

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
25 juillet 2018***Date d'examen par la Commission : 25 juillet 2018***dolutégravir/rilpivirine****JULUCA 50 mg/25 mg, comprimés pelliculés****B/30 (CIP : 34009 301 448 2 4)**

Laboratoire ViiV Healthcare

Code ATC	J05AR21 (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)
Indications concernées	« Juluca est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1 du RCP)»

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la non-infériorité démontrée du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie dolutégravir + rilpivirine, chez des patients dont la charge virale est indétectable (< 50 copies/mL) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien de cette indétectabilité à la 48^{ème} semaine, - d'un profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses relativement favorable, avec un risque important de survenue d'effets indésirables en particulier d'ordre neuropsychiatriques du fait d'une toxicité de chacun des produits, - d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement, - du recul insuffisant (données à 48 semaines) pour évaluer l'impact potentiel de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité et/ou de la qualité de vie à long terme par rapport à la poursuite d'une trithérapie conventionnelle, <p>la Commission considère que JULUCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) virologiquement contrôlés (AMM) par rapport aux trithérapies conventionnelles et à l'association libre de ses deux composants.</p>
ISP	JULUCA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Selon le rapport Morlat 2017, la bithérapie dolutégravir/rilpivirine s'intègre dans les différentes stratégies d'optimisation thérapeutique recommandées chez les patients virologiquement contrôlés après une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et sans antécédent d'échec, dans des circonstances spécifiques et avec des objectifs variables (maximiser l'efficacité, minimiser la toxicité, minimiser les interactions médicamenteuses ou minimiser l'émergence de résistance en cas d'échec...). Le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.</p> <p>Les données disponibles permettent de conclure que cette bithérapie chez des patients dont la charge virale est indétectable (< 50 copies/mL) sous trithérapie, permet de maintenir cette indétectabilité à la 48^{ème} semaine de traitement, avec un risque important de survenue d'effets indésirables en particulier d'ordre neuropsychiatriques.</p> <p>JULUCA permet donc une simplification thérapeutique par rapport à la prise séparée des deux composants (1cp/j versus 2 cp/j) lorsque la prescription de cette bithérapie est envisagée chez le patient virologiquement contrôlé et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance.</p> <p>Il est préférable de réserver cette bithérapie à des patients dont la charge virale est indétectable depuis un an et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance, le nombre de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³ (le nombre médian des CD4 des patients inclus dans les études étant de l'ordre de 600 cellules/mm³), et dont le nombre de CD4 n'est jamais passé au dessous de 200 cellules/mm³, situation traduisant un « réservoir cellulaire » de VIH important.</p> <p>Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse de la rilpivirine.</p>
Recommandations	<p>Compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, et en l'attente de données complémentaires, la Commission ne recommande pas JULUCA chez les femmes en âge de procréer.</p> <p>Lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural, celui-ci étant actuellement évalué à 0,9% (IC95% : 0,37-2,4) parmi des patientes traitées par dolutégravir versus 0,1% (IC95% : 0,07-0,21) parmi des patientes traitées par d'autres antirétroviraux. Un effet classe ne peut être exclu. En l'attente de données complémentaires, il est également nécessaire de prescrire une méthode contraceptive efficace pour ces femmes.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	16/05/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée à certains spécialistes
Classification ATC	2018 J anti-infectieux à usage systémique J05 antiviraux à usage systémique J05A antiviraux à action directe J05AR antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances J05AR21 dolutégravir et rilpivirine

02 CONTEXTE

JULUCA est la première bithérapie en association fixe administrée en une fois par jour disposant d'une AMM pour le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1) chez les patients virologiquement contrôlés. Elle est constituée de deux antirétroviraux :

- un inhibiteur de l'intégrase (INI) : le dolutégravir,
- un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) : la rilpivirine.

Les molécules associées à doses fixes dans JULUCA sont disponibles dans les formes libres suivantes :

- TIVICAY (laboratoire VIIV HEALTHCARE SAS) : dolutégravir 50 mg, comprimé pelliculé (AMM, 16 janvier 2014),
- EDURANT (laboratoire JANSSEN) : rilpivirine 25 mg, comprimé pelliculé (AMM, 28 novembre 2011).

Il s'agit donc d'une association à dose fixe de TIVICAY + EDURANT.

Le dolutégravir et la rilpivirine sont actuellement recommandés en France parmi les options préférentielles de première ligne, pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres antirétroviraux. Ces deux molécules sont également disponibles en association fixe en 1 cp/j dans les spécialités TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine), EVIPLERA (rilpivirine, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil) et ODEFSEY (rilpivirine, emtricitabine, ténofovir alafenamide).

La bithérapie dolutégravir + rilpivirine s'intègre dans les différentes stratégies d'optimisation thérapeutique recommandées chez les patients virologiquement contrôlés après une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et sans antécédent d'échec, dans des circonstances spécifiques et avec des objectifs variables (rapport Morlat 2017)¹.

¹ CNS - Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Actualisation 2016 et 2017 du rapport 2013 – Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Disponible sur : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« Juluca est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte virologiquement contrôlé (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins six mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose recommandée de Juluca est d'un comprimé par jour. Juluca doit être pris au cours d'un repas.

Le dolutégravir et la rilpivirine sont disponibles séparément dans les cas où l'arrêt, ou une adaptation posologique, de l'une des substances actives serait indiqué. Dans ces cas, le médecin doit se référer au résumé des caractéristiques du produit de ces médicaments.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Juluca, le patient doit prendre Juluca dès que possible au cours d'un repas, si la prochaine dose ne doit pas être prise dans les 12 heures. S'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise de Juluca, un autre comprimé doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures suivant la prise de Juluca, il n'a pas besoin de prendre une autre dose de Juluca avant la prochaine dose normalement prévue.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une atteinte rénale à un stade terminal, l'association de Juluca à un inhibiteur puissant du CYP3A ne doit être utilisée que si le bénéfice l'emporte sur le risque. Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Juluca chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP mais aucune recommandation posologique ne peut être donnée.

Grossesse

La sécurité et l'efficacité de Juluca pendant la grossesse n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles concernant l'utilisation de dolutégravir pendant la grossesse. Des expositions plus faibles au dolutégravir et à la rilpivirine ont été observées au cours de la grossesse. Aucune recommandation d'adaptation posologique ne peut être donnée pour Juluca. Par conséquent, l'utilisation de Juluca pendant la grossesse n'est pas recommandée. (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale.

Juluca doit être pris par voie orale, une fois par jour, au cours d'un repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Il est recommandé d'avaler le comprimé pelliculé en entier avec de l'eau, et de ne pas le mâcher ou l'écraser. »

05 BESOIN MEDICAL¹

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 3^{ème} agent (1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP).

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des géotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de 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.

Selon le rapport Morlat 2017, la bithérapie dolutégravir/rilpivirine s'intègre dans les différentes stratégies d'optimisation thérapeutique recommandées chez les patients virologiquement contrôlés après une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et sans antécédent d'échec, dans des circonstances spécifiques et avec des objectifs variables.

Cependant, l'une des préoccupations avec la bithérapie est le risque d'échec virologique et la sélection des mutations de résistance par rapport à la trithérapie. Par ailleurs le rapport Morlat souligne que « la diffusion des ARV dans les compartiments génitaux varie en fonction du sexe et de la classe médicamenteuse, mais en l'état actuel des connaissances, on ne peut corrélérer ces différences avec une excrétion virale et donc un risque différent de transmission sexuelle en cas de réduction du nombre d'ARV actifs (ou de stratégie de traitement intermittent ou de traitement à dose réduite). La mise en place d'études évaluant l'impact de l'allègement d'un traitement antirétroviral sur la réplication virale dans les compartiments génitaux est donc recommandée ».

Couverture du besoin médical

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 en particulier avec les IP boostés².

Aussi, il persiste encore un besoin de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

² Alice Ranzani, MD et al. Burden of Exposure to Potential Interactions Between Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications in a Population of HIV-Positive Patients Aged 50 Years or Older. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018;78:193–201

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les composants de l'association fixe JULUCA sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Nom de spécialité DCI Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR /ASMR	Prise en charge Oui/Non
TIVICAY Dolutégravir ViiV Healthcare	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, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.	28 mai 2014 (Inscription)	SMR important ASMR III en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique des patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir. ASMR IV par rapport au raltégravir (ISENTRESS) 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) 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 <i>versus</i> deux prises par jour pour le raltégravir).	Oui
EDURANT Rilpivirine Janssen- Cilag	EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1. Un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT (voir rubriques 4.4 et 5.1).	9 mai 2012 (inscription)	SMR important ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale supérieure ou égale à 100 000 copies/ml.	Oui

* classe pharmaco-thérapeutique

Les autres antirétroviraux disponibles sont détaillés 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	comprimé pelliculé et solution buvable

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
	et génériques	
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) + potentialisateur		
atazanavir	REYATAZ, BMS	gélule
darunavir	PREZISTA Janssen Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable
fosamprenavir	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
ritonavir (potentialisateur)	NORVIR, ABBVIE	comprimé pelliculé et suspension buvable
Inhibiteur de l'intégrase (INI)		
raltégravir	ISENTRESS, MSD	comprimé pelliculé et granulés pour suspension buvable
dolutégravir	TIVICAY, ViiV Healthcare	Comprimé pelliculé
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELOSENTRI, 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

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir alafénamide	ODEFSEY, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Association à doses fixes de 2 INTI + INI		
dolutégravir, abacavir, lamivudine	TRIUMEQ, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + INI + potentialisateur		
Emtricitabine + cobicistat, elvitégravir + ténofovir disoproxil	STRIBILD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Emtricitabine + cobicistat, elvitégravir + ténofovir alafénamide	GENVOYA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les formes libres de l'association : TIVICAY (dolutégravir) + EDURANT (rilpivirine)
- les bithérapies IP/r + lamivudine (Non évaluées par la Commission): EPIVIR (lamivudine) + IP/r (PREZISTA/ritonavir ou REYATAZ/ritonavir ou KALETRA)
- les trithérapies conventionnelles :
 - 2 INTI + 1 IP : PREZISTA (boosté), REYATAZ (boosté ou non),
 - 2 INTI et 1 INI : ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ, GENVOYA, STRIBILD,
 - 2 INTI et 1 INNTI : EVIPLERA, ODEFSEY.

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays*	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
USA	Oui (Nov. 2017)	« JULUCA is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 6 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of JULUCA.»
CANADA	Evaluation en cours	
JAPON	Evaluation en cours	

► Prise en charge à l'étranger

Evaluation en cours

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur trois études :

- deux études de phase III, de non-infériorité, ouvertes (SWORD 1 et SWORD 2), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du changement d'une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non) à la bithérapie dolutégravir et rilpivirine (association libre de dolutégravir et de rilpivirine, administrée une fois par jour) chez des patients virologiquement contrôlés par leur trithérapie en cours depuis au moins 6 mois et sans antécédent d'échec ou de résistance. Seuls les résultats à 48 semaines (critère principal d'évaluation) sont versés à ce dossier.
- une sous-étude des études SWORD 1 et SWORD 2 (étude DEXA), dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la variation de la densité minérale osseuse du changement d'une trithérapie contenant du ténofovir à la bithérapie dolutégravir et rilpivirine qui sera détaillée dans le paragraphe tolérance au regard de son objectif.

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une étude de pharmacocinétique et une étude d'interactions médicamenteuses, qui ne seront pas détaillées dans cet avis :

- une étude de pharmacocinétique (201676) ayant permis de démontrer la bioéquivalence de l'association fixe dolutégravir/rilpivirine (JULUCA) par rapport aux deux substances actives administrées individuellement (association libre),
- une étude d'interaction médicamenteuse (étude LAI116181) entre la rilpivirine et le dolutégravir ayant évalué la pharmacocinétique et la tolérance de ces molécules chez des sujets adultes sains.

09.1 Efficacité

Les données d'efficacité reposent sur les résultats à 48 semaines des deux études de phase III (SWORD 1 et SWORD 2), réalisées avec l'association libre dolutégravir et rilpivirine (2 comprimés en 1 prise par jour) chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement stable depuis au moins 6 mois par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non) et contrôlés virologiquement par cette trithérapie avec au moins 1 mesure d'ARN VIH-1/ml plasmatique < 50 copies/ml entre 12 et 6 mois avant l'inclusion, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidique de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

➤ Méthodologie des études SWORD 1 et SWORD 2

Les études SWORD 1 et SWORD 2 ont le même objectif et la même méthodologie. A ce titre, elles sont présentées conjointement.

Nom de l'étude	SWORD 1 (NCT02429791) et SWORD 2 (NCT02422797)
Objectif principal	Evaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL) par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non), la non infériorité du changement pour la bithérapie dolutégravir + rilpivirine par rapport à la poursuite du traitement d'origine, en termes de pourcentage de maintien du contrôle virologique à 48 semaines de traitement.
Méthode	Etudes de phase III, randomisées, ouvertes.
Cadre et lieu de l'étude	Etude SWORD 1 : 66 centres dans 13 pays (Argentine, Australie, Belgique, Canada, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Russie, Espagne, Taiwan, Royaume-Uni et États-Unis). Etude SWORD 2 : 60 centres dans 11 pays (Espagne, États-Unis, Canada, France, Allemagne, Russie, Taiwan, Argentine, Australie, Italie et Royaume-Uni.)
Critères de sélection	<p><u>Critères d'inclusion</u> Patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme*, âgés de 18 ans ou plus ; - sous trithérapie constituée de 2 INTI + 1 troisième agent (1 IP boosté ou non, 1 INNTI, ou 1 INI), stable depuis au moins 6 mois consécutifs avant l'inclusion ; - avec une charge virale (CV) indétectable dans les 12 mois avant l'inclusion : 2 mesures d'ARN VIH-1/ml plasmatique < 50 copies/ml au cours des 12 mois précédant la sélection, dont 1 dans la période de 6 à 12 mois et 1 dans la période de 0 à 6 mois ; et une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL lors de la sélection ; - sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux IP, INI, INTI ou INNTI. <p>*Les femmes en âge de procréer devaient avoir un test de grossesse négatif lors de la sélection et au jour 1 et avoir accepté une méthode de contraception pour éviter une grossesse.</p> <p><u>Critères de non inclusion, notamment :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - femme enceinte ou allaitante ou qui prévoit de le devenir au cours de l'essai ; - maladie de catégorie C du CDC, à l'exception d'un sarcome de Kaposi cutané ne nécessitant pas un traitement systémique ou d'un antécédent de cellules CD4+ < 200 cellules/mm³ ; - insuffisance hépatique ; - patient positif à l'antigène de surface du VHB lors de la sélection ou nécessitant un traitement anti-VHC au cours de l'essai ; - patient présentant un risque suicidaire important ; - médicaments associés à des torsades de pointes ; - anomalie biologique de grade ≥ 4 confirmée, à l'exception des anomalies lipidiques ; - anomalies biologiques suivantes : ALAT ≥ 5 fois LNS ou ALAT ≥ 3 fois LNS et bilirubine totale ≥ 1,5 fois LNS (avec > 35% de bilirubine conjuguée) ; - intervalle QT corrigé (QTc, selon la formule de Bazett) > 450 msec ou QTc (selon la formule de Bazett) > 480 msec pour les patients avec un bloc de branche.
Groupes de traitement	<p>Les patients inclus ont été randomisés selon un ratio 1:1 pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe dolutégravir (DTG) + rilpivirine (RPV) : 1 comprimé de 50 mg de dolutégravir et 1 comprimé de 25 mg de rilpivirine, soit 2 cp une fois par jour au cours d'un repas (association libre de dolutégravir et de rilpivirine) ; - groupe contrôle : maintien de la trithérapie conventionnelle constituée de 2 INTI associés à 1 INI ou 1 INNTI ou 1 IP boosté ou non, selon les posologies et mode d'administration des RCP respectifs. <p>La randomisation était stratifiée selon l'âge d'âge (< 50 ans ou ≥ 50 ans), la nature du 3ème agent antirétroviral de la trithérapie conventionnelle en cours et la participation prévue à l'étude DEXA (oui ou non).</p>

Déroulement de l'étude	Phase de traitement randomisée, ouverte, pendant 52 semaines. Une phase d'extension jusqu'à 148 semaines était prévue pour les patients du groupe dolutégravir (DTG) + rilpivirine (RPV). Les patients initialement randomisés dans le groupe contrôle et ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 pouvaient passer dans le groupe DTG + RPV jusqu'à la semaine 148. Après la semaine 148, les patients pouvaient participer à une troisième phase de suivi.
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48, selon l'analyse statistique « snapshot » sur la population ITT-E (analyse de non-infériorité). Les résultats sur la population PP sont également présentés.
Parmi les critères de jugement secondaires ou exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> - la proportion de patients en échec virologique à la semaine 48, selon l'analyse statistique « snapshot » sur la population ITT-E. Etaient considérés en échec virologique les patients : <ul style="list-style-type: none"> o présentant une charge virale ARN VIH-1 \geq 50 copies/mL à la semaine 48 ; o sortis d'essai pour manque d'efficacité ; o sortis d'essai pour une autre raison et présentant une charge virale ARN VIH-1 \geq 50 copies/mL ; o ou ayant changé de traitement antirétroviral. - Variation par rapport à l'inclusion du nombre de lymphocytes T CD4+ (critère exploratoire). - qualité de vie évaluée par le Symptom Distress Module (SDM) et le questionnaire de satisfaction au traitement (HIV TSQs) le 1er jour de l'étude et aux semaines 4, 24 et 48
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Il était prévu d'inclure 476 patients (238 par groupe), pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 10%) avec une puissance de 90%, en supposant un taux de répondeur de 87% et un niveau de significativité du test unilatéral de 0,025.
Analyse statistique	<p><u>Population d'analyse en intention de traiter (ITT)</u> : tous les patients randomisés et ayant reçu au moins une dose de traitement, utilisée comme population d'analyse primaire de l'efficacité. L'analyse de tolérance était aussi réalisée sur cette population.</p> <p><u>Population Per Protocol (PP)</u> : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation majeure du protocole (y compris sans violation des critères d'inclusion), utilisée comme population d'analyse secondaire de l'efficacité.</p> <p><u>Hypothèse d'évaluation</u>: la non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC95% de la différence ajustée sur les facteurs de stratification de taux de réponse virologique entre les 2 groupes (groupe DTG + RPV – groupe contrôle), était > -10%.</p> <p><u>Analyse groupée des deux études</u> : une analyse groupée des résultats des deux études était prévue au protocole, selon la même méthode statistique que celle décrite pour le critère de jugement principal, avec une borne de non-infériorité de -8,0 % et une puissance > 90%.</p>

Résultats des études SWORD 1 et SWORD 2

► Population d'étude

Au total, 1 024 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie conventionnelle ont été randomisés et traités dans les deux études (508 dans l'étude SWORD 1 et 516 dans l'étude SWORD-2). A la date de l'analyse (à 48 semaines), 94% des patients du groupe DTG + RPV (versus 93% pour le groupe contrôle) recevaient toujours le traitement à l'étude et 6% (versus 7%) l'ont arrêté avant cette date ; les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'un événement indésirable (3% versus < 1%) et la décision du patient (< 1% versus 3%).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales ont été comparables entre les deux groupes de traitement dans les deux études. Dans l'analyse groupée des deux études, l'âge médian des patients inclus était de 43 ans [min-max : 21 – 79] (28% ≥ 50 ans et 3% ≥ 65 ans), 22% étaient de sexe féminin, 20% étaient non caucasiens et 77% étaient asymptomatiques (stade A de la classification CDC). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 600 cellules/mm³ et un taux de CD4+ inférieur à 350 cellules/mm³ a été rapporté chez seulement 11% des patients.

Le traitement antérieur a été également réparti entre les 2 groupes (Tableau 1) : tous les patients recevaient une trithérapie à base de 2 INTI (dont ténofovir DF et emtricitabine dans environ 70%) et plus de la moitié des patients (54%) recevaient un INNTI, 26% un IP et 20% un INI comme 3^{ème} agent de leur trithérapie conventionnelle avant la randomisation. A noter que le nombre de patients dont le traitement antérieur comportait du dolutégravir ou de la rilpivirine était limité dans ces études (< 10%). L'ancienneté du traitement antirétroviral antérieur était de 52 mois [min-max : 8 – 270 mois] en moyenne.

Tableau 1 : Traitement antirétroviral antérieur lors de la sélection dans les études SWORD 1 et SWORD 2, n (%)

Trithérapie lors de la sélection (2 INTI + 1 INNTI ou 1 IP ou 1 INI)	SWORD 1		SWORD 2		Données groupées	
	DTG + RPV N = 252	Trithérapie N = 256	DTG + RPV N = 261	Trithérapie N = 255	DTG + RPV N = 513	Trithérapie N = 511
INTI	252 (100)	256 (100)	261 (100)	255 (100)	513 (100)	511 (100)
<i>dont ténofovir</i>	184 (73)	172 (67)	190 (73)	187 (73)	374 (73)	359 (70)
INNTI	131 (52)	134 (52)	144 (55)	144 (56)	275 (54)	278 (54)
<i>dont éfavirenz</i>	83 (33)	86 (34)	102 (39)	103 (40)	185 (36)	189 (37)
<i>dont rilpivirine</i>	18 (7)	17 (7)	15 (6)	22 (9)	33 (6)	39 (8)
IP	75 (30)	74 (29)	58 (22)	62 (24)	133 (26)	136 (27)
<i>dont darunavir</i>	31 (12)	19 (7)	28 (11)	21 (8)	59 (11,5)	40 (8)
INI	46 (18)	48 (19)	59 (23)	49 (19)	105 (20)	97 (19)
<i>dont raltégravir</i>	13 (5)	22 (9)	30 (11)	22 (9)	43 (8)	44 (9)
<i>dont dolutégravir</i>	16 (6)	17 (7)	17 (7)	16 (6)	33 (6)	33 (6)
<i>dont elvitégravir</i>	17 (7)	9 (4)	12 (5)	11 (4)	29 (6)	20 (4)
Autre	15 (6)	9 (4)	12 (5)	11 (4)	27 (5)	20 (4)

► Résultats d'efficacité

La non infériorité du changement vers la bithérapie dolutégravir et rilpivirine a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC95% de la différence ajustée > -10%) par rapport à la poursuite de la trithérapie conventionnelle sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48, à la fois (tableau 2) :

- dans la population ITT (95% versus 96% dans l'étude SWORD 1, avec une différence ajustée de -0,6%, IC95% [- 4,3 ; 3,0] ; et 94% dans chaque groupe dans l'étude SWORD 2, avec une différence ajustée de 0,2% [- 4,3 ; 3,0]) (critère de jugement principal),
- et dans la population per protocole (96% dans chaque groupe dans chaque étude; avec une différence ajustée de - 0,6% [- 4,1 ; 2,9] dans l'étude SWORD 1 ; et de - 0,4% [- 4,3 ; 3,5] dans l'étude SWORD 2).

Ce résultat a été confirmé dans l'analyse groupée des deux études au seuil de non infériorité prédéfini (limite inférieure de l'IC95% de la différence > -8%) à la fois dans l'analyse ITT (95% dans chaque groupe, différence ajustée -0,2 [-3,0 ; 2,5]) et dans l'analyse PP (96% dans chaque groupe, différence ajustée -0,5 [-3,1 ; 2,1]). Les analyses en sous-groupe (Tableau 3), notamment selon les facteurs de stratification (âge, traitement antérieur l'inclusion), ainsi que les analyses sur les critères secondaires n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Cependant, il est à noter que le nombre de patients ayant un taux de CD4+ faible (< 350 cellules/μL) était très limité dans ces études et dans l'analyse groupée, la réponse a été plus faible chez ces patients (51/58 [88%] et 46/52 [88%] dans les deux groupes) que chez ceux ayant un taux de CD4+ plus élevé (435/455 [96%] et 439/459 [96%] dans les deux groupes).

Tableau 2 : Etudes SWORD 1 & 2 - Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 (CV) < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse statistique « snapshot ») (Population ITT-E et PP)

	SWORD 1		SWORD 2		Données groupées	
	DTG + RPV	Trithérapie	DTG + RPV	Trithérapie	DTG + RPV	Trithérapie
Critère principal de jugement : charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48						
Analyse ITT-E, N	252	256	261	255	513	511
CV < 50 copies/mL % (n)	95 (240)	96 (245)	94 (246)	94 (240)	95 (486)	95 (485)
Différence ajustée* de proportion % [IC95%]	- 0,6 [- 4,3 ; 3,0]		+ 0,2 [- 3,9 ; 4,2]		- 0,2 [- 3,0 ; 2,5]	
Analyse PP, N	226	226	231	227	457	453
CV < 50 copies/mL, % (n)	96 (217)	96 (218)	95 (220)	96 (217)	96 (437)	96 (435)
Différence ajustée* de proportion % [IC95%]	- 0,6 [- 4,1 ; 2,9]		- 0,4 [- 4,3 ; 3,5]		- 0,5 [- 3,1 ; 2,1]	
Critères secondaires (analyse ITT)						
Echec virologique, % (n/N)	< 1 (2/252)	< 1 (2/256)	< 1 (1/261)	2 (4/255)	< 1 (3/513)	1 (6/511)
Différence ajustée* de proportion % [IC95%]	0,0 [- 1,3 ; 1,4]		- 1,0 [- 2,4 ; 0,5]		- 0,5 [- 1,4 ; 0,5]	
Variation des CD4+, en cellules/μL						
Valeur initiale, médiane	611,5	638,0	609,0	628,0	611,0	638,0
Gain à la semaine 48	+25,0	+35,0	+29	+13,0	+28,0	+22,0

* basée sur l'analyse du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifiée sur l'âge (< ou ≥ 50 ans) et sur la nature du 3^{ème} agent (IP, INNTI ou INTI)

Analyse selon l'approche Snapshot : Analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54 pour l'analyse à 48 semaines.

Tableau 3 : ARN VIH-1 (CV) < 50 copies/mL à la semaine 48 selon les caractéristiques à l'inclusion (Données groupées des études SWORD 1 et SWORD 2)

	Données groupées	
	DTG + RPV N = 513 n (%)	Trithérapie N = 511 n (%)
CD4+ à l'inclusion (cellules/ mm³)	395 (77)	364 (71)
< 350	51/58 (88%)	46/52 (88%)
≥ 350	435/455 (96%)	439/459 (96%)
Classe du 3^{ème} agent ARV à l'inclusion		
INI	99/105 (94%)	92/97 (95%)
INNTI	263/275 (96%)	265 / 278 (95%)
IP	124 / 133 (93%)	128 / 136 (94%)
Sexe		
Homme	375 / 393 (95%)	387 / 403 (96%)
Femme	111 / 120 (93%)	99 / 108 (91%)
Origine ethnique		
Causasiens	395 / 421 (94%)	380 / 400 (95%)
Afro-américains/origines africaines/autres	91/92 (99%)	105 / 111 (95%)
Age (années)		
<50	350 / 366 (96%)	348 / 369 (94%)
≥50	136 / 147 (93%)	137 / 142 (96%)

09.2 Résistance

Au cours des 48 premières semaines des études SWORD 1 et 2, deux patients dans chaque groupe ont présenté un échec virologique confirmé. La résistance aux INNTI associée à la

substitution K101K/E sans diminution de la sensibilité à la rilpivirine (FC=1,2) a été observée pour un sujet qui avait des problèmes d'adhésion au traitement et qui recevait dolutégravir plus rilpivirine. Aucune résistance à l'intégrase n'a été observée. La charge virale de ce patient était de 1 059 771 copies/mL à la visite présumée d'arrêt virologique et était de < 50 copies/mL à la visite d'arrêt. Aucune émergence de résistance associée à la substitution n'a été observée pour les trois autres sujets qui ont eu des échecs virologiques confirmés.

09.3 Qualité de vie et observance

La qualité de vie a été évaluée comme critère secondaire par le Symptom Distress Module (SDM) et le questionnaire de satisfaction au traitement (HIV TSQs) le 1^{er} jour de l'étude et aux semaines 4, 24 et 48.

La majorité des patients inclus dans les deux études de phase III (SWORD 1 et SWORD 2) l'ont été dans l'objectif de participer à la recherche de nouveaux traitements (59%) ou parce que leur praticien leur avait proposé (48%) ; cependant 27% des patients ont indiqué qu'ils étaient préoccupés par les événements indésirables à long terme de leur traitement en cours, alors qu'ils n'étaient que 3% à être motivés par les problèmes de tolérance qu'ils rencontraient effectivement avec celui-ci.

A 48 semaines, il n'a pas été mis en évidence d'impact cliniquement significatif sur la qualité de vie et sur l'observance (> 98%), qui étaient élevées à l'inclusion et stable au cours du traitement.

09.4 Tolérance/Effets indésirables

9.4.1 Données de tolérance issues des études cliniques

9.4.1.1 Etudes SWORD 1 ET SWORD 2

Dans les deux études de phase III (Etude SWORD 1 et SWORD 2), 1 024 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non), ont été randomisés et traités en ouvert pendant 48 semaines : 513 patients par la bithérapie dolutégravir (DTG) + rilpivirine (RPV) et 511 patients dans le groupe maintien de la trithérapie d'origine.

La plupart des patients (77% dans le groupe DTG + RPV versus 71% dans le groupe Trithérapie) ont eu au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe DTG + RPV (chez \geq 5% des patients) ont été : les nasopharyngites (10% dans les 2 groupes), les céphalées (8% versus 5%), les infections des voies respiratoires supérieures (5% versus 7%) et la diarrhée (6% versus 5%). (Tableau 4).

Les affections psychiatriques ont été rapportées chez 12% des patients (n=61) dans le groupe DTG + RPV et 6 % dans le groupe Trithérapie (n=32) : les EI relatifs à une dépression ont été rapportés chez 4% (n=22) versus 2% (n=8) et ceux relatifs à des comportements/idées suicidaires chez < 1% des patients (4 patients versus 3 patients).

Les EI considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé pour la bithérapie DTG + RPV (19%) par rapport à ceux ayant maintenu la trithérapie (2%), de même que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (4% [21 patients] versus < 1% [3 patients]).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe DTG + RPV (rapportés chez \geq 2% des patients) ont été : les céphalées (2%) et la diarrhée (2%). Les EI ayant conduit à l'arrêt de traitement les plus fréquents ont été les « affections psychiatriques » (2% [9 patients] versus < 1% [1 patient] dans le groupe contrôle) et les « affections gastro-intestinales » (1% [7 patients] versus aucun dans le groupe Trithérapie).

La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée (grades 1 ou 2). L'incidence des EI graves a été comparable entre les groupes de traitement (5% [27 patients] versus 4% [21 patients]), dont <

1% (4 patients versus 1 patient) dans chaque groupe jugés reliés au traitement. Les EI de grades 3 ou 4 considérés comme étant liés au traitement ont été :

- Grade 3 (n = 6) : tremblements, pneumonie aiguë à éosinophiles, idées suicidaires, dépression (n=2), atteinte hépatique d'origine médicamenteuse (tous survenus dans le groupe DTG+RPV).
- Grade 4 (n = 3) : anxiété, pancréatite aiguë dans le groupe DTG+RPV et tentative de suicide dans le groupe Trithérapie.

Tableau 4 : Etudes SWORD 1 et 2 – Incidence des événements indésirables au cours de la phase de switch précoce (incidence ≥ 5%) (Population d'analyse de la tolérance)

	SWORD 1		SWORD 2		Données groupées	
	DTG + RPV N = 252 n (%)	Trithérapie N = 256 n (%)	DTG + RPV N = 261 n (%)	Trithérapie N = 255 n (%)	DTG + RPV N = 513 n (%)	Trithérapie N = 511 n (%)
Tout EI	200 (79)	190 (74)	195 (75)	174 (68)	395 (77)	364 (71)
Nasopharyngite	28 (11)	28 (11)	21 (8)	22 (9)	49 (10)	50 (10)
Céphalée	23 (9)	17 (7)	18 (7)	6 (2)	41 (8)	23 (5)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (3)	10 (4)	17 (7)	27 (11)	24 (5)	37 (7)
Diarrhée	21 (8)	16 (6)	11 (4)	11 (4)	32 (6)	27 (5)
Douleur dorsale	9 (4)	19 (7)	6 (2)	12 (5)	15 (3)	31 (6)
Bronchite	7 (3)	5 (2)	16 (6)	10 (4)	23 (4)	15 (3)
Grippe	4 (2)	13 (5)	10 (4)	4 (2)	14 (3)	17 (3)
Arthralgie	8 (3)	4 (2)	13 (5)	5 (2)	21 (4)	9 (2)

9.4.1.2 Etude DEXA

Il s'agit d'une sous-étude des études SWORD 1 et SWORD 2, réalisée en ouvert, dont l'objectif était d'évaluer l'impact du changement d'une trithérapie contenant du ténofovir à la bithérapie dolutégravir et rilpivirine, sur la variation de la densité minérale osseuse à la semaine 48.

Au total, 102 patients ont été inclus dans cette analyse (53 patients dans le groupe bithérapie et 49 dans le groupe Trithérapie).

A 48 semaines (tableau 5), l'augmentation de la DMO a été supérieure dans le groupe ayant changé pour la bithérapie (1,34 % pour la DMO de la hanche et 1,46 % pour le rachis) par rapport à ceux ayant maintenu la Trithérapie (0,05% au niveau de la hanche et 0,15% pour le rachis). L'impact sur la réduction des fractures n'a pas été étudié.

Tableau 5 : Etude DEXA - Variation de la DMO de la Hanche et du rachis à la semaine 48 par rapport à l'inclusion (mesurée par la densité de surface en g/cm²) (Population ITT-ED)

Groupe de traitement	DMO à l'inclusion Moyenne (ET) (g/cm ²)	Variation moyenne entre l'inclusion et la semaine 48 (ET) (g/cm ²)	Moyenne ajustée* du pourcentage de variation entre l'inclusion et la semaine 48 (%; IC95%)	Différence ajustée* du pourcentage de variation (%; IC95%)	Valeur-p
Variation de la DMO de la Hanche (critère principal)					
DTG + RPV	n = 50 0,964 (0,1457)	n = 46 0,012 (0,0229)	n = 46 1,34 [0,68 ; 2,01]	1,29 [0,27 ; 2,31]	0,014
Trithérapie	n = 40 0,974 (0,1146)	n = 35 0,000 (0,0167)	n = 35 0,05 [- 0,71 ; 0,82]		
Variation de la DMO du rachis (critère secondaire)					
DTG + RPV	n = 52 1,063 (0,1613)	n = 46 0,015 (0,0300)	n = 46 1,46 [0,65 ; 2,28]	1,32 [0,07 ; 2,57]	0,039
Trithérapie	n = 42 1,086 (0,1495)	n = 35 0,000 (0,0316)	n = 35 0,15 [- 0,79 ; 1,09]		

* : analyses par un modèle ANCOVA ajusté sur les valeurs à l'inclusion de la DMO, de l'âge, et de l'IMC

9.4.2 Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

Cf. RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les données de tolérance cliniques concernant JULUCA sont limitées.

Dans les études cliniques de phase III (voir rubrique 5.1 du RCP), les effets indésirables les plus fréquemment rapportés considérés comme étant possiblement ou probablement liés à l'administration de l'association dolutégravir plus rilpivirine chez 513 sujets infectés par le VIH-1 étaient la diarrhée (2 %) et les céphalées (2 %).

L'effet indésirable le plus sévère, possiblement lié au traitement par le dolutégravir (issu des données groupées des études cliniques de phase IIb et de phase III), observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité incluant une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement liés aux composants de Juluca, issus des études cliniques et des notifications post-commercialisation sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le Tableau 6.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 6 Résumé tabulé des effets indésirables de Juluca sur la base des données issues des études cliniques et des notifications post-commercialisation avec Juluca et ses composants individuels

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence*	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Diminution du taux de globules blancs Diminution de l'hémoglobine Diminution du taux de plaquettes
	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Affections du système immunitaire	Indéterminée	Syndrome de restauration immunitaire
	Très fréquent	Augmentation du cholestérol total (à jeun) Augmentation du LDL cholestérol (à jeun)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit Augmentation des triglycérides (à jeun)
	Affections psychiatriques	Très fréquent
Fréquent		Rêves anormaux Dépression Troubles du sommeil Humeur dépressive Anxiété
Peu fréquent		Idées suicidaires ou tentative de suicide (en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées Sensations vertigineuses
	Fréquent	Somnolence
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Augmentation de l'amylase pancréatique Diarrhées
	Fréquent	Douleur abdominale Vomissements Flatulences Augmentation de la lipase Gêne abdominale

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence*	Effets indésirables
		Douleur abdominale haute Sécheresse buccale
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases (élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT))
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine
	Peu fréquent	Hépatite
	Rare	Insuffisance hépatique aiguë**
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Élévation de la créatine phosphokinase (CPK)
<p>* Les catégories de fréquences assignées sont basées sur les fréquences les plus élevées observées dans les études SWORD groupées ou dans les études réalisées avec les composants individuels</p> <p>** Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance post-commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La fréquence rare a été estimée sur la base des notifications post-commercialisation.</p>		

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Le dolutégravir et la rilpivirine ont été associés à des augmentations de la créatinine sérique survenant au cours de la première semaine de traitement, lorsqu'ils étaient administrés avec d'autres médicaments antirétroviraux. Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours des quatre premières semaines de traitement avec Juluca, puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 8,22 µmol/L (entre - 26,5 et 51,2 µmol/L) par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'inhibition du transport actif et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire. »

9.4.3 Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR prévoit de suivre et d'évaluer tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques.

Risques	
Risques identifiés importants	<p>DTG, RPV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dépression (incluant les comportements et idées suicidaires en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique) • Résistance** <p>DTG (risque potentiel pour RPV)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hépatotoxicité <p>DTG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité • Interaction médicamenteuse avec le dofetilide* ou le pilsicainide*

Risques potentiels importants	DTG, RPV <ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées graves ou sévères (grade 3 ou 4 selon DAIDS)
	DTG <ul style="list-style-type: none"> • Affections du rein • Rhabdomyolyse • Pancréatite RPV <ul style="list-style-type: none"> • Prolongation de l'intervalle QT • Diminution du cortisol sanguin
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisation chez le sujet âgé (>65 ans) • Utilisation pendant la grossesse/l'allaitement • Utilisation chez les enfants et adolescents (< 18 ans) • Données de tolérance à long-terme

*dofetilide et pilsicainide ne sont pas disponibles en Europe

** Il est à noter que le risque de résistance avec l'association fixe DTG/RPV n'est pas identique aux risques identifiés avec chacun des composants individuels, compte-tenu des différences concernant les indications.

9.4.4 Données récentes de pharmacovigilance

Le dolutégravir a fait l'objet d'une alerte pharmacovigilance portant sur un risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise, en début de grossesse, du dolutégravir³.

A noter qu'à ce jour, deux autres spécialités à base de dolutégravir seul (TIVICAY) ou en association (TRIUMEQ association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine) sont commercialisées en France.

En accord avec l'ANSM et l'EMA, un courrier a été adressé aux professionnels de santé concernés par le laboratoire ViiV titulaire de l'AMM des spécialités contenant le dolutégravir⁴.

09.5 Données d'utilisation chez les patients virologiquement contrôlés (Analyse fournie par le laboratoire)

En France, selon les données issues de la cohorte Dat'AIDS (période du 1er Octobre 2017 au 31 Mars 2018), sur 15 502 patients traités par antirétroviraux, 1 602 (12,9%) patients avec ARN VIH plasmatique ≤ 50 copies/ml recevaient une bithérapie ; dont 259 patients (soit 1,7% du total des patients traités) une bithérapie dolutégravir (TIVICAY) + rilpivirine (EDURANT).

Traitements actuels des 1602 patients en bithérapie avec ARN VIH ≤ 50 copies/ml (traitements prescrits chez plus de 10 patients) :

	N	P (%)
Edurant + Tivicay	269	16,8
Epivir + Tivicay	242	15,1
Intelence + Isentress	207	12,9
Isentress + Norvir + Prezista	133	8,3
Truvada	91	5,7
Norvir + Prezista + Tivicay	66	4,1
Isentress + Viramune	60	3,7
Epivir + Norvir + Prezista	56	3,5

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information>

⁴ Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anomalies-du-tube-neural-rapportees-chez-des-enfants-nes-de-meres-traitees-par-du-dolutegravir-au-moment-de-la-conception-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

Intelence + Norvir + Prezista	53	3,3
Norvir + Prezista + Viread	48	3,0
Reyataz + Tivicay	24	1,5
Tivicay + Viread	22	1,4
Norvir + Reyataz + Tivicay	21	1,3
Celsentri + Norvir + Prezista	20	1,2
Epivir + Norvir + Reyataz	20	1,2
Celsentri + Isentress	17	1,1
Emtriva + Norvir + Prezista	17	1,1
Emtriva + Tivicay	16	1,0
Isentress + Reyataz	14	0,9
Norvir + Prezista + Viramune	13	0,8
Celsentri + Tivicay	12	0,7
Cabotegravir + Rilpivirine	11	0,7
Edurant + Isentress	11	0,7

Profil des 1602 patients :

- Durée médiane d'infection par le VIH : 23 ans (IQR⁵ 13-28),
- Durée médiane de traitement antirétroviral : 19 ans (IQR 9-23),
- Durée médiane du traitement actuel : 26 mois (IQR 13-46),
- Valeur de la dernière mesure des CD4 : 673/ml (IQR 502-886).

Motifs d'arrêts du traitement précédent

	N	P (%)
Autres raisons. Cela comprend en autres : prévention de toxicité, décision du patient, non observance, début/fin de protocole...	490	31,8
Effets secondaires	488	31,7
Simplification	378	24,6
Echec	163	10,6
Intensification	20	1,3
Total	1539	100,0

010 RESUME & DISCUSSION

Le dossier s'appuie sur :

- deux études de phase III, de non-infériorité (SWORD 1 et SWORD 2), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du changement d'une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non) à la bithérapie libre de dolutégravir et rilpivirine (2 comprimés administrés une fois par jour) chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement stable depuis au moins 6 mois et contrôlés virologiquement par cette trithérapie avec au moins 1 mesure d'ARN VIH-1/ml plasmatique < 50 copies/ml entre 12 et 2 mois avant l'inclusion, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidique de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.
- une sous-étude des études SWORD 1 et SWORD 2 (étude DEXA), dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur la variation de la densité minérale osseuse du changement d'une trithérapie contenant du ténofovir à la bithérapie dolutégravir et rilpivirine.

⁵ IQR : Intervalle Inter-quartile (25%-75%)

Par ailleurs, le laboratoire a fourni une étude de pharmacocinétique (étude 201676) ayant permis de démontrer la bioéquivalence de l'association fixe dolutégravir/rilpivirine (JULUCA) par rapport aux deux substances actives administrées individuellement (association libre).

Au total, 1 024 patients ont été randomisés et traités dans les deux études SWORD 1 et SWORD 2 (508 dans l'étude SWORD 1 et 516 dans l'étude SWORD-2). L'âge médian des patients inclus était de 43 ans [min-max : 21 – 79] (28% ≥ 50 ans et 3% ≥ 65 ans), 22% étaient de sexe féminin, 80% étaient caucasiens et 77% des patients étaient asymptomatiques (stade A de la classification CDC). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 600 cellules/mm³ et un taux de CD4+ inférieur à 350 cellules/mm³ a été rapporté chez seulement 11% des patients.

Le traitement antérieur au moment de l'inclusion était constitué d'une trithérapie à base de 2 INTI (dont ténofovir DF et emtricitabine dans environ 70%) et plus de la moitié des patients (54%) recevaient un INNTI, 26% un IP et 20% un INI comme 3ème agent de leur trithérapie conventionnelle. A noter que le nombre de patients dont le traitement antérieur comportait du dolutégravir ou de la rilpivirine était limité dans ces études (< 10%). L'ancienneté du traitement antirétroviral antérieur était de 52 mois [min-max : 8 – 270 mois] en moyenne.

Le critère de jugement principal a été la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48, sur la population ITT-E (analyse de non-infériorité). Les résultats sur la population PP sont également présentés.

La non infériorité du changement de la trithérapie conventionnelle vers la bithérapie libre dolutégravir et rilpivirine a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC95% de la différence ajustée > -10%) sur la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48, à la fois :

- dans la population ITT (95% versus 96% dans l'étude SWORD 1, avec une différence ajustée de -0,6%, IC95% [- 4,3 ; 3,0] ; et 94% dans chaque groupe dans l'étude SWORD 2, avec une différence ajustée de 0,2% [- 4,3 ; 3,0]) (critère de jugement principal)
- et dans la population per protocole (96% dans chaque groupe dans chaque étude; avec une différence ajustée de - 0,6% [- 4,1 ; 2,9] dans l'étude étude SWORD 1 ; et de - 0,4% [- 4,3 ; 3,5] dans l'étude étude SWORD 1).

Ce résultat a été confirmée dans l'analyse groupée des deux études au seuil de non infériorité prédéfini (limite inférieure de l'IC95% de la différence ajustée > -8%) à la fois dans l'analyse ITT (95% dans chaque groupe, différence ajustée -0,2 [-3,0 ; 2,5]) et dans l'analyse PP (96% dans chaque groupe, différence ajustée -0,5 [-3,1 ; 2,1]). Les analyses en sous-groupe, notamment selon les facteurs de stratification (Âge, traitement antérieur l'inclusion), ainsi que les analyses sur les critères secondaires n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes.

Le profil de tolérance a été globalement comparable entre les deux groupes. Les EI considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé pour la bithérapie DTG + RPV (19%) par rapport à ceux ayant maintenu la trithérapie (2%), de même que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (4% [21 patients] versus < 1% [3 patients]). Les affections psychiatriques ont été rapportées chez 12% des patients (n=61) dans le groupe DTG + RPV et 6 % dans le groupe Trithérapie (n=32) : les EI relatifs à une dépression ont été rapportés chez 4% (n=22) versus 2% (n=8) des patients et ceux relatifs à des comportements/idées suicidaires chez < 1% des patients (4 patients versus 3 patients).

Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés dans le groupe DTG + RPV (rapportés chez ≥ 2% des patients) ont été : les céphalées (2%) et la diarrhée (2%). Les EI ayant conduit à l'arrêt de traitement les plus fréquents ont été les « affections psychiatriques » (2% [9 patients] versus < 1% [1 patient] dans le groupe contrôle) et les « affections gastro-intestinales » (1% [7 patients] versus aucun dans le groupe Trithérapie).

Dans la sous-étude des études SWORD 1 et SWORD 2 (étude DEXA), réalisée en ouvert chez 102 patients (53 patients dans le groupe bithérapie et 49 dans le groupe trithérapie), dont l'objectif était d'évaluer l'impact du changement d'une trithérapie contenant du ténofovir à la bithérapie dolutégravir et rilpivirine, sur la variation de la densité minérale osseuse (DMO) à la semaine 48,

une amélioration modeste a été observée dans le groupe ayant changé pour la bithérapie (1,34 % pour la DMO de la hanche et 1,46 % pour le rachis) par rapport à ceux ayant maintenu la trithérapie à base de TDF (0,05% au niveau de la hanche et 0,15% pour le rachis). L'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) n'a pas été étudié.

En conclusion, l'efficacité de la bithérapie libre dolutégravir + rilpivirine a été démontrée dans le cadre d'une stratégie de switch (stratégie de désescalade) chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INNTI ou 1 INI ou 1 IP boosté ou non) en cours depuis au moins 6 mois et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien du contrôle virologique à 48 semaines de traitement.

Le profil de tolérance a été concordant avec les données antérieurement rapportées avec les différents composants de l'association. Cependant, la population sélectionnée limite la portée des résultats. En effet, les critères de non inclusion étaient multiples (cf. rubrique 9.1) et incluaient notamment : femme enceinte ou allaitante ou qui prévoit de le devenir au cours de l'essai, maladie de catégorie C du CDC, maladie de catégorie C du CDC, insuffisance hépatique, coinfection VHB lors de la sélection ou nécessité d'un traitement anti-VHC au cours de l'essai et un risque suicidaire important ; ce qui limite la transposabilité des résultats dans ces populations.

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe dolutégravir/rilpivirine (JULUCA) sont extrapolées des données cliniques des deux substances actives administrées séparément (association libre).

L'impact de cette stratégie sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En l'état actuel des données, JULUCA n'est pas susceptible d'apporter de réponse supplémentaire au besoin médical identifié par rapport à la prise séparée des deux composants de l'association (TIVICAY + EDURANT).

010.1 Programme d'études

Etudes en cours ou à venir :

Etudes	Résumé des objectifs	Etat d'avancement
Essais SWORD 1 et SWORD 2	Caractériser l'activité antivirale à long-terme et la tolérance de DTG+RPV jusqu'à la semaine 148	Etudes en cours Rapports finaux prévus en Décembre 2021
Etude 205868 : étude pédiatrique	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de DTG/RPV (JULUCA) chez les enfants âgés de 6 à < 18 ans.	Début en 2018
PASS : Etude de cohorte observationnelle et prospective (cohorte EuroSIDA)	Evaluer et comparer la survenue des réactions d'hypersensibilité, hépatotoxicité et réactions cutanées graves (catégorie DAIDS 3 ou 4) chez les patients recevant du dolutégravir (avec ou sans abacavir) ou d'autres inhibiteurs d'intégrase (avec ou sans abacavir).	Etude en cours Rapport final prévu Q2 2020
Etude 200336 : étude interventionnelle prospective	Evaluer la pharmacocinétique et la sécurité de l'association fixe DTG/ABC/3TC chez les femmes enceintes.	Etude en cours Rapport final prévu en 2022.
Registre des Grossesses sous Antirétroviraux (Antiretroviral Pregnancy Registry)	Surveiller les expositions prénatales aux ARV afin de détecter une augmentation potentielle du risque de malformations congénitales.	Rapport intermédiaire 2 fois par an. Les données issues de l'APR seront présentées dans les PBRER.
Etude COMBINE-2 : étude en vie réelle	Evaluer l'efficacité et la tolérance des bithérapies à base de dolutégravir (DTG/RPV ou DTG/3TC)	Etude planifiée Soumission du protocole prévue en Juin 2018

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

- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement (Morlat avril 2018)⁶

2 INTI	INNTI	N cp/ j	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI	N cp/ j	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si HLA-B*5701 négatif - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> - Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. - Interactions médicamenteuses avec cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	<ul style="list-style-type: none"> - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r	N cp/ j	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte. - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

ténofovirDF = ténofovir disoproxil fumarate (TDF)

* Si 2 INTI sous formes génériques

⁶ https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

Chez les patients virologiquement contrôlés⁷

Une fois obtenu le succès virologique (CV < 50 copies/ml), que ce soit après une première ligne de traitement ou un traitement de relais, une modification du traitement antirétroviral peut s'avérer utile ou nécessaire dans des circonstances et avec des objectifs variables.

D'une manière générale, il s'agit d'individualiser le traitement pour gagner en tolérance et/ou simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immunovirologique.

Plus particulièrement, il peut s'agir de :

- améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou d'unités de prises ;
- corriger ou prévenir des événements indésirables, notamment sur le plan cardiovasculaire et métabolique, rénal, ou osseux ;
- corriger ou prévenir des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'initiation d'un nouveau médicament.

La plupart des essais thérapeutiques de "switch" ont été réalisés chez des patients en succès virologique dans une perspective de simplification ou d'amélioration de tolérance. Or, le changement d'un traitement antirétroviral efficace est devenu une pratique de plus en plus fréquente, souvent dans des circonstances non explorées par ces essais thérapeutiques.

La simplification du traitement antirétroviral doit être discutée avec le patient. En fonction de son histoire thérapeutique, de son mode de vie et de la façon dont il conçoit la simplification, plusieurs stratégies peuvent être proposées :

- diminution du nombre de prises et/ou du nombre de comprimés ;
- diminution de dose ;
- retrait du ritonavir en association avec atazanavir ;
- remplacement du fumarate de ténofovir disoproxil par du ténofovir alafénamide ;
- diminution du nombre de jours de traitement ;
- diminution du nombre d'antirétroviraux.

Dans les recommandations françaises et européennes (Morlat 2017), la diminution du nombre d'antirétroviraux inclut le switch vers une bithérapie à base de :

- dolutégravir+rilpivirine ;
- IP/r + 3TC, en particulier lorsque l'IP est le darunavir.

Le groupe d'experts recommande que les décisions relatives aux modifications de traitement dans les situations complexes, où de nombreux paramètres doivent être pris en compte, soient prises au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires.

Place de JULUCA dans la stratégie thérapeutique

Selon le rapport Morlat 2017, la bithérapie dolutégravir/rilpivirine s'intègre dans les différentes stratégies d'optimisation thérapeutique recommandées chez les patients virologiquement contrôlés après une première ou deuxième ligne de trithérapie conventionnelle et sans antécédent d'échec, dans des circonstances spécifiques et avec des objectifs variables (maximiser l'efficacité, minimiser la toxicité, minimiser les interactions médicamenteuses ou minimiser l'émergence de résistance en cas d'échec...). Le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.

Les données disponibles permettent de conclure que cette bithérapie chez des patients dont la charge virale est indétectable (<50 copies/mL) sous trithérapie, permet de maintenir cette

⁷ https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_optimisation.pdf

indétectabilité à la 48^{ème} semaine de traitement, avec un risque important de survenue d'effets indésirables en particulier d'ordre neuropsychiatrique.

JULUCA permet donc une simplification thérapeutique par rapport à la prise séparée des deux composants (1cp/j versus 2 cp/j) lorsque la prescription de cette bithérapie est envisagée chez le patient virologiquement contrôlé et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance.

Il est préférable de réserver cette bithérapie à des patients dont la charge virale est indétectable depuis un an et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance, le nombre de CD4 supérieur à 400 cellules/mm³ (le nombre médian des CD4 des patients inclus dans les études étant de l'ordre de 600 cellules/mm³), et dont le nombre de CD4 n'est jamais passé au dessous de 200 cellules/mm³, situation traduisant un « réservoir cellulaire » de VIH important.

Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse de la rilpivirine.

Compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutegravir au moment de la conception et au 1^{er} trimestre de la grossesse, et en l'attente de données complémentaires, la Commission ne recommande pas JULUCA chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural, celui-ci étant actuellement évalué à 0,9% (IC95% : 0,37-2,4) parmi des patientes traitées par dolutégravir versus 0,1% (IC95% : 0,07-0,21) parmi des patientes traitées par d'autres antirétroviraux. Un effet classe ne peut être exclu. En l'attente de données complémentaires, il est également nécessaire de prescrire une méthode contraceptive efficace pour ces femmes.

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

012.1 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.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention lorsque la prescription d'une bithérapie dolutégravir + rilpivirine est envisagée chez un patient virologiquement contrôlé et sans antécédent d'échec virologique ou de résistance.

- ▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité et de tolérance améliorés,
- de l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport à la prise séparée des deux composants de l'association (TIVICAY + EDURANT),
- de l'absence d'impact sur l'organisation des soins.

JULUCA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

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

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

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

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la non-infériorité démontrée du passage d'une trithérapie conventionnelle à la bithérapie dolutégravir + rilpivirine, chez des patients dont la charge virale est indétectable (< 50 copies/mL) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien de cette indétectabilité à la 48^{ème} semaine,
- d'un profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses relativement favorable, avec un risque important de survenue d'effets indésirables en particulier d'ordre neuropsychiatriques du fait d'une toxicité de chacun des deux produits,
- d'un risque important de développement de résistances en cas d'échec du traitement,
- du recul insuffisant (données à 48 semaines) pour évaluer l'impact potentiel de cette stratégie d'allègement en termes d'amélioration de la morbi-mortalité et/ou de la qualité de vie à long terme par rapport à la poursuite d'une trithérapie conventionnelle,

la Commission considère que JULUCA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) virologiquement contrôlés (AMM) par rapport aux trithérapies conventionnelles et à l'association libre de ses deux composants.

012.3 Population cible

La population cible de JULUCA est constituée par les patients adultes virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 <50 copies/mL) sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et sans résistance connue ou suspectée aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse ou aux inhibiteurs d'intégrase.

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

D'après le rapport Morlat 2017, on estime qu'en 2013, 153 400 (IC à 95 % : 150 300 – 156 200) personnes vivaient avec le VIH (PVVIH). Parmi ces personnes, 84 % connaissaient leur infection par le VIH, 75 % étaient sous traitement antirétroviral (TARV) et 68 % avaient une charge virale contrôlée (< 50 copies/mL) ; ces pourcentages sont en augmentation par rapport à 2010. Aussi, 84 % des PVVIH connaissaient leur infection par le VIH, 90 % des personnes diagnostiquées étaient sous TARV, et 90 % des personnes sous TARV avaient une charge virale (CV) contrôlée.

En France, en 2015, on dénombrait 133 900 personnes prises en charge pour le VIH (CNAMTS 2017).

Selon le rapport Morlat de 2017 (Morlat 2017) :

- 2 200 personnes vivant avec le VIH ont moins de 18 ans, ce qui amène à 131 700 patients âgés ≥ 18 ans pris en charge pour le VIH ;
- 90% de ces personnes prises en charge pour le VIH et âgés ≥ 18 ans étaient traités par ARV ce qui amène à une population de 118 500 personnes.
- 90% des patients pris en charge pour le VIH, âgés ≥ 18 ans, traités par ARV avaient une charge virale indétectable (CV < 50 copies/mL), soit 106 650 personnes.

Le remplacement d'une trithérapie par l'association dolutégravir + rilpivirine peut être envisagé chez des patients virologiquement contrôlés n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et sans résistance connue ou suspectée aux INNTI ou aux INI et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de quantifier cette population.

A titre indicatif, les spécialités à base de dolutégravir (TIVICAY) et rilpivirine (EDURANT) étant commercialisées, certains patients reçoivent déjà une bithérapie associant ces deux traitements (association libre).

Ainsi, en France, en 2017, selon les données du second semestre 2017 issues de la cohorte Dat'AIDS⁸, sur 15 276 patients traités, 1602 (12,9%) patients avec ARN VIH Plasmatique ≤50 copies/ml recevaient une bithérapie ; dont 259 patients (soit 1,7%) une bithérapie dolutégravir + rilpivirine, ce qui représente après extrapolation un total d'environ 14 000 patients traités en France par une bithérapie, dont environ 2000 par la bithérapie dolutégravir + rilpivirine.

En conséquence, la population cible de JULUCA ne peut être estimée avec précision mais sera largement inférieure à l'estimation de 106 650 adultes, traités par ARV et virologiquement contrôlés, compte tenu du pourcentage plus restreint de patients éligibles à ce traitement (patients virologiquement contrôlés n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur et sans résistance connue ou suspectée aux INNTI ou aux INI et à qui on souhaite proposer un traitement sans INTI ni IP/r).

⁸ Estimation faite par le laboratoire.

► Conditionnements :

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

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, et en l'attente de données complémentaires, la Commission ne recommande pas JULUCA chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural, celui-ci étant actuellement évalué à 0,9% (IC95% : 0,37-2,4) parmi des patientes traitées par dolutégravir versus 0,1% (IC95% : 0,07-0,21) parmi des patientes traitées par d'autres antirétroviraux. Un effet classe ne peut être exclu. En l'attente de données complémentaires, il est également nécessaire de prescrire une méthode contraceptive efficace pour ces femmes.