

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

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

(finale)

DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (Symtuza — Janssen)

Indication : traitement de 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 le remboursement de l'association médicamenteuse darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (D/C/F/TAF) comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un des composants de l'association D/C/F/TAF, sous réserve de la condition suivante :

Condition

- Le coût total du traitement par l'association D/C/F/TAF pour le régime d'assurance médicaments ne doit pas dépasser le coût total de la trithérapie ou de la quadrithérapie en un seul comprimé qui est la moins coûteuse.

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

Version : 1.0

Date de publication : Juillet 2018

Longueur du rapport : 6 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.

DARUNAVIR/COBICISTAT/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (Symtuza — Janssen Canada)

Indication : traitement de 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 le remboursement de l'association médicamenteuse darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (D/C/F/TAF) comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un des composants de l'association D/C/F/TAF, sous réserve de la condition suivante :

Condition

- Le cout total du traitement par l'association D/C/F/TAF pour le régime d'assurance médicaments ne devrait pas dépasser le cout total de la trithérapie ou de la quadrithérapie en un seul comprimé qui est la moins couteuse.

Motifs de la recommandation

- Deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) de non-infériorité, à double insu et multicentriques (GS-US-299-0102 [N = 153] et AMBER [N = 725]) démontrent que l'association D/C/F/TAF n'est pas inférieure à la prise concomitante des composants D/C et F/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) pour ce qui est de la proportion de patients atteignant la réussite virologique (c.-à-d. un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) chez les patients n'ayant jamais été traités, jusqu'à la 48^e semaine de traitement. Un ECR de non-infériorité, ouvert et multicentrique (EMERALD, N = 1141) démontre que le passage à l'association D/C/F/TAF n'est pas inférieur à la poursuite du traitement par un inhibiteur de protéase potentialisé (IPp) en association avec F/TDF pour ce qui est du rebond virologique pendant 48 semaines chez les patients ayant déjà été traités et en état de suppression virologique.
- Trois essais de bioéquivalence ou de biodisponibilité de phase I démontrent que l'association D/C/F/TAF possède un profil pharmacocinétique semblable à celui de ses composants D/C et F/TAF administrés en concomitance.
- Au prix indiqué par le fabricant de 52,44 \$ par jour, l'association D/C/F/TAF coute plus cher que les autres trithérapies ou quadrithérapies en un seul comprimé recommandées dans les lignes directrices relatives au traitement dans la même indication.

Points de discussion :

- En général, les lignes directrices, comme les *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV* émises par le Department of Health and Human Services aux États-Unis (É.-U.), recommandent des trithérapies ou des quadrithérapies en un seul comprimé à base d'inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase en traitement de première intention chez la plupart des personnes infectées par le VIH. Les commentaires du clinicien expert indiquent que les traitements à base d'inhibiteurs de protéase ne sont donc pas considérés comme traitement de première intention chez la plupart des patients infectés par le VIH en raison de la nécessité d'utiliser un agent de potentialisation pharmacologique et de leur profil d'innocuité (p. ex., diarrhée, aggravation de l'intolérance au glucose, dyslipidémie).
- Le CCEM constate qu'il y a un besoin à combler concernant les schémas en un seul comprimé (SSC) pour les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique et acquis une résistance virale génotypique. Toutefois, la dose quotidienne de 800 mg de darunavir dans Symtuza est inférieure à la posologie de 600 mg deux fois par jour recommandée pour traiter les patients dont le virus est résistant au darunavir. L'association D/C/F/TAF ne vient donc pas combler ce besoin.
- Les données disponibles ne permettent pas de connaître la santé osseuse ni le risque de fracture à long terme. Le clinicien expert a exprimé des inquiétudes concernant l'utilisation à long terme du TAF chez les adolescents en raison de ses répercussions possibles sur leur développement osseux.

- Les patients coinfectés par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C ont été exclus des ECR pris en considération dans la présente évaluation. L'innocuité et l'efficacité de l'association D/C/F/TAF n'ont pas été établies chez cette population de patients.

Contexte

Santé Canada a autorisé la commercialisation de l'association médicamenteuse à dose fixe D/C/F/TAF comme schéma thérapeutique complet dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) qui ne présentent aucune mutation connue associée à une résistance à l'un des composants de l'association D/C/F/TAF. Il s'agit d'un seul comprimé combiné à dose fixe renfermant 800 mg de darunavir (D), 150 mg de cobicistat (C), 200 mg d'emtricitabine (F) et 10 mg de ténofovir alafénamide (TAF).

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

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) : une revue de l'information fournie par le fabricant sur la justification thérapeutique, la place dans le traitement, l'efficacité et les effets néfastes de l'association D/C/F/TAF et une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également examiné les commentaires d'un clinicien expert qui traite des patients infectés par le VIH et les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats thérapeutiques et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients.

Observations de patients

Un groupe de patients, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, a répondu à la demande de rétroaction émise par le PCEM. L'information présentée provient principalement d'une consultation pancanadienne au sujet du processus du PCEM dans le cadre d'un webinaire, des principaux résultats des essais cliniques sur l'association D/C/F/TAF et de consultations antérieures, mais récentes. Voici le résumé des observations transmises par ce groupe :

- 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.
- Les patients infectés par le VIH ont souvent tendance à subir une « accélération du vieillissement » et à devenir plus vulnérables aux affections comorbides non infectieuses ou inflammatoires; de plus, ils présentent souvent des résultats négatifs sur la santé mentale.
- Un besoin reste encore à combler, car certains patients ne parviennent toujours pas à obtenir une suppression virale, malgré de multiples tentatives au moyen de différents schémas thérapeutiques.
- 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 schéma 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 du PCEM comprend un ECR de phase II (GS-US-299-0102, à double insu et de non-infériorité, N = 153) et deux ECR de phase III en cours (AMBER, à double insu et de non-infériorité, N = 725; EMERALD, ouvert et de non-infériorité, N = 1141). Dans les essais GS-US-299-0102 et AMBER, l'efficacité et l'innocuité de l'association médicamenteuse à dose fixe D/C/F/TAF (800 mg/150 mg/200 mg/10 mg) à prendre une fois par jour sont comparées à celles de la prise concomitante du D (800 mg), du C (150 mg) et de l'association F/TDF (200 mg/300 mg) une fois par jour, ou de la prise concomitante de l'association D/C (800 mg/150 mg) et de l'association F/TDF (200 mg/300 mg) chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. Dans l'essai EMERALD, des patients en état de suppression virologique stable grâce à un traitement antirétroviral comprenant un IPP administré avec l'association F/TDF ont été répartis au hasard soit pour recevoir l'association à dose fixe D/C/F/TAF une fois par jour ou pour poursuivre leur traitement IPP + F/TDF.

Critères d'évaluation

Les résultats suivants ont été évalués :

- la réussite ou le rebond virologique — pourcentage de patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml (réussite) ou ≥ 50 copies/ml (rebond) (algorithme Snapshot défini par la Food and Drug Administration [FDA]);

- les événements indésirables dans l'ensemble, les événements indésirables graves, les abandons pour cause d'effets indésirables et les effets néfastes notables (systèmes rénal et osseux).

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité des essais GS-US-299-0102 et AMBER est la proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 24^e semaine (GS-US-299-0102) ou à la 48^e semaine (AMBER) de traitement, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la FDA. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'essai EMERALD est la proportion de patients présentant un rebond virologique (taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/ml, conformément à l'algorithme Snapshot défini par la FDA) cumulatif jusqu'à la 48^e semaine après le début du traitement.

Efficacité

- Dans l'essai GS-US-299-0102, l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieure à la prise concomitante des composants D, C et F/TDF pour ce qui est de la réussite virologique à la 24^e semaine de traitement chez les patients n'ayant jamais été traités : la différence de proportion est de 3,3 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -11,4 % à 18,1 %), valeur de $P = 0,64$ (analyse de l'ensemble intégral).
- Dans l'essai AMBER, l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieure à la prise concomitante de l'association D/C et de l'association F/TDF pour ce qui est de la réussite virologique à la 48^e semaine de traitement chez les patients n'ayant jamais été traités : la différence de proportion est de 2,7 % (IC à 95 % de -1,6 % à 7,1 %), valeur de $P < 0,0001$ (analyse de l'ensemble selon l'intention de traiter).
- Dans l'essai EMERALD, le passage à l'association à dose fixe D/C/F/TAF se révèle non inférieure à la poursuite du traitement original par l'association Ipp + F/TDF pour ce qui est du rebond virologique jusqu'à la 48^e semaine chez les patients en état de suppression virologique : la différence de proportion est de 0,4 % (IC à 95 % de -1,5 % à 2,2 %), valeur de $P < 0,001$ (analyse de l'ensemble selon l'intention de traiter).

Effets néfastes (innocuité et tolérabilité)

- Dans l'essai GS-US-299-0102, le risque d'événements indésirables apparus au traitement est semblable entre l'association à dose fixe D/C/F/TAF (92 %) et la prise concomitante des composants D, C et F/TDF (94 %) chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement. Le risque d'événements indésirables graves est de 4,9 % pour les patients du groupe de l'association D/C/F/TAF et de 4 % pour ceux du groupe témoin. Des événements indésirables entraînant un arrêt prématuré de l'administration du médicament à l'étude ont été signalés chez 1,9 % des patients du groupe de l'association D/C/F/TAF et chez 4 % de ceux du groupe témoin. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés parmi les patients recevant l'association D/C/F/TAF sont la diarrhée (21,4 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (15,5 %), la fatigue (13,6 %), la nausée (12,6 %) et l'éruption cutanée (11,7 %). Les patients du groupe de l'association D/C/F/TAF montrent un meilleur profil d'innocuité rénale et une diminution moins importante de la densité minérale osseuse que ceux prenant séparément le D, le C et l'association F/TDF.
- D'après les résultats des essais AMBER et EMERALD, des événements indésirables apparus au traitement et liés à l'association à dose fixe D/C/F/TAF sont survenus chez de 82 % à 86 % des participants et aucun nouvel événement indésirable n'a été signalé sauf ceux connus et associés aux composants de l'association D/C/F/TAF pris séparément.

Cout et rapport cout/efficacité

Le fabricant a effectué une comparaison des coûts qui montre qu'au prix indiqué de 52,44 \$ par jour, par comprimé, l'association à dose fixe D/C/F/TAF équivaut au prix de ses composants pris séparément, à savoir l'association D/C (23,87 \$ par jour) et l'association F/TAF (28,57 \$ par jour) en se fondant sur les prix accessibles au public.

Voici les principaux aspects qui, de l'avis du PCEM, doivent être pris en considération :

- L'utilisation de l'association à dose fixe D/C/F/TAF peut entraîner des économies en honoraires de pharmacien comparativement aux schémas thérapeutiques qui utilisent ses composants pris séparément.
- D'après les commentaires du clinicien expert consulté par le PCEM, les patients préfèrent les schémas en un seul comprimé (SSC) aux schémas à plusieurs comprimés en raison de leur facilité d'administration.
- Le prix de l'association D/C et d'autres comparateurs à SSC varie selon les régimes d'assurance médicaments adhérant au PCEM, ce qui peut entraîner des variations quant aux économies possibles de coûts selon la province ou le territoire;

- Le PCEM a effectué une comparaison des coûts entre l'association D/C/F/TAF et d'autres SSC sur la base des commentaires du clinicien expert qu'il a consulté. Au prix indiqué, l'association D/C/F/TAF coûte plus cher que les autres SSC selon les prix accessibles au public, représentant un coût annuel plus élevé allant de 1614 \$ à 10 869 \$.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 20 juin 2018

Absences :

Aucune

Conflits d'intérêts :

Aucun