

SOMMAIRE

Avis de la Commission de la Transparence TRIUMEQ® : pages 2 à 23

Avis de la Commission de la Transparence TIVICAY® : pages 24 à 61

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 Décembre 2014

TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimés pelliculés
B/30 (CIP : 34009 279 489 5 4)

Laboratoire ViiV Healthcare

DCI	Dolutégravir/Abacavir/Lamivudine
Code ATC (2013)	J05AR13 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Triumeq est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. »

SMR	<u>Important</u> dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et adolescents à partir de 12 ans non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine).
ASMR	TRIUMEQ, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à l'AMM, les spécialités contenant de l'abacavir ne doivent être utilisées que <u>chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701</u>.</p> <p>La trithérapie abacavir/lamivudine (KIVEXA) + dolutégravir (TIVICAY) fait partie des options thérapeutiques préférentielles recommandées dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. La spécialité TRIUMEQ (association fixe abacavir/lamivudine + dolutégravir) permet donc une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez le patient naïf ou prétraité dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) de l'association fixe.</p> <p>Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients <u>présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase</u>, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	02/09/2014 (procédure centralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Classification ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AR	Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association
	J05AR13	Dolutégravir, abacavir, lamivudine

02 CONTEXTE

TRIUMEQ est une trithérapie contre l'infection par le VIH-1 constituée de l'association fixe de 3 molécules, en un comprimé par jour :

- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la lamivudine et l'abacavir, déjà commercialisés en France depuis 1996 - 2000, et en forme combinée KIVEXA (abacavir/lamivudine) depuis 2005,
- une nouvelle molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase: dolutégravir (TIVICAY). examiné pour la première fois par la commission de la transparence le 28/05/2014.

L'AMM de TRIUMEQ a été obtenue sur la base d'une étude de bioéquivalence entre l'association fixe et l'administration séparée des différents composants de l'association, et les études cliniques du dossier d'enregistrement de la spécialités TIVICAY (en association à KIVEXA) déjà évaluées par la Commission de la Transparence¹.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TRIUMEQ est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. »

¹HAS [Internet]. Avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2014 relatif à la spécialité TIVICAY. [Mis à jour le 16/09/2014 ; cité le 21/11/2014] Disponible en : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-lintegrase?xtmc=&xtrc=1

04 POSOLOGIE

« Triumeq doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg)

La posologie recommandée de Triumeq est d'un comprimé une fois par jour.

Triumeq ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car c'est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

Triumeq est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (dolutégravir, abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives est nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Triumeq, le patient doit prendre Triumeq dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2 du RCP). Une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale

L'administration de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Une réduction de la posologie de l'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A). Triumeq ne permettant pas de réduction de la posologie, les présentations individuelles du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine devront être utilisées si nécessaire. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Triumeq chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 $> 500/\text{mm}^3$.

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI). Les inhibiteurs de fusion, les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/ml, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/ml), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/ml), de modifier rapidement le traitement ARV
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Les molécules les plus récentes, qu'elles appartiennent à de nouvelles classes ou à des classes préexistantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

Couverture du besoin thérapeutique

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses.

Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antirétroviraux avec des profils de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Des formulations distinctes des différents principes actifs de TRIUMEQ sont disponibles : TIVICAY (dolutégravir), ZIAGEN (abacavir), EPIVIR (lamivudine) et KIVEXA (association fixe abacavir + lamivudine).

Les autres INI utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI sont présentés dans le tableau ci-dessous².

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé, (Dolutégravir) ViiV Healthcare SAS	TIVICAY est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans	<p><u>Avis du 28/05/2014</u> Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) : SMR important ASMR IV La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).</p> <p>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir : SMR important ASMR III La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.</p>
ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé, 100 mg, comprimé à croquer sécable et 25 mg, Comprimé à croquer (raltégravir) MSD FRANCE	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans.	<p>→ Patients naïfs <u>Avis du 03/11/2010</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ».</p> <p><u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS (comprimés à 25, 100mg et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux,</p>

² Pour information, la spécialité VITEKTA (elvitegravir) dispose d'une AMM valide mais n'est pas commercialisée à ce jour.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		<p>n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. »</p> <p>→ Patients prétraités</p> <p><u>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010</u></p> <p>SMR important</p> <p>ASMR III : « Compte tenu, d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'intérêt de disposer d'un médicament dans une nouvelle classe d'antirétroviral : les inhibiteurs de l'intégrase, - de l'efficacité virologique d'ISENRESS + TO, démontrée sur la réduction de la charge virale, supérieure au comparateur étudié (placebo + TO), <p>et d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des incertitudes relatives au profil de tolérance du médicament (possible majoration du risque de cancers et anomalies biologiques : ALAT, ASAT, CPK), - de sa faible barrière génétique potentielle, <p>la Commission considère qu'ISENRESS, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP). »</p> <p><u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u></p> <p>SMR important</p> <p>ASMR III : « en association à un traitement antirétroviral optimisé, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immunovirologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP) et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. »</p> <p>Avis du 22 octobre 2014 (renouvellement d'inscription)</p> <p>SMR important</p>
<p>STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé.</p> <p>(emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir)</p> <p>GILEAD SCIENCES</p>	<p>STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.</p>	<p>→ Patients naïfs</p> <p><u>Avis du 6/11/2013</u></p> <p>SMR important chez les patients « naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ».</p> <p>ASMR V : « En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux trithérapies de première ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral. »</p> <p>→ Patient prétraité</p> <p><u>Avis du 6/11/2013</u></p> <p>SMR insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.</p>

Les autres antirétroviraux disponibles sont montrés dans le tableau ci-dessous :

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, BMS	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, BMS	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, BMS et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
rilpivirine	EDURANT, Janssen Cilag	comprimé pelliculé
Inhibiteurs de protéase (IP)		
atazanavir	REYATAZ, BMS	gélule
darunavir	PREZISTA, Janssen Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable
fosamprénavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD Chibret	gélule
lopinavir + ritonavir	KALETRA, ABBVIE	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
Potentialisateur d'inhibiteur de la protéase (IP) ou de l'intégrase du VIH		
ritonavir	NORVIR, ABBVIE	comprimé pelliculé et solution buvable
cobicistat	TYBOST, Gilead Sciences	comprimé
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimés pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, BMS	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

- l'association libre des différents composants de TRIUMEQ : KIVEXA (abacavir + lamivudine) et TIVICAY (dolutégravir) ;
- les trithérapies à base d'INI : ISENTRESS + KIVEXA ou TRUVADA et STRIBILD ;
- les autres médicaments de la classe des IP ou INNTI utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	En cours	
Autriche		
Belgique		
Etats-Unis		
Finlande		
Irlande		
Islande		
Italie		
Norvège		
Pays-Bas		
Portugal		
Royaume-Uni		
Suède		
Suisse		

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques reposent sur :

- Une étude de bioéquivalence versus l'administration libre de DTG 50 mg (TIVICAY) et ABC/3TC 600/300mg (KIVEXA) Les études cliniques appartenant au programme de développement du dolutégravir (DTG) en association à KIVEXA (ABC/3TC).

Aucune étude clinique n'a évalué l'efficacité de l'association fixe TRIUMEQ.

08.1 Bioéquivalence

Une étude de pharmacocinétique (étude ING114580) a démontré la bioéquivalence de l'association fixe DTG 50 mg, ABC 600 mg et 3TC 300 mg par rapport à l'administration libre de DTG 50 mg associé à ABC/3TC (600 mg et 300 mg) chez des adultes volontaires sains à jeun. Cette étude a aussi évalué l'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité de l'association fixe TRIUMEQ administrée avec un repas riche en graisses. Elle a mis en évidence une augmentation de l'exposition au dolutégravir lors d'un repas riche en graisses. Cette augmentation est considérée comme non cliniquement pertinente dans le RCP de TRIUMEQ. Ces résultats indiquent que TRIUMEQ peut être administré avec ou sans nourriture.

08.2 Efficacité

Les données cliniques de l'évaluation de TRIUMEQ reposent principalement sur l'essai de phase III SINGLE, appartenant au programme de développement clinique de TIVICAY et ayant étudié l'association libre de cette spécialité avec KIVEXA. De plus, les résultats obtenus pour les sous-groupes des études SPRING-2 et FLAMINGO ayant reçu aussi cette association libre constituent un support pour son évaluation. L'ensemble de ces études cliniques a été précédemment évalué par la Commission de la Transparence lors de l'évaluation de la spécialité TIVICAY. Les résultats pertinents pour l'évaluation de TRIUMEQ de ces études seront présentés pour rappel dans ce document.

Il convient de préciser que l'ensemble de ces données est issu d'une population de patients infectés naïfs de tout traitement antirétroviral. L'efficacité de TRIUMEQ chez les patients adultes prétraités est extrapolée à partir des données d'efficacité déjà connues pour ses composants (TIVICAY et KIVEXA) dans cette population. D'après l'EPAR, cette extrapolation est pertinente à partir du moment que l'instauration de l'un des trois agents antirétroviraux dans TRIUMEQ ne soit pas contre-indiquée du fait des mutations existantes.

8.2.1 Etude principal : essai SINGLE³

	SINGLE*
Date et lieu de réalisation	Débuté le 1/02/2011 et toujours en cours dans 136 centres : Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Etats-Unis, Canada, Russie, Australie. La date de dernière observation à 96 semaines a été atteinte le 12/04/2013.
Objectif principal et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance pendant 48 semaines de traitement de : dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) associé à <u>KIVEXA (3TC/ABC)</u> versus ATRIPLA (EFV/FTC/TDF).
Population étudiée	Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus ; - Charge virale (ARN VIH-1) plasmatique $\geq 1\ 000$ copies/ml ; - Naïf de traitement antirétroviral (≤ 10 jours de traitement antérieur par ARV) ; - Test HLA-B*5701 négatif pour tous les patients inclus.
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, allaitement ; - Patient au stade C, à l'exception des sarcomes de Kaposi cutanés ne nécessitant pas de traitement systémique ou un nombre de lymphocytes CD4+ < 200 /mm³ - Patient ayant un antécédent d'affections malignes au cours des 5 années précédant la randomisation ou ayant une pathologie maligne autre que le sarcome de Kaposi cutané, le carcinome baso-cellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable ; - Traitement avec un vaccin immunothérapeutique VIH-1 dans les 90 jours du dépistage, ou un traitement par radiothérapie, des agents cytotoxiques, ou tout immunomodulateur dans les 28 jours du dépistage ; - Toute preuve d'une résistance virale primaire (dépistage ou résistance connue) ; - Toute anomalie biologique documentée de grade 4 ; - ALAT $> 5 \times$ LSN ou ALAT $> 3 \times$ LSN et bilirubine $> 1,5 \times$ LSN (avec $> 35\%$ bilirubine conjuguée) - Clairance de la créatinine ClCr < 50 ml/min (Cockcroft-Gault) - Saignement gastro-intestinal supérieur/inférieur récent (≤ 3 mois), à l'exception de saignement anal ou rectal. - Insuffisance hépatique
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - TIVICAY 50 mg (1 fois/j) + KIVEXA (1 fois/j) + un placebo d'ATRIPLA (1 fois/j), n= 414 ; - ATRIPLA (1 fois/j) + un placebo de TIVICAY et un placebo de KIVEXA, n=419.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Phase de traitement : randomisée en double-aveugle pendant 96 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines) - une phase de suivi, en ouvert, était prévue au protocole après 96 semaines de suivi.
Critères de jugement	<p><u>Critère principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse virologique à 48 semaines (proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml), selon l'analyse statistique « Snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la CV observée entre les semaines 42 et 54). <p><u>Critères secondaires, notamment :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse virologique à 96 semaines ; - Réponse immunologique (variation nombre de CD4+) - Délais jusqu'à suppression virologique. - Tolérance, résistance.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était prévu d'inclure 394 patients dans chaque groupe de l'étude, randomisés selon un ratio 1 : 1 pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage de répondeurs à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 90 %, en estimant un pourcentage de réponse de 75 %, une limite de non-infériorité de 10 % et risque alpha unilatéral de 0,025.

³Walmsley SL, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. NEJM 2013; 369(19):1807-18

Analyse statistique	<p>Population en intention de traité exposée (ITT-E) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ;</p> <p>Population <i>Per Protocol</i> PP : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation majeure du protocole (y compris sans violation des critères d'inclusion).</p> <p>En cas de non infériorité en population ITT-E, confirmée par l'analyse en population PP, une analyse de supériorité était prévue au protocole.</p>
---------------------	--

* Il est à noter qu'ATRIPLA, le comparateur choisi dans l'étude SINGLE, n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « *adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois* ». Aussi, les résultats de cette étude, difficilement transposables, ne seront présentés qu'à titre indicatif.

Résultats

Caractéristiques des patients inclus

Au total 844 patients ont été randomisés (1:1 dont 833 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (groupe dolutégravir = 414, groupe ATRIPLA = 419) et 815 patients dans la population *Per Protocol* (groupe dolutégravir = 403, groupe ATRIPLA = 412).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, à l'inclusion, étaient comparables entre les deux groupes de traitement de l'étude. L'âge médian était de 35 à 37 ans avec une majorité d'hommes (environ 85 %). La charge virale médiane (ARN VIH-1 plasmatique) était comprise entre 4,5 et 4,7 log₁₀ copies/ml (environ 70 % avec une charge virale faible ≤ 100 000 copies/ml) et le nombre médian de CD4+ à l'inclusion était d'environ 338 cellules/mm³. La majorité (> 80%) des patients était au stade A (asymptomatique) de l'infection. Il y a eu peu de patients (< 10 %) co-infectés par le VHB ou le VHC.

Efficacité

La non-infériorité de TIVICAY par rapport à ATRIPLA, a été démontrée par l'analyse en population PP, et confirmée par l'analyse en ITT-E, sur la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL à 48 semaines) : 90 % de réponse virologique à 48 semaines dans le groupe TIVICAY+KIVEXA versus 81 % dans le groupe ATRIPLA avec une différence de +8,7 % IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; +7,4 % [+2,5 ; +12,3]).

Etant donné que la non infériorité en analyse ITT et PP a été démontrée, l'analyse de supériorité (prévue au protocole) a été effectuée. Ainsi, la borne inférieure de l'IC95% étant supérieure à 0, la supériorité de l'association TIVICAY et KIVEXA sur ATRIPLA a été démontrée.

L'efficacité virologique dans le groupe TIVICAY + KIVEXA est maintenue jusqu'à la 144ème semaine.

8.2.2 Etudes de support : Essais SPRING-2 et FLAMINGO

Etude SPRING-2

L'étude SPRING-2 (ING113086) était une étude contrôlée de non-infériorité, randomisée, double-aveugle, comparant TIVICAY à ISENTRESS, chacun associé à KIVEXA ou à TRUVADA, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le plan expérimental de cette étude a été semblable à celui de l'étude SINGLE. L'association fixe de 2 INTI utilisée dans cette étude, KIVEXA ou TRUVADA, était choisie par l'investigateur et correspondait à un critère de stratification à la randomisation (l'autre critère de stratification était la charge virale plasmatique : ≤ ou > 100 000 copies/mL).

Au total, 827 patients ont été randomisés (1:1), dont 822 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (groupe dolutégravir = 411, groupe raltégravir

= 411) et 774 patients dans la population Per Protocol (groupe dolutégravir = 387, groupe raltégravir = 387).

Globalement, cette étude a montré un pourcentage de réponse virologique à 48 semaines de 90 % dans le groupe TIVICAY (en association à KIVEXA ou TRUVADA) versus 88 % dans le groupe ISENTRESS avec une différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,5 % [-2,2 ; 7,1]).

L'analyse en sous-groupes a confirmé la non-infériorité quel que soit le traitement associé (TRUVADA ou KIVEXA) ou la charge virale (\leq ou $>$ 100 000 copies/ml).

Etude FLAMINGO

FLAMINGO était une étude contrôlée de non infériorité, randomisée, en ouvert, comparant l'efficacité et la tolérance de dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) versus darunavir/ritonavir (PREZISTA/NORVIR), associés à 2 INTI (KIVEXA ou TRUVADA), pendant 96 semaines de traitement, chez des patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral avec une charge virale plasmatique \geq 1 000 copies/ml à l'inclusion.

Au total 488 patients ont été randomisés (1:1), dont 484 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population mITT-E (groupe dolutégravir = 242, groupe darunavir/r = 242) et 472 patients dans la population PP à la semaine 48 (groupe dolutégravir = 237, groupe darunavir/r = 235).

A la semaine 48, la non-infériorité de TIVICAY par rapport à PREZISTA/r a été démontrée dans la population PP (91 % groupe DTG versus 84 % groupe darunavir/r ; différence +7,4 % [1,4 ; 13,3]), et confirmée dans la population mITT-E (90% versus 83% ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]). La supériorité de TIVICAY par rapport à PREZISTA/r (prévue au protocole) a été démontré (borne inférieure de l'IC95% de la différence $>$ 0).

La non-infériorité a été confirmée quels que soient les sous-groupes :

- charge virale \leq ou $>$ 100 000 copies/mL
- association fixe de 2 INTI utilisée, KIVEXA ou TRUVADA

08.3 Données de résistance

8.3.1 Données issues des études cliniques

Parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance :

- à 96 semaines, aucun patient (0/25) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 7/25 (soit 28 %) dans le groupe ATRIPLA (SINGLE) ; à 144 semaines aucune nouvelle mutation de résistance n'a été observée.
- à 96 semaines, aucun patient (0/22) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/29 (soit 17 %) dans le groupe ISENTRESS (SPRING-2) ;
- à 48 semaines, aucun patient (0/2 dans chaque groupe) n'a développé au moins une mutation de résistance dans les groupes TIVICAY et PREZISTA/r (FLAMINGO).

8.3.2 Données issues du RCP

« *Résistance in vitro: (dolutégravir)*

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (Indice de résistance ou « fold change » = 3) et G193E (Indice de résistance = 3) ont été sélectionnées. Ces mutations ont été sélectionnées chez les patients

traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagenèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{ème} semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *in vitro* au dolutégravir. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse dirigée (Indice de résistance = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *in vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires (sauf dans le cas de la mutation Q148) dans des expériences de mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure à un niveau équivalent ou proche de celui du type sauvage. Pour les virus présentant la mutation Q148, une augmentation de l'indice de résistance au dolutégravir est observée lorsque le nombre de mutations secondaires augmente. L'effet des mutations Q148 (H/R/K) a également été cohérent avec celui observé au cours des expériences *in vitro* de mutagenèse dirigée. Au cours des passages successifs de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (Indice de résistance inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (Indice de résistance égal à 1), diverses mutations secondaires associées au raltégravir se sont ajoutées avec une augmentation importante de l'indice de résistance jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (Indice de résistance par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

La sensibilité au dolutégravir a été analysée sur 705 isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir. Parmi ces 705 isolats cliniques, 94% d'entre eux présentaient un indice de résistance < 10 pour le dolutégravir.

Résistance *in vivo*: (dolutégravir)

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI au cours des essais de phases IIb et III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échec aux traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un indice de résistance maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *in vitro* (voir ci-dessus).

Résistance *in vitro* et *in vivo*: (abacavir et lamivudine)

Des isolats de VIH-1 résistants à l'abacavir ont été sélectionnés *in vitro* et *in vivo* et étaient associés à des modifications génotypiques spécifiques au niveau de la région du codon de la transcriptase inverse (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Sous pression de sélection *in vitro*

par l'abacavir, la mutation M184V est apparue en premier et a conduit à une augmentation d'un facteur 2 de la CI50, inférieur au seuil clinique de 4,5. Plusieurs passages en culture en présence de concentrations croissantes de médicament ont conduit à la sélection de doubles mutations de la transcriptase inverse 65R/184V et 74V/184V ou de triples mutations de la transcriptase inverse 74V/115Y/184V. Deux mutations ont engendré une variation de la sensibilité à l'abacavir de 7-8 fois et les combinaisons de trois mutations ont été nécessaires pour engendrer une variation de la sensibilité supérieure à 8 fois.

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184I ou M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Ce variant survient à la fois in vitro et chez les patients infectés par le VIH-1 recevant un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine. La mutation M184V montre une sensibilité à la lamivudine fortement réduite et une diminution de la capacité de réplication virale in vitro. La mutation M184V est associée à une augmentation de la résistance à l'abacavir d'environ deux fois mais ne confère pas de résistance clinique à l'abacavir. Des isolats résistants à l'abacavir peuvent également montrer une réduction de la sensibilité à la lamivudine. Des virus porteurs de la mutation K65R, avec ou sans la mutation M184V/I, et des virus porteurs de la mutation L74V et M184V/I, ont montré une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Des résistances croisées entre le dolutégravir ou l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables.»

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

Au total, 1067 patients naïfs de traitement ont reçu au moins une dose de dolutégravir au cours des études de phase III SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO, dont 662 patients ayant reçu l'association libre TIVICAY + KIVEXA. Seulement ces derniers seront pris en compte dans cette analyse.

Les données de tolérance provenant de **l'étude SINGLE** reposent sur les résultats à court et moyen terme de l'essai clinique jusqu'à 144 semaines de traitement

Les événements indésirables les plus fréquemment notifiés ont été: diarrhée, rhinopharyngite, nausées, céphalées, insomnie, infections respiratoires hautes et fatigue. La fréquence des événements indésirables a été globalement similaire chez les patients traités par TIVICAY associé à KIVEXA et ceux traités par ATRIPLA à l'exception des épisodes de sensations vertigineuses (7 *versus* 33%), les rêves anormaux (7 *versus* 16%), et les éruptions cutanées (<1 *versus* 8%). Les épisodes d'insomnie liés au traitement ont, quant à eux, été plus fréquemment rapportés dans le groupe TIVICAY + KIVEXA (10 *versus* 7%).

Un pourcentage faible et similaire **d'événements indésirables graves** liés au traitement a été observé dans les deux groupes de traitement (< 1% TIVICAY + KIVEXA *versus* 2% ATRIPLA)

Dans l'étude SPRING-2, l'incidence des événements indésirables a été 82% dans le sous-groupe TIVICAY + KIVEXA *versus* 85% dans le sous-groupe ISENTRESS + KIVEXA. Au total, 32% des patients dans ces sous-groupes ont eu des événements liés au traitement d'après l'investigateur.

Dans l'étude FLAMINGO, l'incidence de tous les événements indésirables a été de 87% dans le sous-groupe TIVICAY + KIVEXA *versus* 84% pour PREZISTA/r + KIVEXA. Au total, 34% *versus* 49% des patients dans ces sous-groupes ont eu des événements liés au traitement d'après l'investigateur.

Les nausées et la diarrhée ont été moins fréquentes avec TIVICAY + KIVEXA qu'avec PREZISTA/r + KIVEXA ;

Aucun décès n'a été rapporté dans les groupes TIVICAY + KIVEXA.

Le tableau ci-après résume les données de tolérance (événements indésirables avec une fréquence > 10% dans l'un des groupes) des trois études combinées.

Evènements indésirables	SINGLE 96 semaines		SPRING-2 96 semaines		FLAMINGO 48 semaines		TOTAL
	TIVICAY + KIVEXA N=414 n (%)	ATRIPLA N=419 n (%)	TIVICAY + KIVEXA N=169 n (%)	ISENTRESS + KIVEXA N=164 n (%)	TIVICAY + KIVEXA N=79 n (%)	PREZISTA/r + KIVEXA N=80 n (%)	TIVICAY + KIVEXA N=662 n (%)
Tous les EI	376 (91)	394 (94)	138 (82)	139 (85)	69 (87)	67 (84)	583 (88)
Diarrhées	84 (20)	83 (20)	16 (9)	12 (7)	10 (13)	23 (29)	110 (17)
Nausées	65 (16)	61 (15)	30 (18)	25 (15)	16 (20)	22 (28)	111 (17)
Rhinopharyngite	74 (18)	66 (16)	21 (12)	17 (10)	8 (10)	8 (10)	103 (16)
Céphalée	63 (15)	63 (15)	21 (12)	19 (12)	7 (9)	6 (8)	91 (14)
Insomnie	69 (17)	46 (11)	8 (5)	9 (5)	4 (5)	5 (6)	81 (12)
Fatigue	63 (15)	53 (13)	7 (4)	7 (4)	3 (4)	3 (4)	73 (11)
Infections resp. hautes	50 (12)	53 (13)	10 (6)	16 (10)	3 (4)	7 (9)	63 (9.5)
Sensations vertigineuses	40 (10)	153 (37)	10 (6)	10 (6)	5 (6)	8 (10)	55 (8)
Rêves anormaux	31 (7)	73 (17)	1 (< 1)	2 (1)	0	0	32 (5)
Eruption cutanée	19 (5)	60 (14)	5 (3)	8 (5)	2 (3)	5 (6)	26 (4)

8.4.2 Données issues du RCP

« Les données cliniques de tolérance disponibles avec Triumeq sont limitées. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, considérés comme étant possiblement ou probablement reliés au dolutégravir et à l'association abacavir/lamivudine [données groupées issues de 679 sujets naïfs de tout traitement antirétroviral, ayant reçu cette association au cours des essais cliniques de phase IIb à IIIb ; voir rubrique 5.1 du RCP], ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau récapitulatif du RCP surviennent fréquemment (nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, léthargie, éruption cutanée) chez les patients présentant une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Par conséquent, chez les patients présentant l'un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (voir rubrique 4.4 du RCP). Des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell, pour lesquels l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir n'a pu être exclue, ont été très rarement rapportés. Dans ces cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être définitivement arrêtés.

L'événement indésirable le plus sévère, possiblement relié au traitement par le dolutégravir et l'association abacavir/lamivudine, observé chez des patients, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère».

«Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données groupées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine). Quel que soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité».

08.5 Résumé & discussion

Chez les patients naïfs de traitement

Les données cliniques de l'évaluation de TRIUMEQ reposent principalement sur l'essai de phase III SINGLE, appartenant au programme de développement clinique de TIVICAY (dolutégravir) et ayant étudié l'association libre de cette spécialité avec KIVEXA. Les résultats obtenus pour les sous-groupes des études SPRING-2 et FLAMINGO ayant reçu aussi cette association libre constituent un support pour son évaluation. L'ensemble de ces études cliniques a été précédemment évalué par la Commission de la transparence lors de l'évaluation de la spécialité TIVICAY.

Dans l'étude **SINGLE**, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY en association à KIVEXA une fois par jour (n=414) ou ATRIPLA (n=419) 1 fois par jour.

La non infériorité de TIVICAY + KIVEXA par rapport à ATRIPLA a été démontrée dans la population PP et dans la population ITT-E : 90% versus 81% ; différence de +8,7 % ; IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; + 7,4 % [2,5 ; 12,3]). La supériorité de TIVICAY sur ATRIPLA (analyse prévue au protocole) a été démontrée.

Cependant, il est à noter qu'ATRIPLA n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois ». Aussi, cette étude ne peut être considérée comme transposable à la pratique.

Dans l'étude **SPRING-2**, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY (n=411) une fois par jour ou ISENTRESS (n=411) deux fois par jour en association à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (TRUVADA ou KIVEXA). Dans l'étude **FLAMINGO** les patients ont reçu, en ouvert, TIVICAY (n=242) une fois par jour ou PREZISTA/r (n=242) une fois par jour en association à TRUVADA ou KIVEXA.

Sur la réponse virologique à 48 semaines dans la population PP et dans la population ITT-E, la non infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA/r a été démontrée :

- TIVICAY versus ISENTRESS : 90 % versus 88 % ; différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,5 % [-2,2 ; 7,1]) ;
- TIVICAY versus PREZISTA/r : 91 % versus 84 % ; différence de +7,4 [1,4 ; 13,3] (ITT-E : 90% versus 83% ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]).

La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée dans l'étude SPRING-2.

La supériorité de TIVICAY sur PREZISTA/r (analyse prévue au protocole) a été démontrée dans l'étude FLAMINGO (borne inférieure de l'IC95% > 0). Cependant, cette supériorité est à interpréter avec précaution compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

Dans les deux études FLAMINGO et SPRING-2, l'analyse en sous-groupes a confirmé la non-infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA quel que soit le traitement associé (TRUVADA ou KIVEXA) et la charge virale à l'inclusion.

Au total, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral et en association à deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA), TIVICAY (dolutégravir) est non-inférieur à ISENTRESS (raltégravir) et à PREZISTA/r (darunavir/ritonavir) en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement.

Chez les patients prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :

L'efficacité de TRIUMEQ a été extrapolée à partir des données d'efficacité déjà connues pour ses composants (TIVICAY et KIVEXA) car aucune donnée clinique n'est disponible pour son association (libre ou fixe) dans cette population.

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients **présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase**, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).

Résistance

En termes de résistance, les résultats des études in vitro et des études cliniques avec TIVICAY montrent que la barrière génétique à la résistance du dolutégravir est plus élevée que celle du raltégravir et de l'émtrévir.

Parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance :

- à 96 semaines, aucun patient (0/22) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/29 (soit 17 %) dans le groupe ISENTRESS (SPRING-2) ;
- à 96 semaines, aucun patient (0/25) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 7/25 (soit 28 %) dans le groupe ATRIPLA (SINGLE); à 144 semaines aucune nouvelle mutation de résistance n'a été observée.
- à 48 semaines, aucun patient (0/2 dans chaque groupe) n'a développé au moins une mutation de résistance dans les groupes TIVICAY et PREZISTA/r (FLAMINGO).

Le profil de résistance de l'abacavir et la lamivudine sont bien connus et ne sont pas susceptibles de changer lors de leur association avec le dolutégravir.

Tolérance

Les données cliniques de tolérance disponibles avec TRIUMEQ sont limitées.

Les études de phase III du programme de développement clinique de TIVICAY chez le patient naïf de traitement antirétroviral ont montré un profil de tolérance favorable de l'association libre TIVICAY + KIVEXA. Pour les deux études SPRING-2 et FLAMINGO, les données de tolérance observées dans les sous-groupes de patients ayant reçu l'association libre TIVICAY + KIVEXA sont comparables à celles observées dans l'analyse principale de chaque étude.

Globalement, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$), liés à l'association libre TIVICAY + KIVEXA, ont été : nausées (11%), insomnies (7%), céphalées et sensations vertigineuses (6% chacun), diarrhées et fatigue (5% chacun).

La fréquence des événements indésirables graves liés au traitement était très faible pour l'association libre ($\leq 1\%$) ainsi que pour ses comparateurs.

D'après le RCP, « Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données poolées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine). Quel qu'il soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité ».

08.6 Programme d'études

Etude	Description	Objectifs	Etat d'avancement
Etude de cohorte observationnelle et prospective dans le cadre du plan de pharmacovigilance	Etude de phase IV observationnelle chez les patients recevant DTG ou DTG/ABC/3TC (cohorte EuroSIDA)	Evaluer le risque de réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité et éruptions cutanées graves.	Rapport final prévu en avril 2020 ou 10 mois après la fin de l'étude.
Etude ING112578 (P1093)	Etude clinique pédiatrique (phase I/II)	1. Evaluer la pharmacocinétique, la sécurité, la tolérance et l'activité antirétrovirale du DTG en pédiatrie (enfant < 12 ans) (formulation comprimé et suspension orale). 2. Définir l'exposition au DTG par tranche de poids pour le développement d'une association fixe DTG/ABC/3TC adaptée à la pédiatrie.	<u>Cohorte 1 et 2a</u> (6 à 18 ans) : données disponibles deuxième trimestre 2014. <u>Cohorte 2b et 3</u> (2 à 12 ans) : données disponibles premier trimestre 2016. <u>Cohorte 4 et 5</u> (4 semaines à 2 ans) : données disponibles deuxième trimestre 2017. Disponibilité données finales prévue en 2020 (période de suivi de 3 ans incluse).
ARIA ING117172 (NCT01910402)	Etude de phase IIIb de non-infériorité multicentrique, randomisé, en groupes parallèles, en ouvert, contrôlé comparant DTG/ABC/3TC <i>versus</i> ATZ/r + TDF/FTC à 48 semaines N = 474	Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe DTG 50 mg/ABC/3TC 1X/jour <i>versus</i> ATV/r 300 mg 1X/jour + TDF/FTC chez la femme adulte naïve d'ARV	Données finales disponibles Mai 2018 Finalisation du recueil du critère de jugement principal : Octobre 2015
IMPAACT ING112578 (P1093) International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group	Etude de phase I/II Multicentrique internationale Non comparative Pédiatrie : Sujet VIH-1 âgé de 6 semaines à 18 ans N=160	1. Déterminer par l'analyse PK la dose de TIVICAY requise dans chaque population donnée. 2. Evaluation de l'efficacité et de la tolérance clinique et biologique jusque la semaine 24.	Démarrage : 14 Mars 11 Finalisation : 18 Juin 18 Rapport Final 2020
ODISSEY PENTA 20 (EudraCT number 2014-002632-14)	Etude de phase 2/3b de non-infériorité multicentrique (Afrique et non Afrique), randomisé, en groupes parallèles, en ouvert, contrôlé comparant DTG + 2 INTI à un traitement de référence de 1ère et 2è ligne (IP ou INNTI) durant 96 semaines	Evaluer l'efficacité et la tolérance de DTG 1 fois /jour + 2 INTI <i>versus</i> traitement de référence de 1ère et 2è ligne chez l'enfant	Démarrage courant 2014

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Conformément à l'AMM, les spécialités contenant de l'abacavir ne doivent être utilisées que chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

La trithérapie abacavir/lamivudine (KIVEXA) + dolutégravir (TIVICAY) fait partie des options thérapeutiques préférentielles recommandées dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. La spécialité TRIUMEQ (association fixe abacavir/lamivudine + dolutégravir) permet donc une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez le patient naïf ou prétraité dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) de l'association fixe.

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) de l'association fixe.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▮ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▮ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'indication (patients adultes et adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités en échec virologique), le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Programme national de lutte contre le VIH-SIDA⁴)

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre un impact de la spécialité TRIUMEQ sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie par rapport à l'association non fixe d'abacavir/lamivudine (KIVEXA) et de dolutégravir (TIVICAY). L'amélioration attendue sur l'observance n'est pas étayée par des données probantes.

TRIUMEQ ne semble donc pas en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour TRIUMEQ.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRIUMEQ est important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et adolescents à partir de 12 ans non porteurs de l'allèle HLA B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine).

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et adolescents à partir de 12 ans non porteurs de l'allèle HLA B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux deux INTI (abacavir et lamivudine).

▮ Taux de remboursement proposé : 100%

⁴ Programme national de lutte contre le VIH-SIDA et les IST. DGS/DHOS 2010-2014

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

TRIUMEQ, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.

010.3 Population cible

La population cible de TRIUMEQ regroupe les patients adultes et les enfants âgés de 12 à 18 ans vivant avec le VIH, naïfs de tout traitement, ou prétraités en échec virologique, ainsi que ceux en succès virologique recevant une association libre des composants de TRIUMEQ et pouvant bénéficier d'une simplification de leur schéma thérapeutique.

Le calcul de la population cible de TRIUMEQ repose sur la mise à jour de la population cible de TIVICAY et la prise en compte des éléments suivants non-éligibles à TRIUMEQ :

- Les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701,
- Ainsi que les patients présentant un virus résistant à l'un des composants de l'association.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débiter un traitement antirétroviral, et du nombre de patients prétraités en échec virologique. D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste $> 500/\text{mm}^3$, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

Aussi, l'estimation de la population cible a été faite à partir du nombre de patients pris en charge par le système de soins.

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900)⁵ personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2012⁶, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 104 236. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 450 personnes en 2012.

Le pourcentage de patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 est de 5,3% en France⁷. Aussi, celui des patients HLA-B*5701 négatif serait 94,7%.

Selon la base de données FHDH⁸,

- environ 88 % des 118 450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 236 personnes, dont 98 680 patients HLA-B*5701 négatif ;
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4 %, soit environ 6 400 patients naïfs débutant une première ligne de traitement, dont 6000 patients HLA-B*5701 négatif.

⁵ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

⁶ Données CNAMTS 2013.

⁷ Orkin C, Wang J, Bergin C, Molina JM, Lazzarin A, Cavassini M, Esser S, Gómez Sirvent JL, Pearce H. An epidemiologic study to determine the prevalence of the HLA-B*5701 allele among HIV-positive patients in Europe. *Pharmacogenet Genomics*. 2010

⁸ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccd.fr>

- parmi les 6,5 % des patients qui ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 118 450 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2012, on peut estimer à environ 7 700 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH, dont 7300 patients HLA-B*5701 négatif.
- Parmi les 104 236 personnes recevant des combinaisons antirétrovirales 16 % des patients sont en échec virologique (Morlat 2013) soit 16 678 personnes, dont 15700 patients HLA-B*5701 négatif. Ces patients sont susceptibles de recevoir TRIUMEQ, à l'exception de ceux présentant une résistance aux INI et à l'un des composants de TRIUMEQ. Selon le rapport Morlat 2013, la résistance à au moins un ARV chez les patients en échec était retrouvée chez 58 % des isolats (INTI, 48 % ; INNTI, 21 % ; IP, 29 %). La résistance aux INI n'était testée que chez les patients sous traitement par raltégravir, avec 50 % de souches résistantes à cette molécule. Aussi, par extrapolation à partir de ces chiffres, la population cible de TRIUMEQ chez les patients en échec d'un précédent traitement devrait être inférieure à 8000 patients.

Aussi la population cible pourrait être estimée en 2014 à environ 13 000 patients naïfs et maximum 8 000 patients prétraités en échec virologique soit un total de 21 000 patients au maximum. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités qui pourraient bénéficier d'une optimisation thérapeutique.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé
Flacon/30 (CIP : 34009 277 146 3 4)

Laboratoire VIIV HEALTHCARE SAS

DCI	dolutégravir
Code ATC (année)	J05AX12 (antiviraux inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« TIVICAY est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans ».

SMR	<p>Le service médical rendu par TIVICAY dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et l'adolescent à partir de 12 ans » est <u>important</u> chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et chez les patients prétraités en échec d'un précédent traitement.</p>
ASMR	<p><u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</u></p> <p>La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).</p> <p><u>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</u></p> <p>La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Patients naïfs de traitement antirétroviral</u> <p>Dans cette population, il est actuellement recommandé d'utiliser de façon préférentielle deux INTI associés soit à un INNTI (efavirenz surtout, la rilpivirine uniquement chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\,000$ copies/mL), soit à un IP (darunavir, atazanavir). Les INI actuellement disponibles (raltégravir ou elvitégravir) ne font partie des options préférentielles de première ligne.</p> <p>L'incidence des troubles neuro-psychiatriques chez les patients traités par l'efavirenz et la faible barrière génétique des INNTI (efavirenz et rilpivirine), une seule mutation étant suffisante pour conduire à la résistance, pourrait inciter à utiliser préférentiellement le dolutégravir à la place d'un INNTI.</p> <p>Par rapport aux autres INI, la facilité de prise du dolutégravir (une prise quotidienne) et sa meilleure barrière génétique par rapport au raltégravir (ISENTRESS) devrait voir le dolutégravir le remplacer. La nécessité d'un booster et la faible barrière génétique de l'elvitégravir [STRIBILD], limite l'intérêt de cette molécule.</p> <p>En revanche le dolutégravir perd son avantage d'une prise quotidienne en cas virus résistant aux INI (raltégravir, elvitégravir), mais sensible au dolutégravir.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Patients prétraités (en échec virologique)</u> <p>Dans ces circonstances, le traitement est fonction du génotype de résistance du virus.</p> <p>Chez les patients prétraités et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI, le dolutégravir devrait être préféré au raltégravir en raison de sa meilleure facilité de prise et sa meilleure barrière génétique. L'elvitégravir [STRIBILD] n'a pas démontré d'efficacité dans ces situations et n'est pas recommandé.</p> <p>En revanche, il semble prématuré de préférer, en raison d'un plus faible effet sur le cholestérol, le dolutégravir à un IP (notamment le darunavir) dans cette situation en raison de la barrière génétique élevée des IP. Selon le rapport Morlat, le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs dont le dolutégravir.</p> <p>Le dolutégravir a aussi démontré son efficacité chez les patients prétraités en impasse thérapeutique dont le virus est sensible au dolutégravir, et représente de ce fait une option thérapeutique de choix chez ces patients.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	16 janvier 2014 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Classification ATC	2013	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AX	Autres antiviraux
	J05AX12	Dolutégravir

02 CONTEXTE

TIVICAY (dolutégravir) est un médicament antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs d'intégrase (INI), ayant une barrière génétique à la résistance plus élevée que les autres ARV de la classe.

TIVICAY a été mis à disposition dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative depuis le 14 décembre 2011 pour des patients infectés par le VIH en échec virologique avec virus résistant aux INI. Son utilisation était soumise à un Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de recueil d'informations (PUT) validé par l'ANSM le 24 février 2012. Depuis le 14 décembre 2011, 91 ATU nominatives initiales et 175 renouvellements d'ATU ont été octroyés par l'ANSM. Le présent dossier concerne la demande d'inscription de TIVICAY 50 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« TIVICAY est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans. »

04 POSOLOGIE

« Tivicay doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) une fois par jour par voie orale.

Tivicay doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir rubrique 4.5 du RCP.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg (un comprimé) deux fois par jour. La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1 du RCP).

L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir les rubriques 4.4 et 4.5 du RCP.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Tivicay, le patient doit prendre Tivicay dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Adolescents âgés de 12 ans et plus

Chez les adolescents (âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 ml/min, non dialysés). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Tivicay chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de Tivicay chez les enfants et les adolescents. Les informations actuellement disponibles sont présentées en rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Voie orale.

Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, Tivicay doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) (voir rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3^e agent (1 IP ou 1 INNTI). Les inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/ml, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/ml), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/ml), de modifier rapidement le traitement ARV en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Les molécules les plus récentes, qu'elles appartiennent à de nouvelles classes ou des classes préexistantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

➤ **Couverture du besoin thérapeutique**

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses.

Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antirétroviraux avec des profils de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les spécialités de la même classe thérapeutique, inhibiteur de l'intégrase (INI) du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ayant une AMM dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine sont (cf. Tableau 1) :

- deux spécialités d'INI seul :
 - ISENTRESS (raltégravir)
 - VITEKTA (elvitégravir)
- une association à doses fixes d'un INI, d'un potentialisateur et de deux inhibiteurs nucléotidiques/nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :
 - STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir)

Seul ISENTRESS est pris en charge pour l'ensemble de ses indications (infection par le VIH-1 chez des patients à partir de 2 ans prétraités ou naïfs). STRIBILD est pris en charge uniquement dans le traitement des infections par VIH-1 chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral.

VITEKTA n'a pas, à ce jour, fait l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence.

Les autres traitements recommandés pour le traitement de l'infection par le VIH sont les suivants (cf. Tableau 2):

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP ou 1 INNTI) :

- 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (éfavirenz),
- 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INNTI (éfavirenz),
- 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir).

Ces médicaments ont tous un SMR important et sont pris en charge par les régimes obligatoires de sécurité sociale.

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

- les spécialités ISENTRESS (raltégravir) et STRIBILD appartenant à la même classe pharmaco-thérapeutique (inhibiteurs de l'intégrase)
- les autres médicaments de la classe des IP ou INNTI utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI.

Tableau 1 : inhibiteur de l'intégrase du VIH (INI).

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé, 100 mg, comprimé à croquer sécable et 25 mg, Comprimé à croquer (raltégravir) MSD FRANCE	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans.	<p>→ Patients naïfs <u>Avis du 03/11/2010</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ».</p> <p><u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS (comprimés à 25, 100mg et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. »</p> <p>→ Patients prétraités <u>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010</u> SMR important ASMR III : « Compte tenu, d'une part : - de l'intérêt de disposer d'un médicament dans une nouvelle classe d'antirétroviral : les inhibiteurs de l'intégrase, - de l'efficacité virologique d'ISENTRESS + TO, démontrée sur la réduction de la charge virale, supérieure au comparateur étudié (placebo + TO), et d'autre part : - des incertitudes relatives au profil de tolérance du médicament (possible majoration du risque de cancers et anomalies biologiques : ALAT, ASAT, CPK), - de sa faible barrière génétique potentielle, la Commission considère qu'ISENTRESS, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP). »</p> <p><u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR III : « en association à un traitement antirétroviral optimisé, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immunovirologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un</p>

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP) et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. »
STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé. (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir) GILEAD SCIENCES	STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.	<p>→ Patients naïfs <u>Avis du 6/11/2013</u> SMR important chez les patients « naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ».</p> <p>ASMR V : « En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux trithérapies de première ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral. »</p> <p>→ Patient prétraité <u>Avis du 6/11/2013</u> SMR insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.</p>
VITEKTA 85 mg et 150 mg (elvitégravir) GILEAD SCIENCES	Vitekta, co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et d'autres antirétroviraux, est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes infectés par le VIH-1 sans mutations connues associées à une résistance à l'elvitégravir.	Non commercialisé à ce jour. Non évalué par la Commission de la Transparence.

Tableau 2 : autres antirétroviraux

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, BMS	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, BMS	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, BMS et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
rilpivirine	EDURANT, Janssen Cilag	comprimé pelliculé
Inhibiteurs de protéase (IP)		
atazanavir	REYATAZ, BMS	gélule
darunavir	PREZISTA, Janssen Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIVAN, MSD Chibret	gélule
lopinavir + ritonavir	KALETRA, ABBVIE	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
Potentialisateur d'inhibiteur de la protéase (IP) ou de l'intégrase du VIH		
ritonavir	NORVIR, ABBVIE	comprimé pelliculé et solution buvable
cobicistat	TYBOST,	comprimé
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimés pelliculés
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, BMS	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
ALLEMAGNE	Oui 15/02/2014	Indication de l'AMM
AUSTRALIE	Oui 01/2014	Indication de l'AMM
AUTRICHE	Evaluation en cours	
BELGIQUE	Evaluation en cours	
CANADA	Oui Québec 02/06/2014 Evaluation en cours pour les autres provinces	Indication de l'AMM
DANEMARK	03/03/2014	Restreint patients prétraités
ESPAGNE	Evaluation en cours	
ETATS UNIS	Oui 08/2013 Pour 97% patients inclus dans les programmes VIH/SIDA (incluant Medicaid pour la plupart des principaux états).	Indication de l'AMM
FINLANDE	Oui 20/01/2014	Indication de l'AMM
ISLANDE	Oui 20/01/2014	Indication de l'AMM
ITALIE	Evaluation en cours	
IRLANDE	Oui 01/05/2014	Indication de l'AMM
NORVEGE	Oui 01/04/2014	Indication de l'AMM
PAYS-BAS	Evaluation en cours	
SUEDE	Oui 20/01/2014	Indication de l'AMM
ROYAUME-UNI	Oui SMC 15/05/2014 AWMSG, NHSE, évaluation en cours	Indication de l'AMM
Suisse	Oui 01/06/2014	Indication de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte 6 études de phase III réalisées chez des patients adultes naïfs de traitement ou prétraités ainsi qu'une étude de phase I/II réalisée chez l'adolescent à partir de 12 ans ayant permis d'élargir l'AMM dans cette population pédiatrique :

Etudes	Méthodologie	Population de patients VIH-1	Traitements ; nombre de patients ITT-E	Critère principal d'efficacité
SPRING-2 ^{1,2} (pivot)	Phase III de non infériorité, contrôlée versus comparateur actif, randomisée, double aveugle	Adultes naïfs	- TIVICAY + TRUVADA ou KIVEXA , n = 411 - ISENTRESS + TRUVADA ou KIVEXA; n = 411	Réponse virologique 48 semaines
SINGLE ³ (pivot)	Phase III de non infériorité, contrôlée versus comparateur actif. randomisée, double aveugle		- TIVICAY + KIVEXA, n=414 - ATRIPLA, n=419	
FLAMINGO ⁴ (support)	Phase IIIb de non infériorité, contrôlée versus comparateur actif, randomisée, ouverte. (rapport intermédiaire)		- TIVICAY + TRUVADA ou KIVEXA , n = 242 - PREZISTA/NORVIR + TRUVADA ou KIVEXA; n = 242	
SAILING ⁵ (pivot)	Phase III de non infériorité, contrôlée versus comparateur actif, randomisée, double aveugle	Adultes prétraités, naïfs d'INI	- TIVICAY + TO, n = 354 - ISENTRESS + TO; n= 361 TO : traitement associé optimisé aux choix de l'investigateur	
VIKING-3 ⁶ (pivot)	Phase III, non contrôlée	Adultes prétraités, VIH résistant aux INI et au moins à deux autres classes	TIVICAY + traitement en échec (7 j) puis TO 48 semaines n = 183	Diminution de la charge virale au 8 ^{ème} jour et réponse virologique à 24 semaines
VIKING-4 (support)	Phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle (rapport intermédiaire)	Adultes prétraités, VIH résistant aux INI et à au moins deux autres classes	TIVICAY (n=14) ou Placebo (n=16) + traitement en échec (7 j) puis TO jusqu'à la disponibilité du produit	Diminution de la charge virale au 8 ^{ème} jour
P1093 (pivot)	Phase I/II, PK-PD, 6 cohortes d'âges différents	Cohorte I (adolescents à partir de 12 ans)	TIVICAY en monothérapie fonctionnelle pendant 10 jours (+ traitement de fond en échec pour les patients sous traitement) + traitement optimisé à partir du 11 ^{ème} jour n = 23	Paramètres PK/PD

TO : traitement antirétroviral optimisé

¹ Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:927-35.

² Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013;381:735-743.

³ Walmsley S L, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus Abacavir-Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807-18.

⁴ Clotet B, Feinberg J, Van Lunzen J et al. Once-Daily Dolutegravir Is Superior to Darunavir + Ritonavir in Antiretroviral Naïve Adults with HIV-1 Infection: 48 Week Results from the Randomised Study ING114915. *Lancet.* 2014. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60084-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60084-2)

⁵ Cahn P, L Pozniak A L, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013; 382:700-08

⁶ Castagna A, Maggiolo F, Penco G et al. Dolutegravir in Antiretroviral-Experienced Patients With Raltegravir- and/or Elvitegravir-Resistant HIV-1: 24-Week Results of the Phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis.* 2014 Feb 23. « sous presse »

Par ailleurs, le laboratoire a présenté une méta-analyse en réseau, non publiée, dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de TIVICAY par rapport aux autres 3^{èmes} agents de référence en initiation de traitement chez les patients naïfs : IP boostés (darunavir/r, lopinavir/r, atazanavir/r), INNTI (efavirenz, rilpivirine) et INI (raltégravir, elvitégravir/cobicistat).

De plus le laboratoire a fourni les études de recherche de dose et de schéma d'administration suivantes qui ne seront pas détaillées dans cet avis :

- Etude ING112276 (SPRING-1)⁷ :
étude de phase I/II évaluant différentes posologies de dolutégravir (DTG) 10, 25, 50 mg versus éfavirenz (EFV) 600 mg associé à 2 INTI (ABC/3TC ou TDF/FTC) pendant 96 semaines chez 205 patients adultes naïfs.
- Etude ING112961 (VIKING)⁸ :
étude de phase IIb, non comparative évaluant l'activité antivirale d'une monothérapie de 10 jours par dolutégravir 50 mg x1/j ou x2/j chez des patients avec une résistance documentée à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

08.1 Efficacité

8.1.1 Patients adultes naïfs de traitement antirétroviral, infecté par le VIH.

➤ Etudes pivots de phase III (SPRING-2 et SINGLE)

Description des études : la méthodologie des deux études est décrite dans le Tableau 3.

Tableau 3 : méthodologie des études SPRING-2¹ et SINGLE³.

	SPRING-2	SINGLE*
Date et lieu de réalisation	Débuté le 19/10/2010 et toujours en cours dans 100 centres : France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Etats-Unis, Canada, Russie, Australie. La date de dernière observation à 96 semaines a été atteinte le 30/01/2013.	Débuté le 1/02/2011 et toujours en cours dans 136 centres : Allemagne, Belgique, Danemark, Espagne, France, Italie, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Etats-Unis, Canada, Russie, Australie. La date de dernière observation à 96 semaines a été atteinte le 12/04/2013.
Objectif principal et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance pendant 48 semaines de traitement de : dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) versus raltégravir (RAL 400 mg x2/j), associés à un traitement optimisé par 2 INTI : KIVEXA (3TC/ABC) ou TRUVADA (TDF/FTC) Stratification des patients sur : - charge virale > ou ≤ 100 000 copies / ml - traitement associé KIVEXA ou TRUVADA	dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) associé à KIVEXA (3TC/ABC) versus ATRIPLA (EFV/FTC/TDF). Stratification des patients sur : - charge virale > ou ≤ 100 000 copies/ml - nombre de Ly CD4+ > ou ≤ 200 cell/mm ³
Population étudiée	Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients âgés de 18 ans ou plus ; - Charge virale (ARN VIH-1) plasmatique ≥ 1 000 copies/ml ; - Naïf de traitement antirétroviral (≤ 10 jours de traitement antérieur par ARV) ; - Test HLA-B*5701 négatif pour les patients recevant de l'abacavir (KIVEXA). 	
		- Test HLA-B*5701 négatif pour tous les patients inclus.

⁷ Van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. Lancet Infect Dis. 2012;12:111-8.

⁸ Eron J J, Clotet B, Durant J et al. Safety and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-Experienced Subjects With Raltegravir-Resistant HIV Type 1 Infection: 24-Week Results of the VIKING Study. J Infect Dis. 2013 ;207:740-8.

Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse, allaitement ; - Patient au stade C, à l'exception des sarcomes de Kaposi cutanés ne nécessitant pas de traitement systémique ou un nombre de lymphocytes CD4+ < 200 /mm³ - Patient ayant un antécédent de pathologies malignes au cours des 5 années précédant la randomisation ou ayant une pathologie maligne autre que le sarcome de Kaposi cutané, le carcinome baso-cellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable ; - Traitement avec un vaccin immunothérapeutique VIH-1 dans les 90 jours du dépistage, ou un traitement par radiothérapie, des agents cytotoxiques, ou tout immunomodulateur dans les 28 jours du dépistage ; - Toute preuve d'une résistance virale primaire (dépistage ou résistance connue) ; - Toute anomalie biologique documentée de grade 4 ; - ALAT > 5x LSN ou ALAT > 3 x LSN et bilirubine > 1,5 x LSN (avec > 35 % bilirubine conjuguée) - Clairance de la créatinine ClCr < 50 ml/min (Cockcroft-Gault) - Saignement gastro-intestinal supérieur/inférieur récent (≤ 3 mois), à l'exception de saignement anal ou rectal. - Insuffisance hépatique modérée à sévère 	
Groupes de traitement	<ul style="list-style-type: none"> - TIVICAY (DTG 50 mg x1/j) + association fixe de deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA) + placebo d'ISENTRESS (n= 411) ; - ISENTRESS (RAL 400 mg x2/j) + association fixe de deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA) + un placebo de TIVICAY (n=411). 	<ul style="list-style-type: none"> - TIVICAY 50 mg (1 fois/j) + KIVEXA (1 fois/j) + un placebo d'ATRIPLA (1 fois/j), n= 414 ; - ATRIPLA (1 fois/j) + un placebo de TIVICAY et un placebo de KIVEXA, n=419.
Déroulement de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> - Phase de traitement : randomisée en double-aveugle pendant 96 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines) - une phase suivi, en ouvert, était prévu au protocole après 96 semaines de suivi. 	
Critères de jugement	<p><u>Critère principal</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse virologique à 48 semaines (proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml), selon l'analyse statistique « Snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la CV observée entre les semaines 44 et 54). <p><u>Critères secondaires, notamment :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réponse virologique à 96 semaines ; - Réponse immunologique (variation nombre de CD4+) - Délais jusqu'à suppression virologique (SINGLE uniquement). - Tolérance, résistance. 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Il était prévu d'inclure 394 patients dans chaque groupe de l'étude, randomisés selon un ratio 1 : 1 pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage de répondeurs à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 90 %, en estimant un pourcentage de réponse de 75 %, une limite de non-infériorité de 10 % et risque alpha unilatéral de 0,025.</p>	
Analyse statistique	<p><u>Population en intention de traité exposée (ITT-E)</u> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ;</p> <p><u>Population Per Protocol PP</u> : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation majeure du protocole (y compris sans violation des critères d'inclusion).</p> <p>En cas de non infériorité en population ITT-E, confirmée par l'analyse en population PP, une analyse de supériorité était prévue au protocole.</p>	

*** Il est à noter que ATRIPLA, le comparateur choisi dans l'étude SINGLE, n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois ». Aussi, les résultats de cette étude, difficilement transposables, ne seront présentés qu'à titre indicatif.**

Résultats

Caractéristiques des patients inclus (cf. Annexe Tableau 10)

Au total :

- 827 patients ont été randomisés (1:1) dans l'étude SPRING-2, dont 822 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (groupe dolutégravir = 411, groupe raltégravir=411) et 774 patients dans la population Per Protocol (groupe dolutégravir = 387, groupe raltégravir = 387) ;
- 844 patients ont été randomisés (1:1) dans l'étude SINGLE, dont 833 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (groupe dolutégravir =

414, groupe ATRIPLA = 419) et 815 patients dans la population Per Protocol (groupe dolutégravir = 403, groupe ATRIPLA = 412).

- Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, à l'inclusion, étaient comparables entre les deux groupes de traitement de chaque étude. L'âge médian était de 35 à 37 ans avec une majorité d'homme (environ 85 %). La charge virale médiane (ARN VIH-1 plasmatique) était comprise entre 4,5 et 4,7 \log_{10} copies/ml (environ 70 % avec une charge virale faible $\leq 100\,000$ copies/ml) et le nombre médian de CD4+ à l'inclusion était d'environ 360 cellules/mm³ dans SPRING-2 et d'environ 338 cellules/mm³ dans SINGLE. La majorité (> 80%) des patients était au stade A (asymptomatique) de l'infection. Il y a eu peu de patients (< 10 %) co-infectés par le VHB ou le VHC.

Efficacité

Dans les deux études, la non-infériorité de TIVICAY par rapport aux comparateurs, a été démontrée par l'analyse en population PP, et confirmée par l'analyse en ITT-E, sur la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL à 48 semaines) :

- SPRING-2 : en association à KIVEXA ou TRUVADA, 90 % de réponse virale à 48 semaines dans le groupe TIVICAY versus 88 % dans le groupe ISENTRESS avec une différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,4 % [-2,2 ; 7,1]) ;
- SINGLE : 90 % de réponse virologique à 48 semaines dans le groupe TIVICAY+KIVEXA versus 81 % dans le groupe ATRIPLA avec une différence de +8,7 % IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; +7,4 % [+2,5 ; +12,3]).

La non infériorité a été confirmée avec les résultats dans les sous-groupes « charge virale \leq ou $>$ à 100 000 copies/ml », « traitement associé TRUVADA ou KIVEXA » de l'étude SPRING 2 et « CD4+ initialement \leq ou $>$ 200 cell/mm³ » de l'étude SINGLE.

Analyse de supériorité prévue au protocole en cas de non infériorité en analyse ITT et PP :

- La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'IC95% < 0).
- La supériorité de l'association TIVICAY et KIVEXA sur ATRIPLA a été démontrée (borne inférieure de l'IC95% > 0).

Tableau 4 : résultats à 48 et 96 semaines des études SPRING-2 et SINGLE (population ITT-E et PP)

	SPRING-2		SINGLE	
n (%)	TIVICAY (N=411)	ISENTRESS (N=411)	TIVICAY + KIVEXA (N=414)	ATRIPLA (N=419)
Réponse virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/ml) n (%) ; différence ajustée (DTG-comparateur) [IC95%]				
Populations PP totale	348 / 387 (90 %)	342 / 387 (88%)	362/403 (90%)	335/412 (81%)
	+ 1,6 % [-2,7 ; 5,9]		+8,7 % [+3,9 ; +13,4]	
Populations ITT-E totale	361/411 (88 %)	351/411 (85 %)	364/414 (88 %)	338/419 (81 %)
	+2,5 % [-2,2 ; 7,1]		+7,4 % [2,5 ; 12,3]	
charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
	+ 0,4 % [-4,5 ; 5,3]		+7,7 % [2,1 ; 13,3 %]	
charge virale initiale > 100 000 copies/ml	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
	+7,5% [-3,1 ; 18,0]		+6,5 % [-3,2 ; 16,2]	
traitement associé KIVEXA (ABC/3TC)	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	-	
	-0,8 [-8,2 ; 6,6]			
traitement associé TRUVADA (TDF/FTC)	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)		
	+4,6 % [-1,3 ; 10,6]			
nombre initial de CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³	-		45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
			+1,5 [-13,3 ; 16,4]	
nombre initial de CD4+ > 200 cellules/mm3			319/357 (89 %)	290/357 (81 %)
			+8,1 [3,0 ; 13,3]	
Echec virologique à 48 semaines (non réponse virologique)	20/411 (5 %)	31/411 (8 %)	29/414 (7 %)	55/419 (13 %)
Réponse virologique à 96 semaines (ARN-VIH < 50 copies/ml) n (%) ; DTG-comparateur [IC95%]				
Populations ITT-E totale	332/411 (81 %)	314/411 (76 %)	332/411 (80 %)	303/419 (72 %)
	+4,4 [-1,2 ; 10,0]		+ 8,0 [2,3 ; 13,8]	
Echec virologique à 96 semaines (non réponse virologique)	22/411 (5 %)	43/411 (10 %)	31/411 (7 %)	33/419 (8 %)
Réponse immunologique (augmentation des CD4+ (cellules/mm ³) à 96 semaines) médiane (Q1 ; Q2)				
à 48 semaines	+ 229,5 (128,0 ; 338,0)	+ 230,0 (139,0 ; 354,0)	+ 246,0* (150,0 ; 352,0)	+ 187,0* (107,0 ; 304,0)
à 96 semaines	+ 276,0 (159,0 ; 402,0)	+ 264,0 (155,0 ; 396,0)	+ 299,0** (199,0 ; 427,0)	+ 264,5** (157,5 ; 380,5)

*p<0,001 ; **p<0,004

Le délai de suppression virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml) n'a pas été évalué dans l'étude SPRING-2. Dans l'étude SINGLE, il a été plus court chez les patients traités par TIVICAY+KIVEXA, médiane de 28 jours, par rapport au groupe traité par ATRIPLA, médiane de 84 jours (HR = 2,32 ; IC95% [2,00 ; 2,68], p<0,0001).

➤ Etudes support de phase IIb (FLAMINGO)

Schéma de l'étude : essai de non infériorité, randomisé, en ouvert, contrôlé évaluant l'efficacité et la tolérance de dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) versus darunavir/ritonavir (PREZISTA/NORVIR), associés à 2 INTI (KIVEXA ou TRUVADA), pendant 96 semaines de traitement.

Critères d'inclusion : patients adultes (≥ 18 ans), infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral avec une charge virale plasmatique ≥ 1 000 copies/ml à l'inclusion et un test HLA B*5701 négatif pour les patients recevant KIVEXA.

Critère principal de jugement : réponse virologique à 48 semaines (proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml), selon l'analyse statistique Snapshot. Dans cet essai la borne de non infériorité était de 12 %.

Groupes de traitements

- *Groupe dolutégravir* : TIVICAY (DTG 50 mg x1/j) + association fixe de deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA ; 1/j) (n= 242) ;
- *Groupe darunavir/r* : PREZISTA (darunavir 400mg x2/j) + NORVIR (ritonavir 100 mg x1/j) + association fixe de deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA ; 1/j) (n= 242).

Résultats (cf. Tableau 5)

Au total 488 patients ont été randomisés (1:1) dans l'étude FLAMINGO, dont 484 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population mITT-E (groupe dolutégravir = 242, groupe darunavir/r = 242) et 472 patients dans la population Per Protocol à la semaine 48 (groupe dolutégravir = 237, groupe darunavir/r = 235). La population mITT-E est définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'exclusion d'un patient randomisé dans le groupe dolutégravir inclus par un centre retiré de l'étude pour non-respect des bonnes pratiques cliniques.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients étaient comparables à celles présentées dans les études SINGLE et SPRING-2 : âge médian de 34 ans, majorité d'hommes (85 %), charge virale médiane de 4,48 log₁₀ copies/mL (charge virale ≤ 100 000 copies/ml pour 75 % des patients) et nombre médian de CD4+ de 400 cell/mm³.

A la semaine 48, la non-infériorité de TIVICAY par rapport à PREZISTA/r a été démontrée dans la population PP (91 % groupe DTG versus 84 % groupe darunavir/r ; différence +7,4 % [1,4 ; 13,3]), et confirmée dans la population mITT-E (90% versus 83% ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]). La supériorité de TIVICAY par rapport à PREZISTA/r (prévue au protocole) a été démontré (borne inférieure de l'IC95% de la différence > 0).

Le délai de suppression virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml) a été plus court chez les patients traités par TIVICAY avec une médiane de 28 jours par rapport au groupe traité par PREZISTA, médiane de 85 jours (HR = 3,72 ; IC95% [3,05 ; 4,55], p<0,001).

Tableau 5 : résultats à 48 semaines FLAMINGO (population mITT-E).

n (%)	FLAMINGO		
	Rapport intermédiaire 48 semaines		
	TIVICAY (N=242)	PREZISTA/r (N=242)	Différence [IC95%]
Réponse virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/ml) n (%) ; différence ajustée % [IC95%]			
Populations PP totale	216/237 (91%)	197/235 (84%)	+7,4 [1,4 ; 13,3]
Populations mITT-E totale	217/242 (90 %)	200/242 (83 %)	+7,1 % [0,9 ; 13,2]
charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml	160/181 (88 %)	157/181 (87 %)	+1,7 % [-5,1 ; 8,5]
charge virale initiale > 100 000 copies/ml	57/61 (93 %)	43/61 (70 %)	+23,0 % [9,9 ; 36,0]
traitement associé KIVEXA (ABC/3TC)	71/79 (90 %)	68/80 (85 %)	+4,9 % [-5,4 ; 15,1]
traitement associé TRUVADA (TDF/FTC)	146/163 (90 %)	132/162 (81 %)	+8,1 % [0,5 ; 15,7]
Echec virologique à 48 semaines (non réponse virologique)	15/242 (6 %)	18/242 (7 %)	-

8.1.2 Patients adultes prétraités, infectés par le VIH.

➤ Etudes pivots de phase III, patients prétraités naïfs d'INI (SAILING)

SAILING SAILING, Cahn P. et al (2013)	
Date et lieu de réalisation	Débuté le 26 octobre 2010 et toujours en cours dans 156 centres : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Chili, Espagne, Etats-Unis, France, Grèce, Hongrie, Italie, Mexique, Pays-Bas, Roumanie, Royaume-Uni, Russie, Taïwan. La date de dernière observation à 48 semaines a été atteinte le 04/02/2013.
Objectif principal et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance pendant 48 semaines de traitement de dolutégravir (DTG 50 mg x1/j) versus raltégravir (RAL 400 mg x2/j) associés à un traitement optimisé. Stratification des patients sur : - charge virale > ou ≤ 50 000 copies / ml ; - utilisation de darunavir/r avec ou sans résistance primaire aux inhibiteurs de protéases.
Population étudiée	Patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités, mais naïfs de traitement par un inhibiteur d'intégrase.
Critères d'inclusion	- Patients âgés de 18 ans ou plus, prétraités par des antirétroviraux ; - Résistance virale documentée pour au moins deux classes différentes d'ARV (test de résistance) ou résistance connue chez des patients sans traitement ARV depuis plus d'un mois ; - Patients naïfs d'INI (aucune exposition au raltégravir, à l'élvitégravir et au dolutégravir) - Charge virale ≥ 400 copies/ml à 2 évaluations sauf si > 1000 copies/ml à la sélection.
Critères de non inclusion	- Grossesse, allaitement ; - Insuffisance hépatique modéré à sévère ; - Aucun agent antiviral pleinement actif disponible pour établir le traitement de fond (détecté lors du test de résistance de sélection) ; - Absence de données génotypiques / phénotypiques / ou de tropisme du virus à l'inclusion ; - Patient au stade C, à l'exception du sarcome de Kaposi ne nécessitant pas de traitement systémique ou un nombre de lymphocytes CD4+ < 200 /mm ³ ; - Saignement gastro-intestinal supérieur/inférieur récent (≤ 3 mois), à l'exception de saignement anal ou rectal ; - Patient ayant un antécédent de pathologies malignes au cours des 5 années précédant la randomisation ou ayant une pathologie maligne autre que le sarcome de Kaposi cutané, le carcinome baso-cellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable ; - Traitement avec un vaccin immunothérapeutique VIH-1 dans les 90 jours du dépistage, ou un traitement par radiothérapie, des agents cytotoxiques, ou tout immunomodulateur dans les 28 jours du dépistage ; - Toute anomalie biologique documentée de grade 4 ; - ALAT > 5x LSN ou ALAT > 3 x LSN et bilirubine > 1,5 x LSN (avec > 35 % bilirubine conjuguée).
Groupes de traitement	- TIVICAY (DTG 50 mg x1/j) + TO + placebo d'ISENTRESS (n= 357) ; - ISENTRESS (RAL 400mg x2/j) + TO + placebo de TIVICAY (n= 362). TO : traitement de fond optimisé constitué d'un premier ARV pleinement actif et pas plus d'un second ARV (actif ou non). Le nombre de patients traités par PREZISTA/r ne présentant aucune mutation de résistance aux IP a volontairement été limité à 170 patients de manière à pouvoir observer une réponse virologique attribuable uniquement au TIVICAY et non au traitement de fond contenant PREZISTA/r.
Déroulement de l'étude	- Phase de traitement : randomisée en double-aveugle pendant 48 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines) ; - suivi d'une phase en ouvert.
Critères de jugement	<u>Critère principal</u> - Réponse virologique à 48 semaines (proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml), selon l'analyse statistique « Snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la CV observée entre les semaines 44 et 54). <u>Critères secondaires, notamment :</u> - Réponse virologique à 24 semaines ; - Tolérance, sécurité clinique, biologique et réponse immunologique ; - Profil de résistance génotypique à l'échec virologique.

SAILING SAILING, Cahn P. et al (2013)	
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était prévu d'inclure 344 patients dans chaque groupe de traitement, randomisés selon un ratio 1:1 pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage de répondeurs à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 90 %, en estimant un pourcentage de réponse de 65 %, une limite de non-infériorité de 12 % et un risque alpha unilatéral de 0,025.
Analyse statistique	Population en intention de traité exposée (mITT-E) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'exclusion de quatre patients inclus par un centre (non-respect des bonnes pratiques cliniques) ; Population Per Protocol PP : identique SPRING-2 En cas de non infériorité en population mITT-E et PP, une analyse de supériorité était prévue protocole.

Résultats

Caractéristiques des patients inclus (cf. Annexe Tableau 11)

Au total 724 patients ont été randomisés (1:1) dans l'étude SAILING, dont 715 patients ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population mITT-E (groupe dolutégravir = 354, groupe raltégravir = 361) et 665 patients dans la population Per Protocol à la semaine 48 (groupe dolutégravir = 325, groupe darunavir/r = 340). La population mITT-E est définie par tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement à l'exclusion de 4 patients randomisés (3 dans le groupe dolutégravir et 1 dans le groupe raltégravir) inclus par un centre retiré de l'étude pour non-respect des bonnes pratiques cliniques.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, à l'inclusion, étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian était de 42 et 43 ans avec une majorité d'homme (environ 70 %). A l'inclusion, près de 70 % de patients avec une charge virale $\leq 50\,000$ copies/ml) et le nombre médian de CD4+ (environ 200 cell/mm³) étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Près de la moitié des patients étaient au stade SIDA de l'infection. Près de la moitié des patients inclus étaient résistants à au moins 3 classes d'ARV (46 % dans le groupe DTG et 50 % dans le groupe RAL). Les traitements optimisés (TO) reçus au cours de l'étude ont été similaires dans les deux groupes. La majorité des patients ont reçu un inhibiteur de protéase associé au ritonavir : darunavir/r + ténofovir (19 %), lopinavir/r + ténofovir (11 %), darunavir/r + étravirine (10%), lopinavir/r seuls (10%), atazanavir/r + ténofovir (10%), darunavir/r + maraviroc (6 %).

Efficacité

(cf.

Tableau 6)

Sur le critère principal de jugement (charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines), la non-infériorité de TIVICAY versus ISENTRESS a été démontrée dans la population PP (73% groupe DTG versus 66% groupe RAL ; différence + 7,5 %, IC95% [0,6 ; 14,3]), et confirmée par l'analyse dans la population mITT-E (71 % versus 64 % ; + 7,4 % [0,7 ; 14,2]). La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS a été démontrée par l'analyse de supériorité prévue au protocole (borne inférieure de l'IC95% de la différence > 0).

La réponse immunologique a été comparable dans les deux groupes avec une augmentation du nombre de CD4+ de 144 cellules/mm³ dans le groupe DTG versus 137 cellules/mm³ dans le groupe RAL.

Tableau 6 : résultats à 48 semaines SAILING (population mITT-E).

	SAILING		
	TIVICAY (N=354)	ISENTRESS (N=361)	Différence [IC95%]
Réponse virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/ml) n/N (%) ; différence % [IC95%]			
Populations PP totale	238/325 (73 %)	225/340 (66 %)	+ 7,5 % [0,6 ; 14,3]
Populations mITT-E totale	251/354 (71 %)	230/361 (64 %)	+ 7,4 % [0,7 ; 14,2]
<i>charge virale initiale ≤ 50 000 copies/ml</i>	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)	+3,8 [-3,9 ; 11,6]
<i>charge virale initiale > 50 000 copies/ml</i>	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)	+15,2 [1,9 ; 28,4]
Echec virologique à 48 semaines	71/354 (20 %)	100/361 (28 %)	-
Réponse immunologique (cellules/mm³)			
augmentation CD4+ à 48 semaines médiane (Q1 ; Q2)	+ 144 (73 ; 242)	+ 137 (67 ; 224)	-
Traitement de fond associé			
<i>Score PSS* <2</i>	70/104 (67)	61/94 (65)	+2,4 [-10,8 ; 15,6]
<i>avec DRV/r sans mutation primaire aux IP</i>	50/72 (69)	54/77 (70)	-0,7 [-15,4 ; 14,1]
<i>sans DRV/r ou avec DRV/r, avec mutation primaire aux IP</i>	201/282 (71)	176/284 (62)	+9,3 [1,6 ; 17,0]

*Score PSS : défini par le nombre total d'ARV du traitement de fond auquel la souche virale du patient a montré une sensibilité phénotypique (sur la base d'un test de résistance phénotypique).

➤ Etudes pivot de phase III (VIKING-3)

Schéma de l'étude : étude, non comparative évaluant l'activité antivirale et la tolérance de TIVICAY (DTG 50 mg x2/j) chez des patients adultes prétraités en échec virologique d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase. Phase 1 : ajout pendant 7 j de TIVICAY au traitement ARV en échec. Phase 2 : association TIVICAY à un traitement de fond optimisé comprenant au moins un agent pleinement actif, jusqu'à 48 semaines.

Critères d'inclusion : patients adultes (≥18 ans), prétraités, avec une résistance documentée au raltégravir ou à l'élvitégravir, une charge virale > 500 copies/ml et pouvant recevoir au moins un agent pleinement actif à partir du 8^{ème} jour.

Co-critères principaux de jugement :

- évolution moyenne de la charge virale entre la valeur initiale et le 8^{ème} jour
- proportion de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml à la 24^{ème} semaine (réponse virologique).

Résultats (cf. Tableau 7)

Au total 183 patients ont été inclus et ont reçu au moins une dose de dolutégravir (ITT-E). L'âge médian était de 48 ans, les patients étaient principalement des hommes (77%), 67% (122/183) avaient une charge virale < 50 000 copies/mL, 79 % (144/183) un nombre de Ly CD4+ < 350 cell/mm³. La majorité des patients était à un stade avancé de la maladie (56 % au stade SIDA). Une co-infection VIH-VHC était décrite chez 26 patients (14 %).

- Données à 8 jours : une diminution de la charge virale a été observée avec TIVICAY associé au traitement ARV en échec durant 7 jours : en moyenne de -1,43 log₁₀ copies/ml dans la population ITT-E au 8^{ème} jour IC 95% = [-1,52; -1,34].
- Données à 24 semaines : une réponse virologique a été atteinte chez 72 patients (63 %). Ce pourcentage de réponse a été variable, en cas de mutation primaire aux INI et selon la catégorie de résistance documentée.

L'activité antivirale du dolutégravir a été moins importante chez les patients au profil de résistance aux INI du type Q148 que chez les patients au profil de résistance non Q148 (incluant les mutations primaires N155H, Y143C/H/R).

Tableau 7 : résultats à 24 semaines VIKING-3 (mITT-E)

VIKING-3		
	TIVICAY (mITT-E N=183)	
	Réponse virologique (semaine 24) n/N (%)	évolution de la charge virale au 8 ^{ème} jour (\log_{10} c/ml) moyenne (SD)
Population mITT-E	126/183 (69 %)	-1,43 (0,61)
Mutation primaire détectée à l'inclusion	79/123 (64 %)	-1,34 (0,62)
Mutation primaire non détectée à l'inclusion	47/60 (78 %)	-1,62 (0,55)
non Q148	100/126 (79 %)	-1,59 (0,51)
Q148 + 1 mutation secondaire	21/36 (58 %)	-1,15 (0,54)
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires	5/21 (24 %)	-0,92 (0,81)

➤ **Etudes pivot de phase III (VIKING-4)** (rapport d'étude intermédiaire au 8^{ème} jour)

Schéma de l'étude : étude contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, évaluant l'activité antivirale et la tolérance de TIVICAY (DTG 50 mg x2/j) chez des patients adultes prétraités en échec virologique d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase. Phase 1 randomisée : ajout pendant 7 j de TIVICAY au traitement ARV en échec. Phase 2 en ouvert : association TIVICAY à un traitement de fond optimisé comprenant au moins un agent pleinement actif.

Critères d'inclusion : patients adultes (≥ 18 ans), prétraités, avec une résistance documentée au raltégravir ou à l'élvitégravir, une charge virale $> 1\ 000$ copies/ml et pouvant recevoir au moins un agent pleinement actif à partir du 8^{ème} jour.

Critère principal de jugement : évolution moyenne de la charge virale entre la valeur initiale et le 8^{ème} jour.

Calcul du nombre de sujets nécessaires : sous l'hypothèse d'une différence d'évolution de la charge virale moyenne au 8^{ème} jour entre les groupes TIVICAY et placebo de 1 \log_{10} copies/ml (écart-type = 0,8), l'inclusion de 15 sujets par groupe permet d'obtenir une puissance de 91 % (α 5%).

Résultats

Les caractéristiques des patients inclus étaient comparables entre les deux groupes. L'âge médian des 30 patients inclus était de 49 ans (de 19 à 66 ans) ; 80% des patients étaient de sexe masculin. La majorité des patients était au stade SIDA C du CDC (19/30, 63%) avec une charge virale médiane à l'inclusion de 4,42 (\log_{10} copies/ml) et une valeur médiane de CD4+ à 160 cellules/mm³. La proportion de patients avec une charge virale à l'inclusion $> 50\ 000$ copies/ml a été plus importante dans le groupe placebo (6/16, 28 %) que dans le groupe TIVICAY (2/14, 14 %).

Au 8^{ème} jour, la charge virale moyenne a diminué de -1,06 \log_{10} copies/ml dans le groupe TIVICAY versus une augmentation de + 0,10 \log_{10} copies/ml dans le groupe placebo (différence -1,16 ; IC95% [-1,52 ; - 0,80] ; $p < 0,001$).

L'analyse de la réponse au 8^{ème} jour a confirmé la différence de réponse virologique en fonction des profils de résistance aux INI à l'inclusion démontrée dans l'étude VIKING-3 : l'activité antivirale est moindre chez les patients présentant le profil de résistance aux INI de type Q148 + ≥ 2 mutations secondaires.

Tableau 8 : résultats au 8^{ème} jour (étude VIKING-4)

VIKING-4					
	TIVICAY (N=14)		Placebo (N=16)		
	n	évolution de la charge virale au 8 ^{ème} jour (log ₁₀ copies/mL) moyenne (SD)	n	évolution de la charge virale au 8 ^{ème} jour (log ₁₀ copies/mL) moyenne (SD)	Différence IC95%, p
Population ITT-E	14	-1,06 (0,168)	16	0,10 (0,183)	-1,16 [-1,52 ; -0.80] p < 0.001
Q148 + 1 mutation secondaire	5	-1,07 (0,352)	5	-0,03 (0,194)	-
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires	4	-0,64 (0,809)	1	+0,09	-
N155	2	-1,13 (0,971)	4	0,11 (0,359)	-
Y143	2	-1,74 (0,949)	4	-0,01 (0,101)	-
≥ 2 mutations primaires	1	-1,37	1	-0,17	-

8.1.3 Patients adolescent > 12 ans, infectés par le VIH.

➤ Etudes de phase I/II (P1093) (analyse intermédiaire)

Conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁹, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Schéma de l'étude : étude de phase I/II, de recherche de dose, multicentrique, non comparative, réalisée chez des nourrissons, des enfants et des adolescents de 6 semaines à 18 ans. Six cohortes de patients étaient prévues : adolescents ≥ 12 ans et < 18 ans (Cohorte I, comprimé adulte), enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIA, comprimé adulte), enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIB, formulation pédiatrique), enfants ≥ 2 ans et < 6 ans (formulation pédiatrique, Cohorte III), enfants ≥ 6 mois et < 2 ans (Cohorte IV, formulation pédiatrique), nourrissons ≥ 6 semaines et < 6 mois (Cohorte V, formulation pédiatrique). Cette étude est toujours en cours et seuls les résultats de la Cohorte 1 ont été présentés.

Résultats :

L'analyse intermédiaire comprend uniquement la Cohorte I jusqu'à la 24^{ème} semaine. Au total, 23 patients ont été inclus. A la semaine 24, aucun patient n'a interrompu l'étude.

L'âge médian des patients était de 15 ans (de 12 à 17 ans) ; 18 filles et 5 garçons ont été inclus. A l'inclusion, la charge virale médiane était de 4,3 log₁₀ copies/ml, le nombre médian de CD4+ de 466 cellules/mm³ et 9 patients étaient au stade SIDA.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70 %) traités par TIVICAY une fois/jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) + traitement de fond optimisé avaient une charge virale < 50 copies/ml (82 % soit 19/23 avaient une charge virale < 400 copies/ml). Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant eu une résistance aux INI lors de l'échec virologique.

La moyenne géométrique de l'AUC₂₄ et de la C_{24h} dans l'ensemble de la cohorte I à l'étape I (Pk intensive, n=10) étaient de 46 µg*h/ml et de 0,902 µg/ml respectivement. Ces valeurs étaient dans la cible pharmacocinétiques prédéfinie avec une exposition de 1 mg/kg de dolutégravir (AUC₂₄₋₃₇-

⁹ Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)

67 µg*h/ml et C_{24h} 0,770-0,226) chez des enfants de 12 à 18 ans pesant au moins 40 kg de recevant TIVICAY 50 mg une fois/j.

La pharmacocinétique du dolutégravir a montré que la dose orale de 50 mg de TIVICAY 1 fois/jour engendrait chez des enfants de 12 à 18 ans une exposition comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

08.2 Données de résistance

➤ Données issues des essais cliniques

Parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance :

- à 96 semaines, aucun patient (0/22) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/29 (soit 17 %) dans le groupe ISENTRESS (SPRING-2) ;
- à 96 semaines, aucun patient (0/18) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/17 (soit 29 %) dans le groupe ATRIPLA (SINGLE) ;
- à 48 semaines, aucun patient (0/2 dans chaque groupe) n'a développé au moins une mutation de résistance dans les groupes TIVICAY et PREZISTA/r (FLAMINGO).

Chez les patients adultes prétraités mais naïfs d'inhibiteurs de protéases (SAILING), des mutations aux INI ont été découverts chez 4 patients (soit 1 %) du groupe dolutégravir contre 17 (soit 5 %) patients du groupe raltégravir.

En présence de résistance à la classe des INI (VIKING-3) et parmi les patients en échec virologique, 15 avaient des souches virales avec mutations de résistance apparues sous traitement, dont 4 étaient porteurs d'un profil Q148 à l'échec. L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a principalement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents).

➤ Données issues du RCP

« Résistance In vitro »

L'évolution de la résistance a été étudiée *in vitro* par des mises en culture successives. Au cours des 112 jours de culture de la souche de laboratoire HIV III, les mutations sélectionnées sont apparues lentement, avec une substitution aux positions S153Y et F. L'indice de résistance (« fold change » = FC) maximal était de 4 (allant de 2 à 4). Ces mutations n'ont pas été sélectionnées chez les patients traités par dolutégravir dans le cadre des études cliniques. Avec la souche NL432, les mutations E92Q (FC = 3) et G193E (également FC = 3) ont été sélectionnées. La mutation E92Q a été sélectionnée chez les patients traités par dolutégravir qui présentaient une résistance préexistante au raltégravir (listée en tant que mutation secondaire pour le dolutégravir).

Dans d'autres expériences de mutagénèse reposant sur des isolats cliniques du sous-type B, la mutation R263K a été observée dans les cinq isolats (à partir de la 20^{ème} semaine). Dans des isolats de sous-types C (n = 2) et A/G (n = 2), la substitution R263K de l'intégrase a été sélectionnée dans un isolat, et G118R dans deux isolats. La mutation R263K a été rapportée chez deux patients prétraités par médicament antirétroviral, naïfs d'inhibiteur d'intégrase, inclus dans les essais cliniques, avec les sous-types B et C ; cette mutation n'a pas eu d'effet sur la sensibilité *In vitro* au dolutégravir. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse dirigée (FC = 10), mais n'a pas été détectée chez les patients recevant du dolutégravir dans les essais de phase III.

Les mutations primaires associées au raltégravir/elvitégravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q et T66I) n'affectent pas la sensibilité *In vitro* au dolutégravir en tant que mutations uniques. Lorsque des mutations considérées comme mutations secondaires associées aux inhibiteurs d'intégrase (pour le raltégravir/elvitégravir) sont ajoutées à ces mutations primaires dans des expériences de mutagénèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de la mutation Q148, où un FC de 5-10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à des mutations secondaires. L'effet des mutations Q148

(H/R/K) a également été vérifié par cultures successives dans des expériences de mutagenèse dirigée. Au cours des cultures successives de la souche NL432, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs des mutations N155H ou E92Q, aucune autre sélection de résistance n'a été observée (FC inchangé d'environ 1). En revanche, en démarrant avec des mutants dirigés porteurs de la mutation Q148H (FC égal à 1), diverses mutations secondaires ont été observées avec une augmentation importante du FC jusqu'à des valeurs > 10.

Aucune valeur seuil phénotypique cliniquement pertinente (FC par rapport à un virus de type sauvage) n'a été déterminée ; la résistance génotypique avait une meilleure valeur prédictive.

Sept cent-cinq isolats résistants au raltégravir provenant de patients ayant reçu du raltégravir ont été analysés pour leur sensibilité au dolutégravir. Quatre-vingt-quatorze pour cent des 705 isolats cliniques présentaient un FC < 10 pour le dolutégravir.

Résistance In vivo

Chez des patients naïfs de tout traitement et recevant du dolutégravir + 2 INTI en phase IIb et en phase III, aucune mutation de résistance aux inhibiteurs d'intégrase ou aux INTI n'a été observée (n = 876, suivi de 48 à 96 semaines).

Chez des patients ayant des antécédents d'échecs de traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING), des mutations liées aux inhibiteurs d'intégrase ont été observées chez 4 patients sur 354 (suivi de 48 semaines) traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Sur ces 4 sujets, deux avaient une substitution unique R263K de l'intégrase, avec un FC maximum de 1,93 ; un sujet avait une substitution polymorphe V151V/I de l'intégrase, avec un FC maximum de 0,92 ; et un sujet avait des mutations de l'intégrase préexistantes et pourrait avoir reçu un inhibiteur d'intégrase ou avoir été infecté par transmission d'un virus résistant aux inhibiteurs d'intégrase. La mutation R263K a également été sélectionnée *In vitro* (voir ci-dessus).

En présence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (étude VIKING-3), les mutations suivantes ont été sélectionnées jusqu'à la semaine 24 chez 31 patients en échec virologique comme défini par le protocole, et avec des génotypes appariés (tous traités par dolutégravir à raison de 50 mg deux fois/jour + traitement de fond optimisé) : L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 8), E138K/A (n = 7), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) et E157E/Q (n = 1). L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a typiquement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents). »

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données issues des essais cliniques

➤ Population d'analyse pour la tolérance (cf. Tableau 9)

Les données de tolérance présentées dans ce dossier proviennent de l'analyse des patients inclus dans les analyses de tolérance des essais de phase III (SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO, SAILING, VIKING-3 et VIKING-4). Au total, 1 067 patients naïfs de traitement antirétroviral et 554 patients prétraités ont été pris en compte.

Tableau 9 : Population d'analyse de la tolérance.

	SPRING-2 96 semaines	SINGLE 96 semaines	FLAMINGO 48 semaines	SAILING 48 semaines	VIKING-3 24 semaines
TIVICAY 50 mg	1 fois/j	1 fois/j	1 fois/j	1 fois/j	2 fois/j
Patients analysés pour la tolérance n	411	414	242	357	183
Arrêts de traitement %	15 %	17 %	7 %	16 %	15 %
Arrêts de traitement lié à un EI	2 %	3 %	2 %	2 %	3 %
EI considérés comme liés au	30 %	44 %	33 %	20 %	25 %

traitement, tous grades, %					
El liés au traitement, Grade 3 ou 4, %	1 %	2 %	1 %	2 %	3 %
El graves considérés comme liés au traitement, %	< 1%	< 1%	< 1 %	< 1 %	1 %

➤ **Principaux types d'événements indésirables** (cf. Tableau , Tableau)

Dans les groupe de patients ayant reçu au moins une dose de traitement (ITT-E), la fréquence d'événements indésirables a été de 87 % chez les patients naïfs et de 78 % chez les patients prétraités. Les événements indésirables les plus fréquents ont été :

- patients naïfs : diarrhée (17 %), nausée (15 %), céphalée (15 %), rhinopharyngite (14 %) et insomnie (10 %) ;
- patients prétraités : diarrhée (17 %), céphalée (9 %), nausée (9 %) et infection des voies respiratoires supérieures (8 %).

Par rapport aux comparateurs :

- Les profils de tolérance des deux inhibiteur d'intégrase, dolutégravir (TIVICAY) et du raltégravir (ISENTRESS) ont été similaires (SPRING-2, SAILING).
- La posologie utilisée de dolutégravir (50mg x 2 /j) chez patients prétraités et résistants aux INI (VIKING-3 et -4) n'a pas entraîné de modifications du profil de tolérance par rapport à celui observé chez les patients prétraités mais naïfs d'INI traités par dolutégravir à un 1cp de 50 mg par jour (SAILING).
- La fréquence des événements indésirables a été globalement similaire chez les patients traités par TIVICAY associé à KIVEXA et ceux traités par ATRIPLA à l'exception des vertiges (10 % versus 37 %), rash (5 % versus 14 %) et des rêves anormaux (7 % versus 17%) plus fréquents chez les patients traités par ATRIPLA (SINGLE).

➤ **Événements indésirables considérés comme liés au traitement**

L'incidence des événements indésirables considérés comme liés aux traitements a été :

- comparable entre les groupes TIVICAY et raltégravir dans les études SPRING-2 (30 % TIVICAY versus 29 % ISENTRESS) et SAILING (20 % TIVICAY versus 23 % ISENTRESS) ; et de l'ordre de 25 % chez les patients traités par TIVICAY deux fois/j dans l'étude VIKING-3 ;
- moins importante avec TIVICAY+KIVEXA qu'avec ATRIPLA dans l'étude SINGLE (44 % versus 67 %). Les vertiges (7 % versus 33 %) et les rêves anormaux (7 % versus 16 %) ont été moins fréquents dans le groupe TIVICAY+KIVEXA par rapport au groupe ATRIPLA ;
- moins importante avec TIVICAY qu'avec PREZISTA/r dans l'étude FLAMINGO (33 % versus 48 %) ; dont diarrhée (9% versus 23%).

L'incidence des arrêts de traitement liés à un événement indésirable a été faible (2 à 3 %) chez les patients traités par TIVICAY et plus faible que ses comparateurs :

- TIVICAY versus ISENTRESS : 2 % versus 2 % RAL (SPRING-2 chez les patients naïfs à S96), 2 % versus 4 % (SAILING chez les patients prétraités à S48) ;
- TIVICAY versus PREZISTA/r : 2 % versus 4 % (FLAMINGO chez les patients naïfs à S48)
- TIVICAY versus ATRIPLA : 3 % versus 12 % (SINGLE chez les patients naïfs à S96)

➤ **Événements indésirables graves considérés comme liés au traitement**

L'incidence a été faible dans tous les essais (< 1%) avec au total 9 cas : 2 réactions d'hypersensibilité, 2 cas d'hépatotoxicité, 1 arythmie, 1 tentative de suicide, 1 myosite associée à une insuffisance rénale aigüe, 1 prurit de grade 3 associé à un rash de grade 2, 1 éruption de grade 3 associée à une hyperbilirubinémie de grade 3 et à une augmentation des ALAT de grade 2.

➤ **Décès** : 9 décès ont été rapportés au cours des études de phase III, dont 3 chez des patients ayant reçu TIVICAY : 1 homicide, 1 leucoencéphalite multifocale progressive de grade 4 et décès d'origine cardiovasculaire. Selon l'EPAR 16 décès ont été déclaré chez des patients traités par dolutégravir (en prenant en compte les essais toutes phases comprises, l'utilisation compassionnelle et dans les programmes d'utilisation temporaire).

Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement par TIVICAY.

Tableau 10 : incidence des EI survenus chez au moins 5% des patients naïfs.

SPRING-2 96 semaines			SINGLE 96 semaines		FLAMINGO 48 semaines		TOTAL
n (%)	TIVICAY 1/j N=411	ISENTRESS 2/j N=411	TIVICAY + KIVEXA 1/j N=414	ATRIPLA 1/j N=419	TIVICAY 1/j N=242	PREZISTA/r 1/j N=242	TIVICAY 1/j N=1067
Tous les événements	349 (85)	349 (85)	376 (91)	394 (94)	206 (85)	205 (85)	931 (87)
Diarrhée	57 (14)	55 (13)	84 (20)	83 (20)	41 (17)	70 (29)	182 (17)
Nausée	60 (15)	56 (14)	65 (16)	61 (15)	39 (16)	43 (18)	164 (15)
Céphalées	56 (14)	55 (13)	63 (15)	63 (15)	37 (15)	24 (10)	156 (15)
Rhinopharyngite	55 (13)	58 (14)	74 (18)	66 (16)	22 (9)	19 (8)	151 (14)
Insomnie	25 (6)	19 (5)	69 (17)	46 (11)	18 (7)	15 (6)	112 (10)
Fatigue	22 (5)	24 (6)	63 (15)	53 (13)	15 (6)	12 (5)	100 (9)
Infection des voies aériennes supérieures	34 (8)	30 (7)	50 (12)	53 (13)	13 (5)	23 (10)	97 (9)
Vertige	24 (6)	25 (6)	40 (10)	153 (37)	14 (6)	11 (5)	78 (7)
Toux	23 (6)	22 (5)	36 (9)	36 (9)	13 (5)	17 (7)	72 (7)
Dépression	26 (6)	19 (5)	31 (7)	34 (8)	11 (5)	6 (2)	68 (6)
Fièvre	23 (6)	25 (6)	26 (6)	27 (6)	13 (5)	14 (6)	62 (6)
Dorsalgies	21 (5)	26 (6)	30 (7)	18 (4)	9 (4)	12 (5)	60 (6)
Bronchite	24 (6)	22 (5)	28 (7)	26 (6)	5 (2)	13 (5)	57 (5)
Vomissement	16 (4)	19 (5)	26 (6)	24 (6)	14 (6)	15 (6)	56 (5)
Sinusite	25 (6)	17 (4)	22 (5)	15 (4)	6 (2)	12 (5)	53 (5)
Rash	19 (5)	22 (5)	19 (5)	60 (14)	9 (4)	15 (6)	47 (4)
Anxiété	17 (4)	22 (5)	26 (6)	30 (7)			43 (4)
Syphilis	22 (5)	29 (7)	18 (4)	25 (6)			40 (4)
Verrues anogénitales	17 (4)	23 (6)	21 (5)	19 (5)			38 (4)
Grippe	16 (4)	24 (6)	22 (5)	10 (2)			38 (4)
Rêves anormaux			31 (7)	73 (17)			31 (3)
Pharyngite	22 (5)	14 (3)			7 (3)	12 (5)	29 (3)
Arthralgie			23 (6)	20 (5)	5 (2)	11 (5)	28 (3)
Douleurs oropharyngées	19 (5)	16 (4)	27 (7)	16 (4)			46 (4)
Douleurs aux extrémités			22 (5)	10 (2)			22 (2)
Gastroentérite			21 (5)	17 (4)			21 (2)
Infection des voies aériennes	19 (5)	12 (3)					19 (2)
Somnolence			9 (2)	24 (6)			9 (1)

Tableau 11 : incidence des EI survenus chez au moins 5% des patients prétraités.

SAILING 48 semaines			VIKING-3 24 semaines	VIKING-4 8 ^{ème} jour		TOTAL
n (%)	TIVICAY 1/j N=357	ISENTRESS 2/j N=362	TIVICAY 2/j N=183	TIVICAY 2/j N=14	Placebo N=16	TIVICAY 50 mg 1 ou 2/j N=554
Tous les événements	280 (78)	286 (79)	147 (80)	7 (50)	2 (13)	434 (78)
Diarrhée	71 (20)	64 (18)	25 (14)			96 (17)
Céphalées	33 (9)	31 (9)	16 (9)	2 (14)	0	51 (9)
Nausée	29 (8)	29 (8)	17 (9)	3 (21)	0	49 (9)
Infection des voies respiratoires supérieures	38 (11)	29 (8)	9 (5)			47 (8)
Toux	33 (9)	24 (7)	13 (7)			46 (8)
Rhinopharyngite	23 (6)	22 (6)	10 (5)			33 (6)
Rash	19 (5)	18 (5)	10 (5)			29 (5)

Fatigue	15 (4)	24 (7)	12(7)			27 (5)
Infection urinaire	26 (7)	18 (5)				26 (5)
Grippe	24 (7)	25 (7)				24 (4)
Vomissement	20 (6)	20 (6)				20 (4)
Douleur abdominale supérieure	17 (5)	5 (1)		2 (14)	0	19 (3)
Bronchite			13 (7)			13 (2)
Fièvre			13 (7)			13 (2)
Arthralgie	10 (3)	18 (5)				10 (2)
Réaction au site d'injection			9 (5)			9 (2)
Insomnie			9 (5)			9 (2)
Vertiges				2 (14)	0	2 (0)

8.3.2 Données issues du RCP/EPAR

Clairance de la créatinine (RCP) :

« Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par TIVICAY puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 $\mu\text{mol/l}$ par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire. »

Métabolisme lipidique (EPAR)

« SPRING-2 est l'étude la plus adéquate pour évaluer les changements dans les lipides sanguins (versus raltégravir). Le dolutégravir, comme les autres agents de la classe des inhibiteurs de l'intégrase, n'a pas d'effet sur les lipides sanguins. Lorsque l'on compare les traitements dans l'étude SINGLE une augmentation très similaire, probablement sans pertinence clinique, est vue avec les deux schémas différents (abacavir/3TC + dolutégravir et ténofovir / FTC / éfavirenz). »

08.4 Autres données

Le laboratoire a présenté le rapport, non publié, d'une méta-analyse en réseau dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de TIVICAY par rapport aux 3^{èmes} agents de référence en initiation de traitement chez les patients naïfs : IP boostés (darunavir/r, lopinavir/r, atazanavir/r), INNTI (efavirenz, rilpivirine) et INI (raltégravir, elvitégravir/cobicistat).

Cette méta-analyse a inclus 28 études avec notamment les trois études randomisées évaluant TIVICAY chez les patients adultes : SPRING-2 (versus ISENTRESS), SINGLE (versus ATRIPLA) et FLAMINGO (versus PREZISTA/r). Selon les auteurs, « cette méta-analyse en réseau suggère que le dolutégravir pourrait avoir un profil favorable par rapport aux autres 3^{èmes} agents de référence (ATV/r, LPV/r, RPV, and EVG/c) même si les études de comparaisons directes restent la référence pour évaluer les différentes options de traitement. En résumé, cette analyse met en évidence le dolutégravir comme une option de première ligne pour les patients naïfs de traitement antirétroviral. »

08.5 Données d'utilisation/de prescription

La spécialité TIVICAY a fait l'objet d'ATU nominatives du 14 décembre 2011 au 24 novembre 2013 (arrêt ATU 27/01/2014) : 91 ATU initiales ont été octroyées depuis le début de l'ATU, 83 patients ont été traités par dolutégravir 50 mg et 175 renouvellements ont été autorisés.

Les patients infectés par le VIH pour lesquels des ATU nominatives de dolutégravir ont été délivrées, étaient tous des patients prétraités, sans alternative thérapeutique, essentiellement des patients ayant une résistance génotypique au raltégravir ou une intolérance à celui-ci, tout en ayant reçu plusieurs lignes de traitements antérieurs sans succès. Les caractéristiques démographiques sont en accord avec celles retrouvées dans les essais cliniques : 78 % des patients étaient âgés de 40 à 60 ans, l'âge médian a été de 49 ans et la majorité étaient de sexe masculin (70%).

Sur la période considérée, 9 cas graves correspondant à 8 patients et 15 événements indésirables ont été notifiés. Parmi les 9 cas graves, 7 cas étaient inattendus par rapport à la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur.

Quatre cas d'événements indésirables graves étaient liés au traitement par dolutégravir :

- apparition de résistance au traitement (imputation certaine) ;
- syndrome de restauration immunitaire (imputation certaine) ;
- insuffisance rénale aigue (imputation douteuse);
- un syndrome dépressif (imputation possible).

Deux décès suite à des événements indésirables graves ont été rapportés : aggravation d'une leucoencéphalopathie multifocale progressive associée à un syndrome de restauration immunitaire et d'un coma chez un homme de 41 ans et un choc septique suivi d'un IDM et d'un arrêt cardio-respiratoire chez un homme de 56 ans.

08.6 Résumé & discussion

➤ Efficacité

1. Patients adultes naïfs de traitement antirétroviral, infecté par le VIH.

Chez des adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, TIVICAY (dolutégravir) a été évalué dans trois études de phase III, contrôlées versus comparateurs actifs, randomisées, en double aveugle (étude SPRING-2 : TIVICAY versus ISENTRESS et étude SINGLE : TIVICAY versus ATRIPLA) ou en ouvert (étude FLAMINGO : TIVICAY versus PREZISTA/r).

Dans l'étude SPRING-2, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY (n=411) une fois par jour ou ISENTRESS (n=411) deux fois par jour en association à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (TRUVADA ou KIVEXA). Dans l'étude SINGLE, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY en association à KIVEXA une fois par jour (n=414) ou ATRIPLA (n=419) 1 fois par jour. Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge médian de 35 à 37 ans, majorité d'homme (environ 85 %), charge virale $\leq 100\,000$ copies/mL chez 70 % des patients et nombre médian de CD4+ à l'inclusion d'environ 360 cellules/mm³. Plus de 80% des patients étaient au stade A (asymptomatique) de l'infection.

Dans l'étude FLAMINGO les patients ont reçu, en ouvert, TIVICAY (n=242) une fois par jour et PREZISTA/r (n=242) une fois par jour en association à TRUVADA ou KIVEXA. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires dans les deux groupes : âge médian de 34 ans, majorité d'hommes (85 %), charge virale médiane de 4,48 log₁₀ copies/mL (charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml pour 75 % des patients) et nombre médian de CD4+ de 400 cell/mm³.

Sur la réponse virologique à 48 semaines dans la population PP et dans la population ITT-E, la non infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA/r a été démontrée :

- TIVICAY versus ISENTRESS : 90 % versus 88 % ; différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,4 % [-2,2 ; 7,1]) ;
- TIVICAY versus PREZISTA/r : 91 % versus 84 % ; différence de +7,4 [1,4 ; 13,3] (ITT-E : 90% versus 83% ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]).

La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée dans l'étude SPRING-2.

La supériorité de TIVICAY sur PREZISTA/r (analyse prévue au protocole) a été démontrée dans l'étude FLAMINGO (borne inférieure de l'IC95% > 0). Cependant, cette supériorité est à interpréter avec précaution compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

La non infériorité de TIVICAY + KIVEXA par rapport à ATRIPLA a été démontrée dans l'étude SINGLE dans la population PP et dans la population ITT-E : 90% versus 81% ; différence de +8,7 % ; IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; + 7,4 % [2,5 ; 12,3]). La supériorité de TIVICAY sur ATRIPLA (analyse prévue au protocole) a été démontrée.

Cependant, il est à noter qu'ATRIPLA n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois ». Aussi, cette étude ne peut être considérée comme transposable à la pratique.

Au total, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral et en association à deux INTI, TIVICAY (dolutégravir) est non-inférieur à ISENTRESS (raltégravir) et à PREZISTA/r (darunavir/ritonavir) en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement.

2. Patients adultes prétraités, infectés par le VIH.

Chez les patients prétraités TIVICAY a été évalué dans trois études de phase III, dont deux randomisées contrôlées, en double aveugle (SAILING versus raltégravir et VIKING-4 versus placebo) et une non contrôlée (VIKING-3).

Adultes prétraités en échec virologique, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase

L'étude SAILING a comparé l'efficacité du dolutégravir (TIVICAY), une fois/j, versus raltégravir (ISENTRESS) deux fois/j chez des patients prétraités mais n'ayant jamais reçu d'inhibiteur d'intégrase. Au total 715 patients (mITT-E) ont été inclus dans l'étude SAILING (354 dans le groupe TIVICAY versus 361 dans le groupe ISENTRESS).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, à l'inclusion, étaient comparables entre les deux groupes : âge médian de 42 et 43 ans, majorité d'homme (environ 70 %), charge virale médiane comparable (avec près de 70 % avec une charge virale $\leq 50\,000$ copies/ml) et nombre médian de CD4+ à l'inclusion d'environ 200 cellules/mm³. Près de la moitié des patients étaient au stade SIDA de l'infection, résistants à au moins 3 classes d'ARV (46 % dans le groupe DTG et 50 % dans le groupe RAL). Les traitements optimisés reçus au cours de l'étude ont été similaires dans les deux groupes.

La non-infériorité en termes de réponse virologique à 48 semaines (charge virale < 50 copies/ml) de TIVICAY par rapport à ISENTRESS a été démontré dans la population PP avec 73% de réponse dans le groupe DTG versus 66% dans le groupe RAL ; différence + 7,5 %, IC95% [0,6 ; 14,3]), et dans la population mITT-E (71 % versus 64% ; différence + 7,4 % [0,7 ; 14,2]). La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) chez les patients prétraités, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase, a été démontrée dans cet étude (borne inférieure de IC95% de la différence > 0).

La réponse immunologique a été comparable dans les deux groupes avec une augmentation du nombre de Ly CD4+ de 144 cellules/mm3 dans le groupe DTG et de 137 cellules/mm3 dans le groupe RAL.

Adultes prétraités en échec virologique, présentant des résistances aux INI et à au moins deux autres classes d'ARV

Au total, 183 patients ont été inclus dans l'étude non comparative VIKING-3 et 30 patients dans l'étude randomisée VIKING-4 (14 groupe DTG et 16 groupe placebo). Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement de l'étude VIKING-4 et VIKING-3 : âge médian de 48-49 ans, prédominance d'homme (80 %). La proportion de patients ayant une charge virale > 50 000 copies/ml était plus faible dans l'étude VIKING-4 (14 % groupe dolutégravir, 28 % groupe placebo) que dans l'étude VIKING-3 (61 %).

TIVICAY, associé au traitement initial du patient, a diminué la charge virale moyenne entre la valeur initiale et le 8^{ème} jour :

- VIKING-3 : -1,43 log₁₀ copies/ml IC 95% [-1,52; -1,34], p < 0,001.
- VIKING-4 : -1,06 log₁₀ copies/ml dans le groupe TIVICAY comparé à + 0,10 log₁₀ copies/ml dans le groupe placebo et quel que soit le profil de mutation comparé au groupe placebo (ITT-E, différence -1,16 ; IC95% [-1,52 ; - 0,80] ; p < 0,001). Seules les mutations de type Q148 associées à au moins deux mutations secondaires semblent diminuer la réponse au traitement (-0,64 log₁₀ copies/ml dans le groupe dolutégravir).

La réponse virologique à 24 semaines n'a été décrite que dans l'étude VIKING-3 avec 63 % (126/183) des patients ayant une charge virale < 50 copies/ml. Ce pourcentage de réponse a été variable, en cas de mutation primaire aux INI et selon la catégorie de résistance documentée. L'activité antivirale du dolutégravir a été moins importante chez les patients au profil de résistance aux INI du type Q148 que chez les patients au profil de résistance non Q148 (incluant les mutations primaires N155H, Y143C/H/R). Le rapport d'analyse à la semaine 24 de VIKING-4 n'a pas été présenté.

3. Patients adolescents > 12 ans, infectés par le VIH.

Dans la population retenue par l'AMM (enfants de 12 à 18 ans), le dolutégravir a été évalué dans une étude non comparative de phase I/II, chez 23 enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VIH-1 prétraités mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase.

L'analyse intermédiaire comprend uniquement la Cohorte I (23 patients de 12 à 18 ans) jusqu'aux 24 semaines. A la semaine 24, 16 adolescents sur 23 (70 %) traités par TIVICAY une fois/jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale < 50 copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant eu une résistance aux INI lors de l'échec virologique. Dans cette étude, la dose orale de 50 mg de TIVICAY 1 fois/jour engendrait une exposition comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

Bien que les données cliniques du dolutégravir chez l'enfant et l'adolescent prétraité soient limitées, le profil de sécurité dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez l'adulte prétraité. On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les enfants et adolescents naïfs de traitement et comparative à d'autres antirétroviraux.

➤ Résistance

En termes de résistance, les résultats des études in vitro et des études cliniques avec TIVICAY montrent que la barrière génétique à la résistance du dolutégravir est plus élevée que celle du raltégravir et de l'efavirenz.

Parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance :

- à 96 semaines, aucun patient (0/22) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/29 (soit 17 %) dans le groupe ISENTRESS (SPRING-2) ;

- à 96 semaines, aucun patient (0/18) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/17 (soit 29 %) dans le groupe ATRIPLA (SINGLE) ;
- à 48 semaines, aucun patient (0/2 dans chaque groupe) n'a développé au moins une mutation de résistance dans les groupes TIVICAY et PREZISTA/r (FLAMINGO).

Chez les patients adultes prétraités mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (SAILING), des mutations aux INI ont été découverts chez 4 patients (soit 1 %) du groupe dolutégravir contre 17 (soit 5 %) patients du groupe raltégravir.

En présence de résistance à la classe des INI (VIKING-3) et parmi les patients en échec virologique, 15 avaient des souches virales avec mutations de résistance apparues sous traitement, dont 4 étaient porteurs d'un profil Q148 à l'échec. L'émergence de résistances au dolutégravir apparues sous traitement a principalement été observée chez les patients ayant des antécédents de mutation Q148 (à l'inclusion ou dans les antécédents).

➤ Tolérance

Les données de tolérance reposent sur les résultats à court et moyen terme des essais cliniques à 24, 48 et 96 semaines de traitement.

L'incidence des événements indésirables considérés comme liés aux traitements a été :

- comparable entre les groupes dolutégravir et raltégravir dans les études SPRING-2 (30 % TIVICAY versus 29 % ISENTRESS) et SAILING (20 % TIVICAY versus 23 % ISENTRESS) ; et de l'ordre de 25 % chez les patients traités par TIVICAY deux fois/j dans l'étude VIKING-3.
- moins importante avec TIVICAY+KIVEXA qu'avec ATRIPLA dans l'étude SINGLE (44 % versus 67 %).
- moins importante avec TIVICAY qu'avec PREZISTA/r dans l'étude FLAMINGO (33 % versus 48 %).

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10 %) chez les patients traités par TIVICAY ont été : nausée, diarrhée et céphalées, rhinopharyngite et insomnie. L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables liés au traitement a été faible (de 2 à 3 %) dans tous les groupes traités avec dolutégravir. La fréquence d'événements indésirables graves considérés comme liés au traitement a été très faible (<1%) : 2 réactions d'hypersensibilité, 2 cas d'hépatotoxicité, 1 arythmie, 1 tentative de suicide, 1 myosite associée à une insuffisance rénale aigue, 1 prurit de grade 3 associé à un rash de grade 2 et 1 éruption de grade 3 associée à une hyperbilirubinémie de grade 3 et à une augmentation de l'ALAT de grade 2.

Dans l'ensemble des populations prétraitées, le profil de tolérance du dolutégravir a été globalement comparable à celui observé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Globalement, le profil de tolérance du dolutégravir a été similaire à celui du raltégravir et meilleur que celui de PREZISTA/r et d'ATRIPLA.

08.7 Programme d'études

Le Plan de Gestion des Risques prévoit le suivi et l'évaluation de tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et notamment : une étude de cohorte observationnelle et prospective sur le risque de réactions d'hypersensibilité, d'hépatotoxicité et de rashs graves, une étude de phototoxicité, une analyse des événements indésirables psychiatriques dans les rapports de pharmacovigilance (PSUR) et une activité de pharmacovigilance de routine.

Les programmes d'études suivants sont en cours de développement :

Etude	Population objectif	Schéma	N	Rapports
ARIA ING117172	Adulte femme VIH-1 naïve d'ARV Evaluer l'efficacité et la	Etude de phase 3b de non-infériorité multicentrique,	N = 474	En cours

	tolérance de l'association fixe DTG 50 mg/ABC/3TC 1X/jour vs. ATV/r 300 mg 1X/jour + TDF/FTC.	randomisé, en groupes parallèles, en ouvert, contrôlé comparant DTG/ABC/3TC vs ATZ/r + TDF/FTC à 48 semaines		
ODISSEY PENTA 20	Enfant et adolescent VIH-1 de moins de 18 ans Evaluer l'efficacité et la tolérance de DTG 1 fois /jour + 2 INTI vs traitement de référence de 1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne	Etude de phase 2/3b de non-infériorité multicentrique (Afrique et non Afrique), randomisé, en groupes parallèles, en ouvert, contrôlé comparant DTG + 2 INTI à un traitement de référence de 1 ^{ère} et 2 ^e ligne (IP ou INNTI) durant 96 semaines	N=500	Démarrage courant 2014
Etude Femme Enceinte ING200336	Femme devenue enceinte sous l'association fixe DTG/ABC/3TC au cours de l'étude ARIA Evaluer la PK, la tolérance et la toxicité	Etude de phase IIIb Multicentrique internationale Non comparative	N=12	En cours
Prophylaxie post-exposition	Sujet homosexuel masculin non infecté VIH-1 ou statut inconnu ayant eu un contact à risque Evaluer la tolérance et l'observance de l'association DTG + TDF/FTC	Etude de phase III non comparative Australienne Evaluant DTG+TDF/FTC 1 fois/Jour durant 28 jours	N=100	Démarrage courant 2014

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

➤ Stratégie thérapeutique de référence

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte¹⁰. De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses : inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5) et inhibiteurs de l'intégrase (INI) (cf. **Tableau 2**).

1. Traitement antirétroviral chez le sujet adulte naïf

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées chez le sujet naïf, en faisant appel à l'un des schémas suivant :

- 2 INTI + 1 IP ;
- 2 INTI + 1 INNTI.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\,000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou éfavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\,000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

¹⁰ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes : atazanavir/r, darunavir/ (IP/r), éfavirenz ou rilpivirine (INNTI).

Trithérapie avec un INI comme 3^{ème} agent.

L'association ténofovir/emtricitabine + raltégravir est possible en initiation de traitement ARV chez le patient naïf mais ne fait pas partie des associations préférentielles citée précédemment. L'élvitégravir et le dolutégravir n'ont pas été intégrés dans la stratégie thérapeutique en raison d'une commercialisation postérieure à la publication des recommandations 2013. Néanmoins, l'élvitégravir/cobicistat (en association fixe dans STRIBILD) et le dolutégravir (TIVICAY) sont cités comme étant des alternatives à considérer en raison de « leur efficacité et de leur bonne tolérance »¹⁰.

2. Traitement antirétroviral chez le sujet adulte prétraité en situations d'échec virologiques

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif de contrôler la réplication virale (CV < 50 copies/ml) peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les personnes avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques. La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé.

Peut être considéré comme actif un ARV :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs dont le dolutégravir (TIVICAY).

3. Instauration du traitement dans la population pédiatrique (choix préférentiels chez le sujet naïf)

« Choix préférentiel : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux le choix préférentiel est l'association de deux INTI et d'un IP/r.

IP/r privilégié : avant l'âge de 6 ans le lopinavir/r est privilégié du fait de sa présentation galénique adaptée, de l'existence de données chez le nouveau-né, du recul par rapport à son utilisation pédiatrique. En revanche, cette molécule est contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré. Après l'âge de 6 ans, le lopinavir/r ou l'atazanavir/r peuvent être proposés.

INTI privilégiés : les associations zidovudine+lamivudine, abacavir+lamivudine ou zidovudine+abacavir pourront être proposées. Toutefois, l'association zidovudine+abacavir sera privilégiée du fait de sa forte barrière génétique chez le nourrisson de moins de 24 mois ou l'enfant à risque élevé d'observance incomplète. Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA-B5701 avant sa prescription.

Autres choix possibles d'IP : darunavir/r (AMM prochaine chez l'enfant naïf ≥12 ans), fosamprenavir/r (âge ≥ 6 ans).

Choix alternatif : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance d'une bonne observance dès le début du traitement ».

4. Traitement antirétroviral chez l'enfant et l'adolescent de 12 à 18 ans, prétraité en situations d'échec virologiques

Une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante. Le risque de sélection de virus résistant dépend alors directement du choix des molécules. Comme déjà évoqué, un traitement incluant un INNTI conduira inmanquablement à une résistance à cette classe, incluant

même, en cas de réplication prolongée, une résistance aux nouvelles molécules (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une faible barrière génétique à la résistance. Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes de résistance antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation.

Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient.

➤ **Place du dolutégravir dans la stratégie thérapeutique**

Patients naïfs de traitement antirétroviral

Dans cette population, il est actuellement recommandé d'utiliser de façon préférentielle deux INTI associés soit à un INNTI (efavirenz surtout, la rilpivirine uniquement chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\,000$ copies/mL), soit à un IP (darunavir, atazanavir). Les INI actuellement disponibles (raltégravir ou elvitégravir) ne font partie des options préférentielles de première ligne. L'incidence des troubles neuro-psychiatriques chez les patients traités par l'efavirenz et la faible barrière génétique des INNTI (efavirenz et rilpivirine), une seule mutation étant suffisante pour conduire à la résistance, pourrait inciter à utiliser préférentiellement le dolutégravir à la place d'un INNTI.

Par rapport aux autres INI, la facilité de prise du dolutégravir (une prise quotidienne) et sa meilleure barrière génétique par rapport au raltégravir (ISENRESS) devrait voir le dolutégravir le remplacer. La nécessité d'un booster et la faible barrière génétique de l'elvitégravir [STRIBILD], limite l'intérêt de cette molécule.

En revanche le dolutégravir perd son avantage d'une prise quotidienne en cas virus résistant aux INI (raltégravir, elvitégravir), mais sensible au dolutégravir.

Patients prétraités (en échec virologique)

Dans ces circonstances, le traitement est fonction du génotype de résistance du virus.

Chez les patients prétraités et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI, le dolutégravir devrait être préféré au raltégravir en raison de sa meilleure facilité de prise et sa meilleure barrière génétique. L'elvitégravir [STRIBILD] n'a pas démontré d'efficacité dans ces situations et n'est pas recommandé.

En revanche, il semble prématuré de préférer, en raison d'un plus faible effet sur le cholestérol, le dolutégravir à un IP (notamment le darunavir) dans cette situation en raison de la barrière génétique élevée des IP. Selon le rapport Morlat, le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs dont le dolutégravir.

Le dolutégravir a aussi démontré son efficacité chez les patients prétraités en impasse thérapeutique dont le virus est sensible au dolutégravir, et représente de ce fait une option thérapeutique de choix chez ces patients.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'indication (patients adultes et adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités en échec virologique), le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Programme national de lutte contre le VIH-SIDA*)

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de TIVICAY sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, au vu des données disponibles [non infériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux anti-rétroviraux de référence avec un profil de tolérance favorable] et compte tenu d'un impact potentiellement positif en termes de diminution de la survenue de résistances, il est attendu de la spécialité TIVICAY un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1. Cet impact serait, au mieux, faible à l'échelle populationnelle.

La spécialité TIVICAY devrait donc être en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il est attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité TIVICAY. Cet intérêt est faible.

*Programme national de lutte contre le VIH-SIDA et les IST. DGS/DHOS 2010-2014

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIVICAY dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et l'adolescent à partir de 12 ans » est important chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et chez les patients prétraités en échec d'un précédent traitement.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, naïfs de tout traitement antirétroviral et prétraités en échec d'un précédent traitement antirétroviral » et aux posologies de l'AMM.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :

La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).

Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :

La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.

010.3 Population cible

La population cible regroupe la patients adultes vivant avec le VIH-1 naïfs de tout traitement, les patients prétraités mais en échec virologique et des enfants âgés de 12 à 18 ans prétraités.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débuter un traitement antirétroviral, et du nombre de patients prétraités en échec virologique. D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste > 500/mm³, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbidité et du risque de transmission du VIH.

Aussi, l'estimation de la population cible a été faite à partir du nombre de patients pris en charge par le système de soins.

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900)¹⁰ personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2012¹¹, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 104 236. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 450 personnes en 2012.

Selon la base de données FHDH¹²,

- environ 88 % des 118 450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 236 personnes ;
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4 %, soit environ 6 400 patients naïfs débutant une première ligne de traitement.
- parmi les 6,5 % des patients qui ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 118 450 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2012, on peut estimer à environ 7 700 le nombre de patients qui ne

¹¹ Données CNAMTS 2013.

¹² FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH,

- Parmi les 104 236 personnes recevant des combinaisons antirétrovirales 16 % des patients sont en échec virologique (Morlat 2013¹⁰) soit 16 678 personnes.

Aussi la population cible pourrait être estimée en 2014 à 14 100 patients naïfs et 16 700 patients prétraités en échec virologique soit un total de 30 800 patients. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le TIVICAY dans le cadre d'une trithérapie chez le sujet naïf ou prétraité sera inférieure à 30 800 patients compte tenu de l'existence d'autres alternatives actuellement recommandées.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion SPRING-2 et SINGLE (Population ITT-E)

	SPRING-2		SINGLE	
	TIVICAY DTG (N=411)	ISENTRESS RAL (N=411)	TIVICAY + KIVEXA DTG + 3TC/ABC (N=414)	ATRIPLA EFV/FTC/TDF (N=419)
Caractéristiques démographiques				
Age médian (min –max)	37 (18-68)	35 (18-75)	36 (18-68)	35 (18- 85)
Homme (%)	348 (85)	355 (86)	347 (84)	356 (85)
Charge virale (copies d'ARN VIH-1/ml)				
Médiane (log ₁₀)	4,52	4,58	4,67	4,70
≤ 100 000 copies/ml n (%)	297 (72)	295 (72)	280 (68)	288 (69)
> 100 000 copies/ml n (%)	114 (28)	116 (28)	134 (32)	131 (31)
Nombre de Ly T CD4+ (Valeur absolue en cellules/mm³)				
Médiane	359,0	362,0	334,5	339,0
< 350	199 (48)	189 (46)	220 (53)	221 (52)
350 à < 500	126 (31)	136 (33)	131 (32)	128 (31)
≥ 500	86 (21)	86 (21)	63 (15)	70 (17)
Stade clinique CDC n (%)				
Asymptomatique (A)	359 (87)	347 (84)	342 (83)	350 (84)
Symptomatique hors stade SIDA (B)	43 (10)	55 (13)	54 (13)	52 (12)
Stade SIDA (C)	9 (2)	9 (2)	18 (4)	17 (4)
Co-infection virus hépatite B ou C				
Hépatite B	7 (2)	8(2)	1 (<1)	1 (<1)
Hépatite C	41 (10)	35 (9)	27 (7)	29 (7)

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion SAILING (population mITT-E)

mITT-E	SAILING	
	TIVICAY DTG (N=354)	ISENTRESS RAL (N=361)
Caractéristiques démographiques n (%)		
Age médian (min –max)	42 (21-69)	43 (18-73)
Homme (%)	247 (70)	238 (66)
Charge virale (copies d'ARN VIH-1/ml)		
Médiane (log ₁₀)	4,17	4,21
≤ 50 000 copies/mL, n (%)	249 (70)	254 (71)
> 50 000 copies/mL, n (%)	105 (30)	107(29)
Nombre de Ly T CD4+ (Valeur absolue en cellules/mm³)		
Médiane	204,5	193,0
< 350	255 (72)	263 (73)
350 à < 500	56 (16)	59 (16)
≥ 500	43 (12)	39 (11)
Stade clinique CDC n (%)		
Asymptomatique (A)	111 (31)	114 (32)
Symptomatique hors stade SIDA (B)	70 (20)	89 (25)
Stade SIDA (C)	173 (49)	158 (44)
Co-infection virus hépatite B ou C n (%)		
Hépatite B	17 (5)	16 (4)
Hépatite C	31 (9)	48 (13)
Génotype et phénotype de résistance initiaux n (%)		
Résistance à 2 classes	186 (53)	178 (49)
dont INTI+INNTI	132 (37)	126 (35)
Résistance à 3 classes	124 (35)	150 (42)
dont INTI+INNTI+CCR5	69 (19)	66 (18)
INTI+INNTI+IP	39 (11)	50 (14)
Résistance à 4 classes	40 (11)	30 (8)
dont INTI+INNTI+IP+CCR5	34 (10)	26 (7)
Résistance à 5 classes	4 (1)	3 (<1)