



Agence canadienne
des médicaments et des
technologies de la santé

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS

Résumé des délibérations du Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Raltégravir (Isentress^{MC} — Merck Frosst Canada Ltd.)

Indication – infection par le VIH

Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM)

Membres présents

Les D^{rs} Braden Manns (président), Anne Holbrook (vice-présidente), Ken Bassett, Bruce Carleton, Malcolm Man-Son-Hing, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Robert Peterson, Dale Quest et Kelly Zarnke, et M^{me} Nancy McColl et M. Brad Neubauer.

Membre absent

Le D^r Michael Evans

Conflits d'intérêts

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer au regard de cette présentation.

Description

Administré avec d'autres antirétroviraux, le raltégravir est d'usage autorisé 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. Premier représentant d'une nouvelle classe d'antirétroviraux, les inhibiteurs de l'intégrase, le raltégravir 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.

Discussion sur les examens clinique et pharmacoéconomique

Le CCCEM a pris en considération une étude méthodique couvrant des essais cliniques, publiés ou inédits, préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), et l'examen critique du PCEM de l'évaluation pharmacoéconomique présentée par le fabricant. Un aperçu de ces examens et la recommandation finale du CCCEM (la version technique et la version en langage clair), et ses motifs, paraissent dans la [base de données des médicaments du PCEM](#) et dans le site Web de l'ACMTS (www.acmts.ca).

Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCCEM — le 16 avril 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM — le 14 mai 2008

© ACMTS, 2008

L'exposé des membres du CCCEM, et la discussion subséquente, ont porté sur les points suivants :

Justification et besoins thérapeutiques

Santé Canada estime que 58 000 personnes étaient porteuses du VIH au pays à la fin de 2005, et que l'incidence de l'infection par le VIH était cette année-là de 2 300 à 4 500 nouveaux cas, alors qu'elle était de 2 100 à 4 000 nouveaux cas en 2002. La prise en charge efficace de l'infection par le VIH passe par un traitement de suppression virale à vie. Bien que la thérapie antirétrovirale hautement active (TARHA) ait modifié l'évolution de la maladie, la prise en charge de l'infection par le VIH de souches résistantes, spontanément ou éventuellement, demeure un défi de taille.

Essais cliniques

Ce sont trois essais cliniques randomisés, contrôlés par placebo et à double insu, évaluant des patients infectés par le VIH, sous traitement depuis un certain temps, présentant une résistance virale documentée à au moins un médicament de chacune des trois grandes classes d'antirétroviraux. Le raltégravir, à raison de 400 mg deux fois par jour, ou le placebo sont associés au traitement de fond optimisé (TFO). Le Comité a examiné les résultats globaux des essais multicentriques de grande envergure BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, de conception identique, comptant dans l'ensemble 699 participants. Au moment de référence, les patients sous thérapie antirétrovirale (TAR) stable durant au moins deux mois avaient un taux d'acide ribonucléique (ARN) viral supérieur à 1 000 copies/mL. Le suivi a commencé à la semaine 16 ou 24, et des données préliminaires couvrant une période de 48 semaines étaient disponibles. Ensuite, une période de traitement sans insu était possible jusqu'à 96 semaines; les données à ce sujet n'étaient pas disponibles au moment de l'examen. L'essai Protocol 005 est une étude de détermination de la dose (n=45 dans chaque groupe) et seul le groupe où le raltégravir a été administré à la posologie approuvée, soit 400 mg deux fois par jour, a été évalué. Le suivi s'amorce à la semaine 16 ou 24, avec la possibilité d'une période de traitement sans insu après 24 semaines (ou après 16 semaines pour les patients ayant subi un échec virologique). Le CCCEM a centré son examen sur les essais cliniques BENCHMRK.

Compareurs

Les essais cliniques admissibles à l'étude méthodique comparent le traitement de fond optimisé (TFO), auquel s'ajoute le raltégravir, au TFO, avec ou sans placebo. Le TFO est celui qui est composé de plusieurs antirétroviraux, provenant d'au moins deux classes, mais de préférence un inhibiteur de la protéase, un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse et un inhibiteur, nucléosidique ou nucléotidique, de la transcriptase inverse. Aucun essai ne compare le raltégravir à un autre antirétroviral combiné avec le TFO.

Dans les essais BENCHMRK, le TFO comprend l'enfuvirtide chez environ 40 % des patients, le darunavir chez près de 40 % des patients et le tipranavir pour ce qui est de 20 % des patients de chaque groupe d'intervention. L'emploi de ces nouveaux médicaments est révélateur de l'étendue de la résistance virale dans les groupes de patients infectés par le VIH. L'essai Protocol 005 compare le raltégravir au placebo, l'un et l'autre combinés avec le TFO. Environ le tiers des participants sont traités par l'enfuvirtide dans leur régime thérapeutique fondamental.

Adjoindre le raltégravir, ou le placebo, au TFO n'est pas forcément ce qui se fait dans la pratique clinique, qui veut qu'un médicament s'ajoute au régime thérapeutique quand il est nécessaire d'en remplacer un devenu inefficace. Il serait, cependant, contraire à l'éthique de procéder de la sorte dans le cadre d'un essai clinique, et ces essais ne sont pas conçus pour évaluer l'activité antirétrovirale.

Programme commun d'évaluation des médicaments

Critères de jugement

Toutes les études s'en remettent au critère du taux d'ARN viral <400 copies/mL et <50 copies/mL. Le taux d'ARN viral <400 copies/mL, ancienne norme de pratique, est un critère encore utile pour établir la comparaison avec des études anciennes; néanmoins, la suppression virale maximale est actuellement établie au taux d'ARN viral <50 copies/mL. Les autres paramètres d'intérêt sont le changement moyen du taux d'ARN viral et de la numération des lymphocytes T CD4, les effets indésirables, l'apparition de résistance, l'évolution vers le sida et le décès.

Il est vrai que le taux d'ARN viral (charge virale) et la numération des lymphocytes T CD4 sont des marqueurs substitutifs, mais ils sont les critères de jugement standard dans l'évaluation de la thérapie antirétrovirale. L'échec de la suppression virale donne lieu sans l'ombre d'un doute à l'apparition rapide de la résistance virale à la TAR et à la progression vers l'échec thérapeutique. Quant à la numération des CD4, elle est inversement proportionnelle au risque d'apparition des affections caractéristiques du sida (ACS).

Efficacité clinique

Dans les trois essais cliniques, le raltégravir amène une plus grande suppression virale que le placebo :

- Le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) pour obtenir un taux d'ARN du VIH <400 copies/mL est de 2 ou 3 aux semaines 16, 24 et 48.
 - Le NNT pour obtenir un taux d'ARN viral <50 copies/mL va de 2 à 4 aux semaines 16, 24 et 48.
- L'amélioration, des points de vue de la charge virale et de la numération des CD4 au moment de référence, est beaucoup plus grande dans les groupes sous raltégravir que dans les groupes sous placebo dans les trois études aux semaines 16, 24 et 48. Les essais ne disent rien sur l'utilisation des ressources sanitaires (visites aux urgences, consultations médicales et hospitalisation).

Innocuité et tolérabilité (effets néfastes)

Il n'y a pas de différences sur les plans des effets indésirables graves, des effets indésirables en général ou des abandons pour cause d'effets indésirables. Il n'y a pas de différences non plus quant aux décès ou aux affections caractéristiques du sida, mais il faut souligner que les études n'ont pas la puissance suffisante pour déceler ces différences. Une résistance imputable à des mutations du gène de l'intégrase apparaît chez la plupart des patients pour qui le raltégravir échoue.

Les chercheurs ont d'abord observé un plus grand nombre de tumeurs malignes dans les groupes sous raltégravir, que dans les groupes sous placebo, dans les essais BENCHMRK, mais, quand l'évaluation a été rajustée en fonction de la période à risque, l'écart n'a pas franchi le seuil de la signification statistique. En outre, la détection des cancers a été jugée précoce, d'où la probabilité de leur présence avant le début du traitement à l'étude, et le taux de cancers n'augmente pas au fil du temps. Ce sont des études à long terme qui seront en mesure d'évaluer précisément ce risque

Coût et évaluation pharmacoéconomique

La principale évaluation pharmacoéconomique du fabricant (le raltégravir en traitement d'appoint) ne porte pas sur l'emploi le plus probable du raltégravir en pratique clinique et c'est pourquoi le Comité a estimé qu'elle n'était pas pertinente sous cet angle. Par ailleurs, l'analyse secondaire du fabricant, où le raltégravir remplace un autre médicament, débouche sur un rapport coût-efficacité supplémentaire de 6 443 \$ l'année de vie pondérée par la qualité. Cette estimation a été jugée plus réaliste. Si l'on considère exclusivement le coût d'acquisition quotidien, le raltégravir est moins cher que des nouveaux médicaments indiqués dans la prise en charge des patients soumis au traitement depuis un certain temps déjà, tels l'enfuvirtide, le darunavir et le tipranavir.

Autres points

- Santé Canada a délivré un avis de conformité sous conditions à l'égard du raltégravir. Les régimes d'assurance médicaments ont le loisir de faire de nouveau appel au Comité lorsque les résultats des études destinées à confirmer les avantages cliniques du médicament seront connus.
- La fréquence de l'apparition de la résistance virale en usage de longue durée (plus de 48 semaines) est inconnue.

Recommandation du CCCEM

Le 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 été soumis à 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.

Le résumé des délibérations du CCCEM

Le présent document résume les délibérations des membres du CCCEM en vue de formuler une recommandation quant à l'inscription du médicament examiné sur la liste des médicaments assurés, destinée aux régimes d'assurance médicaments participants. Le résumé ne constitue par le procès-verbal de la réunion du CCCEM au cours de laquelle les membres ont examiné le médicament en question.

L'information présentée ici ne saurait tenir lieu de jugement clinique dans la prise en charge d'un patient en particulier, ni se substituer à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas responsable des dommages ou des préjudices découlant de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, contenue dans le résumé.

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, ni celle d'un laboratoire pharmaceutique.

Le fabricant a pris connaissance du présent document et n'a pas demandé à ce que de l'information soit tenue confidentielle.