

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

Avis transmis à la ministre en septembre 2019

**Marque de commerce :** Dovato

**Dénomination commune :** Dolutégravir sodique/lamivudine

**Fabricant :** ViiV

**Forme :** Comprimé

**Teneur :** 50 mg - 300 mg

### Inscription – Avec conditions

---

#### RECOMMANDATION

En tenant compte de l'ensemble des aspects prévus par la loi, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) recommande à la ministre d'inscrire Dovato<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), si la condition suivante est respectée.

#### Condition

- Atténuation du fardeau économique.

## Évaluation

#### DESCRIPTION DU MÉDICAMENT

Dovato<sup>MC</sup> est un comprimé d'association à doses fixes de dolutégravir et de lamivudine. Le dolutégravir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI), alors que la lamivudine est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) du VIH-1. Dovato<sup>MC</sup> est indiqué « en tant que schéma complet pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg ». Les composants individuels de Dovato<sup>MC</sup> sont actuellement inscrits sur les listes des médicaments.

Les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients n'ayant jamais été traités incluent deux INTI combinés, de préférence, à un INI, ou alternativement, à un inhibiteur de la protéase (IP) ou à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1.

Actuellement, huit associations à doses fixes d'antirétroviraux sont inscrites sur les listes des médicaments comme traitement complet de l'infection par le VIH-1 : bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Biktarvy<sup>MC</sup>), dolutégravir/abacavir/lamivudine (Triumeq<sup>MC</sup>), dolutégravir/rilpivirine (Juluca<sup>MC</sup>), éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Atripla<sup>MC</sup>), elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Genvoya<sup>MC</sup>), elvitégravir/cobicistat/

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

emtricitabine/ténofovir disoproxil (Stribild<sup>MC</sup>), rilpivirine/emtricitabine/ténofovir alafénamide (Odefsey<sup>MC</sup>) et rilpivirine/emtricitabine/ténofovir disoproxil (Complera<sup>MC</sup>).

D'autres antirétroviraux figurent sur les listes en tant qu'agents simples, notamment l'atazanavir (Reyataz<sup>MC</sup>), le darunavir (Prezista<sup>MC</sup>), le dolutégravir (Tivicay<sup>MC</sup>), l'éfavirenz (Sustiva<sup>MC</sup>), le raltégravir (Isentress<sup>MC</sup> et Isentress<sup>MC</sup> HD) et la rilpivirine (Edurant<sup>MC</sup>). Ces agents doivent être combinés avec un traitement de base optimisé, tels que les associations emtricitabine/ténofovir disoproxil (Truvada<sup>MC</sup> et versions génériques) et abacavir/lamivudine (Kivexa<sup>MC</sup> et versions génériques), qui sont les traitements de base optimisés les plus fréquemment utilisés au Québec.

Il s'agit de la première évaluation de Dovato<sup>MC</sup> par l'INESSS, laquelle a commencé avant l'octroi de l'avis de conformité de Santé Canada.

## **VALEUR THÉRAPEUTIQUE**

### **Analyse des données**

Parmi les publications analysées, les études GEMINI-1 et GEMINI-2 (Cahn 2019a, Cahn 2019b) ainsi qu'une étude de bioéquivalence non publiée sont retenues pour l'évaluation de la valeur thérapeutique. Une méta-analyse en réseau a également été appréciée (Radford 2019), mais elle n'a pas été retenue en raison des nombreuses limites qu'elle comporte.

### Essais cliniques chez les patients n'ayant jamais été traités

Les études GEMINI-1 et GEMINI-2 ont un devis similaire. Il s'agit d'essais de non-infériorité, de phase III, multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et d'une durée de 148 semaines. Elles ont pour but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine, par rapport à celles de la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil. Au total, 1 441 adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux ont participé aux études. Les patients inclus devaient avoir une charge virale de 1 000 à 500 000 copies/ml lors de la sélection et ne devaient pas être co-infectés par le virus de l'hépatite B ou présenter des mutations conférant une résistance virale aux INTI, INNTI et IP. La répartition aléatoire a été effectuée par stratification selon la charge virale initiale et le décompte des CD4. Les patients ont reçu quotidiennement 50 mg de dolutégravir, en association avec 300 mg de lamivudine ou en association avec le traitement optimisé Truvada<sup>MC</sup> (emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil 300 mg). Le paramètre d'évaluation principal est la proportion de patients dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48, conformément à l'algorithme « Snapshot » établi par la Food and Drug Administration (FDA), pour la population en intention de traiter modifiée. Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95 %) de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %. Les principaux résultats d'efficacité obtenus après 48 semaines, selon la population en intention de traiter modifiée, sont présentés dans le tableau suivant.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

### Principaux résultats d'efficacité des études GEMINI-1 et GEMINI-2 (Cahn 2019a)

Paramètre d'évaluation <sup>a</sup> à la semaine 48	GEMINI-1		GEMINI-2	
	DTG + 3TC (n = 356)	DTG + FTC/TDF (n = 358)	DTG + 3TC (n = 360)	DTG + FTC/TDF (n = 359)
Charge virale inférieure à 50 copies/ml	90 %	93 %	93 %	94 %
Différence (IC95 %) <sup>b</sup>	-2,6 % (-6,7 % à 1,5 %) <sup>c</sup>	s. o.	-0,7 % (-4,3 % à 2,9 %) <sup>c</sup>	s. o.
Non-réponse virologique <sup>d</sup>	4 %	2 %	2 %	2 %

3TC : Lamivudine; DTG : Dolutégravir; FTC : Emtricitabine; IC95 % : Intervalle de confiance à 95 %; TDF : Ténofovir disoproxil; s. o. : Sans objet.

a Résultat exprimé en pourcentage de patients.

b Selon une analyse ajustée en fonction des facteurs de stratification suivants : charge virale initiale ( $\leq 100\,000$  ou  $> 100\,000$  copies/ml) et décompte des CD4 ( $\leq 200$  ou  $> 200$  cellules/ $\mu$ l).

c Il est convenu que la non-infériorité est démontrée si la limite inférieure de l'IC95 % de la différence entre les groupes est supérieure à -10 %.

d Inclut les patients présentant une charge virale égale ou supérieure à 50 copies/ml à la fenêtre d'évaluation de la semaine 48, ceux ayant changé de traitement, ceux ayant interrompu le traitement prématurément en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité, ainsi que ceux ayant interrompu le traitement pour des raisons autres et qui présentaient une charge virale de 50 copies/ml ou plus au moment de l'interruption.

Les éléments clés relevés durant l'analyse des études sont les suivants :

- Ces études sont de bonne qualité méthodologique.
- Elles incluent un nombre important de sujets.
- Les caractéristiques de base des patients sont détaillées et équilibrées entre les groupes. L'âge médian des patients est de 33 ans. La majorité de ceux-ci sont des hommes (85 %) et de race caucasienne (68 %). Au total, 20 % des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml et 8 % présentaient un décompte des CD4 d'au plus 200 cellules/ $\mu$ l. De l'avis des experts consultés, la population étudiée est représentative de celle qui serait traitée au Québec.
- Le paramètre d'évaluation principal est pertinent.
- Le comparateur utilisé est un schéma thérapeutique préconisé dans la pratique clinique actuelle pour les patients n'ayant jamais été traités par des antirétroviraux.
- La marge de non-infériorité sélectionnée pour le paramètre d'évaluation principal est adéquate.

Les résultats de ces études démontrent la non-infériorité du dolutégravir en association avec la lamivudine par rapport au dolutégravir en association avec Truvada<sup>MC</sup> (emtricitabine/ténofovir disoproxil) pour ce qui est de l'atteinte d'une charge virale inférieure à 50 copies/ml après 48 semaines de traitement. Les résultats des analyses selon la population *per protocole* corroborent ceux des analyses selon la population en intention de traiter modifiée.

Les résultats des analyses de sous-groupes à partir des données regroupées des deux études suggèrent que les taux de réponse virologique (charge virale  $< 50$  copies/ml) obtenus sont similaires entre les traitements, peu importe la charge virale initiale, l'âge, le sexe ou l'ethnie des patients. Il en est de même au niveau des sous-groupes de patients ayant une charge virale initiale inférieure ou supérieure à

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

100 000 copies/ml. En ce qui concerne le sous-groupe de patients présentant un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/ $\mu$ l, un taux de réponse virologique plus faible est observé selon l'algorithme « Snapshot » chez les patients recevant la bithérapie, par rapport à ceux recevant la trithérapie (79 % contre 93 %). Par contre, la plupart des non-réponses dans ce sous-groupe ne sont pas liées à l'efficacité ou à l'échec des traitements; elles incluent notamment des déviations au protocole, des pertes de suivi, des retraits du consentement et des interruptions en raison d'effets indésirables non liés au traitement. Un seul échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude a été répertorié dans ce sous-groupe.

Dans les deux études pivots, 10 patients (< 1 %) ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, à la semaine 48. De ceux-ci, six sont survenus dans le groupe ayant reçu le dolutégravir en association avec la lamivudine. Les tests de résistance chez ces patients n'ont pas montré l'émergence de mutations conférant une résistance aux INI ou aux INTI.

En ce qui concerne l'innocuité, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais GEMINI incluent les céphalées, la diarrhée, les nasopharyngites, les infections des voies respiratoires supérieures, les nausées et l'insomnie. Leur incidence est semblable entre les groupes et entre les études. Les abandons en raison des effets indésirables sont rares. Des analyses exploratoires à partir des données regroupées des deux études suggèrent que la bithérapie étudiée a un effet plus favorable que la trithérapie à base de ténofovir disoproxil sur les biomarqueurs rénaux et osseux. Toutefois, la portée clinique de ces observations est inconnue. Globalement, de l'avis des experts, la bithérapie est bien tolérée et elle présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

Une mise à jour des études GEMINI-1 et GEMINI-2 a été effectuée après 96 semaines de traitement (Cahn 2019b). Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines. Les résultats des analyses de sous-groupes à partir des données regroupées des deux études indiquent que les taux de réponse virologique chez les patients dont la charge virale initiale était supérieure à 100 000 copies/ml sont élevés et similaires entre les traitements. Dans le sous-groupe de patients présentant un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/ $\mu$ l, le taux de réponse virologique selon l'algorithme « Snapshot » demeure plus faible chez les patients recevant la bithérapie (68 % contre 87 %). Toutefois, la plupart des non-réponses répertoriées dans ce sous-groupe sont considérées de nature administrative; seulement cinq patients ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, dont trois dans le groupe recevant la bithérapie. Ainsi, de l'avis des experts, la réponse virologique est jugée similaire entre les traitements dans ce sous-groupe.

Après 96 semaines, 18 patients (1,3 %) ont satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait de l'étude, dont 11 dans le groupe ayant reçu la bithérapie, et aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été détectée chez ces patients. Par ailleurs, le profil d'innocuité de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est demeuré semblable, à plus long terme, à celui de la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil.

#### Bioéquivalence

L'étude de bioéquivalence 204994 non publiée est un essai de phase I, à répartition aléatoire et à devis ouvert réalisé en chassé-croisé sur 76 adultes sains. Il a pour but d'évaluer les paramètres

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

pharmacocinétiques des composants de Dovato<sup>MC</sup> (50 mg – 300 mg) et de ceux de leur produit de référence, Tivicay<sup>MC</sup> (dolutégravir 50 mg) et Epivir<sup>MC</sup> (lamivudine 300 mg). Les participants ont été répartis selon un ordre variable pour recevoir chacun des traitements à jeun. Les résultats montrent que, comparativement au produit de référence, l'intervalle de confiance à 90 % des ratios de la moyenne de l'ASC de la lamivudine contenue dans Dovato<sup>MC</sup> se situe dans l'intervalle de bioéquivalence défini par Santé Canada (de 80 % à 125 %), mais la C<sub>max</sub> s'avère 32 % plus élevée. L'ASC du dolutégravir contenu dans Dovato<sup>MC</sup> est environ 16 % plus élevée que celle du produit de référence, alors que l'intervalle de confiance à 90 % des ratios de la moyenne la C<sub>max</sub> se situe dans les limites définies. De l'avis des experts, ces variations de la C<sub>max</sub> de la lamivudine et de l'ASC du dolutégravir n'influencent pas de façon significative l'innocuité ou l'efficacité antivirale du médicament.

### **Perspective du clinicien**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de clinicien. Les éléments mentionnés dans cette perspective proviennent de l'opinion des cliniciens que l'INESSS a consultés.

Avec le progrès réalisé dans le domaine des thérapies antirétrovirales, l'espérance de vie des patients infectés par le VIH-1 est maintenant comparable à celle de la population générale. De ce fait, en vieillissant, les patients présentent de multiples maladies concomitantes et doivent composer avec la polypharmacie, ce qui entraîne une augmentation du nombre de comprimés à ingérer, accroît le risque d'interactions médicamenteuses et augmente l'incidence d'effets indésirables. Les cliniciens soulignent l'importance d'adapter les thérapies aux besoins des patients en tenant compte des particularités de leur situation clinique, notamment la comédication, la présence ou l'absence de résistance, les maladies concomitantes telles que les troubles rénaux, osseux et cardiovasculaires, ainsi que les co-infections telles que l'hépatite virale et la tuberculose.

Actuellement, au Québec, la prise en charge de l'infection par le VIH-1 pour les patients n'ayant jamais été traités s'appuie sur les lignes directrices américaines du *Department of Health and Human Services*, mises à jour en octobre 2018 (DHHS 2018), ainsi que sur le Guide de thérapie antirétrovirale pour les professionnels de la santé du Québec, dont la dernière mise à jour est moins récente (MSSS 2016). Ainsi, les combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement initial de l'infection par le VIH-1 incluent deux INTI combinés, de préférence, à un INI non potentialisé ou, alternativement, à un INI potentialisé, à un IP potentialisé ou à un INNTI. Les trithérapies à base d'un INI non potentialisé sont souvent privilégiées dans ce contexte de traitement puisqu'elles sont efficaces, bien tolérées et comportent un faible risque d'interactions médicamenteuses.

Les INTI fréquemment employés dans le cadre des trithérapies incluent l'emtricitabine, le ténofovir disoproxil, l'abacavir, la lamivudine ou le ténofovir alafénamide. Compte tenu de la toxicité osseuse et rénale du ténofovir disoproxil, et de la controverse quant au rôle de l'abacavir dans les maladies cardiovasculaires, l'utilisation à long terme d'une thérapie qui ne contiendrait pas l'un ou l'autre de ces agents serait souhaitable. Les cliniciens soulignent qu'une bithérapie efficace telle que Dovato<sup>MC</sup>, ou qu'une trithérapie à base de ténofovir alafénamide telle que Biktarvy<sup>MC</sup>, pourrait constituer des options de traitement alternatives adéquates pour les patients chez qui ils pourraient être contre-indiqués ou pour ceux exposés au risque de maladies cardiovasculaires, d'insuffisance rénale ou d'ostéoporose.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

Les lignes directrices du DHHS recommandent l'utilisation de la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine lorsque l'abacavir, le ténofovir disoproxil et le ténofovir alafénamide ne peuvent être utilisés ou ne constituent pas une option optimale. De l'avis des experts, ce positionnement est restrictif puisqu'une minorité de patients ne peuvent recevoir un de ces INTI (5 %). Parmi les éléments pouvant expliquer ce positionnement, mentionnons que les données sur la durabilité de l'effet à 96 semaines n'étaient pas disponibles au moment de la dernière mise à jour des lignes directrices. Avec ces récentes données, les cliniciens pourraient reconsidérer le positionnement de cette thérapie, probablement vers les régimes initiaux recommandés dans certaines situations cliniques particulières, en raison de la limitation avec la charge virale initiale ( $\leq 500\,000$  copies/ml). De plus, avant de changer les pratiques cliniques et de considérer une bithérapie comme traitement initial préconisé, plusieurs concepts bien établis avec la trithérapie devront être validés avec la bithérapie, notamment le niveau de protection de la transmission virale et la virémie résiduelle dans les sites sanctuaires.

Bien qu'aucune donnée ne soit actuellement disponible chez les patients recevant une thérapie antirétrovirale et transférant à Dovato<sup>MC</sup>, il est reconnu qu'un traitement documenté efficace chez les patients naïfs peut être utilisé en transfert de traitement. En raison de la faible incidence de l'infection par le VIH-1 au Québec, les experts estiment que Dovato<sup>MC</sup> serait principalement utilisé en transfert de traitement chez des patients recevant une thérapie à base d'abacavir ou de ténofovir disoproxil et pour qui la toxicité à long terme potentielle est une préoccupation. Cependant, avec la récente inscription aux listes de Biktarvy<sup>MC</sup> (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), les cliniciens auront probablement tendance à privilégier Biktarvy<sup>MC</sup> plutôt que Dovato<sup>MC</sup> chez ces patients puisqu'ils considèrent que les deux options apportent des bénéfices de toxicité similaires, mais que les concepts avec la bithérapie ne sont pas suffisamment validés à l'heure actuelle.

Les cliniciens rapportent que Dovato<sup>MC</sup> ne convient pas à tous les patients, notamment aux patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB). En effet, dans cette situation clinique, il est recommandé d'instaurer une thérapie antirétrovirale à base de deux INTI, incluant le ténofovir disoproxil, le ténofovir alafénamide ou l'entécavir pour traiter le VHB. Par ailleurs, puisque des anomalies du tube neural ont été observées avec le dolutégravir administré au cours du premier trimestre de grossesse, une attention particulière doit être portée lors de l'utilisation de Dovato<sup>MC</sup> chez les femmes en âge de procréer.

De l'avis des cliniciens, très peu de patients adolescents infectés par le VIH seraient admissibles au Dovato<sup>MC</sup>. En effet, les adolescents naïfs aux antirétroviraux sont rares au Québec et ceux expérimentés ont développé une résistance à la plupart des antirétroviraux, y compris la lamivudine. Les cliniciens préféreraient une trithérapie à une bithérapie chez ces patients dont le traitement est complexe.

### **Perspective du patient**

Au cours des travaux d'évaluation, l'INESSS n'a reçu aucune lettre de patient ou de groupe de patients.

### **Besoin de santé**

Bien que plusieurs antirétroviraux soient actuellement inscrits sur les listes pour le traitement de cette infection chronique, il existe un besoin de nouveaux agents aux propriétés améliorées. En effet, considérant que les personnes infectées par le VIH-1 ont maintenant une espérance de vie qui s'apparente à celle de la population générale, l'accessibilité à un arsenal thérapeutique diversifié constitue un avantage certain afin d'individualiser les approches. Le choix du traitement est guidé

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

notamment par son profil de toxicité, de résistance et d'interaction médicamenteuse, ainsi que par les comorbidités du patient.

Comparativement à une trithérapie, une bithérapie en mesure d'induire et de maintenir une suppression virale réduirait l'exposition cumulative à un troisième médicament, ce qui pourrait diminuer certaines toxicités à long terme ou de possibles interactions médicamenteuses. Ses constituants libres étant déjà inscrits aux Listes, Dovato<sup>MC</sup> représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.

#### **Délibération sur la valeur thérapeutique**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis que la valeur thérapeutique de Dovato<sup>MC</sup> est démontrée pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

#### **Motifs de la position unanime**

- Les résultats démontrent que la bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est non inférieure à la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, pour atteindre une réponse virologique à 48 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités.
- Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines.
- Les taux de réponse virologique sont jugés similaires entre les traitements dans le sous-groupe de patients présentant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml ou un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/ $\mu$ l.
- Aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été observée chez les patients ayant satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait.
- La bithérapie composée de dolutégravir et de lamivudine est bien tolérée et présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Dovato<sup>MC</sup> représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.

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

Le prix de vente garanti d'un comprimé de Dovato<sup>MC</sup> est de 30,44 \$. Son coût de traitement mensuel, à raison d'un comprimé par jour, est de 913 \$. Ce dernier se situe dans l'intervalle de coûts de ses comparateurs, soit les agents simples associés à un traitement de base optimisé ainsi que les associations à doses fixes (340 à 1 320 \$). Notons que le coût de recours aux composantes libres de Dovato<sup>MC</sup>, soit le dolutégravir (Tivicay<sup>MC</sup>) et la lamivudine (3TC<sup>MC</sup> et version générique), est moins élevé (773 \$).

En pharmacoéconomie, le fabricant a soumis une analyse de minimisation des coûts. Elle est fondée sur une efficacité et une innocuité similaires de Dovato<sup>MC</sup> et de l'ensemble des traitements utilisés par les adultes et les adolescents infectés par le VIH-1 au Québec. Cette hypothèse de similarité entre tous les traitements du VIH remboursés au Québec est appuyée par les études cliniques GEMINI (I et II), par les précédentes évaluations de l'INESSS ainsi que par une méta-analyse en réseau (Radford). Aux fins de la

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

comparaison des coûts, seuls les comparateurs les plus utilisés ont été conservés. À eux seuls, ils représentent ■ % du marché, selon le fabricant. Cette analyse porte sur un horizon temporel de 1 an et a été réalisée selon la perspective d'un système public de soins de santé et de services sociaux où seuls les coûts directs en médicament sont considérés.

Ainsi, le fabricant estime que Dovato<sup>MC</sup> est annuellement jusqu'à 8 030 \$ moins coûteux que certains comparateurs et jusqu'à 1 448 \$ plus coûteux que d'autres.

Selon l'INESSS, le devis ainsi que la méthodologie de l'analyse du fabricant sont pertinents. Il adhère à l'hypothèse d'une efficacité et d'une innocuité semblables entre Dovato<sup>MC</sup> et les autres thérapies antirétrovirales. En effet, bien que ces dernières comportent certaines différences, notamment quant aux modalités d'administration, la survenue d'effets indésirables, les interactions médicamenteuses et le risque de développement de résistances, il considère qu'elles ne constituent pas des avantages ou des désavantages inhérents au produit, mais plutôt des particularités favorisant ou non leur utilisation chez certains patients, selon leurs caractéristiques individuelles. Toutefois, l'INESSS retient comme analyse de base la comparaison de Dovato<sup>MC</sup> avec ses composantes libres; il considère de fait que ces dernières, prises en association, représentent le principal comparateur.

En outre, l'Institut a réalisé à titre informatif deux scénarios secondaires. Il s'agit d'une comparaison de Dovato<sup>MC</sup> aux régimes « recommandés dans certaines situations cliniques, lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux » et à l'ensemble des régimes antirétroviraux recommandés (DHHS). Seules les thérapies inscrites sur la *Liste des médicaments* sont retenues.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).



**Résultats de l'analyse de minimisation des coûts comparant Dovato<sup>MC</sup> à différentes thérapies antirétrovirales recommandées par les lignes directrices du DHHS pour le traitement de l'infection par le VIH (INESSS)**

Médicament	Coût mensuel <sup>a</sup>	Parts de marché <sup>b</sup>
Dovato <sup>MC</sup>	961 \$	s. o.
SCÉNARIO DE BASE (COMPOSANTES LIBRES DU MÉDICAMENT)		
Tivicay <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques)	841 \$	s. o.
SCÉNARIO SECONDAIRE (RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS DANS CERTAINES SITUATIONS CLINIQUES, LORSQUE L'ABACA VIR OU LE TÉNOFOVIR NE PEUVENT PAS ÊTRE UTILISÉS OU NE SONT PAS OPTIMAUX)		
Coût moyen pondéré	1 124 \$	
Prezista <sup>MC</sup> /Isentress <sup>MC</sup> (ou Isentress <sup>MC</sup> HD)	1 258 \$	68 %
Prezista <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques)	761 \$	0 %
Tivicay <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques)	841 \$	32 %
SCÉNARIO SECONDAIRE (TOUS LES RÉGIMES INITIAUX RECOMMANDÉS)		
Coût moyen pondéré	1 145 \$	
Genvoya <sup>MC</sup>	1 362 \$	31 %
Triumeq <sup>MC</sup>	1 265 \$	29 %
Odefsey <sup>MC</sup>	1 225 \$	8 %
Tivicay <sup>MC</sup> lorsque non associé à 3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques)	809 \$	7 %
Isentress <sup>MC</sup> (ou Isentress <sup>MC</sup> HD) lorsque non associé à Truvada <sup>MC</sup> ou Prezista <sup>MC</sup>	938 \$	6 %
Toutes les autres thérapies antirétrovirales <sup>c</sup>	772 \$	19 %

DHHS: *Department of Health and Human Services*; s. o. : Sans objet; VIH: Virus de l'immunodéficience humaine.

- Les coûts considérés incluent ceux d'acquisition en médicament, ceux des services professionnels du pharmacien ainsi que les marges bénéficiaires du grossiste. Ils intègrent aussi les coûts du médicament potentialisateur (ritonavir ou cobicistat), le cas échéant. Lorsqu'il s'agit d'un agent simple recommandé par les lignes directrices du DHHS, il est considéré comme étant combiné à un traitement de base optimisé pour le traitement de l'infection par le VIH.
- Parts obtenues à partir des statistiques de facturation de la RAMQ sur la période du 1<sup>er</sup> avril 2018 au 31 mars 2019, selon le nombre d'ordonnances standardisées sur 30 jours.
- Sont inclus, selon la taille du marché dont ils disposent : l'association Isentress<sup>MC</sup> (ou Isentress<sup>MC</sup> HD)/Truvada<sup>MC</sup>, Prezista<sup>MC</sup> lorsque non associé à Isentress<sup>MC</sup> (ou Isentress<sup>MC</sup> HD) ou au 3TC<sup>MC</sup> (et versions génériques), Atripla<sup>MC</sup>, Edurant<sup>MC</sup>, Complera<sup>MC</sup>, Sustiva<sup>MC</sup>, Stribild<sup>MC</sup>, Reyataz<sup>MC</sup>, l'association Prezista<sup>MC</sup>/ Isentress<sup>MC</sup> (ou Isentress<sup>MC</sup> HD) ainsi que l'association Tivicay<sup>MC</sup>/3TC<sup>MC</sup> (et versions génériques).

Ainsi, Dovato<sup>MC</sup> est plus coûteux que l'utilisation concomitante de ses deux composantes libres, lesquelles représentent le principal comparateur.

**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)**

**Analyse d'impact budgétaire**

Une analyse d'impact budgétaire est soumise par le fabricant visant l'inscription de Dovato<sup>MC</sup> pour le traitement de l'infection par le VIH-1. Elle repose notamment sur des données épidémiologiques, des données de facturation, des écrits scientifiques ainsi que sur des postulats découlant de l'avis d'experts. Les principales hypothèses retenues sont présentées dans le tableau ci-dessous.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

## Principales hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

Paramètre	Fabricant	INESSS
<b>POPULATION ADMISSIBLE AU TRAITEMENT</b>		
Provenance des données	Calculs épidémiologiques et IQVIA <sup>MC</sup>	RAMQ
Population considérée	Tous les patients recevant un traitement antirétroviral	Nouveaux patients <sup>a</sup> recevant une thérapie de la catégorie dans laquelle Dovato <sup>MC</sup> est classé par le DHHS <sup>b</sup>
Nombre estimé de patients pour la population considérée (3 ans)	■, ■, ■	s. o.
Nombre moyen d'ordonnances standardisées par patients	s. o.	Première année de traitement : 6 Années subséquentes : 10
Nombre estimé d'ordonnances standardisées pour la population considérée (3 ans)	s. o.	Nouveaux patients : 49, 35, 25 Patients traités depuis >1 an : 0, 87, 149
<b>MARCHÉ ET TRAITEMENT COMPARATEUR</b>		
Sans inscription de Dovato <sup>MC</sup> – Parts de marché des produits les plus prescrits (3 ans)	Genvoia <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ % Biktarvy <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ % Triumeq <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ %	Prezista <sup>MC</sup> /Isentress <sup>MC</sup> : 30 %, 30 %, 30 % <sup>c</sup> Tivicay <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques) : 70 %, 70 %, 70 %
Provenance des parts de marché	Tous les antirétroviraux ■	Tivicay <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques)
Avec inscription de Dovato <sup>MC</sup> – Parts de marché des produits les plus prescrits (3 ans)	Genvoia <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ % Biktarvy <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ % Triumeq <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ %  Dovato <sup>MC</sup> : ■, ■, ■ %	Prezista <sup>MC</sup> /Isentress <sup>MC</sup> : 30 %, 30 %, 30 % <sup>c</sup> Tivicay <sup>MC</sup> /3TC <sup>MC</sup> (et versions génériques) : 0 %, 0 %, 0 %  Dovato <sup>MC</sup> : 70 %, 70 %, 70 %
Coût mensuel de traitement	Dovato <sup>MC</sup> : 961 \$	Dovato <sup>MC</sup> : 961 \$

DHHS: *Department of Health and Human Services*; s. o. : Sans objet.

a Il s'agit des patients n'ayant jamais été traités auparavant ou qui modifient leurs traitements.

b La catégorie ciblée est celle des régimes initiaux recommandés par le DHHS (octobre 2018) « dans certaines situations cliniques, lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux ». Les traitements concernés sont les associations : Prezista<sup>MC</sup>/Isentress<sup>MC</sup> et Prezista<sup>MC</sup>/Isentress<sup>MC</sup> HD, Prezista<sup>MC</sup>/3TC<sup>MC</sup> (et versions génériques) ainsi que Tivicay<sup>MC</sup>/3TC<sup>MC</sup> (et versions génériques).

c Ces parts de marché tiennent également compte d'Isentress HD<sup>MC</sup>.

Selon le fabricant, l'inscription de Dovato<sup>MC</sup> permettrait le traitement de ■, ■ et ■ patients au cours des trois prochaines années, respectivement, et générerait une économie nette totale d'environ ■ \$ sur le budget de la RAMQ.

Selon l'INESSS, dans l'ensemble, la qualité méthodologique de cette analyse est adéquate. Il a toutefois modifié un ensemble de paramètres. Ceux présentés plus bas ont le plus d'effet sur les résultats :

- Population considérée : Le fabricant a considéré l'ensemble des patients infectés par le VIH, alors que l'INESSS a retenu uniquement les nouveaux patients, c'est-à-dire ceux naïfs de tout traitement antirétroviral et ceux qui changent de traitement, notamment en raison d'une intolérance. De fait, il est supposé que l'arrivée de Dovato<sup>MC</sup> n'entraînerait pas de transfert des patients qui sont stabilisés sur leur thérapie actuelle et qui la tolèrent bien. De plus, en accord avec les recommandations des experts consultés, les patients conservés dans l'analyse de l'INESSS

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

sont ceux qui seront amenés à recevoir un des régimes initiaux recommandés par le DHHS dans certaines situations cliniques, c'est-à-dire lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux. Cette modification réduit significativement l'impact budgétaire.

- Sans inscription de Dovato<sup>MC</sup> – Parts de marché des produits les plus prescrits : L'INESSS estime qu'en raison des résultats cliniques favorables des études GEMINI, à savoir la démonstration d'une non-infériorité en termes d'efficacité et la similarité du profil d'innocuité vis-à-vis du dolutégravir en association avec Truvada<sup>MC</sup> (emtricitabine/ténofovir disoproxil), cette combinaison étant classifiée par le DHHS en régime initial pour la plupart des situations cliniques, on s'attend à ce que les pratiques de prescription soient modulées en conséquence. Ainsi, les prescriptions de l'association libre Tivicay<sup>MC</sup>/3TC<sup>MC</sup> (et versions génériques) devraient augmenter de façon à capturer 70 % des parts du marché retenu.
- Avec inscription de Dovato<sup>MC</sup> – Parts de marché des produits les plus prescrits : puisque le marché ciblé par l'INESSS a été restreint à celui constitué des agents utilisés lorsque l'abacavir ou le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux, les parts proposées par le fabricant ont été ajustées. Celles retenues par l'INESSS se basent sur les avis des experts consultés sur le fait qu'il s'agirait d'une association à doses fixes préférée à l'utilisation de ses composantes libres en concomitance. Cette modification augmente l'impact budgétaire.
- Provenance des parts de marché : Dovato<sup>MC</sup> serait utilisé à la place de la combinaison de ses composantes libres. Cette modification induit que l'analyse d'impact budgétaire n'est plus génératrice d'économies, mais de coûts.

#### Impacts budgétaires de l'inscription de Dovato<sup>MC</sup> sur la *Liste des médicaments* (INESSS)

	An 1	An 2	An 3	Total
<b>IMPACT BRUT</b>				
RAMQ <sup>a</sup>	31 049 \$	77 214 \$	109 854 \$	218 117 \$
Nombre d'ordonnances <sup>b</sup>	34	85	120	239
<b>IMPACT NET<sup>c</sup></b>				
RAMQ	4 092 \$	10 177 \$	14 480 \$	28 749 \$
Analyses de sensibilité	Sur 3 ans, coûts les plus faibles <sup>d,e</sup>			21 318 \$
	Sur 3 ans, coûts les plus élevés <sup>e,f</sup>			38 189 \$

a Les estimations excluent le coût des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

b Représente l'équivalent d'un nombre d'ordonnances d'une durée ramenée à 30 jours.

c Les estimations incluent le coût moyen des services professionnels du pharmacien et la marge bénéficiaire du grossiste.

d Les estimations tiennent compte d'une estimation de la taille du marché 16 % plus faible et de parts de marché plus faibles (60 %).

e La projection de la taille du marché a été réalisée à partir des données de la RAMQ sur la période de juillet 2015 à mars 2019. Sur cette période, l'INESSS observe que les données s'écartent en moyenne d'environ 16 % relativement à la moyenne projetée.

f Les estimations tiennent compte d'une estimation de la taille du marché 16 % plus élevée et de parts de marché plus élevées (80 %).

Ainsi, selon les hypothèses retenues par l'INESSS, des coûts additionnels d'environ 29 000 \$ pourraient s'ajouter au budget de la RAMQ dans les trois premières années suivant l'inscription de Dovato<sup>MC</sup>. Ces estimations se basent sur l'hypothèse selon laquelle il y aurait environ 240 ordonnances de ce traitement sur cette période.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

En raison d'une incertitude entourant le positionnement clinique recommandé pour Dovato<sup>MC</sup> dans la prochaine mise à jour des lignes directrices du DHHS, une analyse secondaire a été réalisée. Sachant que le dolutégravir et la lamivudine sont inscrits dans la section régulière des listes, l'INESSS ne peut exclure qu'elles soient utilisées différemment du positionnement actuellement prévu par le DHHS. En effet, vu les résultats de la mise à jour après 96 semaines des études GEMINI, il se pourrait que les cliniciens privilégient cette bithérapie (libre ou sous forme d'association à doses fixes) pour un plus grand nombre de patients atteints du VIH. L'association viendrait alors remplacer des régimes antirétroviraux appartenant à la catégorie « régimes initiaux recommandés dans certaines situations cliniques » en plus de ceux de la catégorie « régimes à considérer lorsque l'abacavir et le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux ». Dans ce cas, les experts consultés estiment que l'association devrait disposer de 10 %, 20 % et 25 % des parts du marché chez les nouveaux patients, représenté par les traitements de la première de ces deux catégories, et environ 70 %, 70 % et 70 % des parts du marché représenté par les traitements de la seconde dans les trois prochaines années, respectivement. Advenant l'inscription du Dovato<sup>MC</sup>, cela représenterait une dépense supplémentaire nette pour la RAMQ de 677 372 \$ sur 3 ans, pour un total de 5 628 ordonnances.

#### **Délibération sur l'ensemble des aspects prévus par la loi**

Les membres du Comité scientifique de l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription sont unanimement d'avis d'inscrire Dovato<sup>MC</sup> sur les listes des médicaments pour le traitement de l'infection par le VIH-1.

La recommandation des membres figure au début de cet avis et elle constitue la position de l'INESSS.

#### **Motifs de la position unanime**

- Dovato<sup>MC</sup> est non inférieur à la trithérapie composée de dolutégravir, d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil, pour atteindre une réponse virologique à 48 semaines chez les patients n'ayant jamais été traités.
- Les résultats suggèrent que les réponses virologiques se maintiennent jusqu'à 96 semaines.
- Les taux de réponse virologique sont jugés similaires entre les traitements dans le sous-groupe de patients présentant une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/ml ou un décompte initial des CD4 d'au plus 200 cellules/ $\mu$ l.
- Aucune mutation conférant une résistance aux INI ou aux INTI n'a été observée chez les patients ayant satisfait aux critères d'échec virologique confirmé conduisant au retrait.
- Dovato<sup>MC</sup> est bien toléré et présente un profil d'innocuité semblable à celui des autres combinaisons d'antirétroviraux préconisées au Québec pour le traitement de l'infection par le VIH-1.
- Dovato<sup>MC</sup> représente une option thérapeutique supplémentaire en un seul comprimé pour les personnes infectées par le VIH-1.
- Dovato<sup>MC</sup> est plus coûteux que ses composantes libres, ce qui en fait une stratégie inefficace.
- L'impact budgétaire net estimé par l'INESSS, associé à l'inscription de ce médicament, est d'environ 29 000 \$ sur trois ans. Celui-ci pourrait atteindre environ 677 000 \$ advenant une utilisation de ce médicament différente de celle proposée actuellement par le DHHS.

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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).

À la lumière de l'ensemble de ces éléments et dans une perspective de justice distributive, le remboursement de Dovato<sup>MC</sup> pour le traitement de l'infection par le VIH-1 constituerait une décision responsable, juste et équitable, si le fabricant participait à l'atténuation du fardeau économique.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE À LA RECOMMANDATION

- Chaque réduction de 1 % du prix de vente garanti de Dovato<sup>MC</sup> diminue l'impact budgétaire net sur trois ans de 2 181 \$ et 51 391 \$ si on considère uniquement la population recevant les « régimes à considérer lorsque l'abacavir et le ténofovir ne peuvent pas être utilisés ou ne sont pas optimaux » ou si on considère la population regroupant tous les « régimes initiaux recommandés pour certaines situations cliniques », celle-ci incluant la précédente, respectivement.
- Les analyses économiques du présent avis reposent sur les prix de vente garantis soumis par les fabricants et ne tiennent pas compte d'ententes d'inscription confidentielles pour aucun des traitements comparateurs. Un rabais ou une ristourne sur un ou plusieurs de ces médicaments augmenterait les dépenses associées à l'impact budgétaire net lié à l'inscription de Dovato<sup>MC</sup>.
- L'INESSS a dernièrement émis des recommandations pour Pifeltro<sup>MC</sup> et Delstrigo<sup>MC</sup> alors que Juluca<sup>MC</sup> et Biktarvy<sup>MC</sup> ont récemment été inscrits sur les listes. La considération de ces changements dans le marché du VIH aurait vraisemblablement eu un impact sur les conclusions de l'analyse d'impact budgétaire. En effet, les experts sont d'avis que les cliniciens auront tendance à privilégier Biktarvy<sup>MC</sup>, ce qui réduirait le marché de Dovato<sup>MC</sup>, de même que l'impact budgétaire net lié à son inscription.

#### PRINCIPALES RÉFÉRENCES UTILISÉES

- **Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et coll. a** Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019;393(10167):143-55.
- **Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et coll. b** Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infections – 96-week results from the GEMINI studies. 10<sup>th</sup> IAS conference on HIV science, Mexico; 2019 [Présentation].
- **Department of Health and Human Services.** Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Octobre 2018. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] : <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- **Ministère de la Santé et des Services sociaux.** La thérapie antirétrovirale pour les adultes infectés par le VIH – Guide pour les professionnels de la santé du Québec. Octobre 2016. [En ligne. Page consultée le 17 mai 2019] : <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000733/>
- **Radford M, Parks DC, Ferrante S, et coll.** Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naïve HIV patients. *AIDS* 2019;33:1739-49.

*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 par la Loi sur l'accès aux documents des organismes publics et sur la protection des renseignements personnels (RLRQ, chapitre A-2.1).