

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Recommandation du Comité canadien d'expertise sur les médicaments de l'ACMTS

(finale)

BICTÉGRAVIR/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (BIKTARVY — GILEAD SCIENCES CANADA)

Indication : comme régime thérapeutique complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de Biktarvy.

RECOMMANDATION

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (BIC/FTC/TAF) dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de l'association, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition

Le cout total du traitement par l'association BIC/FTC/TAF pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le cout total du traitement par le régime thérapeutique le moins couteux indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1.

Gamme de produits :	Recommandation de l'ACMTS sur le remboursement d'un médicament
Version :	Finale
Date de publication :	Octobre 2018
Longueur du rapport :	8 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dument mentionnés.

Caviardage : À la demande du fabricant, l'ACMTS procède au caviardage de l'information confidentielle contenue dans le présent document conformément aux *Common Drug Review Confidentiality Guidelines*.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

BICTÉGRAVIR/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR ALAFÉNAMIDE (BIKTARVY — Gilead Sciences Canada)

Indication : comme régime thérapeutique complet contre l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de Biktarvy.

Recommandation :

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) de l'ACMTS recommande de rembourser l'association médicamenteuse bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (BIC/FTC/TAF) dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de l'association, sous réserve de la condition ci-dessous :

Condition :

Le coût total du traitement par l'association BIC/FTC/TAF pour le régime d'assurance médicaments ne saurait dépasser le coût du traitement par le régime thérapeutique le moins coûteux indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1.

Motifs de la recommandation :

1. Dans deux essais cliniques comparatifs randomisés (ECR) dont les participants sont des personnes infectées par le VIH-1 jamais traitées encore, l'association BIC/FTC/TAF se révèle non inférieure à l'association abacavir/dolutégravir/lamivudine (ABC/DTG/3TC) et à la combinaison DTG + FTC/TAF pour ce qui est de la suppression virologique (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) en 48 semaines. Dans trois ECR dont les participants, infectés par le VIH-1, ont été traités déjà et sont en suppression virologique, l'association BIC/FTC/TAF s'avère non inférieure à la poursuite du traitement par l'association ABC/DTG/3TC, par l'atazanavir (ATV) ou le darunavir (DRV) potentialisé par le ritonavir (RTV) ou le cobicistat (COBI) + FTC/fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ou ABC/3TC, par l'association d'elvitégravir (E)/COBI/FTC/TAF, par l'association E/COBI/FTC/TDF ou par la combinaison ATV + RTV + FTC/TDF pour ce qui est de la proportion de patients subissant un échec virologique (taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml) la semaine 48. Les effets néfastes sont semblables dans ces groupes de traitement comme le sont les indicateurs de substitution de la toxicité rénale ou osseuse à la semaine 48.
2. La comparaison de traitements indirecte (CTI) évaluant l'innocuité et l'efficacité présentée par le fabricant n'offre pas de données probantes convaincantes selon lesquelles le traitement par l'association BIC/FTC/TAF diffère des autres traitements offerts à l'heure actuelle.
3. Le coût journalier du traitement par l'association BIC/FTC/TAF est plus élevé que celui de la plupart des traitements médicamenteux renfermant du TDF remboursés par les régimes d'assurance médicaments.

Considérations sur la mise en œuvre :

Plusieurs provinces et territoires ont des critères de remboursement précis des médicaments utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et ils souhaiteraient sous doute appliquer ces mêmes critères pour ce qui est du remboursement de l'association BIC/FTC/TAF.

Points de discussion :

- Il n'y a pas de besoin à combler pour ce qui est d'un autre régime antirétroviral dans le traitement de l'infection par le VIH-1, car il y a de nombreux régimes à un ou à deux comprimés sur le marché, et il est facile de trouver un régime qui correspond aux besoins particuliers du patient (p. ex., nécessité d'éviter des interactions médicamenteuses ou des événements indésirables [EI]) parmi la grande gamme de régimes thérapeutiques offerts.

- Le DTG, autre inhibiteur de l'intégrase présent dans des régimes thérapeutiques d'usage autorisé par le Department of Health and Human Services aux États-Unis, est à éviter chez la femme en âge de procréer qui souhaite tomber enceinte selon une mise en garde de Santé Canada. Les données probantes au sujet de cet effet indésirable proviennent d'une étude observationnelle en cours dans un pays à faible revenu. L'innocuité du bictégravir pendant la grossesse est inconnue pour le moment.
- Les données issues des cinq essais cliniques examinés ne couvrent que 48 semaines, une courte période pour un traitement qui sera permanent.

Contexte :

Santé Canada a autorisé l'usage de l'association BIC/FTC/TAF comme traitement complet contre l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de l'association. Le bictégravir est un inhibiteur de l'intégrase, et l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). BIC/FTC/TAF est une association médicamenteuse à dose fixe (50 mg/200 mg/25 mg), et la dose recommandée par Santé Canada est d'un comprimé par la voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Résumé des éléments d'information pris en considération par le CCEM :

Le Comité a examiné un précis d'information préparé par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : une revue systématique d'ECR sur l'association BIC/FTC/TAF (50 mg/200 mg/25 mg) et une critique de la CTI soumise par le fabricant et de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant. Il a également pris en considération les commentaires d'un clinicien expert dans le traitement de l'infection par le VIH-1 et d'un groupe de défense des intérêts des patients à propos des résultats thérapeutiques et d'aspects qui sont importants aux yeux des patients.

Résumé des observations de patients

Un groupe de défense des patients, le Conseil canadien de surveillance et d'accès aux traitements, a fait parvenir des commentaires dans le cadre de l'évaluation de ce médicament. L'information présentée provient principalement d'un atelier de consultation à Toronto et de données d'un sondage collectées en vue de l'évaluation de l'association DTG/rilpivirine (RPV). Voici le résumé des observations transmises par ce groupe :

- Les personnes infectées par le VIH-1 sont inquiètes des effets de ce qu'elles appellent le « vieillissement accéléré », notamment le risque accru de fractures et de maladie rénale, hépatique et cardiovasculaire. Les patients souhaiteraient avoir à leur disposition de nouveaux traitements qui réduisent le risque à long terme d'effets défavorables sur la densité osseuse, le foie et les reins.
- En plus des répercussions mentales et physiques du VIH et de son traitement, les personnes infectées par le VIH continuent d'être stigmatisées et de subir de la discrimination et du stress lié à la situation.
- Les patients mentionnent que les traitements (les anciens comme les nouveaux) sont efficaces pour ce qui est de supprimer la charge virale; toutefois, la réponse au traitement peut varier selon la personne, et cela s'applique aussi aux effets secondaires et à la tolérance au traitement. Les patients insistent donc sur l'importance d'avoir le plus d'options thérapeutiques possible.
- Les avantages de l'association BIC/FTC/TAF aux yeux des patients sont la taille plus petite du comprimé et la prise du comprimé avec ou sans aliments, des avantages qui favoriseraient l'adhésion thérapeutique, facteur important de l'efficacité des traitements.

Essais cliniques

La revue systématique englobe deux essais cliniques de phase III menés auprès de patients non traités jusque là (étude 1489, N = 631, et étude 1490, N = 657) et trois essais cliniques de phase III de substitution menés auprès de patients en traitement (étude 1844, N = 567, étude 1878, N = 578, et étude 1961, N = 472). Les essais cliniques 1489 et 1490 sont des études de non-infériorité, à double insu et à répartition aléatoire selon un rapport de 1:1; le traitement de référence comparateur dans l'étude 1489 est l'association ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg), tandis que le comparateur dans l'étude 1490 est la combinaison de DTG (50 mg) + FTC/TAF (200 mg/25 mg). Ces deux études se poursuivent pendant 144 semaines, et les données transmises par le

fabricant sont celles portant sur toutes les personnes réparties de manière aléatoire dans les groupes de traitement qui sont présentes à la visite de la semaine 48 ou qui ont cessé prématurément le traitement à l'étude avant cette visite.

Les études 1844, 1878 et 1961 sont également des essais de non-infériorité à double insu et à répartition aléatoire selon un rapport de 1:1; la randomisation est stratifiée en fonction du régime thérapeutique en cours avant le début de l'étude; les patients sont répartis dans le groupe qui passe à l'association BIC/FTC/TAF et le groupe qui poursuit le régime en vigueur avant l'étude, c'est-à-dire le traitement antérieur (TA). Dans l'étude 1844, le traitement de référence comparateur est le TA ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg). Dans l'étude 1878, le traitement de référence comparateur est le TA formé d'ATV ou de DRV potentialisé par RTV ou COBI + FTC/TDF ou ABC/3TC. Dans l'étude 1961, le traitement de référence comparateur est le TA formé de E/COBI/FTC/TAF (150 mg/150 mg/200 mg/10 mg), de E/COBI/FTC/TDF (150 mg/150 mg/200 mg/300 mg) ou d'ATV (300 mg) + RTV (100 mg) + FTC/TDF (200 mg/300 mg). Ces trois études se poursuivent pendant 96 semaines, et les données transmises par le fabricant sont celles portant sur toutes les personnes réparties de manière aléatoire dans les groupes de traitement qui sont présentes à la visite de la semaine 48 ou qui ont cessé prématurément le traitement à l'étude avant cette visite.

Critères d'évaluation

Le PCEM a précisé au préalable les critères d'évaluation dans le protocole de sa revue systématique. Le CCEM a examiné ceux que voici :

- La réussite virologique : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est < 50 copies/ml selon l'algorithme Snapshot défini par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis (principal critère d'évaluation de l'efficacité des études 1489 et 1490 et critère d'évaluation secondaire des études 1844, 1878 et 1961).
- L'échec virologique : la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml selon l'algorithme Snapshot défini par la FDA (principal critère d'évaluation des études 1844, 1878 et 1961 et critère d'évaluation secondaire des études 1489 et 1490).
- La qualité de vie liée à la santé (QVLS).
- L'observance du traitement médicamenteux.
- La résistance.
- La créatinine sérique et le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe).
- La densité minérale osseuse (DMO).

Efficacité

Patients non traités auparavant

Dans les études 1489 et 1490, la proportion de patients en réussite virologique selon le principal critère d'évaluation (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) la semaine 48 est respectivement de 92 % et de 89 % dans le groupe de l'association BIC/FTC/TAF et de 93 % et de 92 % dans les groupes ABC/DTG/3TC et DTG + FTC/TAF. Sur la foi de ces données, l'association BIC/FTC/TAF est non inférieure aux traitements de référence comparateurs (ABC/DTG/3TC et DTG + FTC/TAF) conformément à la marge de non-infériorité de -12 %; la différence entre les traitements dans l'analyse de l'ensemble intégral étant respectivement de -0,6 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de -4,8 % à 3,6 %) et de -3,5 % (IC à 95 % de -7,9 % à 1,0 %). La non-infériorité a été confirmée dans la population conforme au protocole dans les deux essais cliniques.

- Les deux études mesurent la QVLS à l'aide du questionnaire Short Form (36) Health Survey (SF-36), mais seuls les résultats de l'étude 1489 ont été transmis. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les traitements au sommaire du volet physique et au sommaire du volet mental du SF-36. Il s'agit d'un critère exploratoire seulement.
- Dans les études 1489 et 1490, l'adhésion moyenne au traitement dans les groupes de l'association BIC/FTC/TAF comparativement aux groupes ABC/DTG/3TC ou DTG + FTC/TAF est respectivement de [REDACTED].

Patients traités auparavant/passage au traitement à l'étude

- Dans l'étude 1844, la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml la semaine 48 est de 1,1 % dans le groupe BIC/FTC/TAF et de 0,4 % dans le groupe ABC/DTG/3TC. Ces résultats sont en deçà de la marge de non-infériorité prédéterminée de 4 % (différence entre les traitements en pourcentage à la semaine 48 : 0,7 %; IC à 95 % de -1,0 % à 2,8 %). Les résultats de l'analyse de la population conforme au protocole correspondent à ceux de l'analyse de l'ensemble intégral.
- Dans l'étude 1878, la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml la semaine 48 est de 1,7 % dans le groupe BIC/FTC/TAF et le groupe du TA. Ces résultats sont en deçà de la marge de non-infériorité prédéterminée de 4 % (différence entre les traitements en pourcentage à la semaine 48 : 0,0 %; IC à 95 % de -2,5 % à 2,5 %). Les résultats de l'analyse de la population conforme au protocole correspondent à ceux de l'analyse de l'ensemble intégral.
- Dans l'étude 1961, la proportion de patients dont le taux d'ARN du VIH-1 est ≥ 50 copies/ml la semaine 48 est de 1,7 % dans le groupe BIC/FTC/TAF et le groupe du TA. Ces résultats sont en deçà de la marge de non-infériorité prédéterminée de 4 % (différence entre les traitements en pourcentage à la semaine 48 : 0,0 %; IC à 95 % de -2,9 % à 2,9 %). Les résultats de l'analyse de la population conforme au protocole correspondent à ceux de l'analyse de l'ensemble intégral.
- Seule l'étude 1844 mesure la QVLS et elle le fait à l'aide du questionnaire SF-36. Elle ne constate pas de différence statistiquement significative entre le groupe BIC/FTC/TAF et le groupe ABC/DTG/3TC au sommaire du volet physique et au sommaire du volet mental du SF-36.
- L'adhésion thérapeutique moyenne est respectivement de [REDACTED] dans les groupes BIC/FTC/TAF et ABC/DTG/3TC de l'étude 1844, et respectivement de [REDACTED] dans les groupes BIC/FTC/TAF et du TA de l'étude 1961. L'adhésion est rapportée seulement pour le groupe BIC/FTC/TAF dans l'étude 1878, elle est en moyenne de [REDACTED].

Effets néfastes (innocuité)

Patients non traités auparavant

- Les EI dans l'ensemble sont comparables dans l'étude 1489 (respectivement 84,4 % et 89,8 % des patients des groupes BIC/FTC/TAF et ABC/DTG/3TC) et dans l'étude 1490 (respectivement 82,5 % et 83,7 % des patients des groupes BIC/FTC/TAF et DTG + FTC/TAF).
- Il n'y a pas de décès dans l'étude 1489, mais l'on en dénombre trois dans l'étude 1490 (un dans le groupe BIC/FTC/TAF et deux dans le groupe DTG + FTC/TAF). Aucun d'eux n'a été attribué au traitement.
- La proportion de patients qui se retirent des études pour cause d'EI est faible (étude 1489 : 0 dans le groupe BIC/FTC/TAF et 4 [1,3 %] dans le groupe ABC/DTG/3TC; étude 1490 : 5 [1,6 %] dans le groupe BIC/FTC/TAF et 1 [0,3 %] dans le groupe DTG + FTC/TAF).
- Il n'y a aucun cas de résistance au médicament apparue au traitement dans les études 1489 et 1490.
- Dans les deux essais cliniques, la créatinine sérique augmente légèrement dans les deux groupes au cours de la période de 48 semaines; toutefois, le taux de créatinine sérique à la semaine 48 est toujours dans l'écart normal. Dans les deux essais cliniques, le DFGe diminue dans les deux groupes au cours des 48 semaines et dans une mesure un peu plus grande dans les groupes comparateurs où le traitement comprend le DTG.
- Dans l'étude 1489, la DMO à la hanche et à la colonne vertébrale diminue légèrement dans les deux groupes au cours de la période de 48 semaines, mais la diminution est sans importance clinique. L'étude 1490 ne mesure pas la DMO.

Patients traités auparavant/passage au traitement à l'étude

- Dans les essais cliniques où les patients ont été traités auparavant et où certains passent au traitement à l'étude, la majorité des patients subissent un EI à tout le moins (65,8 % à 80,3 %). Il n'y a pas de déséquilibre d'EI entre les groupes de traitement.

- Deux décès surviennent dans l'étude 1844 (les deux dans le groupe BIC/FTC/TAF), deux dans l'étude 1878 (un dans le groupe BIC/FTC/TAF et un dans le groupe du TA) et un dans l'étude 1961 (groupe du TA); aucun des décès n'est attribué au traitement.
- Une faible proportion de patients se retirent pour cause d'EI (étude 1844 : 6 [2,1 %] dans le groupe BIC/FTC/TAF et 2 [0,7 %] dans le groupe ABC/DTG/3TC; étude 1878 : 2 [0,7 %] dans le groupe BIC/FTC/TAF et 1 [0,3 %] dans le groupe du TA; étude 1961 : 0 dans le groupe BIC/FTC/TAF et 0 dans le groupe du TA).
- Dans l'étude 1844, aucun patient n'a acquis de résistance au médicament pendant le traitement. Dans l'étude 1878, un patient du groupe du TA (DRV potentialisé par RTV + ABC/3TC) a acquis la mutation L74V de la transcriptase inverse. Dans l'étude 1961, un patient du groupe du TA (qui prenait E/COBI/FTC/TAF) a acquis la mutation M184M/I/V.
- Dans les trois études, la créatinine sérique augmente quelque peu au cours des 48 semaines et dans la même mesure pour tous les groupes de traitement. L'on observe une variation légère, sans importance clinique, du DFGe dans cette période dans tous les groupes de traitement des essais cliniques.
- Seule l'étude 1844 mesure la DMO; elle ne détecte aucune variation d'importance clinique de la DMO à la hanche ou à la colonne vertébrale.

Comparaisons de traitements indirectes

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Toutefois, au vu des limites (notamment [REDACTED]), la métaanalyse en réseau n'offre pas de données probantes convaincantes voulant que l'association BIC/FTC/TAF [REDACTED] diffère de ses comparateurs sur les plans de l'efficacité et de l'innocuité.

Cout et rapport cout/efficacité

BIC/FTC/TAF (Biktarvy) est une trithérapie en un comprimé oral indiquée dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à la résistance aux composants individuels de l'association. Il s'agit d'une association médicamenteuse à dose fixe renfermant 50 mg de BIC, 200 mg de FTC et 25 mg de TAF; la dose est d'un comprimé une fois par jour. Au prix indiqué par le fabricant, soit 39,22 \$ le comprimé, le cout annuel du traitement est d'environ 14 315 \$ par patient.

Le fabricant a présenté un modèle économique de Markov qui évalue les résultats sur la santé en termes d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (AVAQ) gagnées. Le modèle compare, sous l'angle du rapport cout/efficacité, l'association BIC/FTC/TAF aux régimes antirétroviraux recommandés dans le traitement de première intention selon les lignes directrices du Department of Health and Human Services aux États-Unis et qui correspondent aux traitements prescrits au Canada selon les demandes de remboursement colligées dans une étude du marché canadien. Ces comparateurs sont DTG/ABC/3TC (Triumeq), FTC/TAF + DTG (Descovy + Tivicay), E/COBI/FTC/TAF (Genvoya) et FTC/TAF + raltégravir (Descovy + Isentress). Le modèle économique comprend six états de santé (cinq états de santé fondamentaux et la mort) qui sont fonction d'une fourchette de numération des cellules CD4, conformément aux essais cliniques pivots sur BIC/FTC/TAF. Les probabilités de transition d'un état de santé à un autre en traitement par l'association BIC/FTC/TAF sont calculées d'après les données des essais cliniques pivots sur BIC/FTC/TAF, alors que l'effet relatif des traitements comparateurs est déterminé d'après les résultats d'une métaanalyse en réseau. Les valeurs d'utilité sont tirées de la documentation. La durée du cycle aux fins d'analyse est de 13 semaines pour les quatre premiers cycles, puis de 26 semaines

pendant le reste de la modélisation. Le modèle s'inscrit dans l'horizon temporel de la vie entière (jusqu'à 70 ans après le début de la modélisation) pour ce qui est de l'analyse de référence. Les coûts et les résultats sont actualisés au taux annuel de 1,5 %, et l'analyse adopte la perspective du système public de soins de santé au Canada. Le fabricant rapporte que l'association BIC/FTC/TAF est moins coûteuse et produit de meilleurs résultats (gain d'AVAQ) que les autres traitements dans l'horizon temporel de la vie entière. D'après l'analyse séquentielle du scénario de référence du fabricant, l'association BIC/FTC/TAF est considérée comme une option rentable, car elle domine (coût moindre et gain d'AVAQ plus grand) tous les traitements inclus dans l'analyse à titre de comparateurs.

Voici, de l'avis du PCEM, les principales limites de l'analyse économique soumise par le fabricant :

- Le modèle ne rend pas compte de la nature personnalisée du traitement de l'infection par le VIH et il peut avoir surestimé les économies associées à BIC/FTC/TAF.
- Le modèle est structuré en fonction d'états de santé délimités par des fourchettes de nombres de cellules CD4. Le clinicien expert consulté par le PCEM indique que la numération des CD4 a beaucoup moins d'utilité pronostique lorsque les patients amorcent un traitement antirétroviral et qu'ils sont en suppression virologique (nombre de copies du virus < 50/ml). En incorporant des états de santé définis par la numération des CD4, le modèle du fabricant peut avoir surestimé la véritable efficacité des traitements antirétroviraux examinés.
- L'efficacité relative des comparateurs est fondée sur une métaanalyse en réseau d'études menées auprès de patients jamais traités encore, alors que le fabricant destine son médicament aux patients pas encore traités et aux patients traités déjà. L'équipe de l'examen clinique du PCEM a cerné plusieurs limites dans cette métaanalyse et en est arrivée à la conclusion qu'elle n'offre pas de données probantes convaincantes selon lesquelles l'association BIC/FTC/TAF diffère de ses comparateurs sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité dans le traitement de première intention de l'infection par le VIH-1.
- Dans son analyse économique, le fabricant fait abstraction de comparateurs pertinents (p. ex., RPV/FTC/TDF, Complera). Le fabricant n'explique pas pourquoi des traitements comme RPV/FTC/TDF (ou d'autres régimes composés d'INTI) ont été exclus alors qu'ils sont pris en compte dans la métaanalyse en réseau.

En raison des limites que comporte la structure du modèle soumis, le PCEM n'a pu procéder à ses propres analyses, la structure du modèle étant incertaine.

Au coût journalier de 39,22 \$, l'association BIC/FTC/TAF est moins coûteuse que les traitements comparateurs examinés par le fabricant selon leur prix courant — Triumeq (43,20 \$), Descovy + Tivicay (45,60 \$), Genvoya (46,39 \$) et Descovy + Isentress (54,16 \$) —, mais elle est plus coûteuse que la plupart des régimes renfermant du TDF (p. ex., Truvada générique + Isentress [35,36 \$], Truvada générique + Tivicay [26,80 \$]) et que plusieurs régimes d'INTI avec potentialisation.

Membres du CCEM :

Les D^{rs} James Silvius (président), Silvia Alessi-Severini, Ahmed Bayoumi, Bruce Carleton, Alun Edwards, Ran Goldman, Allan Grill, Peter Jamieson, Kerry Mansell, Yvonne Shevchuk et Adil Virani, et MM. Bob Gagné et Allen Lefebvre.

Réunion du 19 septembre 2018 :

Absences :

Deux membres sont absents.

Conflits d'intérêts :

Aucun