

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen du Programme commun d'évaluation des médicaments

**Darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir
alafénamide (Symtuza)**

(Janssen Canada)

Indication : comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un des composants de Symtuza.

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Aout 2018
Longueur du rapport :	9 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.

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.

Médicament	Darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Symtuza)
Indication	Comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un des composants de Symtuza
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Fabricant	Janssen Canada

Sommaire

Le présent rapport contient des références fournies par le fabricant, de même que par l'ACMTS. Les références de l'ACMTS sont placées entre crochets dans le but de différencier les sources de ces références.

Introduction

L'infection par le VIH est une affection chronique qui peut être prise en charge par un traitement antirétroviral (ARV). À l'heure actuelle, le traitement vise à supprimer la réplication virale pour prévenir la progression de la maladie, la morbidité liée au VIH et la mortalité, à rétablir ou à préserver la fonction immunologique et à empêcher la transmission du virus. Les premiers schémas ARV étaient associés au lourd fardeau des comprimés multiples et à des protocoles complexes d'administration. De plus, le vieillissement de la population des patients atteints du VIH se traduit par un fardeau accru de la médication pour traiter les affections comorbides qui sont de plus en plus fréquentes en vieillissant. Comme le traitement ARV n'est pas curatif et qu'il doit se poursuivre indéfiniment pour assurer le maintien de la suppression virologique, son observance est importante. Les lourds fardeaux de la médication et les schémas complexes d'administration ont été liés à une observance thérapeutique plus faible. Par conséquent, toute stratégie qui simplifie l'administration ou réduit le fardeau de la médication, comme les schémas en un seul comprimé (SSC) contenant des associations médicamenteuses à dose fixe, peut conduire à une meilleure observance du traitement ARV chez les personnes infectées par le VIH.

Symtuza est un produit renfermant quatre médicaments dans un seul comprimé :

- 800 mg de darunavir (DRV ou D), un inhibiteur de protéase (IP);
- 150 mg de cobicistat (COBI ou C), un potentialisateur pharmacocinétique;
- 200 mg d'emtricitabine (FTC ou F), un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse;
- 10 mg de ténofovir alafénamide (TAF), un inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse.

Le 8 mars 2018, Santé Canada a délivré un avis de conformité pour l'association darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (D/C/F/TAF) comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un de ses composants ^[1]. La posologie recommandée de l'association à dose fixe D/C/F/TAF est d'un comprimé par jour, à prendre avec de la nourriture.

Cette demande au sujet de l'association à dose fixe D/C/F/TAF en est une de remboursement d'une nouvelle association médicamenteuse à dose fixe, fondée sur le fait que le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS a recommandé de rembourser, sous réserve de conditions, l'association DRV/COBI (Prezcobix) en 2015 et l'association FTC/TAF (Descovy) en 2016. Une majorité de régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS financent l'association DRV/COBI, tandis que l'association FTC/TAF n'est remboursée qu'en Colombie-Britannique et que par Anciens Combattants Canada.

Le présent examen vise donc à examiner les données probantes cliniques et l'évaluation pharmacoéconomique présentées par le fabricant.

Études retenues

Trois essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) présentés dans la demande d'examen du fabricant ont servi à fournir des données probantes sur l'efficacité et l'innocuité de l'association à dose fixe D/C/F/TAF chez la population cible : un essai de phase II (GS-US-299-0102) et deux essais de phase III (AMBER et EMERALD). Dans les essais GS-US-299-0102 (N = 153) et AMBER (N = 725), l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse à dose fixe D/C/F/TAF (800 mg/150 mg/200 mg/10 mg) à prendre une fois par jour sont comparées à celles de la prise concomitante du DRV (800 mg), du COBI (150 mg) et de l'association F/TDF (200 mg/300 mg) une fois par jour, ou de la prise concomitante de l'association DRV/COBI (800 mg/150 mg) et de l'association F/TDF (200 mg/300 mg) chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement ARV. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de ces deux essais est la proportion de patients présentant un taux d'acide ribonucléique (ARN) du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 24^e semaine (GS-US-299-0102) ou à la 48^e semaine (AMBER) de traitement, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (É.-U.). Dans l'essai EMERALD (N = 1141), des patients en état de suppression virologique stable grâce à un traitement ARV comprenant un inhibiteur de protéase potentialisé (IPp) administré avec l'association F/TDF ont été répartis au hasard soit pour recevoir l'association à dose fixe D/C/F/TAF une fois par jour ou pour poursuivre leur traitement IPp + F/TDF. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de cet essai est la proportion de patients présentant un rebond virologique défini selon le protocole (taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/ml, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la FDA aux É.-U.) cumulatif jusqu'à la 48^e semaine après le début du traitement. Dans l'ensemble, les patients admis dans les trois essais présentent une forme relativement légère de la maladie et une fonction rénale normale. Les essais AMBER et EMERALD étaient toujours en cours lors de cet examen. Aucun problème méthodologique majeur n'a été relevé dans les trois essais, bien qu'il y ait certaines difficultés d'interprétation des résultats découlant du traitement des données manquantes et des biais possibles dans l'analyse en sous-groupes. De plus, trois ECR de phase I ont évalué la bioéquivalence et la biodisponibilité de l'association D/C/F/TAF par rapport à la prise concomitante de ses composants (DRV potentialisé par COBI + association à dose fixe F/TAF) chez des volontaires sains.

Bioéquivalence

D'après les résultats des ECR de phase I, le comprimé combiné à dose fixe de D/C/F/TAF (800 mg/150 mg/200 mg/10 mg) est bioéquivalent à la prise concomitante de ses composants, soit le DRV, l'association à dose fixe FTC/TAF et le COBI. De plus, les prises uniques du comprimé combiné à dose fixe de D/C/F/TAF sont bien tolérées par les volontaires sains.

Efficacité

Comme le montre le tableau 1, les résultats provenant des ECR démontrent que l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieure à la prise concomitante de ses composants, soit le DRV, le COBI et l'association F/TDF, pour ce qui est de la réussite virologique jusqu'à la 48^e semaine de traitement chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement ARV. En outre, le passage à l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieur à la poursuite du traitement par l'IPp + F/TDF pour ce qui est du rebond virologique jusqu'à la 48^e semaine de traitement chez les patients en état de suppression virologique.

Tableau 1 : Taux de réponse virologique selon l'algorithme Snapshot de la FDA aux É.-U. (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml)

	D/C/F/TAF	DRV + COBI + F/TDF ^a	D/C/F/TAF contre le comparateur	
			Valeur de P	Différence en pourcentage (IC à 95 %)
GS-US-299-0102 (réussite virologique)				
AEI, n (%)	N = 103	N = 50		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 24 ^e semaine	77 (74,8)	37 (74,0)	0,64 ^b	3,3 % (de -11,4 % à 18,1 %)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48 ^e semaine	79 (76,7)	42 (84,0)	0,35 ^b	-6,2 % (de -19,9 % à 7,4 %)
Analyse selon le respect du protocole, n (%)	24 ^e semaine : N = 91 48 ^e semaine : N = 85	24 ^e semaine : N = 47 48 ^e semaine : N = 46		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 24 ^e semaine	77 (84,6)	37 (78,7)	0,20 ^b	8,3 % (de -5,3 % à 22,0 %)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48 ^e semaine	79 (92,9)	42 (91,3)	0,60 ^b	2,4 % (de -8,8 % à 13,7 %)
AMBER (réussite virologique)				
Analyse de l'ensemble selon l'ITT, n (%)	N = 362	N = 363		
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48 ^e semaine	331 (91,4)	321 (88,4)	< 0,0001 ^c	2,7 % (de -1,6 % à 7,1 %)
██████████	██████	██████		
██████████	██████████	██████████	██████	██████████
EMERALD (rebond virologique)				
Analyse de l'ensemble selon l'ITT, n (%)	N = 763	N = 378		
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml jusqu'à la 48 ^e semaine	19 (2,5)	8 (2,1)	< 0,001 ^d	0,4 % (de -1,5 % à 2,2 %)
Analyse selon le respect du protocole, n (%)	N = 721	N = 358		
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml jusqu'à la 48 ^e semaine	14 (1,9)	3 (0,8)	< 0,001 ^d	1,1 % (de -0,3 % à 2,5 %)

AEI = analyse de l'ensemble intégral; ARN = acide ribonucléique; C ou COBI = cobicistat; D ou DRV = darunavir; F = emtricitabine; IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; TAF = ténofovir alafénamide; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil.

^a Le comparateur est l'association IPp + F/TDF dans l'essai EMERALD.

^b Valeur de P pour le test de supériorité comparant le pourcentage de réussite virologique entre le groupe de l'association D/C/F/TAF et le groupe témoin.

^c Valeur de P du test unilatéral pour la non-infériorité de l'association D/C/F/TAF par rapport au témoin (marge = 10 %).

^d Valeur de P du test unilatéral pour la non-infériorité de l'association D/C/F/TAF par rapport au témoin (marge = 4 %).

Sources : rapports des essais cliniques GS-US-299-0102^[2], AMBER^[3] et EMERALD^[4].

Effets néfastes

Les résultats de l'essai GS-US-299-0102 montrent que le risque d'événements indésirables (EI) apparus au traitement est semblable entre l'association à dose fixe D/C/F/TAF (92 %) et

l'association DRV potentialisé par le COBI + l'association à dose fixe F/TDF (94 %) chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement. Les EI graves sont rares, la proportion des patients étant de 4,9 % pour le groupe de l'association à dose fixe D/C/F/TAF et de 4 % pour le groupe témoin au cours de l'essai. Un EI entraînant un arrêt prématuré de l'administration du médicament à l'étude a été signalé chez 1,9 % des patients du groupe de l'association D/C/F/TAF et chez 4 % de ceux du groupe témoin. Les EI les plus fréquemment signalés parmi les patients recevant l'association D/C/F/TAF sont la diarrhée (21,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (15,5 %), la fatigue (13,6 %), la nausée (12,6 %) et l'éruption cutanée (11,7 %). Les patients du groupe témoin ont signalé des EI semblables. En ce qui concerne les EI liés au traitement en particulier, les patients du groupe de l'association D/C/F/TAF montrent un meilleur profil d'innocuité rénale et une diminution moins importante de la densité minérale osseuse que ceux prenant séparément le DRV, le COBI et l'association F/TDF. Toutefois, selon la monographie de l'association à dose fixe D/C/F/TAF^[5], on ne peut exclure un risque potentiel de néphrotoxicité dont la cause est une exposition chronique à de faibles concentrations de ténofovir en raison de l'administration du TAF. Les données disponibles ne permettent pas de connaître la santé osseuse ni le risque de fracture à long terme. Le clinicien expert a exprimé des inquiétudes concernant l'utilisation à long terme du TAF chez les adolescents en raison de ses répercussions possibles sur leur développement osseux.

Les résultats des deux ECR de phase III en cours (AMBER et EMERALD) indiquent également que l'association à dose fixe D/C/F/TAF est bien tolérée. Aucun nouvel EI n'a été signalé sauf ceux connus et associés à l'association à dose fixe DRV/COBI, à l'IPp et à l'association à dose fixe F/TDF.

Place du médicament dans le traitement¹

L'association à dose fixe D/C/F/TAF est le premier schéma en un seul comprimé renfermant un IP et le septième à être offert sur le marché canadien (précédée d'Atripla, de Complera, d'Odefsey, de Stribild, de Genvoya et de Triumeq).

Les traitements à base d'IP n'ont plus la cote comparativement à ceux qui renferment des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse en raison de la nécessité d'utiliser un agent de potentialisation pharmacologique pour inhiber le cytochrome P450, de leurs effets secondaires (diarrhée, aggravation de l'intolérance au glucose et dyslipidémie) et de l'absence d'une préparation en un seul comprimé.

Bien qu'il soit bon d'avoir d'autres options thérapeutiques, aucun besoin important n'est à combler pour les patients dont le virus ne présente pas de résistance dans le contexte actuel des traitements anti-VIH. Les antiviraux offerts sur le marché proposent des options de traitement en un seul comprimé pour la majorité des personnes infectées par le VIH dont le virus n'est pas résistant. Ils sont commodes et comptent de moins en moins d'effets toxiques immédiats et à long terme; des interactions médicamenteuses peuvent survenir, mais elles sont gérables le plus souvent. L'association à dose fixe D/C/F/TAF constituerait une autre option pour cette population de patients, mais peu d'arguments permettent de privilégier ce médicament par rapport aux autres options.

Les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique et acquis une résistance virale génotypique ont besoin d'un SSC. Le darunavir semble l'IP le plus actif contre le virus

¹ L'information présentée ici s'inspire de l'opinion du clinicien expert consulté par l'ACMTS pour les besoins de l'examen du médicament.

résistant à l'IP. Cependant, la dose utilisée dans l'association à dose fixe D/C/F/TAF ne correspond pas à celle recommandée dans le traitement contre le virus résistant (600 mg, deux fois par jour); l'association à dose fixe D/C/F/TAF ne vient donc pas combler ce besoin.

Cependant, l'association à dose fixe D/C/F/TAF serait une option thérapeutique acceptable pour pratiquement tous les patients dont le virus n'est pas résistant. Elle peut être prise à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture, mais serait moins attrayante pour les patients diabétiques ou dyslipidémiques, en raison de sa tendance à aggraver ces états, ce que le médecin prescripteur devrait facilement déceler. Les interactions médicamenteuses possibles limiteraient quelque peu son utilisation ou nécessiteraient une modification du traitement concomitant. Elle serait avant tout utilisée chez les patients infectés par le VIH qui prennent déjà du darunavir, soit sous la forme de l'association DRV/COBI ou potentialisée par le ritonavir. Ces patients sont rares, car beaucoup d'entre eux seraient déjà passés à un SSC.

Cout

Au prix quotidien indiqué de 52,44 \$ par comprimé (pris une fois par jour), l'association médicamenteuse à dose fixe D/C/F/TAF équivaut au prix de ses composants pris séparément, à savoir l'association DRV/COBI (23,87 \$ par jour) et l'association F/TAF (28,57 \$ par jour). Elle n'entraînerait donc pas de cout supplémentaire. Les renseignements sur les couts soumis pour l'association D/C/F/TAF ne comprennent pas les autres SSC disponibles comme comparateurs, bien que le clinicien expert les ait indiqués comme étant des comparateurs pertinents. Si l'on compare l'association D/C/F/TAF à d'autres SSC, elle coute plus cher, des augmentations de cout par personne par année allant de 1614 \$ (par rapport à l'association elvitégravir/C/F/TDF) à 10 869 \$ (par rapport à l'association éfavirenz/lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil).

Conclusion

L'association à dose fixe D/C/F/TAF (Symtuza) est indiquée comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un de ses composants. La demande du fabricant comprend un résumé de trois ECR qui met l'accent sur l'efficacité et l'innocuité cliniques de l'association à dose fixe D/C/F/TAF chez les patients qui n'ont jamais été traités ou qui ont déjà reçu un traitement et un résumé de trois essais de bioéquivalence ou de biodisponibilité qui démontrent que l'association à dose fixe D/C/F/TAF possède un profil pharmacocinétique semblable à celui de ses composants pris séparément (DRV potentialisé par COBI + association à dose fixe F/TAF).

Les données sur l'efficacité fournies dans la demande du fabricant proviennent d'un essai de phase II terminé et de données provisoires provenant de deux essais de phase III en cours (AMBER et EMERALD). La réponse virologique (essai de phase II et AMBER) ou le rebond virologique (EMERALD) est le principal critère d'évaluation de ces essais. D'après les résultats de ces essais, l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieure à la prise concomitante de ses composants chez les patients qui n'ont jamais été traités pour ce qui est de la réussite virologique à la 24^e semaine (essai de phase II) et à la 48^e semaine (AMBER) de traitement. Chez les patients en état de suppression virologique résultant d'un traitement ARV antérieur par un IP potentialisé + F/TDF, le passage à l'association à dose

fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieur à la poursuite du traitement ARV antérieur pour ce qui est du rebond virologique jusqu'à la 48^e semaine (EMERALD).

L'association à dose fixe D/C/F/TAF possède un profil d'innocuité semblable à celui de la prise concomitante de DRV + COBI + association à dose fixe F/TDF ou d'IPp + association à dose fixe F/TDF dans les essais pris en considération dans la demande. En général, l'association à dose fixe D/C/F/TAF est bien tolérée. Les essais n'ont révélé aucun nouveau signal en matière d'innocuité, sauf les effets indésirables connus liés au DRV + COBI + association à dose fixe F/TDF, à l'association à dose fixe DRV/COBI ou à l'IPp + l'association F/TDF.