

EDURANT^{MC} – Infection par le VIH – Traitement de première intention

FÉVRIER 2012

Marque de commerce : Edurant

Dénomination commune : Rilpivirine

Fabricant : Janss. Inc

Forme : Comprimé

Teneur : 25 mg

Ajout aux listes de médicaments

DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

La rilpivirine est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Elle est indiquée, en association avec d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral. À la section régulière des listes, on trouve des INNTI, dont l'éfavirenz (Sustiva^{MC}) et la névirapine (Viramune^{MC} et autres), et des antirétroviraux appartenant à d'autres classes, comme l'atazanavir (Reyataz^{MC}), le darunavir (Prezista^{MC}), le lopinavir/ritonavir (Kaletra^{MC}) et le raltégravir (Isentress^{MC}). Ces médicaments sont utilisés, entre autres, chez les personnes infectées par le VIH-1 qui n'ont jamais été traitées. Il s'agit de la première évaluation d'Edurant^{MC} par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, deux études de phase III (Molina 2011, Cohen 2011) et des données supplémentaires présentées sous la forme d'une affiche lors du dernier congrès de l'*International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention* sont celles retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique.

L'étude de Molina (ECHO) est un essai à répartition aléatoire, multicentrique et réalisé à double insu, comparant la rilpivirine à l'éfavirenz, tous deux en association avec le ténofovir et l'emtricitabine, chez 690 sujets infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Ces patients présentent une charge virale d'au moins 5 000 copies/ml et une absence de résistance virale à ces traitements. Une stratification selon la charge virale initiale des patients est effectuée. L'objectif principal de l'étude est l'atteinte, à 48 semaines, d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence entre les groupes est supérieure à - 12 %. Dans le cas où le critère de la non-infériorité est satisfait, la supériorité est évaluée. Les principaux résultats obtenus à 48 semaines, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 83 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 83 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence de 0,1 %; IC95 % : -5,5 % à 5,7 %);
- des échecs virologiques liés à un manque d'efficacité sont observés chez 11 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 4 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés);

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

- des échecs virologiques liés à l'apparition de mutations de résistance sont observés chez 13 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 6 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés);
- des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 2 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 7 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés).

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. La non-infériorité de la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz est démontrée pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi la non-infériorité pour cet objectif. Par ailleurs, la rilpivirine satisfait au critère de non-infériorité lorsque la marge est établie à -10 %. Il s'agit de la marge la plus couramment utilisée pour évaluer la non-infériorité des antirétroviraux contre le VIH-1. Toutefois, la supériorité de la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz n'est pas démontrée. Malgré l'absence d'analyse statistique, les échecs virologiques semblent plus nombreux avec la rilpivirine qu'avec l'éfavirenz. Les mutations qui sont apparues au cours du traitement avec la rilpivirine entraînent une résistance plus importante aux autres INNTI comparativement à celles qui sont apparues avec l'usage d'éfavirenz. Par conséquent, les choix de traitement subséquents à la rilpivirine sont plus limités. Concernant les résultats d'efficacité obtenus en fonction de la charge virale initiale des patients, cette étude n'avait pas la puissance nécessaire pour permettre de tirer des conclusions. Quant au profil d'innocuité, la rilpivirine est bien tolérée et son profil apparaît plus favorable que celui de l'éfavirenz. En effet, la rilpivirine occasionne moins d'effets indésirables de grade 2 ou plus, tels que ceux sur le système nerveux central, et moins de changements quant au profil lipidique.

L'étude de Cohen (THRIVE), quant à elle, compare la rilpivirine à l'éfavirenz, tous deux combinés aux associations ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine ou abacavir/lamivudine, chez 678 sujets infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Dans cet essai, le devis méthodologique et l'objectif principal recherché sont semblables à ceux de l'étude précédente. Les principaux résultats à 48 semaines, selon l'analyse en intention de traiter, sont les suivants :

- une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 86 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 82 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence de -3,9 %; IC95 % : -1,6 % à 9,5 %);
- des échecs virologiques liés à un manque d'efficacité sont observés chez 7 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 5 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés);
- des échecs virologiques liés à l'apparition de mutations de résistance sont observés chez 8 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 6 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés);
- des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 3 % des sujets recevant la rilpivirine comparativement à 7 % de ceux recevant l'éfavirenz (différence entre les groupes et intervalles de confiance à 95 % non rapportés).

Cette étude, de bonne qualité méthodologique, confirme la non-infériorité de la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz pour l'objectif de traitement visé. Notons que la différence entre les pourcentages d'échecs virologiques obtenus avec la rilpivirine et l'éfavirenz est moindre que

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

celle observée dans l'essai précédent. Quant au profil d'innocuité, il apparaît toujours plus favorable pour la rilpivirine que pour l'éfavirenz.

Les données d'efficacité à 96 semaines provenant des deux études principales ont été jumelées et présentées au 6th *International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention*. Celles-ci montrent qu'un pourcentage semblable d'échecs virologiques liés à l'apparition de mutations de résistance est obtenu avec la rilpivirine et l'éfavirenz entre les semaines 48 et 96. Les données jumelées montrent que la rilpivirine a une meilleure efficacité virologique chez les sujets ayant une charge virale initiale inférieure à 100 000 copies/ml et chez ceux ayant une meilleure adhésion au traitement (> 95 %). Comme ces résultats proviennent d'un abrégé, il manque trop d'information pour permettre de tirer des conclusions fermes.

En résumé, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique de la rilpivirine, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement du VIH-1 chez des adultes n'ayant jamais été traités. Cela est basé sur les résultats obtenus à 48 semaines démontrant que l'usage d'une thérapie antirétrovirale à base de rilpivirine permet d'obtenir une réponse virologique non inférieure à celle obtenue avec l'éfavirenz. Notons que la rilpivirine semble entraîner un pourcentage plus élevé d'échecs virologiques que l'éfavirenz, mais qu'elle est mieux tolérée et qu'elle possède un profil d'innocuité favorable.

JUSTESSE DU PRIX ET RAPPORT ENTRE LE COÛT ET L'EFFICACITÉ

Le coût mensuel du traitement avec la rilpivirine, à raison d'une dose de 25 mg par jour, est de 422 \$. Ce coût est identique à celui de l'éfavirenz. Quant aux principaux antirétroviraux utilisés en première intention, leur coût mensuel varie de 156 \$ à 698 \$. Ce coût inclut les services professionnels du pharmacien.

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse de minimisation des coûts non publiée est analysée. Elle compare le coût quotidien du traitement avec la rilpivirine à celui avec l'éfavirenz, ainsi qu'à ceux de divers antirétroviraux utilisés chez des patients n'ayant jamais été traités. Ce type d'analyse est justifié par l'hypothèse d'une efficacité virologique non inférieure de la rilpivirine par rapport à l'éfavirenz, basée sur les résultats des études ECHO et THRIVE. L'analyse montre que le coût quotidien du traitement avec la rilpivirine est identique à celui de l'éfavirenz. Il est toutefois plus élevé que celui de la névirapine, mais inférieur à celui des autres traitements recommandés.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

Analyse de minimisation des coûts comparant Edurant^{MC} aux antirétroviraux privilégiés en première intention de traitement du VIH-1

	FABRICANT	INESSS
Dénomination commune	Coût quotidien du traitement ^a	Coût quotidien du traitement ^a
Rilpivirine	13,80 \$	13,80 \$
Éfavirenz	13,80 \$	13,80 \$
Atazanavir/ritonavir	22,10 \$	22,10 \$
Darunavir/ritonavir	20,46 \$	20,46 \$
Lopinavir/ritonavir	21,26 \$	21,26 \$
Névirapine	4,92 \$ à 9,83 \$	4,92 \$ à 9,83 \$
Raltégravir	23,00 \$	23,00 \$

a Coût qui exclut la marge bénéficiaire du grossiste et le coût des services professionnels du pharmacien

L'INESSS reconnaît que l'efficacité virologique de la rilpivirine est non inférieure à celle de l'éfavirenz. L'analyse de minimisation des coûts est donc considérée comme pertinente. Par conséquent, puisque le coût de la rilpivirine est identique à celui de l'éfavirenz, son comparateur principal, l'INESSS juge que la rilpivirine est une option de traitement coût-efficace. Les coûts liés aux conséquences des échecs virologiques et des effets indésirables pourraient être intégrés dans une analyse pharmacoéconomique. Toutefois, une telle analyse aurait présenté des limites importantes compte tenu des données statistiques insuffisantes pour ces paramètres, dans les études ECHO et THRIVE.

Par ailleurs, une comparaison avec les autres antirétroviraux utilisés chez les patients n'ayant jamais été traités est également jugée valable. Dans ce cas, le coût de la rilpivirine est comparé au coût moyen pondéré quotidien des principaux antirétroviraux utilisés en première intention et inscrits aux listes de médicaments. Le coût moyen pondéré, selon les statistiques de facturation à la RAMQ du 1^{er} septembre 2010 au 31 août 2011, est de 19,48 \$. Ainsi, le coût quotidien du traitement avec la rilpivirine (13,80 \$) est inférieur au coût moyen pondéré. Notons que le traitement avec certains inhibiteurs de la protéase requiert l'ajout du ritonavir pour potentialiser la pharmacocinétique du produit, ce qui augmente le coût pour ce type de traitement. Les coûts additionnels associés à cet ajout n'ont pas été considérés dans le calcul. Ce résultat démontre également le rendement coût-efficacité favorable de la rilpivirine. En somme, la rilpivirine, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement du VIH-1 chez des adultes n'ayant jamais été traités, satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique.

CONSÉQUENCES SUR LA SANTÉ DE LA POPULATION ET SUR LES AUTRES COMPOSANTES DU SYSTÈME DE SANTÉ ET DE SERVICES SOCIAUX ET CONSIDÉRATIONS PARTICULIÈRES (ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, OBJET DU RÉGIME GÉNÉRAL, CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES)

Les conséquences de l'inscription de la rilpivirine sur la santé de la population et sur les autres composantes du système de santé sont partiellement prises en considération dans l'analyse des aspects économique et pharmacoéconomique. Le traitement de première intention du VIH par la rilpivirine entraîne des conséquences qui ne peuvent être entièrement traduites par ces critères.

L'usage de la rilpivirine pourrait alléger les soins médicaux requis comparativement à ceux nécessaires chez les patients recevant l'éfavirenz, connu pour ses effets indésirables sur le système nerveux central.

Veillez prendre note que les informations caviardées sont des renseignements qui nous sont fournis par le fabricant et qui sont jugés confidentiels. Conséquemment, nous ne pouvons les publier en raison des restrictions prévues à la *Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels* (L.R.Q., chapitre A-2.1).

