

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

Cabotégravir en comprimés, cabotégravir en suspension injectable à action prolongée et rilpivirine en suspension injectable à action prolongée

(VOCABRIA, CABENUVA — ViiV Soins de santé ULC)

Indication : infection par le VIH-1

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes dont la charge virale est stable et supprimée, sous réserve des conditions ci-après.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Les patients qui amorcent une bithérapie orale par le cabotégravir et la rilpivirine en comprimés doivent :
 - 1.1. être âgés de 18 ans ou plus;
 - 1.2. présenter une suppression virale définie par un taux d'acide ribonucléique du VIH-1 (charge virale) se situant au-dessous de la limite inférieure de quantification (typiquement, 50 copies/ml).

Critère de renouvellement

1. La réponse à la bithérapie injectable par le cabotégravir et la rilpivirine devrait être évaluée tous les six mois. Cette réponse est définie par le maintien de la suppression virale (conformément à la définition du critère d'instauration 1.2).

Critères d'arrêt

1. La bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine devrait être arrêtée en présence de signes associés à l'une des situations suivantes :
 - 1.1. la perte soutenue de la suppression virale (conformément à la définition du critère d'instauration 1.2);
 - 1.2. l'apparition d'une résistance à l'un des composants de la bithérapie;
 - 1.3. la survenue d'événements indésirables menant à une intolérance à l'un des composants de la bithérapie;
 - 1.4. le manque d'adhésion à l'un des composants de la bithérapie.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

Condition relative au prix

1. Le coût de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût total du traitement de remplacement le moins cher admissible à un remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte.

Ce document a été publié initialement le 22 juillet 2020 et a été révisé le 9 septembre 2020; une erreur dans la section Coût et rapport coût/efficacité a été rectifiée.

Gamme de produits : Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament

Version : Finale

Date de publication : Le 24 juillet 2020

Longueur du rapport : 10 pages

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, ni 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 ni de tout fournisseur d'information tiers.

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.

Cabotégravir en comprimés, cabotégravir en suspension injectable à action prolongée et rilpivirine en suspension injectable à action prolongée (VOCABRIA, CABENUVA — ViiV Soins de santé ULC)

Indication : infection par le VIH-1

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes dont la charge virale est stable et supprimée, sous réserve des conditions ci-après.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

1. Les patients qui amorcent une bithérapie orale par le cabotégravir et la rilpivirine en comprimés doivent :
 - 1.1. être âgés de 18 ans ou plus;
 - 1.2. présenter une suppression virale définie par un taux d'acide ribonucléique du VIH-1 (charge virale) se situant au-dessous de la limite inférieure de quantification (typiquement, 50 copies/ml).

Critère de renouvellement

1. La réponse à la bithérapie injectable par le cabotégravir et la rilpivirine devrait être évaluée tous les six mois. Cette réponse est définie par le maintien de la suppression virale (conformément à la définition du critère d'instauration 1.2).

Critères d'arrêt

1. La bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine devrait être arrêtée en présence de signes associés à l'une des situations suivantes :
 - 1.1. la perte soutenue de la suppression virale (conformément à la définition du critère d'instauration 1.2);
 - 1.2. l'apparition d'une résistance à l'un des composants de la bithérapie;
 - 1.3. la survenue d'événements indésirables (EI) menant à une intolérance à l'un des composants de la bithérapie;
 - 1.4. le manque d'adhésion à l'un des composants de la bithérapie.

Condition de prescription

1. Le patient est suivi par un médecin expérimenté dans le traitement de l'infection par le VIH.

Condition relative au prix

1. Le coût de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le coût total du traitement de remplacement le moins cher admissible à un remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte.

Motifs de la recommandation

1. La revue de l'ACMTS porte sur deux essais de non-infériorité de phase III, multicentriques, ouverts, à répartition aléatoire et comparatifs avec traitement de référence, menés chez des adultes infectés par le VIH-1. L'étude FLAIR a admis des patients qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral (TAR) et qui ont participé à une phase d'induction durant laquelle ils ont reçu un TAR par voie orale. Inversement, l'étude ATLAS a recruté des patients ayant déjà suivi un TAR et dont le schéma posologique était stable. Dans les deux essais, les patients présentant une suppression virale ont été répartis au hasard dans deux groupes : un groupe passant à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et un groupe dans lequel les patients poursuivaient leur TAR oral en cours. La bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine s'est révélée non inférieure aux schémas oraux de TAR, utilisés comme comparateur, pour ce qui est de l'échec virologique (proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/ml) après 48 semaines de traitement, en utilisant une marge de non-infériorité de 6 %.

2. Au prix indiqué, la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine (coût moyen par jour de 39,76 \$) coûte plus cher que le schéma oral complet de TAR le plus économique, à 27,14 \$ par jour, qui est recommandé par le département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis (dolutégravir [Tivicay] combiné à l'emtricitabine et au fumarate de ténofovir disoproxil [Truvada]). Les résultats de l'analyse coût/utilité transmise par le promoteur indiquent que, d'après les données cliniques, la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est associée à une réduction des coûts et à un gain d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) par rapport au comparateur regroupant les schémas de TAR. Le CCEM relève cependant la grande incertitude associée aux gains d'AVAQ anticipés. L'ACMTS n'a pas été en mesure de pallier les limites relevées dans la structure du modèle du promoteur ni de résoudre l'incertitude relative au maintien à long terme (> 48 semaines) de la suppression virale avec la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine. Par ailleurs, le manque d'information sur les coûts éventuels de l'administration des injections de cabotégravir et de rilpivirine ainsi que l'utilisation d'un comparateur unique combinant plusieurs schémas oraux de TAR ajoutent à l'incertitude des résultats.

Considérations de mise en œuvre

- La bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine ne devrait être administrée qu'aux patients présentant une suppression stable de la charge virale et chez qui le diagnostic de VIH-1 est confirmé; elle n'est pas approuvée à titre de prophylaxie préexposition au VIH-1 en vue de réduire le risque de contracter l'infection.
- Les comprimés oraux de cabotégravir sont conditionnés dans des flacons de 30 comprimés. Le CCEM note que certains patients pourraient nécessiter un traitement par le cabotégravir en comprimés (en association avec la rilpivirine en comprimés) au-delà des 30 jours précédant le passage aux injections intramusculaires mensuelles. Dans les essais FLAIR et ATLAS, les patients ont reçu le cabotégravir et la rilpivirine par voie orale pendant 28 jours au minimum, et 39 jours en moyenne.
- Compte tenu du fardeau financier supplémentaire que pourrait représenter l'administration d'injections de cabotégravir et de rilpivirine pour le système de santé public, le CCEM suggère de faire appel au promoteur pour financer le coût de l'administration afin de soutenir la mise en œuvre de la bithérapie.

Points de discussion

- Le CCEM a abordé la question de savoir comment la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine pourrait combler les besoins des patients infectés par le VIH-1, sans pouvoir déterminer la nature de ces besoins sur le plan clinique étant donné que les patients canadiens ont accès de nos jours à de nombreux traitements par voie orale. Certains patients pourraient toutefois préférer la commodité qu'offre l'administration d'injections mensuelles par rapport à la prise quotidienne d'un traitement oral. Un schéma par injections mensuelles peut également améliorer l'adhésion thérapeutique chez les patients pour qui un schéma posologique quotidien constitue un défi. Même si les observations des patients indiquent que ces derniers sont favorables à une option de traitement par injections mensuelles, rien ne démontre que la bithérapie injectable par le cabotégravir et la rilpivirine améliore l'adhésion thérapeutique. Cependant, le CCEM juge qu'à un prix approprié, elle pourrait avoir une place viable.
- Les données des essais portent sur 48 semaines seulement, une période relativement courte vu la nature chronique du traitement et le risque de pharmacorésistance.
- Le manque d'adhésion aux injections mensuelles de cabotégravir et de rilpivirine aboutirait à des concentrations sanguines sous-optimales de médicaments pendant un laps de temps prolongé, pouvant accroître de manière significative le risque d'apparition d'une résistance virale à l'un ou l'autre des deux composants de la bithérapie, ainsi que d'une résistance croisée à des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) ou à des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) différents. Selon le clinicien expert consulté par l'ACMTS, en cas de manque d'adhésion au traitement, le risque d'apparition d'une résistance serait plus élevé avec la bithérapie par injections mensuelles de cabotégravir et de rilpivirine qu'avec un schéma quotidien de TAR, même si aucune donnée probante n'étaye cette hypothèse.

Contexte

La bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine consiste en l'administration mensuelle d'injections séparées de cabotégravir et de rilpivirine précédées d'une phase de traitement oral comportant la prise de comprimés de cabotégravir sodique en association avec des comprimés de rilpivirine parmi ceux offerts actuellement sur le marché.

Les comprimés de cabotégravir et de rilpivirine en combinaison (les comprimés de rilpivirine sont commercialisés sous la marque Edurant au Canada) sont indiqués comme schéma thérapeutique complet dans le traitement à court terme de l'infection par le VIH-1

chez les adultes dont la charge virale est stable et supprimée (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml), selon la séquence que voici :

- un traitement préliminaire par voie orale visant à évaluer la tolérabilité du cabotégravir avant le début des injections de cabotégravir et de rilpivirine;
- un traitement de relais à prendre par voie orale en cas d'omission d'injections de cabotégravir et de rilpivirine.

Les injections de cabotégravir et de rilpivirine sont indiquées comme schéma thérapeutique complet de remplacement du schéma antirétroviral en cours chez les adultes infectés par le VIH-1 qui présentent une suppression stable de la charge virale (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml).

Le cabotégravir est un ITBI et la rilpivirine, un INNTI. L'administration de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine, telle que recommandée par Santé Canada, comprend trois phases distinctes :

1. une phase préliminaire par voie orale comportant la prise simultanée d'un comprimé de cabotégravir à 30 mg et d'un comprimé de rilpivirine à 25 mg;
2. une phase d'injections initiales de cabotégravir et de rilpivirine (600 mg/900 mg, 3 ml par injection);
3. une phase d'injections subséquentes de cabotégravir et de rilpivirine (400mg/600 mg, 2 ml par injection).

On recommande d'administrer les comprimés de cabotégravir en combinaison avec les comprimés de rilpivirine (parmi ceux commercialisés) une fois par jour par voie orale au moment d'un repas, pendant un minimum de 28 jours avant le début des injections, afin d'évaluer la tolérabilité du cabotégravir par le patient. Les dernières doses orales de cabotégravir et de rilpivirine doivent être prises le jour de la première administration des injections de cabotégravir et de rilpivirine. Chez l'adulte, la posologie recommandée pour les injections initiales est d'une seule injection intramusculaire de 3 ml (600 mg) de cabotégravir et d'une seule injection intramusculaire de 3 ml (900 mg) de rilpivirine. La posologie recommandée pour les injections subséquentes, qui doivent commencer un mois après les injections initiales, est d'une seule injection intramusculaire de 2 ml (400 mg) de cabotégravir et d'une seule injection intramusculaire de 2 ml (600 mg) de rilpivirine, administrées une fois par mois. Le cabotégravir et la rilpivirine doivent être injectés au cours de la même visite dans deux zones distinctes du muscle glutéal.

Résumé des données probantes prises 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 sur le cabotégravir combiné à la rilpivirine et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du promoteur. 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

Cinq groupes de défense des patients, faisant partie des organisations mentionnées ci-après, ont transmis un compte rendu de leurs observations : le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, le Comité du SIDA d'Ottawa, l'Alliance for South Asian AIDS Prevention et Réalise, qui ont transmis un compte rendu individuel, et quatre organismes à but non lucratif œuvrant dans les secteurs de la santé des personnes homosexuelles et allosexuelles, et plus particulièrement celui de la prévention du VIH, et qui ont transmis un compte rendu collectif. Ces quatre groupes sont l'AIDS Committee of Toronto, MAX (Ottawa), le Edmonton Men's Health Collective (Edmonton) et le Centre de recherche communautaire (un organisme national établi à Vancouver). Les points de vue des patients ont été obtenus à l'occasion d'un atelier de consultation organisé à Toronto, par l'entremise d'enquêtes en ligne et de renseignements informels transmis par le personnel et les patients ayant trait à leurs expériences personnelles et au travail réalisé en milieu communautaire. Voici les grandes lignes des commentaires recueillis :

- Les patients parviennent généralement à gérer leurs symptômes et l'évolution de la maladie; ils présentent toutefois un risque accru de souffrir de troubles comorbides inflammatoires et non infectieux, comme l'insuffisance rénale, des pathologies rénales,

hépatiques et cardiovasculaires, et ce, à un plus jeune âge. Ils rapportent que la stigmatisation, la discrimination et le stress qui en résulte constituent des obstacles majeurs à leur bien-être.

- 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 patients les plus vulnérables et les plus marginalisés sont particulièrement touchés par les inégalités en matière de répartition des ressources. Il s'agit notamment de patients vivant en milieu rural (souvent confrontés à des difficultés liées aux déplacements et à l'accès aux professionnels de la santé), de personnes de statut socioéconomique peu élevé, d'immigrants, de sans-abris ou de personnes atteintes de troubles addictifs.
- Les patients notent que leurs traitements sont généralement efficaces pour ce qui est de supprimer la charge virale, et ainsi d'améliorer leur qualité de vie liée à la santé (QVLS) et leur capacité à exécuter les activités quotidiennes. Selon les patients, l'adhésion à un traitement médicamenteux quotidien constitue un défi, qu'ils attribuent en partie à une lassitude à l'égard des médicaments. Des cas d'effets secondaires associés au traitement et d'échec virologique malgré l'essai de plusieurs traitements ont été notés, d'où l'importance, soulignée par les patients, de disposer du plus vaste arsenal thérapeutique possible.
- Les cinq comptes rendus font état d'attentes semblables à l'égard de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine. Les patients sont favorables aux injections mensuelles, qui devraient permettre de réduire la stigmatisation en leur assurant une plus grande confidentialité et discrétion quant au fait de vivre avec le VIH. Les patients s'attendent également à ce que la réduction du nombre de comprimés à prendre améliore l'adhésion thérapeutique et donc, la suppression virale. Un groupe de défense des patients fait part d'expériences de patients déjà traités par le cabotégravir et la rilpivirine. Ces derniers rapportent moins d'effets secondaires et une capacité accrue à s'engager socialement, aussi bien dans leur vie professionnelle que personnelle, ce qui augmente l'estime de soi. D'autres attentes notables à l'égard d'un nouveau médicament sont la possibilité de l'administrer en privé et de ne pas avoir à le prendre avec des aliments.
- Le compte rendu collectif transmis par l'AIDS Committee of Toronto, MAX, le Edmonton Men's Health Collective et le Centre de recherche communautaire de Vancouver met aussi en avant une préoccupation concernant le manque de prestataires pouvant administrer les injections et soulève des questions relativement à la mise en œuvre de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine.

Essais cliniques

La revue systématique de l'ACMTS porte sur deux essais de non-infériorité, de conception semblable, à devis ouvert et à répartition aléatoire (rapport de 1:1), comportant un changement de traitement. Ces essais sont l'étude FLAIR (n = 566) et l'étude ATLAS (n = 618) qui comparent l'administration de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine à la poursuite du TAR oral en cours. Ces essais ont été menés chez des adultes infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virale (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml). Dans l'étude FLAIR, les patients n'avaient jamais reçu de TAR, alors que, dans l'étude ATLAS, ils suivaient un TAR dont le schéma posologique était stable. Toutefois, dans les deux essais, les patients n'ont commencé la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine qu'après avoir obtenu une suppression virale avec le TAR. Dans l'étude FLAIR, la sélection des patients a été suivie d'une période d'induction de 20 semaines. Durant cette période, les patients ont reçu du dolutégravir en combinaison avec de l'abacavir et de la lamivudine, ou du dolutégravir en combinaison avec un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) différent de l'abacavir, afin d'abaisser la charge virale à moins de 50 copies/ml. Les patients qui présentaient une suppression virale ont été affectés au hasard à la phase d'entretien soit pour poursuivre le TAR en cours, soit pour passer à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine. Dans l'étude ATLAS, immédiatement après la phase de sélection, les patients qui avaient obtenu une suppression virale ont été répartis au hasard dans le groupe poursuivant le TAR en cours ou dans celui passant à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine. La répartition aléatoire a été stratifiée selon le sexe à la naissance (dans les deux essais), le taux initial d'ARN du VIH-1 (dans l'étude FLAIR) et la classe thérapeutique du troisième médicament utilisé au départ (dans l'étude ATLAS). Dans les deux essais, les patients ont poursuivi soit la bithérapie par injections mensuelles de cabotégravir et la rilpivirine, soit le TAR oral, pendant 96 à 100 semaines (toujours en cours). L'analyse principale des résultats liés à l'efficacité a eu lieu à 48 semaines. Au total, 9 % des patients recevant la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et 8 % de ceux prenant le TAR ont arrêté le traitement pendant la phase d'entretien de l'étude FLAIR; ces pourcentages étant respectivement de 8 % et 6 % dans l'étude ATLAS.

Les limites des données relèvent du devis ouvert des études, du recours à des mesures de validité limitée pour évaluer la QVLS chez des patients infectés par le VIH, de l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des paramètres secondaires dans les analyses statistiques et du manque de données à long terme au-delà de 48 semaines.

Critères d'évaluation

L'ACMTS a déterminé les résultats d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique. Le Comité a examiné ceux que voici :

- L'échec virologique : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/ml à 48 semaines, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la FDA des États-Unis.
- La suppression virale et la réussite du traitement : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml à 48 semaines, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la FDA des États-Unis.
- La variation de la numération des lymphocytes de la classe de différenciation 4 (CD4), par rapport aux valeurs initiales.
- L'évaluation de certains paramètres liés à la QVLS, rapportés par les patients, mesurés par les scores obtenus aux questionnaires suivants : HIVTSQs (HIV Treatment Satisfaction Questionnaire Status) et sa version modifiée (HIVTSQc), PIN (Perception of Injection), ACCEPT (Chronic Treatment Acceptance Questionnaire), HAT-QoL (HIV/AIDS Targeted Quality of Life), SF-12 (12-Item Short Form Health Survey) et échelle d'évaluation numérique (EEN). On ne relève aucune différence minimale d'importance pour ce qui est des mesures de la QVLS chez les patients infectés par le VIH.
 - Le questionnaire HIVTSQ est un questionnaire propre au VIH-1 qui évalue la satisfaction des patients à l'égard des traitements. L'échelle comprend deux versions, HIVTSQs (« Status ») et HIVTSQc (« Changed »), composées respectivement de 10 et de 12 questions. Des scores plus élevés à ces questionnaires indiquent une plus grande satisfaction des patients.
 - Le questionnaire PIN est une mesure de la perception de la douleur liée aux injections (p. ex., douleur au point d'injection, anxiété, satisfaction) au moyen de 21 questions réparties en quatre dimensions, dont un domaine (l'acceptabilité des réactions au point d'injection) a été soumis à l'analyse statistique. Un score plus faible dénote une perception plus favorable.
 - Le questionnaire ACCEPT est une mesure générique de l'acceptation des médicaments en 25 questions et sept domaines, dont un seul a été évalué lors des essais. Un score plus élevé témoigne d'une meilleure acceptation.
 - Le questionnaire HAT-QoL est un questionnaire propre au VIH composé de 42 questions et neuf dimensions, qui a été abrégé à 14 questions et trois dimensions dans les études FLAIR et ATLAS. Des scores plus élevés à ce questionnaire indiquent une amélioration du fonctionnement et du bien-être.
 - Le questionnaire SF-12 est un outil générique évaluant la QVLS, fondé sur la version de l'enquête à 36 questions et qui classe les scores selon deux volets sommaires, le sommaire de l'état physique et le sommaire de l'état mental. Des scores plus élevés traduisent une meilleure QVLS.
 - L'échelle EEN ne comporte qu'un élément mesurant la douleur résiduelle au point d'injection.
- La résistance.
- L'adhésion thérapeutique.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est l'échec virologique; les autres critères sont considérés comme secondaires. Les résultats virologiques (échec et suppression) ainsi que les scores obtenus aux questionnaires HIVTSQ et PIN ont été inclus dans l'analyse statistique hiérarchique.

Efficacité

- Dans l'ensemble, les réponses virologiques sont comparables entre les groupes de traitement dans chacun des essais. Dans l'étude FLAIR, le taux d'échec virologique est de 2,1 % chez les patients traités avec la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et de 2,5 % chez ceux prenant le TAR oral. Dans l'étude ATLAS, ces taux sont respectivement de 1,6 % et de 1,0 %. Les résultats montrent que la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est non inférieure à la poursuite des schémas oraux de TAR, en utilisant une marge de non-infériorité de 6 %. La différence entre les traitements, ajustée entre les groupes, est de -0,4 % (intervalle de confiance à 95 % [IC] de -2,8 à 2,1) dans l'étude FLAIR, et de 0,6 % (IC à 95 % de -1,2 à 2,5) dans l'étude ATLAS. La non-infériorité est également observée dans l'analyse de la population par protocole.

- La proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml à 48 semaines est de 94 % dans le groupe recevant la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et de 93 % dans celui prenant un TAR oral, dans l'étude FLAIR; les taux respectifs étant de 93 % et de 95 % dans l'étude ATLAS. Les deux essais atteignent la marge de non-infériorité préalablement définie de -10 %, les différences entre les traitements étant de 0,4 % (IC à 95 % de -3,7 à 4,5) dans l'étude FLAIR et de -3,0 % (IC à 95 % de -6,7 à 0,7) dans l'étude ATLAS. On ne note aucune différence notable ou statistiquement significative pour ce qui est des critères virologiques dans les sous-groupes pertinents (sexe à la naissance, taux initial d'ARN du VIH-1 et nombre de lymphocytes T CD4).
- À 48 semaines, on note une hausse de la numération des lymphocytes T CD4 comparativement aux valeurs de départ dans les deux essais, et ce, sans égard au traitement administré. Dans l'étude FLAIR, la hausse moyenne par rapport au départ est de 40,2 cellules/mm³ dans le groupe recevant la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et de 79,9 cellules/mm³ dans celui prenant le TAR oral. Dans l'étude ATLAS, la variation moyenne à 48 semaines par rapport au départ est de 9,9 cellules/mm³ dans le groupe recevant la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et de 19,4 cellules/mm³ dans celui prenant le TAR oral. Néanmoins, aucune analyse statistique visant à comparer les différences entre les groupes de traitement n'a été réalisée.
- En ce qui concerne les critères d'évaluation de la QVLS, les scores obtenus aux questionnaires HIVTSQs et PIN sont rapportés en tant que critères principaux d'évaluation secondaires. Dans les deux essais, on note une légère hausse du score au questionnaire HIVTSQs dans les deux groupes de traitement, à 44 semaines. Les différences moyennes des scores obtenus au questionnaire HIVTSQs à 44 semaines, qui sont ajustées entre les deux groupes de traitement, sont de 0,7 (IC à 95 % de -0,4 à 1,9; $p = 0,22$) dans l'étude FLAIR et de 5,68 (IC à 95 % de 4,37 à 6,98; $p < 0,001$) dans l'étude ATLAS. En ce qui concerne le questionnaire PIN, on observe une variation statistiquement significative du score de l'acceptabilité des réactions au point d'injection à 48 semaines, par rapport aux valeurs de départ (variation du score moyen à partir de la semaine 5 de 0,40 dans l'étude FLAIR et de -0,54 dans l'étude ATLAS; $p < 0,001$ dans les deux cas). Les analyses statistiques des autres critères d'évaluation de la QVLS ne sont pas contrôlées pour tenir compte de la multiplicité. Dans l'ensemble, aucun résultat d'importance relativement aux critères d'évaluation de la QVLS n'est observé de manière constante dans les études. En outre, le manque de données probantes ne permet pas de déterminer la validité, la fiabilité ou la sensibilité de la plupart de ces critères ni d'établir la différence minimale d'importance clinique pour l'un quelconque de ces critères chez les patients infectés par le VIH-1.
- Pour ce qui est de l'adhésion au traitement, 98 % des injections ont été administrées dans la fenêtre de traitement de sept jours, et il y a eu peu de cas d'omission d'injections.
- La résistance aux médicaments à l'étude est rare : on dénombre seulement six cas de résistance au cabotégravir ou à la rilpivirine apparues au traitement. Dans l'étude FLAIR, les trois patients chez qui on a confirmé un échec virologique et qui recevaient des injections de cabotégravir et de rilpivirine étaient porteurs de mutations de résistance à la rilpivirine, à un inhibiteur de l'intégrase et au cabotégravir, apparues au traitement. On ne rapporte aucun cas de résistance parmi les trois patients en échec virologique confirmé qui poursuivaient le TAR oral en cours. Dans l'étude ATLAS, les trois patients en échec virologique confirmé dans le groupe de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine étaient porteurs de mutations de résistance à la rilpivirine apparues au traitement, ayant conduit à une diminution de la sensibilité du virus au médicament. Dans le groupe poursuivant le TAR oral, on dénombre deux cas de mutations de résistance aux INTI, deux aux INNTI et un aux ITBI.

Effets néfastes (innocuité)

- Dans l'étude FLAIR, la proportion de patients ayant éprouvé des EI est de 94 % dans le groupe de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et de 95 % dans celui ayant poursuivi le TAR oral. Dans l'étude ATLAS, ces proportions sont respectivement de 80 % et 71 %. La fréquence accrue des EI dans les groupes de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est attribuable, en partie, aux diverses réactions liées aux injections intramusculaires mensuelles (fréquence globale de 86 % dans l'étude FLAIR et de 83 % dans l'étude ATLAS). Les EI les plus courants (fréquence ≥ 10 % dans chaque groupe) étaient les suivants : douleur au point d'injection, rhinopharyngite, nodule au point d'injection, céphalées, infection des voies respiratoires supérieures, induration au point d'injection et diarrhée.
- Dans l'ensemble, il n'y a pas eu d'effets indésirables graves (EIG) mortels et la fréquence des EIG non mortels était faible dans les deux essais (min. : 4 %; max : 6 %) et comparable entre les groupes de traitement.
- La proportion de patients ayant abandonné le traitement pour cause d'EI ne dépasse pas 4 % dans chacun des groupes de traitement des deux essais.
- Deux décès sont survenus au cours des deux essais; celui dans l'étude FLAIR a eu lieu avant le début de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine, et celui dans l'étude ATLAS, dû à une surdose de méthamphétamine, s'est produit chez un patient recevant un TAR oral.

- Parmi les effets néfastes relevés dans le protocole de la revue de l'ACMTS, les réactions liées aux injections ont été les EI le plus souvent rapportés dans le groupe de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine, au sein duquel plus de 80 % des patients ont signalé au moins un événement de ce type. La douleur au point d'injection est la réaction rapportée le plus souvent (> 75 %), suivie des nodules au point d'injection (de 12 % à 16 %) et de l'induration (de 10 % à 13 %). Aucune réaction liée aux injections n'a été rapportée en tant qu'EI et le taux d'abandon du traitement en raison d'une réaction liée aux injections est faible. Les résultats portant sur la santé mentale, en particulier la dépression, ont été jugés importants d'après la rétroaction des patients. On note des troubles psychiatriques chez 8 % et 13 % des patients dans les deux essais (proportion comparable entre les groupes de traitement); la fréquence de la dépression ne dépasse pas 2 % dans chacun des groupes de traitement des deux essais. Les profils des biomarqueurs osseux, rénaux et hépatiques sont demeurés stables et exempts d'anomalies au fil du temps.

Comparaisons de traitements indirectes

Le promoteur n'a pas fourni de comparaison de traitements indirecte. Dans sa recherche documentaire de sources de données probantes indirectes, l'ACMTS n'a rien relevé qui corresponde aux critères d'inclusion déterminés dans le protocole de la revue systématique.

Cout et rapport cout/efficacité

Le promoteur a soumis les prix suivants pour les traitements contenant du cabotégravir : 26,52 \$ le comprimé de cabotégravir à 30 mg; 2 418,75 \$ pour la trousse d'administration des injections initiales (cabotégravir à 600 mg/rilpivirine à 900 mg) et 1 209,38 \$ pour la trousse d'administration des injections subséquentes (cabotégravir à 400 mg/rilpivirine à 600 mg). La rilpivirine figurant au formulaire du Programme de médicaments de l'Ontario coûte 15,50 \$ le comprimé. Si l'on applique ces prix, la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine coûte 15 742 \$ par patient pour la première année, et 14 513 \$ par patient pour chacune des années suivantes.

Le promoteur a présenté un modèle hybride utilisant un modèle markovien de transition entre états de santé et un arbre de décision afin d'évaluer le rapport cout/utilité de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine en tant que schéma thérapeutique complet combinant deux médicaments (c.-à-d. une phase de traitement par voie orale combinant des comprimés de cabotégravir et de rilpivirine, suivie d'une phase d'injections initiales puis d'injections subséquentes de cabotégravir et de rilpivirine), par rapport à un comparateur regroupant des schémas oraux de TAR, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des adultes dont la charge virale est supprimée (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml). Les états de santé sont déterminés en fonction de la charge virale, du nombre de lymphocytes T CD4 et de l'intention du traitement, le modèle permettant aux patients de recevoir deux traitements antirétroviraux d'intentions subséquentes avant de passer au traitement de sauvetage, qu'ils poursuivraient ensuite jusqu'à la fin de leur vie. L'efficacité clinique de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et des schémas oraux de TAR combinés a été déterminée à partir des données groupées des études ATLAS et FLAIR. Le scénario de référence du promoteur prend en compte la perspective d'un payeur de soins de santé public au Canada, en utilisant un horizon temporel à vie (environ 60 ans). Le modèle du promoteur qui se fonde sur un nombre d'itérations de 350 (scénario de référence) est instable. L'ACMTS a donc porté le nombre d'itérations à 5 000 et repris l'analyse. Celle-ci a permis de déterminer que le rapport cout/efficacité différentiel de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est de 6 815 \$ par AVAQ gagnée comparativement aux schémas oraux de TAR combinés.

Voici les aspects qui constituent les principales limites de l'analyse économique du promoteur :

- L'analyse fait une comparaison entre la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et un comparateur unique combinant des schémas oraux de TAR, de sorte que l'on ne peut pas comparer le rapport cout/efficacité de la bithérapie à celui de chaque schéma de TAR.
- Le promoteur a supposé que l'adhésion au traitement était réduite dans le groupe recevant un TAR oral seulement, et qu'il en résulterait une suppression moindre de la charge virale et un plus grand risque de rebond de celle-ci. Ces hypothèses ne sont pas étayées par les données cliniques existantes.
- Comme la durée de la réponse à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine n'est pas clairement établie, le rapport cout/efficacité à long terme du traitement est incertain.
- Le promoteur a modélisé l'évolution de l'infection par le VIH-1 à partir de la numération des lymphocytes T CD4, qui n'est pas considérée comme un marqueur pronostique aussi précis que la charge virale.

- Le modèle économique du promoteur ne reflète pas la nécessité d'individualiser le traitement du VIH et pourrait surestimer les économies de cout associées à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine.
- Les couts éventuels de l'administration des injections de cabotégravir et de rilpivirine ont été exclus; ce qui a pu donner lieu à une sous-estimation du cout total de la bithérapie.

L'ACMTS a procédé à une nouvelle analyse postulant qu'il n'existe pas de différence entre la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine et les schémas oraux de TAR sur le plan de l'adhésion au traitement. Elle n'a toutefois pas pu résoudre les autres limites relevées étant donné la structure du modèle et les données limitées. Comparativement aux schémas oraux de TAR combinés, la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est associée à des couts plus faibles et à un nombre plus petit d'AVAQ. Le rapport cout/efficacité différentiel des TAR oraux combinés comparativement à la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine est de 37 501 \$ par AVAQ gagnée supplémentaire.

Ces résultats sont entachés d'une forte incertitude tenant au fait que l'ACMTS n'a pas pu pallier les limites reliées à la structure du modèle et à la durée de l'effet de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine sur l'horizon temporel du modèle. Le rapport cout/efficacité de la bithérapie par le cabotégravir et la rilpivirine comparativement aux traitements de première intention couramment prescrits (tels que le dolutégravir en combinaison avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil) est inconnu, mais on sait que certains de ces traitements sont moins couteux, sur une base annuelle, que le cabotégravir et la rilpivirine. Par ailleurs, les couts éventuels associés à l'administration du cabotégravir et de la rilpivirine ne sont pas pris en compte.

Membres du CCEM

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

Réunion du 15 janvier 2020 (premier examen)

Absences

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts

Aucun.

Réunion du 15 juillet 2020 (reconsidération)

Absences

Un membre est absent.

Conflits d'intérêts

Aucun.