



ACMTS

## Programme commun d'évaluation des médicaments — *Sommaire*

Novembre 2016

<b>Médicament</b>	Association médicamenteuse d'elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (EVG/COBI/FTC/TAF) (Genvoya®)
<b>Indication</b>	Régime thérapeutique complet destiné au traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez la personne de 12 ans ou plus (pesant 35 kg ou plus) qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à l'un ou l'autre des composants de Genvoya.
<b>Demande d'inscription</b>	Le traitement de l'infection par le VIH-1 chez la personne de 12 ans ou plus, jamais traitée encore ou en suppression virologique, qui ne présente pas de mutations connues associées à la résistance à l'un ou l'autre des composants de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.
<b>Forme pharmaceutique</b>	Comprimé renfermant 150 mg d'EVG, 150 mg de COBI, 200 mg de FTC et 10 mg de TAF
<b>Date de l'avis de conformité</b>	Le 27 novembre 2015
<b>Fabricant(s)</b>	Gilead Sciences Canada

Le présent sommaire découle de rapports préparés par l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS). Par l'entremise de son Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), l'ACMTS procède à l'examen de premières ou nouvelles présentations de médicaments et de demandes de conseils, et formule des recommandations relatives à la liste des médicaments assurés à l'intention de tous les régimes d'assurance médicaments publics fédéraux, provinciaux et territoriaux, hormis celui du Québec.

Les rapports à l'origine de ce sommaire renferment des examens cliniques et pharmacoéconomiques d'un médicament, fondés sur des données probantes retrouvées dans de la documentation publiée ou non publiée, dont des présentations de fabricants, des recherches documentaires systématiques et des présentations de groupes de patients. En vertu du [Point sur le PCEM — numéro 87](#), les fabricants peuvent demander que l'information confidentielle soit caviardée dans les rapports d'examen clinique et pharmacoéconomique du PCEM.

L'information présentée dans le présent sommaire et les rapports connexes a pour but d'éclairer la prise de décisions des patients, des professionnels de la santé, des dirigeants de systèmes de santé, des décideurs et des responsables de politiques du secteur de la santé au Canada afin d'améliorer la qualité des services de santé. Cette information ne saurait tenir lieu du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge d'un patient en particulier, du jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions, ni de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin. Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité du contenu à la date de parution, elle décline toute responsabilité à cet égard. L'ACMTS ne saurait être tenue responsable de la qualité, l'actualité, le bienfondé, l'exactitude ou le caractère raisonnable de tout énoncé, renseignement ou conclusion figurant dans la documentation de référence. Elle ne saurait être tenue responsable des erreurs ou omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information contenue ou sous-entendue dans le présent sommaire, les rapports desquels il est tiré, ou la documentation de source.

Ce document est destiné à un usage dans le contexte du système de santé canadien. Les autres systèmes de soins de santé sont différents; les problèmes ou les renseignements relatifs au sujet faisant l'objet de ce document peuvent varier dans d'autres instances administratives; tout usage (ou mésusage) de ce document en dehors du Canada se fait au propre risque de l'utilisateur. Les modalités d'utilisation et toute question ou cas de toute nature résultant du contenu ou de l'utilisation (malveillante ou non) de ce document seront régies par et interprétées selon les lois de la province de l'Ontario et les lois canadiennes applicables. Tout litige découlant des présentes modalités sera tranché exclusivement par une cour relevant de la compétence de la province de l'Ontario.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu final de ce document. Les énoncés et conclusions qui y apparaissent reflètent l'opinion de l'ACMTS, et non celle de ses comités consultatifs et examinateurs. Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés dans le présent sommaire ou les rapports connexes ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du Canada. La production de ce document a été rendue possible grâce à l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'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'Île-du-Prince-Édouard, de la Saskatchewan et du Yukon.

Vous pouvez utiliser, télécharger ou imprimer ce document à des fins personnelles non commerciales ou à des fins de recherche et d'étude privées uniquement, pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS soit dûment mentionnée. Il vous est autrement interdit de copier, de reproduire, de modifier, de traduire, de télécharger, d'enregistrer électroniquement, de publier à nouveau ou de redistribuer tout contenu de ce document de quelque façon ou par quelque moyen que ce soit, sans avoir obtenu le consentement écrit exprès de l'ACMTS.

Pour toute demande concernant cet avis ou toute autre question de nature légale relative aux services de l'ACMTS, veuillez communiquer avec la vice-présidence des services généraux de l'ACMTS à [corporateservices@cadth.ca](mailto:corporateservices@cadth.ca).

## SOMMAIRE

### Introduction

À l'heure actuelle, le traitement de référence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) repose sur une combinaison d'antirétroviraux prescrits dans le but principal de supprimer la charge virale le plus possible et de maintenir cette suppression virale afin de rétablir et de préserver la fonction immunitaire, d'améliorer la qualité de vie et de réduire la morbidité et la mortalité liées au VIH. Genvoya (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide fumarate) (EVG/COBI/FTC/TAF) est une association médicamenteuse qui se présente en un comprimé, dont Santé Canada a autorisé l'usage dans le traitement de l'infection par le VIH de type 1 (VIH-1) chez la personne de 12 ans ou plus (dont le poids est  $\geq 35$  kg) qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à l'un ou l'autre de ses composants. Le médicament s'apparente à Stribild (EVG/COBI/FTC/ténofovir disoproxil fumarate [TDF]), sauf que le promédicament TAF remplace le promédicament TDF.

Indication à l'étude
Le traitement de l'infection due au virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez la personne de 12 ans ou plus (pesant 35 kg ou plus) qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à l'un ou l'autre des composants de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.
Critère d'inscription demandé par le promoteur
Le traitement de l'infection due au VIH-1 chez la personne de 12 ans ou plus, jamais traitée encore ou en suppression virale, qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à l'un ou l'autre des composants de l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF.

L'objectif de la présente revue systématique consiste à évaluer les effets bénéfiques et les effets néfastes de l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez la personne âgée de 12 ans ou plus qui ne présente aucune mutation connue associée à la résistance à l'un ou l'autre des composants de l'association médicamenteuse.

### Résultats et interprétation

#### Études retenues

Les preuves examinées dans la revue systématique proviennent de 2 essais cliniques de phase 3 multicentriques, à double insu, à double placebo, comparatifs avec traitement de référence, évaluant la non-infériorité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF (étude 104, n = 872; étude 111, n = 872), d'un essai clinique de phase 3 multicentrique, en mode ouvert, comparatif avec traitement de référence, évaluant la non-infériorité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF (étude 109, n = 1 443) et de 2 études de cohorte multicentriques en mode ouvert comportant un seul groupe d'intervention (étude 112, n = 252; étude 106, n = 48). Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est le pourcentage de patients dont le taux d'acide ribonucléique (ARN) viral est  $< 50$  copies/ml la semaine 48 (études 104, 111 et 109) ou la semaine 24 (études 112 et 106) conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la FDA. Dans les études 104, 111 et 109, la marge de non-infériorité est de 12 %, marge acceptée par la FDA.

Les participants des études 104 et 111 sont des adultes jamais traités encore, alors que ceux de l'étude 109 sont des adultes en suppression virologique soumis à une trithérapie antirétrovirale

composée de TDF/FTC et d'un troisième médicament. Aucun aspect méthodologique d'importance ne vient limiter la portée de ces études. Il n'y a pas de données comparatives directes avec l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC), trithérapie offerte au Canada, que le Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis recommande en première intention. Les études 112 et 106 évaluent l'efficacité et l'innocuité de l'association EVG/COBI/FTC/TAF dans le traitement de l'infection au VIH chez des adultes en insuffisance rénale légère ou modérée pour la première, chez des adolescents jamais traités encore pour la seconde. Parce qu'il n'y a pas de groupe témoin, les résultats ne peuvent rien dire de l'efficacité et de l'innocuité relatives de l'association EVG/COBI/FTC/TAF dans les groupes en question. En outre, au vu de la petite taille des échantillons, ils ne permettent pas de tirer de conclusion solide sur l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse dans ces groupes.

### **Efficacité**

Dans les études 104 et 111, l'association médicamenteuse EVG/COBI/FTC/TAF se révèle non inférieure dans une mesure statistiquement significative à l'association EVG/COBI/FTC/TDF sur le plan du principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité (voir Tableau 1). Dans l'étude 109, les résultats des analyses principales démontrent que les patients qui sont passés à EVG/COBI/FTC/TAF sont remarquablement plus nombreux à voir leur charge virale diminuer à < 50 copies/ml la semaine 48 que les patients qui ont poursuivi le traitement en place consistant en TDF/FTC + un troisième médicament. Dans l'étude 112, l'analyse principale démontre un taux de réussite virologique de 95,0 % la semaine 24 chez ceux qui ont délaissé leur régime antirétroviral au profit de l'association EVG/COBI/FTC/TAF et de 83,3 % chez les adultes non traités auparavant (voir le

Tableau 2). Dans l'étude 106, l'association EVG/COBI/FTC/TAF amène un taux de réussite virologique la semaine 24 de 91,3 % chez les 23 adolescents jamais soumis à une thérapie antirétrovirale jusque-là.

Jusqu'à la semaine 48, dans les trois essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR), très peu de patients ont manifesté une résistance génotypique. Dans les études 112 et 106, aucun des participants traités par l'association EVG/COBI/FTC/TAF n'a présenté de résistance ou de mutation nouvelle jusqu'à la semaine 48. De plus, rien ne distingue l'association de ses comparateurs sous l'angle de la qualité de vie liée à la santé (QVLS).

### Effets néfastes

Au bas mot, 80 % des patients de chacune des études ont subi au moins un incident indésirable apparu au traitement. La diarrhée, la nausée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les incidents indésirables les plus fréquents avec l'association EVG/COBI/FTC/TAF. Le pourcentage de patients traités par l'association ayant subi un incident indésirable grave varie d'une étude à une autre. Dans les trois ECR, les participants traités par EVG/COBI/FTC/TAF sont moins nombreux à avoir cessé le traitement pour cause d'effets indésirables que les participants traités par un comparateur. L'on dénombre deux décès dans l'étude 104 (dont un dans le groupe EVG/COBI/FTC/TAF) et trois dans l'étude 111 (dont un dans le groupe EVG/COBI/FTC/TAF). Dans l'étude 109, quatre patients qui sont passés du régime en place composé de FTC/TDF + un troisième médicament à l'association EVG/COBI/FTC/TAF décèdent, mais aucun de ces décès n'est attribué au traitement; aucun décès ne survient dans le groupe comparateur. Il n'y a pas de décès dans les études 112 et 106.

La présence de TDF dans un traitement antirétroviral combiné est associée à des lésions rénales et à une insuffisance rénale, quoique cela justifie rarement l'arrêt du traitement selon le clinicien expert consulté dans le cadre de la présente revue systématique. Par comparaison avec l'association EVG/COBI/FTC/TDF, le régime EVG/COBI/FTC/TAF diminue l'effet sur la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] médian) dans la période de 48 semaines chez les patients jamais traités encore dans les études 104 et 111. Dans l'étude 109, le DFGe médian augmente légèrement par rapport à la valeur initiale chez les participants qui passent de leur régime en place formé de FTC/TDF + un troisième médicament à l'association EVG/COBI/FTC/TAF, alors qu'il diminue chez ceux qui poursuivent le traitement par le régime en place; la différence entre les groupes est significative. Dans l'étude 112, chez les adultes en suppression virologique, la fonction rénale a diminué au terme de 24 semaines, semble-t-il, mais l'ampleur de l'effet varie selon la gravité de l'insuffisance rénale au début de l'étude. Dans cette même étude, chez les patients jamais traités encore, la variation du DFGe médian est minime. Dans l'étude 106, la baisse du DFGe médian dans la période de 24 semaines chez les adolescents jamais traités auparavant est plus prononcée apparemment que dans les études auprès d'adultes. Somme toute, le clinicien expert consulté souligne que l'ampleur de l'effet et de la différence entre les groupes d'intervention n'a sans doute pas d'importance dans la pratique clinique, mais qu'il y a lieu de surveiller cet effet à long terme.

La perte osseuse est accélérée chez les personnes infectées par le VIH comparativement à la population en général, et c'est particulièrement vrai chez les personnes traitées par le TDF, quoique le risque de fracture soit faible de l'avis du clinicien expert consulté. Dans les trois ECR, le traitement par l'association EVG/COBI/FTC/TAF semble freiner les effets néfastes sur les os, comme en témoigne la variation de la densité minérale osseuse (DMO) moyenne à la hanche et à la colonne vertébrale dans la période de 48 semaines. Dans l'étude 112, la DMO moyenne à la hanche et à la colonne vertébrale dans la période de 24 semaines augmente chez les patients qui passent du régime antirétroviral en place avant l'étude à l'association EVG/COBI/FTC/TAF, alors qu'elle diminue chez les patients jamais traités

auparavant. Dans l'étude 106, la DMO moyenne de la colonne vertébrale et de l'organisme entier sauf la tête augmente chez les adolescents jamais traités encore dans la période de 24 semaines. Le clinicien expert consulté mentionne que l'ampleur de l'effet toutes études confondues n'a sans doute pas d'importance dans la pratique clinique, mais qu'il y a lieu de surveiller cet effet à long terme.

**Conclusion**

Dans deux ECR, l'association EVG/COBI/FTC/TAF produit en 48 semaines de traitement des taux de suppression virologique statistiquement semblables à ceux obtenus avec le régime EVG/COBI/FTC/TDF chez des adultes infectés par le VIH jamais traités auparavant. Dans l'autre ECR, le passage d'un régime antirétroviral renfermant FTC/TDF à l'association EVG/COBI/FTC/TAF chez des patients en suppression virologique s'accompagne d'une hausse de taux de suppression virologique en 48 semaines comparativement au maintien du régime antirétroviral en place. Dans ces essais cliniques, la fréquence des incidents indésirables est relativement la même pour l'association EVG/COBI/FTC/TAF que pour les comparateurs; la diarrhée, la nausée, l'infection des voies respiratoires supérieures et la céphalée sont les incidents plus courants. Même si le déclin de la fonction rénale (DFGe) et la baisse de la DMO sont moindres avec l'association EVG/COBI/FTC/TAF qu'avec l'association EVG/COBI/FTC/TDF, les changements observés ne sont probablement pas importants à court terme en pratique clinique, et leur importance du point de vue du risque d'insuffisance rénale ou de fracture à long terme est incertaine. L'association EVG/COBI/FTC/TAF amène un haut taux de suppression virologique et ne cause qu'une minime variation du DFGe médian dans une étude à un seul groupe d'intervention menée auprès de personnes atteintes d'insuffisance rénale légère ou modérée. De même, l'essai clinique de petite taille à un seul groupe d'intervention dont les participants sont des adolescents jamais traités encore fait état d'un haut taux de suppression virologique; toutefois, en l'absence d'essais cliniques comparatifs avec EVG/COBI/FTC/TDF ou un autre régime antirétroviral en un seul comprimé, l'efficacité et l'innocuité relatives de l'association EVG/COBI/FTC/TAF dans ce groupe par rapport à la population adulte demeurent incertaines.

**TABLEAU 1 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — ADULTES JAMAIS TRAITÉS ENCORE OU EN SUPPRESSION VIROLOGIQUE**

		Étude 104		Étude 111		Étude 109	
		EVG/COBI/FTC/TAF (N = 435)	Stribild (N = 432)	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 431)	Stribild (N = 435)	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 959)	FTC/TDF + un autre médicament (N = 477)
<b>Réussite virologique<sup>a</sup></b>							
N	AEI	435	432	431	435	959	477
	AEP					921	440
ARN VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)	AEI	405 (93,1)	399 (92,4)	395 (91,6)	385 (88,5)	932 (97,2)	444 (93,1)
	AEP					913 (99,1)	435 (98,9)
Différence en % (IC à 95 %) <sup>b</sup> valeur P	AEI	1,0 (-2,6 à 4,5); P = 0,58		3,1 (-1,0 à 7,1); P = 0,13		4,1 (1,6 à 6,7); P = 0,0002	
	AEP					0,3 (PI); P = PI	
<b>Incidents indésirables (II)</b>							
Participants subissant > 0 II N (%)						828 (86,3)	399 (83,7)
<b>Incidents indésirables graves (IIG)</b>							
Participants subissant > 0 IIG						65 (6,8)	35 (7,3)

## SOMMAIRE DU PCEM SUR GENVOYA

	Étude 104		Étude 111		Étude 109	
	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 435)	Stribild (N = 432)	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 431)	Stribild (N = 435)	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 959)	FTC/TDF + un autre médicament (N = 477)
N (%)						
<b>Abandons pour cause d'effets indésirables (ACEI)</b>						
N (%)					9 (0,9)	12 (2,5)
<b>Décès</b>						
N (%)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,2)	2 (0,5)	4 (0,4)	0

AEI = analyse de l'ensemble intégral; AEP = analyse de l'ensemble conforme au protocole; ARN = acide ribonucléique; COBI = cobicistat; EVG = elvitégravir; FTC = emtricitabine; IC = intervalle de confiance; PI = pas indiqué; TAF = ténofovir alafénamide fumarate; TDF = ténofovir disoproxil fumarate; VIH-1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1.

<sup>a</sup>La marge de non-infériorité est de 12 %.

<sup>b</sup>L'IC est de 95,002 % dans les études 104 et 111 et de 95,01 % dans l'étude 109.

**TABLEAU 2 : RÉSUMÉ DES RÉSULTATS — GROUPES PARTICULIERS**

	Étude 112* (insuffisance rénale à divers degrés)			Étude 106* (adolescents)	
Réussite virologique (analyse ponctuelle)	Passage à EVG/COBI/FTC/TAF			Jamais subis traitement antirétroviral EVG/COBI/FTC/TAF (N = 6)	EVG/COBI/FTC/TAF (N = 48)
	DFGe <sub>CG</sub> initial < 50 ml/min (N = 80)	DFGe <sub>CG</sub> initial ≥ 50 ml/min (N = 162)	Total (N = 242)		
<b>Réussite virologique</b>					
N	80	162	242	6	23
ARN VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)	76 (95,0)	154 (95,1)	230 (95,0)	5 (83,3)	21 (91,3)
<b>Incidents indésirables (II)</b>					
Participants ayant subi > 0 II, N (%)	67 (83,8)	142 (87,7)	209 (86,4)	5 (83,3)	39 (81,3)
<b>Incidents indésirables graves (IIG)</b>					
Participants ayant subi > 0 IIG, N (%)	0	0	0	0	4 (8,3)
<b>Abandons pour cause d'effets indésirables</b>					
N (%)	6 (7,5)	2 (1,2)	8 (3,3)	0	0
<b>Décès</b>					
N (%)	0	0	0	0	0

ARN = acide ribonucléique; COBI = cobicistat; DFGe<sub>CG</sub> = débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule Cockcroft-Gault; EVG = elvitégravir; FTC = emtricitabine; TAF = ténofovir alafénamide fumarate; VIH-1 = virus de l'immunodéficience humaine de type 1.