

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
2 mars 2016

Date d'examen par la Commission : 17 février 2016

emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide

GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 377 3 7)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR09 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

SMR	Important
ASMR	GENVOYA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).
Place dans la stratégie thérapeutique	Lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, compte tenu : - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide), de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres INI disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, - du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liées au cobicistat, - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses, la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité GENVOYA est une option thérapeutique de deuxième intention. En comparaison à la spécialité STRIBILD (fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine/elvitégravir/cobicistat), GENVOYA représente une alternative satisfaisante en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer. Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, GENVOYA représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse. Elle doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.
Recommandations de la Commission	La Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance à long terme dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles. La Commission souhaite que le ténofovir disoproxil présent dans les autres spécialités actuellement commercialisées (VIREAD, TRUVADA, ATRIPLA et EVIPLERA) soit remplacé dans les meilleurs délais par du ténofovir alafénamide, surtout dans TRUVADA car ce produit peut être pris en prophylaxie par des personnes non infectées par le VIH.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	19/11/2015 (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, association de substances J05AR18 : emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide

02 CONTEXTE

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

- une molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase : elvitégravir (EVG),
- un 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.
- deux inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le **ténofovir alafénamide (TAF) nouvelle pro-drogue du tenofovir**.

GENVOYA a une composition en principes actifs similaires à l'association fixe STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et **ténofovir disoproxyl fumarate [TDF]**) actuellement disponible. Le TDF a été remplacé par le TAF qui a été développé pour diminuer la toxicité rénale et osseuse observée avec le TDF, par un mécanisme d'action qui permet d'obtenir une concentration intracellulaire de ténofovir plus importante tout en réduisant de 90% l'exposition systémique.

L'intérêt potentiel de GENVOYA est donc d'améliorer la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au TDF) par rapport à STRIBILD, tout en conservant la même efficacité clinique.

Il convient de rappeler qu'il existe d'autres spécialités à base de TDF disponibles.

- VIREAD (TDF), depuis 2002
- TRUVADA (association fixe TDF/FTC), depuis 2005,
- ATRIPLA (association fixe TDF/FTC/efavirenz), depuis 2007
- EVIPLERA (association fixe TDF/FTC/rilpivirine), depuis 2012.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Genvoya est indiqué pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

« Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Si le patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Genvoya dès que possible, avec des aliments, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de Genvoya et s'en aperçoit plus de 18 heures après, 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 Genvoya, il doit prendre un autre comprimé.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de Genvoya n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min.

Le traitement par Genvoya ne doit pas être initié chez les patients présentant une ClCr estimée < 30 mL/min car aucune donnée n'est disponible concernant l'utilisation de Genvoya chez cette population (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Le traitement par Genvoya doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Genvoya chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 $> 500/\text{mm}^3$.

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

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

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

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

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

Chez les patients virologiquement contrôlés

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

Couverture du besoin thérapeutique

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les autres spécialités à base d'INI, comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI sont dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
STRIBILD (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate) <i>Gilead Sciences</i>	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.	<u>Avis du 6/11/2013 (Inscription) et du 21 octobre 2015 (Réévaluation)</u> SMR important ASMR : STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux autres trithérapies avec inhibiteur de l'intégrase (INI) recommandées dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1, 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. <u>Place dans la stratégie thérapeutique :</u> Compte tenu : - de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), - de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres INI disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, - du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat, - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses, la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité STRIBILD représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.
ISENTRESS (raltégravir) <i>MSD France</i>	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans.	→ Patients naïfs <u>Avis du 03/11/2010</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ». <u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS (comprimés à 25, 100 mg et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. » → Patients prétraités <u>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010</u> SMR important ASMR III : « 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 (ASMR III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP). » <u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR III : « en association à un traitement antirétroviral optimisé, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immunovirologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à < 18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP) et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. » <u>Avis du 22 octobre 2014 (renouvellement d'inscription)</u> SMR important <u>Avis du 18 novembre 2015 (Inscription forme granulée pour suspension buvable)</u> SMR important ASMR IV chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association. ASMR V Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg : complément de gamme des aux autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé, (dolutégravir) ViiV Healthcare	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans.	<u>Avis du 28/05/2014</u> <u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</u> SMR important ASMR IV La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir). <u>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</u> SMR important ASMR III La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.
TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé. (dolutégravir, abacavir, lamivudine) ViiV Healthcare	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.	<u>Avis du 17 décembre 2014</u> SMR important ASMR : TRIUMEQ, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.

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

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

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INI : STRIBILD, ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ,
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INNTI : ATRIPLA, EVIPLERA, SUSTIVA, EDURANT,
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 IP : PREZISTA, REYATAZ.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM en cours aux Etats-Unis, Canada et Suisse.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Six études de phase III et une étude de phase II/III ont été réalisées (Tableau 1) :

Tableau 1 : synthèse des différentes études présentées par le laboratoire

Etudes	Type d'étude	Population	Traitements et nombre de patients
Etudes réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement			
104	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, 96 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral	• EVG/COBI/FTC/TAF, n = 438 • EVG/COBI/FTC/TDF, n = 434
111			• EVG/COBI/FTC/TAF, n = 435 • EVG/COBI/FTC/TDF, n = 437
Etude réalisée chez les patients adultes virologiquement contrôlés (stratégie de SWITCH)			
109	Phase III de non-infériorité, randomisée, ouverte, évaluant le remplacement d'un régime à base de TDF par EVG/COBI/FTC/TAF vs maintien du régime à base de TDF, 96 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par un traitement antirétroviral à base de TDF	• EVG/COBI/FTC/TAF, n = 963 • Traitement à base de TDF, n = 480
Etude réalisée dans des populations particulières : adolescents, patients insuffisants rénaux (léger à modéré), Patients co-infectés VIH/VHB, Patients contrôlés ayant archivé des résistances			
106	Phase II/III, non comparative, 48 semaines	Patients adolescents (≥ 12 ans et <18 ans) infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral	• EVG/COBI/FTC/TAF, n = 48
112	Phase III, non comparative, 96 semaines	Patients adultes insuffisants rénaux (léger à modéré, 30 < DFGe < 69 mL/min)), infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par un traitement antirétroviral ou naïfs de traitement antirétroviral	• EVG/COBI/FTC/TAF, n = 246 patients contrôlés et 6 patients naïfs¹
1842	Phase IIIb, non comparative, 48 semaines	Adultes co-infectés par le VIH-1 et le VHB, naïfs de traitements antirétroviraux ou prétraités.	• EVG/COBI/FTC/TAF, n=74 patients contrôlés et 3 patients naïfs²
119	Phase IIIb, de non-infériorité, randomisée, ouverte, évaluant le remplacement d'une multithérapie à base de darunavir par EVG/COBI/FTC/TAF + darunavir versus le maintien du traitement à base de darunavir	Adultes contrôlés ayant archivé des résistances à ≥ 2 classes et ≥ 2 échecs virologiques et précédemment traités par multithérapie complexe comportant du darunavir	• EVG/COBI/FTC/TAF + darunavir, • Traitement à base de darunavir N=136

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; EVG/COBI/FTC/TAF (Genvoya) ; EVG/COBI/FTC/TDF : STRIBILD ; TDF : Ténofovir disoproxil fumarate.

Aucune étude n'a comparé GENVOYA aux autres trithérapies à base d'INI (ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ) et/ou ne comportant pas du TDF.

¹ Etant donné le très faible nombre de patients inclus dans la cohorte de patients naïfs de l'étude 112, les résultats la concernant n'ont pas été versés dans le présent dossier.

² Etant donné le très faible nombre de patients inclus dans la cohorte de patients naïfs de l'étude 1842, les résultats la concernant n'ont pas été versés dans le présent dossier.

08.1 Efficacité

8.1.1 Patients adultes naïfs de traitement

➤ Etudes GS-US-292-0104 [étude 104] et GS-US-292-0111 [étude 111]

Méthodologie :

Etudes	104	111
Cadre et lieu de l'étude	- Du 26 décembre 2012 au 26 août 2014 120 centres : 82 aux Etats-Unis, 9 en Espagne, 8 au Canada, 6 en Thaïlande, 5 en Australie, 3 en Suisse, 2 en Autriche, 2 en Belgique, 1 en Italie, 1 au Japon et 1 au Royaume-Uni.	- Du 12 mars 2013 au 19 septembre 2014 121 centres : 82 aux Etats-Unis, 10 au Royaume-Uni, 9 en France, 5 en Canada, 4 en Italie, 4 au Portugal, 2 au Mexique, 2 aux Pays bas, 2 en Suède et 1 en République Dominicaine.
Schéma	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 96 semaines	
Objectif principal	Démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) de l'efficacité de l'association fixe EVG/C/FTC/ TAF (GENVOYA) versus l'association fixe EVG/C/FTC/ TDF (STRIBILD), chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.	
Population	Patients adultes (≥ 18 ans) infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, - avec une charge virale ≥ 1 000 copies d'ARN VIH-1/mL. - sensibilité génotypique à EVG, FTC et TDF lors de la sélection ; - présentant une fonction rénale adéquate, avec un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 mL/min (ou ≥ 70 mL/min selon les pays dont la France) selon la formule de Cockcroft-Gault.	
Traitements	Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir : - GENVOYA (EVG 150mg/ COBI 150mg/ FTC 200mg /TAF 10 mg) + placebo d'EVG/C/FTC/TDF - STRIBILD : (EVG 150mg/ COBI 150mg/ FTC 200mg /TDF 300 mg) + placebo d'EVG/C/FTC/TAF La randomisation a été stratifiée selon le taux d'ARN du VIH-1 à l'inclusion (≤ 100 000 copies/mL, > 100 000 copies/mL et ≤ 400 000 copies/mL, ou > 400 000 copies/mL), selon le taux de CD4+ (< 50 cellules/μL, 50 - 199 cellules/μL ou ≥ 200 cellules/μL) et selon la région (Etats-Unis ou hors Etats-Unis).	
Critère principal d'efficacité	Proportion de patients présentant une charge virale (CV) < 50 copies /mL (Réponse virologique) à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54).	
Parmi les critères de jugement secondaires	- Réponse virologique (CV < 50 copies/mL) à 96 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot ». - Variation du nombre et du taux de lymphocyte T CD4+ aux semaines 48 et 96 par rapport à l'inclusion. - Tolérance	
Hypothèse d'évaluation	La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC95% de la différence de réponse virologique entre E/C/F/TAF et E/C/F/TDF > -12%). Si la non-infériorité était démontrée entre les groupes, la supériorité était alors testée. Elle était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > 0.	
Populations d'analyse	- Population d'analyse totale (FAS) : tous les patients randomisés dans l'étude, ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour réaliser les analyses principales d'efficacité ; - Population PP (<i>Per Protocol</i>) : 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). Cette population a été utilisée pour réaliser les analyses secondaires d'efficacité ; - Population d'analyse de la tolérance (SAS) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. Toutes les données collectées jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement ont été incluses dans les données de tolérance.	

Résultats

Dans l'étude 104, 867/872 (99,4%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : 435 contre 432) et 813 (GENVOYA 94,9% ; STRIBILD 92,6%) étaient encore sous traitement à la semaine 48, et 54 avaient interrompu le traitement à l'étude (GENVOYA 5,1% [n=22] ; STRIBILD 7,4% [n=32]). Parmi ces patients, 801 (91,9%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans l'étude 111, 866/872 (99,3%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : 431 contre 435) et 804 (GENVOYA 94,7% ; STRIBILD 91,0%) étaient encore sous traitement à la semaine 48, et 62 avaient interrompu le traitement à l'étude

(GENVOYA 5,3% [n=23] ; STRIBILD 9% [n=39]). Parmi ces patients, 789 (90,5%) ont été inclus dans l'analyse PP.

L'âge moyen des patients inclus était de 36 ans (intervalle : 18 - 76), 85% étaient des hommes, 57% étaient blancs, 25% étaient noirs et 10% étaient asiatiques. Le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 à l'inclusion était de 4,5 log10 copies/mL (intervalle : 1,3 - 7,0) et seulement 23% avaient des charges virales à l'inclusion > 100 000 copies/mL. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 427 cellules/mm³ (intervalle : 0 - 1 360) et seulement 13% avaient un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³. La majorité des patients (>90%) était asymptomatique et avait une fonction rénale adéquate (DFGeCG médian d'environ 115 mL/min, et sans protéinurie dans 90%).

A la semaine 48 (Tableau 2), la non-infériorité de GENVOYA par rapport à STRIBILD a été démontrée dans la population PP et confirmée dans la population FAS. La supériorité de GENVOYA sur STRIBILD (prévue au protocole) n'a pas été démontré (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0).

Tableau 2 : Etudes 104 et 111 (patients naïfs) - Efficacité virologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

	Etude 104		Etude 111	
	GENVOYA	STRIBILD	GENVOYA	STRIBILD
Analyse FAS, N	435	432	431	435
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	405 (93,1)	399 (92,4)	395 (91,6)	385 (88,5)
Différence entre les groupes [IC95%]	1,0 [-2,6 ; 4,5]		3,1 [-1,0 ; 7,1]	
Analyse PP, N	404	397	397	392
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	395 (97,8)	389 (98,0)	386 (97,2)	374 (95,4)
Différence entre les groupes [IC95 %]	-0,1 [-2,2 ; 2,1]		1,6 [-1,1 ; 4,4]	

Les résultats combinés des deux études sont montrés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats virologiques combinés issus des études 104 et 111 à la semaine 48.

	GENVOYA (N=866)	STRIBILD (N=867)
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), (%)	92%	90%
Différence [IC 95%]	2,0% [-0,7% à 4,7%]	
Analyses en sous-groupes (ARN-VIH < 50 copies/mL), n/N(%)		
Âge		
< 50 ans	716/777 (92 %)	680/753 (90 %)
≥ 50 ans	84/89 (94 %)	104/114 (91 %)
Sexe		
Masculin	674/733 (92 %)	673/740 (91 %)
Féminin	126/133 (95 %)	111/127 (87 %)
Origine ethnique		
Noire	197/223 (88 %)	177/213 (83 %)
Non noire	603/643 (94 %)	607/654 (93 %)
Charge virale à l'inclusion		
≤ 100 000 copies/mL	629/670 (94 %)	610/672 (91 %)
> 100 000 copies/mL	171/196 (87 %)	174/195 (89 %)
Taux de CD4+ à l'inclusion		
< 200 cellules/mm ³	96/112 (86 %)	104/117 (89 %)
≥ 200 cellules/mm ³	703/753 (93 %)	680/750 (91 %)
Taux d'ARN du VIH-1 < 20 copies/mL	84,4 %	84,0 %
Différence [IC 95%]	0,4 % [-3,0% ; 3,8%]	

L'augmentation moyenne des CD4+ (en cellules/mm³) entre l'inclusion et la semaine 48 a été également comparable entre les deux groupes de de traitement (235 versus 222, soit un gain de 8,9% versus 9,1% dans l'étude 104 ; 224 versus 195, soit un gain de 9,1% versus 8,7%, dans l'étude 111).

8.1.2 Patients adultes prétraités en succès virologique

➤ Etude GS-US-292-0109 [étude 109]

• Objectif

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1, sous contrôle virologique (CV < 50 copies/mL) stable par une trithérapie contenant du ténofovir disoproxil (TDF), la non-infériorité du changement pour un traitement par GENVOYA versus la poursuite du traitement à base de TDF.

• Méthodologie

A l'inclusion les patients devaient être virologiquement contrôlés et stables (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) sous leur traitement antirétroviral en cours depuis au moins 6 mois et porteurs d'un VIH-1 exempt de mutations associées à une résistance à l'un des composants de GENVOYA avant leur inclusion dans l'étude. Les traitements antérieurs étaient constitués par les trithérapies ATRIPLA (EFV/FTC/TDF), STRIBILD (EVG/C/FTC/TDF), atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) + FTC/TDF.

Les patients ont été randomisés (n = 1 436) selon un rapport de 2:1, avec une stratification selon le traitement précédemment reçu (EFV/FTC/TDF, EVG/C/FTC/TDF, ou ATV/boosté + FTC/TDF), pour changer de traitement pour GENVOYA ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial.

Critères de jugement de l'efficacité

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant maintenu une CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL à 48 semaines (réponse virologique), selon l'analyse statistique « snapshot ».

Les critères secondaires incluaient la variation de la valeur médiane de lymphocytes T CD4+ à 48 semaines par rapport à l'inclusion.

Hypothèse d'évaluation

La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC 95% de la différence de pourcentage de répondeurs entre les deux groupes de traitement était > -12%.

Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité de GENVOYA versus le maintien du traitement initial était testée. La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95% était > 0.

• Résultats

Au total, 1 443 patients ont été randomisés et inclus dans cette étude : 963 dans le groupe GENVOYA et 480 dans le groupe maintien du traitement initial à base de TDF. Sept patients (4 vs 3) n'ont jamais reçu le traitement et 50 (20 vs 30) l'ont arrêté avant la date de l'analyse.

L'âge moyen des patients était de 41 ans (intervalle : 21 - 77), 89 % étaient des hommes, 67 % étaient blancs et 19% étaient noirs. Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 697 cellules/mm³ (intervalle : 79 - 1 951). Lors de la sélection, 42% des patients recevaient un traitement par atazanavir (boosté par le cobicistat ou le ritonavir) plus FTC/TDF, 32% des patients recevaient un traitement par STRIBILD et 26% des patients recevaient un traitement par ATRIPLA.

A la semaine 48 (Tableau 4), la non-infériorité du changement pour GENVOYA par rapport au maintien du traitement initial à base de TDF a été démontrée dans la population PP et confirmée dans la population FAS.

Tableau 4 : Résultats virologiques de l'étude GS-US-292-0109 à la semaine 48

	GENVOYA	Maintien traitement initial	Différence [IC 95%]
Analyse FAS	N=959	N=477	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	97,2% (932/959)	93,1% (444/477)	4,1% [1,6% ; 6,7%]
Selon le traitement antérieur			
EFV/FTC/TDF	96 %	90 %	6,4% [0,5 ; 12,3]
FTC/TDF plus atazanavir/r	97 %	92 %	5,1% [0,9 ; 9,2]
E/C/F/TDF	98 %	97 %	1,0% [-1,9 ; 3,9]
Analyse PP	N=921	N=440	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	99,1% (913/921)	98,9% (435/440)	0,3% [-1,0% ; 1,6%]

EFV = éfavirenz ; FTC = emtricitabine ; TDF = fumarate de ténofovir disoproxil ; E/C/F/TDF = elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (STRIBILD)

Du fait de la discordance entre les résultats entre les analyses PP et ITT ou selon le traitement antérieur, il est possible de conclure à la non-infériorité mais pas à la supériorité (prévue au protocole) du changement pour GENVOYA versus la poursuite du traitement antérieur à base de TDF indépendamment du traitement initial. De plus le caractère ouvert de l'étude limite la portée de ses conclusions.

Le nombre de lymphocytes T CD4+ est resté quasiment stable entre l'inclusion et la semaine 48, sans différence significative entre les groupes : $+35 \pm 164,6$ cellules/mm³ vs $+24 \pm 156,1$ cellules/mm³ (différence entre les groupes = 11 cellules/mm³, IC95% [-8 ; 29]).

8.1.3 Population pédiatrique

➤ Etude GS-US-292-0106 [étude 106]

Il s'agit d'une étude de phase II/III, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer le profil pharmacocinétique et la tolérance de GENVOYA chez des adolescents (12 à < 18 ans, poids ≥ 35 kg) infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et présentant une fonction rénale adéquate, avec un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 90 mL/min/1,73 m² selon la formule de Schwartz. L'efficacité (réponse virologique) est un objectif secondaire.

Les patients inclus (N=48) étaient âgés en moyenne de 15 ans (intervalle : 12 à 17), 44 % étaient de sexe masculin, 12 % étaient asiatiques et 88 % étaient noirs.

À l'inclusion, le taux plasmatique moyen d'ARN du VIH-1 était de 4,7 log₁₀ copies/mL (dont 22 % avec une charge virale > 100 000 copies/mL), le taux médian de CD4+ était de 456 cellules/mm³ (intervalle : 95 à 1 110) et le pourcentage médian de CD4+ était de 23 % (intervalle : 7 % à 45 %). La majorité des patients (83,3%) étaient au stade asymptomatique, avec une fonction rénale normale (DFGe médian de 157,5 mL/min/1,73 m², et sans protéinurie dans 95,8%).

Parmi les patients inclus, 23 ont complété au moins 24 semaines de traitement et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité (population FAS). À la semaine 24, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été 91,3 % (21/23) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 a été de 212 ± 144 cellules/mm³.

Cette réponse est similaire aux taux de réponse observés dans les études menées chez les adultes naïfs de traitement.

8.1.4 Patients adultes présentant une insuffisance rénale légère à modérée

➤ Etude GS-US-292-0112 [étude 112]

Il s'agit d'une étude de phase III, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer l'impact de GENVOYA sur la fonction rénale. L'efficacité est un objectif secondaire.

Cette étude a été réalisée chez 242 patients infectés par le VIH-1 et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (DFGeCG : 30 - 69 mL/min) et une fonction rénale stable au cours des 3 derniers mois (i.e. au moment de la sélection, la différence en terme de créatininémie par rapport aux valeurs mesurées 3 mois avant la sélection devait être < 25%). Les patients étaient virologiquement contrôlés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant de remplacer leur traitement par GENVOYA. Le traitement des patients avant le changement comportait du TDF dans 65,3% des cas.

L'âge moyen était de 58 ans (intervalle : 24 - 82) et 63 patients (26 %) étaient âgés de ≥ 65 ans. La majorité des patients (79%) étaient des hommes, 63 % étaient blancs, 18 % étaient noirs et 14 % étaient asiatiques. À l'inclusion, 80 patients (33 %) présentaient un DFGGeCG < 50 mL/min et 162 patients (67%) avaient un DFGGeCG ≥ 50 mL/min ; Le DFGGe médian était de 56 mL/min. La moyenne du taux de CD4+ à l'inclusion était de 664 cellules/mm³ (intervalle : 126 - 1 813).

La proportion de patients ayant maintenu une charge virale indétectable (charge virale < 50 copies/mL, analyse FAS « snapshot ») a été 95% (230/242) à la semaine 24 et 93,7% (164/242) à la semaine 48. L'analyse en sous-groupes selon le DFGGe à l'inclusion (< 50 mL/min ou ≥ 50 mL/min) n'a pas montré de différence d'efficacité entre ces sous-groupes sur la réponse virologique.

8.1.5 Autres populations

Ces données très limitées sont présentées à titre indicatif (GENVOYA n'ayant pas d'AMM dans le traitement du VHB et chez patients infectées par le VIH en échec d'une multithérapie).

➤ Etude 1249 (patients co-infectés VIH-VHB)

Il s'agit d'une étude de phase IIb, non comparative, dont l'objectif principal était de caractériser chez des patients co-infectés VIH-VHB :

- l'efficacité anti-VIH de GENVOYA, évaluée par la proportion de patients avec une charge virale VIH <50 copies/ml aux semaines 24 et 48,
- l'efficacité anti-VHB de GENVOYA, évaluée par la proportion de patients avec une charge virale VHB <29 UI/ml aux semaines 24 et 48.

L'étude comportait 2 cohortes de patients :

- **cohorte 1** : patients naïfs de traitement anti-VIH ou anti-VHB et non contrôlés pour les infections par le VIH (charge virale ≥ 500 copies/ml) et le VHB (charge virale $\geq 3 \log_{10}$ UI/ml et $< 9 \log_{10}$ UI/ml) ;
- **cohorte 2** : patients prétraités et contrôlés pour l'infection par le VIH (charge virale <50 copies/ml pendant 6 mois consécutifs avant la sélection), prétraités ou non et contrôlés ou non pour l'infection par le VHB (charge virale $< 9 \log_{10}$ UI/ml).

Au total, 79 patients co-infectés VIH-VHB ont été inclus et 77 ont reçu au moins une dose de GENVOYA dont (3 patients dans la cohorte 1 et 74 patients dans la cohorte 2).

L'âge médian des patients inclus était de 50 ans, 92,2% étaient des hommes, 66,2% étaient blancs. À l'inclusion, la charge virale VIH médiane était de :

- 4,71 $\log_{10}$ copies/ml avec un nombre médian de lymphocytes T CD4+ de 450 cellules/ μ l dans la cohorte 1,
- 1,28 $\log_{10}$ copies/ml avec un nombre médian de lymphocytes T CD4+ de 611 cellules/ μ l dans la cohorte 2.

La majorité des patients (77,9%) était au stade asymptomatique de l'infection par le VIH et avait une fonction rénale normale, avec un DFGe médian de 95,1 ml/min (selon la formule de Cockcroft-Gault), et sans protéinurie (88,3%). Dans la cohorte 2, le précédent traitement antirétroviral contenait TDF dans 95,9% des cas.

Dans la cohorte 2, la proportion de patients ayant maintenu une charge virale VIH indétectable (succès virologique défini par une charge virale < 50 copies/ml) a été de 94,4 % (68/72) à la semaine 24 et 91,7% (66/72) à la semaine 48.

Etant donné le très faible nombre de patients inclus dans la cohorte 1, les résultats d'efficacité chez ces patients n'ont pas été versés au dossier.

➤ Etude 119 (prétraités et virologiquement contrôlés) : étude non présentée aux autorités d'enregistrement

Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer chez des patients ayant un VIH résistant à 2 classes et avec au moins 2 échecs virologiques, virologiquement contrôlés par une multithérapie à base de darunavir, l'efficacité du changement pour un traitement associant GENVOYA + darunavir (DRV) versus maintien du traitement à base de darunavir.

L'étude comportait 2 cohortes de patients :

- **cohorte 1** : patients traités par GENVOYA + darunavir (DRV) 800 mg une fois par jour. A la semaine 4, l'efficacité et la tolérance sont évaluées avant la randomisation des patients dans la cohorte 2. Les patients de la cohorte ont poursuivi le traitement pendant 48 semaines ;
- **cohorte 2** : patients randomisés en 2 :1 pour chacun des deux groupes de traitements afin de recevoir GENVOYA + DRV 800 mg dans le cadre du changement ou de continuer leur traitement d'origine à base de darunavir.

A noter que l'un des critères d'exclusion des patients était l'existence de résistances Q151M, T69ins, ou > 3 TAMS dans les antécédents de rapport génotypique.

Au total, 158 patients ont été inclus et 156 ont reçu au moins une dose de GENVOYA dont :

- 21 patients dans la cohorte 1,
- 135 patients dans la cohorte 2.

Les patients de la cohorte 2 étaient essentiellement des hommes (74,8%), avec un âge médian de 49 ans, blancs (50,4%) ou Africain/Afro-Américain (45,2%). A l'inclusion, la charge virale VIH était virologiquement contrôlée (< 50 copies/ml) chez la majorité des patients (98,5%). Le nombre médian de lymphocyte T CD4+ était de 536 cellules/μl dans le groupe GENVOYA versus 518 cellules/μl dans le groupe maintien du traitement initial. La majorité des patients (65,2%) étaient au stade asymptomatique de l'infection par le VIH et présentaient une fonction rénale normale, avec un DFG médian de 99,6 ml/min (selon la formule de Cockcroft-Gault) et sans protéinurie (85,2%).

A la semaine 24, la proportion de patients ayant maintenu le contrôle virologique (charge virale < 50 copies/ml) (critère principal) dans le groupe GENVOYA + darunavir a été non-inférieure à celle observée dans le groupe maintien du traitement initial à base de darunavir :

- Analyse FAS : 96,6% [86/89] vs 91,3% [42/56] (différence entre les groupes = 5,3%, IC95% [-3,4 ; 17,4]),
- Analyse PP : 97,6% vs 100,0% (différence entre les groupes : -2,4%; % [-8,6 ; 5,9]).

A la semaine 48, le contrôle virologique a été plus fréquent dans le groupe GENVOYA + darunavir (94,4%) que dans le groupe maintien du traitement initial à base de darunavir (76,1%), avec une différence entre les groupes de 18,3%, IC95% [3,5 ; 33,0]).

08.2 Résistance

Selon le RCP en vigueur,

« *In vitro* »

La diminution de la sensibilité à l'élvitégravir est, le plus souvent, associée aux mutations primaires T66I, E92Q et Q148R de l'intégrase. D'autres mutations de l'intégrase ont été observées en culture cellulaire parmi lesquelles : 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 résistance *in vitro* ne peut être démontrée avec le cobicistat en raison de son manque d'activité antivirale.

Une diminution de la sensibilité à l'emtricitabine est associée aux mutations M184V/I au niveau de la TI du VIH-1.

Les isolats du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide expriment une mutation K65R au niveau de la TI du VIH-1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la TI du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 porteurs de la mutation K65R présentent une diminution de faible niveau de la sensibilité à l'abacavir, à l'emtricitabine, au ténofovir et à la lamivudine.

Chez les patients naïfs de traitement

Dans une analyse combinée, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de patients naïfs de tout traitement antirétroviral ayant reçu Genvoya au cours des études GS-US-292-0104, GS-US-292-0111 et GS-US-292-0102 avec des taux d'ARN du VIH-1 > 400 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. Jusqu'à la semaine 48, l'apparition d'une ou plusieurs mutation(s) primaire(s) associée(s) à la résistance à l'élvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir alafénamide a été observée dans les isolats de VIH-1 de 7 patients sur 14 pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par Genvoya étaient évaluables (7 patients sur 978 [0,7 %]) contre 7 sur 15 des isolats prélevés au moment de l'échec thérapeutique chez les patients du groupe traité par E/C/F/TDF (7 patients sur 925 [0,8 %]). Dans les isolats de VIH-1 issus des 7 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par Genvoya, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 7) et K65R (n = 1) au niveau de la TI et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 2), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 1) au niveau de l'intégrase. Dans les isolats de VIH-1 issus des 7 patients chez lesquels une résistance est apparue dans le groupe traité par

E/C/F/TDF, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 7) et K65R (n = 2) au niveau de la TI et E92E/Q (n = 3) et Q148R (n = 2) au niveau de l'intégrase. Tous les isolats de VIH-1 issus des patients des deux groupes de traitement ayant développé des mutations associées à une résistance à l'élvitégravir ont également développé des mutations associées à une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'élvitégravir.

Lors des analyses phénotypiques des patients de la population de l'analyse de résistance, les isolats de VIH-1 de 4 patients sur 14 (29 %) présentaient une sensibilité réduite à l'élvitégravir dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 4 patients sur 15 (27 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ; les isolats de VIH-1 de 6 patients (43 %) présentaient une sensibilité réduite à l'emtricitabine dans le groupe traité par Genvoya, contre les isolats de VIH-1 de 5 patients (33 %) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ; aucun patient dans aucun des deux groupes n'a présenté d'isolats du VIH-1 avec une sensibilité réduite au ténofovir.

Chez les patients virologiquement contrôlés

Une émergence de résistance du VIH-1 à Genvoya a été observée chez un patient (M184M/I) au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement contenant de l'emtricitabine/ fumarate de ténofovir disoproxil et un troisième agent (GS-US-292-0109, n = 959).

Résistance croisée chez les patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés

Les virus résistants à l'élvitégravir montrent divers degrés de résistance croisée au raltégravir, un INSTI, selon le type et le nombre de mutations. Les virus exprimant les mutations T66I/A conservent leur sensibilité au raltégravir, tandis qu'avec la plupart des autres profils de mutations, la sensibilité au raltégravir a été réduite. Les virus exprimant des mutations associées à une résistance à l'élvitégravir ou au raltégravir conservent leur sensibilité au dolutégravir.

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.

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée.

08.3 Tolérance

8.3.1 Patients naïfs : données groupées de tolérance des études 104 et 111

La majorité des patients (environ 90%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) dans les deux études (778/866 patients du groupe GENVOYA et 782/867 patients du groupe STRIBILD).

La proportion de patients ayant rapporté un EI considéré comme lié au traitement a été comparable entre les deux groupes de traitement (39,5% versus 42%). Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, la diarrhée, les céphalées et la fatigue (Tableau 5). L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été comparable entre les groupes de traitement (8,2% dans chaque groupe). L'incidence des EI de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement a été également comparable (1,4% [n=12] versus 1% [n=9]) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (0,9% versus 1,5%).

Tableau 5 : Evénements indésirables liés au traitement à la semaine 48 (études 104 et 111).

	GENVOYA (N=866)	STRIBILD (N=867)
EI lié au traitement, %	39,5 %	42,0 %
Nausées	10,4	13,0
Diarrhée	7,2	8,5
Flatulences	2,2	2,9
Vomissements	1,8	3,1
Distensions abdominales	1,5	1,0
Douleurs abdominales	1,3	1,3
Douleurs abdominales hautes	1,0	1,3
Fatigue	5,0	4,0
Diminutions de l'appétit	1,4	1,0
Ostéopénie	0,9	2,0
Céphalées	6,0	5,4
Vertiges	3,0	2,2
Somnolences	1,0	1,2
Rêves anormaux	1,5	3,0
Insomnies	2,0	1,6
Protéinurie	0,8	1,2
Eruptions cutanées	1,5	1,3

8.3.2 Patients virologiquement contrôlés (étude 109)

Les EI les plus fréquemment rapportés chez les patients ayant changé de traitement pour GENVOYA ont été les infections du tractus respiratoire haut (15,7%), la diarrhée (10,0%), la rhinopharyngite (9,2%), les céphalées (7,2%) et la toux (6,7%). Dans le groupe de patients ayant maintenu leur traitement initial à base de FTC/TDF plus un troisième agent, les EI les plus fréquents ont été les infections du tractus respiratoire haut (11,3%) et la diarrhée (2,5%). Les EI de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 8,8% (n=84, dont 73 de grade 3 uniquement) dans le groupe GENVOYA versus 11,3% (n=54, dont 50 de grade 3 uniquement) dans le groupe ayant maintenu le traitement initial. Les EI considérés comme liés au traitement à l'étude ont été plus fréquents dans le groupe GENVOYA que dans le groupe ayant maintenu le traitement initial (21,3% versus 15,9%).

Tableau 6 : Evénements indésirables considérés comme liés au traitement dans l'étude 109.

	GENVOYA (N=959)	Maintien du traitement initial à base de FTC/TDF + 3ème agent (N=477)
EI lié au traitement, %	21,3 %	15,9 %
Ictère oculaire	0	1,5
Diarrhée	2,5	1,3
Nausée	2,3	0,4
Flatulences	1,9	0,4
Ictère	0	1,9
Ostéopénie	1,1	1,5
Vertiges	1,1	1,3
Céphalées	1,8	0,2
Rêves anormaux	1,0	1,5
Insomnies	1,0	1,3

8.3.3 Effets indésirables d'intérêt particulier

- **Fractures**

Dans les études 104 et 111 réalisées chez les patients naïfs, l'incidence des fractures a été comparable entre les deux groupes de traitement (GENVOYA 1,3% [n=11] ; et STRIBILD 1,7% [n=15]).

Dans l'étude 109 réalisée chez les patients virologiquement contrôlés, les fractures ont été plus fréquentes dans le groupe GENVOYA (2,1% [n=20]) que dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF plus un 3^{ème} agent (1,7% [n=8]).

Toutes ces fractures n'ont pas été considérées comme étant reliées au traitement.

- **Densité minérale osseuse (DMO)**

Dans les études 104 et 111, la diminution moyenne de la DMO par rapport à l'inclusion au niveau de la hanche (-0,7% versus - 3%) et du rachis (-1,3% versus -2,9%) ont été plus favorables avec GENVOYA qu'avec STRIBILD. Les proportions de patients ayant eu une diminution de plus de 3% de la DMO au niveau de la hanche (16,8% versus 50,1%) et du rachis (26,5% versus 45,8%) ont été plus faibles avec GENVOYA qu'avec STRIBILD.

Dans l'étude 109, les variations moyennes de la DMO au niveau de la hanche (+1,5% versus - 0,3%) et du rachis (+1,6% versus -0,4%) ont été également plus favorables dans le groupe ayant changé pour GENVOYA que dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF plus un 3^{ème} agent.

- **Tolérance rénale**

Dans les études 104 et 111, aucun cas de tubulopathie rénale proximale (incluant le syndrome de Fanconi), ni d'arrêt de traitement pour EI rénal n'a été rapporté dans le groupe GENVOYA. Dans le groupe STRIBILD, 4 patients ont présenté un EI rénal ayant conduit à l'arrêt du traitement (2 cas d'insuffisances rénales, 1 cas de néphropathie et 1 cas diminution du DFG). Tous ces EI ont été considérés comme étant reliés au traitement.

Dans l'étude 109, dans le groupe GENVOYA, un patient a eu un EIG de type d'insuffisance rénale aiguë jugé non lié au traitement et n'ayant pas conduit à l'arrêt du traitement. Aucun cas de tubulopathie proximale rénale (incluant le syndrome de Fanconi) n'a été rapporté. Deux patients ont présenté un EI rénal non grave et jugé non relié au traitement mais il a conduit à l'arrêt du traitement : il s'agissait d'1 cas de néphrite tubulo-interstitielle et d'1 cas d'insuffisance rénale aiguë, survenant tous les deux chez des patients diagnostiqués avec un lymphome de Hodgkin. Dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF, deux patients ont présenté des EIG d'origine rénale : un cas de syndrome de Fanconi jugé relié au traitement et qui a conduit à l'arrêt du traitement et un cas d'insuffisance rénale aiguë jugé non relié au traitement et n'ayant pas conduit à l'arrêt du traitement. Un patient a présenté un EI non grave d'insuffisance rénale aiguë jugé relié au traitement et ayant conduit à l'arrêt du traitement.

- **Tolérance oculaire**

Dans les études 104 et 111, l'incidence des EI oculaires a été de 7,0% (n=61) avec GENVOYA versus 7,3% (n=63) avec STRIBILD, dont 2% (n=16) versus 1% (n=9) considérés comme liés aux médicaments. Il n'y a eu aucun cas d'uvéite bien que 2,7% (n=23) dans le groupe GENVOYA versus 1,7% (n=15) dans le groupe STRIBILD avaient des EI qui pourraient représenter des symptômes de l'uvéite, dont la plus fréquente a été une vision floue (1,3% versus 1,0%).

Dans l'étude 109, les EI oculaires ont été rapportés chez 64 (6,7%) patients du groupe GENVOYA et chez 25 (5,2%) patients du groupe ayant maintenu leur traitement initial à base de TDF. Aucun cas d'uvéite n'a été rapporté. Les EI qui pourraient représenter des symptômes de l'uvéite ont été rapportés chez 2,1% du groupe GENVOYA versus 1,0% des patients ayant maintenu leur traitement initial. Dans la sous-étude ophtalmologique, la plupart des patients avaient des évaluations normales à la semaine 24 (26/31 vs 12/14) et à la semaine 48 (14/18 vs 6/8).

A noter que dans l'étude réalisée chez les adolescents traités par GENVOYA, il y a eu un cas d'uvéite considérée comme lié au traitement.

- **Paramètres biologiques**

Il n'y pas eu de modifications cliniquement pertinentes ou de différences entre les groupes de traitement sur les variations médianes des paramètres hématologiques par rapport à l'inclusion. Les valeurs médianes étaient dans les limites normales. Environ 20% des patients ont eu des variations anormales de grade 3 ou 4. Des variations anormales des CPK de grade 3 ou 4 ont été observées, mais aucun cas de rhabdomyolyse clinique n'a été rapporté.

Créatininémie

Dans les études 104 et 111, la variation moyenne de la créatininémie a été moins importante dans le groupe GENVOYA que dans le groupe STRIBILD à la semaine 2 (+0,06 mg/dL vs +0,10 mg/dL) et jusqu'à la semaine 48 (+0,08 mg/dL vs +0,11 mg/dL). Les variations anormales (tout grade

confondu) ont été rapportées chez 3,7% dans le groupe GENVOYA versus 5% dans le groupe STRIBILD (dont grades 3 ou 4 : 0% versus 0,2% [n=2]).

Dans l'étude 109, les variations moyennes de la créatininémie ont été plus faibles (-0,01 vs 0,04) et variables selon le traitement antérieur : plus favorable avec GENVOYA versus STRIBILD (-0,02 vs +0,03) versus atazanavir/r + FTC/TDF (+0,01 vs +0,04) ; mais moins favorable avec GENVOYA versus ATRIPLA (0,10 vs 0,02). Aucun patient n'a eu une variation de la créatininémie de grades 3 ou 4 dans les deux groupes.

Débit de filtration glomérulaire estimé

Dans les études 104 et 111, une diminution du DFG_e (selon la formule de Cockcroft-Gault) a été observée dans les 2 groupes dès la 2^{ème} semaine, et était moins importante dans le groupe GENVOYA que dans le groupe STRIBILD aux semaines 24 (-6,0 mL/min vs -10,5 mL/min) et 48 (-6,4 mL/min vs -11,2 mL/min).

Dans l'étude 109, les variations du DFG_e (selon la formule de Cockcroft-Gault) ont été faibles (variation médiane de -0,4 à 5,8), et variables selon le traitement antérieur : plus favorable avec GENVOYA versus STRIBILD (+2 vs -3,7) et versus atazanavir/r + FTC/TDF (+0,6 vs -3,3) ; mais moins favorable avec GENVOYA qu'avec ATRIPLA (-9,0 vs -3,0).

Protéinurie

Dans les études 104 et 111, la proportion de patients présentant une protéinurie (bandelette urinaire) à la semaine 48 a été de 31,2% dans le groupe GENVOYA versus 36,8% dans le groupe STRIBILD.

Ratios Protéine/créatinine urinaires (UPCR) et Albumine/créatinine urinaires (UACR)

Dans les études 104 et 111, ces ratios ont diminué par rapport à l'inclusion dans le groupe GENVOYA et augmenté dans le groupe STRIBILD (variation médiane de l'UPCR à la semaine 48 par rapport à l'inclusion de -3,4% vs +19,8% ; variation médiane de l'UACR de -4,7% vs +7,1%).

Dans l'étude 109, une amélioration de l'UPCR (-20,9% vs +9,5%) et de l'UACR (-17,9% vs +8,5%) a été observée chez les patients qui ont changé pour GENVOYA par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement initial.

Ratios RBP/créatinine et Beta-2-microglobuline/créatinine urinaires

Dans les études 104 et 111, l'évolution de ces deux marqueurs de la fonction tubulaire a été plus favorable avec GENVOYA qu'avec STRIBILD (ratio RBP/créatinine urinaires : +9,2% vs +51,2% et Beta-2-microglobuline/créatinine urinaires : -31,7% vs +24,1%).

Dans l'étude 109, une amélioration du ratio RBP/créatinine urinaire (-33,4% vs +18,1%) a été observée chez les patients qui ont changé pour GENVOYA par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement initial.

Modifications des paramètres lipidiques

Dans les études 104 et 111, des augmentations des paramètres lipidiques ont été plus fréquentes avec GENVOYA qu'avec STRIBILD, pour le cholestérol total (29 mg/dL versus 13 mg/dL), le cholestérol LDL (13 mg/dL vs 2 mg/dL) et HDL direct (7 mg/dL vs 3 mg/dL) et les triglycérides (18 mg/dL vs 6 mg/dL). La variation médiane du ratio CT/HDL a été de 0,1 vs 0,0. Les augmentations anormales du LDL de grade 3 ont été plus fréquentes avec GENVOYA qu'avec STRIBILD (5% versus 2,2%).

Dans l'étude 109, il y a eu une augmentation des paramètres lipidiques mesurés à jeun uniquement dans le groupe ayant changé pour GENVOYA indépendamment du traitement précédent. Les augmentations anormales du LDL de grade 3 ont été également plus fréquentes dans le groupe GENVOYA que chez ceux ayant maintenu leur traitement initial (9,3% vs 1,7%).

8.3.4 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 au cours desquelles 2 396 patients ont reçu Genvoya. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques étaient des nausées (10 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %) (données combinées issues des études

cliniques de phase 3 GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 menées chez des patients adultes naïfs de tout traitement, sur 48 semaines).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 7 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 7 : liste des effets indésirables

Effets indésirables	Très Fréquents	Fréquents	Peu fréquents
<i>Affections hématologiques</i>			Anémie ¹
<i>Affections psychiatriques</i>		rêves anormaux	Dépression ²
<i>Affections du système nerveux</i>		céphalées, sensations vertigineuses	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausées	diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences	dyspepsie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		rash	angioedème ^{1,3} , prurit
<i>Troubles généraux</i>		Fatigue	

¹ Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

² Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur Genvoya, mais il a été identifié lors d'études cliniques avec l'élvitégravir en association avec d'autres antirétroviraux.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers

Lipémie et glycémie

Des augmentations des lipides sanguins et de la glycémie peuvent être observées au cours du traitement antirétroviral (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).

Modifications de la créatinine sérique

Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Au cours des études cliniques menées avec Genvoya, des augmentations de la créatinine sérique se sont produites pendant les 2 premières semaines du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 48. Chez les patients naïfs de tout traitement, une modification moyenne de $0,08 \pm 0,12$ mg/dL ($7,0 \pm 10,6$ µmol/L) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement a été observée après 48 semaines de traitement.

Modifications des paramètres biologiques lipidiques

Des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 48 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été plus importante dans le groupe traité par

Genvoya que dans le groupe traité par 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 48 a été de 0,1 (-0,3 ; 0,5) dans le groupe traité par Genvoya et de 0,0 (-0,5 ; 0,4) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Population pédiatrique

La sécurité de Genvoya chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement, âgés de 12 à < 18 ans, a été évaluée sur 24 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-282-0106). Le profil de sécurité d'emploi observé chez les 50 patients adolescents ayant reçu un traitement par Genvoya a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1 du RCP).

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité de Genvoya chez 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ($n = 6$), ou virologiquement contrôlés ($n = 242$) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [DFGeCG] : 30 - 69 mL/min) a été évaluée sur 24 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112). Le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

La sécurité de Genvoya a été évaluée chez environ 70 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249). Dans cette expérience limitée, le profil de sécurité d'emploi de Genvoya chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB semble être similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1. »

08.4 Plan de Gestion des Risques

Une synthèse des différentes activités de pharmacovigilance prévues dans le plan de gestion des risques (PGR) est présentée dans le tableau ci-dessous. Aucune action de minimisation des risques n'est prévue dans le PGR.

		Pharmacovigilance		Mention dans le RCP
	Composé concerné	PV de routine	Etudes supplémentaires	
Risques identifiés importants				
Risque de poussées d'hépatite post-traitement chez les patients co-infectés VIH/VHB	FTC, TAF	X		X
Risques potentiels important identifiés				
Idées suicidaires ou tentative de suicide chez les patients avec antécédents psychiatriques	EVG	X	Etudes cliniques chez les patients naïfs (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111)	
Toxicité rénale	TAF	X		X
Evénements osseux liés à une tubulopathie proximale / perte de DMO	TAF	X		
Effets oculaires (uvéite postérieure)	TAF	X		
Lipoatrophie	FTC, TAF	X		
Utilisation de médicaments contre-indiqués avec E/C/F/TAF	EVG, COBI	X		X (+ Notice)
Surdosage accidentel de ténofovir utilisation de E/C/F/TAF avec un produit à base de TDF	TAF	X		X (+ Notice)

Informations manquantes				
Données de tolérance au long terme chez l'adulte et l'adolescent	E/C/F/TAF	X	Etudes cliniques chez patients VIH-1 adultes et adolescents : GS-US-292-0104 GS-US-292-0111 GS-US-292-0109 GS-US-292-0112 GS-US-292-0106	
Données chez l'enfant de 6 à <12 ans	EVG, COBI, TAF	X	Etude planifiée chez les patients prétraités de 6 à <18 ans (GS-US-292-0113)	X
Données chez les femmes enceintes et allaitantes	EVG, COBI, FTC, TAF	X	Registre APR (Antiretroviral Pregnancy Registry)	X
Données chez les patients insuffisants rénaux sévères	COBI, FTC, TAF	X		X
Données chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (CPT score C)	EVG, COBI, TAF	X		X
Données chez les patients avec des troubles de la conduction cardiaque	COBI	X		
Données de tolérance chez les patients co-infectés VIH-VHC	TAF	X		X
Données concernant le développement de résistances sur le long-terme	E/C/F/TAF		Etudes cliniques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111)	
Interactions médicamenteuses	COBI, TAF	X		X

08.5 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance de GENVOYA dans l'indication de l'AMM reposent sur 6 études :

- deux études de phase III, contrôlées versus STRIBILD (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111), réalisées chez des patients adultes naïfs (> 18 ans et présentant une fonction rénale adéquate),
- une étude de phase IIb (étude GS-US-292-0109), ouverte, réalisée chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans GENVOYA et présentant une fonction rénale adéquate,
- trois études de tolérance dans des populations particulières, dont une étude de phase II/III non comparative (GS-US-292-0106) réalisée chez l'adolescent naïf (12 à < 18 ans, poids ≥ 35 kg, et présentant une fonction rénale adéquate), une étude chez les adultes insuffisants rénaux (étude GS-US-292-0112) et une étude chez les patients adultes co-infectés par le VIH-1 et le VHB (étude 1249).

Aucune étude n'a comparé GENVOYA aux autres trithérapies à base d'INI (ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ) et/ou ne comportant pas du TDF.

Les études réalisées chez les patients adultes naïfs ont démontré la non-infériorité de GENVOYA versus STRIBILD en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 semaines de traitement :

- analyse PP : 97,8% versus 98,0% dans l'étude 104 (différence = 0,1%, IC95% [-2,2 ; 2,1]) et 97,2% versus 95,4% dans l'étude 111 (différence = 1,6%, IC95% [-1,1 ; 4,4]).
- analyse ITT (FAS) : 93,1% versus 92,4% dans l'étude 104 (différence 1,0% [-2,6 ; 4,5]) et 91,6% versus 88,5% dans l'étude 111 (différence 3,1% [-1,0 ; 7,1]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 230 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA et de 211 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD (données groupées des deux études).

Dans l'étude réalisée chez des patients adultes virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de TDF (STRIBILD, ATRIPLA ou d'atazanavir/ritonavir + TDF/FTC), l'analyse PP a démontré

la non-infériorité du changement pour GENVOYA par rapport au maintien du traitement initial à base de TDF, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,1% dans le groupe GENVOYA versus 98,9% dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,3% ; IC 95% [-1,0% ; 1,6%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT (FAS), avec un pourcentage de réponse virologique à 48 semaines de 97,2% versus 93,1% (différence 4,1% ; IC 95% [1,6% ; 6,7%]). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 35 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA versus 24 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial (différence 11 cellules/mm³, IC 95% [-8 ; 29]).

Dans l'étude réalisée chez des adolescents naïfs, la réponse observée parmi les 23 patients ayant complété au moins 24 semaines de traitement (91,3 % [21/23]) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 (212 ±144 cellules/mm³) semblent similaires aux taux de réponse chez les adultes naïfs de traitement.

Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les différentes études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été les nausées, la diarrhée et les céphalées et la fatigue. Dans les études réalisées chez les patients adultes naïfs, le profil de tolérance a été comparable à celui de STRIBILD. Les effets rénaux (notamment augmentation de la créatinémie et diminution du DFG_e) et musculo-squelettiques (diminution de la DMO) connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ont été légèrement améliorés avec le ténofovir alafénamide (TAF), mais l'incidence des fractures a été comparable entre les deux groupes de traitement (GENVOYA 1,3% [n=11] ; et STRIBILD 1,7% [n=15]). Chez les patients virologiquement contrôlés, les variations de la DMO au niveau de la hanche (+1,5% versus -0,3%) et du rachis (+1,6% versus -0,4%) ont été également plus favorables dans le groupe ayant changé pour GENVOYA que dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF plus un 3^{ème} agent, mais les fractures ont été plus fréquentes dans le groupe GENVOYA (2,1% [n=20] versus 1,7% [n=8]). Des augmentations des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL direct et triglycérides) ont été plus fréquentes avec GENVOYA chez les patients naïfs (versus STRIBILD) et chez les patients virologiquement contrôlés ayant changé pour GENVOYA indépendamment du traitement antérieur à base de TDF.

Les données résistance reflètent une 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 ou un inhibiteur de l'intégrase tel que le dolutégravir. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

En conclusion, les données présentées montrent un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance de GENVOYA compatible avec les résultats antérieurement connus pour STRIBILD, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF a été identifié et fera l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR. Une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD et devra faire l'objet d'un suivi particulier. A noter que l'efficacité et la tolérance ont été étudiées de façon très limitée chez les patients adolescents et patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Les données disponibles ne permettent pas de situer GENVOYA par rapport à un autre régime sans ténofovir, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de risque rénal³ et de fragilité osseuse ou de fracture⁴.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Place de GENVOYA

La spécialité GENVOYA (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat) permet une simplification thérapeutique (1 cp/j) lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez les patients adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Elle représente une alternative satisfaisante à la spécialité STRIBILD (**ténofovir DF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat**) en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer. A noter qu'une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD et devra faire l'objet d'un suivi particulier. Contrairement à STRIBILD, l'utilisation de GENVOYA est envisageable chez les sujets adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) et en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min).

En revanche, les données disponibles ne permettent pas de situer GENVOYA par rapport aux autres trithérapies du VIH de première ligne avec ou sans ténofovir, telles que les trithérapies abacavir/lamivudine ou ténofovir disoproxil/emtricitabine + 1 INI (dolutégravir ou raltégravir) ou 1 IP/r (darunavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir), en termes d'efficacité et de tolérance. En matière de résistance, la barrière génétique de l'elvitégravir est faible comme celle du raltégravir et inférieure à celle du dolutégravir et des inhibiteurs de protéases associés au ritonavir (IP/r), avec un risque de sélection de variants résistants (tant aux inhibiteurs d'intégrase qu'aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r ou le dolutégravir, et la résistance est croisée entre

³ Facteurs de risque rénal (selon rapport Morlat 2015, Prise en Charge des Personnes Vivants avec le VIH) : Age > 50 ans, Sexe féminin, Origine ethnique (africaine ou antillaise), Hypertension artérielle, Diabète, Dyslipidémie, Taux de CD4 < 200, Exposition à l'indinavir, atazanavir, au ténofovir ou aux AINS.

⁴ Facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture (rapport Morlat 2015) : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m², homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score $\leq -2,5$ ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie $\geq 20\%$.

l'elvitégravir et le raltégravir. Par ailleurs, il est à noter que GENVOYA possède un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liés au cobicistat, 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.

Aussi, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, compte tenu :

- du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide),
- de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres INI disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat,
- du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses,

la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité GENVOYA est une option thérapeutique de deuxième intention.

En comparaison à la spécialité STRIBILD (fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine/elvitégravir/cobicistat), GENVOYA représente une alternative satisfaisante en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer.

Chez l'adolescent et les patients ayant insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et d'un retentissement possible sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, GENVOYA représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.

Elle doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.

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 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, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique, et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

▀ Intérêt de santé publique

Le poids sur la santé publique de l'infection par le VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication de GENVOYA, le poids est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA est un besoin de santé publique, inscrit notamment dans le Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST (2010-2014).

Au vu des données disponibles montrant une moindre altération des paramètres biologiques rénaux et osseux par rapport au ténofovir disoproxil actuellement disponible, il peut être attendu un impact de GENVOYA sur la morbi-mortalité liée à l'atteinte rénale chez les patients traités par ténofovir, mais cet impact à moyen et long termes n'est pas démontré. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié. L'impact de morbi-mortalité de GENVOYA par rapport aux autres trithérapies ne comportant pas de ténofovir et n'exposant pas à un risque majoré d'atteinte rénale n'a pas été étudié. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. La transposabilité des données à la pratique courante est acceptable.

GENVOYA n'apporte donc qu'une réponse partielle au besoin de santé publique identifié, en diminuant le risque d'atteinte rénale et osseux des patients traités par le ténofovir actuellement disponible.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de GENVOYA sur la santé publique dans cette indication.

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

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

▀ Taux de remboursement proposé : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

GENVOYA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

010.3 Population cible

La population cible de GENVOYA est constituée par les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

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 $> 500/\text{mm}^3$, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

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

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900)⁵ personnes vivaient avec le VIH en France en 2010, Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2012⁶, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 104 236. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 450 personnes en 2012.

Selon la base de données FHDH⁷,

- environ 88 % des 118 450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 236 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4 %, soit environ 6 400 patients naïfs débutant une première ligne de traitement,
- parmi les 6,5 % des patients qui ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 118 450 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2012, on peut estimer à environ 7 700 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débuter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.

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

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités (virologiquement contrôlés), dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans GENVOYA, qui pourraient bénéficier d'une optimisation thérapeutique.

⁵ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

⁶ Données CNAMTS 2013.

⁷ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le GENVOYA sera inférieure à 13 000 patients car son utilisation devrait être limitée en raison des réserves liées à sa barrière génétique basse, la toxicité rénale et les possibles interactions liées au cobicistat.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

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

► Autres recommandations :

La Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance à long terme dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.

La Commission souhaite que le ténofovir disoproxil présent dans les autres spécialités actuellement commercialisées (VIREAD, TRUVADA, ATRIPLA et EVIPLERA) soit remplacé dans les meilleurs délais par le ténofovir alafénamide., surtout dans TRUVADA car ce produit peut être pris en prophylaxie par des personnes non infectées par le VIH.

Annexe 1 : Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement ARV (Source : Rapport Morlat 2013, actualisation 2014)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min, Surveillance rénale, Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale,
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale, Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min, Surveillance rénale, Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 mL/min, Précaution si clairance de la créatinine < 90 mL/min, Surveillance rénale, Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min, Surveillance rénale, Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité /tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations relatives aux associations préconisées le niveau de preuve I,
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (A) ou intermédiaire (B), Une recommandation de force B justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées,