



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### DARUNAVIR/COBICISTAT

(Prezcobix — Janssen Inc.)

**Indication : VIH-1 antérieurement traité ou non**

#### Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire l'association darunavir/cobicistat (DRV/COBI) sur la Liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'infection au VIH chez les patients n'ayant jamais été traités et chez ceux ayant déjà été traités qui ne présentent pas de mutations associées à une résistance (MAR) au darunavir, si la condition ci-après est satisfaite :

#### Condition :

- Inscription sur la liste des régimes d'assurance médicaments selon des critères similaires à ceux du darunavir (DRV).

#### Motifs de la recommandation :

1. Une étude de 48 semaines, à groupe unique et en mode ouvert (GS-US-216-0130 [étude 130]; n = 314) a démontré que le traitement par DRV/COBI, en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), augmente de manière significative la proportion de patients atteignant une efficacité virologique (c.-à-d., taux d'acide ribonucléique [ARN] du VIH-1 < 50 copies/ml) à 24 semaines (82,4 %; IC à 95 % : 77,8 % à 86,5 %), et à 48 semaines (80,8 %; IC à 95 % : 76,0 % à 85,0 %).
2. Au prix soumis (23,17 \$ par comprimé), le cout quotidien du traitement par DRV/COBI est comparable à celui du darunavir potentialisé par le ritonavir (DRV/r) (23,18 \$) et inférieur à celui de l'atazanavir potentialisé par le ritonavir (ATV/r) (23,90 \$).

#### À noter :

- L'étude 130 n'a pas inclus de patients pédiatriques infectés par le VIH-1, et l'emploi de DRV/COBI n'est donc pas indiqué à l'heure actuelle chez cette population.

#### Contexte :

DRV/COBI est un traitement d'association à dose fixe approuvé par Santé Canada pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 exposés ou non à un traitement antérieur qui ne présentent pas de mutations de résistance au darunavir, lorsqu'il est administré conjointement avec d'autres agents antirétroviraux. Le traitement par DRV/COBI est offert sous forme de comprimé d'association à dose fixe contenant 800 mg de DRV et 150 mg de COBI. La dose recommandée est d'un comprimé pris une fois par jour avec de la nourriture.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a considéré l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen systématique des essais contrôlés randomisés (ECT) et des études pivots menés sur l'association DRV/COBI, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant, et les renseignements soumis par les groupes de patients sur les résultats et les questions importantes pour les personnes vivant avec le VIH.

### Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations fournies par un groupe de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction émise par le PCEM :

- Le VIH atteint les patients de diverses manières, qui peuvent inclure des troubles de santé mentale, de la fatigue, une difficulté à maintenir un régime alimentaire et un programme d'exercices réguliers, ainsi qu'une activité professionnelle.
- Les patients et les soignants ont observé les effets des déterminants sociaux de la santé, en particulier des conditions de vie, sur la prise en charge de l'infection au VIH en ce qui concerne l'adhésion au traitement. La posologie simplifiée de l'association DRV/COBI peut augmenter l'adhésion au traitement et procurer une meilleure commodité d'emploi.

### Essais cliniques

L'examen systématique du PCEM a inclus une étude de phase 3 de 48 semaines, à groupe unique et en mode ouvert. L'étude 130 (n = 314) a évalué l'innocuité et l'efficacité de DRV/COBI administré sous forme de deux présentations distinctes, en association avec deux INTI pleinement actifs, chez des patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités (n = 295) et des patients déjà traités (n = 18) qui ne présentaient pas de mutations de résistance au darunavir. La majorité des patients (97 %) recevaient un traitement de fond à base d'emtricitabine et de ténofovir.

### Résultats

Les critères d'évaluation ont été définis a priori dans le cadre du protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a discuté des résultats suivants :

- Efficacité virologique — pourcentage de patients présentant une charge virale < 50 copies/ml d'après l'analyse Snapshot définie par la FDA à 24 semaines (critère d'évaluation principal) et à 48 semaines (critère d'évaluation secondaire) et l'algorithme du délai de perte de réponse virologique utilisé par la FDA (TLOVR) (critère d'évaluation secondaire).
- Réduction de la charge virale ( $\log_{10}$ ) entre le début de l'étude et la semaine 48.
- Variation de la numération des cellules CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 48.
- Ensemble des événements indésirables, événements indésirables graves, abandons dus à des événements indésirables, et événements indésirables rénaux.

### Efficacité

- La proportion des patients jamais traités ayant obtenu une suppression de la charge virale définie par un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml d'après l'analyse Snapshot avec le traitement DRV/COBI était comparable à la semaine 24 (83,7 %) et à la semaine 48 (82,7 %). L'analyse TLOVR a démontré des résultats similaires (semaine 24 : 83,7 %; semaine 48 : 83,1 %). La cohorte de patients déjà exposés à un traitement était composée

de 18 sujets, ce qui limite la quantité de données sur l'efficacité du traitement univoque par l'association DRV/COBI chez cette population de patients.

- [REDACTED]
- L'augmentation moyenne (É.-T.) par rapport au début de l'étude de la numération des cellules CD4+ était de 145 (131,6) cellules/ $\mu$ l à la semaine 24 et de 194 (152,1) cellules/ $\mu$ l à la semaine 48 chez les patients jamais traités. Chez les patients déjà traités, l'augmentation moyenne (écart-type) était de 99 (161,9) cellules/ $\mu$ l à la semaine 24 et de 121 (157,0) cellules/ $\mu$ l à la semaine 48.

### **Évènements indésirables (Innocuité et tolérabilité)**

- Un total de 4,8 % et de 8,3 % de patients ont présenté un événement indésirable grave jusqu'à la semaine 24 et la semaine 48, respectivement.
- Un total de 91,4 % patients ont présenté un événement indésirable, quelle que soit sa gravité, jusqu'à la semaine 48. Les événements indésirables le plus fréquemment signalés comprenaient la diarrhée (27,8 %), les céphalées (12,1 %), les nausées (23,0 %), une éruption cutanée (15,7 %), et une infection des voies respiratoires supérieures (14,1 %).
- Un total de 16 (5,1 %) patients jamais traités ont abandonné le traitement à l'étude en raison de la survenue d'un événement indésirable jusqu'à la semaine 48.

- [REDACTED]

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts comparant l'association DRV/COBI avec le darunavir seul (800 mg) potentialisé par le ritonavir (100 mg) (DRV/r). Cette analyse n'a considéré que les coûts quotidiens des médicaments. L'hypothèse selon laquelle le DRV/COBI et le DRV/r présentent une efficacité similaire reposait sur une comparaison ajustée, soumise par le fabricant, de l'étude 130 comportant des essais menés sur le DRV/r à l'aide de méthodes non standardisées. Le fabricant a également pris en compte les coûts d'autres traitements antirétroviraux (TAR). Ceux-ci étaient basés sur les schémas thérapeutiques « préférés », « complémentaires » et « autres » qu'il est possible de choisir, mais qui n'offrent pas le même degré de satisfaction que les schémas « préférés » et « complémentaires », d'après les lignes directrices établies par le Département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis pour l'usage des antirétroviraux chez les adultes et adolescents infectés par le VIH-1 (février 2013).

Le PCEM a relevé les principales limites suivantes dans la présentation économique du fabricant : données cliniques pour le DRV/COBI axées sur des études de bioéquivalence, un facteur qui complique l'évaluation de la comparaison de l'efficacité clinique du DRV/COBI à

d'autres traitements. L'équivalence clinique du DRV/COBI avec d'autres traitements n'a donc pas été établie, raison ayant conduit à la réalisation d'une analyse de minimisation des coûts.

Au prix soumis de 23,17 \$ par comprimé de 800 mg/150 mg, le coût quotidien du traitement par DRV/COBI lorsqu'il est utilisé en association avec le traitement de fond à base d'emtricitabine et de ténofovir (50 \$) est similaire à celui des deux TAR initiaux recommandés par le Département de la Santé et des Services sociaux à base d'inhibiteurs de la protéase (IP) (DRV/r et ATV/r, utilisés en association avec l'emtricitabine et le ténofovir). Par ailleurs, si l'on compare le prix d'un comprimé unique d'inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, le coût du traitement par DRV/COBI plus emtricitabine/ténofovir est plus élevé que celui des associations rilpivirine/ténofovir/emtricitabine (9 \$ plus cher), éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (8 \$ plus cher), et elvitégravir/cobicistat/ténofovir/emtricitabine (6 \$ plus cher).

Lorsqu'il n'est pas possible d'utiliser le traitement de fond à base d'emtricitabine et de ténofovir, on peut envisager l'emploi du DRV/COBI en association avec l'abacavir et la lamivudine. Le coût de ce traitement (47 \$) est équivalent à celui des autres TAR à base d'IP lorsque les mêmes traitements de fond sont utilisés.

### Autres points de discussion

Le CCEM a noté ce qui suit :

- L'étude 130 était limitée par sa conception à groupe unique, qui n'a pas permis d'évaluer l'efficacité et l'innocuité comparatives de l'association DRV/COBI à celles d'autres traitements anti-VIH.
- La cohorte de patients déjà exposés à un traitement antérieur inclus dans l'étude 130 était de petite taille (n = 18, 5,7 %), ce qui limite la généralisation des résultats de l'étude à cette population de patients.
- Aucun patient pédiatrique n'était inclus dans l'étude 130; cependant, un essai de phase 2/3 est en cours pour évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité, et l'efficacité des associations DRV/COBI et ATV/COBI chez des sujets de 3 à 18 ans atteints d'une infection à VIH-1 déjà traitée (NCT02016924).
- Les résultats de l'étude 130 concordent de manière générale avec ceux observés dans les essais sur le DRV/r menés auprès de patients exposés ou non à un traitement antérieur.

### Membres du CCEM :

D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D<sup>re</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### Réunion du 18 février 2015

#### Membres absents :

Deux membres du CCEM n'ont pas été en mesure d'assister à la réunion.

#### Conflit 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. Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré au sujet d'un examen, formulé sa recommandation ou émis un avis. 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 a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation 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.