

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=&xtr=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/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^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI). Les inhibiteurs de fusion, les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

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

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

Couverture du besoin thérapeutique

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

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

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

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		<p>n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. »</p> <p>→ Patients prétraités <u>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010</u> SMR important 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> 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 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) 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 <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>

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

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

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données cliniques reposent sur :

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

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

08.1 Bioéquivalence

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

08.2 Efficacité

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

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

8.2.1 Etude principal : essai SINGLE³

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

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

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

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

Résultats

Caractéristiques des patients inclus

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

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

Efficacité

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

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

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

8.2.2 Etudes de support : Essais SPRING-2 et FLAMINGO

Etude SPRING-2

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

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

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

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

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

Etude FLAMINGO

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

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

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

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

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

08.3 Données de résistance

8.3.1 Données issues des études cliniques

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

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

8.3.2 Données issues du RCP

« *Résistance in vitro: (dolutégravir)*

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

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

Dans d'autres expériences de 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'éfavirenz.

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
IMPACT 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 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 $> 500/\text{mm}^3$, 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.ccde.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.