

Rapport sur un nouveau médicament breveté – Celsentri

Au titre de son initiative de transparence, le CEPMB publie les résultats de ses examens des prix des nouveaux médicaments brevetés. Ces examens sont effectués par le personnel du Conseil en application des Lignes directrices sur les prix excessifs et ce, pour toutes les nouvelles substances actives lancées sur le marché canadien après le 1^{er} janvier 2002.

Nom de marque : Celsentri

Nom générique : (*maraviroc*)

DIN : 02299844 (comprimé de 150 mg)
02299852 (comprimé de 300 mg)

Breveté : Pfizer Canada Inc.

Indication – selon la monographie du médicament :

En traitement combiné avec d'autres agents antirétroviraux, le médicament Celsentri est indiqué pour le traitement du VIH de patients prétraités infectés d'un virus à tropisme R5 (CCR5) qui ont démontré une résistance aux multiples agents antirétroviraux.

Date du premier brevet lié au médicament : 27 juin 2006

Date de l'Avis de conformité : 21 septembre 2007

Date de la première vente : 16 octobre 2007

Classification ATC : J05AX
Antiviraux pour usage systémique; Antiviraux pour usage systémique; Agents affectant directement le virus; Autres antiviraux.

APPLICATION DES LIGNES DIRECTRICES

Sommaire

Les prix de lancement du médicament Celsentri ont été jugés conformes aux Lignes directrices du CEPMB. En effet, d'après les résultats de la comparaison selon la catégorie thérapeutique, le prix d'une thérapie utilisant ce médicament n'est pas plus élevé que celui des thérapies utilisant des médicaments existants. De même, le prix du médicament Celsentri au Canada se situe dans la fourchette de ses prix de vente dans les pays de comparaison nommés dans

Règlement sur les médicaments brevetés où il était vendu au moment de son lancement sur le marché canadien.

Examen scientifique

Le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain (GCMUH) a recommandé de classer le médicament breveté Celsentri, une nouvelle substance active, dans la troisième catégorie des nouveaux médicaments (médicament qui apporte tout au plus des bienfaits thérapeutiques modestes ou minimales par rapport aux médicaments existants).

Les Lignes directrices (Comparaison selon la catégorie thérapeutique) prévoient que le prix d'un nouveau médicament de la troisième catégorie ne peut être plus élevé que les prix des autres médicaments indiqués pour traiter la même maladie ou condition que le médicament sous examen. Les médicaments de comparaison sont habituellement choisis parmi les médicaments existants appartenant au même niveau de la Classification Anatomique Thérapeutique Chimique (Classification ATC) que le médicament sous examen, soit dans le présent cas le 4^e niveau, et qui sont équivalents d'un point de vue clinique pour traiter l'indication approuvée. Les Lignes directrices prévoient également que des produits d'autres groupes ATC peuvent être pris en compte s'ils sont équivalents d'un point de vue clinique à l'indication appropriée du médicament sous examen. Vous trouverez dans le *Compendium des Lignes directrices, politiques et procédures* une description plus complète des Lignes directrices et des politiques concernant les comparaisons selon la catégorie thérapeutique.

Le Groupe consultatif sur les médicaments pour usage humain a identifié comme médicaments de comparaison le Aptivus (*tipranavir*), le Fuzeon (*enfuvirtide*) et le Prezista (*darunavir*). Le Fuzeon, aussi inscrit au 4^e niveau de la classification ATC, est indiqué en combinaison avec d'autres agents antirétroviraux pour le traitement de l'infection au VIH-1 chez les patients prétraités. Les médicaments Aptivus et Prezista, deux inhibiteurs de la protéase qui n'appartiennent pas au même niveau de classification ATC que le Celsentri, sont aussi indiqués pour le traitement des patients prétraités infectés au VIH. Dans les directrices sur le traitement et dans les documents d'examen, ces médicaments sont mentionnés comme options de traitement pour les patients adultes ayant déjà été traités pour une infection au VIH-1.

Selon les Lignes directrices, la posologie recommandée pour la comparaison ne doit pas être supérieure à la posologie maximale habituellement recommandée. Les posologies recommandées pour le médicament Celsentri et pour les médicaments de comparaison sont celles indiquées dans leurs monographies respectives, dans les directives de traitement et dans les rapports d'essais cliniques.

Examen du prix

En vertu des Lignes directrices, le prix de lancement d'un nouveau médicament de la catégorie 3 sera considéré excessif s'il est plus élevé que les prix de tous les médicaments de comparaison utilisés pour la comparaison selon la catégorie thérapeutique ou, encore, que les prix pratiqués dans les sept pays de comparaison nommés dans le *Règlement sur les médicaments brevetés*.

Les prix de lancement des comprimés de 150 mg et de 300 mg du médicament Celsentri ont été jugés conformes aux Lignes directrices puisque le coût d'une thérapie utilisant ce médicament se situe dans les limites des coûts des autres traitements utilisant les médicaments de comparaison.

Période de lancement (Octobre à décembre 2007)

Nom de marque (nom générique)	Concentration	Régime posologique (jour)	Prix/unité	Coût/traitement (jour)
Celsentri (maraviroc)	150 mg / comprimé	2 comprimés	16,5000 \$ ⁽¹⁾	33,0000 \$ ⁽¹⁾
Celsentri (maraviroc)	300 mg / comprimé	2 comprimés	16,5000 \$ ⁽¹⁾	33,0000 \$ ⁽¹⁾
Fuzeon (enfuvirtide)	108 mg / fiole	2 fioles	39,7600 \$ ⁽²⁾	79,5200 \$ ⁽²⁾
Aptivus (tipranavir) + Norvir Sec (ritonavir)	250 mg / gélule + 100 mg / gélule	4 gélules + 4 gélules	8,2500 \$ ⁽²⁾ + 1,3625 \$ ⁽²⁾	33,0000 \$ ⁽²⁾ + <u>5,4500 \$⁽²⁾</u> 38,4500 \$
Aptivus (tipranavir) + Norvir Liquide (ritonavir)	250 mg / gélule + 80 mg / mL	4 gélules + 5 mL	8,2500 \$ ⁽²⁾ + 1,0898 \$ ⁽²⁾	33,0000 \$ ⁽²⁾ + <u>5,4490 \$⁽²⁾</u> 38,4490 \$
Prezista (darunavir ethanolate) + Novir Sec (ritonavir)	300 mg / comprimé + 100 mg / gélule	4 comprimés + 2 gélules	6,9600 \$ ⁽²⁾ + 1,3625 \$ ⁽²⁾	27,8400 \$ ⁽²⁾ + <u>2,7250 \$⁽²⁾</u> 30,5650 \$
Prezista (éthanolate de darunavir) + Novir Liquide (ritonavir)	300 mg / comprimé + 80 mg / mL	4 comprimés + 2,5 mL	6,9600 \$ ⁽²⁾ + 1,0898 \$ ⁽²⁾	27,8400 \$ ⁽²⁾ + <u>2,7245 \$⁽²⁾</u> 30,5645 \$

Sources :

(1) Conformément au Règlement, prix disponibles au public

(2) Liste de médicaments du Québec, Régie de l'assurance-médicaments du Québec, Octobre 2007

En 2007, le médicament breveté Celsentri était vendu dans quatre des sept pays de comparaison nommés dans le Règlement. Ces pays sont la France, l'Allemagne, la Suède et les États-Unis. Conformément aux Lignes directrices, les prix au Canada du médicament Celsentri se situent dans la fourchette des prix pratiqués dans ces quatre pays. De fait, les prix de vente du Celsentri au Canada sont moins élevés que tous ces prix.

Le CEPMB publie les rapports sommaires de ses examens de prix dans un effort pour donner encore plus de transparence à son processus d'examen du prix.

Les médicaments de comparaison et les régimes posologiques mentionnés dans les rapports sommaires ont été choisis par le GCMUH aux fins de l'exercice du mandat de réglementation du CEPMB. Dans l'exercice de ce mandat, le CEPMB doit veiller à ce que les médicaments brevetés ne soient pas vendus au Canada à des prix excessifs et, à cette fin, fait l'examen des prix des médicaments.

Le CEPMB se réserve le droit d'exclure un médicament de la liste de médicaments de comparaison lorsqu'il a des raisons de croire que ce médicament est vendu au Canada à un prix excessif.

Dans ses rapports sommaires, le CEPMB fait aussi référence aux prix accessibles au public des médicaments de comparaison lorsque ceux-ci ne dépassent pas de plus de 10 % le prix maximum jugé non excessif. Ces prix ne sont publiés qu'à des fins d'information et ne sont pas considérés pour autant conformes aux Lignes directrices.

L'information présentée dans les rapports sommaires du CEPMB ne doit pas être utilisée à d'autres fins que celles mentionnées ni être interprétée comme une acceptation, une recommandation ou une approbation de tout médicament. Enfin, elle ne doit pas être utilisée au même titre que les conseils d'un professionnel de la santé qualifié.

Références – Celsentri

1. Aberg JA, Gallant JE, Anderson J, Oleske JM, Libman H, Currier JS, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2004 Sep 1;39(5):609-29.
2. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information® (2007). In: STAT!Ref Online Electronic Medical Library. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2007.
3. Anon. Drugs for HIV Infection. Treat Guidel Med Lett. 2006 Oct;4(50):67-76.

4. Monographie du médicament Aptivus. CPS 2007 (version électronique).
5. Bartlett JG. Modifying HIV antiretroviral therapy regimens. Up To Date Online, 17 novembre 2006. Consulté en ligne à l'adresse : www.utdol.com.
6. Boulos D, Yan P, Schanzer D, Remis RS, Archibald CP. Estimates of HIV prevalence and incidence in Canada, 2005. Can Commun Dis Rep. 2006 Aug 1;32(15):165-74. Peut être consulté à l'adresse : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/06pdf/cdr3215.pdf>
7. Association des pharmaciens du Canada, CPS 2007 (version électronique). Ottawa : Association des pharmaciens du Canada; 2007.
8. Choe H, Farzan M, Sun Y, et al. The β -chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates. Cell 1996; 85: 1135-48.
9. ClinicalTrials.gov. Trial of Maraviroc (UK-427,857) in Combination With Zidovudine/Lamivudine Versus Efavirenz in Combination With Zidovudine/Lamivudine. Peut être consulté à l'adresse : <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00098293?order=4>
10. de Roda Husman AM, Koot M, Cornelissen M et al. Association between CCR5 genotype and the clinical course of HIV-1 infection. Ann Intern Med 1998; 127L 882-90.
11. Deng H, Liu R, Ellmeier W et al. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1. Nature 1996; 381: 661-6.
12. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. 10 octobre 2006.
13. Dodds C, Colman R, Amaratunga C, Wilson J. The cost of HIV/AIDS in Canada. GPI Atlantic. <http://pubs.cpha.ca/PDF/P30/22756.pdf>.
14. Dragic T, Litwin V, Allaway GP et al. HIV-1 entry into CD4+ cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5. Nature 1996; 381: 667-73.
15. Feng Y, Broder CC, Kennedy PE et al. HIV-1 entry cofactor: functional cDNA cloning of a seven-transmembrane, G-protein-coupled receptor. Science 1996; 272: 872-7.
16. Monographie du médicament Fuzeon. CPS 2007 (version électronique).
17. Gazzard B, Bernard AJ, Boffito M, Churchill D, Edwards S, Fisher N, et al; Writing Committee, British HIV Association. British HIV Association (BHIVA) guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006). HIV Med. 2006 Nov;7(8):487-503. Peut être consulté à l'adresse : <http://www.bhiva.org/files/file1001303.pdf>

18. Hammer SM, Saag MS, Schechter M, Montaner JS, Schooley RT, Jacobsen DM, et al. Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. JAMA. 2006 Aug 16;296(7):827-43.
19. Santé Canada. Base de données sur les produits pharmaceutiques. Peut être consultée à l'adresse :
http://cpe0013211b4c6dcm0014e88ee7a4.cpe.net.cable.rogers.com/dpdonline/startup.do?aplanguage=en_CA
20. Monographie du médicament Imunovir. CPS 2007 (version électronique).
21. Jones J, Taylor B, Wilkin TJ, Hammer SM. Advances in antiretroviral therapy. Top HIV Med. 2007 Apr-May;15(2):48-82.
22. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M et al. Enfuvirtide, and HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. NEJM 2003; 348: 2175-85.
23. Liu R, Paxton WA, Choe A, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. Cell 1996; 86: 367-77.

24. Marmor M, Shepherd HW, Donnell D et al. Homozygous and heterozygous CCR5-Delta32 genotypes are associated with resistance to HIV infection. *J Acq Imm Def Synd* 2001; 27: 472-81.
25. Marschner IC, Collier AC, Coombs RW, et al. Use of changes in plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA to assess the clinical benefit of antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 177(1): 40-7.
26. Napravnik S, Edwards D, Stewart P, et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viraemia. *J Acq Imm Def Syndr* 2005; 40: 34-40.
27. National Horizon Scanning Centre. New and Emerging Technology Briefing. Maraviroc (UK 427857) for resistant HIV. August 2006. Peut être consulté à l'adresse : http://pcpoh.bham.ac.uk/publichealth/horizon/PDF_files/2006reports/Maraviroc.pdf
28. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 10, 2006. Peut être consulté à l'adresse : <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
29. Piacenti FJ. An update and review of antiretroviral therapy. *Pharmacotherapy*. 2006 Aug;26(8):1111-33.
30. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et al. Predictors of optimal virologic response to potent antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13(14): 1873-80.
31. Monographie du médicament Prezista. e-CPS 2007.
32. Richman DD, Morton SC, Wrin T, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS* 2004; 18(10): 1393-401.
33. Samson M, Libert F, Doranz BJ et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature* 1996; 382: 722-5.
34. Sax PE. Therapeutic options for treatment experienced patients: a focus on resistance testing and optimizing background therapy. *AIDS Read*. 2006 May;16(5):265-75, 277-8.
35. Stephenson J. Researchers buoyed by novel HIV drugs: will expand drug arsenal against resistant virus. *JAMA*. 2007 Apr 11;297(14):1535-6.
36. Sterne JA, Hernan MA, Ledergerber B, et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet* 2005; 366(9483): 378-84.

37. Temesgen Z, Cainelli F, Poeschla EM, Vlahakis SA, Vento S. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect Dis.* 2006 Aug;6(8):496-507.
38. TheBody.com. Isoprinosine Info Sheet. May 1996. Peut être consulté à l'adresse : <http://www.thebody.com/content/art4749.html>
39. Tsibris AM, Kuritzkes DR. Chemokine antagonists as therapeutics: focus on HIV-1. *Annu Rev Med.* 2007;58:445-59.
40. Walli R, Reinhart B, Lickow B, et al. HIV-1 infected long-term slow progressors hetegozygous for $\Delta 32$ -CCR5 show significantly lower plasma viral load than wild-type slow progressors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18(3): 229-33.
41. Centre collaborateur de l'OMS pour la méthodologie sur l'établissement des statistiques concernant les produits médicamenteux [base de données accessible sur Internet; 27 juin 2007]. Peut être consultée à l'adresse : <http://www.whocc.no/atcddd/>
42. Yamashita TE, Phair JP, Munoz A, et al. Immunologic and virologic response to highly active antiretroviral therapy in the Multicenter AIDS Cohort Study. *AIDS* 2001; 15(6): 735-46.