



RECOMMANDATION FINALE DU CCCEM

DARUNAVIR

(Prezista – Janssen-Ortho Inc.)

Nouvelle indication : infection par le VIH-1 de l'enfant déjà traité

Recommandation :

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande d'inscrire le darunavir sur la liste des médicaments assurés dans l'indication de l'infection par le VIH-1 de l'enfant déjà traité.

Motif de la recommandation :

Un essai clinique ouvert non comparatif mené auprès d'enfants infectés par le VIH-1 déjà traités révèle que le darunavir améliore leur état virologique et immunologique; par ailleurs, des essais cliniques comparatifs et randomisés de grande envergure ont étudié le darunavir administré à des adultes infectés par le VIH déjà traités.

Contexte :

Santé Canada a autorisé la commercialisation du darunavir en association avec le ritonavir à la dose de 100 mg et d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection due au VIH. La présente recommandation du CCCEM porte sur le traitement de l'infection par le VIH-1 de l'enfant (âgé de 6 à 17 ans dont le poids est d'au moins 20 kg) déjà soumis à un traitement. Le darunavir est un inhibiteur de la protéase du VIH.

Le darunavir est offert en comprimés de 75 mg, de 300 mg, de 400 mg et de 600 mg. La posologie recommandée chez l'enfant est établie selon le poids corporel et ne devrait pas dépasser la posologie recommandée chez l'adulte, à savoir 600 mg de darunavir et 100 mg de ritonavir deux fois par jour. Chez l'enfant dont le poids va de 20 kg à 30 kg, la posologie recommandée de darunavir-ritonavir est de 375 mg-50 mg deux fois par jour; chez l'enfant dont le poids va de 30 kg à 40 kg, elle est de 450 mg-60 mg deux fois par jour et chez l'enfant dont le poids est supérieur à 40 kg, elle est de 600 mg-100 mg deux fois par jour.

Historique de l'examen du médicament :

Le CCCEM a examiné le darunavir dans le traitement de l'infection par le VIH-1 de l'adulte déjà traité et de l'adulte jamais traité encore. Il a recommandé d'inscrire le médicament sur la liste des médicaments assurés en tant qu'inhibiteur de la protéase (IP) de rechange dans le régime thérapeutique antirétroviral destiné à l'adulte en cas d'échec de plusieurs IP et lorsqu'un IP

moins coûteux ne constitue pas une option possible (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 14 février 2007). À cette époque, Santé Canada avait délivré un avis de conformité avec conditions au fabricant du darunavir. En mars 2009, le ministère lui a délivré un avis de conformité. Enfin, le CCCEM a recommandé de l'inscrire sur la liste des médicaments assurés dans le traitement de l'infection par le VIH de la personne jamais traitée encore lorsqu'un inhibiteur de la protéase est indiqué (voir l'avis de recommandation finale du CCCEM du 14 octobre 2009).

Synthèse des constatations du CCCEM :

Le Comité a examiné l'évaluation du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM), à savoir une étude méthodique d'essais cliniques comparatifs et d'essais cliniques non comparatifs portant sur le darunavir et l'examen critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant.

Essais cliniques

L'étude méthodique du PCEM couvre une étude publiée de structure ouverte et non comparative, commanditée par le fabricant, soit l'étude DELPHI. Cette étude évalue la pharmacocinétique du médicament dans les deux premières semaines (première partie) et l'efficacité et l'innocuité de l'association de darunavir et de ritonavir durant 48 semaines (seconde partie). Dans cette seconde partie, la posologie de l'association darunavir-ritonavir respecte la posologie recommandée selon le poids par Santé Canada.

Les participants de la seconde partie de l'étude DELPHI sont des enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans; n = 24) et des adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans; n = 56) soumis depuis un certain temps à un traitement antirétroviral de composition et de posologie stables, mais dont la charge virale est supérieure à 1 000 copies le millilitre. Au moins trois antirétroviraux ont déjà été prescrits à chacun des participants et la plupart d'entre eux manifestaient déjà une résistance génotypique au moment de référence. La période médiane depuis le diagnostic de l'infection due au VIH est de 11 ans et 50 % des participants présentent une infection de catégorie C selon la classification des Centers for Disease Control and Prevention. La majorité des participants (78 %) ont été infectés par transmission périnatale.

Le taux d'abandon global est de 6,3 %. La principale limite de l'étude DELPHI tient à l'absence de groupe témoin, quoique cette structure d'étude soit fréquente dans l'évaluation d'antirétroviraux chez l'enfant ou l'adolescent.

Critères de jugement

Dans la seconde partie de l'étude DELPHI, la réduction de la charge virale initiale de $\geq 1 \log_{10}$ en 24 semaines représente le principal critère de jugement. Le Comité a examiné également la proportion des participants dont la charge virale est inférieure à 50 copies le ml, la réponse immunologique et les effets indésirables.

La qualité de vie et la morbidité liée à l'infection par le VIH n'ont pas été évaluées.

Résultats

Efficacité théorique ou efficacité clinique

- La proportion des participants dont la charge virale initiale diminue dans une mesure $\geq 1 \log_{10}$ en 24 semaines et en 48 semaines est respectivement de 74 % et de 65 %; quant à la proportion des participants dont la charge virale est inférieure à 50 copies le ml après 24 semaines ou 48 semaines, elle est respectivement de 50 % et de 48 %.
- Le nombre de participants en immunosuppression profonde (numération des lymphocytes T CD4 inférieure à 15 %) diminue en 48 semaines (passant de 40 % à 17 %) ainsi que le nombre de participants dont la numération des lymphocytes T CD4 est inférieure à 200 le litre (passant de 31,3 % à 14,1 %).
- La résistance a été évaluée chez les participants manifestant une reprise virale et qui ont été soumis au génotypage au moment de référence et au terme de l'étude (n = 16). Chez cinq de ces patients (31 %), le virus a subi une mutation le rendant résistant au darunavir dans la période de 48 semaines.
- L'étude fait état d'une hausse de la taille statistiquement significative en 24 semaines et d'une augmentation statistiquement significative de l'indice de masse corporelle et du poids en 48 semaines.

Effets néfastes (innocuité et tolérance)

- La proportion des participants ayant subi plus d'un effet indésirable grave en 24 semaines et en 48 semaines est respectivement de 11 % et de 14 %. Il n'y a pas eu de décès.
- L'étude mentionne un cas d'hépatite A, deux cas d'élévation des lipoprotéines de basse densité, deux cas d'incident cardiovasculaire (étrangers au médicament à l'étude) et deux cas d'effets indésirables pancréatiques.
- Un patient (1,3 %) n'a pas terminé l'étude pour cause d'effet indésirable.

Coût et rentabilité

Le fabricant a présenté une comparaison de coût entre l'association darunavir-ritonavir d'une part et les antirétroviraux atazanavir, fosamprénavir et lopinavir, associés au ritonavir, nelfinavir sans ritonavir et enfuvirtide d'autre part. Il conclut que le coût quotidien du traitement par l'association darunavir-ritonavir est plus élevé que celui des autres inhibiteurs de la protéase, mais inférieur à celui de l'enfuvirtide.

Le coût quotidien du traitement de l'infection par le VIH-1 de l'enfant déjà traité à l'aide de l'association darunavir-ritonavir varie de 19,27 \$ à 31,57 \$ selon le poids du patient. Ce coût est inférieur à celui de l'enfuvirtide (40,39 \$ à 80,78 \$). Ce dernier est le seul autre antirétroviral d'usage autorisé dans ce groupe de patients par Santé Canada.

Autres sujets de discussion :

- Le Comité note que l'étude DELPHI est de structure ouverte et non comparative et qu'elle compte peu d'analyses statistiques, mais que cette structure est conforme aux exigences réglementaires dans la population pédiatrique lorsque le médicament est employé dans une indication étudiée et approuvée chez l'adulte. D'ailleurs, l'indication pédiatrique d'autres régimes antirétroviraux s'appuie sur des études semblables.

- Le Comité tient compte du fait que peu d'antirétroviraux ont été étudiés dans le traitement de l'infection par le VIH d'enfants déjà traités et qu'il est nécessaire d'augmenter l'offre d'options antirétrovirales dans cette population.
- Le Comité fait remarquer qu'il faut tenir compte d'autres facteurs dans le traitement de l'enfant infecté par le VIH, notamment de la capacité d'avaler un comprimé, de la nature de la préparation qui doit être adaptée à l'âge du patient et de goût agréable, de la complexité du régime thérapeutique et de la toxicité. Une suspension orale de darunavir est en développement actuellement.

Membres du CCCEM présents :

Les D^{rs} Robert Peterson (président), Michael Allan, Bruce Carleton, Doug Coyle, Alan Forster, Laurie Mallery, Lindsay Nicolle, Yvonne Shevchuk et Kelly Zarnke, et MM. John Deven et Brad Neubauer.

Membres du CCCEM absents :

Les D^{rs} Anne Holbrook (vice-présidente) et M. Ken Bassett.

Conflits d'intérêts :

Les membres du CCCEM n'ont pas de conflits d'intérêts à déclarer concernant cette présentation.

À propos du présent document :

Le CCCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. La version technique et la version en langage clair de la recommandation paraissent sur le site Web de l'ACMTS dès leur parution.

Dans ses examens clinique et pharmacoéconomique, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCCEM formule sa recommandation.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il n'a pas demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels en vertu du principe de confidentialité du PCEM.

La recommandation du CCCEM ne vient 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 ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.