

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
7 mai 2014

TYBOST 150 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 276 121 7 6)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

DCI	cobicistat
Code ATC (2013)	V03AX03 (autres médicaments)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Tybost est indiqué comme 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 virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). »

SMR	Le service médical rendu par TYBOST est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
ASMR	Sans objet
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - des risques d'interactions médicamenteuses, - des données cliniques d'efficacité et de tolérance non disponible pour l'association au darunavir, - du risque de mésusage lié à l'utilisation du cobicistat en association à d'autres inhibiteurs de protéases que le darunavir et l'atazanavir la place de TYBOST (cobicistat) utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique du darunavir ou de l'atazanavir dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 est mal établie.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 19 septembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle

Classification ATC	2013 V V03 V03A V03AX V03AX03	Divers Tous autres médicaments Tous autres médicaments Autres médicaments cobicistat
--------------------	--	--

02 CONTEXTE

Le laboratoire sollicite l'inscription de TYBOST 150 mg, comprimés pelliculés, dont le principe actif est le cobicistat [COBI], sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités.

Le cobicistat est un potentialisateur pharmacocinétique, inhibiteur irréversible et substrat du CYP3A, analogue structurel du ritonavir, dépourvu d'activité antirétrovirale.

Le cobicistat [COBI] est l'une des quatre molécules de l'association fixe STRIBILD évaluée le 6 novembre 2013¹ par la Commission dans le cadre d'une demande d'inscription. Cette association fixe est constituée de 2 INTI - inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse- (emtricitabine [FTC] et fumarate de tenofovir disoproxil [TDF]), d'un inhibiteur d'intégrase (elvitégravir [EVG]) et du cobicistat. En tant que potentialisateur pharmacocinétique, le rôle du cobicistat dans cette association est d'augmenter la demi-vie d'élimination de l'inhibiteur d'intégrase, elvitégravir.

Pour rappel, lors de cette évaluation, la Commission de la transparence a rendu un avis favorable (SMR important, ASMR V) à l'inscription de STRIBILD sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans l'indication « traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ».

De plus, la Commission a rendu un SMR insuffisant chez les patients prétraités, « infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.

Le cobicistat (TYBOST) est la première alternative au ritonavir [RTV], seul potentialisateur commercialisé jusqu'à ce jour, dans le traitement des patients atteints de VIH-1 dont le traitement comporte l'atazanavir ou le darunavir.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence de STRIBILD. 6 novembre 2013.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« TYBOST est indiqué comme 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 virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1). »

04 POSOLOGIE

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

Posologie :

TYBOST est utilisé en association avec l'atazanavir ou le darunavir ; par conséquent, le Résumé des caractéristiques du produit de l'atazanavir ou du darunavir doit être consulté.

TYBOST doit être co-administré avec l'atazanavir ou le darunavir, par voie orale, une fois par jour avec de la nourriture.

Les doses de TYBOST et de l'inhibiteur de protéase co-administré, l'atazanavir ou le darunavir, sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Posologies

Dose de TYBOST	Dose de l'inhibiteur de protéase du VIH-1
150 mg une fois par jour	Atazanavir 300 mg une fois par jour
	Darunavir 800 mg une fois par jour

Si le patient oublie de prendre une dose de TYBOST et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre TYBOST dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre son traitement normalement en association avec l'atazanavir ou le darunavir. Si un patient oublie de prendre une dose de TYBOST et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

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 rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de TYBOST n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris ceux présentant une insuffisance rénale sévère. Le cobicistat n'ayant pas été étudié chez les patients sous dialyse, aucune recommandation ne peut être donnée concernant ces patients.

Il a été montré que le cobicistat diminue la clairance de la créatinine estimée en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. Le cobicistat n'a pas été étudié chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min à l'inclusion. Le traitement par TYBOST ne doit pas être initié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 mL/min si un agent co-administré (p. ex. emtricitabine, lamivudine, fumarate de ténofovir disoproxil ou adéfovir) requiert des adaptations de dose en fonction de la clairance de la créatinine. Voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du cobicistat chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration :

Tybost 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 THERAPEUTIQUE²

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 d'ARN VIH-1/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.

Le VIH ayant 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).

A l'heure actuelle, l'utilisation d'un IP s'accompagne d'une potentialisation pharmacocinétique (augmentation de la biodisponibilité) par l'addition d'une faible dose de ritonavir (100 à 200 mg/j).

A ce jour, le ritonavir (NORVIR) est la seule spécialité recommandée dans la prise en charge du VIH en tant que potentialisateur de la pharmacocinétique des IP (inhibiteurs de protéase).

Le cobicistat est un nouveau potentialisateur pharmacocinétique des inhibiteurs de protéases (darunavir et atazanavir), analogue structurel du ritonavir.

² Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. La documentation française. 2013.

06 COMPARATEUR CLINIQUEMENT PERTINENT

Il est à noter que contrairement au ritonavir prescrit à doses thérapeutiques, le cobicistat ne possède pas d'activité anti-rétrovirale ; cependant, en France, le ritonavir (NORVIR) n'est recommandé dans la prise en charge du VIH qu'en tant que potentialisateur de la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase et n'est plus recommandé pour ses propriétés d'inhibiteur de protéase.

De plus, le ritonavir est indiqué en association aux IP (sans restriction), contrairement au cobicistat dont l'indication est restreinte à l'association au darunavir ou à l'atazanavir uniquement.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
NORVIR (ritonavir) 100 mg, comprimé pelliculé 80 mg/ml solution buvable ABBOTT France	Non	« Le ritonavir 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). »	23/03/2011 (Renouvellement d'inscription)	Important	-	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

► Conclusion

Le seul comparateur cliniquement pertinent de cobicistat (TYBOST) est le ritonavir (NORVIR).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, le TYBOST (cobicistat), n'est autorisé qu'en Europe (AMM non octroyée par la FDA aux USA en avril 2013, procédure en cours).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

08.1 Efficacité

8.1.1 Introduction

Etude avec le darunavir

Aucune donnée clinique d'efficacité et de tolérance n'est à ce jour disponible pour évaluer l'association du cobicistat au darunavir [DRV].

Une étude de phase III, ouverte, non comparative (étude GS-US-216-0130) évaluant l'association cobicistat / darunavir en association à 2 INTI chez les patients naïfs et prétraités est en cours (cf. 8.4 Programme d'études).

L'effet de potentialisation pharmacocinétique du cobicistat (TYBOST) sur le darunavir [DRV] a été évalué dans une étude de pharmacocinétique de phase I (étude GS-US-216-0115). Dans cette étude, 31 volontaires sains ont été inclus pour recevoir [DRV] 800 mg en association à TYBOST 150 mg ou au ritonavir [RTV] 100 mg, administrés une fois par jour pendant 10 jours. Les paramètres pharmacocinétiques du [DRV] à l'état d'équilibre ont été comparables qu'il ait été potentialisé par cobicistat (TYBOST) ou par le ritonavir (cf Tableau 2).

Etude avec l'atazanavir

Le laboratoire a fourni les résultats de deux études évaluant TYBOST, en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir, chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral (Tableau 1).

Tableau 1: Présentations des études GS-US-216-0105 (phase II) et GS-US-216-0114 (phase III)

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Schémas thérapeutiques	Critère principal d'évaluation
Etude 105 GS-US-216-0105	Phase II, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs RTV associé à ATV et TVD, 60 semaines Phase d'extension à 96 semaines pendant laquelle tous les patients recevaient COBI associé à ATV et TVD.	85	• ATV + COBI + TVD (n = 56) • ATV + RTV + TVD (n = 29)	Pourcentage de sujets avec une charge virale (CV) < 50 copies ARN VIH-1/mL à 24 semaines
Etude 114 GS-US-216-0114	Phase III, internationale, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée vs RTV associé à ATV et TVD, 96 semaines. Phase d'extension en ouvert.	692	• ATV + COBI + TVD (n = 344) • ATV + RTV + TVD (n = 348)	Pourcentage de sujets avec une CV < 50 copies ARN VIH-1/mL à 48 semaines

COBI : cobicistat ; RTV : Ritonavir ; ATV : Atazanavir ; TVD : TRUVADA (FTC/TDF) ; CV : Charge Virale ; VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; ARV : Antirétroviral ; ATV + co : Atazanavir/cobicistat ; ATV + r : Atazanavir/ritonavir.

L'effet du cobicistat sur la pharmacocinétique de l'atazanavir a été démontré dans le cadre d'une sous-étude pharmacocinétique (n = 48) de l'étude GS-US-216-0114 de phase III. Les paramètres pharmacocinétiques de l'atazanavir à l'état d'équilibre ont été comparables, qu'il ait été potentialisé par le cobicistat (TYBOST) ou par le ritonavir (cf Tableau 2).

Dans cette étude, TYBOST a été associé à TRUVADA ; il est possible que cette association interfère avec la pharmacocinétique des autres produits.

Il n'y a pas de donnée clinique disponible sur l'utilisation de TYBOST chez les patients infectés par le VIH-1 et pré-traités.

Compte-tenu des similitudes entre les études 105 (phase II) et 114 (phase III) et du faible nombre de patients inclus dans l'étude 105 de phase II (85 patients), en termes d'efficacité, seuls les résultats de l'étude 114 sont détaillés.

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques [moyenne ± écart type (% CV)] de 800 mg de darunavir [DRV] ou 300 mg d'atazanavir [ATV] administrés en association avec 150 mg de cobicistat ou 100 mg de ritonavir une fois par jour

Etude	Groupes de traitement	ASC _{tau} (µg.h/mL)	C _{max} (µg/mL)	C _{0h} (µg/mL)
Etude de phase I GS-US-216-0115	DRV 800 mg + cobicistat (n=31)	81,08 ± 25,15 (31,0 %)	7,74 ± 1,69 (21,8 %)	2,40 ± 1,22 (50,7 %)
	DRV 800 mg + ritonavir (n=31)	79,99 ± 27,20 (34,0 %)	7,46 ± 1,52 (20,3 %)	2,48 ± 0,85 (34,3 %)
Sous-étude pharmacocinétique de l'étude GS-US-216-0114	ATV 300 mg + cobicistat* (n=22)	46,13 ± 26,18 (56,8 %)	3,91 ± 1,94 (49,6 %)	0,80 ± 0,72 (90,3 %)
	ATV 300 mg + ritonavir* (n=26)	47,59 ± 24,39 (51,2 %)	4,76 ± 1,94 (40,8 %)	0,85 ± 0,72 (84,7 %)

* Associé à un traitement de fond composé d'une association à dose fixe de 200 mg d'emtricitabine et de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil

8.1.2 Etude 105 – Phase II

Etude d'efficacité, multicentrique, randomisée, en double-aveugle, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de TYBOST en tant que potentialisateur de l'IP atazanavir [ATV], comparativement au ritonavir [RTV] associé à [ATV], tous deux associés au TRUVADA ([TVD], emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil), pendant 60 semaines, chez 85 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.

Les résultats de l'analyse en ITT sur le, pourcentage de patients ayant un taux d'ARN viral < 50 copies/ ml (critère principal) à la semaine 24 et à la semaine 48 n'ont pas démontré de différence entre les 2 associations (cf. Tableau 3).

Tableau 3 : Etude GS-US-216-0105 : Résultats de la réponse virologique (pourcentage de patient ayant un taux d'ARN viral < 50 copies/ml), aux semaines 24 et 48 (Analyse snapshot, population ITT)

		ATV+ COBI + TVD (n=50)	ATV+ RTV + TVD (n=29)	ATV/cobicistat + TVD versus ATV/RTV + TVD Différence % (IC 95 %)
Succès virologique (CV < 50 copies ARN VIH-1/ml)	Semaine 24	84,0 % (n=42)	86,2 % (n=25)	- 4,4 % [- 22,5 %- 13,6 %]
	Semaine 28	82,0 % (n=41)	86,2 % (n=25)	- 5,4 % [- 23,8 %- 13,1 %]

Dans cette étude, 70,9 % des patients avaient une charge virale (CV) à l'inclusion ≤ 100 000 copies d'ARN viral /ml (étude stratifiée sur la CV).

8.1.3 Etude 114 – Phase III

➤ Méthodologie

La méthodologie est décrite dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Méthodologie de l'étude GS-US-216-0114

Type de l'étude	Etude de non-infériorité (seuil delta 12 %), de phase III, internationale, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, versus comparateur actif, ayant évaluée l'efficacité et la tolérance de TYBOST en tant que potentialisateur de l'ATV (ATV + co) en association au TRUVADA (TVD, FTC/TDF), comparativement au ritonavir associé à l'ATV (ATV+ r) et au TVD pendant 96 semaines, chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.
Date et durée de l'étude	Du 26 avril 2010 au 01 décembre 2011 Etude d'extension en ouvert en cours. Rapport final prévu dernier trimestre 2015.
Objectif de l'étude	<u>Objectif principal :</u> Evaluer l'efficacité de l'association ATV + COBI + TVD comparativement à ATV + RTV + TVD, en termes de réponse virologique (proportion de patients présentant une CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) à 48 semaines. <u>Objectifs secondaires :</u> Evaluer l'efficacité (maintien de la réponse virologique et analyse TLOVR*) et la tolérance des deux traitements à 96 semaines. * Time to loss of virologic response
METHODE	
Population	692 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.
Traitements	2 bras de traitement : • COBI 150 mg + ATV 300 mg + TVD (FTC/TDF 200/300 mg) + placebo [RTV], par voie orale en une prise par jour ; • RTV 100 mg + ATV 300 mg + TVD (FTC/TDF 200/300 mg) + placebo [COBI], par voie orale en une prise par jour.
Schéma de l'étude	• <u>Phase randomisée en double aveugle</u> : les patients recevaient les traitements pendant 96 semaines et étaient suivis à 2, 4, 8, 12, 16, 24, 32, 40 et 48 semaines après l'inclusion, puis toutes les 12 semaines jusqu'à 96 semaines ; • <u>Phase d'extension en ouvert</u> : levée de l'aveugle après 96 semaines de traitement. Tous les patients avaient la possibilité de participer à cette phase d'extension jusqu'à la commercialisation ou la fin du développement du produit. Les patients ne souhaitant pas participer à la phase d'extension en ouvert devaient être suivis pendant 30 jours après la fin de leur traitement au cours de la phase randomisée en double-aveugle.
Sélection des patients	<u>Critères d'inclusion</u> • Patients âgés de 18 ans ou plus, de sexe masculin ou féminin acceptant d'utiliser une méthode contraception adaptée, naïfs de traitement antirétroviral et ayant une espérance de vie d'au moins un an ; • Patients présentant une CV plasmatique $\geq 5\,000$ copies d'ARN VIH-1/mL ; • Patients ayant une fonction rénale adéquate, avec un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 70 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault ; • Screening génotypique rapportant une sensibilité à FTC, TDF, ATV. <u>Critères de non-inclusion :</u> • Patients avec une pathologie active liée au VIH (SIDA) diagnostiquée dans les 30 jours précédant la randomisation ; • Traitement pour le virus de l'hépatite C au cours de l'étude ; • Cirrhose décompensée (ascite, encéphalopathie) • Femmes enceintes ou allaitantes ; • Patients ayant des antécédents de pathologies malignes (y compris les carcinomes in situ non traités) autres que le Sarcome de Kaposi (SK) cutané, le carcinome baso-cellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable. Les patients ayant un SK cutané étaient éligibles sous réserve de ne pas avoir reçu de traitement systémique dans les 30 jours précédant l'inclusion et ne pas être susceptibles d'en recevoir au cours de l'étude ; • Patients ayant une 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 jugements	<u>Critère principal :</u> Réponse virologique, définie par la proportion de patients ayant atteint une charge virale, CV < 50 copies d'ARN VIH-1/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 du traitement par cobicistat par rapport au comparateur était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de réponse virologique (cobicistat- ritonavir) était supérieure à -12 %.</i> <u>Critères secondaires, notamment :</u> • Réponse virologique à 48 semaines (analyse TLOVR*) ; • Perte de la réponse virologique (analyse TLOVR*). <i>* Time to loss of virologic response</i>
Nombre de sujets nécessaire	Il était prévu d'inclure 700 patients infectés par le VIH-1, randomisés selon un ratio 1 : 1 (350 dans chacun des bras de traitement) pour établir la non-infériorité du cobicistat par rapport au ritonavir 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% dans les deux bras de traitement, une limite de non-infériorité de 12 % et un niveau de significativité unilatéral de 0,025.
Population d'analyse	<u>Analyse de l'efficacité</u> Population ITT (Intent-to-Treat) : tous les patients randomisés, 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) ; <u>Analyse de la tolérance</u> Population d'analyse de la tolérance : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement.

➤ Résultats

Caractéristiques des patients inclus :

Au total, 692 patients ont été inclus : 344 dans le groupe ATV + COBI + TVD versus 348 dans le groupe ATV + RTV + TVD.

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques (CV à l'inclusion, taux de CD4) des patients ont été similaires dans les deux groupes de traitement (Tableau 5). L'âge médian des patients était de 36 ans (majorité d'homme, 83 %). La charge virale ARN VIH-1 plasmatique médiane était d'environ 4,8 log₁₀ copies/ml (dont 60% avec une charge virale faible ≤ 100 000 copies/ml) et le taux de CD4+ médian à l'inclusion était d'environ 343 x 10⁶ cellules/l. La majorité des patients (> 80%) était au stade A (asymptomatique) de l'infection.

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques et cliniques des patients inclus dans l'étude 114.

	ATV + co + TVD (N=344) n (%)	ATV + r + TVD (N=348) n (%)	Total (N=692) n (%)	p-value*
Caractéristiques biologiques de l'infection au VIH				
Charge virale (log₁₀ copies ARN VIH-1/mL)				
Médiane (Min-Max)	4,78 (3,22-6,43)	4,84 (3,21-6,44)	4,81 (3,21-6,44)	0,44
Charge virale (nombre de copies/mL)				
≤ 100 000	212 (61,6)	205 (58,9)	417 (60,3)	0,47
> 100 000	132 (38,4)	143 (41,1)	275 (39,7)	
Valeur absolue de lymphocytes T CD4+ (cellules/μl)				
Médiane (Min-Max)	348 (1-1075)	341 (10-1455)	343 (1-1455)	0,64
Taux de lymphocytes T CD4+ (%)				
Médiane (Min-Max)	20,2 (0,4-49,3)	20,4 (0,6-46,5)	20,4 (0,4-49,3)	0,54
Stade clinique de l'infection VIH				
Asymptomatique	285 (82,8 %)	292 (83,9 %)	577 (83,4 %)	0,60
Symptomatique	31 (9,0 %)	32 (9,2 %)	63 (9,1 %)	
SIDA	28 (8,1 %)	24 (6,9 %)	52 (7,5 %)	

* Estimation des p-values à l'aide d'un test bilatéral Cochran-Mantel-Haenszel (données par catégories) et d'un test de Wilcoxon (données continues).

Parmi ces patients, 89 (50 dans le bras ATV + COBI + TVD et 39 dans le bras ATV + RTV + TVD) ont arrêté prématurément le traitement et l'étude. Les principales causes d'arrêt prématuré du traitement ont été généralement comparables dans les bras ATV + COBI + TVD et ATV + RTV + TVD. Il s'agissait de la survenue d'un événement indésirable (respectivement 7,3 % et 7,2 %) et de patients perdus de vue (3,2 % versus 1,1 %).

Efficacité :

▪ Critère principal :

Les résultats de l'analyse PP ont démontré la non-infériorité de l'association ATV+COBI+TVD par rapport au groupe comparateur actif ATV+RTV+TVD, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/ml) à 48 semaines : 98,0 % de patients répondeurs à 48 semaines dans chacun des deux bras (différence de -0,1 %, IC 95 % [-2,5 % ; 2,3 %]).

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse « snapshot » sur la population ITT (tableau 6). La non-infériorité de l'association ATV + COBI + TVD par rapport au groupe comparateur actif ATV+RTV+TVD y a été démontré sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/ml) à 48 semaines :

- Groupe ATV + COBI + TVD : 85,2 %
- Groupe ATV + RTV + TVD : 87,4 %,

Soit une différence de -2,2 %, IC 95% [-7,4 % ; 3,0 %] ; p = 0,40

Les analyses de sensibilité sur le critère principal de jugement confortent la non-infériorité du cobicistat par rapport au comparateur, avec des pourcentages de réponse virologique dans le groupe ATV + COBI +TVD compris entre 87,5 % et 89,7 % selon l'analyse et la population étudiée.

Tableau 6 : Résultats virologiques à 48 semaines selon l'analyse « snapshot » (population ITT)

	ATV + co + T VD (N=344) n (%)	ATV + r + TVD (N=348) n (%)	ATV + co + TVD vs ATV + r + TVD	
			p-value *	Différence de % (IC 95,2%) **
A 48 semaines				
Répondeurs				
CV < 50 copies ARN VIH-1/mL	293 (85,2 %)	304 (87,4 %)	0,40	-2,2 % (-7,4 % ; 3,0 %)
Echec virologique	20 (5,8 %)	14 (4,0 %)		
CV ≥ 50 copies ARN VIH-1/mL	6 (1,7 %)	7 (2,0)		
Arrêt de traitement pour cause de manque d'efficacité	1 (0,3 %)	0 (0)		
Arrêt de traitement pour d'autres causes** et dernière CV disponible ≥ 50 copies ARN VIH-1/mL	13 (3,8 %)	7 (2,0)		
Absence de donnée virologique ***	31 (9,0 %)	30 (8,6 %)		
Arrêt de traitement pour cause d'EI/décès	22 (6,4 %)	23 (6,6 %)		
Arrêt de traitement pour d'autres causes** et dernière CV disponible < 50 copies ARN VIH-1/mL	9 (2,6 %)	7 (2,0 %)		
Données manquantes	0 (0)	0 (0)		

* : La valeur de p pour le test de supériorité comparant les taux de répondeurs est estimée à l'aide d'un test bilatéral Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur la charge virale à l'inclusion.

** : La différence de taux de répondeurs et l'intervalle de confiance à 95,2% étaient calculés en fonction de la charge virale à l'inclusion ajustée selon les proportions Mantel-Haenszel.

*** : Entre J309 et J378.

■ Critères secondaires

Le taux de réponse virologique à 48 semaines selon l'algorithme TLOVR (tableau 7) a été comparable entre les deux bras de traitement : 82,8 % dans le bras ATV + COBI + TVD versus 85,3 % dans le bras ATV + RTV + TVD (population ITT), soit une différence de -2,6 % (IC 95 %[-8,1 % ; 2,8 %] ; p=0,34), taux comparables à ceux obtenus dans l'analyse « snapshot » du critère principal de jugement.

Tableau 7 : Résultats virologiques à 48 semaines selon l'analyse TLOVR (population ITT)

	ATV + co + TVD (N=344) n (%)	ATV + r + TVD (N=348) n (%)	ATV + co + TVD vs ATV + r + TVD	
			p-value *	Différence de % (IC 95,2%) **
A 48 semaines				
Répondeurs (Analyse TLOVR) CV < 50 copies ARN VIH-1/mL	285 (82,8 %)	297 (85,3 %)	0,34	-2,6 % (-8,1 % ; 2,8 %)
Echec virologique***	12 (3,5 %)	14 (4,0 %)		
Rebond (CV ≥ 50 copies ARN VIH-1/mL)	8 (2,3 %)	5 (1,4 %)		
Arrêt de traitement pour cause de manque d'efficacité	4 (1,2 %)	9 (2,6 %)		
Arrêt de traitement pour cause de décès	0	0		
Arrêt de traitement pour cause d'EI	24 (7,0 %)	23 (6,6 %)		
Arrêt de traitement pour d'autres causes****	23 (6,7 %)	14 (4,0 %)		

* : Entre J309 et J378.

** : La valeur de p pour le test de supériorité comparant les taux de répondeurs est estimée à l'aide d'un test bilatéral Cochran-Mantel-Haenszel ajusté sur la charge virale à l'inclusion.

La différence de taux de répondeurs et l'intervalle de confiance à 95% étaient calculés en fonction de la charge virale à l'inclusion ajustée selon les proportions Mantel-Haenszel.

*** Les échecs virologiques incluaient les rebonds virologiques confirmés et les sujets n'ayant pas atteint une CV < 50 copies ARN VIH-1/mL à la semaine 48

**** Les arrêts de traitement pour d'autres causes étaient les suivants : décision de l'investigateur, retrait du consentement, perdus de vue, non observance, violation du protocole et grossesse.

08.2 Données de résistance

Données issues des études GS-US-216-0105 (étude 105) et GS-US-216-0114 (étude 114) :

Parmi les 79 patients randomisés et traités au cours de l'étude 105, les échantillons de deux patients en échec virologique (réponse virologique sous-optimale et/ou rebond virologique) ont été analysés ; aucun signe de résistance virale aux antirétroviraux utilisés au cours de l'étude n'a été identifié.

Les échantillons des 692 patients inclus dans l'étude 114 ont été analysés pour la recherche de résistance préexistante (critère de non-inclusion) :

- Aucun patient ne présentait de mutation K65R ou M184V/I à l'inclusion dans l'étude.
- 2,6% des patients (18/692) présentaient une mutation de résistance primaire aux IP, principalement les mutations L33F et L90M, mais ont été considérés comme sensibles à l'ATV.
- 8,4% des patients (58/692) présentaient des mutations de résistance aux INTI, principalement une mutation V118I (5,2%).

Au total, 24 patients (3,5 %) considérés en échec virologique ont été analysés pour rechercher des résistances. Il s'agissait des patients ayant présenté :

- une réponse virologique sous-optimale (définie à la 8^{ème} semaine par une CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/mL et une diminution de la CV < 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion, et confirmée à la visite suivante) ;
- un rebond virologique (défini par une CV ≥ 400 copies d'ARN VIH-1/mL lors de deux visites consécutives après avoir présenté une CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL, ou une augmentation de la CV > 1 log₁₀ lors de deux visites consécutives).

Une proportion comparable de patients dans les bras ATV + COBI + TVD (3,5 % ; 12/344) et ATV + RTV + TVD (3,4 % ; 12/348) a présenté un échec virologique.

Lors d'une analyse des sujets en échec thérapeutique jusqu'à la semaine 48, des données génotypiques évaluables issues des isolats appariés obtenus à l'inclusion et lors de l'échec thérapeutique étaient disponibles pour 11 des 12 échecs virologiques dans le groupe cobicistat. Parmi ces 11 patients, 2 (0,6 %) avaient développé la mutation M184V associée à la résistance à l'emtricitabine. Aucun sujet n'a développé la mutation K65R associée à la résistance au ténofovir, ni aucune mutation de résistance primaire associée aux inhibiteurs de protéase. Les 9 autres patients n'ont pas présenté de mutation de résistance et sont restés phénotypiquement sensibles à l'ensemble des antirétroviraux utilisés au cours de l'étude.

Dans le groupe ritonavir, des données génotypiques étaient disponibles pour l'ensemble des 12 échecs virologiques et aucun sujet n'a présenté de résistance émergente aux différents composants du traitement (TDF, FTC et ATV).

Aucune nouvelle mutation de résistance primaire aux INNTI n'a été rapportée dans aucun des deux bras au cours de l'étude. Au total, 17,3 % des patients ont présenté une mutation de résistance aux INNTI à l'inclusion : 9,5% (n=66) dans le bras ATV + COBI + TVD versus 7,8% (n=54) dans le bras ATV + RTV + TVD.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données de tolérance issues des études cliniques

➤ Tolérance générale (études GS-US-216-0114 et GS-US-216-0105)

Les résultats de tolérance sont issus des études de phase III (étude 114, 48 semaines d'exposition) et de phase II (étude 105, 60 semaines d'exposition durant la phase de traitement en aveugle), dans lesquelles, au total, 771 patients ont reçu un traitement :

- 394 patients traités par cobicistat (TYBOST) + ATV + TRUVADA (FTC/TDF) ; durée médiane de traitement : 48,4 semaines
- 377 patients traités par ritonavir + ATV + TRUVADA (FTC/TDF)

Dans ces deux études (analyse des données groupées), l'incidence des événements indésirables a été comparable dans les deux groupes de traitement :

- Groupe ATV+ COBI +TVD : 91,6 % (361/394 patients)
- Groupe ATV+ RTV +TVD : 92% (347/377 patients)

Lors de l'analyse groupée des études 105 et 114, parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$ dans les deux groupes de traitement), quatre (ictère, nausées, hyperbilirubinémie et infections des voies respiratoires supérieures) ont été rapportés par un plus grand nombre de patients dans le groupe ATV + COBI + TVD et quatre (diarrhée, maux de tête, rhinopharyngite et ictère oculaire) ont été rapportés par un plus grand nombre de patients dans le groupe ATV + RTV + TVD.

Une différence de fréquence de plus de 5 % a été observée pour les événements indésirables suivants : diarrhée (ATV + COBI 15,0% versus ATV + RTV 21,2%) et rhinopharyngite (ATV+ COBI, 9,4% versus ATV+ RTV, 14,9%).

La majorité des événements indésirables rapportés ont été de grade 1 ou 2.

Les événements indésirables (grade 2, 3 ou 4) les plus fréquemment rapportés ont été :

- Groupe ATV+ COBI + TVD : hyperbilirubinémie (8,9 %), ictère (6,1%), maux de tête (3,6 %) et nausées (3,6 %)
- Groupe ATV + RTV + TVD : hyperbilirubinémie (7,2 %), diarrhée (4,8 %), infection urinaire (4,0 %)

L'incidence des événements indésirables de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe ATV+ COBI (17,8 %, 70/394) par rapport au groupe ATV+RTV (13,3 %, 50/377). La majorité des événements indésirables de grade 3 ou 4 rapportés ont été considérés par les investigateurs

comme non liés au traitement (6,9 % dans le groupe ATV+COBI versus 4,5 % dans le groupe ATV+RTV ont été considérés comme liés au traitement).

L'incidence des événements indésirables considérés, par les investigateurs, comme potentiellement liés au traitement de l'étude a été comparable entre les deux groupes de traitement (56,9 % dans le groupe ATV+COBI et 57,3 % dans le groupe ATV+RTV). Les événements les plus fréquemment observés dans les deux groupes ont été : subictère conjonctival, nausées et ictère.

Dans ces deux études, des événements indésirables graves ont été rapportés chez 38/394 (9,6 %) patients dans le groupe ATV+COBI et par 25/377 (6,6 %) patients dans le groupe ATV+RTV. Le seul événement indésirable grave ayant été rapporté par plus de 1% des sujets a été l'insuffisance rénale aiguë (4 patients, tous dans le groupe ATV + RTV). Les événements indésirables graves les plus souvent rapportés ont été les infections (14 patients par groupe).

Dans cette analyse groupée, l'incidence des événements indésirables graves considérés comme potentiellement liés au traitement à l'étude a été comparable entre les deux groupes :

- 5 patients (1,3 %) dans le groupe ATV+COBI : rhabdomyolyse, fausse couche, dépression, néphropathie dont syndrome de Fanconi acquis ;
- 6 patients (1,6 %) dans le groupe ATV+RTV : fièvre, augmentation des gammaGT, syndrome de Fanconi acquis, insuffisance rénale, priapisme et rash.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'analyse actualisée des données à 96 semaines de l'étude de phase III (étude 114)³ ont été :

- Groupe ATV+COBI+TVD : ictère (21,2%), subictère conjonctival (19,5 %) et nausées (17,76 %)
- Groupe ATV+RTV+TVD : diarrhée (20,4 %), subictère conjonctival (20,4 %), ictère (17,0%) et nausées (16,4 %)

➤ Tolérance spécifique (étude GS-US-216-0114) :

Les résultats sur la population de tolérance pour l'étude 114 montrent une incidence comparable des événements indésirables dans les deux groupes (318/344 ; 92,4 % dans le groupe ATV+COBI + TVD et 323/348 ; 92,8 % dans le groupe ATV+ RTV + TVD). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés dans cette étude sont présentés dans le tableau 8.

Compte-tenu du lien possible entre le tenofovir, TDF, et les événements indésirables (EI) osseux et rénaux, de celui entre l'atazanavir et les événements indésirables hépatiques, les événements indésirables d'origine osseuse, rénale ou hépatique ont été spécifiquement surveillés.

Dans l'étude de phase III (étude 114), l'incidence de ces événements a été comparable dans les deux bras de traitement (ATV + COBI + TVD et ATV + RTV + TVD) :

- o EI rénaux : 0,3 % (n=1) vs 1,7% (n=6)
- o EI osseux : 0,6 % (n=2) vs 1,1% (n=4)
- o EI hépatiques : aucun cas rapporté dans les deux bras.

³ EPAR , 25 juillet 2013 , Tybost, cobicistat ; n° EMEA/H/C/002572/0000

Tableau 8 : Événements indésirables fréquents (incidence $\geq 10\%$) rapportés dans l'étude 114 (population d'analyse de la tolérance)

El tous grades confondus par classes de systèmes d'organes, n (%)	ATV + co + TVD (N=344)	ATV + r + TVD (N=348)
Nb de patients ayant présenté un EI tous grades confondus	318 (92,4)	323 (92,8)
Affections ophtalmiques	71 (20,6)	75 (21,6)
Subictère conjonctival	61 (17,7)	64 (18,4)
Affections gastro-intestinales	168 (48,8)	166 (47,7)
Diarrhée	53 (15,4)	71 (20,4)
Nausées	61 (17,7)	57 (16,4)
Affections hépatobiliaires	94 (27,3)	76 (21,8)
Ictère	72 (20,9)	54 (15,5)
Hyperbilirubinémie	39 (11,3)	34 (9,8)
Infections et infestations	205 (59,6)	218 (62,6)
Rhinopharyngite	37 (10,8)	53 (15,2)
Infection des voies respiratoires supérieures	35 (10,2)	28 (8,0)
Affections du système nerveux	85 (24,7)	80 (23,0)
Céphalées	38 (11,0)	54 (15,5)

- *Événements indésirables rénaux :*

Les EI rénaux les plus fréquemment rapportés étaient l'insuffisance rénale aiguë (0 patient dans le bras ATV + COBI + TVD et 4 dans le bras ATV + RTV + TVD), de grade 3 (n=2) ou de grade 4 (n=2). Tous ces patients présentaient au moins un EI concomitant lié à une pathologie aiguë, telle qu'une gastroentérite infectieuse.

Les autres EI rénaux ont été un cas d'insuffisance rénale de grade 3 rapporté chez un patient du groupe ATV + RTV + TVD et un syndrome de Fanconi de grade 3, grave, considéré comme lié au traitement par l'investigateur et ayant conduit à l'arrêt prématuré du traitement dans chacun des deux bras.

Concernant les anomalies biologiques, l'observation d'une élévation de la créatininémie était un événement indésirable attendu compte-tenu de l'effet inhibiteur du cobicistat sur l'excrétion tubulaire de la créatinine.

Au total, 9 patients (2 dans le bras ATV + COBI + TVD et 7 dans le bras ATV + RTV + TVD) ont présenté une augmentation de la créatinine sérique. Celle-ci était liée à diminution de la clairance de la créatinine, à une augmentation de la créatinine sanguine ou à une diminution du DFG. Parmi ces 9 patients, 8 avaient été inclus dans le même centre. Ces cas ont été considérés comme non graves et n'ont pas entraîné d'arrêt prématuré du traitement.

Par ailleurs, le ténofovir (un composant de TRUVADA), peut avoir une toxicité rénale⁴. Les analyses pharmacocinétiques réalisées lors du développement de l'association fixe STRIBILD (TVD + cobicistat + elvitégravir) ont montré que les niveaux d'exposition au ténofovir sont augmentés d'environ 30% après l'administration de STRIBILD par rapport au ténofovir seul¹. 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.

L'utilisation de TYBOST chez les patients présentant une insuffisance rénale a été identifiée comme une information manquante dans l'étude de phase III (étude 114).

Une étude clinique évaluant l'utilisation du cobicistat en association à l'atazanavir ainsi qu'au darunavir chez les patients insuffisants rénaux (IR faible et modéré) est en cours (étude GS-US-236-0118). Cependant, suite à des données montrant une absence de différence significative dans la pharmacocinétique de TYBOST chez des sujets non infectés par le VIH présentant une insuffisance rénale sévère et des sujets sains (GS-US-216-0124), aucune restriction de l'utilisation

⁴ 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).

chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été mise en place à ce jour. Le traitement par TYBOST ne doit en revanche pas être initié chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 70 ml/min si un agent co-administré (par exemple, ténofovir disoproxil, adéfovir, emtricitabine, lamivudine) requiert des adaptations de dose en fonction de la clairance de la créatinine (cf. RCP).

- *Événements indésirables osseux :*

Des cas de fractures osseuses ont été rapportés chez 2 patients (0,6 %) dans le bras ATV + COBI + TVD et 4 patients (1,1 %) dans le bras ATV + RTV + TVD.

- *Événements indésirables hépatiques :*

Des événements indésirables hépatiques (augmentation du taux de transaminases) ont été retrouvés plus fréquemment dans le groupe ATV+COBI+TVD :

- Augmentation ALAT : 18,4 % dans le groupe ATV + COBI + TVD versus 12,5 % dans le groupe ATV + RTV + TVD
- Augmentation ASAT : 21,2 % dans le groupe ATV + COBI + TVD versus 14,1 % dans le groupe ATV + RTV + TVD

Les taux de gammaGT, de PA et de bilirubine totale étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Aucun EI hépatique d'intérêt spécifique n'a été rapporté au cours de l'étude (insuffisance hépatique aiguë, insuffisance hépatique ou lésions hépatiques).

- *Événements indésirables cutanés :*

Une proportion comparable de patients ayant présenté des éruptions cutanées, a été rapportée dans les deux bras de traitement : 18,3 % (n=63) dans le bras ATV + COBI + TVD vs 20,1 % (n=70) dans le bras ATV + RTV + TVD (p<0,56). Les EI cutanés les plus fréquemment rapportés ont été :

- Groupe ATV + COBI + TVD : éruptions (6,7 %), prurit (3,2 %) et éruptions généralisées (2,6 %) ;
- Groupe ATV + RTV+ TVD : éruptions (6,0 %), prurit (5,2 %) et éruptions papulaires (2,3 %).

La majorité des EI cutanés était de grade 1 ou 2.

Deux patients dans le bras ATV + COBI + TVD et un dans le bras ATV + RTV + TVD ont présenté un EI cutané de grade 3. Aucun EI cutané de grade 4 n'a été rapporté au cours de l'étude.

Au total, une proportion comparable de patients ayant arrêté prématurément le traitement pour cause d'EI, a été rapportée dans les deux bras de traitement : 7,3 % (n=25) dans le bras ATV + COBI + TVD versus 7,2 % (n=25) dans le bras ATV + RTV + TVD.

Les arrêts prématurés de traitement pour cause d'EI rapportés au cours de l'étude étaient cohérents avec le profil de tolérance déjà connu des antirétroviraux utilisés.

A l'exception des cas d'ictère, subictère conjonctival et dermatite allergique ayant respectivement été rapportés chez 9, 8 et 2 patients, aucun EI ayant conduit à un arrêt de traitement n'a été observé chez plus d'un patient dans le bras ATV + COBI + TVD. Parallèlement, des cas d'ictère, subictère conjonctival, d'hyperbilirubinémie et d'éruption ont respectivement été rapportés chez 7, 4, 2 et 2 patients dans le bras ATV + RTV + TVD.

8.3.2 Données de tolérance issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables associés à l'atazanavir boosté par le cobicistat sont cohérents avec le profil de sécurité d'emploi de l'atazanavir boosté par le ritonavir. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'atazanavir boosté par le cobicistat ont été les effets associés à l'augmentation des taux de bilirubine (voir tableau 9).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité d'emploi du cobicistat a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique randomisée de phase 3, contrôlée contre comparateur actif (GS-US-216-0114), au cours de laquelle 692 patients naïfs de traitement ont reçu au moins une dose d'atazanavir boosté par le cobicistat (n = 344) ou d'atazanavir boosté par ritonavir (n = 348) avec une association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Sur ces 692 patients, 613 (300 atazanavir/cobicistat et 313 atazanavir/ritonavir) et 554 (271 atazanavir/cobicistat et 283 atazanavir/ritonavir) ont reçus respectivement au moins 48 et 96 semaines de traitement.

Les effets indésirables observés pendant les 96 semaines d'étude clinique avec l'atazanavir boosté par le cobicistat dans le cadre de l'étude GS-US-216-0114 sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous, par classe de systèmes d'organes et par fréquence. 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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 9 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à l'atazanavir potentialisé par le cobicistat issus de l'étude de phase 3 GS-US-216-0114 menée sur 96 semaines

Fréquence	Effet indésirable
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent :	hyperglycémie, augmentation de l'appétit
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	insomnies, rêves anormaux
Peu fréquent :	dépression, troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses, somnolences, dysgueusie
<i>Affections oculaires</i>	
Très fréquent :	Subictère conjonctival
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleurs abdominales, distension abdominale, flatulences, sécheresse buccale
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Très fréquent :	ictère
Fréquent :	hyperbilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	rash
Peu fréquent :	prurit
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent :	myalgies
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>	
Peu fréquent :	lithiase rénale, hématurie, protéinurie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	fatigue
Peu fréquent :	Fièvre, asthénie

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale

Il a été démontré que le cobicistat provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine. L'augmentation de la créatinine sérique liée à l'effet inhibiteur du cobicistat ne dépasse généralement pas 0,4 mg/dL par rapport au niveau initial.

Dans l'étude GS-US-216-0114, les réductions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement au cours du traitement par le cobicistat, après quoi elles se sont stabilisées. La modification moyenne ($\pm$ écart type) du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) par la méthode de Cockcroft–Gault après 48 semaines de traitement a été de $-13,4 \pm 15,2$ mL/min dans le groupe atazanavir potentialisé par le cobicistat plus l'association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et de $-8,7 \pm 14,5$ mL/min dans le groupe atazanavir potentialisé par ritonavir plus l'association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil.

Effets sur le foie

Dans l'étude GS-US-216-0114, l'hyperbilirubinémie (taux supérieur à la normale, $> 1 \times \text{LSN}$) a été fréquente : 97,7 % dans le groupe atazanavir potentialisé par le cobicistat plus l'association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil et 97,4 % dans le groupe atazanavir potentialisé par ritonavir plus l'association à dose fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, un pourcentage plus élevé de sujets du groupe sous traitement potentialisé par le cobicistat a présenté des augmentations de la bilirubine totale supérieures à 2 fois la normale ($> 2 \times \text{LSN}$) par rapport au groupe sous traitement potentialisé par ritonavir (85,7 % contre 77,7 %). Les taux d'arrêts du médicament à l'étude dus à des événements indésirables associés à l'augmentation du taux sanguin de bilirubine ont été faibles et similaires dans les deux groupes (4,9 % dans le groupe sous traitement potentialisé par le cobicistat et 3,4 % dans le groupe sous traitement potentialisé par ritonavir). Une augmentation du taux d'alanine aminotransférase ou d'aspartate aminotransférase supérieure à 3 fois la normale ($> 3 \times \text{LSN}$) a été notée chez 12,0 % des sujets du groupe sous traitement potentialisé par le cobicistat et 8,7 % des sujets du groupe sous traitement potentialisé par le ritonavir.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Tybost n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2).

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

Personnes âgées

Le cobicistat n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. »

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	
	PV de routine	Etudes supplémentaires	Mention dans le RCP	Action additionnelle
Risques identifiés				
Aucun				
Risques potentiels				
Utilisation de médicaments contre-indiqués avec COBI	X	X	X	
Utilisation hors indication de COBI comme booster d'autres IP qu'ATV ou DRV une fois par jour	X	X	X	
Informations manquantes				
Données de tolérance à long-terme de ATV + co et DRV + co chez les patients adultes infectés par le VIH-1	X	X		
Données de tolérance chez l'enfant	X	X	X	
Données de tolérance chez les personnes âgées	X		X	
Données de tolérance chez les femmes enceintes	X	X	X	
Données de tolérance pendant l'allaitement	X		X	
Données de tolérance chez les patients avec insuffisance hépatique sévère	X		X	
Données de tolérance chez les patients insuffisants rénaux	X	X	X	
Données de tolérance chez les patients avec des troubles cardiaques	X			
Interactions médicamenteuses	X	X	X	

Les risques potentiels soulignés dans le PGR sont : l'utilisation hors AMM de TYBOST en tant que potentialisateur pharmacocinétique d'autres IP que l'ATV et le DRV, l'administration concomitante de médicaments dont l'utilisation est contre-indiquée avec le cobicistat (interactions médicamenteuses).

Le PGR recommande également la mise à disposition de données sur les informations manquantes suivantes : tolérance chez l'enfant, le patient âgé, la femme enceinte, les patients insuffisants rénaux, et insuffisants cardiaques, insuffisants hépatiques sévères, les interactions médicamenteuses, la tolérance à long terme chez l'adulte infecté par le VIH-1 des associations atazanavir + cobicistat et darunavir + cobicistat.

08.5 Résumé & discussion

➤ Efficacité

L'efficacité du cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase atazanavir a été étudiée dans une étude de non-infériorité de phase III (étude 114), randomisée, comparative, en double aveugle ainsi que dans une étude de phase II (étude 105), au schéma d'étude similaire, dans une population plus restreinte (n=85).

Le critère principal de jugement de ces études a été le pourcentage de patients ayant un taux d'ARN viral < 50 copies/ml à la semaine 48.

La non-infériorité de l'association ATV+COBI+TVD par rapport à l'association ATV+RTV+TVD a été démontrée (limite de non infériorité 12%, IC à 95 %, analyse ITT) :

- ATV + cobicistat + TVD : taux de répondeurs = 85,2 %
- ATV + ritonavir + TVD : taux de répondeurs = 87,4 %,

Soit une différence de -2,2 %, IC 95% [-7,4 % ; 3,0 %] ; p = 0,40

L'efficacité de TYBOST en tant que potentialisateur de l'activité de l'ATV n'a été démontré qu'en association au TRUVADA (emtricitabine, tenofovir) chez des patients naïfs de traitement antirétroviral. Cette association TVD + ATV est une trithérapie recommandée à l'heure actuelle en première intention².

Concernant l'évaluation de l'efficacité du cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase darunavir (DRV), celle-ci repose principalement sur les données d'une étude de phase I (étude GS-US-216-0115). Aucune donnée clinique d'efficacité sur cette association n'est disponible ; l'utilisation de cet inhibiteur de protéase potentialisé par le cobicistat repose uniquement sur cette étude de phase I ainsi que sur des comparaisons indirectes de résultats de différentes études de pharmacocinétiques : [DRV] potentialisé par [COBI] (étude GS-US-216-0130) et [DRV] potentialisé par [RTV] (étude ARTEMIS et ODIN). Selon le Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)^{Erreur ! Signet non défini.}, ces données confirment l'efficacité comparable de l'association DRV + cobicistat et DRV +ritonavir. Le CHMP rappelle par ailleurs la nécessité d'utiliser le darunavir en association au cobicistat uniquement dans la sous-population infectée par le VIH décrit dans la RCP du darunavir, lors de son utilisation en une prise par jour.

Aucune donnée clinique d'efficacité n'est disponible chez le patient infecté par le VIH-1 et prétraité.

➤ Résistances

Au cours de ces deux études, le taux d'apparition de résistances a été limité dans les deux bras de traitement et les patients sont restés phénotypiquement sensibles aux antirétroviraux reçus pendant l'étude.

➤ Tolérance

L'utilisation de ATV+COBI en association avec le TVD pendant 48 semaines n'a pas mis en évidence de signal de tolérance particulier. Les données à la semaine 96 des études de phase II (étude 105) et III (étude 114) ne montrent pas d'augmentation des événements indésirables rénaux lorsque [COBI] a été co-administré avec le [TDF] par rapport au groupe [RTV]. Cependant, les données restent insuffisantes pour déterminer si la co-administration du [TFV] et [COBI] est associée à un risque majoré d'événements indésirables rénaux par rapport aux schémas utilisant le [RTV] comme potentialisateur pharmacocinétique.

Les données de tolérance disponibles indiquent également une légère augmentation du nombre d'hyperbilirubinémie, d'événements indésirables de grades supérieurs dans le groupe ATV+co versus ATV+RTV.

L'effet sur la fonction rénale de l'association du cobicistat au ténofovir demeure incertain. Par conséquent, bien qu'il n'y ait aucune objection à l'utilisation du cobicistat en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir ou du darunavir et qu'il n'y a, à ce jour, aucune raison de ne pas l'utiliser en association avec le ténofovir, il ne peut être exclu que de nouvelles données révèlent un risque supplémentaire de dysfonction rénale si l'ATV + cobicistat ou DRV + cobicistat est administré dans le cadre d'un traitement associant également le ténofovir.

De plus, la co-administration du cobicistat au darunavir ou à l'atazanavir ne doit pas être associée à un autre agent antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique par un inhibiteur du CYP3A4, les données sur les interactions médicamenteuses, restant à ce jour partielles.

08.6 Programme d'études

Liste des études post-marketing demandées par l'European Medicines Agency (EMA) dans le cadre de l'AMM de TYBOST :

Risque identifié	Description de l'étude	Etat des discussions avec l'EMA au 04/07/2013
Utilisation de médicaments contre-indiqués avec cobicistat	Etude d'utilisation post-marketing pour déterminer : - la prise concomitante de médicaments dont la co-administration avec cobicistat est contre-indiquée ; - l'utilisation hors-AMM de cobicistat en association avec un autre IP que DRV ou ATV une fois par jour.	Rapport d'évaluation de la faisabilité à remettre le 31 décembre 2013
Utilisation hors-indication de cobicistat comme booster d'autres IP qu'ATV ou DRV une fois par jour		
Données de tolérance à long-terme d'ATV + co et DRV + co chez les patients adultes infectés par le VIH-1	Etude clinique de phase 3B (GS-US-236-0128), randomisée, en double-aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de EVG/co/FTC/TDF (Stribild STR) vs atazanavir+ritonavir+truvada chez des femmes naïves de traitement antirétroviral infectées par le VIH-1	Rapport à 48 semaines à remettre Q4 2016
	Evaluer l'éventuelle activité d'inhibiteur de protéase in vivo de cobicistat, par séquençage de la protéase chez les sujets en échec virologique dans les différentes études de Stribild	Analyse finale à remettre 28 février 2017
	Etude clinique de phase 3 (GS-US-216-0114), randomisée, en double-aveugle, pour évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement par ATV/co+TVD vs ATV/r+TVD jusqu'à 96 semaines de traitement et au-delà.	Rapport à 144 semaines à remettre Q3 2014
	Etude clinique de phase 3B (GS-US-216-0130), en ouvert, simple bras, pour évaluer la tolérance d'un traitement par DRV+COBI+2 INTIs jusqu'à 48 semaines de traitement et au-delà.	Rapport final à soumettre Q3 2015
Données de tolérance chez l'enfant	Etude de phase 2/3 (GS-US-183-0154), multicentrique, en ouvert, non-randomisée, en cohortes multiples, évaluant la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité antivirale de l'EVG co-administré avec cobicistat et 2 INTIs en première ligne chez les patients naïfs de traitement antirétroviral âgés >18 ans, infectés par le VIH-1	Rapport final à remettre en mars 2022
	Etude en ouvert (GS-US-216-0128), multicentrique, en cohortes multiples, en deux parties pour évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité de ATV/co et DRV/co chez les enfants et les adolescents	Rapport à 48 semaines à remettre en Février 2018
Données de tolérance chez les femmes enceintes	Registre d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse pour déterminer le risque d'anomalies congénitales chez les patientes exposées au cobicistat pendant leur grossesse	Rapports intermédiaires disponibles tous les 6 mois (juin et

Risque identifié	Description de l'étude	Etat des discussions avec l'EMA au 04/07/2013
		décembre de chaque année)
Données de tolérance chez les patients insuffisants rénaux	Etude de phase 3 (GS-US-236-0118), en ouvert, évaluant la tolérance d'un traitement antirétroviral contenant du cobicistat chez les patients infectés par le VIH-1 ayant une insuffisance rénale faible à modérée	Rapport final à remettre en Q3 2015
Interactions médicamenteuses	Evaluer l'effet du TDF, administré avec ou sans cobicistat, sur la fonction rénale et les marqueurs de la fonction tubulaire rénale chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral	Rapport final à remettre en mai 2015
	Etude de phase 1 (GS-US-236-0135) évaluant le potentiel d'interactions médicamenteuses entre télaprévir et Stribild (d'une part) ou ATV/r+EVG (d'autre part) chez des sujets sains	Rapport final à remettre en janvier 2014
	Etude de phase 1 (GS-US-236-0136) évaluant les interactions pharmacocinétiques médicamenteuses entre EVG/Co et rifabutine	Rapport final à remettre en décembre 2014
	Etude de phase 1 (GS-US-236-0137) évaluant le potentiel d'interactions médicamenteuses entre carbamazépine et EVG/Co chez des sujets sains	Rapport final à remettre en décembre 2014
	Simulations pharmacocinétiques physiologiques pour évaluer le potentiel effet de puissants inhibiteurs du CYP3A4 sur l'exposition au cobicistat	Rapport final à remettre Q2 2014
	Etudes in vitro pour évaluer l'effet du cobicistat et des autres composants de Stribild sur la cytotoxicité du tenofovir	Rapport final à remettre Q3 2013

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'actualisation des recommandations françaises réalisée en 2013 est antérieure à la commercialisation de TYBOST. Ainsi, ces recommandations n'incluent pas dans les stratégies thérapeutiques le cobicistat, seul (TYBOST) en tant que « potentialisateur » ou dans l'association fixe STRIBILD.

D'après le rapport de 2013 sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH², la prise en charge de cette infection peut associer de nombreux antirétroviraux (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 schémas 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

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

Aussi, d'après les recommandations actuelles sur la prise en charge des patients infectés par le VIH-1^{2,5,6,7}, lorsqu'un inhibiteur de protéase (IP) est utilisé, les deux IP recommandés en première intention sont le darunavir 800 mg/j et atazanavir 300 mg/j (en association au ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique).

Compte-tenu de son efficacité non inférieure à celle du RTV, en association avec l'ATV et le TVD, et de son profil de tolérance comparable, le cobicistat (TYBOST) pourrait constituer une alternative thérapeutique au ritonavir (NORVIR) en tant que potentialisateur pharmacocinétique de cet inhibiteur de protéase chez les patients adultes infectés par le VIH-1, aux posologies de l'AMM. Son efficacité en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'inhibiteur de protéase darunavir (DRV) a été étudiée dans une étude de pharmacocinétique de phase I. Des données d'efficacité antivirale et de tolérance, issues d'études contrôlées randomisées ne sont disponibles que pour l'atazanavir potentialisé (potentialisé) par le cobicistat, et non pour le darunavir potentialisé par le cobicistat.

La sécurité et l'efficacité de TYBOST n'ont pas été établies en association avec l'atazanavir ou le darunavir, lorsque ceux-ci sont utilisés à une posologie différente (schéma en deux prises par jour avec le darunavir, posologie différente).

L'utilisation de TYBOST comme potentialisateur pharmacocinétique d'un autre inhibiteur de protéase du VIH-1 ou de tout autre médicament antirétroviral nécessitant une potentialisation pharmacocinétique par la co-administration d'un inhibiteur du CYP3A4 n'a pas été évaluée. TYBOST ne doit donc pas être utilisé dans ces situations (risque de perte d'activité antivirale, développement de résistance).

De plus, les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer si la co-administration du cobicistat au fumarate de ténofovir disproxil est associé à un risque majoré de néphrotoxicité en comparaison aux traitements contenant du fumarate de ténofovir disproxil sans cobicistat.

S'agissant d'un potentialisateur pharmacocinétique, puissant inhibiteur irréversible du CYP3A, de nombreuses interactions médicamenteuses sont à prévoir. Celles-ci restent à ce jour mal établies. Les interactions médicamenteuses attendues avec le cobicistat reposent sur des études d'interactions médicamenteuses (buprénorphine/naloxone, rifabutine) ou, pour la plupart, sur une prévision des interactions basée sur l'amplitude attendue de l'interaction et du risque potentiel d'événements graves ou de perte d'efficacité (cf RCP Rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Par ailleurs, d'après des données pharmacocinétiques¹, le cobicistat n'est pas inducteur des CYP1A2, CYP2C9 et CYP2C19. Il serait un faible inhibiteur des cytochromes CYP2D6, CYP2C8, UGT1A1 et un inhibiteur modeste

⁵ Melanie A Thompson, Judit A Aberg, Jennifer F. Hoy et al . Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2012 Recommendations of the International AIDS Society–USA Panel. JAMA. 2012;308(4):387-402

⁶ Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents, DHHS, 2013 (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>).

⁷ European Aids Clinical Society, Recommendations Version 7.01, Novembre 2013, (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>)

du CYP2B6. Les conséquences cliniques de ce profil pharmacocinétique plus favorable que celui du ritonavir en termes d'interactions médicamenteuses restent peu documentées.

Le risque de mésusage lié à l'utilisation du cobicistat en association à d'autres inhibiteurs de protéases que le darunavir et l'atazanavir et les nombreuses interactions médicamenteuses potentielles liées au mécanisme d'action du cobicistat restent à ce jour des problématiques non résolues.

Contrairement au ritonavir, TYBOST doit être pris au cours d'un repas, ce qui peut être un frein à l'observance pour certains patients. En effet, la prise de ritonavir au cours d'un repas est préférable mais non obligatoire ; pour les patients préférant le prendre en dehors des repas, un dosage plasmatique de la concentration des antiviraux permet de s'assurer de leur efficacité.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments (risque de mésusage, risque d'interactions médicamenteuses, données clinique d'efficacité et de tolérance non disponible pour l'association au darunavir), la place de TYBOST (cobicistat) utilisé en tant que potentialisateur pharmacocinétique du darunavir ou de l'atazanavir dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 est mal établie.

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

010.1 Service Médical Rendu

► L'infection par le VIH est une maladie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

► TYBOST, en tant que potentialisateur pharmacocinétique du darunavir ou de l'atazanavir, vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH-1 chez les patients adultes infectés par le VIH-1.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de TYBOST est moyen. Compte tenu des données partielles sur les interactions médicamenteuses et l'absence de données cliniques d'efficacité et de tolérance en association au darunavir, l'utilisation du cobicistat (TYBOST) en simple alternative au ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique des inhibiteurs de protéases atazanavir ou darunavir n'est pas établie.

► Il existe une alternative thérapeutique, le ritonavir, ayant démontré son efficacité en tant que potentialisateur pharmacocinétique des inhibiteurs de protéases et dont la tolérance et les interactions médicamenteuses sont documentés.

► Cette spécialité ne doit être utilisée qu'en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir 300 mg (1 fois par jour) ou du darunavir 800 mg (1 fois par jour).

► Intérêt de santé publique :

Le poids de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important.

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 TYBOST sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non-infériorité par rapport à l'utilisation du ritonavir en tant que potentialisateur pharmacocinétique de l'atazanavir 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 infectés par le VIH-1.

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

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TYBOST est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

Avis 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 et aux posologies de l'AMM.