

## TIVICAY<sup>MC</sup> – Infection par le VIH

JUIN 2014

**Marque de commerce :** Tivicay

Dénomination commune : Dolutégravir sodique

**Fabricant :** ViiV

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 50 mg

### Ajout aux listes de médicaments

---

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Le dolutégravir est un antiviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase. Il empêche la multiplication du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte en bloquant l'intégration de l'ADN d'origine virale dans l'ADN humain par l'enzyme intégrase. Le dolutégravir est indiqué « en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg ». Deux antirétroviraux appartenant à la même classe et inscrits sur les listes de médicaments sont utilisés pour traiter les personnes infectées par le VIH-1. Il s'agit du raltégravir (Isentress<sup>MC</sup>) et de l'elvitégravir, ce dernier est disponible uniquement sous l'association à doses fixes composée de cobicistat, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (Stribild<sup>MC</sup>). Il s'agit de la première évaluation de Tivicay<sup>MC</sup> par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

#### VALEUR THÉRAPEUTIQUE

Parmi les publications analysées, cinq études de phase III sont retenues : SPRING-2 (Raffi mars 2013) et sa prolongation (Raffi novembre 2013), SINGLE (Walmsley 2013), SAILING (Cahn 2013) ainsi que VIKING-3 (Castagna 2014) et l'étude FLAMINGO (Clotet 2014), De plus, une méta-analyse en réseau non publiée est également retenue.

#### Traitement de première intention et comparaison avec le raltégravir

L'étude SPRING-2 est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu comparant l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir à celles du raltégravir chez 822 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Tous les patients recevaient concomitamment le ténofovir ou la lamivudine, au choix de l'investigateur. Ces patients présentaient une charge virale d'au moins 1 000 copies/ml. La stratification a été effectuée selon la charge virale initiale des patients. Le dolutégravir a été administré à raison d'un comprimé de 50 mg par jour et le raltégravir à raison d'un comprimé de 400 mg, deux fois par jour. 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 88 % des sujets recevant le dolutégravir comparativement à 85 % de ceux recevant le raltégravir (différence de 2,5 %; IC95 % : -2,2 % à 7,1 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- Une augmentation semblable du décompte de lymphocytes CD4 de l'ordre de 230 cellules/mm<sup>3</sup> est observée chez les sujets recevant le dolutégravir ou le raltégravir.
- Des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez environ 2 % des sujets recevant le dolutégravir ou le raltégravir.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et la validité externe de l'étude est jugée adéquate. Le choix du comparateur est pertinent. La non-infériorité du dolutégravir par rapport au raltégravir 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 du dolutégravir. Les résultats des analyses de sous-groupes montrent que l'efficacité virologique du dolutégravir est semblable à celle du raltégravir quelles que soient les caractéristiques de base des patients, notamment chez ceux ayant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml. Les échecs virologiques dans les deux groupes pourraient être surestimés en raison de l'inclusion des abandons liés à des effets indésirables. Aucune résistance au traitement n'a été constatée chez les patients en échec virologique traités avec le dolutégravir. Une personne en échec virologique au raltégravir a développé une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (II), alors que quatre autres ont présenté une résistance aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

En ce qui a trait à l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le dolutégravir sont les nausées (14 %), les maux de tête (12 %), les nasopharyngites (11 %) et la diarrhée (11 %). Le pourcentage d'apparition de ces effets indésirables est semblable dans les deux groupes. Une augmentation de la concentration médiane de créatinine sérique de l'ordre de 12,3 µmol/l avec le dolutégravir et de 4,7 µmol/l avec le raltégravir est constatée. Cette augmentation est semblable à celle déjà observée dans d'autres études et la conséquence clinique est jugée non significative. Aucun abandon lié à des troubles rénaux et aucun changement significatif sur le profil lipidique ne sont signalés.

La prolongation de l'étude SPRING-2 évalue l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir comparativement au raltégravir sur une période de 48 semaines supplémentaires. Elle montre que l'efficacité du dolutégravir se maintient jusqu'à 96 semaines. Ainsi, la non-infériorité du dolutégravir par rapport au raltégravir est toujours démontrée pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 96 semaines. Le profil d'innocuité demeure semblable malgré l'ajout de 48 semaines supplémentaires.

### **Traitement de première intention et comparaison avec Atripla<sup>MC</sup>**

L'étude SINGLE compare l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir en association avec l'abacavir/lamivudine (Kivexa<sup>MC</sup>) à celles d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir (Atripla<sup>MC</sup>) chez 833 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux. Dans cet essai, le devis méthodologique, l'objectif d'évaluation principal ainsi que les critères de sélection des participants sont semblables à ceux de l'étude de SPRING-2. 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 88 % des sujets recevant le dolutégravir/Kivexa<sup>MC</sup> comparativement à 81 % de ceux recevant Atripla<sup>MC</sup> (différence de 7 %; IC95 % : 2 % à 12 %).

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

- L'augmentation du décompte de lymphocytes CD4 est de l'ordre de 267 cellules/mm<sup>3</sup> chez les sujets recevant le dolutégravir/Kivexa<sup>MC</sup> et de 208 cellules/mm<sup>3</sup> chez les sujets recevant Atripla<sup>MC</sup>, pour une différence de 59 cellules/mm<sup>3</sup> (IC95 % : 33 à 84; p < 0,001).
- Des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 2 % des sujets recevant le dolutégravir/Kivexa<sup>MC</sup> comparativement à 10 % de ceux recevant Atripla<sup>MC</sup>.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le choix du comparateur est adéquat puisqu'Atripla<sup>MC</sup> est parmi les traitements les plus utilisés actuellement au Québec chez la population à l'étude. La non-infériorité du dolutégravir/Kivexa<sup>MC</sup> par rapport à Atripla<sup>MC</sup> 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 du dolutégravir. La supériorité du dolutégravir est démontrée sur ce même paramètre. Le nombre d'abandons de traitement qui résulte d'une intolérance est un élément particulièrement important dans le traitement du VIH-1. Il est probable qu'un pourcentage plus élevé de sujets dont la charge virale est indétectable sera constaté avec le traitement le mieux toléré, d'où l'importance d'avoir accès à ce type de médicament. Aucune résistance au traitement n'a été constatée chez les patients en échec virologique, traités avec le dolutégravir/Kivexa<sup>MC</sup>. Une personne en échec virologique avec Atripla<sup>MC</sup> a développé une résistance au ténofovir alors que quatre autres ont présenté une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les profils d'efficacité et d'innocuité du dolutégravir combinés avec Kivexa<sup>MC</sup> sont plus avantageux que ceux d'Atripla<sup>MC</sup> pour la population étudiée.

#### **Traitement de première intention et comparaison avec l'association darunavir/ritonavir**

L'étude FLAMINGO est un essai à répartition aléatoire, à devis ouvert, multicentrique, qui compare l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir à celles du darunavir/ritonavir (darunavir/r), en association avec Kivexa<sup>MC</sup> ou emtricitabine/ténofovir (Truvada<sup>MC</sup>), chez 484 adultes infectés par le VIH-1. 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 90 % des sujets recevant le traitement à base de dolutégravir comparativement à 83 % de ceux recevant le traitement à base de darunavir/r, pour une différence de 7,1 %, (IC95 % : 0,9 % à 13,2 %; p = 0,025).
- Une augmentation du décompte des lymphocytes CD4 de l'ordre de 210 cellules/mm<sup>3</sup> est observée chez les sujets recevant le traitement à base de dolutégravir ou le traitement à base de darunavir/r.
- Des abandons liés à des effets indésirables sont observés chez 2 % des sujets recevant le traitement à base de dolutégravir comparativement à 4 % de ceux recevant le traitement à base de darunavir/r.

Cette étude est de bonne qualité méthodologique. Le choix du comparateur est adéquat puisqu'il permet de comparer le dolutégravir au plus puissant inhibiteur de la protéase du VIH-1. La non-infériorité ainsi que la supériorité du traitement à base de dolutégravir par rapport à celui à base de darunavir/r sont démontrées à 48 semaines. Les résultats de l'analyse *per protocole* confirment aussi sa non-infériorité. Aucune résistance au traitement n'a été constatée chez les patients en échec virologique, traités avec le traitement à base de dolutégravir ou de darunavir/r.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

### **Comparaison avec l'ensemble des antirétroviraux de première intention**

Afin de comparer l'efficacité du dolutégravir avec celle de l'ensemble des antirétroviraux utilisés chez les personnes n'ayant jamais été traitées, une méta-analyse en réseau non publiée a été évaluée. Ces agents considérés sont l'efavirenz, la rilpivirine, le raltégravir, l'élvitégravir/cobicistat, le darunavir/r, l'atazanavir et le lopinavir. Tous les patients recevaient concomitamment deux INTI ou plus. Les données d'efficacité proviennent de 28 études incluant plus de 14 000 personnes. Les paramètres d'efficacité principaux faisant l'objet de la comparaison sont la charge virale indétectable (< 50 copies/ml) ainsi que la variation du décompte des lymphocytes CD4, à 48 semaines.

Les résultats de cette méta-analyse, ajustés selon le traitement de base, soit un INTI, indiquent que les chances d'atteindre une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) sont [REDACTÉ] en utilisant le dolutégravir plutôt que les autres agents. Toutefois, ces résultats, exprimés selon la méthode des rapports de cotes (*odds ratio*), [REDACTÉ] lorsque les deux autres II, le raltégravir et Stribild<sup>MC</sup>, sont utilisés comme comparateurs. De plus, ils sont à la [REDACTÉ] [REDACTÉ] lorsqu'une comparaison avec la rilpivirine, agent contenu dans Complera<sup>MC</sup>, est effectuée, laissant présager une efficacité virologique [REDACTÉ] ces deux produits. L'efficacité du dolutégravir [REDACTÉ] à celle de l'association atazanavir/ritonavir (atazanavir/r). De plus, l'augmentation des lymphocytes CD4 est également [REDACTÉ] lorsque le dolutégravir est utilisé, et [REDACTÉ] lorsque les comparateurs sont l'efavirenz, l'atazanavir/r ou le lopinavir. La qualité méthodologique de cette méta-analyse en réseau est jugée adéquate. Les résultats démontrent que le dolutégravir en association avec deux INTI ou plus constitue une option de traitement efficace lorsque comparé à la plupart des autres médicaments pour le traitement anti-VIH.

### **Personnes déjà traitées et comparaison avec le raltégravir**

L'étude SAILING est un essai à répartition aléatoire, multicentrique, réalisé à double insu comparant l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir à celles du raltégravir, en association avec un ou deux traitements de base chez 715 adultes infectés par le VIH-1 et résistants à au moins deux classes d'antirétroviraux. 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 71 % des sujets recevant le dolutégravir comparativement à 64 % de ceux recevant le raltégravir (différence de 7,4 %; IC95 % : 0,7 % à 14,2 %).
- Une augmentation du décompte de lymphocytes CD4 de l'ordre de 162 cellules/ $\mu$ l est observée chez les sujets recevant le dolutégravir comparativement à 153 cellules/ $\mu$ l chez ceux recevant le raltégravir.

Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique et la validité externe est adéquate. Les femmes (32 %) et les personnes de race noire (42 %) sont en plus grande proportion que dans les autres études. La non-infériorité ainsi que la supériorité du dolutégravir par rapport au raltégravir sont démontrées chez les personnes ayant déjà reçu un traitement 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 du dolutégravir pour cet objectif.

### **Personnes déjà traitées et résistantes aux II**

L'étude VIKING-3 est un essai à devis ouvert, multicentrique, qui évalue l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir à la dose de 50 mg deux fois par jour chez 183 adultes infectés par le VIH-1 et

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

qui présentent une résistance aux II. Cette étude est effectuée après qu'une étude de phase IIb ait démontré que le dolutégravir 50 mg à raison de deux fois par jour était plus efficace que le dolutégravir 50 mg pris une fois par jour, chez les rares personnes qui présentent une résistance aux II. Les résultats à 24 semaines démontrent qu'une charge virale inférieure à 50 copies/ml est obtenue chez 63 % des sujets recevant le dolutégravir. Seulement 3 % des personnes ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables. Cette étude est jugée de bonne qualité méthodologique. L'absence de comparateur ainsi que le recours à un devis ouvert sont jugés adéquats étant donné le petit nombre de personnes hautement expérimentées qui présentent des résistances aux II. Cette étude confirme l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir administré à raison de 50 mg deux fois par jour chez les personnes résistantes aux II.

### **Traitement chez l'adolescent**

L'INESSS a eu accès à des données non publiées. Une étude ouverte, non comparative, multicentrique a évalué les paramètres pharmacocinétiques, le profil d'innocuité ainsi que l'efficacité du dolutégravir administré une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux chez des adolescents. Ces derniers n'avaient jamais reçu d'II. Les résultats montrent que le dolutégravir est efficace et bien toléré chez cette population. En l'absence d'études pédiatriques publiées, les experts sont d'avis que ces données confirment l'efficacité et l'innocuité du dolutégravir chez cette population. Cependant, comme mentionné à la monographie, aucune donnée ne permet de recommander l'utilisation du dolutégravir chez les adolescents résistants aux II.

**En conclusion**, l'INESSS reconnaît la valeur thérapeutique du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement du VIH-1 chez les personnes traitées antérieurement ou non. Cette reconnaissance est basée sur les constats suivants :

- La valeur thérapeutique du dolutégravir administré à raison de 50 mg une fois par jour en association à d'autres antirétroviraux est reconnue chez les personnes non traitées préalablement. En effet, les résultats d'études cliniques démontrent que l'usage du dolutégravir permet d'obtenir une réponse virologique (charge virale inférieure à 50 copies/ml) non inférieure à celle obtenue par le raltégravir, en association avec d'autres antirétroviraux. De plus, chez cette population, la supériorité du dolutégravir est démontrée comparativement à Atripla<sup>MC</sup> et à l'association darunavir/r, combinés avec d'autres antirétroviraux. Une méta-analyse en réseau révèle que le dolutégravir serait plus efficace que l'association atazanavir/r, mais que son efficacité serait semblable à celle de Stribild<sup>MC</sup> et de Complera<sup>MC</sup>.
- Chez les personnes ayant déjà été traitées avec d'autres antirétroviraux, le dolutégravir est supérieur au raltégravir, en association avec d'autres antirétroviraux.
- La valeur thérapeutique du dolutégravir, administré à raison de 50 mg deux fois par jour en association à d'autres antirétroviraux, chez les rares personnes infectées par le virus du VIH-1 et qui présentent une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, est reconnue sur la base de l'étude VIKING-3.
- Le dolutégravir est efficace et bien toléré chez les adolescents de 12 ans ou plus dont le poids est d'au moins 40 kg.

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

Le coût de traitement mensuel avec le dolutégravir, à raison d'un comprimé de 50 mg par jour, est de 564 \$. Lorsque donné en combinaison avec l'association Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>, son

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

coût de traitement (de 1 234 \$ à 1 355 \$) est supérieur à celui d'Atripla<sup>MC</sup> (1 174 \$) et de Complera<sup>MC</sup> (1 185 \$). Toutefois, il est inférieur à celui du darunavir/r (1 439 \$), du raltégravir (1 490 \$) et de l'atazanavir/r (1 501 \$), tous combinés avec Truvada<sup>MC</sup>. Comparativement à Stribild<sup>MC</sup> (1 329 \$), le coût de traitement du dolutégravir est soit plus élevé, soit plus bas, selon l'association d'INTI utilisée. Notons que chez les sujets qui ont une résistance aux II, le dolutégravir doit être pris à raison de 50 mg deux fois par jour, ce qui double son coût de traitement. Ces coûts incluent ceux des services professionnels du pharmacien.

#### Patients n'ayant jamais été traités

Du point de vue pharmacoéconomique, une analyse coût-utilité non publiée compare le dolutégravir, en association avec Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>, à diverses thérapies antirétrovirales administrées chez des patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités. Celles-ci correspondent à Atripla<sup>MC</sup>, à Complera<sup>MC</sup>, à Stribild<sup>MC</sup> ainsi qu'à l'atazanavir/r, au darunavir/r, au lopinavir/ritonavir (lopinavir/r) et au raltégravir, combinés à Kivexa<sup>MC</sup> ou à Truvada<sup>MC</sup>. Cette analyse se caractérise par les éléments suivants :

- un modèle de micro-simulations étudie l'effet du traitement sur la charge virale ainsi que sur le décompte de lymphocytes CD4 qui a un effet sur les coûts et la qualité de vie. De plus, un modèle de Markov simule l'évolution de la maladie selon six états de santé associés au VIH-1, soit un état sans infection opportuniste et cinq états avec des infections opportunistes de diverses natures. De plus, un état avec ou sans maladie cardiovasculaire ainsi qu'un état de mortalité sont incorporés;
- un horizon temporel à vie;
- des données d'efficacité et d'innocuité provenant des études FLAMINGO, SPRINT-2 et SINGLE ainsi que d'une méta-analyse en réseau non publiée. De plus, d'autres publications documentent l'efficacité des retraitements;
- des valeurs d'utilité qui proviennent de l'essai d'Isogai (2013);
- une perspective d'un ministère de la santé dans laquelle les coûts relatifs aux antirétroviraux, aux suivis médicaux, aux infections opportunistes et aux maladies cardiovasculaires sont considérés.

L'INESSS identifie une limite au regard du choix du devis de l'analyse. En effet, l'analyse coût-utilité correspond à un devis adéquat lorsqu'une efficacité supérieure ou une innocuité plus favorable comparativement aux comparateurs ont été démontrées dans une étude clinique ou une méta-analyse en réseau. Pour chacun des traitements comparateurs considérés, l'INESSS fait les constats qui suivent :

- Les données cliniques montrent qu'un traitement à base de dolutégravir est soit plus efficace, soit mieux toléré que les thérapies suivantes : Atripla<sup>MC</sup> ainsi que l'atazanavir/r et le darunavir/r combinés à Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>. Ainsi, les ratios coût-utilité différentiels entre un traitement à base de dolutégravir et ces thérapies sont présentés.
- Comparativement au raltégravir et à Stribild<sup>MC</sup>, aucune donnée ne documente des avantages cliniques pour le dolutégravir. Par rapport à Complera<sup>MC</sup>, le dolutégravir serait au moins semblable quant à l'efficacité et à l'innocuité. Ainsi, une analyse de minimisation des coûts comparant le dolutégravir à ces options est préconisée.
- La comparaison avec un traitement à base de lopinavir/r n'a pas été considérée étant donné qu'il ne constitue plus une option privilégiée en première intention selon les experts consultés.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

## Ratio coût-utilité différentiels du traitement à base de dolutégravir par rapport à certaines thérapies antirétrovirales administrées chez des patients infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités

Traitement à base de dolutégravir <sup>a</sup> comparativement à	Fabricant	INESSS
<b>Horizon temporel à vie et perspective d'un ministère de la santé</b>		
	Ratio coût-utilité différentiel	
Atazanavir (Reyataz <sup>MC</sup> ) + ritonavir <sup>a</sup>		Dominant <sup>b</sup>
Darunavir (Prezista <sup>MC</sup> ) 800 mg + ritonavir <sup>a</sup>		Dominant <sup>b</sup>
Éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla <sup>MC</sup> )		Dominant <sup>b</sup>

a En association avec de l'emtricitabine/ténofovir (40 %) ou de l'abacavir/lamivudine (60 %)

b Traitement plus efficace et moins coûteux

Selon l'INESSS, le modèle présenté est complexe et repose sur beaucoup d'hypothèses. Toutefois, la plupart d'entre elles sont retenues et la représentation de la maladie est jugée réaliste. De plus, les diverses analyses de sensibilité effectuées changent peu les résultats. Par conséquent, l'INESSS reconnaît les conclusions de cette étude.

Sur la base de l'analyse pharmacoéconomique et de l'information disponible, l'INESSS est d'avis qu'un traitement à base de dolutégravir constitue une option dominante par rapport à Atripla<sup>MC</sup> ainsi qu'à une thérapie incluant l'atazanavir/r ou le darunavir/r. En effet, il procure une meilleure efficacité virologique ou un profil d'innocuité plus favorable et son coût d'usage, soit celui du médicament et des soins de santé, est moins élevé.

Étant donné que l'efficacité et le profil d'innocuité du dolutégravir sont jugés semblables à ceux du raltégravir, de Stribild<sup>MC</sup> et de Complera<sup>MC</sup>, une analyse de minimisation des coûts a été effectuée par l'INESSS. Il en résulte que :

- Le coût de traitement avec le dolutégravir est moins élevé que celui du raltégravir.
- Pour la comparaison avec Stribild<sup>MC</sup>, le dolutégravir est moins coûteux lorsqu'il est associé à Kivexa<sup>MC</sup> et il est plus coûteux lorsqu'il est administré avec Truvada<sup>MC</sup>. Selon des experts consultés, le dolutégravir pourrait être utilisé majoritairement avec Kivexa<sup>MC</sup>, ce qui en fait une option généralement coût-efficace par rapport à Stribild<sup>MC</sup>.
- Le coût de traitement mensuel avec le dolutégravir (de 1 234 \$ à 1 355 \$) est plus élevé que celui de Complera<sup>MC</sup> (1 185 \$). À titre informatif, les parts de marché de Complera<sup>MC</sup> sont de 12 % selon les statistiques de facturation de la RAMQ chez les patients qui ont commencé une thérapie antirétrovirale entre le 1<sup>er</sup> décembre 2012 et le 30 novembre 2013. Pour l'ensemble des personnes assurées qui prennent des antirétroviraux au cours de cette période, ses parts de marché sont de 4 %.

Compte tenu que le dolutégravir est coût-efficace par rapport à la majorité des options déjà inscrites sur les listes de médicaments, l'INESSS juge qu'il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez les personnes infectées par le VIH-1 et n'ayant jamais été traitées.

### Patients ayant déjà été traités

Du point de vue pharmacoéconomique, le même modèle que celui présenté chez les patients n'ayant jamais été traités a été utilisé. La comparaison est réalisée avec le raltégravir. Les données efficacité sont issues de l'étude SAILING. Notons que dans l'analyse coût-utilité, le dolutégravir et le raltégravir ont été associés à une thérapie de base optimisée.

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

**Ratios coût-utilité différentiels du traitement à base de dolutégravir par rapport à une thérapie à base de raltégravir chez des patients infectés par le VIH-1 et ayant déjà été traités**

Comparativement à une thérapie à base de raltégravir	Coût différentiel moyen par patient	QALY différentiel total moyen par patient
Horizon temporel à vie et perspective d'un ministère de la santé		
Fabricant		
	█ \$	█
Ratio coût-utilité différentiel	█	
Analyses de sensibilité		
Déterministes	█ à █ \$/QALY gagné	
<b>INESSS</b>		
Ratio coût-utilité différentiel	Dominant <sup>a</sup>	

a Traitement plus efficace et moins coûteux

L'INESSS considère que l'analyse coût-utilité constitue un devis adéquat compte tenu que le dolutégravir est plus efficace que le raltégravir. Il est d'avis que le raltégravir constitue un bon comparateur, puisqu'il est également un II. Comme il s'agit d'une thérapie qui présente une meilleure efficacité à un coût moindre que celui de son comparateur, le dolutégravir satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez les personnes infectées par le VIH-1 et ayant déjà été traitées.

**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)**

Depuis l'introduction des trithérapies, l'objectif est de favoriser les traitements avec une prise unique quotidienne, du moins chez les personnes ayant un virus ne présentant pas de résistance. Ce plan thérapeutique ne vise pas simplement à faciliter le quotidien des personnes infectées, souvent de jeunes hommes sur le marché du travail, mais à prévenir le risque d'émergence de résistances, en favorisant l'adhésion soutenue au régime thérapeutique. Le dolutégravir présente l'avantage d'une prise unique quotidienne contrairement à deux prises par jour pour le raltégravir. De plus, son efficacité ne dépend pas de l'ajout d'un agent de potentialisation pharmacocinétique à l'opposé de l'élvitégravir. Enfin, le développement de résistance aux antirétroviraux semble moindre avec le dolutégravir qu'avec les autres II (Goethals 2010).

**Analyse d'impact budgétaire**

L'analyse d'impact budgétaire du fabricant présente trois sous-groupes de patients : ceux n'ayant jamais été traités, ceux n'ayant jamais été traités et qui changent de traitement dans les six premiers mois de thérapie pour des raisons autres qu'un échec virologique et ceux qui ont déjà été traités. Il est supposé que █ % des personnes n'ayant jamais été traitées vont changer de traitement dans les █ de traitement. Au-delà de █, il est présumé que les changements de traitement sont dus à un échec virologique. Le taux d'échec virologique à 12 mois serait de █ % et atteindrait █ % à 36 mois pour █. Les parts de marché du dolutégravir seraient de █ %, █ % et █ % au cours des trois prochaines années chez les patients n'ayant jamais été traités. Elles seraient de █ %, █ % et █ % chez les patients qui changent de thérapie dans les █ de traitement. Les parts de marché du dolutégravir chez les patients ayant déjà été traités seraient de █ %,

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

■ % et ■ % pour les trois premières années d'inscription. Enfin, le fabricant estime que le dolutégravir serait utilisé à ■ % avec ■ et à ■ % avec ■.

### Impact budgétaire net de l'inscription de Tivicay<sup>MC</sup> à la Liste de médicaments

Scénarios		An 1	An 2	An 3	Total
Fabricant <sup>a,b</sup>	RAMQ	■ \$	■ \$	■ \$	■ \$
	Analyse de sensibilité	Pour trois ans, économies les plus faibles			■ \$
		Pour trois ans, économies les plus élevées			■ \$
INESSS <sup>a,b</sup>	RAMQ	-287 645 \$	-497 716 \$	-717 827 \$	-1 503 188 \$

a Estimation incluant le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste

b Estimation excluant les coûts supplémentaires engendrés par l'usage du dolutégravir chez les personnes dont le virus est résistant aux inhibiteurs de l'intégrase pour qui la dose quotidienne doit être doublée

Selon l'INESSS, les parts de marché du dolutégravir proposées par le fabricant sont réalistes. D'après l'opinion d'experts consultés, il est raisonnable de penser que le dolutégravir serait majoritairement utilisé avec ■. Toutefois, dans l'analyse du fabricant, le coût total des antirétroviraux remboursés, peu importe la population étudiée, est surestimé par rapport au coût total observé avec les données de facturation de la RAMQ du 1<sup>er</sup> décembre 2012 au 30 novembre 2013. De plus, il y a quelques différences dans les parts de marché des antirétroviraux actuellement inscrits sur les listes de médicaments. Ainsi, l'INESSS a effectué une analyse d'impact budgétaire qui reflète davantage les données de facturation de la RAMQ.

Pour ce faire, il a estimé une population incidente qui correspond à des personnes assurées par le régime public qui n'ont pas pris d'antirétroviraux depuis un an et qui commencent leur traitement entre le 1<sup>er</sup> décembre 2012 et le 30 novembre 2013. Les autres personnes sont considérées comme des cas diagnostiqués et traités depuis quelques temps. Les parts de marché propres à chacune de ces populations ont été appliquées. Il en résulte que les économies sur le budget de la RAMQ estimées par l'INESSS seraient de l'ordre de 1,5 M\$ au cours des trois prochaines années.

Les estimations précédentes n'incluent pas les personnes dont le virus est résistant aux II, pour qui la dose quotidienne du dolutégravir doit être doublée. Pour ces rares cas, le coût de traitement avec le dolutégravir pourrait être plus élevé que celui des options qui seraient administrées à ces patients. Ainsi, les économies prévues pourraient être légèrement moins élevées.

### RECOMMANDATION

L'INESSS a considéré les éléments suivants pour formuler sa recommandation :

- La valeur thérapeutique du dolutégravir administré à raison de 50 mg une fois par jour en association à d'autres antirétroviraux est reconnue chez les personnes ayant ou non été traitées préalablement.
- La valeur thérapeutique du dolutégravir administré à raison de 50 mg deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux, chez les personnes qui présentent une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, est reconnue sur la base de l'étude VIKING-3.
- Le coût de traitement mensuel avec le dolutégravir, associé avec Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>, est de 1 234 \$ à 1 355 \$. Il est dans l'intervalle de coût des autres antirétroviraux inscrits sur les listes de médicaments.
- Chez les patients n'ayant jamais été traités, le dolutégravir, associé avec Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>, est plus coûteux que Complera<sup>MC</sup> qui produit des résultats cliniques

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).

possiblement semblables. Toutefois, il constitue une option coût-efficace comparativement à Atripla<sup>MC</sup>, à Stribild<sup>MC</sup> ainsi qu'à l'atazanavir/r, au darunavir/r et au raltégravir combinés avec Kivexa<sup>MC</sup> ou Truvada<sup>MC</sup>. Compte tenu que le dolutégravir est coût-efficace par rapport à la grande majorité de ses comparateurs, il satisfait aux critères économique et pharmacoéconomique chez cette population.

- Chez les personnes ayant déjà été traitées, le dolutégravir est plus efficace et moins coûteux que le raltégravir, tous deux associés à une thérapie de base optimisée.
- L'inscription du dolutégravir sur la *Liste de médicaments* engendrerait des économies potentielles légèrement inférieures à 1,5 M\$ au budget de la RAMQ au cours des trois prochaines années.

En tenant compte de l'ensemble des critères prévus à la loi, l'INESSS recommande au ministre d'inscrire Tivicay<sup>MC</sup> sur les listes de médicaments.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cahn P, pozniak AL, Mingrone H, et coll.** Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet* 2013;382(9893):700-8.
- Castagna A, Maggiolo F, Penco G **et coll.** Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis* [En ligne. Page publiée le 19 jan 2014] DOI 10.1093/infdis/jiu051
- **Clotet B, Feinberg J, Lunzen van J, et coll.** Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with 1 HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. *Lancet* [en ligne. Page publiée le 1er avril 2014]: doi :10.1016/S0140-6736(14)60084-2.
- **Goethals O, Vos A, Van GM, et coll.** Primary mutations selected in vitro with raltegravir confer large fold changes in susceptibility to first-generation integrase inhibitors, but minor fold changes to inhibitors with second-generation resistance profiles. *Virology* 2010; 402:338-46.
- **Isogai PK, Rueda S, Rachlis AR, et coll.** Prediction of health preference values from CD4 counts in individuals with HIV. *Med Decis Making* 2013;33:558-66.
- **Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et coll.** Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 nov;13:927-35.
- **Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et coll.** Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013 mar;381:735-43.
- **Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et coll.** Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Eng J Med.* 2013;369(19):1807-18.

*Note : D'autres références, publiées ou non publiées, ont été consultées.*

Notez que les informations caviardées sont des renseignements fournis par le fabricant et 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).