

COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

ELVITÉGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (Genvoya — Gilead Sciences Canada)

**Indication : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine
de type 1 (VIH-1)**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'association médicamenteuse elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (EVG/COBI/FTC/TAF) sur la liste des médicaments couverts en tant que régime thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez la personne de 12 ans ou plus qui ne présente aucune mutation connue associée à une résistance à un ou des composants de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) démontrent la non-infériorité de l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF par rapport à l'association EVG/COBI/FTC/ténofovir disoproxil (TDF) dans la suppression de la charge virale chez des adultes infectés par le VIH jamais traités encore en 48 semaines de traitement. Un ECR, dont les participants sont en suppression virologique, démontre que le passage d'un régime thérapeutique renfermant TDF/FTC à EVG/COBI/FTC/TAF s'accompagne d'un plus haut taux de suppression virologique, dans une mesure statistiquement significative, en 48 semaines que la poursuite du régime en place. Un essai clinique à un seul groupe et en mode ouvert illustre que le traitement par EVG/COBI/FTC/TAF se traduit par un taux de réussite virologique de 91,3 % chez 23 adolescents jamais soumis encore à une thérapie antirétrovirale.
2. Au prix indiqué par le fabricant (■■■■ le comprimé), l'association EVG/COBI/FTC/TAF coute autant ou moins cher que d'autres thérapies offertes en un comprimé ou d'usage courant chez les adolescents (41,38 \$ à 43,78 \$) ou les adultes (41,38 \$ à 55,57 \$) infectés par le VIH-1.

À souligner :

Le Comité fait remarquer que le coût des antirétroviraux n'est pas forcément le même pour tous les régimes d'assurance médicaments publics adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez la personne de 12 ans ou plus (d'un poids minimal de 35 kg) ne présentant aucune mutation connue associée à une résistance à ses composants individuels. Les antirétroviraux de l'association sont réunis en un seul comprimé renfermant 150 mg d'EVG, 150 mg de COBI, 200 mg de FTC et 10 mg de TAF.

Résumé des éléments pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : une revue systématique d'ECR examinant EVG/COBI/FTC/TAF, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes infectées par le VIH-1.

Observation de patients

Un groupe de défense des intérêts des patients, le Canadian Treatment Action Council, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. L'information présentée provient principalement d'une consultation pancanadienne au sujet du processus du PCEM dans le cadre d'un webinaire, des principales constatations des essais cliniques sur EVG/COBI/FTC/TAF et de consultations antérieures, mais récentes. Voici le résumé des observations transmises par ce groupe :

- L'infection par le VIH est une maladie grave qui met en danger la vie du malade, qui affaiblit le système immunitaire et qui, si elle n'est pas traitée, prédispose le malade aux infections opportunistes.
- Outre les répercussions mentales et physiques de la maladie, les patients subissent souvent un grand stress et de la stigmatisation, et certains éprouvent de la difficulté à obtenir les traitements les plus efficaces.
- Les patients sont de plus en plus préoccupés par les affections concomitantes et les effets indésirables de certains traitements, d'autant que les personnes infectées par le VIH ont une plus longue espérance de vie maintenant. Ils sont inquiets de la toxicité rénale et osseuse de la bithérapie TDF/FTC et ils espèrent que l'association EVG/COBI/FTC/TAF sera moins néfaste sur ces deux plans.
- L'adhésion thérapeutique est particulièrement importante dans la réussite du traitement de l'infection par le VIH surtout que l'on sait que le manquement à cet égard peut entraîner une résistance à une classe de médicaments. Dans cette éventualité, le patient n'a d'autre choix que d'opter pour un régime thérapeutique différent. C'est pourquoi les patients jugent qu'il est vital d'avoir à leur disposition le plus grand nombre d'options possibles.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM couvre 2 essais cliniques de phase 3 multicentriques, à double insu, à double placebo, comparatifs avec traitement de référence, évaluant la non-infériorité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF (étude 104, N = 872; étude 111, N = 872), un essai clinique de phase 3 multicentrique, en mode ouvert, comparatif avec traitement de référence, évaluant la non-infériorité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF (étude 109, N = 1 443) et 2 études de cohorte multicentriques en mode ouvert (étude 112, N = 252; étude 106, N = 48). Les participants des études 104 et 111 sont des adultes jamais traités encore, alors que ceux de l'étude 109 sont des adultes en suppression virologique soumis à une trithérapie antirétrovirale composée de TDF/FTC et d'un troisième médicament. Les

études 112 et 106 évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF dans le traitement de l'infection au VIH-1 chez des adultes en insuffisance rénale légère ou modérée pour la première, chez des adolescents jamais traités encore pour la seconde.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique :

- La réussite virologique — le pourcentage de patients dont le taux d'acide ribonucléique (ARN) du VIH est < 50 copies/ml (conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la Food and Drug Administration [FDA]).
- La résistance
- Le questionnaire EuroQol 5-Dimensions 3 level (EQ-5D-3L) — la variation du score à l'échelle visuelle analogique EQ-5D-3L et du score de chaque catégorie par rapport aux scores initiaux.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables (rénaux et osseux).

Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est le pourcentage de patients dont le taux d'ARN viral est < 50 copies/ml la semaine 48 (études 104, 111 et 109) ou la semaine 24 (études 112 et 106) conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la FDA.

Efficacité

- Dans les études 104 et 111, l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF se révèle non inférieure à l'association EVG/COBI/FTC/TDF sur le plan du pourcentage de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est < 50 copies/ml. La différence de proportion entre les deux groupes va comme suit :
 - étude 104 : 1,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,6 à 4,5) dans l'analyse de l'ensemble intégral et -0,1 % (IC à 95 % de -2,2 à 2,1) dans l'analyse de l'ensemble conforme au protocole;
 - étude 111 : 3,1 % (IC à 95 % de -1,0 à 7,1) dans l'analyse de l'ensemble intégral et 1,6 % (IC à 95 % de -1,1 à 4,4) dans l'analyse de l'ensemble conforme au protocole.
- Dans l'étude 109, les résultats de l'analyse principale démontrent que les patients qui sont passés à EVG/COBI/FTC/TAF sont remarquablement plus nombreux à afficher un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml la semaine 48 que les patients qui ont poursuivi le traitement en place consistant en TDF/FTC + un troisième médicament (différence de proportion de 4,1 %; IC à 95 % de 1,6 à 6,7; $P = 0,0002$).
- Dans l'étude 112, l'analyse principale démontre un taux de réussite virologique de 95,0 % la semaine 24 chez ceux qui ont délaissé leur régime antirétroviral au profit de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.
- Dans l'étude 106, l'association EVG/COBI/FTC/TAF amène un taux de réussite virologique la semaine 24 de 91,3 % chez les 23 adolescents jamais soumis à une thérapie antirétrovirale jusque-là.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Au bas mot, 80 % des patients de chacune des études ont subi au moins un incident indésirable apparu au traitement.
- La diarrhée, la nausée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les incidents indésirables les plus fréquents avec l'association EVG/COBI/FTC/TAF.

- Même si le déclin de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) et la baisse de la densité minérale osseuse sont moindres avec l'association EVG/COBI/FTC/TAF qu'avec l'association EVG/COBI/FTC/TDF, les changements observés ne sont probablement pas importants à court terme en pratique clinique, et leur importance du point de vue du risque d'insuffisance rénale ou de fracture à long terme est incertaine.

Cout et rentabilité

L'analyse de couts du fabricant compare, sous l'angle du cout des médicaments, l'association EVG/COBI/FTC/TAF aux thérapies antirétrovirales recommandées chez les patients jamais traités dans les lignes directrices de 2015 du Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis en ce qui a trait au traitement de l'infection par le VIH-1 chez des personnes de 12 ans ou plus (pesant 35 kg au moins) qui ne présentent pas de mutations connues associées à la résistance aux composants de l'association médicamenteuse. Ces comparateurs sont dolutégravir (DTG)/abacavir (ABC)/lamivudine (3TC) (50/600/300 mg par jour); DTG (50 mg par jour) + TDF/FTC (200/300 mg par jour); EVG/COBI/FTC/TDF (150/150/200/300 mg par jour); raltégravir (RAL) (400 mg deux fois par jour) + TDF/FTC (200/300 mg par jour); darunavir (DRV) (800 mg par jour) avec ritonavir 100 mg pour en accroître la concentration + TDF/FTC (200/300 mg par jour). L'analyse ne tient compte que du cout des médicaments, car le fabricant postule que les comparateurs sont sur un pied d'égalité pour ce qui est de l'utilisation d'autres ressources. L'analyse repose également sur l'hypothèse voulant que l'efficacité et l'innocuité des comparateurs soient semblables, sur la foi des preuves cliniques provenant de 5 essais cliniques de phase 3.

La principale limite de l'analyse du fabricant tient à l'absence d'information clinique comparative sur l'association EVG/COBI/FTC/TAF par rapport aux régimes antirétroviraux indiqués chez les adolescents et par rapport aux régimes antirétroviraux recommandés en première intention, outre EVG/COBI/FTC/TDF, chez les adultes. De plus, le fabricant n'a pas effectué d'analyse de couts distincte pour les adolescents, et comme il peut y avoir des différences entre les régimes utilisés dans le traitement des adolescents et ceux utilisés dans le traitement des adultes, cela limite la portée de son analyse.

Au prix, tenu confidentiel à la demande du fabricant, de [REDACTÉ] le comprimé, le cout journalier du traitement par l'association EVG/COBI/FTC/TAF est [REDACTÉ] ou moindre que celui des thérapies antirétrovirales d'usage courant dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adolescent (thérapies offertes en un comprimé au cout allant de 41,38 \$ à 43,78 \$ par jour, dont DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC et FTC/RPV/TDF) ou chez l'adulte (46,39 \$ par jour pour l'association EVG/COBI/FTC/TDF et de 41,38 \$ à 55,57 \$ par jour pour d'autres thérapies recommandées par le DHHS).

Autres sujets de discussion :

Le Comité note ce qui suit :

- Il se pourrait que l'association EVG/COBI/FTC/TAF soit prescrite en prophylaxie postexposition, ce qui n'est pas une indication autorisée de ce médicament.
- L'association EVG/COBI/FTC/TAF est la seule thérapie offerte en un seul comprimé indiquée dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adolescent au Canada.

Lacunes de la recherche :

Le Comité souligne l'insuffisance de preuves sur les aspects que voici :

- Les études examinées ici ont exclu les personnes coinfectedes par le virus de l'hépatite B ou le virus de l'hépatite C.
- Il n'y a pas de preuves cliniques quant à l'innocuité et à l'efficacité de l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF dans le traitement de l'infection au VIH-1 chez l'adolescent qui a subi un traitement déjà.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 17 février 2016

Absences :

Quatre membres du CCEM sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé la suppression de renseignements confidentiels. L'ACMTS a procédé au caviardage de cette information conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.