



Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Juin 2017

Médicament	emtricitabine/rilpivirine/ténofovir alafénamide (Odefsey)
Indication	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 l'adulte qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine (FTC) et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml.
Demande d'inscription	En tant que régime thérapeutique complet pour l'adulte infecté par le VIH-1, jamais traité encore ou en suppression virologique, qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à FTC et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml.
Forme pharmaceutique	Comprimés renfermant 200 mg d'emtricitabine, 25 mg de rilpivirine et 25 mg de ténofovir alafénamide
Date de l'avis de conformité	Le 10 février 2017
Fabricant(s)	Gilead Sciences Canada

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 du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que tout ait été mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée par l'ACMTS dans le document à la date de sa publication, l'ACMTS 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'ACMTS.

L'ACMTS 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. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS 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'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires, ou de tout tiers fournisseur d'information.

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'ACMTS 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'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

SOMMAIRE

Introduction

La thérapie antirétrovirale hautement active (TAHA) constitue la norme dans la prise en charge de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à l'heure actuelle, et l'obtention et le maintien de la suppression maximale de la charge virale, qui conduisent à la restauration et à la préservation de la fonction immunitaire, à l'amélioration de la qualité de vie et à la réduction de la morbidité et de la mortalité liées au VIH, représentent le principal objectif du traitement¹.

FTC/RPV/TAF est une association médicamenteuse regroupant trois médicaments dans un comprimé :

- 25 mg de rilpivirine (RPV), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI);
- 200 mg d'emtricitabine (FTC), inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI);
- 25 mg de ténofovir alafénamide (TAF), inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI).

La posologie recommandée est d'un comprimé par la voie orale une fois par jour avec des aliments². La monographie précise que le comprimé de FTC/RPV/TAF doit être pris à un repas afin que l'absorption de la RPV soit optimale².

L'association FTC/RPV/TAF est indiquée en tant que régime thérapeutique complet dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adulte qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à FTC et dont la charge virale est $\leq 100\,000$ copies/ml². Selon la monographie, son efficacité et son innocuité chez le patient qui a connu un échec virologique ne sont pas établies². À la partie des indications et de l'utilisation clinique, la monographie dit qu'avant de commencer un traitement chez le patient n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, il convient de prendre en considération les points que voici : quel que soit l'ARN du VIH-1 au début du traitement, les patients traités par la rilpivirine et dont la numération lymphocytaire CD4+ est inférieure à 200 cellules/m³ au début du traitement sont plus nombreux à subir un échec virologique que les patients dont la numération lymphocytaire CD4+ est égale ou supérieure à 200 cellules/m³; le taux d'échec virologique observé chez les patients traités par la rilpivirine a conféré un taux plus élevé de résistance au traitement et de résistance croisée à la classe des INNTI par rapport au groupe témoin (éfavirenz); les patients traités par la rilpivirine ont manifesté en plus grand nombre une résistance au ténofovir et à l'association lamivudine/emtricitabine comparativement au groupe témoin².

La demande au sujet de FTC/RPV/TAF en est une de remboursement d'une nouvelle association médicamenteuse (éléments remboursés) fondée sur le fait qu'une majorité de régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM finance la rilpivirine et que le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé de rembourser sous condition l'association FTC/TAF (Descovy) en août 2016. Donc, la présente revue a pour objectif d'examiner les preuves cliniques et l'évaluation pharmacoéconomique présentées par le fabricant.

Résultats et interprétation

Études retenues

Le dossier présenté par le fabricant comprend le résumé d'une étude pivot de bioéquivalence (étude 1159; N = 96) qui compare les composants individuels de l'association FTC/RPV/TAF aux composants individuels de deux produits de référence : EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya) et RPV (Edurant). Comme l'illustre le tableau 1, les résultats de l'étude de bioéquivalence viennent s'ajouter aux données

sur l'efficacité et l'innocuité d'Edurant, de Genvoya et de Complera pour soutenir l'autorisation de la commercialisation de l'association FTC/RPV/TAF.

TABLEAU 1. RELIER LES DONNÉES SUR LA BIOÉQUIVALENCE AUX DONNÉES SUR L'EFFICACITÉ ET L'INNOCUITÉ

Composants de FTC/RPV/TAF	Comparateurs dans les études de bioéquivalence	Données sur l'efficacité et l'innocuité
RPV 25 mg	RPV 25 mg (Edurant)	RPV (Edurant)
FTC 200 mg	EVG 150 mg/COBI 150 mg/FTC 200 mg/TAF	EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya)
TAF 25 mg	10 mg (Genvoya)	FTC/RPV/TDF (Complera)

COBI = cobicistat; EVG = elvitégravir; FTC = emtricitabine; RPV = rilpivirine; TAF = ténofovir alafénamide; TDF = ténofovir disoproxil fumarate

Les données sur l'efficacité présentées par le fabricant proviennent de sept études de phase 3 achevées et de résultats périodiques de deux études de phase 3b. Les essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de phase 3 utilisent d'autres produits que l'association FTC/RPV/TAF : quatre essais cliniques examinent l'association EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya), à savoir deux études comparant EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya) et EVG/COBI/FTC/TDF (Stribild) chez des patients jamais traités encore (étude 104 [N = 872] et étude 111 [N = 872]), un essai clinique comparant Genvoya et TDF/FTC avec un troisième médicament (étude 109 [N = 1 443]) chez des adultes en suppression virologique et un essai clinique non comparatif mené auprès d'adultes atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (étude 112 [N = 248]); deux études de phase 3 comparent la RPV (Edurant) et l'EFV combinés avec FTC/TDF (ECHO [N = 694]) ou FTC/TDF, zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) ou abacavir/lamivudine (ABC/3TC) (THRIVE [N = 680]); une étude de phase 3 évaluant le passage d'un régime à un autre compare FTC/RPV/TDF (Complera) au dernier régime thérapeutique des patients (SPIRIT [N = 476]).

Les deux études de phase 3b évaluent le passage de FTC/RPV/TDF à FTC/RPV/TAF (étude 1216 [N = 632]) ou d'EFV/TDF/FTC à FTC/RPV/TAF (étude 1160 [N = 881]). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des deux études est la proportion de patients dont l'ARN du VIH-1 est < 50 copies/ml la semaine 48 conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (marge de non-infériorité de 8 %). Dans sa demande, le fabricant soumet les données relatives à la semaine 48; toutefois, les deux études prévoient un suivi de 96 semaines. Le fabricant mentionne que les résultats de ces études n'étaient pas connus au moment de la présentation de la demande d'autorisation à Santé Canada; donc, il n'y avait pas de données sur l'efficacité ou l'innocuité provenant d'ECR sur FTC/RPV/TAF dans le traitement de patients infectés par le VIH au moment du dépôt réglementaire. Les indications mentionnées dans la demande, à savoir l'utilisation chez les patients jamais traités encore et chez les patients en suppression virologique, sont fondées sur l'efficacité démontrée dans les études de phase 3 examinant Genvoya, Edurant et Complera.

Bioéquivalence

L'étude 1159 compare les composants individuels de l'association FTC/RPV/TAF à EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya) et à RPV (Edurant). Le choix de cette comparaison s'explique par le fait que la concentration plasmatique de ténofovir (TFV) obtenue avec le TAF est moindre que celle obtenue avec le TDF³; donc, la comparaison avec un produit comme FTC/RPV/TDF (Complera) aurait été inappropriée. Les examinateurs de Santé Canada ont conclu que la biodisponibilité de FTC, TAF et RPV par suite de l'administration de comprimés d'Odefsey est comparable à celle de FTC et TAF par suite de l'administration de Genvoya et à celle de la RPV par suite de l'administration d'Edurant^{4,5}. Les examinateurs de la FDA aux États-Unis et ceux de l'Agence européenne des médicaments (EMA) indiquent que chacun des composants individuels (FTC, RPV et TAF) satisfait le critère de

bioéquivalence^{6,7}. Les examinateurs de l’EMA notent que rien ne démontre que l’exposition au TDF plutôt qu’au TAF augmenterait le risque de résistance virale⁶.

Efficacité

L’ACMTS a déjà examiné la majorité des études de phase 3 qui font l’objet de la revue systématique (voir le tableau 2) lors de l’examen par le PCEM de Genvoya, Descovy et Edurant⁸⁻¹¹. Le Comité canadien d’expertise sur les médicaments (CCEM) a recommandé le remboursement avec ou sans condition de ces trois médicaments de référence⁹⁻¹¹. Les études de phase 3b évaluent le passage de FTC/RPV/TDF à FTC/RPV/TAF (étude 1216, N = 632) ou de EFV/TDF/FTC à FTC/RPV/TAF (étude 1160, N = 881). Ces études démontrent que le passage à FTC/RPV/TAF n’est pas inférieur à la poursuite du traitement par Atripla ou Complera sur le plan de la réussite virologique en 48 semaines^{12,13}.

TABLEAU 2. ÉTUDES DE PHASE 3 PRÉSENTÉES POUR ÉTAYER LA DEMANDE DE REMBOURSEMENT DE FTC/RPV/TAF

Population/objectif	Études de phase 3 à l’appui	Examinées déjà par le PCEM
Adultes jamais soumis à un traitement antirétroviral	GS-US-292-0104	Genvoya, Descovy
	GS-US-292-0111	Genvoya, Descovy
	ECHO	Edurant, Complera
	THRIVE	Edurant
Adultes en suppression virologique	GS-US-292-0109	Genvoya, Descovy
Insuffisance rénale légère ou modérée	GS-US-292-0112	Genvoya, Descovy
Études sur le passage d’un régime à un autre	GS-US-366-1216	Nouvelle étude
	GS-US-366-1160	Nouvelle étude
	SPIRIT	Pas passée en revue lors de l’examen de Complera

Effets néfastes

Les études 1160 et 1216 ont déterminé au préalable que la variation en pourcentage de la densité minérale osseuse (DMO) à la hanche et à la colonne vertébrale dans la période à l’étude serait un paramètre d’intérêt secondaire. Lors de l’analyse intermédiaire de la semaine 48, les deux études constatent une amélioration statistiquement significative du point de vue de cet aspect chez les patients qui sont passés à FTC/RPV/TAF comparativement aux patients qui ont continué le traitement par Complera ou Atripla ($P < 0,001$ pour la DMO à la hanche et à la colonne vertébrale dans les deux études). Dans l’étude 1160, la variation moyenne en pourcentage de la DMO à la hanche dans la période de 48 semaines est de 1,28 % (écart type [ÉT] de 2,38 %) chez les patients qui sont passés à FTC/RPV/TAF et de -0,13 % (ÉT de 2,49 %) chez les patients qui ont poursuivi le traitement par Atripla, alors que la variation moyenne en pourcentage de la DMO à la colonne vertébrale est respectivement de 1,65 % (ÉT de 3,32 %) et de -0,05 % (ÉT de 2,91 %) chez les patients qui sont passés à FTC/RPV/TAF et chez les patients qui ont poursuivi le traitement par Atripla. Dans l’étude 1216, la variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO à la hanche dans la période de 48 semaines est de 1,04 % (1,94 %) pour FTC/RPV/TAF et de -0,25 % (2,08 %) pour Complera, tandis que la variation moyenne en pourcentage (ÉT) de la DMO à la colonne vertébrale est respectivement de 1,61 % (3,44 %) et de 0,08 % (2,96 %) pour FTC/RPV/TAF et pour Complera. La monographie de FTC/RPV/TAF précise que les retombées de l’effet du TAF sur la DMO sur la santé osseuse et le risque de fracture à long terme sont inconnues². Les recommandations sur la surveillance de la DMO sont les mêmes dans les monographies de FTC/RPV/TAF, de Complera et d’Atripla, à savoir qu’elle devrait être envisagée chez les patients ayant des antécédents de fracture pathologique et chez les patients à risque d’ostéopénie^{2,14,15}.

Il y a aussi une différence statistiquement significative de variation du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) en 48 semaines entre FTC/RPV/TAF et Complera, favorable à la première association, dans l'étude 1216¹³. Par contre, il y a une diminution statistiquement significative du DFGe en 48 semaines chez les patients qui passent d'Atripla à FTC/RPV/TAF dans l'étude 1160¹². Le fabricant avance que la baisse du DFGe est vraisemblablement liée à l'instauration du traitement comprenant la RPV, qui n'est pas un composant d'Atripla et qui est réputée pour réduire la sécrétion tubulaire de la créatinine. Comparativement aux patients traités par Atripla ou par Complera, les patients qui passent à FTC/RPV/TAF présentent moins de protéinurie, d'albuminurie et de protéinurie tubulaire, et ce, dans une mesure statistiquement significative, selon le fabricant. Les patients doivent se plier au traitement antirétroviral leur vie durant et le meilleur profil d'innocuité des régimes renfermant du TAF par rapport à ceux renfermant du TDF, à savoir moins d'incidents indésirables rénaux et une réduction de la perte de DMO, est important pour eux.

Place du médicament dans le traitement

Si l'on compte les médicaments seuls et les associations médicamenteuses, on dénombre quelque 30 préparations antirétrovirales au Canada¹⁶. Chez la majorité des patients, le virus sera de type « sauvage », c'est-à-dire qu'il ne présente pas de mutations génératrices de résistance et qu'il sera sensible à la plupart des antirétroviraux¹⁷. Le traitement le plus approprié sera celui choisi en fonction du mode de vie et de la tolérance du patient ainsi que du type de virus. Le clinicien expert consulté par l'ACMTS dans le cadre de la présente revue systématique indique que la pratique varie au Canada selon l'expérience du médecin avec les médicaments offerts, mais que les meilleurs traitements combinés sont ceux qui sont puissants (suppression de la réplication du VIH), commodes (en un seul comprimé à prise univoque plutôt qu'en plusieurs comprimés, sans contraintes quant aux aliments) et tolérables à court et à long terme¹⁸. La plupart des patients préfèrent les régimes offerts en un comprimé, lesquels favorisent l'adhésion thérapeutique et par là, l'efficacité. Cinq de ces régimes sont offerts au Canada : Atripla, Complera, Stribild, Genvoya et Triumeq. Les trois premiers contiennent du TDF, ce qui n'en fait pas des choix de prédilection en raison du risque de dysfonction rénale et de perte de densité minérale osseuse avec le temps. Genvoya contient du TAF plutôt que du TDF, il serait donc moins toxique en théorie sur ces plans, mais les interactions médicamenteuses avec lui sont nombreuses et il doit être pris avec des aliments. Triumeq ne contient pas de ténofovir de sorte que la toxicité rénale et osseuse n'est pas un problème, il est très bien toléré, il peut être pris avec ou sans aliments et les interactions médicamenteuses sont rares. Cependant, un petit nombre de patients¹⁹ présenteront une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir, composant de Triumeq, sans compter que la cardiotoxicité potentielle de l'abacavir est une source de préoccupation^{20,21}.

Les régimes antirétroviraux à plusieurs comprimés sont également à considérer. Non sujets à la plupart des interactions médicamenteuses, Isentress, Edurant et Tivicay sont efficaces et tolérables. Lorsqu'ils sont combinés avec Descovy, les effets indésirables à court ou à long terme sont rares; s'ils sont utilisés avec Kivexa, il faudra tenir compte de la cardiotoxicité potentielle. Enfin, Prezcoibix peut lui aussi être utilisé avec Descovy ou Kivexa, mais alors, il y a un risque d'interactions médicamenteuses.

En résumé, les options thérapeutiques dans la prise en charge de l'infection due au VIH de type sauvage sont nombreuses. L'association médicamenteuse FTC/RPV/TAF a ses avantages, mais elle ne vient pas combler un grand besoin thérapeutique. Elle viendra probablement remplacer Complera.

Cout

Au prix indiqué de 42,37 \$ le comprimé, l'association FTC/RPV/TAF coute moins cher que la somme de ses composants individuels (RPV : 15,14 \$ par jour; FTC/TAF : 28,57 \$ par jour), soit une économie d'environ 1 \$ par jour. De plus, elle est moins couteuse que d'autres régimes en un seul comprimé préconisés par le Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis, les économies quotidiennes variant de 1,74 \$ (par rapport à FTC/RPV/TDF) à 2,19 \$ (par rapport à EFV/FTC/TDF).

Conclusion

L'association médicamenteuse FTC/RPV/TAF est indiquée en tant que régime thérapeutique complet dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adulte qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à FTC et dont la charge virale est $\leq 100\,000$ copies/ml. Le dossier présenté par le fabricant comprend le résumé d'une étude pivot de bioéquivalence (étude 1159; N = 96) qui démontre la bioéquivalence entre les composants individuels de l'association FTC/RPV/TAF et les composants individuels de deux produits de référence : EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya) et RPV (Edurant). Les résultats de l'étude de bioéquivalence viennent s'ajouter aux données sur l'efficacité et l'innocuité d'Edurant, de Genvoya et de Complera pour soutenir l'autorisation de la commercialisation de l'association FTC/RPV/TAF.

Les données sur l'efficacité présentées par le fabricant proviennent de sept études de phase 3 achevées et de résultats périodiques de deux études de phase 3b. L'ACMTS a examiné déjà la majorité des études de phase 3 qui font l'objet de la revue systématique lors de l'examen par le PCEM de Genvoya, Descovy et Edurant. Les deux études de phase 3b évaluent le passage de FTC/RPV/TDF à FTC/RPV/TAF (étude 1216 [N = 632]) ou d'EFV/TDF/FTC à FTC/RPV/TAF (étude 1160 [N = 881]). Ces études démontrent que le passage à FTC/RPV/TAF n'est pas inférieur à la poursuite du traitement par Atripla ou Complera sur le plan de la réussite virologique en 48 semaines.

La variation en pourcentage de la densité minérale osseuse (DMO) à la hanche et à la colonne vertébrale dans la période à l'étude est un paramètre d'intérêt secondaire déterminé au préalable dans les études 1160 et 1216. Lors de l'analyse intermédiaire de la semaine 48, les deux études constatent une amélioration statistiquement significative du point de vue de cet aspect chez les patients qui sont passés à FTC/RPV/TAF comparativement aux patients qui ont continué le traitement par Complera ou Atripla ($P < 0,001$ pour la DMO à la hanche et à la colonne vertébrale dans les deux études). Les retombées de l'effet du TAF sur la DMO sur la santé osseuse et le risque de fracture à long terme sont inconnues.

Au prix indiqué de 42,37 \$ le comprimé, l'association FTC/RPV/TAF coute moins cher que la somme de ses composants individuels (RPV : 15,14 \$ par jour; FTC/TAF : 28,57 \$ par jour) et elle est moins couteuse que d'autres régimes en un seul comprimé préconisés par le DHHS, y compris FTC/RPV/TDF (44,11 \$ par jour).