

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 274 264 5 2)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

DCI	emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofoviridisoproxil
Code ATC (2012)	J05AR09 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, <u>naïfs de tout traitement antirétroviral</u> ou <u>infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.</u> »

SMR	- Important chez les patients « <u>naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD</u> ». - Insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « <u>infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD</u> », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.
ASMR	En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immuno-virologique par rapport aux trithérapies de première ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégavir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral.
Place dans la stratégie thérapeutique	- <u>Chez les patients naïfs</u>, en raison de la simplicité d'utilisation (1cp/j) et de la démonstration d'une efficacité immuno-virologique comparable à celle des traitements de référence, avec une bonne tolérance à court et moyen terme, STRIBILD représente une alternative satisfaisante sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse. Ces deux derniers éléments associés aux possibles interactions liés au cobicistat, devraient limiter son usage en première intention. STRIBILD est proposé comme une nouvelle modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS + TRUVADA, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, <u>uniquement chez le patient naïf de traitement antirétroviral</u>. - <u>Chez les patients prétraités</u> (libellé AMM « <i>patients infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD</i> »), en l'absence de données cliniques, la Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la prise en charge actuelle.
Recommandations	

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	24 mai 2013 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière

Classification ATC	2012	
	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, en association
	J05AR09	emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofoviridisoproxil

02 CONTEXTE

STRIBILD est une trithérapie contre l'infection par le VIH-1 constituée de l'association fixe de 4 molécules, en un comprimé par jour :

- deux inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine(FTC) et le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF), déjà commercialisés en France depuis 2003 et 2002, et en forme combinée TRUVADA (TDF/FTC) depuis 2005,
- une nouvelle molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase : elvitégravir (EVG),
- un nouveau potentialisateur pharmacocinétique (dépourvu d'activité antirétrovirale), cobicistat (COBI), permettant d'augmenter la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination d'elvitégravir et de l'utiliser en une prise unique quotidienne.

L'indication octroyée par l'EMA est plus large que celle faisant l'objet de la demande de remboursement :

« STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD. »

Cependant, le laboratoire indique que compte-tenu du nombre limité de données disponibles pour soutenir l'évaluation par la Commission de la transparence chez les patients non naïfs de traitement mais « *infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD* », le remboursement de STRIBILD n'est pas sollicité dans cette deuxième partie de l'indication. Des études cliniques sont actuellement en cours et feront l'objet d'une nouvelle soumission.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD. »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (voir rubriques 4.4 et 5.1). Stribild doit être administré avec précaution aux patients âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Le traitement par Stribild ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.2). Voir rubrique 4.4 pour l'initiation du traitement par Stribild chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/min.

Le traitement par Stribild doit être interrompu si la clairance de la créatinine diminue en dessous de 50 mL/min lors du traitement par Stribild car cela nécessite d'adapter l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, ce que ne permet pas l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2). Voir rubrique 4.4 pour les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 mL/min lors du traitement par Stribild.

Insuffisance hépatique

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

Si Stribild est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Stribild chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Stribild ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de 0 à moins de 6 ans pour des raisons d'efficacité/de sécurité d'emploi.

Mode d'administration

Stribild doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ni écrasé. ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multiéchec) 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 nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI). Les inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.

STRIBILD est une association fixe de 2 INTI (emtricitabine et tenfovir) et 2 nouvelles molécules (1 inhibiteur de l'intégrase [elvitegravir] plus 1 « potentialisateur » [cobicistat]). Les 2 INTI de l'association sont actuellement commercialisés en France pour le traitement de l'infection par le VIH-1 en association à d'autres antirétroviraux, et existent en formes libres (EMTRIVA [emtricitabine] ; VIREAD [ténofovir]) ou en association fixe (TRUVADA [emtricitabine/ténofovir]). Ils sont également inclus dans les deux trithérapies en 1 cp/j actuellement commercialisées : ATRIPLA (emtricitabine/ténofovir/efavirenz) et COMPLERA (emtricitabine /ténofovir /rilprvirine).

La seule autre trithérapie associant des molécules de mêmes classes pharmaco-thérapeutiques que STRIBILD (2 INTI + 1 inhibiteur de l'intégrase) est ISENTRESS (raltegravir) co-administré avec l'association fixe TRUVADA [emtricitabine/ténofovir] qui est le produit avec lequel il a été associé dans les essais d'enregistrement.

ISENTRESS (raltegravir) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs d'intégrase actuellement commercialisé en France. Il garde tout son intérêt en association chez les patients résistants aux autres antirétroviraux. En revanche chez les patients naïfs, en raison d'un développement rapide de mutations en cas de réplication virale persistante (faible barrière génétique) et de l'absence de démonstration de supériorité immuno-virologique par rapport aux alternatives thérapeutiques, son utilisation est restreinte à un petit nombre de patients pour lesquels l'utilisation des autres médicaments en première ligne n'est pas possible, notamment

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS.http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements².

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Chez le patient naïf le médicament de comparaison de STRIBILD est ISENTRESS en association au TRUVADA qui est le produit avec lequel il a été associé dans les essais d'enregistrement.

Spécialité (DC) - Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
ISENTRESS (raltégravir) Laboratoire MSD	ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les patients adultes. Cette indication repose sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité issues de 2 études en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients prétraités et sur une étude en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif, chez des patients naïfs de traitement.	<u>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010 (patient prétraité)</u> SMR : important ASMR : Compte tenu, d'une part : - de l'intérêt de disposer d'un médicament dans une nouvelle classe d'antirétroviral : les inhibiteurs de l'intégrase, - de l'efficacité virologique d'ISENTRESS + TO, démontrée sur la réduction de la charge virale, supérieure au comparateur étudié (placebo + TO), et d'autre part : - des incertitudes relatives au profil de tolérance du médicament (possible majoration du risque de cancers et anomalies biologiques : ALAT, ASAT, CPK), - de sa faible barrière génétique potentielle, la Commission considère qu'ISENTRESS, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP). <u>Avis du 03/11/2010 (patient prétraité : données au long cours)</u> SMR : important ASMR : conserve ASMR III <u>Avis du 03/11/2010 (patient naïf)</u> SMR : important ASMR : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ».
TRUVADA (ténofovir disoproxil / emtricitabine)- Laboratoire Gilead	TRUVADA est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.	<u>Avis du 21/09/2005</u> SMR : important ASMR : Absence d'ASMR (niveau V) chez les patients adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique, par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe. <u>Avis 6 juillet 2011 (réévaluation ASMR : dépôt nouvelles données)</u> Absence d'ASMR versus KIVEXA

² Cf Avis de la Commission de la transparence du 3 novembre 2010 relatif à la spécialité ISENTRESS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/isentress_-_ct-8568.pdf

➤ **Médicaments recommandés en première ligne pour le traitement des patients naïfs**

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

- 2 INTI (tenofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (efavirenz),
- 2 INTI (tenofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INNTI (efavirenz),
- 2 INTI (tenofovir / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir).

Nom (DC) Laboratoire	Indication (patients naïfs)
3èmes agents (IP ou INNTI)	
PREZISTA (darunavir) Janssen-Cilag	PREZISTA 400 mg, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral (ARV).
REYATAZ (atazanavir) BMS	REYATAZ est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte.
SUSTIVA (efavirenz) BMS	SUSTIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 ans et plus.
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 adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml d'ARN du VIH-1.
Double associations d'INTI recommandées préférentiellement (formes combinées)	
KIVEXA (lamivudine / abacavir) GSK	KIVEXA est l'association fixe de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). Il est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.
TRUVADA (ténofovir disoproxil / emtricitabine) Gilead Sciences	TRUVADA est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.
Potentialisateur pharmacocinétique	
NORVIR (ritonavir) Abbott	NORVIR est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus). Chez les patients déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au ritonavir devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients.

➤ **Autres traitements disponibles**

D'autres antirétroviraux utilisés dans le traitement de l'infection par le VIH-1 sont également disponibles.

- Inhibiteurs de protéase (IP)
 - o fosamprénavir : TELZIR, comprimé pelliculé et solution buvable
 - o indinavir : CRIXIVAN, gélule
 - o lopinavir/ritonavir : KALETRA, comprimé et solution buvable
 - o saquinavir mésylate : INVIRASE, gélule
 - o tipranavir : APTIVUS, capsule molle
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
 - o névirapine : VIRAMUNE, comprimé et solution buvable
 - o étravirine : INTELENCE, comprimé
- Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)
 - o fumarate de ténofovir disoproxil : VIREAD, comprimé pelliculé
- Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

- o abacavir : ZIAGEN, comprimé et solution buvable
- o didanosine : VIDEX, gélule et poudre pour suspension buvable
- o emtricitabine : EMTRIVA, gélule et solution buvable
- o lamivudine : EPIVIR, comprimé et solution buvable
- o stavudine : ZERIT, gélule et solution buvable
- o zidovudine : RETROVIR, gélule et solution buvable et injectable
- o abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR, comprimé pelliculé
- o zidovudine / lamivudine : COMBIVIR, comprimé pelliculé
- Inhibiteurs nucléosidique, nucléotidique et non nucléosidique de la transcriptase inverse
 - o rilpivirine / emtricitabine / ténofovir disoproxil : EVIPLERA, comprimé pelliculé
- Inhibiteur de fusion
 - o enfuvirtide : FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable
- Inhibiteur de CCR5
 - o maraviroc : CELSENTRI, comprimés pelliculés

► Conclusion

Le comparateur le plus pertinent est la trithérapie ISENTRESS (raltégravir) + l'association fixe TRUVADA (emtricitabine + ténofovir), associant des antirétroviraux de mêmes classes pharmaco-thérapeutiques.

Les autres traitements recommandés pour le traitement des patients naïfs sont aussi des comparateurs pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Prise en charge ou non du médicament en Europe et en Amérique du nord

PAYS	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulière(s)
Etats-Unis	août 2012	Oui	Périmètre de l'AMM
Canada	décembre 2012	Oui	Périmètre de l'AMM
Allemagne	juin 2012	Oui	Périmètre de l'AMM
Royaume-Uni	juin 2012	Oui	Périmètre de l'AMM

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte deux études contrôlées de phase III réalisées chez des patients adultes naïfs de traitement :

- Etude GS-US-236-0102 : étude contrôlée versus l'association fixe emtricitabine/ténofovir/efavirenz (ATRIPLA), d'une durée de 192 semaines. Il est à noter que le comparateur choisi (ATRIPLA) n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « *adultes contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois* ». Aussi, les résultats de cette étude ne seront présentés qu'à titre indicatif.
- Etude GS-US-236-0103 : étude contrôlée versus une trithérapie associant 2 INTI (association fixe emtricitabine + ténofovir [TRUVADA]) + un IP (atazanavir potentialisé par le ritonavir), d'une durée de 192 semaines.

Aucune étude n'a comparé STRIBILD à la trithérapie ISENTRESS (raltégravir) + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir), associant des traitements de mêmes classes pharmaco-thérapeutiques. L'absence de comparaison est justifiée par le laboratoire par le fait que « lorsque ces études ont débuté en 2010, ISENTRES (seul autre traitement de la classe des inhibiteurs d'intégrase) venait juste d'obtenir son AMM pour le traitement des patients naïfs et n'était pas considéré comme un traitement de référence dans cette population ».

08.1 Efficacité

➤ Méthodologie des études

La méthodologie des deux études est décrite dans le tableau 1.

Tableau 1 : Méthodologie des études GS-US-236 102 et 103

Etude	GS-US-236-0102	GS-US-236-0103
Date et lieu de réalisation	- du 16 mars 2010 au 10 août 2011 102 centres : 97 aux Etats-Unis et 5 à Porto Rico	- du 06 avril 2010 au 13 septembre 2011 146 centres : 88 aux Etats-Unis et à Porto Rico, 11 en France, 8 en Allemagne, 8 en Australie,
Objectif et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité (seuil delta 12%), randomisée, double aveugle, comparant l'efficacité et la tolérance de STRIBILD (association fixe elvitégravir [EVG], cobicistat [COBI], emtricitabine [FTC] et fumarate de ténofoviridisoproxil [TDF]) à celles de : - l'association fixe emtricitabine/ténofovir/efavirenz (ATRIPLA) dans l'étude GS-US-236-0102 ; - l'atazanavir potentialisé par le ritonavir (ATV/r) + l'association fixe emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) dans l'étude GS-US-236-0103.	
Population	Patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ARV.	
Schéma de l'étude	- phase de traitement randomisée en double-aveugle pendant 96 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à 96 semaines) puis les patients poursuivaient leur traitement en double-aveugle et étaient évalués toutes les 12 semaines jusqu'à la levée de l'aveugle (à 192 semaines). - phase d'extension en ouvert jusqu'à la commercialisation ou la fin du développement.	
Traitements	- STRIBILD (EVG 150mg/ COBI 150mg/ FTC 200mg /TDF 300 mg) + placebo d'ATRIPLA (2 comprimés) - ATRIPLA (EFV 600 mg/FTC 200 mg/TDF 300 mg) + placebo de STRIBILD (2 comprimés)	- STRIBILD (EVG 150mg/ COBI 150mg/ FTC 200mg /TDF 300 mg) + placebo d'ATV+r + FTC/TDF(4 comprimés) - Atazanavir/ritonavir (ATV 300 mg + RTV 100 mg) + TRUVADA (FTC 200 mg/TDF 300 mg) et placebo de STRIBILD (4 comprimés)

Sélection des patients	<u>Critères d'inclusion</u> • Patients âgés de 18 ans ou plus, sexe masculin ou féminin acceptant d'utiliser une méthode de contraception adaptée ; • Charge virale (ARN VIH-1) plasmatique $\geq 5\,000$ copies/ml ; • n'ayant jamais reçu un traitement anti-VIH ; • sensibilité génotypique à FTC, TDF, ATV et EFV lors de la sélection ; • fonction rénale normale, avec un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 70 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault. <u>Critères de non inclusion</u> • pathologie active liée au VIH (SIDA) diagnostiquée dans les 30 jours précédant la randomisation ; • traitement pour le virus de l'hépatite C (VHC) au cours de l'étude ; • cirrhose décompensée (ascite, encéphalopathie...) ; • femme enceinte ou allaitante ; • patient ayant un antécédent de pathologies malignes au cours des 5 années précédant la randomisation ou ayant une pathologie maligne autre que le sarcome de Kaposi (SK) cutané, le carcinome baso-cellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résecable. Les patients ayant un sarcome de Kaposi cutané étaient éligibles, mais ne devaient pas avoir reçu un traitement systémique dans les 30 jours précédant l'inclusion et ne devaient pas être susceptibles d'en recevoir au cours de l'étude ; • infection sévère active (autre que l'infection par le VIH-1) nécessitant un traitement antibiotique ou antifongique par voie parentérale, dans les 30 jours précédant l'inclusion.
Critères de jugement	<u>Critère principal</u> Réponse virologique, définie par la proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la CV observée entre les semaines 44 et 54). <i>La non infériorité de STRIBILD par rapport au comparateur était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de réponse virologique (STRIBILD – comparateur) était supérieure à -12%.</i> <u>Critères secondaires, notamment :</u> • réponse virologique à 96 semaines • réponse immunologique : Variation de la valeur absolue et du taux de lymphocytes T CD4+ à 48 et 96 semaines par rapport à l'inclusion • Analyse de la résistance et Tolérance
Nombre de sujets nécessaire	Il était prévu d'inclure 700 patients dans chacune des deux études, randomisés selon un ratio 1 : 1 (350 patients dans chacun des deux groupes) pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage de répondeurs à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 95%, en estimant un pourcentage de réponse de 79,5%, une limite de non-infériorité de 12% et un niveau de significativité unilatéral de 0,025..
Populations d'analyse	• Population ITT (Intent-to-Treat) : tous les patients randomisés dans l'étude, ayant reçu au moins une dose de traitement ; • Population PP (Per Protocol) : 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) ; • Population d'analyse de la tolérance : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. Toutes les données collectées 30 jours après l'arrêt prématuré et définitif de l'étude ont été incluses dans les données de tolérance.

➤ Résultats des études

Caractéristiques des patients inclus

Au total, 700 patients ont été inclus dans l'étude 102 (348 dans le groupe STRIBILD versus 352 dans le groupe ATRIPLA) et 708 patients dans l'étude 103 (353 dans le groupe STRIBILD versus 353 dans le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA).

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients ont été similaires dans les deux groupes de traitement (Tableau 2). L'âge moyen des patients était de 38 ans (majorité homme, 90%) et la majorité (>90%) était infectés par le VIH-1 de sous-type B. La charge virale ARN VIH-1 plasmatique médiane était d'environ 4,8 log₁₀ copies/ml (dont 60% avec une charge virale faible $\leq 100\,000$ copies/ml) et le taux de CD4+ médian à l'inclusion était d'environ 370 x 10⁶

cellules/l. La majorité (>80%) des patients était au stade A (asymptomatique) de l'infection. Il y a eu peu de patients (<5%) co-infectés par le VHB ou le VHC.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans les études 104, 102 (Population ITT)

	Etude 102		Etude 103	
	STRIBILD (N=348)	ATRIPLA (N=352)	STRIBILD (N=357)	Atazanavir/ritonavir + TRUVADA (N=358)
Stade virologique				
Charge virale ($\log_{10}$ copies d'ARN VIH-1/ml)				
Médiane (Min-Max)	4,73 (2,64-6,42)	4,78 (3,03-6,54)	4,88 (1,69-6,58)	4,86 (2,98-6,63)
Charge virale (copies/ml)				
≤ 100 000	66,1%	67,0%	57,5%	60,3%
> 100 000	33,9%	33,0%	42,5%	39,7%
Valeur absolue de CD4+ (cellules/μl)				
Médiane (Min-Max)	376 (276-487)	383 (268-479)	351 (262-454)	366 (274-466)
Taux de lymphocytes T CD4+ (%)				
Médiane (Min-Max)	22,6 (1,9-49,00)	22,8 (0,6-56,0)	20,2 (1,9-49,00)	21,3 (0,9-46,1)
Stade clinique				
Asymptomatique	83,3%	83,8%	80,7%	82,5%
Symptomatique	8,6%	9,4%	10,2%	10,7%
SIDA	8,0%	6,8%	9,1%	6,8%
Co-infection Hépatite B	1,4%	2,6%	1,4%	2,0%
Co-infection Hépatite C	4,9%	4,3%	5,1%	2,8%

Efficacité

Dans les deux études, les résultats de l'analyse PP ont démontré la non-infériorité de STRIBILD par rapport aux groupes comparateurs actifs (ATRIPLA ou atazanavir/ritonavir + TRUVADA), sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/ml) à 48 semaines :

- étude 102 : STRIBILD vs ATRIPLA (94,9% vs 96,0%, différence de -1,0%, IC 95%:[-4,4% ; 2,4%]),
- étude 103 : STRIBILD vs atazanavir/ritonavir + TRUVADA (97,5% vs 97,7%, différence de -0,1%, IC95% : [-2,6% ; 2,4%]).

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse ITT (tableau 3). Les analyses de sensibilité sur le critère principal de jugement (incluant différentes populations et différentes méthodes d'imputation de la réponse virologique) confortent la non-infériorité de STRIBILD par rapport aux comparateurs, avec des pourcentages de réponse virologique au STRIBILD compris entre 83% et 93% selon l'analyse et la population étudiée.

Tableau 3 : résultats à 48 et 96 semaines des études 102 et 103 (analyse ITT)

	Etude 102		Etude 103	
n (%)	STRIBILD (N=353)	ATRIPLA (N=354)	STRIBILD (N=357)	Atazanavir/ritonavir + TRUVADA (N=358)
Réponse virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/mL)	87,6%	84,1%	89,5%	86,8%
Différence [IC95%]	3,6% [-1,6% ; 8,8%]		3,0% [-1,9% ; 7,8%]	
Echec virologique à 48 semaines	7,2%	7,1%	5,4%	5,4%
Réponse virologique à 96 semaines (ARN-VIH < 50 copies/mL)	84,2%	81,5%	83,3%	82,3%
Différence [IC95%]	2,7% [-2,9% ; 8,3%]		1,1% [-4,5% ; 6,7%]	
Echec virologique à 96 semaines	6,3%	7,7%	6,8%	7,3%
Réponse immunologique (augmentation des CD4+ (cellules/μl) à 96 semaines				
Moyenne (SD)	295 (213,3)	273 (189,7)	256 (167,1)	261 (188,0)
Différence [IC95%]	22 [-10 ; 54]		-8 [-35 ; 19]	

08.2 Données de résistance

Données issues des études GS-US-236-0102 et 103

Dans l'étude 102, 40 patients (5,7%) en échec virologique ont rempli les critères pour une recherche de résistance à 96 semaines :

- parmi les 17 patients traités par STRIBILD ayant été évalués, 10 (soit 2,9% de la population traitée par STRIBILD) ont développé une mutation avec résistance à un ou plusieurs de ses composants,
- parmi les 23 patients traités par ATRIPLA ayant été évalués, 10 (soit 2,8% de la population traitée par ATRIPLA) ont développé une mutation de résistance à un ou plusieurs de ses composants (efavirenz/emticitabine/ténofovir).

Dans l'étude 103, 35 patients (4,9%) en échec virologique ont rempli les critères pour une recherche de résistance à 96 semaines :

- parmi les 19 patients traités par STRIBILD ayant été évalués, 6 (soit 1,7% de la population traitée par STRIBILD) ont développé une mutation avec résistance à un ou plusieurs de ses composants,
- parmi les 16 patients traités par **atazanavir/ritonavir** + TRUVADA ayant été évalués, aucun n'a développé de mutation avec résistance à un composant de la trithérapie (atazanavir/ritonavir + emticitabine/ténofovir).

Tableau 4 : Etudes 102 et 103: analyse des résistances à 48 et 96 semaines

	Etude 102				Etude 103			
	STRIBILD (n=348)		ATRIPLA (n=352)		STRIBILD (n=353)		Atazanavir/r + TRUVADA (n=355)	
	à 48s	à 96s	à 48s	à 96s	à 48s	à 96s	à 48s	à 96s
Patients analysés pour résistance, n (%)	14 (4,0)	17 (4,9)	17 (4,8)	23 (6,5)	12 (3,4)	19 (5,4)	8 (2,3)	16 (4,5)
Patients avec résistance, n (%)*	8 (2,3)	10 (2,9)	8 (2,3)	10 (2,8)	5 (1,4)	6 (1,7)	0	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux INI, n	7	9	0	0	4	4	0	0
E92Q	7	7	0	0	1	2	0	0
T66I	1	1	0	0	1	1	0	0
Q148R	1	1	0	0	2	2	0	0
N155H	1	3	0	0	2	2	0	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux INNTI, n	0	0	8	10	0	0	0	0
K103N	0	0	7	9	0	0	0	0
K101E	0	0	3	3	0	0	0	0
V108I	0	0	2	2	0	0	0	0
Y188Y/F/H/L	0	0	1	2	0	0	0	0
G190A	0	0	1	1	0	0	0	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux INTI, n	8	10	2	3	4	5	0	0
M184V/I	8	10	2	3	4	5	0	0
K65R	3	4	2	3	1	1	0	0
A62V	1	2	0	0	1	2	0	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux IP, n	0	0	0	0	0	0	0	0

*INI = Inhibiteurs d'intégrase ; INNTI = Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; INTI = inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse ; IP = inhibiteurs de protéase .

Données issues du RCP

« En culture cellulaire

Une résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la substitution M184V ou M184I de la transcriptase inverse, conférant une résistance à l'emtricitabine, ou de la substitution K65R au niveau de la transcriptase inverse, conférant une résistance au ténofovir. Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine. La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir, la stavudine ou la didanosine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents, ainsi qu'à la

lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir. Le fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R.

Les patients dont le VIH-1 comportait au moins 3 mutations associées aux analogues de la thymidine (TAMs), dont les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Des isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à l'élvitégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. La diminution de la sensibilité à l'élvitégravir était, le plus souvent, associée aux mutations T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire : H51Y, F121Y, S147G, S153Y, E157Q et R263K. Une résistance croisée à l'élvitégravir a été observée sur le VIH-1 comportant les mutations T66A/K, Q148H/K et N155H induites par le raltégravir.

Aucune apparition de résistance au cobicistat ne peut être démontrée au sein du VIH-1 *in vitro* en raison de son manque d'activité antivirale.

Une résistance croisée importante a été observée entre la plupart des isolats du VIH-1 résistants à l'élvitégravir et le raltégravir, et entre les isolats résistants à l'emtricitabine et la lamivudine. Chez les patients n'ayant pas répondu au traitement par STRIBILD et qui étaient porteurs d'un VIH-1 avec émergence de mutations à l'origine d'une résistance à STRIBILD, le virus est resté sensible à tous les IP, à tous les INNTI et à la plupart des autres INTI.

Chez les patients naïfs de traitement

Dans une analyse combinée portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant un traitement par STRIBILD dans les études de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, un génotypage et un phénotypage ont été effectués sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de tous les patients présentant un taux ARN VIH-1 > 400 copies/mL au moment de l'échec virologique, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À partir de la semaine 48, il a été observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires associée(s) à la résistance à l'élvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir dans le VIH-1 de 13 des 25 patients pour lesquels des données génotypiques évaluables obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par STRIBILD (1,9 %, 13 patients sur 701). Les mutations du VIH-1 les plus fréquemment rencontrées étaient M184V/I (n = 12) et K65R (n = 4) de la transcriptase inverse et E92Q (n = 8), Q148R (n = 3), N155H (n = 3) et T66I (n = 2) de l'intégrase. Dans des cas isolés, d'autres mutations de l'intégrase sont apparues en plus d'une mutation primaire à l'origine de la résistance à l'INSTI : H51Y, L68V, G140C, E157Q et S153A. Les isolats du VIH-1 des patients n'ayant pas répondu au traitement et présentant une émergence de résistance à l'élvitégravir (10 des 12 sujets pour lesquels des données étaient disponibles pour les deux gènes) ont développé une résistance à l'emtricitabine et à l'élvitégravir. Dans l'analyse phénotypique du VIH-1 issu des 25 patients de la population de l'analyse de résistance, 11 patients (44 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité à l'élvitégravir, 12 patients (48 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité à l'emtricitabine et 2 patients (8 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité au ténofovir.

Dans l'étude GS-US-236-0103, 27 patients traités par STRIBILD présentaient un VIH-1 porteur de la mutation K103N associée aux INNTI dans la transcriptase inverse à l'inclusion. Ils avaient un pourcentage de succès virologique, similaire à celui de la population globale (89 %), et n'ont présenté aucune émergence de résistance à l'élvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir de leur VIH-1 ».

08.3 Tolérance/Effets indésirables

8.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques

Les résultats de tolérance présentés sont issus d'une analyse des données groupées des études de phase III (102 et 103, date d'analyse à 48 semaines) et d'une étude de phase II (104, date d'analyse à 60 semaines), dans lesquelles 749 patients ont reçu un traitement par STRIBILD, 375 par ATRIPLA et 355 par atazanavir/ritonavir (ATV+r) + TRUVADA (FTC/TDF).

Dans ces trois études, l'incidence des événements indésirables a été similaire dans les trois groupes de traitement (92,7% avec STRIBILD versus 94,7% avec ATRIPLA et 93,8% dans le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA). L'incidence des événements indésirables considérés comme potentiellement liés au traitement à l'étude a été plus faible avec STRIBILD (45,8%) qu'avec ATRIPLA (66,7%) et atazanavir/ritonavir + TRUVADA (57,2%) ; les EI les plus fréquemment observés ayant été (Tableau 5) :

- avec STRIBILD : troubles gastro-intestinaux (nausées : 15,1% et diarrhée : 11,5%) et rêves anormaux (8,7%),
- avec ATRIPLA : rêves anormaux (26,1%), vertiges (20,0%) et diarrhées (10,7%),
- avec atazanavir/ritonavir + TRUVADA : diarrhée (16,1%), ictères oculaires (13,2%) et nausées (13,2%).

Tableau 5 : Événements indésirables considérés comme potentiellement liés au traitement (incidence > 5%) dans les études 102, 103 et 104 (Analyse groupée, population d'analyse de la tolérance)

EI tous grades confondus reliés au traitement, (%)	STRIBILD 102, 103, 104 (N=749)	ATRIPLA 102, 104 (N=375)	Atazanavir/r + TRUVADA 103 (N=355)
% patients ayant présenté un EI (tous grades, toute incidence), considéré comme lié au traitement	45,8%	66,7%	57,2%
Affections oculaires	0,7%	1,9%	14,4%
Ictère oculaire	0,3%	-	13,2%
Affections gastro-intestinales	27,4%	24,0%	31,2%
Diarrhées	11,5%	10,7%	16,1%
Flatulences	2,0%	0,3%	7,3%
Nausées	15,1%	8,3%	13,2%
Troubles généraux	7,5%	12,0%	9,0%
Asthénie	4,9%	7,7%	5,6%
Affections hépatobiliaires	0,1%	0,5%	9,6%
Ictère	-	0,3%	8,5%
Affections du système nerveux	12,1%	29,6%	12,1%
Vertiges	2,8%	20,0%	4,2%
Céphalées	7,1%	4,0%	6,2%
Somnolence	1,2%	6,9%	1,1%
Affections psychiatriques	14,0%	36,3%	8,2%
Rêves anormaux	8,7%	26,1%	3,4%
Insomnie	2,9%	7,7%	1,4%
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	5,2%	16,3%	9,3%
Rash	1,9%	7,5%	2,8%

La majorité des événements indésirables observés dans ces études a été d'intensité légère à modérée. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 69 (9,2%) patients dans le groupe STRIBILD versus 25 (6,7%) dans le groupe ATRIPLA et 31 (8,1%) dans le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA. Cinq (0,7%) patients ont rapporté un événement indésirable grave considéré comme lié au médicament à l'étude dans le groupe STRIBILD (dépression, hypersensibilité, lésions hépatiques, lymphome de Burkitt et maux de tête) versus 7 (1,9%) dans le groupe ATRIPLA et 2 (0,6%) dans le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA. Les arrêts du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables ont été peu fréquents (3,7% des patients recevant STRIBILD versus 5,1% dans chacun des groupes comparateurs). Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été : dans le groupe STRIBILD, les troubles psychiatriques (0,7%) et les troubles gastro-intestinaux (0,7%) ; dans le groupe ATRIPLA, troubles psychiatriques (1,7%), les affections de la peau et des tissus sous-

cutanés (1,4%) ; et dans le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA, les troubles gastro-intestinaux (1,4%), les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (1,1%) et troubles oculaires (1,1%). Les événements indésirables musculo-squelettiques ont conduit à l'arrêt du médicament à l'étude chez 2 patients (faiblesse et dégradation musculaires) dans le groupe STRIBILD et aucun dans chacun des deux groupes de comparaison.

Le ténofovir (un composant de STRIBILD, ATRIPLA, TRUVADA), peut provoquer une toxicité rénale³. Les analyses pharmacocinétiques ont montré que les niveaux d'exposition au ténofovir sont augmentés d'environ 30% après l'administration de STRIBILD par rapport au ténofovir seul. Dans les études, les événements rénaux (syndrome de Fanconi, insuffisance rénale, ou augmentation de la créatinine sérique) avec des résultats de laboratoire compatibles avec des lésions tubulaires rénales proximales (principalement hypophosphatémie, avec augmentation de l'excrétion fractionnaire urinaire de phosphore, glycosurie et protéinurie) ont conduit à l'arrêt de STRIBILD chez 8 patients (insuffisance rénale : 3 patients ; syndrome de Fanconi : 1 patient ; augmentation taux de créatinine dans le sang : 4 patients). Les anomalies de laboratoire ont été réversibles à l'arrêt du médicament à l'étude et ne semblent pas avoir de conséquences cliniques. En raison de ces risques connus, des mises en gardes ont été incluses dans le RCP du STRIBILD concernant l'administration chez les patients ayant une insuffisance rénale ou à risque d'insuffisance rénale.

Le suivi de la densité minérale osseuse (DMO) fait partie des éléments de surveillance recommandés chez les patients traités par le ténofovir. Le ténofovir peut en effet entraîner une légère diminution de la DMO. La DMO a été surveillée dans l'étude 103. Des baisses moyennes de DMO, exprimées en pourcentage, entre l'instauration du traitement et la semaine 48, ont été comparables dans le groupe STRIBILD (n = 54) et le groupe atazanavir/ritonavir + TRUVADA (n = 66) au niveau du rachis lombaire (-2,6 % versus -3,3 %) et de la hanche (-3,1 % versus -3,9 %). Dans les différentes études, le pourcentage de patients ayant eu une fracture en cours d'étude a été comparable entre les différents traitements (1,3% avec STRIBILD ; 1,6% avec ATRIPLA et 1,7% avec atazanavir/ritonavir + TRUVADA).

L'analyse des données à 96 semaines des études de phase III (étude 102 et 103) n'a mis en évidence de nouveau signal en matière de tolérance par rapport aux effets rapportés à 48 semaines.

8.3.2 Résumé du profil de sécurité d'emploi (selon le RCP)

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par STRIBILD a été considérée comme possible ou probable ont été des nausées (16 %) et la diarrhée (12 %) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 menées sur 48 semaines).

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant STRIBILD (voir rubrique 4.4 du RCP).

Des cas d'acidose lactique, d'hépatomégalie sévère avec stéatose et de lipodystrophie ont été associés au fumarate de ténofovir disoproxil et à l'emtricitabine (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP, Description de certains effets indésirables particuliers).

³ Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (Cf. RCP VIREAD).

L'arrêt du traitement par STRIBILD chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec STRIBILD lors des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, ainsi que les effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil en association à d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation, sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence la plus élevée qui ait été observée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 6 : récapitulatif des effets indésirables associés à STRIBILD d'après les études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 et des effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation.

Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
Fréquent :	neutropénie ¹
Peu fréquent :	anémie ^{1,2}
Affections du système immunitaire :	
Fréquent :	réaction allergique ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
Très fréquent :	hypophosphatémie ^{1,3}
Fréquent :	hyperglycémie ¹ , hypertriglycéridémie ¹ , diminution de l'appétit
Peu fréquent :	hypokaliémie ^{1,3}
Rare :	acidose lactique ^{1,4}
Affections psychiatriques :	
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent :	dépression, idées suicidaires et tentative de suicide (chez les patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique)
Affections du système nerveux :	
Très fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales :	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique ¹ , élévation de la lipase sérique ¹ , douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, distension abdominale ¹ , flatulences
Peu fréquent :	pancréatite ^{1,4}
Affections hépatobiliaires :	
Fréquent :	augmentation des transaminases ¹ , hyperbilirubinémie ¹
Rare :	stéatose hépatique ^{1,4} , hépatite ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
Très fréquent :	Rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse ¹ , éruption pustuleuse ¹ , éruption maculopapuleuse ¹ , prurit ¹ , urticaire ¹ , dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ^{1,2}
Peu fréquent :	angioedème ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase ¹
Peu fréquent :	rhabdomyolyse ^{1,3} , faiblesse musculaire ^{1,3}
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,3,5} , myopathie ^{1,3}
Affections du rein et des voies urinaires :	
Peu fréquent :	insuffisance rénale ⁴ , tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi acquis ⁴ , élévation de la créatininémie ⁴ , protéinurie
Rare :	nécrose tubulaire aiguë ¹ , néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ^{1,5} , diabète insipide néphrogénique ¹
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
Très fréquent :	asthénie ¹
Fréquent :	douleur ¹ , fatigue

- ¹ Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Stribild, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux.
- ² Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.
- ³ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.
- ⁴ Voir rubrique 4.8, Description de certains effets indésirables particuliers pour plus de précisions.
- ⁵ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes ou des études cliniques menées sur l'emtricitabine chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale

Dans les études cliniques menées avec STRIBILD pendant 48 semaines (n = 701), 6 (0,9 %) sujets du groupe STRIBILD et 1 (0,3 %) sujet du groupe atazanavir boosté par le ritonavir (ATV/r) plus l'association fixe d'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) ont interrompu la prise du traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable au niveau rénal. Les types d'effets indésirables observés avec STRIBILD au niveau rénal correspondent à ceux déjà observés avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Chez quatre (0,6 %) sujets ayant reçu STRIBILD, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie proximale ayant mené à l'interruption de STRIBILD. Deux des quatre sujets avaient une insuffisance rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine estimée inférieure à 70 mL/min) à l'inclusion. Chez ces 4 sujets, les analyses biologiques évocatrices d'une tubulopathie proximale se sont améliorées, sans conséquences cliniques, dès l'interruption de STRIBILD. Cependant, elles ne sont redevenues complètement normales chez aucun des sujets (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il a été démontré que le cobicistat contenu dans STRIBILD provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement après l'instauration du traitement par STRIBILD, après quoi elles se sont stabilisées. Au bout de 48 semaines de traitement, la variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de Cockcroft-Gault était de $-13,9 \pm 14,9$ mL/min pour STRIBILD, $-1,6 \pm 16,5$ mL/min pour EFV/FTC/TDF et $-9,3 \pm 15,8$ mL/min pour ATV/r+FTC/TDF.

Interactions avec la didanosine

STRIBILD ne doit pas être administré avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, en cas d'initiation de Stribild chez des patients prenant de la didanosine ou en cas d'arrêt de STRIBILD et de passage à un traitement comprenant de la didanosine, il peut survenir une courte période durant laquelle des taux plasmatiques mesurables de didanosine et de ténofovir peuvent être observés. Il convient alors de noter que la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

Lipides, lipodystrophie et anomalies métaboliques

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que des hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie (voir rubrique 4.4 du RCP).

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu

adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Ostéonécrose

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

Acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose

Une acidose lactique, associée habituellement à une stéatose hépatique, a été rapportée après administration d'analogues nucléosidiques. Le traitement par les analogues nucléosidiques doit être interrompu en cas d'hyperlactatémie symptomatique et d'acidose métabolique/lactique, d'hépatomégalie évolutive ou d'élévation rapide des transaminases (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans sont insuffisantes. L'utilisation de Stribild n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2 du RCP).

Autre(s) population(s) particulière(s)

Personnes âgées

STRIBILD n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de Stribild à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4 du RCP).

Patients présentant une insuffisance rénale

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les patients présentant une insuffisance rénale traités par Stribild (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2 du RCP).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP) ».

08.4 Plan de gestion des risques

Une synthèse des différentes activités de pharmacovigilance et de minimisation des risques prévues dans le plan de gestion des risques est présentée dans le tableau ci-dessous.

		Pharmacovigilance		Minimisation des risques	
	Composé concerné*	PV de routine	Etudes supplémentaires	Mention dans le RCP	Action additionnelle
Risques identifiés					
Tolérance rénale	TDF	X	X	X	X
Evénement osseux liés à une tubulopathie proximale / perte de DMO	TDF	X	X	X	
Risque de poussées d'hépatite chez les patients co-infectés VIH/VHB	FTC/TDF	X		X	
Interaction avec didanosine	TDF	X		X	
Pancréatite	TDF	X		X	
Acidose lactique et hépatomégalie sévère / stéatose	FTC/TDF	X		X	
Lipodystrophie	FTC/TDF	X		X	
Idées suicidaires ou tentative de suicide chez les patients avec antécédents psychiatriques	EVG	X	X	X	
Risques potentiels					
Overdose accidentelle (utilisation de STB avec un de ses composants)	STB	X		X	
Utilisation de médicaments contre-indiqués avec STB	COBI	X		X	
Informations manquantes					
Données de tolérance long terme	STB, EVG, COBI	X	X		
Données chez l'enfant	EVG, COBI, TDF	X	X	X	
Données chez les femmes enceintes	EVG, COBI, FTC, TDF	X	X	X	
Données chez les patients insuffisants rénaux	STB, COBI, TDF	X	X		
Données chez les personnes âgées	EVG, COBI, FTC, TDF	X		X	
Données pendant l'allaitement	EVG, COBI, FTC, TDF	X		X	
Données chez les patients avec insuffisance hépatique sévère	EVG, COBI	X		X	
Interactions médicamenteuses	STB, EVG, COBI, TDF	X	X	X	

* STB = STRIBILD ; EVG = elvitégravir ; COBI = cobicistat ; FTC = emtricitabine ; TDF = ténofovir ;

08.5 Résumé & discussion

STRIBILD (association fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir) a été évalué dans deux études contrôlées versus comparateurs actifs, randomisées, double aveugle (GS-US-236-0102 [étude 102] et GS-US-236-0103 [étude 103]), chez des adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral et ayant une créatinine estimée (ClCr) supérieure à 70 ml/min.

Dans l'étude 102, les patients ont reçu une fois par jour STRIBILD (n = 348) ou ATRIPLA (association fixe efavirenz/emtricitabine/ténofovir, N = 352). Dans l'étude 103, les patients ont reçu une fois par jour STRIBILD (N = 353) ou atazanavir potentialisé par le ritonavir associés à TRUVADA (emtricitabine/ténofovir, N = 355).

Les patients inclus avaient un âge moyen de 38 ans, étaient des hommes (90%), infectés par le VIH-1 de sous-type B (90%), asymptomatiques (80%), avaient une charge virale ARN VIH-1 plasmatique médiane de 4,8 log₁₀ copies/ml (60% ≤ 100 000 copies/ml) et un taux de CD4+ médian de 370 x 10⁶ cellules/l et n'étaient pas co-infectés par le VHB et VHC (95%).

Le critère principal de jugement était la réponse virologique, définie par la proportion de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines. La non infériorité de STRIBILD par rapport au comparateur était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de réponse virologique (STRIBILD – comparateur) était supérieure à -12%.

La réponse virologique en *Per Protocole* démontre la non infériorité de STRIBILD par rapport aux comparateurs. Elle a été :

- avec STRIBILD vs ATRIPLA : 94,9% vs 96,0% soit une différence de -1,0% ; IC95% [-4,4% ; 2,4%]
- avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 97,5% vs 97,7% soit une différence de -0,1% [-2,6% ; 2,4%]

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse ITT :

- avec STRIBILD vs ATRIPLA : 87,6% vs 84,1%
- avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 89,5% vs 86,8%

La réponse virologique a été maintenue à 96 semaines (analyse ITT) :

- avec STRIBILD vs ATRIPLA : 84,2% vs 81,5%
- avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 83,3% vs 82,3%

La réponse immunologique (augmentation des CD4+ en cellules/μl) à 96 semaines a été également comparable entre STRIBILD et les comparateurs (analyse ITT) :

- avec STRIBILD vs ATRIPLA : 295 vs 273
- avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 256 vs 261

En termes de résistance, les résultats des études in vitro et des études cliniques avec STRIBILD suggèrent que la barrière génétique à la résistance de l'elvitégravir (un composant du STRIBILD) est relativement basse, comme celle du raltégravir (autre inhibiteur de l'intégrase).

STRIBILD vs ATRIPLA :

- parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance à 48 semaines, 8/14 (soit 2,3% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) ont développé au moins une mutation avec résistance à un ou plusieurs des composants de STRIBILD versus 8/17 dans le groupe ATRIPLA (2,3% de la population totale traitée par ATRIPLA). Ces chiffres passent à 96 semaines, à 10/17 (2,9% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) versus 10/23 dans le groupe ATRIPLA (2,8% de la population traitée par ATRIPLA).
- de plus chez les patients en échec virologique des mutations associées à une résistance aux INTI (mutations M184V/I, K65R et A62V)⁴ ont été plus fréquentes avec STRIBILD

⁴ Ces mutations cumulées peuvent diminuer la sensibilité du virus à la quasi-totalité des médicaments de la classe des INTI (emtricitabine, abacavir, stavudine, didanosine, ténofovir).

qu'avec ATRIPLA aussi bien à 48 semaines (8/14 versus 2/17) qu'à 96 semaines (10/17 versus 3/23).

STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir :

- parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance à 48 semaines, 5/12 (1,4% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) ont développé une mutation avec résistance à un ou plusieurs des composants de STRIBILD versus aucun patient dans le groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir. Ces chiffres passent à 96 semaines, à 6/19 (1,7% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) versus aucun patient dans le groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir.
- et parmi les patients en échec virologique du groupe STRIBILD, des mutations associées à une résistance aux INTI (mutations M184V/I, K65R et A62V) ont été observées chez 4/12 patients à 48 semaines et 5/19 patients à 96 semaines.

Ces résultats reflètent en effet la barrière génétique relativement basse de la résistance à l'élvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir, voire un INNTI tel que l'efavirenz. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

STRIBILD a été généralement bien toléré dans ces études, avec un profil de tolérance comparable à celui des comparateurs. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec STRIBILD ont été des nausées (16 %) et la diarrhée (12 %). Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 9,2% des patients traités par STRIBILD versus 6,7% du groupe ATRIPLA et 8,1% du groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir. Les arrêts du médicament à l'étude en raison d'effets indésirables ont été peu fréquents (3,7% versus 5,1% dans chacun des groupes comparateurs). Les événements indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été : dans le groupe STRIBILD, les troubles psychiatriques (0,7%) et les troubles gastro-intestinaux (0,7%) ; dans le groupe ATRIPLA, troubles psychiatriques (1,7%), les affections de la peau et des tissus sous-cutanés (1,4%) ; et dans le groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir, les troubles gastro-intestinaux (1,4%), les troubles de la peau et du tissu sous-cutané (1,1%) et les troubles oculaires (1,1%). Les événements indésirables musculo-squelettiques ont conduit à l'arrêt du médicament à l'étude chez 2 patients (faiblesse et dégradation musculaires) dans le groupe STRIBILD versus aucun avec les groupes comparateurs.

Le ténofovir (un composant de STRIBILD) peut provoquer une toxicité rénale⁵. Les analyses pharmacocinétiques ont montré que les niveaux d'exposition au ténofovir sont augmentés d'environ 30% après l'administration de STRIBILD par rapport au ténofovir seul. Dans les études, les événements rénaux (syndrome de Fanconi, insuffisance rénale, ou augmentation de la créatinine sérique) avec des résultats de laboratoire compatibles avec des lésions tubulaires rénales proximales (principalement hypophosphatémie, avec augmentation de l'excrétion fractionnaire urinaire de phosphore, glycosurie et protéinurie) ont conduit à l'arrêt de STRIBILD chez 8 patients (insuffisance rénale : 3 patients ; syndrome de Fanconi : 1 patient ; augmentation taux de créatinine dans le sang : 4 patients). Les anomalies biologiques ont été réversibles à l'arrêt du médicament à l'étude et ne semblent pas avoir de conséquences cliniques. En raison de ces risques connus, des mises en gardes ont été incluses dans le RCP du STRIBILD concernant l'administration chez les patients ayant une insuffisance rénale ou à risque d'insuffisance rénale (notamment l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques, patients âgés de plus de 65 ans...). Par ailleurs, le ténofovir peut entraîner une légère diminution de la densité minérale osseuse (DMO), dont le suivi fait partie des éléments de surveillance recommandés chez les patients traités par le ténofovir. Une surveillance étroite des patients est nécessaire avant et pendant le traitement avec STRIBILD (cf RCP mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Globalement, ces effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le ténofovir seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentiel du cobicistat, et devront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le cadre du PGR.

⁵ Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique (Cf. RCP VIREAD).

Les données sont très limitées chez la femme (seulement 10% de l'effectif des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, ainsi que les sujets à un stade avancé de l'infection par le VIH-1 (stade SIDA ou patients symptomatiques) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limitent les conclusions dans ces populations de patients.

08.6 Programme d'études

Liste des études post-marketing demandées par l'EMA dans le cadre de l'AMM de STRIBILD :

Description des études	Etat des discussions avec l'EMA au 04/07/2013
Etude de pharmacocinétique de l'elvitegravir chez les patients ayant un génotype UGT1A1*28/*28 recevant Stribild	En cours de préparation. Rapport d'étude à remettre Q2 2015.
Etude prospective observationnelle de suivi de l'utilisation de Stribild chez les patients adultes infectés par le VIH-1 (notamment évaluation de l'efficacité des mesures de minimisation du risque relatives à la tolérance rénale, surveillance des patients co-infectés VHB ou VHC, surveillance des patients à faible taux de CD4, surveillance des patients avec co-prescription de traitement potentiellement néphrotoxique).	En cours de validation avec l'EMA. Rapport d'étude à remettre Q1 2015.
Etude de phase IV, randomisée, ouverte, évaluant l'impact rénal de Stribild et de l'association atazanavir+ritonavir+Truvada versus atazanavir+ritonavir+Kivexa chez des patients adulte à fonction rénale normale.	Protocole devant être soumis à l'EMA en juillet 2013. Rapport d'étude à remettre en mai 2015
Evaluation de l'effet de cobicistat et des composants de Stribild sur la cytotoxicité in vitro du tenofovir sur des cellules rénales embryonnaires humaines.	A remettre Q3 2013
Evaluation in vitro de l'inhibition potentielle d'UGT2B7, UGT1A1 et UGT1A3 par elvitegravir.	A remettre Q2 2013
Etude clinique de phase IIIb, randomisée, double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de Stribild vs atazanavir+ritonavir+truvada chez des femmes naïves de traitement infectées par le VIH-1.	A remettre Q4 2016

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Stratégie thérapeutique :

D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur MORLAT¹ :

➤ **Chez les patients naïfs**

1.1.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées chez le sujet naïf, en faisant appel à l'un des schéma suivant :

- 2 INTI + 1 IP ;
- 2 INTI + 1 INNTI.

Les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs de l'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 ne font pas partie des choix préférentiels de première ligne.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\,000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\,000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Il est recommandé d'utiliser préférentiellement :

- si on choisit un IP/ritonavir comme 3^{ème} agent : atazanavir/r ou darunavir/r
- si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent : efavirenz, rilpivirine (uniquement si CV < 5 log copies/ml).

Place de STRIBILD dans la stratégie thérapeutique

Le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH est antérieur à la commercialisation de STRIBILD et ne l'inclut donc pas dans les stratégies thérapeutiques.

STRIBILD est une association fixe de 2 INTI (emtricitabine et tenfovir) et 2 nouvelles molécules (1 inhibiteur de l'intégrase [elvitegravir] plus 1 « potentialisateur » [cobicistat]).

Il représente une modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS (raltégravir) plus TRUVADA (association fixe emtricitabine/tenfovir), lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée chez le patient naïf de traitement antirétroviral. Aucune étude n'a comparé l'efficacité des deux traitements, néanmoins la réponse immuno-virologique observée avec STRIBILD apparaît du même ordre que celle décrite avec la trithérapie à base de raltégravir ou les trithérapies de première ligne (association de 2 INTI + 1 IP ou un INNTI), chez le patient naïf. Cependant, les données disponibles suggèrent que la barrière génétique à la résistance d'elvitegravir (un composant du STRIBILD) est relativement basse, comme celle du raltégravir (autre inhibiteur de l'intégrase). Sa tolérance a été satisfaisante dans les études, mais les effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le ténofovir seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentiel du cobicistat, et devront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR). Une surveillance étroite des patients est nécessaire avant et pendant le traitement avec STRIBILD (cf RCP mises en grades spéciales et précautions d'emploi). Par ailleurs, il est à noter que STRIBILD possède un grand potentiel d'interactions médicamenteuses, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments (cf. RCP rubriques 4.4 et 4.5) et la gamme complète d'interactions médicamenteuses n'est pas connue.

En conclusion,

- Chez les patients naïfs, en raison de la simplicité d'utilisation (1cp/j) et de la démonstration d'une efficacité immuno-virologique comparable à celle des traitements de référence, avec une bonne tolérance à court et moyen terme, STRIBILD représente une alternative satisfaisante sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse. Ces deux derniers éléments associés aux possibles interactions liés au cobicistat, devraient limiter son usage en première intention.

STRIBILD est proposé comme une nouvelle modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS + TRUVADA, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, uniquement chez le patient naïf de traitement antirétroviral.

- Chez les patients prétraités (libellé AMM « *patients infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD* »), en l'absence de données cliniques, la Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la prise en charge actuelle.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

STRIBILD a actuellement l'AMM pour le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus :

- naïfs de tout traitement antirétroviral,
- ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ».

► L'infection par le VIH est une pathologie 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 chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse. Pour les patients prétraités y compris chez ceux « infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD », en l'absence de données cliniques, le rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité pour le traitement des patients naïfs et prétraités.

► Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Celui représenté par les patients naïfs de traitement débutant un traitement de première ligne est faible du fait de leur nombre restreint.

La réduction de la morbi-mortalité liée au VIH constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité établie*.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de la spécialité STRIBILD sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non-infériorité par rapport à l'association ténofovir/emtricitabine/efavirenz ou ténofovir/emtricitabine +azatanavir/ritonavir, avec un profil de tolérance comparable), il n'est pas attendu de cette spécialité par rapport aux autres traitements existants, d'impact sur la diminution de la morbi-mortalité chez les patients naïfs.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité STRIBILD dans cette indication.

*Programme national de lutte contre le VIH-SIDA. DGS/DHOS 2005-2008 et Loi de santé publique 2004 (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique)

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par STRIBILD dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus est :

- important chez les patients « naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ».
- insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.

La Commission donne un avis :

- favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral » et aux posologies de l'AMM.
- défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, prétraités y compris chez ceux infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ».

► Taux de remboursement proposé : 100 %

010.1 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immuno-virologique par rapport aux trithérapies de premières ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral.

010.2 Population cible

La population cible est la population des personnes vivant avec le VIH-1, naïfs de tout traitement.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débuter un traitement antirétroviral. D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste > 500/mm³, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbidité et du risque de transmission du VIH.

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

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900)⁶ personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2011⁷, le nombre de patients en ALD (Affection

⁶ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

⁷ Données CNAMTS.

Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 96 948. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 113 600 personnes en 2011.

Selon la base de données FHDH⁸,

- environ 88 % des personnes prises en charge reçoivent des combinaisons antirétrovirales, dont 5,4% débutant un traitement en première ligne (soit environ 6000 patients adultes naïfs débutant une première ligne de traitement).
- et 6,5 % des patients ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 113 600 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2011, on peut estimer à environ 7000 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.

Aussi la population cible de patients naïfs pourrait être estimée à environ 13 000 patients en 2014. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectés par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le STRIBILD dans le cadre d'une trithérapie chez le sujet naïf sera inférieure à 13 000 patients car son utilisation en première intention devrait être limitée en raison des réserves liées à sa barrière génétique basse, la toxicité rénale et les possibles interactions liés au cobicistat, qui feront préférer les autres combinaisons d'ARV actuellement recommandées en première ligne chez le patient naïf.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁸ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>