

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Projet d'avis
21 septembre 2016

*La demande examinée par la commission de la Transparence le 6 juillet 2016
ayant donné lieu à un projet d'avis adopté le 20 juillet 2016
et ayant fait l'objet d'une audition le 21 septembre 2016
a été retirée par le demandeur le 30 septembre 2016.*

emtricitabine/tenofovir alafénamide

DESCOVY 200 mg/10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 573 3 9)

DESCOVY 200 mg/25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 300 573 4 6)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR17 (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1), en associations avec d'autres antirétroviraux. »

SMR	Important
ASMR	<p>Considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité et la tolérance, démontrées uniquement chez des patients virologiquement contrôlées versus TRUVADA (ténofovir DF/emtricitabine) avec un meilleur profil de tolérance rénale (données exploratoires) et osseux à 48 semaines. - l'existence d'alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse, - l'absence de donnée comparative chez les patients naïfs de traitement, <p>la Commission considère que DESCOVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Lorsqu'une trithérapie comprenant 2 INTI (emtricitabine/ténofovir ou abacavir/lamivudine) + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) est envisagée, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide), - de l'absence de données comparatives chez les patients naïfs versus les alternatives thérapeutiques disponibles, <p>la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité DSECOVY est une option thérapeutique de deuxième intention.</p> <p>Lorsqu'il est envisagé de prescrire une association de ténofovir et d'emtricitabine, DESCOVY peut se substituer à TRUVADA en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer.</p> <p>Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, DESCOVY représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.</p> <p>DESCOVY doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. A noter qu'une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec DESCOVY qu'avec TRUVADA et devra faire l'objet d'un suivi particulier.</p>
Recommandations	<p>La Commission demande la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par le TAF afin de documenter l'impact à long terme sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fonction rénale et les paramètres osseux, notamment en termes de réduction de la néphrotoxicité (insuffisance rénale, tubulopathie proximale y compris syndrome de Fanconi) et de risque fracturaire ; - l'évolution des paramètres lipidiques et leurs conséquences cardiovasculaires - ainsi que le risque potentiel d'effets oculaires (uvéïte postérieure). <p>Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance à long terme dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 21/04/2016 (procédure centralisée) ATU nominative depuis le 01/01/2015
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR17 Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances

02 CONTEXTE

DESCOVY est un médicament contre l'infection du VIH-1, constitué de l'association à dose fixe de deux inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le **tenofovir alafénamide (TAF) nouvelle pro-drogue du tenofovir**.

Il doit être utilisé en association à un troisième agent ARV (un IP, un INNTI ou un INI) dans le cadre d'une trithérapie contre le VIH.

Deux dosages de DESCOVY 200mg/10mg et 200mg/25mg existent et la dose à administrer une fois par jour est fonction du troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH; le TAF étant un substrat de la P-gp, son exposition plasmatique est augmentée lorsqu'il est pris de manière concomitante avec un inhibiteur de cette protéine d'efflux comme les potentialisateurs pharmacocinétiques ritonavir ou cobicistat.

Dose de Descovy	Troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH
Descovy 200/10 mg	Atazanavir boosté par ritonavir ou cobicistat Darunavir boosté par ritonavir ou cobicistat Lopinavir boosté par ritonavir
Descovy 200/25 mg	Dolutégravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, rilpivirine, raltégravir

DESCOVY a une composition en principes actifs similaires à l'association à dose fixe TRUVADA (emtricitabine et **tenofovir disoproxyl fumarate [TDF]**) actuellement disponible. Le TDF a été remplacé par le TAF qui a été développé pour diminuer la toxicité rénale et osseuse observées avec le TDF, par un mécanisme d'action qui permet d'obtenir une concentration intracellulaire de tenofovir plus importante tout en réduisant de 90% l'exposition systémique.

L'intérêt potentiel de DESCOVY est donc d'améliorer la toxicité rénale et osseuse. Une autre spécialité à base de TAF (spécialité GENVOYA : association à dose fixe de d'élvitégravir/cobicistat/emtricitabine/TAF) a déjà été évaluée par la Commission.

L'évaluation de DESCOVY s'inscrit dans le cadre de développement de spécialités visant à remplacer le TDF par le TAF.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Descovy est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).»

04 POSOLOGIE

« *Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg*
Descovy doit être administré comme indiqué dans le tableau 1. Descovy doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé.

Tableau 1 : dose de Descovy en fonction du troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH

Dose de Descovy	Troisième agent inclus dans le traitement anti-VIH (voir rubrique 4.5)
Descovy 200/10 mg une fois par jour	Atazanavir avec ritonavir ou cobicistat Darunavir avec ritonavir ou cobicistat ¹ Lopinavir avec ritonavir
Descovy 200/25 mg une fois par jour	Dolutégravir, éfavirenz, maraviroc, névirapine, rilpivirine, raltégravir

¹Descovy 200/10 mg associé à 800 mg de darunavir et à 150 mg de cobicistat, administrés sous forme d'association à dose fixe, a été étudié chez des patients naïfs de traitement (voir rubrique 5.1 du RCP).

Si le patient oublie de prendre une dose de Descovy et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Descovy dès que possible et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Descovy et s'en aperçoit plus de 18 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de Descovy, il doit prendre un autre comprimé.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de Descovy n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de Descovy n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min.

Le traitement par Descovy ne doit pas être initié chez les patients présentant une ClCr estimée < 30 mL/min car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Descovy chez cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Le traitement par Descovy doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de Descovy n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh A) ou modérée (score de Child Pugh B). Descovy n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation de Descovy n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Descovy chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

L'infection par le VIH est une maladie 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 par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3ème agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI).

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 répllication 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 répllication 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.

Chez les patients virologiquement contrôlés :

Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique (CV < 50 copies/mL), une optimisation thérapeutique peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique. Dans tous les cas, il convient de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque.

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

- Associations fixes de deux INTI

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
TRUVADA* (ténofovir disoproxil / emtricitabine) Gilead Sciences	TRUVADA est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiquée en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1.	21/09/2005	Important	Pas d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique.	Oui
KIVEXA* (lamivudine / abacavir) ViiV Healthcare	Kivexa est indiqué dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.	16/05/2005	Important	KIVEXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités ZIAGEN (abacavir) et lamivudine (EPIVIR) administrées séparément chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ne nécessitant pas d'ajustement posologique et d'un poids corporel égal ou supérieur à 40 kg. Cependant, la Commission souligne que la simplification du schéma d'administration de KIVEXA (1 comprimé 1 fois par jour) devrait permettre d'améliorer l'observance par sa commodité d'emploi.	Oui

*Les molécules de l'association fixe sont disponibles en forme libre (cf. tableau ci-dessous)

- Les autres INTI pouvant être utilisés en association 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, Bristol-Myers Squibb	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, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
Zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Ténofovir DF	VIREAD, Gilead Sciences	injectable comprimé pelliculé

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

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
Efavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
Etravirine	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, Bristol-Myers Squibb	gélule
Darunavir	PREZISTA, Janssen-Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable
Fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
Indinavir	CRIXIVAN, MSD Chibret	gélule
Iopinavir + 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	CESENTRI, 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 DF	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 DF	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir DF	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont les associations fixes, TRUVADA ou KIVEXA.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM en cours aux Etats-Unis, Canada et Suisse.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur :

- les études ayant évalué le TAF versus TDF dans le cadre d'une trithérapie avec l'emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (association fixe GENVOYA versus STRIBILD). Ces études ont déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité GENVOYA.
- des données spécifiques au développement de DESCOVY :
 - o trois études ayant établi la bioéquivalence entre DESCOVY et l'administration individuelle d'emtricitabine (FTC) et ténofovir alafénamide (TAF), entre DESCOVY + elvitégravir (EVG) + cobistat (COBI) et GENVOYA et entre DESCOVY et GENVOYA.
 - o une étude ayant évalué la non infériorité de l'efficacité d'un remplacement de TRUVADA (FTC/TDF) par DESCOVY (FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par un traitement à base de FTC/TDF, versus maintien de ce traitement à la semaine 48.

Aucune étude d'efficacité et de tolérance n'a été réalisée avec DESCOVY chez les patients naïfs de traitement.

08.1 Rappel des conclusions de la Commission sur les études cliniques EVG/COBI/FTC/TAF (GENVOYA)

« Les données d'efficacité et de tolérance de GENVOYA dans l'indication de l'AMM reposent sur 6 études :

- deux études de phase III, contrôlées versus STRIBILD (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111), réalisées chez des patients adultes naïfs (> 18 ans et présentant une fonction rénale adéquate),
- une étude de phase IIIb (étude GS-US-292-0109), ouverte, réalisée chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans GENVOYA et présentant une fonction rénale adéquate,
- trois études de tolérance dans des populations particulières, dont une étude de phase II/III non comparative (GS-US-292-0106) réalisée chez l'adolescent naïf (12 à < 18 ans, poids \geq 35 kg, et présentant une fonction rénale adéquate), une étude chez les adultes insuffisants rénaux (étude GS-US-292-0112) et une étude chez les patients adultes co-infectés par le VIH-1 et le VHB (étude 1249).

Aucune étude n'a comparé GENVOYA aux autres trithérapies à base d'INI (ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ) et/ou ne comportant pas du TDF.

Les études réalisées chez les patients adultes naïfs ont démontré la non-infériorité de GENVOYA versus STRIBILD en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 semaines de traitement :

- analyse PP : 97,8% versus 98,0% dans l'étude 104 (différence = 0,1%, IC95% [-2,2 ; 2,1]) et 97,2% versus 95,4% dans l'étude 111 (différence = 1,6%, IC95% [-1,1 ; 4,4]).
- analyse ITT (FAS) : 93,1% versus 92,4% dans l'étude 104 (différence 1,0% [-2,6 ; 4,5]) et 91,6% versus 88,5% dans l'étude 111 (différence 3,1% [-1,0 ; 7,1]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 230 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA et de 211 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD (données groupées des deux études).

Dans l'étude réalisée chez des patients adultes virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de TDF (STRIBILD, ATRIPLA ou d'atazanavir/ritonavir + TDF/FTC), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour GENVOYA par rapport au maintien du traitement initial à

base de TDF, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,1% dans le groupe GENVOYA versus 98,9% dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,3% ; IC 95% [-1,0% ; 1,6%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT (FAS), avec un pourcentage de réponse virologique à 48 semaines de 97,2% versus 93,1% (différence 4,1% ; IC 95% [1,6% ; 6,7%]). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 35 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA versus 24 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial (différence 11 cellules/mm³, IC 95% [-8 ; 29]).

Dans l'étude réalisée chez des adolescents naïfs, la réponse observée parmi les 23 patients ayant complété au moins 24 semaines de traitement (91,3 % [21/23]) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 (212 ±144 cellules/mm³) sont comparables aux taux de réponse chez les adultes naïfs de traitement.

Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les différentes études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été les nausées, la diarrhée et les céphalées et la fatigue. Dans les études réalisées chez les patients adultes naïfs, le profil de tolérance a été comparable à celui de STRIBILD. Les effets rénaux (notamment augmentation de la créatinémie et diminution du DFG_e) et musculo-squelettiques (diminution de la DMO) connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ont été légèrement améliorés avec le ténofovir alafénamide (TAF), mais l'incidence des fractures a été comparable entre les deux groupes de traitement (GENVOYA 1,3% [n=11] ; et STRIBILD 1,7% [n=15]). Chez les patients virologiquement contrôlés, les variations de la DMO au niveau de la hanche (+1,5% versus -0,3%) et du rachis (+1,6% versus -0,4%) ont été également plus favorables dans le groupe ayant changé pour GENVOYA que dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF plus un 3^{ème} agent, mais les fractures ont été plus fréquentes dans le groupe GENVOYA (2,1% [n=20] versus 1,7% [n=8]). Des augmentations des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL direct et triglycérides) ont été plus fréquentes avec GENVOYA chez les patients naïfs (versus STRIBILD) et chez les patients virologiquement contrôlés ayant changé pour GENVOYA indépendamment du traitement antérieur à base de TDF.

Les données de résistance reflètent une barrière génétique relativement basse de la résistance à l'élvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir ou un inhibiteur de l'intégrase tel que le dolutégravir. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

En conclusion, les données présentées montrent un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance de GENVOYA compatible avec les résultats antérieurement connus pour STRIBILD, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF a été identifié et fera l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR. Une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD et devra faire l'objet d'un suivi particulier. A noter que l'efficacité et la tolérance ont été étudiées de façon très limitée chez les patients adolescents et patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Les données disponibles ne permettent pas de situer GENVOYA par rapport à un autre régime sans ténofovir, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de risque rénal¹ et de fragilité osseuse ou de fracture². »

08.2 Efficacité

Les données d'efficacité de DESCOVY versus TRUVADA sont issues d'une étude de phase III (Etude 1089).

➤ Méthodologie

	Etude 1089 (étude de switch)
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non infériorité (seuil delta = 10%) de l'efficacité d'un remplacement de TRUVADA (FTC/TDF) par DESCOVY (FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par une trithérapie à base de FTC/TDF (TRUVADA), versus maintien de ce traitement à la semaine 48.
Méthode	Essai de phase III, randomisé, double aveugle.
Population étudiée	Patients adultes infectés par VIH-1, virologiquement contrôlés par un traitement antirétroviral à base de FTC/TDF
Critères d'inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âgés de 18 ans ou plus - virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) depuis au moins 6 mois avant la sélection et au moment de la sélection. Les patients ne devaient pas avoir présenté de charge virale détectable lors de 2 mesures consécutives, sous leur traitement actuel, au cours de l'année suivant l'obtention de l'indétectabilité confirmée (2 mesures consécutives) de la charge virale - recevant un traitement antirétroviral à base de FTC/TDF en association à un 3ème agent (DTG, DRV/r, RAL, ATV/r, LPV/r, EFV, RPV, NVP, ou MVC) depuis au moins 6 mois avant la sélection - présentant un DFGe \geq 50 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault.
Critères de non inclusion	<p>Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant une nouvelle maladie liée au VIH (SIDA) diagnostiquée dans les 30 jours précédant la sélection - présentant un test positif pour les anticorps anti-VHC et un ARN du VHC détectable - avec une cirrhose décompensée - de sexe féminin enceintes ou allaitantes - avec des antécédents de cancers au cours des 5 dernières années précédant la sélection ou cancer actif autre que le sarcome de Kaposi cutané, le carcinome basocellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable. Les patients ayant un sarcome de Kaposi cutané étaient éligibles, mais ne devaient pas avoir reçu un traitement systémique dans les 30 jours précédant l'inclusion et ne devaient pas être susceptibles d'en recevoir au cours de l'étude - présentant une infection sévère active (autre que l'infection par le VIH-1) nécessitant un traitement antibiotique ou antifongique par

¹ Facteurs de risque rénal (selon rapport Morlat 2015, Prise en Charge des Personnes Vivants avec le VIH) : Age > 50 ans, Sexe féminin, Origine ethnique (africaine ou antillaise), Hypertension artérielle, Diabète, Dyslipidémie, Taux de CD4 < 200, Exposition à l'indinavir, atazanavir, au ténofovir ou aux AINS.

² Facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture (rapport Morlat 2015) : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m², homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score \leq -2,5 ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie \geq 20%.

	<p>voie parentérale, dans les 30 jours précédant l'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant une affection clinique ou ayant reçu un traitement qui, selon l'opinion de l'investigateur, rend le patient non éligible à l'inclusion ou le rend non apte à recevoir les doses de traitement prévues au protocole - recevant un traitement par bisphosphonate dans le cadre du traitement d'une maladie osseuse
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DESCOVY en fonction du 3^{ème} agent : FTC 200mg/TAF 25mg si troisième agent est non boosté ou FTC 200mg/TAF 10mg si troisième agent est boosté par le ritonavir ou le cobicistat) + placebo de FTC/TAF - TRUVADA (FTC 200mg/ TDF 300mg) <p>La randomisation a été stratifiée selon le 3^{ème} agent antirétroviral reçu (DTG, DRV/r, RAL, ATV/r, LPV/r, EFV, RPV, NVP ou MVC).</p>
Déroulement de l'étude	<p>Phase de traitement randomisée en double aveugle pendant 96 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 24, 36 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à 96 semaines). Après la semaine 96 les patients continuaient de recevoir leur traitement en double aveugle et se présentaient aux visites toutes les 12 semaines jusqu'à la levée de l'aveugle. Après la visite de levée de l'aveugle tous les patients pouvaient recevoir, s'ils le souhaitaient, le traitement par FTC/TAF en ouvert jusqu'à mise à disposition de ce médicament dans leur pays.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients présentant une charge virale < 50 copies ARN VIH-1/mL à 48 semaines</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients en échec virologique pur à la semaine 48, défini par un rebond virologique confirmé (i.e. charge virale \geq 50 copies/mL lors de 2 visites consécutives ou dernière valeur disponible de la charge virale \geq 50 copies/mL avant sortie de l'étude) au cours de l'étude et jusqu'au jour 377 [borne supérieure selon l'analyse snapshot]). - Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 selon deux méthodes d'imputation différentes pour les données manquantes : Manquant=Echec (M=E) : données manquantes considérées comme des échecs virologiques ; Manquant=Exclu (M=Ex) : données manquantes exclues de l'analyse. - Variation du nombre et du taux de lymphocyte T CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La puissance de l'étude pour démontrer la non-infériorité de FTC/TAF par rapport au comparateur était de 95% avec 660 patients inclus, en prenant en compte pour chaque groupe de traitement un taux de succès virologique de 0,87, une limite de non-infériorité de 10% et un niveau de significativité unilatéral de 0,025.</p>
Analyse statistique	<p>Analyse statistique « snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les jours 294 et 377)</p>

➤ Résultats

Au total, 668 patients ont été randomisés et inclus dans cette étude : 334 dans chaque groupe DESCOVY (FTC/TAF) et TRUVADA (FTC/TDF). Cinq patients (1 vs 4) n'ont jamais reçu le traitement et 42 (21 dans chaque groupe) l'ont arrêté avant la date de l'analyse.

L'âge médian des patients était de 49 ans, 86,4% était des hommes. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement.

Les 3^{ème} agents antirétroviraux utilisés étaient également répartis entre les 2 groupes avec dans chaque groupe environ 25% de patients traités par DRV/r, 21% par NVP, 21% par RAL et 7,4% par DTG.

A l'inclusion, la charge virale était inférieure à 50 copies/mL dans 98,8% des patients et le nombre de lymphocytes T CD4+ était \geq 500/mm³ dans 74,2% des cas. La majorité des patients présentait une fonction rénale normale, avec un DFGe médian de 99,8 mL/min et sans protéinurie (91,1%).

A la semaine 48, la non-infériorité du changement pour DESCOVY par rapport au maintien du traitement initial à base de TDF a été démontrée dans la population PP et confirmée dans la population FAS, (cf. Tableau 1).

Les analyses en sous-groupe (caractéristiques démographiques, classe du 3^{ème} agent, observance...) n'ont pas montré de différence significative, quel que soit le sous-groupe.

Tableau 1 : Etude 1089 - Efficacité virologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

	Etude 1089	
	DESCOVY	TRUVADA
Analyse FAS, N	333	330
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	314 (94,3)	307 (93,0)
Différence entre les groupes [IC95%]	1,3 [-2,5 ; 5,1]	
Proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (ARN-VIH ≥ 50 copies/mL), n (%)	1 (0,3)	5 (1,5)
Proportion de patients sans donnée virologique dans la fenêtre autour de 48 semaines, n (%)	18 (5,4)	18 (5,5)
Nombre de lymphocytes T CD4+ à la semaine 48, n (cellules/mm ³)	+20 ± 161,8	+21 ± 152,7
Différence entre les groupes [IC95%]	-1 [-26 ; 24]	
Analyse PP, N	304	300
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	304 (100)	389 (98,4)
Différence entre les groupes [IC95 %]	1.6 [0; 3,3]	

08.3 Résistance

Les données de résistance de DESCOVY versus TRUVADA sont issues de l'étude de phase III 1089. Le taux d'émergence de résistance a été faible dans cette étude (<1%, cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Etude 1089 - Données de résistance à la semaine 48

1089	Groupe FTC/TAF N=333	Groupe FTC/TDF N=330
Patients analysés pour résistance, n (%)	2 (0,6)	1 (0,3)
Patient avec résistance, n (%)	1 (0,3)	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux INI, n (%)	0	0
≥ 1 mutation de résistance aux INTI, n (%)	1 (0,3)	0
<i>K65R</i>	0	
<i>M184V/I</i>	1 (0,3)	
≥ 1 mutation de résistance primaire aux IP, n (%)	0	0
≥ 1 mutation de résistance aux INNTI, n (%)	0	0

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues de l'étude de phase III 1089

Les données de tolérance de DESCOVY versus TRUVADA sont issues de l'étude de phase III 1089. Dans cette étude (cf. Tableau 3), la plupart des patients (environ 80%) ont eu au moins un événement indésirable (281/333 patients du groupe DESCOVY et 262/330 patients du groupe TRUVADA).

La proportion de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement a été comparable entre les deux groupes de traitement (9,3% versus 12,1%). Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les nausées et la diarrhée. L'incidence des EI de grades 3 ou 4 considérés comme liés au traitement a été similaire (0,6% [n=2] versus 0,3% [n=1]) de même que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (0,6% versus 0,9%).

Tableau 3 : Etude 1089 – EI et EI jugés reliés au traitement les plus fréquents (respectivement $\geq 5\%$ et $\geq 1\%$)

1089	Groupe FTC/TAF, N=333		Groupe FTC/TDF, N=330	
	EI	EI jugés reliés au traitement	EI	EI jugés reliés au traitement
Au moins 1 EI, n (%)	218 (84,4)	31 (9,3)	262 (79,4)	40 (12,1)
Affections gastro-intestinales, n (%)				
Total	90 (27,0)	13 (3,9)	90 (27,3)	20 (6,1)
<i>Diarrhées</i>	30 (9,0)	4 (1,2)	33 (10,0)	9 (2,7)
<i>Nausées</i>	15 (4,5)	4 (1,2)	15 (4,5)	10 (3,0)
Affections générales et au site d'administration				
Total	41 (12,3)	4 (1,2)	43 (13,9)	8 (2,4)
<i>Asthénie</i>	18 (5,4)	3 (0,9)	13 (3,9)	3 (0,9)
Infections, n (%)				
Total				
<i>Infection des voies aériennes sup.</i>	166 (49,8)	2 (0,6)	153 (46,4)	1 (0,3)
<i>Rhinopharyngite</i>	30 (9,0)	0	45 (13,6)	0
<i>Bronchite</i>	25 (7,5)	0	20 (6,1)	0
<i>Sinusite</i>	21 (6,3)	0	17 (5,2)	0
<i>Sinusite</i>	12 (3,6)	0	22 (6,7)	0
Affections musculo-squelettiques et systémiques, n (%)				
Total	84 (25,2)	3 (0,9)	73 (22,1)	2 (0,6)
<i>Lombalgies</i>	21 (6,3)	0	15 (4,5)	0
<i>Arthralgies</i>	19 (5,7)	1 (0,3)	9 (2,7)	0
Affections du système nerveux, n (%)				
Total	58 (17,4)	2 (0,6)	40 (12,1)	5 (1,5)
<i>Céphalées</i>	27 (8,1)	1 (0,3)	15 (4,5)	3 (0,9)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, n (%)				
Total	48 (14,4)	1 (0,3)	43 (13,0)	2 (0,6)
<i>Toux</i>	21 (6,3)	0	16 (4,8)	0

Effets indésirables d'intérêt particulier

- **Paramètres lipidiques**

A la semaine 48, les augmentations des paramètres lipidiques ont été plus fréquentes avec DESCOVY qu'avec TRUVADA, dans l'étude 1089 (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Etude 1089 – Paramètres lipidiques

	Etude 1089	
	DESCOVY	TRUVADA
Taux de cholestérol total, n (mg/dL)	+14	+1
Taux de LDL-C, n (mg/dL)	+13	+4
Taux de HDL-C, n (mg/dL)	+2	-1
Taux de triglycérides, n (mg/dL)	+10	-2

- **Tolérance rénale**

- **Créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)**

Dans l'étude 1089, la variation moyenne de la créatininémie a été moins importante dans le groupe DESCOVY (- 0,08 mg/dL) que dans le groupe TRUVADA (-0,04 mg/dL). Une augmentation du DFGe a été observée dans les deux groupes et a été plus importante dans le groupe DESCOVY que dans le groupe TRUVADA (+8,4 ml/min versus +2,8 ml/min, cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Etude 1089 - Evolution de la créatininémie et du DFGe (formule de Cockroft-Gault)

Etude 1089	Groupe FTC/TAF N=333	Groupe FTC/TDF N=330	Différence significative entre les groupes
Variation moyenne de la créatininémie (mg/dL) à la semaine 48	-0,08	-0,04	p=0,005
Variation médiane du DFGe (mL/min) à la semaine 48	+8,4	+2,8	p<0,001
Variation médiane du DFGe CKD-EPI (mL/min) à la semaine 48	+5,5	+2,4	p<0,001

Protéinurie

Dans l'étude 1089, les marqueurs de la protéinurie ont diminué dans le groupe DESCOVY versus une augmentation dans le groupe TRUVADA (tableau 6).

Tableau 6 : Etude 1089 – Evolution de la protéinurie de l'inclusion à la semaine 48

1089	Groupe FTC/TAF N=333	Groupe FTC/TDF N=330	p
Variation médiane à 48 semaines de l'UPCR	-14,6%	+7,7%	<0,001
Variation médiane à 48 semaines de l'UACR	-7,7%	+12,3%	<0,001
Variation médiane à 48 semaines du ratio RBP/créatinine urinaires	-16,3%	+18,2%	<0,001
Variation médiane à 48 semaines du ratio Beta-2-microglobuline/créatinine urinaires	-39,6%	+22,0%	<0,001

Tolérance osseuse

Une amélioration de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis a été observée, dans l'étude 1089, avec DESCOVY versus TRUVADA, à la semaine 48 (Tableau 7) :

Tableau 7 : Etude 1089 – Evolution de la densité minérale osseuse – hanche et rachis (DXA Analysis Set)

1089		Groupe FTC/TAF	Groupe FTC/TDF	Différence (IC95%) p
DMO hanche Inclusion	N	321	317	0,005 (-0,015 ; 0,025) 0,64
	moyenne (DS)	0,982 (0,1290)	0,977 (0,1288)	
DMO hanche % évolution à 48s	N	300	303	1,287 (0,864 ; 1,710) < 0,001
	moyenne (DS)	1,135 (2,7526)	-0,152 (2,5317)	
DMO rachis Inclusion	N	321	320	0,004 (-0,022, 0,030) 0,76
	moyenne (DS)	1,081 (0,1669)	1,077 (0,1663)	
DMO rachis % évolution à 48s	N	300	306	1,735 (1,223, 2,246) < 0,001
	moyenne (DS)	1,527 (3,1816)	-0,206 (3,2233)	

8.4.2 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 au cours desquelles 2 832 patients infectés par le VIH 1 ont reçu des médicaments contenant de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide. Lors des études cliniques menées chez 866 patients adultes naïfs de traitement ayant reçu de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide avec de l'élvitgravir et du cobicistat sous forme de d'association à dose fixe contenant 150 mg d'élvitgravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/10 mg de ténofovir alafénamide (sous forme de fumarate) (E/C/F/TAF), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient de la diarrhée (7 %), des nausées (10 %) et des céphalées (6 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 3 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 8 : liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent :	anémie ²
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	rêves anormaux
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	diarrhée, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent :	dyspepsie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	Rash
Peu fréquent :	angioedème ^{2,3} , prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent :	arthralgies
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	Fatigue

¹ À l'exception de l'angioedème et de l'anémie (voir les notes 2 et 3), tous les effets indésirables ont été identifiés dans le cadre des études menées avec les produits contenant F/TAF. Les fréquences sont issues des études cliniques de phase 3 menées avec l'association E/C/F/TAF chez 866 patients adultes naïfs de traitement sur 48 semaines (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111).

² Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques menées avec les produits contenant l'association F/TAF mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers

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. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Modifications des paramètres biologiques lipidiques

Des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les groupes ayant reçu un traitement contenant du fumarate de ténofovir alafénamide et du fumarate de ténofovir disoproxil à la semaine 48 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été plus importante dans le groupe

traité par E/C/F/TAF que dans le groupe traité par 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 0,1 (0,3 ; 0,5) dans le groupe traité par E/C/F/TAF et de 0,0 (0,5 ; 0,4) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement).

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 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 0106) pendant laquelle des patients pédiatriques infectés par le VIH 1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi de l'association emtricitabine et ténofovir alafénamide administrée avec l'élvitégravir et le cobicistat observé chez les 50 patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP).

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 0112) pendant laquelle 248 patients infectés par le VIH 1, naïfs de traitement ($n = 6$) ou virologiquement contrôlés ($n = 242$) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft Gault [DFGeCG] : 30 - 69 mL/min) ont reçu l'emtricitabine et le ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients co infectés par le VIH et le VHB

La sécurité de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide en association avec l'élvitégravir et le cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe a été évaluée chez environ 70 patients co infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 1249). Dans cette expérience limitée, le profil de sécurité d'emploi de Descovy chez les patients co infectés par le VIH et le VHB semble être similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH 1 (voir rubrique 4.4 du RCP). »

08.5 Plan de Gestion des Risques

Une synthèse des différentes activités de pharmacovigilance prévues dans le plan de gestion des risques (PGR) est présentée dans le tableau ci-dessous. Aucune action de minimisation des risques n'y est prévue.

	Plan de Pharmacovigilance			
	Composé concerné	PV de routine	Etudes supplémentaires	Mention dans le RCP et mise à jour
Risques identifiés importants				
Risque de poussées d'hépatite post-traitement chez les patients co-infectés VIH/VHB	FTC, TAF	X		X
Risques potentiels importants identifiés				
Toxicité rénale	TAF	X		X
Evénements osseux liés à une tubulopathie proximale / perte de DMO	TAF	X		
Effets oculaires (uvéïte postérieure)	TAF	X		
Surdosage accidentel de ténofovir utilisation de F/TAF avec un produit à base de TDF	TAF	X		X (+notice)
Informations manquantes				
Données de tolérance au long terme chez l'adulte et l'adolescent	F/TAF	X	Etudes cliniques chez patients VIH-1 adultes et adolescents : GS-US-292-0104 GS-US-292-0111 GS-US-292-0109 GS-US-292-0112 GS-US-292-0106 GS-US-311-1089 GS-US-311-1717 GS-US-311-1790	
Données chez l'enfant de 4 semaines à <12 ans	TAF	X	Etude clinique GENVOYA planifiée chez les patients nés de 6 à <12 ans (GS-US-292-0106) Etude clinique de switch pour évaluer F/TAF chez les patients infectés par le VIH-1, enfants et adolescents virologiquement contrôlés par un traitement à base de TDF (GS-US-311-1269)	X
Données chez les patients âgés	FTC, TAF			X
Données chez les femmes enceintes et allaitantes	FTC, TAF	X	Registre APR (Antiretroviral Pregnancy Registry)	X
Données chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères	FTC, TAF	X		X
Données chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (CPT score C)	TAF	X		X
Données de tolérance chez les patients coinfectés VIH-VHC	TAF	X		X
Données concernant le développement de résistances sur le long-terme	F/TAF	X	Etudes cliniques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111)	
Interactions médicamenteuses	TAF	X	Etude in vitro sur les effets potentiels sur la concentration plasmatique de ténofovir si coadministration de TAF et inhibiteur de la xanthine oxydase	X

08.6 Résumé & discussion

Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de DESCOVY chez des patients (adultes et adolescents) naïfs. Son efficacité et sa tolérance sont extrapolées des études ayant évalué le TAF versus TDF dans le cadre d'une trithérapie avec l'emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (association fixe GENVOYA versus STRIBILD)³.

Ces études avaient montré un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance comparables entre les deux médicaments, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF avait été identifié ainsi qu'une augmentation des paramètres lipidiques.

A noter que l'efficacité et la tolérance avaient été étudiées de façon très limitée chez les patients adolescents et patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Une étude complémentaire spécifique au développement de DESCOVY a démontré la non infériorité, en termes d'efficacité, d'un remplacement de TRUVADA (FTC/TDF) par DESCOVY (FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par un traitement à base de FTC/TDF, versus maintien de ce traitement à la semaine 48 ; le contrôle virologique a été maintenu chez 94,3% des patients ayant changé pour DESCOVY versus 93,0% des patients ayant continué leur traitement d'origine à base de TRUVADA, quel que soit le 3ème agent.

Une amélioration de la tolérance rénale et osseuse a été également observée chez les patients ayant changé pour DESCOVY par rapport à ceux qui ont maintenu leur traitement d'origine à base de TRUVADA. En revanche, une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec DESCOVY qu'avec TRUVADA.

La Commission regrette que l'étude n'ait pas été réalisée chez des patients naïfs de traitement car les variations des paramètres de toxicité osseuse, rénale et lipidiques sont d'interprétation difficile dans le cadre d'un passage de TDF à TAF et donc chez des patients déjà exposés à la toxicité du TDF. Par ailleurs, elle souligne que la DMO, utilisée comme critère d'évaluation de la toxicité osseuse, n'est pas un bon indicateur du risque de fracture.

Les données disponibles ne permettent pas de situer DESCOVY par rapport à un autre régime sans ténofovir, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de risque rénal et de fragilité osseuse ou de fracture.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

- **2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (éfavirenz),**
- **2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),**
- **2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INNTI (efavirenz),**

³ Données précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de GENVOYA (avis de la CT relatif à GENVOYA du 2 mars 2016 disponible sur le site de la HAS. www.has-sante.fr)

- **2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir),**
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir),
- **2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégavir, raltégravir),**
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Place de DESCOVY :

Lorsqu'une trithérapie comprenant 2 INTI (emtricitabine/ténofovir ou abacavir/lamivudine) + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) est envisagée, compte tenu :

- du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide),
- de l'absence de données comparatives chez les patients naïfs versus les alternatives thérapeutiques disponibles,

la spécialité DESCOVY est une option thérapeutique de deuxième intention.

Lorsqu'il est envisagé de prescrire une association de ténofovir et d'emtricitabine, DESCOVY peut se substituer à TRUVADA en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer.

Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, DESCOVY représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.

DESCOVY doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. A noter qu'une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec DESCOVY qu'avec TRUVADA et devra faire l'objet d'un suivi particulier.

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 maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

▶ Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique de l'infection par le VIH est important. La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA est un besoin de santé publique, inscrit notamment dans le Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST (2010-2014).

Au vu des données disponibles montrant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à TRUVADA, avec une moindre altération des paramètres biologiques rénaux et osseux, il peut être attendu un impact de DESCOVY sur la morbi-mortalité liée à l'atteinte rénale chez les patients traités par ténofovir, mais cet impact à moyen et long termes n'est pas démontré. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié. L'impact de morbi-mortalité de DESCOVY par rapport aux autres trithérapies ne comportant pas de ténofovir et n'exposant pas à un risque majoré d'atteinte rénale n'a pas été étudié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des données à la pratique courante n'est pas assurée en l'absence d'étude clinique chez le patient naïf.

DESCOVY n'apporte donc qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, en diminuant le risque d'atteinte rénale et osseux des patients traités par le ténofovir actuellement disponible.

En conséquence, en l'état actuel des données, DESCOVY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu de DESCOVY est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant,

- l'efficacité et la tolérance, démontrées uniquement chez des patients virologiquement contrôlées versus TRUVADA (ténofovir DF/emtricitabine) avec un meilleur profil de tolérance rénale (données exploratoires) et osseux à 48 semaines.
- l'existence d'alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse,
- l'absence de donnée comparative chez les patients naïfs de traitement,

la Commission considère que DESCOVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

010.3 Population cible

La population cible de DESCOVY est constituée par les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH, naïves de traitement pouvant débiter un traitement antirétroviral. 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.

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)⁴ 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 2013⁵, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 106 880. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France (en estimant que le régime général couvre 88% des patients en France), on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 121 450 personnes en 2013.

Selon la base de données FHDH⁶,

- environ 89 % des 121 450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 107 970 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,7 %, soit environ 6 900 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 121 450 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2013, on peut estimer à environ 7 900 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.

Aussi, la population cible pourrait être estimée à environ 15 000 patients naïfs. Cette population pourrait augmenter dans les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car elle ne prend pas en compte la proportion, encore élevée (20%), de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

⁴ 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 CNNS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

⁵ Données CNAMTS 2013.

⁶ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités (virologiquement contrôlés), dépourvus de mutation connue pour être associée à une résistance au ténofovir, qui pourraient bénéficier d'une optimisation thérapeutique.

A titre indicatif, selon les données de vente du GERS (CMA ville et hôpital), 3 085 020 d'unités de TRUVADA ont été vendues à l'hôpital et 287 253 boîtes ont été vendues en ville en 2015, ce qui représente un total d'environ 32 000 patients traités par TRUVADA en 2015.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Demandes de données

La Commission demande la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par le TAF afin de documenter l'impact à long terme sur :

- la fonction rénale et les paramètres osseux, notamment en termes de réduction de la néphrotoxicité (insuffisance rénale, tubulopathie proximale y compris syndrome de Fanconi) et de risque fracturaire ;
- l'évolution des paramètres lipidiques et leurs conséquences cardio-vasculaires
- ainsi que le risque potentiel d'effets oculaires (uvéite postérieure).

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs la Commission étudiera l'opportunité la prendre en considération.

Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance à long terme dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

ANNEXE 1 : OPTIONS RECOMMANDEES POUR L'INSTAURATION D'UN PREMIER TRAITEMENT ARV (SOURCE : RAPPORT MORLAT 2013, ACTUALISATION 2014)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min, Surveillance rénale, Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale,
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale, Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale, Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 mL/min, Précaution si clairance de la créatinine < 90 mL/min, Surveillance rénale, Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min, Surveillance rénale, Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité /tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations relatives aux associations préconisées le niveau de preuve **I**,
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (**A**) ou intermédiaire (**B**). Une recommandation de force **B** justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées,