

AVIS AU MINISTRE

DE

**L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE
EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX**

POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

15 juillet 2015

**Date de transmission au ministre de la Santé et des Services sociaux :
18 juin 2015**

15 juillet 2015

TABLE DES MATIÈRES

1	MÉDICAMENTS D'EXCEPTION	6
	▪ <i>NORDITROPIN^{MC} NORDIFLEX^{MC} – Traitement du retard de croissance</i>	6
2	AVIS D'INSCRIPTION AVEC CONDITIONS	10
	▪ <i>HARVONI^{MC} ET HOLKIRA^{MC} PAK – Hépatite C chronique de génotype 1</i>	10
	▪ <i>IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 1</i>	68
3	AVIS DE REFUS D'INSCRIPTION À MOINS QUE CERTAINES CONDITIONS SOIENT RESPECTÉES	71
	▪ <i>ELELYSO^{MC} – Maladie de Gaucher</i>	71
4	ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX	89
	▪ <i>IMBRUVICA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique</i>	89
	▪ <i>PERJETA^{MC} ET HERCEPTIN^{MC} EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein métastatique</i>	108
5	DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)	123
	▪ <i>OMNITROPE^{MC} – Traitement du retard de croissance</i>	123
6	AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS	125
	▪ <i>ISTODAX^{MC} – Lymphome T périphérique</i>	125
	▪ <i>JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote</i>	126

ANNEXE I : TABLEAU DES AVIS DE L'INSTITUT NATIONAL D'EXCELLENCE EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX POUR LA MISE À JOUR DES LISTES DE MÉDICAMENTS

Veillez prendre note qu'en vertu de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'INESSS doit publier les avis et recommandations qu'il formule au ministre en vertu de l'article 5 de cette loi. Toutefois, l'INESSS est également soumis 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). Conséquemment, certaines informations sont soustraites de la publication en conformité aux restrictions au droit d'accès. Ces dernières ont donc été caviardées en conformité avec la Loi.

Le présent avis est transmis par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

Chaque médicament qui a été soumis pour inscription a été évalué selon les cinq critères prévus à la loi par le Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription. La valeur thérapeutique doit d'abord être reconnue. Par la suite, sont appréciés et évalués les aspects suivants :

- la justesse du prix;
- le rapport entre le coût et l'efficacité du médicament;
- les conséquences de l'inscription du médicament à la liste sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé et de services sociaux;
- l'opportunité de l'inscription du médicament à la liste en regard de l'objet du régime général.

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).

CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INESSS

Président : **Monsieur Roger Paquet**
Consultant

Membres : **Docteur Howard Bergman, M.D.**
Directeur département de médecine familiale, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Luc Boileau, M.D.
Président-directeur général, Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Docteur James Brophy, M. Eng., M.D., FRCPC, FACC, Ph. D.
Cardiologue, Centre universitaire de santé McGill, et professeur d'épidémiologie, Université McGill

Madame Sylvie Dupras, CPA-CGA
Directrice générale, Centre de réadaptation en déficience intellectuelle et en troubles envahissants du développement de la Mauricie et du Centre-du-Québec – Institut universitaire (CRDITED MCQ – IU)

Monsieur Carl Lacharité, Ph. D.
Professeur et chercheur – Département de psychologie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Patricia Lefebvre, B. Pharm., M. Sc., FCSHP
Pharmacienne, directrice de la qualité, de la sécurité des patients et de la performance, Centre universitaire de santé McGill

Docteur Robert Maguire, M.D.
Agence de santé et de services sociaux du Bas-Saint-Laurent

Madame Louise Nadeau, Ph. D.
Professeure titulaire – Département de psychologie, Université de Montréal
Chercheure associée à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas de l'Université McGill

Madame Angèle St-Jacques, M. Sc. Inf. et Fellow Forces
Infirmière, gestionnaire retraitée du réseau de la santé et des services sociaux

Docteur Maryse Turcotte, M.D.
Directrice régionale des affaires médicales, universitaires et hospitalières de l'Agence de la santé et des services sociaux de la Capitale-Nationale

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).

COMITÉ SCIENTIFIQUE DE L'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS AUX FINS D'INSCRIPTION

Président : **Docteur Stéphane P. Ahern**, M.D., M.A., FRCPC, Ph. D.
Interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Vice-président : **Docteur Mathieu Bernier**, M.D., FRCPC, CSPQ
Cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec

Membres : **Madame Don-Kéléna Awissi**,
Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Docteur Frédéric Bernier, M.D., M.H.A., FRCPC
Endocrinologue, CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu de Sherbrooke), professeur agrégé, Département de médecine, Université de Sherbrooke (depuis le 18 juin 2015)

Docteur Michel Cauchon, M.D., C.C.M.F., F.C.M.F.
Omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CSSS de Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Monsieur Marc Desmarais, B. Pharm., D.P.H., M. Sc.
Pharmacien, consultant en affaires pharmaceutiques

Monsieur Pierre C. Dessureault, Ph. D.
Professeur, École d'ingénierie, Université du Québec à Trois-Rivières

Madame Marie-France Dubois, B.Sc., M. Sc., Ph. D.
Professeure, Département des sciences de la santé communautaire, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Madame Marie-Andrée Gosselin, M. Éd.
Superviseure de stage, Faculté d'éducation, Université de Sherbrooke, consultante en éducation

Monsieur Bernard Keating, B. Th., M.A., Ph. D.
Professeur titulaire, Faculté de théologie et de sciences religieuses, Université Laval, professeur d'éthique, Faculté de pharmacie, Université Laval

Monsieur Jean Lachaine, B. Pharm., Ph. D.
Pharmacien, pharmacoéconomiste, professeur agrégé, Université de Montréal

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).

Docteur Richard G. Lalonde, M.D., FRCPC, CSPQ
Interniste-infectiologue, médecin pratiquant, Service des maladies infectieuses,
Centre de santé McGill, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine,
Université McGill

Docteur Jacques Morin, M.D., M. Sc., FRCPC
Gériatre, Hôpital de l'Enfant-Jésus

Monsieur Marc Parent, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., BCPS
Pharmacien d'établissement, Hôpital Saint-François d'Assise (CHUQ)

Madame Suzanne Philips-Nootens, M.D., LL.B., LL.M.
Professeure, Faculté de droit, Université de Sherbrooke

Docteur Jean-Pierre Tétrault, M.D., M. Sc.
Professeur associé (anesthésiologie), Université de Sherbrooke

Spécialités des autres experts consultés dans le cadre des travaux de la mise à jour des listes dont l'entrée en vigueur est prévue le 15 juillet 2015 :

Cardiologie, biologie médicale, chirurgie, dermatologie, endocrinologie, éthique, hématologie, immunologie clinique et allergie, médecine familiale, médecine interne, neurologie, oncologie médicale, ophtalmologie, pédiatrie, pharmacie, radio-oncologie, rhumatologie et urologie.

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).

Les avis de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux portant sur l'inscription, le refus ou le retrait de médicaments pour la *Liste de médicaments* du régime général ainsi que pour la *Liste de médicaments — Établissements*, qui entreront en vigueur le 15 juillet 2015, apparaissent à l'annexe I. Le présent rapport décrit les principaux dossiers traités pour cette mise à jour des listes de médicaments.

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).

1 MÉDICAMENTS D'EXCEPTION

NORDITROPIN^{MC} NORDIFLEX^{MC} – Traitement du retard de croissance

JUILLET 2015

Marque de commerce : Norditropin Nordiflex

Dénomination commune : Somatropine

Fabricant : N.Nordisk

Forme : Stylo

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 15 mg

Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Il se présente sous la forme de stylos jetables à usage multiple. Il est notamment indiqué pour le traitement du retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance chez les patients pédiatriques. Plusieurs formulations d'hormone de croissance sont inscrites sur les listes de médicaments. Il s'agit de la première demande d'évaluation de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) pour cette indication.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Les études de Hokken-Koelega (2011), de Pollock (2013) et de Tauber (2013) ont été soumises pour l'évaluation de la valeur thérapeutique de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC}. De plus, une méta-analyse en réseau non publiée a été considérée.

La méta-analyse en réseau soumise a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la somatotrophine contenue dans Norditropin^{MC} par rapport à celles d'autres hormones de croissance synthétiques chez des enfants dont la croissance et le développement ne sont pas optimaux. Les paramètres d'efficacité retenus sont la taille des sujets, la vitesse de croissance ainsi que l'indice de masse corporelle. Les concentrations sériques du facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 (IGF-1) ainsi que celles de la protéine 3 liant l'IGF-1, dont l'élévation est associée à des effets diabétogènes et à un risque accru de néoplasies, constituent les paramètres d'innocuité. Parmi les 25 publications incluses dans la méta-analyse, 6 évaluent l'efficacité de Norditropin^{MC}, les autres évaluent l'efficacité d'hormones de croissance recombinantes dont seule l'une d'entre elles n'est pas commercialisée au Canada.

La méthode d'analyse est fondée sur une approche bayésienne avec un modèle à effets aléatoires. Les paramètres d'évaluation retenus sont adéquats. Toutefois, la qualité, les biais potentiels des études incluses ainsi que leurs différences sur le plan méthodologique n'ont pas été explorés par les auteurs. De plus, l'hétérogénéité clinique et méthodologique importante ainsi que plusieurs variables pouvant considérablement modifier l'effet du traitement n'ont pu être prises en compte dans l'analyse. Ainsi, la validité interne et la robustesse des résultats de cette méta-analyse ne peuvent être vérifiées. Pour ces raisons, l'INESSS ne retient pas cette étude. Néanmoins, selon leur expérience clinique, les experts consultés considèrent que

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 et l'innocuité des hormones de croissance sont similaires et que celles-ci se distinguent essentiellement par leurs dispositifs d'administration, dont le choix repose sur les préférences des patients. Ces opinions font écho à celles recueillies par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sur l'utilisation de la somatotrophine auprès d'experts cliniques, de représentants d'agences gouvernementales, de groupes et associations de professionnels de la santé et de compagnies pharmaceutiques (NICE 2010). La similarité des différentes formulations de somatotrophine en termes d'efficacité et d'innocuité semble supportée par la documentation scientifique disponible qui, bien que peu étoffée, est corroborée par une longue expérience clinique de plus de 30 ans.

Par ailleurs, les études de Hokken-Koelega et de Tauber visent à évaluer la facilité d'utilisation, l'acceptation ainsi que les préférences de patients et professionnels de la santé (médecins et infirmiers) à l'égard du stylo Nordiflex^{MC}. Leurs résultats permettent de conclure que le dispositif Nordiflex^{MC} est simple d'utilisation, bien accepté et qu'il pourrait accroître l'autonomie des patients dans l'administration de leur thérapie. Le Penmate^{MC}, un accessoire destiné à dissimuler l'aiguille pendant le processus d'administration, pourrait, quant à lui, simplifier le processus d'injection, réduire la perception de la douleur et accroître l'observance des très jeunes patients. L'étude de Pollock, quant à elle, évalue les pertes et écoulements découlant de l'utilisation de Nordiflex^{MC} par simulation informatique comparativement à Omnitrope^{MC} notamment. Ses résultats laissent penser que l'utilisation de Nordiflex^{MC} conduit à une réduction du gaspillage de somatotrophine par la réduction des écoulements lors de la préparation de la dose et une graduation permettant d'ajuster les doses à 0,025 mg près.

En conclusion, il existe une convergence des données actuellement disponibles et des avis d'experts quant au fait que l'efficacité et l'innocuité des hormones de croissance recombinantes sont équivalentes. Le dispositif Nordiflex^{MC} constitue une option additionnelle pour les patients. Ainsi, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la somatotrophine contenue dans Norditropin^{MC} pour la prise en charge du retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance chez les patients pédiatriques.

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

Le coût par milligramme des trois formats de stylos de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est de 27,90 \$. Ce coût est identique à celui d'Omnitrope^{MC}, de Genotropin^{MC} GoQuick^{MC} et du format de 12 mg de Saizen^{MC} et d'Humatrope^{MC}, pour lesquels le prix le plus bas s'est appliqué en février 2014. Il est toutefois inférieur à celui des autres formats de stylos de somatotrophine inscrits sur les listes de médicaments, qui varie de 38,94 \$ à 46,67 \$.

Du point de vue pharmacoéconomique, le fabricant a effectué une analyse de minimisation des coûts comparant Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} aux autres formulations de somatotrophine. À doses équivalentes, l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre les différentes présentations de somatotrophine pour le traitement du retard de croissance dû à un déficit en hormone de croissance chez les patients pédiatriques est acceptée par l'INESSS. Le coût par milligramme de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est égal ou inférieur à celui des autres formulations de somatotrophine déjà inscrites. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

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).

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

L'analyse d'impact budgétaire soumise par le fabricant repose sur des données épidémiologiques visant à quantifier le nombre d'enfants avec un retard de croissance au Québec. La prévalence est estimée à partir des données retenues par l'INESSS lors de son évaluation de Norditropin^{MC} en 2014. Il en résulte que ■■■, ■■■ et ■■■ enfants pourraient recevoir des préparations d'hormones de croissance au cours des trois prochaines années. Selon ces hypothèses, il est supposé que les parts de marché de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} sur l'ensemble des préparations d'hormones de croissance déjà inscrites seraient de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % pour les trois premières années suivant son inscription.

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

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
INESSS ^b	RAMQ	-4 124 \$	-8 250 \$	-8 665 \$	-21 038 \$
	Analyses de sensibilité	Pour 3 ans, économies les plus élevées ^c			-42 077 \$
		Pour 3 ans, économiques les plus faibles ^d			-18 409 \$

- a Les estimations excluent la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien.
- b Les estimations incluent la marge bénéficiaire du grossiste et le coût moyen des services professionnels du pharmacien.
- c Proportion plus importante (80 %) de personnes recevant une hormone de croissance pour le traitement d'un retard de croissance à l'enfance sur l'ensemble des personnes recevant une hormone de croissance
- d Proportion plus faible (35 %) de personnes recevant une hormone de croissance pour le traitement d'un retard de croissance à l'enfance sur l'ensemble des personnes recevant une hormone de croissance

Compte tenu que plusieurs options de traitement sont déjà inscrites, l'INESSS juge que les parts de marché proposées par le fabricant sont réalistes. Cependant, le nombre de personnes assurées dans l'analyse du fabricant est probablement surestimé. En effet, d'après les données de facturation de la RAMQ pour la période du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2014, 252 personnes assurées ont reçu de la somatotrophine. Selon les estimations de l'INESSS, environ 40 % de ces personnes en auraient reçue pour l'indication demandée. Par ailleurs, l'INESSS a jugé adéquat de limiter la comparaison aux autres dispositifs d'administration semblables à Nordiflex^{MC}, soit tous les stylos de somatotrophine. Les économies estimées par le fabricant seraient ainsi plus faibles. En se basant sur ces hypothèses, l'inscription de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} engendrerait des économies d'environ 21 000 \$ au cours des trois prochaines années.

RECOMMANDATION

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

- L'efficacité et l'innocuité de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} sur le retard de croissance sont semblables à celles des autres médicaments de cette classe.
- Le coût par milligramme de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} est de 27,90 \$, ce qui est égal ou inférieur à celui des préparations de somatotrophine inscrites sur les listes de médicaments.

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 de ces trois formats de stylo sur les listes de médicaments engendrerait des économies de l'ordre de 21 000 \$ au cours des trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre l'ajout de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} sur les listes de médicaments selon l'indication reconnue suivante :

- ◆ pour le traitement des enfants et des adolescents présentant un retard de croissance dû à une sécrétion insuffisante de l'hormone de croissance endogène s'ils répondent aux critères suivants :
 - croissance non terminée et vitesse de croissance pour leur âge osseux inférieure au 25e percentile (calculée sur une période de douze mois au minimum), somatotrophine sérique ou plasmatique inférieure à 8 µg/L lors de deux épreuves de stimulation pharmacologique ou entre 8 et 10 µg/L si les tests sont répétés deux fois à six mois d'intervalle.

La période d'observation de douze mois ne s'applique pas chez les enfants présentant une hypoglycémie secondaire à une déficience en hormone de croissance.

- sont exclus les enfants et les adolescents souffrant d'achondroplasie ou d'un retard de croissance de type génétique ou familial;
- sont exclus les enfants et les adolescents dont l'âge osseux atteint 15 ans pour les filles et 16 ans pour les garçons;
- sont exclus les enfants et les adolescents chez qui, en cours de traitement, la vitesse de croissance tombe à un niveau inférieur à 2 cm par an, évaluée lors de deux visites consécutives (à intervalle de trois mois).

PRINCIPALE RÉFÉRENCE UTILISÉE

- **Hokken-Koelega A, Keller A, Rakov V, et coll.** Patient Acceptance, Ease of Use, and Preference for Norditropin NordiFlex with NordiFlex PenMate: Results from an Open-Label, User Survey of Everyday Use. *ISRN Endocrinol.* 2011;803948
- **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).** Human growth hormone (somatropin) for the treatment of growth failure in children. Review of NICE technology appraisal guidance 42. May 2010. www.nice.org.uk/guidance/ta188/resources/guidance-human-growth-hormone-somatropin-for-the-treatment-of-growth-failure-in-children-pdf [page consultée le 14 janvier 2015].
- **Pollock RF, Qian Y, Wisniewski T, et coll.** Product wastage from modern human growth hormone administration devices: a laboratory and computer simulation analysis, *Med Devices (Auckl).* 2013 Aug 1;6:107-14
- **Tauber M, Jaquet D, Jesuran-Perelroizen M, et coll.** User Assessment of Norditropin NordiFlex®, a new prefilled growth hormone pen: a Phase IV multicenter prospective study, *Patient Prefer Adherence.* 2013 May 24;7:455-62

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).

2 AVIS D'INSCRIPTION AVEC CONDITIONS

HARVONI^{MC} ET HOLKIRA^{MC} PAK – Hépatite C chronique de génotype 1

JUILLET 2015

Marque de commerce : Harvoni

Dénomination commune : Lédipasvir/sofosbuvir

Fabricant : Gilead

Forme : Comprimé

Teneur : 90 mg - 400 mg

Marque de commerce : Holkira Pak

Dénomination commune : Ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sodique (monohydrate de)

Fabricant : AbbVie

Forme : Trousse

Teneurs : 12,5 mg – 75 mg – 50 mg et 250 mg

Avis d'inscription sur les listes de médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

RECOMMANDATIONS

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak selon une approche séquentielle en trois temps étalée sur 6 ans, accompagnée de conditions spécifiques à respecter et d'indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Première année

L'INESSS recommande au ministre d'inscrire Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée (score Metavir de F3 ou F4). De plus, il recommande l'inscription d'Harvoni^{MC} chez les personnes qui présentent une cirrhose décompensée ou qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe. Ces recommandations sont accompagnées de conditions spécifiques à respecter et des indications reconnues proposées ci-après.

Conditions :

- atténuation du fardeau économique;
- amorce du traitement par un médecin familial dans la prise en charge des infections virales hépatiques et au besoin, de la toxicomanie;
- disponibilité d'un programme d'encadrement clinique suffisant pour le traitement des utilisateurs de drogues par injection (UDI) actifs et désorganisés afin de s'assurer de l'adhésion thérapeutique et mise en place de programmes communautaires en lien étroit

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).

avec les équipes de traitement de l'hépatite C et les équipes responsables du suivi des UDI actifs.

Deuxième et troisième années

L'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak sur les listes de médicaments afin de permettre le remboursement chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic ou une fibrose hépatique modérée (score Metavir de F2), en plus des patients visés la première année, selon les indications reconnues proposées ci-après et si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions :

- atténuation du fardeau économique;
- amorçage du traitement par un médecin familial dans la prise en charge des infections virales hépatiques et au besoin, de la toxicomanie;
- disponibilité d'un programme d'encadrement clinique suffisant pour le traitement des utilisateurs de drogues par injection (UDI) actifs et désorganisés afin de s'assurer de l'adhésion thérapeutique et mise en place de programmes communautaires en lien étroit avec les équipes de traitement de l'hépatite C et les équipes responsables du suivi des UDI actifs;
- réévaluation des médicaments, des conditions et des indications reconnues à l'initiative de l'INESSS, advenant la soumission de demandes d'inscription pour de nouveaux médicaments indiqués pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1.

Quatrième, cinquième et sixième années

L'INESSS recommande au ministre de modifier les indications reconnues d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak sur les listes de médicaments afin de permettre le remboursement chez l'ensemble des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, selon les indications reconnues proposées ci-après et si les conditions suivantes sont respectées.

Conditions :

- atténuation du fardeau économique;
- mise en place d'un programme de dépistage systématique de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC);
- création d'un réseau de cliniques spécialisées pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique;
- mise en place d'approches et d'équipes multidisciplinaires d'encadrement communautaire;
- mise en place de programmes de réduction des méfaits;
- réévaluation des médicaments, des conditions et des indications reconnues à l'initiative de l'INESSS, advenant la soumission de demandes d'inscription pour de nouveaux médicaments indiqués pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1.

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).

INDICATIONS RECONNUES PROPOSÉES POUR HARVONI^{MC}

La première année, les indications reconnues pour le paiement d'Harvoni^{MC} seraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée (score Metavir de F3 ou F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale (ARN-VHC) est inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) ou 6 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) avant le traitement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique grave (score Metavir de F3) et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
ou
 - qui présentent une cirrhose décompensée.
ou
 - qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe.

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
ou
 - qui présentent une cirrhose décompensée ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.
ou
 - qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe et qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.

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

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).

À la deuxième année, les indications reconnues pour le paiement d'Harvoni^{MC} deviendraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée, une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée (score Metavir de F2, F3 ou F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale (ARN-VHC) est inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) ou 6 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) avant le traitement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
 - co-infection par le VIH ou le VHB;
 - autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
 - diabète de type 2;
 - porphyrie cutanée tardive.
- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée ou une fibrose hépatique grave (score Metavir de F2 ou F3) et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.

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

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
 - co-infection par le VIH ou le VHB;
 - autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
 - diabète de type 2;
 - porphyrie cutanée tardive.
- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
- ou

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).

- qui présentent une cirrhose décompensée.
ou
- qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe.

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
ou
 - qui présentent une cirrhose décompensée ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.
ou
 - qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe et qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.

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

À la quatrième année, les indications reconnues pour le paiement d'Harvoni^{MC} deviendraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC.

L'autorisation est accordée pour une période maximale de 8 semaines chez les personnes qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale (ARN-VHC) est inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) ou 6 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) avant le traitement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui ne présentent pas de cirrhose et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
ou
 - qui présentent une cirrhose décompensée.
ou

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).

- qui sont en attente d'une transplantation d'organe ou qui ont déjà eu une greffe.

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

- ◆ en monothérapie, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui présentent une cirrhose compensée ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
ou
 - qui présentent une cirrhose décompensée ainsi qu'une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.
ou
 - qui sont en attente d'une transplantation d'organes ou qui ont déjà eu une greffe et qui présentent une contre-indication ou une intolérance sérieuse à la ribavirine.

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

INDICATIONS RECONNUES PROPOSÉES POUR HOLKIRA^{MC} PAK

La première année, les indications reconnues pour le paiement d'Holkira^{MC} Pak seraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1b, qui présentent une fibrose hépatique grave (score Metavir de F3) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes:
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui présentent une fibrose hépatique grave (score Metavir de F3) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu une rechute ou une réponse partielle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1b, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

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 association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

À la deuxième année, les indications reconnues pour le paiement d'Holkira^{MC} Pak deviendraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1b, qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée ou une fibrose hépatique grave (score Metavir de F2 ou F3) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- transplantation d'organes (pré ou post-greffe);
 - manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
 - co-infection par le VIH ou le VHB;
 - autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
 - diabète de type 2;
 - porphyrie cutanée tardive.
- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes :
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui présentent une fibrose hépatique légère (score Metavir de F1) et au moins un facteur de mauvais pronostic, une fibrose hépatique modérée ou une fibrose hépatique grave (score Metavir de F2 ou F3) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
 - ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu une rechute ou une réponse partielle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
 - ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1b, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

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).

Les facteurs de mauvais pronostic sont définis ainsi :

- transplantation d'organes (pré ou post-greffe);
 - manifestations extra-hépatiques graves de l'hépatite C (ex. cryoglobulinémie mixte de type II ou III avec atteintes d'organes, vasculite, néphropathie, lymphome non hodgkinien à cellules B);
 - co-infection par le VIH ou le VHB;
 - autre maladie du foie (ex. stéato-hépatite non alcoolique);
 - diabète de type 2;
 - porphyrie cutanée tardive.
- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée (score Metavir de F4) et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

À la quatrième année, les indications reconnues pour le paiement d'Holkira^{MC} Pak deviendraient les suivantes :

- ◆ en monothérapie, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1b, qui ne présentent pas de cirrhose et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes:
- qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui ne présentent pas de cirrhose et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu une rechute ou une réponse partielle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
ou
 - qui sont atteintes du VHC de génotype 1b, qui présentent une cirrhose compensée et qui n'ont jamais reçu de traitement contre le VHC ou qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

- ◆ en association avec la ribavirine, pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.

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

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).

À l'intention du public

Harvoni^{MC} et Hologic^{MC} Pak sont utilisés pour traiter les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, une maladie grave dont la progression est différente d'une personne à l'autre. Certaines développeront des complications hépatiques rapidement et d'autres à plus long terme. Celles-ci peuvent mener au décès.

Au Québec, le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) est le partage de seringues contaminées entre les utilisateurs de drogues par injection (UDI).

Présentement, tous les traitements remboursés pour l'hépatite C chronique de génotype 1 requièrent l'usage de ribavirine (RBV) et d'interféron péguylé (IFNpeg), un médicament qui entraîne des effets indésirables importants et qui est associé à de multiples contre-indications. Ces thérapies sont surtout utilisées par les patients dont la maladie est avancée. Ainsi, de nombreux patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 sont en attente de nouvelles thérapies efficaces et surtout bien tolérées.

L'objectif du traitement est la guérison complète de l'infection, c'est-à-dire une réponse virologique soutenue (RVS) 12 semaines après la dernière dose du traitement.

Harvoni^{MC} et Hologic^{MC} Pak entraînent des pourcentages de guérison importants chez tous les patients, peu importe leurs caractéristiques de base, et peu d'effets indésirables, notamment en raison de l'absence d'IFNpeg. Ces médicaments combleraient un besoin de santé jugé important.

Le coût de traitement par patient avec ces médicaments est élevé, mais semblable à celui de certaines options thérapeutiques déjà remboursées. De plus, compte tenu des bénéfices importants qu'ils apportent, le rapport entre leur coût et leur efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est peu élevé, quelles que soient les populations considérées.

Toutefois, considérant qu'environ 18 600 personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 au Québec et assurées par la RAMQ pourraient recevoir ces nouvelles thérapies, les coûts associés à leur remboursement sont très élevés (1 milliard de dollars sur 6 ans). En ce sens, une réflexion importante en matière d'accès jugé équitable et raisonnable a été réalisée par l'INESSS, considérant qu'il doit émettre des recommandations afin que les ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possible dans l'ensemble du système de santé. Pour formuler ses recommandations, il a tenu compte notamment des populations à risque ou plus vulnérables atteintes d'hépatite C chronique, de l'accès aux services de santé, des perspectives de santé publique et des considérations éthiques. Finalement, l'INESSS recommande le remboursement de ces médicaments selon une approche séquentielle en trois temps étalée sur 6 ans, avec priorisation des patients les plus malades et à certaines conditions. Une des conditions essentielles serait que les fabricants contribuent à l'atténuation du fardeau économique sur le système de santé.

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

Dans les présents travaux, un groupe d'experts a été formé. Il est constitué de plusieurs experts impliqués, entres autres, dans le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique. De plus, des consultations ont été menées auprès de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) en raison de la perspective de santé publique entourant ce dossier.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT - HARVONI^{MC}

Harvoni^{MC} est une association à doses fixes composée de lédipasvir et de sofosbuvir. Le lédipasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC, tandis que le sofosbuvir est un inhibiteur de la polymérase NS5B du VHC. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Harvoni^{MC} est indiqué « pour le traitement d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (HCC) de génotype 1 chez les adultes ».

Il s'agit de la première évaluation d'Harvoni^{MC} par l'INESSS. 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.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT - HOLKIRA^{MC} PAK

Holkira^{MC} Pak est une trousse renfermant des comprimés d'association à doses fixes d'ombitasvir, de paritaprévir et de ritonavir ainsi que des comprimés de dasabuvir sodique. L'ombitasvir est un inhibiteur de la protéine NS5A du VHC. Le paritaprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC dont l'activité est potentialisée par le ritonavir. Le dasabuvir sodique est un inhibiteur non-nucléosidique de la polymérase NS5B du VHC. Ils inhibent la réplication virale dans les cellules hôtes infectées. Holkira^{MC} Pak est indiqué « pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, y compris les patients qui présentent une cirrhose compensée :

- en association avec de la ribavirine chez les patients non cirrhotiques atteints d'une infection de sous-type 1a;
- sans ribavirine chez les patients non cirrhotiques atteints d'une infection de sous-type 1b;
- en association avec de la ribavirine chez les patients qui présentent une cirrhose compensée ».

Il s'agit de la première évaluation d'Holkira^{MC} Pak par l'INESSS. 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. De plus, le fabricant demande qu'Holkira^{MC} Pak soit remboursé pour le traitement des adultes atteints d'une infection chronique par le VHC de génotype 1, incluant les patients qui présentent une cirrhose compensée, qui ont eu une récurrence de l'infection par le VHC à la suite d'une transplantation hépatique, qui sont co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) ou qui reçoivent un traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Épidémiologie

L'hépatite C est une maladie infectieuse grave qui atteint le foie. Il existe 6 génotypes du VHC (1 à 6). Parmi les échantillons analysés par l'INSPQ en 2014, la majorité des infections détectées ont été causées par le VHC de génotype 1 (62 %). Parmi celles-ci, 80 % étaient

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).

causées par le VHC de sous-type 1a et 20 % par le VHC de sous-type 1b. Le VHC de génotype 3 a été responsable de 25 % des infections diagnostiquées, puis le VHC de génotype 2 de 7 %. Les autres génotypes sont retrouvés plus fréquemment dans d'autres régions du monde. Il est à noter que la prévalence de l'infection chronique par le VHC en Amérique du Nord est considérée comme faible comparativement à des endroits où l'infection est endémique (Moyen-Orient, certaines régions d'Asie, etc.).

Au Québec, la prévalence de l'infection par le VHC est estimée à 0,74 % (Myers 2014), ce qui correspond à environ 43 000 personnes atteintes. Cette prévalence pourrait être sous-estimée en raison de la stigmatisation associée à l'infection ou de l'absence de campagne d'incitation au dépistage. En effet, près de 30 % des personnes atteintes ignorent leur condition. Il appert que la prévalence du VHC est élevée chez les personnes atteintes du VIH (16,5 %, INPSQ 2006), dans les centres de détention (25 %), dans certaines communautés autochtones et chez les personnes sans domicile fixe. En 2013, le nombre de nouveaux cas d'hépatite C était d'environ 1 245, ce qui correspond à un taux d'incidence de 15,4 cas par 100 000 personnes (INSPQ novembre 2014).

Mode de transmission

Le VHC se transmet principalement par un contact hématologique. Au Québec et en Amérique de Nord, le principal mode de transmission est le partage de seringues contaminées entre les UDI. Au Québec, les UDI actifs ou non représentent environ 60 % des personnes infectées de façon chronique par le VHC (Leclerc mars 2014). Il y a également les personnes ayant été contaminées par des produits sanguins ou des dérivés avant les années 2000, les immigrants de régions à prévalence élevée du VHC, les hommes ayant eu des relations sexuelles avec d'autres hommes (HARSAH), principalement ceux co-infectés par le VIH (HARSAH-VIH+), les travailleurs de la santé contaminés dans le contexte de leur travail et les enfants qui ont été contaminés par leur mère à la naissance.

Évolution naturelle de la maladie

L'évolution naturelle de l'infection par le VHC est complexe. La phase aiguë peut être associée à une hépatite aiguë ou subaiguë, bien que celle-ci soit rare (environ 20 %). Plus souvent qu'autrement, l'infection aiguë est asymptomatique. Environ 25 % des patients affligés d'une infection aiguë seront en mesure de développer une réponse immunologique suffisante et ne seront pas porteurs de la forme chronique de l'infection par le VHC (Seeff 2002). Ceux-ci auront une sérologie positive pour le VHC, mais ne présenteront aucune forme de réplication virale de la maladie si un dosage est effectué. Il est difficile, voire impossible à ce moment-ci de prédire, en phase aiguë, quels patients seront en mesure de développer ou non une réponse immunologique suffisante pour ne pas devenir porteur chronique.

À la suite d'une infection aiguë, si le patient n'est pas en mesure de développer une réponse immunologique suffisante, il deviendra porteur du VHC et présentera une réplication virale active après 6 mois. Lorsqu'elle devient chronique, l'infection par le VHC peut entraîner une fibrose hépatique progressive menant à la cirrhose. Le score Metavir est utilisé afin de quantifier cette atteinte tissulaire (F0 à F4 : absence de fibrose, fibrose légère, fibrose modérée, fibrose grave et cirrhose compensée). 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. De plus, chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique, plusieurs symptômes physiques (ex. fatigue chronique) ou psychologiques (ex. dépression) peuvent survenir. La progression de la maladie hépatique est variable d'une

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).

personne atteinte à l'autre, mais elle est souvent lente et peut s'échelonner sur plusieurs années. Il n'existe pas de marqueur permettant de prédire l'évolution de la maladie. Il est à noter que la consommation d'alcool, la stéatose hépatique et la co-infection par le VIH peuvent accélérer la progression de l'infection et, par le fait même, la dégradation du foie (Feeney 2014).

Thérapies actuelles et objectifs thérapeutiques

Actuellement, tous les traitements remboursés pour l'hépatite C chronique de génotype 1 requièrent l'usage de ribavirine (RBV) et d'interféron péguylé (IFNpeg), ce dernier étant associé à des effets indésirables importants et de multiples contre-indications. Présentement, le bocéprévir (Victrelis^{MC}), le téléprévir (Incivek^{MC}), le siméprévir (Galaxos^{MC}) et le sofosbuvir (Sovaldi^{MC}), qui sont utilisés en concomitance avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé (RBV/IFNpeg) sont inscrits sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, selon certaines conditions. Une trousse renfermant du bocéprévir, de la ribavirine et de l'interféron alfa-2b péguylé (Victrelis Triple^{MC}) ainsi que des comprimés de RBV (Ibavyr^{MC}) sont également inscrits sur les listes et remboursés à certaines conditions. L'efficacité de ces thérapies peut varier selon certaines caractéristiques des patients, tels le sous-type du VHC et la présence ou l'absence d'une cirrhose. Ces traitements étaient réservés essentiellement aux patients qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose, en raison de leur profil d'innocuité défavorable, ce qui explique le nombre limité de patients ayant été traités jusqu'à maintenant.

L'objectif recherché avec un traitement est la guérison complète de l'infection chronique, la réduction ou l'élimination du risque de contagion et, chez les personnes ayant une maladie hépatique avancée, un amoindrissement significatif des symptômes, voire une amélioration significative de l'espérance de vie (Black 2008, van der Meer 2014). D'ailleurs, l'obtention d'une réponse virologique soutenue (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 et de la mortalité pour la plupart des patients (Pearlman 2011, Smith-Palmer 2015). Des données de suivi à long terme des patients ayant obtenu une RVS avec l'association RBV/IFNpeg (Pearlman, Swain 2010), avec une trithérapie à base d'un inhibiteur de protéase (Rutter 2013) ou de sofosbuvir (Cheng 2014) ainsi qu'avec certaines thérapies sans IFNpeg (Thomas 2015) semblent indiquer que les bénéfices cliniques se maintiennent. Cela pourrait permettre de contribuer à la réduction de la propagation de l'infection dans la population.

Il est à noter qu'il existe un risque de réinfection par le VHC à la suite d'une RVS. Celui-ci serait d'environ 1 % à 5 % chez les UDI (Grady 2013, Aspinall 2013) et d'environ 10 % chez les HARSAH-VIH+ (Martin 2013). Ces données proviennent de cohortes où il y avait des programmes d'encadrement des personnes dans une perspective systémique pour s'attaquer tant à l'infection par le VHC qu'à la toxicomanie. Les patients UDI actifs et désorganisés sont normalement exclus de ces thérapies, demeurant ainsi des patients porteurs d'hépatite C, au sein de la population.

Analyse des données - Harvoni^{MC}

Parmi les publications analysées, les études ION-1 (Afdhal mai 2014), ION-3 (Kowdley 2014), ION-2 (Afdhal avril 2014) et SIRIUS (Bourlière 2015) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, l'analyse de Younossi (2015) et les études d'Osinusi (2015) et de Charlton (2015) ont été considérées. Par ailleurs, une méta-analyse en réseau non publiée 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 analysée chez les patients n'ayant jamais été traités, mais elle n'a pas été retenue en raison de nombreuses limites méthodologiques et cliniques.

Les études ION-1, ION-2 et ION-3 sont des essais de phase III à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu. Leur objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS contre le VHC 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12). Une analyse statistique de supériorité par rapport à une cohorte historique a été effectuée dans chacune de ces études.

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients n'ayant jamais été traités

L'étude ION-1 a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC}, administré seul ou combiné avec la RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines. Elle a été réalisée chez 865 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, certains sont atteints d'une cirrhose compensée, mais aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC et la présence ou l'absence d'une cirrhose. Il est convenu que la supériorité est démontrée pour Harvoni^{MC} par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 60 %. Les principaux résultats obtenus chez les patients ayant reçu Harvoni^{MC} pendant 12 semaines sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ION-1 (Afdhal mai 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Harvoni ^{MC} pendant 12 semaines (n = 214)	Intervalle de confiance à 95 % (valeur p) ^a
Population globale	99 %	96 % à 100 % (p < 0,001)
Patients atteints du VHC de génotype 1a	99,3 % (n = 142)	96,1 % à 100 %
Patients atteints du VHC de génotype 1b	100 % (n = 66)	94,6 % à 100 %
Patients qui ne sont pas atteints d'une cirrhose	100 % (n = 179)	98 % à 100 %
Patients atteints d'une cirrhose compensée	97 % (n = 33)	84,2 % à 99,9 %

a Valeur p issue de l'analyse statistique comparative entre le groupe Harvoni^{MC} et la cohorte historique

Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis est sans traitement comparateur. Notons toutefois que le devis a été approuvé par les autorités réglementaires. Le nombre de patients inclus dans le groupe d'intérêt est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients sont atteints du VHC de sous-type 1a (67 %), ont un génotype non-CC IL28B (74 %) et 16 % des sujets sont atteints d'une cirrhose compensée. L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique. En ce qui concerne la comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique, les experts sont d'avis qu'elle est acceptable. En effet, l'hypothèse nulle a été établie *a priori* et s'appuie sur des données cliniques pertinentes.

Les résultats de l'étude démontrent qu'Harvoni^{MC} entraîne une RVS12 chez 99 % des sujets n'ayant jamais été traités après 12 semaines de traitement. La supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au contrôle historique. Les données provenant des analyses de sous-groupes planifiées ou non montrent que l'usage d'Harvoni^{MC} pendant 12 semaines entraîne des pourcentages de guérison relativement semblables à celui de l'ensemble de la

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).

population à l'étude, peu importe les caractéristiques des patients. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

L'étude ION-3 a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC}, administré seul ou combiné avec la RBV pendant 8 semaines ou 12 semaines. Elle a été réalisée chez 647 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, ne sont pas atteints d'une cirrhose et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC. Il est convenu que la supériorité est démontrée pour Harvoni^{MC} par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 60 %. Par ailleurs, la non-infériorité d'un traitement de 8 semaines par rapport à celui de 12 semaines a également été évaluée. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % de la différence entre les groupes est supérieure à -12 %. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude ION-3 (Kowdley 2014)

Pourcentage de patients	Harvoni ^{MC} pendant 8 semaines (IC95 %, valeur p) ^a (n = 215)	Harvoni ^{MC} pendant 12 semaines (IC95 %, valeur p) ^a (n = 216)	Différence entre les groupes (IC97,5 %) ^b
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12)	94 % (90 % à 97 %, p < 0,001)	95 % (92 % à 98 %, p < 0,001)	-1,4 % (-6,4 % à 3,6 %)
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 1a	93 % (n = 171)	94,8 % (n = 172)	s.o.
RVS12 chez les patients atteints du VHC de génotype 1b	97,7 % (n = 43)	97,7 % (n = 44)	s.o.
PATIENTS AYANT UNE CHARGE VIRALE INFÉRIEURE À 6 MILLIONS UI/ML AU DÉBUT DU TRAITEMENT^c			
RVS12	97 % (n = 123)	96 % (n = 131)	s.o.
Rechute	2 % (n = 123)	2 % (n = 131)	s.o.
PATIENTS AYANT UNE CHARGE VIRALE SUPÉRIEURE OU ÉGALE À 6 MILLIONS UI/ML AU DÉBUT DU TRAITEMENT^c			
RVS12	90 % (n = 92)	94 % (n = 85)	s.o.
Rechute	10 % (n = 92)	1 % (n = 85)	s.o.

a Intervalle de confiance à 95 % et valeur p issue de l'analyse statistique comparative entre le groupe Harvoni^{MC} et la cohorte historique

b Analyse statistique comparative entre le groupe Harvoni^{MC} 8 semaines et le groupe Harvoni^{MC} 12 semaines et intervalle de confiance à 97,5 %

c Données d'une analyse *a posteriori* tirées de la monographie du produit

s.o. Sans objet

Cette étude, de faible niveau de preuve, possède un devis méthodologique semblable à celui de l'essai ION-1, donc sans traitement comparateur. Le nombre de patients inclus dans chacun des groupes d'intérêts est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients sont atteints du VHC de sous-type 1a (80 %) et ont un génotype non-CC IL28B (74 %).

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).

Les résultats de l'étude démontrent qu'Harvoni^{MC} entraîne une RVS12 chez 94 % et 95 % des sujets n'ayant jamais été traités et qui ne sont pas atteints d'une cirrhose après 8 semaines et 12 semaines de traitement, respectivement. La supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au contrôle historique pour ces 2 durées de traitement. De plus, la non-infériorité d'un traitement de 8 semaines par rapport à celui de 12 semaines est établie en ce qui a trait à la RVS12. Les données provenant des analyses de sous-groupes planifiées ou non montrent que l'usage d'Harvoni^{MC} pendant 8 semaines ou 12 semaines entraîne des pourcentages de guérison relativement semblables à ceux de l'ensemble des populations respectives à l'étude, peu importe les caractéristiques des patients. Cela inclut notamment les patients qui sont atteints d'une fibrose hépatique ou non (F0 à F3). De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

Dans la monographie de produit, il est indiqué qu'un traitement de 8 semaines peut être envisagé chez les patients naïfs, sans cirrhose et qui présentent une charge virale inférieure à 6 millions UI/ml au début du traitement. Cette recommandation est basée sur les résultats provenant d'une analyse *a posteriori* des données de l'étude ION-3. Ceux-ci montrent que la proportion de rechute à la suite d'un traitement de 8 semaines est semblable à celle avec un traitement de 12 semaines chez les patients ayant une charge virale inférieure à 6 millions UI/ml au début du traitement, mais qu'elle est plus élevée chez les patients ayant une charge virale supérieure ou égale à 6 millions UI/ml au début du traitement.

Au Québec, la trousse Abbott RealTime HCV est celle utilisée pour mesurer la charge virale. Elle diffère de celle qui a été utilisée dans l'étude ION-3 (trousse COBAS TaqMan HCV Test version 2.0 de Roche) et n'a pas la même sensibilité. En effet, les données de l'étude de Sarrazin (2015) démontrent, qu'en général, les résultats de charge virale obtenus à l'aide de la trousse COBAS TaqMan HCV Test (version 2.0) sont plus élevés comparativement à ceux obtenus avec la trousse Abbott RealTime HCV, pour une différence moyenne de 0,44 log₁₀ UI/ml. Ainsi, une charge virale de 6 millions UI/ml avec la trousse COBAS TaqMan HCV Test (version 2.0) correspondrait à environ 2,2 millions UI/ml avec la trousse Abbott RealTime.

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients ayant déjà été traités

L'étude ION-2 a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC}, administré seul ou combiné avec la RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines. Elle a été réalisée chez 440 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg, administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase NS3/4A du VHC (bocéprévir, télaprévir ou autre). Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, certains sont atteints d'une cirrhose compensée, mais aucun n'est co-infecté par le VIH-1. Les patients ayant cessé le traitement antérieur en raison d'une intolérance ont été exclus. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC, la présence ou l'absence d'une cirrhose et la réponse au traitement antérieur. Il est convenu que la supériorité est démontrée pour Harvoni^{MC} par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 25 %. 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 *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 d'efficacité de l'étude ION-2 (Afdhal avril 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Harvoni ^{MC} pendant 12 semaines (IC95 %, valeur p) ^a (n = 109)	Harvoni ^{MC} pendant 24 semaines (IC95 %, valeur p) ^a (n = 109)
Population globale	94 % (87 % à 97 %, p < 0,001)	99 % (95 % à 100 %, p < 0,001)
Patients atteints du VHC de génotype 1a	95,3 % (n = 86)	98,8 % (n = 85)
Patients atteints du VHC de génotype 1b	87 % (n = 23)	100 % (n = 24)
Patients atteints d'une cirrhose compensée	86,4 % (n = 22)	100 % (n = 22)
Patients qui ne sont pas atteints d'une cirrhose	95,4 % (n = 87)	98,9 % (n = 87)
Rechuteurs et répondants partiels	95 % (n = 60)	100 % (n = 60)
Répondants nuls	91,8 % (n = 49)	98 % (n = 49)
Patients ayant reçu un inhibiteur de protéase en combinaison avec l'association IFNpeg/RBV antérieurement	93,9 % (n = 66)	98 % (n = 50)
Patients ayant reçu l'association IFNpeg/RBV antérieurement	93 % (n = 43)	100 % (n = 58)

a Intervalle de confiance à 95 % et valeur p issue de l'analyse statistique comparative entre le groupe Harvoni^{MC} et la cohorte historique

Cette étude, de faible niveau de preuve, possède un devis méthodologique semblable à celui des essais ION-1 et ION-3, donc sans traitement comparateur. Le nombre de patients inclus dans chacun des groupes d'intérêts est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients sont atteints du VHC de sous-type 1a (environ 78 %), ont un génotype non-CC IL28B (environ 88 %), ont reçu un traitement à base d'un inhibiteur de protéase (environ 53 %) et 20 % des patients sont atteints d'une cirrhose compensée.

Les résultats de l'étude démontrent qu'Harvoni^{MC} entraîne une RVS12 chez 94 % et 99 % des sujets ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg, administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase, après 12 semaines et 24 semaines de traitement, respectivement. La supériorité statistique de cette thérapie est démontrée par rapport au contrôle historique pour ces 2 durées de traitement. Les données provenant des analyses de sous-groupes planifiées ou non montrent que l'usage d'Harvoni^{MC} pendant 12 semaines ou 24 semaines entraîne des pourcentages de guérison relativement semblables à ceux de l'ensemble des populations respectives à l'étude, pour la grande majorité des patients. En effet, il ressort que les patients atteints d'une cirrhose compensée bénéficient davantage d'un traitement de 24 semaines plutôt que de 12 semaines (différence de 14 %, p = 0,007). Par ailleurs, les données montrent que les patients ayant reçu un inhibiteur de protéase en combinaison avec l'association RBV/IFNpeg antérieurement peuvent bénéficier d'un traitement avec Harvoni^{MC}. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Harvoni^{MC} lors des essais ION-1, ION-2 et ION-3 sont les maux de tête, la fatigue, les nausées, la diarrhée et l'insomnie. Il y a eu peu d'effets indésirables sérieux et les abandons du traitement en raison de toxicité sont rares. Ainsi, Harvoni^{MC} est bien toléré.

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 SIRIUS est un essai de phase II à répartition aléatoire, multicentrique et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC}, administré seul ou combiné avec la RBV pendant 24 semaines ou 12 semaines, respectivement. Elle a été réalisée chez 155 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 avec cirrhose compensée et ayant eu des échecs thérapeutiques avec l'association RBV/IFNpeg puis avec une trithérapie à base d'inhibiteur de protéase NS3/4A du VHC (bocéprévir, téléprévir ou autre). La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC et la réponse au traitement antérieur. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Les principaux résultats obtenus sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SIRIUS (Bourlière 2015)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Harvoni ^{MC} et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) ^a (n = 77)	Harvoni ^{MC} pendant 24 semaines (IC95 %) ^a (n = 78)	Différence entre les groupes (valeur p) ^b
Population globale	96 % (89 % à 99 %)	97 % (91 % à 100 %)	p = 0,63
Patients atteints du VHC de génotype 1a	97,9 % (n = 48)	98 % (n = 49)	s.o.
Patients atteints du VHC de génotype 1b	92,9 % (n = 28)	96,3 % (n = 27)	s.o.
Patients qui n'ont jamais atteint une charge virale (ARN-VHC) moindre que la limite inférieure de quantification avec les traitements antérieurs	96,8 % (n = 31)	94,3 % (n = 35)	s.o.
Patients qui ont atteint une charge virale (ARN-VHC) moindre que la limite inférieure de quantification avec les traitements antérieurs	95,7 % (n = 46)	100 % (n = 42)	s.o.

a Intervalle de confiance à 95 %

b Valeur p issue de l'analyse statistique comparative entre les groupes Harvoni^{MC}/ribavirine 12 semaines et Harvoni^{MC} 24 semaines

s.o. Sans objet

Cette étude est de bonne qualité méthodologique pour une étude de phase II. Elle inclut un nombre suffisant de sujets. Les caractéristiques des patients sont détaillées et ceux-ci sont bien répartis entre les groupes. La majorité des patients sont atteints du VHC de sous-type 1a (63 %) et ont un génotype non-CC IL28B (94 %).

Les résultats de l'étude démontrent que l'usage de l'association Harvoni^{MC}/RBV pendant 12 semaines entraîne une RVS12 semblable à celle d'Harvoni^{MC} administré pendant 24 semaines. Les résultats provenant des analyses de sous-groupes montrent des pourcentages de guérison relativement semblables à ceux de l'ensemble des populations respectives à l'étude. En ce qui concerne l'innocuité, l'incidence d'effets indésirables apparaît semblable dans les deux groupes (85 % contre 87 %). Ces résultats sont jugés importants d'un point de vue clinique, car ils appuient l'usage d'un traitement de plus courte durée chez les patients atteints d'une cirrhose compensée et ayant eu un échec thérapeutique avec

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 RBV/IFNpeg, administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase. D'ailleurs, des recommandations canadiennes récentes appuient cet usage (Myers 2015).

Comparaison avec le bocéprévir, le télaprévir et le sofosbuvir – patients n'ayant jamais été traités

La comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique dans les études ION-1 et ION-3 a permis de démontrer la supériorité statistique d'Harvoni^{MC} par rapport à un traitement à base de bocéprévir ou de télaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 n'ayant jamais été traités. Cependant, ces traitements ne sont presque plus utilisés. Le comparateur jugé le plus approprié est le sofosbuvir, administré en combinaison avec l'association RBV/IFNpeg. Actuellement, il n'existe pas de données comparatives entre Harvoni^{MC} et l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Une mise en parallèle des données cliniques sur Harvoni^{MC} (Afdhal mai 2014, Kowdley) par rapport à celles sur l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg (Lawitz 2013) a donc été effectuée par l'INESSS. De l'avis des experts, bien que les populations des études soient hétérogènes, il apparaît qu'Harvoni^{MC}, administré pendant 12 semaines, a une efficacité semblable à celle d'un traitement de 12 semaines à base de sofosbuvir chez les patients n'ayant jamais été traités, quelles que soient leurs caractéristiques de base. Quant à l'innocuité, ils sont d'avis que cette thérapie entraîne moins d'effets indésirables tels que l'anémie, les éruptions cutanées, la fatigue, les nausées et la dépression que celle incluant le sofosbuvir, combiné avec l'association RBV/IFNpeg. L'absence d'IFNpeg et de RBV pourrait expliquer ces différences.

Comparaison avec le bocéprévir, le télaprévir et le siméprévir – patients ayant déjà été traités

La comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique dans l'étude ION-2 a permis de démontrer la supériorité statistique d'Harvoni^{MC} par rapport à un traitement à base de bocéprévir ou de télaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg, administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase. Cependant, ces traitements ne sont presque plus utilisés. Le comparateur jugé le plus approprié est le siméprévir, administré en combinaison avec l'association RBV/IFNpeg, bien qu'il soit très peu utilisé en pratique. En effet, plusieurs patients sont en attente d'un nouveau traitement et certains reçoivent l'association sofosbuvir/siméprévir, hors des indications reconnues de Santé Canada pour chacun des produits, grâce à la mesure du patient d'exception.

Actuellement, il n'existe pas de données comparatives entre Harvoni^{MC} et l'association siméprévir/RBV/IFNpeg. Une mise en parallèle des données cliniques sur Harvoni^{MC} (Afdhal avril 2014) par rapport à celles sur l'association siméprévir/RBV/IFNpeg (Zeuzem 2013, Forns 2014) a donc été réalisée par l'INESSS. Bien que les populations des études soient hétérogènes, celle incluse dans l'étude ION-2 présente davantage de caractéristiques défavorables à l'obtention d'une guérison à la suite du traitement comparativement à celles incluses dans les études portant sur l'association siméprévir/RBV/IFNpeg. En effet, plus de patients sont de race noire ou atteints du VHC de sous-type 1a. Malgré cela, les pourcentages de guérison rapportés sont en faveur d'Harvoni^{MC}. Ainsi, de l'avis des experts, il apparaît qu'Harvoni^{MC} a une efficacité supérieure à celle d'un traitement à base de siméprévir chez les patients ayant déjà été traités. Quant à l'innocuité, ils sont d'avis que cette thérapie entraîne moins d'effets indésirables tels que l'anémie, les éruptions cutanées, la fatigue, les nausées et la dépression que celle incluant le siméprévir, combiné avec l'association RBV/IFNpeg. Les abandons du traitement liés aux effets indésirables sont également moindres avec Harvoni^{MC}. L'absence d'IFNpeg ainsi que la durée du traitement semblable ou moindre avec Harvoni^{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 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).

(12 semaines ou 24 semaines) par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg (24 semaines ou 48 semaines) pourraient expliquer ces différences.

Qualité de vie

L'analyse de Younossi présente, quant à elle, les données de qualité de vie obtenues chez 1 952 patients des études ION-1, ION-2 et ION-3 ayant reçu Harvoni^{MC} seul ou combiné avec la RBV. Quatre questionnaires ont été utilisés, soit le *Short Form-36* (SF-36), le *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F), le *Chronic Liver Disease Questionnaire-HCV* (CLDQ-HCV) et le *Work Productivity and Activity Impairment - Specific Health Problem* (WPAI : SHP). Il s'agit de questionnaires reconnus et validés. Notons que les patients appréciaient eux-mêmes leur qualité de vie, ce qui a pu surestimer les bénéfices compte tenu de l'absence d'insu. Il en ressort que la qualité de vie des patients semble s'améliorer pendant le traitement avec Harvoni^{MC}, en l'absence de RBV, ainsi que 12 semaines après le traitement en présence d'une RVS, avec ou sans RBV administrée concomitamment. Ainsi, l'usage d'Harvoni^{MC} pourrait améliorer la qualité de vie des patients en cours de traitement ainsi qu'après la guérison de leur hépatite C chronique.

Co-infection par le VIH

L'étude ERADICATE (Osinusi) est un essai de phase IIb, unicentrique et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC}, administré pendant 12 semaines, chez 50 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Ceux-ci ne sont pas atteints d'une cirrhose, n'ont jamais été traités et peuvent recevoir ou non une thérapie antirétrovirale. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Il en ressort que :

- Le pourcentage de RVS12 est de 100 % (IC95 % : 75 % à 100 %) chez les patients qui ne reçoivent pas de thérapie antirétrovirale en concomitance et de 97 % (IC95 % : 89 % à 100 %) chez ceux qui en reçoivent une.
- Un seul patient a rechuté 4 semaines après le traitement, en raison de l'apparition d'une mutation conférant une résistance aux inhibiteurs de la protéine NS5A du VHC, tel le lédipasvir.
- Le traitement a entraîné des effets indésirables de grade 1 principalement, tels que de la congestion nasale, de la myalgie, des maux de tête et de la fatigue. Il y a eu peu d'effets indésirables sérieux (2 % de pneumonie) et aucun décès.

De l'avis des experts, bien que le niveau de preuve de ces données soit faible, elles montrent que la co-infection par le VIH ne semble pas être un facteur de moins bonne réponse au traitement avec Harvoni^{MC}. En effet, les pourcentages de guérison rapportés sont significatifs, semblables à ceux de la population infectée par le VHC exclusivement et il y a peu de rechutes. Il est à noter que les patients qui reçoivent une thérapie antirétrovirale incluant le ténofovir disoproxil doivent faire l'objet d'une surveillance clinique en raison d'interactions médicamenteuses avec Harvoni^{MC}. De plus, l'administration concomitante des associations tipranavir/ritonavir et Harvoni^{MC} n'est pas recommandée.

Récidive du VHC à la suite d'une transplantation hépatique

L'étude de Charlton (SOLAR-1) est un essai de phase II, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Harvoni^{MC} combiné à la RBV, administrés pendant 12 ou 24 semaines. L'essai a été réalisé notamment chez 162 adultes ayant eu une greffe hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC 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).

génotype 1 ou 4. Ceux-ci ont reçu leur greffe au moins 3 mois avant l'entrée à l'étude, ont déjà été traités ou non pour l'hépatite C chronique, sont atteints d'une cirrhose compensée (score de Child-Pugh A) ou non et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. Il en ressort notamment que :

- Le pourcentage de RVS12 est de 96 % chez les patients atteints d'une fibrose hépatique ou non (F0 à F3) ayant reçu 12 semaines de traitement et de 98 % chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement.
- Le pourcentage de RVS12 est de 96 % chez les patients atteints d'une cirrhose compensée ayant reçu 12 semaines de traitement et de 96 % chez ceux ayant reçu 24 semaines de traitement.

Cette étude est de faible niveau de preuve. Les données montrent des pourcentages de guérison significatifs chez les patients ayant eu une récurrence de l'infection par le VHC de génotype 1 ou 4 à la suite d'une transplantation hépatique, en présence d'une cirrhose compensée ou non. Il s'agit de données intéressantes qui restent à confirmer. Notons que les données préliminaires de l'étude SOLAR-2 (Manns 2015) abondent dans le même sens.

Cirrhose décompensée

L'étude SOLAR-1 a également inclus 169 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ou 4 qui présentent une cirrhose décompensée (score de Child-Pugh B ou C). Ceux-ci ont reçu une greffe hépatique ou non avant l'entrée à l'étude. Il en ressort notamment que :

- Le pourcentage de RVS12 est supérieur ou égal à 86 % chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée qui n'ont pas eu de greffe hépatique ayant reçu Harvoni^{MC} combiné à la RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines.
- Le pourcentage de RVS12 est de 85 % chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée (Child-Pugh B) qui ont eu une greffe hépatique ayant reçu Harvoni^{MC} combiné à la RBV pendant 12 semaines et de 88 % chez ceux ayant reçu 24 semaines.
- Le pourcentage de RVS12 est de 60 % chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée (Child-Pugh C) qui ont eu une greffe hépatique ayant reçu Harvoni^{MC} combiné à la RBV pendant 12 semaines et de 75 % chez ceux ayant reçu 24 semaines.

Les données montrent des pourcentages de guérison significatifs chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée ayant eu une greffe hépatique ou non. Ces données sont intéressantes, mais restent à confirmer. Notons que les données préliminaires de l'étude SOLAR-2 (Manns) abondent dans le même sens.

Analyse des données – Holkira^{MC} Pak

Parmi les publications analysées, les études SAPPHIRE-I (Feld 2014), PEARL-III et PEARL-IV (Ferenci 2014), SAPPHIRE-II (Zeuzem 2014), PEARL-II (Andreone 2014) ainsi que TURQUOISE-II (Poordad 2014) sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. De plus, les études CORAL-I (Kwo 2014), TURQUOISE-I (Sulkowski 2015) ainsi que celle de Lalezari (2015) ont été considérées.

Les études SAPPHIRE-I, PEARL-III, PEARL-IV, SAPPHIRE-II, PEARL-II et TURQUOISE-II sont des essais de phase III à répartition aléatoire, multicentrique, à double insu ou sans insu. Leur objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Une analyse statistique de non-infériorité et de supériorité par rapport à une cohorte historique a été effectuée dans chacune de ces études.

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).

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients n’ayant jamais été traités, sans cirrhose

L'étude SAPPHERE-I a pour but d'évaluer l'efficacité d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines et de comparer son innocuité à celle d'un placebo. Elle a été réalisée chez 631 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais été traités. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, ne sont pas atteints d'une cirrhose et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC et le génotype IL28B (CC ou non-CC). Les patients du groupe placebo ont reçu le traitement actif pendant 12 semaines, sans insu, à la suite de la période de comparaison à double insu de 12 semaines (*crossover*). Il est convenu que la non-infériorité et la supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 70 % et à 80 %, respectivement. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SAPPHERE-I (Feld 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (n = 473)	Intervalle de confiance à 95 %
Population globale	96,2 %	94,5 % à 97,9 %
Patients atteints du VHC de génotype 1a	95,3 % (n = 322)	93 % à 97,6 %
Patients atteints du VHC de génotype 1b	98 % (n = 151)	95,8 % à 100 %

Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis est sans traitement comparateur pour ce qui est de l'évaluation de l'efficacité. Notons toutefois que le devis a été approuvé par les autorités réglementaires. Le nombre de patients est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients sont atteints du VHC de sous-type 1a (68 %) et ont un génotype non-CC IL28B (69 %). L'objectif d'évaluation principal, la RVS12, est jugé acceptable dans le contexte du traitement de l'hépatite C chronique. En ce qui concerne la comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique, les experts sont d'avis qu'elle est acceptable. En effet, l'hypothèse nulle a été établie *a priori* et s'appuie sur des données cliniques pertinentes.

Les résultats de l'étude démontrent qu'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez 96 % des sujets n'ayant jamais été traités et qui ne présentent pas de cirrhose. La non-infériorité et la supériorité statistiques de cette thérapie sont démontrées par rapport au contrôle historique. Les données provenant des analyses de sous-groupes planifiées ou non montrent que l'usage d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV pendant 12 semaines entraîne des pourcentages de guérison relativement semblables à celui de l'ensemble de la population à l'étude, peu importe les caractéristiques des patients. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

Les études PEARL-III et PEARL-IV ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak, administré avec la RBV ou un placebo pendant 12 semaines. L'étude PEARL-III a été réalisée chez 419 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1b, tandis que PEARL-IV inclut 305 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1a. Les patients n'ont jamais été traités, présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, ne sont pas atteints d'une cirrhose et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. Dans chacune des études, la répartition

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).

aléatoire a été effectuée par stratification selon le génotype IL28B. Pour le sous-type 1b, il est convenu que la non-infériorité et la supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 73 % et à 84 %, respectivement. Pour le sous-type 1a, il est convenu que la non-infériorité et la supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 65 % et à 75 %, respectivement. Par ailleurs, la non-infériorité d'un traitement antiviral sans RBV par rapport à celui avec RBV a également été évaluée. 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 -10,5 %. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité des études PEARL-III et PEARL-IV (Ferenci 2014)

	Étude PEARL-III ^a		Étude PEARL-IV ^b	
Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 210)	Holkira ^{MC} Pak et placebo pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 209)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 100)	Holkira ^{MC} Pak et placebo pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 205)
Population globale	99,5 % (98,6 % à 100 %)	99 % (97,7 % à 100 %)	97 % (93,7 % à 100 %)	90,2 % (86,2 % à 94,3 %)
	Différence entre les groupes de -0,5 % (IC95 % : -2,1 à 1,1)		Différence entre les groupes de -6,8 % (IC95 % : -12 à -1,5)	

a Inclut des patients atteints du VHC de sous-type 1b

b Inclut des patients atteints du VHC de sous-type 1a

Ces études sont de faible niveau de preuve, car leur devis est sans traitement comparateur. Le nombre de patients est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients atteints d'hépatite C chronique de sous-type 1b proviennent d'Europe (77 %), tandis que ceux atteints du VHC de sous-type 1a proviennent d'Amérique du Nord (91 %). De plus, 79 % et 69 % des sujets atteints du VHC de sous-type 1b et de sous-type 1a, respectivement, ont un génotype non-CC IL28B.

Les résultats des études PEARL-III et PEARL-IV démontrent qu'Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez plus de 90 % des sujets n'ayant jamais été traités et qui ne présentent pas de cirrhose. Les taux de guérison rapportés dans chacun des groupes sont non inférieurs et supérieurs à ceux des contrôles historiques. De plus, la non-infériorité d'un traitement antiviral sans RBV par rapport à celui avec RBV est établie en ce qui a trait à la RVS12 chez les patients atteints du VHC de sous-type 1b. Par contre, chez ceux atteints du VHC de sous-type 1a, le traitement antiviral sans RBV n'atteint pas la non-infériorité par rapport à celui avec RBV. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

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).

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients ayant déjà été traités, sans cirrhose

L'étude SAPPHERE-II a pour but d'évaluer l'efficacité d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines, et de comparer son innocuité à celle d'un placebo. Elle a été réalisée chez 394 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, ne sont pas atteints d'une cirrhose et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la réponse au traitement antérieur et le sous-type 1a ou 1b du VHC. Les patients du groupe placebo ont reçu le traitement actif pendant 12 semaines, sans insu, à la suite de la période de comparaison à double insu de 12 semaines (*crossover*). Il est convenu que la non-infériorité et la supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 60 % et à 70 %, respectivement. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude SAPPHERE-II (Zeuzem 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (n = 297)	Intervalle de confiance à 95 %
Population globale	96,3 %	94,2 % à 98,4 %
Patients atteints du VHC de génotype 1a	96 % (n = 173)	93 % à 98,9 %
Patients atteints du VHC de génotype 1b	96,7 % (n = 123)	93,6 % à 99,9 %
Rechuteurs	95,3 % (n = 86)	n.d.
Répondants partiels	100 % (n = 65)	n.d.
Répondants nuls	95,2 % (n = 146)	n.d.

n.d. Résultat non disponible

Cette étude, de faible niveau de preuve, possède un devis méthodologique semblable à celui de l'essai SAPPHERE-I, donc sans traitement comparateur pour ce qui est de l'évaluation de l'efficacité. Le nombre de patients est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients sont atteints d'hépatite C chronique de génotype 1a (58 %), ont un génotype non-CC IL28B (90 %) et 49 % des sujets n'ont pas répondu à un traitement antérieur avec l'association RBV/IFNpeg.

Les résultats de l'étude démontrent qu'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez 96 % des sujets qui ont eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg et qui ne présentent pas de cirrhose. La non-infériorité et la supériorité statistiques de cette thérapie sont démontrées par rapport au contrôle historique. Les données provenant des analyses de sous-groupes planifiées ou non montrent que l'usage d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV pendant 12 semaines entraîne des pourcentages de guérison relativement semblables à celui de l'ensemble de la population à l'étude, peu importe les caractéristiques des patients. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

L'étude PEARL-II a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak, administré avec ou sans RBV pendant 12 semaines. Elle a été réalisée chez 179 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1b ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, ne sont pas atteints d'une

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).

cirrhose et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la réponse au traitement antérieur. Il est convenu que la non-infériorité et la supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 64 % et à 75 %, respectivement. Par ailleurs, la non-infériorité d'un traitement antiviral sans RBV par rapport à celui avec RBV a également été évaluée. 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 -10,5 %. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude PEARL-II (Andreone 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 88)	Holkira ^{MC} Pak pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 91)
Population globale	96,6 % (92,8 % à 100 %)	100 % (95,9 % à 100 %)
	Différence entre les groupes de 3,4 % (IC95 % : -0,4 à 7,2)	
Rechuteurs	100 % (n = 32)	100 % (n = 33)
Répondants partiels	96 % (n = 25)	100 % (n = 26)
Répondants nuls	93,5 % (n = 31)	100 % (n = 32)

Cette étude, de faible niveau de preuve, possède un devis méthodologique semblable à celui de l'essai PEARL-III, donc sans traitement comparateur. Le nombre de patients est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées. La majorité des patients ont un génotype non-CC IL28B (91 %).

Les résultats de l'étude démontrent qu'Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 chez plus de 96 % des sujets atteints du VHC de sous-type 1b, qui ne présentent pas de cirrhose et qui ont eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Les taux de guérison rapportés dans chacun des groupes sont non-inférieurs et supérieurs à ceux des contrôles historiques. De plus, la non-infériorité d'un traitement antiviral sans RBV par rapport à celui avec RBV est établie en ce qui a trait à la RVS12. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants.

Hépatite C chronique de génotype 1 – patients ayant déjà été traités ou non, avec cirrhose

L'étude TURQUOISE-II a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak, administré avec la RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines. Elle a été réalisée chez 380 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui ont déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg (n = 220) ou non (n = 160). Ceux-ci présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml, sont atteints d'une cirrhose compensée et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon l'usage antérieur de l'association RBV/IFNpeg ou non. Chez les patients n'ayant jamais été traités, la répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC et le génotype IL28B. Chez les patients ayant déjà été traités, la répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon le sous-type 1a ou 1b du VHC et selon la réponse au traitement antérieur. Il est convenu que la non-infériorité et la

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).

supériorité sont démontrées pour le traitement actif par rapport au contrôle historique si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du résultat obtenu sur l'objectif d'évaluation principal est supérieure à 43 % et à 54 %, respectivement. Les principaux résultats obtenus, selon l'analyse en intention de traiter modifiée, sont présentés au tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude TURQUOISE-II (Poordad 2014)

Réponse virologique soutenue 12 semaines après la dernière dose du traitement (RVS12) (pourcentage de patients)	Patients n'ayant jamais été traités		Patients ayant déjà été traités	
	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 86)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 24 semaines (IC95 %) (n = 74)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 12 semaines (IC95 %) (n = 122)	Holkira ^{MC} Pak et ribavirine pendant 24 semaines (IC95 %) (n = 98)
Population globale	94,2 % (89,2 % à 99,1 %)	94,6 % (89,4 % à 99,7 %)	90,2 % (84,9 % à 95,4 %)	96,9 % (93,5 % à 100 %)
Patients atteints du VHC de génotype 1a	92,2 % (n = 64)	92,9 % (n = 56)	s.o.	s.o.
Patients atteints du VHC de génotype 1b	100 % (n = 22)	100 % (n = 18)	s.o.	s.o.
Rechuteurs	s.o.	s.o.	96,6 % (n = 29)	100 % (n = 23)
Répondants partiels	s.o.	s.o.	94,4 % (n = 18)	100 % (n = 13)
Répondants nuls	s.o.	s.o.	86,7 % (n = 75)	95,2 % (n = 62)
Répondants nuls, atteints du VHC de génotype 1a	s.o.	s.o.	80 % (n = 50)	92,9 % (n = 42)

s.o. Sans objet

Cette étude est de faible niveau de preuve, car son devis est sans traitement comparateur. Le nombre de patients est suffisant et les caractéristiques de base de ceux-ci sont bien détaillées.

Les résultats de l'étude démontrent qu'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV entraîne une RVS12 chez plus de 90 % des sujets ayant déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg ou non, atteints d'une cirrhose compensée, après 12 semaines et 24 semaines de traitement. Les taux de guérison rapportés dans chacun des groupes sont non-inférieurs et supérieurs à ceux des contrôles historiques. De l'avis des experts, ces résultats sont jugés cliniquement importants. Par ailleurs, il ressort que les patients atteints du VHC de sous-type 1a n'ayant jamais été traités semblent obtenir une réponse un peu moindre au traitement que ceux atteints du VHC de sous-type 1b. De plus, chez les patients ayant déjà été traités, les non-répondants sont ceux qui obtiennent un pourcentage de guérison moindre avec Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines. Plus précisément, il ressort que le pourcentage de patients obtenant une RVS12 est inférieur chez les patients n'ayant pas répondu à l'association

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).

RBV/IFNpeg, atteints du VHC de génotype 1a et recevant 12 semaines de traitement comparativement à 24 semaines.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant reçu Holkira^{MC} Pak dans le cadre des essais SAPHIRE-I, PEARL-III, PEARL-IV, SAPHIRE-II, PEARL-II et TURQUOISE-II sont la fatigue, les maux de tête et la diarrhée. L'ajout de RBV à la thérapie entraîne plus d'effets indésirables de tous grades, principalement des nausées, du prurit, de l'insomnie et de l'anémie. Les pourcentages d'effets indésirables sérieux sont faibles et il y a eu peu d'abandons du traitement en raison de toxicité. Ainsi, Holkira^{MC} Pak administré avec ou sans RBV est bien toléré.

Comparaison avec le bocéprévir, le télaprévir et le sofosbuvir – patients n'ayant jamais été traités

La comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique dans les études SAPHIRE-I, PEARL-III, PEARL-IV et TURQUOISE-II a permis de démontrer la supériorité statistique d'Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV, par rapport à un traitement à base de télaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 n'ayant jamais été traités. Cependant, ce traitement n'est presque plus utilisé. Le comparateur jugé le plus approprié est le sofosbuvir, administré en combinaison avec l'association RBV/IFNpeg. Actuellement, il n'existe pas de données comparatives entre Holkira^{MC} Pak et l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Une mise en parallèle des données cliniques sur Holkira^{MC} Pak (Feld, Ferenci, Poordad) par rapport à celles sur l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg (Lawitz 2013) a donc été effectuée par l'INESSS. De l'avis des experts, bien que les populations des études soient hétérogènes, il apparaît qu'Holkira^{MC} Pak, administré avec ou sans RBV pendant 12 semaines, a une efficacité semblable à celle d'un traitement de 12 semaines à base de sofosbuvir chez les patients n'ayant jamais été traités, quelles que soient leurs caractéristiques de base. Quant à l'innocuité, ils sont d'avis que cette thérapie entraîne moins d'effets indésirables tels que l'anémie, les éruptions cutanées, la fatigue, les nausées et la dépression que celle incluant le sofosbuvir, combiné avec l'association RBV/IFNpeg. L'absence d'IFNpeg pourrait expliquer ces différences.

Comparaison avec le bocéprévir, le télaprévir et le siméprévir – patients ayant déjà été traités

La comparaison indirecte d'efficacité par rapport à une cohorte historique dans les études SAPHIRE-II, PEARL-II et TURQUOISE-II a permis de démontrer la supériorité statistique d'Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV, par rapport à un traitement à base de télaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Cependant, ce traitement n'est presque plus utilisé. Le comparateur jugé le plus approprié est le siméprévir, administré en combinaison avec l'association RBV/IFNpeg, bien qu'il soit très peu utilisé en pratique. En effet, plusieurs patients sont en attente d'un nouveau traitement et certains reçoivent l'association sofosbuvir/siméprévir, hors des indications reconnues de Santé Canada pour chacun des produits, grâce à la mesure du patient d'exception.

Actuellement, il n'existe pas de données comparatives entre Holkira^{MC} Pak et l'association siméprévir/RBV/IFNpeg. Une mise en parallèle des données cliniques sur Holkira^{MC} Pak (Zeuzem avril 2014, Andreone, Poordad) par rapport à celles sur l'association siméprévir/RBV/IFNpeg (Zeuzem février 2014, Forns 2014) a donc été réalisée par l'INESSS. De l'avis des experts, bien que les populations des études soient hétérogènes, il apparaît

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).

qu'Holkira^{MC} Pak, administré avec ou sans RBV, a une efficacité supérieure à celle d'un traitement à base de siméprévir chez les patients ayant déjà été traités. Quant à l'innocuité, ils sont d'avis que cette thérapie entraîne moins d'effets indésirables tels que l'anémie, les éruptions cutanées, la fatigue, les nausées et la dépression que celle incluant le siméprévir, combiné avec l'association RBV/IFNpeg. Les abandons du traitement liés aux effets indésirables sont également moindres avec Holkira^{MC} Pak. L'absence d'IFNpeg ainsi que la durée du traitement semblable ou moindre avec Holkira^{MC} Pak (12 semaines ou 24 semaines) par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg (24 semaines ou 48 semaines) pourraient expliquer ces différences.

Qualité de vie

Présentement, aucune donnée ne permet d'apprécier la qualité de vie des patients recevant un traitement avec Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV.

Co-infection par le VIH

L'étude TURQUOISE-I est un essai de phase II-III, à répartition aléatoire, multicentrique et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines ou 24 semaines. L'essai a été réalisé chez 63 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 et co-infectés par le VIH. Ceux-ci sont atteints d'une cirrhose compensée ou non, ont déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg ou non et reçoivent une thérapie antirétrovirale. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Il en ressort notamment que :

- Le pourcentage de patients obtenant une RVS12 est de 94 % (IC95 % : 79 % à 98 %) dans le groupe ayant reçu 12 semaines de traitement et de 91 % (IC95 % : 76 % à 97 %) dans celui ayant reçu 24 semaines de traitement.
- Le traitement a entraîné des effets indésirables légers ou modérés principalement, tels que de la fatigue, de l'insomnie, des nausées et des maux de tête. Il n'y a eu aucun effet indésirable sérieux rapporté.

De l'avis des experts, bien que le niveau de preuve de ces données soit faible, elles montrent que la co-infection par le VIH ne semble pas être un facteur de moins bonne réponse au traitement avec Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV. En effet, les pourcentages de guérison rapportés sont significatifs, semblables à ceux de la population infectée par le VHC exclusivement et il y a peu de rechutes. Il est à noter que l'administration concomitante d'Holkira^{MC} Pak avec une thérapie antirétrovirale incluant l'éfavirenz ou l'étravirine est contre-indiquée. De plus, d'autres agents antirétroviraux ne devraient pas être administrés avec Holkira^{MC} Pak en raison d'interactions, tels que la rilpivirine, le ritonavir ou le raltégravir.

Récidive du VHC à la suite d'une transplantation hépatique

L'étude CORAL-I est un essai de phase II, multicentrique et sans insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 24 semaines. L'essai a été réalisé chez 34 adultes ayant eu une greffe hépatique et présentant une récurrence de l'infection par le VHC de génotype 1. Ceux-ci ont reçu leur greffe au moins 12 mois avant la visite de sélection, reçoivent une thérapie immunosuppressive, sont atteints d'une fibrose hépatique légère ou modérée (score Metavir \leq F2) ou non, présentent une charge virale d'au moins 10 000 UI/ml et aucun n'est co-infecté par le VIH-1. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Il en ressort notamment que :

- Le pourcentage de patients obtenant une RVS12 est de 97 % (IC95 % : 85 % à 100 %).
- Aucun épisode de rejet de greffe n'a été rapporté pendant l'étude.

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).

Cette étude est de faible niveau de preuve. Les données montrent un pourcentage de guérison significatif chez les patients ayant eu une récurrence de l'infection par le VHC de génotype 1 à la suite d'une transplantation hépatique, en l'absence d'une fibrose hépatique grave ou d'une cirrhose. Cependant, les experts ne sont pas en faveur d'utiliser cette thérapie dans ce contexte, en raison d'interactions avec les agents immunosuppresseurs pouvant entraîner un rejet de la greffe.

Cirrhose décompensée

Actuellement, il n'existe pas de données cliniques probantes avec Holkira^{MC} Pak chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée.

Traitement de la dépendance aux opioïdes en concomitance

L'étude de Lalezari présente, quant à elle, les données provenant d'un essai de phase II, multicentrique et sans insu. Celui-ci a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV, administrés pendant 12 semaines. L'essai a été réalisé chez 38 adultes atteints d'hépatite C chronique de génotype 1, qui reçoivent un traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes et qui sont stabilisés. Ceux-ci ne sont pas atteints d'une cirrhose, ne sont pas co-infectés par le VIH et ont déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg ou non. L'objectif principal était d'évaluer le pourcentage de sujets obtenant une RVS12. Il en ressort notamment que :

- Le pourcentage de RVS12 est de 97,4 % (IC95 % : 92,3 % à 100 %).
- Aucun ajustement de dose de méthadone ou de buprénorphine, avec ou sans naloxone, n'a été requis pendant l'étude.

De l'avis des experts, bien que le niveau de preuve de ces données soit faible, elles montrent que les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui reçoivent une thérapie substitutive de la dépendance aux opioïdes obtiennent des taux de guérison significatifs et semblables à ceux qui n'en reçoivent pas, avec l'usage d'Holkira^{MC} Pak combiné à la RBV pendant 12 semaines.

Comparaison des données entre Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak

Présentement, aucune donnée ne permet de comparer l'efficacité et l'innocuité entre Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. Sur la base d'une mise en parallèle des données cliniques réalisée par l'INESSS, avec les limites que cela comporte, les experts sont d'avis que l'efficacité d'Harvoni^{MC} est semblable à celle d'Holkira^{MC} Pak chez les patients n'ayant jamais été traités et chez ceux ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg. Seul Harvoni^{MC} peut être administré chez les personnes ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg, combinée à un inhibiteur de protéase NS3/4A du VHC. En effet, aucune donnée n'est disponible avec Holkira^{MC} Pak chez cette population. Par ailleurs, les experts sont d'avis que le profil d'innocuité d'Harvoni^{MC} est semblable à celui d'Holkira^{MC} Pak. Par contre, l'association Harvoni^{MC}/RBV a un profil de toxicité qui semble plus favorable que celui de l'association Holkira^{MC} Pak/RBV. De plus, seul Harvoni^{MC} peut être administré pour une durée totale de 8 semaines chez certains patients. En effet, la durée minimale totale de traitement avec Holkira^{MC} Pak est de 12 semaines. En outre, Harvoni^{MC} est plus facile d'administration qu'Holkira^{MC} Pak, car Harvoni^{MC} doit être pris à raison d'une seule prise par jour, sans égard au repas, tandis qu'Holkira^{MC} Pak s'administre deux fois par jour et

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).

avec un repas. Finalement, la gestion des interactions médicamenteuses est moindre avec Harvoni^{MC} qu'avec Holkira^{MC} Pak.

Besoin de santé

Actuellement, les thérapies utilisées pour l'hépatite C chronique de génotype 1 incluent de l'IFNpeg. Or, de nombreux effets indésirables sont associés à la prise de ce médicament. Plusieurs personnes présentent des contre-indications ou une intolérance sérieuse à ce produit ou refusent d'être traitées. C'est pourquoi, en pratique, ces thérapies ont essentiellement été réservées aux patients qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose. Ainsi, une proportion importante de patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 est en attente d'un traitement. Par ailleurs, l'efficacité de ces thérapies peut varier selon certaines caractéristiques des patients, tels le sous-type du VHC et la présence ou l'absence d'une cirrhose.

Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak constituent des avancées thérapeutiques majeures pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, puisque ces médicaments entraînent des pourcentages de guérison significatifs chez l'ensemble des patients, quelles que soient leurs caractéristiques de base, et peu d'effets indésirables, notamment en raison de l'absence d'IFNpeg. De plus, ces thérapies pourraient être utiles chez les personnes qui présentent des contre-indications ou une intolérance sérieuse à l'IFNpeg et Harvoni^{MC} peut être administré chez celles qui ont déjà eu un échec thérapeutique à la suite d'un traitement incluant un inhibiteur de protéase combiné à l'association RBV/IFNpeg. Par ailleurs, la durée de traitement avec Harvoni^{MC} (8 semaines ou 12 semaines) ou avec Holkira^{MC} Pak (12 semaines ou 24 semaines) est semblable à celle des thérapies utilisées actuellement ou moindre que celle-ci. Ainsi, Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak viennent simplifier le traitement et peuvent favoriser le succès d'une thérapie qui repose notamment sur une bonne adhésion au traitement. Cela pourrait contribuer à la réduction de la propagation de l'infection dans la population, considérant que l'infection par le VHC de génotype 1 est prédominante au Québec. De plus, ces traitements pourraient avoir un effet positif sur la toxicomanie ainsi que sur d'autres aspects physiques ou psychologiques des personnes atteintes. Ces thérapies combleraient donc un besoin de santé jugé très important.

Délibération sur la valeur thérapeutique d'Harvoni^{MC}

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis qu'Harvoni^{MC} satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les sujets n'ayant jamais été traités et chez ceux qui ont eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.

Motifs de la position unanime

- Bien que les données cliniques proviennent d'études de faible niveau de preuve, les membres jugent que les résultats sont fiables.
- Harvoni^{MC}, administré pendant 8 semaines ou 12 semaines, entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un traitement à base de bocéprévir ou de télaprévir chez les personnes n'ayant jamais été traitées.
- Harvoni^{MC}, administré pendant 12 semaines ou 24 semaines, entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un traitement à base de bocéprévir ou de télaprévir chez les

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).

personnes ayant eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.

- L'efficacité de l'association Harvoni^{MC}/RBV administrée pendant 12 semaines est semblable à celle d'Harvoni^{MC} administré pendant 24 semaines chez les patients atteints d'une cirrhose compensée et ayant eu un échec thérapeutique avec l'association RBV/IFNpeg, administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase.
- Chez les personnes n'ayant jamais été traitées, la mise en parallèle des données d'efficacité concernant Harvoni^{MC} par rapport à celles de l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg montre une efficacité qui apparaît semblable, pour un traitement de 12 semaines, quelles que soient leurs caractéristiques de base.
- Chez les personnes ayant déjà été traitées, la mise en parallèle des données d'efficacité concernant Harvoni^{MC} par rapport à celles de l'association siméprévir/RBV/IFNpeg montre une efficacité qui apparaît supérieure, quelles que soient leurs caractéristiques de base.
- L'ampleur des résultats d'efficacité obtenus avec Harvoni^{MC} est jugée cliniquement importante.
- Harvoni^{MC} est bien toléré. Son profil d'innocuité est plus favorable que celui des traitements utilisés présentement. L'ajout de RBV à Harvoni^{MC} ne semble pas associé à une augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.
- L'usage de ce traitement pourrait améliorer la qualité de vie des patients en cours de traitement ainsi qu'après la guérison de leur hépatite C chronique.
- La co-infection par le VIH ne semble pas être un facteur de moins bonne réponse.
- Harvoni^{MC} vient combler un besoin de santé jugé très important. Il entraîne des pourcentages de guérison significatifs chez l'ensemble des patients et peu d'effets indésirables, notamment en raison de l'absence d'IFNpeg.

Délibération sur la valeur thérapeutique d'Holkira^{MC} Pak

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'Holkira^{MC} Pak satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les sujets n'ayant jamais été traités et chez ceux qui ont eu un échec thérapeutique avec une association RBV/INFpeg.

Motifs de la position unanime

- Bien que les données cliniques proviennent d'études de faible niveau de preuve, les membres jugent que les résultats sont fiables.
- Holkira^{MC} Pak, administré avec ou sans RBV pendant 12 semaines, entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un traitement à base de télaprévir chez les personnes n'ayant jamais été traitées.
- Holkira^{MC} Pak, administré avec ou sans RBV pendant 12 semaines ou 24 semaines, entraîne une RVS12 supérieure à celle d'un traitement à base de télaprévir chez les personnes ayant eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé.
- Chez les personnes n'ayant jamais été traitées, la mise en parallèle des données d'efficacité concernant Holkira^{MC} Pak par rapport à celles de l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg montre une efficacité qui apparaît semblable, pour un traitement de 12 semaines, quelles que soient leurs caractéristiques de 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).

- Chez les personnes ayant déjà été traitées, la mise en parallèle des données d'efficacité concernant Holkira^{MC} Pak par rapport à celles de l'association siméprévir/RBV/IFNpeg montre une efficacité qui apparaît supérieure, quelles que soient leurs caractéristiques de base.
- L'ampleur des résultats d'efficacité obtenus avec Holkira^{MC} Pak est jugée cliniquement importante.
- Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV, est bien toléré. Son profil d'innocuité est plus favorable que celui des traitements utilisés présentement.
- Présentement, aucune donnée ne permet d'apprécier la qualité de vie des patients recevant Holkira^{MC} Pak, avec ou sans RBV.
- La co-infection par le VIH ne semble pas être un facteur de moins bonne réponse.
- En présence d'une récurrence de l'infection par le VHC de génotype 1 à la suite d'une transplantation hépatique, il n'est pas recommandé d'utiliser cette thérapie en raison d'interactions médicamenteuses avec des immunosuppresseurs.
- Il n'existe pas de données avec Holkira^{MC} Pak chez les patients qui présentent une cirrhose décompensée.
- Holkira^{MC} Pak est une option efficace chez les patients qui reçoivent une thérapie substitutive de la dépendance aux opioïdes.
- Holkira^{MC} Pak vient combler un besoin de santé jugé très important. Il entraîne des pourcentages de guérison significatifs chez l'ensemble des patients et peu d'effets indésirables, notamment en raison de l'absence d'IFNpeg.

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

Justesse du prix

Le prix d'un comprimé d'Harvoni^{MC} est de 797,62 \$, ce qui porte le coût de traitement de 4 semaines à 22 333 \$. Le prix d'une trousse d'Holkira^{MC} Pak, qui contient suffisamment de produit pour 4 semaines de traitement, est de 18 620 \$.

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).

Coûts des principaux médicaments utilisés pour traiter l'hépatite C chronique de génotype 1

Médicaments	Coût pour un traitement ^a
Chez les personnes n'ayant jamais été traitées	
Harvoni ^{MC}	8 semaines : 44 667 \$ 12 semaines : 67 000 \$ 24 semaines : 134 000 \$
Holkira ^{MC} Pak	12 semaines : 55 860 \$
Holkira ^{MC} Pak + Modériba ^{MC} (RBV) ^b	12 semaines : 55 860 \$
Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC} (RBV)	12 semaines : 58 905 \$ à 59 514 \$
Sovaldi ^{MC} (sofosbuvir) + RBV/IFNpeg ^c	12 semaines : 59 513 \$ à 59 987 \$
Chez les personnes ayant déjà été traitées	
Harvoni ^{MC}	12 semaines : 67 000 \$ 24 semaines : 134 000 \$ ^d
Harvoni ^{MC} + Ibavyr ^{MC} (RBV)	12 semaines : 70 044 \$ à 70 656 \$
Holkira ^{MC} Pak	12 semaines : 55 860 \$
Holkira ^{MC} Pak + Modériba ^{MC} (RBV)	12 semaines : 55 860 \$
	24 semaines : 111 720 \$ ^d
Holkira ^{MC} Pak + Ibavyr ^{MC} (RBV)	12 semaines : 58 905 \$ à 59 514 \$ 24 semaines : 117 810 \$ à 119 028 \$ ^d
Galexos ^{MC} (siméprévir) + RBV/IFNpeg ^c	24 semaines ou 48 semaines : 45 528 \$ à 56 450 \$

a Coût établi selon le prix soumis par le fabricant ou celui de la *Liste de médicaments* d'octobre 2014. Il n'inclut pas celui des services professionnels du pharmacien. Les posologies considérées sont celles recommandées dans les monographies de produit; elles varient selon les populations à traiter.

b Les personnes chez qui l'ajout de RBV est requis avec Holkira^{MC} Pak peuvent la recevoir gratuitement (Modériba^{MC}) s'ils adhèrent au programme de soutien aux patients AbbVie Care.

c Comprend les troussees Pegatron^{MC} et Pegatron Clearclick^{MC} (ribavirine/interféron alfa-2b péguylé) ou bien les troussees Pegasys RBV^{MC} et Pegasys RBV^{MC} ProClick (ribavirine/peginterféron alfa-2a)

d Administré chez une minorité de patients

RBV ribavirine

Dans la grande majorité des cas, les coûts de traitement avec Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak sont semblables à ceux des options thérapeutiques inscrites sur les listes de médicaments.

Rapport entre le coût et l'efficacité d'Harvoni^{MC}

Une étude coût-utilité non publiée a été effectuée par le fabricant. Elle compare Harvoni^{MC} aux associations bocéprévir/RBV/IFNpeg, siméprévir/RBV/IFNpeg, sofosbuvir/RBV/IFNpeg, sofosbuvir/RBV, télaprévir/RBV/IFNpeg et à l'absence de traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1. Chez ceux n'ayant jamais été traités, l'INESSS a retenu seulement la comparaison avec l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Chez les personnes ayant déjà été traitées, seule la comparaison avec l'association siméprévir/RBV/IFNpeg a été considérée. Pour les patients ayant déjà reçu un inhibiteur de protéase, une comparaison par rapport à l'absence de traitement a été effectuée. Les résultats sont stratifiés selon que les sujets ont reçu un traitement antérieur ou non. L'étude présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie, selon les états de santé suivants : la présence ou l'absence d'une cirrhose compensée, avec ou sans RVS, 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;
- un horizon temporel à vie d'environ 30 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 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).

- pour les personnes n'ayant jamais été traitées, des données d'efficacité provenant des études ION-1 et ION-3 pour Harvoni^{MC} et de l'étude de Lawitz pour l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement avec l'association RBV/IFNpeg seule ou combinée à un inhibiteur de protéase, les données d'efficacité proviennent de l'étude ION-2 pour Harvoni^{MC} et d'un rapport de la Food and Drug Administration (FDA) de 2013 pour l'association siméprévir/RBV/IFNpeg;
- des données d'innocuité provenant des sommaires cliniques pour Harvoni^{MC} et l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg ainsi que d'un rapport de la FDA (2013) pour l'association siméprévir/RBV/IFNpeg;
- la valeur d'utilité spécifique à chaque état de santé et un décretement 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 perspective sociétale incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et des ressources médicales, ainsi que des coûts en perte de productivité.

Ratios coût-utilité différentiels d'Harvoni^{MC} par rapport à l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients n'ayant jamais été traités, selon une perspective sociétale et sur un horizon temporel à vie

Harvoni ^{MC} contre	Fabricant	INESSS
Sofosbuvir/RBV/IFNpeg	■	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ à ■ \$/QALY gagné	Dominant ^a

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

Ratios coût-utilité différentiels d'Harvoni^{MC} par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg ou à l'absence de traitement pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients ayant déjà été traités, selon une perspective sociétale et sur un horizon temporel à vie

Harvoni ^{MC} contre	Fabricant	INESSS
Patients ayant déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg seule ou combinée à un inhibiteur de protéase		
Siméprévir/RBV/IFNpeg	■ \$/QALY gagné	480 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ à ■ \$/QALY gagné	De dominant ^a à 1 028 \$/QALY gagné
Patients ayant déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg combinée à un inhibiteur de protéase		
Aucun traitement	■ \$/QALY gagné	22 006 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ à ■ \$/QALY gagné	20 081 \$/QALY gagné à 23 881 \$/QALY gagné ^b

a Stratégie plus efficace et moins coûteuse que son comparateur

b Lorsque les valeurs d'utilité sont modifiées

Selon l'INESSS, le devis de l'étude pharmacoéconomique est adéquat tout comme la représentation de la maladie. Toutefois, cette étude comporte des limites. Parmi celles-ci, on note entre autres que les données d'efficacité et d'innocuité proviennent d'une mise en parallèle d'études. De plus, chez les patients avec une fibrose légère ou sans fibrose, la progression de la maladie hépatique est incertaine. Ces éléments génèrent de l'incertitude dans les ratios coût-utilité différentiels. Néanmoins, l'INESSS reconnaît :

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 équivalence d'efficacité entre Harvoni^{MC} et l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg chez les patients n'ayant jamais été traités;
- une efficacité incrémentale pour Harvoni^{MC} par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg chez les personnes ayant déjà été traitées;
- un avantage en ce qui a trait à l'innocuité pour Harvoni^{MC} par rapport à ses comparateurs qui sont combinés à de l'IFNpeg. En effet, il entraîne entre autres moins d'anémie, de dépression et de rash.

L'INESSS a effectué quelques modifications dans le modèle. Il a notamment supposé que les personnes ayant déjà été traitées et qui présentent une cirrhose compensée recevront l'association Harvoni^{MC}/RBV pendant 12 semaines, à l'exception de celles qui ont une contre-indication ou une intolérance à la RBV qui recevront 24 semaines de traitement avec Harvoni^{MC}. Cet usage est appuyé par les données de l'étude de Bourlière. Pour sa part, le fabricant a considéré une durée de traitement de 24 semaines pour cette population.

À la suite de ces modifications, l'INESSS estime que chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 n'ayant jamais reçu de traitement, sur un horizon temporel à vie, Harvoni^{MC} génère moins de coûts et présente un profil d'innocuité plus favorable que l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Pour les patients ayant déjà été traités, Harvoni^{MC} constitue une option coût-efficace par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg. Chez les personnes ayant déjà été traitées avec l'association RBV/IFNpeg combinée à un inhibiteur de protéase, le ratio coût-utilité différentiel d'Harvoni^{MC} par rapport à l'absence de traitement est de 22 006 \$/QALY gagné, ce qui est acceptable. Ainsi, l'INESSS juge qu'Harvoni^{MC} satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant déjà été traités ou non.

Rapport entre le coût et l'efficacité d'Holkira^{MC} Pak

Une étude coût-utilité non publiée a été effectuée par le fabricant. Elle compare Holkira^{MC} Pak à Harvoni^{MC} ainsi qu'au bocéprévir, au télaprévir, au siméprévir et au sofosbuvir, combinés avec l'association RBV/IFNpeg, chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 qui n'ont jamais été traités. De plus, Holkira^{MC} Pak est comparé à Harvoni^{MC} et au télaprévir, utilisé avec l'association RBV/IFNpeg, chez les personnes ayant déjà été traitées. Une comparaison avec l'association siméprévir/RBV/IFNpeg a été réalisée chez les personnes qui ont eu une rechute à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg. Les résultats sont stratifiés selon que les sujets ont reçu un traitement antérieur ou non. De plus, pour les personnes ayant déjà été traitées, ils sont ventilés selon le statut de réponse au traitement antérieur (RBV/IFNpeg). L'INESSS a retenu les comparaisons suivantes entre Holkira^{MC} Pak et ses comparateurs :

- celle avec Harvoni^{MC} et celle avec l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg chez les patients n'ayant jamais été traités;
- celle avec Harvoni^{MC} et celle avec l'association siméprévir/RBV/IFNpeg chez les personnes ayant déjà été traitées.

De l'avis de l'INESSS, pour la comparaison avec Harvoni^{MC}, l'analyse coût-utilité ne constitue pas un devis adéquat, car son efficacité et son innocuité apparaissent semblables à celles d'Holkira^{MC} Pak. En raison des différences qui peuvent subsister entre les traitements au regard des paramètres cliniques et des coûts, une analyse coût-conséquences a été réalisée par

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'INESSS. Par conséquent, cette analyse, décrite ci-après, permet d'identifier les populations chez qui l'une des options semble plus efficace que l'autre.

L'étude coût-utilité du fabricant présente les caractéristiques suivantes :

- un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie en fonction de la réponse au traitement, selon les états de santé suivants : 3 stades de fibrose (F0-F1, F2-F3 ou F4) avec ou sans RVS, 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;
- un horizon temporel à vie de 70 ans;
- pour les personnes n'ayant jamais été traitées, des données d'efficacité et d'innocuité provenant des études SAPPHIRE-I, PEARL-III, PEARL-IV et TURQUOISE-II pour Holkira^{MC} Pak et de l'étude de Lawitz pour l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Pour les patients ayant déjà reçu un traitement avec l'association RBV/IFNpeg, les données d'efficacité et d'innocuité proviennent des études SAPPHIRE-II, PEARL-II et TURQUOISE-II pour Holkira^{MC} Pak et de l'étude PROMISE (Forns 2014) pour l'association siméprévir/RBV/IFNpeg;
- une valeur d'utilité spécifique à chaque état de santé et un gain d'utilité lié à la guérison de la maladie (Brady 2007). De plus, un décrétement d'utilité lié aux traitements est dérivé des études cliniques d'Holkira^{MC} Pak. Pour les associations sofosbuvir/RBV/IFNpeg et siméprévir/RBV/IFNpeg, il provient de la littérature;
- une perspective d'un ministère de la santé incluant les coûts médicaux directs, soit ceux des traitements et des ressources médicales.

Ratios coût-utilité différentiels d'Holkira^{MC} Pak par rapport à l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients n'ayant jamais été traités, selon une perspective d'un ministère de la santé

Holkira ^{MC} Pak contre	Fabricant Horizon temporel de 70 ans	INESSS Horizon temporel de 30 ans
Sofosbuvir/RBV/IFNpeg	■	Dominant ^a
Analyses de sensibilité déterministes	■	Dominant ^a

a Stratégie plus efficace et moins 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 d'Holkira^{MC} Pak par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients ayant déjà été traités, selon une perspective d'un ministère de la santé

Holkira ^{MC} Pak contre	Fabricant Horizon temporel de 70 ans	INESSS Horizon temporel de 30 ans
Personnes ayant eu une rechute à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg		
Siméprévir/RBV/IFNpeg	■ \$/QALY gagné	24 771 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	De ■ à ■ \$/QALY gagné	De 10 136 \$/QALY gagné à 35 483 \$/QALY gagné
Personnes ayant déjà été traitées avec l'association RBV/IFNpeg		
Siméprévir/RBV/IFNpeg	n.d.	7 213 \$/QALY gagné
Analyses de sensibilité déterministes	n.d.	De 2 098 \$/QALY gagné à 15 180 \$/QALY gagné

a Stratégie ■ que son comparateur

n.d. Résultat non disponible

Selon l'INESSS, le devis de cette étude pharmacoéconomique est adéquat et la représentation de la maladie est juste. Toutefois, cette étude comporte des limites. Parmi celles-ci, on note entre autres que les données d'efficacité et d'innocuité proviennent d'une mise en parallèle d'études. De plus, chez les patients avec une fibrose légère ou sans fibrose, la progression de la maladie hépatique est incertaine. Ces éléments génèrent de l'incertitude dans les ratios coût-utilité différentiels. Néanmoins, l'INESSS reconnaît :

- une équivalence d'efficacité entre Holkira^{MC} Pak et l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg chez les patients n'ayant jamais été traités;
- une efficacité incrémentale pour Holkira^{MC} Pak par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg chez les personnes ayant eu une rechute à la suite d'un traitement avec l'association RBV/IFNpeg. L'avantage est également retenu pour l'ensemble des patients ayant déjà été traités sur la base d'une comparaison avec les données de l'étude ASPIRE (Zeuzem 2014) effectuée par l'INESSS;
- un avantage en ce qui a trait à l'innocuité pour Holkira^{MC} Pak par rapport à ses comparateurs qui sont combinés à de l'IFNpeg. En effet, il entraîne entre autres moins d'anémie, de dépression et de rash.

L'INESSS a effectué quelques modifications dans le modèle dont notamment une diminution de l'horizon temporel de 70 ans à 30 ans. En effet, les patients ont entre 52 ans et 54 ans au début de la modélisation et l'horizon temporel retenu est jugé suffisamment long pour capter les bienfaits de ce médicament sur le cours de la maladie.

À la suite de ces modifications, l'INESSS estime que chez les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 n'ayant jamais reçu de traitement, sur un horizon temporel à vie, Holkira^{MC} Pak génère moins de coûts et présente un profil d'innocuité plus favorable que l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg. Pour les patients ayant déjà été traités, Holkira^{MC} Pak est une option efficiente par rapport à l'association siméprévir/RBV/IFNpeg. Ainsi, l'INESSS juge qu'Holkira^{MC} Pak satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique pour les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant déjà été traités ou non.

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).

Analyse coût-conséquences comparant Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak

Afin d'identifier les populations chez qui Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak serait l'option la plus efficace, une analyse coût-conséquences a été réalisée par l'INESSS chez les patients n'ayant jamais été traités et chez ceux ayant déjà reçu un traitement.

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1

Chez les personnes n'ayant jamais été traitées	
DONNÉES CLINIQUES	
Réponse virologique soutenue Durée de traitement	Semblable (avis d'experts) Harvoni ^{MC} : 8 semaines chez les patients qui ne présentent pas de cirrhose et dont la charge virale est inférieure à 2,2 M UI/ml ^a ; 12 semaines pour les autres patients. Holkira ^{MC} Pak : 12 semaines pour l'ensemble des patients.
Profil d'innocuité	Légèrement en faveur d'Harvoni ^{MC} , puisqu'il est majoritairement pris sans RBV
Modalité d'administration	Facilité accrue avec Harvoni ^{MC}
Interactions médicamenteuses	Moindres avec Harvoni ^{MC}
DONNÉES ÉCONOMIQUES	
Coût pour un traitement	Le coût de traitement de 8 semaines avec Harvoni ^{MC} est moins coûteux que celui de 12 semaines avec Holkira ^{MC} Pak. Le coût de traitement de 12 semaines avec Holkira ^{MC} Pak est moins coûteux que celui de 12 semaines avec Harvoni ^{MC} .
Coût moyen pondéré pour un traitement	En moyenne, Harvoni ^{MC} est moins coûteux, puisqu'environ 55 % des patients le prendront pendant 8 semaines.
Chez les personnes ayant déjà été traitées	
DONNÉES CLINIQUES	
Réponse virologique soutenue Durée de traitement	Semblable (avis d'experts) Harvoni ^{MC} : 24 semaines chez les personnes qui ont déjà été traitées, qui ont une contre-indication ou une intolérance à la RBV et qui présentent une cirrhose compensée 12 semaines chez les autres patients. Notons qu'en présence d'une cirrhose compensée, Harvoni ^{MC} est combiné à la RBV. Holkira ^{MC} Pak : 24 semaines chez les patients atteints d'hépatite C chronique de sous-type 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association RBV/IFNpeg. 12 semaines chez les autres patients.
Profil d'innocuité	Légèrement en faveur d'Harvoni ^{MC} , puisqu'il est majoritairement pris sans RBV
Modalité d'administration	Facilité accrue avec Harvoni ^{MC}
Interactions médicamenteuses	Moindres avec Harvoni ^{MC}
Harvoni^{MC} serait à privilégier pour des motifs cliniques chez les populations suivantes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ chez les patients ayant déjà été traités avec l'association RBV/IFNpeg et un inhibiteur de protéase, puisqu'aucune donnée n'est disponible avec Holkira^{MC} Pak; ▪ chez les gens qui ont été greffés. En effet, des interactions médicamenteuses avec Holkira^{MC} Pak et plusieurs immunosuppresseurs sont rapportées; ▪ chez les personnes qui présentent une contre-indication ou

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).

	<p>une intolérance sérieuse à la RBV, qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà été traitées.</p> <ul style="list-style-type: none"> chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée, puisqu'aucune donnée n'est disponible avec Holkira^{MC} Pak.
DONNÉES ÉCONOMIQUES	
Coût pour un traitement	De façon générale, Holkira ^{MC} Pak est moins coûteux, sauf chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de sous-type 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association RBV/INFpeg.
a Mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV	

À la lumière de cette analyse, chez les personnes n'ayant jamais été traitées, Harvoni^{MC} est en moyenne plus avantageux qu'Holkira^{MC} Pak sur les plans clinique et économique. Pour la plupart des personnes ayant déjà été traitées, Holkira^{MC} Pak semble plutôt l'option à privilégier.

Il est à noter qu'une version plus détaillée de l'analyse coût-conséquences est présentée en annexe.

Conclusions sur les aspects économique et pharmacoéconomique

Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak sont coût-efficaces comparativement aux options actuellement inscrites sur les listes, soit l'association sofosbuvir/RBV/IFNpeg chez les patients n'ayant jamais été traités et l'association siméprévir/RBV/IFNpeg chez ceux ayant déjà été traités. En ce qui a trait à la comparaison entre Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak, il en ressort que chez les personnes n'ayant jamais été traitées, Harvoni^{MC} est en moyenne plus avantageux qu'Holkira^{MC} Pak sur les plans clinique et économique. Pour la plupart des personnes ayant déjà été traitées, Holkira^{MC} Pak semble plutôt l'option à privilégier.

Pour les personnes qui présentent une fibrose légère ou aucune fibrose, l'INESSS s'interroge quant à l'efficacité de les traiter à des stades de la maladie aussi précoces. En effet, il existe chez ces patients une grande incertitude quant à la progression de la maladie hépatique et aux coûts qui y sont associés.

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

Chaque fabricant a soumis une analyse d'impact budgétaire basée sur des données épidémiologiques de l'hépatite C chronique appliquées à la population québécoise. Toutefois, comme le nombre de personnes à traiter est nettement sous-estimé, les conclusions de ces analyses n'ont pas été retenues. Ainsi, l'INESSS a effectué une analyse d'impact budgétaire qui tient compte des hypothèses suivantes:

- La prévalence de l'hépatite C chronique est fixée à 0,74 % sur la base de l'étude de Myers (2014) et est appliquée à la population du Québec.
- Parmi les gens atteints d'hépatite C chronique, la proportion de personnes diagnostiquées est estimée à 70 % (Myers 2014). Cette proportion a été modifiée dans les analyses de sensibilité à 56 % et à 80 %. Ces valeurs proviennent des données de Trubnikov (2014) et de Remis (2007).
- La proportion de patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 est établie à 62 % (INSPQ 2014).

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).

- La proportion de personnes atteintes d'hépatite C chronique qui sont couvertes par le régime public d'assurance médicaments est de 70 %. Cela repose sur le fait que près de trois quarts des ordonnances associées au traitement de l'hépatite C chronique sont payées par la RAMQ selon les données d'IMS-Brogan pour l'année 2014.
- Le nombre de personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 et couvertes par la RAMQ est estimé à 18 600. Il a été supposé que l'ensemble de ces patients pourraient être traités sur un horizon temporel de six ans.
- La distribution des scores de fibrose parmi les personnes atteintes d'hépatite C chronique est la suivante : 21 % (F0), 29 % (F1), 17 % (F2), 17 % (F3) et 18 % (F4). Elle repose sur l'avis d'experts.
- Dans le scénario où les produits évalués ne sont pas inscrits sur les listes de médicaments, il a été supposé que les associations sofosbuvir/RBV/IFNpeg et siméprévir/RBV/IFNpeg, qui ont une indication de paiement pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, sont utilisées seulement chez les personnes avec une cirrhose compensée.
- Les parts de marché d'Harvoni^{MC} sont présumées à 95 % dès la première année d'inscription, car il est plus simple à administrer et est associé à moins d'interactions médicamenteuses qu'Holkira^{MC} Pak. Il a été supposé que ce dernier récolterait le reste du marché.
- Parmi les personnes n'ayant jamais été traitées il est présumé que 66 % ont une charge virale inférieure à 2,2 millions UI/ml (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV) (données internes de l'INSPQ).

L'hépatite C chronique est une maladie dont la prévalence est élevée au Québec. Actuellement, les thérapies disponibles sont réservées aux patients qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose, en raison de leur profil d'innocuité défavorable. Cela explique le nombre limité de patients traités jusqu'à maintenant. Étant donné la facilité d'administration et le profil d'effets indésirables favorable d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, la population de patients à traiter augmenterait considérablement. Bien que le coût de traitement soit semblable à celui des thérapies actuellement disponibles, le fardeau économique que l'inscription de ces deux produits imposerait au régime général d'assurance médicaments met en péril sa pérennité. Par ailleurs, le système de santé ne sera pas en mesure de traiter un si grand nombre de personnes à court terme. Pour ces raisons, l'INESSS recommande d'inscrire Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak selon une approche séquentielle en trois temps étalée sur 6 ans, en priorisant les personnes qui présentent une maladie hépatique plus avancée. En effet, pour les personnes qui présentent une fibrose hépatique légère ou aucune fibrose, la survenue d'une complication hépatique est plus incertaine que chez celles qui présentent une maladie hépatique plus avancée. Compte tenu des éléments précédents, l'analyse d'impact budgétaire est présentée en trois séquences :

- Séquence 1 (année 1) : Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak seraient inscrits à la section des médicaments d'exception pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui présentent une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée, ce qui représente 1 777 personnes. Il est supposé que 75 % des sujets traités sont atteints d'une cirrhose compensée.
- Séquence 2 (années 2 et 3) : les personnes ayant une fibrose hépatique modérée ou une fibrose hépatique légère avec au moins un facteur de mauvais pronostic pourraient également recevoir Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak. À l'année 2, il est supposé que 80 % des individus traités auraient une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée et que 20 % aurait une fibrose hépatique modérée ou légère avec au moins un mauvais facteur

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).

pronostique. À l'année 3, comme une grande proportion d'individus ayant une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée seraient guéris, 55 % des personnes traitées auraient une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée. Il est estimé que 2 836 et 3 726 patients recevraient Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak à l'année 2 et à l'année 3, respectivement.

- Séquence 3 (années 4 à 6) : la possibilité de traiter les patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 sans fibrose hépatique ou ayant une fibrose hépatique légère et sans facteur de mauvais pronostic est explorée. Aux années 4 et 5, il est supposé que la majorité des personnes traitées présenteraient une fibrose hépatique modérée ou légère. À l'année 6, environ 95 % des individus à traiter n'auraient pas de fibrose. Le nombre d'individus qui recevraient l'un des deux produits évalués serait de 3 728 à l'année 4, de 3 729 à l'année 5 et de 2 842 à l'année 6.

L'inscription d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak en trois séquences et étalée sur 6 ans a pour but d'étaler le fardeau économique que ces inscriptions imposeraient au régime général et de prioriser les personnes les plus gravement malades. Afin que ce but soit atteint, il est souhaité que le règlement concernant la mesure du patient d'exception soit modifié afin que les demandes pour les personnes atteintes d'une hépatite C chronique de génotype 1 exclues des critères de remboursement des deux premières séquences ne soient pas autorisées.

Afin de simplifier la présentation des tableaux, les valeurs ont été arrondies aux centaines de milliers. Les valeurs complètes sont présentées en annexe.

Séquence 1 (année 1): Impact budgétaire net de l'inscription d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée

Scénario INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose		Année 1	
		Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak
F3 (fibrose hépatique grave)		22,7 M\$	1,2 M\$
F4 (cirrhose compensée)		73,5 M\$	3,2 M\$
Total		100,6 M\$	
Analyses de sensibilité	Coûts les plus faibles	80,5 M\$	
	Coûts les plus élevés	115,1 M\$	

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

L'INESSS estime que le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak générerait des coûts d'environ 101 M\$ sur le budget de la RAMQ pour la première année suivant leur inscription pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 ayant une fibrose hépatique grave ou une cirrhose compensée. Selon la proportion de patients diagnostiqués considérée, l'impact budgétaire varierait de 81 M\$ à 115 M\$.

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).

Séquence 2 (années 2 et 3) : Impact budgétaire net de la modification des indications de paiement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak dans la *Liste de médicaments* pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 avec une fibrose légère avec au moins un facteur de mauvais pronostic, modérée ou grave, ou une cirrhose compensée

Scénario INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose	Année 2		Année 3	
	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak
F1 (avec au moins un facteur de mauvais pronostic)	14,5 M\$	0,8 M\$	32,9 M\$	1,8 M\$
F2 (fibrose hépatique modérée)	14,5 M\$	0,8 M\$	48,1 M\$	2,7 M\$
F3 (fibrose hépatique grave)	58,0 M\$	3,2 M\$	72,7 M\$	4,0 M\$
F4 (cirrhose compensée)	62,1 M\$	2,7 M\$	35,2 M\$	1,5 M\$
Total par année	156,6 M\$		198,9 M\$	
Total	355,5 M\$			
Analyses de sensibilité				
Coûts les plus faibles	284,4 M\$			
Coûts les plus élevés	406,3 M\$			

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

L'INESSS estime que le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak générerait des coûts d'environ 356 M\$ sur le budget de la RAMQ pour la deuxième et troisième année suivant la modification de l'indication de paiement permettant de traiter les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 avec une fibrose légère et au moins un facteur de mauvais pronostic en plus de celles avec une fibrose modérée. Selon la proportion de patients diagnostiqués considérée, l'impact budgétaire varierait de 284 M\$ à 406 M\$.

Séquence 3 (années 4 à 6) : Impact budgétaire net de la modification des indications de paiement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak dans la *Liste de médicaments* pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1

Scénario INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose ^b	Année 4		Année 5		Année 6	
	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak
F0	13,0 M\$	0,7 M\$	47,8 M\$	2,6 M\$	134,0 M\$	7,4 M\$
F1	78,7 M\$	4,4 M\$	138,4 M\$	7,6 M\$	6,8 M\$	0,3 M\$
F2	92,3 M\$	5,0 M\$	1,5 M\$	0,1 M\$	1,5 M\$	0,1 M\$
F3	1,5 M\$	0,1 M\$	1,5 M\$	0,1 M\$	1,5 M\$	0,1 M\$
F4	-0,4 M\$	-0,1 M\$	-2,4 M\$	-0,1 M\$	2,0 M\$	0,1 M\$
Total par années	195,0 M\$		197,1 M\$		153,8 M\$	
Total	546,4 M\$					
Analyses de sensibilité						
Coûts les plus faibles	436,8 M\$					
Coûts les plus élevés	624,0 M\$					

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

b F0 : absence de fibrose, F1 : fibrose légère, F2 : fibrose modérée, F3 : fibrose grave, F4 : cirrhose compensée

L'INESSS estime que le remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak générerait des coûts d'environ 546 M\$ sur le budget de la RAMQ pour la quatrième à la sixième années suivant la modification de l'indication de paiement permettant de traiter les personnes atteintes

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'hépatite C chronique de génotype 1 quel que soit le stade de fibrose. Selon la proportion de patients diagnostiqués considérée, l'impact budgétaire varierait de 437 M\$ à 624 M\$.

En somme, l'ajout d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak sur les listes de médicaments engendrerait des coûts supplémentaires au budget de la RAMQ de l'ordre d'un milliard de dollars au cours des 6 prochaines années. Selon la proportion de patients diagnostiqués considérée, l'impact budgétaire varierait de 802 M\$ à 1,1 milliard de dollars au cours des six prochaines années. Compte tenu que cet impact budgétaire pourrait compromettre la pérennité du régime général d'assurance médicaments, une des conditions essentielles serait que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique sur le système de santé. Notons toutefois que cet impact budgétaire est empreint d'incertitude, car il est difficile de prédire le nombre de personnes qui seraient traitées à chaque année. Cela dépend de la capacité du système de santé à prendre en charge un nombre si important de patients. L'analyse ne considère pas l'arrivée de nouvelles molécules pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. L'introduction de futurs médicaments pourrait modifier ce marché.

Notons que cet impact budgétaire, où les cliniciens ont libre choix entre les deux produits, a été comparé à celui où les conclusions de l'analyse coût-conséquences ont été considérées. Il en ressort que des économies d'environ 83 M\$ pourraient être observées avec la deuxième option.

Comme mentionné précédemment, l'inscription d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak entraînerait des coûts en médicaments importants. Toutefois, il est pertinent de souligner que leur usage réduirait les suivis médicaux à moyen ou long terme et permettrait d'éviter des complications hépatiques et extra-hépatiques qui ont un coût important pour le système de santé et pour les patients. Parmi ces complications, on compte la cirrhose compensée, la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire qui peuvent mener à la transplantation hépatique et au décès. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique, 15 % à 20 % vont développer une cirrhose après 20 ans d'infection (Thein 2008). Parmi les manifestations extra-hépatiques, on recense notamment la cryoglobulinémie avec des complications dermatologiques, neurologiques, rénales ou rhumatologiques. Notons que la fatigue et les arthralgies sont fréquemment rapportées chez les patients atteints d'hépatite C chronique. Selon les experts consultés, 10 % de cette population souffrirait de fatigue chronique. Cette dernière peut être invalidante pour le patient et a des répercussions sur sa productivité au travail et sur ses activités de la vie courante. Notons que les manifestations extra-hépatiques n'ont pas été considérées dans les modèles pharmacoéconomiques. Il en est de même pour les risques de transmission de la maladie et leurs coûts sociétaux. De plus, dans un contexte où Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak ne seraient pas couverts, plusieurs patients recevraient l'un de ces traitements grâce à la mesure du patient d'exception. L'ensemble de ces coûts évités auraient pour effet de réduire l'impact budgétaire estimé.

Pour ces raisons, l'INESSS recommande d'inscrire Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak selon une approche séquentielle en trois temps étalée sur 6 ans, en priorisant les personnes qui présentent une maladie hépatique plus avancée.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, dont le coût de traitement individuel est élevé et affecte un très grand nombre de patients, représente un coût d'opportunité pour le système de santé québécois estimé à 1 milliard de dollars pour le traitement de 18 639 personnes atteintes

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'hépatite C chronique de génotype 1 au cours des six prochaines années. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription des médicaments.

Par ailleurs, l'INESSS est d'avis que le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 avec Harvoni^{MC} et Hekira^{MC} Pak interpelle plusieurs considérations et conséquences sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé. En effet, des défis se posent notamment en termes de populations à risque ou plus vulnérables, de l'accès aux services de santé, de collaboration interprofessionnelle, de prise en charge communautaire, de santé publique et d'éthique.

Populations à risque ou plus vulnérables

L'hépatite C chronique est une maladie qui touche, entre autres, certaines populations plus vulnérables dont la prise en charge optimale exige que des programmes cohérents soient déployés afin d'offrir des meilleures conditions de succès de la thérapie. Ces éléments sont détaillés ci-dessous.

Anciens utilisateurs ou utilisateurs actifs de drogues par injection

Cette population représente la majorité des personnes infectées par le VHC au Québec. La toxicomanie, particulièrement par injection de drogues intraveineuses, représente une maladie chronique complexe où s'entremêlent des considérations psychologiques, physiologiques et sociales. La dépendance aux drogues est une problématique multidimensionnelle, complexe et grave, dont le traitement pose plusieurs difficultés (Wise 2014). Les effets délétères des drogues intraveineuses sur le cerveau posent des problèmes majeurs quant au traitement à long terme de la toxicomanie. Le taux de rechute est élevé chez cette clientèle (Kreek 2012).

Le traitement des UDI actifs ou non, atteints d'hépatite C chronique, est possible et souhaitable, si l'objectif est d'éradiquer ou, à tout le moins, de réduire la propagation du VHC à court ou à moyen terme. Le traitement des UDI représente un objectif tant sur le plan individuel que collectif. Pour ce faire, il importe d'instaurer une relation de confiance entre les thérapeutes et les toxicomanes afin d'agir sur leurs habitudes de consommation et sur leurs comorbidités. Des recherches récentes ont permis d'établir un lien direct entre le traitement de l'hépatite C chronique et la diminution de la consommation de drogues par injection (Grebely 2014). L'établissement de cette relation pourrait également avoir un effet protecteur sur les réinfections subséquentes (Bruneau 2014). L'accès à des programmes de réduction des méfaits est également d'une grande importance afin de réduire les risques de réinfection. L'étude de Turner (2011) a d'ailleurs démontré une réduction de 80 % de l'infection par le VHC chez les UDI lorsque des programmes d'échange de seringues et de traitement de substitution aux opioïdes sont mis en place. Notons que chez les jeunes qui ont cessé de consommer, le VHC est très stigmatisant (Treloar 2013). Ceux-ci sont souvent moins enclins à aller consulter un médecin. En ce qui concerne l'adhésion au traitement chez les UDI, certaines données indiquent qu'elle pourrait être moindre en raison de la toxicomanie et de problèmes de santé mentale, mais d'autres montrent qu'elle apparaît semblable à celles des patients non toxicomanes (Arain 2014). Certains patients ont toutefois besoin d'encadrement. En effet, il faut notamment éviter qu'il y ait une problématique d'adhésion au traitement chez les UDI actifs et désorganisés, qui pourrait résulter en une augmentation de la résistance du virus au sein des porteurs du VHC.

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).

La prise en charge des UDI actifs ou non, atteints d'hépatite C chronique, doit donc être multidisciplinaire et longitudinale. Il faut réduire les risques de réinfection par la prévention des rechutes en toxicomanie ou, au moins, l'adoption de comportements sécuritaires lors de rechutes. Ainsi, des stratégies et des modèles de soins devraient être mis en place. Les approches recommandées, basées sur des modèles issus d'Europe et d'Australie, seraient les suivantes :

- mise en place de programmes communautaires de dépistage et de suivi systématique (prévention des risques de récurrence et de réinfection);
- mise en place d'équipes multidisciplinaires d'encadrement clinique pour s'assurer de l'adhésion au traitement (ex. infirmière pivot, psychiatre, et autres);
- mise en place de programmes d'encadrement clinique et communautaire afin de traiter de façon optimale les UDI actifs et désorganisés;
- mise en place de programmes de réduction des méfaits (échange de seringues, traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes);
- poursuite des programmes de prévention de la toxicomanie.

Personnes incarcérées

La prévalence du VHC dans les prisons est d'environ 25 % au Québec. En raison de la courte durée des traitements sans IFNpeg et de leur facilité d'administration, cet environnement encadré est propice à l'amorce d'une thérapie contre le VHC. D'ailleurs, plusieurs études de cohortes australiennes appuient cette approche (Lloyd 2013, Boonwaat 2010, Yap 2014).

Autochtones couverts par le régime général d'assurance médicaments (Cris)

Il appert que la toxicomanie est une problématique chez une partie de cette population, laquelle serait associée aux infections par le VHC. Il existe peu de données à ce sujet, hormis celles tirées de l'expérience des cliniciens consultés. La mise en place de programmes de dépistage, de traitement et de réduction des méfaits serait requise afin d'assurer une prise en charge optimale chez cette population.

Personnes sans domicile fixe

Le déploiement de ressources communautaires pour l'encadrement des patients sans domicile fixe serait essentiel pour assurer un suivi de l'adhésion au traitement. De telles ressources favoriseraient par ailleurs une adhésion optimale aux programmes de réduction des méfaits. Il est à noter que, dans notre recension d'écrits, le succès de tels programmes a été démontré en Europe et en Australie.

Immigrants de régions à prévalence élevée du VHC

La prévalence du VHC est plus élevée dans certaines régions du monde. Les immigrants de région à prévalence élevée du VHC seraient à considérer advenant la mise en place de programmes de traitement à grande échelle visant à réduire le réservoir de patients porteurs. À cet égard, dans la mesure où une vision populationnelle d'élimination de la maladie serait mise en œuvre, il serait opportun de créer des programmes de dépistage systématiques dès l'arrivée au pays. Ces programmes devraient être adaptés à la réalité des nouveaux immigrants.

Femmes en âge de procréer

Les probabilités de transmission du VHC de la mère au fœtus sont d'environ 5 % (Thomas 1998). Il y a une grande incertitude quant au risque de transmission verticale; celui-ci serait plus élevé pour les patientes avec une haute virémie et qui ont une co-infection par 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).

VIH. Il existe une disposition éthique franche, au sein de la société, de réduire le fardeau de risque pour l'enfant à naître. À cet égard, il apparaît opportun de réduire le risque de transmission mère-enfant par l'éradication de l'hépatite C chez les femmes en âge de procréer. Il est également difficile de prédire si le traitement en début de grossesse serait sécuritaire puisqu'il n'y a aucune donnée sur l'innocuité fœtale de ces médicaments.

Les patients contaminés lors de transfusions sanguines

Du point de vue sociétal, il est à noter qu'il y a un argument de responsabilité sociale visant à assurer un accès privilégié aux patients ayant été contaminés à la suite d'une transfusion sanguine. Cette démarche se fonde sur le fait que l'état clinique de ces patients est le résultat d'une erreur médicale significative de l'époque, associée à une ignorance des risques liés aux transfusions. Cet argument de solidarité sociale trouve écho dans les programmes d'indemnisation à l'intention des personnes atteintes d'hépatite C mis en place par les gouvernements fédéral et provincial afin de venir en aide aux victimes du scandale du sang contaminé (Savard 1997-98, Société canadienne d'hémophilie, Parlement du Canada). Du point de vue du risque clinique, il n'y a pas de considérations spécifiques à ces patients, hormis les risques sous-jacents à leur condition clinique.

Les travailleurs de la santé contaminés dans le cadre de leur travail

Plusieurs travailleurs de la santé ont été contaminés dans le contexte de leur travail. Cette contamination les limite dans leur pratique professionnelle quotidienne. Une guérison de l'infection par le VHC pourrait leur permettre de retourner à leur emploi et d'assumer pleinement leur rôle social. Il s'agirait d'un gain social majeur. Le traitement préférentiel de ces patients est fondé sur un argument de solidarité sociale puisqu'ils ont contracté la maladie alors qu'ils tentaient de soigner des patients. Du point de vue du risque clinique, il n'y a pas de considérations spécifiques à ces patients, hormis les risques sous-jacents à leur condition clinique. Par ailleurs, notons que le remboursement d'une thérapie antivirale chez cette population pourrait être couvert par d'autres programmes.

Les patients en attente d'une transplantation d'organes ou qui ont déjà eu une greffe

Considérant l'importance socialement reconnue à la greffe et les coûts importants s'y rattachant, cette population à risque élevé de complications constitue une priorité pour l'accès à un traitement.

Les patients qui présentent une cirrhose décompensée

Les patients atteints d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose décompensée sont confrontés à un pronostic sombre (environ 50 % de survie à 2 ans). À ce stade de la maladie, la transplantation hépatique est couramment envisagée. Les bénéfices de survie à long terme de ces patients à la suite d'une RVS ne sont pas clairement établis, mais de l'avis des experts consultés, la guérison entraîne une amélioration potentielle de leur fonction hépatique, pourrait permettre d'éviter la greffe chez certains d'entre eux et de réduire les autres complications.

Accès aux services de santé

Expertise dans le traitement de l'hépatite C chronique

Actuellement, ce sont principalement les spécialistes (hépatologues, microbiologistes-infectiologues, médecins de famille spécialisés dans le traitement des hépatites) qui s'occupent de la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C chronique. Cela découle de la complexité à gérer les effets indésirables, les interactions

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).

médicamenteuses, l'adhésion au traitement et les comorbidités chez les patients avec les traitements renfermant de l'IFNpeg. Or, avec l'arrivée des traitements de courte durée, sans IFNpeg, la pratique pourrait changer. La mise en place de formations spécifiques auprès des médecins, inspirée du projet ECHO (Arora 2010) et la mobilisation des équipes de soins impliquées dans le traitement du VIH ou de la dépendance aux opioïdes appuieraient ce changement. La présence d'une infirmière pivot dans ces équipes multidisciplinaires est essentielle, notamment pour assurer l'adhésion optimale au traitement. Par ailleurs, l'expertise professionnelle est principalement regroupée dans les grands centres urbains. Le suivi et le traitement peuvent donc s'avérer complexes. Il est recommandé que toutes les zones socio-sanitaires du Québec établissent des modalités favorables au suivi des patients dépistés et créent un corridor de service pour une prise en charge efficace. Ainsi, la création d'un réseau de cliniques spécialisées pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique est recommandée par l'INESSS.

FibroScan et interprétation des résultats

L'évaluation de la fibrose hépatique est réalisée à l'aide d'une biopsie ou préférablement par FibroScan^{MC} (Sebastiani 2014). La biopsie est une intervention qui comporte des risques de complications importantes, elle est coûteuse et douloureuse, et les résultats sont généralement disponibles dans les 4 à 6 semaines suivantes. Quant au FibroScan^{MC}, il s'agit d'une technique fiable, non-invasive et indolore dont les résultats sont disponibles instantanément. Ce système n'est toutefois pas accessible partout au Québec et son coût d'acquisition est d'environ 150 000 \$. Par ailleurs, ce ne sont pas tous les médecins qui détiennent l'expertise nécessaire à l'interprétation des résultats. Ainsi, l'accès au FibroScan^{MC} constitue présentement une préoccupation avec l'arrivée des nouveaux traitements sans interféron et l'expertise d'analyse reste à déployer. L'accès suffisant et constant à une technique valide d'évaluation du stade de fibrose est important.

Programmes de soutien aux patients

Les fabricants offrent des programmes de soutien qui incluent plusieurs services. Du point de vue clinique, la prise en charge globale du patient et l'accès permanent à l'information peuvent procurer certains bienfaits aux patients. C'est également grâce au programme d'AbbVie que serait disponible gratuitement la RBV (Moderiba^{MC}) nécessaire au traitement avec Holkira^{MC} Pak chez certains patients. Par contre, dans un contexte où la gestion de la thérapie est effectuée en partie par l'industrie pharmaceutique, la confidentialité des données, la protection de la vie privée et l'indépendance professionnelle soulèvent des enjeux éthiques. De l'avis des experts, la majorité des patients adhéreront à ce programme, étant donné les ressources professionnelles limitées. Par ailleurs, l'implication de l'industrie pharmaceutique concerne également le financement de formations auprès des médecins pour la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

Perspective de santé publique

L'hépatite C est une maladie à déclaration obligatoire au Québec et elle constitue une préoccupation importante de santé publique. Au Québec, il n'y a jamais eu de campagne d'incitation au dépistage de l'hépatite C. Actuellement, le dépistage s'effectue notamment chez les personnes ayant eu des comportements à risque, présentant un bilan hépatique anormal ou chez celles désirant faire un don de sang. Advenant la mise en place d'un programme de dépistage systématique du VHC, il appert essentiel de déployer davantage de ressources cliniques (capacité des laboratoires, accès aux médecins et aux traitements ainsi qu'au

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).

counseling). La perspective d'une éradication du VHC repose sur la capacité de dépister et d'avoir accès à un traitement. Toutefois, cette approche n'est pas envisageable à court terme en raison des ressources limitées, dont celles en toxicomanie, et de l'absence de vaccination. La poursuite et la consolidation des programmes de prévention de l'infection par le VHC est recommandée par l'INESSS.

Perspective éthique

L'impact budgétaire majeur associé au remboursement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak impose de sensibiliser la communauté médicale, mais aussi l'ensemble des citoyens, quant à la nécessité, au sein de notre société, de faire des choix en matière d'accès. Ces choix impliquent de procéder à une hiérarchisation des besoins appuyée, en outre, sur les données probantes. Ils exigent d'effectuer nombreuses comparaisons pour que le principe général de consacrer le même niveau de ressources au traitement de maladies avec des fardeaux de morbidité et de mortalité semblables soit respecté. Mais ce principe demeure général et ne suffit pas. Il serait en effet déraisonnable d'accepter de rembourser des traitements à des coûts semblables dont les bénéfices cliniques s'appuient sur des données ayant des niveaux preuves différents. Il en est de même pour leur efficacité. Par exemple, s'il faut traiter 10 patients pour obtenir le résultat recherché, le traitement n'a pas la même valeur que s'il faut en traiter 3. Dans le cas présent, il s'agit de la première fois où un choix doit être fait entre traiter, attendre de traiter ou ne pas traiter des patients alors que nous disposons de traitements à visée curative ayant démontré un taux d'efficacité important. Qui plus est, les traitements proposés, lorsqu'on les compare aux traitements standards, se démarquent en matière d'innocuité et de durée de traitement. Ces faits posent des défis majeurs du point de vue de la justice et de l'équité. La littérature éthique se révèle pauvre lorsqu'on l'interroge sur les questions spécifiques à cette situation : la valeur différentielle d'un traitement dont on peut raisonnablement espérer qu'il guérira plus de 90 % des patients traités, en comparaison avec ceux qui prolongent la vie de 4 ou 5 semaines dans un contexte de maladie terminale, l'intégration de l'impact budgétaire comme facteur majeur de la recommandation alors que jusqu'ici le point focal de l'analyse économique avait tendance à être la comparaison de la valeur respective des médicaments. Ici on se retrouve dans un cas de figure inexploré : des médicaments très efficaces et efficients, mais qui draineraient une part considérable du budget de médicaments en raison du nombre élevé de patients à traiter.

Par ailleurs, la gestion de ce dossier comporte des défis majeurs en termes de protection des personnes vulnérables et de non-discrimination. La bioéthique est née de la réaction à l'égard des abus perpétrés notamment à l'endroit des femmes, des afro-américains, des communautés autochtones, des minorités ethniques provenant de l'Europe de l'Est et des personnes incarcérées. Elle offre donc des orientations claires qui se résument ici en deux principes : non-discrimination et inclusion de ceux qui risquent d'être laissés pour compte.

Le défi posé ici est majeur car il ne suffit pas de faire obstacle à des gestes ou des pratiques discriminatoires, mais de mettre en place des moyens d'accéder au traitement en offrant des conditions optimales d'adhésion au traitement. Par ailleurs, l'absence de lettres de patients appuyant l'accès aux traitements à l'étude est symptomatique de la marginalité dans laquelle vivent un grand nombre des personnes qui pourraient théoriquement bénéficier des nouveaux traitements.

La toxicomanie et l'infection par le VHC affectent aussi des populations autochtones au Québec, lesquelles se retrouvent dans un contexte clinique complexe où s'interfont les

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).

juridictions provinciales et fédérales. Il apparaît urgent de construire des programmes qui soient appropriés et qui valorisent les principes éthiques s'appliquant à toutes les communautés : non-discrimination et inclusion. La crise de l'infection par le VHC prend un visage particulier et exigera le développement de soins culturellement congruents.

Notons enfin que les impératifs de non-discrimination et d'inclusion, dans le cas des individus issus de communautés autochtones, s'associent au principe du respect des cultures autochtones et de l'adaptation des pratiques à leur réalité. Le principe de participation des concernés aux décisions qui mettent en jeu leurs intérêts prend ici une acuité particulière : des programmes culturellement adaptés ne peuvent être élaborés que de concert avec les leaders des communautés.

Les recommandations formulées, fondées sur une approche prudentielle, ne limitent pas l'accès aux patients à long terme, mais proposent une priorisation d'accès aux patients les plus malades. Ce principe éthique est largement reconnu dans les écrits scientifiques discutant de triage et de priorisation. Cette approche séquentielle permettra l'acquisition de connaissances supplémentaires avant que soient déployées d'importantes ressources pour lesquelles les données de santé publique demeurent limitées. La prudence dans l'allocation des ressources rares est une valeur jugée prioritaire du point de vue de la responsabilité sociale. Il faut cependant reconnaître que l'approche séquentielle recommandée impose un fardeau à potentiel anxiogène, des contraintes liées à la possibilité de transmettre la maladie et un potentiel d'atteinte à la dignité personnelle en raison de la stigmatisation associée à la maladie aux patients qui présentent une fibrose hépatique légère sans facteur de mauvais pronostic ou aucune fibrose. En somme, elle impose à ces patients de demeurer dans un état de porteur chronique. Il est difficile d'apprécier les répercussions sur la propagation de la maladie. La priorisation des soins soulève de nouvelles questions d'équité, puisqu'il sera nécessaire de moduler le coût d'opportunité en fonction de la gravité associée aux différents stades de la maladie. Dans un contexte de ressources limitées, il apparaît raisonnable et équitable d'allouer les ressources à ceux qui en ont le plus besoin.

Nous l'avons indiqué plus haut, l'équité s'établit et se vérifie dans les comparaisons. Les plus adéquates pour juger du fardeau de la maladie nous semblent être celles avec l'infection par le VHB et le VIH. Le traitement de ces maladies a constitué une priorité importante de santé, car elles avaient les mêmes caractéristiques (contagiosité, risque de développer des infections chroniques ou des complications). Différence importante cependant, les traitements de l'infection au VIH sont administrés de façon chronique, tandis qu'Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak le sont pour une courte période et permettent de guérir les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1. Bien que l'infection par le VIH soit moins prévalente que celle par le VHC, le coût en médicaments déboursé pour cette pathologie est important. En dépit des différences, cette comparaison est éclairante dans la recherche de l'équité.

Statut du remboursement d'Harvoni^{MC} au Canada

En mars 2015, le Programme commun d'évaluation des médicaments (CADTH Common Drug Review, CDR) a recommandé aux provinces d'inscrire Harvoni^{MC} pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les adultes qui présentent une fibrose hépatique modérée, grave ou une cirrhose (F2, F3 ou F4), à la condition d'une réduction substantielle du prix du produit et de l'amorce du traitement par des cliniciens ayant une expérience dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique. Par ailleurs, il mentionne que la

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).

pérennité du régime d'assurance médicaments et du système de santé devra être considérée par les juridictions dans les décisions relatives au remboursement des nouveaux traitements coûteux pour l'hépatite C chronique. Certaines provinces canadiennes remboursent actuellement ce médicament (Colombie-Britannique, Ontario, Nouveau-Brunswick, Yukon, Manitoba).

Il est à noter que le 30 avril 2015, les négociations par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique pour Harvoni^{MC} étaient terminées.

Statut du remboursement d'Holkira^{MC} Pak au Canada

L'Île-du-Prince-Édouard (IPE) est la première province canadienne qui offre le remboursement de ce médicament pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. Selon le gouvernement, environ 400 personnes sont atteintes du VHC et 60 d'entre elles sont rendues à un stade avancé de la maladie hépatite. Ce contexte particulier leur permet d'implémenter une certaine stratégie, soit l'investissement de 1,6 millions \$ au cours de chacune des trois prochaines années (communiqué de presse, IPE 2015).

Il est à noter que le 30 avril 2015, les négociations par l'Alliance pancanadienne pharmaceutique pour Holkira^{MC} Pak étaient en cours.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des groupes de patients au cours de l'évaluation.

L'hépatite C chronique est une maladie grave qui peut entraîner des complications importantes à long terme, telles la cirrhose ou un cancer, et peut mener au décès. La qualité de vie des personnes atteintes est souvent détériorée par la présence d'un état de fatigue constant et important, l'altération des fonctions cognitives et d'autres troubles physiques ou psychologiques invalidants. Par ailleurs, les patients sont souvent réticents à divulguer leur maladie en raison de la peur du rejet ou de la discrimination. Plusieurs patients s'isolent socialement. La recherche d'un partenaire de vie ou le désir d'avoir un enfant sont entravés par leur maladie. Les incertitudes liées au futur et l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression, notamment chez ceux ayant déjà eu un échec thérapeutique.

Les thérapies offertes actuellement ont un niveau de toxicité important, car elles requièrent l'usage d'IFNpeg. Certains patients refusent donc d'être traités. Les effets indésirables liés à ces thérapies et les symptômes associés à l'hépatite C chronique peuvent mener les patients à devenir dépendants des autres et incapable de subvenir financièrement, physiquement ou psychologiquement aux besoins de leur famille. Actuellement, il n'existe aucun traitement remboursé chez les personnes qui présentent des contre-indications à l'IFNpeg. Pour l'ensemble de ces raisons, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et bien tolérées. Ils désirent être traités avec Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak le plus tôt possible, peu importe leur stade de fibrose, car ils croient que l'efficacité du traitement sera meilleure et veulent être libérés du fardeau de cette maladie. De plus, ils sont d'avis qu'un traitement de courte durée, qui s'administre par voie orale et qui entraîne peu d'effets indésirables constituent des avantages majeurs.

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).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis qu'Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak représentent des thérapies qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, selon une approche séquentielle en trois temps étalée sur 6 ans, accompagnée de conditions spécifiques à respecter et d'indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Les recommandations unanimes des membres figurent au début de cet avis et elles constituent la position de l'INESSS.

Motifs de la position unanime :

- Bien que les données cliniques concernant Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak proviennent d'études de faible niveau de preuve, les membres jugent que les résultats sont fiables.
- Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak entraînent une RVS12, soit une guérison de la maladie, chez plus de 90 % des patients, quelles que soient leurs caractéristiques de base. Il s'agit de bénéfices cliniquement importants.
- Ces médicaments s'administrent par voie orale, pour une durée d'au maximum 24 semaines et sont bien tolérés. Leur profil d'innocuité est plus favorable que celui des traitements utilisés présentement.
- Peu de différences existent entre les deux médicaments quant à la valeur thérapeutique. Elles concernent l'innocuité, les interactions médicamenteuses et les modalités d'administration.
- Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak viennent combler un besoin de santé jugé très important.
- Le coût de traitement avec ces médicaments est généralement d'environ 55 000 \$. Cependant, pour certains patients ayant déjà été traités, il pourrait s'élever à plus de 100 000 \$. Ces coûts sont semblables à ceux des options thérapeutiques ayant été acceptées dans le passé.
- Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak constituent des options coût-efficaces comparativement aux produits actuellement couverts par la RAMQ, et ce, sans égard au stade de fibrose.
- Une analyse coût-conséquences comparant Harvoni^{MC} et Holskira^{MC} Pak a permis d'identifier les populations pour qui l'un des produits semble plus efficient que l'autre.
- L'efficience de traiter les patients qui présentent une fibrose hépatique légère ou aucune fibrose est empreinte d'incertitude en raison de la progression de la maladie hépatique et aux coûts qui y sont associés.
- Plusieurs données plaident en faveur de traiter tous les patients, puisque cela procurerait des bienfaits tant sur le plan individuel que collectif.
- Pour le traitement de tous les patients, sans égard au stade de fibrose, l'impact budgétaire serait d'environ 1 milliard de dollars pour les 6 prochaines années.
- Cet impact budgétaire majeur, qui pourrait compromettre la pérennité du régime général d'assurance médicaments, exige de faire des choix difficiles en matière d'accès. Dans un contexte de ressources limitées, il apparaît raisonnable d'allouer les ressources à ceux qui en ont le plus besoin.
- Une approche séquentielle en trois temps est priorisée afin de permettre le remboursement d'abord aux patients les plus malades.

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 des conditions essentielles associées à cette approche est que le fabricant contribue à l'atténuation du fardeau économique sur le système de santé.
- Le coût d'opportunité associé à cette thérapie exige d'avoir une vision systémique, laquelle repose, avant de limiter l'accès aux soins, sur une utilisation optimale des ressources, et ce, dans tous les domaines du système de santé.
- Le prix du médicament a fait l'objet d'une négociation et d'ententes dans le reste du Canada et dans plusieurs juridictions.
- Les études réalisées avec des traitements antérieurs et portants chez les UDI ont témoigné du même niveau d'efficacité que chez les autres cohortes, avec un excellent taux de succès.
- Les meilleurs taux de succès sont associés à des programmes de réduction des méfaits.
- Le taux de réinfection, après traitement, demeure inférieur à 5 %, même chez les UDI.
- Les études actuelles ont été développées dans le contexte des essais cliniques à répartition aléatoire avec un grand niveau d'encadrement, il est difficile d'estimer les répercussions au niveau populationnel. Il persiste notamment des questions quant à la validité externe des résultats auprès de populations d'UDI qui seraient moins bien encadrées.
- D'autres populations affectées par l'hépatite C chronique sont aussi vulnérables et nous interpellent quant aux valeurs de solidarité, de justice et d'équité.
- L'accès aux services de santé pour la prise en charge efficace des patients atteints d'hépatite C chronique reste à parfaire.
- La mise en place d'un programme de dépistage systématique du VHC serait pertinente dans une perspective d'éradication du VHC.
- Une modification du règlement concernant la mesure du patient d'exception est souhaitée afin que les demandes en patient d'exception ne soient pas autorisées pour les populations exclues des critères de remboursement, critères qui ont été établis dans le but d'étaler le fardeau économique et de prioriser les patients les plus gravement malades.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014 Apr;370(16):1483-93.
- **Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014 May;370(20):1889-98.
- **Andreone P, Colombo MG, Enejsa JV, et coll.** ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. *Gastroenterology* 2014;147(2):359-365.
- **Arain A, Robaey G.** Eligibility of persons who inject drugs for treatment of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 28;20(36):12722-33.
- **Arora S, Kalishman S, Thornton K, et coll.** Expanding access to hepatitis C virus treatment--Extension for Community Healthcare Outcomes (ECHO) project: disruptive innovation in specialty care. *Hepatology* 2010;52(3):1124-33.
- **Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, et coll.** Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013 Aug;57 Suppl 2:S80-9.
- **Black M, Thomas R.** Antiviral treatment for hepatitis C cirrhosis: is the effort justified? *Ann Intern Med.* 2008 Sep 16;149(6):427-8.

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).

- **Boonwaat L, Haber PS, Levy MH, et coll.** Establishment of a successful assessment and treatment service for Australian prison inmates with chronic hepatitis C. *Med J Aust.* 2010 May 3;192(9):496-500.
- **Bourlière M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, et coll.** Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15(4):397-404.
- **Brady B, Siebert U, Sroczynski G et coll.** Pegylated interferon combined with ribavirin for chronic hepatitis C virus infection: an economic evaluation [Technology report no 82]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007.
- **Bruneau J, Zang G, Abrahamowicz M, et coll.** Sustained drug use changes after hepatitis C screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: a longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2014 Mar;58(6):755-61.
- **Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* [En ligne. Page publiée le 15 mai 2015]; DOI : 10.1053/j.gastro.2015.05.010.
- **Cheng W, Shafran S, Beavers K, et coll.** Long-term follow-up of patients treated with sofosbuvir in the Phase 3 studies FISSION, POSITRON, FUSION, and NEUTRINO. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: http://www.natap.org/2014/EASL/EASL_80.htm
- **Feeney ER, Chung RT.** Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ.* 2014 Jul 7; 348:g3308.
- **Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et coll.** Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* 2014;370(17):1594-603.
- **Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et coll.** ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med* 2014;370(21):1983-92.
- **Food and Drug Administration.** Background Package for NDA 205123 Simeprevir (TMC435). Émis en octobre 2013. 27 p. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015] : <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM371623.pdf>
- **Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, et coll.** Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. *Gastroenterology* 2014;146(7):1669-79.
- **Frederico CA, Hsu PC, Krajden M et coll.** Patient time costs and out-of-pocket costs in hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32: 815-25.
- **Gouvernement de l'Île-du-Prince-Édouard (salle de presse).** L'Île-du-Prince-Édouard adopte une nouvelle stratégie salvatrice sur l'hépatite C. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: <http://www.gov.pe.ca/newsroom/index.php?number=news&newsnumber=10059&lang=F>
- **Grady BP, Schinkel J, Thomas XV, et coll.** Hepatitis C virus reinfection following treatment among people who use drugs. *Clin Infect Dis* 2013;57 Suppl 2:S105-10.
- **Grebely J, Dore GJ.** Can hepatitis C virus infection be eradicated in people who inject drugs? *Antiviral Res.* 2014 Apr;104:62-72.
- **Hsu PC, Krajden M, Yoshida M et coll.** Health utilities and psychometric quality of life in patients 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: 24348.
- **Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR et coll.** Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370(20):1879-88.
- **Kreek MJ, Levran O, Reed B, et coll.** Opiate addiction and cocaine addiction: underlying molecular neurobiology and genetics. *J Clin Invest.* 2012 Oct;122(10):3387-93.
- **Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, et coll.** An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2014 Dec 18;371(25):2375-82.
- **Lalezari J, Greg Sullivan J, Varunok P, et coll.** Ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir plus ribavirin in HCV genotype 1-infected patients on methadone or buprenorphine. *J Hepatol.* 2015 [En ligne. Page publiée le 31 mars 2015]; DOI : 10.1016/j.jhep.2015.03.029.

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).

- **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.
- **Leclerc P, Roy É, Morissette C, et coll.** Surveillance des maladies infectieuses chez les utilisateurs de drogues par injection - Épidémiologie du VIH de 1995 à 2012 - Épidémiologie du VHC de 2003 à 2012. Québec: Institut national de santé publique du Québec, mars 2014 1883.
- **Lloyd AR, Clegg J, Lange J, et coll.** Safety and effectiveness of a nurse-led outreach program for assessment and treatment of chronic hepatitis C in the custodial setting. *Clin Infect Dis.* 2013 Apr;56(8):1078-84.
- **Manns M, Fornis X, Denning SJ, et coll.** Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirine is safe and efficacious in decompensated and post liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the prospective SOLAR-2 trial. 2015 [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_27.htm
- **Martin TC, Martin NK, Hickman M, et coll.** Hepatitis C virus reinfection incidence and treatment outcome among HIV-positive MSM. *AIDS.* 2013 23;27(16):2551-7.
- **Myers RP, Krajden M, Bilodeau M, et coll.** Burden of disease and cost of chronic hepatitis C infection in Canada. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28(5):243-50.
- **Myers RP, Shah H, Burak KW, et coll.** An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29(1):19-34.
- **Osinusi A, Townsend K, Kohli A, et coll.** Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *JAMA* 2015;313(12):1232-1239.
- **Parlement du Canada, Norris 2008.** L'approvisionnement en sang du Canada dix ans après la commission Krever. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: <http://www.parl.gc.ca/Content/LOP/ResearchPublications/prb0814-f.htm>
- **Pearlman BL, Traub N.** Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):889-900.
- **Poordad F, Hezode C, Trinh R, et coll.** ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014 May 22;370(21):1973-82.
- **Remis R.S.** Modélisation de l'incidence et de la prévalence de l'hépatite C et de ses séquelles au Canada, 2007 : Agence de la santé publique du Canada, 2007.
- **Rutter K, Hofer H, Beinhardt S, et coll.** Durability of SVR in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon- α 2a/ribavirin in combination with a direct-acting anti-viral. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Jul;38(2):118-23.
- **Sarrazin C, Dierynck I, Cloherty G, et coll.** An OPTIMIZE Study Retrospective Analysis for the Management of Telaprevir-Treated HCV Patients Using the Abbott RealTime HCV RNA Assay. *J Clin Microbiol* 2015; 53(4):1264-9.
- **Savard AM, Simard C.** Analyse comparative de deux systèmes d'enquêtes publiques: l'affaire du sang contaminé (Canada-France). [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: https://www.usherbrooke.ca/droit/fileadmin/sites/droit/documents/RDUS/volume_28/28-12-savardsimard.pdf
- **Sebastiani G, Ghali P, Wong P, et coll.** Physicians' practices for diagnosing liver fibrosis in chronic liver diseases: a nationwide, Canadian survey. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(1):23-30.
- **Seeff, L.B.** Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 36(5 Suppl 1), S35-46.
- **Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W.** Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. *BMC Infect Dis.* 2015 17;15(1):19.
- **Société Canadienne d'hémophilie.** Programmes d'indemnisation pour les personnes atteintes du VIH ou de l'hépatite C. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: <http://www.hemophilia.ca/fr/hepatite-c-vih/l-indemnisation-des-personnes-ayant-contracte-l-hepatite-c-ou-le-vih/>
- **Sulkowski MS, Eron JJ, Wyles D, et coll.** Ombitasvir, Paritaprevir Co-dosed With Ritonavir, Dasabuvir, and Ribavirin for Hepatitis C in Patients Co-infected With HIV-1: A Randomized Trial. *JAMA* 2015; 313(12):1223-31.

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).

- **Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et coll.** A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology*. 2010;139(5):1593-601.
- **Thein HH, Yi Q, Dore GJ et coll.** Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48(2): 418-31.
- **Thomas A, Kattakuzhy S, Jones S, et coll.** SVR durability: HCV patients treated with IFN-free DAA regimens. [En ligne. Page consultée le 8 avril 2015]: http://www.natap.org/2015/CROI/croi_95.htm
- **Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, et coll.** A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol*. 1998 Feb;27(1):108-17.
- **Treloar C, Rance J, Backmund M.** Understanding barriers to hepatitis C virus care and stigmatization from a social perspective. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57 Suppl 2:S51-5.
- **Trubnikov M, Yan P et Archibald C.** Estimated prevalence of Hepatitis C Virus infection in Canada, 2011: Agence de la santé publique du Canada, décembre 2014. [En ligne. Page consultée le 9 juin 2015]: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/14vol40/dr-rm40-19/surveillance-b-eng.php>
- **Turner KM, Hutchinson S, Vickerman P, et coll.** The impact of needle and syringe provision and opiate substitution therapy on the incidence of hepatitis C virus in injecting drug users: pooling of UK evidence. *Addiction*. 2011 Nov;106(11):1978-88.
- **van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, et coll.** Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA*. 2014 Nov 12; 312(18):1927-8.
- **Venne S, Lambert G, Blouin K, et coll.** Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec ANNÉE 2013 (ET PROJECTIONS 2014) : Institut national de santé publique du Québec, novembre 2014.
- **Wise RA, Koob GF.** The development and maintenance of drug addiction *Neuropsychopharmacology*. 2014 Jan;39(2):254-62.
- **Yap L, Carruthers S, Thompson S, et coll.** A descriptive model of patient readiness, motivators, and hepatitis C treatment uptake among Australian prisoners. *PLoS One*. 2014 Feb 27;9(2):e87564.
- **Younossi ZM, Stepanova M, Marcellin P, et coll.** Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the Ion-1, 2 and 3 clinical trials. *Hepatology* 2015; 61(6):1798-808.
- **Zeuzem S, Berg T, Gane E, et coll.** Simeprevir increases rate of sustained virologic response among treatment-experienced patients with HCV genotype-1 infection: a phase IIb trial. *Gastroenterology*. février 2014;146(2):430-41
- **Zeuzem S, Jacobson IM, Baykal T, et coll.** Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med* avril 2014;370(17):1604-14.

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).

ANNEXE

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant Harvoni^{MC} à Holkira^{MC} Pak pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes n'ayant jamais été traitées

DONNÉES CLINIQUES	Harvoni ^{MC}		Holkira ^{MC} Pak	
Réponse virologique soutenues après un traitement de : 8 semaines 12 semaines avec RBV 12 semaines sans RBV	94 % (ION-3) s.o.		s.o. De 96 % (SAPPHIRE-I) à 100 % (PEARL-III, sous-type 1b) De 90 % (PEARL-IV, sous-type 1a) à 99 % (PEARL-III, sous-type 1b)	
<i>Semble similaire. Notons qu'un traitement de 8 semaines chez les patients sans cirrhose ayant une charge virale inférieure à 2 M UI/ml^a pourrait être entrepris avec Harvoni^{MC}.</i>				
Profil d'innocuité	8 semaines ^d	12 semaines ^e	12 sem. -RBV ^b	12 sem. + RBV ^c
Pourcentage d'effets indésirables sérieux	2 %	<1 % à 2 %	0,5 % à 2 %	2 % à 6 %
Anémie	1 %	0 % à 1 %	0 % à 0,5 %	5 % à 8 %
Éruptions cutanées	1 %	2 % à 7 %	4 % à 5 %	5 % à 11 %
Fatigue	21 %	21 % à 23 %	23 % à 35 %	21 % à 46 %
Nausées	7 %	11 %	4 % à 14 %	11 % à 24 %
<i>Profil d'innocuité qui semble légèrement en faveur d'Harvoni^{MC}, puisqu'il est pris dans la majorité des cas sans de la RBV.</i>				
Modalité d'administration	1 comprimé une fois par jour, sans égard au repas		2 comprimés une fois par jour et 1 comprimé deux fois par jour, avec un repas, pris avec de la RBV (sauf les non-cirrhotiques de sous-type 1b)	
<i>Facilité accrue avec Harvoni^{MC}</i>				
Interactions médicamenteuses	Oui, mais moins		Oui	
<i>Moins d'interactions médicamenteuses possibles avec Harvoni^{MC}</i>				
DONNÉES ÉCONOMIQUES	Harvoni ^{MC}		Holkira ^{MC} Pak	
Coût total pour un traitement	44 667 \$ (8 semaines) 67 000 \$ (12 semaines)		55 860 \$ (12 semaines sans RBV) 58 905 \$ à 59 514 \$ (12 semaines avec RBV)	
	<i>Pour un traitement de 12 semaines, Harvoni^{MC} est plus coûteux alors que pour les patients sans cirrhose ayant une charge virale inférieure de 2 M UI/ml^a, Harvoni^{MC} est avantage.</i>			
Coût total moyen pondéré pour un traitement	54 766 \$ ^f		De 55 860 \$ ^g à 58 637 \$ ^h	
	<i>En moyenne, Harvoni^{MC} est moins coûteux.</i>			

a Mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV

b Données provenant de l'étude ION-3

c Données provenant de l'étude ION-1

d Données provenant des études PEARL-III et PEARL-IV

e Données provenant des études SAPPHIRE-I, PEARL-III, PEARL-IV et TURQUOISE-II

f Parmi les patients n'ayant jamais été traités, il est raisonnable, de l'avis des experts, que 17 % ait une cirrhose compensée. Selon des données internes de l'INSPQ, 66 % d'entre eux ont une charge virale inférieure à 2.2 M UI/mL (mesurée à l'aide de la trousse Abbott RealTime HCV).

g Il est supposé que la RBV est couverte par le programme Abbvie Care.

h Parmi les patients n'ayant jamais été traités, il est raisonnable, de l'avis des experts, que 17 % ait une cirrhose

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).

compensée. Selon des données internes de l'INSPQ de 2014, 80 % des sujets sont atteints du VHC de sous-type 1a.

RBV Ribavirine
s.o. Sans objet

Analyse coût-conséquences réalisée par l'INESSS comparant Harvoni^{MC} à Holkira^{MC} Pak pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les personnes ayant déjà été traitées

DONNÉES CLINIQUES	Harvoni ^{MC}		Holkira ^{MC} Pak		
Réponse virologique soutenue après un traitement de :					
12 semaines avec RBV	96 % (Bourlière) (cirrhotiques)		De 92 % (TURQUOISE-II) à 97 % (PEARL-II, sous-type 1b)		
12 semaines sans RBV	94 % (ION-2), résultat identique chez les patients ayant déjà été traités avec un inhibiteur de la protéase		100 % (PEARL-II, sous-type 1b)		
24 semaines	99 % (ION-2) pour 24 semaines sans RBV (cirrhotiques)		96 % (TURQUOISE-II) pour 24 semaines avec RBV (cirrhotiques)		
<p>Semble similaire. <i>Pour les patients qui présentent une cirrhose compensée, il est recommandé d'utiliser Harvoni^{MC} pendant 24 semaines. Toutefois, selon les données de Bourlière, 12 semaines de traitement avec Harvoni^{MC} combiné à la RBV serait équivalent à 24 semaines de traitement sans RBV.</i> <i>Pour les patients atteints du VHC de sous-type 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui sont non répondants à l'association RBV/IFNpeg, il est recommandé d'utiliser Holkira^{MC} Pak pendant 24 semaines.</i> <i>Absence de données pour Holkira^{MC} Pak chez les patients ayant déjà été traités avec une thérapie à base d'un inhibiteur de protéase.</i></p>					
Profil d'innocuité	12 semaines ^a	24 semaines ^a	12 sem. -RBV ^b	12 sem. + RBV ^c	24 sem. + RBV ^d
Pourcentage d'effets indésirables sérieux	0 %	6 %	2 %	2 % à 6 %	5 %
Anémie	0 %	1 %	0 %	5 % à 11 %	11 %
Éruptions cutanées	2 %	6 %	1 %	9 % à 11 %	15 %
Fatigue	21 %	24 %	16 %	32 %	47 %
Nausées	12 %	6 %	6 %	18 % à 21 %	20 %
<p>Profil d'innocuité qui semble légèrement en faveur d'Harvoni^{MC}, puisqu'il est pris dans la majorité des cas avec de la RBV.</p>					
Modalité d'administration du médicament à l'étude	1 comprimé une fois par jour, sans égard au repas		2 comprimés une fois par jour et 1 comprimé deux fois par jour, pris avec de la RBV (sauf les non-cirrhotiques de sous-type 1b)		
<p>Facilité accrue avec Harvoni^{MC}</p>					
Interactions médicamenteuses	Oui, mais moins		Oui		
<p>Moins d'interactions médicamenteuses possibles avec Harvoni^{MC}</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 Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (L.R.Q., chapitre A-2.1).

DONNÉES ÉCONOMIQUES	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak
Coût total pour un traitement	67 000 \$ (12 semaines) 70 044 \$ à 70 656 \$ (12 semaines avec RBV) 134 000 \$ (24 semaines)	55 860 \$ (12 semaines sans RBV) 58 905 \$ à 59 514 \$ (12 semaines avec RBV) 111 720 \$ (24 semaines sans RBV) 117 810 \$ à 119 028 \$ (24 semaines avec RBV)
Coût total moyen pondéré pour un traitement	69 429 \$ ^e	De 59 780 \$ ^f à 62 902 \$ ^g
De façon générale, Harvoni^{MC} est plus coûteux.		

- a Données provenant de l'étude ION-2
b Données provenant des études PEARL-II
c Données provenant des études SAPPHIRE-II, PEARL-II et TURQUOISE-II
d Données provenant de l'étude TURQUOISE-II
e Selon l'avis d'experts, 25 % des personnes ayant déjà été traitées ont une cirrhose compensée et seront traitées avec 12 semaines d'Harvoni^{MC} pris concomitamment avec de la RBV (Bourlière). De plus, il est supposé que 10 % des individus sont intolérants à la RBV et prendront 24 semaines d'Harvoni^{MC}.
f Selon l'avis d'experts, 25 % des personnes ayant déjà été traitées ont une cirrhose compensée et 35 % sont non répondants à l'association RBV/INFpeg. Selon des données internes de l'INSPQ de 2014, 80 % des sujets sont atteints du VHC de sous-type 1a. Il est supposé que la RBV est couverte par le programme Abbvie Care.
g Selon l'avis d'experts, 25 % des personnes ayant déjà été traitées ont une cirrhose compensée et 35 % sont non répondants à l'association RBV/INFpeg. Selon des données internes de l'INSPQ de 2014, 80 % des sujets sont atteints du VHC de sous-type 1a. Il est supposé que la RBV n'est pas couverte par le programme Abbvie Care.

ANALYSE D'IMPACT BUDGÉTAIRE

Voici les montants exacts de l'impact budgétaire pour chacune des séquences.

Impact budgétaire net de l'inscription d'Harvoni^{MC} et d'Holkira Pak dans la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments* pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 avec un score de fibrose F3 ou F4

Scénarios INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose	Année 1	
	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak
F3 (fibrose hépatique grave)	22 732 302 \$	1 244 303 \$
F4 (cirrhose compensée)	73 513 769 \$	3 189 581 \$
Total pour chaque produit	96 246 071 \$	4 433 883 \$
Total	100 679 955 \$	
Analyses de sensibilité	Pour 1 an, coûts les plus faibles	80 543 964 \$
	Pour 1 an, coûts les plus élevés	115 062 805 \$

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

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).

Impact budgétaire net de la modification des indications de paiement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak dans la *Liste de médicaments* pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 avec un score de fibrose F1 (avec au moins un facteur de mauvais pronostic), F2, F3 ou F4

Scénarios INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose	Année 2		Année 3		Total
	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	
F1 (avec au moins un facteur de mauvais pronostic)	14 507 548 \$	794 103 \$	32 891 090 \$	1 821 717 \$	50 014 457 \$
F2 (fibrose hépatique modérée)	14 507 548 \$	794 103 \$	48 148 237 \$	2 680 405 \$	66 130 293 \$
F3 (fibrose hépatique grave)	58 030 192 \$	3 176 410 \$	72 659 776 \$	3 971 654 \$	137 838 032 \$
F4 (cirrhose compensée)	62 107 772 \$	2 690 574 \$	35 175 519	1 518 186 \$	101 492 052 \$
Total	156 608 249 \$		198 866 584 \$		355 474 833 \$
Analyses de sensibilité	Pour les années 2 et 3, coûts les plus faibles				284 379 867 \$
	Pour les années 2 et 3, coûts les plus élevés				406 256 952 \$

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

Impact budgétaire net de la modification des indications de paiement d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak dans la *Liste de médicaments* pour les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 avec un score de fibrose F0, F1, F2, F3 ou F4

Scénarios INESSS (RAMQ) ^a selon le score de fibrose ^b	Année 4		Année 5		Année 6		Total
	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	Harvoni ^{MC}	Holkira ^{MC} Pak	
F0	12 956 477 \$	724 327 \$	47 820 172 \$	2 615 136 \$	133 988 922 \$	7 380 731 \$	205 485 766 \$
F1	78 681 092 \$	4 384 094 \$	138 398 555 \$	7 579 040 \$	6 804 880 \$	327 022 \$	236 174 684 \$
F2	92 297 335 \$	5 000 871 \$	1 477 500 \$	80 814 \$	1 490 945 \$	81 549 \$	100 429 015 \$
F3	1 530 850 \$	83 012 \$	1 477 500 \$	80 814 \$	1 490 945 \$	81 549 \$	4 744 671 \$
F4	- 402 427 \$	- 50 194 \$	- 2 405 747 \$	- 142 065 \$	2 039 010 \$	91 729 \$	- 869 694 \$
Total	195 205 438 \$		196 981 720 \$		153 777 283 \$		545 964 441 \$
Analyses de sensibilité	Pour les années 4, 5 et 6, coûts les plus faibles						436 771 553 \$
	Pour les années 4, 5 et 6 coûts les plus élevés						623 959 361 \$

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

b F0 : absence de fibrose, F1 : fibrose légère, F2 : fibrose modérée, F3 : fibrose grave, F4 : cirrhose compensée

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).

IBAVYR^{MC} – Hépatite C chronique de génotype 1

JUILLET 2015

Marque de commerce : Ibavyr

Dénomination commune : Ribavirine

Fabricant : Pendopharm

Forme : Comprimé

Teneurs : 400 mg et 600 mg

Ajout d'une indication reconnue – Médicament d'exception – Avec conditions

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Ibavyr^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, si les conditions suivantes sont respectées et selon les indications reconnues proposées, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Conditions

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Ibavyr^{MC} acceptable;
- Inscription sur les listes de médicaments de l'association lédipasvir/sofosbuvir (Harvoni^{MC}) ou de l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir combinée au dasabuvir sodique (Holkira^{MC} Pak).

Indications reconnues

Les indications reconnues proposées seraient les suivantes :

- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui reçoivent l'association lédipasvir/sofosbuvir, selon l'indication reconnue pour le paiement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines.
- ◆ pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1 qui reçoivent l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir combinée au dasabuvir sodique, selon l'indication reconnue pour le paiement. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 24 semaines chez les personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1a, qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu une réponse nulle avec une association ribavirine/interféron alfa pégulé. L'autorisation est accordée pour une période maximale de 12 semaines chez les autres personnes.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La ribavirine (RBV) est un agent antiviral. Elle est indiquée « en association avec d'autres agents pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) chez les adultes ». Ibavyr^{MC} est actuellement inscrit sur les listes pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 2 ou 3, selon certaines conditions. Dans les présents travaux, l'association lédipasvir/sofosbuvir

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).

(Harvoni^{MC}) et l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir combinée au dasabuvir sodique (Holkira^{MC} Pak) font l'objet de recommandations pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. Ces médicaments peuvent être administrés en association avec la RBV, selon des modalités d'administration propres à chacun des agents. Ainsi, dans un souci de cohérence, l'INESSS a procédé à la réévaluation d'Ibavyr^{MC} dans le but de procéder à l'ajout d'indications reconnues pour le paiement.

BREF HISTORIQUE

Octobre 2014 [Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Dans les présents travaux, l'INESSS recommande d'inscrire Harvoni^{MC} et Holkira^{MC} Pak sur les listes de médicaments pour le traitement des personnes atteintes d'hépatite C chronique de génotype 1, selon des indications reconnues spécifiques pour le paiement et à certaines conditions. Plus précisément, Harvoni^{MC} doit être administré en association avec la RBV chez les personnes qui présentent une cirrhose compensée et qui ont déjà eu un échec thérapeutique avec une association ribavirine/interféron alfa péguylé administrée seule ou combinée à un inhibiteur de protéase, à moins d'une contre-indication ou d'une intolérance sérieuse à la RBV. Quant à Holkira^{MC} Pak, il doit être administré en association avec la RBV sauf chez les personnes qui sont atteintes du virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1b qui ne présentent pas de cirrhose.

Ainsi, il s'avère pertinent d'ajouter des indications reconnues à Ibavyr^{MC} afin de permettre l'usage concomitant avec Harvoni^{MC} ou Holkira^{MC} Pak.

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

Le coût d'un traitement de 12 semaines avec Ibavyr^{MC} varie de 3 045 \$ à 3 654 \$ selon la posologie utilisée (1 000 mg à 1 200 mg par jour) et double pour un traitement de 24 semaines. À ces coûts s'ajoutent ceux d'Harvoni^{MC} ou d'Holkira^{MC} Pak.

Sur la base des études pharmacoéconomiques soumises dans le cadre des évaluations d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak, il appert que chez les patients qui requièrent un usage concomitant d'Ibavyr^{MC} avec ces traitements, Ibavyr^{MC} satisfait 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)

L'impact budgétaire net de l'ajout des indications reconnues à Ibavyr^{MC} sur les listes de médicaments a été estimé dans les travaux d'évaluation d'Harvoni^{MC} et d'Holkira^{MC} Pak.

RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'ajouter des indications reconnues à Ibavyr^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, si les conditions suivantes sont respectées :

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).

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Ibavyr^{MC} acceptable en raison des constats suivants :

- Un traitement avec ce médicament est très coûteux.
- Ibavyr^{MC} a fait l'objet d'une négociation et d'ententes dans le reste du Canada.

L'inscription sur les listes de médicaments des associations lédipasvir/sofosbuvir ou ombitasvir/paritaprévir/ritonavir combinée au dasabuvir sodique est requise car les indications reconnues faisant l'objet d'une recommandation d'ajout à Ibavyr^{MC} y sont directement reliée.

De plus, seules des indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avèrent un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

La recommandation qui figure au début de cet avis constitue la position de l'INESSS.

Note : Des 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).

3 AVIS DE REFUS D'INSCRIPTION À MOINS QUE CERTAINES CONDITIONS SOIENT RESPECTÉES

ELELYSO^{MC} – Maladie de Gaucher

JUILLET 2015

Marque de commerce : Elelyso

Dénomination commune : Taliglucérase alpha

Fabricant : Pfizer

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Teneur : 200 U

Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre de ne pas inscrire Elelyso^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la maladie de Gaucher, à moins que les conditions suivantes soient respectées, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé. Le cas échéant, une indication reconnue pour le paiement est proposée.

Conditions

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût d'Elelyso^{MC} acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi;
- Mise en place de centres désignés pour la maladie de Gaucher.

Indication reconnue

L'indication reconnue proposée pour le paiement de la taliglucérase alpha serait la suivante :

- ◆ pour le traitement des adultes et des enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 1 et pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher de type 3.

Les patients doivent être évalués et suivis par une équipe multidisciplinaire œuvrant dans des centres désignés, spécialisés dans le traitement de la maladie de Gaucher.

Lors de la demande initiale, le médecin doit démontrer que la maladie se manifeste par des symptômes cliniques significatifs.

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).

La durée maximale de chaque autorisation est de 12 mois. Lors d'une demande pour la poursuite du traitement, le médecin doit fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique sur les manifestations qui ont justifié le début du traitement.

Les autorisations sont données pour une dose maximale de 60 U/kg toutes les 2 semaines.

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).

À l'intention du public

Elelyso^{MC} est un médicament utilisé pour diminuer les symptômes de la maladie de Gaucher, une maladie rare qui affecte environ 1 personne sur 100 000. Les personnes qui sont atteintes de cette maladie peuvent développer notamment une augmentation de la grosseur du foie et de la rate ainsi qu'une diminution de la concentration sérique de l'hémoglobine et du nombre de plaquettes. Elles peuvent ressentir de l'inconfort, de la fatigue et de la douleur.

Actuellement, les patients atteints de cette maladie sont traités avec Cerezyme^{MC}, dont le coût est assuré par un hôpital de Montréal.

Les études qui ont servi à évaluer l'efficacité d'Elelyso^{MC} sont de faible niveau de preuve. Cependant, elles montrent que globalement ce médicament entraîne une réduction de la grosseur du foie et de la rate, une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine ainsi qu'une augmentation du nombre de plaquettes chez les adultes. De plus, les données laissent croire que les bénéfices d'Elelyso^{MC} seraient les mêmes chez les enfants.

L'INESSS a effectué une recherche afin d'obtenir des données scientifiques sur la qualité de vie et les complications osseuses avec Elelyso^{MC}, mais il n'a pas pu trouver d'études permettant de juger cet aspect du traitement. Ainsi, l'effet des bénéfices sur ces éléments ne peut être démontré.

Le coût de traitement d'Elelyso^{MC} est très élevé. De plus, comme les études qui ont servi à évaluer l'efficacité d'Elelyso^{MC} sont de faible niveau de preuve, l'analyse du rapport entre son coût et les bienfaits qu'il procure est difficile à réaliser. C'est pourquoi l'INESSS ne peut pas se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.

L'INESSS est interpellé par le contexte particulier qui entoure l'évaluation de médicaments pour le traitement de maladies rares. Cependant, comme les ressources sont limitées, il doit émettre des recommandations pour que celles-ci soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Elelyso^{MC} est très élevé, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

La taliglucérase alpha est une forme recombinante de la glucocérébrosidase humaine fabriquée à partir de cellules de carottes. Elle est indiquée « pour le traitement enzymatique substitutif de longue durée chez les adultes ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 1. Elelyso^{MC} peut aussi être utilisé chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de maladie de Gaucher de type 1, de même que pour le traitement des manifestations hématologiques chez les enfants ayant reçu un diagnostic formel de la maladie de Gaucher de type 3. » Il s'agit de la première évaluation d'Elelyso^{MC} par l'INESSS.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La maladie de Gaucher est une maladie métabolique héréditaire rare à transmission autosomique récessive. Cette maladie de surcharge lysosomale est caractérisée par un déficit enzymatique en β -glucocérébrosidase. Il en résulte une accumulation du substrat, le glucocérébroside, dans les lysosomes des macrophages tissulaires de plusieurs organes. Les conséquences de ce dysfonctionnement sont, entre autres, une splénomégalie, une hépatomégalie, une anémie, une thrombocytopénie, une atteinte du tissu osseux, un retard de croissance et une atteinte pulmonaire. L'atteinte du tissu osseux se manifeste notamment par de la douleur chronique, des crises aiguës de douleur, des infarctus osseux, de l'ostéonécrose, de l'ostéopénie et des fractures. L'expression clinique de la maladie de Gaucher n'est pas homogène; la gamme des symptômes et la progression varient d'une personne à une autre, en raison de la multiplicité des mutations génétiques en cause. La maladie de Gaucher de type 1 représente plus de 90 % des cas et n'est habituellement pas associée à des symptômes neurologiques. Le type 2 est la forme la plus grave de la maladie, mais également la moins fréquente. Les patients présentent une atteinte neurologique précoce menant à un décès généralement avant l'âge de 2 ans. Le type 3 est caractérisé par une atteinte neurologique subaigüe ayant habituellement un début plus tardif. La prévalence de la maladie de Gaucher est d'environ 1/100 000, mais elle est plus élevée chez les juifs ashkénazes parmi lesquels l'incidence annuelle peut atteindre 1/1 000. Approximativement 50 patients sont atteints de la maladie de Gaucher au Québec.

Actuellement, deux autres médicaments sont approuvés par Santé Canada pour le traitement enzymatique substitutif, en l'occurrence l'imiglucérase (Cerezyme^{MC}) et la vélaglucérase alfa (Vpriv^{MC}). Ils ne sont pas inscrits sur les listes de médicaments, car leur valeur thérapeutique n'a pas été reconnue par l'INESSS. Cependant, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) alloue un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec pour couvrir les médicaments servant à traiter la maladie de Gaucher. Actuellement, tous les patients qui reçoivent une thérapie grâce à ce financement sont traités avec l'imiglucérase.

Analyse des données

L'appréciation de la valeur thérapeutique de la taliglucérase alpha repose sur les publications de Zimran (2011), de Pastores (2014), de Zimran (janvier 2015) ainsi que sur les affiches de Zimran (2013) et Zimran (février 2015).

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'essai de Zimran (2011) est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses de taliglucérase alpha pour le traitement des adultes atteints de la maladie de Gaucher non traités. Les patients sont répartis pour recevoir une dose de 30 U/kg ou de 60 U/kg par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 9 mois. L'objectif principal est la réduction du volume de la rate. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant.

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Zimran (2011)

Paramètre d'évaluation (variation à 9 mois p/r à la valeur initiale)	Taliglucérase alpha 30 U/kg (n=15) (IC95 %) et valeur p	Taliglucérase alpha 60 U/kg (n=16) (IC95 %) et valeur p
Volume de la rate	-26,9 % (-31,9 % à -21,8 %) <0,0001	-38,0 % (-43,4 % à -32,8 %) <0,0001
Volume du foie	-10,5 % (-17,0 % à -4,0 %) 0,004	-11,1 % (-15,0 % à -7,4 %) <0,0001
Concentration sérique de l'hémoglobine	1,6 g/dl (0,3 g/dl à 3,5 g/dl) 0,001	2,2 g/dl (0,6 g/dl à 3,8 g/dl) <0,0001
Décompte plaquettaire	11 427/mm ³ n.s.	41 494/mm ³ (17 658/mm ³ à 65 330/mm ³) 0,003

n.s. Différence non significative

La méthodologie de cette étude comporte les limites suivantes :

- Cette étude est réalisée chez un petit nombre de patients, toutefois, il s'agit d'une maladie rare ce qui rend difficile le recrutement d'un nombre plus élevé.
- La présence d'un groupe contrôle aurait été souhaitable afin de mieux apprécier l'effet de la taliglucérase alpha. Par contre, ceci est difficilement réalisable pour des raisons éthiques.
- L'étude est d'une durée de 9 mois, ce qui est jugée court pour une maladie chronique dont le traitement est de longue durée.
- L'objectif principal et les objectifs secondaires sont des paramètres intermédiaires qui ne permettent pas d'évaluer les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha.
- Cette étude ne fournit aucun résultat sur les bénéfices du traitement sur les atteintes osseuses et pulmonaires, de même que sur la mortalité et la qualité de vie, ce qui aurait été souhaitable.

Les résultats montrent qu'après 9 mois de traitement, la taliglucérase alpha aux doses de 30 U/kg et 60 U/kg entraîne une réduction du volume de la rate et du foie de même qu'une augmentation moyenne de la concentration sérique de l'hémoglobine. Pour ce qui est de l'augmentation moyenne du décompte plaquettaire, seule la dose de 60 U/kg permet l'atteinte du seuil de signification statistique.

L'affiche de Zimran (2013) présente les résultats à 36 mois de l'étude précédente. Ces données à long terme montrent que les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques observées à 9 mois semblent se maintenir ou s'améliorer.

L'étude de Zimran (janvier 2015) est une étude multicentrique, à répartition aléatoire et à double insu. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de 2 doses de taliglucérase alpha chez des enfants âgés entre 2 ans et 18 ans atteints de la maladie de Gaucher non traités. Les

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).

patients sont répartis pour recevoir une dose de 30 U/kg (n = 6) ou de 60 U/kg (n = 5) par perfusion intraveineuse toutes les 2 semaines pendant 12 mois. Les principaux résultats obtenus à 12 mois sont les suivants :

- Le volume moyen de la rate est réduit de 28,6 % et 41,1 % par rapport à la valeur initiale pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg, respectivement.
- Le volume moyen du foie est réduit de 6,3 % et 14,0 % par rapport à la valeur initiale pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg, respectivement.
- L'augmentation de la concentration sérique moyenne de l'hémoglobine est de 1,4 g/dl et de 1,6 g/dl pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg, respectivement.
- Le décompte plaquettaire moyen s'améliore de 30,9 % et de 73,7 % pour les groupes recevant la taliglucérase alpha à une dose de 30 U/kg et 60 U/kg, respectivement.

La méthodologie de cette étude comporte les mêmes limites que l'essai de Zimran (2011), cependant, le nombre de patients est encore plus petit. En effet, la maladie de Gaucher peut être diagnostiquée tardivement selon la gravité des symptômes, ce qui pourrait expliquer la difficulté à recruter un nombre plus élevé de patients pédiatriques. De plus, seule une analyse statistique descriptive est effectuée mais les valeurs observées pour chacun des paramètres viscéraux et hématologiques laissent croire que la taliglucérase alpha apporte des bénéfices chez les enfants atteints de la maladie de Gaucher. Ces bénéfices sont considérés cliniquement non négligeables.

L'étude de Pastores est une étude de phase III, ouverte et multicentrique. Elle a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la taliglucérase alpha chez des adultes et des enfants atteints de la maladie de Gaucher déjà traités avec l'imiglucérase. Les 31 patients qui recevaient déjà de l'imiglucérase depuis 2 ans et sans modification de dosage depuis 6 mois ont été transférés à la taliglucérase alpha à une dose identique pendant 9 mois. Les patients ont donc reçu la taliglucérase alpha à des doses entre 9 U/kg et 60 U/kg toutes les 2 semaines durant cette période. L'objectif principal est d'évaluer le maintien de l'efficacité notamment sur le volume du foie et de la rate, la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire. Les résultats montrent que, numériquement, le volume du foie et de la rate de même que la concentration sérique de l'hémoglobine et le décompte plaquettaire demeurent stables après 9 mois de traitement. Notons qu'il s'agit des mêmes paramètres intermédiaires que ceux des 2 études précédentes et que les mêmes limites y sont rattachées. Ainsi, le passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha semble permettre de maintenir les effets bénéfiques sur les paramètres viscéraux et hématologiques des personnes atteintes de la maladie de Gaucher.

L'affiche de Zimran (février 2015) présente les résultats à 36 mois chez les patients pédiatriques de l'étude de Pastores combinés à ceux de l'étude de Zimran (janvier 2015) présentée plus haut. Ces données à long terme montrent que les effets du traitement sur les valeurs des paramètres viscéraux et hématologiques semblent se maintenir ou s'améliorer jusqu'à 36 mois.

En ce qui concerne l'innocuité de la taliglucérase alpha, elle est bien tolérée et aucun effet indésirable sérieux relié au traitement n'a été rapporté. Cependant, deux patients dans l'étude

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).

de Zimran (2011) et un patient dans l'étude de Pastores (2014) ont présenté une réaction d'hypersensibilité et se sont retirés des études.

Contexte particularité de la recherche clinique entourant la maladie de Gaucher

Le recrutement des patients lors d'essais cliniques portant sur des médicaments traitant la maladie de Gaucher est difficile. Tout d'abord, peu de patients sont atteints de cette maladie rare. De plus, les personnes ayant besoin d'une thérapie de remplacement enzymatique sont celles ayant une forme plus grave de la maladie. La plupart d'entre elles reçoivent déjà de l'imiglucérase, qui est commercialisée depuis plusieurs années. L'INESSS est conscient de la difficulté d'obtenir des études de niveau de preuve élevé dans ce contexte.

L'efficacité de la taliglucérase alpha est évaluée dans les études cliniques par son effet sur les paramètres viscéraux et hématologiques, qui sont des issues intermédiaires. Or, des données sur des paramètres d'efficacité clinique sont généralement exigées pour permettre l'appréciation de la valeur thérapeutique d'un médicament. Les répercussions cliniques bénéfiques de la taliglucérase alpha, notamment sur la qualité de vie et les complications osseuses, ne sont pas documentées. Puisque d'autres thérapies de remplacement enzymatique sont utilisées depuis plusieurs années, l'INESSS a jugé pertinent d'explorer les données concernant le suivi à long terme des personnes traitées avec ces thérapies. Cette démarche avait pour but de mieux apprécier la signification clinique d'une amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques dans le contexte de cette maladie.

L'INESSS a donc procédé à une recherche dans la documentation scientifique pour identifier des publications portant sur l'effet des thérapies de remplacement enzymatique sur la qualité de vie et les complications osseuses. Des études observationnelles et des données de registre ont principalement été répertoriées. Les publications retenues, qui portent sur l'effet de ces thérapies sur la qualité de vie et les complications osseuses, sont celles d'Andersson (2008), de Charrow (2007), de Mistry (2009), de Mistry (2011), de Sims (2008), de Weinreb (2007), de Weinreb (2013) et de Wenstrup (2007). Des experts en méthodologie ont été sollicités afin d'apprécier la qualité méthodologique de ces publications. Ces dernières présentent plusieurs limites qui rendent l'appréciation des résultats difficile. En effet, dans la majorité des cas, aucun groupe témoin n'est présent. De plus, les paramètres d'évaluation peuvent différer d'un patient à l'autre et l'évaluation d'un même paramètre peut varier entre chaque patient. L'information concernant les traitements concomitants des patients est également incomplète dans la plupart des articles.

Bien que les thérapies de remplacement enzymatique soient utilisées depuis plusieurs années, les publications actuellement disponibles sur le sujet ne sont pas de qualité suffisante pour apprécier la signification clinique de l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques sur la qualité de vie et les complications osseuses. Force est de constater que des données de qualité apportant des informations sur les bénéfices cliniques des thérapies de remplacement enzymatique sont difficiles à obtenir puisque peu de personnes sont atteintes de la maladie et qu'elles n'ont pas toutes des complications osseuses. Ces dernières ne s'évaluent pas toutes de la même façon et elles nécessitent un traitement de longue durée avant d'en observer les bénéfices. L'amélioration de la qualité de vie peut également prendre plus de temps à être modifiée par le traitement en fonction de la gravité et de la nature des symptômes, ce qui la rend difficilement quantifiable.

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).

Compte tenu de ces éléments, l'INESSS est d'avis que les données sur les paramètres viscéraux et hématologiques sont satisfaisantes pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha, et ce, en concordance avec l'opinion des experts consultés qui estiment que l'amélioration des symptômes viscéraux et hématologiques observée avec la taliglucérase alpha est cliniquement non négligeable.

Besoin de santé

Aucun médicament n'est actuellement inscrit aux listes de médicament pour le traitement de la maladie de Gaucher. Toutefois, les patients atteints de cette maladie peuvent recevoir un traitement grâce à un budget annuel récurrent intégré à la base budgétaire d'un établissement de la province de Québec. Actuellement, tous les patients nécessitant un traitement avec une thérapie de remplacement enzymatique reçoivent l'imiglucérase grâce à ce financement. La taliglucérase alpha représente donc une option thérapeutique supplémentaire.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la taliglucérase alpha satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.

Motifs de la position unanime

- Les données cliniques sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- La taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine chez les adultes.
- La taliglucérase alpha entraîne une augmentation du décompte plaquettaire à la dose de 60 U/kg chez les adultes.
- Les données cliniques laissent croire que la taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire chez les enfants. Cette amélioration est jugée cliniquement non négligeable.
- Le passage de l'imiglucérase à la taliglucérase alpha semble permettre un maintien des paramètres viscéraux et hématologiques.
- Le profil d'innocuité est jugé satisfaisant. Quelques cas de réactions d'hypersensibilité sont toutefois rapportés.
- L'effet bénéfique sur les paramètres viscéraux et hématologiques obtenu à court terme semble se maintenir ou continuer à s'améliorer jusqu'à 36 mois.
- Une incertitude demeure quant à la signification clinique de l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques avec les thérapies de remplacement enzymatiques à la suite de l'appréciation d'études observationnelles et de données de registre.
- Des données de qualité concernant les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha sur la qualité de vie et les complications osseuses sont difficiles à obtenir.
- Dans ce contexte, l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques est satisfaisante pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha.
- La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.

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).

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

Le prix d'une fiole de 200 U de taliglucérase alpha est de 648,36 \$. Le coût de traitement annuel, à raison de 30 U/kg à 60 U/kg toutes les 2 semaines, varie de 25 286 \$ à 202 288 \$ pour un enfant de 10 kg à 40 kg et de 177 002 \$ à 354 005 \$ pour un adulte de 70 kg. À titre informatif, ce coût est inférieur d'environ 47 % à celui de l'imiglucérase.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est soumise par le fabricant. Le coût de traitement de la taliglucérase alpha est comparé à celui de l'imiglucérase et de la vélaglucérase alfa, toutes deux indiquées chez des personnes atteintes de la maladie de Gaucher. Cette analyse est basée sur une hypothèse d'équivalence d'efficacité et d'innocuité entre les différentes thérapies de remplacement enzymatique. L'INESSS ne retient pas l'analyse de minimisation des coûts soumise compte tenu que les traitements comparés ne sont pas inscrits aux listes de médicaments et de fait, leur efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien n'a jamais été évaluée par l'INESSS.

De plus, le fabricant présente une analyse coût-conséquences comparant les 3 produits enzymatiques aux meilleurs soins de soutien. Cette analyse constitue, selon l'INESSS, une méthodologie pertinente. Par contre, en raison d'une insuffisance de données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie comparatives disponibles, il n'est pas en mesure d'apprécier adéquatement l'efficacité de la taliglucérase alpha par rapport aux meilleurs soins de soutien.

En conclusion, la taliglucérase alpha est un traitement très coûteux. Les données cliniques et économiques de cette dernière sont incomplètes, ce qui rend impossible l'évaluation adéquate de son efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien. Pour ces raisons, l'INESSS est d'avis que la taliglucérase alpha ne satisfait pas au critère économique, mais il ne peut se prononcer sur sa valeur 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)

L'évaluation de l'inscription de la taliglucérase alpha pose un défi particulier puisque l'imiglucérase et la vélaglucérase alfa ont fait l'objet d'un refus pour valeur thérapeutique par l'INESSS. Cependant, ces médicaments sont actuellement couverts par un hôpital de Montréal, accès qui n'a pas été régi sous les mêmes critères d'évaluation que ceux prévus à la Loi sur l'INESSS. Cette situation pose un défi important quant à la réalisation des analyses économique et pharmacoéconomique de la taliglucérase alpha. Il s'avère particulièrement difficile de porter un jugement sur le caractère équitable du remboursement en raison du caractère exceptionnel de ce financement et de l'environnement clinique entourant l'utilisation de ce médicament.

Selon les experts consultés, les patients actuellement traités reçoivent de l'imiglucérase à une dose moyenne d'environ 20 U/kg toutes les 2 semaines. Cette dose est plus faible que celle observée dans la plupart des publications décrivant l'utilisation de l'imiglucérase ailleurs dans le monde. Cette situation s'explique par la présence d'une équipe multidisciplinaire qui suit tous

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).

les patients traités et qui a établi des règles d'utilisation afin de permettre un usage optimal du médicament aux doses minimales efficaces, ceci en fonction de l'évolution clinique et possiblement du budget alloué. L'inscription de la taliglucérase alpha aux listes de médicaments pourrait engendrer une modification de la pratique dans un contexte où le financement ne serait plus limité. En effet, une augmentation des doses utilisées et du nombre de patients traités ne peut être écartée, ce qui entraînerait une augmentation des coûts.

Par ailleurs, il est souhaitable que les patients puissent recevoir la taliglucérase alpha près de chez eux. Ce produit s'administre par voie intraveineuse et implique l'accès à un service de perfusion offert de façon ambulatoire. Ce type de service n'étant pas disponible dans toutes les régions, le patient recevrait donc son traitement dans un centre hospitalier. L'inscription de la taliglucérase alpha aux listes de médicaments pourrait avoir un impact financier sur les dépenses en médicaments des hôpitaux du Québec et sur les patients le recevant. En effet, si l'injection est effectuée en milieu hospitalier, l'établissement devra fournir le médicament et en couvrir le coût. Si le patient reçoit son traitement en milieu ambulatoire, il devra déboursier une partie des frais (franchise et coassurance) lors de l'acquisition du produit alors qu'il le recevait sans frais auparavant.

Présentement, le coût des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Gaucher est couvert grâce à un financement intégré à la base budgétaire d'un seul établissement. En raison du coût important de ces thérapies et des sommes allouées, une équipe multidisciplinaire a été mise en place afin de s'assurer d'un usage optimal des médicaments. L'effet de l'inscription aux listes de la taliglucérase alpha sur le budget annuel alloué actuellement pour le traitement de cette maladie est difficilement évaluable. Il est possible que ce financement ainsi que le suivi des patients par une équipe multidisciplinaire soient affectés. Par conséquent, l'usage optimal des médicaments dans le traitement de la maladie de Gaucher aux doses minimales efficaces serait moins favorisé.

Analyse d'impact budgétaire

Deux impacts budgétaires sont présentés par le fabricant. Dans son scénario de base, il émet l'hypothèse que la taliglucérase alpha viendrait prendre des parts de marché à [REDACTED]. Dans son scénario alternatif, la taliglucérase alpha serait inscrite aux listes de médicaments.

L'INESSS retient pour ses analyses ce deuxième scénario. Il repose sur une approche épidémiologique utilisée pour circonscrire la population québécoise atteinte de la maladie de Gaucher. Il est supposé que [REDACTED] des patients recevraient la taliglucérase alpha au cours des trois prochaines années, étant donné qu'aucune autre option de traitement n'est présentement inscrite aux listes de médicaments. Il estime que [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED] patients d'un poids moyen de [REDACTED] kg seraient traités au cours des trois premières années suivant son inscription, administré à une dose de [REDACTED] U/kg toutes les deux semaines. Aucune perte en médicament n'est présumée.

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).

Impacts budgétaires nets de l'inscription d'Elelyso^{MC} aux listes pour le traitement de la maladie de Gaucher

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements ^a	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■ \$
INESSS (scénario de base)	RAMQ ^b	0 \$	0 \$	99 037 \$	99 037 \$
	Établissements ^b	198 074 \$	495 185 \$	693 259 \$	1 386 518 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			1 188 444 \$ ^c
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			4 456 665 \$ ^d
INESSS (scénario alternatif)	RAMQ ^e	1 188 444 \$	1 188 444 \$	1 188 444 \$	3 565 332 \$
	Établissements ^e	6 239 330 \$	6 239 330 \$	6 536 441 \$	19 015 102 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			11 290 217 \$ ^f
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			35 653 316 \$ ^g

a Estimation effectuée pour le traitement de ■, ■ et ■ patients d'un poids moyen de ■ kg à raison de ■ U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années

b Estimation effectuée pour le traitement de 2, 5 et 9 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 20 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Cette posologie correspond à la dose moyenne d'imiglucérase administrée au Québec.

c Estimation effectuée pour le traitement d'un nombre inférieur de patients

d Estimation effectuée en retenant une dose maximale de 60 U/kg toutes les deux semaines

e Estimation effectuée pour le traitement de 29, 29 et 30 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 60 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Le nombre de patients traités estimé correspond à celui de l'imiglucérase.

f Estimation effectuée en retenant une dose moyenne de 30 U/kg toutes les deux semaines

g Estimation effectuée pour le traitement de 45, 46 et 47 patients d'un poids moyen de 59 kg à raison de 60 U/kg toutes les deux semaines pour chacune des années. Ce nombre représente l'ensemble des personnes suivies en clinique atteintes de la maladie de Gaucher au Québec.

Dans l'ensemble, l'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est adéquate. Cependant les éléments suivants ont été modifiés :

- un nombre supérieur de personnes qui pourraient recevoir la taliglucérase alpha;
- un nombre supérieur de personnes traitées par la taliglucérase alpha au cours de chacune des années, basé sur l'hypothèse d'une adoption progressive du médicament par les cliniciens;
- un poids moyen inférieur, calculé à partir d'une répartition du nombre d'adultes et d'enfants présentement traités par l'imiglucérase;
- un schéma posologique inférieur en fonction d'une dose moyenne estimée à 20 U/kg;
- un faible nombre de personnes traitées en ambulatoire.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS dans son scénario de base, l'inscription de la taliglucérase alpha aux listes de médicaments pourrait mener à des coûts additionnels d'environ 1,4 M\$ et 100 000 \$ au budget des établissements et de la RAMQ, respectivement. Ces estimations se basent sur 2, 5 et 9 personnes traitées par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 5 patients).

Compte tenu que des changements de pratique pourraient avoir lieu suivant l'inscription de la taliglucérase alpha aux listes de médicaments, l'INESSS a procédé à des analyses supplémentaires; un scénario alternatif est présenté. Les principales hypothèses modifiées par rapport au scénario de base concernent le schéma posologique et le nombre de personnes traitées. Ainsi, l'ensemble des personnes recevrait 60 U/kg au lieu de 20 U/kg et le nombre 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).

personnes traitées passerait de 2, 5, 9 au cours des trois premières années à 29, 29, 30, représentant l'ensemble des personnes actuellement traitées par l'imiglucérase. L'impact budgétaire net sur trois ans serait alors de 22,6 M\$. Notons que ce scénario est jugé très conservateur, mais ne peut être exclu.

Enfin, lorsque l'INESSS prend en considération que l'imiglucérase est actuellement remboursée pour le traitement de la maladie de Gaucher, l'impact budgétaire net de l'inscription de la taliglucérase alpha pour le réseau de la santé pourrait s'avérer inférieur.

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de la taliglucérase alpha, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 0,5 M\$ pour le traitement de 5 personnes en moyenne. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription de la taliglucérase alpha – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 528 197 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de la maladie de Gaucher par la taliglucérase alpha	99 037 \$	5
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	528
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	9
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	8
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	2 457

Perspective du clinicien

La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher. L'appréciation de son efficacité repose sur une réduction du volume du foie et de la rate ainsi qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire. En raison du contexte particulier de cette maladie rare et de la difficulté à obtenir des données acceptables sur la qualité de vie et les complications osseuses, les effets sur les paramètres viscéraux et hématologiques sont jugés satisfaisants pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha.

Actuellement, les patients pour lesquels un traitement est indiqué reçoivent de l'imiglucérase. Les médecins qui traitent les personnes atteints de cette maladie ont une expérience acquise avec ce médicament depuis plusieurs années et l'arrivée de la taliglucérase alpha pour laquelle

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).

il existe peu de recul les rend réticents à une utilisation élargie de ce produit dans un court délai. Selon eux, la taliglucérase alpha pourrait être prescrite lors de l'amorce d'un traitement ou en remplacement de l'imiglucérase chez certains patients afin de développer leur expérience clinique avec celle-ci. Le transfert de tous les patients recevant l'imiglucérase à la taliglucérase alpha ne devrait pas être fait sur des bases uniquement économiques. En effet, les indications reconnues de remboursement de la taliglucérase alpha pourraient ne pas correspondre aux règles d'utilisation de l'imiglucérase qui sont basées notamment sur des critères plus subjectifs appréciés par l'équipe multidisciplinaire. Cela pourrait faire en sorte que certains patients recevant l'imiglucérase ne pourraient recevoir la taliglucérase alpha.

Par ailleurs, si aucun changement dans le remboursement des traitements pour la maladie de Gaucher n'est apporté, il est peu probable que la taliglucérase alpha soit prescrite puisque son remboursement pourrait dépendre de critères de paiement n'octroyant pas la latitude dont disposent aujourd'hui les cliniciens. Les patients continueraient à recevoir l'imiglucérase selon les règles d'utilisation établies.

Les patients atteints de la maladie de Gaucher vivent avec le fardeau d'une maladie rare. Face à eux, le clinicien est dans une situation difficile, car les options thérapeutiques sont limitées. L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position délicate des points de vue juridique, éthique et déontologique. Ces points de vue convergent lorsqu'il s'agit de discuter du consentement éclairé. La société nord américaine a tourné le dos à la vision paternaliste de la médecine, le respect de l'autonomie domine les préoccupations éthiques et juridiques. Ce contexte requérant un authentique consentement éclairé fait obligation au médecin de divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option même si celle-ci n'est pas inscrite aux listes de médicaments remboursés.

Le médecin se voit donc dans l'obligation d'exposer la décision ministérielle et ses motifs. Il en est de même pour l'existence de la mesure du patient d'exception ou de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux, selon le lieu où sera administré le médicament. Le médecin peut être appelé à faire une demande dans le cadre de l'une de ces mesures s'il juge qu'il s'agit d'une option de traitement médicalement appropriée et si le patient le souhaite. Dans le cas où l'administration du médicament est réalisée en ambulatoire, la demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée et prise en conformité avec les conditions établies par le règlement. Notons que contrairement à l'inscription à la liste, le règlement soustrait la décision à toute considération économique. Cette discordance pose une question d'équité. Dans le cas où l'administration de la taliglucérase alpha est réalisée en milieu hospitalier où la voie d'exception est la nécessité médicale particulière, cette mesure fait appel à un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme puisque les décisions varient d'un établissement à l'autre.

Introduction aux perspectives patient et citoyen

Qu'entend-on exactement par « perspective patient » et « perspective citoyenne » ? Le parallèle entre les deux perspectives permet de saisir la spécificité de chacune. La première vise à donner voix aux patients et à leurs proches et à rendre ainsi possible la prise en compte

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'éléments expérientiels qui ne sont pas saisis par les instruments méthodologiques utilisés couramment en recherche. La perspective patient donne à ceux-ci l'opportunité de faire valoir leurs intérêts et de soulever des questions importantes à leurs yeux. De cette façon, les patients peuvent introduire leurs préoccupations et leurs interprétations dans l'évaluation d'un médicament dont ils espèrent un bénéfice. Les éléments tirés de la perspective patient ont le potentiel d'influencer l'appréciation de tous les critères prévus à la Loi.

La perspective citoyenne suppose quant à elle l'adoption d'une perspective plus distanciée mais plus globale. Bien que le citoyen puisse avoir une expérience de la maladie, chez lui ou chez ses proches, ce n'est pas en fonction des intérêts d'un groupe déterminé qu'il prend la parole. Il prête sa voix à la double préoccupation de l'équité dans l'accès et de la pérennité dans le temps. Il engage au réalisme économique et à l'empathie à l'égard de ceux qui pourraient s'estimer les laissés pour compte du système. La perspective citoyenne exige, en effet, de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état se doit de promouvoir.

Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du contribuable, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. Le citoyen est particulièrement attentif aux mesures qui rendent possible le débat démocratique : participation des concernés, diffusion de l'information quant aux sources utilisées dans l'évaluation et aux arguments motivant une recommandation, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients.

Ces lettres soulignent que le patient atteint de la maladie de Gaucher peut ressentir entre autres de l'inconfort, de la douleur et de la fatigue. Les complications osseuses sont celles le plus souvent rapportées comme ayant le plus d'effet négatif sur sa qualité de vie, sa capacité à travailler et ses loisirs. Au Québec, certains patients reçoivent de l'imiglucérase dont le coût est couvert par un hôpital. La pénurie de ce médicament en 2009 aurait causé de l'angoisse chez certains d'entre eux qui craignaient de ne plus pouvoir être traités ou de voir leur dose diminuée. L'accessibilité à la taliglucérase alpha constitue une option thérapeutique permettant de diminuer l'appréhension de certains patients face au risque d'une nouvelle pénurie.

Perspective du citoyen

L'analyse de la perspective citoyenne est difficile à réaliser, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament ou à chaque maladie. Il faut donc aborder les dossiers en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux.

C'est pour cette raison que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. Il faut insister sur le fait que la

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).

perspective citoyenne ne se veut pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants des citoyens, car ceux-ci ne sont pas suffisamment informés. C'est afin de pallier ce déficit d'information que les différentes approches de participation citoyenne développées au cours des dernières années ont en commun une phase informative avant de lancer la délibération citoyenne.

Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération, ce point de vue doit être reconstruit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et bien informé. Il y a ici une parenté avec le concept juridique de la personne raisonnable.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante et que les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. L'« accès raisonnable » signifie, en outre, la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique. La réflexion citoyenne doit être alimentée par la présentation des gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. L'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais incontournable, de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être obtenu avec les mêmes ressources dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la solidité de la preuve qui appuient ses recommandations pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

Cela étant acquis, le citoyen est certainement sensible à l'inconfort, à la douleur et à la fatigue que peuvent ressentir les patients atteints de la maladie de Gaucher. L'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen, il serait raisonnable de conclure que la taliglucérase alpha pourrait apporter certains bénéfices à ces personnes. Néanmoins, les symptômes et la gravité de la maladie sont très variables d'un patient à l'autre. Les données appuyant l'usage de la taliglucérase alpha montrent qu'elle améliore globalement les paramètres viscéraux et hématologiques de la maladie. Les bénéfices cliniques sont cependant mal connus. La taliglucérase alpha représente une option thérapeutique additionnelle pour les patients qui nécessitent un traitement, en plus de l'imiglucérase dont le coût est couvert par un hôpital. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

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).

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que la taliglucérase alpha ne représente pas une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments, à moins que les conditions suivantes soient respectées :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le coût de la taliglucérase alpha acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la loi, en raison des constats suivants :

- Un traitement avec ce médicament est très coûteux (25 286 \$ à 354 005 \$ par an et selon le poids).
- L'évaluation adéquate de son efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien n'a pas été possible en raison d'une insuffisance de données d'efficacité, d'innocuité et de qualité de vie.

La mise en place de centres désignés est nécessaire afin que les patients soient évalués et suivis par des médecins détenant une expertise dans le traitement de la maladie de Gaucher, en raison des constats suivants :

- L'établissement d'un diagnostic juste et l'identification des patients devant être traités sont essentiels;
- L'élaboration de règles d'utilisation et leur application rigoureuse est nécessaire afin de promouvoir un usage optimal du médicament selon les symptômes et l'évolution de la maladie pour chacun des patients.

De plus, seule une indication reconnue s'avère un choix raisonnable et responsable, et cela dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Par ailleurs, la maladie de Gaucher fait aujourd'hui l'objet d'un remboursement par un établissement de la province de Québec pour couvrir les médicaments servant à traiter cette maladie. Cet établissement a mis en place un programme de suivi dont l'organisation fait en sorte que les coûts en médicament sont contrôlés et limités.

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

Motifs de la position unanime

- Les données cliniques sont de faible niveau de preuve, mais elles sont considérées comme acceptables dans le contexte de cette maladie rare.
- La taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine chez les adultes.
- La taliglucérase alpha entraîne une augmentation du décompte plaquettaire à la dose de 60 U/kg chez les adultes.

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).

- Les données cliniques laissent croire que la taliglucérase alpha entraîne une réduction du volume du foie et de la rate de même qu'une augmentation de la concentration sérique de l'hémoglobine et du décompte plaquettaire chez les enfants. Cette amélioration est jugée cliniquement non négligeable.
- Le profil d'innocuité est jugé satisfaisant. Quelques cas de réactions d'hypersensibilité sont toutefois rapportés.
- Une incertitude demeure quant à la signification clinique de l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques avec les thérapies de remplacement enzymatiques à la suite de l'appréciation d'études observationnelles et de données de registre.
- Des données de qualité concernant les bénéfices cliniques de la taliglucérase alpha sur la qualité de vie et les complications osseuses sont difficiles à obtenir.
- Dans ce contexte, l'amélioration des paramètres viscéraux et hématologiques est satisfaisante pour reconnaître les bénéfices de la taliglucérase alpha.
- La taliglucérase alpha représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de la maladie de Gaucher.
- Le coût de traitement annuel avec la taliglucérase alpha est très élevé, variant de 25 286 \$ à 202 288 \$ pour un enfant et de 177 002 \$ à 354 005 \$ pour un adulte.
- Les données cliniques et économiques de la taliglucérase alpha sont incomplètes, ce qui rend impossible l'évaluation adéquate de son efficacité par rapport aux meilleurs soins de soutien.
- L'INESSS est d'avis que la taliglucérase alpha ne satisfait pas au critère économique, mais il ne peut se prononcer sur sa valeur pharmacoéconomique.
- Le coût de traitement par personne est très élevé, mais comme il s'agit d'une maladie rare, le nombre de personnes qui pourraient utiliser le médicament est faible. Ainsi, l'impact budgétaire net serait de l'ordre de 1,5 M\$ pour trois ans sur le budget des établissements de santé et de la RAMQ.
- Seule une mesure d'atténuation du fardeau économique permettrait de rendre son coût acceptable en fonction de l'ensemble des critères prévus à la Loi.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Andersson H, Kaplan P, Kacena K, et coll.** Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008;122(6):1182-90.
- **Charrow J, Dulisse B, Grabowski GA, et coll.** The effect of enzyme replacement therapy on bone crisis and bone pain in patients with type 1 Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:205-11.
- **Mistry PK, Deegan P, Vellodi A, et coll.** Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009;147:561-70.
- **Mistry PK, Weinreb NJ, Kaplan P, et coll.** Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucérase enzyme therapy in children, adolescents and adults. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46(1):66-72.
- **Sims KB, Pastores GM, Weinreb NJ, et coll.** Improvement of bone disease by imiglucérase (Cerezyme) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. *Clin Genet* 2008;73:430-40.
- **Pastores GM, Petakov M, Giraldo P, et coll.** A phase 3, multicenter, open-label, switchover trial to assess the safety and efficacy of taliglucérase alfa, a plant cell-expressed recombinant human glucocerebrosidase, in adult and pediatric patients with Gaucher disease previously treated with imiglucérase. *Blood Cells Mol Dis* 2014;53(4):253-60.
- **Weinreb N, Barranger J, Packman S, et coll.** Imiglucérase (Cerezyme) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. *Clin Genet* 2007;71:576-88.

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).

- **Weinreb NJ, Goldblatt J, Villalobos J, et coll.** Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inher Metab Dis* 2013;36:543-53.
- **Wenstrup RJ, Kacena KA, Kaplan P, et coll.** Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):119-26.
- **Zimran A, Brill-Almon E, Chertkoff R, et coll.** Pivotal trial with plant cell-expressed recombinant glucocerebrosidase, taliglucerase alfa, a novel enzyme replacement therapy for Gaucher disease. *Blood* 2011;118(22):5767-73.
- **Zimran A, Durán G, Mehta A, et coll.** Taliglucerase alfa 36-month clinical safety and efficacy: interim results in treatment-naïve patients from extension trial PB-06-003. HEMO Symposium 2013 Brasilia, Brazil. POSTER.
- **Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et coll.** Long-term safety and efficacy of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease who were treatment-naïve or previously treated with imiglucerase. 11th Annual WORLD Symposium 2015 Fév, Orlando, USA. POSTER.
- **Zimran A, Gonzalez-Rodriguez DE, Abrahamov A, et coll.** Safety and efficacy of two dose levels of taliglucerase alfa in pediatric patients with Gaucher disease. *Blood Cells Mol Dis* 2015 Jan;54(1):9-16.

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).

4 ÉVALUATION DE MÉDICAMENTS ANTICANCÉREUX

IMBRUVICA^{MC} – Leucémie lymphoïde chronique

JUILLET 2015

Marque de commerce : Imbruvica
Dénomination commune : Ibrutinib
Fabricant : Janss. Inc
Forme : Capsule
Teneur : 140 mg

Avis d'inscription sur les listes de médicaments – Médicament d'exception – Avec conditions

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire Imbruvica^{MC} sur les listes de médicaments pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), si la condition suivante est respectée et selon les indications reconnues proposées, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indications reconnues

Les indications reconnues proposées pour le paiement de l'ibrutinib seraient les suivantes :

- ◆ pour le traitement de deuxième intention ou plus de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes :
 - qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement ou une réadministration d'un traitement contenant un analogue des purines pour l'une des raisons suivantes :
 - état de santé trop précaire notamment en raison d'un âge avancé, d'une fonction rénale altérée ou d'un score total supérieur ou égal à 6 sur l'échelle Cumulative Illness Rating Scale (CIRS));
 - intervalle sans progression de moins de 36 mois à la suite d'un traitement combinant la fludarabine et le rituximab;
 - délétion 17p;
 - intolérance sérieuse;
 - et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

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).

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.

- ◆ pour le traitement de première intention de la leucémie lymphoïde chronique chez les personnes présentant une délétion 17p :
 - symptomatiques et nécessitant un traitement;
et
 - dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1.

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

L'autorisation est donnée pour une dose maximale quotidienne de 420 mg.

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).

À l'intention du public

Imbruvica^{MC} est utilisé pour traiter la leucémie lymphoïde chronique (LLC), une maladie grave dont la progression est différente d'une personne à l'autre. Certaines vivront 1 an et d'autres, plus de 10 ans. Ce cancer affecte une population âgée, souvent atteinte d'autres maladies.

À l'exception de la greffe de cellules souches, à laquelle peu de patients sont admissibles, il n'existe aucun traitement permettant de guérir ce type de cancer. Les traitements offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort des patients. Actuellement, une chimiothérapie à base de fludarabine peut être utilisée chez les patients en bon état de santé général. Les patients en moins bon état peuvent notamment recevoir Rituxan^{MC} avec du chlorambucil.

Pour pouvoir recevoir Imbruvica^{MC}, les personnes atteintes d'une LLC doivent avoir déjà reçu au moins un traitement, mais ne pas pouvoir recevoir la fludarabine. Imbruvica^{MC} peut également être donné aux personnes qui ont une mutation du gène 17p mais qui n'ont jamais reçu de traitement.

La recommandation de l'INESSS sur la valeur thérapeutique d'Imbruvica^{MC} est principalement basée sur une étude de bonne qualité. Les résultats de cette étude montrent qu'Imbruvica^{MC} retarde la progression de la maladie comparativement à Arzerra^{MC}, un autre médicament anticancéreux, mais qui n'est pas inscrit sur les listes de médicaments. De plus, un nombre élevé de personnes obtiennent des bénéfices grâce à Imbruvica^{MC}. Enfin, ce médicament semble également prolonger la vie des patients de façon importante.

Le coût de traitement par patient avec Imbruvica^{MC} est très élevé. De plus, le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est aussi très élevé lorsqu'il est comparé aux autres traitements de la LLC. Par ailleurs, comme le prix d'Imbruvica^{MC} est très élevé, l'INESSS estime qu'il nécessiterait un budget de plus de 52 millions de dollars sur 3 ans pour traiter les patients qui en auraient besoin.

L'INESSS est conscient que de prolonger la vie de quelques mois est un argument majeur pour les patients. Mais dans un contexte de ressources limitées, il doit émettre des recommandations pour que ces ressources soient investies de façon responsable afin de permettre d'aider le plus de patients possibles dans l'ensemble du système de santé. Dans ce cas, puisque le prix d'Imbruvica^{MC} est élevé par rapport aux bienfaits qu'il apporte et que les coûts qu'il entraînerait sont élevés, l'INESSS juge plus responsable que le fabricant contribue à la diminution du fardeau économique sur le système de santé.

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

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

L'ibrutinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK). Cette dernière est l'une des molécules essentielles des voies de signalisation du récepteur de l'antigène des lymphocytes B. Cette voie est notamment impliquée dans la prolifération, la survie et l'écotaxie des lymphocytes B. L'ibrutinib s'administre par voie orale et est indiqué « pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), y compris en présence d'une délétion 17p, chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur, ou comme traitement de première intention de la LLC en présence d'une délétion 17p ».

Il s'agit de la première évaluation d'Imbruvica^{MC} par l'INESSS. Le fabricant demande qu'il soit remboursé pour le traitement de la LLC et du lymphome à petits lymphocytes (LPL) en présence ou en absence de la délétion 17p chez les patients qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne peuvent être traités ou traités de nouveau par des analogues des purines.

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

La LLC est un cancer hématologique grave impliquant les lymphocytes B, dont la progression est variable d'une personne atteinte à l'autre, mais souvent lente. Le LPL est un autre cancer à lymphocytes B classifié par l'Organisation mondiale de la Santé comme une LLC présentant un tableau clinique différent. Le pronostic de survie peut varier de 1 an à plus de 10 ans. Au Québec, en 2014, le nombre de nouveaux cas de leucémie diagnostiqués est d'environ 1 240 et les décès des suites de cette maladie sont estimés à 620 personnes. Notons que la LLC compte pour environ 11 % de ces cas. Ce cancer affecte une population âgée fréquemment atteinte de comorbidités. En présence d'une maladie asymptomatique, un suivi clinique est privilégié, tandis qu'en présence d'une progression ou de l'apparition de symptômes, un traitement est amorcé. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, qui a un potentiel curatif, est une option considérée, mais elle s'adresse à un pourcentage limité de personnes (rémission complète, bon état de santé global). Ainsi, pour la majorité des patients, le traitement de la LLC demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, et de prolonger la survie. L'âge, le statut de performance, le délai avant la progression, les comorbidités et la préférence des patients sont des facteurs qui influencent le choix du traitement. Les personnes qui ont déjà reçu un traitement et qui ne peuvent être traitées ou traitées de nouveau par des analogues des purines, notamment la fludarabine (Fludara^{MC} et version générique) ont peu d'options thérapeutiques. Actuellement, l'association rituximab (Rituxan^{MC})/chlorambucil (Leukeran^{MC}) leur est administrée. D'autres traitements sont également

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).

considérés, notamment les protocoles CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) ou R-CHOP (rituximab et CHOP), la bendamustine (Treanda^{MC}) en association avec le rituximab ainsi que le chlorambucil en monothérapie ou en association avec la prednisone. Aucun des traitements administrés en deuxième intention ou plus n'est toutefois homologué par Santé Canada pour traiter cette condition.

Analyse des données

Parmi les publications analysées, l'étude de phase III RESONATE (Byrd 2014) est retenue pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une étude de phase Ib/II et sa mise à jour ont également été considérées (Byrd 2013, 2015).

L'étude RESONATE est un essai multicentrique, à répartition aléatoire et à devis ouvert qui a pour but de comparer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib à celles de l'ofatumumab. Cette étude a été réalisée chez 391 adultes atteints d'une LLC (n = 373) ou d'un LPL (n = 18). Ceux-ci ne pouvaient être traités ou retraités avec un analogue des purines, mais devaient avoir reçu au moins un traitement antérieur, présentaient une délétion 17p ou non, un indice fonctionnel selon l'ECOG de 0 ou 1 et une espérance de vie de plus de 4 mois. L'ibrutinib était administré par voie orale à raison de 420 mg une fois par jour jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. L'ofatumumab était administré par voie intraveineuse à raison d'une dose d'induction de 300 mg à la semaine 1, suivie d'une dose de 2 000 mg hebdomadaire de la semaine 2 à la semaine 7, puis d'une dose de 2 000 mg toutes les 4 semaines de la semaine 8 à la semaine 24, pour un maximum de 12 doses. En présence d'effets indésirables significatifs liés aux traitements, leur administration pouvait être interrompue temporairement ou la dose pouvait être ajustée (ibrutinib seulement). Après un amendement au protocole, les patients du groupe ofatumumab ont pu recevoir l'ibrutinib à la progression de la maladie (*crossover*). Une analyse intermédiaire de la survie sans progression était prévue au protocole. Celle-ci a été effectuée lorsqu'environ 83 % du nombre total d'événements prévus témoignant de la progression ont été observés. À la suite de cette analyse, le comité indépendant de surveillance a recommandé la levée de l'insu puisque les critères d'arrêt préétablis étaient satisfaits. L'objectif d'évaluation principal était la survie sans progression évaluée par un comité indépendant. Les principaux résultats, obtenus sur la population en intention de traiter après un suivi médian de 9,4 mois, sont les suivants.

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).

Principaux résultats d'efficacité de l'étude de Byrd (2014)

	Ibrutinib (n = 195)	Ofatumumab (n = 196)	RRI (IC95 %) ^a ou RC (IC95 %) ^b , valeur p
Ensemble de la population			
Survie médiane sans progression ^c	Non atteinte	8,1 mois	0,22 (0,15 à 0,32) ^a p < 0,001
Survie médiane sans progression ^d	n.d.	n.d.	0,13 (0,09 à 0,21) ^a p < 0,001
Survie médiane globale	Non atteinte	Non atteinte	0,43 (0,24 à 0,79) ^a p = 0,005
Décès ^e	8,2 %	16,8 %	n.d.
Taux de réponse objective ^{c,f}	43 %	4 %	17,4 (8,1 à 37,3) ^b p < 0,001
Taux de réponse objective comprenant réponse partielle avec lymphocytose (RPL) ^{c,g}	63 %	4 %	n.d.
Patients présentant une délétion 17p (30 % de la population totale)			
Survie médiane sans progression avec la délétion 17p ^c	Non atteinte (n = 63)	5,8 mois (n = 64)	0,25 (0,14 à 0,45) ^a p < 0,001
Taux de réponse objective ^{c,f,h}	48 %	5 %	n.d.
Taux de réponse objective comprenant réponse partielle avec lymphocytose (RPL) ^{c,g,h}	67 %	5 %	n.d.

a Rapport des risques instantanés (*hazard ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

b Rapport de cotes (*odds ratio*) et intervalle de confiance à 95 %

c Résultats d'évaluation du comité indépendant

d Résultats d'évaluation des investigateurs

e Pourcentage de patients

f Pourcentage de patients ayant une réponse complète ou partielle déterminée selon les critères d'évaluation de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 modifiés (Hallek 2008, 2012).

g La lymphocytose est une augmentation temporaire ≥ 50 % des lymphocytes survenant en début de traitement. Elle se résout généralement en quelques semaines et n'est pas considérée comme une progression de la maladie.

h Ces données proviennent de la monographie de produit, 2014.

n.d. Résultat non disponible

Les éléments clés identifiés lors de l'analyse de la méthodologie de l'étude sont les suivants :

- Cette étude est de bonne qualité méthodologique.
- Elle inclut un nombre suffisant de sujets et la répartition aléatoire est adéquate.
- L'essai n'a pas été réalisé à l'insu des sujets et des investigateurs, mais la réponse au traitement a été évaluée par un comité indépendant selon des critères reconnus.
- Les caractéristiques de base des patients sont suffisamment détaillées. Ceux-ci ont reçu de 1 à 13 traitements antérieurement (médiane = 2 (ibrutinib) contre 3 (ofatumumab)). Environ 30 % ont une délétion du gène 17p et 5 % ont un diagnostic de LPL.
- Les sujets sont généralement bien répartis entre les groupes, bien qu'il y ait des disparités quant à la proportion de patients ayant reçu au moins 3 lignes de traitement (53 % contre 46 %), ayant des ganglions > 5 cm (64 % contre 52 %) et au délai depuis la dernière thérapie (8 mois contre 12 mois) dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe ofatumumab. Les experts sont toutefois d'avis que cela devrait favoriser ce dernier.

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).

- La population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec à ce stade de la maladie.
- L'objectif d'évaluation principal, la survie sans progression, est jugé pertinent pour évaluer l'efficacité de ce traitement.
- Le traitement comparateur choisi, l'ofatumumab, n'a jamais fait l'objet d'une évaluation officielle par l'INESSS. Son efficacité a été appréciée dans le contexte de cette évaluation. Il est jugé acceptable notamment en raison de l'absence de traitement standard reconnu en deuxième intention ou plus. Notons que l'ofatumumab est un traitement reconnu par Santé Canada à cette intention de traitement. Toutefois, étant donné le faible niveau de preuve de l'étude ayant permis à Santé Canada de lui octroyer un avis de conformité (Wierda 2011), les experts consultés ne peuvent se prononcer sur l'ampleur de l'efficacité de l'ofatumumab.

Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC réfractaire ou récidivante. La médiane de survie sans progression n'est pas atteinte chez les patients recevant l'ibrutinib tandis qu'elle est de 8,1 mois chez ceux recevant l'ofatumumab. Cela correspond à une diminution de 78 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé important et cliniquement significatif. Les résultats sur la survie médiane sans progression observés par les investigateurs appuient ceux du comité indépendant. L'INESSS est toutefois d'avis que l'ampleur de l'effet est empreinte d'une grande incertitude en raison de la courte durée de suivi et de la non-atteinte de la médiane. Par ailleurs, les résultats d'analyses prédéfinies montrent que l'effet favorable de l'ibrutinib est observé indépendamment des caractéristiques de base des patients, notamment la présence d'une délétion 17p ou la résistance à un traitement avec un analogue des purines.

Pour ce qui est de la survie globale, la médiane n'est atteinte dans aucun des groupes et un suivi à plus long terme est nécessaire afin de bien évaluer ce paramètre. Cependant, malgré l'immaturation des données et le *crossover* (29 %), une diminution de 57 % du risque de décès en faveur de l'ibrutinib est observée après un suivi médian de 9,4 mois. Enfin, l'ibrutinib permet à une proportion significative de patients d'obtenir une réponse tumorale objective comparativement à l'ofatumumab (43 % contre 4 %). De plus, 39 patients additionnels (20 %) ayant reçu l'ibrutinib ont obtenu une réponse objective avec lymphocytose. Il est toutefois à noter qu'aucun patient n'a présenté de réponse complète.

Quant à l'innocuité, les principaux effets indésirables de tous grades les plus fréquemment rapportés avec l'ibrutinib sont la diarrhée (48 %), les nausées (26 %), la pyrexie (24 %), l'anémie (23 %), les neutropénies (22 %), les infections (70 %) et les saignements (44 %). Le pourcentage d'effets indésirables de grade 3 ou 4 est supérieur dans le groupe ibrutinib comparativement au groupe ofatumumab (51 % contre 39 %). Ceux d'intérêt particulier incluent les diarrhées et la fibrillation auriculaire. En ce qui a trait à la fréquence des abandons en raison des effets indésirables, elle est identique dans les deux groupes (4 % contre 4 %). De l'avis des experts, la prise en charge des effets indésirables, notamment par une interruption temporaire du traitement ou une réduction de dose, permet d'en réduire la gravité et la fréquence. Aucune donnée de qualité de vie n'est rapportée.

L'étude de Byrd (2013) est un essai de phase Ib/II à devis ouvert, multicentrique et non comparatif, qui a pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'ibrutinib chez 132 patients atteints d'une LLC ou d'un LPL. La plupart d'entre eux présentaient une maladie récidivante ou

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).

réfractaire (n = 101), les autres n'avaient jamais reçu de traitement (n = 31). Une mise à jour de cette étude a été réalisée après un suivi médian de 3 ans (Byrd 2015). Les résultats de celle-ci montrent que le taux de réponse objective, évalué par les investigateurs selon les critères de l'International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) de 2008 modifiés (Hallek 2008, 2012), est de 89 %, dont 11 % de réponse complète. Le temps médian pour atteindre la meilleure réponse est de 7,4 mois (1,7 mois à 42,5 mois). Par ailleurs, les médianes de survie sans progression et de survie globale ne sont pas atteintes. Bien que des données à plus long terme soient nécessaires, la maladie n'a pas progressé chez 69 % des patients à 30 mois. Chez les patients présentant une délétion 17p (n = 34), le taux de réponse objective est de 79 %, la survie médiane sans progression, de 28,1 mois et la survie médiane globale n'est, quant à elle, pas atteinte. Il est toutefois difficile de tirer des conclusions de cette étude en raison de son faible niveau de preuve.

Traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p

Les études examinées lors de cette évaluation ont été réalisées en deuxième intention de traitement ou plus chez des patients atteints d'une LLC ou d'un LPL ne pouvant être traités ou retraités avec un analogue des purines. Aucune donnée n'est disponible en première intention de traitement. Toutefois, les patients présentant une délétion 17p ont un très mauvais pronostic. Les traitements administrés en première intention, notamment les associations fludarabine/cyclophosphamide/rituximab (FCR) ou bendamustine/rituximab ont une efficacité limitée chez ces patients, avec une survie médiane sans progression d'approximativement 7 mois à 11 mois (Fischer 2012, Hallek 2010). Les bénéfices de ces traitements sont également peu importants cliniquement chez des patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire (Badoux 2011, Fischer 2011). Malgré toutes les limites inhérentes aux comparaisons inter-études, les bénéfices sur la survie sans progression semblent plus importants avec l'ibrutinib en deuxième intention ou plus chez des patients fortement prétraités avec de mauvais facteurs pronostiques qu'avec les traitements utilisés en première intention ou en présence d'une maladie récidivante ou réfractaire. Toutefois, l'INESSS ne peut se prononcer sur l'ampleur du bénéfice potentiel de l'ibrutinib administré en première intention.

Besoin de santé

Jusqu'à présent, il n'existe pas de traitement de référence pour les patients atteints d'une LLC réfractaire ou récidivante. Quelques protocoles de chimiothérapie ou d'immuno-chimiothérapie peuvent être tentés, mais leurs résultats sont très variables, leurs bénéfices généralement peu significatifs et leur toxicité souvent importante. L'ibrutinib représente donc une nouvelle option thérapeutique en deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne peuvent pas recevoir un traitement à base d'un analogue des purines. Cette nouvelle option entraîne des bénéfices majeurs et par conséquent, comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Certains sous-groupes de patients atteints d'une LLC ont un pronostic particulièrement sombre, notamment ceux présentant une délétion 17p. Chez ces patients, la maladie est agressive et réfractaire à la plupart des traitements, et ce, même en première intention. En effet, les traitements utilisés tels le protocole FCR et la bendamustine sont peu efficaces chez ces patients. Ainsi, à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent des traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Par conséquent, l'ibrutinib comblerait un besoin de santé jugé très important. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

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).

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que l'ibrutinib satisfait au critère de la valeur thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à recevoir un traitement à base d'un analogue des purines et pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p.

Motifs de la position unanime

- Les résultats de l'étude RESONATE, de bonne qualité méthodologique, permettent de reconnaître les bénéfices cliniques de l'ibrutinib.
- Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention de traitement ou plus (médiane non atteinte contre 8,1 mois). Cela correspond à une diminution de 78 % du risque de progression ou de décès, ce qui est jugé cliniquement important.
- Les données ne permettent pas de tirer de conclusions quant à l'effet de l'ibrutinib sur la survie globale. Toutefois, malgré l'immaturation des données, une diminution du risque de décès en faveur de l'ibrutinib est observée.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les effets indésirables de l'ibrutinib sont importants, mais leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base d'un analogue des purines. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- Les options thérapeutiques actuellement disponibles en première intention, notamment le protocole FCR et la bendamustine, sont peu efficaces chez les patients atteints d'une LLC présentant une délétion 17p. Ces patients ont un mauvais pronostic et à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent ces traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Bien que l'on ne dispose pas de données en première intention, son efficacité en deuxième intention ou plus chez des patients fortement prétraités avec un mauvais pronostic laisse présager de son utilité à cette intention. Pour ces patients, l'ibrutinib comblerait un besoin de santé jugé très important à ce stade de la maladie.

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

Le prix d'un comprimé de 140 mg d'ibrutinib est de 90,65 \$. Le coût pour un cycle de traitement de 28 jours est de 7 615 \$. Il est supérieur à celui de l'association rituximab/chlorambucil (3 283 \$ à 4 207 \$), utilisée en clinique, administrée en deuxième intention ou plus pour un cycle de 28 jours. Il est à noter que ces médicaments sont administrés pour un maximum de 6 cycles contrairement à l'ibrutinib qui est administré jusqu'à la progression de la maladie ou l'apparition d'une toxicité inacceptable.

Traitement de deuxième intention ou plus

Du point de vue pharmacoéconomique, une étude non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ibrutinib

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).

comparativement à un ensemble de traitements utilisés à ce stade de la maladie pour le traitement des patients atteints de LLC qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne sont pas admissibles au traitement avec un analogue des purines. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov où l'évolution de la maladie est simulée selon 3 états de santé, soit la survie sans progression, la survie après la progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 10 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patients;
- s'appuie principalement sur les résultats cliniques de l'étude RESONATE (Byrd 2014);
- inclut les valeurs d'utilité pour l'état de survie sans progression obtenues de l'étude RESONATE. Les valeurs d'utilité pour l'état de survie après la progression, les gains d'utilité attribués aux répondants et la perte d'utilité attribuée aux effets indésirables sont issues de données de la littérature et validées par l'opinion d'experts;
- est réalisée selon une perspective d'un ministère de la santé où sont considérés notamment les coûts des médicaments et de leur administration, du suivi médical, de la prise en charge des effets indésirables et des traitements subséquents. Faute de données portant sur les coûts en perte de productivité, la perspective sociétale n'a pas été soumise.

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-efficacité et coût-utilité différentiels de l'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie, pour le traitement des patients atteints de LLC, qui ont reçu au moins un traitement antérieur et qui ne sont pas admissibles au traitement par un analogue des purines pour un horizon temporel de 10 ans et selon la perspective d'un ministère de la santé

Ibrutinib comparativement à	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant			
Ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie ^a	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS			
Ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie ^b	1,75	1,22	149 210 \$
Ratio coût-efficacité différentiel	85 287 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	122 716 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées ^c	84 984 \$/QALY gagné à 337 274 \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de 0 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 23 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	12 128 \$ par mois additionnel de survie sans progression 262 606 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective		

- a Comprend diverses options thérapeutiques utilisées en deuxième intention ou plus selon des proportions d'usage établies par le fabricant
- b Comprend diverses options thérapeutiques utilisées en deuxième intention ou plus au Québec selon des proportions d'usage établies par les experts consultés par l'INESSS
- c Ratios obtenus en retenant une valeur d'utilité inférieure pour l'état de survie sans progression et la borne inférieure (0,238) et supérieure (0,789) de l'intervalle de confiance à 95 % des risques instantanés de la survie globale de l'étude RESONATE

L'INESSS s'est interrogé sur certains éléments clés de l'analyse pharmacoéconomique susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces mesures permettent d'apprécier si l'ibrutinib procure des bénéfices cliniques qui justifient son coût de traitement beaucoup plus élevé par rapport à celui de l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie.

Les principaux éléments sur lesquels l'INESSS s'est interrogé sont les suivants :

- Traitements subséquents : Dans le scénario de base du fabricant, le rituximab en monothérapie ou en association avec la bendamustine ainsi que le protocole CHOP peuvent être administrés comme traitement de troisième intention ou plus. L'INESSS s'est questionné sur les pratiques existantes au Québec ; selon les experts consultés, ces

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).

traitements ne sont plus administrés à ce stade de la maladie. Ainsi, ils ne sont pas retenus comme traitements subséquents.

- Survie sans progression : La valeur moyenne retenue dans le modèle est incertaine. Pour les patients qui reçoivent le traitement avec l'ibrutinib, elle est estimée à ■■■ mois par le fabricant. À cet effet, l'INESSS juge qu'elle pourrait être sous-estimée alors que 69 % des patients n'avaient pas progressé à 30 mois dans l'étude de Byrd (2015). Sur cette base, le ratio obtenu pourrait être plus élevé que celui estimé dans le scénario de base de l'INESSS.
- Analyses de sensibilité : Des analyses de sensibilité univariées ont été effectuées pour juger l'ampleur de l'incertitude entourant le gain de survie globale et les valeurs d'utilité employées pour l'état de survie sans progression.

Les ratios estimés par le fabricant sont jugés élevés. Les principaux paramètres modifiés font en sorte que les ratios s'en trouvent affectés légèrement à la hausse et au-dessus des valeurs habituellement jugées acceptables en tenant compte de l'historique des évaluations des médicaments anticancéreux et du fardeau de morbidité et de mortalité de la maladie. Par ailleurs, l'imprécision entourant les valeurs de survie sans progression et de survie globale retenues dans le modèle pourrait faire augmenter le ratio de manière significative. Ainsi, le rapport entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie n'est pas jugé acceptable.

Traitement de première intention chez les patients présentant une délétion 17p

Les options thérapeutiques actuellement disponibles en première intention sont peu efficaces chez les patients atteints d'une LLC présentant une délétion 17p. Ces patients ont un mauvais pronostic et à défaut d'options thérapeutiques efficaces, ils reçoivent ces traitements dont le ratio risques/bénéfices est souvent défavorable. Bien que l'on ne dispose pas de données en première intention, son efficacité chez des patients fortement prétraités avec un mauvais pronostic est extrapolée à cette intention. Par conséquent, malgré l'incertitude, les conclusions pharmacoéconomiques précédentes pour la deuxième intention s'appliquent à cette population.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité considérées et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité de l'ibrutinib comparativement à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie. Il s'agit des ratios différentiels suivants :

- 12 128 \$ par mois additionnel de survie sans progression;
- 262 606 \$ par patient additionnel ayant eu une réponse tumorale objective.

Chacun de ces ratios doit être interprété comme étant les coûts supplémentaires associés à l'usage de l'ibrutinib par rapport à l'ensemble des traitements utilisés à ce stade de la maladie pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios sont jugés élevés comparativement à ceux estimés précédemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012).

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).

Impact budgétaire net de l'inscription d'Imbruvica^{MC} à la section des médicaments d'exception de la *Liste de médicaments*

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant ^a	RAMQ	\$	\$	\$	\$
	Établissements	\$	\$	\$	\$
	Analyses de sensibilité ^b	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			\$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			\$
INESSS	RAMQ ^c	12 527 009 \$	20 987 204 \$	23 359 937 \$	56 874 150 \$
	Établissements	-1 506 741 \$	-1 519 017 \$	-1 751 541 \$	-4 777 299 \$
	Analyses de sensibilité ^b	Pour 3 ans, coûts les plus faibles			35 106 004 \$
		Pour 3 ans, coûts les plus élevés			68 234 479 \$

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

b Les estimations représentent les coûts additionnels pour les établissements et la RAMQ

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

L'INESSS est d'avis que l'évaluation réalisée par le fabricant est sous-estimée. Malgré que la majorité de ses hypothèses soient jugées réalistes, certaines ont été modifiées :

- Le pourcentage des patients qui ne peuvent recevoir un traitement à base de fludarabine serait plus élevé.
- Les parts de marché détenues par l'ibrutinib proviendraient uniquement de l'association rituximab/chlorambucil et elles seraient supérieures au cours des 2 premières années.
- Le taux d'observance serait beaucoup plus élevé.
- Les patients présentant une délétion 17p traités en première intention avec l'ibrutinib seraient inclus.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 56,9 M\$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ pour les 3 premières années suivant l'inscription de l'ibrutinib à la section des médicaments d'exception. Toutefois, son inscription entraînerait des économies d'environ 4,8 M\$ pour le budget des établissements pour la même période. Donc au total, des coûts additionnels d'environ 52,1 M\$ (moyenne de 17,4 M\$/an) pourraient s'ajouter. Ces estimations se basent sur 132, 221 et 246 patients par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 200 patients) traités avec l'ibrutinib.

Toutefois, lorsque l'INESSS prend en considération que l'ibrutinib est actuellement remboursé pour cette indication pour certaines personnes dans le cadre de la mesure du patient d'exception du régime général, l'impact budgétaire net pour la RAMQ de l'inscription de l'ibrutinib pourrait s'avérer inférieur (19 patients en 3 mois).

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription de l'ibrutinib, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 17,4 M\$ pour le traitement de 200 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament.

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).

Coût d'opportunité lié à l'inscription de l'ibrutinib – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 17 365 617 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de la LLC avec l'ibrutinib	86 828 \$	200
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	17 348
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	287
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	255
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	80 706

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

Les patients atteints d'une LLC récidivante ou réfractaire sont confrontés à un sombre pronostic. Lorsque la maladie est en progression après un premier traitement, un état de fatigue constant et important contribue à la détérioration de la qualité de vie des patients. Les incertitudes liées au futur et l'accessibilité à de nouveaux médicaments engendrent fréquemment stress et dépression. Les patients sont souvent forcés d'interrompre leurs activités et de s'isoler socialement afin d'éviter les infections. Pour ceux ne pouvant recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine, peu d'options thérapeutiques sont disponibles et les traitements offerts ont un niveau de toxicité important et entraînent généralement des rémissions plus courtes, ce qui est également une source de stress. Par conséquent, les patients témoignent d'un besoin pour de nouvelles thérapies efficaces et sécuritaires. Avoir la possibilité de choisir un traitement parmi diverses options offertes est considéré comme essentiel. La majorité des patients se disent prêts à tolérer des effets indésirables, pouvant être pris en charge, si cela peut améliorer leur fonctionnement quotidien global. De plus, un traitement s'administrant par voie orale constitue pour eux et leur entourage un avantage puisqu'ils n'auront pas à se rendre à l'hôpital pour le recevoir.

Perspective du clinicien

L'ibrutinib constitue une option thérapeutique novatrice, qui utilise un nouveau mécanisme d'action, pour les patients atteints d'une LLC dont la maladie est récidivante ou réfractaire et qui ne sont pas admissibles à recevoir une chimiothérapie à base de fludarabine. L'appréciation de l'efficacité et de l'innocuité de cette thérapie repose sur des données de niveau de preuve élevé. L'ampleur du bénéfice ne peut, pour l'instant, être déterminée avec précision, mais il apparaît majeur. En effet, une diminution de 78 % et de 57 % des risques de progression de la maladie et de décès a été observée par rapport à l'ofatumumab, un traitement actif reconnu par Santé Canada. Le profil d'innocuité de l'ibrutinib est connu et peut être pris en charge. De plus, ce produit s'administre par voie orale, ce qui est un avantage pour le patient et nécessite moins de ressources hospitalières. Il est à noter que peu de traitements sont disponibles pour ces patients, plus particulièrement pour ceux présentant une mutation au niveau du gène 17p. Actuellement, les traitements qui peuvent être offerts se composent de chimiothérapies et

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'immunothérapies. L'efficacité de ceux-ci n'a cependant pas été démontrée et de surcroît, leur toxicité en limite l'administration.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite aux listes de médicaments.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et de l'existence de la mesure du patient d'exception. Le médecin peut être appelé à faire cette demande si le patient le souhaite et s'il juge qu'il s'agit du meilleur traitement disponible pour ce dernier. La demande est alors étudiée par la RAMQ et la décision rendue est individualisée sur la base des conditions établies par règlement.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire d'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

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).

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir qu'Imbruvica^{MC} représente une option thérapeutique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet d'améliorer de façon cliniquement importante la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement. Dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'ibrutinib représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur les listes de médicaments pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC, ainsi que pour le traitement 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).

première intention des personnes présentant une délétion 17p, si la condition suivante est respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre le coût et l'efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS à 122 716 \$/QALY gagné est jugé élevé.
- La variation de ce ratio selon les analyse de sensibilité univariées (84 984 \$/QALY gagné à 337 274 \$/QALY gagné) témoigne du degré très élevé d'incertitude. Elle est en grande partie expliquée par l'absence de données cliniques à long terme.
- L'improbabilité que le ratio coût-utilité soit inférieure à 50 000 \$/QALY gagné, et la faible probabilité qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné (23 %).
- Une inscription qui conduirait à un impact budgétaire net important (52,1 M\$).
- Une incertitude accrue, tant du point de vue clinique que pharmacoéconomique, pour le traitement de première intention des personnes présentant une délétion 17p.

De plus, seules des indications reconnues comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avèrent un choix raisonnable et responsable, 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 :

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé.
- Les résultats démontrent que l'ibrutinib améliore de façon cliniquement significative la survie médiane sans progression comparativement à l'ofatumumab chez les patients atteints de LLC en deuxième intention ou plus de traitement.
- Le pourcentage de personnes ayant une réponse objective est élevé.
- Les effets indésirables de l'ibrutinib sont importants, mais leur prise en charge permet d'en réduire la gravité et la fréquence.
- L'ibrutinib représente une nouvelle option thérapeutique pour le traitement de deuxième intention ou plus de la LLC chez les patients qui ne sont pas admissibles à une chimiothérapie à base d'un analogue des purines ainsi que pour le traitement de première intention de la LLC chez les patients présentant une délétion 17p. Il comblerait un besoin de santé jugé important.
- Les bénéfices de l'ibrutinib sont jugés majeurs selon la perspective du patient, du clinicien et du citoyen.
- Compte tenu du coût très élevé de l'ibrutinib au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- Il s'agit d'un produit coûteux et le nombre de personnes qui pourraient utiliser ce traitement est élevé, ce qui entraîne un impact budgétaire très important, estimé à plus de 52 M\$ sur 3 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 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).

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Badoux XC, Keating MJ, Wang X, et coll.** Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab chemoimmunotherapy is highly effective treatment for relapsed patients with CLL. *Blood* 2011;117(11):3016-24.
- **Brown JR, Hillmen P, O'Brien S, et coll.** Updated Efficacy Including Genetic and Clinical Subgroup Analysis and Overall Safety in the Phase 3 RESONATE™ Trial of Ibrutinib Versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic. Résumé #3331 présenté à la 57e rencontre de l'American Society of Hematology le 7 décembre 2015. <https://ash.confex.com/ash/2014/webprogram/Paper67631.html> [page consultée le 4 mars 2015]
- **Byrd JC, Brown S, O'Brien JC, et coll.** Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:213-23.
- **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et coll.** Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
- **Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et coll.** Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood* 2015;Feb 19. pii: blood-2014-10-606038. [Epub ahead of print].
- **Fischer K, Cramer P, Busch R, et coll.** Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3559-66.
- **Fischer K, Cramer P, Busch R, et coll.** Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3209-16.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia : a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
- **Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et coll.** Response assessment in chronic lymphocytic leukemia treated with novel agents causing an increase of peripheral blood lymphocytes. *Blood* 2012;June 4 (e-letter). Disponible à : <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/111/12/5446/reply>.
- **Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et coll.** Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164-74.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. <http://www.inesss.qc.ca/>

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).

PERJETA^{MC} ET HERCEPTIN^{MC} EMBALLAGE COMBINÉ – Cancer du sein métastatique JUILLET 2015

Marque de commerce : Perjeta - Herceptin emballage combiné

Dénomination commune : Pertuzumab/trastuzumab

Fabricant : Roche

Forme : Trousse

Teneur : 30 mg/ml (14 ml) – 440 mg

Avis d'inscription sur la Liste Établissements – Médicament d'exception – Avec conditions

Recommandation

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande au ministre d'inscrire l'emballage combiné de Perjeta^{MC} et d'Herceptin^{MC} sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, si la condition suivante est respectée et selon l'indication reconnue proposée, et cela, dans le but d'assurer à l'ensemble des citoyens un accès équitable et raisonnable aux soins de santé.

Condition

- Atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable.

Indication reconnue

L'indication reconnue proposée pour le pertuzumab/trastuzumab serait la suivante :

- ◆ en association avec le docetaxel, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique surexprimant le récepteur HER2, chez les personnes dont le statut de performance selon l'ECOG est de 0 ou 1;

La durée maximale de chaque autorisation est de 4 mois.

Lors des demandes subséquentes, le médecin devra fournir la preuve d'un effet clinique bénéfique par l'absence de progression de la maladie. Le statut de performance selon l'ECOG doit demeurer à 0 ou 1.

La dose maximale de pertuzumab est de 840 mg pour le premier cycle de traitement et de 420 mg pour les cycles suivants.

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).

À l'intention du public

Perjeta^{MC} est utilisé pour traiter les femmes atteintes d'un cancer du sein agressif (HER2+) avec des métastases. À ce stade de la maladie, la santé des patientes diminue rapidement et elles vivent habituellement moins de 5 ans. Les traitements offerts visent tous à ralentir la progression de la maladie ou à améliorer le confort, car aucun traitement ne permet de guérir ce cancer. Actuellement, les patientes atteintes de ce type particulier de cancer du sein reçoivent surtout Herceptin^{MC} avec Taxotere^{MC} ou Taxol^{MC}.

Selon les résultats obtenus dans une étude de bonne qualité méthodologique, l'ajout de Perjeta^{MC} à Herceptin^{MC} et à Taxotere^{MC} permet de retarder la progression de la maladie d'environ 6 mois et de prolonger la vie des patientes d'environ 16 mois. Ce médicament permet aussi de maintenir leur qualité de vie. Perjeta^{MC} est une option thérapeutique qui comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie.

Le coût de traitement par personne avec Perjeta^{MC} est très élevé. Ce médicament doit être utilisé avec Herceptin^{MC}, qui lui aussi coûte très cher, notamment par rapport aux bienfaits qu'il offre. Ainsi, ajouter Perjeta^{MC} fait en sorte que le rapport entre son coût et son efficacité (les effets réels sur la durée de vie et la qualité de vie) est très élevé lorsqu'il est comparé aux autres traitements administrés à ce stade de la maladie.

Nous saisissons bien ce que peut signifier une prolongation d'un an et plus de la vie des femmes qui sont passées à travers les souffrances physiques et morales liées à un diagnostic de cancer du sein et aux perspectives qu'un tel diagnostic implique. Nous comprenons ce qu'une année de vie peut signifier dans un contexte où elle peut être une des dernières. Nous avons cependant la lourde responsabilité d'évaluer ce médicament dans un contexte plus large. Ce contexte inclut nécessairement les dimensions économiques. À ce chapitre, force est de constater que le prix demandé par le fabricant pour ce produit dépasse de très loin celui demandé pour des produits procurant un gain semblable. Pour que, comme organisme responsable d'évaluer ce médicament, nous soyons en mesure d'en recommander l'inscription, le fabriquant doit contribuer à la diminution de son fardeau économique sur le système de santé. Ce faisant, il témoignera de son engagement moral de citoyen corporatif à promouvoir les meilleurs soins pour les femmes atteintes de cancer du sein, tout en assurant un accès équitable et raisonnable et en garantissant la pérennité du régime général d'assurance médicaments et du système de soins.

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

L'appréciation de la valeur thérapeutique a été effectuée par les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription (CSEMI) en collaboration avec les membres du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO), composé d'hématologues et oncologues médicaux, de radio-oncologues, de chirurgiens et de pharmaciens spécialisés en oncologie. En ce qui a trait aux autres critères prévus à la loi, les membres du CEPO ont été consultés à propos des hypothèses cliniques intégrées à l'analyse pharmacoéconomique, ainsi qu'au sujet des aspects éthiques et sociétaux, en vue d'une recommandation par le CSEMI.

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le pertuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant et le premier agent de la classe des inhibiteurs de la dimérisation du récepteur de type 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2, *human epidermal growth factor receptor-2*). Il possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur ce récepteur, entraînant l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. Le pertuzumab est indiqué « en association avec Herceptin^{MC} (trastuzumab) et le docetaxel dans le traitement du cancer du sein métastatique surexprimant HER2, quand le cancer métastatique n'a pas été traité préalablement par une chimiothérapie ou un anti-HER2 ». Actuellement, le trastuzumab est notamment inscrit à la *Liste de médicaments - Établissements* pour le traitement du cancer du sein métastatique HER2 positif (HER2+), selon certaines conditions.

Il s'agit de la deuxième évaluation de l'emballage combiné de Perjeta^{MC} et d'Herceptin^{MC} par l'INESSS. La demande du fabricant est motivée par de nouvelles données cliniques qui ont été intégrées à l'analyse pharmacoéconomique.

BREF HISTORIQUE

Février 2014 [Avis de refus – À moins que le rapport entre le coût et l'efficacité soit modifié pour atteindre un niveau acceptable](#)

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Contexte de la maladie

Le cancer du sein est une maladie fréquente et grave (environ 6 000 nouveaux cas en 2014 au Québec). Il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et de la deuxième cause de décès par cancer chez les femmes au Québec. La majorité des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont habituellement eu une récurrence après un diagnostic de stade précoce et ont reçu un traitement adjuvant. Environ 5 % des femmes présenteraient une maladie d'emblée métastatique. La surexpression du récepteur HER2, présente chez 10 % à 30 % des cancers du sein invasifs, est associée à une forme agressive de la maladie et à un mauvais pronostic. Les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique ont un taux de survie relatif à 5 ans de 15 % à 18 %. Le traitement du cancer du sein métastatique demeure à visée palliative dans le but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie et de prolonger la survie. Le traitement standard de première intention du cancer du sein métastatique HER2+ consiste à associer le trastuzumab à une taxane (docetaxel ou paclitaxel). D'autres thérapies peuvent être administrées telles les associations trastuzumab/capécitabine ou trastuzumab/vinorelbine.

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).

Analyse des données

Lors de l'évaluation précédente, la valeur thérapeutique du pertuzumab, administré en association avec le trastuzumab et le docetaxel, a été reconnue à l'unanimité par les membres du CSEMI-CEPO pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. L'évaluation portait sur les résultats de l'étude de phase III CLEOPATRA (Baselga 2012), complétée par les analyses de Swain (2013) et de Cortés (2013). Cette étude est de bonne qualité méthodologique, malgré une limite à la validité externe. En effet, le pourcentage de patients ayant reçu un traitement adjuvant avec le trastuzumab dans cet essai est faible (environ 10 %) comparativement à celui observé au Québec (la majorité des patientes reçoivent le trastuzumab en traitement adjuvant). Les résultats observés chez 808 patients atteints d'un cancer du sein à un stade localement récurrent, non résécable ou métastatique et HER2+, après un suivi médian de 19,3 mois, démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,1 mois (18,5 mois contre 12,4 mois). Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Après un suivi médian de 30 mois, les résultats abondent dans le même sens et démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,3 mois (18,7 mois contre 12,4 mois). La survie médiane globale n'était pas atteinte chez les sujets qui recevaient l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel, tandis qu'elle était de 37,6 mois chez ceux recevant la combinaison trastuzumab/docetaxel (rapport des risques instantanés (RRI) de 0,66, IC95 % : 0,52 à 0,84). Ce résultat avait été jugé cliniquement important. La réponse tumorale objective est également en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel (80 % contre 69 %). Par ailleurs, l'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et il ne modifie pas la qualité de vie des sujets.

Dans les présents travaux, des données supplémentaires (Swain 2015) s'ajoutent à l'évaluation de la valeur thérapeutique. Il s'agit des résultats finaux de survie globale provenant de l'étude CLEOPATRA, après un suivi médian de 50 mois. Il en ressort notamment que :

- La survie médiane globale est de 56,5 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 40,8 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI de 0,68 (IC95 % : 0,56 à 0,84); $p < 0,001$.
- La survie médiane sans progression est de 18,7 mois chez les patients recevant le pertuzumab en ajout à l'association trastuzumab/docetaxel et de 12,4 mois chez ceux recevant l'association trastuzumab/docetaxel, pour un RRI de 0,68 (IC95 % : 0,58 à 0,80); $p < 0,001$.
- L'usage prolongé de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel n'est pas associé à une augmentation importante de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables.

Les résultats de cette analyse planifiée de l'étude CLEOPATRA démontrent que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois comparativement à l'association trastuzumab/docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante dans le contexte du traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. Il correspond à une diminution de 32 % du risque de décès. Notons qu'au cours des 20 mois de suivi additionnels, 11,8 % des patients du groupe placebo ont reçu le pertuzumab (*crossover*). Lorsque les données de ces patients sont exclues, les résultats provenant d'une analyse de sensibilité montrent une survie médiane de 56,5 mois dans le groupe recevant le pertuzumab et de 34,7 mois dans le groupe placebo (RRI de 0,55,

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).

IC95 % : 0,45 à 0,67). Ce résultat est empreint d'incertitude en raison de la méthode d'analyse utilisée. De plus, à la progression de la maladie, 77 % des patients du groupe pertuzumab/trastuzumab/docetaxel et 78,9 % de ceux du groupe comparateur ont reçu d'autres traitements. Ainsi, il est peu probable que la différence d'efficacité observée soit attribuable à l'administration des traitements subséquents. En outre, les résultats d'analyses de sous-groupes montrent que des bénéfices sur la survie globale sont observés avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel pour la grande majorité des patients. De fait, aucune différence n'est observée chez certains sous-groupes de patients, telles ceux ayant une maladie non-viscérale, mais la faible puissance statistique de ces sous-analyses ne permet pas de tirer des conclusions différentes de celles chez la population globale. Par ailleurs, les résultats démontrent que l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane sans progression de 6,3 mois comparativement à la combinaison trastuzumab/docetaxel. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement importante. Ainsi, les données provenant de cette analyse finale, menée après un suivi médian de 50 mois, permettent maintenant de reconnaître que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. Les données de survie médiane sans progression abondent dans le même sens que celles observées après des suivis médians de 19,3 mois et de 30 mois.

Besoin de santé

Le pertuzumab, qui s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention (trastuzumab/docetaxel), constitue une avancée thérapeutique majeure en raison de l'importance du gain de survie qu'il procure. De plus, son usage permet de retarder l'administration des traitements utilisés en deuxième intention. Ainsi, cette thérapie comblerait un besoin de santé jugé important à ce stade de la maladie. Cependant, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un traitement à visée palliative, qui a pour but de permettre au patient de vivre plus longtemps.

Délibération sur la valeur thérapeutique

Les membres du CSEMI-CEPO sont unanimement d'avis que les données cliniques supplémentaires (Swain 2015) permettent maintenant de reconnaître que l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. De plus, ces données appuient celles ayant permis de reconnaître la valeur thérapeutique de cette association pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.

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

Le prix d'une trousse, incluant une fiole à usage unique de pertuzumab et une fiole de trastuzumab, est de ■■■ \$. Pour une personne de 1,73 m² de surface corporelle ou de 70 kg, le coût du premier cycle de 21 jours de traitement avec l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel est d'environ ■■■ \$, tandis qu'il est d'environ ■■■ \$ pour les cycles subséquents. L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel augmente les coûts de traitement par cycle qui sont de 4 162 \$ pour le premier cycle puis de 3 286 \$ pour les cycles suivants. Les autres options offertes telles les associations trastuzumab/paclitaxel (3 564 \$ puis 2 688 \$), trastuzumab/capécitabine (3 946 \$ puis 3 069 \$) ou trastuzumab/vinorelbine (3 573 \$ puis 2 697 \$) présentent des coûts par cycle nettement moindres. Les pertes de médicament sont considérées dans le calcul des coûts selon la durée de stabilité du médicament.

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).

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse non publiée a été soumise par le fabricant. Elle a pour objectif d'estimer les ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab en comparaison avec le placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention des personnes atteintes d'un cancer du sein métastatique HER2+. Cette analyse :

- se base sur un modèle de Markov qui simule l'évolution de la maladie selon trois états de santé : la survie sans progression de la maladie, la survie avec progression de la maladie et le décès;
- porte sur un horizon temporel de 15 ans représentant un horizon à vie pour la quasi-totalité des patientes;
- s'appuie sur les résultats finaux de l'étude CLEOPATRA (Swain 2015);
- inclut les valeurs d'utilité provenant de l'étude de Lloyd (2006);
- est réalisée selon la perspective d'un ministère de la santé dans laquelle sont considérés les coûts des médicaments, les coûts d'administration et de surveillance des médicaments, ceux des visites médicales, des services hospitaliers, des tests de laboratoire et des procédures de diagnostic, les coûts associés à la prise en charge des effets indésirables ainsi que ceux des traitements subséquents et des meilleurs soins de soutien nécessaires à la suite de la progression de la maladie.

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-efficacité et coût-utilité différentiels du pertuzumab comparativement au placebo, tous deux en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention d'un cancer du sein métastatique HER2+, pour un horizon temporel de 15 ans

Pertuzumab comparativement au placebo	Année de vie différentielle moyenne par patient	QALY différentiel moyen par patient	Coût différentiel total moyen par patient
Fabricant - Perspective d'un ministère de la santé			
	■	■	■ \$
Ratio coût-efficacité différentiel	■ \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel	■ \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	■ \$/QALY gagné à ■ \$/QALY gagné		
Probabilistes	La probabilité est de ■ % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de ■ % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
INESSS - Perspective sociétale			
	1,47	1,02	179 732 \$
Ratio coût-efficacité différentiel ^a	113 804 \$/année de vie gagnée		
Ratio coût-utilité différentiel ^a	164 021 \$/QALY gagné		
Analyses de sensibilité			
Univariées	129 857 \$/QALY gagné ^a à 207 759 \$/QALY gagné ^b		
Probabilistes ^a	La probabilité est de : 1,8 % que le ratio soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné et de 9,8 % qu'il soit inférieur à 100 000 \$/QALY gagné.		
Autres ratios coût-efficacité différentiels	26 585 \$ par mois de survie sans progression 1 536 544 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective 3 101 542 \$ par personne en vie à 1 an 1 482 153 \$ par personne en vie à 2 ans 1 087 554 \$ par personne en vie à 3 ans		

a Ratio obtenu en ajustant pour l'effet du *crossover* avec la méthode d'exclusion des patients

b Ratio obtenu en retenant un gain de survie globale qui se rapproche de la valeur médiane observée dans l'essai CLEOPATRA

Dans l'ensemble, ce modèle pharmacoéconomique est d'une bonne qualité méthodologique. L'INESSS s'est interrogé, lors de la précédente évaluation de l'emballage combiné du pertuzumab et du trastuzumab, sur certains éléments clés de l'analyse des aspects cliniques et pharmacoéconomiques susceptibles d'affecter l'estimation des ratios coût-efficacité et coût-utilité différentiels. Ces éléments sont toujours présents dans ce modèle mis à jour et sont résumés ci-dessous :

- Validité externe de l'essai CLEOPATRA : Compte tenu qu'une plus grande proportion de patientes aura été traitée en adjuvant avec le trastuzumab dans le contexte de soins au Québec, il est possible que le bénéfice absolu soit moindre avec l'ajout du pertuzumab en première intention d'un cancer du sein métastatique, ce qui aurait pour effet d'augmenter le ratio coût-efficacité incrémental du pertuzumab.
- Traitements subséquents : L'hypothèse du fabricant quant à l'absence de traitement chez 60 % des patientes en troisième intention est remise en question. Selon les experts, plus de 80 % des patientes en auront, incluant plusieurs options de chimiothérapie si elles sont réfractaires au trastuzumab, notamment les anthracyclines, la gemcitabine et l'éribuline.

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).

- Perspective du modèle : Compte tenu des caractéristiques de base des patientes et de leur état de santé général, l'INESSS privilégie la perspective sociétale. Cela a pour effet de diminuer les ratios comparativement à ceux obtenus selon la perspective d'un ministère de la santé, soit celle retenue dans le scénario de base du fabricant.
- Analyses de sensibilité : Les bénéfices additionnels moyens du pertuzumab par rapport au placebo sont plus élevés que les gains médians observés dans l'étude CLEOPATRA, tant sur le temps avant que la maladie progresse que sur le temps jusqu'au décès. L'estimation d'un gain de survie globale moyenne de ■■■ mois dans la modélisation pharmacoéconomique représente une source d'incertitude de l'avis des experts consultés lorsqu'il est comparé au gain médian 15,7 mois dans l'étude. Cette incertitude s'applique également au gain de survie sans progression moyenne estimé à ■■■ mois au lieu de 6,3 mois dans l'étude. En analyse de sensibilité, l'INESSS a retenu un gain de survie globale de 16 mois, soit une valeur qui se rapproche de celle observée dans l'essai CLEOPATRA. Ainsi, le ratio obtenu est plus élevé que celui du scénario de base.
- Analyses de sensibilité : Des gains plus importants de survie globale ont été observés en ajustant pour l'effet du *crossover* (Swain 2015). De fait, des méthodes d'ajustement ont été appliquées et la méthode d'exclusion des patients a été retenue. Ainsi, le ratio obtenu est plus faible que celui du scénario de base.

Enfin, l'emballage combiné ne permettra pas de bénéficier d'un coût réduit avec le trastuzumab advenant la mise en marché d'un produit biologique ultérieur, ce qui aurait pu permettre une diminution des ratios pharmacoéconomiques, rendant l'efficacité du pertuzumab comparativement au placebo moins défavorable. De plus, il est important de rappeler que le trastuzumab en association au docetaxel ne constitue pas une option jugée coût-efficace; le coût de ces médicaments est trop élevé pour les bénéfices cliniques qu'ils procurent.

Autres indicateurs pharmacoéconomiques

L'INESSS a considéré d'autres ratios pharmacoéconomiques afin de mettre en perspective l'efficacité du traitement. Ces autres indicateurs reposent sur différentes variables d'efficacité et permettent d'apprécier dans son ensemble le rapport différentiel entre le coût et l'efficacité du pertuzumab par rapport au placebo, tous deux en ajout au trastuzumab et au docetaxel, dans cette indication. Notamment, les ratios coût-efficacité suivants ont été considérés :

- 26 585 \$ par mois de survie sans progression;
- 1 536 544 \$ par personne ayant une réponse tumorale objective;
- 3 101 542 \$ par personne en vie à 1 an;
- 1 482 153 \$ par personne en vie à 2 ans;
- 1 087 554 \$ par personne en vie à 3 ans.

Ces ratios doivent être interprétés chacun comme étant les coûts supplémentaires de l'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel pour obtenir une unité additionnelle des variables d'efficacité retenues. Les coûts considérés proviennent du scénario de base de l'INESSS ayant permis l'estimation des ratios coût-utilité différentiels. Malgré les limites de telles comparaisons, ces ratios n'ont pas permis d'identifier certains indicateurs où le rapport entre le coût et l'efficacité du pertuzumab pourrait être moins désavantageux. Les ratios en coût par mois de survie sans progression et par personne ayant une réponse objective estimés sont tous jugés très élevés comparativement à ceux estimés récemment pour d'autres médicaments anticancéreux au sens des orientations proposées par l'INESSS pour l'évaluation des médicaments anticancéreux (INESSS 2012). Pour leur part, les ratios en coûts par personne en

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).

vie à un, deux ou trois ans sont jugés au-delà des valeurs habituellement observées pour d'autres ratios impliquant des paramètres d'efficacité secondaires.

Conclusion sur les aspects économiques et pharmacoéconomiques

Selon l'INESSS, le ratio coût-efficacité différentiel de l'ajout du pertuzumab à l'association au trastuzumab/docetaxel par rapport à l'association seule, serait de 113 804 \$/année de vie gagnée, alors que le ratio coût-utilité différentiel serait de 164 021 \$/année de vie gagnée pondérée par la qualité (QALY gagné). Ces ratios sont jugés très élevés. Les autres indicateurs pharmacoéconomiques considérés pour apprécier le rapport entre le coût et l'efficacité sont aussi jugés très élevés et n'ont pas permis de modifier l'appréciation de la valeur pharmacoéconomique du pertuzumab pour cette indication.

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 présente un impact budgétaire pour le remboursement du pertuzumab en association avec le trastuzumab et le docetaxel, pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+. L'analyse est basée sur des données épidémiologiques. Le fabricant estime que des parts de marché de ■■■ %, ■■■ % et ■■■ % par année seraient détenues par le pertuzumab/trastuzumab, ce qui correspond à ■■■, ■■■ et ■■■ patientes par année au cours des trois premières années suivant son inscription. Ces parts proviendraient du transfert vers le pertuzumab des patientes recevant actuellement les traitements comparateurs pour cette intention de traitement. Il a été supposé que la durée moyenne de traitement par patiente serait de ■■■ mois avec le pertuzumab/trastuzumab alors que les autres traitements auraient une durée de ■■■ mois.

Impact budgétaire net de l'inscription de l'emballage combiné Perjeta^{MC} - Herceptin^{MC} à la Liste de médicaments – Établissements

Scénario		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant	Établissements	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$	■■■ \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			■■■ \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			■■■ \$
INESSS	Établissements	6 448 065 \$	12 605 247 \$	13 562 656 \$	32 615 968 \$
	Analyses de sensibilité	Pour trois ans, coûts les plus faibles			25 294 404 \$
		Pour trois ans, coûts les plus élevés			35 400 397 \$

La majorité des hypothèses émises par le fabricant sont jugées réalistes. Toutefois, dans le scénario de l'INESSS, des parts de marchés détenues par le pertuzumab/trastuzumab supérieures sont retenues. De plus, les estimations de l'INESSS prennent aussi en compte les pertes en médicament lors de l'utilisation de l'emballage combiné ainsi que l'actualisation des données statistiques sur le nombre de nouveaux cas de cancer en 2014.

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 32,6 M\$ (moyenne de 10,9 M\$/an) pourraient s'ajouter au budget des établissements pour les 3 premières années suivant l'inscription du pertuzumab/trastuzumab à la Liste de médicaments – Établissements selon certaines conditions. Ces estimations correspondent à 95,

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).

102 et 110 personnes traitées par année au cours des 3 premières années (nombre moyen annuel de 102 personnes).

Coût d'opportunité lié à l'inscription et exemples économiques

L'inscription du pertuzumab/trastuzumab, dont le coût de traitement individuel est très élevé, représente un coût d'opportunité annuel moyen pour le système de santé québécois estimé à 10,9 M\$ pour le traitement de 102 personnes. Afin de mettre en perspective ces coûts et ce qu'ils représentent, voici quelques exemples comparatifs de coûts en soins de santé. Dans un contexte de ressources limitées, ce coût d'opportunité pourrait représenter des sommes investies ailleurs et auxquelles il faudrait renoncer afin de permettre l'inscription du médicament. Les établissements ont l'obligation d'atteindre l'équilibre budgétaire. L'ajout de nouveaux médicaments à la *Liste de médicaments – Établissements* leur impose un fardeau économique qui devient de plus en plus difficile à gérer.

Coût d'opportunité lié à l'inscription du pertuzumab-transtuzumab – exemples comparatifs pour des coûts annuels moyens de 10 871 989 \$

Comparaison	Coût additionnel annuel moyen par patient	Nombre de personnes ciblées
Coûts en médicaments		
Traitement de première intention du cancer du sein métastatique avec le pertuzumab/trastuzumab/docetaxel	106 241 \$	102
Coûts en soins de santé		
Équivalent en soins infirmiers pour les soins à domicile	1 001 \$	10 861
Équivalent en nombre de places d'hébergement en soins de longue durée	60 460 \$	180
Équivalent en nombre de lits de soins palliatifs (en maison de soins palliatifs)	68 000 \$	160
Équivalent en jours de soins d'urgence (services ambulatoires au cours d'une période de 24 heures)	215 \$	50 527

Perspective éthique

L'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel représente une option thérapeutique novatrice qui peut être jugée significative, car elle prolonge d'un an et plus la vie des patientes qui sont passées à travers les souffrances physiques et morales liées à un diagnostic de cancer du sein et aux perspectives qu'un tel diagnostic implique. Cependant, force est de constater que le prix demandé par le fabricant pour ce produit dépasse de très loin celui demandé pour des produits procurant un gain semblable. Le fabricant doit donc témoigner de son engagement moral à promouvoir les meilleurs soins pour ces femmes en participant à des mesures d'atténuation du fardeau économique qui assureront un accès équitable et raisonnable et qui garantiront la pérennité du régime général d'assurances médicaments et du système de soins.

Perspective du patient

Les éléments mentionnés dans la perspective du patient proviennent des lettres reçues des patients ou des groupes de patients au cours de l'évaluation.

La femme atteinte d'un cancer du sein métastatique est confrontée à un pronostic sombre, son espérance de vie étant de moins de 5 ans. Par conséquent, dans ce contexte, l'accès à une

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).

thérapie qui retarde la progression de la maladie d'environ 6 mois et surtout, qui prolonge la survie d'environ 16 mois est jugé très important. Les effets indésirables de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel peuvent être pris en charge et son effet sur la qualité de vie n'est pas différent de celui de la combinaison trastuzumab/docetaxel utilisée actuellement. Il s'agit de bénéfices considérés comme majeurs par les patientes. Ce produit correspond donc au besoin thérapeutique recherché.

Perspective du clinicien

Le pertuzumab représente une thérapie novatrice qui possède un mode d'action distinct et complémentaire à celui du trastuzumab sur le récepteur HER2. Il s'agit donc d'une thérapie ciblée pour un sous-groupe particulier de patientes atteintes du cancer du sein métastatique. De plus, les cliniciens consultés ont mentionné que la recherche de bio-marqueurs est en cours, ce qui pourrait permettre d'identifier les patientes qui bénéficieraient davantage du traitement. Les données d'efficacité et d'innocuité pour ce produit proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé, malgré une limite à la validité externe qui concerne l'administration du trastuzumab en traitement adjuvant. L'ampleur des bénéfices observés sur la survie sans progression (environ 6 mois) et principalement sur la survie globale (environ 16 mois) est considérée comme très significative. Par ailleurs, le pertuzumab n'entraîne pas d'effet indésirable additionnel au regard de la fonction cardiaque et la qualité de vie des patients est maintenue.

L'absence de remboursement d'un médicament dont la valeur thérapeutique est reconnue place les cliniciens dans une position difficile des points de vue juridique, éthique et déontologique. L'évolution de ces concepts conduit en effet à conclure que le respect des principes du consentement éclairé oblige le médecin à divulguer à son patient les diverses options de traitement appropriées. Les médecins estiment qu'ils ne satisferaient pas les exigences d'un consentement éclairé s'ils ne dévoilaient pas l'existence d'une option qui n'est pas inscrite à la *Liste de médicaments – Établissements*.

Le médecin doit donc exposer les motifs de la décision ministérielle et l'existence de la mesure de nécessité médicale particulière prévue à l'article 116 de la Loi sur les services de santé et les services sociaux. Le médecin peut être appelé à faire cette demande. Les cliniciens sont préoccupés par les iniquités résultant du recours à ce mécanisme : les décisions varient selon les établissements. Cette mesure s'inscrit dans un processus administratif moins transparent que l'évaluation réalisée par l'INESSS et pour lequel il n'existe pas de mécanisme de reddition de compte explicite.

Les cliniciens sont également conscients des problèmes d'allocation des ressources qui en résultent et qui ont des conséquences directes sur les soins. Dans ce contexte, ils considèrent qu'un suivi étroit est requis et que le traitement doit être arrêté dès la progression de la maladie.

Perspective du citoyen

Actuellement, l'analyse de la perspective citoyenne est difficile à mener, car il n'existe pas d'écrits scientifiques ou éthiques propres à chaque médicament. Il faut donc aborder les évaluations en opérant une remontée vers des thèmes plus généraux, par exemple : un allongement modeste de la vie à un coût potentiellement très élevé, l'attitude souhaitable devant des données de qualité modestes quand nous savons pertinemment qu'il serait illusoire

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'espérer la publication de données de meilleure qualité, la difficulté de comparer le traitement des maladies chroniques avec celui des maladies aiguës.

Mais encore faudrait-il clarifier le sens même de l'exercice. Qu'entend-on exactement par « perspective citoyenne »? Il nous semble que ce concept devient plus clair lorsqu'on le met en parallèle avec la « perspective patient ». Celle-ci vise à donner voix aux patients et à leurs proches, à permettre la prise en compte d'éléments expérientiels qui ne peuvent être saisis par les sources classiques. Elle favorise également la prise en compte de connaissances d'un autre type que scientifiques. Bien que le citoyen ait fait l'expérience de la maladie, il adopte une perspective plus distanciée, mais toujours empathique. La perspective citoyenne exige de considérer la santé parmi un ensemble de biens fondamentaux que l'état doit promouvoir. Le regard citoyen est d'une ampleur plus grande que celui du payeur de taxes, ce dernier se préoccupe de l'impact de la fiscalité alors que le premier se préoccupe du bien de l'ensemble des citoyens et des arbitrages nécessaires pour la réalisation des biens fondamentaux que sont la santé, l'éducation, le développement durable, la culture, etc. La préoccupation de l'équité domine le regard citoyen, qui est enfin particulièrement attentif aux mesures qui rendent le débat démocratique possible : participation des concernés, diffusion de l'information, régulation des conflits d'intérêts. Ajoutons un élément paradoxal, le regard citoyen perçoit la diversité des conceptions du monde, des valeurs et des représentations de la vie bonne. Il favorise un vivre ensemble qui assume la diversité.

C'est dans cette perspective que l'INESSS a pris en considération des éléments issus d'une recension ciblée des écrits sur le concept de justice distributive ainsi que sur différents éléments issus d'une analyse ciblée des médias et des médias sociaux face aux traitements en oncologie ainsi qu'à la question de l'accès aux soins de santé. Il s'agit d'une démarche préliminaire qui doit être abordée de façon critique et en tenant compte de ses limites méthodologiques. La perspective citoyenne n'est pas le simple reflet des valeurs et jugements ambiants. Bien que l'exercice soit périlleux, faute de pouvoir réunir des citoyens et de mettre en place les conditions idéales d'une délibération en termes de représentation et d'information, ce point de vue doit être construit de façon critique en imaginant quel serait le point de vue d'un citoyen soucieux du bien commun, indépendant et informé.

Le Québec s'est doté d'un système public de soins de santé, car la santé est considérée comme une valeur importante. De plus, les Québécois adhèrent à un idéal de solidarité qui les motive à assumer collectivement les risques liés à la santé. Le citoyen adhère à l'objectif d'un « accès équitable et raisonnable aux soins de santé » que le législateur a inscrit dans la législation. Cependant, cet « accès raisonnable » exige la prise en compte des ressources disponibles, il y va de la pérennité du système. Les coûts d'opportunité sont des paramètres incontournables. Par ailleurs, l'« équitable » impose, en outre, la recherche de la juste proportion des ressources en fonction de la morbidité et de la mortalité associées à des problèmes de santé.

L'INESSS estime qu'il est crucial, lorsqu'il évalue l'opportunité d'inscrire un médicament dans la perspective du citoyen, d'apprécier le coût d'opportunité d'une nouvelle stratégie thérapeutique et le bienfait clinique qu'il peut procurer; et de mettre en évidence les renoncements que tout choix implique, donc les gains en santé qui pourraient être atteints avec la même somme dans d'autres maladies. Ne lui appartient pas de procéder à l'analyse pour d'autres domaines, néanmoins, l'INESSS, en valorisant la perspective citoyenne, met en évidence que le décideur public ne peut échapper à l'exercice risqué, mais inévitable de pondérer le gain en santé obtenu

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).

avec une nouvelle thérapie à ce qui pourrait être créé dans d'autres situations. La transparence des processus, des informations, des jugements quant à la qualité et la disponibilité de l'information pavent la voie au respect de décisions reposant souvent sur des données comportant de nombreuses incertitudes et qui doivent pourtant servir à trancher dans les domaines les plus sensibles : la vie, la mort, la souffrance.

À cet égard, prenant acte de cet a priori, l'INESSS est d'avis qu'aux yeux d'un citoyen il serait raisonnable de convenir que l'emballage combiné de Perjeta^{MC} et d'Herceptin^{MC} représente une option clinique qui peut être jugée significative, puisqu'elle permet à la patiente de vivre environ 16 mois de plus. Cependant, dans une perspective de justice distributive, son remboursement ne constitue pas une décision responsable, juste et équitable compte tenu du coût soumis par le fabricant. Il serait donc nécessaire que ce dernier participe à des mesures d'atténuation du fardeau économique.

Délibération sur l'ensemble des critères prévus à la loi

Les membres du CSEMI sont unanimement d'avis que l'association pertuzumab/trastuzumab représente une thérapie qu'il est responsable d'inscrire sur la *Liste de médicaments – Établissements* pour le traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+, si la condition suivante est respectée :

Ce produit doit faire l'objet d'une mesure d'atténuation du fardeau économique visant à rendre le rapport entre son coût et son efficacité acceptable, en raison des constats suivants :

- Le ratio coût-utilité différentiel estimé par l'INESSS de 164 021 \$/QALY gagné est jugé très élevé.
- La variation de ce ratio selon les analyse de sensibilité univariées (129 857 \$/QALY gagné à 207 759 \$/QALY gagné) témoigne du degré élevé d'incertitude.
- La faible probabilité que le ratio coût-utilité différentiel soit inférieur à 50 000 \$/QALY gagné (1,8 %), et même à 100 000 \$/QALY gagné (9,8 %).
- Une inscription qui conduirait à un impact budgétaire substantiel auprès des établissements de santé.
- L'absence de soumission pour inscription de la fiole seule de pertuzumab, laquelle permettrait éventuellement l'usage combiné à un produit biologique ultérieur de trastuzumab.

De plus, seule une indication reconnue comprenant des mesures strictes d'utilisation s'avère un choix raisonnable et responsable, 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 :

- Les résultats proviennent d'une étude ayant un niveau de preuve élevé, malgré une limite à la validité externe.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel offre un gain de survie médiane sans progression de 6,3 mois qui est jugé cliniquement important.

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).

- La réponse tumorale objective est en faveur de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel.
- L'ajout du pertuzumab à l'association trastuzumab/docetaxel prolonge la survie médiane globale de 15,7 mois. Ce gain est jugé d'une ampleur cliniquement significative dans le contexte du traitement de première intention du cancer du sein métastatique HER2+.
- L'ajout du pertuzumab au trastuzumab/docetaxel entraîne peu d'effets indésirables additionnels et ne modifie pas la qualité de vie.
- Le pertuzumab s'ajoute à l'une des thérapies d'association actuellement utilisées en première intention. Son usage permet de retarder l'administration d'une thérapie de deuxième intention. Les bénéfices cliniques observés avec cette nouvelle option thérapeutique combleraient un besoin de santé important.
- Compte tenu du coût très élevé du pertuzumab au regard des bénéfices apportés, le rapport entre le coût et l'efficacité est jugé défavorable.
- L'usage de l'association pertuzumab/trastuzumab/docetaxel pour cette indication conduit à un impact budgétaire net d'environ 32,6 M\$ sur 3 ans sur le budget des établissements.
- Le remboursement de cette thérapie qui prolonge la survie d'un an ou plus chez les femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique est jugé important du point de vue du patient, du clinicien et du citoyen. Pour ce faire, le fabricant doit témoigner son engagement moral à promouvoir les meilleurs soins pour ces femmes en participant à des mesures d'atténuation du fardeau économique qui assureront un accès équitable et raisonnable et qui garantiront la pérennité du régime général d'assurances médicaments et du système de soins.

PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Baselga J, Cortés J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- **Cortés J, Baselga J, Im YH, et coll.** Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013;24(10):2630-5.
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Accessibilité à des médicaments anticancéreux à caractère jugé prometteur : État des lieux et bilan du projet pilote. Septembre 2012. www.inesss.qc.ca/
- **Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.** Perjeta^{MC} – Herceptin^{MC} – Cancer du sein métastatique. Québec, Qc : INESSS;2014. Disponible à : www.inesss.qc.ca/en/activites/drug-products/drug-products-undergoing-evaluation-and-evaluated/extract-notice-to-the-minister.html?jumpurl=fileadmin%2Fdoc%2FINESSS%2FInscription_medicaments%2FAvis_au_ministre%2FFevrier_2014%2FPerjeta-Herceptin_2014_02_CAV.pdf&juSecure=1&locationData=72%3Att_content%3A370&juHash=3945467e63cdfd5e264eaf56144fa5915b6c51f8
- **Lloyd A, Nafees B, Narewska J, et coll.** Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95(6):683-90.
- **Swain SM, Baselga J, Kim SB, et coll.** Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724-734.

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).

- **Swain SM, Kim SB, Cortés J, et coll.** Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14(6):461-71.

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).

5 DEMANDE D'EXEMPTION DE L'APPLICATION DE LA MÉTHODE DU PRIX LE PLUS BAS (PPB)

OMNITROPE^{MC} – Traitement du retard de croissance

JUILLET 2015

Marque de commerce : Omnitrope

Dénomination commune : Somatropine

Fabricant : Sandoz

Forme : Cartouche

Teneurs : 5 mg et 10 mg

Exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas – Avis de refus

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Omnitrope^{MC} est un homologue synthétique de l'hormone de croissance humaine produite grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Il se présente sous la forme de cartouches à charger dans des stylos durables. Il est indiqué pour le traitement du retard de croissance à certaines conditions. Il s'agit d'une évaluation de l'application de la méthode du prix le plus bas (PPB) à cette dénomination commune par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), à la suite d'une contestation de la part du fabricant.

VOLET ADMINISTRATIF

En raison de l'inscription anticipée de Norditropin^{MC} Nordiflex^{MC} lors de la prochaine mise à jour des listes, la méthode du PPB est susceptible d'être appliquée à la somatropine. Sandoz soumet un argumentaire à l'INESSS afin de justifier une demande d'exemption à la méthode du PPB pour son produit. L'INESSS a donc procédé à l'évaluation des données soumises pour déterminer s'il est justifié d'ajouter la somatropine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste de médicaments*.

ÉVALUATION DE LA DEMANDE

Il importe de rappeler qu'une exemption de la méthode du PPB doit reposer principalement sur des considérations pharmaceutiques, pharmacologiques, thérapeutiques ou cliniques qui feraient en sorte que des produits de même dénomination commune ne procureraient pas les mêmes bénéfices pour les patients. C'est donc dans cette optique que l'INESSS a évalué la demande soumise par le fabricant.

Arguments du fabricant

Dans l'argumentaire fourni, Sandoz rappelle qu'Omnitrope^{MC} est principalement utilisé pour traiter un retard de croissance lié à un déficit en hormone de croissance chez les enfants, une population vulnérable disposant d'une capacité limitée à prendre des décisions éclairées concernant leur santé. Il y est rapporté que l'observance des patients à leur traitement joue un rôle important dans l'obtention d'une réponse clinique adéquate. Étant donné que toutes les préparations de somatotrophine et de somatropine disponibles sur le marché sont comparables, le fabricant souligne que les patients et leurs familles choisissent la formulation en fonction du

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).

dispositif d'administration par lequel elle est administrée. Une formation est nécessaire pour s'assurer que le patient ou son parent utilise le dispositif de façon appropriée. L'argumentaire mentionne que l'imposition d'une contribution financière pourrait faire en sorte que le patient opterait pour un dispositif d'administration moins adapté à ses besoins, altérant possiblement son observance au traitement. De plus, le fabricant soulève que l'impact environnemental de certains dispositifs d'administration jetables (seringues, stylos) constitue un facteur à considérer.

Appréciation des arguments

La valeur thérapeutique de la somatotropine a déjà été reconnue par l'INESSS. Bien que peu étoffée, la documentation scientifique disponible montre une similarité des différentes formulations de somatotropine en termes d'efficacité et d'innocuité. Celle-ci est corroborée par une longue expérience clinique de plus de 30 ans. Les experts consultés par l'INESSS appuient le fait que les formulations de somatotropine disponibles se distinguent essentiellement par leurs dispositifs d'administration, dont le choix repose sur les préférences des patients et de leurs parents. À cet égard, ces derniers ont indiqué que des changements de formulations sont parfois motivés par leurs patients en raison d'un changement dans les préférences pour le dispositif d'administration. L'offre élargie de produits entraîne ce type de situation. Cependant, tout changement de dispositif ne nécessite pas d'accroître la fréquence du dosage de l'IGF-1 et n'augmente pas de façon significative le besoin d'enseignement par les infirmiers ou les pharmaciens car les patients connaissent déjà les techniques d'injection, le principe de rotation des sites ainsi que les effets secondaires du traitement. L'INESSS juge qu'il n'y a actuellement aucune donnée justifiant, pour des motifs thérapeutiques, l'ajout de la somatotropine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas » de la *Liste de médicaments*.

RECOMMANDATION

En conséquence, l'INESSS recommande au ministre de ne pas inscrire la somatotropine à l'annexe intitulée « Liste des médicaments pour lesquels la méthode du prix le plus bas ne s'applique pas pour des raisons thérapeutiques ou autres » de la *Liste de médicaments* du régime général.

Des 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).

6 AVIS TRANSMIS AU MINISTRE, MAIS DONT LA PUBLICATION EST REPORTÉE EN VERTU DE LA LOI SUR L'INESSS

ISTODAX^{MC} – Lymphome T périphérique

JUILLET 2015

Marque de commerce : Istodax

Dénomination commune : Romidepsine

Fabricant : Celgene

Forme : Poudre pour perfusion intraveineuse

Format : 10 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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).

JUXTAPID^{MC} – Hypercholestérolémie familiale homozygote
JUILLET 2015

Marque de commerce : Juxtapid

Dénomination commune : Lomitapide (mésylate de)

Fabricant : Aegerion

Forme : Capsule

Teneurs : 5 mg, 10 mg et 20 mg

Conformément à l'article 8 de la Loi sur l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (L.R.Q., chapitre I-13.03), l'Institut ne peut rendre publique la recommandation transmise au ministre, car elle concerne un médicament sur lequel porte la négociation d'une entente d'inscription.

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).

Fabricant	Marque de commerce	Dénomination commune	Forme	Teneur	Recommandation
ABBVIE	Holkira Pak	ombitasvir/paritaprévir/ritonavir et dasabuvir sodique (monohydrate de)	Trousse	12,5 mg - 75 mg - 50 mg et 250 mg	Avis d'inscription sur les listes de médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	10 mg	
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	20 mg	
AEGERION	Juxtapid	lomitapide (mésylate de)	Caps.	5 mg	
CELGENE	Istodax	romidepsine	Pd. Perf. I.V.	10 mg	
GILEAD	Harvoni	lédipasvir/sofosbuvir	Co.	90 mg - 400 mg	Avis d'inscription sur les listes de médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
JANSS. INC	Imbruvica	ibrutinib	Caps.	140 mg	Avis d'inscription sur les listes de médicaments - Médicament d'exception - Avec conditions
N.NORDISK	Norditropin Nordiflex	somatropine	Sty	10 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
N.NORDISK	Norditropin Nordiflex	somatropine	Sty	5 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
N.NORDISK	Norditropin Nordiflex	somatropine	Sty	15 mg	Ajout aux listes de médicaments - Médicament d'exception
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	400 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avec conditions
PENDOPHARM	Ibavyr	ribavirine	Co.	600 mg	Ajout d'une indication reconnue - Médicament d'exception - Avec conditions
PFIZER	Elelyso	taliglucérase alpha	Pd. Perf. I.V.	200 U	Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées
ROCHE	Perjeta - Herceptin emballage combiné	pertuzumab/trastuzumab	Trousse	30 mg/mL (14 mL) - 440 mg	Avis d'inscription sur la Liste Établissement - Médicament d'exception - Avec conditions
SANDOZ	Omnitrope	somatropine	Cartouche	Toutes teneurs	Exemption de l'application de la méthode du prix le plus bas - Avis de refus