



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### RILPIVIRINE

(Edurant – Janssen Inc.)

**Indication : VIH chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement**

#### Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire la rilpivirine pour le traitement d'association à d'autres antirétroviraux de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement.

#### Motifs de la recommandation

1. Au cours de deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), la rilpivirine, utilisée en association avec deux autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement, n'a pas été inférieure à l'éfavirenz, 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 l'association rilpivirine-ténofovir-emtricitabine (39,61 \$) est semblable à celui de l'association éfavirenz-/ténofovir-emtricitabine (Atripla; 40,12 \$) et inférieur à celui d'autres traitements préconisés par le Department of Health and Human Services des États-Unis (de 47,70 \$ à 52,81 \$).

#### Contexte

L'indication approuvée par Santé Canada de la rilpivirine, quand elle est associée à d'autres antirétroviraux, est le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. La rilpivirine est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH. Elle est présentée en comprimés à prendre par voie orale et la dose recommandée par Santé Canada est de 25 mg par jour, à prendre avec un repas pour que l'absorption soit optimale.

#### Synthèse des constatations du CCEM

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur la rilpivirine, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

### Programme commun d'évaluation des médicaments

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur deux ECR de non-infériorité à double insu menés auprès de patients présentant une infection à VIH-1. Pour les essais ECHO (N = 690) et THRIVE (N = 678), les patients ont été randomisés pour recevoir la rilpivirine (25 mg par jour) ou l'éfavirenz (600 mg par jour); les sujets des deux essais ont été randomisés en fonction de la charge virale ( $\leq 100\,000$  copies/mL,  $> 100\,000$  copies/mL à  $\leq 500\,000$  copies/mL ou  $> 500\,000$  copies/mL). Les deux essais différaient quant au traitement de fond concomitant utilisé. Tous les sujets de l'essai ECHO ont reçu le fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg par jour) et l'emtricitabine (200 mg par jour). Au cours de l'essai THRIVE, les chercheurs ont choisi parmi les trois traitements de fond suivants : abacavir (600 mg par jour) et lamivudine (300 mg par jour); zidovudine (300 mg par jour) et lamivudine (300 mg par jour); ou fumarate de ténofovir disoproxil (300 mg par jour) et emtricitabine (200 mg par jour). La durée du traitement a été de 96 semaines au cours des deux essais.

Les sujets des essais ECHO et THRIVE 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, qui réagissaient à leur traitement de fond 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 des deux essais, 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 des deux essais 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 ( $\geq 50$  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) au cours des deux essais.

### **Résultats**

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

- Il n'y a pas eu de décès au cours de l'essai ECHO. Au cours de l'essai THRIVE, un des sujets traités par la rilpivirine est mort, par rapport à trois de ceux traités par l'éfavirenz.

- Au cours de l'essai ECHO, après 48 semaines, le pourcentage des patients chez qui on avait obtenu une charge virale indétectable a été environ le même avec la rilpivirine et avec l'éfavirenz (82,9 % et 82,8 %, respectivement). Au cours de l'essai THRIVE, après 48 semaines, on avait obtenu une charge virale indétectable chez 85,6 % des patients traités par la rilpivirine par rapport à 81,7 % de ceux traités par l'éfavirenz. Le critère de non-infériorité a été satisfait tant dans la population en intention de traiter que dans la population per protocole au cours des deux essais. Les résultats étaient semblables après 96 semaines.
- Au cours d'un des essais (ECHO), le pourcentage d'échecs virologiques a été 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 aussi 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 (de 82 % à 100 %), l'étravirine (de 89 % à 91 %) et la névirapine (de 44 % à 80 %). Par contre, 0 % des patients traités par l'éfavirenz chez qui il y avait un échec virologique et qui étaient aussi résistants à l'éfavirenz ont été résistants à la rilpivirine ou à l'étravirine, bien que la résistance croisée à la névirapine ait été de 100 % chez les patients résistants à l'éfavirenz.
- 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 tant au cours de l'essai ECHO (7 % par rapport à 12 %) qu'au cours de l'essai THRIVE (4 % par rapport à 14 %). Le pourcentage des patients ayant présenté des effets psychiatriques a été inférieur avec la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz au cours de l'essai ECHO (23 % par rapport à 33 %), mais a été le même au cours de l'essai THRIVE (25 % avec les deux traitements).
- Le pourcentage des patients ayant présenté des troubles du système nerveux a été inférieur avec la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz tant au cours de l'essai ECHO (27 % par rapport à 43 %) qu'au cours de l'essai THRIVE (35 % par rapport à 51 %), 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 la rilpivirine à l'éfavirenz pour le traitement des patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, qui était fondée sur les ECR ECHO et THRIVE. Ces essais ont été menés auprès de patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement et ont conclu à la non-infériorité de la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz chez les patients chez lesquels il y avait une réponse virologique après 48 semaines. Tous les coûts des deux traitements étaient considérés

équivalents, y compris le coût des traitements de fond (p. ex. inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]).

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant était limitée du fait qu'elle ne tenait pas compte de l'expiration des brevets, attendue dans un proche avenir, des comparateurs, dont l'association éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (Atripla) et l'éfavirenz (Sustiva). Le modèle ne tenait pas non plus compte du développement en cours de traitement d'une résistance aux INNTI et aux INTI avec la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz, ni de la possibilité d'un virus dont le traitement est plus difficile et plus coûteux.

Le coût quotidien de l'association rilpivirine-ténofovir-emtricitabine (39,61 \$) est semblable à celui de l'association éfavirenz-/ténofovir-emtricitabine (Atripla; 40,12 \$) et inférieur à celui d'autres traitements préconisés 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 patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de deux groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- Les patients ont souligné que des options thérapeutiques ayant moins d'effets indésirables que les traitements actuels étaient nécessaires. Plus particulièrement, les effets indésirables psychiatriques et le risque accru de troubles hépatiques chez les femmes sont des raisons pour lesquelles les patients hésitent à prendre l'éfavirenz et la névirapine, respectivement.
- La prise quotidienne unique de la rilpivirine et la petite taille du comprimé sont considérées comme des avantages, surtout chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement, car ils n'ont pas l'habitude des schémas médicamenteux complexes.

### 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, et que 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 reconnu la valeur des commentaires des patients portant sur la nécessité de traitements efficaces et mieux tolérés.
- Le Comité a fait remarquer qu'on s'attend à ce que les brevets d'Atripla (éfavirenz/ténofovir/emtricitabine) et de Sustiva (éfavirenz) expirent dans un proche avenir.

### Membres du CCEM

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

Réunion du 18 janvier 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*.

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.