

Canadian Agency for
Drugs and Technologies
in Health



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

APERÇU DES EXAMENS CLINIQUE ET PHARMACOÉCONOMIQUE DU PCEM

PCEM

juillet 2008

Raltégravir

Isentress^{MC} – Merck Frosst Canada Ltd.

Indication – infection par le VIH



Supporting Informed Decisions

À l'appui des décisions éclairées

Citer comme suit : Programme commun d'évaluation des médicaments. *Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM : raltégravir (Isentress^{MC} – Merck Frosst Canada Ltd.), indication – infection par le VIH* [juillet 2008]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes des examens fondés sur des données probantes effectués par la Direction du programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) à l'intention du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) du PCEM, qui formule des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés, destinées aux régimes d'assurance médicaments participants. L'information présentée ici ne saurait se substituer au jugement clinique dans la prise en charge d'un patient, ni tenir lieu d'un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, explicite ou implicite, que renferme le présent document.

L'ACMTS est un organisme canadien qui offre aux décideurs du secteur de la santé des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du pays de l'information fiable et objective, fondée sur des données probantes, quant à l'efficacité clinique et à la rentabilité de médicaments et d'autres technologies de la santé.

La production du présent aperçu a été rendue possible grâce au soutien financier de Santé Canada et des gouvernements de l'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de l'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent aperçu. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, d'un gouvernement provincial ou territorial, ou d'un laboratoire pharmaceutique.

© ACMTS, 2008. La reproduction du document à des fins non commerciales est autorisée pourvu que l'ACMTS soit dûment mentionnée.

Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)

600-865, avenue Carling, Ottawa (Ontario) Canada K1S 5S8

Téléphone : 613-226-2553, télécopieur : 613-226-5392

www.acmts.ca



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Aperçu des examens clinique et pharmacoéconomique du PCEM

Raltégravir

Isentress^{MC} – Merck Frosst Canada Ltd.

Indication – infection par le VIH

juillet 2008

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	i
L'EXAMEN EN BREF	ii
APERÇU	1
Contexte.....	1
Introduction	1
Examen clinique.....	2
Examen pharmacoéconomique	10
Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique.....	15
Recommandation finale du CCCEM — émise le 14 mai 2008	15
ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM	16
ANNEXE II : INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE SUR L'INNOCUITÉ	18
ANNEXE III : ÉTUDES PRÉVUES	20
RÉFÉRENCES	22

ABRÉVIATIONS

ACS	affections caractéristiques du sida
ADN	acide désoxyribonucléique
NNT	nombre de patients nécessaire à traiter
QALY	année de vie pondérée par la qualité
SIDA	syndrome d'immunodéficience acquise
TAR	thérapie antirétrovirale
TFO	traitement de fond optimisé
VIH	virus de l'immunodéficience humaine

L'EXAMEN EN BREF

Le fabricant a demandé au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) d'examiner son médicament raltégravir (Isentress^{MC}) en vue de son inscription sur la liste des médicaments assurés des régimes d'assurance médicaments publics participants. Le présent examen en bref est fondé sur les données probantes d'ordre clinique ou pharmacoéconomique les plus concluantes, passées en revue par le PCEM, dont les renseignements transmis par le fabricant.

Recommandation du CCCEM

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que le raltégravir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le VIH chez le patient qui a déjà subi une thérapie antirétrovirale et qui présente des signes d'échec virologique pour cause de résistance à au moins un médicament de chacune des trois grandes classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase.

Motifs de la recommandation

- Des études démontrent que le raltégravir améliore la réponse virologique et immunologique du patient qui a subi un échec virologique sous traitement antirétroviral.
- Le coût du raltégravir est le même ou inférieur au coût d'autres antirétroviraux assurés présentement par les régimes d'assurance médicaments en cas d'échec virologique d'un traitement antirétroviral.

Médicament

- Administré avec d'autres antirétroviraux, le raltégravir est d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte déjà traité qui présente des signes de réplication virale et qui est infecté par une souche de VIH-1 résistante à plusieurs antirétroviraux.
- Santé Canada a délivré, à l'égard de ce médicament, un avis de conformité avec

conditions dans l'attente des résultats des études destinées à confirmer ses avantages cliniques.

- Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, une enzyme d'intégration du génome du VIH essentielle à la réplication virale.

Trouble

L'infection par le VIH est due au virus de l'immunodéficience humaine, un rétrovirus, et elle peut entraîner le syndrome de l'immunodéficience acquise (sida).

Examen clinique

- L'étude méthodique couvre trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) à double insu comparant le raltégravir et le placebo, administrés à des patients soumis à un traitement de fond optimisé (TFO), chez qui un autre traitement antirétroviral a échoué et qui présentent des signes de résistance à au moins un médicament de chacune des grandes classes d'antirétroviraux.
- Deux des essais cliniques sont de conception identique, d'une durée de 48 semaines et comptent ensemble 699 participants. Ils comparent le raltégravir associé au TFO au placebo combiné avec le TFO
- L'autre essai clinique couvert par l'étude méthodique est un essai clinique de phase II de petite envergure.

Résultats

Des analyses globales des deux essais de conception identique révèlent des différences statistiquement significatives en faveur du raltégravir associé au TFO, par rapport au placebo combiné avec le TFO, après 16 semaines d'administration (l'effet thérapeutique est toujours présent après 48 semaines) quant aux aspects suivants :

- le nombre de personnes dont le taux d'ARN du VIH-1 est <400 copies/mL [nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) = 3];
- le nombre de personnes dont le taux d'ARN du VIH-1 est <50 copies/mL (NNT = 4);
- la hausse moyenne de la numération des lymphocytes T CD4.

Effets indésirables

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives quant à l'incidence des effets indésirables graves, des abandons pour cause d'effets indésirables ou des effets indésirables imputables au médicament. Toutefois, la durée de l'administration du médicament est celle des essais cliniques, et le suivi dure moins de trois ans.

Examen pharmacoéconomique

L'analyse pharmacoéconomique présentée par le fabricant a fait l'objet d'un examen critique.

Points saillants

- Le raltégravir coûte 27 \$ par jour, un coût du même ordre ou moindre que le coût d'autres antirétroviraux d'usage autorisé chez les patients déjà traités qui ne répondent pas au traitement :
 - 31 \$ par jour le darunavir amplifié par le ritonavir ;

- 40 \$ par jour le tipranavir amplifié par le ritonavir ;
- 81 \$ par jour l'enfuvirtide.
- L'analyse de référence du fabricant repose sur une analyse coût-utilité comparant le raltégravir associé au TFO et le TFO seul dans l'infection par le VIH en présence d'échec virologique d'un représentant des trois classes d'antirétroviraux; selon cette analyse, le coût de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) du raltégravir associé au TFO est de 35 800 \$.
- Le Comité estime que l'analyse de référence du fabricant passe outre l'usage le plus probable du raltégravir en pratique clinique – à savoir qu'il se substituera à un autre antirétroviral ou sera utilisé de préférence à un autre. L'analyse secondaire du fabricant, où le raltégravir vient se substituer à un autre antirétroviral (le ténofovir) produit une estimation jugée plus réaliste. Le fabricant indique que le rapport coût-efficacité supplémentaire du raltégravir, qui remplace le ténofovir dans le régime thérapeutique, est de 6 443 \$ la QALY.

Qu'est-ce que le PCEM ?

Le PCEM procède à des examens objectifs et rigoureux de l'efficacité clinique et de la rentabilité de médicaments afin d'offrir des recommandations quant au contenu de la liste des médicaments assurés aux régimes d'assurance médicaments publics (sauf celui du Québec).

APERÇU

Contexte

L'aperçu englobe deux rapports du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : le rapport d'examen clinique (étude méthodique des données probantes d'ordre clinique) et le rapport d'examen pharmacoéconomique (examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant). Le PCEM destine ces rapports au Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM); celui-ci les examine avant de formuler sa recommandation quant à la couverture du médicament, à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics participants. Les examens ont pour but d'évaluer les données probantes les plus concluantes relevées par le PCEM, y compris les données transmises par le fabricant.

Le présent aperçu reprend les grandes lignes du rapport d'examen clinique du PCEM sur le raltégravir, comptant 52 pages et 24 sources de référence, et le rapport d'examen pharmacoéconomique du PCEM sur le raltégravir, comptant 17 pages et 10 sources de référence. Le PCEM a fait parvenir les deux rapports, ainsi que l'aperçu, au fabricant, qui a eu le loisir d'exprimer ses observations à leur sujet. Le PCEM a tenu compte de cette rétroaction dans la rédaction de la version définitive de ces documents. Ceux-ci ont été rédigés à la lumière, le cas échéant, des renseignements confidentiels provenant du fabricant (voir [CDR Confidentiality Guidelines](#)), que le CCCEM a pris en considération avant de formuler sa recommandation. Après avoir pris connaissance du présent document, le fabricant n'a pas demandé que de l'information soit tenue confidentielle.

Introduction

Administré avec d'autres antirétroviraux, le raltégravir est d'usage autorisé par Santé Canada dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte déjà traité qui présente des signes de réplication virale et qui est infecté par une souche de VIH-1 résistante à plusieurs antirétroviraux. Santé Canada a délivré, à l'égard de ce médicament, un avis de conformité avec conditions dans l'attente des résultats des études destinées à confirmer ses avantages cliniques. La posologie recommandée du raltégravir est de 400 mg par la voie orale deux fois par jour, avec ou sans aliments.

Le raltégravir est le premier représentant de la classe des antirétroviraux inhibiteurs de l'intégrase à être commercialisé au Canada. Il inhibe l'activité catalytique de l'intégrase du VIH, bloquant ainsi l'intégration du génome du VIH au génome de la cellule hôte à la phase initiale de l'infection pour empêcher la réplication virale.

À l'heure actuelle, la prise en charge standard de l'infection par le VIH consiste à traiter par une association d'antirétroviraux dans l'espoir d'obtenir une suppression maximale de la charge virale (ADN du VIH <50 copies/mL), et de la maintenir, pour restaurer et préserver la fonction immunologique et réduire la morbidité et la mortalité connexes.

Les médicaments qui composent la thérapie antirétrovirale (TAR) sont les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs hybrides, les inhibiteurs de l'intégrase et les antagonistes de CCR5.

Des études auprès de patients déjà traités démontrent que la réponse virologique est meilleure quand la charge virale est basse au moment du changement de traitement, quand le traitement par un inhibiteur de la protéase est amplifié par le ritonavir chez les patients déjà exposés à un inhibiteur de la protéase et quand le traitement comprend un représentant d'une nouvelle classe de médicaments. Outre le raltégravir, plusieurs antirétroviraux sur le marché sont indiqués dans le traitement de patients déjà exposés à la TAR, notamment le tipranavir (Aptivus[®]), le darunavir (Prezista^{MC}), l'enfuvirtide (Fuzeon[®]), le maraviroc (Celsentri[®]) et l'étravirine (Intelence).

Examen clinique

Objectif

Évaluer l'avantage thérapeutique du raltégravir (associé à d'autres antirétroviraux) par rapport au traitement de fond optimisé (TFO) dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1 chez le patient déjà traité qui présente des signes de réplication virale et qui est infecté par une souche de VIH-1 résistante à plusieurs antirétroviraux.

Méthode

L'annexe I précise la méthodologie de l'examen clinique du raltégravir effectué par le PCEM.

Critères de sélection

Les études conformes aux critères énumérés au tableau 1 ont été retenues pour les besoins de l'examen clinique.

Tableau 1 : Critères de sélection

Structure de l'essai clinique	Population à l'étude	Intervention	Comparateurs appropriés*	Paramètres d'intérêt
ECR à double insu, publié ou inédit	Patients atteints de l'infection par le VIH-1 déjà traités qui présentent des signes de réplication virale malgré un TAR continu	Le raltégravir à raison de 400 mg deux fois par jour, associé à un TFO [†]	TFO [†] et placebo TFO [†] sans placebo	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalité • Morbidité et mortalité reliées au VIH ou au sida (affections caractéristiques du sida, cancers) • Échec thérapeutique • Délai d'échec thérapeutique • Apparition de résistance virale • Changement du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 • Taux d'ARN du VIH-1 <400 copies/mL • Taux d'ARN du VIH-1 indétectable (<50 copies/mL) • Changement de la numération des lymphocytes T CD4 • Utilisation des ressources sanitaires (hospitalisation, visites aux urgences, consultations médicales, soins à domicile) • QdeV selon une échelle validée • EIG • AEI • abandons • EI (p. ex., hypersensibilité, perturbations métaboliques, changements biochimiques, autres cancers) • Adhésion au traitement

EI=effet indésirable; TAR=thérapie antirétrovirale; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; TFO=traitement de fond optimisé; QdeV=qualité de vie; EIG= effet indésirable grave; AEI=abandon pour cause d'effet indésirable.

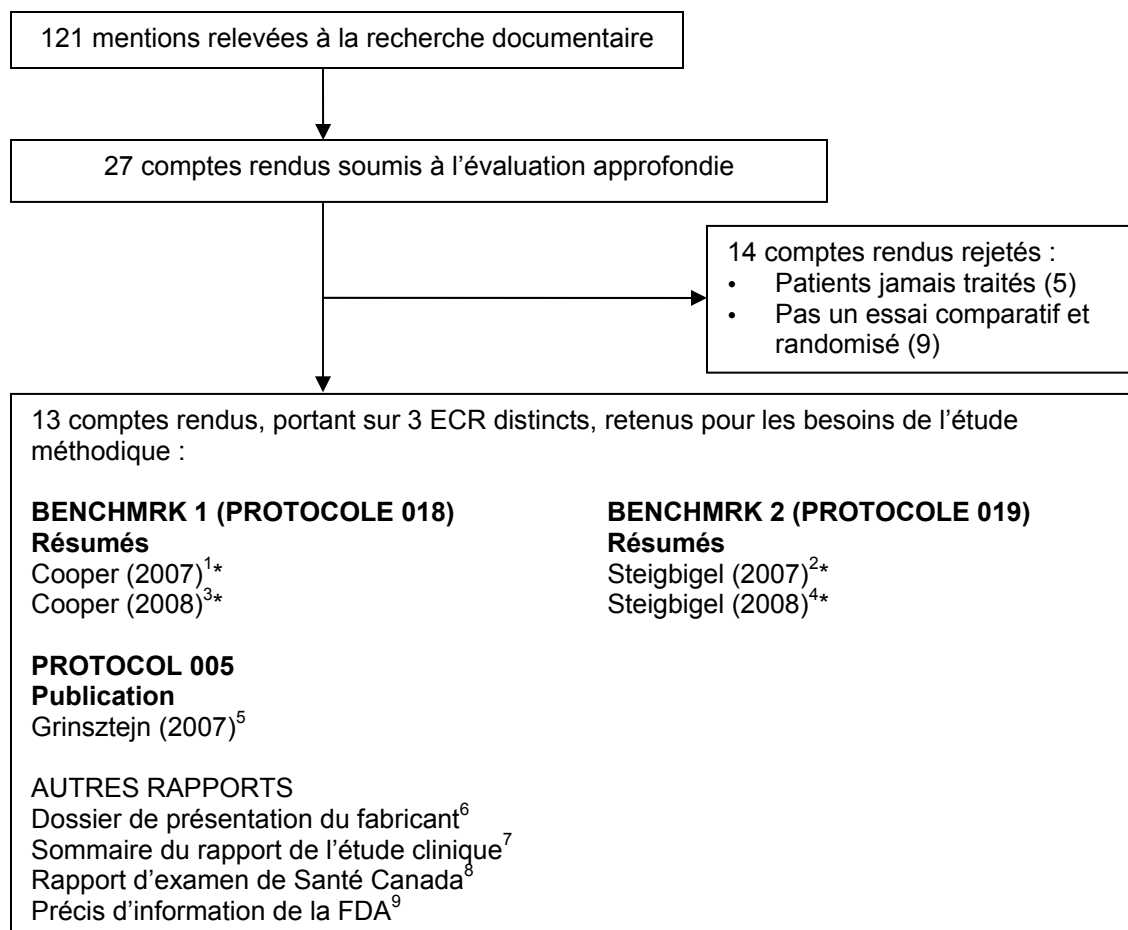
*La prise en charge standard au Canada, qui peut comprendre des médicaments et d'autres interventions.

† Plusieurs TAR comptant des représentants d'au moins deux classes, mais de préférence, un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, un inhibiteur de la protéase et un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

Résultats

Recherche documentaire

Figure 1 : Ordigramme QUOROM de la sélection des essais cliniques



*Autres renseignements transmis par le fabricant à la demande du PCEM.

Résumé des données probantes

Caractéristiques des essais cliniques examinés

- Trois essais cliniques randomisés et à double insu, comparant le raltégravir associé au TFO et le placebo combiné au TFO (Protocole 005, BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2), satisfont les critères de sélection de l'étude méthodique. Les données couvrant une période de 48 semaines étaient disponibles au moment du présent examen. Les essais cliniques ont recruté des participants manifestant des signes de progression virale malgré une TAR optimale continue, composée d'au moins un médicament de chacune des trois principales classes d'antirétroviraux.
- Dans les essais BENCHMRK 1 et 2, l'enfuvirtide fait partie du TFO d'environ 38 % des patients, le darunavir dans le TFO de près de 40 % des patients et le tipranavir chez 20 % des participants; l'usage de ces médicaments n'était pas autorisé dans l'essai Protocole 005.
- Avant le début des essais, les participants ont été sous traitement longtemps, une période moyenne de 10 ans de TAR, et le nombre moyen d'antirétroviraux utilisés déjà est de 12. Chez 20 % à 25 % des patients, le TFO ne comprend pas de médicaments actifs au moment de référence.
- Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans les groupes du raltégravir à raison de 400 mg deux fois par jour, en plus du TFO (n=462 dans les essais BENCHMRK 1 et 2), et du placebo combiné avec le TFO (n=237 dans les essais BENCHMRK 1 et 2).
- Étant donné que l'essai Protocole 005 est une étude de détermination de la dose de phase II, de petite envergure, il a été pris en considération à titre de source d'information supplémentaire. Le présent examen se limite essentiellement aux essais cliniques BENCHMRK.

Résumé des résultats

Les résultats de chacun des essais cliniques figurent au tableau 2.

Le raltégravir, à la dose de 400 mg deux fois par jour, associé au TFO, diminue la charge virale et améliore la réponse immunologique, dans une proportion statistiquement significative, des patients déjà traités auparavant, chez qui au moins un médicament des trois grandes classes d'antirétroviraux a échoué, par rapport au placebo combiné avec le TFO.

- Dans les essais BENCHMRK et Protocole 005, le taux d'acide ribonucléique (ARN) du VIH s'abaisse en deçà de 400 copies/mL chez 77 % à 78 % des patients traités par le raltégravir à la semaine 16, comparativement à 18 % à 42 % des personnes sous placebo. Le NNT pour obtenir un taux d'ARN du VIH inférieur à 400 copies/mL aux semaines 16, 24 et 48 est de 2 ou 3.
- À la semaine 16, environ 61 % à 64 % des patients sous raltégravir ont un taux d'ARN du VIH indétectable (<50 copies/mL), contre 13 % à 35 % des personnes sous placebo. Le NNT pour obtenir un taux d'ARN du VIH inférieur à 50 copies/mL aux semaines 16, 24 et 48 va de 2 à 4.
- L'échec virologique [qui caractérise le non-répondant, est défini comme étant une réduction de moins de $1,0 \log_{10}$ de l'ARN du VIH ou un taux qui ne diminue pas à <400 copies/mL ou une reprise virale définie comme suit : (a) taux d'ARN du VIH >400 copies/mL à deux mesures consécutives à la suite de la réponse initiale d'un taux d'ARN du VIH <400 copies/mL ou (b) une hausse > $1,0 \log_{10}$ au-dessus du nadir de l'ARN viral à deux mesures consécutives] est moins probable chez les patients traités par le raltégravir que les chez les patients sous placebo [réduction du risque absolu (RRA) de 35,4 %; NNT= 3 aux semaines 16 et 24].

- La baisse du taux d'ARN viral en 16 semaines, par rapport au taux de référence, sous l'effet du raltégravir est d'environ 1 à 1,5 \log_{10} copies/mL fois plus grande que la baisse occasionnée par le placebo, et elle se maintient durant 48 semaines.
- À la semaine 16, le raltégravir a amené une amélioration de la numération des lymphocytes T CD4 de 48 à 80 cellules/mm³ supérieure à celle attribuable au placebo. Il y a également une hausse de la numération des lymphocytes T CD4 à la semaine 48 (de 58 à 93 cellules/mm³ plus grande).
- La mortalité et les affections caractéristiques du sida ne diminuent pas.
- Les essais cliniques randomisés ne mentionnent rien au sujet de l'utilisation des ressources sanitaires (hospitalisation, visites aux urgences, consultations médicales et soins à domicile).
- Une résistance imputable à des mutations du gène de l'intégrase apparaît chez la plupart des patients pour qui le raltégravir échoue.
- Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre le raltégravir et le placebo quant à l'incidence des effets indésirables graves, des effets indésirables, des effets indésirables imputables au médicament ou des abandons pour cause d'effets indésirables.
- Pour la plupart, les effets indésirables graves ont été attribués à la maladie, et ils n'ont pas entraîné l'interruption du traitement. Pris isolément, les effets indésirables graves ne seraient pas différents du point de vue clinique d'un groupe à un autre, sauf en ce qui concerne les cancers pour lesquels les premières analyses constatent une fréquence plus élevée chez les personnes traitées par le raltégravir. Une surveillance permanente est prévue pour déterminer l'incidence des cancers sous l'effet du raltégravir par rapport à d'autres antirétroviraux.
- Les effets indésirables de nature biochimique sont un peu plus fréquents dans les groupes sous raltégravir, et les plus courants sont une élévation de SGOT et de GPT. Cependant, les abandons pour cause d'effet indésirable biochimique sont rares (0,2 % dans les groupes sous raltégravir contre 0 % dans les groupes sous placebo). A souligner que les taux de cholestérol et de triglycérides n'augmentent pas dans les groupes traités par le raltégravir.

Tableau 2 : Résumé des résultats des essais cliniques

Essai clinique	Structure	Dose RAL (n)	Semaine	ARN HIV <400 %	ARN HIV <50 %	Réponse virologique [†] %	Δ CD4, cellules/mm ³ (par rapport moment référence)	Δ ARN 1,0 log ₁₀ (par rapport moment de référence)	ACS	Décès n/N (%)
BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 regroupés[§] (inédit) n=699	ECR, DI, CP Phase III 16 sem (1 [°]) 24 sem (2 [°]) en cours, prolongation jusqu'à 156 sem (PI)	400 mg bid (462) + TFO	16 (analyse primaire)	RAL 76,8 PBO 41,8 NNT=3*	RAL 61,3 PBO 34,6 NNT=4*	RAL 83,8 PBO 46,0 NNT=3*	RAL 83,9 PBO 35,6 Δ moyen= +48,3*	RAL -1,88 PBO -0,92 Δ moyen= -0,96*	RAL 2,4 PBO 2,1 p=PS	RAL 6/462 (1,3) PBO 3/237 (1,3) p=PS
			24	RAL 75,1 PBO 40,1 NNT=3*	RAL 62,6 PBO 33,8 NNT= 4*	RAL 80,3 PBO 44,3 NNT=3*	RAL 83,7 PBO 36,5 Δ moyen=+47,2*	RAL -1,82 PBO -0,87 Δ moyen=-0,95*	RAL 3,5 PBO 2,5 p=PS	RAL 7/462 (1,5) PBO 3/237 (1,3) p=PS
			48 [§]	RAL 72,3 PBO 37,1 NNT=3*	RAL 62,1 PBO 32,9 NNT=4*	PI	RAL 98 ^{B2} , 120 ^{B1} PBO 40 ^{B2} , 49 ^{B1} Δ moyen= +58 à 71*	RAL -1,7 ^{B1} , -1,8 ^{B2} PBO -0,7 ^{B1} , -0,9 ^{B2} Δ moyen=~-1,0*	PI	RAL 10/462 (2,2) PBO 6/237 (2,5) p=PS
Protocol 005[‡] n=178	ECR, DI, CP Phase II 16 sem, 24 sem (1 [°]) avec prolongation de 96 sem supplémentaire (PI)	200 mg bid (45) 400 mg bid (45) 600 mg bid (45) +TFO Note : Seul le groupe de la dose de 400 mg bid est pris en considération dans l'analyse de l'efficacité pour les besoins du présent examen.	16	RAL 77,8 PBO 17,8 NNT=2*	RAL 64,4 PBO 13,3 NNT=2*	RAL 88,9 PBO 24,4 NNT=2*	RAL 110,3 PBO 29,7 Δ moyen=+80,6*	RAL -2,06 PBO -0,56 Δ moyen=-1,49*	PI	RAL 0 PBO 0
			24 (analyse primaire)	RAL 71,1 PBO 15,6 NNT= 2*	RAL 55,6 PBO 13,3 NNT=3*	RAL 80,0 PBO 17,8 NNT=2*	RAL 112,8 PBO 5,4 Δ moyen=+107,4*	RAL -1,87 PBO -0,35 Δ moyen=-1,52*	PI	RAL 0 PBO 0
			48	RAL 64 PBO 13 NNT=2*	RAL 46 PBO 9 NNT=3*	RAL 66 PBO 13 NNT=2*	RAL 110 PBO 17 Δ moyen=+93*	RAL -1,55 PBO -0,28 Δ moyen=-1,27*	PI	PI

(1[°])=analyse primaire; (2[°])=analyse secondaire; ACS=affections caractéristiques du sida; B1=BENCHMRK 1; B2=BENCHMRK 2; bid=deux fois par jour; DI=à double insu; NNT=nombre de patients nécessaire à traiter; PI=pas indiqué; PS=pas significatif; TFO=traitement de fond optimisé; PBO=placébo; CP=contrôlé par placébo; RAL=raltégravir; ECR=essai clinique comparatif et randomisé; ARN= acide ribonucléique.

[†]Patients qui présentent une baisse du taux d'ARN viral >1 log₁₀ ou dont le taux d'ARN viral est <400 copies/mL; *p<0,001; [§] les données au terme de 48 semaines proviennent d'actes de conférence; [‡]comme la période à double insu de l'essai Protocol 005 se termine à la fin de la semaine 24, les données au terme de la semaine 48 portent sur des patients traités en double insu, des patients manifestant un échec virologique traités selon un protocole ouvert (patients considérés comme des échecs virologiques durant l'étude, selon la définition) et sur des patients étudiés sans mécanisme d'insu.

Discussion

Qualité des données probantes

- Les essais cliniques examinés ne précisent pas les mécanismes de répartition aléatoire et de double insu. Tous les patients sont pris en considération, les abandons sont peu nombreux et l'analyse repose sur le principe de l'intention de traitement.
- Les essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 n'ont pas été publiés; les données examinées ici sont les données sur les semaines 16 à 24 transmises par le fabricant et les données au terme de la semaine 48 provenant d'actes de conférence.
- Les participants des essais cliniques sont représentatifs, selon toute vraisemblance, des candidats à un traitement par le raltégravir au Canada : des hommes, de race blanche, d'âge moyen, présentant une résistance à des représentants des trois classes d'antirétroviraux, et, pour nombre d'entre eux, une TAR composée de plus d'un médicament actif.
- Le médecin traitant a été le seul juge de l'optimisation du traitement de fond, dont les modalités ne sont pas précisément établies dans le protocole de l'étude. Les essais BENCHMRK ont autorisé l'emploi de nouveaux médicaments comme le tipranavir, le darunavir et l'enfuvirtide.
- Les résultats s'expriment par le comportement de paramètres substitutifs, telles la baisse de la charge virale et la réponse immunologique.
- En raison du petit nombre de patients et de la brièveté relative du suivi, les essais n'ont pas la puissance suffisante pour déceler des différences remarquables sur le plan d'issues moins courantes ou tardives, dont les affections caractéristiques du sida ou le décès. Il est également prématuré de tirer une conclusion sur l'innocuité relative, étant donné que la détection d'effets indésirables rares ou d'incidents qui ne se produisent qu'après une longue exposition est impossible tant et aussi longtemps que le raltégravir n'aura pas été employé à grand échelle et durant de longues périodes.

Efficacité

Résultats des essais cliniques comparatifs et randomisés

- Le raltégravir produit des réponses virologique et immunologique statistiquement significatives et soutenues, par rapport au placebo, chez des patients traités depuis un certain temps déjà et qui ont subi un échec avec des représentants des trois grandes classes d'antirétroviraux, pour qui les solutions de rechange sont rares.
- La mortalité et les affections caractéristiques du sida ne diminuent pas. Mentionnons, toutefois, que les essais cliniques n'ont pas la puissance suffisante pour détecter des différences sur ces plans. De plus, autoriser une période de traitement ouvert par le raltégravir à la suite de l'échec virologique réduit le risque d'affections caractéristiques du sida avant le passage à la période d'étude ouverte de l'effet du raltégravir.
- La qualité de vie n'est pas étudiée, et cette omission est digne de mention en ce sens que la qualité de vie peut être altérée par la multitude des médicaments du régime thérapeutique et les effets indésirables de la TAR.

Paramètres substitutifs et résultats cliniques

- Il est vrai que les données probantes sur l'efficacité du raltégravir proviennent du comportement des paramètres substitutifs de la réponse virologique, mais tous s'entendent sur le fait que la baisse de la charge virale et la hausse de la numération des lymphocytes T CD4 sous l'effet de la TAR se traduisent par la diminution du risque d'ACS et l'amélioration de la survie à long terme. Il n'en demeure pas moins que l'étendue de la validité démontrée des paramètres substitutifs soulève encore la controverse.

- Des études observationnelles mettent en évidence que la mortalité et les ACS ont considérablement diminué depuis l'arrivée de la TAR dans les années 1990¹⁰, et cette constatation a été corroborée par une méta-analyse d'essais cliniques randomisés qui démontre que la monothérapie antirétrovirale amène une baisse remarquable de la mortalité et des ACS, par rapport à l'abstention thérapeutique, et il en est de même quand l'on compare la bithérapie ou la trithérapie antirétrovirale à la monothérapie¹¹. Reste à savoir si les percées récentes en matière de TAR hautement active débouchent sur une amélioration de la survie et une diminution des ACS encore plus grandes que les effets bénéfiques initiaux de la TAR¹².
- Une analyse de cohorte, mise à jour récemment, s'étendant à plus de 20 000 patients révèle que, bien qu'il y ait eu une nette amélioration des points de vue de la survie et des ACS depuis l'arrivée de la TAR¹⁰, l'amélioration supplémentaire de la réponse virologique sous l'effet des nouveaux médicaments ne s'accompagne pas d'une diminution correspondante du taux d'ACS ou de mortalité¹³.

Résistance virale

- À l'échec virologique du raltégravir le cas échéant succède, dans la plupart des cas, une résistance virale due à des mutations du gène de l'intégrase. La pertinence clinique de ces mutations à court et à long terme reste à déterminer.

Effets néfastes

- L'inquiétude à propos du risque de tumeurs accru sous l'effet du raltégravir s'est dissipée quelque peu en rajustant l'évaluation en fonction de la période à risque et en constatant, à la suite de l'observation continue durant les prolongations sans insu, que la fréquence des tumeurs n'augmente pas vraiment par rapport au placebo, ni au fil du temps (voir l'annexe II).
- Trois cas de syndrome de reconstitution immunitaire imputables au raltégravir ont été signalés jusqu'à maintenant. Ce syndrome, provoqué par des TAR, relève de la diminution rapide de la charge virale et de la hausse de la numération des lymphocytes T CD4. Il se manifeste par une détérioration paradoxale de l'état du patient (fièvre, adénopathie, lymphadénite, autres symptômes de nature infectieuse), allant de légère à grave au point de mettre sa vie en péril, et découlerait de l'amélioration de la fonction immunitaire qui donnerait lieu à une réaction inflammatoire contre les pathogènes infectieux résidants (mycobactéries, tuberculose, cytomégalovirus, virus de l'herpès simplex, virus de l'hépatite, leucoencéphalopathie multifocale progressive, entre autres).
- Aucune interaction médicamenteuse avec le raltégravir, d'importance clinique, n'a encore été répertoriée, et il n'y a pas lieu d'adapter sa posologie dans l'insuffisance hépatique ou rénale.

À prendre en considération

- Comme l'étude du médicament dans le cadre d'essais cliniques est encore limitée, on ne peut tirer de conclusion d'analyses de sous-groupes quant aux patients qui bénéficieraient le plus du traitement par le raltégravir.
- La place optimale du raltégravir, par rapport aux autres nouveaux antirétroviraux, dans la séquence thérapeutique est encore incertaine.
- Nous ne savons pas encore si le raltégravir remplacera des médicaments, ou s'ajoutera à ceux-ci en cas d'échec du TFO, dans les régimes thérapeutiques actuels.
- Les essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 se poursuivent; les données couvrant 156 semaines seront connues en 2010 selon les prévisions.

- Pour remplir les conditions de l'avis de conformité délivré, le fabricant a convenu de transmettre à Santé Canada les résultats sur l'efficacité et l'innocuité après une période de 48 semaines des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 avant le troisième trimestre de 2008 et de lui communiquer deux fois par an des comptes rendus périodiques sur l'innocuité (voir l'annexe III).

Examen pharmacoéconomique

Contexte

Le PCEM procède à l'examen critique de l'évaluation économique présentée par le fabricant, notamment sur les plans de la qualité et de la validité, dont le caractère approprié de la méthode, des hypothèses et des éléments pris en compte, et des résultats. Le cas échéant, le PCEM peut ajouter de l'information sur la rentabilité du médicament, provenant d'autres sources ou découlant de l'application du modèle économique à d'autres scénarios.

Objectif de l'évaluation économique du fabricant

L'objectif de l'évaluation consiste à déterminer la rentabilité du raltégravir dans le traitement de patients infectés par le VIH déjà soumis à un traitement.

Résumé de l'exposé pharmacoéconomique

Le fabricant a présenté un analyse coût-utilité afin d'évaluer la rentabilité du raltégravir associé au TFO, par rapport au TFO seul, chez des patients infectés par le VIH-1 déjà traités. La modélisation se fonde sur les données des 24 premières semaines des essais cliniques BENCHMRK et sur des sources d'information publiées pour estimer la probabilité de transition à d'autres états de santé au long cours. Le modèle est structuré selon la fluctuation de la charge virale et de la numération des lymphocytes T CD4, qui modulent la prise en charge de l'infection par le VIH et la qualité de vie du patient. Les coûts de la prise en charge de l'infection par le VIH proviennent du Centre d'excellence en matière de VIH et de sida de la Colombie-Britannique et les coefficients d'utilité ont été tirés de la documentation. La modélisation s'étale sur la vie entière du patient (50 ans), et les coûts et les avantages cliniques sont actualisés au taux de 3 % par an.

Comparaison de coûts

Le PCEM a produit les tableaux 3 et 4 et pour illustrer la comparaison, sous l'angle du coût du traitement, entre le médicament examiné et les traitements comparateurs jugés appropriés par des cliniciens experts. Les comparateurs sont ce qui est recommandé ou en usage dans la pratique; ce ne sont pas que des médicaments, il peut s'agir d'appareils ou d'autres interventions. Les coûts sont les prix courants des fabricants, à moins d'indication contraire.

Tableau 3 : Comparaison de coûts entre le raltégravir et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, des associations médicamenteuses et d'autres médicaments

Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie quotidienne moyenne	Coût quotidien moyen (\$)	Fréquence d'administration quotidienne	Nombre de pilules (par jour)
Raltégravir (Isentress)*	400 mg	Compr.	13,5000	400 mg deux fois par jour	27,00	2	2
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse							
Efavirenz (Sustiva)	50 mg 100 mg 200 mg 600 mg	Capsule Capsule Capsule Compr.	1,1717 2,3430 4,6861 14,0583	200 mg 3 fois par jour	14,06	3	3
Delavirdine (Rescriptor)	100 mg	Compr.	0,7178	400 mg 3 fois par jour	8,61	3	12
Nevirapine (Viramune)	200 mg	Compr.	4,9383	200 mg par jour x 14 jours, puis 200 mg 2 fois par jour	4,94 puis 9,88	1, puis 2	1, puis 2
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse							
Emtricitabine et ténofovir (Truvada)	200 mg et 300 mg	Compr.	25,0500	1 comprimé par jour	25,05	1	1
Abacavir (Ziagen)	300 mg	Compr.	6,5472	300 mg deux fois/jour	13,09	2	2
Lamivudine (3TC)	150 mg 300 mg	Compr. Compr.	4,6090 9,2181	150 mg 2 fois/jour 300 mg par jour	9,22 9,22	2 1	2 1
Zidovudine (AZT) (générique)	100 mg	Capsule	1,3020	200 mg 3 fois/jour ou 300 mg 2 fois/jour	7,81	2 ou 3	6
Lamivudine et zidovudine (Combivir)	150 mg et 300 mg	Compr.	9,9516	1 comprimé 2 fois par jour	19,90	2	2
Abacavir et lamivudine (Kivexa)	600 mg et 300 mg	Compr.	21,7260	1 comprimé par jour	21,73	1	1
Abacavir, lamivudine et zidovudine (Trizivir)	300 mg, 150 mg et 300 mg	Compr.	16,4987	1 comprimé 2 fois par jour	33,00	2	2
Stavudine (Zerit, d4T)	15 mg 20 mg 30 mg 40 mg	Capsule	3,9985 4,1572 4,3370 4,4957	20 mg à 40 mg deux fois par jour	8,00 à 8,99	2	2
Didanosine EC (Videx EC, ddl)	125 mg 200 mg 250 mg 400 mg	Capsule à enrobage entérique	3,2793 5,2467 6,5583 10,5147	400 mg 1 fois/jour (ou si patient < 60 kg : 250 mg 1 fois/jour)	10,50 6,56	1	1
Autres médicaments							
Ténofovir (Viread)	300 mg	Compr.	16,2500	1 comprimé par jour	16,25	1	1
Enfuvirtide (Fuzeon) [†]	108 mg/flacon	Solution injectable	40,2600	90 mg en injection sous-cutanée 2 fois/jour	80,52	2	2

Source : Programme de médicaments gratuits de l'Ontario (février 2008)

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.)

†Liste des médicaments assurés du régime d'assurance médicaments de la Saskatchewan (février 2008)

Tableau 4 : Comparaison de coûts entre le raltégravir et les inhibiteurs de la protéase

Médicament / comparateur	Teneur	Présentation	Prix (\$)	Posologie quotidienne moyenne	Coût quotidien moyen (\$)	Fréquence d'administration quotidienne	Nombre de pilules (par jour)
Raltégravir (Isentress)*	400 mg	Compr.	13,5000	400 mg 2 fois/jour	27,00	2	2
Inhibiteurs de la protéase							
Tipranavir (Aptivus) + ritonavir	250 mg / 100 mg	Capsule Capsule	8,5000 1,4353	500 mg 2 fois/jour + ritonavir 200 mg 2 fois/jour	34,00 39,74**	2	4 8
Darunavir (Prezista) + ritonavir	300 mg / 100 mg	Comprimé Capsule	6,9600 1,4353	600 mg 2 fois/jour + ritonavir 100 mg 2 fois/jour	27,84 30,71**	2	4 6
Fosamprenavir (Telzir) + ritonavir	700 mg / +100 mg	Comprimé Capsule	7,9200 1,4353	700 mg 2 fois/jour /1 400 mg par jour +ritonavir (200 mg/jour)	15,84 18,71**	1 ou 2	2 4
Nelfinavir (Viracept)	625 mg 250 mg	Comprimé Comprimé	4,5500 1,8200	1 250 mg 2 fois/jour 750 mg 3 fois/jour	16,38 à 18,20	2 3	4 9
Atazanavir (Reyataz) + ritonavir	200 mg 150 mg +100 mg	Capsule Capsule Capsule	10,1970 10,1623 1,4353	400 mg par jour ou 300 mg par jour + ritonavir 100 mg/jour	20,39 21,76**	1	2 3
Amprénavir (Agenerase) + ritonavir	50 mg 150 mg 15 mg/mL +100 mg	Capsule Capsule Sol. orale Capsule	0,6528 1,9584 0,1958 1,4353	1 200 mg 2 fois/jour ou 600 mg 2 fois/jour + ritonavir 100 mg 2 fois/jour	31,33 18,54**	2	16 10
Lopinavir et ritonavir (Kaletra)	133,3 mg et 33,3 mg 200 mg et 50 mg 80 mg/mL et 20 mg/mL	Capsule Comprimé	3,4954 5,2431 2,0973	400 mg/100 mg 2 fois/jour	20,97	2	6 4
Ritonavir (Norvir)	80 mg/mL 100 mg	Capsule	1,1446 1,4353	300 mg 2 fois/jour x3 jours 400 mg 2 fois/jour x4 jours 500 mg 2 fois/jour x5 jours puis 600 mg 2 fois/jour	17,22	2	12
Saquinavir (Fortovase)	200 mg	Capsule	1,0557	1 200 mg 3 fois/jour	19,00	3	18
Saquinavir (Invirase)	200 mg 500 mg	Capsule Comprimé	1,8200 4,2000	600 mg 3 fois/jour	16,38	3	9
Indinavir (Crixivan)	200 mg 400 mg	Capsule	1,3467 2,6933	800 mg aux 8 heures	16,16	3	6 12

Source : Programme de médicaments gratuits de l'Ontario (février 2008)

*Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd.)

**coût quotidien global de l'inhibiteur de la protéase et du ritonavir

Résultats (présentés par le fabricant)

Selon le fabricant, le coût supplémentaire de l'année de vie pondérée par la qualité (QALY) du raltégravir associé au TFO est de 35 796 \$, par rapport au TFO seul (voir le tableau 5).

Tableau 5 : Analyse de référence du fabricant (en dollars canadiens de 2007)				
Stratégie	Mois de vie gagnés sans actualisation	Mois de vie pondérés par la qualité (actualisés)	Coût total (\$) (actualisé)	Coût supplémentaire de la QALY (\$)
Raltégravir+TFO	362,569	209,01	899 123	
TFO seul	287,883	167,106	774 911	
DIFFÉRENCE	74,686 mois (~6 ans)	41,904 mois (~3,5 QALY)	124 212	35 796

TFO=traitement de fond optimisé; QALY=année de vie pondérée par la qualité.
Source : Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd)

L'analyse secondaire du fabricant, où le raltégravir remplace le ténofovir, débouche sur les mêmes avantages cliniques à un coût supplémentaire moindre du raltégravir (vu que le TFO n'est plus aussi cher en raison de l'absence du ténofovir), soit 22 499 \$; le coût de la QALY est estimé à 6 443 \$ (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Analyse secondaire du fabricant (en dollars canadiens de 2007)				
Stratégie	Mois de vie gagnés sans actualisation	Mois de vie pondérés par la qualité (actualisés)	Coût total (\$) actualisé	Coût supplémentaire de la QALY (\$)
Raltégravir + TFO (en excluant les patients prenant ténofovir/Truvada)	362,569	209,01	797 410	
TFO seul	287,883	167,106	774 911	
DIFFÉRENCE	74,686 mois (~6 ans)	41,904 mois (~3,5 QALY)	22 499	6 443

TFO=traitement de fond optimisé; QALY=année de vie pondérée par la qualité.
Source : Dossier de présentation du fabricant (Merck Frosst Canada Ltd)

Discussion sur l'analyse économique

En examinant l'exposé du fabricant, les examinateurs ont noté ce qui suit :

- *Durée des essais cliniques.* Les essais cliniques BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 sont les sources d'information des données sur l'efficacité sur lesquelles se fonde la modélisation. Au moment de la conception du modèle, ces études étaient encore brèves, soit 24 semaines. Cette période n'est pas suffisamment longue, à l'évidence, pour savoir si des patients deviendront résistants au raltégravir la première année de traitement; il semblerait, néanmoins, que l'effet sur la charge virale et la numération des CD4 se maintienne pendant 48 semaines, selon l'examen clinique du PCEM. Il s'agit toutefois d'une éventualité théorique en l'absence de données à long terme. L'on peut aisément concevoir que le taux d'échec puisse augmenter si l'emploi du médicament se répand et s'étire sur de longues périodes. Les auteurs en tiennent compte dans une certaine mesure dans leur analyse de sensibilité où le taux d'échec est porté à 16 % par an; il serait tout de même indiqué d'envisager un plus haut

taux d'échec encore vu qu'il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments. Qui plus est, les estimations de l'efficacité, tirées de deux essais, ne sont pas mises à l'épreuve dans une analyse de sensibilité, ce qui est une grave lacune.

- *Modéliser au-delà de 24 semaines.* Le fabricant a puisé dans la documentation publiée des éléments qui éclairent sa modélisation à long terme (au-delà de 24 semaines)¹⁴⁻¹⁶. Rien ne dit précisément si les patients de ces études sont représentatifs des patients des essais cliniques BENCHMRK, car ils sont moins nombreux à être atteints du sida (contre 90 % des patients des essais BENCHMRK). Modéliser au long cours des patients dont le pronostic est meilleur peut aboutir à des résultats qui ne rendent pas compte de l'usage réel du raltégravir – les patients seront plus longtemps dans un meilleur état de santé et seront soumis plus longtemps au traitement médicamenteux.
- *Validation du modèle.* Le fabricant précise que le modèle a été validé par la consultation d'experts (validité apparente des hypothèses) et par la comparaison entre les résultats des analyses et les résultats d'autres études et essais cliniques (validité prédictive). À souligner que les études utilisées dans la comparaison aux fins d'établissement de la validité prédictive durent 24 ou 48 semaines; la validité prédictive à long terme du modèle n'a donc pas été évaluée. La modélisation prévoit une augmentation de la survie supplémentaire de six ans (sans actualisation) et environ 3,5 QALY (actualisées) durant la vie du patient, d'après les données couvrant 24 semaines des essais BENCHMRK. Bien qu'il soit possible d'obtenir ces gains dans la pratique réelle, ils sont plus grands que ce que mentionnent d'autres évaluations économiques publiées de traitements qui produisent une amélioration du même ordre sur les plans de la charge virale et de la numération des CD4 en 48 semaines. Si la modélisation avait pris en compte l'échec virologique, on aurait pu s'attendre à une plus grande amélioration de la survie et à un plus grand nombre de QALY, selon les résultats des essais cliniques BENCHMRK. Seules des données à long terme confirmeront ces prétendus avantages.
- *Composition du TFO dans les essais cliniques.* Le TFO change sans cesse, au fil de l'arrivée de nouvelles TAR. Comme il n'y a pas d'essais cliniques comparatifs et randomisés qui comparent directement entre eux ces nouveaux médicaments (p. e., tipranavir, darunavir, maraviroc), que les essais actuels sont menés dans des conditions différentes, que les populations à l'étude sont hétérogènes et que la durée des essais est habituellement brève, il est de plus en plus difficile de déterminer celui qui est le plus efficace ou le plus rentable de ces nouveaux médicaments.
- *Analyse secondaire du fabricant.* L'analyse secondaire du fabricant porte notamment sur un scénario voulant que le raltégravir remplace le ténofovir dans le TFO. Ce scénario débouche sur un coût de la QALY de 6 443 \$. Dans le groupe de patients traités depuis longtemps des essais BENCHMRK, les patients présentant une résistance virale à des représentants des trois grandes classes d'antirétroviraux ont un virus qui reste insensible au ténofovir près de 80 % du temps. Il n'est pas courant, quoique possible tout de même, de retirer des médicaments du régime thérapeutique dans une telle situation en pratique clinique. Il s'ensuit que le caractère applicable de cette analyse dans la pratique réelle est sans doute limité.

Résumé des examens clinique et pharmacoéconomique

- Les patients infectés par le VIH, déjà soumis à plusieurs traitements et présentant une résistance virale à des représentants des trois grandes classes d'antirétroviraux, seront plus nombreux, selon toute probabilité, à manifester une réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL; NNT=2 ou 3) et moins susceptibles de voir leur état évoluer vers l'échec virologique (NNT=2 ou 3) s'ils sont traités par le raltégravir associé au TFO que s'ils sont traités par le placebo combiné avec le TFO, après 16 semaines de traitement, et l'effet thérapeutique persistera pendant 48 semaines. En outre, le raltégravir produit une amélioration notable du taux d'ARN viral et de la numération des lymphocytes T CD4, par rapport au moment de référence. Les essais cliniques n'ont pas été conçus pour détecter une diminution des ACS ou de la mortalité toutes causes confondues due au raltégravir.
- Les données probantes appuyant l'effet bénéfique clinique du raltégravir se limitent à trois essais cliniques randomisés dans le cadre desquels 507 patients sont traités par le raltégravir, et dont les résultats s'appliquent à une période de 48 semaines. Les essais BENCHMRK se poursuivent, et les données couvrant une période de 156 semaines seront disponibles dans quelques années. Nous saurons vraisemblablement alors si les réponses virologique et immunologique remarquables dues au raltégravir se traduiront par une incidence mesurable sur le risque d'ACS ou sur la survie.
- Le fabricant affirme, sur la foi de son analyse coût-utilité comparant le raltégravir associé au TFO et le TFO seul chez des patients infectés par le VIH présentant une résistance virale à des représentants des trois grandes classes d'antirétroviraux, que le coût supplémentaire de la QALY du raltégravir associé au TFO est de 35 800 \$. Les estimations de l'efficacité sur lesquelles repose la modélisation proviennent des essais cliniques BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, de courte durée au moment de l'analyse. Par conséquent, la modélisation devrait être reprise quand des données issues d'essais cliniques comparatifs et randomisés de longue durée seront disponibles.

Recommandation finale du CCCEM — émise le 14 mai 2008

À la suite de l'examen minutieux, et des délibérations à ce sujet, des rapports clinique et pharmacoéconomique du PCEM, le CCCEM a recommandé que le raltégravir soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le VIH chez le patient qui a déjà subi une thérapie antirétrovirale et qui présente des signes d'échec virologique pour cause de résistance à au moins un médicament de chacune des trois grandes classes d'antirétroviraux, soit les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase.

ANNEXE I : MÉTHODOLOGIE DE L'EXAMEN CLINIQUE DU PCEM

Méthode

Examineurs

- L'étude méthodique d'essais cliniques et le résumé ont été effectués par deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique, en collaboration avec un clinicien expert externe, spécialiste des maladies infectieuses qui soigne des personnes infectées par le VIH.
- Deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique ont préparé un compte rendu supplémentaire sur l'innocuité.
- Un examinateur du PCEM possédant de l'expertise clinique a rédigé la section sur les autres sujets.
- La section des renseignements généraux sur le trouble a été rédigée par un clinicien expert externe, spécialiste des maladies infectieuses.

Étude méthodique

Protocole

- Le protocole a été élaboré par les deux examinateurs du PCEM possédant de l'expertise clinique et le clinicien expert externe en consultation avec les examinateurs, internes et externes, spécialistes en pharmacoeconomie. Des membres du CCEM ont également participé à la mise au point du protocole.

Recherche documentaire

- La recherche documentaire a été exécutée par un spécialiste de l'information du PCEM en vertu d'une stratégie approuvée par des pairs.
- La documentation publiée a été relevée en consultant les bases de données bibliographiques suivantes : BIOSIS Previews, EMBASE et Medline par l'intermédiaire d'OVID, et la Bibliothèque Cochrane (numéro 3, 2007) par l'entremise de Wiley InterScience.
- Dans la mesure du possible, la recherche a été limitée aux essais chez l'humain. Aucune restriction d'année ou de langue de publication n'a été imposée. La recherche initiale, passée en revue par un spécialiste de l'information de l'ACMTS, a pris fin en janvier 2008. Un système d'alerte a été établi pour actualiser la recherche jusqu'à la réunion du CCCEM en avril 2008.
- La littérature grise a été recensée en consultant le site Web d'organismes de réglementation, d'organismes d'évaluation de technologies de la santé et d'organismes connexes, et des registres d'essais cliniques. Google et d'autres moteurs de recherche ont été mis à contribution pour repérer de l'information dans le Web, notamment des actes de conférence.
- En outre, le PCEM a communiqué avec le fabricant du médicament pour obtenir de l'information sur des études inédites et sur la période de suivi dans les mises à jour des essais cliniques retenus.

Choix des études

- En toute indépendance l'un de l'autre, les examinateurs du PCEM ont sélectionné les études en appliquant les critères de sélection déterminés au préalable. Les articles jugés potentiellement pertinents par l'un ou l'autre des examinateurs ont été rassemblés. Les examinateurs ont procédé, chacun de son côté, au choix final, et les divergences d'opinion ont été réglées par la discussion.

Critères de sélection

- Les études conformes aux critères de sélection, déterminés pour les besoins de l'étude méthodique (énumérés au tableau 1 dans le corps du présent document), ont été retenues.

Évaluation de la qualité

- Les deux examinateurs du PCEM possédant une expertise clinique ont évalué de façon critique les biais dans les essais cliniques.

Technique analytique

- L'analyse globale des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 a été privilégiée à l'analyse distincte de chacun des essais, vu que ces essais sont de conception identique et que leurs résultats ne sont pas teintés d'hétérogénéité. Le fabricant a transmis au PCEM l'information sur l'analyse agrégative de la plupart des paramètres d'intérêt de sorte que les examinateurs de l'ACMTS n'ont pas eu à reprendre cette analyse, sauf en ce qui concerne quelques issues mentionnées dans le résumé du suivi plus long (données couvrant 48 semaines tirées d'un exposé présenté à une conférence sur les rétrovirus et les infections opportunistes)^{3,4}.
- Les examinateurs du PCEM ont calculé le NNT des résultats discrets qui ont franchi le seuil de la signification statistique. Les NNT et leur intervalle de confiance de 95 % ont été calculés à l'aide du logiciel GraphPad.

Autres sujets

Outre l'étude méthodique, les examinateurs se sont penchés de façon approfondie sur certains autres sujets; leurs observations et leurs constatations sur ces sujets forment une section particulière de 11 pages.

Sujets :

- Populations particulières : sous-analyses selon les facteurs pronostiques et les caractéristiques démographiques
- Autres données tirées des essais cliniques : les patients jamais traités auparavant
- Information supplémentaire sur l'innocuité
- Les interactions médicamenteuses
- L'échec virologique et la résistance virale
- Les projets de recherche prévus

ANNEXE II : INFORMATION SUPPLÉMENTAIRE SUR L'INNOCUITÉ

Cancers

Cas de cancer durant la période à double insu

Dans le but d'évaluer de façon approfondie le risque de cancer, le fabricant a transmis, dans son dossier de présentation, une analyse de toutes les données sur les périodes à double insu des études de phase II et de phase III (Protocole 004, Protocole 005 et BENCHMRK 1 et 2); les résultats figurent au tableau 7. On compte 13 cas dans les groupes sous raltégravir et un cas dans les groupes témoins. Quand l'incidence est rajustée en fonction de la période à risque, le taux est toujours plus élevé dans les groupes sous raltégravir, mais il ne franchit pas le seuil de la signification statistique (2,09 cas par 100 patients-années à risque (PAR) dans les groupes traités par le raltégravir contre 0,49 cas par 100 patients-années à risque dans les groupes témoins; RR = 4,26 et IC de 95 % = 0,64 à 180).

Tableau 7 : Cas de cancer dans les périodes à double insu des essais cliniques⁶

	Raltégravir			Placébo ou efavirenz			Risque relatif [IC de 95 %]
	N	Cas / PAR	Taux	N	Cas / PAR	Taux	
Protocole 004	163	1/228	0,44	41	1/53	1,88	4,26 (0,64 à 180)
Protocole 005	133	0/100	0	45	0/23	0	
BENCHMRK 1	232	6/150	4,00	118	0/63	0	
BENCHMRK 2	230	6/145	4,15	119	0/64	0	
Total	758	13/623	2,09	323	1/204	0,490	

IC=intervalle de confiance; N=nombre; PAR=patient-année à risque; taux=nombre de cas par 100 personnes-années à risque.

Cas de cancer durant tout le suivi

Si l'on examine toutes les données du suivi global (y compris le suivi ouvert à la fin de la phase à double insu) que renferme le dossier du fabricant, on constate 20 tumeurs malignes chez 19 patients traités par le raltégravir et un cancer chez un patient du groupe sous efavirenz dans l'étude Protocole 004. Il n'y a pas de cas de cancer dans les groupes sous placebo. Les 20 tumeurs malignes se répartissent comme suit : trois sarcomes de Kaposi, six lymphomes (deux lymphomes hodgkiniens, quatre non hodgkiniens), quatre carcinomes squameux (cutanés), trois carcinomes squameux *in situ* (anorectals), un cancer anal (sans autre précision), un carcinome basocellulaire, un carcinome hépatocellulaire et un adénocarcinome rectal. Le taux de cancers global durant le suivi complet est de 2,12 cas par 100 patients-années, semblable à celui dans la période à double insu des études.

Aucun des cas de cancer n'a été imputé au médicament puisque la plupart ont été détectés dans les trois mois du recrutement, qu'ils sont courants dans la population infectée par le VIH ou atteinte de sida (lymphome, sarcome de Kaposi, cancer anal dû au papillomavirus) ou ont une autre cause probable (hépatite B chronique et cancer hépatique; antécédents de tabagisme et carcinome squameux des cordes vocales) et que sept cas sont des récurrences.

Hyperlipidémie, lipodystrophie et lipoatrophie

Les données issues des essais Protocol 005 et BENCHMRK 1 et 2 portant sur 48 semaines de traitement par le raltégravir ou le placebo⁶ indiquent que la lipodystrophie ou la lipoatrophie est de basse fréquence (<1 %) dans les deux groupes d'intervention durant la période à double insu des études, et augmente légèrement à 1,4 % (7/507) dans le suivi complet y compris la phase ouvert des études.

Hyperglycémie

Les données des études Protocol 005 et BENCHMRK 1 et 2 indiquent que 0,2 % des patients présentent de l'hyperglycémie durant la période à double insu, à l'instar des 0,4 % (2/507) des patients traités par le raltégravir dans la période globale du suivi à double insu et du suivi ouvert. Dans cette période cumulative, le diabète survient chez 1,0 % (5/507) des patients⁶.

Réactions immunitaires

Le rash se produit à une fréquence un peu plus élevée dans les groupes sous raltégravir que dans les groupes sous placebo, mais, dans la plupart des cas, il est d'intensité légère ou modérée, jamais grave, et n'occasionne pas l'interruption du traitement. L'administration concomitante de darunavir n'augmente pas la fréquence du rash. Les réactions d'hypersensibilité sont rares, et de même nombre dans les groupes du raltégravir et du placebo.

Dans la période de suivi globale, trois cas de syndrome de reconstitution immunitaire surviennent dans les groupes du raltégravir⁶. Ce syndrome est un effet indésirable de la restauration de la réponse immunitaire dirigée contre les pathogènes, et il tiendrait à la baisse rapide de la charge virale et à l'augmentation de la numération des lymphocytes T CD4 dues à une TAR puissante¹⁷.

ANNEXE III : ÉTUDES PRÉVUES^{6,9}

Le tableau 8 présente les neuf essais en cours ou prévus par le fabricant.

Tableau 8 : Études en cours ou prévues sur le raltégravir				
Protocole	Type	Population	Exposition au raltégravir	Description
005, BENCHMRK 1 et 2 (en cours)	C	Des adultes déjà soumis à un traitement	1 382 personnes-années	Période à double insu en cours des essais randomisés originaux comparant le raltégravir associé au TFO et le placebo combiné au TFO, ou prolongation en structure ouverte du traitement par le raltégravir de tous les patients qui ont terminé la période à double insu ou sont passés au traitement ouvert par le raltégravir à la suite d'un échec virologique
023 (en cours)	NC	Des adultes déjà soumis à un traitement	>2 000 patients	Étude d'accès hâtif au raltégravir associé au TFO par des patients ayant expérimenté de multiples traitements et pour qui les options potentielles sont rares.
004, 021 (en cours) 032, 033 (prévues)	C	Des adultes jamais traités auparavant Des adultes déjà soumis à un traitement	1 210 personnes-années	004 et 021 : essais à double insu en cours (96 et 144 semaines) 032 et 033 : essais cliniques randomisés et à double insu prévus pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du raltégravir par rapport à Kaletra dans l'infection au VIH chez des patients traités par un régime thérapeutique stable renfermant Kaletra
022	NC	Des enfants déjà traités	120 personnes-années	Essai clinique prévu sur le raltégravir ajouté au traitement de fond initial stable d'enfants déjà soumis à un traitement

C=comparative; NC=non comparative; TFO=traitement de fond optimisé.

De plus, un programme de pharmacovigilance est prévu, dont des mises à jour périodiques sur l'innocuité postcommercialisation, et le fabricant entend mettre sur pied une vaste base de données de surveillance observationnelle prospective pour surveiller l'apparition de cancers et d'autres effets néfastes afin :

- évaluer l'incidence d'issues médicales d'intérêt chez les personnes infectées par le VIH traitées par le raltégravir en pratique clinique courante;
- dans un but de comparaison, préciser le taux d'incidence de référence de ces issues médicales dans deux groupes témoins : (a) une cohorte témoin historique, avant la commercialisation du médicament, de patients infectés par le VIH déjà soumis au traitement, qui auraient été des candidats au traitement par le raltégravir si celui-ci avait été disponible et (b) une cohorte témoin correspondante en période postcommercialisation de patients infectés par le VIH ayant été exposés au traitement, qui ne seront pas traités par le raltégravir.

Le fabricant étudie actuellement la faisabilité de cette surveillance observationnelle active dans les grandes bases de données des assureurs médicaux et de vastes groupes afin de former une population à l'étude de patients exposés au traitement qui pourront être suivis une fois le raltégravir commercialisé. Il propose la surveillance active durant trois ans après la commercialisation et jusqu'à ce que plus de 100 personnes-années aient été exposées au

raltégravir afin que cette étude de surveillance soit suffisamment puissante pour déceler des issues médicales d'importance clinique, telles les ACS.

Le fabricant participera également à l'initiative du registre de femmes enceintes sous traitement antirétroviral, un projet de collaboration internationale destiné à surveiller l'exposition aux antirétroviraux durant la grossesse pour déterminer les répercussions de ces médicaments sur le fœtus et sur l'évolution de la grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. Results of BENCHMARK-1, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus [résumé]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007 Feb 25; Los Angeles. Résumé no 105aLB.
2. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loufty M, et al. Results of BENCHMARK-2, a phase III study evaluating the efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus [résumé]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2007 Feb 25; Los Angeles. Résumé no 105bLB.
3. Cooper D, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. 48-week results from BENCHMRK-1, a phase III study of raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1 [résumé]. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2008 Feb 3; Boston. Résumé no J-114; Poster #788.
4. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loufty M, et al. 48-week results from BENCHMRK-2, a phase III study of raltegravir (RAL) in patients failing antiretroviral therapy (ART) with triple-class resistant HIV-1 [résumé]. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2008 Feb 3; Boston. Résumé no J-117 Poster 789.
5. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369(9569):1261-9.
6. *CDR submission binder: Isentress™ (raltegravir) 400 mg tablets ; Company: Merck Frosst Canada Ltd. [rapport du fabricant interne CONFIDENTIEL]*. Pointe-Claire (QC): Merck-Frosst Canada Ltd.; 2007 Nov.
7. *A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and antiretroviral activity of MK-0518 in combination with an optimized background therapy (OBT), versus optimized background therapy alone, in HIV-infected patients. MK-0518 Prot. No.019. Clinical study report. Synopsis [[rapport du fabricant interne CONFIDENTIEL]*. Kirkland (QC): Merck Research Laboratories; 2006.
8. *Health Canada reviewer's report: Isentress™ (raltegravir) [rapport interne CONFIDENTIEL]*. Ottawa: Direction des produits thérapeutiques, Santé Canada; 2007.
9. *Briefing materials for Isentress™ (raltegravir) 400 mg for treatment of HIV [documents d'information de la FDA]*. Rockville (MD): Antiviral Drugs Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration; sept. 2007. Accessible au : <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4314b1-01-Merck.pdf> (consulté en 2007)
10. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360(9327):119-29.
11. Jordan R, Gold L, Cummins C, Hyde C. Systematic review and meta-analysis of evidence for increasing numbers of drugs in antiretroviral combination therapy. *BMJ* 2002;324(7340):757.
12. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet* 2007;369(9569):1235-6.

13. May MT, Sterne JA, Costagliola D, Sabin CA, Phillips AN, Justice AC, et al. HIV treatment response and prognosis in Europe and North America in the first decade of highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis. *Lancet* 2006;368(9534):451-8.
14. Mocroft A, Ledergerber B, Viard JP, Staszewski S, Murphy M, Chiesi A, et al. Time to virological failure of 3 classes of antiretrovirals after initiation of highly active antiretroviral therapy: results from the EuroSIDA study group. *J Infect Dis* 2004;190(11):1947-56. Accessible au : <http://www.journals.uchicago.edu/doi/pdf/10.1086/425424> (consulté le 28 fév. 2008).
15. Cozzi-Lepri A, Phillips AN, Miller V, Katlama C, Ledergerber B, Vella S, et al. Changes in viral load in people with virological failure who remain on the same HAART regimen. *Antivir Ther* 2003;8(2):127-36.
16. Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, Knysz B, Viard J-P, Mens H, et al. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(2):229-37.
17. DeSimone JA, Pomerantz RJ, Babinchak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1-infected persons after initiation of highly active antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000;133(6):447-54.