



Recommandation en vue du remboursement

Cabotégravir (Apretude)

Indication : En prophylaxie préexposition (PPrE), dans la réduction du risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH1) chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg susceptibles de contracter par voie sexuelle ce virus.

Promoteur : ViiV Soins de santé

Recommandation finale : Rembourser sous réserve de conditions.



Résumé

Que recommande l'ACMTS concernant le remboursement d'Apretude?

L'ACMTS recommande aux régimes d'assurance médicaments publics de rembourser Apretude en prophylaxie préexposition (PPrE), dans la réduction du risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH1) chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg susceptibles de contracter par voie sexuelle ce virus, sous réserve de certaines conditions.

Quels sont les patients admissibles?

Apretude ne doit être remboursé par les régimes d'assurance médicaments publics que selon des modalités semblables à celles de l'association fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (TDF-FTC) en PPrE du VIH1.

Quelles sont les conditions de remboursement?

Apretude ne doit être remboursé que si son prix est réduit et si la faisabilité économique de son adoption est examinée.

Pourquoi l'ACMTS formule-t-elle cette recommandation?

- Les données probantes de deux essais cliniques randomisés montrent que le traitement par Apretude réduit les cas d'infection par le VIH1 chez les personnes susceptibles de contracter ce virus par voie sexuelle comparativement au traitement oral par le TDF-FTC.
- Apretude semble répondre à certains besoins soulevés par les patients en ce sens qu'il constitue une option de PPrE efficace et bien tolérée, et administrée par voie intramusculaire à fréquence réduite. La fréquence d'administration d'Apretude pourrait favoriser l'observance thérapeutique chez certains patients; cependant, aucune conclusion ne peut être tirée à cet égard en fonction des données probantes disponibles.
- Si l'on se fie aux prix courants accessibles au public, Apretude devrait coûter aux régimes d'assurance médicaments publics environ 73 000 000 \$ sur les trois prochaines années. Cependant, l'impact budgétaire réel est incertain puisque les méthodes utilisées pour calculer la taille du marché sont une limite à l'analyse soumise.

Autres renseignements

Qu'est-ce que le VIH1?

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un rétrovirus qui attaque et endommage les cellules du système immunitaire humain. Il se transmet



Résumé

par les liquides corporels, notamment lors de rapports sexuels avec une personne vivant avec le VIH ou par la transmission verticale durant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. S'il n'est pas traité, le VIH peut affaiblir le système immunitaire et mener au sida. Le VIH1 est un sous-type de VIH couramment déclaré au Canada. Les personnes vivant avec le VIH sont plus vulnérables aux autres infections et maladies, qui peuvent mener au décès. En 2022, on a recensé 1 833 nouveaux diagnostics de VIH au Canada (6,3 nouvelles infections par 100 000 hommes et 3,1 par 100 000 femmes [excluant les personnes trans et les personnes n'ayant pas divulgué leur sexe]). Ces estimations représentent 4,7 cas par 100 000 personnes.

Besoins non comblés en contexte de VIH1

L'efficacité de la PPrE dépend de facteurs comportementaux clés, comme l'observance thérapeutique et la participation du patient à un suivi clinique régulier. Bien qu'il existe actuellement deux options de PPrE par voie orale offertes au Canada, soit le TDF-FTC et l'association fumarate de ténofovir alafénamide et emtricitabine, la stigmatisation et l'observance thérapeutique représentent des défis dans les populations où le nombre de cas de VIH est élevé. Ainsi, il est nécessaire de disposer d'options pratiques et favorisant l'observance thérapeutique.

Combien coûte Apretude?

Avec un traitement préliminaire par voie orale, Apretude devrait coûter 11 252 \$ par patient la première année et 10 260 \$ par patient les années subséquentes. Sans traitement préliminaire par voie orale, Apretude devrait coûter 10 260 \$ par patient par année.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande le remboursement du cabotégravir en prophylaxie préexposition (PPrE), dans la réduction du risque d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH1) chez les personnes âgées de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg susceptibles de contracter par voie sexuelle ce virus, sous réserve des conditions énoncées au [tableau 1](#).

Justification

Selon les analyses intermédiaires de deux essais cliniques randomisés (ECR) pivots, multicentriques et menés à double insu, HPTN 083 et HPTN 084, le cabotégravir à libération prolongée (LP) réduit les cas de VIH1 chez les personnes susceptibles de contracter ce virus par voie sexuelle comparativement au traitement oral par l'association fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (TDF-FTC). L'essai HPTN 083 est un ECR de non-infériorité de phase IIb/III toujours en cours mené auprès d'hommes cisgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes et de femmes transgenres ayant des rapports sexuels avec des hommes susceptibles de contracter le VIH1 par voie sexuelle. Cette étude montre que le traitement par le cabotégravir LP est non inférieur au TDF-FTC d'après une réduction du risque de nouvelles infections par le VIH1 de 66 % (rapport des risques instantanés [RRI] = 0,34; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,18 à 0,62; $P = 0,0005$) après 6 404 personnes-années de suivi accumulé. L'essai HPTN 084 est un essai de supériorité de phase III toujours en cours mené auprès de femmes cisgenres présentant un risque élevé de contracter le VIH1 par voie sexuelle. Cette étude montre une réduction de 88 % (RRI = 0,12; IC à 95 % de 0,05 à 0,31; $P \leq 0,0001$) du risque de nouvelle infection par le VIH1 après 3 907 personnes-années de suivi accumulé. Une évaluation des nouveaux diagnostics de VIH1 durant l'étape 2 des essais seulement (excluant le traitement préliminaire oral par le cabotégravir [étape 1]) montre la non-infériorité du cabotégravir LP par rapport au TDF-FTC d'après une réduction de 79 % des nouvelles infections par le VIH1 dans l'essai HPTN 083, et sa supériorité par rapport au TDF-FTC d'après une réduction de 94 % des nouvelles infections par le VIH1 dans l'essai HPTN 084. Concernant le profil d'innocuité du cabotégravir LP, les réactions au site d'injection sont les événements indésirables les plus souvent déclarés dans les deux essais, bien qu'elles soient considérées comme étant maîtrisables dans la pratique clinique, et aucune nouvelle préoccupation en matière d'innocuité n'a été relevée.

Le CCEM mentionne que bien qu'il y ait des options de PPrE actuellement offertes au Canada (c.-à-d. le TDF-FTC et l'association fumarate de ténofovir alafénamide et emtricitabine [FTC-TAF]), ces schémas thérapeutiques oraux ne sont peut-être pas adaptés à toutes les populations vulnérables. Selon les observations des groupes de défense des intérêts des patients, les patients souhaitent avoir des traitements efficaces qui améliorent l'observance thérapeutique, qui sont bien tolérés et qui peuvent améliorer la qualité de vie. Le CCEM conclut que le cabotégravir LP est une option efficace ayant un bon profil de tolérabilité et une fréquence d'administration réduite, bien qu'aucune conclusion ne puisse être tirée concernant l'amélioration de l'observance thérapeutique et de la qualité de vie à la lumière des données probantes disponibles.

Si l'on se fie au prix indiqué par le promoteur pour le cabotégravir et aux prix courants accessibles au public pour tous les autres médicaments, le rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du traitement à l'étude est de 29 283 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) comparativement au TDF-FTC. À ce RCED, le cabotégravir est rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ chez les adultes (hommes cisgenres et femmes transgenres ayant des relations sexuelles avec des hommes et femmes cisgenres) pesant au moins 35 kg et susceptibles de contracter une infection par le VIH1.

Tableau 1 : Conditions de remboursement et justification

Condition de remboursement	Justification	Conseils de mise en œuvre
Instauration, renouvellement, arrêt et prescription		
1. L'admissibilité au remboursement du cabotégravir LP est fondée sur les critères utilisés par chaque régime d'assurance médicaments public pour l'instauration, le renouvellement, l'arrêt et la prescription du TDF-FTC dans la PPrE du VIH1.	Les données probantes ne permettent pas de croire que le cabotégravir LP devrait être soumis à des exigences différentes des autres options actuellement remboursées dans la PPrE du VIH1.	—
Prix		
2. Le prix est réduit.	Aux prix courants accessibles au public pour tous les comparateurs, le cabotégravir LP est associé à un RCED de 29 283 \$ par AVAQ gagnée comparativement à la PPrE par voie orale. À ce RCED, aucune réduction du prix n'est nécessaire pour que le traitement soit rentable à un seuil de disposition à payer de 50 000 \$ l'AVAQ gagnée. Le RCED est sensible aux hypothèses concernant le cout du médicament et l'observance thérapeutique. Une réduction du prix pourrait être requise pour que le traitement soit rentable si les hypothèses du scénario de référence de l'ACMTS ne se confirment pas.	—
Faisabilité de l'adoption		
3. La faisabilité économique de l'adoption du cabotégravir est examinée.	Au prix indiqué, on s'attend à ce que les dépenses totales des régimes d'assurance médicaments pour le cabotégravir dépassent 40 000 000 \$ la troisième année.	—

AVAQ = année de vie ajustée en fonction de la qualité; FTC = emtricitabine; LP = à libération prolongée; PPrE = prophylaxie préexposition; RCED = rapport cout/efficacité différentiel; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil

Points de discussion

- Le CCEM discute du degré de certitude des données probantes sur le bénéfice du traitement par le cabotégravir LP comparativement à celui du TDF-FTC, lequel est classé comme étant élevé dans les deux essais. C'est le cas à la fois pour les phases combinant le traitement préliminaire par voie orale

et le traitement par injection (étape 1 et étape 2) et la phase comprenant le traitement par injection seulement (étape 2 seulement). Cependant, en l'absence de seuil d'importance clinique fondé sur des données probantes, l'importance clinique de la différence entre les groupes observée est moins certaine.

- Le CCEM discute de l'importance de l'observance thérapeutique pour que les options de PPrE soient efficaces et des données probantes disponibles dans l'examen. Bien que des différences dans l'observance thérapeutique à l'avantage du cabotégravir LP aient été observées dans les essais, aucune conclusion définitive ne peut être tirée qui appuierait une corrélation entre l'observance thérapeutique et le bénéfice du cabotégravir LP pour le critère d'évaluation de l'efficacité primaire en raison de plusieurs limites. Le fait que les analyses de l'observance thérapeutique aient été menées auprès d'un échantillon de chaque groupe de traitement dans les deux essais est l'une de ces limites, car cet échantillon ne représente pas nécessairement l'ensemble de la population admise. De plus, la petite taille de l'échantillon pourrait entraîner une surestimation de l'effet du traitement. Également, comme l'a mentionné le clinicien expert, la mesure de l'observance thérapeutique au moyen des données pharmacocinétiques du taux de médicament ne reflète pas nécessairement fidèlement l'observance thérapeutique (particulièrement pour le TDF-FTC par voie orale) en raison de la variabilité biologique dans le métabolisme du médicament entre les personnes au sein des populations. L'observance thérapeutique constatée dans les essais cliniques ne reflète pas nécessairement ce qui se passe dans la pratique clinique.
- Il n'y a pas de données probantes directes ou indirectes comparant le cabotégravir LP au FTC-TAF disponibles pour cet examen, et l'efficacité et l'innocuité relatives des deux médicaments sont donc inconnues. La métaanalyse en réseau (MR) incluse dans la demande fournit des données probantes sur l'efficacité du cabotégravir LP à réduire les infections par le VIH1 comparativement à l'absence de PPrE; cependant, les résultats de la MR sont incertains en raison de plusieurs limites qui empêchent d'évaluer les principales hypothèses des analyses.
- La durée du suivi dans les deux essais est considérée comme appropriée et suffisamment longue pour relever les cas de VIH au sein de la population admise; cependant, il n'y a pas de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité à long terme (au-delà des essais pivots) pour cet examen.
- Les données sur les populations adolescentes sont limitées. Cet élément est abordé plus en détail dans le tableau 2 (voir la recommandation anglaise).
- La rentabilité du cabotégravir LP comparativement celle de la PPrE orale dépend fortement des hypothèses concernant l'observance thérapeutique. Si les patients ont une meilleure observance thérapeutique au cabotégravir LP qu'à la PPrE orale, le rapport cout/efficacité du cabotégravir LP devient plus favorable. À l'inverse, si les patients préfèrent la PPrE orale, le cabotégravir LP devient moins rentable. De plus, le RCED estimé par l'ACMTS est fondé sur les prix courants accessibles au public pour tous les comparateurs, y compris la PPrE orale. Les données probantes disponibles sur l'observance thérapeutique pour ces deux approches sont incertaines, et le prix négocié de la PPrE orale pourrait être plus bas que le prix courant accessible au public. Une réduction du prix du cabotégravir LP pourrait être nécessaire pour qu'il soit rentable comparativement à la PPrE orale.



Pour connaître le contenu des sections **Contexte**, **Sources d'information utilisées par le Comité**, **Points de vue des parties prenantes**, **Données probantes cliniques** et **Données probantes économiques**, veuillez consulter la recommandation anglaise.

Comité canadien d'expertise sur les médicaments

Membres du Comité

Les D^{rs} James Silvius (président), Sally Bean, Ran Goldman, Trudy Huyghebaert, Peter Jamieson, Christine Leong, Kerry Mansell, Alicia McCallum, Srinivas Murthy, Danyaal Raza, Edward Xie et Peter Zed, et MM. Dan Dunskey, Bob Gagné et Morris Joseph.

Date de la réunion : Le 27 juin 2024

Absences : Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts : Aucun.

ISSN : 2563-6596

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge chez le patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMCTS – l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé – n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, ni aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMCTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMCTS.

L'ACMCTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMCTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMCTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires ni de tout fournisseur d'information tiers.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMCTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMCTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMCTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux lignes directrices sur la confidentialité relatives aux examens en vue du remboursement d'un médicament à l'ACMCTS.

L'ACMCTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMCTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMCTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.