

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS (finale)

Doravirine (Pifeltro — Merck Canada)

Indication : en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) en l'absence d'antécédents ou de signes de résistance virale à la doravirine (DOR).

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la DOR dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en l'absence d'antécédents ou de signes de résistance virale à la DOR sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition du remboursement

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

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.

Doravirine (Pifeltro — Merck Canada)

Indication : en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en l'absence d'antécédents ou de signes de résistance virale à la doravirine (DOR).

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la DOR dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en l'absence d'antécédents ou de signes de résistance virale à la DOR sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition du remboursement

Condition relative au prix

1. Une baisse de prix.

Motifs de la recommandation

1. Dans deux essais cliniques comparatifs randomisés à double insu menés auprès de patients infectés par le VIH-1 jamais traités encore (DRIVE-FORWARD, N = 769, et DRIVE-AHEAD, N = 728), la DOR se révèle non inférieure au darunavir potentialisé par le ritonavir (DRV/r), les deux administrés en association avec l'emtricitabine (FTC)/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ou avec l'abacavir (ABC)/lamivudine (3TC), sous l'angle du principal critère d'évaluation, à savoir la proportion de patients dont le taux d'acide ribonucléique (ARN) du VIH-1 est < 50 copies/ml au terme de 48 semaines, et l'association DOR/3TC/TDF se révèle non inférieure à l'association éfavirenz (EFV)/FTC/TDF.
2. La DOR n'est pas rentable au prix indiqué par le fabricant. Dans le modèle économique soumis pour les patients jamais traités encore, une réduction du prix de plus de 25 % est nécessaire pour que le traitement combiné DOR + TDF/FTC soit le régime thérapeutique optimal par rapport au régime thérapeutique en un seul comprimé le moins cher (EFV/TDF/FTC) lorsque le décideur est prêt à déboursier 50 000 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). Dans la comparaison avec des régimes thérapeutiques combinés (plusieurs comprimés), une réduction du prix de plus de 40 % est nécessaire pour que le traitement combiné DOR + TDF/FTC soit le régime thérapeutique optimal si le décideur est disposé à déboursier 50 000 \$ l'AVAQ. Comme l'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier plusieurs limites importantes, le rapport cout/utilité différentiel (RCUD) du médicament en traitement de première intention est teinté d'incertitude. Ainsi, une plus grande baisse du prix aurait pour effet d'augmenter la probabilité que la DOR soit rentable. Le rapport cout/efficacité de la DOR dans la population déjà en traitement antirétroviral est inconnu.

Points de discussion

- Le besoin d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 est minime; par ailleurs, le Department of Health and Human Services aux États-Unis recommande un régime renfermant un inhibiteur de l'intégrase dans le traitement de première intention de l'infection par le VIH dans la plupart des cas. La DOR pourrait être une option pour certains patients dans le cadre d'un régime thérapeutique de première intention ou pour les patients traités par un régime contenant un inhibiteur de l'intégrase ou un autre régime qui passent à un autre traitement pour cause d'intolérance ou de commodité; cependant, la prescription de la DOR pour l'ajouter à un régime antirétroviral sera probablement rare.
- Dans les essais cliniques DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD, les régimes renfermant la DOR se révèlent non inférieurs aux comparateurs du point de vue de la réussite virologique et plus avantageux du point de vue du profil d'innocuité sur les plans des EI neuropsychiatriques et de la lipidémie. Toutefois, les régimes comparateurs dans les deux essais renferment des antirétroviraux anciens qui ne sont pas d'usage courant en pratique clinique actuelle, souvent en raison de leur profil d'EI défavorable. À titre d'exemple, l'EFV est réputé pour ses EI neuropsychiatriques. Le bénéfice de la DOR comparativement aux antirétroviraux d'usage courant dans le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1 est inconnu. La comparaison

de traitements indirecte du fabricant ne vient pas combler entièrement cette lacune des données probantes en raison de ses limites méthodologiques, dont l'absence de nombreux comparateurs pertinents.

- L'essai clinique DRIVE-SHIFT indique que des patients en suppression virologique grâce à un traitement ARV stable qui passent au régime DOR/3TC/TDF (renfermant la DOR) maintiennent cette suppression virologique au terme de 48 semaines. Cependant, cet essai clinique est marqué de lacunes méthodologiques. Pour cette raison, une certaine incertitude plane quant à l'efficacité comparative de l'association DOR/3TC/TDF chez des patients traités déjà. En outre, aucun des essais cliniques disponibles n'offre de données probantes sur le bénéfice clinique la DOR après l'échec d'un traitement antirétroviral (TARV).

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de la DOR combinée avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en l'absence d'antécédents ou de signes de résistance virale à la DOR. La DOR est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1. Elle est offerte en comprimés de 100 mg et la posologie recommandée par Santé Canada est d'un comprimé par la voie orale une fois par jour avec ou sans aliments.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) sur la DOR, une critique de la comparaison de traitements indirecte soumise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'infection par le VIH et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, a communiqué des commentaires au sujet de ce médicament. Le groupe a obtenu l'information sur le point de vue des patients dans le cadre d'un atelier de consultation à Toronto et par des sondages effectués au sujet d'un autre médicament (dolutégravir). Voici le résumé des principales observations du groupe de défense des patients :

- En général, les patients peuvent maîtriser les symptômes et la progression de la maladie; cependant, ils sont vulnérables à l'inflammation et aux affections non infectieuses. Leur mieux-être souffre beaucoup de la stigmatisation, de la discrimination et du stress qui en découle.
- Divers déterminants sociaux de la santé, notamment l'accès aux traitements, l'expérience des professionnels de la santé dans le traitement de patients infectés par le VIH et l'offre de ressources, ont des répercussions sur l'état physique et mental des patients.
- Les traitements sont efficaces en général pour supprimer la charge virale et améliorer la qualité de vie et la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne. Cependant, des patients font état d'effets secondaires du traitement et d'un échec virologique en dépit d'une succession de traitements. Donc, les patients insistent sur l'importance du plus grand choix possible d'options de traitement.
- Le groupe de défense des patients n'a pu interroger de patients prenant la DOR et ne peut donc rien dire des attentes au sujet de la DOR seule ou en traitement combiné. Toutefois, les patients estiment que de nouveaux médicaments entraînant moins d'effets secondaires et chimiquement différents des médicaments offerts actuellement seraient utiles, notamment des médicaments de composition chimique différente avec lesquels le risque de résistance et d'interactions médicamenteuses serait moindre.

Essais cliniques

La revue systématique porte sur trois essais cliniques de non-infériorité de phase III comparatifs avec traitement de référence : deux essais cliniques à double insu (DRIVE-FORWARD, N = 769, et DRIVE-AHEAD, N = 728) menés auprès de patients jamais traités et un essai clinique ouvert (DRIVE-SHIFT, N = 673) mené auprès de patients en suppression virologique grâce à un traitement antirétroviral (TARV) stable. La durée du suivi dans les essais cliniques à double insu et l'essai clinique ouvert est respectivement de 96 semaines et de 48 semaines.

Les traitements offerts dans les essais cliniques à double insu sont la DOR (100 mg) ou le DRV/r (800 mg/100 mg), l'un et l'autre combinés avec FTC/TDF 200 mg/300 mg ou avec ABC/3TC 600 mg/300 mg (DRIVE-FORWARD), et DOR/3TC/TDF ou EFV/FTC/TDF (DRIVE-AHEAD). Dans l'essai clinique DRIVE-SHIFT, les patients passent tout de suite à DOR/3TC/TDF pendant 48 semaines (groupe du passage immédiat [GPI]) ou poursuivent le traitement initial (un inhibiteur de protéase [IP] potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, un inhibiteur de l'intégrase potentialisé par le cobicistat ou un INNTI, administré avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI]) pendant 24 semaines avant de passer à l'association DOR/3TC/TDF (groupe du passage différé [GPD]). Les arrêts de traitement dans les groupes vont de 18 % à 29 % à la semaine 96 dans les essais cliniques à double insu et de 8 % à 10 % à la semaine 48 dans l'essai clinique ouvert.

Les limites des essais cliniques à double insu tiennent aux régimes comparateurs qui ne sont pas d'usage courant en pratique clinique au Canada en raison de leurs effets secondaires, ce qui peut occasionner une surestimation de l'innocuité comparative de la DOR. De plus, le taux d'abandon de traitement plus élevé dans les groupes comparateurs que dans le groupe de la DOR peut faire en sorte de surestimer l'efficacité comparative de la DOR, vu que les abandons sont considérés comme des échecs selon le principal critère d'évaluation. L'essai DRIVE-SHIFT comporte lui aussi des limites, dont le fait que le principal indicateur de résultat d'efficacité n'est pas conforme aux plus récentes recommandations de la Food and Drug Administration (FDA), le fait de ne pas se conformer à l'algorithme Snapshot de la FDA pour ce qui est des valeurs manquantes, surtout en ce qui a trait au principal critère d'évaluation, et la durée de suivi inégale dans les groupes de traitements dans les analyses primaires.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La réussite virologique : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml conformément à l'algorithme Snapshot de la FDA (principal critère d'évaluation des études).
- L'échec virologique : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/ml conformément à l'algorithme Snapshot de la FDA.
- La numération des cellules CD4.
- L'observance thérapeutique.
- La résistance.
- Les effets néfastes notables : la lipidémie et les EI neuropsychiatriques.

Efficacité

Patients vierges de tout traitement

Chez les patients vierges de tout traitement, la proportion de ceux dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml la semaine 48, principal critère d'évaluation de l'efficacité, est de 83,8 % dans le groupe DOR et de 79,9 % dans le groupe DRV/r de l'essai DRIVE-FORWARD, et de 84,3 % dans le groupe DOR/3TC/TDF et de 80,8 % dans le groupe EFV/FTC/TDF de l'essai DRIVE-AHEAD. La différence entre les traitements dans ces deux essais cliniques est respectivement de 3,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -1,6 à 9,4) et de 3,5 % (IC à 95 % de -2,0 à 9,0). Dans les deux cas, le critère de marge de non-infériorité de 10 % est rempli puisque la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence entre les traitements est au-dessus de -10 points de pourcentage. L'analyse de la population par protocole et les analyses de sensibilité en fonction de l'échec observé (exclusion des patients pour qui des valeurs sont manquantes) confirment la non-infériorité. La proportion de patients en réussite virologique la semaine 96 est de 73,1 % dans le groupe DOR et de 66,0 % dans le groupe DRV/r de l'essai DRIVE-FORWARD, et de 77,5 % dans le groupe DOR/3TC/TDF et de 73,6 % dans le groupe EFV/FTC/TDF de l'essai DRIVE-AHEAD. La proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/ml (échec virologique) la semaine 48 est similaire dans les deux groupes des deux essais cliniques : 11,2 % dans le groupe DOR et 13,1 % dans le groupe DRV/r dans l'essai DRIVE-FORWARD, et 10,7 % dans le groupe DOR/3TC/TDF et 10,2 % dans le groupe EFV/FTC/TDF dans l'essai DRIVE-AHEAD. Cette proportion la semaine 96 est de 17,2 % dans le groupe DOR et de 20,2 % dans le groupe DRV/r dans l'essai DRIVE-FORWARD, et de 15,1 % dans le groupe DOR/3TC/TDF et de 12,1 % dans le groupe EFV/FTC/TDF de l'essai DRIVE-AHEAD.

La différence entre les traitements quant à la variation moyenne de la numération CD4 dans la période à l'étude dans les essais cliniques DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD est respectivement de 7,1 (IC à 95 % de -20,8 à 35,0) et de 10,1 (IC à 95 % de -16,1 à 36,3) la semaine 48, et de 17,4 (IC à 95 % de -14,5 à 49,3) et de 14,7 (IC à 95 % de -18,7 à 48,2) la semaine 96.

La résistance aux médicaments à l'étude est rare, moins de 15 cas par groupe de traitement dans les deux essais. Chez les patients qui sont présents au terme des deux essais cliniques, l'observance thérapeutique est élevée en général, la plupart des patients (plus de 85 %) rapportant un taux d'adhésion de 90 % ou plus.

Patients traités déjà qui passent à un autre traitement

Dans l'essai clinique DRIVE-SHIFT, la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH est inférieur à 50 copies/ml est de 90,8 % la semaine 48 dans le GPI et de 94,6 % la semaine 24 dans le GPD; la différence entre les traitements est de -3,8 % (IC à 95 % de -7,9 à 0,3). Comme la limite inférieure de l'IC à 95 % ne va pas au-dessous de -8 %, le passage à DOR/3TC/TDF est jugé non inférieur à la poursuite du traitement initial. Cependant, la validité de l'établissement de l'efficacité comparative du passage à DOR/3TC/TDF et de la poursuite du traitement initial est contestable en raison des lacunes méthodologiques de l'essai clinique. La comparaison des groupes sur le plan de la suppression virologique pendant un suivi de durée inégale est inhabituelle; la comparaison aurait eu une meilleure validité interne si elle avait reposé sur un suivi de même durée. La différence entre les traitements pour ce qui est de la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml au même moment dans chaque groupe (24 semaines) est -0,9 % (IC à 95 % de -4,7 à 3,0). Sans compter que d'après la FDA, l'indicateur de résultat approprié quand il s'agit du passage d'un traitement à un autre est la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/ml selon une marge de non-infériorité de 4 %. La proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/ml la semaine 48 est similaire dans le GPI (1,6 %) et le GPD (1,8 %); la semaine 24, la proportion est la même (1,8 %) dans les deux groupes. La différence entre les traitements est respectivement de -0,2 (IC à 95 % de -2,5 à 2,1) et de -0,0 (IC à 95 % de -2,3 à 2,3), mais il n'y a pas d'ajustement dans les analyses statistiques pour tenir compte de la multiplicité.

La différence entre les traitements pour ce qui est de la variation moyenne de la numération CD4 au moment d'évaluation principal (GPI : 0-48 versus GPD : 0-24) et secondaire (GPI : 0-24 versus GPD : 0-24) est respectivement de -4,0 (IC à 95 % de -31,6 à 23,5) et de -12,8 (IC à 95 % de -41,1 à 15,4).

L'on rapporte un cas de résistance au terme de 48 semaines. L'observance thérapeutique est de 90 % ou plus chez la plupart des participants des GPI et GPD avant et après le passage à l'autre traitement.

Effets néfastes (innocuité)

Patients vierges de tout traitement

- Dans l'ensemble, les groupes de traitement de l'essai clinique DRIVE-FORWARD sont comparables pour ce qui est de la proportion de patients subissant des EI en 96 semaines (84,6 % dans le groupe DOR et 82,8 % dans le groupe DRV/r) et il en va de même dans l'essai clinique DRIVE-AHEAD (88,2 % dans le groupe DOR/3TC/TDF et 93,1 % dans le groupe EFV/FTC/TDF). Les groupes de traitement sont également comparables pour ce qui est des EI graves : 7,0 % dans le groupe DOR et 8,6 % dans le groupe DRV/r de l'essai DRIVE-FORWARD, et 5,8 % des patients du groupe DOR/3TC/TDF et 8,2 % du groupe EFV/FTC/TDF dans l'essai DRIVE-AHEAD.
- La proportion de patients qui abandonnent le traitement à l'étude pour cause d'EI va de 1,6 % à 3,4 % dans l'essai clinique DRIVE-FORWARD et de 3,0 % à 7,4 % dans l'essai clinique DRIVE-AHEAD.
- Onze décès sont survenus, aucun n'a été jugé attribuable au traitement.
- L'évaluation de la lipidémie montre une amélioration avec la DOR par rapport aux comparateurs : différence statistiquement significative entre les traitements de -14,61 (IC à 95 % de -18,15 à -11,06) et de -10,01 (IC à 95 % de -13,53 à -6,49) pour ce qui est de la variation moyenne des lipoprotéines de basse densité (LDL) à jeun, et de -19,34 (IC à 95 % de -23,33 à -15,35) et de -17,02 (IC à 95 % de -20,89 à -13,16) pour ce qui est de la variation moyenne des lipoprotéines de haute densité (HDL) à jeun la semaine 48 dans les essais DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD. Ces différences entre les traitements sont reportées à

la semaine 96; toutefois, il n'y a pas d'ajustement de ces analyses pour tenir compte de la multiplicité. Les résultats au sujet d'autres paramètres lipidiques ne font pas non plus l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité.

- Un certain nombre d'EI neuropsychiatriques ont été évalués dans les deux essais, mais seul l'essai DRIVE-AHEAD a procédé à des comparaisons statistiques ajustées pour tenir compte de la multiplicité. Dans cette étude, la supériorité statistique de DOR sur EFV a été établie pour ce qui est de la proportion de patients subissant des EI neuropsychiatriques de trois catégories : étourdissements, troubles du sommeil et sensorium altéré; la différence entre les traitements est respectivement de -28,3 % (IC à 95 % de -34,0 à -22,5), de -13,5 % (IC à 95 % de -19,1 à -7,9) et de -3,8 % (IC à 95 % de -7,6 à -0,3).

Patients traités déjà qui passent à un autre traitement

- En tout et pour tout, 80,3 % des patients du GPI ont subi des EI au terme de 48 semaines. Au terme de 24 semaines, les patients de ce groupe sont plus nombreux à éprouver des EI que les patients qui poursuivent leur traitement initial (GPD) (68,9 % contre 52,5 %); 60,3 % des patients du GPD subissent des EI après le passage à l'autre traitement. Le nombre de patients subissant des EI ou abandonnant le traitement pour cause d'EI ne dépasse pas 5 % dans ni l'un ni l'autre des groupes tous moments d'évaluation confondus.
- Deux décès surviennent, les deux dans le GPI; un est jugé attribuable au traitement, bien qu'aucun diagnostic ne confirme le lien de causalité.
- Pour ce qui est des LDL et des non-HDL à jeun, la DOR fait mieux que le comparateur au terme de 24 semaines; la différence entre les traitements est respectivement de -15,29 (IC à 95 % de -18,99 à -11,59) et de -23,90 (IC à 95 % de -28,14 à -19,65). Ces résultats ainsi que ceux au sujet d'autres paramètres lipidiques n'ont pas fait l'objet d'un ajustement pour tenir compte de la multiplicité. Les EI neuropsychiatriques ne font pas l'objet d'analyses statistiques.

Comparaisons de traitements indirectes

La métaanalyse en réseau présentée par le fabricant met en relief que, pour ce qui est de la réussite virologique (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml), [REDACTED]

[REDACTED] La métaanalyse n'offre pas d'information précise sur le plan d'analyse statistique qui permettrait d'évaluer la validité des résultats et ses hypothèses. L'information manquante ainsi que la petite taille du réseau, l'absence d'évaluation des hypothèses de la métaanalyse et l'hétérogénéité des essais sur les plans du devis et du protocole pour ce qui est de la définition de l'échec virologique afin de déterminer la réponse virologique font que les résultats sur l'efficacité et l'innocuité sont éminemment incertains. De plus, la portée de la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant est limitée en ce sens qu'elle ne porte que sur les interventions pertinentes eu égard au modèle économique conçu pour des patients jamais traités, sans évaluer des comparateurs pertinents comme [REDACTED]

Cout et rapport cout/efficacité

La DOR est offerte en comprimés de 100 mg; la posologie est d'un comprimé par la voie orale une fois par jour avec ou sans aliments, en association avec d'autres antirétroviraux. Au prix indiqué par le fabricant de 16,65 \$ le comprimé, le cout annuel du traitement par la DOR revient à environ 6 077 \$ par patient. Le cout des traitements de fond usuels va de 2 185 \$ (ABC/3TC) à 9 527 \$ (ténofovir alafénamide/FTC) par an selon les prix courants.

Le fabricant a soumis une analyse cout/utilité qui évalue l'incidence de la DOR couplée à TDF/FTC comparativement à des régimes thérapeutiques en un comprimé (DTG/ABC/3TC, EFV/TDF/FTC et DRV/r + TDF/FTC) et à des régimes thérapeutiques combiné à plusieurs comprimés (DOR + TDF/FTC, DTG + TDF/FTC, EFV + TDF/FTC et DRV/r + TDF/FTC) chez des patients jamais traités encore. En vertu du modèle, le patient peut recevoir jusqu'à deux traitements (première et deuxième intention) avant de passer à un « traitement de sauvetage » (y compris non-suppression et suppression partielle) qui se poursuivra jusqu'au décès. L'analyse s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière et adopte la perspective d'un système public de soins de santé canadien. Les

données sur les caractéristiques des patients, l'efficacité clinique et l'innocuité sont établies d'après une analyse ponctuelle globale de Protocole 007 (pour la DOR, seulement le groupe du médicament à la dose de 100 mg), Protocole 018 et Protocole 21, et la métaanalyse en réseau présentée par le fabricant. Les principaux résultats cliniques et risques dans le modèle sont la numération des cellules CD4, le profil lipidique, le risque de maladie cardiovasculaire et le risque de diabète.

Dans l'analyse de référence du fabricant portant sur une population de patients jamais traités encore, les stratégies faisant appel initialement à DOR + TDF/FTC sont moins coûteuses que les régimes thérapeutiques en un seul comprimé. Le traitement DTG/ABC/3TC est celui qui coûte le plus cher et qui procure le plus d'AVAQ. Son rapport coût/utilité différentiel (RCUD) s'élève à 441 884 \$ l'AVAQ comparativement à DOR + TDF/FTC. Par comparaison avec les régimes thérapeutiques combinés à plusieurs comprimés, les stratégies commençant par EFV, DOR ou DTG sont les plus efficaces. Le traitement initial par EFV est la stratégie optimale jusqu'au seuil de disposition à payer de 205 967 \$ l'AVAQ gagnée. Lorsque la volonté de payer du décideur se situe de 205 967 \$ à 308 278 \$ l'AVAQ, la DOR constitue la stratégie optimale. Si le décideur est disposé à payer plus de 308 278 \$ l'AVAQ, le DTG représente la stratégie optimale. Les résultats sont fonction du coût et de la durée du traitement initial.

Voici les principales limites de l'analyse économique du fabricant selon l'ACMTS :

- L'évaluation économique du fabricant se limite aux patients jamais traités encore. Par conséquent, l'efficacité clinique et le rapport coût/efficacité de la DOR après un échec thérapeutique sont inconnus.
- L'évaluation économique du fabricant fait abstraction de comparateurs pertinents. Le traitement de fond accompagnant la DOR (TDF/FTC) n'est probablement pas utilisé dans la pratique clinique qui favorise plutôt ABC/3TC ou le ténofovir alafénamide.
- Les estimations de l'efficacité clinique incorporées dans le modèle économique du fabricant reposent sur la métaanalyse en réseau marquée de limites notables; l'ACMTS ne peut donc en valider les résultats, d'où l'incertitude importante qui persiste.
- Le fabricant modélise la progression de la maladie en fonction de la numération des cellules CD4, ce que le clinicien expert consulté par l'ACMTS juge inapproprié. La charge virale est un meilleur marqueur pronostique à son avis, opinion appuyée par la documentation médicale.
- L'ACMTS a également cerné des limites ayant trait aux EI, à la mortalité, au coût des comparateurs et au coût annuel des soins médicaux relatifs à l'infection par le VIH-1. En outre, l'Agence remarque que le prix des composants individuels du régime DTG/ABC/3TC (c.-à-d. DTG et ABC/3TC) est beaucoup plus bas que celui des régimes thérapeutiques à un comprimé.

Après avoir corrigé le prix du régime thérapeutique en un comprimé EFV/TDF/FTC, le régime DOR + TDF/FTC n'est plus l'option la moins coûteuse dans l'analyse des régimes thérapeutiques en un seul comprimé et est associé à un RCUD de 168 387 \$ l'AVAQ comparativement au régime EFV/TDF/FTC dans la population des patients jamais traités encore. L'ACMTS a également analysé des scénarios pour déterminer l'incidence de valeurs d'utilité et de coûts des soins relatifs à l'infection par le VIH, a modélisé plusieurs traitements successifs et un autre scénario quant au prix du régime DTG/ABC/3TC. C'est l'élimination de traitements successifs qui ne sont pas des traitements de sauvetage qui a le plus grand impact sur la détermination des régimes les plus efficaces. Une baisse de prix allant de 25 % à 40 %, selon que l'on compare avec des régimes à un seul comprimé ou avec des régimes en plusieurs comprimés, est nécessaire pour que le RCUD diminue en deçà de 50 000 \$ l'AVAQ d'après l'analyse économique de la population pas traitée encore.

Membres du CCEM

Les D^{rs} James Silvius (président), Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Rakesh Patel, Emily Reynen, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, M^{me} Heather Neville et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 10 avril 2019

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun.