



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 21 février 2018

*L'avis de la Commission de la Transparence adopté le 7 mars 2018
a fait l'objet d'une audition examinée le 20 juin 2018.*

**darunavir 800 mg/cobicistat 150 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir
alafénamide 10 mg**

SYMTUZA 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 34009 301 150 6 0)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J05AR22 (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	« SYMTUZA est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg). L'utilisation de SYMTUZA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP) »

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

SMR	Insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
ISP	SYMTUZA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	SYMTUZA contient 800 mg de darunavir et 150 mg de cobicistat (potentialisateur pharmacocinétique) et 2 INTI (ténofovir alafénamide/emtricitabine). Il est donc destiné à être pris une fois par jour chez les patients naïfs ou chez les patients prétraités dont le VIH n'a aucune mutation sur le gène de la protéase, en alternative à la trithérapie darunavir/ritonavir + 2 INTI (soit 3 comprimés une fois par jour). La Commission considère que SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique : - en raison du niveau de preuve non optimal de la démonstration de son efficacité et de sa tolérance, en l'absence d'étude clinique chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en première ligne, en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association à 2 INTI, - de l'absence de démonstration de sa bioéquivalence par rapport à une trithérapie comportant du darunavir potentialisé par du ritonavir, de l'emtricitabine et du ténofovir sous forme de ténofovir alafénamide, - de la possibilité de concentrations suboptimales du darunavir en présence de cobicistat, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance. Dans une étude de bioéquivalence pharmacocinétique (étude GS-US-216-0115), la concentration résiduelle (Cmin) de darunavir a été d'environ 30% plus basse avec le cobicistat qu'avec le ritonavir. A noter que la FDA¹ et l'EMA² ont récemment fait état d'une augmentation du risque d'échec du traitement et de transmission materno-foetale du VIH avec l'association darunavir/cobicistat en raison d'une réduction de l'exposition au darunavir et au cobicistat, - de l'absence de données pharmacologiques concernant les interactions du cobicistat avec les principales molécules pouvant être utilisées chez les patients infectés par le VIH-1; les interactions du cobicistat mentionnées dans le RCP étant pour la plupart théoriques, déduites de celles du ritonavir, alors que le profil de ces deux molécules n'est pas strictement superposable, - de l'absence de démonstration d'une meilleure observance par rapport aux trithérapies n'étant pas incluses en une association fixe, - de la nécessité de la prise avec de la nourriture alors qu'existe, dans la même indication, des associations n'ayant pas cet inconvénient. En conclusion, l'intérêt de l'utilisation de SYMTUZA, en une prise par jour, par rapport aux médicaments actuellement recommandées en première ligne, en particulier en alternative au darunavir/ritonavir + 2 INTI, n'est pas établi. Cette spécialité n'a pas démontré apporter un bénéfice en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents et expose à un risque important d'interaction médicamenteuse en raison de la présence de cobicistat comme potentialisateur du darunavir, alors que l'association darunavir/ritonavir + 2 INTI a bien démontré son efficacité et sa bonne tolérance. En conséquence SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

¹ Alerte FDA disponible sur :

<http://s2027422842.t.en25.com/e/es?s=2027422842&e=96974&elqTrackId=B1F0B909CCF90C71B9C490C37BFE6647&elq=0600127116964d22a78ccf5971c6f8a0&elqaid=3795&elqat=1> (consulté le 22 juin 2018)

² Alerte EMA disponible sur : <http://i-base.info/hb/34341> (consulté le 22 juin 2018)

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21/09/2017 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Listes I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée à certains spécialistes
Classification ATC	2017 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 J05AR22 emtricitabine, ténofovir alafénamide, darunavir et cobicistat

02 CONTEXTE

SYMTUZA est une nouvelle trithérapie fixe de 2 INTI³ + 1 IP¹ + 1 booster d'IP, administré en 1 prise unique d'un comprimé, indiqué chez les adultes et les adolescents naïfs de traitement ou prétraités. SYMTUZA contient :

- 2 INTI : emtricitabine + ténofovir alafénamide (TAF), nouvelle pro-drogue du ténofovir
- 1 IP : le darunavir à 800 mg
- 1 booster d'IP : le cobicistat, nouveau booster dépourvu d'action antivirale

Les molécules associées à doses fixes dans SYMTUZA sont disponibles dans les spécialités suivantes :

- PREZISTA, comprimé pelliculé : darunavir 400 mg et 800 mg,
- TYBOST⁴, comprimé pelliculé : cobicistat 150 mg,
- REZOLSTA⁵ : association à doses fixes de darunavir 800 mg/cobicistat 150mg,
- DESCOVY⁶ : association à doses fixes d'emtricitabine (FTC) et le ténofovir alafénamide (TAF).

Il s'agit donc d'une association à dose fixe de REZOLSTA + DESCOVY.

Pour rappel, le cobicistat a obtenu une AMM en tant que potentialiseur de l'elvitégravir (INI) dans les spécialités STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil) et GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide), et a obtenu un SMR important en raison d'une efficacité importante démontrée chez les patients naïfs versus les alternatives de première ligne, avec un profil de tolérance satisfaisant. En revanche, le SMR de ce produit seul (TYBOST) où en association fixe au darunavir 800 mg (REZOLSTA) a été considéré comme insuffisant (avis de la CT du 7 mai 2014 et du 20/01/2016) compte tenu de l'absence de donnée comparative d'efficacité et de tolérance versus le darunavir potentialisé par le ritonavir et d'un risque potentiel d'interactions médicamenteuses plus élevé que celui du darunavir potentialisé par le ritonavir.

³ inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

⁴ TYBOST (cobicistat), potentialisateur d'antirétroviral. Avis de la Commission de la transparence du 7 mai janvier 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742475/fr/tybost-cobicistat-potentialisateur-d-antiretroviral.

⁵ REZOLSTA (darunavir/cobicistat), antirétroviral. Avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2607076/fr/rezolsta-darunavir/cobicistat-antiretroviral

⁶ DESCOVY (emtricitabine, ténofovir alafénamide), association d'antirétroviraux. Avis de la Commission de la transparence du 07 juin 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774120/fr/descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux.

A noter que comme REZOLSTA, l'indication de SYMTUZA est restreinte aux patients naïfs ou aux patients prétraités dont le VIH n'a aucune mutation sur le gène de la protéase et ayant une charge virale faible et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L (voir rubrique posologie). En effet, la dose de darunavir incluse dans ces associations (800 mg) ne permet pas les adaptations posologiques qui sont nécessaires dans les situations complexes telles que les patients nécessitant des doses quotidiennes de 1 200 mg de darunavir.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« SYMTUZA est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg).

L'utilisation de SYMTUZA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).»

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Posologie

La posologie recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg, est d'un comprimé une fois par jour avec de la nourriture.

Patients naïfs d'ARV

La posologie recommandée est d'un comprimé pelliculé de SYMTUZA une fois par jour avec de la nourriture.

Patients prétraités par des ARV

La posologie d'un comprimé pelliculé de SYMTUZA une fois par jour avec de la nourriture peut être utilisée chez les patients déjà exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans mutations associées à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V) et avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $< 100\,000$ copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L (voir rubrique 4.1 du RCP).

Conseils en cas d'oubli d'une ou de plusieurs doses

En cas d'oubli d'une dose de SYMTUZA dans les 12 heures qui suivent l'horaire habituel de la prise, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de SYMTUZA avec de la nourriture. Si l'oubli a été constaté plus de 12 heures après l'horaire habituel de la prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Populations particulières

Sujets âgés

L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent SYMTUZA doit être utilisé avec précaution chez les patients âgés de plus de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de SYMTUZA n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B) ; cependant, SYMTUZA doit être utilisé avec précaution chez ces patients car le darunavir et le cobicistat, composants de SYMTUZA, sont métabolisés par le système hépatique.

SYMTUZA n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C) et ne doit donc pas être utilisé chez ces patients (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de SYMTUZA n'est nécessaire chez les patients présentant un débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault ($DFGe_{CG}$) ≥ 30 ml/min.

Le traitement par SYMTUZA ne doit pas être instauré chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ est < 30 ml/min, car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de SYMTUZA dans cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

La prise de SYMTUZA doit être interrompue chez les patients dont le $DFGe_{CG}$ chute en dessous de 30 ml/min en cours de traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SYMTUZA chez les enfants âgés de 3 à 11 ans, ou pesant moins de 40 kg, n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour des raisons de sécurité, SYMTUZA ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 3 ans (voir rubriques 4.4 et 5.3).

Mode d'administration

SYMTUZA doit être pris par voie orale, une fois par jour, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé ne doit pas être écrasé. »

05 BESOIN MEDICAL⁷

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 $> 500/mm^3$.

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

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3ème agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI).

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

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

⁷ 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/>

- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

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

Chez les patients virologiquement contrôlés :

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

Couverture du besoin 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 boostés⁸.

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les molécules associées à doses fixes dans SYMTUZA sont disponibles dans les spécialités suivantes :

- PREZISTA, comprimé pelliculé : darunavir 400 mg et 800 mg,
- TYBOST, comprimé pelliculé : cobicistat 150 mg,
- REZOLSTA : association à doses fixes de darunavir 800mg/cobicistat 150mg,
- DESCOVY : association à doses fixes d'emtricitabine (FTC) et le ténofovir alafénamide (TAF).

Le traitement par PREZISTA doit être associé à un potentialisateur pharmacocinétique. Les deux potentialisateurs pharmacocinétiques disposant d'une AMM sont le ritonavir (NORVIR) et le cobicistat (TYBOST). Cependant, seul le ritonavir dispose d'un SMR suffisant (SMR important) en association au darunavir.

Compte-tenu du fait que SYMTUZA est une association fixe contenant 800 mg de darunavir, seules les indications de PREZISTA 400 mg et 800 mg sont considérées.

D'autres dosages de la spécialité PREZISTA sont disponibles sur le marché (75 mg, 150 mg et 600 mg, comprimés pelliculés, et 100 mg/mL, suspension buvable), en particulier :

- pour le traitement des patients lourdement prétraités avec une charge virale élevée et un nombre de CD4+ bas, chez lesquels les dosages 400 mg et 800 mg ne sont pas indiqués,
- pour le traitement des enfants et adolescents.

Les indications pour chaque dosage de PREZISTA sont présentées dans le tableau en Annexe 1.

⁸ 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

Les formes libres de l'association fixe SYMTUZA sont détaillées dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication(s)	Date de l'avis	SMR	Prise en charge Oui/non
PREZISTA 400 mg et 800 mg (darunavir) <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	Pour les dosages à 400 mg et à 800 mg : Co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, traitement des patients infectés par le VIH-1. Co-administré avec le cobicistat, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes. Prezista 400 mg et 800 mg comprimés peuvent être utilisés pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et la population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kg : - naïfs de traitement antirétroviral (ARV) ; - prétraités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l. Lors de l'instauration d'un traitement par Prezista chez des patients prétraités par des ARV, l'utilisation de Prezista doit être guidée par un test de résistance génotypique.	14/12/2011 et 20/03/2013	Important (portant uniquement sur l'indication en association avec le ritonavir) En l'absence de commercialisation du TYBOST (cobicistat) en France, le rectificatif d'AMM de PREZISTA concernant l'indication en association avec le cobicistat n'a pas été soumis pour évaluation par la commission de la transparence.	Oui
DESCOVY (emtricitabine [FTC] et ténofovir alafénamide) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1), en associations avec d'autres antirétroviraux.	07/06/2017	important	Oui
TYBOST 150 mg, comprimé pelliculé (cobicistat) <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir 300 mg une fois par jour ou du darunavir 800 mg une fois par jour dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez les adultes infectés par le VIH-1.	07/05/2014	Insuffisant	Non
REZOLSTA darunavir/cobicistat <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus. L'utilisation de REZOLSTA doit être guidée par un test de résistance génotypique.	20/01/2016	Insuffisant	Non

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, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb 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, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD	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	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimés pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA,	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
	ViiV Healthcare, et génériques	
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
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, Gilead Sciences	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 trithérapies actuellement recommandées en première ligne :

- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 IP : PREZISTA (400 mg ou 800 mg) potentialisé par le ritonavir (NORVIR) en association à 2 INTI (TRUVADA*),
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INI : ISENTRESS + TRUVADA*, TIVICAY + TRUVADA* ou KIVEXA*, TRIUMEQ, GENVOYA,
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INNTI : EDURANT + TRUVADA*, ODEFSEY.

* ou leurs génériques

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Evaluation en cours (USA)

► Prise en charge à l'étranger

Pays*	Prise en charge	
	Oui (préciser date de début) /Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Evaluation en cours	Non applicable
Allemagne*	Oui	Prise en charge dans le périmètre de l'indication
Pays-Bas	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Finlande	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Ecosse	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Danemark	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Norvège	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Suède	Oui	prise en charge dans le périmètre de l'indication
Belgique	Evaluation en cours	Non applicable
Italie	Evaluation en cours	Non applicable

* Evaluation HTA en Allemagne⁹ : IQWIG/GBA (Valeur thérapeutique moins favorable selon IQWIG et pas de preuve de bénéfice selon le GBA).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur trois études :

- une étude de changement de traitement vers l'association fixe de SYMTUZA réalisée chez des patients prétraités par un traitement à base d'IP + TRUVADA et virologiquement contrôlés
- deux études de non infériorité réalisées chez des patients naïfs de traitement versus l'association darunavir/cobicistat (PREZISTA+TYBOST ou REZOLSTA) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (TRUVADA).

Référence	Type d'étude et population	Schéma thérapeutique	Critère d'évaluation principal
Patients prétraités			
EMERALD*	Etude contrôlée de phase III, de non-infériorité, randomisée, ouverte. Patients adultes infectés	N = 1 141 patients randomisés (ratio 2:1) Groupe DRV/COBI/FTC/TAF (SYMTUZA)* : changement de traitement vers l'association fixe DRV 800 mg / COBI 150 mg / FTC 200	Proportion de patients ayant un rebond virologique au cours des 48 semaines de

⁹ Rapport IQWIG disponible sur : https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2100/2017-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG-Darunavir-Cobicistat-Emtricitabin-Tenofovirafenamid-D-321.pdf (consulté le 7/06/2018)

	par le VIH-1 et contrôlés par un traitement ARV comprenant un IP boosté combiné à l'association fixe emtricitabine [FTC]/ténofovir disoproxil fumarate [TDF] (TRUVADA).	mg et TAF 10 mg, Groupe contrôle : maintien du traitement par un IP boosté (limité à DRV boosté par le ritonavir (RTV) ou le COBI ou atazanavir (ATV) boosté par le RTV ou le COBI ou lopinavir (LPV) boosté par le RTV) combiné à l'association fixe FTC/TDF.	traitement. Marge de non-infériorité de 4%.
Patients naïfs			
AMBER*	Etude contrôlée de phase III, de non-infériorité, randomisée, double aveugle Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement	N = 725 patients randomisés (ratio 1:1) Groupe SYMTUZA : 1 comprimé unique contenant l'association fixe DRV/COBI/FTC/TAF 800/150/200/10 mg + 2 comprimés placebo du groupe contrôle. Groupe contrôle : 1 comprimé unique contenant DRV 800 mg / COBI 150 mg + 1 comprimé unique contenant FTC 200 mg/ TDF 300 mg + 1 comprimé placebo de SYMTUZA	Proportion de patients avec une CV <50 copies d'ARN HIV-1/ml à 48 semaines. Marge de non-infériorité de 10%.
Etude GS-US-299-0102	Etude contrôlée de phase IIb, de non-infériorité, randomisée double-aveugle Patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement	N = 153 patients randomisés (ratio 2 :1) Groupe DRV/COBI/FTC/TAF : 1 comprimé unique contenant l'association fixe D/C/F/TAF + 3 comprimés placebo du groupe contrôle. Groupe contrôle : 1 comprimé contenant DRV 800 mg + 1 comprimé COBI 150 mg + 1 comprimé unique contenant FTC 200 mg / TDF 300 mg + 1 comprimé placebo de SYMTUZA.	Proportion de patients avec une CV < 50 copies d'ARN HIV-1/ml à 48 semaines. Marge de non-infériorité de 12%.

* DRV/COBI/FTC/TAF= darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide

Il est souligné qu'aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de SYMTUZA chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en première ligne, et en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association à 2 INTI.

09.1 Efficacité

9.1.1 Patients prétraités

Les données d'efficacité de l'association fixe darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide (SYMTUZA) sont issues d'une étude de phase III (Etude EMERALD) réalisée chez des patients infectés par le VIH-1 sous traitement stable depuis au moins 6 mois par une trithérapie à base d'IP boosté plus l'association fixe emtricitabine [FTC]/ténofovir disoproxil fumarate [TDF] (TRUVADA) et contrôlés virologiquement par cette trithérapie (charge virale < 50 copies/ml d'ARN VIH-1) entre 12 et 2 mois avant l'inclusion.

➤ Méthodologie de l'étude EMERALD

Nom de l'étude	Etude TMC114IFD3013 ou EMERALD : DRV/COBI/FTC/TAF (darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide)
Objectif principal de l'étude	Evaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par une trithérapie à base d'IP boosté + l'association fixe emtricitabine [FTC]/ténofovir disoproxil fumarate [TDF] (TRUVADA), la non infériorité du changement pour SYMTUZA (DRV/COBI/FTC/TAF) par rapport à

	la poursuite du traitement d'origine, en termes de pourcentage d'échec virologique au cours des 48 semaines de traitement.
Méthode	Etude de phase III, randomisée, ouverte.
Cadre et lieu de l'étude	107 centres dans 9 pays : Belgique, Canada, Espagne, Etats-Unis, France (11 centres), Pologne, Royaume-Uni, Suède et Suisse.
Critères d'inclusion	Patients : - âgés de 18 ans ou plus ; - sous traitement antirétroviral stable, constitué d'un IP boosté + 2 INTI (FTC/TDF), depuis au moins 6 mois consécutifs avant l'inclusion ; - avec une charge virale (CV) < 50 copies/ml (au moins 1 mesure d'ARN VIH-1/ml plasmatique < 50 copies/ml) entre 12 et 2 mois avant l'inclusion ; - ayant une fonction rénale avec un DFG_{Cr} ≥ 50 ml/min ; - sans antécédent d'échec au traitement par DRV ou de mutation associée à une résistance au DRV.
Groupes de traitement	Les patients inclus ont été randomisés selon un ratio 2:1 dans le : - groupe SYMTUZA : changement du traitement par IP vers SYMTUZA en une prise par jour ; - groupe maintien du traitement par un IP : le traitement par IP était limité au darunavir [DRV] potentialisé par le ritonavir [RTV] ou le cobicistat [COBI], l'atazanavir [ATV] potentialisé par le RTV ou le COBI et le lopinavir [LPV] potentialisé par le RTV, dans le cadre d'une trithérapie avec l'association fixe FTC/TDF (TRUVADA). La randomisation a été stratifiée selon l'IP boosté utilisé (DRV/ATV/LPV).
Déroulement de l'étude	Phase de traitement randomisée, ouverte, pendant 48 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 24, 36 et 48 semaines). Une phase d'extension jusqu'à 96 semaines était prévue pour les patients du groupe SYMTUZA. Après la semaine 96 les patients pouvaient participer à une seconde phase d'extension en ouvert et recevoir SYMTUZA jusqu'à la mise à disposition de ce médicament.
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant un rebond virologique (CV confirmée ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/ml au cours des 48 semaines de traitement ou d'une dernière CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/ml en cas d'arrêt prématuré de l'étude).
Parmi les critères de jugement secondaires	- Proportion de patients en succès virologique (avec une charge virale < 50 ou < 20, copies d'ARN HIV-1/ml). - Variation par rapport à l'inclusion du nombre de lymphocytes T CD4+.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Une taille d'échantillon de 1 100 patients permet d'atteindre une puissance de 89% en supposant que les 2 groupes de traitement aient un taux de rebonds similaire de 4%, que la marge de non-infériorité soit de 4% et que le niveau de significativité du test unilatéral soit de 0,025.
Analyse statistique	<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. <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. <u>Hypothèse d'évaluation</u>: la non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée sur le facteur de stratification de taux de rebonds entre les 2 groupes (groupe SYMTUZA – groupe IP), était < 4% ; Si la non-infériorité était démontrée entre les groupes, la supériorité était alors testée (analyse ITT). Elle était démontrée si la borne supérieure de l'IC95% était < 0.

➤ Résultats de l'étude EMERALD

Population d'étude

Au total, 1 149 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par un traitement à base d'IP + TRUVADA ont été randomisés et traités : 766 dans le groupe SYMTUZA et 383 dans le groupe maintien du traitement d'origine à base d'IP.

Huit patients (3 versus 5) n'ont jamais reçu le traitement et 54 (34 [4,4%] versus 20 [5,2%]) l'ont arrêté avant la date de l'analyse ; les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'un événement indésirable (1,4% versus 1,1%), les perdus de vue (0,7% versus 1,3%) et la décision du patient (1,3% versus 2,1%).

L'âge médian des patients était de 46 ans (min-max : 19-78), 82% étaient des hommes. La majorité des patients avait une fonction rénale normale, avec un DFG_{Cr} médian de 104,2 ml/min (min-max : 36-315). Ils étaient diagnostiqués VIH-1 positif depuis une durée médiane de 9,3 ans (min-max : 0,6-32,9). A l'inclusion, la charge virale était inférieure à 50 copies/mL chez 98% des patients et le nombre de lymphocytes T CD4+ était $\geq 500/\text{mm}^3$ dans 70% des cas.

Le traitement par IP boosté au moment de l'inclusion (facteur de stratification) était également réparti entre les 2 groupes avec, dans chaque groupe, plus de la moitié des patients (57,5% [n=439] versus 53,4% [n=202]) traités par le darunavir/ritonavir (DRV/r), 21% par l'atazanavir/ritonavir (ATV/r), 8% par le lopinavir/ritonavir (LPV/r). Il y a eu relativement peu de patients prétraités par un IP potentialisé par le cobicistat dans cette étude (DRV/cobicistat 12,8% [n=98] versus 16,9% [n=64] et ATV/cobicistat 0,8% [n=6] versus 0,3% [n=1]).

Résultats d'efficacité (tableau 1)

La non infériorité du changement de traitement vers l'association fixe SYMTUZA a été démontrée par rapport à la poursuite du traitement initial à base d'IP sur la proportion de rebond virologique, à la fois dans la population ITT (2,5% (19/763) contre 2,1% (8/378) ; différence de 0,4% ; IC95% [-1,5 ; 2,2]) et dans la population per protocole (1,9% [14/721] contre 0,8% [3/358] ; différence de 1,1% [-0,3 ; 2,5]), au seuil de non infériorité prédéfini (limite supérieure de l'IC95% < 4%). Néanmoins, la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence étant > 0, la supériorité (analyse prévue au protocole) du changement pour SYMTUZA par rapport au maintien du traitement d'origine à base d'IP n'a pas été démontrée.

Les analyses en sous-groupe, notamment selon les facteurs de stratification (traitement antérieur par IP avant l'inclusion), ainsi que les analyses sur les critères secondaires et les analyses de sensibilité (analyse selon l'approche Snapshot ou TLOVR) n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes.

Tableau 1 : Efficacité virologique à la semaine 48 – analyses ITT et PP (étude EMERALD)

	Etude 1089	
	SYMTUZA N= 766	Maintien IP N=383
Critère principal de jugement : proportion de patients ayant un rebond virologique (CV confirmée ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/ml)		
Analyse ITT, % (n/N)	2,5 (19/763)	2,1 (8/378)
Différence entre les groupes [IC95%]	0,4 [-1,5 ; 2,2]	
Analyse PP, % (n/N)	1,9 (14/721)	0,8 (3/358)
Différence entre les groupes [IC95%]	1,1 [-0,3 ; 2,5]	
Critères secondaires (analyse ITT)		
Proportion de succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/mL), % (n/N)*	94,9 (724/763)	93,7 (354/378)
Proportion de succès virologique (ARN-VIH < 20 copies/mL), % (n/N)*	89,8 (685/763)	88,4 (334/378)
Variation par rapport à l'initiation du nombre de lymphocytes T CD4+, en cellules/uL	+18	+ 4,9

*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.

9.1.2 Patients naïfs de traitement

Les données d'efficacité de SYMTUZA sont issues :

- d'une étude de phase III (Etude AMBER), contrôlée, randomisée et double aveugle, ayant comparé l'efficacité d'un traitement par l'association fixe darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide (SYMTUZA) par rapport à l'association fixe darunavir/cobicistat (REZOLSTA) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disproxil fumarate (TRUVADA).
- une étude de phase II, contrôlée, randomisée et double aveugle, ayant comparé l'efficacité d'un traitement par l'association fixe darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide (SYMTUZA) par rapport à la prise séparée de darunavir 800 mg (PREZISTA) + cobicistat (TYBOST) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disproxil fumarate (TRUVADA).

Il est à noter qu'au sein du groupe contrôle de l'étude AMBER, REZOLSTA n'est pas commercialisé en France en raison d'un SMR jugé insuffisant ; et au sein du groupe contrôle de l'étude de phase II, TYBOST n'est pas commercialisé en France en raison d'un SMR jugé insuffisant. Par ailleurs, les schémas thérapeutiques évalués dans ces études sont comparables à l'exception de la forme de ténofovir : ténofovir alafenamide (TAF) dans SYMTUZA versus ténofovir disproxil fumarate (TDF) dans les groupes contrôles. Il s'agit donc d'une comparaison d'une trithérapie à base de TAF par rapport au TDF, en association au darunavir/cobicistat/emtricitabine.

➤ Etude de phase III (étude AMBER ou étude TMC114FD2HTX3001)

Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'association fixe DRV/COBI/FTC/TAF (SYMTUZA) par rapport à la prise de 2 comprimés DRV/COBI (REZOLSTA) + FTC/TDF (TRUVADA) chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.

Critère principal de jugement

Proportion de patients ayant une réponse virologique définie par une charge virale (CV) < 50 copies d'ARN VIH-1/ml à 48 semaines de traitement, avec une borne de non infériorité de 10%.

Les autres critères secondaires de jugement étaient notamment la variation du nombre de lymphocytes T CD4+ et l'émergence de résistance.

Résultats

Au total, 725 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ARV ont été randomisés :

- 362 dans le groupe SYMTUZA,
- 363 dans le groupe REZOLSTA + TRUVADA.

Tous les patients randomisés ont reçu un des traitements et 51 patients (23 versus 28) l'ont arrêté avant la date de l'analyse ; les principaux motifs ayant été la survenue d'un EI (2,2% versus 4,1%), les perdus de vue (1,4% dans les 2 groupes) et la décision du patient (1,1% versus 1,7%). Les patients inclus étaient majoritairement des hommes (88,3%), avec un âge médian de 34 ans (min-max : 18-71). La majorité avait une fonction rénale normale, avec un DFG_{eCG} médian de 119,1 ml/min (min-max : 57-257). Ils étaient diagnostiqués positifs au VIH depuis 4,8 mois en médiane.

Le tableau 2 présente les données d'efficacité issues des analyses à 48 semaines de l'essai AMBER.

La proportion de patients ayant obtenu une CV < 50 copies d'ARN HIV-1/ml à 48 semaines a été (analyse ITT) de 91,4% dans le groupe SYMTUZA versus 88,4% dans le groupe contrôle (différence de 2,7% ; IC_{95%} [-1,6% ; 7,1%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse PP (94% versus 92,2%, différence 1,5 [-2,3% ; 5,2%]), permettant de conclure à la non-infériorité SYMTUZA

par rapport à REZOLSTA + TRUVADA à la borne de non infériorité prédéfinie (la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence > -10,0%).

Tableau 2 : Proportion de patients avec une réponse virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1/ml) ou un échec de réponse à 48 semaines selon l'analyse Snapshot de la FDA dans l'étude AMBER (Population ITT).

	SYMTUZA N=362	REZOLTA + TRUVADA N=363	Différence SYMTUZA – contrôle [IC 95%]
Analyse ITT			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, % (n/N)	91,4 (331/362)	88,4 (321/363)	2,7 [-1,6 ; 7,1]
Analyse PP			
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL, % (n/N)	94,0 (327/348)	92,2 (317/344)	1,5 [-2,3 ; 5,2]
Echec virologique (analyse ITT), % (n)	4,4 (16)	3,3 (12)	
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	2,5 (9)	2,5 (9)	
Menant à l'arrêt de l'étude	0,3 (1)	0,0 (0)	
Arrêt de l'étude pour une autre raison et dernière mesure disponible ≥ 50 copies	1,7 (6)	0,8 (3)	
Données manquantes sur la CV	4,1 (15)	8,3 (30)	

L'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4+ a été comparable dans les deux groupes à la semaine 48 (+190,5 cellules/μL dans le groupe SYMTUZA et de +172,0 cellules/μL dans le groupe contrôle REZOLSTA + TRUVADA).

➤ Etude de phase IIb (étude GS-US-299-0102)

Objectif principal de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'association fixe DRV/COBI/FTC/TAF (SYMTUZA) par rapport à la prise séparée de darunavir 800 mg (PREZISTA) + cobicistat (TYBOST) + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disproxil fumarate).

Critère principal de jugement

Proportion de patients ayant obtenu une réponse virologique définie par une charge virale (CV) < 50 copies d'ARN VIH-1/ml à 24 semaines de traitement, avec une borne de non infériorité de 12%.

Les autres critères secondaires de jugement étaient notamment la réponse virologique à 48 semaines, la variation du nombre de lymphocytes T CD4+ et l'émergence de résistance.

Résultats

Un total de 153 patients a été inclus dans cette étude (103 dans le groupe SYMTUZA et 50 dans le groupe contrôle). L'âge médian était de 33 ans, 93% étaient des hommes, 60% étaient d'origine caucasienne, 90% étaient asymptomatiques et 80% avaient une charge virale faible (≤ 100,000 copies d'ARN HIV-1 /mL). La majorité des patients avait une fonction rénale normale, avec un DFG_{CCG} médian de 114,1 ml/min (min-max : 96,5-132,3).

Le tableau 3 présente les données d'efficacité issues des analyses à 24 semaines et à 48 semaines de l'essai GS-US-299-0102.

A 24 semaines, la réponse virologique (analyse ITT) a été de 74,8% dans le groupe SYMTUZA et de 74,0% dans le groupe contrôle soit différence de 3,3% (IC_{95%} [-11,4% ; 18,1%]), en faveur de la non infériorité au seuil prédéfini (la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence étant > -12 %).

En revanche, à 48 semaines, la réponse virologique a été de 76,7% dans le groupe SYMTUZA et de 84,0% dans le groupe contrôle soit différence de -6,2% IC_{95%} [-19,9% ; 7,4%]), ce qui ne permet pas de conclure à la non infériorité au seuil prédéfini (la limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence étant < -12 %).

Tableau 3 : Résultats virologiques issus de l'étude GS-US-299-0102 aux semaines 24 et 48

	Semaine 24		Semaine 48	
	SYMTUZA (N = 103)	DRV+COBI+ FTC/TDF* (N = 50)	SYMTUZA (N = 103)	DRV+COBI+ FTC/TDF* (N = 50)
Réponse virologique, % (n)				
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL - ITT	75 (77)	74 (37)	77 (79)	84 (42)
<i>Différence [IC à 95%]</i>	3,3 [-11,4 ; 18,1]		-6,2 [-19,9 ; 7,4]	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL- PP	85 (77)	79 (37)	93 (79)	91 (42)
<i>Différence [IC à 95%]</i>	8,3 [-5,3 ; 22]		2,4% [-8,8 ; 13,7]	
Échec virologique, % (n) - ITT	20 (21)	24 (12)	16 (16)	12 (6)
ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL	14 (14)	22 (11)	7 (7)	8 (4)
Arrêt du médicament de l'étude pour autres raisons et dernier taux d'ARN du VIH-1 disponible ≥ 50 copies/mL	7 (7)	2% (1)	9 (9)	4 (2)
Données manquantes sur la CV	5 (5)	2 (1)	8 (8)	4 (2)
Évolution moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion	186	139	231	212

*DRV (PREZISTA) + COBI (TYBOST) + FTC/TDF (TRUVADA)

09.2 Résistance

Dans l'étude EMERALD, réalisée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés, parmi les patients ayant eu un rebond virologique (19/763 versus 8/378), seuls 1 patient du groupe SYMTUZA et 3 patients du groupe ayant maintenu le traitement à base d'IP disposaient de données génotypiques pour l'analyse de la résistance. Parmi eux, aucune mutation associée à une résistance au DRV, à l'IP initial, au TDF ou au FTC n'a été observée dans les deux groupes de traitement.

Dans l'étude AMBER, réalisée chez des patients naïfs, parmi les patients en échec virologique (16/362 versus 12/363), seuls 7 patients du groupe SYMTUZA et 2 patients du groupe contrôle disposaient de données génotypiques pour l'analyse de la résistance. Parmi eux, 1 patient du groupe SYMTUZA a eu une mutation de résistance à la semaine 48, avec l'émergence d'une mutation secondaire de résistance aux IP (I62I/V) et une mutation de résistance aux INTI (M184M/I/V conférant une résistance à l'abacavir et à l'emtricitabine).

Dans l'étude de phase IIb réalisée chez des patients naïfs, parmi les patients en échec virologique (16/103 versus 6/50), 1 patient du groupe SYMTUZA a eu une mutation de résistance à la semaine 48, avec l'émergence d'une mutation (mélange mutant/sauvage) à la position K65 (K65K/R) et à la position M184 (M184M/I). Les tests phénotypiques de susceptibilité à la fois à l'emtricitabine et au ténofovir disoproxil fumarate étaient dans la gamme sensible malgré la présence de ces mutations.

Le faible nombre de données pour l'analyse de la résistance ne permet pas une interprétation robuste de ces résultats.

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques

9.3.1.1 Patients prétraités - Etude EMERALD

Les données de tolérance de SYMTUZA sont issues de l'étude de phase III (Etude EMERALD), dans laquelle 1 149 patients infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par un traitement à base d'IP + TRUVADA ont été randomisés et traités en ouvert pendant 48 semaines : 763 dans le groupe SYMTUZA et 378 dans le groupe maintien du traitement d'origine à base d'IP.

La plupart des patients (82% dans chaque groupe) ont eu au moins un événement indésirable (EI) (Tableau 4).

Les EI considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé pour SYMTUZA (18,1% [138/763]) par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement initial (7,4% [28/378]). Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (2,1% versus 0,8%), les céphalées (1,3% versus 0%), les carences en vitamine D (0,4% versus 0%) et des ostéopénies (0,7% versus 2,1%). L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été comparable (6,8% versus 8,2% ; dont 1,3% versus 1,1% jugés reliés au traitement) de même que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (1,4% versus 1,3%). L'incidence des EI graves (EIG) a été de 4,6% versus 4,8%, la pneumonie (0,4%, n=3 patients) ayant été l'EIG le plus fréquemment rapporté dans le groupe SYMTUZA. Un cas de pancréatite de grade 3, considéré comme lié au traitement, a été rapporté dans le groupe SYMTUZA.

Tableau 4 : Evénements indésirables rapportés chez plus de 5% des patients de l'étude EMERALD (Population ITT)

	SYMTUZA N=763		Maintien IP N=378	
	Tout EI	EI jugé relié au traitement	Tout EI	EI jugé relié au traitement
Tous, n (%)	625 (81,9)	138 (18,1)	311 (82,3)	28 (7,4)
Rhinopharyngite, n (%)	81 (10,6)	0 (0,0)	39 (10,3)	0 (0,0)
Infection des voies respiratoires supérieures, n (%)	81 (10,6)	0 (0,0)	39 (10,3)	0 (0,0)
Diarrhée, n (%)	60 (7,9)	16 (2,1)	16 (4,2)	3 (0,8)
Céphalée, n (%)	58 (7,6)	10 (1,3)	16 (4,2)	0 (0,0)
Lombalgie, n (%)	54 (7,1)	0 (0,0)	21 (5,6)	0 (0,0)
Carence en vitamine D, n (%)	50 (6,6)	3 (0,4)	27 (7,1)	0 (0,0)
Ostéopénie, n (%)	38 (5,0)	5 (0,7)	21 (5,6)	8 (2,1)

Source : Table 30 du rapport d'étude

Evénements indésirables d'intérêt particulier (Tableau 5)

Les EI considérés comme d'intérêt particulier dans cette étude ont été plus fréquents dans le groupe SYMTUZA que dans le groupe contrôle (23,3% versus 16,9% ; dont 5,9% versus 4,5% considérés comme liés au traitement à l'étude), en particulier les EI lipidiques et les éruptions cutanées.

Tableau 5 : Evénements indésirables d'intérêt particulier rapportés dans l'étude EMERALD (Population ITT)

	SYMTUZA N=763		Maintien IP N=378	
	Tout EI d'intérêt	jugé relié au traitement	Tout EI d'intérêt	jugé relié au traitement
Tous, n (%)	178 (23,3)	45 (5,9)	64 (16,9)	17 (4,5)
EI osseux (fractures), n (%)	59 (7,7)	5 (0,7)	28 (7,4)	10 (2,6)
Perte osseuse/atrophie	48 (6,3)	5 (0,7)	25 (6,6)	10 (2,6)
Fracture autre	9 (1,2)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
Autres événement osseux	3 (0,4)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)
EI lipidiques, n (%)	42 (5,5)	18 (2,4)	10 (2,6)	4 (1,1)
Eruptions cutanées, n (%)	35 (4,6)	9 (1,2)	8 (2,1)	0 (0,0)
Hyperglycémie, n (%)	16 (2,1)	3 (0,4)	3 (0,8)	1 (0,3)
EI rénaux, n (%)	13 (1,7)	5 (0,7)	5 (1,3)	2 (0,5)
Biologique	11 (1,4)	4 (0,5)	3 (0,8)	0 (0,0)

Clinique	2 (0,3)	1 (0,1)	2 (0,5)	2 (0,5)
EI hépatiques, n (%)	12 (1,6)	2 (0,3)	10 (2,6)	0 (0,0)
EI de l'artère coronaire, n (%)	10 (1,3)	2 (0,3)	6 (1,6)	1 (0,3)
EI oculaires (uvéïte postérieure), n (%)	6 (0,8)	1 (0,1)	2 (0,5)	1 (0,3)

- **Tolérance rénale (Tableau 6)**

A 48 semaines, la tolérance rénale a été comparable entre les deux groupes de traitement. Aucun cas de tubulopathie rénale proximale (incluant le syndrome de Fanconi) ou d'insuffisance rénale n'a été rapporté dans les deux groupes. Il n'a pas été observé de différence significative sur les variations de la créatinémie et du DFG (formules CKF-EPI et Cockcroft-Gault). Les variations des marqueurs de protéinurie ont été plus favorables avec SYMTUZA qu'avec le groupe contrôle.

Tableau 6 : Variations des paramètres rénaux dans l'étude EMERALD (Population ITT)

	SYMTUZA N=763	Maintien IP N=378
Créatinémie et débit de filtration glomérulaire (DFGe)		
Variation moyenne de la créatininémie (µmol/L)	+1,27	+0,65
Variation médiane du DFGe_{CG} (mL/min)	-0,94	-0,20
Variation médiane DFGe_{CKD-EPI, créatinine} (mL/min/1,73m²)	-1,97	-0,88
Variation médiane DFGe_{CKD-EPI, cystine} (mL/min/1,73m²), %	-0,42	-1,76
Marqueurs de protéinurie		
Variation médiane de l'UACR (= ratio albuminurie/créatinurie)	-0,76	0,40

- **Tolérance osseuse**

La tolérance osseuse a été évaluée dans une sous-analyse réalisée dans certains centres sélectionnés (209 patients dans le groupe SYMTUZA et 108 dans le groupe contrôle). Dans cette analyse, les variations moyennes de la DMO au niveau de la hanche (+1,6% versus -0,08%) et du rachis (+2,06% versus + 0,01%) ont été plus favorables dans le groupe ayant changé pour SYMTUZA que dans le groupe contrôle.

- **Paramètres lipidiques (Tableau 7)**

Il a été observé une augmentation des paramètres lipidiques plus fréquente dans le groupe SYMTUZA que dans le groupe contrôle.

Tableau 7 : Variations des paramètres lipidiques dans l'étude EMERALD (Population ITT)

	SYMTUZA N=763	Maintien IP N=378
Taux de cholestérol total, n (mg/dL)	+19,7	+1,3
Taux de LDL-C, n (mg/dL)	+15,7	+1,9
Taux de HDL-C, n (mg/dL)	+2,7	0,0
Taux de triglycérides, n (mg/dL)	+5,3	+4,9

Ces variations se sont traduites par l'instauration d'un traitement hypolipémiant chez 20 (2,6%) patients dans le groupe SYMTUZA et 7 (1,9%) patients dans le groupe contrôle.

9.3.1.2 Patients naïfs

Les données de tolérance sont issues d'une étude de phase II et d'une étude de phase III (Etude AMBER), contrôlées, randomisées et double aveugle, ayant comparé un traitement par l'association fixe darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide (SYMTUZA) par rapport à l'association darunavir/cobicistat (PREZISTA+TYBOST ou REZOLSTA) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disproxil fumarate (TRUVADA).

Etant donné que les schémas thérapeutiques évalués dans ces études sont comparables à l'exception de la forme de ténofovir : ténofovir alafenamide (TAF) dans SYMTUZA versus ténofovir disproxil fumarate (TDF) dans les groupes contrôles, les différences observées sont donc vraisemblablement liées au remplacement du TAF par le TDF.

Dans ces études, le profil général de tolérance a été comparable entre les différents groupes de traitement.

Tableau 7 : Profil de tolérance dans l'étude AMBER (Population ITT)

% (n)	SYMTUZA N=362	REZOLSTA + TRUVADA N=363
≥1 EI, tout grade	82,2 (312)	84,6 (307)
≥1 grades 3–4 EI liée au traitement	1,7 (6)	1,4 (5)
≥1 EI grave	4,4 (16)	5,8 (21)
≥1 EI menant à l'arrêt	1,9 (7)	4,4 (16)
Arrêts liés aux EI rénaux	0,1 (1)	0
EI les plus fréquents (≥5% dans les 2 bras)		
Diarrhée	19,6 (71)	18,2 (66)
Céphalées	13 (47)	8,5 (31)
Rhinopharyngite	11 (40)	8,5 (31)
Nausées	7,7 (28)	12,4 (45)
Eruption cutanée	8,8 (32)	6,9 (25)

Le profil de tolérance rénal et osseux a été compatible avec les études antérieures ayant comparé le TAF par rapport au TDF, avec une moindre altération dans les groupes SYMTUZA des paramètres mesurant la fonction rénale et osseuse, mais une augmentation des paramètres lipidiques (hypercholestérolémie, LDL-C, triglycérides) qui se sont traduites par l'instauration d'un traitement hypolipémiant chez 6 (1,7%) patients dans le groupe SYMTUZA et 2 (0,6%) patients dans le groupe contrôle.

Les données de tolérance de l'étude de phase II sont intégrées dans le RCP (cf. chapitre ci-dessus).

9.3.2 Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

Cf. RCP

Résumé du profil de sécurité

« Le profil de sécurité global de SYMTUZA s'appuie sur les données de l'essai de phase II GS-US-299-0102, randomisé, comparatif, en double aveugle, ainsi que sur l'ensemble des données des essais cliniques et post-commercialisation disponibles pour ses composants. SYMTUZA contenant du darunavir, du cobicistat, de l'emtricitabine et du ténofovir alafenamide, les effets indésirables associés à chacun de ses composés pris individuellement sont susceptibles de survenir.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été la diarrhée (28%), les nausées (23%), la fatigue (14%), les céphalées (12%) et les éruptions cutanées (16%). »

Description des effets indésirables particuliers

« Éruption cutanée »

L'éruption cutanée est un effet indésirable fréquent chez les patients traités par le darunavir. Les éruptions cutanées, majoritairement légères à modérées, surviennent souvent dans les quatre premières semaines du traitement et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). Au cours de l'essai comparatif de phase II qui a évalué SYMTUZA comme traitement en un seul comprimé, 11,7% des patients traités par SYMTUZA (N = 103) ont eu une éruption cutanée (le plus souvent de grade 1), parmi lesquels 1% ont dû arrêter le traitement en raison d'une hypersensibilité et d'une éruption cutanée de grade 3.

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4 du RCP).

Au cours de l'essai de phase II mené avec SYMTUZA chez des patients naïfs de traitement, des augmentations ont été observées aux semaines 24 et 48 par rapport à l'inclusion au niveau des paramètres lipidiques à jeun (cholestérol total, cholestérol LDL direct, cholestérol HDL, et triglycérides). L'augmentation médiane par rapport à l'inclusion a été plus importante dans le groupe sous D/C/F/TAF que dans le groupe sous DRV+COBI+F/TDF à la semaine 24 comme à la semaine 48.

La variation médiane du cholestérol total a été de 1,04 mmol/L sous D/C/F/TAF et de 5 mg/dL (0,13 mmol/L) sous D/C/F/TDF ($p < 0,001$). Des modifications ont été observées à la semaine 48 par rapport à l'inclusion au niveau du cholestérol LDL direct (0,67 mmol/L sous D/C/F/TAF versus 0,10 mmol/L sous DRV+COBI+F/TDF ; $p < 0,001$), du cholestérol HDL (0,18 mmol/L sous D/C/F/TAF versus 0,08 mmol/L sous DRV+COBI+F/TDF ; $p = 0,009$) et des triglycérides (0,33 mmol/L sous D/C/F/TAF versus - 0,06 mmol/L sous DRV+COBI+F/TDF ; $p = 0,007$).

Troubles musculo-squelettiques

Une augmentation des taux de créatine phosphokinase (CPK), des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse ont été rapportés avec l'utilisation des inhibiteurs de protéase du VIH, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4 du RCP).

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies autoimmunes (telles que la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Saignement chez les patients hémophiles

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des antirétroviraux inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4 du RCP).

Réduction de la clairance estimée de la créatinine

Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans affecter la fonction glomérulaire rénale telle que évaluée, par exemple, en utilisant la cystatine C (Cyst C) comme marqueur de filtration.

Lors de l'essai de phase II mené avec SYMTUZA chez des patients naïfs de traitement, des augmentations de la créatinine sérique et des diminutions du $DFGe_{CG}$ ont été notées lors de la première évaluation sous traitement (semaine 2), puis ces paramètres sont restés stables tout au long des 48 semaines. Les modifications observées à la semaine 48 par rapport à l'inclusion ont été plus faibles sous darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (D/C/F/TAF) que sous darunavir+cobicistat+emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (D+C+F/TDF). La variation médiane du $DFGe_{CG}$ a été de - 2,9 mL/min sous D/C/F/TAF et de - 10,6 mL/min sous D+C+F/TDF ($p = 0,017$). Les variations médianes du débit de filtration glomérulaire estimé, mesuré en utilisant la Cyst C comme marqueur de filtration et calculé à l'aide de la formule CKD-EPI ($DFGe_{CKD-EPI\ CystC}$), ont été respectivement de 6,7 mL/min/1,73 m² et de 0,3 mL/min/1,73 m² ($p = 0,029$).

Population pédiatrique et autres populations (cf. RCP).

9.3.3 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	Réactions cutanées sévères
	Toxicité hépatique
	Hyperglycémie
	Anomalies lipidiques
	Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)
	Interactions médicamenteuses
	Réactivation hépatique post-traitement chez les patients co-infectés VIH/VHB
	Pancréatite
Risques potentiels importants	Développement de résistance lors de l'utilisation à long terme de F/TAF
	Événements coronariens
	Toxicité rénale
	Événements osseux liés à une potentielle tubulopathie rénale/diminution de la DMO
	Événements oculaires (uvéite postérieure)
Informations manquantes	Convulsions
	Patients âgés (65 ans et plus)
	Femmes enceintes et allaitantes
	Enfant < 12 ans
	Tolérance à long terme de D/C/F/TAF
	Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C)
	Patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère
	Patients co-infectés par le VIH et le VHB et/ou VHC
	Tolérance chez les patients avec troubles de la conduction cardiaque

09.4 Résumé & discussion

Le dossier s'appuie sur trois études :

- une étude de changement de traitement vers l'association fixe de SYMTUZA réalisée chez des patients prétraités par un traitement à base d'IP boosté + TRUVADA et virologiquement contrôlés,
- deux études de non infériorité réalisées chez des patients naïfs de traitement versus des comparateurs non cliniquement pertinents dans le cadre de cette évaluation : l'association darunavir/cobicistat (PREZISTA+TYBOST ou REZOLSTA) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (TRUVADA).

Patients prétraités

Une étude de phase III (EMERALD) a évalué, en ouvert, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par une trithérapie à base d'inhibiteur de protéase potentialisé (IP boosté) plus l'association fixe emtricitabine [FTC]/ténofovir disoproxil fumarate [TDF] (TRUVADA), la non infériorité du changement pour SYMTUZA (DRV/COBI/FTC/TAF) par rapport au maintien du traitement d'origine à base d'IP. Le traitement par IP boosté au moment de l'inclusion (facteur de stratification) était également réparti entre les 2 groupes avec dans chaque groupe plus de la moitié des patients (57,5% [n=439] contre 53,4% [n=202]) traités par le darunavir potentialisé par le ritonavir (DRV/r), 21% par l'atazanavir/ritonavir (ATV/r), 8% par le lopinavir/ritonavir (LPV/r). Il y a eu relativement peu de patients prétraités par un IP potentialisé par le cobicistat dans cette étude (DRV/Cobicistat 14,6% et ATV/cobicistat 0,6%).

Le critère principal de jugement a été la proportion de rebond virologique, définie par une charge virale (CV) confirmée ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/ml au cours des 48 semaines de traitement ou d'une dernière CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/ml en cas d'arrêt prématuré de l'étude.

La non infériorité du changement de traitement vers l'association fixe de SYMTUZA a été démontrée par rapport à la poursuite du traitement initial à base d'IP sur la proportion de rebond virologique, à la fois dans la population ITT (2,5% (19/763) contre 2,1% (8/378) ; différence de 0,4% ; IC95% [- 1,5 ; 2,2]) et dans la population per protocole (1,9% [14/721] contre 0,8% [3/358] ; différence de 1,1% [-0,3 ; 2,5]), au seuil de non infériorité prédéfini (limite supérieure de l'IC95% < 4%). La borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence étant > 0, la supériorité (analyse prévue au protocole) du changement pour SYMTUZA par rapport au maintien du traitement d'origine à base d'IP n'a pas été démontrée.

Le contrôle virologique (charge virale < 50 copies d'ARN HIV-1/ml), critère secondaire de jugement de l'efficacité, a été maintenu chez 94,9% (724/763) des patients ayant changé pour SYMTUZA contre 93,7% (354/378) des patients ayant maintenu leur traitement d'origine à base d'IP + FTC/TDF, quel que soit le 3^{ème} agent.

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 SYMTUZA (18,1% [138/763]) par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement d'origine (7,4% [28/378]). Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (2,1% contre 0,8%), les céphalées (1,3% contre 0%), les carences en vitamine D (0,4% contre 0%) et des ostéopénies (0,7% contre 2,1%), les éruptions cutanées (1,2% contre 0%) et les troubles lipidiques (2,4% contre 1,1%).

Une amélioration modeste sur des paramètres mesurant la fonction rénale et osseuse (liée au remplacement du TAF par le TDF) a été observée chez les patients ayant changé pour SYMTUZA par rapport à ceux qui ont maintenu leur traitement d'origine à base d'IP + FTC/TDF, dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer. En revanche, l'augmentation des paramètres lipidiques (Hypercholestérolémie, LDL-C, Triglycérides) a été plus fréquente avec SYMTUZA qu'avec le maintien du traitement d'origine.

Chez les patients naïfs

Les données d'efficacité et de tolérance de SYMTUZA sont issues d'une étude de phase II et d'une étude de phase III (Etude AMBER), contrôlées, randomisées et double aveugle, ayant comparé un traitement par l'association fixe darunavir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafenamide (SYMTUZA) par rapport à l'association darunavir/cobicistat (PREZISTA+TYBOST ou REZOLSTA) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (TRUVADA).

Ces études ne peuvent être considérées comme pertinentes dans le cadre de cette évaluation, car elles ne permettent pas de situer SYMTUZA par rapport aux alternatives remboursables en France. De plus, les schémas évalués dans ces études sont comparables à l'exception de la forme de ténofovir : ténofovir alafenamide (TAF) dans SYMTUZA versus ténofovir disoproxil fumarate (TDF) dans les groupes contrôles. Il s'agit donc d'une comparaison d'une trithérapie à base de TAF par rapport au TDF, en association au darunavir/cobicistat/emtricitabine.

En conclusion, l'efficacité de SYMTUZA a été démontrée dans le cadre d'une stratégie de switch chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par un traitement à base

d'IP boosté (dont le darunavir/ritonavir dans la majorité des cas) + 2 INTI (FTC/TDF), en termes de maintien du contrôle virologique. Le profil de tolérance a été compatible avec les données antérieurement rapportées avec les différents composants de l'association. La pertinence clinique de cette stratégie de switch est discutable par rapport à une autre option sans IP et sans potentialisateur (exposant à nombreuses interactions médicamenteuse) chez ces patients stabilisés depuis au moins 6 mois et sans antécédent d'échec virologique.

Chez les patients naïfs, les données disponibles ne permettent pas de situer SYMTUZA par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en première ligne.

Aucune étude ne permet de lever les doutes sur le risque de concentration sub-optimale du darunavir lorsqu'il est potentialisé par du cobicistat par rapport à une potentialisation par du ritonavir, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance.

Compte tenu des limites des données d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, SYMTUZA n'est pas susceptible d'apporter de réponse au besoin médical identifié.

09.5 Programme d'études

Sans objet

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées⁷ 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).

Trithérapie avec IP comme 3ème agent

L'utilisation d'un IP ne peut se concevoir que potentialisée par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Parce que le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI, les IP n'entraînent que rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (notamment du fait d'une observance imparfaite). Pour cette raison, le choix d'un IP/r pour initier un premier traitement antirétroviral trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. C'est également une indication préférentielle dans l'instauration d'un premier traitement antirétroviral chez une femme enceinte ou ayant des projets de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation au bout de quelques mois de traitement.

Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement (Morlat avril 2018)¹⁰

2 INTI	INNTI	Comprimé/	Commentaires
--------	-------	-----------	--------------

¹⁰ https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

		prise par jour	
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	- 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	- 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	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	- Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	- 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	- 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	- Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	- 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

Les recommandations américaines, actualisées en 2018, ont été également prises en compte¹¹ à titre indicatif (cf. Annexe 2). Dans ces recommandations, les trithérapies à base d'inhibiteur d'INI sont recommandées comme traitement initial pour la plupart des personnes vivant avec le VIH. Les trithérapies à base d'INNTI et d'IP, y compris les régimes à base de darunavir, sont recommandées dans certaines situations cliniques. SYMTUZA n'a pas encore d'AMM aux USA.

¹¹ Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. (consulté le 13 juin 2018).

Place de SYMTUZA dans la stratégie thérapeutique

SYMTUZA contient 800 mg de darunavir et 150 mg de cobicistat (potentialisateur pharmacocinétique) et 2 INTI (ténofovir alafénamide/emtricitabine). Il est donc destiné à être pris une fois par jour chez les patients naïfs ou chez les patients prétraités dont le VIH n'a aucune mutation sur le gène de la protéase, en alternative à la trithérapie darunavir/ritonavir + 2 INTI (soit 3 comprimés une fois par jour).

La Commission considère que SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique :

- en raison du niveau de preuve non optimal de la démonstration de son efficacité et de sa tolérance, en l'absence d'étude clinique chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en première ligne, en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association à 2 INTI,
- de l'absence de démonstration de sa bioéquivalence par rapport à une trithérapie comportant du darunavir potentialisé par du ritonavir, de l'emtricitabine et du ténofovir sous forme de ténofovir alafénamide,
- de la possibilité de concentrations suboptimales du darunavir en présence de cobicistat, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance. Dans une étude de bioéquivalence pharmacocinétique (étude GS-US-216-0115), la concentration résiduelle (Cmin) de darunavir a été d'environ 30% plus basse avec le cobicistat qu'avec le ritonavir. A noter que, la FDA¹² et l'EMA¹³ ont récemment fait état d'une augmentation du risque d'échec du traitement et de transmission materno-foetale du VIH avec l'association darunavir/cobicistat en raison d'une réduction de l'exposition au darunavir et au cobicistat,
- de l'absence de données pharmacologiques concernant les interactions du cobicistat avec les principales molécules pouvant être utilisées chez les patients infectés par le VIH-1; les interactions du cobicistat mentionnées dans le RCP étant pour la plupart théoriques, déduites de celles du ritonavir, alors que le profil de ces deux molécules n'est pas strictement superposable,
- de l'absence de démonstration d'une meilleure observance par rapport aux trithérapies n'étant pas incluses en une association fixe,
- de la nécessité de la prise avec de la nourriture alors qu'existe, dans la même indication, des associations n'ayant pas cet inconvénient.

En conclusion, l'intérêt de l'utilisation de SYMTUZA, en une prise par jour, par rapport aux médicaments actuellement recommandés en première ligne, en particulier en alternative au darunavir/ritonavir + 2 INTI, n'est pas établi.

Cette spécialité n'a pas démontré apporter un bénéfice en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents et expose à un risque important d'interaction médicamenteuse en raison de la présence de cobicistat comme potentialisateur du darunavir, alors que l'association darunavir/ritonavir + 2 INTI a bien démontré son efficacité et sa bonne tolérance. En conséquence SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

¹² Alerte FDA disponible sur :

<http://s2027422842.t.en25.com/e/es?s=2027422842&e=96974&elqTrackId=B1F0B909CCF90C71B9C490C37BFE6647&elq=0600127116964d22a78ccf5971c6f8a0&elqaid=3795&elqat=1> (consulté le 22 juin 2018)

¹³ Alerte EMA disponible sur : <http://i-base.info/htb/34341> (consulté le 22 juin 2018)

011.1 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 mal établi, compte tenu :
 - du niveau de preuve non optimal de la démonstration de son efficacité et de sa tolérance, en l'absence d'étude clinique chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en première ligne, et en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association 2 INTI,
 - d'un risque potentiel d'interaction médicamenteuse plus élevé et moins connu que celui du darunavir potentialisé par le ritonavir, avec un risque de concentration sub-optimale du darunavir, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▮ SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique (cf. paragraphe dédié).
 - ▮ Intérêt de santé publique
Compte tenu :
 - o de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
 - o du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité et de tolérance améliorés,
 - o de l'absence d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport aux alternatives actuellement recommandés en première ligne,
 - o de la difficile transposabilité des données à la pratique courante en l'absence d'étude clinique comparative chez des patients naïfs versus les alternatives actuellement recommandés en première ligne,
 - o de l'absence d'impact sur l'organisation des soins.

La Commission considère que le service médical rendu de SYMTUZA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable 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.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet

011.3 Population cible

Sans objet

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Sans objet

Annexe 1 - Indications de PREZISTA par présentation

Présentation et dosage de PREZISTA	Indication
PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg, comprimé pelliculé	« Prezista, coadministré avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Prezista 75 mg, 150 mg et 600 mg comprimés peuvent être utilisés pour obtenir les posologies adaptées (cf. Posologie et Mode d'administration) : - au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités ; - au traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg. Lors de l'instauration du traitement par Prezista coadministré avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation de Prezista. »
PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable	« Prezista, coadministré avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg (cf Posologie et Mode d'administration). Prezista, coadministré avec le cobicistat, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes (cf. Posologie et Mode d'administration). Lors de l'instauration du traitement par Prezista, coadministré avec du cobicistat ou avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation de Prezista. »
PREZISTA 400 mg et 800 mg, comprimé pelliculé	« Prezista, coadministré avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Prezista, coadministré avec le cobicistat, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les patients adultes. Prezista 400 mg et 800 mg comprimés peuvent être utilisés pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et la population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kg : • naïfs de traitement antirétroviral (ARV), cf Posologie et Mode d'administration ; • prétraités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l. Lors de l'instauration d'un traitement par Prezista chez des patients prétraités par des ARV, l'utilisation de Prezista doit être guidée par un test de résistance génotypique. »

What to Start: Initial Combination Regimens for the Antiretroviral-Naive Patient (Last updated March 27, 2018; last reviewed March 27, 2018)

NOTE: The Panel has issued the following statement on bictegravir: <https://aidsinfo.nih.gov/news/2044/adult-arv-panel-classifies-bic-taf-ffc-as-recommended-initial-regimen-for-hiv>.

Panel's Recommendations
- An antiretroviral (ARV) regimen for a treatment-naïve patient generally consists of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) in combination with a third active ARV drug from one of three drug classes: an integrase strand transfer inhibitor (INSTI), a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), or a protease inhibitor (PI) with a pharmacokinetic (PK) enhancer (booster) (cobicistat or ritonavir). - The Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (the Panel) classifies the following regimens as Recommended Initial Regimens for Most People with HIV (in alphabetical order): - Dolutegravir/abacavir/lamivudine^a—only for patients who are HLA-B*5701-negative (AI) - Dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI) - Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine^b (AI) - Raltegravir plus tenofovir/emtricitabine^{a,b} (AI for tenofovir disoproxil fumarate, AI for tenofovir alafenamide)^{a,b} - To address individual patient characteristics and needs, the Panel also provides a list of Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations (Table 6). - Given the many excellent options for initial therapy, selection of a regimen for a particular patient should be guided by factors such as virologic efficacy, toxicity, pill burden, dosing frequency, drug-drug interaction potential, resistance testing results, comorbid conditions, access, and cost. Table 7 provides guidance on choosing an ARV regimen based on selected clinical case scenarios. Table 8 highlights the advantages and disadvantages of different components in a regimen.
Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Optional Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

^a Lamivudine may substitute for emtricitabine or vice versa.

^b Tenofovir alafenamide (TAF) and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) are two forms of tenofovir approved by the Food and Drug Administration. TAF has fewer bone and kidney toxicities than TDF, while TDF is associated with lower lipid levels. Safety, cost, and access are among the factors to consider when choosing between these drugs.