



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

MARAVIROC

(Celsentri – ViiV Healthcare ULC)

Nouvelle indication : le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte n'ayant pas subi de traitement encore

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le maraviroc ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez l'adulte qui n'a pas subi de traitement encore.

Motif de la recommandation :

L'unique essai clinique comparatif et randomisé (ECR) mené auprès de personnes infectées par le VIH-1 qui n'ont pas subi de traitement encore ne parvient pas à satisfaire l'un de ses deux principaux critères de jugement comme en témoigne l'analyse prévue. Plus précisément, il ne peut démontrer la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz sur le plan de la proportion de participants dont la charge virale est inférieure à 50 copies le ml après 48 semaines. De plus, le groupe du maraviroc est marqué d'un plus haut taux d'échec virologique ou de rebond de la virémie, dans une mesure statistiquement significative, que le groupe de l'éfavirenz au terme de 96 semaines.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du maraviroc, associé à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection due au VIH 1 à tropisme CCR5 (corécepteur des chimiokines [motif C-C] de type 5) de l'adulte. Le maraviroc est un antagoniste du CCR5 offert en comprimés de 150 mg et de 300 mg. Santé Canada recommande la posologie de 300 mg deux fois par jour, tout en préconisant l'adaptation de cette posologie dans la fourchette de 150 mg à 600 mg deux fois par jour selon les autres médicaments de la pharmacothérapie du patient.

Historique de la présentation :

Le fabricant a soumis une présentation au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en novembre 2007, mais il l'a retirée avant que le CCCEM n'amorce ses délibérations. Puis, il a soumis de nouveau la présentation du maraviroc dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adulte déjà traité; le CCCEM a alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments à certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 12 novembre 2008).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une étude méthodique d'ECR à double insu sur le maraviroc et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Ce dernier tient à ce que le prix de maraviroc demeure confidentiel. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Essais cliniques

L'étude méthodique couvre un ECR à double insu mené auprès de personnes infectées par le VIH-1 à tropisme CCR5 et jamais traitées encore. L'étude MERIT de 96 semaines a pour objectif de mettre à l'épreuve la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz, l'un comme l'autre associé au traitement de fond composé de lamivudine et de zidovudine. À l'origine, elle devait comporter deux groupes traités par le maraviroc : l'un à la dose de 300 mg par jour, l'autre à raison de 300 mg deux fois par jour, en plus du groupe de l'éfavirenz à la dose de 600 mg par jour. Toutefois, la répartition aléatoire dans le groupe du maraviroc à la dose de 300 mg par jour a cessé alors que le groupe comptait 177 participants parce qu'une analyse intermédiaire a révélé que le traitement dans ce groupe ne satisfaisait pas le critère de jugement de la non-infériorité. L'étude a prévu initialement un échantillon de 1 071 personnes, mais la randomisation porte en fait sur 740 personnes, dont 721 qui ont subi un traitement, en raison de l'abandon du groupe du maraviroc administré à la dose de 300 mg par jour.

Il était prévu que les candidats admissibles à l'étude MERIT étaient des personnes infectées par le VIH-1 n'ayant pas subi de traitement encore (14 jours de traitement antirétroviral au maximum), dont la charge virale était supérieure à 2 000 copies le ml et dont le tropisme CCR5 du virus était confirmé par l'épreuve Trofile originale. Par la suite, le fabricant a analysé en rétrospective les données de cette étude après détermination du tropisme viral à l'aide du test de sensibilité accrue Trofile (ESTA) et du test génotypique de séquençage de la boucle V3, lesquels établissent respectivement que 14 % et 10 % de la population à l'étude sont infectés par un virus de tropisme différent. Le test génotypique de séquençage de la boucle V3 constitue désormais la norme au Canada pour déterminer le tropisme du VIH-1.

Le taux d'abandon est élevé, près de 35 %, et il est sensiblement le même dans les groupes du maraviroc et de l'éfavirenz. Cependant, les motifs d'abandon ne sont pas les mêmes dans les deux groupes : c'est l'inefficacité qui a incité des personnes traitées par le maraviroc à interrompre le traitement, alors que ce sont les effets indésirables qui ont découragé des participants du groupe de l'éfavirenz.

Critères de jugement

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité, la qualité de vie, la charge virale, la numération des lymphocytes T CD4, la proportion des échecs thérapeutiques, les abandons, les effets indésirables graves et les effets indésirables.

Le pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 400 copies le ml et celui des participants dont la charge virale est de moins de 50 copies le ml à la 48^e semaine représentent les deux principaux critères de jugement de l'étude MERIT. Dans chaque cas, la marge de non-infériorité est de 10 %, de telle sorte que si la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) de

la différence entre maraviroc et éfavirenz était au-dessus de -10 %, le maraviroc serait jugé non inférieur à l'éfavirenz.

Le Comité souligne l'absence d'information sur la qualité de vie dans l'étude examinée.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Cinq décès sont survenus au cours de l'étude MERIT, deux dans le groupe du maraviroc et trois dans le groupe de l'éfavirenz; aucun n'est dû à l'infection au VIH-1.
- À la semaine 48, l'analyse de la population vue sous l'angle de l'intention de traiter révèle que les personnes dont la charge virale est indétectable (moins de 50 copies le ml) sont moins nombreuses dans le groupe du maraviroc que dans le groupe de l'éfavirenz, en vertu des résultats de l'épreuve Trofile originale (65 % contre 69 %), et l'on ne peut démontrer la non-infériorité de maraviroc (limite inférieure de l'IC à 95 % de -10,9 %). Suite aux épreuves ESTA et du génotype par séquençage de la boucle V3, la non-infériorité du maraviroc dans la population considérée sous l'angle de l'intention de traiter est établie : limites inférieures de l'IC à 95 % respectives de -7,4 % et de -9,2 %. Les résultats selon les modalités prévues au protocole concordent avec les résultats selon le principe de l'intention de traiter pour ce qui est des épreuves de détermination du tropisme originale et subséquente (ESTA); l'étude ne mentionne pas les résultats selon les modalités prévues au protocole de l'analyse des données par suite du test génotypique de séquençage de la boucle V3.
- À la semaine 48, le maraviroc satisfait le critère de non-infériorité (en fonction de la charge virale inférieure à 400 copies le ml) dans la population vue sous l'angle de l'intention de traiter, quelle que soit l'épreuve de détermination du tropisme viral (originale, ESTA, test génotypique). Par contre, si l'on considère la population selon le protocole, le maraviroc satisfait le critère de non-infériorité lorsque le tropisme viral est déterminé par l'épreuve ESTA, mais pas lorsqu'il s'agit de l'épreuve originale; on ne connaît pas les résultats dans cette population pour ce qui est de l'épreuve génotypique de séquençage de la boucle V3.
- Au terme de 96 semaines, les non-répondants pour cause d'échec virologique ou de rebond viral sont statistiquement plus nombreux dans le groupe du maraviroc que dans le groupe de l'éfavirenz, que le tropisme viral ait été déterminé par l'épreuve originale ou par l'épreuve ESTA; nous ne connaissons pas les résultats sur cet aspect en ce qui concerne le test génotypique reposant sur le séquençage de la boucle V3.
- La numération des lymphocytes T CD4 augmente dans une plus grande mesure dans le groupe du maraviroc que dans le groupe de l'éfavirenz; la différence est statistiquement significative à la 48^e semaine comme à la 96^e semaine, les différences moyennes (DM) (IC à 95 %) étant respectivement de 26 (7 à 46) et de 35 (13 à 58) dans l'analyse originale. Dans l'analyse consécutive à la détermination du tropisme viral par l'épreuve ESTA, les résultats sont du même ordre.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- L'incidence des effets indésirables graves et celle des effets indésirables dans l'ensemble sont semblables dans les deux groupes d'intervention.
- Les abandons pour cause d'effet indésirable sont moins nombreux dans le groupe du maraviroc (6 %) que dans le groupe de l'éfavirenz (16 %). L'élévation des enzymes hépatiques est l'effet indésirable le plus fréquemment en cause dans les abandons tant dans le groupe du maraviroc (7 participants) que dans l'autre groupe (11 participants).

- Dans l'étude MERIT, il n'y a pas de différence entre le maraviroc et l'éfavirenz quant à l'incidence globale des infections. Selon toute apparence, le maraviroc n'entraîne pas une hausse de l'incidence des tumeurs malignes ni de l'élévation des enzymes hépatiques comparativement à l'éfavirenz.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare le maraviroc à d'autres antirétroviraux (éfavirenz, atazanavir, darunavir, lopinavir et ritonavir et raltégravir) dans le traitement de l'infection due au VIH-1 de tropisme CCR5 chez des personnes jamais traitées encore. Les données probantes cliniques à l'appui de l'efficacité clinique et des effets néfastes semblables de ces médicaments (fondement d'une analyse de minimisation des coûts) proviennent d'une analyse de sous-groupe rétrospective de l'étude MERIT (comparaison avec l'éfavirenz) et d'une métaanalyse en réseau (comparaison avec d'autres antirétroviraux). Dans le calcul du coût du traitement, le fabricant suppose un traitement de fond associant des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) différents : l'association de lamivudine et de zidovudine pour le maraviroc et l'association de ténofovir et d'emtricitabine pour d'autres antirétroviraux. Le fabricant a demandé que le prix du maraviroc demeure confidentiel; à ce prix, le maraviroc est plus coûteux que l'éfavirenz, mais plus économique que d'autres antirétroviraux. [Le fabricant a demandé à ce que des éléments de l'évaluation économique cités à la phrase précédente ne paraissent pas.]

L'analyse économique du fabricant est lacunaire à certains égards. La principale lacune relève de l'absence de données confirmant le fait que l'efficacité clinique et les effets néfastes des médicaments en question sont semblables. En réalité, l'étude MERIT ne parvient pas à démontrer la non-infériorité du maraviroc par rapport à l'éfavirenz en vertu de l'un des deux principaux critères de jugement dans son analyse prévue au préalable, et les abandons pour cause d'inefficacité sont plus nombreux dans le groupe du maraviroc que dans le groupe de l'éfavirenz. En outre, l'évaluation économique du fabricant prévoit un traitement de fond différent pour le maraviroc et pour les antirétroviraux comparateurs, ce qui a pour effet de biaiser les résultats qui deviennent favorables au maraviroc. Le coût journalier du maraviroc combiné à l'association de ténofovir et d'emtricitabine est [information tenue confidentielle à la demande du fabricant], tandis que le coût journalier de l'éfavirenz associé aux deux mêmes antirétroviraux (Atripla) est de 39,46 \$ et que celui des trithérapies de prédilection du Department of Health and Human Services aux États-Unis varie de 47,06 \$ à 52,43 \$.

Observations de groupes de patients :

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que le seuil de la charge virale d'importance clinique est de moins de 50 copies le millilitre.
- Le Comité estime que le marché compte de nombreux médicaments efficaces indiqués dans le traitement de l'infection au VIH-1 chez la personne jamais traitée encore.
- Le test génotypique de séquençage de la boucle V3 constitue désormais le test de référence dans la détermination du tropisme du VIH-1. Le seul et unique essai sur le maraviroc fait appel à une autre épreuve de détermination du tropisme viral. Le sous-groupe ayant fait l'objet de l'analyse rétrospective, composé de patients choisis sur la foi de

Programme commun d'évaluation des médicaments

l'épreuve ESTA et du test génotypique de séquençage de la boucle V3, provient d'une population ayant subi à l'origine le test Trofile, ce qui ne correspond pas à la pratique actuelle de détermination du tropisme viral.

Membres du CCCEM :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer

Réunion du 15 juin 2011

Membres absents :

Un membre était absent.

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance-médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCCEM ne vient 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.

Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 15 juin 2011

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 18 juillet 2011

© ACMTS, 2011

page 5 sur 5