



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

EMTRICITABINE et FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL (Truvada — Gilead Sciences Canada)

Indication : la prophylaxie préexposition de l'infection par le VIH-1

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) dans la prophylaxie préexposition (PrEP) de l'infection par le virus de l'immunodéficiences humaine de type 1 (VIH-1) en combinaison avec des pratiques sexuelles sécuritaires pour réduire le risque de transmission sexuelle du VIH-1 chez l'adulte qui court un grand risque de contracter l'infection, sous réserve des conditions ci-dessous :

Conditions :

1. Le médicament est prescrit dans le cadre d'un programme de santé sexuelle par un prescripteur expérimenté dans la prévention et le traitement de l'infection par le VIH-1.
2. Une diminution du prix.

Motifs de la recommandation :

1. Trois essais cliniques comparatifs avec placebo, randomisés et à double insu (iPrEx [N = 2 499], Partners PrEP [N = 4 758] et CDC TDF2 [N = 1 219]) démontrent une réduction statistiquement significative de l'incidence de la séroconversion au VIH-1 grâce à l'association FTC/TDF, comparativement au placebo, chez des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes pour le premier, chez des couples hétérosexuels sérodiscordants pour le deuxième et chez des hétérosexuels, hommes et femmes, sexuellement actifs pour le troisième.
2. Alors que l'association FTC/TDF peut représenter une option rentable dans la PrEP chez les personnes à haut risque d'infection, la rentabilité demeure éminemment incertaine, en particulier chez les personnes à bas risque d'exposition au VIH-1.

À souligner :

1. Le CCEM fait remarquer que les conditions optimales de prescription de l'association FTC/TDF sont dans le cadre d'un programme de santé sexuelle géré en partenariat avec les services de santé publics.
2. Les patients devraient se voir offrir du counseling sur l'observance thérapeutique.

Contexte :

L'association médicamenteuse FTC/TDF offerte en comprimés renferme de l'emtricitabine, analogue nucléosidique qui inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1, et du fumarate de ténofovir disoproxil, promédicament du ténofovir, analogue nucléotidique qui inhibe l'activité de la transcriptase inverse du VIH-1. Le médicament se vend en comprimés renfermant 200 mg de FTC et 300 mg de TDF. La posologie recommandée par Santé Canada est d'un comprimé une fois par jour. L'association FTC/TDF est indiquée dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte en combinaison avec d'autres antirétroviraux. Elle est également indiquée dans la PrEP en combinaison avec des pratiques sexuelles sécuritaires dans la réduction du risque de transmission du VIH-1 chez l'adulte qui court un grand risque de contracter l'infection; cette dernière indication est celle qui fait l'objet de la présente évaluation.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : la revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) et d'études pivots sur l'association FTC/TDF dans la PrEP, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes à haut risque de contracter l'infection par le VIH-1.

Observations de patients :

Voici le résumé de l'information communiquée par trois groupes de défense des intérêts de patients (Maggie's : The Toronto Sex Workers Action Project, le Canadian Treatment Action Council et le AIDS Committee of Toronto) en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Dans la majorité des cas d'infection existante par le VIH-1 et des nouveaux cas, ce sont des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes; les hommes non infectés qui ont des rapports sexuels avec des hommes vivent dans la peur de contracter l'infection et dans l'anxiété à la perspective d'une relation sexuelle avec un partenaire séropositif ou dont l'état sérologique vis-à-vis du VIH est inconnu, et leur santé mentale en souffre.
- Le risque de contracter l'infection par le VIH en cas d'agression sexuelle ou de rapports sexuels non protégés (pas de préservatif) acceptés en échange d'argent inquiète les travailleuses du sexe.
- Le préservatif à lui seul ne peut atténuer le risque d'infection par le VIH-1 ni les craintes à cet égard en raison de son inefficacité et de la possibilité d'une rupture ou qu'un partenaire l'enlève durant les rapports sexuels. Le préservatif est également vu comme un frein au plaisir sexuel et à l'intimité entre les partenaires.
- L'utilisation de l'association FTC/TDF offre l'espoir d'une protection supplémentaire contre l'infection par le VIH-1 et de relations plus intimes.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM englobe trois ECR de phase 3, à double insu et comparatifs avec placebo qui évaluent l'innocuité et l'efficacité de l'association FTC/TDF 200 mg/300 mg à raison d'une prise quotidienne dans la PrEP comprenant également des services de prévention de l'infection par le VIH chez des adultes courant un grand risque de contracter l'infection. L'étude internationale iPrEx (N = 2 499) dont les participants sont des hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes se poursuit jusqu'à concurrence de 85 séroconversions. L'étude Partners PrEP (N = 4 758) suit pendant deux à trois ans des couples kényans ou

ougandais hétérosexuels sérodiscordants sexuellement actifs. Les participants de l'étude CDC TDF2 (N = 1 219) sont des Botswanais hétérosexuels, hommes ou femmes âgés de 18 à 39 ans sexuellement actifs; il était prévu que l'étude dure quatre ans. Elle se termine avant terme en raison du taux de rétention des participants plus bas que prévu. Le protocole des trois études prévoit une consultation toutes les quatre semaines pour remettre le médicament aux participants, les soumettre à un dépistage sanguin d'anticorps du VIH-1, leur offrir du counseling à propos de l'observance thérapeutique, de la réduction du risque d'infection et de l'usage du préservatif, et traiter les infections transmissibles sexuellement (ITS) symptomatiques, et ce, pour tous les patients quel que soit leur groupe d'intervention.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a pris en considération ceux que voici :

- La séroconversion au VIH-1 — L'incidence de la séroconversion au VIH-1 est le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les études, qui ont recours à des algorithmes de dépistage du VIH-1 prédéterminés selon lesquels des analyses sanguines par paires sont effectuées en parallèle et les prélèvements pour lesquels les résultats sont discordants sont analysés à nouveau. Le résultat positif est confirmé par le transfert Western ou par l'immunologie. Dans les études iPrEx et CDC TDF2, le moment de l'évènement s'agissant de l'infection par le VIH-1 est le moment du premier test de détection de l'ARN du VIH-1 positif. Dans l'étude Partners PrEP, ce moment est celui du premier test de détection d'anticorps contre le VIH-1 positif.
- Le comportement sexuel — L'étude iPrEx a prévu une entrevue structurée sur le comportement sexuel lors de la sélection des participants et toutes les 12 semaines durant la période de suivi. L'étude Partners PrEP collecte de l'information sur le comportement sexuel à toutes les consultations mensuelles de suivi. L'étude CDC TDF2 s'enquiert à toutes les consultations prévues des rapports sexuels avec port du préservatif et du nombre de partenaires sexuels au cours du dernier mois.
- L'observance thérapeutique — Toutes les études la mesurent selon le compte rendu des participants et le dénombrement des comprimés à la clinique.

Efficacité

- Dans l'étude iPrEx, on observe une réduction de 44 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15 % à 63 %; $P = 0,005$) du risque relatif de séroconversion au VIH-1 sous l'effet de l'association FTC/TDF comparativement au placebo. Dans cette étude, pour 100 participants traités par FTC/TDF pendant un an, on évite en moyenne 1,6 séroconversion (IC à 95 % de 0,5 à 2,8), par comparaison avec les participants prenant le placebo. L'étude Partners PrEP constate une réduction de 75 % (IC à 95 % de 55 % à 87 %; $P < 0,001$) du risque relatif de séroconversion au VIH-1 avec l'association FTC/TDF comparativement au placebo. Pour 100 participants de cette étude traités par FTC/TDF pendant un an, on éviterait en moyenne 1,5 séroconversion (IC à 95 % de 0,9 à 2,1) par comparaison avec les participants prenant le placebo. Dans l'étude CDC TDF2, la réduction du risque relatif de séroconversion au VIH-1 grâce à l'association FTC/TDF par rapport au placebo est de 62,2 % (IC à 95 % de 21,5 % à 83,4 %; $P = 0,03$).
- Durant l'étude iPrEx, le nombre de partenaires passifs dans les relations sexuelles anales des 12 dernières semaines a diminué en moyenne de 12 à moins de 5, et le pourcentage de ces partenaires ayant utilisé un préservatif est passé de 50 % à plus de 70 %. Lors de

l'admission à l'étude Partners PrEP, 27 % des participants séronégatifs avaient eu des relations sexuelles sans préservatif au cours du mois précédent. Ce pourcentage a baissé durant la période de suivi, à 13 % au terme de 12 mois et à 9 % au terme de 24 mois, et la baisse est semblable dans les deux groupes d'intervention. Dans l'étude CDC TDF2, le pourcentage de rapports sexuels protégés par préservatif avec le principal ou plus récent partenaire sexuel au début de l'étude est de 81,4 % (fourchette de 76,6 % à 86,4 %) dans le groupe traité par FTC/TDF et de 79,2 % (fourchette de 71,6 % à 87,6 %) dans le groupe du placebo, et ce pourcentage demeure sensiblement le même dans les deux groupes et stable durant 24 semaines. Le nombre de partenaires sexuels dans le dernier mois est semblable dans les deux groupes tout au long de l'étude et il diminue légèrement avec le temps ($P < 0,001$ pour la tendance; $P = 0,95$ entre les deux groupes d'intervention).

- Dans l'étude iPrEx, les taux moyen et médian d'observance thérapeutique selon le compte rendu des participants sont semblables dans les groupes de l'association FTC/TDF et du placebo (taux moyen : 88,7 % contre 89,6 %; taux médian : 95,4 % dans les deux groupes). L'étude Partners PrEP évalue l'observance thérapeutique par le dénombrement des comprimés dans les contenants retournés; plus de 98 % des contenants remis aux participants ont été retournés et 94 % des comprimés remis ont été pris dans les deux groupes d'intervention. Dans l'étude CDC TDF2, les taux d'observance sont semblables dans tous les groupes selon l'estimation d'après le dénombrement des comprimés (84,1 % dans le groupe FTC/TDF et 83,7 % dans le groupe placebo) et d'après le compte rendu des participants au sujet des trois jours précédents (94,4 % contre 94,1 %).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- L'incidence d'événements indésirables est du même ordre dans les groupes de l'association FTC/TDF et du placebo des études iPrEx (69 % contre 70 %), Partners PrEP (86 % contre 85 %) et CDC TDF2 (91 % contre 88 %). Les incidents indésirables courants dans les trois études sont l'infection des voies respiratoires supérieures, la pharyngite, la diarrhée et la céphalée. Dans l'étude CDC TDF2, la douleur abdominale, les étourdissements, la nausée, les vomissements et la perte de poids sont également des incidents indésirables fréquents. L'incidence des événements indésirables graves est la même dans les deux groupes d'intervention des études iPrEx (5 % dans les deux groupes), Partners PrEP (7 % dans les deux groupes) et CDC TDF2 (7 % dans les deux groupes).
- Les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables vont comme suit : 2 % dans les deux groupes de l'étude iPrEx et 2 participants du groupe FTC/TDF et 1 du groupe du placebo de l'étude Partners PrEP. Dans cette dernière étude, tous les abandons sont motivés par une hausse du taux de créatinine dans le sang, confirmée par des analyses sanguines successives. Il n'y a pas d'abandons de traitement pour cause d'effets indésirables dans l'étude CDC TDF2.
- On dénombre 5 décès dans l'étude iPrEx : 1 dans le groupe FTC/TDF et 4 dans le groupe du placebo. On en compte 17 dans l'étude Partners PrEP : 8 dans le groupe FTC/TDF et 9 dans le groupe du placebo. On en rapporte 6 dans l'étude CDC TDF2 : 2 dans le groupe FTC/TDF et 4 dans le groupe du placebo.
- Toutes études confondues, l'incidence de l'élévation de la créatinine (hausse dans une proportion de 1,5 du taux initial) ne dépasse pas 2 % dans les groupes d'intervention, et l'incidence des fractures ne dépasse pas 1 %, la majorité de ces fractures étant due à un traumatisme.

Cout et rentabilité

Le prix de l'association FTC/TDF (200 mg/300 mg; Truvada) indiqué par le fabricant de manière confidentielle est de 29,08 \$ le comprimé. La dose recommandée est d'un comprimé par jour.

L'analyse cout-efficacité du fabricant compare l'association FTC/TDF combinée à des pratiques sexuelles sécuritaires à ces pratiques seules dans la réduction du risque de transmission sexuelle de l'infection par le VIH-1 chez des adultes à haut risque de contracter cette infection. La population étudiée dans cette analyse se compose de couples hétérosexuels sérodiscordants et d'hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes. L'analyse s'inscrit dans la perspective d'un payeur public canadien et dans l'horizon temporel de la vie entière (35 ans). Le fabricant présente les résultats sous la forme du cout différentiel par infection au VIH prévenue et du cout différentiel de l'année de vie gagnée. Le nombre d'infections par le VIH évitées est déterminé en utilisant le taux d'infections initial et la réduction du taux d'infections rapportés dans les essais cliniques évaluant l'association FTC/TDF dans la PrEP. Le total des couts comprend le cout viager du traitement de l'infection par le VIH (ou le cout évité) et le cout de FTC/TDF dans la PrEP durant un an. Ce cout total est divisé par le nombre d'infections évitées pour déterminer le cout différentiel par infection au VIH prévenue et par le nombre d'années de vie épargnées (estimation établie selon les écrits) pour déterminer le cout différentiel de l'année de vie gagnée.

Le PCEM a relevé certaines limites de l'analyse économique du fabricant, la limite principale et cruciale étant que l'analyse ne tient pas compte de la durée de la prophylaxie à l'aide de FTC/TDF. L'analyse englobe le cout d'un an de prophylaxie, elle n'envisage pas la possibilité d'une prophylaxie s'étendant sur des années, voire sur la vie entière, ou de l'interruption du traitement prophylactique et de sa reprise par la suite. Comme les données cliniques sur la prophylaxie intermittente ou à long terme sont rares, le PCEM ne peut évaluer les répercussions de cet usage probable en pratique clinique.

Le PCEM a mis à l'épreuve d'autres données ayant trait au taux d'infections initial et au taux de réduction de l'infection par le VIH grâce à l'association FTC/TDF. Les résultats de ces analyses comparant FTC/TDF aux pratiques sexuelles sécuritaires seules vont d'un cout de 476 037 \$ par infection au VIH évitée au constat que FTC/TDF domine les pratiques sexuelles sécuritaires (c.-à-d. moins couteux et plus efficace) lorsqu'on passe de la population à faible risque de contracter l'infection à la population à risque élevé. Toutefois, il convient d'interpréter avec prudence les résultats numériques rapportés par le fabricant et ceux des analyses du PCEM, car la démarche analytique du fabricant fait fi de la durée de la prophylaxie. La conclusion la plus plausible veut que l'association FTC/TDF soit vraisemblablement une option rentable dans le traitement prophylactique des personnes à haut risque de contracter l'infection par le VIH.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- Le Comité s'est entretenu avec le clinicien expert qui a participé à la revue systématique notamment sur la PrEP à la demande en s'inspirant de l'étude IPERGAY. Quoique les résultats de cette étude donnent à penser que l'utilisation de FTC/TDF dans le cadre de la PrEP à la demande produit une réduction de l'incidence de la séroconversion au VIH-1 comparativement au placebo, l'indication n'est pas autorisée par Santé Canada.

- Le Comité s'est penché sur la définition de « haut risque » et fait remarquer que le risque de contracter l'infection au VIH-1 varie à la fois selon des facteurs individuels et selon la prévalence de l'infection dans des circonstances précises.

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 20 juillet 2016

Absences : aucune

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 n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

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.