi que selon le sous-type du VHC (génotype 2 ou 3). L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Il est convenu de comparer le pourcentage de RVS12 obtenu dans chacun des groupes à celui provenant d'une cohorte historique, ayant reçu l'association RBV/IFNpeg ou aucun traitement. Les principaux résultats obtenus, selon une analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude FUSION (Jacobson 2013)

Pourcentage de patients	Sofosbuvir/RBV 12 semaines ^a (n = 100)	Sofosbuvir/RBV 16 semaines ^b (n = 95)	Différence (IC95 %) ^c et valeur p
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	50 %	73 %	-23 % (-35 % à -11 %) p < 0,001
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 2	86 % (n = 36)	94 % (n = 32)	-8 % (-24 % à 9 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 3	30 % (n = 64)	62 % (n = 63)	-32 % (-48 % à -15 %)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	61 % (n = 64)	76 % (n = 63)	-15 % (-31 % à 2 %)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	31 % (n = 36)	66 % (n = 32)	-35 % (-56 % à -9 %)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines, puis un placebo pendant 4 semaines

b Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 16 semaines

c Intervalle de confiance à 95 %

Cet essai est également de bonne qualité méthodologique. La majorité des sujets inclus à l'étude sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 (63 %) et 34 % des patients

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

présentent une cirrhose. La proportion de patients non-répondants est de 25 % et celle de rechuteurs est de 75 %.

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 inférieure à celle de son usage pendant 16 semaines, mais ces réponses sont toutes deux supérieures à celle du contrôle historique qui était de 25 %. Les données provenant des analyses de sous-groupes montrent que les pourcentages de RVS obtenus dans les 2 groupes sont moindres chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 comparativement à ceux atteints du VHC de génotype 2. Il en est de même chez les patients atteints de cirrhose comparativement à ceux qui ne le sont pas. Les patients atteints du VHC de génotype 3 bénéficient davantage d'un traitement d'une durée totale de 16 semaines, tandis que 12 semaines de traitement sont jugées suffisantes chez les patients atteints du VHC de génotype 2. Dans cet essai, l'association sofosbuvir/RBV est aussi bien tolérée.

Quant à l'étude VALENCE, il s'agit d'un essai de phase III, à double insu, multicentrique et à répartition aléatoire. Elle avait pour but initial de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'association sofosbuvir/RBV à celles d'un placebo administrés pendant 12 semaines chez 419 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 (n = 91) ou 3 (n = 328) ayant déjà été traités ou non. Leur charge virale devaient être d'au moins 10 000 UI/ml. Cependant, en raison de résultats favorables provenant de l'étude FUSION chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 traités pendant 16 semaines, un amendement a été apporté au protocole. L'insu a été levé, le groupe placebo a été abandonné et les personnes atteintes du VHC de génotype 3 exclusivement ont reçu jusqu'à 24 semaines de traitement. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'administration d'un traitement antérieur ou non ainsi que par la présence ou l'absence de cirrhose. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de patients obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude VALENCE (Zeuzem 2014)

Pourcentage de patients	Génotype 2 Sofosbuvir/RBV ^a (n = 73)	Génotype 3 Sofosbuvir/RBV ^b (n = 250)
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	93 %	85 %
RVS12 chez les patients n'ayant jamais été traités	97 % (n = 32)	94 % (n = 105)
RVS12 chez les patients ayant déjà été traités	90 % (n = 41)	79 % (n = 145)
RVS12 chez les patients qui ne sont pas atteints de cirrhose	94 % (n = 63)	91 % (n = 190)
RVS12 chez les patients atteints de cirrhose	82 % (n = 11)	68 % (n = 60)

a Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 12 semaines

b Groupe recevant l'association sofosbuvir/ribavirine pendant 24 semaines

La qualité méthodologique de cet essai est jugée acceptable malgré certaines limites, notamment l'abandon du groupe comparateur à la suite de la modification apportée au protocole en cours d'étude. La majorité des sujets inclus à l'étude ont déjà reçu une thérapie à

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

base d'INFPeg (58 %) et 21 % des patients présentent une cirrhose. La proportion de non-répondants est de 30 %.

Les résultats provenant d'une analyse de sous-groupes planifiée montrent que l'usage de l'association sofosbuvir/RBV pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 d'une ampleur importante chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 ayant déjà été traités. Des bénéfices sont observés en présence ou en l'absence de cirrhose. Notons que l'usage prolongé de l'association sofosbuvir/RBV n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables. Ces résultats appuient le traitement jusqu'à 24 semaines chez cette population.

Besoin de santé

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, seule l'association RBV/IFNpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV, mais l'usage d'IFNpeg n'est pas requis. L'absence d'IFNpeg dans la thérapie est bénéfique pour plusieurs patients notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. De plus, le sofosbuvir vient simplifier le traitement en réduisant sa durée (12 semaines) comparativement à la thérapie actuelle (24 semaines à 48 semaines) chez les patients atteints du VHC de génotype 2. Par ailleurs, notons que parmi les échantillons analysés par l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en 2012 et 2013, plus d'infections du VHC de génotype 3 (22 %) que de génotype 2 (8 %) ont été détectées.

En conclusion, chez les personnes n'ayant jamais été traitées pour l'hépatite C chronique de génotype 2, l'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 12 semaines est supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg. Chez les personnes qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle d'un placebo chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3. Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui ont eu un échec thérapeutique avec l'IFNpeg, associé ou non à la RBV, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg ou à aucun traitement. La durée de traitement retenue est de 12 semaines pour le génotype 2 et d'un maximum de 24 semaines pour le génotype 3. Notons que l'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.

Par conséquent, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du sofosbuvir, administré en association avec la RBV, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 chez les sujets n'ayant jamais été traités. De plus, il est d'avis que le sofosbuvir associé à la RBV satisfait au critère de la valeur thérapeutique chez les sujets atteints du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance à l'IFNpeg ou qui ont déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg.

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

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 2 ayant déjà été traités ou non, le coût total d'un traitement de 12 semaines avec le sofosbuvir (55 000 \$) et Ibavir^{MC} (4 200 \$ à 5 040 \$, selon la posologie utilisée) varie de 59 200 \$ à 60 040 \$. Ce coût est nettement supérieur à celui d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg de 24 semaines à 48 semaines (9 500 \$ à 19 948 \$).

<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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 ayant déjà été traités, le sofosbuvir doit être associé à Ibvayr^{MC} pendant 16 semaines à 24 semaines. Le coût total d'un traitement de 16 semaines avec le sofosbuvir (73 333 \$) et Ibvayr^{MC} (5 600 \$ à 6 720 \$ selon la posologie utilisée) varie de 78 933 \$ à 80 053 \$, tandis que celui d'un traitement de 24 semaines avec le sofosbuvir (110 000 \$) et Ibvayr^{MC} (8 400 \$ à 10 080 \$ selon la posologie utilisée) varie de 118 400 \$ à 120 080 \$. Ces coûts de traitement sont nettement supérieurs à celui d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg de 24 semaines à 48 semaines (9 500 \$ à 19 948 \$).

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant soumet une étude coût-utilité non publiée qui présente de nombreuses analyses. Pour les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3, les comparaisons suivantes sont retenues. L'association sofosbuvir/RBV est comparée à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement. Les résultats sont stratifiés selon que les sujets ont reçu un traitement antérieur ou non, leur capacité à recevoir un traitement à base d'IFNpeg et la présence ou non de cirrhose. L'étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant la réponse au traitement et l'évolution de la maladie, selon 9 états de santé, soit la réponse ou non au traitement, la présence ou non de cirrhose, la cirrhose décompensée, le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique, l'état post-transplantation hépatique et la mortalité liée aux complications de la maladie. Le modèle inclut aussi un état correspondant à la mort de toutes autres causes;
- un horizon temporel à vie, soit jusqu'à ce que les patients atteignent l'âge de 100 ans;
- les données d'efficacité, soit le pourcentage de RVS, provenant d'analyses de sous-groupes non publiées des études FISSION, POSITRON, FUSION et VALENCE;
- des données d'innocuité provenant des études de phase III pour le sofosbuvir et de la monographie de produit ainsi que de l'étude FISSION pour l'association RBV/IFNpeg;
- des valeurs d'utilité spécifiques à chaque état de santé et un décrement d'utilité lié aux traitements dérivés d'une étude canadienne (Hsu 2012) ainsi qu'un gain d'utilité lié à la guérison de la maladie provenant d'une autre étude canadienne (John-Baptiste 2009);
- une durée de traitement avec le sofosbuvir de 12 semaines pour les patients atteints du VHC de génotype 2 et de 16 semaines à 24 semaines pour ceux atteints du VHC de génotype 3;
- une perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et des ressources médicales, ainsi que des coûts de perte de productivité.

Selon l'INESSS, le devis de l'étude et la représentation de la maladie sont adéquats. Toutefois, cette étude comporte certaines limites, notamment :

- Les données d'efficacité chez les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg proviennent d'une comparaison indirecte qui génère de l'incertitude dans les ratios coût-utilité. Néanmoins, étant donné l'ampleur des résultats, l'INESSS reconnaît une efficacité incrémentale au sofosbuvir par rapport à l'absence de traitement.
- Les coûts en perte de productivité pourraient être surestimés. En effet, il est estimé que les patients atteints du VHC qui n'ont pas de complications ont un taux d'emploi semblable à celui de la population générale. De l'opinion d'experts, ce taux pourrait être moins élevé. Ce paramètre a donc été modifié.
- L'horizon temporel à vie est trop long. L'INESSS juge qu'un horizon temporel jusqu'à 80 ans est plus réaliste et plus près de l'espérance de vie au Québec.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'étude ne considère pas les taux de rechute de la maladie. Ce paramètre aurait pu faire augmenter les ratios coût-utilité dans certains sous-groupes de patients.

Dans son analyse de base, l'INESSS a jugé préférable de considérer les résultats combinés des patients avec cirrhose ou sans cirrhose, car pour certains sous-groupes les données provenaient d'un nombre très faible de sujets.

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 2 - perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant Horizon temporel à vie		INESSS ^a Horizon temporel jusqu'à 80 ans
	Sans cirrhose	Avec cirrhose	
RBV/IFNpeg			
Patients n'ayant jamais été traités	■ \$/QALY gagné	■ \$/QALY gagné	89 314 \$/QALY gagné
Aucun traitement			
Contre-indication à l'association RBV/IFNpeg	■	■	6 114 \$/QALY gagné
Intolérance à l'association RBV/IFNpeg	■	■	2 204 \$/QALY gagné
Non-répondant à l'association RBV/IFNpeg	■	■	27 031 \$/QALY gagné
Rechuteur à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg	■	■	4 485 \$/QALY gagné
RBV/IFNpeg ou aucun traitement			
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■		De dominant ^b à dominé ^c

a Résultat incorporant les patients atteints de cirrhose ou non selon les proportions provenant des études cliniques

b Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

c Stratégie moins efficace et plus coûteuse que son comparateur

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 – perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant				INESSS ^a	
	Horizon temporel à vie				Horizon temporel jusqu'à 80 ans	
	Sans cirrhose		Avec cirrhose			
	12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c	12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c	12 ou 16 semaines ^b	24 semaines ^c
Aucun traitement	\$/QALY gagné					
Contre-indication à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	50 859	46 226
Intolérance à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	52 473	46 277
Non-répondant à l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	51 631	63 715
Rechuteur à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg	■	■	■	■	27 469	63 448
RBV/IFNpeg ou aucun traitement						
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné ^d				De 22 118 \$/QALY gagné à 71 228 \$/QALY gagné	

- a Résultat incorporant les patients atteints de cirrhose ou non selon les proportions provenant des études cliniques
- b Pour les personnes intolérantes ou qui ont une contre-indication à l'association RBV/IFNpeg, les données d'efficacité proviennent de l'étude POSITRON au cours de laquelle le sofosbuvir/RBV est administré pendant 12 semaines. Pour celles non répondantes à l'association RBV/IFNpeg ou qui ont rechuté à la suite d'un traitement avec cette association, les données d'efficacité proviennent du groupe recevant 16 semaines de sofosbuvir/RBV de l'étude FUSION.
- c Données d'efficacité provenant de l'étude VALENCE où l'association sofosbuvir/RBV est administrée pendant 24 semaines.
- d L'association sofosbuvir/RBV est administrée pendant 12 ou 16 semaines selon la population considérée.

En modifiant certains éléments du modèle, l'INESSS estime que chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, sur un horizon temporel jusqu'à 80 ans, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à la combinaison RBV/IFNpeg est de 89 314 \$ par année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY), ce qui est supérieur aux valeurs jugées habituellement acceptables. Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir en association avec la RBV par rapport à l'absence de traitement varient de 2 204 \$/QALY gagné à 27 031 \$/QALY gagné. Ces valeurs sont jugées acceptables.

Pour les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir/RBV par rapport à l'absence de traitement vont de 27 469 \$/QALY gagné à

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

52 473 \$/QALY gagné lorsqu'il est administré pendant 12 ou 16 semaines, ce qui est jugé acceptable. Les ratios demeurent acceptables lorsque la durée de traitement est augmentée à 24 semaines et que les données d'efficacité de l'étude VALENCE sont incorporées dans le modèle pour les patients qui ont une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg. Par contre, les ratios coût-utilité, estimés à un peu plus de 63 000 \$/QALY gagné, sont légèrement trop élevés pour la population ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg.

En somme, l'INESSS juge que pour les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, le sofosbuvir en combinaison avec la RBV durant 12 semaines ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique. Il en est de même pour un traitement de 24 semaines avec la combinaison sofosbuvir/RBV chez les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg. Toutefois, chez ceux atteints du VHC de génotype 2 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, le sofosbuvir en ajout à la RBV est considéré comme efficace par rapport à l'absence de traitement quand il est administré durant 12 semaines. Il en est de même pour une population souffrant du VHC de génotype 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg dont le traitement est administré pendant jusqu'à 24 semaines.

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 est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Diverses complications peuvent apparaître, tels un cancer ou de l'insuffisance hépatique, et mener au décès. L'hépatite C chronique est la première cause de transplantation hépatique au Canada. Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique avancée, plusieurs symptômes physiques ou psychologiques peuvent survenir. L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de la maladie. D'ailleurs, l'obtention d'une RVS corrèle avec une guérison, un arrêt de la progression de la maladie, et ainsi une diminution des complications liées à l'hépatite C chronique pour la majorité des patients atteints. Cela contribue à la réduction de la propagation de l'infection dans la population. Notons que l'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et qu'elle constitue une préoccupation importante de santé publique. D'ailleurs, des efforts constants sont déployés dans le système de santé et de services sociaux quant à la prévention, à la surveillance et à la prise en charge de l'infection par le VHC.

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 n'ayant jamais été traitées et chez celles atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'INFpeg ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg, seule l'association RBV/INFpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV et l'usage d'INFpeg n'est pas requis. L'absence d'INFpeg dans la thérapie peut être bénéfique pour plusieurs patients notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. De plus, cette thérapie pourrait

<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 à la <i>Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels</i> (L.R.Q., chapitre A-2.1).</p>

être utile chez les personnes ayant une contre-indication à l'IFNpeg, telles celles qui ont ou qui ont déjà eu un trouble psychiatrique. Chez les sujets atteints du VHC de génotype 2, la durée du traitement incluant le sofosbuvir (12 semaines) est moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à 48 semaines) utilisées actuellement. Ainsi, le sofosbuvir vient simplifier le traitement. L'INESSS juge que l'ensemble de ces considérations a un poids suffisant pour contrebalancer le rapport entre le coût et l'efficacité défavorable de l'association sofosbuvir/RBV chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 2 qui n'ont jamais été traités. Le meilleur profil d'innocuité est également un élément important qui contrebalance les ratios coût-utilité trop élevés d'un traitement de 24 semaines avec l'association sofosbuvir/RBV chez ceux de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg.

Analyse d'impact budgétaire

Le fabricant soumet une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques de l'hépatite C chronique appliquées à la population québécoise. Il estime que la prévalence de la maladie est de ■■■ % et que de ces cas ■■■ % seraient de génotype 2 et ■■■ % de génotype 3. Il est prévu que ■■■ % et ■■■ % des patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3, respectivement, auraient déjà reçu un traitement pour leur condition. De plus, ■■■ % des patients auraient une contre-indication au traitement avec l'association RBV/IFNpeg. À l'aide de données de facturation, le fabricant prévoit que ■■■ % à ■■■ % des patients recevraient un traitement. Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 ne pouvant recevoir un traitement avec RBV/IFNpeg ou ayant déjà reçu un traitement, mais qui ne sont pas guéris, le sofosbuvir prendrait ■■■ % des parts de marché. L'analyse ne considère pas l'arrivée possible de nouvelles molécules. Le fabricant ne prévoit aucun remboursement pour les patients atteints du génotype 2 ou 3 n'ayant jamais reçu un traitement et pouvant être traités avec l'association RBV/IFNpeg.

Impact budgétaire net de l'ajout de Sovaldi^{MC} à la section des médicaments d'exception de la Liste de médicaments

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^{a,b}	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS ^c	RAMQ	27 714 388 \$	24 447 712 \$	24 632 218 \$	76 794 318 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			62 288 594 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			91 300 041 \$

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

b Les estimations incluent les coûts en époétine.

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

L'INESSS est en accord avec certaines des hypothèses du fabricant. Toutefois pour quelques paramètres de l'analyse, il a effectué les modifications suivantes :

- Une distribution différente des génotypes du VHC, basée sur les données de l'INSPQ en 2013, a été appliquée.
- Selon les données de facturation de la RAMQ de l'année 2013 pour les médicaments traitant l'infection par le VHC, le pourcentage de patients qui recevraient un traitement a

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

été augmenté, ce qui résulte en un plus grand nombre de patients traités par rapport à l'estimation du fabricant.

- La durée de traitement avec le sofosbuvir pour les patients infectés par le VHC de génotype 3 a été fixée à 24 semaines.
- Des parts de marché ont été ajoutées pour le sofosbuvir chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout d'indications reconnues pour le sofosbuvir générerait des coûts d'environ 76,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant cette inscription sur la *Liste de médicaments*. Toutefois, il est à noter que l'analyse n'inclut pas le coût d'Ibavir^{MC}. De plus, l'analyse ne considère pas l'arrivée de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C. L'introduction de ces futurs médicaments changerait assurément le portrait de ce marché.

RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- Chez les personnes n'ayant jamais été traitées pour l'hépatite C chronique de génotype 2, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg.
- Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle d'un placebo.
- Chez les personnes atteintes du VHC de génotype 2 ou 3 qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement incluant l'IFNpeg, l'association sofosbuvir/RBV entraîne une RVS supérieure à celle de l'association RBV/IFNpeg ou d'aucun traitement.
- La durée de traitement avec l'association sofosbuvir/RBV est de 12 semaines pour le génotype 2 et de 16 semaines à 24 semaines pour le génotype 3.
- L'efficacité d'un traitement à base de sofosbuvir est observée en présence ou non d'une cirrhose ainsi qu'en l'absence d'une co-infection par le VIH-1.
- Chez les patients atteints du VHC de génotype 2 n'ayant jamais reçu de traitement, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à la combinaison RBV/IFNpeg est de 89 314 \$/QALY gagné, ce qui est supérieur aux valeurs jugées habituellement acceptables par l'INESSS. Le besoin de santé et les considérations cliniques sont jugés d'un poids suffisant pour contrebalancer ce ratio élevé.
- Pour les patients atteints du VHC de génotype 2 et 3 ayant une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/IFNpeg ou ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec cette association, les ratios coût-utilité différentiels du sofosbuvir en association avec la RBV par rapport à l'absence de traitement sont jugés acceptables.
- Les ratios coût-utilité du sofosbuvir/RBV utilisé pendant 24 semaines (génotype 3) par rapport à l'absence de traitement, demeurent acceptables seulement pour les patients qui ont une contre-indication ou une intolérance à l'association RBV/INFpeg.
- Chez les patients atteints du VHC de génotype 3 ayant subi un échec thérapeutique ou une récurrence de la maladie à la suite d'un traitement avec l'association RBV/INFpeg, le ratio coût-utilité différentiel du sofosbuvir/RBV par rapport à l'absence de traitement est d'environ 63 000 \$/QALY gagné, ce qui est légèrement trop élevé. Le besoin de santé est, ici aussi, jugé suffisant pour contrebalancer ce ratio.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- L'ajout d'indications au sofosbuvir pour les patients atteints du VHC de génotype 2 ou 3 aux conditions recommandées générerait des coûts d'environ 76,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Sovaldi^{MC} sur les listes de médicaments. Les indications reconnues seraient les suivantes :

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 2, non infectées par le VIH-1 et :
 - qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC;
ou
 - qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'interféron alfa pégyulé;
ou
 - qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa pégyulé;

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes souffrant d'hépatite C chronique de génotype 3, non infectées par le VIH-1 et :
 - qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à l'interféron alfa pégyulé;
ou
 - qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa pégyulé;

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 24 semaines.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hsu PC, Federico CA, Krajden M, et coll.** Health utilities and psychometric quality of life in patient with early and late-stage hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27:149-57
- **Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, et coll.** Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013;368(20):1867-77.
- **John-Baptiste AA, Tomlinson G, Hsu PC, et coll.** Sustained responders have better quality of life and productivity compared with treatment failures long after antiviral therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:243-48
- **Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et coll.** Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368(20):1878-87.
- **Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et coll.** Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Engl J Med* 2014;370(21):1993-2001.

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 à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).