



## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Juillet 2015

<b>Médicament</b>	darunavir/cobicistat (Prezcobix)
<b>Indication</b>	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en concomitance avec d'autres antirétroviraux, chez les n'ayant jamais subi de traitement antirétroviral et des patients y ayant été soumis déjà qui ne présentent pas de mutations associées à la résistance (MAR) au darunavir.
<b>Demande d'inscription</b>	Selon l'indication.
<b>Fabricant(s)</b>	Janssen Inc.

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## **SOMMAIRE**

### **Introduction**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'en prend aux lymphocytes T CD4, éléments essentiels du système immunitaire dans la défense de l'organisme contre les infections. En l'absence de traitement, la déficience immunitaire progressive peut mener au sida, phase terminale de l'infection au VIH durant laquelle le malade ne peut plus combattre les infections ni éviter certaines tumeurs malignes. Selon les estimations, le nombre de personnes infectées par le VIH est passé de 64 000 en 2008 à 71 300 en 2011<sup>1</sup>, en hausse de 11,4 %. Le nombre de nouveaux cas s'élevait à 2 090 en 2013.

Le traitement de référence actuel de l'infection due au VIH se compose d'antirétroviraux et a pour but principal de réduire au minimum la charge virale et de maintenir cet état afin de restaurer et de préserver la fonction immunologique, d'améliorer la qualité de vie et de diminuer la morbidité et la mortalité liées au VIH. L'adhésion au traitement est un important indicateur prévisionnel de l'efficacité du traitement antirétroviral parce qu'elle influe sur le degré de suppression virale et de restauration immunologique, sur le rythme d'évolution de l'infection vers le sida et sur la probabilité de décès. De nombreuses options thérapeutiques s'offrent, et le choix du régime antirétroviral est dicté par la puissance, la tolérabilité et la commodité des médicaments, les interactions médicamenteuses connues ou potentielles, les maladies concomitantes, les antécédents du patient en matière de traitement antirétroviral, les autres médicaments du patient et le coût. Les régimes thérapeutiques les plus courants sont formés de trois médicaments, dont deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI ou ITIcN) et un médicament d'une autre classe, comme un inhibiteur de protéase (IP).

Le darunavir (DRV) est un IP qui bloque l'activité de l'enzyme protéase nécessaire à l'assemblage des particules virales. Parce qu'il est rapidement métabolisé par le cytochrome P450 3A (CYP 3A), il est nécessaire de lui adjoindre un inhibiteur du CYP 3A comme le ritonavir (DRV/r) ou le cobicistat (DRV/COBI). Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a déjà examiné l'association DRV/r dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des adultes déjà traités auparavant<sup>2</sup>, des adultes jamais traités encore<sup>3</sup> et des enfants ayant subi un traitement déjà<sup>4</sup>. Il a recommandé son inscription sur la liste des médicaments couverts dans le traitement de l'infection au VIH dans ces trois groupes. L'association médicamenteuse à dose fixe DRV/COBI 800 mg-150 mg, qui fait l'objet du présent examen, est offerte en comprimés à prise unique quotidienne. Santé Canada a autorisé sa commercialisation dans le traitement de l'infection par le VIH, en concomitance avec d'autres antirétroviraux, chez les patients, jamais traités ou déjà soumis à un traitement, qui ne présentent pas de mutations associées à une résistance (MAR) au DRV. La posologie recommandée est d'un comprimé une fois par jour avec des aliments.

<b>Indication à l'étude</b>
Le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), en concomitance avec d'autres antirétroviraux, chez les n'ayant jamais subi de traitement antirétroviral et des patients y ayant été soumis déjà qui ne présentent pas de mutations associées à la résistance (MAR) au darunavir (DRV) <sup>a</sup> .
<b>Critères d'inscription demandés par le promoteur</b>
Conformément à l'indication.

<sup>a</sup> L'innocuité et l'efficacité de DRV/COBI chez des patients de 18 ans ou moins n'ont pas été établies.

Le présent sommaire reprend l'essentiel de l'examen méthodique entrepris pour évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association DRV/COBI 800 mg-150 mg dans le traitement de l'infection due au VIH chez des patients n'ayant jamais subi de traitement antirétroviral et des patients y ayant été soumis déjà, qui ne présentent pas de MAR au DRV.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Les preuves qui font l'objet de l'examen méthodique proviennent d'un essai clinique de phase 3, en mode ouvert, de 48 semaines et comportant un seul groupe : GS-US-216-0130 (N = 314). L'essai évalue l'innocuité et l'efficacité de DRV/COBI 800 mg-150 mg en deux préparations administrées avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) actifs à des patients infectés par le VIH jamais traités encore (n = 296) et à des patients ayant subi un traitement déjà (n = 18), qui ne présentent pas de MAR au DRV. Les participants toujours présents au terme de 48 semaines ont eu la possibilité de poursuivre le traitement en mode ouvert par DRV/COBI 800 mg-150 mg avec les INTI dans le cadre d'une phase de prolongation en mode ouvert (nous ne disposons pas de données sur cette phase). La proportion de patients dont la charge virale (acide ribonucléique [ARN] du VIH-1) est inférieure à 50 copies/ml à la semaine 24 (analyse sélective) constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans l'étude GS-US-216-0130. Pour ce qui est de l'innocuité, le principal paramètre d'intérêt est la proportion de patients aux prises avec un événement indésirable de degré 3 (grave) ou de degré 4 (mettant la vie en péril) apparu au traitement (jusqu'à la semaine 24).

Comme l'étude GS-US-216-0130 ne comporte qu'un seul groupe et que l'intervention se déroule en mode ouvert, il est impossible d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives du médicament à l'étude par rapport à d'autres régimes antirétroviraux, y compris DRV/r. En ce qui a trait au caractère applicable des constatations, notons que, comparativement à cette population de patients en pratique clinique au Canada, les participants sont à un stade plus avancé de la maladie et ceux de race blanche sont moins nombreux. Aussi, presque tous les patients jamais traités encore (99 %) sont soumis à un traitement de fond composé d'emtricitabine et de ténofovir, une proportion plus grande que ce que l'on constate en pratique clinique au Canada. Les patients ayant déjà subi un traitement sont peu nombreux (n = 18), ce qui limite la possibilité de généraliser les constatations de l'étude à ce groupe de patients dans la pratique.

### Effacité

Dans l'étude GS-US-216-0130, l'analyse principale déterminant, selon la technique d'analyse sélective, la proportion de patients naïfs de traitement chez qui l'association DRV/COBI 800 mg-100 mg parvient à réduire la charge virale (ARN du VIH-1) en deçà de 50 copies/ml illustre que cette proportion est semblable à la semaine 24 (83,7 %) et à la semaine 48 (82,7 %). La proportion de patients jamais traités subissant un échec virologique est [REDACTED] à la semaine 24 ([REDACTED]) et à la semaine 48 ([REDACTED]). Les résultats de l'analyse du délai de disparition de la réponse virologique appuient ceux de l'analyse sélective. La cohorte de patients traités auparavant est formée de 18 patients, ce qui limite la portée des données sur l'efficacité de l'association DRV/COBI 800 mg-100 mg à raison d'une prise par jour dans cette population de patients. Vu que l'étude n'a qu'un seul groupe, il est difficile d'estimer avec certitude l'efficacité de DRV/COBI comparativement à celle du placebo ou d'autres régimes antirétroviraux. Toutefois, les résultats de l'étude GS-US-216-0130 concordent en général avec ceux d'essais cliniques évaluant DRV/r chez des patients jamais traités encore et des patients ayant déjà été traités.

Le fabricant a transmis une analyse comparative ajustée opposant DRV/COBI 800 mg-150 mg une fois par jour et DRV/r 800 mg-100 mg une fois par jour, qui révèle que l'association DRV/COBI n'est pas inférieure à DRV/r sur le plan de la réponse virologique en 48 semaines. En raison de certains points préoccupants, dont la comparabilité des groupes d'intervention et l'efficacité des ajustements en fonction de variables de confusion potentielle, l'opacité du modèle analytique et le recours à des méthodes non normalisées de comparaison indirecte, les résultats de l'analyse sont de validité incertaine.

L'étude GS-US-216-0130 ne dit rien de la qualité de vie liée à la santé.

Le fabricant a procédé à une étude pharmacocinétique (TMC114IFD1001) pour démontrer que le DRV à la dose de 800 mg, avec le COBI comme potentialisateur à raison de 150 mg, et le DRV avec le ritonavir (RTV) comme potentialisateur à la dose de 100 mg ont la même biodisponibilité. Selon cette étude, la concentration maximale et la surface sous la courbe en 24 heures du DRV confirment la bioéquivalence des groupes COBI et RTV, mais la concentration minimale et la concentration à 0 h sont plus basses dans le groupe COBI que dans le groupe RTV. Une autre étude pharmacocinétique constate que DRV et COBI administrés sous la forme d'une association à dose fixe sont bioéquivalents aux deux médicaments administrés séparément.

### Effets néfastes

L'étude GS-US-216-0130 ne rapporte aucun décès en 48 semaines. L'incidence d'événements indésirables est la même en 24 semaines et en 48 semaines. La diarrhée, la céphalée, les nausées, l'éruption cutanée et l'infection des voies respiratoires supérieures sont les incidents indésirables les plus fréquents. Pour ce qui est des abandons, 16 patients (5,1 %) jamais traités avant cela mettent un terme prématurément à leur participation en raison d'un effet indésirable, dont 6 pour cause d'éruption cutanée.

Des réactions cutanées ont été observées au cours du programme de développement clinique du DRV<sup>5</sup>. Dans l'étude GS-US-216-0130, [REDACTED] patients ont éprouvé des troubles cutanés ou du tissu sous-cutané. Le clinicien expert consulté lors du présent examen est d'avis que les réactions cutanées associées au DRV ne constituent pas un problème majeur en règle générale et que rarement y a-t-il lieu de cesser le traitement.

Le COBI est réputé pour son inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, ce qui hausse le taux de créatinine sérique<sup>6</sup>. Dans l'étude GS-US-216-0130, on note une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé aux semaines 24 et 48 et une hausse concomitante de la créatinine sérique ces mêmes semaines. [REDACTED] patients ont présenté un trouble rénal ou urinaire. Le clinicien expert consulté pour les besoins de l'examen estime que ces constats ne sont pas une grave source de préoccupation et que les patients seraient soumis à une surveillance périodique de leur fonction rénale. L'analyse ajustée du fabricant comparant DRV/COBI et DRV/r n'évalue pas les aspects de l'innocuité; donc, l'innocuité relative des deux régimes antirétroviraux demeure incertaine. Les groupes de patients ayant transmis des observations au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) se disent préoccupés par la fatigue, la hausse du taux de cholestérol et les effets indésirables gastro-intestinaux. À leurs yeux, le RTV occasionne beaucoup d'effets gastro-intestinaux. Dans l'étude GS-US-216-0130, une grande proportion (> 20 %) de patients ont présenté de la diarrhée et des nausées. Selon la documentation, la fréquence de la diarrhée et des nausées associées au DRV/r serait respectivement de 8 % à 14 % et de 4 % à 7 %. Bien que l'on ne puisse vraiment comparer ces chiffres et les données sur DRV/COBI, celles-ci ne laissent pas entrevoir que DRV/COBI aurait une meilleure tolérabilité que DRV/r.

### Conclusion

Un essai clinique de phase 3, en mode ouvert, à un seul groupe, démontre que le traitement par DRV/COBI 800 mg-150 mg, les deux médicaments administrés séparément, se traduit par un haut taux de suppression virale (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) chez des patients infectés par le VIH-1 jamais traités encore ou ayant déjà subi un traitement, quoique les données pour ce dernier groupe formé de seulement 18 patients soient limitées. Les résultats ayant trait à l'efficacité dans ces deux groupes sont semblables en général à ceux obtenus avec le DRV/r dans d'autres études, bien que l'on ne puisse tirer de conclusion ferme quant à l'efficacité et à l'innocuité comparatives des deux régimes antirétroviraux en l'absence de comparaison directe. L'étude examinée ne renferme pas de données sur la qualité de vie. Les incidents indésirables les plus fréquents sont la diarrhée, la céphalée, les nausées et l'éruption cutanée. Celle-ci est le motif le plus souvent invoqué par les patients jamais traités encore qui ont mis un terme prématurément à leur participation à l'étude pour cause d'effets indésirables. Même si la créatinine sérique s'élève pendant le traitement, l'on note peu d'incidents indésirables d'origine rénale.

Les données pharmacocinétiques démontrent la bioéquivalence de DRV/COBI 800 mg-150 mg et de DRV/r 800 mg-100 mg sur les plans de la concentration plasmatique maximale et la surface sous la courbe en 24 h du DRV, mais la concentration plasmatique minimale et la concentration à 0 h du DRV sont plus basses avec le COBI qu'avec le RTV. Elles démontrent également la bioéquivalence de l'association à dose fixe DRV/COBI 800 mg-150 mg et des deux médicaments administrés séparément.

## SOMMAIRE DU PCEM SUR PREZCOBIX

TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

	Étude GS-US-216-0130		
	DRV/COBI 800 mg-150 mg plus 2 INTI/ITiCN		
	Jamais traités (N = 295)	Déjà traités (N = 18)	Total (N = 313)
<b>Réussite virologique semaine 24 (analyse sélective)</b>			
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)			258 (82,4)
IC à 95 %, %			
<b>Réussite virologique semaine 48 (analyse sélective)</b>			
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)			253 (80,8)
IC à 95 %, %			
<b>Échec virologique semaine 24 (analyse sélective)</b>			
Échec virologique, n (%)			36 (11,5)
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml, n (%)			22 (7,0)
<b>Échec virologique semaine 48 (analyse sélective)</b>			
Échec virologique, n (%)			33 (10,5)
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml, n (%)			14 (4,5)
<b>Effets néfastes semaine 48, n (%)</b>			
Décès	0	0	0
II	–	–	286 (91,4)
IIG	–	–	26 (8,3)
ACEI	–	–	
<b>Effets néfastes notables semaine 48, n (%)</b>			
Troubles hépatobiliaires	–	–	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	–	–	
Troubles du système nerveux	–	–	
Troubles psychiatriques	–	–	
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	–	–	

ACEI = abandon pour cause d'effet indésirable; ARN = acide ribonucléique; DRV/COBI = darunavir et cobicistat comme potentialisateur; IC = intervalle de confiance; II = incident indésirable; IIG = incident indésirable grave; INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse; ITiCN = inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Sources : rapport d'étude clinique<sup>7</sup>, Tashima et coll.<sup>8</sup>, résumé sur l'innocuité clinique<sup>9</sup>.