

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

DOLUTÉGRAVIR/LAMIVUDINE (DOVATO — ViiV Healthcare ULC)

Indication : Comme traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association médicamenteuse dolutégravir/lamivudine (DTG/3TC) en tant que traitement complet de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

Le patient n'a jamais reçu d'antirétroviraux, et sa charge virale est de 500 000 copies/ml ou moins.

Condition de prescription

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

Condition relative au prix

Le coût total du traitement par DTG/3TC pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser le coût du régime thérapeutique le moins cher indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1, notamment le coût des médicaments individuels formant un traitement combiné.

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

Version : 1.0

Date de publication : Octobre 2019

Longueur du rapport : 9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la Loi sur le droit d'auteur du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux Common Drug Review Confidentiality Guidelines.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

DOLUTÉGRAVIR/LAMIVUDINE (DOVATO — ViiV Healthcare ULC)

Indication : Comme traitement complet de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg.

Recommandation

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande le remboursement de l'association médicamenteuse dolutégravir/lamivudine (DTG/3TC) en tant que traitement complet de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg, sous réserve des conditions ci-dessous.

Conditions de remboursement

Critères d'instauration

Le patient n'a jamais reçu d'antirétroviraux, et sa charge virale est de 500 000 copies/ml ou moins.

Condition de prescription

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

Condition relative au prix

Le cout total du traitement par DTG/3TC pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser le cout du régime thérapeutique le moins cher indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1, notamment le cout des médicaments individuels formant un traitement combiné.

Motifs de la recommandation

1. Deux essais de non-infériorité de phase III, multicentriques, à devis identique, à répartition aléatoire, comparatifs avec traitement de référence et menés en double insu et en groupes parallèles chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités et dont la charge virale se trouve entre 1 000 copies/ml et 500 000 copies/ml (GEMINI-1, N = 719; et GEMINI-2, N = 722) comparent une bithérapie combinant DTG et 3TC à une trithérapie combinant DTG à l'association fumarate de ténofovir disoproxil et emtricitabine (TDF/FTC). La combinaison DTG et 3TC s'avère non inférieure à la combinaison DTG + TDF/FTC dans la suppression virale (proportion des patients ayant une charge virale de moins de 50 copies/ml à la semaine 48), selon la marge de non-infériorité approuvée par la FDA de 10 %.
2. Au prix indiqué, la préparation de DTG/3TC en un comprimé coûte plus cher que les médicaments individuels qui la composent. Bien que l'analyse qu'a faite l'ACMTS d'un modèle cout/utilité présenté par le fabricant laisse croire que la préparation en un comprimé serait associée à un cout inférieur et à un plus grand gain d'années de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ) que les comparateurs à l'étude, ces résultats sont incertains en raison de limites intrinsèques à la structure du modèle, des limites de la métaanalyse en réseau (MR) qui étaye les estimations de l'efficacité clinique et de l'incertitude entourant la durabilité de la suppression virale (plus de 48 semaines). En outre, cette analyse est fondée sur les prix rendus publics des médicaments; il se peut qu'elle ne reflète pas les couts réels engagés par les régimes d'assurance médicaments.

Considérations sur la mise en œuvre

- Plusieurs provinces ou territoires ont établi des critères de remboursement précis des médicaments indiqués dans le traitement de l'infection par le VIH-1; ces instances sanitaires pourraient souhaiter rembourser l'association DTG/3TC conformément aux mêmes critères.

Points de discussion

- Au vu des nombreux régimes thérapeutiques en un ou deux comprimés offerts dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et du choix relativement facile d'un régime adapté aux besoins particuliers du patient (p. ex. pour éviter les interactions médicamenteuses et les événements indésirables [EI]) parmi le lot de régimes offerts, il n'y a pas de réel besoin à combler pour ce qui est d'un autre régime antirétroviral.
- Dans l'essai ASPIRE (N = 90), l'analyse primaire laisse entendre que, chez des adultes infectés par le VIH-1 en suppression virale, le passage à un traitement combiné par DTG et 3TC (comprimés distincts) serait non inférieur à la poursuite de la trithérapie, constatation basée sur la proportion de patients ayant connu un échec thérapeutique à la semaine 24, selon une marge de non-infériorité de 12 %. Cet essai est toutefois assorti de nombreuses limites, notamment le recours à une marge de non-infériorité désuète, la recommandation de la FDA étant aujourd'hui de 4 % lorsqu'il s'agit du passage d'un traitement à un autre. Le Comité estime ne pas disposer de données probantes suffisantes pour recommander le remboursement de ce médicament chez les patients en suppression virale par un autre traitement.
- Les données des essais portent sur 48 semaines seulement, une période relativement courte vu la nature chronique du traitement et le risque de pharmacorésistance.
- Au prix quotidien indiqué de 30,44 \$, l'association médicamenteuse à dose fixe DTG/3TC en un comprimé coûte environ 3,35 \$ de plus que la somme de ses composantes (27,08 \$: 19,83 \$ pour le DTG et 7,25 \$ pour la 3TC, par jour). Il s'agit là d'un coût supplémentaire par personne de 101,90 \$ par mois ou 1 223 \$ par an. Cette estimation ne tient toutefois pas compte des honoraires du pharmacien pour la délivrance des deux composantes.

Contexte

Santé Canada a autorisé l'usage de l'association DTG/3TC en tant que traitement complet de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et chez l'adolescent de 12 ans ou plus pesant au moins 40 kg. Le dolutégravir est un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI), et la lamivudine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI). L'association est offerte en comprimés à dose fixe contenant 50 mg de DTG et 300 mg de 3TC, et la posologie recommandée par Santé Canada est d'un comprimé par la voie orale une fois par jour avec ou sans nourriture.

Résumé des données probantes prises en considération par le CCEM

Le Comité a examiné l'information préparée par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'essais comparatifs randomisés (ECR) sur la combinaison de 50 mg de DTG et 300 mg de 3TC, une critique de la comparaison indirecte soumise par le fabricant et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en compte les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats du traitement et des aspects importants pour les patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, a transmis des commentaires au sujet de ce médicament. Le groupe a sondé l'opinion des patients dans le cadre d'un atelier de consultation à Toronto et par un sondage en ligne. Voici les principales observations recueillies :

- Les patients vivant avec le VIH sont préoccupés par l'accès au traitement, les obstacles aux services de soutien et l'incidence de ces facteurs sur l'adhésion thérapeutique, la santé mentale et d'autres déterminants de la santé.
- Il se peut qu'un patient doive changer de traitement en raison des progrès relatifs aux médicaments, de complications ou de l'apparition d'une résistance thérapeutique. Les patients estiment que l'infection par le VIH est une maladie complexe qui exige des options de traitement qui peuvent être adaptées aux besoins de chacun.
- Bien que les traitements actuels offrent une suppression virale efficace, les effets secondaires peuvent poser problème, surtout ceux des traitements plus anciens.

- Les patients, qui prendront des antirétroviraux toute leur vie, s'attendent à ce que l'association DTG/3TC leur offre les bienfaits suivants : taux de suppression virale élevé, faible risque d'interactions médicamenteuses et réduction des effets toxiques à long terme. Les patients souhaitent voir une nouvelle composition médicamenteuse efficace contre les variantes génétiques résistantes aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Essais cliniques

La revue systématique porte sur deux ECR de phase III identiques menés chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités (GEMINI-1, N = 719; et GEMINI-2, N = 722) et un ECR de phase III mené chez des adultes infectés par le VIH-1 en suppression virale grâce à une trithérapie, donc ayant déjà été traités (ASPIRE, N = 90). Les essais GEMINI-1 et GEMINI-2 sont des études de non-infériorité à répartition aléatoire (un pour un) menées en double insu comparant la combinaison DTG (50 mg) et 3TC (300 mg) à un comparateur actif, la combinaison DTG (50 mg) et TDF/FTC (300 mg/200 mg). La répartition aléatoire est stratifiée par charge virale ($\leq 100\ 000$ copies/ml ou $> 100\ 000$ copies/ml) et par numération des lymphocytes T CD4 (≤ 200 lymphocytes/ μ l ou > 200 lymphocytes/ μ l) à la sélection. Les essais GEMINI sont en cours et s'échelonnent sur 148 semaines. La principale analyse de l'efficacité a été effectuée à 48 semaines, et les données obtenues ont été fournies par le fabricant. En tout, 10 % des patients recevant le traitement par DTG et 3TC et 8 % de ceux recevant le traitement par DTG et TDF/FTC ont abandonné l'essai GEMINI-1; dans l'essai GEMINI-2, ces pourcentages sont de 8 % et 7 %. L'essai ASPIRE est un essai pilote ouvert à répartition aléatoire (un pour un) étudiant le passage d'un traitement à un autre pour établir la non-infériorité du traitement par DTG et 3TC. Il compare la combinaison de 50 mg de DTG et 300 mg de 3TC à la poursuite d'une trithérapie antirétrovirale. Cet essai dure 48 semaines, et l'analyse principale est prévue à la semaine 24. En tout, 8 % des patients se sont retirés de l'étude. Les données probantes comportent certaines limites : le mode ouvert, la petite taille de l'échantillon et la marge de non-infériorité désuète pour ce qui est de l'essai ASPIRE, l'absence d'ajustement pour tenir compte de la multiplicité des analyses statistiques des critères d'évaluation secondaires et, dans les trois essais, l'étude du traitement combiné DTG et 3TC en comprimés distincts plutôt que de l'association médicamenteuse en un comprimé.

Critères d'évaluation

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

- Proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml selon l'algorithme Snapshot de la FDA (critère d'évaluation principal des études GEMINI-1 et GEMINI-2; critère secondaire de l'étude ASPIRE).
- Proportion de patients ayant une charge virale de 50 copies/ml ou plus selon l'algorithme Snapshot de la FDA (dans l'étude ASPIRE, l'échec thérapeutique, le critère d'évaluation principal, est défini comme étant la confirmation d'une charge virale de plus de 50 copies/ml, la perte de vue au suivi, ou l'abandon ou la modification du traitement avant la semaine 24).
- Évolution du nombre de lymphocytes T CD4 par rapport au début de l'étude.
- Qualité de vie liée à la santé, mesurée au moyen du questionnaire EuroQol à cinq dimensions (EQ-5D-5L), un outil normalisé général fondé sur l'utilité qui dresse un portrait du fonctionnement du patient et une cote de son état de santé général. La cote calculée va de 0 (décès) à 1,0 (parfaite santé). La santé globale est aussi évaluée au moyen d'une échelle visuelle analogique (ÉVA) qui va de 0 (la pire santé que le patient puisse imaginer) à 100 (la meilleure santé que le patient puisse imaginer).
- Résistance du VIH-1 aux antirétroviraux.
- Évolution des paramètres lipidiques, osseux et rénaux par rapport au début de l'étude.

Efficacité

Patients jamais traités encore

- On note une proportion semblable de patients ayant atteint la cible thérapeutique primaire, soit une charge virale de moins de 50 copies/ml à la semaine 48, avec le traitement par DTG et 3TC et avec le traitement par DTG et TDF/FTC, dans l'essai GEMINI-1 (90 % contre 93 %) comme dans l'essai GEMINI-2 (93 % contre 94 %). D'après une marge de non-infériorité de 10 %, le traitement par DTG et 3TC s'avère non inférieur au traitement de référence (DTG + TDF/FTC), la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % de la différence ajustée entre les traitements étant supérieure à -10 % dans l'essai GEMINI-1 (-2,6 %; IC à 95 % de -6,7 à 1,5) et dans l'essai GEMINI-2 (-0,7 %; IC à 95 % de -4,3 à 2,9). L'analyse de la population par protocole confirme la non-infériorité. La proportion de patients ayant une charge virale de 50 copies/ml ou plus à la semaine 48 est de 4 % (n = 13) dans le groupe DTG + 3TC et de 2 % (n = 6) dans le groupe DTG + TDF/FTC de l'essai GEMINI-1, et de 2 % (n = 7) dans les deux groupes de l'essai GEMINI-2.
- Il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement de l'essai GEMINI-1 (quel que soit le moment) pour ce qui est de la hausse du nombre de lymphocytes T CD4; en revanche, il y a une différence statistiquement significative en faveur de la combinaison DTG et 3TC à la semaine 24 de l'essai GEMINI-2. L'analyse statistique ne comprend pas d'ajustement pour les comparaisons multiples, et les résultats doivent être interprétés à la lumière du risque accru d'erreur de type 1.
- La qualité de vie liée à la santé, mesurée par le questionnaire EQ-5D-5L, n'est qu'un résultat exploratoire dans les essais GEMINI. De façon générale, l'évolution des scores d'utilité et des résultats à l'ÉVA par rapport au début de l'étude est semblable dans les deux groupes, et ce, dans les deux essais. Cependant, il n'existe pas de données probantes attestant de la validité, de la fiabilité ou de la sensibilité du questionnaire chez les patients infectés par le VIH-1, et aucune différence minimale d'importance clinique n'a été établie chez cette population.
- Dans les essais GEMINI-1 et GEMINI-2, un total de 10 patients (< 1 %) satisfont les critères préétablis d'échec virologique avéré à la semaine 48 (n = 6 dans le groupe DTG + 3TC et n = 4 dans le groupe DTG + TDF/FTC). Aucune mutation de résistance aux ITBI ou aux INNTI n'est apparue chez ces patients, et il s'agit d'un rebond virologique dans tous les cas, non d'un échec initial.

Patients déjà traités et passage d'un traitement à un autre

- Dans l'essai ASPIRE, trois patients de chaque groupe, soit 6,8 % (DTG + 3TC) et 6,7 % (trithérapie continue) ont atteint le résultat primaire et ont été classés comme des échecs thérapeutiques à la semaine 24. La différence entre les groupes d'intervention est de 0,15 % (IC à 90 % de -9,8 à 10,2). D'après une marge de non-infériorité de 12 %, la combinaison DTG et 3TC est non inférieure à la trithérapie continue, la limite inférieure de l'IC à 90 % de la différence entre les traitements étant supérieure à -12 %. En tout, 93 % des patients recevant la combinaison DTG et 3TC comparativement à 91 % des patients recevant la trithérapie continue (n = 41 dans chaque groupe) ont une charge virale de moins de 50 copies/ml à la semaine 24. À la semaine 48, ces proportions sont de 91 % et de 89 % (n = 40 dans chaque groupe).
- La variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4 du début de l'étude à la semaine 48 est de 39 lymphocytes/ μ l (écart interquartile de -71 à 188) avec le schéma DTG et 3TC, et de 28 lymphocytes/ μ l (écart interquartile de -36 à 82) avec la trithérapie continue.
- On compte un échec virologique à la semaine 24 dans le groupe DTG et 3TC, et il n'est pas attribuable à une mutation de résistance aux inhibiteurs de la transcriptase inverse ou aux ITBI.

Effets néfastes (innocuité)

Patients jamais traités encore

- Des effets indésirables (EI) sont survenus chez 78 % des patients du groupe DTG + 3TC et 82 % des patients du groupe DTG + TDF/FTC dans l'essai GEMINI-1; dans l'essai GEMINI-2, ces pourcentages sont de 74 % et 79 %. Les céphalées, la diarrhée, la rhinopharyngite et l'infection des voies respiratoires supérieures sont les EI les plus courants dans les deux essais. Aucune autre préoccupation n'est soulevée quant à l'innocuité de la combinaison DTG et 3TC chez les patients n'ayant jamais été traités.
- Les effets indésirables graves (EIG) sont essentiellement aussi fréquents dans le groupe DTG + 3TC (6 %) dans le groupe DTG + TDF/FTC (6 %) de l'essai GEMINI-1; il en va de même dans l'essai GEMINI-2 (8 % et 9 %).
- La proportion de patients qui abandonnent le traitement à l'étude pour cause d'EI est de 2 % dans les deux groupes de traitement, et ce, dans les deux essais.
- Il n'y a eu aucun décès durant l'essai GEMINI-1. Durant l'essai GEMINI-2, il y a eu deux décès dans le groupe DTG + 3TC : un attribuable au lymphome de Burkitt, l'autre à un infarctus aigu du myocarde.
- Les résultats sur la santé mentale, plus particulièrement la dépression, sont un thème important pour les patients. Dans les essais GEMINI, un faible pourcentage de patients [REDACTED] a été atteint de dépression; il ne semblait pas y avoir de déséquilibre entre les groupes de traitement.
- Dans les deux essais GEMINI, l'évolution des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL, HDL) du début de l'étude à la semaine 48 était plus importante dans le groupe DTG + 3TC que dans le groupe DTG + TDF/FTC. Quant aux paramètres osseux (taux sériques de phosphatase alcaline osseuse, d'ostéocalcine, de propeptide N-terminal du procollagène de type 1 et de C-télopeptide du collagène de type 1), ils ont connu de plus grands changements dans le groupe DTG + TDF/FTC que dans le groupe DTG + 3TC. De même, l'évolution des biomarqueurs rénaux (créatinine sérique, débit de filtration glomérulaire, rapport protéine/créatinine urinaire) était plus importante dans le groupe DTG + TDF/FTC que dans le groupe DTG + 3TC. Il est peu probable que l'ampleur des différences entre les traitements soit pertinente sur le plan clinique.

Patients déjà traités et passage d'un traitement à un autre

- Dans l'essai ASPIRE, aucun EI précis n'est déclaré par plus de trois patients. Il n'y a aucune information sur les EIG, la dépression ou les autres résultats de santé mentale.
- Un patient du groupe DTG + 3TC se retire en raison d'un effet indésirable. Aucun décès ne s'est produit au cours de l'étude.
- Aucune différence statistiquement significative n'est relevée entre les deux groupes en ce qui concerne la variation médiane du début de l'étude à la semaine 48 du cholestérol total, des LDL, des triglycérides ou du taux de clairance de la créatinine (critères secondaires).

Comparaison de traitements indirecte

Le fabricant présente une MR comparant l'efficacité et l'innocuité du schéma DTG + 3TC à celles de schémas de trithérapie classiques chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités. L'analyse englobe 14 ECR portant sur des trithérapies antirétrovirales comprenant soit un ITBI, un inhibiteur de la protéase du VIH associé à un potentialisateur ou un INNTI comme médicament principal, combiné à deux INTI comme traitement de fond. Les critères d'évaluation de l'efficacité sont la suppression virologique à la semaine 48 et l'évolution du nombre de lymphocytes T CD4 du début de l'étude à la semaine 48, tandis que les critères relatifs aux effets néfastes sont les EI et les EIG. La MR n'étaye pas de différence entre la combinaison DTG + 3TC et 12 différentes trithérapies antirétrovirales pertinentes au contexte canadien en ce qui concerne l'efficacité ou l'innocuité. Une analyse par sous-groupe menée chez les patients ayant une charge virale initiale de 100 000 copies/ml ou plus laisse entendre que la combinaison DTG + 3TC n'est pas inférieure aux comparateurs [REDACTED] sur le plan de la suppression virale après 48 semaines chez les patients ayant une forte charge virale initiale. Vu la rareté des réseaux de données probantes et la conception des ECR originaux (études de non-infériorité), la MR ne permet pas d'estimer avec fiabilité les différences entre les schémas thérapeutiques; on ne peut donc avoir qu'une confiance limitée en ses résultats.

Cout et rapport cout/efficacité

L'association médicamenteuse à dose fixe DTG/3TC est offerte en un comprimé contenant 50 mg de DTG et 300 mg de 3TC à prendre une fois par jour. Au prix indiqué par le fabricant de 30,44 \$ le comprimé, le cout annuel du traitement revient à environ 11 110 \$ par patient. Le cout quotidien des composantes individuelles de Dovato (27,08 \$) est moins cher que celui du comprimé unique.

Le fabricant présente une analyse cout/utilité reposant sur un modèle hybride alliant un arbre décisionnel et un modèle de Markov visant à évaluer les couts et les AVAQ du traitement par l'association médicamenteuse DTG/3TC comparativement à ceux de traitements en un comprimé qui sont actuellement la norme (DTG/abacavir/lamivudine, elvitégravir/cobicistat/ténofovir alafénamide/emtricitabine et bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) et d'un traitement à plusieurs comprimés (DTG + TDF/FTC) chez des patients n'ayant jamais été traités. Les états de santé sont déterminés en fonction de la charge virale, du nombre de lymphocytes T CD4 et de l'intention du traitement, le modèle permettant aux patients de recevoir deux traitements antirétroviraux d'intentions subséquentes avant de passer au traitement de sauvetage, qu'ils poursuivraient ensuite jusqu'à la fin de leur vie. La MR commanditée par le fabricant fournit des données d'efficacité relative en ce qui concerne la réponse virologique (charge virale) et immunologique (numération des lymphocytes T CD4), ainsi que des données d'innocuité, pour tous les traitements de première intention. L'analyse de référence du fabricant adopte le point de vue du système public de soins de santé au Canada et s'inscrit dans l'horizon temporel de vie entière. D'après cette analyse, le schéma DTG/3TC est associé à des couts inférieurs et à des AVAQ supérieures à ceux de tous les schémas de comparaison (traitement dominant).

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

- La MR comporte plusieurs limites (réseaux de données probantes clairsemés, ECR originaux : plan d'étude de non-infériorité) donnant lieu à de l'incertitude en ce qui concerne l'estimation des différences entre les traitements.
- On ignore la durée de la réponse et le risque de mutations de résistance au traitement DTG/3TC en raison de la courte durée des études cliniques qui sont les sources de données sur l'efficacité dans le modèle du fabricant.
- L'inclusion d'un profil de maladies cardiovasculaires différent pour les schémas de première intention contenant du TDF est inappropriée.
- La période pendant laquelle les effets du traitement ont une incidence sur les risques de fractures et de néphropathie chronique est trop longue.
- L'échec virologique est vraisemblablement évalué avant 12 mois.
- Le fabricant modélise la progression de la maladie au moyen du nombre de lymphocytes T CD4, qui n'est pas le meilleur marqueur pronostique (la charge virale est mieux).
- Il se peut que la modélisation ne reflète pas la nature individuelle du traitement contre le VIH et surestime les économies que permettrait l'association DTG/3TC.

Dans sa propre analyse, l'ACMTS élimine l'effet différentiel du TDF sur le risque de maladies cardiovasculaires et réduit la période d'observation de la suppression virologique et la période de diminution de l'incidence du traitement sur la néphropathie chronique et les fractures. L'association médicamenteuse DTG/3TC est dominante parmi les traitements évalués (couts attendus moindres; AVAQ attendues plus nombreuses).

L'ACMTS ne peut pas pallier certaines limites importantes, notamment les incertitudes quant aux effets relatifs des traitements dans la MR du fabricant et quant à la structure du modèle, ainsi que les réserves concernant la réponse à long terme à l'association DTG/3TC. La comparaison s'établit avec des options de traitement de première ligne pertinentes; toutefois, l'évaluation économique n'inclut pas tous les schémas antirétroviraux de première intention. Les résultats du modèle découlent principalement du cout d'achat du médicament. L'importance des économies que pourrait entraîner l'association DTG/3TC demeure incertaine vu la nature individuelle du traitement (surtout en ce qui concerne le moment et les motifs du changement de traitement), et le fait que les analyses reposent sur les prix courants des comparateurs, qui sont probablement plus élevés que les prix négociés confidentiellement (ententes d'inscription de produits).

Membres du CCEM

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

Le 17 juillet 2019

Absences

Aucun

Conflits d'intérêts

Aucun