

SOMMAIRE

Mentions Légales TRIUMEQ® : pages 2 à 36

Mentions Légales TIVICAY® : pages 37 à 60

Avis de la Commission de la Transparence TRIUMEQ® : pages 61 à 82

Avis de la Commission de la Transparence TIVICAY® : pages 83 à 120

MENTIONS LEGALES COMPLETES

TRIUMEQ[®] 50 mg/ 600 mg/ 300 mg, comprimés pelliculés *dolutégravir, abacavir, lamivudine*

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Cf. Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de dolutégravir (sous forme sodique), 600 mg d'abacavir (sous forme sulfate) et 300 mg de lamivudine.

Excipients :

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), Cellulose microcristalline, Povidone K29/32, Glycolate d'amidon sodique, Stéarate de magnésium.

Pelliculage : Opadry II Violet 85F90057 contenant : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, Dioxyde de titane, Macrogol, Talc, Oxyde de fer noir, Oxyde de fer rouge.

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (violet, ovale, biconvexe d'environ 22 x 11 mm, gravé « 572 Tri » sur une face).

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacodynamiques).

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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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 chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé une fois par jour. CTJ : 31,97 euros

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 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

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.

Mode d'administration :

Voie orale.

Triumeq peut être pris avec ou sans nourriture (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Effets indésirables).

Administration concomitante de dofétilide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Transmission du VIH

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Réactions d'hypersensibilité (cf. Effets indésirables)

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité (cf. Effets indésirables) qui présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée, ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Il n'est pas possible d'un point de vue clinique de déterminer si une réaction d'hypersensibilité avec Triumeq est liée à l'abacavir ou au dolutégravir. Les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment avec l'abacavir ; certaines d'entre elles ont mis en jeu le pronostic vital du patient et, dans de rares cas, ont été fatales lorsqu'elles n'ont pas été prises en charge de façon appropriée. Le risque de développer une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. Cependant, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients non porteurs de cet allèle mais avec une fréquence faible.

Par conséquent, les recommandations suivantes doivent toujours être respectées :

- Le statut HLA-B*5701 du patient doit toujours être recherché avant de débiter le traitement.
- Un traitement par Triumeq ne doit jamais être débuté chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 positif, ni chez les patients ayant un statut HLA-B*5701 négatif qui ont présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir au cours d'un traitement précédent contenant de l'abacavir.
- **Le traitement par Triumeq doit être immédiatement interrompu** si une réaction d'hypersensibilité est suspectée, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701. Retarder l'arrêt du traitement par Triumeq après l'apparition d'une réaction d'hypersensibilité peut entraîner une réaction immédiate menaçant le pronostic vital. L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés.
- Après l'arrêt du traitement par Triumeq lié à une suspicion de réaction d'hypersensibilité, **Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit.**
- La reprise d'un traitement contenant de l'abacavir après une suspicion de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir peut entraîner une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital et conduire au décès.
- Afin d'éviter toute reprise d'abacavir et de dolutégravir, il sera demandé aux patients ayant présenté une suspicion de réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés restants de Triumeq.

Description clinique des réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez moins d'1% des patients traités par le dolutégravir au cours des études cliniques ; celles-ci étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois par des atteintes d'organes, comme des atteintes hépatiques sévères.

Les réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été bien caractérisées au cours des études cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les symptômes apparaissent généralement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (le délai médian de survenue est de 11 jours), **bien que ces réactions puissent survenir à tout moment au cours du traitement.**

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. Les autres signes et symptômes observés dans le cadre de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir sont détaillés dans la rubrique Effets indésirables (« Description de certains effets indésirables »), notamment les symptômes respiratoires et gastro-intestinaux.

Attention, de tels symptômes **peuvent conduire à une erreur diagnostique entre réaction d'hypersensibilité et affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou gastro-entérite**. Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et **peuvent menacer le pronostic vital**. Ces symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Dans de rares cas, des patients qui avaient arrêté un traitement par l'abacavir pour des raisons autres que des symptômes de réaction d'hypersensibilité, ont également présenté des réactions mettant en jeu le pronostic vital dans les heures suivant la réintroduction d'un traitement par l'abacavir (cf. Effets indésirables « Description de certains effets indésirables »). La reprise de l'abacavir chez ce type de patients doit être effectuée dans un environnement où une assistance médicale est rapidement accessible.

Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge en fonction du tableau clinique.

Atteinte hépatique

La tolérance et l'efficacité de Triumeq n'ont pas été établies chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique sous-jacents significatifs. Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère (cf. Posologie et mode d'administration).

Les patients ayant des troubles préexistants de la fonction hépatique (y compris une hépatite chronique active) présentent une fréquence accrue d'anomalies de la fonction hépatique au cours d'un traitement par association d'antirétroviraux et doivent faire l'objet d'une surveillance appropriée. Chez ces patients, en cas d'aggravation confirmée de l'atteinte hépatique, l'interruption ou l'arrêt du traitement devra être envisagé.

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

Les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C et traités par association d'antirétroviraux présentent un risque accru de développer des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'administration concomitante d'un traitement antiviral de l'hépatite B ou C, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de ces médicaments.

Triumeq contient de la lamivudine, qui est une substance active contre l'hépatite B. L'abacavir et le dolutégravir ne présentent pas cette activité. La lamivudine utilisée en monothérapie n'est généralement pas considérée comme un traitement adéquat de l'hépatite B, le risque de développement d'une résistance du virus de l'hépatite B étant élevé. Si Triumeq est utilisé chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B, un traitement antiviral supplémentaire est par conséquent généralement nécessaire. Il convient de se référer aux recommandations thérapeutiques.

Si le traitement par Triumeq est interrompu chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (VHB), il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite.

L'abacavir et la ribavirine partageant les mêmes voies de phosphorylation, une interaction intracellulaire entre ces deux médicaments n'est pas exclue ; celle-ci pourrait conduire à une diminution des métabolites phosphorylés intracellulaires de la ribavirine et donc potentiellement à une réduction des chances d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) pour l'hépatite C (VHC) chez des patients co-infectés par le VHC et traités par l'association interféron pégylé / ribavirine (RBV). Il existe dans la littérature des données cliniques contradictoires sur la co-administration de l'abacavir et de la ribavirine. Certaines données suggèrent que des patients co-infectés par le VIH et le VHC recevant un traitement antirétroviral contenant de l'abacavir peuvent présenter un risque de diminution de la réponse au traitement par interféron pégylé/ribavirine. La co-administration de médicaments contenant de l'abacavir et de la ribavirine devra se faire avec une prudence particulière (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis carinii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C (cf. rubrique précédente « Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C » et également Effets indésirables).

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH, exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques. Les effets indésirables principalement rapportés sont des atteintes hématologiques (anémie, neutropénie) et des troubles métaboliques (hyperlipasémie). Ces effets indésirables sont souvent transitoires. Des troubles neurologiques d'apparition tardive ont été rapportés (hypertonie, convulsions, troubles du comportement). Le caractère transitoire ou permanent de ces troubles neurologiques n'est pas établi à ce jour. Tout enfant exposé *in utero* à des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques, y compris les enfants séronégatifs pour le VIH, devra faire l'objet d'un suivi clinique et biologique et d'un bilan approfondi à la recherche d'un éventuel dysfonctionnement mitochondrial devant tout signe ou symptôme évocateur. Ces données ne modifient pas les recommandations actuelles nationales quant à l'utilisation d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Infarctus du myocarde

Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir. Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque. Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque

d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de Triumeq doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

Infections opportunistes

Les patients doivent être informés que Triumeq ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes et d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Résistance à des médicaments

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.

Interactions médicamenteuses

Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine, l'association tipranavir/ritonavir, la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le millepertuis, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez les patients traités par ces médicaments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Triumeq ne doit pas être co-administré avec des antiacides contenant des cations polyvalents. Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de ces médicaments (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Il est recommandé de prendre Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Triumeq ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant du dolutégravir, de l'abacavir, de la lamivudine ou de l'emtricitabine.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. A ce titre, les interactions médicamenteuses observées avec chacun des composants peuvent se produire avec Triumeq. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP. Par conséquent, l'administration concomitante de Triumeq avec d'autres médicaments inhibant l'UGT1A1, l'UGT1A3, l'UGT1A9, le CYP3A4 et/ou la Pgp peut augmenter la concentration plasmatique du dolutégravir. Les médicaments qui induisent ces enzymes ou ces transporteurs peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique du dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir Tableau 1).

L'abacavir est métabolisé par l'UDP-glucuronyltransférase (UGT) et l'alcool déshydrogénase ; la co-administration d'inducteurs ou d'inhibiteurs de l'UGT ou de composés éliminés via l'alcool déshydrogénase pourrait modifier l'exposition à l'abacavir.

La lamivudine est excrétée par voie rénale. La sécrétion tubulaire active de la lamivudine dans les urines se fait par l'intermédiaire du transporteur de cations organiques (OCT2) et de transporteurs d'extrusion de multiples médicaments et toxines (MATE1 et MATE2-K). La co-administration de lamivudine et d'inhibiteurs des transporteurs OCT et MATE peut augmenter l'exposition à la lamivudine. Le dolutégravir est un inhibiteur des transporteurs OCT2 et MATE1 ; cependant, dans l'analyse d'une étude transversale, les concentrations de lamivudine ont été similaires avec ou sans la co-administration de dolutégravir, indiquant que le dolutégravir n'a pas d'effet sur l'exposition à la lamivudine *in vivo*.

Les enzymes du cytochrome P450 ne jouent pas de rôle majeur dans le métabolisme de l'abacavir et de la lamivudine.

Effet du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que le CYP3A4, le CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations, cf. Propriétés pharmacocinétiques).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OCT2 et MATE1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE1) a été observée chez des patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE1 (par exemple : dofétilide, metformine) (voir Tableau 1 et Contre-indications).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux d'anions organiques OAT1 et OAT3. Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

L'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet inhibiteur ou inducteur des enzymes du cytochrome P450 (tels que le CYP3A4, le CYP2C9 ou le CYP2D6). Les données *in vitro* indiquent que l'inhibition de la Pgp et de la BCRP par l'abacavir ne peut être exclue au niveau intestinal. *In vitro*, la lamivudine a inhibé les transporteurs OCT1 et OCT2.

Le Tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions

Les interactions entre le dolutégravir, l'abacavir, la lamivudine et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; « ASC » signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; « C_{max} » signifie la concentration maximum observée). Le tableau ci-dessous n'est pas exhaustif, cependant il est représentatif des classes étudiées.

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicaments antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique du dolutégravir. Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour les patients traités avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients traités avec l'étravirine sans co-administration avec atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir ou lopinavir/ritonavir (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir+étravirine/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75%	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'éfavirenz, l'administration

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	concomitante d'éfavirenz avec Triumeq n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Névirapine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de l'induction)	L'administration concomitante avec la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique du dolutégravir par induction enzymatique et n'a pas été étudiée. L'effet de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir est probablement similaire, ou inférieur, à l'effet de l'éfavirenz. La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la névirapine, l'administration concomitante de névirapine avec Triumeq n'est pas recommandée.
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lorsque Triumeq est administré en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, zidovudine	Interaction non étudiée.	L'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée en association avec des médicaments contenant de l'emtricitabine, car la lamivudine (contenue dans Triumeq) et l'emtricitabine sont tous deux des analogues de la cytidine (c'est-à-dire qu'il existe un risque d'interactions intracellulaires (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)).
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Atazanavir+ ritonavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	
Tipranavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec l'association tipranavir+ritonavir, l'administration concomitante de tipranavir/ritonavir avec Triumeq n'est pas recommandée.
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'association fosamprenavir+ritonavir entraîne une diminution de la concentration du dolutégravir ; mais d'après les données limitées disponibles, cette association n'a pas entraîné de diminution de l'efficacité dans les études de phase III. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Nelfinavir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ (non étudiée)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir+ritonavir/ Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Ribavirine/Abacavir	Interaction non étudiée. Ces deux médicaments sont des analogues de la guanosine ; ils peuvent potentiellement entraîner une diminution des métabolites intracellulaires phosphorylés.	Une attention particulière doit être portée lorsque les deux médicaments sont administrés de façon concomitante (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Daclatasvir/Dolutégravir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Médicaments anti-infectieux		
Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Abacavir Triméthoprim/sulfaméthoxazole (Cotrimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours/dose unique de 300 mg)	Interaction non étudiée. Lamivudine : ASC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Triméthoprim : ASC ↔ Sulfaméthoxazole : ASC ↔ (Inhibition du système de transport cationique organique)	Aucune adaptation posologique de Triumeq n'est nécessaire, sauf chez les patients ayant une insuffisance rénale (cf. Posologie et mode d'administration).
Antimycobactériens		
Rifampicine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La posologie recommandée de dolutégravir étant de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la rifampicine, l'administration concomitante de Triumeq avec la rifampicine n'est pas recommandée.
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Anticonvulsivants		
Carbamazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités par la carbamazépine.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Phénobarbital/Dolutégravir Phénytoïne/Dolutégravir Oxcarbazépine/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec ces inducteurs métaboliques.
Antihistaminiques (antagonistes du récepteur H2 de l'histamine)		
Ranitidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cimétidine	Interaction non étudiée. Interaction cliniquement significative peu probable.	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Cytotoxiques		
Cladribine/Lamivudine	Interaction non étudiée. <i>In vitro</i> , la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine.	L'utilisation concomitante de Triumeq et de cladribine n'est pas recommandée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Opioides		
Méthadone/Abacavir (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours/dose unique de 600 mg, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir : ASC ↔ C _{max} ↓ 35% Méthadone : CL/F ↑ 22%	L'adaptation de la posologie de la méthadone n'est probablement pas nécessaire chez la plupart des patients ; une nouvelle titration de la méthadone peut occasionnellement s'avérer nécessaire.
Rétinoïdes		
Composés rétinoïdes (ex : isotrétinoïne)	Interaction non étudiée. Interaction possible (avec l'abacavir) en raison de la voie d'élimination commune	Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation posologique.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	par l'alcool déshydrogénase.	
Divers		
<i>Alcool</i>		
Ethanol/Dolutégravir Ethanol/Lamivudine Ethanol/Abacavir (dose unique de 0,7 g/kg ; dose unique de 600 mg)	Interaction non étudiée. (Inhibition de l'alcool déshydrogénase) Abacavir : ASC ↑ 41% Ethanol : ASC ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide/Dolutégravir	Dofétilide ↑ (non étudiée ; augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de Triumeq et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf. Contre-indications).
<i>Antiacides et compléments alimentaires</i>		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium / Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multivitaminés doivent être pris à distance de Triumeq (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en fer /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés /Dolutégravir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Corticostéroïdes</i>		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Antidiabétiques</i>		
Metformine/Dolutégravir	Metformine ↑ Dolutégravir ↔ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	fois par jour : Metformine ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée en cas de co-administration avec le dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
<i>Produits de phytothérapie</i>		
Millepertuis/Dolutégravir	Dolutégravir ↓ (non étudiée ; une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis, l'association fixe DTG/ABC/3TC n'est pas recommandée chez les patients traités avec le millepertuis.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)/Dolutégravir	Effet du dolutégravir : EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effet du dolutégravir : NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec Triumeq.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

En règle générale, l'utilisation des antirétroviraux pour traiter l'infection par le VIH chez les femmes enceintes, et par conséquent réduire le risque de transmission verticale du VIH chez le nourrisson, nécessite de prendre en compte les données obtenues chez l'animal ainsi que l'expérience clinique acquise avec les antirétroviraux chez les femmes enceintes.

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de Triumeq chez la femme enceinte.

Il n'existe pas de données cliniques ou les données cliniques sont limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Un nombre modéré de données chez des femmes enceintes prenant les substances actives abacavir et lamivudine sous forme individuelle, mais en association, n'a pas mis en évidence d'effet malformatif (données issues de plus de 400 grossesses exposées au cours du premier trimestre). En ce qui concerne la lamivudine, un nombre important de données (plus de

3000 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'indique aucun effet malformatif. Un nombre modéré de données (plus de 600 grossesses exposées au cours du premier trimestre) n'a pas mis en évidence d'effet malformatif lié à l'abacavir.

Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). L'abacavir et la lamivudine peuvent inhiber la réplication cellulaire de l'ADN et l'abacavir s'est révélé carcinogène dans des modèles animaux (cf. Données de sécurité préclinique). La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

Triumeq ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Dans le cas d'une grossesse survenant chez une patiente co-infectée par le virus de l'hépatite B et traitée par un médicament contenant de la lamivudine tel que Triumeq, la possibilité d'une récurrence de l'hépatite à l'arrêt de la lamivudine devra être prise en considération.

Dysfonctionnement mitochondrial

Il a été démontré que les analogues nucléosidiques ou nucléotidiques entraînent, *in vitro* et *in vivo*, des atteintes mitochondriales plus ou moins sévères. Des cas de dysfonctionnement mitochondrial ont été rapportés chez des nourrissons non infectés par le VIH et exposés *in utero* et/ou en période post-natale à des analogues nucléosidiques (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Allaitement :

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang.

L'abacavir et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates allaitantes. L'abacavir est également excrété dans le lait maternel humain.

Les données issues de plus de 200 paires "mère/enfant" traitées pour le VIH indiquent que les concentrations sériques de lamivudine chez les nourrissons allaités par une mère traitée pour le VIH sont très faibles (< 4 % des concentrations sériques de la mère), et diminuent progressivement jusqu'à être indétectables lorsque les nourrissons allaités atteignent l'âge de 24 semaines. Aucune donnée n'est disponible concernant l'innocuité de l'abacavir et de la lamivudine administrés à des nourrissons de moins de trois mois.

Quelles que soient les circonstances, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, afin d'éviter la transmission postnatale du VIH.

Fertilité :

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur la fertilité des mâles ou des femelles (cf. Données de sécurité préclinique).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables de Triumeq doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

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 ; cf. Propriétés pharmacodynamiques], ont été des nausées (12%), des insomnies (7%), des sensations vertigineuses (6%) et des céphalées (6%).

La plupart des effets listés dans le tableau ci-après 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 un de ces symptômes, la présence d'une réaction d'hypersensibilité doit être soigneusement recherchée (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). 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'évènement 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 (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et le paragraphe « Description de certains effets indésirables » dans cette rubrique).

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au traitement par les composants de Triumeq, issus des études cliniques et des données après commercialisation, sont listés dans le tableau 2 par classe de systèmes d'organes et fréquence. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

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.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables liés à l'association dolutégravir+abacavir/lamivudine issus d'une analyse des données groupées des études cliniques de phase IIb à IIIb, et des effets indésirables liés au traitement par abacavir et lamivudine, utilisés avec d'autres antirétroviraux, observés au cours des études cliniques et après commercialisation.

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	Neutropénie ² , anémie ² , thrombocytopénie ¹
Très rare :	Erythroblastopénie ¹
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	Hypersensibilité (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ²
Peu fréquent :	Syndrome de restauration immunitaire (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ²
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Fréquent :	Anorexie ¹
Peu fréquent :	Hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Très rare :	Acidose lactique
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Très fréquent :	Insomnie
Fréquent :	Rêves anormaux, dépression, cauchemars, troubles du sommeil
Peu fréquent :	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	Céphalées
Fréquent :	Sensations vertigineuses, somnolence, léthargie ²
Très rare :	Neuropathie périphérique ² , paresthésie ²
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :</i>	
Fréquent :	Toux ² , symptomatologie nasale ¹
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	Nausées, diarrhées
Fréquent :	Vomissements, flatulences, douleur abdominale ² , douleur abdominale haute ² , distension abdominale, gêne abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie
Rare :	Pancréatite ²
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Peu fréquent :	Hépatite ²
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Fréquent :	Rash, prurit, alopecie
Très rare :	Erythème polymorphe ¹ , syndrome de Stevens-Johnson ¹ , syndrome de Lyell ¹

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent :	Arthralgies ² , troubles musculaires ¹
Rare :	Rhabdomyolyse ²
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	Asthénie, fièvre ² , malaise ²
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK) ² , élévation des enzymes hépatiques ALAT/ASAT ²
Rare :	Elévation de l'amylase ¹
¹ Cet effet indésirable n'a pas été observé au cours des études cliniques de phase III que ce soit pour Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) ou pour le dolutégravir seul, mais a été observé au cours des études cliniques ou après commercialisation pour l'abacavir ou la lamivudine utilisés avec d'autres antirétroviraux. ² Cet effet indésirable n'a pas été identifié comme pouvant être raisonnablement relié à Triumeq (dolutégravir + abacavir/lamivudine) au cours des études cliniques ; ainsi la catégorie de fréquence prise en compte est celle la plus élevée mentionnée dans le RCP des composants individuels (par exemple pour le dolutégravir, l'abacavir et/ou la lamivudine).	

Description de certains effets indésirables :

Réactions d'hypersensibilité

L'abacavir et le dolutégravir sont tous deux associés à un risque de réactions d'hypersensibilité, qui ont été plus fréquemment observées avec l'abacavir. Les réactions d'hypersensibilité observées pour chacun de ces médicaments (décrites ci-dessous) présentent quelques caractéristiques communes telles que la fièvre et/ou une éruption cutanée ainsi que d'autres symptômes traduisant une atteinte multi-organe. Le délai d'apparition de ces réactions a été généralement de 10 à 14 jours, que ce soit pour les réactions associées à l'abacavir ou au dolutégravir, bien que les réactions liées à l'abacavir puissent survenir à tout moment au cours du traitement. Le traitement par Triumeq doit être arrêté immédiatement si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la clinique. Le traitement par Triumeq, ou par tout autre médicament contenant de l'abacavir ou du dolutégravir ne doit jamais être réintroduit. Cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi pour plus de détails concernant la prise en charge du patient en cas de suspicion de réaction d'hypersensibilité avec Triumeq.

Hypersensibilité au dolutégravir

Les symptômes ont inclus des éruptions cutanées, des symptômes généraux, et parfois des dysfonctionnements d'organe, comme des atteintes hépatiques sévères.

Hypersensibilité à l'abacavir

Les signes et symptômes associés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous.

Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez au moins 10% des patients présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni éruption cutanée.

D'autres symptômes évocateurs d'une hypersensibilité comprennent des symptômes gastro-intestinaux, respiratoires ou généraux tels que léthargie et malaise.

<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Eruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne).
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, ulcérations buccales.
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.
<i>Effets divers</i>	Fièvre, léthargie, malaise, œdème, lymphadénopathie, hypotension artérielle, conjonctivite, anaphylaxie.
<i>Affections du système nerveux / Affections psychiatriques</i>	Céphalées, paresthésie.
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Lymphopénie.
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Perturbations du bilan hépatique, hépatite, insuffisance hépatique.
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Myalgie, rarement rhabdomyolyse, arthralgie, élévation de la créatine phosphokinase.
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	Élévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital ; dans de rares cas, ils ont été fatals.

La reprise du traitement par abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récurrence est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension menaçant le pronostic vital, et conduire au décès. Dans de rares cas, des réactions similaires sont également apparues chez des patients après reprise du traitement par abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (voir ci-dessus) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir ; très rarement des réactions ont également été observées chez des patients pour lesquels le traitement a été réintroduit alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité (c'est-à-dire des patients précédemment considérés comme tolérants l'abacavir).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas

d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 96 semaines. Dans l'étude SINGLE, une variation moyenne de 12,6 $\mu\text{mol/L}$ par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 96 semaines de traitement. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Des élévations asymptomatiques de la créatine phosphokinase (CPK), principalement associées à une activité physique, ont également été rapportées lors du traitement par le dolutégravir.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique soient inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique :

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de Triumeq dans la population pédiatrique. Chaque composant de Triumeq a été étudié individuellement chez les adolescents (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres effets indésirables que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

SURDOSAGE

A l'exception des effets indésirables préalablement mentionnés, aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Triumeq. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié. L'intérêt de la dialyse péritonéale ou de l'hémodialyse sur l'élimination de l'abacavir n'est pas connu. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à usage systémique, antiviraux pour le traitement des infections par le VIH, associations d'antirétroviraux. Code ATC : J05AR13.

Mécanisme d'action :

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

L'abacavir et la lamivudine sont de puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2. L'abacavir et la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires en leurs composés 5'-triphosphatés (TP), qui représentent leurs métabolites actifs, à demi-vies intracellulaires longues justifiant une administration une fois par jour (cf. Propriétés pharmacocinétiques). La lamivudine-triphosphate (un analogue de la cytidine) et le carbovir-triphosphate (forme active, triphosphatée de l'abacavir, un analogue de la guanosine) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation de leur forme monophosphatée à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de la chaîne d'ADN viral. Les formes triphosphates de l'abacavir et de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale in vitro

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine ont montré une action inhibitrice sur la réplication des souches de laboratoire et des isolats cliniques du VIH dans un certain nombre de types cellulaires, y compris les lignées cellulaires T transformées, les lignées dérivées de monocytes/macrophages et les cultures primaires de lymphocytes activés du sang périphérique et de monocytes/macrophages. La concentration de médicament nécessaire pour avoir un effet sur la réplication virale de 50 % (CI_{50} – concentration inhibitrice 50 %) varie selon le type de virus et de cellule hôte.

La CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Pour l'abacavir, la CI_{50} moyenne sur les souches VIH-1IIB et VIH-1HXB2 de laboratoire était comprise entre 1,4 et 5,8 μ M. Les valeurs médianes ou moyennes de la CI_{50} de la lamivudine sur les souches VIH-1 de laboratoire étaient comprises entre 0,007 et 2,3 μ M. La CI_{50} moyenne sur les souches VIH-2 de laboratoire (LAV-2 et EHO) était comprise entre 1,57 et 7,5 μ M pour l'abacavir et entre 0,16 et 0,51 μ M pour la lamivudine.

Les CI_{50} de l'abacavir pour les sous-types (A-G) du groupe M du VIH-1 étaient comprises entre 0,002 et 1,179 μM , entre 0,022 et 1,21 μM pour le Groupe O et entre 0,024 et 0,49 μM pour les isolats de VIH-2. Pour la lamivudine, les CI_{50} dans les cellules mononucléaires du sang périphérique étaient comprises entre 0,001 et 0,170 μM pour les sous-types (A-G) du VIH-1, entre 0,030 et 0,160 μM pour le Groupe O et entre 0,002 et 0,120 μM pour les isolats de VIH-2.

Des isolats de VIH-1 (CRF01_AE, n=12 ; CRF02_AG, n=12 ; et sous-type C ou CRF_AC, n=13) issus de 37 patients non traités, en Afrique et en Asie, se sont révélés sensibles à l'abacavir (variation de la CI_{50} < 2,5 fois) et à la lamivudine (variation de la CI_{50} < 3 fois), à l'exception de deux isolats CRF02_AG avec des variations de 2,9 et 3,4 fois pour l'abacavir. L'activité de la lamivudine a été testée sur des isolats du Groupe O issus de patients naïfs de tout traitement antiviral, qui se sont révélés fortement sensibles.

L'activité antivirale de l'association de l'abacavir et de la lamivudine a été démontrée en culture cellulaire sur des isolats de sous-type non B et des isolats de VIH-2, et s'est révélée équivalente à celle observée avec les isolats de sous-type B.

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés (stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénariv, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir). En outre, la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

En culture cellulaire, l'association de l'abacavir avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine), des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) (névirapine), ou des inhibiteurs de protéases (IP) (amprénariv), n'a pas eu d'effet antagoniste sur l'activité antivirale de l'abacavir.

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec la lamivudine et les autres médicaments antirétroviraux testés (abacavir, didanosine, névirapine, zalcitabine et zidovudine).

Effet du sérum humain

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice du dolutégravir a varié d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 $\mu g/ml$.

Des études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Résistance :

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 (listées en tant que mutations secondaires 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 CI_{50} , 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.

Effets sur l'électrocardiogramme

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc avec des doses de dolutégravir environ 3 fois supérieures à la dose clinique. Aucune étude similaire n'a été menée avec l'abacavir ou la lamivudine.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi

L'efficacité de Triumeq chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de traitement, repose sur les analyses de données obtenues dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle et contrôlées versus comparateur actif, SINGLE (ING114467) et SPRING-2 (ING113086) et de l'étude internationale, menée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif, FLAMINGO (ING114915).

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour avec l'association fixe abacavir/lamivudine (DTG + ABC/3TC), soit par l'association fixe éfavirenz/ténofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C de la classification CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement. Les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues à 48 semaines, selon le traitement, au cours de l'étude SINGLE (analyse snapshot)

	48 semaines	
	DTG 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N=414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N=419
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95% : 2,5% ; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	13%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	10%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	3%
Donnée manquante, mais sujet non sorti d'étude	0	<1%

ARN du VIH-1 <50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale plasmatique à l'inclusion (copies/ml)	n / N (%)	n / N (%)
≤100 000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100 000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4 à l'inclusion (cellules/mm ³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 à <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Sexe		
Homme	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Femme	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Origine ethnique		
Caucasiens	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines / Autres	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (ans)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.</p> <p>† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.</p> <p>‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable, n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.</p> <p>§ Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue, changement de domicile ou déviation au protocole.</p> <p>Notes : ABC/3TC = abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg, en association fixe sous forme de Kivexa</p> <p>EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg et emtricitabine 200 mg, en association fixe sous forme d'Atripla.</p>		

Dans l'analyse principale à 48 semaines, le nombre de patients présentant une suppression virologique dans le bras DTG + ABC/3TC était supérieur à celui du bras EFV/TDF/FTC ($p=0,003$) ; la même différence entre les traitements a été observée chez les sujets ayant un taux d'ARN VIH-1 à l'inclusion < ou > à 100 000 copies/ml. Le délai médian de suppression virologique était plus court dans le bras ABC/3TC + DTG (28 jours versus 84 jours ; $p<0,0001$). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules T CD4+ par rapport à l'inclusion était respectivement de 267 cellules/mm³ versus 208 cellules/mm³ ($p<0,001$). Les analyses du délai de suppression virologique et de la variation par rapport à l'inclusion ont été prédéfinies et ajustées en fonction de la multiplicité des tests. A 96 semaines, la réponse était respectivement de 80% versus 72% avec une différence qui est restée statistiquement significative ($p=0,006$). Les réponses statistiquement plus élevées obtenues avec DTG+ABC/3TC étaient liées à un taux plus élevé de sorties d'études pour cause d'événements indésirables dans le bras EFV/TDF/FTC, indépendamment de la charge virale. A 96 semaines, les différences observées entre les traitements sont globalement comparables quelle que soit la charge virale des patients à l'inclusion, élevée ou faible. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir+ABC/3TC (71%) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63%) et une différence entre les traitements de 8,3% (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude SPRING-2, 822 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 400 mg de raltégravir deux fois par jour (en aveugle), tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 40%) ou TDF/FTC (environ 60%), administrée en ouvert. Les données démographiques à l'inclusion et les résultats sont résumés dans le tableau 4. Le dolutégravir a été non-inférieur au raltégravir, y compris dans le sous-groupe de patients ayant reçu

l'association abacavir/lamivudine comme traitement de fond.

Tableau 4: Données démographiques et réponses virologiques selon le traitement au cours de l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=411	RAL 400mg 2 fois/jour + 2 INTI N=411
Données démographiques		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15%	14%
Non-caucasien	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
Classe C de la classification CDC	2%	2%
ABC/3TC associés	41%	40%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	88%	85%
Différence entre les traitements*	2,5% (IC à 95%: -2,2% ; 7,1%)	
Absence de réponse virologique †	5%	8%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	7%	7%
<u>Raisons</u>		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un évènement indésirable ou au décès ‡	2%	1%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	5%	6%
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	86%	87%
Efficacité à 96 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	81%	76%
Différence entre les traitements*	4,5% (IC à 95% : -1,1% ; 10,0%)	
ARN du VIH-1 <50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	74%	76%
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.</p> <p>† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.</p> <p>‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un évènement indésirable, n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.</p> <p>§ Comprend des raisons telles que déviation au protocole, patient perdu de vue, sortie volontaire de l'étude.</p> <p>Notes : DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.</p>		

Dans l'étude FLAMINGO, 485 patients ont été traités soit par 50 mg de dolutégravir une fois par jour, soit par 800 mg/100mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, tous deux avec l'association fixe ABC/3TC (environ 33%) ou TDF/FTC (environ 67%). Tous les traitements ont été administrés en ouvert. Les données démographiques et les principaux résultats sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5: Données démographiques et réponses virologiques obtenues à la semaine 48, selon le traitement, au cours de l'étude FLAMINGO (analyse snapshot)

	DTG 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N=242	DRV+RTV 800 mg + 100 mg 1 fois/jour +2 INTI N=242
Données démographiques		
Age médian (ans)	34	34
Femme	13%	17%
Non caucasien	28%	27%
Hépatite B et/ou C	11%	8%
Classe C de la classification CDC	4%	2%
ABC/3TC associés	33%	33%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1 <50 copies/ml	90%	83%
Différences entre les traitements*	7,1% (IC à 95%: 0,9% ; 13,2%)	
Absence de réponse virologique†	6%	7%
Absence de donnée virologique jusqu'à 48 semaines	4%	10%
Raisons		
Interruption de l'étude/du traitement de l'étude suite à un événement indésirable ou au décès ‡	1%	4%
Interruption de l'étude /du traitement de l'étude pour d'autres raisons §	2%	5%
Donnée manquante au cours de l'étude, mais sujet non sorti d'étude	<1%	2%
ARN du VIH-1 <50copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	90%	85%
Délai médian pour la suppression virologique**	28 jours	85 jours
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion (p=0,025).</p> <p>† Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une perte d'efficacité et les sujets ayant une charge virale ≥50 copies au cours des 48 semaines de l'étude.</p> <p>‡ Sont inclus les sujets ayant interrompu le traitement avant 48 semaines pour cause de décès ou d'apparition d'un événement indésirable, n'ayant pas permis d'obtenir de donnée virologique au cours du traitement dans l'intervalle de l'analyse.</p> <p>§ Comprend des raisons telles que sortie volontaire de l'étude, patient perdu de vue ou déviation au protocole.</p> <p>**p<0,001.</p> <p>Notes : DRV+RTV =darunavir + ritonavir, DTG = dolutégravir.</p>		

A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80%) par rapport au groupe DRV/r (68%) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG-(DRV+RTV)] : 12,4% ; IC 95% : [4,7 ; 20,2]. Les taux de réponse à 96 semaines étaient de 82% pour le groupe DTG+ABC/3TC et de 75% pour le groupe DRV/r+ABC/3TC.

Résistance *de novo* des patients n'ayant pas répondu au traitement au cours des études SINGLE, SPRING-2 et FLAMINGO.

Aucune résistance *de novo* à la classe des inhibiteurs d'intégrase ou des INTI n'a été détectée chez les patients traités avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans les trois études citées.

Les comparateurs ont montré un profil de résistance typique que ce soit avec l'association TDF/FTC/EFV (étude SINGLE : six mutations de résistance associées à la classe des INNTI et une mutations de résistance majeure associée à la classe des INTI) ou avec l'association 2 INTI + raltégravir (étude SPRING-2 : quatre mutations de résistance majeures associées à la classe des INTI et une mutation de résistance associée au raltégravir), alors qu'aucune mutation de

résistance *de novo* n'a été détectée chez les patients traités avec 2 INTI + DRV/RTV (étude FLAMINGO).

Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus VIH-1.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70%) (âgés de 12 à 17 ans) traités par du dolutégravir une fois par jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml.

À 24 semaines, 20 des 23 enfants et adolescents (87%) avaient une diminution $>1 \log_{10}$ copies/ml du taux d'ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou un taux d'ARN VIH-1 <400 copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de l'échec virologique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Le comprimé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent à l'administration d'un comprimé de dolutégravir seul et d'un comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC). Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n=66), l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associé à un comprimé de l'association fixe d'abacavir 600 mg / lamivudine 300 mg (sujets à jeun). Dans cette étude, l'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé de Triumeq a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12). La concentration plasmatique C_{max} et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif (voir paragraphe Absorption). L'effet de la nourriture sur l'exposition plasmatique à l'abacavir et à la lamivudine après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses a été très semblable à celui précédemment observé avec l'association fixe ABC/3TC. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-après.

Absorption

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement d'environ 83 % et 80 à 85 %. La valeur moyenne du t_{max} est respectivement d'environ 2 à 3 heures (après administration sous forme de comprimé), 1,5 heure et 1,0 heure pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

L'exposition au dolutégravir a été généralement similaire entre les sujets sains et les sujets infectés par le VIH-1. Après administration de 50 mg de dolutégravir une fois par jour chez des sujets adultes infectés par le VIH-1, les paramètres pharmacocinétiques à l'équilibre (moyenne géométrique [Coefficient de Variation (CV) en %]) basés sur des analyses pharmacocinétiques de population, ont été : $ASC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g.h/ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/ml}$, et $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/ml}$. Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur plasmatique moyenne de C_{max} est de 4,26 $\mu\text{g/ml}$ (CV = 28 %) et la valeur moyenne de l' ASC_{∞} de 11,95 $\mu\text{g.h/ml}$ (CV = 21 %). Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur plasmatique moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (CV = 26 %) et la valeur moyenne de l' ASC_{24} de 8,87 $\mu\text{g.h/ml}$.

(CV = 21 %).

La concentration plasmatique C_{max} et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Concernant l'abacavir, une diminution de la C_{max} de 23% a été observée et l'ASC n'a pas été modifiée. L'exposition à la lamivudine a été similaire que ce soit avec ou sans nourriture. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Distribution

Le volume apparent de distribution du dolutégravir (après administration par voie orale d'une forme suspension ; V_d/F) est estimé à 12,5L. Des études avec l'abacavir et la lamivudine administrés par voie intraveineuse ont montré que le volume apparent moyen de distribution est respectivement de 0,8 et 1,3 l/kg.

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* ont montré une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (environ 49 %) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et, *in vitro*, sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (< 36 %).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectés dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}). Les études réalisées avec l'abacavir ont montré un ratio des ASC d'abacavir "LCR/plasma" entre 30 et 44 %. Les valeurs mesurées pour les pics de concentration sont 9 fois supérieures aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour. Deux à quatre heures après administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR/sérum de la lamivudine est d'environ 12 %. La relation entre l'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le système nerveux central (SNC) et un quelconque bénéfice clinique n'est pas connue.

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique à l'état d'équilibre.

Biotransformation

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la dose totale administrée au cours d'une étude de bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). 53% de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 32% de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Environ 2 % de la dose administrée sont excrétés au niveau rénal sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyl-transférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronocconjugué qui représentent environ 66 % de la dose administrée. Ces métabolites sont excrétés dans les urines.

La lamivudine est peu métabolisée. Elle est essentiellement éliminée par excrétion rénale sous forme inchangée. La possibilité d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (5-10 %).

Interactions médicamenteuses

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($Cl_{50} > 50 \mu M$) des enzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 et MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6, ou le CYP3A4. Compte-tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP1B1, OATP1B3 ou OCT1.

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. La moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale de la fraction active du métabolite carboviri-triphosphate (TP) est de 20,6 heures à l'état d'équilibre. Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg, 2 fois/jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique suivi d'une excrétion des métabolites principalement dans les urines. Au niveau urinaire, l'abacavir sous forme inchangée et les différents métabolites représentent environ 83 % de la dose administrée, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients recevant 300 mg de lamivudine une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était comprise entre 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (> 70 %) par le système de transport cationique. Des études chez l'insuffisant rénal ont montré que l'élimination de la lamivudine était altérée en cas d'atteinte de la fonction rénale. La posologie doit être diminuée chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min (cf Posologie et mode d'administration).

Relation(s) entre pharmacocinétique et pharmacodynamique

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN de VIH-1 de 2,5 log₁₀ à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

Pharmacocinétique intracellulaire

La valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie intracellulaire terminale du carbovir-TP était à l'état d'équilibre de 20,6 heures, alors que dans la même étude la valeur de la moyenne géométrique de la demi-vie plasmatique de l'abacavir était de 2,6 heures. La demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16-19 heures, alors que la valeur moyenne de la demi-vie plasmatique de la lamivudine était de 5 à 7 heures, justifiant l'administration en une prise par jour d'ABC et de 3TC.

Populations spécifiques

Insuffisants hépatiques

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudié.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5-6) recevant une dose unique de 600 mg. Les résultats ont montré que l'ASC et la demi-vie d'élimination de l'abacavir ont été en moyenne augmentées respectivement d'un facteur 1,89 [1,32 ; 2,70] et 1,58 [1,22 ; 2,04]. Aucune recommandation de réduction de la posologie n'est possible chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère en raison de la grande variabilité de l'imprégnation plasmatique en abacavir.

Les données obtenues chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère montrent que la pharmacocinétique de la lamivudine n'est pas significativement affectée par une altération de la fonction hépatique.

Sur la base des données obtenues pour l'abacavir, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et sévère.

Insuffisants rénaux

Des données pharmacocinétiques ont été obtenues séparément pour le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min). Aucune différence pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre les sujets ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et les sujets sains. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique avec environ 2 % de la dose administrée excrétée sous forme inchangée au niveau urinaire. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

Des études avec la lamivudine ont montré que les concentrations plasmatiques (ASC) sont augmentées chez les patients ayant une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

Sur la base des données disponibles pour la lamivudine, Triumeq n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min.

Sujets âgés

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans) infectés par le VIH-1 et ayant déjà reçu un traitement antirétroviral a montré que la dose orale de 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois par jour.

Des données limitées sont disponibles chez les adolescents recevant une dose quotidienne de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez les adultes.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n=7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Sexe

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir. Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés au sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Origine ethnique

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques groupées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis). Aucun élément ne prouve qu'un ajustement posologique du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine ne soit nécessaire sur la base des effets liés à l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données pharmacocinétiques concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

A l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat et évaluant les effets de l'association abacavir/lamivudine, il n'existe pas de données disponibles sur les effets de l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine chez l'animal.

Mutagenicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques, mais, comme d'autres analogues nucléosidiques ont montré une inhibition de la réplication cellulaire de l'ADN dans des tests de cytogénicité *in vitro* sur des cellules de mammifères tel que le test du lymphome de souris. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir / lamivudine se sont avérés négatifs.

La lamivudine n'a pas montré d'activité génotoxique dans les études *in vivo*. L'abacavir présente un faible potentiel d'induction d'aberrations chromosomiques à la fois *in vitro* et *in vivo* pour les plus fortes concentrations testées.

Le potentiel carcinogène de l'association dolutégravir-abacavir-lamivudine n'a pas été testé. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans les études à long terme chez la souris et le rat. Au cours des études de carcinogénicité à long terme réalisées chez le rat et la souris après administration orale de lamivudine, aucun potentiel carcinogène n'a été mis en évidence. Les études de carcinogénicité après administration d'abacavir par voie orale chez le rat et la souris ont montré une augmentation de l'incidence des tumeurs bénignes et malignes. Les tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs sont survenues aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat), à l'exception de la tumeur des glandes préputiales survenue à une dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique réalisée à la dose sans effet chez la souris et le rat était équivalente à respectivement 3 et 7 fois l'exposition observée chez l'Homme au cours du traitement. Bien que la pertinence clinique de ces résultats soit inconnue, ces données suggèrent que le bénéfice clinique potentiel attendu l'emporte sur le risque carcinogène chez l'Homme.

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 38 fois et 1,5 fois l'exposition clinique humaine d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 30 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 11 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg.

Au cours des études toxicologiques, une augmentation du poids du foie a été observée chez le rat et le singe après administration d'abacavir. La pertinence clinique de ces observations est inconnue. Au cours des essais cliniques, aucune hépatotoxicité de l'abacavir n'a été mise en évidence. De plus, une auto-induction du métabolisme de l'abacavir ou l'induction du métabolisme d'autres médicaments métabolisés au niveau hépatique n'a pas été observée chez l'homme.

Chez la souris et le rat, une légère dégénérescence myocardique a été observée après administration d'abacavir pendant deux ans. L'exposition systémique était équivalente à 7 à 21 fois l'exposition systémique attendue chez l'Homme. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue.

Toxicologie de la reproduction

Les études de toxicité de la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir, la lamivudine et l'abacavir traversaient le placenta.

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (50 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,74 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine, d'après l'ASC).

Aucun signe de tératogénicité n'est apparu lors des études réalisées chez l'animal avec la lamivudine, cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine suite à une exposition systémique relativement faible et comparable à celle obtenue chez l'Homme. Un effet similaire n'a pas été observé chez le rat, même après une exposition systémique très élevée.

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal a été observée chez le rat et non retrouvée chez le lapin. Ces observations incluaient une diminution du poids des fœtus, un œdème fœtal, ainsi qu'une augmentation des malformations squelettiques, une augmentation des morts *in utero* précoces et des mort-nés. Au vu de cette toxicité embryofœtale, aucune conclusion ne peut être tirée quant au potentiel tératogène de l'abacavir.

Une étude de fertilité chez le rat a montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'ont pas d'effet sur la fertilité des animaux mâles ou femelles.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de l'humidité. Garder le flacon bien fermé. Ne pas retirer le dessicant.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacons blancs en polyéthylène haute densité (PEHD) avec une fermeture sécurisée en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction, et un dessicant.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

AMM EU/1/14/940/001

CIP 34009 279 489 5 4 : TRIUMEQ® 50 mg/ 600 mg/ 300 mg, comprimé pelliculé – Flacon (PEHD) – Boîte de 30 comprimés - 928,43 euros.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400894078265 (comprimé) : 27,425 euros.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Agréé Coll., inscrit sur la liste de rétrocession et remb. Séc. Soc. à 100% dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des adultes et des 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).

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

REPRESENTANT LOCAL

VIIV HEALTHCARE SAS

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viivhealthcare.com

DATE DE REVISION

Janvier 2016

Version n° TRIUC2_16

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

MENTIONS LEGALES COMPLETES

TIVICAY[®] 50mg, comprimés pelliculés *Dolutégravir*

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté. Cf. Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient du dolutégravir sodique correspondant à 50 mg de dolutégravir.

Excipients :

Noyau du comprimé : Mannitol (E421), Cellulose microcristalline, Povidone K29/32, Glycolate d'amidon sodique, Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage : Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, Dioxyde de titane (E171), Macrogol, Talc, Oxyde de fer jaune (E172).

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à 50 mg (rond, biconvexe d'environ 9 mm de diamètre, gravé « SV 572 » sur une face et « 50 » sur l'autre ; jaune).

DONNÉES CLINIQUES

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

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.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

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. Coût du traitement journalier (CTJ) : 20,34 euros.

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) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). CTJ : 40,67 euros.

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. CTJ : 40,67 euros.

D'après une modélisation, en cas de résistance documentée incluant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, une augmentation de posologie peut être envisagée chez des patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 médicaments actifs) en raison de résistances aux différentes classes (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (cf. Propriétés pharmacodynamiques).

L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine) (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

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. CTJ : 20,34 euros.

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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

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 aux rubriques Effets indésirables, Propriétés pharmacodynamiques et Propriétés pharmacocinétiques mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration :

Voie orale.

Tivicay peut être pris avec ou sans nourriture (cf. Propriétés pharmacocinétiques). 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) (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition.

Administration concomitante de dofétilide (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.

Résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase nécessitant une attention particulière :

La décision d'utiliser le dolutégravir en cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase doit prendre en compte le fait que l'activité du dolutégravir est considérablement compromise pour les souches virales présentant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (cf. Propriétés pharmacodynamiques). L'efficacité attendue avec le dolutégravir en présence d'une telle résistance aux inhibiteurs d'intégrase est incertaine (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Réactions d'hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par dolutégravir ; celles-ci étaient caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par un dysfonctionnement d'organe, comme une atteinte hépatique sévère. Le dolutégravir et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès l'apparition de signes ou symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (incluant notamment une éruption cutanée sévère ou une éruption cutanée avec augmentation des enzymes hépatiques, fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, éosinophilie, angio-œdème). L'état clinique, ainsi que les transaminases hépatiques et la bilirubine, doivent être surveillés. Un retard dans l'arrêt du dolutégravir ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumonies à *Pneumocystis jirovecii*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre de la restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable, et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir. La surveillance des tests hépatiques est recommandée chez ces patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. L'instauration ou le maintien d'un traitement efficace contre l'hépatite B (selon les recommandations de traitement) doit faire l'objet d'une attention particulière lors de l'instauration d'un traitement contenant du dolutégravir chez des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B (cf. Effets indésirables).

Infections opportunistes :

Les patients doivent être informés que le dolutégravir ou tout autre traitement antirétroviral ne guérit pas l'infection par le VIH et que l'apparition d'infections opportunistes ou d'autres complications liées à l'infection par le VIH reste, par conséquent, possible. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Interactions avec d'autres médicaments :

Les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Ceci inclut l'administration concomitante de médicaments qui diminuent l'exposition au dolutégravir (tels que les agents antiacides à base de magnésium et d'aluminium, les suppléments en fer et en calcium, les compléments multi-vitaminés et les agents inducteurs, l'étravirine (sans inhibiteurs de protéase boostés), l'association tipranavir/ritonavir, la rifampicine, le millepertuis et certains médicaments antiépileptiques) (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Le dolutégravir augmente les concentrations plasmatiques de la metformine. Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). La metformine étant éliminée par voie rénale, il est important de surveiller la fonction rénale en cas de traitement concomitant avec dolutégravir. Cette association peut augmenter le risque d'acidose lactique chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (stade 3a, clairance de la créatinine [ClCr] comprise entre 45 et 59 ml/min) ; elle doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Une réduction de la posologie de la metformine doit être fortement envisagée.

Ostéonécrose :

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, des biphosphonates, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant été exposés à un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir :

Tous les facteurs qui diminuent l'exposition au dolutégravir doivent être évités en présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP ; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique (voir Tableau 1). L'administration concomitante de dolutégravir avec d'autres médicaments inhibant ces enzymes peut augmenter la concentration plasmatique de dolutégravir (voir Tableau 1).

L'absorption du dolutégravir est réduite par certains agents antiacides (voir Tableau 1).

Effet du dolutégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :

In vivo, le dolutégravir n'a pas eu d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu des données *in vivo* et/ou *in vitro*, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-subsstrats des principaux enzymes ou transporteurs, tels que CYP3A4, CYP2C9 et la Pgp (pour plus d'informations cf. Propriétés pharmacocinétiques).

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) et le transporteur MATE-1. *In vivo*, une diminution de 10 à 14 % de la clairance de la créatinine (dont la fraction sécrétée dépend des transporteurs OCT2 et MATE-1) a été observée chez les patients. *In vivo*, le dolutégravir peut accroître les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'excrétion dépend de l'OCT2 ou de MATE-1 (par ex., dofétilide, metformine) (voir Tableau 1 et Contre-indications).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux OAT1 et OAT3 (transporteurs d'anions organiques). Compte tenu de l'absence d'effet *in vivo* sur la pharmacocinétique du ténofovir, substrat de l'OAT, une inhibition *in vivo* de l'OAT1 est peu probable. L'inhibition de l'OAT3 n'a

pas été étudiée *in vivo*. Le dolutégravir pourrait augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments dont l'excrétion dépend de l'OAT3.

Le Tableau 1 présente la liste des interactions établies et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux.

Tableau des interactions :

Les interactions entre le dolutégravir et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau 1 (le symbole « ↑ » indique une augmentation, le symbole « ↓ » indique une diminution, le symbole « ↔ » indique une absence de modification ; ASC signifie l'aire sous la courbe concentration/temps ; C_{max} signifie la concentration maximum observée ; « C_τ » signifie la concentration observée au terme d'un intervalle entre 2 prises).

Tableau 1 : Interactions médicamenteuses

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Médicament antirétroviraux		
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Étravirine ↔ (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	L'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'étravirine sans inhibiteurs de protéase boostés. Le dolutégravir ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir chez les patients résistants aux INIs (voir ci-dessous dans le tableau).
Lopinavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir + étravirine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Éfavirenz	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Éfavirenz ↔ (témoins historiques) (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas l'éfavirenz doivent être envisagées (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Névirapine	Dolutégravir ↓ (non étudié, la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec l'éfavirenz du fait de	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la névirapine. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas la

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	l'induction)	névirapine doivent être envisagées (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Rilpivirine	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirine ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>		
Ténofovir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Ténofovir ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Inhibiteurs de protéase</i>		
Atazanavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (témoins historiques) (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf. Propriétés pharmacocinétiques), du fait de l'absence de données.
Atazanavir/ritonavir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62 % C _{max} ↑ 33 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La posologie de Tivicay ne doit pas dépasser 50 mg deux fois par jour en cas d'association avec l'atazanavir (cf. Propriétés pharmacocinétiques), du fait de l'absence de données.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec tipranavir/ritonavir en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, d'autres associations n'incluant pas le fosamprenavir/ritonavir doivent être envisagées.
Nelfinavir	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Darunavir/ritonavir	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induction des enzymes	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	UGT1A1 et CYP3A)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments antiviraux		
Télaprévir	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Télaprévir ↔ (témoins historiques) (inhibition de l'enzyme CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Bocéprévir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % Bocéprévir ↔ (témoins historiques)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Daclatasvir	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Le daclatasvir n'a pas modifié de façon cliniquement significative la concentration plasmatique du dolutégravir. Le dolutégravir n'a pas modifié la concentration plasmatique du daclatasvir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments		
<i>Anti-arythmiques</i>		
Dofétilide	Dofétilide ↑ (non étudié, augmentation potentielle du fait de l'inhibition du transporteur OCT2)	L'administration concomitante de dolutégravir et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide (cf. Contre-indications).
<i>Anticonvulsivants</i>		
Carbamazépine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec la carbamazépine. Si possible, des alternatives à la carbamazépine doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine).	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec ces inducteurs métaboliques. Si possible, des alternatives à ces inducteurs métaboliques doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
<i>Médicaments antifongiques azolés</i>		
Kétoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutégravir ↔ (non étudié)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. D'après les données disponibles avec d'autres inhibiteurs du CYP3A4, une nette augmentation n'est pas attendue.
<i>Produits de phytothérapie</i>		

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
Millepertuis	Dolutégravir ↓ (non étudié, une diminution est attendue du fait de l'induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A ; la diminution de l'exposition devrait être similaire à celle observée avec la carbamazépine)	La posologie recommandée du dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour en cas de prise concomitante avec le millepertuis. Si possible, d'autres associations n'incluant pas le millepertuis doivent être utilisées chez les patients résistants aux INI.
Antiacides et compléments alimentaires		
Antiacides contenant du magnésium et de l'aluminium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	Les antiacides à base de magnésium/aluminium doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant). Les suppléments en calcium, en fer ou compléments multi-vitaminés doivent être pris à distance de la prise de dolutégravir (au moins 2 heures après ou 6 heures avant).
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Compléments multivitaminés	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (complexe se liant aux ions polyvalents)	
Corticostéroïdes		
Prednisone	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Antidiabétiques		
Metformine	Metformine ↑ En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg une fois par jour : Metformine ASC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % En cas de co-administration avec le dolutégravir 50 mg deux fois par jour : Metformine ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Une adaptation posologique de la metformine doit être envisagée à l'initiation et à l'arrêt de l'administration concomitante avec dolutégravir afin de maintenir le contrôle de la glycémie. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée, une adaptation posologique de la métformine doit être envisagée en cas de co-administration avec dolutégravir en raison d'un risque accru d'acidose lactique lié à l'augmentation de la concentration de la metformine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Antimycobactériens		
Rifampicine	Dolutégravir ↓	La dose recommandée de dolutégravir est de

Médicaments par classe thérapeutique	Effets sur la concentration des médicaments : pourcentage moyen de variation (%)	Recommandations concernant la co-administration
	ASC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante avec la rifampicine en l'absence de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).
Rifabutine	Dolutégravir ↔ ASC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
<i>Contraceptifs oraux</i>		
Éthinylestradiol (EE) et norelgestromine (NGMN)	Dolutégravir ↔ EE ↔ ASC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ ASC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Le dolutégravir n'a pas d'effet pharmacodynamique sur l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et la progestérone. Aucune adaptation posologique des contraceptifs oraux n'est nécessaire lorsqu'ils sont co-administrés avec le dolutégravir.
<i>Analgésiques</i>		
Méthadone	Dolutégravir ↔ Méthadone ↔ ASC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Aucun des médicaments ne requiert d'adaptation posologique.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont été réalisées uniquement chez l'adulte.

FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Grossesse :

Il existe des données cliniques limitées sur l'utilisation de dolutégravir chez la femme enceinte. L'effet du dolutégravir sur la grossesse humaine est inconnu. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (cf. Données de sécurité préclinique). Le dolutégravir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si le dolutégravir est excrété dans le lait maternel. Les données toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du dolutégravir dans le lait. Chez des rates allaitantes ayant reçu une dose orale unique de 50 mg/kg à 10 jours post-partum, le dolutégravir a été détecté dans le lait à des concentrations typiquement plus élevées que dans le sang. Il est recommandé aux mères infectées par le VIH de ne pas allaiter leur enfant, quelles que soient les circonstances, afin d'éviter la transmission du VIH.

Fertilité :

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effet du dolutégravir sur la fertilité des mâles ou des femelles (cf. Données de sécurité préclinique).

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de dolutégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les patients doivent être informés que des sensations vertigineuses ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par dolutégravir. L'état clinique du patient et le profil des réactions indésirables du dolutégravir doivent être pris en compte lors de l'évaluation de l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser une machine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Résumé du profil de sécurité :

Le profil de sécurité est basé sur les données poolées des études cliniques de phase IIb et de phase III menées chez 1222 patients naïfs de traitement antirétroviral, 357 patients préalablement traités par antirétroviraux et non exposés à des inhibiteurs d'intégrase et 264 patients en échec d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase (y compris avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase). L'effet indésirable le plus sévère, observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Le profil de sécurité observé a été similaire dans les différentes populations traitées mentionnées ci-dessus.

Tableau récapitulatif des effets indésirables :

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)**
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhées
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK)

**voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».

Description de certains effets indésirables :

Anomalies biologiques :

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 µmol/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.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C :

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Population pédiatrique :

Sur la base des données disponibles limitées concernant les adolescents (âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) (site internet : www.ansm.sante.fr) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

SURDOSAGE

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

Une expérience limitée concernant l'utilisation de doses uniques plus élevées (jusqu'à 250 mg chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptômes ou signes spécifiques autres que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

Une prise en charge complémentaire selon l'indication clinique ou telle que recommandée par le centre national anti-poison devra être réalisée, quand cela est possible. Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en dolutégravir. En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux systémiques, autres antiviraux, (code ATC : J05AX12)

Mécanisme d'action :

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Effets pharmacodynamiques :

Activité antivirale in vitro :

La CI_{50} du dolutégravir lors de l'utilisation de cellules PBMC dans diverses souches de laboratoire était de 0,5 nM et était comprise entre 0,7 et 2 nM avec des cellules MT-4. Des CI_{50} similaires ont été observées pour des isolats cliniques sans aucune différence majeure entre les sous-types ; sur un échantillon de 24 isolats du VIH-1 de sous-types A, B, C, D, E, F et G et du groupe O, la CI_{50} moyenne était de 0,2 nM (allant de 0,02 à 2,14). La CI_{50} moyenne pour 3 isolats du VIH-2 était de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61).

Activité antivirale en association avec d'autres médicaments antiviraux :

Aucun effet antagoniste n'a été observé *in vitro* avec le dolutégravir et les autres médicaments antirétroviraux testés : stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc et raltégravir. En outre, aucun effet antagoniste n'a été observé avec le dolutégravir et l'adéfovir, et la ribavirine n'a pas eu d'effet apparent sur l'activité du dolutégravir.

Effet du sérum humain :

En présence de sérum humain pur, l'activité inhibitrice liée aux protéines varierait d'un facteur 75, ce qui a déterminé une CI_{90} ajustée aux protéines sériques de 0,064 µg/ml.

Résistance :

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-1 IIB, 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 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. G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagenèse 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 mutagenèse dirigée, la sensibilité au dolutégravir demeure inchangée (FC < 2 par rapport à un virus de type sauvage), sauf dans le cas de mutations en position Q148, où un FC de 5 - 10 ou plus est observé lorsqu'elle est associée à certaines 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 = 1118, 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 32 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 = 9), E138K/A/T (n = 8), 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). Cinq patients supplémentaires ont été en échec virologique comme défini par le protocole entre la semaine 24 et la semaine 48, parmi lesquels 2 ont développé des mutations pendant le traitement. Les mutations ou combinaisons de mutations développées pendant le traitement étaient : L74I (n=1), N155H (n=2).

L'étude VIKING-4 a évalué le dolutégravir (plus un traitement de fond optimisé) chez 30 sujets ayant une résistance génotypique primaire aux INIs à l'inclusion. Les mutations développées pendant le traitement étaient cohérentes avec celles observées dans l'étude VIKING-3.

Effets sur l'électrocardiogramme :

Aucun effet pertinent n'a été observé sur l'intervalle QTc, avec des doses environ 3 fois supérieures à la dose clinique.

Efficacité clinique et sécurité d'emploi :

Patients naïfs de traitement :

L'efficacité du dolutégravir chez les sujets infectés par le VIH, naïfs de tout traitement, repose sur les analyses de données obtenues à 96 semaines dans le cadre de deux études internationales randomisées, menées en double aveugle versus comparateur actif, SPRING-2 (ING113086) et SINGLE (ING114467).

Cette efficacité est confirmée par les données à 96 semaines issues d'une étude randomisée en ouvert et contrôlée versus comparateur actif (étude FLAMINGO – ING114915) et par les données additionnelles recueillies dans le cadre de la phase en ouvert de l'étude SINGLE à 144 semaines.

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 400 mg de raltégravir (RAL) deux fois/jour, ces deux médicaments étant administrés avec soit ABC/3TC, soit TDF/FTC. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 36 ans, 14 % étaient des femmes, 15 % étaient non-caucasiens, 11 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 2 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement.

Dans l'étude SINGLE, 833 sujets ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou d'éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) en association fixe. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16 % étaient des femmes, 32 % étaient non-caucasiens, 7 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4 % appartenaient à la classe C du CDC ; ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Les résultats à 48 semaines pour le critère principal et d'autres critères (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) des études SPRING-2 et SINGLE sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Réponses virologiques obtenues dans les études SPRING-2 et SINGLE à 48 semaines (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + 2 INTI N = 411	RAL, 400 mg 2 fois/jour + 2 INTI N = 411	Dolutégravir, 50 mg + ABC/3TC 1 fois/jour N = 414	EFV/TDF/FTC 1 fois/jour N = 419
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Différence entre les traitements*	2,5 % (IC à 95 % : -2,2 % ; 7,1 %)		7,4 % (IC à 95 % : 2,5 % ; 12,3 %)	
Absence de réponse virologique †	5 %	8 %	5 %	6 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion				
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm³)				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 à < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
INTI associés				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	--	--
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	--	--
Sexe				
Homme	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Femme	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Origine ethnique				
Caucasiens	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Âge (ans)				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Variation médiane de CD4 par rapport à l'inclusion	230	230	246 ‡	187 ‡
<p>* Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.</p> <p>† Sont inclus : les sujets qui ont modifié leur traitement de fond pour une nouvelle classe ou pour un traitement de fond non autorisé par le protocole, ou en raison d'un manque d'efficacité avant 48 semaines (pour l'étude SPRING-2 uniquement) ; les sujets qui ont interrompu le traitement avant 48 semaines en raison d'un manque ou d'une diminution d'efficacité : les sujets avec une charge virale ≥ 50 copies au cours de 48 semaines de l'étude</p> <p>‡ La différence moyenne ajustée entre les traitements était statistiquement significative (p < 0,001)</p>				

A la semaine 48, le dolutégravir était non-inférieur au raltégravir dans l'étude SPRING-2 ; dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir + ABC/3TC s'est montrée supérieure à l'association éfavirenz/TDF/FTC (p=0,003) – cf. tableau 3 ci-dessus. Dans l'étude SINGLE, le délai médian de suppression de la charge virale a été plus court chez les patients traités par dolutégravir (28 vs 84 jours, p<0,0001, analyse prédéfinie et ajustée en fonction de la multiplicité des tests).

Les résultats à la semaine 96 étaient cohérents avec ceux observés à la semaine 48. Dans l'étude SPRING-2, le dolutégravir était toujours non-inférieur au raltégravir (suppression virale chez 81 % vs 76 % des patients), avec une variation médiane du taux de CD4 de respectivement 276 vs 264 cellules/mm³. Dans l'étude SINGLE, l'association dolutégravir +

ABC/3TC était toujours supérieure à l'association EFV/TDF/FTC (suppression virale chez 80 % vs 72 % des patients, différence entre les traitements de 8,0 % [2,3 ; 13,8], $p=0,006$), et avec une variation moyenne ajustée du taux de CD4 de respectivement 325 vs 281 cellules/mm³. A 144 semaines, la suppression virologique a été maintenue pendant la phase en ouvert de l'étude SINGLE, avec une supériorité du bras dolutégravir+ABC/3TC (71 %) par rapport au bras EFV/TDF/FTC (63 %) et une différence entre les traitements de 8,3 % (2,0 ; 14,6).

Dans l'étude FLAMINGO (ING114915), une étude randomisée, en ouvert et contrôlée *versus* comparateur actif, 484 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral ont reçu une dose de dolutégravir 50 mg une fois par jour ($n=242$) ou de darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg une fois par jour ($n=242$), chacune administrée avec ABC/3TC ou TDF/FTC. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15 % d'entre eux étant de sexe féminin, 28 % non Caucasiens, 10 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C, et 3 % de classe C selon la classification du CDC (US Centers for Disease Control and Prevention) ; ces caractéristiques étaient similaires dans les différents groupes de traitement. A 48 semaines, la suppression virale (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe dolutégravir (90 %) était supérieure à celle observée dans le groupe DRV/r (83 %). La différence ajustée entre les proportions était de 7,1 % (IC à 95 % : 0,9 ; 13,2), $p=0,025$. A 96 semaines, le taux de suppression virologique était supérieur dans le groupe dolutégravir (80 %) par rapport au groupe DRV/r (68 %) (différence ajustée entre les groupes de traitement [DTG-(DRV+RTV)] : 12,4 % ; IC 95 % : [4,7 ; 20,2]).

Emergence de résistance pendant le traitement chez les patients non préalablement traités et en échec thérapeutique :

Pendant les 96 semaines des études SPRING-2 et FLAMINGO, et les 144 semaines de l'étude SINGLE, aucun cas de résistance primaire aux inhibiteurs d'intégrase ni aux INTI n'a été observée dans les bras de traitement contenant le dolutégravir. Cette absence d'émergence de résistance a également été observée chez les patients traités par darunavir/r dans les bras comparateurs de l'étude FLAMINGO. Dans l'étude SPRING-2, quatre patients du bras RAL se sont retrouvés en échec thérapeutique avec des mutations de résistance majeure aux INTI, et un patient a été en échec thérapeutique avec une résistance au raltégravir ; dans l'étude SINGLE, six patients du bras EFV/TDF/FTC se sont retrouvés en échec thérapeutique avec émergence de mutations associées à une résistance aux INNTI et un patient a été en échec avec une mutation majeure aux INTI.

Patients prétraités, naïfs d'inhibiteurs d'intégrase :

Dans l'étude internationale multicentrique SAILING (ING111762), menée en double aveugle, 719 patients adultes infectés par le VIH-1 ayant reçu préalablement un traitement antirétroviral ont été randomisés et ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois/jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois/jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32 % étaient des femmes, 50 % étaient non-caucasiens, 16 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46 % appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49 % des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

Le Tableau 4 présente les résultats à 48 semaines (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) de l'étude SAILING.

Tableau 4 : Réponse virologique à 48 semaines dans l'étude SAILING (analyse snapshot, < 50 copies/ml)

	Dolutégravir, 50 mg 1 fois/jour + TF N = 354§	RAL, 400 mg 2 fois/jour + TF N = 361§
ARN VIH-1 < 50 copies/ml	71 %	64 %
Différence ajustée entre les traitements‡	7,4 % (IC à 95 % : 0,7% ; 14,2 %)	
Absence de réponse virologique	20 %	28 %
ARN VIH-1 < 50 copies/ml selon les caractéristiques à l'inclusion		
Charge virale à l'inclusion (copies/ml)		
≤ 50 000 copies/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 copies/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4 à l'inclusion (cellules/ mm³)		
< 50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 à < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 à < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (72 %)
Traitement de fond		
Score de sensibilité génotypique* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Score de sensibilité génotypique* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
Utilisation de DRV dans le traitement de fond		
Sans DRV	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Utilisation de DRV avec mutations primaires de résistance aux IP	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Utilisation de DRV sans mutation primaire de résistance aux IP	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Sexe		
Homme	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Femme	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Origine ethnique		
Caucasiens	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afro-américains/origines africaines/autres	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Age (ans)		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
Sous-type de VIH		
Sous-type B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Sous-type C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Autre†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
Augmentation moyenne des lymphocytes T CD4 (cellules/mm³)	162	153
‡ Avec ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion. § 4 sujets ont été exclus de l'analyse d'efficacité du fait d'un problème d'intégrité des données dans un centre de l'étude * Le score de sensibilité génotypique se définissait par le nombre total de traitements antirétroviraux dans le traitement de fond auquel était sensible un isolat viral du sujet à l'inclusion en fonction des tests de résistance génotypique. † Les autres sous-types comprenaient : Complexe (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tous les autres < 10.		

Dans l'étude SAILING, l'efficacité virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) dans le bras dolutégravir (71 %) était statistiquement supérieure à celle du bras raltégravir (64 %) à 48 semaines (p = 0,03).

Dans le groupe dolutégravir il y avait statistiquement moins de sujets en échec virologique avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase apparue sous traitement (4/354, 1 %) que dans le

groupe raltégravir (17/361, 5 %) ($p = 0,003$) (voir rubrique « Résistance in vivo » ci-dessus pour plus de détails).

Patients prétraités et exposés aux inhibiteurs d'intégrase (avec une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase) :

Dans l'étude multicentrique mono-bras VIKING-3 (ING112574) réalisée en ouvert, des adultes infectés par le virus VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral, en échec virologique et avec présence actuelle ou antérieure de résistance au raltégravir et/ou à l'élvitégravir, ont reçu Tivicay 50 mg 2 fois/jour en maintenant pendant 7 jours le traitement de fond antirétroviral en cours en échec, puis avec un traitement de fond antirétroviral optimisé à partir du 8^{ème} jour. Cent quatre-vingt-trois patients ont été inclus dans l'étude, dont 133 avec résistance aux inhibiteurs d'intégrase lors de la sélection et 50 avec un antécédent de résistances (non documenté lors de la sélection). Le raltégravir ou l'élvitégravir faisait partie du traitement antirétroviral en cours en échec chez 98 patients sur 183 (et avaient fait partie des traitements antérieurs chez les autres patients). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 48 ans, 23 % étaient des femmes, 29 % étaient non-caucasiens et 20 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4 à l'inclusion était de 140 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral antérieur était de 14 ans et 56 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 79 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 75 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 71 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 62 % étaient infectés par un virus non-R5.

La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux d'ARN VIH à 8 jours (critère principal d'évaluation) était de $-1,4 \log_{10}$ copies/ml (IC à 95 % $-1,3$; $-1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). La réponse était liée au profil de mutations aux INI (inhibiteurs d'intégrase) à l'inclusion, comme indiqué dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponse virologique (Jour 8) après 7 jours de monothérapie fonctionnelle, chez des patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, étude VIKING 3

Paramètres à l'inclusion	DTG, 50 mg 2 fois/jour N = 88*		
	n	Variation moyenne (DS) de l'ARN VIH-1 (\log_{10} c/ml) entre l'inclusion et le jour 8	Médiane
Type de mutations aux INI à l'inclusion, sous traitement par RAL/EVG			
Mutation primaire de résistance autre que Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 +1 mutation secondaire ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
Parmi les 98 patients recevant RAL/EVG dans le cadre du traitement antirétroviral en cours en échec, 88 patients avaient des mutations primaires de résistance aux INI détectables à l'inclusion et une valeur d'ARN VIH-1 plasmatique disponible à J8 pour l'évaluation. ^a Y compris les mutations primaires de résistance aux INI N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Mutations secondaires parmi G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Chez les patients sans mutation primaire à l'inclusion (N = 60) (c'est-à-dire chez qui le RAL ou l'EVG ne faisait pas partie du traitement antirétroviral en cours en échec), une réduction de $1,63 \log_{10}$ de la charge virale a été observée au jour 8.

Après la phase de monothérapie fonctionnelle, les sujets ont eu la possibilité d'avoir une nouvelle optimisation de leur traitement de fond lorsque cela était possible. Le taux de réponse global observé au cours des 24 semaines de traitement (69%, 126/183) s'est généralement maintenu tout au long des 48 semaines de traitement, avec 116 patients sur 183 (63%) ayant un

taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse snapshot). Dès lors qu'ont été exclus les patients ayant arrêté le traitement pour cause de non-efficacité, ainsi que ceux présentant des déviations majeures au protocole (non respect de la posologie de dolutégravir, prise concomitante de médicaments interdits), le taux de réponse pour la population dite « en réponse virologique (RV) » était de 75% (120/161, semaine 24) et 69% (111/160, semaine 48).

La réponse était plus faible en cas de mutation Q148 à l'inclusion et en particulier en présence de ≥ 2 mutations secondaires (Tableau 6). Le score de sensibilité globale (SSG) du traitement de fond optimisé (TFO) n'était pas associé à la réponse observée à 24 semaines, ni à celle observée à 48 semaines.

Tableau 6 : Réponse virologique selon la résistance à l'inclusion, VIKING-3. Population en RV (ARN VIH-1 < 50 c/ml, analyse snapshot)

Type de mutations aux INI	Semaine 24 (N=161)					Semaine 48 (N=160)
	SSG = 0	SSG = 1	SSG = 2	SSG > 2	Total	Total
Pas de mutation primaire aux INI ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69%)
Mutation primaire autre que Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86%)
Q148 + 1 mutation secondaire ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 mutations secondaires ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25%)
¹ Antécédent de résistance ou résistance aux INI au test phénotypique uniquement. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I SSG : résistance génotypique et phénotypique combinée (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Dans l'étude VIKING-3, la variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4 par rapport à l'inclusion était, sur la base des données observées, de 61 cellules/mm³ à la semaine 24 et de 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

Dans l'étude VIKING-4 (ING116529), réalisée en double aveugle et contrôlée versus placebo, 30 adultes infectés par le VIH-1, déjà traités par un traitement antirétroviral, avec résistance génotypique primaire aux INI à l'inclusion, ont été randomisés pour recevoir soit le dolutégravir, 50 mg 2 fois/jour, soit le placebo, tout en poursuivant le traitement antirétroviral en cours en échec, pendant 7 jours. Tous les sujets ont ensuite reçu du dolutégravir dans une phase en ouvert. A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 49 ans, 20 % étaient des femmes, 58 % étaient non-caucasiens et 23 % étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C. Le taux médian de CD4+ à l'inclusion était de 160 cellules/mm³, la durée médiane de traitement antirétroviral était de 13 ans et 63 % des patients appartenaient à la classe C du CDC. A l'inclusion, les sujets présentaient une résistance aux différentes classes d'antirétroviraux : 80 % avaient ≥ 2 mutations majeures aux INTI, 73 % ≥ 1 mutation majeure aux INNTI et 67 % ≥ 2 mutations majeures aux IP ; 83 % étaient infectés par un virus non-R5. Seize des 30 sujets (53 %) étaient infectés par un virus portant la mutation Q148 à l'inclusion. Le critère principal d'évaluation au jour 8 a montré que le dolutégravir à 50 mg 2 fois/jour était supérieur au placebo, avec une différence moyenne ajustée entre les traitements de la variation du taux d'ARN VIH-1 plasmatique égale à $-1,2 \log_{10}$ copies/ml (IC 95 % $-1,5$; $-0,8 \log_{10}$ copies/ml, $p < 0,001$) par rapport à l'inclusion. Les réponses au jour 8 dans cette étude contrôlée versus placebo corroboraient celles observées dans l'étude VIKING-3 (non contrôlée versus placebo), y compris selon les profils de résistance aux inhibiteurs d'intégrase à l'inclusion. A la semaine 48, 12 sujets sur 30 (40 %) avaient un taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml (ITT-E, analyse Snapshot).

Dans une analyse combinée de VIKING-3 et VIKING-4 (n=186, population en RV), la proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml à la semaine 48, étaient de 126/186 (68 %). La proportion de sujets ayant un taux d'ARN VIH < 50 copies/ml était de 96/126 (76 %) en cas

d'absence de mutation Q148, 22/41 (54 %) en cas de mutation Q148 avec 1 mutation secondaire et de 5/19 (26 %) en cas de mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires.

Population pédiatrique :

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de Tivicay en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des adolescents infectés par le virus VIH-1.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (70 %) (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) 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.

Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant une résistance aux INI lors de l'échec virologique.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Tivicay chez des patients pédiatriques âgés de 4 semaines à moins de 12 ans infectés par le VIH (cf. Posologie et mode d'administration pour plus d'informations sur l'usage pédiatrique).

PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir sont similaires chez les sujets sains et chez les sujets infectés par le VIH. La variabilité PK du dolutégravir est faible à modérée. Dans les études de phase I menées chez des sujets sains, le coefficient de variabilité inter-individuelle (CVb%) pour l'ASC et la C_{max} se situait dans toutes les études entre ~20 et 40 %, et entre 30 à 65 % pour la C_{τ} . La variabilité PK inter-individuelle du dolutégravir était supérieure chez les sujets infectés par le VIH par rapport aux sujets sains. La variabilité intra-individuelle (CVw%) est plus faible que la variabilité inter-individuelle.

Absorption :

Le dolutégravir est rapidement absorbé après administration par voie orale, avec un T_{max} médian de 2 à 3 heures après la prise, pour la formulation comprimé.

La prise de nourriture a augmenté l'importance et ralenti la vitesse de l'absorption du dolutégravir. La biodisponibilité du dolutégravir dépend du contenu des repas : des repas pauvres, moyennement riches et riches en graisses ont respectivement augmenté l'ASC_(0-∞) du dolutégravir de 33 %, 41 % et 66 %, augmenté la C_{max} de 46 %, 52 % et 67 %, et prolongé la T_{max} à 3, 4 et 5 heures au lieu de 2 heures lorsque le dolutégravir était pris à jeun. Ces augmentations pourraient être cliniquement pertinentes en présence de certaines résistances à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Par conséquent, chez les patients infectés par le VIH avec une résistance aux inhibiteurs d'intégrase, il est recommandé de prendre Tivicay avec de la nourriture (cf. Posologie et mode d'administration).

La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie.

Distribution :

Le dolutégravir est fortement lié (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines d'après les données *in vitro*. Le volume apparent de distribution est de 17 L à 20 L chez les patients infectés par le VIH, selon une analyse pharmacocinétique de population. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minimale de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée du dolutégravir dans le plasma est augmentée en cas de faibles taux d'albumine sérique (< 35 g/L) comme observé chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée.

Le dolutégravir est présent dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 13 sujets naïfs de tout traitement, sous traitement stable associant le dolutégravir à l'association abacavir/lamivudine, la concentration de dolutégravir dans le LCR était en moyenne de 18 ng/ml (comparable à la concentration plasmatique non liée, et supérieure à la CI_{50}).

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre. Les ASC dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7 % et à 17 % de leur valeur plasmatique, à l'état d'équilibre.

Biotransformation :

Le dolutégravir est principalement métabolisé par glucurono-conjugaison par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure. Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma ; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (< 1 % de la dose). Cinquante-trois pour cent de la dose orale totale est excrétée inchangée dans les fèces. On ne sait pas si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucurono-conjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. Trente-deux pour cent de la dose orale totale est excrétée dans les urines, sous forme de dérivé glucurono-conjugué de dolutégravir (18,9 % de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6 % de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0 % de la dose totale).

Interactions médicamenteuses :

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou a montré une faible inhibition ($CI_{50} > 50 \mu M$) des enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-gluconyltransférase (UGT)1A1 ou de l'UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ou MRP4. *In vitro*, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6, ou le CYP3A4. Compte tenu de ces données, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments-subsstrats des principaux enzymes ou transporteurs (cf. interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

In vitro, le dolutégravir n'est pas un substrat des transporteurs humains OATP 1B1, OATP 1B3 ou OCT 1.

Élimination :

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures. La clairance orale apparente (CL/F) est approximativement d'1L/h chez les patients infectés par le VIH, d'après une analyse pharmacocinétique de population.

Linéarité/non linéarité :

La linéarité de la pharmacocinétique du dolutégravir dépend de la dose et de la formulation. De façon générale, après administration orale des comprimés, le dolutégravir présentait une pharmacocinétique non linéaire, avec des augmentations de l'exposition plasmatique inférieures à des augmentations dose- proportionnelles, pour des doses allant de 2 à 100 mg ; toutefois, l'augmentation de l'exposition au dolutégravir semble être proportionnelle à la dose entre 25 mg et 50 mg pour la formulation comprimé. Avec la dose de 50 mg 2 fois/jour, l'exposition sur 24 heures avait approximativement doublé par rapport à la dose de 50 mg 1 fois/jour.

Relation entre pharmacocinétique et pharmacodynamique :

Dans une étude randomisée de recherche de dose, des sujets infectés par le VIH-1 traités par dolutégravir en monothérapie (ING111521) ont présenté une activité antivirale rapide et dépendante de la dose, avec une diminution moyenne de l'ARN VIH-1 de 2,5 log₁₀ à 11 jours avec la dose de 50 mg. La réponse antivirale s'est maintenue pendant 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe recevant 50 mg.

D'après les modélisations PK/PD, utilisant des données poolées provenant d'études cliniques chez des patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, une augmentation de la posologie de 50 mg deux fois par jour à 100 mg deux fois par jour pourrait augmenter l'efficacité du dolutégravir chez les patients résistants à la classe des inhibiteurs de l'intégrase et avec peu d'options thérapeutiques en raison de résistances aux différentes classes. Il était prédit que la proportion de répondeurs (taux d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml) à la semaine 24 augmente d'environ 4 % - 18 % chez les sujets porteurs de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Bien que ces résultats théoriques n'aient

pas été confirmés par des essais cliniques, cette posologie élevée peut être envisagée en cas de présence de la mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I chez des patients ayant, de manière générale, des options thérapeutiques limitées en raison de résistances aux différentes classes. Il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité ou l'efficacité relative à la posologie de 100 mg deux fois par jour. Un traitement en association avec l'atazanavir augmente considérablement l'exposition au dolutégravir et ne doit pas être utilisé avec cette posologie élevée pour laquelle la sécurité relative à l'exposition au dolutégravir qui en résulte n'a pas été établie.

Populations particulières :

Enfants :

La pharmacocinétique du dolutégravir chez 10 adolescents infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement antirétroviral (âgés de 12 ans à moins de 18 ans) a montré que la dose orale de 50 mg de Tivicay 1 fois/jour engendrait une exposition au dolutégravir comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

Sujets âgés :

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement pertinent de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques du dolutégravir chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance rénale :

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude de pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) et comparés à des témoins sains. L'exposition au dolutégravir était diminuée d'environ 40 % chez des sujets atteints d'insuffisance rénale sévère. Le mécanisme entrant en jeu dans cette diminution est inconnu. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Tivicay n'a pas été étudié chez des patients dialysés.

Insuffisance hépatique :

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Une dose unique de 50 mg de dolutégravir a été administrée à 8 sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh grade B) et comparés à 8 témoins sains adultes. Alors que la concentration plasmatique totale de dolutégravir était similaire, l'exposition au dolutégravir non lié a été multipliée par 1,5 à 2 chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux témoins sains. Aucune adaptation posologique n'est considérée nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du Tivicay n'a pas été étudié.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament :

Aucun élément ne prouve que les polymorphismes fréquents des enzymes métabolisant les médicaments altèrent la pharmacocinétique du dolutégravir dans une mesure cliniquement significative. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées chez des sujets sains, des sujets ayant des génotypes UGT1A1 (n=7) conférant un métabolisme faible du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32 % et une ASC supérieure de 46 % par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via UGT1A1 (n = 41).

Sexe :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Race :

Les analyses PK de population utilisant des données pharmacocinétiques poolées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur l'exposition au dolutégravir. La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose unique orale à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis).

Infection concomitante avec l'hépatite B ou C :

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition au dolutégravir. Les données concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées.

DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études *in vitro* effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude *in vivo* du micronoyau chez les rongeurs. Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

Le dolutégravir n'a pas affecté la fertilité de rats mâles ou femelles jusqu'à une dose de 1000 mg/kg/jour, la plus haute dose testée (24 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des rates gravides, à des doses pouvant atteindre 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 17^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (27 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg 2 fois/jour).

L'administration orale du dolutégravir à des lapines gravides, jusqu'à une dose de 1 000 mg/kg/jour, du 6^{ème} au 18^{ème} jour de gestation n'a pas engendré de toxicité sur le développement ou de tératogénicité (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC). Chez des lapins, une toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids) a été observée à 1 000 mg/kg (0,40 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour, d'après l'ASC).

L'effet du traitement quotidien prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité avec doses orales répétées chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et chez des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe, à des doses produisant des expositions systémiques approximativement 21 fois et 0,82 fois l'exposition clinique humaine de 50 mg 2 fois/jour d'après l'ASC, respectivement. Comme l'intolérance gastro-intestinale (GI) serait due à l'administration locale du dolutégravir, la marge de sécurité est basée sur la dose en mg/kg ou mg/m². L'intolérance GI chez le singe est apparue à une dose 15 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/kg (en considérant un poids de 50 kg chez l'homme), et 5 fois plus élevée que la dose humaine équivalente en mg/m² pour une dose clinique de 50 mg 2 fois/jour.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

MODALITÉS DE CONSERVATION

Durée de conservation : 2 ans.

Pas de précautions particulières de conservation.

NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Flacons en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon à visser en polypropylène et opercule en polyéthylène thermo-soudé par induction.

PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

AMM EU/1/13/892/001

CIP 3400927714634 : TIVICAY[®] 50 mg, comprimé pelliculé – Flacon (PEHD) – Boîte de 30 comprimés – 609,03 euros.

Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :

UCD 3400893988664 (comprimé) : 17,588 euros.

PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE

LISTE I.

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Agréé Coll., inscrit sur la liste de rétrocession et remb. Séc. Soc. à 100% 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.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ViiV Healthcare UK Ltd. 980 Great West Road. Brentford. Middlesex TW8 9GS. Royaume-Uni.

REPRESENTANT LOCAL

VIIV HEALTHCARE SAS

100, route de Versailles. 78163 Marly-le-Roi cdx Tél : 01 39 17 69 00

Info médic et Pharmacovigilance Tél : 01 39 17 69 69. Fax : 01 39 17 69 70

E-mail : infomed@viihealthcare.com

DATE DE REVISION

Janvier 2016

Version n° TIVIC1_16

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

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) <i>ViiV Healthcare SAS</i>	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) <i>MSD FRANCE</i>	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'ISENTRESS + 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'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></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+ $< 200/\text{mm}^3$ - 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 $> 5 \times \text{LSN}$ ou ALAT $> 3 \times \text{LSN}$ et bilirubine $> 1,5 \times \text{LSN}$ (avec $> 35\%$ bilirubine conjuguée) - Clairance de la créatinine $\text{ClCr} < 50 \text{ ml/min}$ (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 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. La mutation G118R diminue la sensibilité au dolutégravir dans les expériences de mutagénèse 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 mutagénèse 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 mutagénèse 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/nucléotidique 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	<p>- <u>Patients naïfs de traitement antirétroviral</u></p> <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> <p>- <u>Patients prétraités (en échec virologique)</u></p> <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 géotypes 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 systématique 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/mm ³			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]
charge virale initiale ≤ 50 000 copies/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)	+3,8 [-3,9 ; 11,6]
charge virale initiale > 50 000 copies/ml	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			
Score PSS* <2	70/104 (67)	61/94 (65)	+2,4 [-10,8 ; 15,6]
avec DRV/r sans mutation primaire aux IP	50/72 (69)	54/77 (70)	-0,7 [-15,4 ; 14,1]
sans DRV/r ou avec DRV/r, avec mutation primaire aux IP	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 (AUC₂₄37-

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 µmol/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 aiguë (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 rashes 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)