



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

ELVITÉGRAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/ FUMARATE DE TÉNOFOVIR DISOPROXIL

(Stribild – Gilead Sciences Canada Inc.)

Indication : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte naïf de traitement

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire Stribild sur la liste des médicaments assurés comme régime antirétroviral complet indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez le patient qui n'a jamais subi de traitement, lorsque l'éfavirenz n'est pas indiqué.

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) menés auprès de patients naïfs de traitement démontrent que Stribild n'est pas inférieur à Atripla, qui associe éfavirenz, emtricitabine et ténofovir (étude 102), ni à l'atazanavir jumelé au potentialisateur ritonavir et associé à l'emtricitabine et au ténofovir (étude 103) du point de vue de la réussite virologique fondée sur la proportion de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml après 48 et 96 semaines.
2. Au coût journalier de 45,52 \$, Stribild est plus coûteux que d'autres associations médicamenteuses à prise unique quotidienne, notamment Atripla (41,40 \$ par jour) et Complera, qui réunit la rilpivirine, l'emtricitabine et le ténofovir (40,43 \$ par jour), mais moins cher que l'atazanavir et le potentialisateur ritonavir couplés à l'emtricitabine/ténofovir (50,20 \$ par jour), que l'association raltégravir/emtricitabine/ténofovir (53,63 \$ par jour) ou que le darunavir et le potentialisateur ritonavir combinés à l'emtricitabine/ténofovir (49,18 \$ par jour).

À souligner :

1. Le CCEM note que l'éfavirenz est à déconseiller pour le patient naïf de traitement dont le virus fait preuve de résistance à cet antirétroviral au dépistage, pour le patient qui interrompt une thérapie antirétrovirale contenant de l'éfavirenz en raison d'effets indésirables intolérables et chez le patient pour qui l'éfavirenz se révèle un choix sousoptimal de l'avis du clinicien traitant en raison de comorbidités.
2. Au moment de l'examen par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), le Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis considérait Stribild comme un régime thérapeutique de rechange dans le traitement initial de l'infection par le VIH-1.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Contexte :

Stribild se présente sous la forme d'un comprimé renfermant le duo usuel d'inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI-INtTI), soit 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir, un inhibiteur de l'intégrase sélectif du transfert de brins, soit 150 mg d'elvitégravir, et un inhibiteur du métabolisme relevant du cytochrome P450 (CYP) 3A qui a pour effet d'augmenter la biodisponibilité de l'elvitégravir, soit 150 mg de cobicistat. Le cobicistat et l'elvitégravir ne sont offerts sur le marché canadien qu'à titre d'ingrédients de Stribild. Santé Canada a autorisé la commercialisation de Stribild en tant que régime complet dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez le patient de 18 ans ou plus qui n'a jamais subi de traitement antirétroviral. Le médicament s'administre par la voie orale avec des aliments à raison d'une prise par jour.

Synthèse des constatations du CCEM :

Le Comité a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : un examen méthodique d'ECR portant sur Stribild, l'examen de données récentes couvrant une période de 96 semaines de traitement, l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats cliniques et des questions d'importance à leurs yeux.

Observations de groupes de patients

Voici le résumé des observations transmises par deux groupes de patients en réponse à la demande de rétroaction du PCEM :

- Les aspects d'importance pour les patients sont l'efficacité accrue et les effets indésirables moindres, notamment les effets indésirables d'ordre psychiatrique, comparativement aux régimes thérapeutiques actuels, ainsi que l'amélioration de l'adhésion au traitement, en particulier pour les patients dont les conditions de vie sont difficiles.
- La question de l'observance thérapeutique stricte du traitement antirétroviral peut être problématique pour des patients et leurs aidants. L'amélioration de la fidélité au régime thérapeutique se traduirait sans doute par de meilleurs résultats et une baisse des infections subséquentes et de la pharmacorésistance.

Essais cliniques

L'étude méthodique englobe deux ECR de phase III visant à déterminer la non-infériorité de Stribild (études 102 et 103) et un ECR de phase II (étude 104); ces études multicentriques, à double insu et à comparateurs actifs ont recours à la technique du double placebo et stratifient les participants selon la charge d'ARN du VIH-1 : $\leq 100\ 000$ copies/ml ou $> 100\ 000$ copies/ml. Les études 102 (N = 707) et 103 (N = 715) durent 96 semaines, alors que l'étude 104 (N = 71) dure 48 semaines. Les études 102 et 104 comparent Stribild et Atripla (600 mg d'éfavirenz, 200 mg d'emtricitabine et 300 mg de ténofovir), tandis que l'étude 103 oppose Stribild au atazanavir/ritonavir (300/100 mg) combiné à l'emtricitabine/ténofovir (200 mg/300 mg), administrés à des patients de 18 ans ou plus naïfs de traitement.

Les participants des études 102 et 103 sont pour la plupart des hommes (près de 90 %) de race blanche (près de 70 %) dont l'âge moyen est de 38 ans, dont la numération moyenne des lymphocytes T CD4 est de 378/mcl et dont la maladie est asymptomatique (> 80 %). Environ les deux tiers des patients ont une charge virale initiale $\leq 100\ 000$ copies/ml et une moyenne de

4,8 log₁₀ copies/ml. Dans les trois études, le génotypage viral a été nécessaire pour confirmer la sensibilité aux traitements antirétroviraux administrés.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères que voici :

- La réussite virologique, soit le pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml au terme de 48 semaines selon l'analyse ponctuelle (snapshot) telle qu'elle est effectuée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis, comme principal critère d'évaluation, et le délai de disparition de la réponse virologique conformément à l'algorithme de la FDA, comme critère d'évaluation secondaire.
- L'échec virologique, soit le pourcentage de patients dont la dernière valeur d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml à l'analyse durant la semaine 48 du traitement prévu à la randomisation, le pourcentage de patients pour qui on ne connaît pas la valeur de leur ARN du VIH-1 à ce moment-là pour cause d'interruption de traitement en raison de l'inefficacité ou le pourcentage de patients qui ont interrompu le traitement pour un motif autre que des effets indésirables, la mort ou l'inefficacité et dont la dernière valeur d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml.
- La baisse du log₁₀ de la charge virale en 48 semaines.
- La variation de la numération des lymphocytes T CD4 en 48 semaines.
- Les effets indésirables dans l'ensemble, les effets indésirables graves et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La non-infériorité de Stribild par rapport à Atripla (étude 102) et à l'association d'atazanavir et de ritonavir couplée à l'emtricitabine et au ténofovir (étude 103) est déterminée en fonction d'une marge de 12 %.

Résultats

Efficacité

- Dans l'étude 102, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la proportion de patients dont la charge virale est < 50 copies/ml à la 48^e semaine entre Stribild (87,6 %) et Atripla (84,1 %) (différence de risques de 3,6 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : -1,6 à 8,8) en vertu de l'analyse en intention de traiter. Les résultats de l'analyse prévue au protocole sont du même ordre (différence de risques de -1,0 %; IC à 95 % : -4,4 à 2,4) et il en va de même de ceux de l'analyse du délai de disparition de la réponse virologique (différence pondérée selon la strate de 2,7 %; IC à 95 % : -2,6 à 8,1). Dans l'analyse en intention de traiter comme dans l'analyse prévue au protocole, Stribild se révèle non inférieur à Atripla.
- Dans l'étude 103, il n'y a pas de différence statistiquement significative quant à la proportion de patients dont la charge virale est < 50 copies/ml à la 48^e semaine (analyse snapshot) entre Stribild (89,5 %) et l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir (86,8 %) (différence de risques de 3,0 %; IC à 95 % : -1,9 à 7,8) dans l'analyse en intention de traiter. Les résultats de l'analyse prévue au protocole sont du même ordre (différence de risques de -0,1 %; IC à 95 % : -2,6 à 2,4), comme dans l'analyse du délai de disparition de la réponse virologique (différence pondérée selon la strate de 1,6 %; IC à 95 % : -3,6 à 6,8). Dans l'analyse en intention de traiter comme dans l'analyse prévue au protocole, Stribild se

révèle non inférieur à l'association d'atazanavir et de ritonavir couplée à l'emtricitabine et au ténofovir.

- Dans les études 102 et 103, les analyses de sous-groupes déterminés au préalable selon la charge virale initiale ($\leq 100\ 000$ ou $> 100\ 000$ copies/ml) ne détectent pas de différences quant à l'efficacité, les deux sous-groupes bénéficiant d'une baisse de charge virale de même ampleur que ce que révèle l'analyse primaire.
- Le taux d'échec virologique est semblable dans les groupes des études 102 et 103 au terme de 48 semaines : 7,2 % dans le groupe Stribild et 7,1 % dans le groupe Atripla de l'étude 102; 5,4 % dans le groupe Stribild et 5,4 % dans le groupe de l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir de l'étude 103.
- La fréquence d'apparition d'une résistance (mutation du virus) aux médicaments à l'étude est faible : 2,3 % dans le groupe Stribild et 2,3 % dans le groupe Atripla de l'étude 102; 1,4 % dans le groupe Stribild et 0 % dans le groupe de l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir de l'étude 103.
- Quant aux autres critères d'évaluation de l'efficacité que sont la diminution moyenne de la charge virale et la variation moyenne de la numération des lymphocytes T CD4, il n'y a pas de différences notables entre le Stribild et les comparateurs.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- Dans l'étude 102, la proportion de patients subissant un effet indésirable grave est plus grande dans le groupe de Stribild (11,8 %) que dans le groupe d'Atripla (6,8 %), tandis qu'elle est presque pareille dans les groupes de Stribild et de l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir de l'étude 103 (7,4 % contre 8,7 %) et de l'étude 104 (4,2 % contre 4,3 %). Trois décès surviennent dans l'étude 102, dont un dans le groupe de Stribild, trois dans l'étude 103 (tous dans le groupe de l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir) et aucun dans l'étude 104.
- La vaste majorité des patients des trois études ont subi au moins un effet indésirable, que ce soit dans le groupe de Stribild ou dans l'autre (étude 102 : 94,0 % contre 94,9 %; étude 103 : 91,5 % contre 93,8 %; étude 104 : 91,7 % contre 91,3 %). Les effets indésirables les plus fréquents dans les groupes de Stribild sont la diarrhée, la nausée et la céphalée. Les effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels les cauchemars, l'anxiété et la dépression, sont moins courants dans le groupe de Stribild que dans le groupe d'Atripla de l'étude 102 (33,9 % comparativement à 46,3 %).
- Les taux d'abandon pour cause d'effets indésirables vont comme suit : 3,7 % du groupe de Stribild et 5,1 % du groupe d'Atripla dans l'étude 102, 3,7 % du groupe de Stribild et 5,1 % du groupe de l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir dans l'étude 103 et 0 % du groupe de Stribild et 4,3 % du groupe d'Atripla dans l'étude 104.

Coût et rentabilité

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare Stribild à une gamme de régimes thérapeutiques équivalents privilégiés par le Department of Health and Human Services des États-Unis. Les données probantes étayant l'hypothèse de l'efficacité et de l'innocuité comparables des médicaments à l'étude proviennent d'essais cliniques comparant directement Stribild et Atripla ou l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir et d'une comparaison indirecte avec d'autres régimes de prédilection du Department, établie conformément à ses *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*.

L'analyse du fabricant fait abstraction de Complera, association médicamenteuse à prise unique quotidienne. Toutefois, les cliniciens experts consultés par le PCEM estiment que le médicament est un comparateur pertinent; le PCEM en tient donc compte dans son examen.

Au cout journalier de 45,52 \$, Stribild est plus couteux que d'autres associations médicamenteuses à prise unique quotidienne, notamment Atripla (41,40 \$ par jour) et Complera (40,43 \$ par jour), mais moins cher que l'atazanavir/ritonavir jumelé à l'emtricitabine/ténofovir (50,20 \$ par jour), que le raltégravir jumelé au emtricitabine/ténofovir (53,63 \$ par jour) ou que le darunavir/ritonavir combiné à l'emtricitabine/ténofovir (49,18 \$ par jour).

Autres sujets de discussion :

Le CCEM souligne ce qui suit :

- Comme près de 90 % des participants des ECR examinés (études 102 et 103) sont des hommes, nous en savons peu sur l'innocuité et l'efficacité de Stribild chez la femme. D'ailleurs, la FDA a recommandé la tenue d'ECR pour évaluer le médicament dans la population féminine.
- Santé Canada, dans son indication, réserve Stribild aux patients naïfs de traitement antirétroviral, et les ECR dont il est question dans la présentation de médicament adressée au PCEM ont été menés auprès de patients jamais traités. Il n'y a donc pas de données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du médicament chez des patients ayant déjà été traités.
- Au moment de l'examen du PCEM, Stribild ne figurait pas au nombre des régimes thérapeutiques privilégiés par le Department of Health and Human Services dans le traitement de l'infection par le VIH-1.
- La toxicité rénale à long terme de Stribild demeure incertaine.
- Les données sur la résistance sont insuffisantes pour qu'il soit possible de tirer une conclusion quant à des différences entre les traitements le cas échéant.

Membres du CCEM :

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

Réunion du 17 avril 2013

Membres absents :

Aucun

Conflits d'intérêts :

Aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Programme commun d'évaluation des médicaments

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 ou ses conseils. 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 ou les conseils du CCEM ne viennent 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.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – le 17 avril 2013

Avis de recommandation finale du CCEM – le 15 mai 2013

© ACMTS, 2013

page 6 sur 6