

SOVALDI^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 3 (naïfs)

OCTOBRE 2014

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

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception - Avis de refus – À moins que le fardeau économique soit modifié pour atteindre un niveau acceptable

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas ajouter une indication reconnue à Sovaldi^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à le rendre acceptable, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

L'indication reconnue pour le paiement proposée pour le sofosbuvir est la suivante :

- ◆ 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 n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC;

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

La mesure d'atténuation du fardeau économique proposée est la suivante :

- Une contribution financière importante du fabricant pour améliorer le rapport entre le coût et l'efficacité.

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).

Évaluation

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 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 pégyulé (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 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'IFNpeg ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg 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 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) et VALENCE (Zeuzem 2014) sont retenues pour évaluer la valeur thérapeutique du traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 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 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'immunodéficiência 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.

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).
--

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 3, le pourcentage de RVS12 obtenu avec l'association sofosbuvir/RBV est inférieur à celui de l'association RBV/IFNpeg. Les sujets atteints de cirrhose obtiennent 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.

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 devait être d'au moins 10 000 UI/ml. Cependant, en raison 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).

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

Chez les patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités, 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 chez un pourcentage élevé de patients. Ce résultat est d'une ampleur importante. Des bénéfices sont observés en présence ou en l'absence de cirrhose. De l'avis des experts, ces données appuient la prolongation du traitement jusqu'à 24 semaines chez les patients naïfs. 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.

Besoin de santé

Le sofosbuvir constitue une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 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. La durée du traitement incluant le sofosbuvir (24 semaines) est

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).

semblable ou moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à 48 semaines) utilisées actuellement. 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.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le sofosbuvir satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 chez un pourcentage élevé de patients (94 %). L'ampleur de ce résultat est importante.
- 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.
- 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.
- Le sofosbuvir vient combler un besoin de santé jugé important. L'absence d'INFPeg dans la thérapie est bénéfique pour plusieurs patients, notamment en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés.

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

Chez les sujets atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités, le sofosbuvir doit être associé à Ibavir^{MC} pendant 24 semaines. Le coût total d'un traitement de 24 semaines avec le sofosbuvir (110 000 \$) et Ibavir^{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 3 n'ayant jamais été traitées, la comparaison de l'association sofosbuvir/RBV avec la combinaison RBV/IFNpeg est présentée. Les résultats sont stratifiés selon 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 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 décrétement 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);

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).

- une durée de traitement avec le sofosbuvir de 24 semaines;
- 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 :

- Une mise en parallèle des données d'efficacité de l'étude VALENCE pour l'association sofosbuvir/RBV et de l'étude FISSION pour l'association RBV/INFpeg est effectuée, ce 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'association RBV/IFNpeg.
- 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 complication 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.
- 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, l'INESSS a jugé préférable de considérer les résultats combinés des patients avec cirrhose ou sans cirrhose, car pour certains sous-groupes les données proviennent d'un nombre très faible de sujets.

Ratios coût-utilité différentiels de l'association sofosbuvir/RBV par rapport à l'association RBV/IFNpeg chez les personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées – perspective sociétale

Sofosbuvir/RBV comparativement à	Fabricant ^a 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	125 401 \$/QALY gagné ^b

a L'efficacité de l'association RBV/INFpeg provient de l'étude FISSION et celle de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines provient de l'étude VALENCE.

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

Dans le cas présent, en raison des données cliniques disponibles, l'analyse coût-utilité est un outil imparfait. En effet, elle repose sur des données d'efficacité et d'innocuité provenant de 2 sources différentes et aucun ajustement pour contrer l'hétérogénéité n'a été effectué. Ainsi, l'efficacité relative entre l'association sofosbuvir/RBV et la combinaison RBV/INFpeg incorporée dans le modèle est incertaine, tout comme le ratio coût-utilité qui en découle. Le ratio coût-utilité différentiel entre l'association sofosbuvir/RBV et la combinaison RBV/INFpeg, administrées pendant 24 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités pour l'hépatite C chronique de génotype 3, est estimé à 125 401 \$/QALY gagné. Ce ratio est jugé élevé mais surtout incertain. Il doit donc être apprécié avec prudence. Notons que l'INESSS n'a pas été en mesure de produire des analyses de sensibilité variant l'efficacité relative entre les 2 associations pour la population étudiée en l'absence de bonnes données.

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).

En conclusion, l'INESSS juge que, pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement, le sofosbuvir en combinaison avec la RBV durant 24 semaines ne satisfait pas aux critères économique et pharmacoéconomique.

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)

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, 14 % seraient de génotype 3. Il est prévu que █ % des patients atteints du VHC de génotype 3 auraient déjà reçu un traitement pour leur condition. À l'aide de données de facturation, le fabricant prévoit que █ % à █ % des patients recevraient un traitement. L'analyse ne considère pas l'arrivée possible de nouvelles molécules. Le fabricant █ pour les patients atteints du génotype 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 pour les patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traités

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	█	█	█	█
INESSS ^b	RAMQ	24 761 800 \$	24 950 424 \$	25 135 709 \$	74 847 933 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			56 135 950 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			93 559 917 \$

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

b 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, dont la considération des patients atteints du VHC de génotype 3 n'ayant jamais reçu de traitement, l'INESSS 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 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.

Ainsi, l'INESSS estime que l'ajout d'une indication reconnue pour le sofosbuvir, chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, générerait des coûts d'environ 74,8 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'lbavyr^{MC}. De plus, l'analyse ne considère pas l'arrivée de nouvelles molécules pour le

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).

traitement de l'hépatite C. L'introduction de ces futurs médicaments changerait assurément le portrait de ce marché.

Considérations cliniques

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 3, qui vient combler un besoin de santé jugé important. En effet, chez les personnes atteintes du VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, seule l'association RBV/IFNpeg est utilisée actuellement. Le sofosbuvir doit être administré en association avec la RBV et l'usage d'IFNpeg n'est pas requis. L'absence d'IFNpeg dans la thérapie est un avantage en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés. La durée du traitement incluant le sofosbuvir (24 semaines) est semblable ou moindre que celle avec les associations RBV/IFNpeg (24 semaines à 48 semaines) utilisées actuellement.

En conclusion, bien que l'INESSS soit sensible aux bénéfices du sofosbuvir sur la santé des personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer le ratio coût-utilité différentiel élevé et incertain ainsi que l'impact budgétaire jugé trop important.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que le sofosbuvir, au prix soumis et selon les modalités actuelles, ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 3 chez les personnes n'ayant jamais été traitées, à moins que ce produit fasse l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à le rendre acceptable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. La recommandation unanime des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime

- L'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV administrée pendant 24 semaines permet d'obtenir une RVS12 chez un pourcentage élevé de patients. L'ampleur de ce résultat est importante.

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'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.
- 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.
- Le sofosbuvir vient combler un besoin de santé jugé important. L'absence d'INFpeg dans la thérapie est un avantage en raison des nombreux effets indésirables qui y sont associés.
- Le rapport entre le coût et l'efficacité de l'association sofosbuvir/RBV est défavorable. Le ratio coût-utilité différentiel comparativement à la combinaison RBV/IFNpeg est de 125 400 \$/QALY gagné. Ce ratio est empreint d'une grande incertitude.
- L'ajout d'une indication au sofosbuvir pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traités générerait des coûts d'environ 74,8 M\$ sur le budget de la RAMQ pour les 3 années suivant son inscription.
- Bien que l'INESSS soit sensible aux bénéfices du sofosbuvir sur la santé des personnes atteintes de l'hépatite C chronique de génotype 3 n'ayant jamais été traitées, il estime qu'ils ne permettent pas de contrebalancer le ratio élevé et incertain ainsi que l'impact budgétaire jugé trop important.
- Une mesure d'atténuation du fardeau économique par le fabricant permettrait d'améliorer le fardeau économique de l'association sofosbuvir/RBV dans cette indication.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Hsu PC, Federico CA, Kraiden 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
- **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).