



RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

DOLUTÉGRAVIR/ABACAIVIR/LAMIVUDINE (Triumeq — ViiV Soins de santé ULC)

Indication : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'ajouter l'association de dolutégravir (DTG), d'abacavir (ABC) et de lamivudine (3TC) aux listes de médicaments couverts dans le traitement de l'adulte infecté par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) pour autant que la condition ci-dessous soit respectée :

Condition :

- Incrire sur la liste de médicaments selon les mêmes modalités que les autres pharmacothérapies antirétrovirales.

Motifs de la recommandation :

1. Un essai clinique comparatif et randomisé (ECR), l'étude SINGLE (N = 833), démontre que le DTG à la dose de 50 mg par jour jumelé à ABC/3TC une fois par jour (DTG+ABC/3TC) est statistiquement supérieur à l'association éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) sur le plan virologique.
2. La préparation orale (comprimé) réunissant 50 mg de DTG, 600 mg d'ABC et 300 mg de 3TC (DTG/ABC/3TC) s'est révélée bioéquivalente à ses éléments constitutifs, soit le DTG (50 mg) et ABC/3TC (600 mg/300 mg).
3. Au prix indiqué par le fabricant (41,01 \$ par jour), l'association DTG/ABC/3TC est moins coûteuse que ses éléments séparément (18,50 \$ par jour pour DTG et 23,62 \$ par jour pour ABC/3TC) et que d'autres antirétroviraux en un seul comprimé recommandés dans le traitement de première intention par le Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis, y compris EFV/TDF/FTC, emtricitabine/rilpivirine/ténofovir (FTC/RPV/TDF) et cobicistat/elvitégravir/emtricitabine/ténofovir (COBI/EVG/FTC/TDF) (économie allant de 1 \$ à 5 \$ par jour).

Contexte :

Triumeq réunit en un seul comprimé le DTG (50 mg), l'ABC (600 mg) et la 3TC (300 mg); il est indiqué dans le traitement de l'adulte infecté par le VIH-1. La posologie recommandée est d'un comprimé une fois par jour avec ou sans nourriture.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Résumé des considérations du CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen de l'information communiquée par le fabricant au sujet de la justification thérapeutique, de la place du médicament dans le traitement, de sa bioéquivalence, de son efficacité et de ses effets néfastes, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance à leurs yeux.

Observations de patients

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

- L'infection par le VIH, quoique grave et potentiellement mortelle, est devenue une maladie chronique dont l'évolution peut être contrôlée par le traitement antirétroviral hautement actif pourvu que l'on ait accès à ce traitement et que l'on y soit fidèle.
- Les problèmes de santé mentale – effets indésirables du traitement antirétroviral ou découlant de la stigmatisation, de la discrimination et du stress connexe — sont courants chez les personnes infectées. Nombre d'entre elles sont dans la pauvreté, leur logement est précaire et leur qualité de vie se détériore. Le revenu est en baisse pour beaucoup en raison de la fatigue qui diminue la capacité de travailler ou de travailler autant qu'avant.
- Les patients se disent satisfaits de leur régime thérapeutique; ils soulignent néanmoins la nécessité d'avoir de multiples options thérapeutiques.
- Ils estiment que le traitement sous la forme d'un seul comprimé à prendre à une seule reprise dans la journée et pas forcément au moment d'un repas favorisera l'adhésion thérapeutique, surtout pour le patient pauvre ou sans abri.

Essais cliniques

L'examen méthodique du PCEM porte sur un ECR de non-infériorité (SINGLE), de phase 3 et à double insu, et une étude de bioéquivalence de phase 1 (ING114580). L'essai SINGLE compte 833 participants jamais traités encore par un antirétroviral; ils sont répartis de manière aléatoire dans un rapport 1:1 dans les groupes du DTG à la dose de 50 mg une fois par jour jumelé à l'association ABC/3TC à raison d'une prise par jour, et de l'association EFV/TDF/FTC à raison d'une prise par jour.

L'étude ING114580 unicentrique, randomisée, en deux volets et de devis ouvert en chassé-croisé, a recruté des adultes bien portants pour évaluer la bioéquivalence d'un comprimé réunissant 50 mg de DTE, 600 mg d'ABC et 300 mg de 3TC et d'un comprimé de 50 mg de DTG combiné à un comprimé contenant ABC/3TC, administrés à jeun, et pour évaluer l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de la trithérapie en un comprimé. La période de traitement se divise en deux phases (A et B). La phase A consiste en deux doses séparées d'une période d'élimination ≥ 7 jours; 62 participants reçoivent les deux traitements. Douze personnes ayant terminé la phase A participent à la phase B et prennent une dose de DTG/ABC/3TC au moment d'un repas riche en lipides.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé les critères d'évaluation dans le protocole de son examen méthodique. Le Comité a retenu les critères que voici :

- La réussite virologique, soit la proportion de patients dont le taux plasmatique d'acide ribonucléique (ARN) du VIH (charge virale) est inférieur à 50 copies/ml à l'évaluation de la semaine 48 selon l'analyse ponctuelle (snapshot) telle qu'elle est effectuée par la Food and Drug Administration (FDA). En vertu de cet algorithme, les patients dont la dernière valeur du taux d'ARN viral dans la période d'analyse correspondant à la semaine 48 (de la semaine 42 à la semaine 54) est < 50 copies/ml sont ceux qui présentent une réponse au traitement; les patients dont l'ARN viral est \geq 50 copies/ml ou pour qui il n'y a pas de données dans cette période d'analyse sont considérés comme ne répondant pas au traitement.
- L'échec virologique, soit la proportion de patients dont le taux plasmatique d'ARN du VIH est \geq 50 copies/ml.
- Le questionnaire EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) — instrument de mesure générique, non particulier à la maladie, qui porte sur cinq dimensions de la santé selon une méthode descriptive : la mobilité, les autosoins, les activités courantes, la douleur ou le malaise et l'anxiété ou la dépression.
- La bioéquivalence conformément aux critères de Santé Canada.
- Les incidents indésirables graves, l'ensemble des incidents indésirables et les abandons pour cause d'effets indésirables.

La proportion de patients dont le taux d'ARN viral est inférieur à 50 copies/ml à la semaine 48 constitue le principal critère d'évaluation de l'efficacité.

Efficacité (SINGLE)

- La proportion de patients dont le taux plasmatique d'ARN viral est < 50 copies/ml est de 88 % dans le groupe DTG+ABC/3TC et de 81 % dans le groupe EFV/TDF/FTC; la différence ajustée est de 7,4 (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 2,5 à 12,3) dans l'analyse de la population vue selon l'intention de traiter. Dans l'analyse de l'ensemble conformément au protocole, les proportions sont respectivement de 90 % et de 81 % dans les groupes de DTG+ABC/3TC et de EFV/TDF/FTC; la différence ajustée est de 8,7 (IC à 95 % de 3,9 à 13,4). DTG+ABC/3TC se révèle non inférieur et supérieur à EFV/TDF/FTC à la semaine 48.
- La proportion de patients dont l'ARN viral est \geq 50 copies/ml à la semaine 48 est respectivement de 5 % et de 6 % dans les groupes de DTG+ABC/3TC et de EFV/TDF/FTC. Dans les deux groupes, 7 % des patients ont un taux d'ARN du VIH \geq 50 copies/ml à la semaine 96.
- Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre DTG+ABC/3TC et EFV/TDF/FTC du point de vue du questionnaire EQ-5D à la semaine 48 ($P = 0,891$) et à la semaine 96 ($P = 0,516$).
- La proportion de patients qui ont présenté une affection liée au VIH est de 3 % dans le groupe DTG+ABC/3TC et de 4 % dans le groupe EFV/TDF/FTC à la semaine 48, et de 5 % et de 6 % à la semaine 96.

Effets néfastes (SINGLE)

- La proportion de patients qui subissent un incident indésirable à tout le moins va comme suit :
 - Semaine 48 : 89 % du groupe DTG+ABC/3TC et 92 % du groupe EFV/TDF/FTC.
 - Semaine 96 : 91 % du groupe DTG+ABC/3TC et 94 % du groupe EFV/TDF/FTC.
- La proportion de patients qui ont fait état d'un incident indésirable grave va comme suit :
 - Semaine 48 : 9 % du groupe DTG+ABC/3TC et 8 % du groupe EFV/TDF/FTC.
 - Semaine 96 : 11 % du groupe DTG+ABC/3TC et 12 % du groupe EFV/TDF/FTC.
- La proportion de patients qui interrompent leur participation à l'étude en raison d'effets indésirables aux semaines 48 et 96 est plus faible dans le groupe de DTG+ABC/3TC (respectivement 2 % et 3 %) que dans le groupe EFV/TDF/FTC (respectivement 10 % et 12 %).

Bioéquivalence (ING114580)

- DTG/ABC/3TC (50 mg/600 mg/300 mg) s'avère bioéquivalent à DTG (50 mg) jumelé à ABC/3TC (600 mg/300 mg). Les intervalles de confiance à 90 % du rapport des moyennes géométriques par les moindres carrés de la surface sous la courbe et de la concentration maximale (C_{max}) observée sont confinés dans l'écart de 0,8 à 1,25 recommandé par Santé Canada.
- Santé Canada a autorisé la commercialisation du médicament dans cette indication sur la foi principalement de la bioéquivalence établie entre DTG/ABC/3TC et les produits DTG+ABC/3TC présents sur le marché.

Cout et rentabilité

Le fabricant a présenté une comparaison de cout entre DTG/ABC/3TC et les éléments individuels DTG et ABC/3TC. Au prix indiqué de 41,01 \$ le comprimé, DTG/ABC/3TC est plus économique, dans une mesure de 1 \$ par jour, que les composants séparés DTG (18,50 \$) et ABC/3TC (23,62 \$) et il est moins cher que d'autres associations à dose fixe qu'il remplacerait, dont EFV/TDF/FTC (éfavirenz/ténofovir/emtricitabine) (43,25 \$), FTC/RPV/TDF (emtricitabine/rilpivirine/ténofovir) (42,53 \$) et COBI/EVG/FTC/TDF (cobicistat/elvitégravir/emtricitabine/ténofovir) (45,52 \$) — les économies varient de 1 \$ à 5 \$ par jour.

Autres sujets de discussion :

Le Comité souligne ce qui suit :

- DTG/ABC/3TC ne semble pas faire l'objet d'interactions enzymatiques notables faisant intervenir le cytochrome P450 3A.
- La plus récente édition des lignes directrices du DHHS aux États-Unis recommande les éléments constitutifs de DTG/ABC/3TC dans le traitement de première intention de l'infection par le VIH.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 18 mars 2015

Absences :

Un membre est absent.

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.

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 la suppression de renseignements confidentiels.

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.