



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

RALTÉGRAVIR

(Isentress – Merck Frosst Canada Ltd.)

Nouvelle indication : infection par le VIH-1 de la personne non traitée encore

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande de ne pas inscrire le raltégravir au prix indiqué sur la liste des médicaments assurés.

Motif de la recommandation :

Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR) à double insu examinant des personnes n'ayant pas subi de traitement encore constate que la proportion des participants dont la charge virale est inférieure à 50 copies le millilitre, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effet indésirable sont du même ordre dans le groupe du raltégravir et dans le groupe de l'éfavirenz, les deux associés à l'emtricitabine et au ténofovir. Au prix indiqué de [REDACTED], le raltégravir est beaucoup plus coûteux que l'éfavirenz. Le CCCEM a formulé sa recommandation en tenant compte de renseignements tenus confidentiels à la demande du fabricant, conformément aux directives sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

À souligner :

1. Par suite de son examen des données probantes cliniques, le Comité estime que si le prix du raltégravir baissait, son emploi chez des personnes n'ayant pas subi de traitement encore serait plus rentable, de sorte que la probabilité d'une recommandation « d'inscription » ou « d'inscription sous certaines restrictions » serait accrue.
2. Le Comité fait remarquer que même si les groupes traités par l'éfavirenz sont plus sujets aux étourdissements, à la diarrhée et à une éruption cutanée que les groupes traités par le raltégravir dans les essais cliniques, les milieux de soins possèdent une grande expérience clinique dans la prise en charge de ces effets indésirables.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du raltégravir dans le traitement de l'infection par le VIH-1 de l'adulte en association avec d'autres antirétroviraux. La présente recommandation porte sur l'emploi du raltégravir par des adultes infectés par le VIH-1 jamais traités encore. Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, enzyme d'intégration du génome

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 avril 2010; réexamen du CCCEM – le 16 juin 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 juin 2010

© ACMTS, 2010

essentielle à la réplication virale. La posologie recommandée du raltégravir est de 400 mg par la voie orale à deux reprises chaque jour. Le médicament est offert en comprimés de 400 mg.

Historique de l'examen du médicament :

Le CCCEM a examiné le raltégravir dans le traitement de l'infection par le VIH-1 de personnes en traitement déjà et il a recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le VIH en présence d'échec virologique pour cause de résistance à au moins un médicament de chacune des trois grandes classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 14 mai 2008).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du PCEM, à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu portant sur le raltégravir dans le traitement de l'infection par le VIH-1 de personnes n'ayant pas subi de traitement encore et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Le prix du raltégravir indiqué par le fabricant est de [REDACTÉ].

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre deux ECR à double insu comparant le raltégravir et l'éfavirenz, associés l'un comme l'autre à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH de personnes pas traitées encore. Les deux ECR ont comme critères d'inclusion une charge virale supérieure à 5 000 copies le ml et une numération des lymphocytes T CD4 supérieure à 100 cellules le microlitre (μ L).

- L'étude STARTMRK (N = 563) est conçue pour évaluer la non-infériorité du raltégravir à raison de 400 mg deux par jour par rapport à l'éfavirenz à la dose de 600 mg par jour. Tous les participants prennent également 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir chaque jour.
- L'étude 004 (N = 201) est une étude de détermination de la dose qui compare le raltégravir à quatre doses et l'éfavirenz. Dans son examen, le PCEM ne tient compte que de la dose de raltégravir recommandée par Santé Canada, soit 400 mg deux fois par jour (N = 79). Tous les participants prennent également 300 mg de lamivudine et 300 mg de ténofovir chaque jour.

Les deux études prévoient que, après 48 semaines, les participants sont admissibles à une phase de prolongation comparative et à double insu qui durera jusqu'à 240 semaines. Le PCEM a examiné les données portant sur les 96 premières semaines de l'étude STARTMRK et sur les 48 premières semaines de l'étude 004.

Les abandons varient de 13 % à 18 %, et les groupes d'intervention ainsi que les études sont comparables de ce point de vue.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 avril 2010; réexamen du CCCEM – le 16 juin 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 juin 2010

© ACMTS, 2010

Critères de jugement

Le principal critère de jugement de l'étude STARTMRK consiste en la proportion des participants dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies le ml en 48 semaines et celui de l'étude 004 est la proportion des participants dont le taux d'ARN du virus est inférieur à 400 copies le ml en 48 semaines.

Le Comité s'est penché également sur d'autres critères établis au préalable par le PCEM dans son étude méthodique, notamment la variation de la numération des lymphocytes T CD4, l'apparition de la résistance virale et le profil lipidique.

Les études ne mesurent pas la qualité de vie et ni l'une, ni l'autre ne sont conçues pour évaluer la morbidité et la mortalité reliées à l'infection par le VIH.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- Dans l'étude STARTMRK, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre le raltégravir et l'éfavirenz quant à la proportion des patients dont l'ARN viral est inférieur à 50 copies le ml en 48 semaines (respectivement 86 % et 82 %; risque relatif de 1,05, intervalle de confiance à 95 % de 0,98 à 1,13; P = 0,18). Il s'agit là du principal critère de jugement de cette étude et le critère de non-infériorité est satisfait (marge de non-infériorité de 12 %). Les résultats de l'étude 004 abondent dans le même sens. Au terme de 96 semaines, les résultats des deux études sont semblables.
- La proportion des patients dont l'ARN viral est inférieur à 400 copies le ml en 48 semaines est du même ordre dans les groupes du raltégravir et de l'éfavirenz dans les deux études.
- Dans l'étude STARTMRK, la variation de la numération des lymphocytes T CD4 est plus grande dans le groupe du raltégravir que dans le groupe de l'éfavirenz après 48 semaines, mais elle est semblable dans les deux groupes après 96 semaines. Dans l'étude 004, il n'y a pas de différence entre les deux groupes sur ce plan en 48 semaines ou en 96 semaines.
- Le régime contenant du raltégravir et celui renfermant de l'éfavirenz sont sur un pied d'égalité quant nombre d'échecs virologiques et au délai d'échec virologique. L'échec virologique est défini comme étant l'absence de réponse (charge virale supérieure à 50 copies le ml pour l'étude STARTMRK ou supérieure à 400 copies le ml pour l'étude 004, après 24 semaines, ou l'abandon) ou la reprise virale. Celle-ci est définie comme étant une réponse initiale suivie de deux charges virales consécutives supérieures à la limite de détection, à un intervalle d'au moins une semaine.
- Les incidents survenus en 96 semaines sont trop peu nombreux pour évaluer l'effet du raltégravir et celui de l'éfavirenz sur la morbidité et la mortalité liées à l'infection par le VIH.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Les groupes d'intervention des deux études sont comparables des points de vue des effets indésirables graves et des abandons pour cause d'effet indésirable. Aucun des abandons pour cause d'effet indésirable n'est dû à une défaillance hépatique.
- Dans l'étude STARTMRK, il y a une différence statistiquement significative entre le raltégravir et l'éfavirenz quant à la proportion des patients éprouvant un effet indésirable dans la période de 48 semaines (respectivement 90 % et 97 %), mais cette différence s'estompe au bout de 96 semaines. Les personnes traitées par le raltégravir sont moins

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 avril 2010; réexamen du CCCEM – le 16 juin 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 juin 2010

© ACMTS, 2010

nombreuses que les personnes traitées par l'éfavirenz à subir des étourdissements (8 % contre 37 %), de la diarrhée (17 % contre 25 %) et une éruption cutanée (6 % contre 12 %) et l'écart est statistiquement significatif dans tous les cas.

- Dans l'étude STARTMRK, il y a une différence statistiquement significative entre le raltégravir et l'éfavirenz quant à l'ampleur de l'effet sur le cholestérol, les lipoprotéines à basse densité, les lipoprotéines à haute densité et les triglycérides : l'effet du raltégravir est moindre que celui de l'éfavirenz. L'étude 004 constate une même différence en ce qui concerne le cholestérol et les triglycérides. Dans les deux études, certains participants étaient traités par un hypolipémiant.
- Seuls les participants ayant subi un échec virologique (n = 12) sont soumis à l'analyse de la résistance dans l'étude STARTMRK. Une mutation de l'intégrase virale a été détectée chez les deux non-répondants et chez deux des dix personnes ayant manifesté une reprise virale.

Coût et rentabilité

L'analyse coût-utilité du fabricant compare le raltégravir associé au ténofovir et à l'emtricitabine à l'éfavirenz associé au ténofovir et à l'emtricitabine dans le traitement de l'infection par le VIH de personnes jamais traitées encore durant un horizon temporel de 50 ans. Le fabricant étudie des séquences thérapeutiques dans son analyse. Il rapporte que la comparaison entre le raltégravir suivi d'un inhibiteur de la protéase et l'éfavirenz suivi lui aussi d'un inhibiteur de la protéase se solde par un coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) de 93 092 \$ pour le raltégravir. Le PCEM a cerné des limites qui font grimper le rapport coût-efficacité supplémentaire, dont le fait que les résultats sont très sensibles au choix du traitement de deuxième intention et l'hypothèse de modélisation voulant que le raltégravir soit supérieur à l'éfavirenz alors que l'étude STARTMRK démontre que le raltégravir n'est pas inférieur à l'éfavirenz. Lorsque l'on suppose que le raltégravir et l'éfavirenz produisent le même effet, le rapport coût-efficacité supplémentaire s'élève à plus de 146 000 \$ la QALY.

Au prix indiqué par le fabricant de [REDACTÉ], le coût quotidien du traitement par le raltégravir à la dose de 400 mg deux fois par jour s'élève à [REDACTÉ] \$, ce qui est beaucoup plus que le coût quotidien du traitement par l'éfavirenz (14,08 \$ à raison de 600 mg par jour) et [REDACTÉ] que le coût quotidien du traitement par l'atazanavir associé au ritonavir (22,18 \$ pour 300 mg et 100 mg par jour) et que celui du darunavir combiné avec le ritonavir (22,42 \$ pour 800 mg et 100 mg par jour). Le régime formé de ténofovir et d'emtricitabine (200 mg et 300 mg par jour) coûte 25,05 \$ par jour. Le CCCEM a formulé sa recommandation en tenant compte de renseignements tenus confidentiels à la demande du fabricant, conformément aux directives sur la confidentialité du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Autres sujets de discussion :

- Le Comité a étudié la possibilité de recommander l'inscription du raltégravir sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de personnes n'ayant pas subi de traitement encore qui seraient vouées à l'échec virologique parce que le virus serait résistant à au moins un médicament de chacune des trois grandes classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase, mais il estime

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 avril 2010; réexamen du CCCEM – le 16 juin 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 juin 2010

© ACMTS, 2010

que ces personnes seraient très peu nombreuses sans compter le fait que les ECR examinés n'évaluent pas précisément ce groupe de malades.

- Le Comité souligne l'existence d'un certain nombre d'options thérapeutiques destinées au traitement initial de l'infection par le VIH dont les effets néfastes à long terme sont mieux connus que ceux du raltégravir.
- Le Comité estime que rien de probant ne permet de déterminer le risque relatif d'apparition de la résistance virale au raltégravir à long terme par comparaison avec d'autres antirétroviraux.
- Le Comité note que l'importance clinique de la variation du profil lipidique sous l'effet de l'éfavirenz n'a pas été établie encore; par conséquent, la pertinence de l'avantage du raltégravir à cet égard demeure incertaine.
- Le Comité fait remarquer que le risque d'interactions médicamenteuses est accru avec les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse. Dans l'étude STARTMRK, il n'y a pas de différence entre l'éfavirenz et le raltégravir quant au nombre de participants abandonnant l'étude pour cause d'interaction médicamenteuse.

Membres du CCCEM présents :

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

Membres du CCCEM absents :

Les D^{rs} Doug Coyle et Alan Forster.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

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 fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément au principe de confidentialité du PCEM.

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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM – le 21 avril 2010; réexamen du CCCEM – le 16 juin 2010

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 23 juin 2010

© ACMTS, 2010

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.