



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

RILPIVIRINE/EMTRICITABINE/FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL (Complera – Gilead Sciences Inc.)

**Indication : traitement du VIH-1 chez les patients adultes
n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral**

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire Complera pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral ou pour remplacer les trois composants de Complera administrés sous forme de bi- ou de trithérapie chez les patients dont l'état est stabilisé par des doses convenables.

Motifs de la recommandation

1. Au cours d'un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu mené auprès de patients n'ayant jamais reçu de traitement, la rilpivirine administrée avec l'association emtricitabine-ténofovir n'a pas été inférieure à l'éfavirenz administré avec l'association emtricitabine-ténofovir, selon le pourcentage de patients chez qui la charge virale était indétectable (< 50 copies/mL) après 48 semaines.
2. Au prix présenté, le coût quotidien de Complera (39,61 \$) est égal à la somme du coût de ses composants (rilpivirine, emtricitabine/ténofovir), semblable à celui d'Atripla (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir ; 40,12 \$) et inférieur à celui d'autres traitements considérés comme de prédilection selon les *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* préparées par le Department of Health and Human Services des États-Unis (de 47,70 \$ à 52,81 \$).

Contexte

Selon l'indication approuvée par Santé Canada, Complera doit être utilisé seul comme régime complet pour le traitement du VIH-1 chez les patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Complera est une association à dose fixe de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI ; emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil) et d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI ; rilpivirine). Il est présenté sous forme de comprimé à prendre par voie orale contenant une dose fixe de rilpivirine (25 mg), d'emtricitabine (200 mg) et de fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg) ; la dose approuvée par Santé Canada est d'un comprimé une fois par jour.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Synthèse des considérations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur l'association rilpivirine-emtricitabine-fumarate de ténofovir disoproxil et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Essais cliniques

L'examen méthodique a porté sur un ECR de non-infériorité à double insu mené auprès de patients présentant une infection à VIH-1 qui n'avaient jamais reçu de traitement. Les sujets de l'essai ECHO (N = 690) ont été randomisés pour recevoir la rilpivirine (25 mg par jour) ou l'éfavirenz (600 mg par jour) ; les sujets ont été randomisés en fonction de la charge virale ($\leq 100\ 000$ copies/mL, $> 100\ 000$ à $\leq 500\ 000$ copies/mL ou $> 500\ 000$ copies/mL). Tous les patients ont reçu l'emtricitabine (200 mg par jour) et le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg par jour). La durée du traitement a été de 96 semaines.

Les sujets de l'essai ECHO étaient des patients adultes dont la charge en VIH-1 était de 5 000 copies/mL ou plus, qui n'avaient jamais reçu de traitement, dont le virus était sensible au traitement par l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil au moment de la présélection et chez qui il n'y avait pas de mutations associées à la résistance aux INNTI au moment de la présélection. Les femmes enceintes étaient exclues des deux essais.

Au cours de l'essai, la fréquence des retraits a été d'environ 15 % et semblable d'un groupe traité à l'autre. Les raisons du retrait ont toutefois été différentes d'un groupe à l'autre : les patients traités par la rilpivirine se sont surtout retirés en raison d'un échec virologique, tandis que ceux traités par l'éfavirenz se sont surtout retirés en raison d'effets indésirables.

Critères d'évaluation

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : mortalité, qualité de vie, pourcentage des patients chez qui on obtenait une charge virale indétectable, échec virologique, résistance virologique, effets indésirables graves et autres effets indésirables.

Le principal critère d'évaluation était le pourcentage des patients chez qui on avait obtenu une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) après 48 semaines. Le seuil de non-infériorité pour le principal critère d'évaluation a été fixé à 12 %. Chez les patients qui se retiraient prématurément de l'essai ou qui cessaient de répondre au traitement (≥ 50 copies/mL à deux visites consécutives), on considérait qu'on n'avait pas obtenu la charge virale indétectable à tous les moments après le retrait de l'essai ou la perte de réponse au traitement.

La qualité de vie a été évaluée au moyen du questionnaire SF-36v2 (36-Item Short Form Health Survey, version 2).

Résultats

Effacité potentielle ou réelle

- Il n'y avait pas eu de décès au cours de l'essai ECHO après 48 semaines ; après 96 semaines, il y avait eu trois décès dans le groupe traité par l'éfavirenz, mais aucun dans le groupe traité par la rilpivirine.

- Après 48 semaines, le pourcentage des patients chez qui on avait obtenu une charge virale indétectable était environ le même avec la rilpivirine et avec l'éfavirenz (82,9 % et 82,8 %, respectivement). Le critère de non-infériorité a été satisfait tant dans la population en intention de traiter que dans la population per protocole. Les résultats étaient semblables après 96 semaines.
- Le pourcentage d'échecs virologiques était plus élevé, et de façon statistiquement significative, dans le groupe traité par la rilpivirine que dans celui traité par l'éfavirenz tant après 48 semaines (11,0 % par rapport à 4,4 %) qu'après 96 semaines (13,0 % par rapport à 4,7 %). Du point de vue de l'échec virologique, les plus grandes différences entre les traitements ont été observées dans les sous-groupes de patients dont la charge virale était supérieure à 100 000 copies/mL.
- Chez les patients traités par la rilpivirine chez qui il y avait un échec virologique et qui étaient résistants à la rilpivirine au moment de l'échec virologique, il y a eu davantage de cas de résistance croisée à d'autres INNTI, dont l'éfavirenz (82 %), l'étravirine (91 %) et la névirapine (46 %), selon les données recueillies après 48 semaines. Par contre, 0 % des patients traités par l'éfavirenz chez qui il y avait un échec virologique et qui étaient résistants à l'éfavirenz ont présenté une résistance croisée à la rilpivirine ou à l'étravirine, bien que la résistance croisée à la névirapine ait été de 100 %.
- Il n'y avait pas de différence statistiquement significative après 48 semaines entre la rilpivirine et l'éfavirenz pour ce qui est des changements de la qualité de vie selon les scores du questionnaire SF36v2.

Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)

- L'incidence des effets indésirables graves et de tous les effets indésirables a été semblable avec la rilpivirine et avec l'éfavirenz.
- Le pourcentage des patients signalant un rash a été inférieur dans le groupe traité par la rilpivirine par rapport à celui traité par l'éfavirenz (7 % par rapport à 12 %), tout comme le pourcentage des patients ayant présenté des effets psychiatriques (23 % par rapport à 33 %).
- Le pourcentage des patients ayant présenté des troubles du système nerveux a été inférieur avec la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz (27 % par rapport à 43 %), surtout parce que l'incidence des étourdissements a été inférieure avec la rilpivirine.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une analyse de minimisation des coûts comparant Complera à Atripla (éfavirenz/emtricitabine/ténofovir) pour le traitement du VIH-1 chez des adultes n'ayant jamais reçu de traitement. Le bien-fondé de cette démarche a été confirmé par l'essai ECHO. Le coût quotidien de Complera (39,61 \$) est égal à la somme du coût de ses composants (rilpivirine, emtricitabine/ténofovir), semblable à celui d'Atripla (40,12 \$) et inférieur à celui d'autres traitements considérés comme de prédilection selon les *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents* préparées par le Department of Health and Human Services des États-Unis (de 47,70 \$ à 52,81 \$).

Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les groupes de patients à faire des observations, mais n'en a pas reçues.

Autres sujets de discussion

- Le Comité a fait remarquer que le pourcentage d'échecs virologiques a été plus élevé, et de façon statistiquement significative, avec la rilpivirine qu'avec l'éfavirenz au cours de l'essai ECHO. Ce résultat semblait surtout attribuable aux patients dont la charge virale était supérieure à 100 000 copies/mL. Le Comité a aussi fait remarquer qu'il y avait un lien entre l'échec virologique du traitement par la rilpivirine et le développement d'une résistance croisée à d'autres antirétroviraux. Toutefois, le Comité est d'avis que les patients qui présentent une infection à VIH-1 sont traités par des médecins qui ont de l'expérience en matière de gestion du traitement antirétroviral.
- Le Comité a souligné qu'une étude de bioéquivalence de phase I a montré que Complera était bioéquivalent à l'administration concomitante des trois médicaments qui le composent.
- Le Comité a fait remarquer que les essais en cours comprennent un essai de phase IIb, qui fait passer à l'association rilpivirine-emtricitabine-ténofovir des patients chez qui l'association éfavirenz/emtricitabine/ténofovir produit une suppression virale, et un essai de phase III sur l'innocuité et l'efficacité, qui fait passer à l'association rilpivirine/emtricitabine/ténofovir des patients recevant un traitement à base d'inhibiteurs de protéase.
- Le Comité a souligné que le coût des comparateurs de Complera pourrait baisser en 2012, car on s'attend à l'expiration d'un certain nombre de brevets des comparateurs.

Membres du CCEM

D^r Robert Peterson (président), D^{re} Lindsay Nicolle (vice-présidente), D^r Ahmed Bayoumi, D^r Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D^r John Hawboldt, D^r Peter Jamieson, D^{re} Julia Lowe, D^r Kerry Mansell, D^r Irvin Mayers, D^{re} Yvonne Shevchuk, D^r James Silvius et D^r Adil Virani

Réunion du 21 mars 2012

Absences

Aucune

Conflits d'intérêts

Aucun

À propos du présent document

Le CCEM 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 sont accessibles 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 CCEM formule sa recommandation. 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 à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

Programme commun d'évaluation des médicaments

La recommandation finale du CCEM 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