



COMITÉ CANADIEN D'EXPERTISE SUR LES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS RECOMMANDATION FINALE

EMTRICITABINE et TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (Descovy — Gilead Sciences Canada)

**Indication : l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine
de type 1 (VIH-1)**

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse emtricitabine/ténofovir alafénamide (FTC/TAF) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), en combinaison avec d'autres antirétroviraux (comme les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI] ou les inhibiteurs de protéase), chez l'adolescent de 12 ans ou plus (pesant 35 kg ou plus) et l'adulte, sous réserve de la condition que voici :

Condition :

1. Le coût de l'association FTC/TAF ne saurait dépasser celui de l'association FTC/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF).

Motifs de la recommandation :

1. Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) démontrent que l'association elvitégravir (EVG)/cobicistat (COBI)/FTC/TAF est non inférieure à l'association EVG/COBI/FTC/TDF dans la suppression de la charge virale en 48 semaines de traitement chez des adultes infectés par le VIH-1 jamais traités auparavant. Deux ECR démontrent que le régime thérapeutique renfermant FTC/TAF qui vient se substituer à un régime contenant FTC/TDF, les autres antirétroviraux étant les mêmes, est tout aussi efficace en 48 semaines dans le maintien de la suppression de la charge virale chez des adultes. Une étude clinique en mode ouvert à un seul groupe constate que, chez 23 adolescents jamais traités encore, le traitement par l'association EVG/COBI/FTC/TAF s'accompagne d'un taux de réussite virologique de 91,3 % en 24 semaines. Une étude en mode ouvert démontre que, chez des insuffisants rénaux qui délaissent leur régime antirétroviral au profit de l'association EVG/COBI/FTC/TAF pendant 24 semaines, le taux de réussite virologique est de 95,0 %.
2. Au prix indiqué par le fabricant de 28,57 \$ le comprimé, l'association FTC/TAF coûte sensiblement la même chose que d'autres régimes thérapeutiques d'usage courant dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adolescent et l'adulte.

À souligner :

1. Le CCEM fait remarquer que le coût des antirétroviraux n'est pas forcément le même pour tous les régimes d'assurance médicaments adhérant au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM).

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'association emtricitabine/ténofovir alafénamide (FTC/TAF) dans le traitement de l'infection par le VIH-1, en combinaison avec d'autres antirétroviraux (comme des INNTI ou des inhibiteurs de protéase), chez l'adolescent de 12 ans ou plus (pesant 35 kg ou plus) et chez l'adulte.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le PCEM : la revue systématique d'ECR et d'études pivots sur l'association FTC/TAF dans le traitement de l'infection au VIH-1, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et les observations de groupes de défense des intérêts de patients à propos des résultats du traitement et des aspects d'importance aux yeux des personnes infectées par le VIH-1.

Observations de patients :

Un groupe de défense des intérêts de patients, le Canadian Treatment Action Council, a répondu à la demande de rétroaction du PCEM. Il a collecté l'information par l'entremise d'un webinaire de consultation pancanadien et d'un sondage, et en s'inspirant de données d'un sondage utilisées lors de la présentation d'observations au sujet d'autres traitements de l'infection par le VIH-1.

- L'infection par le VIH est une maladie grave qui met en danger la vie du malade, qui affaiblit le système immunitaire et qui, si elle n'est pas traitée, prédispose le malade aux infections opportunistes.
- Outre les répercussions mentales et physiques de la maladie, les patients subissent souvent un grand stress et de la stigmatisation, et certains éprouvent de la difficulté à obtenir les traitements les plus efficaces.
- Les personnes porteuses du VIH sont préoccupées par le risque accru d'affections concomitantes, notamment le vieillissement accéléré, l'inflammation, la néphropathie, l'hépatopathie et la maladie cardiovasculaire ainsi que les fractures.
- Un participant au sondage s'est dit enthousiaste à la perspective de passer d'un régime contenant FTC/TDF à un régime renfermant FTC/TAF « s'il est moins néfaste à long terme », quoiqu'il s'attende à ce que le profil d'innocuité soit le même.
- L'adhésion thérapeutique est particulièrement importante dans la réussite du traitement de l'infection par le VIH surtout que l'on sait que le manquement à cet égard peut entraîner une résistance à une classe de médicaments. Dans cette éventualité, le patient n'a d'autre choix que d'opter pour un régime thérapeutique différent. C'est pourquoi les patients jugent qu'il est vital d'avoir à leur disposition le plus grand nombre d'options possibles.

Essais cliniques

La revue systématique du PCEM couvre 3 essais cliniques de phase 3 multicentriques, à double insu, à double placebo, comparatifs avec traitement de référence, évaluant la non-infériorité (étude 104, N = 872; étude 111, N = 872; étude 1089, N = 663), un essai clinique de phase 3 multicentrique, en mode ouvert, comparatif avec traitement de référence, évaluant la

non-infériorité (étude 109, N = 1 443) et 2 études de cohorte multicentriques en mode ouvert (étude 112, N = 252; étude 106, N = 48). Les participants des études 104 et 111 sont des adultes jamais traités encore, alors que ceux des études 109 et 1089 sont des adultes en suppression virologique soumis à un traitement antirétroviral composé de FTC/TDF entre autres; c'est-à-dire EVG/COBI/FTC/TAF ou une trithérapie formée de FTC/TAF et d'un troisième médicament. 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-1 chez des adultes en insuffisance rénale légère ou modérée pour la première, chez des adolescents jamais traités encore pour la seconde. L'inclusion d'études évaluant le traitement antirétroviral EVG/COBI/FTC/TAF se justifie par les preuves provenant de deux études de bioéquivalence de phase 1 (études 1472 et 1473). Les composants FTC et TAF du régime formé seulement de FTC/TAF ou combinés avec EVG + COBI s'avèrent bioéquivalents aux composants FTC et TAF de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.

Paramètres d'intérêt

Le PCEM a précisé les paramètres d'intérêt dans le protocole de sa revue systématique :

- La réussite virologique — le pourcentage de patients dont la charge virale est < 50 copies/ml (conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la Food and Drug Administration [FDA]).
- La résistance.
- La qualité de vie liée à la santé.
- L'adhésion thérapeutique.
- Les incidents indésirables dans l'ensemble, les incidents indésirables graves, les abandons de traitement pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables (rénaux et osseux).

Le principal résultat d'intérêt dans l'évaluation de l'efficacité est le pourcentage de patients dont le taux d'ARN viral est < 50 copies/ml la semaine 48 (études 104, 111, 109 et 1089) ou la semaine 24 (études 112 et 106) conformément à l'algorithme d'analyse ponctuelle de la FDA.

Efficacité

- Dans les études 104, 111, 109 et 1089, les régimes composés de FTC/TAF (EVG/COBI/FTC/TAF ou FTC/TAF + un troisième médicament) se révèlent non inférieurs au régime renfermant FTC/TDF (EVG/COBI/FTC/TDF) sur le plan du pourcentage de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est < 50 copies/ml. La différence de proportion entre les groupes va comme suit :
 - étude 104 : 1,0 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -2,6 à 4,5) dans l'analyse de l'ensemble intégral et -0,1 % (IC à 95 % de -2,2 à 2,1) dans l'analyse de l'ensemble conforme au protocole;
 - étude 111 : 3,1 % (IC à 95 % de -1,0 à 7,1) dans l'analyse de l'ensemble intégral et 1,6 % (IC à 95 % de -1,1 à 4,4) dans l'analyse de l'ensemble conforme au protocole;
 - étude 109 : 4,1 % (IC à 95 % de 1,6 à 6,7) dans l'analyse de l'ensemble intégral et 0,3 % (IC à 95 % non mentionné) dans l'analyse de l'ensemble conforme au protocole;
 - étude 1089 : 1,3 % (IC à 95 % de -2,5 à 5,1) dans l'analyse de l'ensemble intégral (aucune donnée sur l'analyse de l'ensemble conforme au protocole).

- Dans l'étude 112, l'analyse principale démontre un taux de réussite virologique de 95,0 % la semaine 24 chez les adultes qui ont délaissé leur régime antirétroviral au profit de l'association EVG/COBI/FTC/TAF.
- 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.
- Dans les études 104 et 111, respectivement 7 participants (0,8 %) traités par un régime renfermant FTC/TAF et 5 participants (0,6 %) traités par un régime renfermant FTC/TDF, qui subissent un échec virologique, manifestent une résistance génotypique primaire pendant 48 semaines. Dans l'étude 109, un participant passé au traitement par EVG/COBI/FTC/TAF a présenté une résistance virale au FTC tout au long de 48 semaines. Dans l'étude 1089, un participant (0,3 %) traité par un régime renfermant FTC/TAF manifeste une résistance génotypique pendant 48 semaines, mais aucun de ceux traités par un régime renfermant FTC/TDF. Dans les études 112 et 106, jusqu'à la semaine 48, aucun des patients traités par un régime renfermant FTC/TAF ne présente une nouvelle résistance ou mutation, non présente au début de l'étude.
- Il n'y a pas de différence de qualité de vie liée à la santé entre les participants traités par un régime contenant FTC/TAF et ceux traités par un régime renfermant FTC/TDF.
- Toutes les études confondues, on observe un taux d'adhésion thérapeutique ≥ 95 % chez 77 % des participants ou plus de chacun des groupes d'intervention.

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Au bas mot, 80 % des patients de chacune des études ont subi au moins un incident indésirable apparu au traitement.
- La diarrhée (9 % à 19 %), la nausée (< 5 % à 23 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (9 % à 17 %) et la céphalée (7 % à 17 %) sont, semble-t-il, les incidents indésirables les plus fréquents avec les régimes antirétroviraux renfermant FTC/TAF.
- Même si le déclin de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe]) et la baisse de la densité minérale osseuse sont moindres avec les régimes renfermant FTC/TAF qu'avec ceux contenant 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.

Coût et rentabilité

Le prix du comprimé de FTC/TAF à 200 mg-10 mg ou à 200 mg-25 mg indiqué par le fabricant, et qui correspond au coût journalier du traitement selon la posologie recommandée, est de 28,57 \$. L'analyse de coûts du fabricant compare toutes les thérapies antirétrovirales recommandées et les options de rechange selon les lignes directrices de 2015 du Department of Health and Human Services (DHHS) aux États-Unis (*Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*). FTC/TAF et FTC/TDF sont jugés semblables sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité sur la foi des preuves issues des essais cliniques. La théorie du fabricant veut que l'association FTC/TAF remplace à terme l'association FTC/TDF; ainsi, il compare le coût journalier du traitement par les régimes renfermant FTC/TDF avec celui de FTC/TDF ou celui de FTC/TAF.

Voici les principaux aspects qui limitent la portée de l'analyse de l'avis du PCEM :

- Il n'y a pas de preuves comparatives à propos de l'effet des régimes renfermant FTC/TAF ou FTC/TDC chez les adolescents. Par conséquent, l'hypothèse voulant que les deux soient semblables des points de vue de l'efficacité et des effets néfastes est incertaine et, pour cette population, l'analyse cout-efficacité aurait sans doute été plus judicieuse que l'analyse de couts.
- Le clinicien expert estime que l'association FTC/TAF pourrait être utilisée en pratique clinique dans le traitement de première intention en combinaison avec le dolutégravir, le raltégravir, le darunavir accompagné du potentialisateur ritonavir (DRV)/r ou du couple DRV/COBI. Toutefois, il n'y a pas de données cliniques qui permettraient de comparer FTC/TAF et FTC/TDF chez des patients jamais traités encore, outre les données au sujet des régimes contenant EVG/COBI. Donc, l'efficacité clinique et l'innocuité comparatives de FTC/TAF et de FTC/TDF utilisés dans le régime thérapeutique initial qui ne renferme pas EVG/COBI sont incertaines; de même, le choix de l'analyse de couts pour ces régimes, de préférence à l'analyse cout-efficacité, paraît inapproprié.

Le prix indiqué de FTC/TAF est inférieur de 0,51 \$ à celui de FTC/TDF selon la liste des médicaments assurés de l'Ontario, mais supérieur de 0,87 \$ à celui de FTC/TDF selon la liste des médicaments assurés de la Saskatchewan (le plus bas prix au Canada d'après les renseignements dont dispose le PCEM). Le PCEM fait remarquer que les régimes renfermant FTC/TDF ou FTC/TAF ne sont pas les régimes les moins chers recommandés ou proposés par le DHHS qui sont offerts au Canada.

Autres sujets de discussion :

Le CCEM note ce qui suit :

- Il se pourrait que l'association FTC/TAF soit prescrite en prophylaxie préexposition, ce qui n'est pas une indication autorisée de ce médicament.
- Aucune des études retenues ne se penche sur le passage d'une thérapie à une autre chez le patient dont la charge virale n'est pas supprimée. Les résultats du test de résistance génotypique devraient orienter l'utilisation de FTC/TAF dans un tel cas.
- Le profil de toxicité à court terme (densité minérale osseuse, débit de filtration glomérulaire) des médicaments qui composent l'association FTC/TAF donne à penser que celle-ci est plus avantageuse que l'association FTC/TDF sur ce plan. Cependant, les effets à long terme sont encore inconnus.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} Lindsay Nicolle (présidente), James Silvius (vice-président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Peter Jamieson, Anatoly Langer, Kerry Mansell, Irvin Mayers, Yvonne Shevchuk, Adil Virani et Harindra Wijeyesundera, et MM. Frank Gavin et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 juillet 2016

Absences : aucune

Conflits d'intérêts : aucun

À propos du présent document :

Le CCEM formule des recommandations ou des conseils sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics adhérant au PCEM.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM formule sa recommandation ou ses conseils. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé la suppression de renseignements confidentiels.

La recommandation ou les conseils du CCEM ne viennent pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

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