



## RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

### DARUNAVIR

(Prezista™ – Janssen-Ortho Inc.)

**Nouvelle indication : prise en charge de l'infection par le VIH-1  
chez l'adulte naïf de traitement**

#### Recommandation

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande d'inscrire le darunavir dans la liste des médicaments couverts pour l'adulte naïf de traitement antirétroviral, pour lequel la thérapie par des inhibiteurs de protéase semble indiquée.

#### Motifs de la recommandation

1. Le CCCEM a examiné les résultats de l'étude méthodique du PCEM qui inclut une analyse intérimaire portant sur un essai randomisé contrôlé (ECR) ouvert de 96 semaines chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) naïfs de traitement antirétroviral. L'analyse compare le traitement par darunavir, potentialisé par le ritonavir (800 mg/100 mg) au traitement par lopinavir potentialisé par le ritonavir (800 mg/200 mg). La proportion de patients infectés par le VIH-1 dont la charge virale était < 50 copies/ml à la 96<sup>e</sup> semaine était plus grande dans le groupe darunavir que dans le groupe lopinavir. Les effets secondaires sérieux et les retraits du traitement qu'ils occasionnaient étaient bien moindres pour le groupe de darunavir que pour le groupe lopinavir.
2. Le coût du traitement associant darunavir et ritonavir (800 mg/100 mg) est similaire à celui du traitement associant le lopinavir au ritonavir (800 mg/200 mg). Le coût de darunavir est comparable à celui des autres inhibiteurs de la protéase, dans le cas des patients qui n'ont pas besoin de thérapie incluant les inhibiteurs de la protéase. Le darunavir revient plus cher que l'efavirenz (600 mg), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse.

#### Contexte

Le darunavir est un inhibiteur de la protéase approuvé par Santé Canada pour le traitement du HIV-1 s'il est administré conjointement avec le ritonavir à 100 mg et avec les autres antirétroviraux. L'examen se concentre sur l'utilisation du darunavir chez l'adulte infecté par le HIV-1 naïf de traitement antirétroviral. Le darunavir est disponible en tablettes de 300 mg, de 400 mg et de 600 mg. La posologie recommandée chez les patients naïfs de traitement est de 800 mg une fois par jour.

#### Historique de la présentation

Le darunavir a été déjà évalué par le CCCEM dans le traitement du HIV-1 chez le patient prétraité et le CCCEM a recommandé de l'inscrire à la liste des médicaments assurés (voir Avis

### Programme commun d'évaluation des médicaments

de recommandation finale du CCCEM, le 14 février 2007). À ce moment-là, le darunavir avait un avis de conformité conditionnel de Santé Canada.

### **Résumé des délibérations du CCCEM**

Le CCCEM a examiné l'information suivante préparée par le PCEM : une étude méthodique des essais contrôlés randomisés (ECR) portant sur le darunavir chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitements et une critique de l'évaluation pharmaco économique du fabricant.

### **Essais cliniques**

L'étude méthodique du PCEM porte sur un ECR multicentrique (ARTEMIS) qui comprend 691 patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement, dont la charge virale ARN VIH-1 > 5000 copies/ml. Une comparaison a été établie entre le darunavir, 800 mg, potentialisés par le ritonavir à 100 mg, et le lopinavir, 800 mg, potentialisés par le ritonavir à 200 mg. Tous les patients ont reçu aussi une pharmacothérapie optimisée de fond avec du tenofovir et d'emtricitabine. ARTEMIS est une étude continue de 192 semaines et les résultats reportés sont ceux de l'analyse intérimaire qui était prévue pour la 96<sup>e</sup> semaine.

ARTEMIS est limité par sa conception ouverte et par le taux élevé de patients qui se sont retirés du traitement (20 %). Ce taux est différent pour le groupe de darunavir et pour le groupe de lopinavir (17 % contre 23 %). Le fait que l'essai n'est pas à double insu ne risque pas d'influer sur les résultats objectifs, tels que la réponse virologique.

### **Critères de jugement**

L'on considère que le critère de jugement le plus important d'ARTEMIS serait la proportion de patients dont la charge virale ARN VIH-1 était <50 copies/ml. La non-infériorité du traitement associant darunavir et ritonavir, comparativement au traitement associant l'opinai et ritonavir, a été évaluée. La marge de non-infériorité établie était à 12 %. En cas de non-infériorité, on avait prévu d'évaluer aussi la supériorité.

### **Résultats**

#### *Efficacité clinique*

- Dans la population de patients qu'on a l'intention de traiter, au bout de 96 semaines, on constate une proportion statistiquement plus grande de patients traités par darunavir, dont la charge virale ARN VIH-1 était < 50 copies/ml, que dans le groupe de patients traités au lopinavir [79 % contre 71 %, risque relatif : 1,12; intervalle de confiance de 95% allant de 1,02 à 1,22; P = 0.01]. Cette analyse intérimaire était planifiée d'avance et on ne sait pas encore si la supériorité est maintenue à long terme.
- L'on constate qu'il y a moins d'échecs virologiques dans le groupe de patients traités au darunavir que dans le groupe traité au lopinavir. L'échec virologique est défini comme un patient dont la charge virale reste < 50 copies/ml après 24 semaines de traitement ou comme un patient dont la charge virale atteint ce niveau de réponse mais par la suite devient mesurable.
- La variation du taux de CD4 et l'adhérence au traitement (définie par un patient qui prend >95 % des médicaments à l'essai) sont similaires entre les groupes darunavir et lopinavir.

*Effets indésirables (innocuité et tolérabilité)*

- Le groupe darunavir rapporte une proportion statistiquement bien moindre d'événements indésirables graves que le groupe lopinavir (10 % contre 16 %,  $P = 0,02$ ). Il en va de même pour les patients qui se sont retirés du traitement pour des effets indésirables (4% contre 9 %,  $P = 0,005$ ).
- La proportion de patients qui rapportent un événement indésirable lié aux lipides est moindre, statistiquement parlant, dans le groupe darunavir, que dans le groupe lopinavir (8 % contre 16 %;  $P = 0,002$ ). Ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter à cause de la différence dans la posologie entre les groupes traités au ritonavir et aussi à cause du manque d'uniformité dans l'utilisation des thérapies auxiliaires visant à diminuer les lipides.
- La proportion de patients avec des événements indésirables gastro-intestinaux tels la nausée, les vomissements ou la diarrhée était statistiquement moindre dans le groupe darunavir que dans le groupe lopinavir. Pendant une partie de l'essai, beaucoup de patients prenaient une plus ancienne formule de lopinavir – il est difficile de savoir si cela a influencé les résultats.

**Coût et rapport coût-efficacité**

Le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts qui compare le prix du darunavir potentialisé avec ritonavir aux autres schémas thérapeutiques basés sur les inhibiteurs de la protéase (lopinavir, atazanavir, fosamprenavir et saquinavir), potentialisés ou pas avec ritonavir. Le fabricant justifiait la comparaison des coûts par les résultats de l'essai ARTEMIS qui montrait la non-infériorité du darunavir par rapport au lopinavir, si l'on se fie à la proportion de patients avec ARN VIH-1 < 50 copies/ml.

Comparé aux autres schémas posologiques des inhibiteurs de la protéase, le coût quotidien du darunavir potentialisé avec ritonavir (800 mg/100 mg; 21,61 \$) est similaire à celui du lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg; 21,60 \$), mais il est plus élevé que le fosamprenavir/ritonavir (1400 mg/200 mg, 18,73) et moins élevé que l'atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg; 22,18 \$). Le darunavir potentialisé avec ritonavir revient plus cher que les schémas posologiques avec des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, tel l'efavirenz (600 mg; 14,06 \$).

**Autres observations**

- On note que le profil des effets indésirables du darunavir est connu à cause de la grande expérience qu'on a avec les patients infectés par le VIH-1 et prétraités.
- Le CCCEM a discuté de plusieurs thérapies qui seraient efficaces pour les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement. Les membres ont noté que la résistance virale, les interactions et les effets indésirables incitent à restreindre les schémas posologiques et à chercher d'autres options thérapeutiques.
- Le comparateur évalué pendant l'essai ARTEMIS, lopinavir potentialisé avec ritonavir, est considéré comme une des meilleures options de traitement de première ligne par les lignes directrices internationales, ce qui rend les résultats de l'essai clinique encore plus pertinents.
- Le CCCEM doute de la pertinence de la marge d'infériorité précisée d'avance qui est de 12 % pour les patients qui atteignent des niveaux ARN VIH-1 < 50 copies/ml. Ceci n'est pas préoccupant toutefois compte tenu de la supériorité démontrée.

**Membres participants du CCCEM**

D<sup>r</sup> Robert Peterson (Chair), D<sup>re</sup> Anne Holbrook (Vice-Chair), D<sup>r</sup> Michael Allan, D<sup>r</sup> Ken Bassett, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. John Deven, D<sup>r</sup> Michael Evans, D<sup>r</sup> Alan Forster, D<sup>r</sup> Laurie Mallery, M. Brad Neubauer, D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle, D<sup>r</sup> Yvonne Shevchuk et D<sup>re</sup> Kelly Zarnke.

**Membres absents**

Personne.

**Conflits d'intérêts**

Les membres du CCCEM ne rendent pas compte d'un conflit d'intérêts en ce qui concerne cette présentation.

**Contexte**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments couverts à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics.

Les évaluations cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM tiennent compte des données publiées et des données inédites sur le sujet jusqu'au moment de la parution de la recommandation par le CCCEM. Un aperçu de ces évaluations ainsi qu'une version en langage clair de ce document seront affichés sur le site Web de l'ACMTS dès qu'ils seront disponibles.

Le fabricant a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé le retrait de renseignements confidentiels en vertu des directives *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCCEM ne peut remplacer le médecin soignant un patient donné ou l'avis professionnel. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou des préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou des 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.