



## Recommandation finale du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments – **Version en langage clair**

### MARAVIROC

(Celsentri – ViiV Healthcare ULC)

**Nouvelle indication : le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte n'ayant pas subi de traitement encore**

#### **Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que Celsentri, dont le nom générique est maraviroc, ne soit pas inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte qui n'a pas subi de traitement encore.

#### **Motif de la recommandation :**

L'unique essai clinique mené auprès de personnes infectées par le VIH-1 n'ayant jamais subi de traitement n'obtient pas les résultats escomptés selon l'analyse prévue avant que l'étude commence. Plus précisément, il ne peut démontrer que Celsentri n'est pas inférieur à l'éfavirenz (Sustiva de son nom commercial) sur le plan du pourcentage de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies le ml après 48 semaines. De plus, le nombre de patients pour qui le médicament est inefficace est plus élevé dans le groupe traité par Celsentri que dans le groupe traité par l'éfavirenz, soit en raison d'un échec virologique (la charge virale ne diminue pas suffisamment), soit en raison d'un rebond de la virémie (hausse de la charge virale après qu'elle ait diminué) au terme de 96 semaines.

#### **Contexte :**

Celsentri est un antagoniste du récepteur des chimiokines de type 5 (CCR5) qu'un VIH de type 1 particulier, le VIH-1 à tropisme CCR5, utilise pour pénétrer dans les cellules sanguines. Celsentri agit en bloquant ce récepteur. Santé Canada a autorisé la commercialisation de Celsentri, associé à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection due au VIH-1 à tropisme CCR5 chez l'adulte.

Celsentri est offert en comprimés (administration par la voie buccale) de 150 mg et de 300 mg. Santé Canada recommande la dose de 300 mg deux fois par jour, tout en préconisant l'adaptation de la dose dans la fourchette de 150 mg à 600 mg deux fois par jour selon les autres médicaments que prend le patient.

#### **Recommandation en langage clair**

### **Historique de la présentation :**

Le fabricant a soumis une présentation au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) en novembre 2007, mais il l'a retirée avant que le CCCEM ne se réunisse. Puis, il a soumis de nouveau la présentation de Celsentri dans le traitement de l'infection due au VIH-1 chez l'adulte déjà traité; le CCCEM a alors recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments à certaines conditions (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 12 novembre 2008).

### **Synthèse des constatations du CCCEM :**

Pour prendre sa décision, le Comité a examiné l'information suivante préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : l'examen des études médicales sur Celsentri et l'examen de l'évaluation économique du fabricant du médicament. À noter que ce dernier a demandé à ce que le prix de Celsentri demeure confidentiel. Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### **Études cliniques**

Le CCCEM a examiné une étude menée auprès de personnes infectées par le VIH-1 à tropisme CCR5 et jamais traitées encore. L'étude MERIT de 96 semaines a pour objectif de déterminer si Celsentri est tout aussi efficace que l'éfavirenz (autrement dit, qu'il ne fait pas pire que ce dernier). Les patients qui participent à l'étude sont traités également par Combivir qui renferme la lamivudine et la zidovudine. À l'origine, l'étude devait comporter deux groupes traités par Celsentri : l'un à la dose de 300 mg par jour, l'autre à raison de 300 mg deux fois par jour, en plus du groupe de l'éfavirenz à la dose de 600 mg par jour. Toutefois, le traitement par Celsentri à la dose de 300 mg par jour a cessé alors que ce groupe comptait 177 participants parce qu'une analyse intermédiaire (effectuée alors que l'étude est toujours en cours) a révélé que Celsentri à cette dose n'est pas aussi efficace que l'éfavirenz. L'étude a prévu initialement un échantillon de 1 071 personnes, mais elle compte en fait 740 personnes, dont 721 qui ont subi un traitement, en raison de l'abandon du groupe du Celsentri administré à la dose de 300 mg par jour.

Les participants de l'étude MERIT sont des personnes infectées par le VIH-1 n'ayant pas subi de traitement encore (14 jours de traitement antirétroviral au maximum), dont la charge virale est supérieure à 2 000 copies le ml et dont le tropisme CCR5 du virus est confirmé par l'épreuve Trofile originale (analyse en laboratoire destinée à établir le tropisme du virus). Par la suite, le fabricant a analysé en rétrospective les données de cette étude après détermination du tropisme viral à l'aide du test de sensibilité accrue Trofile (ESTA) et du test génotypique de séquençage de la boucle V3, lesquels établissent que respectivement 10 % et 14 % de la population à l'étude sont infectés par un virus de tropisme différent. Le test génotypique de séquençage de la boucle V3 constitue à l'heure actuelle la norme au Canada pour déterminer si le VIH-1 est de tropisme CCR5.

Un grand nombre de patients (près de 35 %) ont mis un terme à leur participation avant la fin de l'étude, dans des proportions sensiblement les mêmes dans les groupes de Celsentri et de l'éfavirenz. Cependant, les motifs d'abandon ne sont pas les mêmes dans les deux groupes : c'est l'inefficacité qui a incité des personnes traitées par Celsentri à interrompre le traitement, alors que ce sont les effets indésirables qui ont découragé des participants du groupe de l'éfavirenz.

---

### **Recommandation en langage clair**

### **Critères de jugement**

Le PCEM a précisé les critères de jugement au préalable dans le protocole de son étude méthodique. Le Comité a examiné les critères suivants : la mortalité (décès), la qualité de vie, la charge virale, la numération des lymphocytes T CD4, la proportion des patients pour qui le traitement a échoué, la proportion des patients abandonnant l'étude, les effets indésirables graves et les effets indésirables.

Les deux principaux objectifs de l'étude MERIT consistent à déterminer le pourcentage de patients dont la charge virale diminue à moins de 400 copies le ml et celui des participants dont la charge virale baisse à moins de 50 copies le ml à la 48<sup>e</sup> semaine. Dans les deux cas, Celsentri sera jugé non inférieur à l'éfavirenz s'il est improbable que le pourcentage de patients dont la charge virale se situe à ces niveaux soit inférieur de 10 % à celui dans le groupe de l'éfavirenz.

Le Comité souligne l'absence d'information sur la qualité de vie dans l'étude examinée.

### **Résultats**

#### **Efficacité théorique ou efficacité clinique**

- Cinq décès sont survenus au cours de l'étude MERIT, deux dans le groupe de Celsentri et trois dans le groupe de l'éfavirenz; aucun n'est dû à l'infection au VIH-1.
- L'analyse des données de tous les patients admis à l'étude révèle ce qui suit : les personnes dont la charge virale est indétectable (moins de 50 copies le ml) sont moins nombreuses dans le groupe de Celsentri que dans le groupe de l'éfavirenz, en vertu des résultats de l'épreuve Trofile originale (65 % contre 69 %), et les résultats ne peuvent démontrer que Celsentri est tout aussi bon que l'éfavirenz. L'analyse subséquente aux épreuves ESTA et du génotype par séquençage de la boucle V3 démontre que Celsentri n'est pas pire que l'éfavirenz (qu'il fait aussi bien que ce dernier). Les résultats de l'analyse des données sur les patients qui ont respecté les règles de l'étude concordent avec ceux de l'analyse de l'information par suite des épreuves de détermination du tropisme originale et subséquente (ESTA); l'étude ne mentionne pas les résultats de l'analyse des données par suite du test génotypique de séquençage de la boucle V3.
- L'analyse des données de tous les patients admis à l'étude révèle que Celsentri ne fait pas pire que l'éfavirenz quant au pourcentage de patients dont la charge virale diminue en deçà de 400 copies le ml, quelle que soit l'épreuve de détermination du tropisme viral (originale, ESTA, test génotypique). Par contre, si l'on considère seulement les patients qui ont respecté les règles de l'étude, les résultats ne parviennent pas à établir que Celsentri ne fait pas pire que l'éfavirenz (qu'il est tout aussi bon que ce dernier) lorsque le tropisme viral est déterminé par l'épreuve Trofile originale, mais pas lorsqu'il s'agit de l'épreuve ESTA; on ne connaît pas les résultats pour ce qui est de l'épreuve génotypique de séquençage de la boucle V3.
- Au terme de 96 semaines, les personnes du groupe de Celsentri sont plus nombreuses à ne pas répondre au traitement que les patients de l'autre groupe pour cause d'échec virologique ou de rebond viral, que le tropisme viral ait été déterminé par l'épreuve originale ou par l'épreuve ESTA; nous ne connaissons pas les résultats sur cet aspect en ce qui concerne le test génotypique reposant sur le séquençage de la boucle V3.

---

### **Recommandation en langage clair**

- La numération des lymphocytes T CD4 augmente dans une plus grande mesure dans le groupe de Celsentri que dans le groupe de l'éfavirenz à la 48<sup>e</sup> semaine comme à la 96<sup>e</sup> semaine, que le tropisme viral ait été déterminé par l'épreuve Trofile originale que par l'épreuve ESTA.

### **Effets néfastes (innocuité et tolérance)**

- Le pourcentage de patients rapportant un effet indésirable grave ou un effet indésirable quel qu'il soit est semblable dans les deux groupes.
- Le pourcentage de patients cessant leur participation à l'étude en raison d'un effet indésirable est plus bas dans le groupe de Celsentri (6 %) que dans le groupe de l'éfavirenz (16 %). L'élévation des enzymes hépatiques est l'effet indésirable le plus fréquemment en cause dans les abandons tant dans le groupe de Celsentri (7 participants) que dans l'autre groupe (11 participants).
- Dans l'étude MERIT, il n'y a pas de différence entre Celsentri et l'éfavirenz quant à la survenue des infections. Selon toute apparence, Celsentri n'entraîne pas plus de cancers ou d'élévation des enzymes hépatiques que l'éfavirenz.

### **Coût et rentabilité**

L'évaluation économique du fabricant compare Celsentri à d'autres antirétroviraux (éfavirenz, atazanavir [Reyataz], darunavir [Prezista], lopinavir et ritonavir [Kaletra] et raltégravir [Isentress]) dans le traitement de l'infection due au VIH-1 de tropisme CCR5 chez des personnes jamais traitées encore pour en déterminer les avantages pour la santé.

L'hypothèse voulant que Celsentri comporte des effets bénéfiques et des risques semblables à ceux d'autres antirétroviraux repose sur les résultats de certains patients de l'étude MERIT (qui compare Celsentri à l'éfavirenz) ainsi que sur des analyses de résultats d'autres études (examinant d'autres traitements de l'infection au VIH-1). Au prix actuel, tenu confidentiel à la demande du fabricant, celui-ci estime que Celsentri est plus coûteux que l'éfavirenz, mais plus économique que d'autres antirétroviraux. [Le fabricant a demandé à ce que des éléments de l'évaluation économique cités à la phrase précédente ne paraissent pas.]

L'analyse économique du fabricant est problématique à certains égards. Le principal problème tient à l'absence de données confirmant que les effets bénéfiques et les effets néfastes des médicaments en question sont semblables. En réalité, l'étude MERIT ne parvient pas à démontrer que Celsentri n'est pas inférieur à l'éfavirenz en vertu de l'un des deux principaux résultats escomptés, et les abandons pour cause d'inefficacité sont plus nombreux dans le groupe de Celsentri que dans le groupe de l'éfavirenz. En outre, l'évaluation économique du fabricant prévoit un traitement de fond différent pour Celsentri et pour les antirétroviraux comparateurs, ce qui a pour effet de biaiser les résultats qui deviennent favorables à Celsentri. Le coût journalier de Celsentri combiné à l'association de ténofovir et d'emtricitabine est [information tenue confidentielle à la demande du fabricant], tandis que le coût journalier de l'éfavirenz associé aux deux mêmes antirétroviraux (Atripla) est de 39,46 \$ et que celui des trithérapies de prédilection du Department of Health and Human Services aux États-Unis varie de 47,06 \$ à 52,43 \$.

### **Observations de groupes de patients :**

Aucun groupe de patients n'a répondu à la demande de rétroaction du PCEM.

### Autres sujets de discussion :

- Le Comité souligne que le seuil de la charge virale d'importance clinique est de moins de 50 copies le millilitre.
- Le Comité estime qu'il y a sur le marché de nombreux médicaments efficaces indiqués dans le traitement de l'infection au VIH-1 chez la personne jamais traitée encore.
- Le test génotypique de séquençage de la boucle V3 constitue désormais le test de référence dans la détermination du tropisme du VIH-1, et il est différent de l'épreuve Trofile originale utilisée dans la sélection des participants de l'étude MERIT. Le recours à l'épreuve ESTA ou au test génotypique de séquençage de la boucle V3 alors que le tropisme a déjà été déterminé à l'aide de l'épreuve Trofile ne correspond pas à ce qui se fait dans la pratique médicale actuelle.

### Membres du CCCEM :

Les D<sup>rs</sup> Robert Peterson (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Michael Allan, Ken Bassett, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et James Silvius, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

### Réunion du 15 juin 2011

#### Membres absents :

Un membre n'a pas assisté à la réunion.

#### Conflits d'intérêts :

Aucun.

### À propos du présent document :

La présente version en langage clair de la recommandation finale au sujet du médicament examiné, formulée par le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM), s'inspire de la version technique de la recommandation.

Avant de formuler sa recommandation, le CCCEM a pris en considération les données probantes cliniques et pharmacoéconomiques les plus concluantes, disponibles alors. Les professionnels de la santé et les personnes désirant obtenir de l'information détaillée sont priés de se reporter à la version technique qui paraît dans la [base de données sur les médicaments du PCEM](#) sur le site Web de l'ACMTS (<http://www.acmts.ca>).

### À propos du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Le CCCEM relève de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Il est composé d'experts dans le domaine de l'évaluation des médicaments et de représentants du public. Il formule des recommandations sur la pertinence d'inscrire ou non les médicaments examinés sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance-médicaments publics participants; il n'en demeure pas moins que ce sont les régimes d'assurance-médicaments qui prennent les décisions à ce sujet.

La recommandation du Comité, de couvrir ou non le médicament, repose sur l'examen, éclairé par des données probantes, de l'efficacité clinique et de la sûreté du médicament, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options de traitement disponibles. Le PCEM, dans ses examens, et le CCCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

La recommandation du CCCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou d'une société pharmaceutique.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que les renseignements de nature confidentielle n'y paraissent pas.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*