



Programme commun d'évaluation des médicaments – *Sommaire*

Aout 2014

Médicament	dolutégravir (Tivicay)
Indication	Utilisé en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux dans le traitement de l'infection au VIH chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.
Demande d'inscription	Selon l'indication
Fabricant (s)	ViiV Healthcare ULC

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Sommaire de l'examen clinique

Introduction

La norme actuelle des soins thérapeutiques pour l'infection au VIH consiste en un traitement composé d'une combinaison de médicaments antirétroviraux (ART) dans le but primaire d'atteindre et de maintenir la suppression maximale de la charge virale afin de restaurer et préserver la fonction immunologique, améliorer la qualité de vie et réduire la mortalité et la morbidité associées au VIH. Les modalités de traitement pour l'infection au VIH ont connu des changements considérables au cours des années, avec des améliorations signalées dans les profils d'innocuité et d'efficacité des nouveaux médicaments. Cela a entraîné une réduction considérable de la mortalité et morbidité associées au VIH ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie des patients infectés. Néanmoins, les mutations résistantes aux antirétroviraux, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les facteurs propres aux patients demeurent d'importants contributeurs à la suppression sous-optimale de la charge virale et à l'échec virologique.

Les lignes directrices de la pratique clinique recommandent l'utilisation d'un régime thérapeutique consistant en trois antirétroviraux composés de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association avec un autre médicament d'une classe différente d'antirétroviraux. La combinaison thérapeutique composée de médicaments de classes différentes augmente l'efficacité et réduit la probabilité de l'apparition de mutations résistantes.

Dolutégravir (DTG) est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase du VIH (INSTI) approuvé par Santé Canada pour une utilisation en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection au VIH chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

L'objectif de cette analyse est d'évaluer les effets bénéfiques et nocifs du DTG aux doses recommandées en combinaison avec d'autres médicaments antirétroviraux dans le traitement de l'infection au VIH chez les patients vierges de tout traitement antirétroviral et les patients qui ont déjà été traités avec des antirétroviraux.

Indication évaluée
Utilisation en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection au VIH chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.
Liste des critères demandés par le commanditaire
Selon l'indication.

Résultats et interprétation

Études incluses

Deux études randomisées de phase III de non-infériorité, à double insu et contrôlées en actif (SPRING-2 et SINGLE) ont été incluses dans l'examen de l'efficacité et de l'innocuité du DTG chez les patients infectés par le VIH et vierges de tout traitement avec des antirétroviraux. Les deux études ont réuni un total de 1 671 patients randomisés dans un rapport de 1:1 et qui ont reçu soit le DTG soit un médicament actif combiné avec deux médicaments de la classe des INTI comme traitement de base. Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été randomisés au DTG ou à raltégravir (RAL). Les patients de chaque groupe de traitement (DTG ou RAL) ont reçu soit abacavir et lamivudine (ABC/3TC) soit ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) comme traitement d'INTI de base. Les patients n'ont pas été randomisés pour recevoir les traitements de base d'INTI. Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été randomisés au DTG et ABC/3TC ou à l'éfavirenz ([EFV]/TDF/FTC).

Les caractéristiques cliniques et démographiques de base étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement et étaient similaires dans les deux études. La majorité des patients étaient de race blanche (85 % dans l'étude SPRING-2 et 69 % dans l'étude SINGLE), avec une prédominance d'hommes (86 % dans

l'étude SPRING-2 et 85 % dans l'étude SINGLE). L'âge moyen était similaire entre les groupes de traitement dans les études SPRING-2 et SINGLE (âge moyen global d'environ 37 ans). La plupart des patients (plus de 68 %) avaient une charge virale de base $\leq 100\,000$ copies/ml entre les groupes de traitement et dans les deux études. La moyenne de base globale de la quantification de CD4+ variait entre 349 et 379 cellules/mm³ dans les études.

FLAMINGO, une autre étude randomisée de non-infériorité menée auprès d'adultes infectés par le VIH et vierges de tout traitement, a été présentée par le fabricant, mais a été exclue de l'examen systématique, car conformément au protocole d'examen, l'étude n'était pas inscrite comme étude pivotale à l'appui de l'indication de Santé Canada pour le DTG, et il ne s'agissait pas d'une étude à double insu, mais d'une étude ouverte. Les participants de l'étude ont été répartis de façon aléatoire et ont reçu soit le DTG à une dose de 50 mg une fois par jour soit le ritonavir associé à darunavir (DRV/r) (800 mg/100 mg) une fois par jour. Le point d'arrêt d'efficacité primaire était la proportion de patients chez lesquels la quantification de l'ARN plasmatique du VIH était inférieure à 50 copies/ml à la 48^e semaine, d'après l'algorithme instantané de la FDA.

Deux des essais de phase III, les études SAILING et VIKING-3, ont évalué le DTG de deux catégories de patients infectés par le VIH déjà traités avec des antirétroviraux. L'étude SAILING, un essai randomisé de phase III, à double insu, contrôlé par actif, était conçue pour évaluer la non-infériorité du DTG par rapport au RAL chez les patients infectés par le VIH qui ont déjà été traités avec des antirétroviraux, mais qui étaient vierges de tout traitement composé d'INSTI. Après la sélection, 715 participants ont été répartis aléatoirement dans un rapport 1:1 pour recevoir soit DTG 50 mg q.d. soit RAL 400 mg b.i.d., tous les deux en association avec un schéma thérapeutique de traitement de fond optimisé (TFO) composé d'un ou de deux agents uniques pleinement actifs et utilisé chez les patients infectés par le VIH. Les caractéristiques démographiques et cliniques de la maladie de base étaient généralement bien équilibrées entre les groupes de traitement. L'âge médian (variance) des patients était de 43,0 (18 à 73 ans). La majorité des participants (68 %) était des hommes et la moitié de la population de l'étude (50 %) était de race blanche. Plus de la moitié des patients des deux groupes de traitement présentaient une charge virale de 1 000 à < 10 000 (DTG : 31 % et RAL : 29 %) ou de 10 000 à < 50 000 copies/ml (DTG : 26 % et RAL : 28 %). La moyenne (DS) des quantifications de CD4+ de base était de 254,0 (207,77) cellules/mm³ chez les patients traités avec le DTG et 246,4 (199,02) cellules/mm³ chez les patients traités avec le RAL. Le TFO le plus souvent utilisé était le DRV/r plus le TDF. 18 % des patients traités avec le DTG et 20 % des patients traités avec le RAL ont reçu ce schéma thérapeutique.

VIKING-3, une étude ouverte de phase III à bras unique, était conçue pour évaluer l'efficacité de DTG 50 mg deux fois par jour en association avec le TFO dans la suppression de la charge virale chez les patients infectés par le VIH ayant été traités avec des antirétroviraux de manière intensive qui ont subi un échec virologique antérieur ou actuel après un régime thérapeutique composé d'INSTI, associé à l'apparition d'une mutation résistante aux INSTI. Bien qu'il s'agisse d'une étude ouverte à bras unique, elle satisfaisait les critères d'inclusion pour l'examen systématique, car elle était considérée comme une étude déterminante dans l'appui de l'indication de Santé Canada pour le DTG.

L'âge médian (variance) des patients de l'étude VIKING-3 était de 48,0 ans (variance : 19 à 67 ans). La majorité des participants (77 %) se composait d'hommes et 77 % de la population étudiée était de race blanche. La moyenne de base (DS) de la quantification des copies de l'ARN du VIH (log₁₀ c/ml) pour le groupe de DTG était de 4,34 (0,95) avec une quantification moyenne des cellules de CD4+ de 199,9 (192,43) cellules/mm³.

Une limitation importante de toutes les études est qu'aucune d'entre elles n'inclut les adolescents âgés de 12 à 18 ans, même si l'indication de Santé Canada comprend les patients de ce groupe d'âge. Sur la demande de renseignements complémentaires des examinateurs du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) concernant cette question, le fabricant a présenté une étude ouverte non comparative en deux phases (IMPAACT P0193) afin d'étudier l'innocuité du DTG associé au TFO chez cinq cohortes d'âge défini, dont 23 adolescents (≥ 12 à < 18 ans), qui avaient participé à une étude de 24 semaines (voir Tableau 1). Quatre des patients (17,3 %) ont reçu le DTG à la dose de 30 mg au lieu de la dose approuvée de 50 mg. Compte tenu de la conception de l'étude et de la petite taille de cette cohorte de patients adolescents ainsi que de la courte durée de l'essai, de l'absence de comparateur et du fait que la dose approuvée du DTG n'a pas été administrée à tous les

patients, les preuves relatives à l'utilisation du DTG chez les patients de ce groupe d'âge semblent limitées. Toutefois, l'indication du DTG chez les adolescents infectés par le VIH est approuvée par Santé Canada, la European Medical Association (EMA) et la Food and Drug Administration (FDA). L'expert clinique qui participait à l'examen a déclaré qu'on ne devrait pas s'attendre à voir une différence importante dans l'efficacité ou l'innocuité entre les adolescents et les adultes.

Efficacité

Les résultats de l'efficacité primaire dans les études SPRING-2, SINGLE et SAILING consistaient en la proportion de patients présentant une quantification de l'ARN plasmatique du VIH < 50 copies/ml jusqu'à la 48^e semaine, d'après l'algorithme instantané de la FDA. Dans l'étude VIKING-3, les résultats de l'efficacité primaire consistaient en la quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH < 50 copies/ml à la 24^e semaine. Toutefois, ce sont les données de la 48^e semaine qui ont fait l'objet de cet examen. L'analyse de l'efficacité primaire était fondée sur la population exposée au traitement d'intention (E-TI) lors des études SPRING-2, SINGLE et VIKING-3. Toutefois, l'étude SAILING a utilisé une population E-TI modifiée, car des problèmes de non-conformité ont entraîné l'exclusion de données issues d'un site. Une analyse par protocole (PP) était également utilisée dans les études SPRING-2 SINGLE et SAILING en raison des conceptions de non-infériorité. Voir le tableau 1 pour accéder aux données relatives aux résultats d'efficacité.

Lors de l'étude SPRING-2, une quantification de l'ARN plasmatique du VIH < 50 copies/ml a été atteinte à la 48^e semaine chez 88 % des patients du groupe de DTG comparativement à 85 % des patients dans le groupe de RAL. La différence ajustée était de 2,5 % (intervalle de confiance à 95 % [IC], -2,2; 7,1) dans la population E-TI. Dans l'analyse PP, 90 % et 88 % des patients recevant le DTG et le RAL, respectivement, ont atteint une quantification de l'ARN plasmatique du VIH < 50 copies/ml à la 48^e semaine, avec une différence ajustée de 1,6 % (IC à 95 %, -2,7; 5,9). La non-infériorité du DTG par rapport au RAL a été conclue conformément à la marge de non-infériorité de -10 % selon des critères spécifiés au préalable.

À la 48^e semaine de l'étude SINGLE, 88 % des patients du groupe de DTG plus ABC/3TC ont atteint le point d'arrêt d'efficacité primaire comparativement à 81 % des patients du groupe d'EFV/TDF/FTC chez la population E-TI. La différence ajustée était de 7,4 % (IC à 95 %, 2,5; 12,3). Les proportions respectives dans l'analyse PP étaient de 90 % contre 81 %. La non-infériorité du DTG plus ABC/3TC par rapport à EFV/TDF/FTC a été conclue sur la base de la marge de non-infériorité de -10 %. Une fois la non-infériorité obtenue, les enquêteurs ont ensuite testé la supériorité et trouvé que le DTG plus ABC/3TC était supérieur à EFV/TDF/FTC ($P = 0,003$).

La proportion de patients ayant atteint le point d'arrêt d'efficacité primaire dans l'étude SAILING à la 48^e semaine était de 71 % dans le groupe de DTG plus TFO contre 64 % dans le groupe de RAL plus TFO, en se basant sur la population E-m-IT. La différence ajustée était de 7,4 % (IC à 95 %, 0,7; 14,2). En se basant sur l'analyse PP, 73 % et 66 % des patients du groupe de DTG plus TFO et du groupe de RAL plus TFO, respectivement, ont atteint le point d'arrêt d'efficacité primaire. La non-infériorité pourrait dès lors être conclue si on se base sur la marge de non-infériorité de -12 %. En outre, le traitement de DTG plus TFO était supérieur à celui de RAL plus TFO ($P = 0,03$) à la 48^e semaine.

Aucune des études comparatives (SPRING-2, SINGLE et SAILING) ne présentait de différence statistiquement significative entre les groupes de traitement dans la proportion des patients qui ont subi un échec virologique à la 48^e semaine. Lors des études SPRING-2 et SINGLE, la proportion de patients qui n'ont pas démontré de réponse virologique était inférieure à 10 % dans tous les groupes de traitement à la 48^e semaine, alors que dans l'étude SAILING, 20 % des patients du groupe de DTG et 28 % du groupe de RAL n'ont pas démontré de réponse virologique à la 48^e semaine. Au cours des trois études, de petites améliorations similaires par rapport à la qualité de vie liée à la santé ont été observées dans tous les groupes de traitement, comme l'ont démontré les scores du questionnaire EQ-5D. Les problèmes médicaux liés au VIH (infections opportunistes, tumeurs malignes associées au VIH) se sont rarement produits lors des études et aucune différence appréciable n'a été relevée entre les groupes de traitement. Deux décès ont été signalés dans chaque groupe de traitement de l'étude SPRING-2 et deux décès sont survenus dans le groupe d'EFV/TDF/FTC. Aucun décès ne s'est produit dans le groupe de DTG plus

ABC/3TC de l'étude SINGLE. Lors de l'étude SAILING, trois décès ont été signalés dans le groupe de RAL plus le TFO uniquement.

Dans l'étude VIKING-3, 63 % des patients ont atteint une quantification des copies de l'ARN plasmatique du VIH < 50 copies/ml à la 48^e semaine. Il s'agissait d'une étude ouverte à bras unique sans comparateur. La qualité de vie n'a pas été évaluée et l'incidence de la morbidité était faible, mais généralement plus élevée que dans les autres études, ce qui pourrait refléter la nature hautement avancée de l'infection à VIH dans la population étudiée. Deux décès ont été signalés, mais on ne pense pas qu'ils étaient associés au traitement.

Effets néfastes

Des proportions comparables de patients dans les groupes de DTG et de RAL ont signalé des effets indésirables (EI) dans les études SAILING et SPRING-2 à la 48^e semaine. Dans l'étude SPRING-2, des tendances similaires entre les groupes traités se sont maintenues jusqu'à la 96^e semaine. Dans les études SPRING-2 et SAILING, les événements indésirables cliniques le plus souvent signalés chez les patients des deux groupes incluaient des nausées, des maux de tête, une diarrhée et des infections des voies respiratoires supérieures, sans aucune différence appréciable ne soit relevée entre les groupes de traitement de DTG et de RAL dans chacune des études. Voir le tableau 1 pour accéder aux données relatives aux résultats des effets néfastes.

Dans l'étude SINGLE, les taux déclarés des EI étaient semblables entre le groupe de DTG plus ABC/3TC et le groupe de EFV/TDF/FTC, à l'exception des troubles du système nerveux et des troubles psychiatriques. Au cours de la 48^e semaine et de la 96^e semaine, 27 % et 29 %, respectivement, des patients recevant le DTG plus ABC/3TC ont manifesté des troubles du système nerveux comparativement à 51 % et 54 %, respectivement, des patients recevant EFV/TDF/FTC. Les patients du groupe de traitement d'EFV/TDF/FTC étaient beaucoup plus susceptibles d'éprouver des étourdissements. En ce qui concerne les troubles psychiatriques, 30 % et 40 %, respectivement, ont été signalés à la 48^e semaine et à la 96^e semaine dans le groupe de DTG plus ABC/3TC, comparativement à 35 % et 42 %, respectivement, dans le groupe d'EFV/TDF/FTC aux mêmes moments. Cependant, contrairement aux autres EI cliniques énumérés dans les troubles psychiatriques, l'insomnie s'est produite à une fréquence plus élevée chez les patients figurant dans le groupe de traitement de DTG plus ABC/3TC (17 %) par rapport aux patients figurant dans le groupe de traitement d'EFV/TDF/FTC (11 %). Les taux d'événements indésirables dans l'étude VIKING-3 étaient faibles et similaires à ceux des trois autres études.

Les événements indésirables graves (EIG) se sont rarement produits dans chacune des études, et l'arrêt du médicament à l'étude en raison d'EI était peu fréquent. Aucune tendance perceptible d'événements particuliers n'a été relevée dans les études SPRING-2, SAILING et VIKING-3. Dans l'étude SINGLE, un taux généralement plus élevé d'abandons pour cause d'événements indésirables (ACEI) a été signalé dans le groupe de traitement d'EFV/TDF/FTC (10 % à la 48^e semaine et 12 % à la 96^e semaine) comparativement au taux signalé pour le groupe de DTG plus ABC/3TC (2 % à la 48^e semaine et 3 % à la 96^e semaine). Les EI les plus fréquents qui ont entraîné l'abandon ont été les troubles du système nerveux et les troubles psychiatriques.

Les EI énumérés dans les effets néfastes notables ne se sont produits que rarement parmi les groupes de traitement et les taux étaient similaires dans toutes les études examinées. Toutefois, dans l'étude SINGLE, le taux d'insomnie était supérieur chez les patients du groupe de DTG + ABC/3TC (15 %) à celui des patients du groupe de traitement d'EFV/TDF/FTC (10 %) à la 48^e semaine. À la 96^e semaine, le taux d'insomnie était de 17 % dans le groupe de traitement de DTG + ABC/3TC et de 11 % dans le groupe de traitement d'EFV/TDF/FTC. Dans toutes les études examinées, il y n'avait que des changements minimes des paramètres lipidiques dans les groupes de DTG et de RAL ont été observés, et aucun des changements signalés dans les profils lipidiques en ce qui concerne le cholestérol total, cholestérol LDL, cholestérol HDL, taux de cholestérol total HDL ou triglycérides ne pouvait être attribué à une déficience clinique. Les changements dans les taux de glucose étaient minimes et les troubles cardiaques ont été rarement signalés.

Sommaire de l'examen pharmacoéconomique

Le fabricant a fourni une analyse cout-utilité du DTG pour les patients vierges de tout traitement et les patients déjà traités. Dans l'analyse TN, le fabricant a comparé le DTG aux traitements couramment utilisés (Atripla, raltégravir [RAL], darunavir en association avec ritonavir [DRV/r], et atazanavir en association avec ritonavir [AZT/r]) ou à d'autres schémas thérapeutiques (lopinavir Complera, Stribild en association avec ritonavir [LPV/r]). Les estimations de l'efficacité et de l'innocuité proviennent d'essais face à face (SINGLE, SPRING-2, FLAMINGO) et d'une métaanalyse en réseau. Dans l'analyse TE, le fabricant a comparé le DTG au RAL plus le TFO (TFO) dans l'inhibiteur de l'intégrase, avec des données sur l'efficacité issues de l'essai clinique SAILING. Étant donné qu'aucune différence n'avait été observée entre le RAL et le DTG dans l'étude SAILING, les EI étaient pris en compte uniquement si le traitement avait été interrompu en raison de ces derniers. L'horizon temporel des cas de référence correspondait à la durée de toute une vie avec cycles mensuels, et le point de vue du payeur public canadien a été utilisé.

Les patients sont passés par des états de santé mutuellement exclusifs, lesquels sont définis en termes de VIH avec ou sans infections opportunistes, combinés avec l'état de santé associé aux maladies cardiovasculaires (MCV). Lorsque les patients sont passés par l'approche thérapeutique, ils ont vécu la progression naturelle de l'infection au VIH. Les traitements antirétroviraux successifs (ART) ont été observés dans le cadre du modèle en fonction des antécédents thérapeutiques et de la résistance au traitement. Les patients pouvaient changer de traitement après un EI aigu, ou lorsqu'un traitement échouait. Les valeurs utilitaires associées au VIH proviennent d'une étude canadienne qui a examiné la relation entre le score préférentiel en matière de santé dérivé de l'outil de mesure HUI3 (Indice de l'état de santé) et l'état de santé lié au VIH mesuré d'après la quantification des cellules CD4+. Les décrets des valeurs utilitaires associés aux maladies cardiovasculaires sont tirés d'une étude américaine. Les frais de traitement relatifs aux antirétroviraux et au traitement prophylactique pour les infections opportunistes ont été obtenus de la liste des médicaments de la RAMQ. Les couts d'utilisation des ressources de santé (couts associés au VIH, aux infections opportunistes, aux maladies cardiovasculaires et aux décès) sont fondés sur des études canadiennes.

Résultats de l'analyse du fabricant

- Pour l'analyse TN, le fabricant a signalé que le DTG était la stratégie dominante (moins couteux et plus efficace) par rapport à Atripla, RAL, DRV/r, et aux autres comparateurs indirects (Complera, Stribild, AZT/r, LPV/r).
- Pour l'analyse TE, le fabricant a signalé que le DTG était la stratégie dominante par rapport à RAL.

Interprétations et limitations principales

Nous avons constaté que l'analyse pharmacoéconomique du fabricant présentait les limitations suivantes :

- Le modèle utilise des critères de substitution pour la suppression virale et la quantification des cellules CD4+ pour prédire les résultats cliniques, y compris les infections opportunistes, la résistance et la mortalité. Toutefois, ces indicateurs de résultats cliniques sont reconnus et ils sont acceptés comme représentant la norme pour statuer sur l'utilité relative.
- Les années de vie ajustées par leur qualité (AVAQ) différentielles associées au DTG par rapport à d'autres stratégies de traitement pertinentes sont moindres : 15 à 48 jours supplémentaires de vie satisfaisante pour les patients vierges de tout traitement et 81 jours supplémentaires de vie satisfaisante pour les patients déjà traités. Cependant, cela n'altère en rien les conclusions, étant donné que, d'après la plupart des analyses, le DTG est moins couteux.
- Bien que des ECR concernant certains comparateurs pertinents soient accessibles, l'essai FLAMINGO est une étude ouverte et il n'existe aucun essai face à face comparant le DTG à Complera, Stribild, AZT/r et LPV/r. Une métaanalyse en réseau a été menée de façon appropriée afin d'estimer l'efficacité relative. Dans la réanalyse du PCEM, la considération d'aucune différence dans la suppression virale observée après 48 semaines entre les comparateurs n'a pas modifié les conclusions générales.
- Le cout de la thérapie antirétrovirale est l'élément principal des couts (comprenant ~87 % de la totalité des couts). Les couts des antirétroviraux sont plus faibles pour le DTG en raison de son cout d'acquisition inférieur.

(pour certains, mais pas pour tous les comparateurs) ainsi que d'une plus faible probabilité d'échec ou de résistance thérapeutique.

- Aucune information économique n'a été fournie pour les patients vierges de tout traitement composé de l'intégrase-TE.

Résultats de l'analyse du PCEM

En ce qui concerne l'analyse TN, explorer l'incertitude entourant la suppression virologique, lorsqu'une suppression virologique équivalente est supposée pour le DTG contre Complera, Stribild, AZT/r et LPV/r, DTG, demeure la stratégie dominante (moins coûteuse et plus efficace).

De façon générale, le DTG est plus efficace dans la suppression virale que bon nombre de comparateurs, ce qui conduit à une très faible augmentation différentielle d'AVAQ. En outre, en raison de la probabilité réduite de la nécessité du recours aux schémas de traitements de l'algorithme thérapeutique (p. ex., agents de deuxième ligne jusqu'aux agents de sixième ligne, lesquels sont plus coûteux) en raison de l'échec du traitement, le coût net des antirétroviraux (principal déterminant des coûts dans le modèle) est plus faible pour le DTG. Lorsqu'on ne prend en considération que le coût des antirétroviraux, le DTG reste moins cher que la plupart des comparateurs considérés (5 ou 7 des 8 comparateurs, selon l'INTI de base utilisé) si des agents plus coûteux de l'algorithme thérapeutique sont nécessaires. L'attrait économique du DTG réside dans son prix qui est plus bas que celui de certains comparateurs (mais pas tous), y compris celui de l'autre inhibiteur de l'intégrase (RAL).

À la dose orale recommandée de 50 mg q.d., le coût quotidien du DTG est de 18,50 \$, ce qui est moins coûteux que RAL (400 mg b.i.d., 27,00 \$).

Conclusions

Les études incluses ont démontré l'efficacité et l'innocuité de DTG ou la non-infériorité ou supériorité des régimes thérapeutiques composés de DTG par rapport aux régimes thérapeutiques composés de RAL et EFV/TDF/FTC pour les patients infectés par le VIH vierges de tout traitement antirétroviral et les patients qui ont déjà été traités avec des antirétroviraux. Les études SPRING-2 et SAILING ont démontré la non-infériorité de DTG par rapport à RAL chez les patients vierges de tout traitement antirétroviral et ceux qui ont déjà été traités avec des antirétroviraux (mais qui représentent des populations vierges de tout traitement composé d'INSTI), respectivement, dans l'obtention du maintien de la suppression de la charge virale. Le DTG a également démontré sa supériorité par rapport à RAL dans l'étude SAILING à la 48e semaine. Dans l'étude SINGLE, le DTG plus ABC/3TC était non inférieur et supérieur à EFV/TDF/FTC à la 48e semaine et à la 96e semaine. La majorité des patients infectés par le VIH qui ont déjà été traités (63 %) et qui étaient résistants aux INSTI ayant reçu le DTG 50 mg b.i.d. avec le TFO dans l'étude VIKING-3 ont atteint une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la 48e semaine. Le DTG semble avoir été bien toléré dans les études incluses, y compris dans l'étude VIKING-3 au cours de laquelle les patients ont reçu une dose de 100 mg (50 mg b.i.d.) au lieu de l'habituelle dose de 50 mg q.d.. Dans l'étude SINGLE, le profil d'innocuité et de tolérabilité du DTG plus ABC/3TC était généralement meilleur que celui d'EFV/TDF/FTC durant la période de l'étude, avec un taux plus élevé de patients abandonnant l'étude en raison d'EI dans le groupe d'EFV/TDF/FTC.

SOMMAIRE DU PCEM SUR TIVICAY

TABLEAU 1 : SOMMAIRE DES RÉSULTATS AU COURS DES 48 SEMAINES

	SPRING-2		SINGLE		SAILING		VIKING-3
	DTG 50 mg q.d. + TFO N = 411	RAL 400 mg b.i.d. + TFO N = 411	DTG 50 mg q.d. + TFO N = 414	EFV/TDF/FTC N = 419	DTG 50 mg + TFO N = 354	RAL 400 mg + TFO N = 361	DTG 50 mg b.i.d. + TFO N = 183
ARN du VIH < 50 copies/ml n (%)	361 (88)	351 (85)	364 (88)	338 (81)	251 (71)	230 (64)	116 (63)
Diff. IC à 95 %	2,4 (-2,2; 7,1)		7,3 (2,3; 12,2)		7,2 (0,3; 14,0)		
Diff. ajustée. IC à 95 %	2,5 (-2,2; 7,1)		7,4 (2,5; 12,3)		7,4 (0,7; 14,2)		
PP < 50 copies/ml n (%)	348/387 (90)	342/387 (88)	362/403 (90)	335/412 (81)	238/325 (73)	225/340 (66)	S.O.
Diff. IC à 95 %	1,6 (-2,8; 5,9)		8,5 (3,7; 13,3)		7,1 (0,1; 14,0)		
Diff. ajustée. IC à 95 %	1,6 (-2,7; 5,9)		8,7 (3,9; 13,4)		7,5 (0,6; 14,3)		
Valeur de P (supériorité)	NS		0,003		0,030		
Aucune réponse virologique^a n (%)	20 (5)	31 (8)	21 (5)	26 (6)	71 (20)	100 (28)	58 (32)
ARN du VIH ≥ 50 copies/ml n (%)	8 (2)	5 (1)	6 (1)	5 (1)	35 (10)	48 (13)	18 (10)
Morbidité^b n (%)	7 (2)	7 (2)	12 (3)	16 (4)	20 (6)	19 (5)	16 (9)
Mortalité n (%)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	2 (< 1)	0	3 (< 1)	2 (1)
Qualité de vie liée à la santé (EQ-5D)							
Écart-type moyen de base ± DS					0,83 ± (0,23) N = 350	0,84 ± (0,24) N = 356	S.O.
Variation moyenne ajustée (SE)					0,026 (0,009 8)	0,014 (0,009 7)	
Diff. IC à 95 %					0,013 (-0,014. 0,040)		
Valeur de P					0,357		
Abandons, n (%)	47 (11)	56 (14)	51 (12)	84 (20)	68 (19)	82 (23)	46 (25)
EIG	29 (7)	31 (8)	37 (9)	35 (8)	33 (9)	42 (12)	39 (21)
ACEI	10 (2)	7 (2)	10 (2)	42 (10)	7 (2)	13 (4)	8 (4)
Autres effets néfastes notables, n (%)							
Troubles métaboliques	18 (4)	21 (5)	22 (5)	37 (9)	18 (5)	14 (4)	25 (14)

SOMMAIRE DU PCEM SUR TIVICAY

	SPRING-2		SINGLE		SAILING		VIKING-3
	DTG 50 mg q.d. + TFO N = 411	RAL 400 mg b.i.d. + TFO N = 411	DTG 50 mg q.d. + TFO N = 414	EFV/TDF/ FTC N = 419	DTG 50 mg + TFO N = 354	RAL 400 mg + TFO N = 361	DTG 50 mg b.i.d. + TFO N = 183
Troubles cardiaques	5 (1)	6 (1)	9 (2)	6 (1)	8 (2)	13 (4)	8 (4)
SNC/cognition							
Maux de tête	51 (12)	48 (12)	55 (13)	56 (13)	39 (9)	31 (9)	21 (11)
Fatigue	20 (5)	18 (4)	54 (13)	50 (12)	15 (4)	24 (7)	16 (9)
Nausées	59 (14)	53 (13)	59 (14)	57 (14)	28 (8)	(8)	23 (13)
Insomnie	21 (5)	17 (4)	64 (15)	43 (10)	12 (3)	14 (4)	12 (7)
Vertiges	23 (6)	23 (6)	37 (9)	148 (35)	13 (4)	14 (4)	7 (4)
Dépression	21 (5)	14 (3)	23 (6)	26 (6)	11 (3)	7 (2)	6 (3)
Anxiété	14 (3)	20 (5)	14 (3)	27 (6)	5 (1)	6 (2)	7 (4)

ART = thérapie antirétrovirale; b.i.d. = deux fois par jour; IC = intervalle de confiance; SNC = système nerveux central; diff. = différence; DTG = dolutégravir; EFV = éfavirenz; EQ-5D = EuroQol 5-dimensions questionnaire; FTC = emtricitabine; VIH1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1; INI = inhibiteur de l'intégrase; PP = par protocole; q.d. = une fois par jour; ARN = acide ribonucléique; EIG = effet indésirable grave; TDF = ténofovir; ACEI = abandon à cause d'évènements indésirables.

^a Un échec virologique inclut les données dans le créneau qui ne sont pas < 50 c/ml, les abandons des patients dus au manque d'efficacité et à d'autres raisons tout en ayant une quantification des copies de l'ARN du VIH qui n'est pas < 50 copies/ml et les modifications de la thérapie antirétrovirale.

^b problèmes médicaux associés au VIH.

Source : SPRING-2 semaines 48 et 96 CSRs; ^{1,2} SINGLE semaines 48 et 96 CSRs.^{3,4}