

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

Dolutégravir/rilpivirine (Juluca — ViiV Healthcare)

Indication : traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes qui présentent une suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml).

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association dolutégravir/rilpivirine (DTG/RPV) comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant (SARVc) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml), sous réserve du critère et de la condition que voici :

Critère :

- Être suivi par un praticien spécialisé dans les soins des patients infectés par le VIH

Condition :

- Une diminution du prix

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	1.0
Date de publication :	Juin 2018
Longueur du rapport :	7 pages

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

Bien que l'ACMTS 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'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.

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.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) 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'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Dolutégravir/rilpivirine (Juluca — ViiV Healthcare)

Indication : infection par le VIH

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association dolutégravir/rilpivirine (DTG/RPV) comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant (SARVc) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes présentant une suppression virologique stable (c.-à-d, moins de 50 copies d'acide ribonucléique [ARN] du VIH-1 par ml), sous réserve du critère et de la condition ci-dessous :

Critère :

- Être suivi par un praticien spécialisé dans les soins des patients infectés par le VIH

Condition :

- Une diminution du prix

Motifs de la recommandation :

1. Dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de non-infériorité et ouverts de phase III (SWORD-1, n = 510; SWORD-2, n = 518), des patients présentant une suppression virologique stable (moins de 50 copies d'ARN du VIH-1 par ml) qui sont passés d'une trithérapie antirétrovirale (ARV) à une bithérapie ARV composée de 50 mg de dolutégravir (DTG) et de 25 mg de rilpivirine (RPV) ont maintenu des taux de suppression de la charge virale (environ 95 %) après 48 semaines de traitement semblables à ceux des patients ayant poursuivi leur trithérapie ARV et dont la suppression virologique demeure stable. Le taux d'échec virologique à la 48^e semaine est faible ($\leq 2\%$) dans les deux groupes des deux essais. Il n'y a aucune différence importante en ce qui concerne l'innocuité entre les groupes de traitement des deux essais.
2. Bien que le coût annuel de l'association DTG/RPV soit moins élevé que celui des trithérapies ARV, il est également associé à un nombre moindre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) et est donc lié à une perte nette de résultats sur la santé dans l'horizon temporel de la vie entière. En conséquence, il existe une incertitude associée au rapport coût/efficacité de l'association DTG/RPV et il n'est donc pas certain que le passage à la bithérapie représente un avantage acceptable au prix indiqué. De plus, au prix indiqué, l'association médicamenteuse coûte plus cher que le traitement par ses composantes prises individuellement.

À souligner :

Le Comité note qu'aucune donnée probante ne permet de justifier le coût plus élevé de l'association DTG/RPV (34,87 \$ par jour) comparativement à celui des composantes prises individuellement, à savoir le DTG et la RPV (34,39 \$ par jour).

Points de discussion :

- Le Comité constate que bien que le coût de l'association DTG/RPV semble être moins élevé que celui de trithérapies recommandées ou utilisées actuellement selon leur coût connu, les régimes d'assurance médicaments participants peuvent avoir des prix négociés moins élevés qui doivent être pris en considération lorsqu'on évalue les économies de coûts que procurerait l'association DTG/RPV.
- Bien que le fabricant laisse entendre que l'association DTG/RPV est liée à une perte liée à la santé (perte de 0,09 d'AVAQ), le Comité estime que compte tenu des données provenant des essais SWORD, on ne sait pas avec certitude si, dans la pratique, l'association DTG/RPV entraînerait des résultats moins favorables et constate qu'il y a des patients qui peuvent bénéficier de ce traitement.

- Le Comité a discuté du fait que les lignes directrices du Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis recommandent un suivi plus étroit au cours des trois premiers mois suivant le passage d'un schéma thérapeutique à un autre.

Contexte :

L'indication de Santé Canada concernant l'association DTG/RPV est son utilisation comme schéma complet de remplacement du SARVc dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui présentent une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies par ml). Le dolutégravir (DTG) est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase et la rilpivirine (RPV) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse. L'association DTG/RPV est offerte sous la forme d'un comprimé combiné à dose fixe (50 mg/25 mg) et la posologie recommandée par Santé Canada est d'un comprimé par jour, à prendre avec de la nourriture pour assurer l'absorption optimale de la RPV.

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 : une revue systématique d'ECR sur le DTG (50 mg) en association avec la RPV (25 mg) et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un expert clinicien qui traite des patients infectés par le VIH-1 et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients.

Observations de patients :

Un groupe de patients, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, a fourni des observations dans le cadre de cette évaluation. Les perspectives des patients proviennent d'un sondage et d'un webinaire de consultation tenu à l'échelle nationale et de données de sondages utilisées dans les présentations d'observations de patients pour d'autres traitements contre le VIH. Voici un résumé des principales observations du point de vue du groupe de patients :

- L'infection par le VIH peut mener à une maladie potentiellement mortelle qui prédispose les patients à des infections opportunistes si elle n'est pas traitée; toutefois, l'administration et l'observance d'un traitement antirétroviral hautement actif peuvent maîtriser la progression de l'infection par le VIH.
- En plus des répercussions mentales et physiques du VIH et de son traitement, les personnes infectées par le VIH continuent d'être stigmatisées et de subir de la discrimination et du stress lié à la situation.
- Bien que les personnes infectées par le VIH puissent vivre longtemps et traiter leur infection comme une maladie chronique, elles expriment des inquiétudes concernant le fait d'éprouver des effets qualifiés de « vieillissement accéléré » : plus grande prédisposition à un âge précoce à des affections comorbides non infectieuses ou inflammatoires, comme les fractures osseuses et les maladies rénales, hépatiques et cardiovasculaires.
- Les patients mentionnent que leur traitement a permis d'atteindre une suppression de la charge virale. Toutefois, le traitement courant a une durée de quatre mois à huit ans (pour les personnes vivant avec le VIH depuis de 5 à 34 ans), ce qui signifie qu'il y a eu dans le passé des changements dans les approches thérapeutiques. (Comme les personnes ont des réponses aux traitements qui varient, dont des effets secondaires importants, il arrive que de nouveaux schémas thérapeutiques doivent être utilisés lorsque ceux en cours d'utilisation deviennent moins efficaces ou ne sont plus tolérés.) Des patients interrogés soulignent la nécessité d'avoir de multiples options thérapeutiques pour tenir compte du fait que les patients répondent différemment aux traitements.

Essais cliniques

La revue systématique comprend deux essais de substitution de phase III (SWORD-1, N = 510; SWORD-2, N = 518). Il s'agit d'essais de non-infériorité identiques, ouverts, comparatifs avec traitement de référence et randomisés (1:1) qui ont admis des adultes infectés par le VIH-1 en état de suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH < 50 copies par ml). Les patients ont été répartis au hasard soit pour passer à un schéma thérapeutique de 50 mg de DTG plus 25 mg de RPV, une fois par jour (médicaments pris individuellement) ou pour poursuivre leur SARVc pendant 48 semaines. De la 52^e à la 148^e et dernière semaine (phase de « substitution tardive »), les deux essais ne sont pas comparatifs sur le plan de la conception et constituent une

prolongation à long terme visant à corroborer les résultats de la première partie de la phase de substitution. Dans chaque essai, des proportions semblables de patients du groupe DTG/RPV (94 %) et du groupe du SARVc (93 %) ont terminé la première partie de la phase de substitution.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- la réussite virologique — pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml (algorithme Snapshot défini par la FDA);
- l'échec virologique — pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH ≥ 50 copies/ml (algorithme Snapshot défini par la FDA);
- la variation de la numération des lymphocytes CD4+ depuis le début de l'essai;
- la qualité de vie liée à la santé;
- l'observance du traitement médicamenteux;
- la densité minérale osseuse.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est la proportion des patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 48^e semaine.

Efficacité

- Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2, l'association DTG/RPV se révèle non inférieure au SARVc en ce qui a trait au pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH < 50 copies/ml. Les différences de pourcentage sont les suivantes :
 - SWORD-1 : -0,6 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,3 % à 3,0 %) dans la population en intention de traiter exposée (ITT-E).
 - SWORD-2 : 0,2 % (IC à 95 % de -3,9 % à 4,2 %) dans la population en ITT-E.
 - Essais SWORD-1 et SWORD-2 groupés : -0,2 % (IC à 95 % de -3,0 % à 2,5 %) dans la population en ITT-E.

Dans les trois analyses, la marge de non-infériorité (NI) ci-dessus précisée par le fabricant (10 % pour les essais pris séparément et 8 % pour les données groupées) est respectée. De plus, les analyses secondaires par protocole (PP) corroborent les analyses primaires.

- Dans l'essai SWORD-1, une proportion semblable de patients prenant l'association DTG/RPV (< 1 %) ou poursuivant le SARVc (< 1 %) sont classés comme des échecs virologiques à la 48^e semaine (différence : 0,0 % [IC à 95 % de -1,3 % à 1,4 %]). De la même façon, dans l'essai SWORD-2, moins de 1 % des patients prenant l'association DTG/RPV et 2 % des patients suivant le SARVc sont classés comme des échecs virologiques à la 48^e semaine (différence : -1,0 % [IC à 95 % de -2,4 % à 0,5 %]). Dans l'analyse des données groupées, moins de 1 % des patients prenant l'association DTG/RPV et 1 % des patients suivant le SARVc sont classés comme des échecs virologiques à la 48^e semaine (différence : -0,5 % [IC à 95 % de -1,4 % à 0,5 %]). Dans toutes les analyses, la limite supérieure de l'IC à 95 % est inférieure à la marge de NI de 4 % recommandée par la FDA pour les essais de substitution.
- Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2, la numération médiane des CD4+ a augmenté entre le début de l'essai et la 48^e semaine et ne montre aucune différence notable entre les traitements.
- Il n'y a aucune différence relativement à la qualité de vie liée à la santé parmi les patients recevant l'association DTG/RPV comparativement à ceux poursuivant le SARVc.
- Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2, la variation de l'observance autoévaluée du début de l'essai à la 48^e semaine est négligeable.
- Les données préliminaires relatives à la phase en cours de substitution tardive (de la 52^e à la 148^e semaine) étaient disponibles sous forme d'un ensemble limité de données qui couvre jusqu'à la 100^e semaine. Après 100 semaines, [REDACTED].

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2, le taux d'événements indésirables graves est semblable pour les groupes du DTG/RPV et ceux du SARVc (4 % contre 5 % dans SWORD-1 et 7 % contre 4 % dans SWORD-2).
- Les événements indésirables généraux sont plus fréquents dans le groupe DTG/RPV que dans celui du SARVc pour l'essai SWORD-1 (79 % contre 74 %) et SWORD-2 (75 % contre 68 %).
- L'exposition de courte durée (c.-à-d. 48 semaines) à l'association DTG/RPV ne montre aucun signe de répercussions négatives sur la fonction rénale.
- Les effets néfastes liés aux os (variation de la densité minérale osseuse, mais pas de l'incidence des fractures) sont abordés dans une étude secondaire qui montre une légère augmentation de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne lombaire pour l'association DTG/RPV comparativement au SARVc à base de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) à la 48^e semaine, la différence moyenne entre les groupes étant de 1,32 % (IC à 95 % de 0,07 % à 2,57 %; $P = 0,039$). Cette différence n'est pas jugée importante sur le plan clinique.

Cout et rapport cout/efficacité

L'association DTG/RPV (Juluca) est offerte sous la forme d'un comprimé combiné à dose fixe (50 mg/25 mg), administré une fois par jour. Au prix unitaire indiqué par le fabricant de 34,87 \$ par comprimé, le cout annuel de l'association DTG/RPV est d'environ 12 728 \$ par patient. Le cout quotidien des composantes de Juluca (DTG plus RPV : 34,39 \$) est inférieur à celui du comprimé combiné à dose fixe de DTG/RPV. Par comparaison avec le schéma ARV le moins coûteux, selon les schémas initiaux recommandés par le DHHS (DTG plus emtricitabine/ténofovir alafénamide [FTC/TAF] : 14 454 \$ par patient par année), l'association DTG/RPV procure une économie d'environ 1 726 \$ par patient par année. De plus, cette association médicamenteuse coûte environ 2 736 \$ de moins que l'association médicamenteuse dolutégravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) (15 464 \$ par patient par année) et 4 204 \$ de moins que l'association elvitégravir/cobicistat/TAF/FTC (16 932 \$ par patient par année).

Le fabricant a présenté une analyse cout/utilité fondée sur un modèle hybride de transition d'états de santé de Markov et d'arbre décisionnel qui compare l'association DTG/RPV à d'autres schémas ARV chez des adultes infectés par le VIH-1 en état de suppression virologique. Au total, les patients du modèle passent par six schémas de traitement (trois schémas de traitement ARV et trois traitements de rattrapage). Les états de santé de Markov dans chaque traitement sont définis d'après la charge virale du VIH-1 et la numération des cellules CD4+. Le déplacement des patients entre différents états de charge virale et de numération des cellules CD4+ au sein du modèle a été déterminé par une série de matrices de transition, qui ont été produites en ajustant des statistiques sommaires publiées de la variation de la numération des cellules CD4+ en fonction des probabilités mensuelles de suppression virale obtenues à partir des estimations de probabilité de suppression à la 48^e semaine provenant des essais SWORD pour les profils d'efficacité de l'association DTG/RPV et du SARVc ou de la documentation publiée pour tous les autres profils d'efficacité. L'analyse a été effectuée dans un horizon temporel de la vie entière (environ 120 ans) en utilisant un cycle mensuel et fondée sur la perspective du système public canadien de soins de santé. Dans l'analyse probabiliste, le fabricant mentionne que l'association DTG/RPV est moins coûteuse (économie d'au moins 42 469 \$) et mène à des résultats moins bons (perte d'environ 0,09 AVAQ) que tous les autres schémas ARV. Sur la base d'une analyse séquentielle du scénario de référence du fabricant, l'association DTG/RPV constitue une option rentable, à moins qu'un décideur ne soit disposé à payer au moins 477 574 \$ pour le gain d'une AVAQ. À un seuil de disposition à payer égal ou supérieur à 477 574 \$ pour un gain d'AVAQ, l'association RPV/TAF/FTC est le traitement optimal et domine tous les autres schémas ARV (associés à des couts totaux plus élevés et à aucun gain supplémentaire d'AVAQ).

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, limitent la portée du modèle économique présenté :

- La modélisation ne reflète peut-être pas la nature individualisée du traitement contre le VIH et peut surestimer les économies de couts associées au traitement DTG/RPV. Bien que le fabricant ait tenté de modéliser de multiples suites de traitement au cours de la vie des patients pour bien illustrer les couts en aval liés aux traitements et aux soins de santé après être passés à l'association DTG/RPV, il existe une incertitude importante en ce qui concerne le choix des patients qui pourraient passer à l'association DTG/RPV, les raisons pour lesquelles les patients peuvent passer de l'association DTG/RPV à un autre schéma thérapeutique et à quel moment, et l'efficacité du traitement ultérieur.
- La fonctionnalité du modèle s'appuie sur l'utilisation d'un codage complexe et d'un fichier de dépôt de données distinct, ce qui a finalement entraîné un manque de transparence et une diminution de la souplesse du modèle.

L'ampleur des économies de coûts associées à l'association DTG/RPV n'est pas claire et n'a pu être vérifiée par le PCEM, en raison de la complexité du modèle présenté. Toutefois, comme le mentionne le fabricant, l'association DTG/RPV est liée à des coûts totaux moins élevés et à moins d'AVAQ comparativement à d'autres schémas ARV. Par conséquent, des économies de coûts résultant du passage à l'association DTG/RPV peuvent être réalisées au prix d'une réduction de la santé de la population de patients (perte de 0,09 AVAQ, selon les prévisions du fabricant).

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 16 mai 2018

Absences :

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun.