

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

8 JANVIER 2020

dolutégravir/lamivudine
DOVATO 50 mg/300 mg, comprimé pelliculé

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection par le VIH-1 uniquement chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ;
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

Avis défavorable dans les autres populations.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique mais de faible ampleur dans la stratégie de prise en charge des patients naïfs.

Une alternative à JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) chez les patients prétraités et virologiquement contrôlés.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Lorsqu'une bithérapie est envisagée, compte tenu des données limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas et chez ceux ayant une charge virale élevée, sous population dans laquelle la réponse semble moindre avec la bithérapie qu'avec la trithérapie conventionnelle, la Commission considère que la bithérapie dolutégravir/lamivudine (DOVATO) est une option thérapeutique uniquement chez les patients (à partir de l'âge de 12 ans) :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules,
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

La bonne observance du traitement est un gage de bon résultat à long terme.

En l'absence d'AMM et de données, la bithérapie dolutégravir/lamivudine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux inhibiteurs de l'intégrase et ou aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

► Recommandations particulières

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1^{er} trimestre de la grossesse, la Commission ne recommande pas la bithérapie dolutégravir/lamivudine chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du dolutégravir.

Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients. En effet, une prise de poids plus importante a été constatée chez les patients traités par DOVATO par rapport à ceux recevant la trithérapie.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	DOVATO est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine
SMR	<p>Important chez les patients :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. - pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. <p>Insuffisant dans les autres populations de l'AMM.</p>
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la non-infériorité démontrée de la bithérapie dolutégravir + lamivudine par rapport aux trithérapies conventionnelles, chez des patients naïfs et chez des patients prétraités dont la charge virale est indétectable (< 50 copies/mL) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de réponse immunovirologique, - de la barrière génétique de résistance élevée du dolutégravir (absence de résistance observée dans les études), - d'un profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses relativement favorable, - de la réduction de l'exposition médicamenteuse; ce qui devrait améliorer la toxicité à long terme liée aux trithérapies à base de 3 ou 4 médicaments. - de la transposabilité des résultats, limitée chez les patients ayant un taux de CD4 bas (≤ 200 cellules/mm³) et ceux ayant une charge virale très élevée (> 100 000 c/ml), - de l'absence de comparaison à la bithérapie dolutégravir/rilpivirine (JULUCA), indiquée chez les patients prétraités et virologiquement contrôlés, <p>la Commission considère que DOVATO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, à partir de l'âge de 12 ans, naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, prétraités et virologiquement contrôlés, par rapport à la spécialité JULUCA.
ISP	DOVATO n'est pas susceptible d'avoir un intérêt de santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI).</p> <p>Lorsqu'une bithérapie est envisagée, compte tenu des données limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion et chez ceux ayant une charge virale élevée, sous population dans laquelle la réponse semble moindre avec la bithérapie qu'avec la trithérapie conventionnelle,</p> <p>la Commission considère que la bithérapie dolutégravir/lamivudine (DOVATO) est une option thérapeutique uniquement chez les patients (à partir de l'âge de 12 ans et pesant plus de 40 kg) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. - pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules. <p>Une bonne observance du traitement est indispensable.</p> <p>En l'absence d'AMM et de données, la bithérapie dolutégravir/lamivudine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec</p>

	<p>virologique et des patients dont le virus est résistant aux inhibiteurs de l'intégrase et ou aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.</p>
<p>Recommandations</p>	<p>Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, la Commission ne recommande pas DOVATO chez les femmes en âge de procréer.</p> <p>Lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du dolutégravir.</p> <p>Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients. En effet, une prise de poids plus importante a été constatée chez les patients traités par DOVATO dans les essais GEMINI 1 et GEMINI 2 par rapport à ceux recevant la trithérapie (3,13 kg <i>versus</i> 2,10 kg, soit une différence de 1,03 kg à 96 semaines).</p>

02 CONTEXTE

DOVATO est la première bithérapie orale en association fixe (1 cp/jour) disposant d'une AMM pour le traitement du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH-1) **chez le patient naïf de traitement** et la deuxième bithérapie (après JULUCA)¹ indiquée **chez le patient virologiquement contrôlé**. Elle est constituée de deux antirétroviraux :

- un inhibiteur de l'intégrase (INI) : le dolutégravir,
- un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) : la lamivudine.

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

- TIVICAY (laboratoire VIIV HEALTHCARE S.A.S) : dolutégravir 50 mg, comprimé pelliculé (AMM, 16 janvier 2014),
- EPIVIR (laboratoire VIIV HEALTHCARE S.A.S) et ses génériques : lamivudine 300 mg, comprimé pelliculé (AMM, 15 novembre 2001).

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

Le dolutégravir est actuellement recommandé en France parmi les options préférentielles de première ligne, pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres antirétroviraux : en association fixe en 1 cp/j dans la spécialité TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) ou en association à 2 INTI (abacavir/lamivudine ou ténofovir disoproxil/emtricitabine). Cette molécule est également disponible en bithérapie dans la spécialité JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) dont l'AMM est restreinte aux patients prétraités et virologiquement contrôlés par une trithérapie en cours depuis au moins 6 mois.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Dovato est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine. »

03.2 Posologie

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

Posologie

Adultes et adolescents (de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg)

La dose recommandée de Dovato chez l'adulte et l'adolescent est d'un comprimé de 50 mg/300 mg par jour.

Adaptation posologique

Le dolutégravir est disponible séparément dans le cas où une adaptation posologique serait indiquée en raison d'interactions médicamenteuses (par ex, rifampicine, carbamazépine, oxcarbazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, étravirine (sans inhibiteur de protéase boosté), éfavirenz,

¹ Cf. avis de la CT du 25 juillet 2018 relatif à la spécialité JULUCA (dolutégravir/rilpivirine). Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2869239/fr/juluca-dolutegravir/rilpivirine-association-d-antiviraux

névirapine, ou tipranavir/ritonavir). Dans ces cas, le médecin doit se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du dolutégravir.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de Dovato, le patient doit prendre Dovato dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de Dovato chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Insuffisance rénale

L'utilisation de Dovato n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Dovato n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Dovato peut être pris avec ou sans nourriture. »

04 BESOIN MEDICAL

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

L'objectif d'un traitement antirétroviral (ARV), quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

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

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

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,

- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de répllication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la répllication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

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

Chez les patients virologiquement contrôlés :

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

Couverture du besoin médical

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la répllication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses en particulier avec les potentialisateurs pharmacocinétiques². Aussi, il persiste encore un besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

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

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les trithérapies actuellement recommandées dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez l'adulte naïf de traitement.

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

Tableau 1. Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3^{ème} agent ou en association fixe

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI				
EDURANT® Rilpivirine <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par VIH-1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.	<u><i>Avis de la CT du 06 décembre 2017 – Renouvellement</i></u> SMR : Important	Oui
ODEFSEY® Rilpivirine + Emtricitabine + TAF <i>Gilead Sciences</i>	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	<u><i>Avis de la CT du 14 décembre 2016 – Inscription</i></u> SMR : Important ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
DELSTRIGO Doravirine + lamivudine + TDF <i>MSD France</i>	Non	Traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.	<u><i>Avis de la CT du 3 avril 2019 – Inscription</i></u> SMR : Important chez les patients avec CV faibles (< 100 000 copies/ml) ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
PIFELTRO Doravirine MSD France	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).	<u>Avis de la CT du 3 avril 2019 – Inscription</u> SMR : Important chez les patients avec CV faibles (< 100 000 copies/ml) ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	
Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI				
TIVICAY® Dolutégravir Viiv Healthcare	Oui	Traitement de l'infection par VIH, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans, chez les patients naïfs et prétraités.	<u>Avis du 28 mai 2014 – Inscription TIVICAY 50 mg</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 : 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).	Oui
ISENTRESS® Raltegravir MSD France	Oui	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).	<u>Avis du 17 avril 2019 - Renouvellement d'inscription</u> SMR important	Oui
GENVOYA® Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + TAF Gilead Sciences	Oui	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le 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.	<u>Avis de la CT du 02 mars 2016 – Inscription</u> SMR : Important ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui
TRIUMEQ® Dolutégravir + Abacavir + Lamivudine Viiv Healthcare	Oui	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg.	<u>Avis du 17 décembre 2014 – Inscription</u> SMR Important ASMR V : par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui
BIKTARVY® Bictégravir + emtricitabine+ TAF	Oui	Traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.	<u>Avis du 5 septembre 2018 – Inscription</u> SMR Important ASMR V : par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de	

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui / Non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui / Non
			l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.	
Inhibiteur de protéase (IP)				
PREZISTA® Darunavir <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.	<u><i>Avis de la CT du 19 septembre 2018- Renouvellement</i></u> SMR : Important	Oui

TAF =ténofovir alafénamide ; TDF = ténofovir disoproxil fumarate

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

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, BoehringerIngelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur		
atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD France	gélule
lopinavir/ritonavir	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
ritonavir (potentialisateur)	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et suspension buvable
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 1INI + 1 INNTI		
Dolutégravir + rilpivirine	JULUCA ViiV Healthcare	comprimé pelliculé

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont :

- les formes libres de l'association : TIVICAY (dolutégravir) + EPIVIR (lamivudine) et ses génériques
- les trithérapies conventionnelles recommandées en première ligne :
 - 2 INTI + 1 IP: PREZISTA (boosté)
 - 2 INTI et 1 INI : ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ, GENVOYA, BIKTARVY
 - 2 INTI et 1 INNTI : ODEFSEY, EDURANT, PIFELTRO, DELSTRIGO
- les bithérapies recommandées chez les patients virologiquement contrôlés
 - dolutégravir + rilpivirine : JULUCA (dolutégravir/rilpivirine) ou TIVICAY (dolutégravir) + EDURANT (rilpivirine)
 - IP/r + lamivudine (non évaluées par la Commission) : EPIVIR (lamivudine) + IP/r (PREZISTA/ritonavir ou REYATAZ/ritonavir ou KALETRA)

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	AMM		PRISE EN CHARGE	
	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Indication Idem à celle évaluée ou restreinte	Oui/Non/En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Union Européenne	Oui	Même indication que DOVATO en France (AMM enregistrée en procédure centralisée)	Evaluation en cours	
USA	Oui, avril 2019	DOVATO is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adults with no antiretroviral treatment history and with no known substitutions associated with resistance to the individual components of DOVATO.		
Canada	En cours			
Japon	En cours			

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La demande d'inscription de DOVATO repose sur 3 études cliniques :

- Deux études cliniques de méthodologie identique de phase III (GEMINI 1 et GEMINI 2), de non-infériorité, randomisées, double-aveugle, comparant la bithérapie dolutégravir + lamivudine (association libre) à la trithérapie dolutégravir + ténofovir/emtricitabine (DTG + TDF/FTC) **chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.**
- Une étude clinique de phase III de non-infériorité (étude TANGO), randomisée, en ouvert, comparant la bithérapie DOVATO (association fixe) à une trithérapie à base de ténofovir alafénamide (TAF) associé à un INNTI, un INI ou une IP **chez des patients infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par cette trithérapie.**
- Une étude de (étude 204994) de bioéquivalence pharmacocinétique de DOVATO par rapport à l'administration libre des deux composants (dolutégravir+ lamivudine).

Le laboratoire a également déposé une méta-analyse réalisée pour comparer la bithérapie dolutégravir + lamivudine aux trithérapies recommandées et couramment utilisées chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

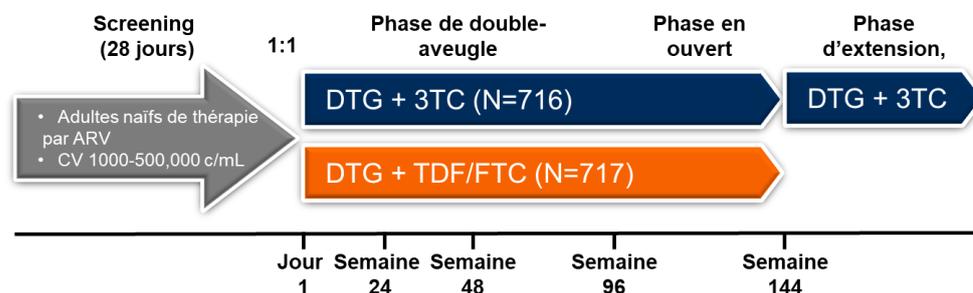
08.1 Efficacité

8.1.1 Efficacité chez les patients naïfs de traitement antirétroviral : Etudes GEMINI 1 et 2

Référence	Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials.
Clinicaltrials.gov	GEMINI 1 : NCT02831673 GEMINI 2 : NCT02831764
Objectif principal de l'étude	Démontrer la non-infériorité à 48 semaines de traitement de la bithérapie en association libre de dolutégravir + lamivudine (DTG + 3TC) par rapport à la trithérapie en association libre de dolutégravir + ténofovir/emtricitabine (DTG + TDF/FTC) pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez des patients naïfs de traitement antirétroviral.
Type de l'étude	Étude de phase III de non infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique.
Date et durée de l'étude	<p><u>GEMINI 1</u> Date de la première visite : 21 juillet 2016 Date de la dernière visite (à 48 semaines) : 29 mars 2018 Etude conduite dans 87 centres répartis dans 18 pays (Argentine, Australie, Belgique, Canada, France, Allemagne, Italie, République de Corée, Mexique, Pays-Bas, Portugal, Roumanie, Russie, Afrique du Sud, Espagne, Suisse, Taiwan, Grande-Bretagne, Etats-Unis). La France comptait 6 centres ayant inclus 27 patients.</p> <p><u>GEMINI 2</u> Date de la première visite : 18 juillet 2016 Date de la dernière visite (à 48 semaines) : 4 avril 2018 Etude conduite dans 104 centres répartis dans 18 pays (Argentine, Australie, Belgique, Canada, France, Allemagne, Italie, Mexique, Pérou, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, Espagne, Suisse, Taiwan, Grande-Bretagne, Etats-Unis). La France comptait 3 centres ayant inclus 10 patients.</p> <p>A la date d'émission des CSR (5 septembre 2018), les études étaient toujours en cours. Pour les données à 48 semaines disponibles et présentées dans ce dossier sont celles correspondant au <i>cut-off</i> du 22 mai 2018.</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé de plus de 18 ans et infecté par le VIH-1 - Charge virale ARN VIH-1 plasmatique comprise entre 1 000 et 100 000 copies/ml à l'inclusion ; le recrutement a été élargi à une charge virale ARN VIH-1 \leq 500 000 copies/ml à partir du 5 novembre 2016 - Naïf de traitement par ARV, défini par une exposition \leq 10 jours pour tout ARV précédemment reçu, - Femme en âge de procréer doit avoir un test de grossesse négatif lors de l'inclusion au jour 1 et avoir accepté une contraception définie au protocole pour éviter une grossesse
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de résistance virale primaire ou d'antécédent connu de résistance, - Absence d'infection VHB ou de besoin de thérapie VHC, - Absence d'atteinte hépatique sévère ou de maladie hépatique non stabilisée, - Clairance de la créatinine $<$ 50mL/min/1,73m²
Schéma de l'étude	<p>L'étude s'est déroulée en 4 phases (Figure 1) :</p> <p><u>Phase de screening de 28 jours.</u> <u>Phase de traitement en double aveugle :</u> du Jour 1 (correspondant à la randomisation des patients) à la Semaine 96. Cette phase correspond à la phase d'évaluation de l'étude. <u>Phase de traitement en ouvert</u> de la Semaine 96 à la Semaine 148 : les patients ayant terminé les 96 semaines de traitement en double aveugle continuaient à recevoir le traitement pour lequel ils avaient été randomisés. Cette phase permet de disposer de données descriptives comparatives à long terme pour le maintien de la réponse et pour la tolérance.</p>

Phase d'extension en ouvert : les patients randomisés pour recevoir DTG + 3TC et ayant terminé les 148 semaines de traitement pouvaient continuer à recevoir ce traitement en ouvert.

Figure 1 : Etudes GEMINI 1 et 2 – Schéma de l'étude



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir :</p> <p><u>Groupe bithérapie (DTG +3TC)</u> : dolutégravir 50 mg (1 cp/jour) + lamivudine 300 mg (1 cp/jour).</p> <p><u>Groupe trithérapie (DTG + TDF/FTC)</u> : dolutégravir 50 mg (1cp/jour) + association fixe de ténofovir 300 mg/emtricitabine 200 mg (1 cp/jour).</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur la charge virale ARN VIH-1 plasmatique ($\leq 100\ 000$ copies/ml versus $>100\ 000$ copies/ml) et le nombre de cellules CD4+ (≤ 200 cellules/mm³ versus >200 cellules/mm³) à l'inclusion.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml à la semaine 48.</p>
<p>Critères de jugement secondaires, notamment</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 96, - Variation du nombre de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion à la semaine 48 et 96, - Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies /ml évaluée dans différents sous-groupes (âge, sexe, charge virale, nombre de CD4+ à l'inclusion), - Tolérance.
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu d'inclure 694 patients (347 dans chaque groupe) pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 10%) avec une puissance de 90%, en supposant un taux de répondeur de 87% pour le groupe DTG + 3TC et 89% pour le groupe DTG + TDF/FTC et un risque alpha unilatéral de 2,5%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population ITT-E : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement ; utilisée comme population d'analyse primaire de l'efficacité.</p> <p>Population PP : tous les patients de la population ITT-E à l'exception des patients pour lesquels une violation significative du protocole était rapportée (violations pouvant affecter l'évaluation de l'activité des ARV) ; utilisée comme analyse de sensibilité du critère principal.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude. Les patients ont été évalués en fonction du traitement qu'ils avaient reçu.</p> <p><u>Hypothèse d'évaluation</u> : la non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence ajustée sur les facteurs de stratification de taux de réponse virologique entre les 2 groupes (groupe DTG + 3TC – groupe contrôle), était $> -10\%$.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 1 433 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ont été randomisés et traités dans les deux études par la bithérapie DTG+3TC versus la trithérapie DTG+TDF/FTC (714 patients [356 versus 358] dans l'étude GEMINI 1 et 719 patients [360 versus 359] dans l'étude GEMINI 2). A la date de l'analyse (à 48 semaines), 91% des patients du groupe DTG + 3TC (versus 93% pour le groupe contrôle) recevaient toujours le traitement à l'étude et 9% (versus 7%) l'ont arrêté avant cette date ; les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'un événement indésirable (2% versus 1%), la décision du patient (2% versus 1%) et la perte de vue (2% dans chaque groupe).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et médicales ont été comparables entre les deux groupes de traitement dans les deux études. Dans l'analyse groupée des deux études, l'âge médian des patients inclus était de 32 ans [min-max : 18 – 70] (seulement 10% > 50 ans), 15% étaient de sexe féminin, 20% étaient non caucasiens. La majorité des patients (80%) avait une charge virale faible ($\leq 100\,000$ copies/mL). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 430 cellules/mm³ et un taux de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ a été rapporté chez seulement 9% des patients (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans les études GEMINI 1 et 2 (population ITT-E)

	GEMINI 1		GEMINI 2		Données poolées	
	DTG + 3TC (N=356)	DTG+TDF/FTC (N=358)	DTG + 3TC (N=360)	DTG+TDF/FTC (N=359)	DTG + 3TC (N=716)	DTG+TDF/FTC (N=717)
Caractéristiques démographiques						
Age, médiane (min-max)	32,0 (18-69)	33,0 (18-66)	32,0 (18-72)	33,0 (18-70)	32,0 (18-72)	33,0 (18-70)
Groupe d'âge, n (%)						
< 35	211 (59)	205 (57)	209 (58)	203 (57)	420 (59)	408 (57)
35 - <50	116 (33)	107 (30)	115 (32)	122 (34)	231 (32)	229 (32)
> 50	29 (8)	46 (13)	36 (10)	34 (9)	65 (9)	80 (11)
Sexe, n (%)						
Hommes	297 (83)	306 (85)	306 (85)	313 (87)	603 (84)	619 (86)
Origine ethnique, n (%)						
Africain	44 (12)	36 (10)	55 (15)	40 (11)	99 (14)	76 (11)
Asiatique	37 (10)	42 (12)	34 (9)	30 (8)	71 (10)	72 (10)
Caucasien	243 (68)	248 (69)	237 (66)	249 (69)	480 (67)	497 (69)
Autres	32 (9)	32(9)	34(9)	40(11)	66 (9)	72 (10)
Caractéristiques médicales						
Charge virale ARN VIH-1, log₁₀ copies/mL						
Médiane (min-max)	4,4 (2,4-6,3)	4,4 (2,1-5,9)	4,4 (1,6-6,1)	4,5 (2,3-6,4)	4,4 (1,6-6,3)	4,5 (2,1-6,4)
$\leq 100\,000$, n (%)	282 (79)	292 (82)	294 (81)	282 (79)	576 (80)	564 (79)
> 100 000, n (%)	74 (21)	66 (18)	66 (19)	77 (21)	140 (20)	153 (21)
$\geq 500\,000$, n (%)	4 (1)	7 (2)	9 (3)	8 (2)	13 (2)	15 (2)
Nombre de cellules CD4+, cellules/mm³						
Médiane (min-max)	427,0 (19-1399)	435,5 (19-1305)	427,5 (19-1364)	442,0 (19-1497)	427,0 (19-1399)	438,0 (19-1497)
> 200, n (%)	325 (91)	329 (92)	328 (91)	334 (93)	653 (91)	663 (93)
≤ 200 , n (%)	31 (9)	29 (8)	32 (9)	25 (7)	63 (9)	54 (7)

► **Critères de jugement principal : proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E et analyse PP)**

La non infériorité de la bithérapie dolutégravir et lamivudine a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence ajustée > -10%) par rapport à la trithérapie dolutégravir + ténofovir DF/emtricitabine sur la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (tableau 3).

Tableau 3. Proportion de patients ayant une charge virale (CV) d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E et analyse PP) _GEMINI 1 et 2

	GEMINI 1		GEMINI 2		Données groupées	
	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC
Analyse principale, population ITT-E						
N	356	358	360	359	716	717
CV < 50 c/mL, n (%)	320 (90)	332 (93)	335 (93)	337 (94)	655 (91)	669 (93)
Différence*, % [IC95%]	- 2,6 [- 7,0 ; 1,3]		-0,7 [- 4,3 ; 2,9]		- 1,7 [- 4,4 ; 1,1]	
Analyse de sensibilité, population PP						
N	345	346	349	347	694	693
CV < 50 c/mL, n (%)	317 (92)	325 (94)	328 (94)	329 (95)	645 (93)	654 (94)
Différence*, % [IC95%]	-1,9 [-5,7 ; 1,9]		-0,7 [-4,1 ; 2,7]		-1,3 [-3,9 ; 1,2]	

*Différence ajustée sur les facteurs de stratification

► **Analyses en sous-groupe**

Les analyses en sous-groupe (Tableau 4), notamment selon les facteurs de stratification, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, excepté dans le sous-groupe de patients ayant un taux de CD4+ bas (< 200 cellules/mm³) pour lesquels la réponse a été plus faible avec la bithérapie DTG + 3TC qu'avec la trithérapie DTG + TDF/FTC (analyse groupée : 79% [50/63] versus 93% [51/55] ; différence -13,4% [-25,5, -1,3]). Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion (≤ 200 cellules/mm³) et chez ceux ayant une charge virale élevée (> 100 000 c/ml), ce qui ne permet pas de conclure avec certitude sur la non-infériorité dans ces sous-groupes de patients.

Tableau 4. Analyses en sous-groupe sur les facteurs de stratification _GEMINI 1 et 2

	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	Différence [IC95%]
GEMINI 1			
ARN VIH-1 ≤ 100 000 c/ml	255/282 (90)	263/282 (93)	-2,8 [-7,3 ; 1,7]
ARN VIH-1 > 100 000 c/ml*	65/74 (88)	69/76 (91)	-3,0 [-12,8 ; 6,9]
CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³	25/31 (81)	26/29 (90)	-9,0 [-26,8 ; 8,8]
CD4+ > 200 cellules/mm ³	295/325 (91)	306/329 (93)	-2,2 [-6,4 ; 1,9]
GEMINI 2			
ARN VIH-1 ≤ 100 000 c/ml	271/294 (92)	268/282 (95)	-2,9 [-6,8 ; 1,1]
ARN VIH-1 > 100 000 c/ml*	64/66 (97)	69/77 (90)	7,4 [-0,6 ; 15,3]
CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³	25/32 (78)	25/26 (96)	-18,0 [-34,1 ; -1,9]
CD4+ > 200 cellules/mm ³	310/328 (95)	312/333 (94)	0,8 [-2,8 ; 4,4]
Analyse groupée des deux études			
ARN VIH-1 ≤ 100 000 c/ml	526/576 (91)	531/564 (94)	-2,8 [-5,9 ; 0,2]
ARN VIH-1 > 100 000 c/ml*	129/140 (92)	138/153 (90)	2,1 [-4,4 ; 8,5]
CD4+ ≤ 200 cellules/mm ³	50/63 (79)	51/ 55 (93)	-13,4 [-25,5 ; -1,3]
CD4+ > 200 cellules/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)	-0,7 [-3,5 ; 2,1]

* A noter que les critères d'inclusion étaient les patients ayant une charge virale comprise entre 1 000 et 100 000 copies/ml à l'inclusion ; mais le recrutement a été élargi à une charge virale ARN VIH-1 ≤ 500 000 copies/ml à partir du 5 novembre 2016.

► Critères de jugement secondaires (Variation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion)

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été également comparable entre les deux groupes (tableau 5).

Tableau 5. Variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion à la semaine 48_GEMINI 1 et 2 (analyse ITT-E)

	GEMINI 1		GEMINI 2		Données groupées	
	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC
N	356	358	360	359	716	717
Variation du nombre de CD4+, moyenne ajustée (ET)	222,2 (10,31)	217,7 (10,22)	225,9 (9,42)	216,9 (9,48)	224,0 (6,96)	217,2 (6,96)
Différence*, % [IC95%]	4,5 [- 24,0 ; 33,0]		8,9 [- 17,3 ; 35,2]		6,8 [- 12,5 ; 26,1]	

*Différence ajustée sur les facteurs de stratification

► Données de suivi à 96 semaines

Les résultats à 96 semaines confortent la non-infériorité de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) de la bithérapie dolutégravir + lamivudine par rapport à la trithérapie dolutégravir + ténofovir DF/emtricitabine sur la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL. La réponse immunologique à 96 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été également comparable entre les deux groupes (Tableau 6).

Tableau 6. Données à 96 semaines _GEMINI 1 et 2

	GEMINI 1		GEMINI 2		Données groupées	
	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC
Proportion de patients ayant une charge virale (CV) d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL						
Analyse principale, population ITT-E						
N	356	358	360	359	716	717
CV < 50 c/mL, n (%)	300 (84)	320 (89)	316 (88)	322 (90)	616 (86)	642 (90)
Différence*, % [IC95%]	- 4,9 [- 9,8 ; 0,0]		-1,8 [- 6,4 ; 2,7]		- 3,4 [- 6,7 ; 0,0]	
Analyse de sensibilité, population PP						
N	343	342	348	346	691	688
CV < 50 c/mL, n (%)	298 (87)	312 (91)	310 (89)	316 (91)	608 (88)	628 (91)
Différence*, % [IC95%]	-4,2 [-8,9 ; 0,4]		-2,2 [-6,6 ; 2,2]		-3,2 [-6,4 ; 0,0]	
Réponse immunologique						
Variation du nombre de CD4+, moyenne (ET)	264,7 (11,32)	253,8 (11,40)	272,0 (10,83)	264,6 (11,18)	269,0 (7,86)	259,2 (7,98)
Différence*, % [IC95%]	10,8 [- 20,7 ; 42,4]		7,4 [- 23,2 ; 38,0]		9,8 [- 12,2 ; 31,7]	

**Différence ajustée sur les facteurs de stratification

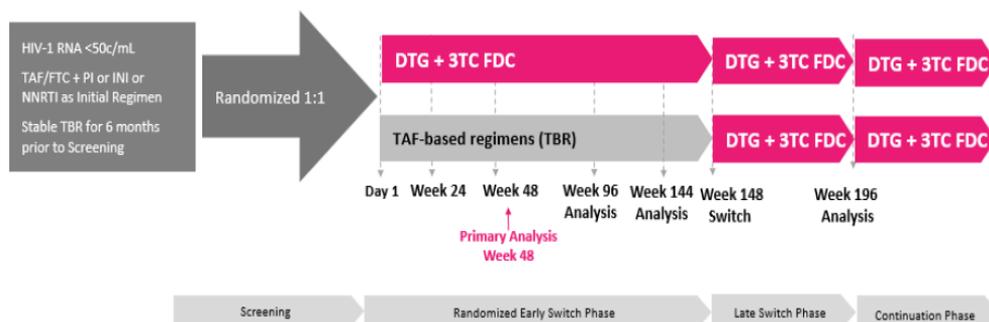
► Résistance

Aucune mutation de résistance associée au traitement n'a été observée chez les patients en échec virologique et ce jusqu'à la semaine 96.

8.1.2 Patients adultes prétraités, en succès virologique : Etude TANGO

Référence	Essai TANGO [204862] - A Phase III, randomized, multicenter, parallel-group, non-inferiority study evaluating the efficacy, safety, and tolerability of switching to dolutegravir plus lamivudine in HIV-1 infected adults who are virologically suppressed
Clinicaltrials.gov	NCT03446573
Objectif principal de l'étude	Évaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés (charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml) par une trithérapie à base de Ténofovir alafénamide (TAF) associé à IP, INI, INNTI, la non infériorité du changement (switch) pour la bithérapie dolutégravir (DTG) + lamivudine (3TC) en association fixe, par rapport à la poursuite du traitement d'origine, en termes de pourcentage de maintien du contrôle virologique à 48 semaines de traitement.
Type de l'étude	Étude de phase III de non infériorité, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, multicentrique. L'étude a été conduite dans 134 centres répartis dans 10 pays : Australie, Belgique, Canada, France (7 centres, 26 patients), Allemagne, Japon, Pays-Bas, Espagne, Royaume-Uni et États-Unis.
Date et durée de l'étude	Date de la première visite du premier patient : 18 janvier 2018 Date de la dernière visite (à 48 semaines) du dernier patient : 20 mai 2019 L'essai est toujours en cours. Les données disponibles et présentées dans ce dossier sont les données à 48 semaines correspondant au <i>cut-off</i> du 19 juin 2019.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Homme ou femme âgé de plus de 18 ans et infecté par le VIH-1 - 2 mesures de la charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL au cours des 12 mois précédant la sélection : 1 dans la période de 6 à 12 mois et 1 dans la période de 0 à 6 mois - charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL lors de la sélection ; - traitement ARV ininterrompu au cours des 6 mois précédant la sélection, excepté : <ul style="list-style-type: none"> o patients prenant une trithérapie à base de TAF depuis au moins 6 mois comme traitement initial. ou o patients changeant une trithérapie à base de ténofovir disoproxil fumarate (TDF) vers une trithérapie à base de TAF, sans changement du troisième agent et qui a été sous TBR depuis au moins trois mois précédant la sélection. Les motifs du switch TDF vers TAF ne devaient être que pour des raisons de tolérance, de commodités ou d'accès au traitement et non pour des raisons d'échec du traitement à base de TDF. - Femme en âge de procréer doit avoir un test de grossesse négatif lors de l'inclusion au jour 1 et avoir accepté une contraception définie au protocole pour éviter une grossesse
Critères de non inclusion, notamment	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance connue aux INI, INTI dans tous les résultats de tests génotypique de résistance antérieurs disponibles, - Maladie de catégorie C du CDC à l'exception d'un sarcome de Kaposi cutané ne nécessitant pas un traitement systémique et un antécédent de cellules CD4+ < 200 cellules/mm³ - Antécédent d'échec virologique - Insuffisance hépatique sévère ; - Co-infection VHB, - Atteinte hépatique sévère ou de maladie hépatique non stabilisée.
Schéma de l'étude	L'essai se déroule en 4 étapes séquentielles (figure 2) : <ul style="list-style-type: none"> • phase de sélection (jusqu'à 28 jours) ; • phase de switch précoce randomisé (jour 1 à la semaine 148) ; • phase de switch tardif randomisé (semaine 148 à semaine 200) ; • phase de suivi (au-delà de la semaine 200).

Figure 2 : Etudes TANGO – Schéma de l'étude



A la semaine 148, les patients initialement randomisés dans le groupe DTG + 3TC et ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL continuent leur traitement jusqu'à la semaine 200. Ceux initialement randomisés dans le groupe TBR et ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL sont éligibles pour un switch vers DTG + 3TC jusqu'à la semaine 200. Les autres patients arrêtent de l'étude. Une phase d'extension à partir de la semaine 200 est prévue pour les patients continuant sous DOVATO.

<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTG + 3TC (groupe DOVATO) • ou poursuivre la trithérapie initiale à base de TAF <p>La randomisation a été stratifiée sur la nature du 3^{ème} agent (IP, INI, INNTI) à l'inclusion.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 \geq 50 copies/ml à la semaine 48, selon l'analyse statistique « snapshot » (analyse de non-infériorité).</p>
<p>Critères de jugement secondaires, notamment</p>	<p><u>Non hiérarchisés</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients en succès virologique (charge virale d'ARN < 50 copies/ml) à la semaine 48, selon l'analyse statistique « snapshot » sur la population ITT-E ; - Variation du nombre de lymphocytes T CD4+ depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 48, - Tolérance
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>Il était prévu d'inclure 550 patients (275 dans chaque groupe), pour démontrer la non-infériorité (marge de non-infériorité de 4%) avec une puissance de 92%, en supposant un taux d'échec virologique de 2% pour chacun des deux groupes et un risque alpha unilatéral de 2,5%.</p>
<p>Méthode d'analyse des résultats</p>	<p>Population ITT-E : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement, utilisée comme population d'analyse primaire de l'efficacité.</p> <p>Population PP : tous les patients de la population ITT-E à l'exception des patients pour lesquels une violation significative du protocole était rapportée (violations pouvant affecter l'évaluation de l'activité des ARV), utilisée comme analyse de sensibilité du critère principal.</p> <p>Population de tolérance : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude. Les patients ont été évalués en fonction du traitement qu'ils avaient reçu.</p> <p><u>Hypothèse d'évaluation</u> : la non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'IC95% de la différence ajustée sur les facteurs de stratification de taux d'échec virologique entre les 2 groupes (groupe DTG + 3TC – groupe contrôle) était < 4%.</p>

Résultats :

Effectifs

Au total, 743 patients ont été randomisés dans l'étude, 371 dans le groupe DTG + 3TC et 372 dans le groupe maintien du traitement initial à base de TAF. Parmi eux, 741/743 (99,7%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (369 dans le groupe DTG + 3TC versus 372 dans le groupe maintien du traitement initial).

A la date de l'analyse (à 48 semaines), 93% des patients du groupe DTG + 3TC (versus 92% du groupe contrôle) recevaient toujours le traitement à l'étude et 7% (versus 8%) l'ont arrêté avant cette date ; les principaux motifs d'arrêt ayant été la survenue d'un événement indésirable (4% versus <1%) et le retrait de consentement (2% versus 4%).

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes : âge moyen de 40 ans (min-max : 18 -74 ans), majorité d'hommes (environ 90%), charge virale ≤ 50 copies/mL chez environ 98% des patients, 70% étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 700 cellules/mm³ (682 cellules/mm³ versus 720 cellules/mm³) et un taux de CD4+ inférieur à 500 cellules/mm³ a été rapporté chez 27% (98/369) versus 20% (74/372) des patients.

La majorité des patients randomisés recevaient un traitement initial à base d'INI (80%) et peu de patients recevaient un traitement à base d'INNTI (14%) ou d'IP (8%) ; et les 2 INTI de l'association étaient principalement le TAF/FTC. Les patients recevaient une trithérapie à base de FTC/TAF/EVG/COBI(GENVOYA) (66%), de FTC/TAF/RPV (ODEFSEY) (11%) ou de FTC/TAF + DTG (DESCOVY + TIVICAY) (10%) dans la majorité des cas.

Critères de jugement principal : Echec virologique définie par la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E et analyse PP)

La non-infériorité du changement vers la bithérapie dolutégravir et lamivudine versus la poursuite des trithérapies à base de ténofovir alafénamide (TAF) a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC95% de la différence ajustée < 4%) sur la proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (Tableau 7).

Tableau 7. Echec virologique définie par la proportion de patients ayant une charge virale (CV) d'ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E) _étude TANGO

	DTG + 3TC	Poursuite trithérapie
Population ITT-E, N	369	372
Echec virologique, n (%)	1 (0,3)	2 (0,5)
Différence ajustée, % [IC95%]	- 0,3 [- 1,2 ; 0,7]	
Population PP, N	352	358
Echec virologique, n (%)	0 (0)	2 (<1)
Différence ajustée, % [IC95%]	- 0,6 [- 1,3 ; 0,2]	

Critères de jugement secondaires

A la semaine 48, la proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL a été comparable entre les deux groupes de traitements (93% dans chaque groupes). Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion (≤ 350 cellules/mm³), ce qui ne permet pas de conclure avec certitude dans ce sous-groupe où les taux de réponses apparaissent plus faibles avec la bithérapie qu'avec la poursuite de la trithérapie (Tableau 8).

Tableau 8. Proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL et analyses en sous-groupe (analyse ITT-E) _étude TANGO

	DTG + 3TC	Poursuite trithérapie	Différence [IC95%]
Proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL			
CV < 50 c/mL	344/369 (93,2%)	346/372 (93,0%)	0,2 [-3,4 ; 3,9]
selon le nombre de cellules CD4+ à l'inclusion, en cellules/mm³			
< 200	6/7 (86)	7/7 (100)	-14,3 [-40,2 ; 11,6]
200 - < 350	25/28 (89)	22/23 (96)	-6,4 [-20,5 ; 7,8]
≥ 350	313/334 (94)	317/342 (93)	1,0 [-2,8 ; 4,8]

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été comparable entre les deux groupes (+22,5 cellules/mm³ versus +11,0 cellules/mm³).

► **Résistance**

Au cours des 48 premières semaines, un patient dans le groupe des trithérapies à base de TAF a eu un échec virologique confirmé sans apparition de mutation de résistance.

08.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans les 3 études à l'aide de l'échelle EQ-5D-5L, évaluant deux scores :

- un score d'utilité obtenu à partir de la mesure de 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités usuelles, douleur/inconfort, anxiété/dépression) : pour chaque dimension, le patient doit choisir parmi les 5 niveaux suivants : pas de problèmes, légers problèmes, problèmes modérés, problèmes graves et problèmes extrêmes ;
- un score d'état de santé global : pour ce faire, le patient doit indiquer sa perception de son état de santé global sur une échelle allant de 0 (pire état de santé possible) à 100 (meilleur état de santé possible).

Les résultats au cours des 48 semaines de traitement ont été globalement comparables entre les groupes de traitement. Les résultats à titre exploratoire de ces évaluations ne permettent néanmoins pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

08.3 Tolérance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Etude GEMINI 1 et 2

Les données de tolérance chez les patients naïfs sont issues des études GEMINI 1 et 2, comparant la bithérapie dolutégravir + lamivudine (DTG + 3TC) à la trithérapie DTG + TDF/FTC (TRUVADA) et ayant inclus 1 433 patients.

La majorité des patients a rapporté au moins un EI à 48 semaines et à 96 semaines (83% dans le groupe DTG + 3TC versus 85% dans le groupe DTG+TDF/FTC). L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été faible dans les deux groupes (20% versus 25% à 96 semaines), principalement de grade 1 ou 2 (18% versus 24%). Les EI graves (EIG) ont été peu fréquents dans les deux groupes (9% versus 9% à 96 semaines, dont moins de 1% dans chaque groupe considérés liés au traitement) ; ainsi que les arrêts de traitement en raison d'un EI (3% dans chaque groupe à 96 semaines). Trois décès ont été rapportés dans le groupe DTG+3TC (1 lymphome de Burkitt, 1 insuffisance coronarienne, 1 infarctus du myocarde), mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été les nausées (2% versus 5%), les céphalées (3% versus 4%), la diarrhée (2% versus 3%), les insomnies (2% versus 3%) et les vertiges (1% versus 2%).

Globalement, les traitements ont été bien tolérés dans les études avec un profil de tolérance comparable entre les groupes de traitement. Le profil de tolérance de la bithérapie dolutégravir +

lamivudine a été comparable à celui de ses composants individuels et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association à 96 semaines de traitement.

Tableau 9. Tolérance des études GEMINI 1 et 2 à 96 semaines

	GEMINI 1		GEMINI 2		Données groupées	
	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC	DTG + 3TC	DTG+TDF/FTC
Population de tolérance	356	358	360	359	716	717
≥ 1 EI	299 (84)	309 (86)	292 (81)	300 (84)	591 (83)	609 (85)
≥ 1EI lié au traitement	79 (22)	96 (27)	61 (17)	83 (23)	140 (20)	179 (25)
≥ EIG	30 (8)	30 (8)	34 (9)	37 (10)	64 (9)	67 (9)
≥ EIG lié au traitement	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	5 (<1)	4 (<1)
Décès	1 (<1)	0	2 (<1)	0	3 (<1)	0
El liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 % dans au moins un groupe)						
N (%)	79 (22)	96 (27)	61 (17)	83 (23)	140 (20)	179 (25)
Nausées	8 (2)	23 (6)	6 (2)	16 (4)	14 (2)	39 (5)
Céphalées	14 (4)	19 (5)	7 (2)	11 (3)	21 (3)	30 (4)
Diarrhée	7 (2)	14 (4)	8 (2)	5 (1)	15 (2)	19 (3)
Insomnie	8 (2)	12 (3)	7 (2)	7 (2)	15 (2)	19 (3)
Vertige	5 (1)	6 (2)	3 (<1)	7 (2)	8 (1)	13 (2)
Fatigue	7 (2)	3 (<1)	4 (1)	3 (<1)	11 (2)	6 (<1)
Somnolence	7 (2)	5 (1)	1 (<1)	2 (<1)	8 (1)	7 (<1)
Anxiété	5 (1)	1 (<1)	6 (2)	4 (1)	11 (2)	5 (<1)

▮ **Événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement**

A 96 semaines, les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été les « affections psychiatriques » (10 patients versus 5 patients) et les « infections » (6 patients versus 2 patients). Les EI considérés comme liés au traitement ayant conduit à un arrêt de traitement ont été rapportés chez :

- 12 patients (2%) dans le groupe DTG+3TC : trouble psychotique, trouble du sommeil, trouble psychotique, idées suicidaires, anxiété, dépression, hépatotoxicité.
- 15 patients (2%) dans le groupe DTG+TDF/FTC : ostéoporose, diminution de la clairance rénale de la créatinine, insuffisance rénale (n=2), rhabdomyolyse, dépression, surdosage, tentative de suicide, anxiété.

▮ **Événements indésirables d'intérêt particulier**

○ Réactions d'hypersensibilité et éruption cutanées graves

A 96 semaines, le nombre de réactions d'hypersensibilité a été faible dans les deux groupes de traitement (5 cas versus 2 cas), aucun n'a été considéré comme lié au traitement et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement. Des éruptions cutanées (tous de grade 1 ou 2) ont été rapportées chez 6% (46 cas) versus 7% (52 cas) et n'ont pas été considérées liées aux traitements dans la majorité des cas (3/46 versus 7/52 liés au traitement).

○ Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Au total, 18% (127 patients) des patients ont rapporté une affection de la peau et du tissu sous-cutané dans le groupe DTG + 3TC versus 18% (126 patients) des patients dans le groupe DTG + TDF/FTC. Tous les EI ont été de grade 1 ou 2. Aucune éruption cutanée grave (telle qu'un syndrome de Stevens Johnson, un syndrome de Lyell ou un érythème multiforme), de grade 3 ou 4 ou ayant entraîné un arrêt de traitement n'a été rapportée.

○ Affections psychiatriques

A 96 semaines, les EI les plus fréquemment rapportés (≥ 1%) dans les groupes DTG + 3TC et DTG + TDF/FTC ont été : insomnie (5% versus 8%), dépression (3% dans chacun des groupes), anxiété

(4% versus 3%) et idées suicidaires (2% dans chaque groupe), rêves anormaux (1% dans chaque groupe), trouble du sommeil (1% dans chaque groupe).

L'incidence des affections psychiatriques considérées comme liées au traitement a été comparable entre les deux groupes de traitement (6% dans chacun des groupes). La majorité des EI dans les deux groupes de traitement ont été de grade 1 ou 2. Les EI de grade 3 ou 4 rapportés dans les 2 groupes ont été :

- groupe DTG + 3TC : idées suicidaires de grade 3 (n=3), insomnie, anxiété, dépression, trouble psychotique, trouble psychotique induit par substance de grade 3 (n=1),
- groupe DTG + TDF/FTC : idées suicidaires de grade 3 (n=1), dépression de grade 3 (n=1) et tentative de suicide de grade 4 (n=1).

o Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

A 48 semaines, 39 patients ont présenté des affections associées au VIH, des EI ou des EIG pouvant être associés à un IRIS. Quatre patients ont été considérés comme ayant un potentiel IRIS (2 dans chaque groupe de traitement). Les cas restants ont été jugés peu susceptibles d'être un IRIS.

o Affections cardiovasculaires et Troubles du métabolisme et de la nutrition

A 96 semaines, un faible nombre de patients a rapporté des EI lié au changement de poids.

Treize patients (2%) dans le groupe DTG + 3TC et 10 patients (1%) dans le groupe DTG +TDF/FTC ont rapporté l'EI « prise de poids » et 4 patients ont rapporté l'EI « obésité » (2 patients dans chacun des groupes de traitement). La majorité des EI étaient de grade 1 ou 2. Un seul EI rapporté dans le groupe DTG+3TC était de grade 3. Aucun de ces EI n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Le poids et l'IMC ont augmenté par rapport à l'inclusion dans chacun des groupes de traitement avec une augmentation plus marquée dans le groupe DTG+3TC :

- Pour le poids : + 3,13 kg dans le groupe DTG+3TC versus 2,10 kg dans le groupe DTG+TDF/FTC
- Pour l'IMC : + 1,04 kg/m² dans le groupe DTG+3TC versus + 0,67 kg/m² dans le groupe DTG+TDF/FTC

8.3.1.2 Etude TANGO

L'analyse comparative de la tolérance au cours des 48 premières semaines a inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (n=740) : 369 patients dans le groupe DTG + 3TC versus 371 patients ayant poursuivi leur traitement initial.

A 48 semaines de traitement, l'incidence des EI a été comparable entre les groupes de traitement (80% versus 79%). Les EI les plus fréquemment rapportés dans le groupe DTG/3TC (rapportés chez ≥ 5% des patients) ont été les rhinopharyngites (12% versus 6%), les infections des voies respiratoires supérieures (8% versus 6%), la diarrhée (8% versus 7%) et les dorsalgies (6% versus 8%).

Les EI considérés liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé pour la bithérapie (12%) versus ceux ayant maintenu leur traitement initial (1%). Les EI liés au traitement par DTG/3TC les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (1% versus <1%), anxiété (1% versus 0%), insomnies (2% versus 0%), diarrhée (1% versus < 1%). L'incidence des EIG (grade 3 ou 4) a été faible (6% dans chaque groupe, dont <1% versus 2% de grade 4) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (4% versus < 1%) ; les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'anxiété (2 patients versus 1 patient), l'insomnie (3 patients dans le groupe DTG/3TC), la prise de poids (2 patients versus 1 patient) et l'asthénie (2 patients dans le groupe DTG/3TC). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement. Un décès a été rapporté dans le groupe DTG/ 3TC (homicide) et n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Globalement, le profil de tolérance observé dans cette étude est cohérent avec celui de ses composants individuels et celui rapporté dans les deux études précédentes réalisées chez des patients naïfs.

8.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le PGR prévoit de suivre et d'évaluer tous les risques identifiés et potentiels, à travers le plan de pharmacovigilance et les activités de minimisation des risques (notamment communication auprès des professionnels de santé sur le risque potentiel d'anomalie de fermeture du tube neural chez les enfants nés de mères traitées par le DTG au moment de la conception).

Risques importants identifiés	- DTG : Réactions d'hypersensibilité - DTG : Troubles hépatobiliaires
Risques importants potentiels	- DTG : Réactions cutanées graves (grade 3 ou 4 selon DAIDS) - DTG : Anomalies de fermeture du tube neural
Informations manquantes	- DTG/3TC : Utilisation pendant la grossesse/l'allaitement - DTG/3TC : Données de tolérance à long-terme

8.3.3 Données issues du RCP en vigueur

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les céphalées (3%), les diarrhées (2%), les nausées (2%) et les insomnies (2%).

L'effet indésirable le plus sévère rapporté avec le dolutégravir a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables issus des études cliniques et des notifications post-commercialisation sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le Tableau ci-dessous. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau récapitulatif des effets indésirables de Dovato sur la base des données issues des études cliniques et des notifications post-commercialisation avec Dovato et ses composants individuels

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Peu fréquent :	neutropénie, anémie, thrombocytopenie
Très rare :	érythroblastopénie
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Peu fréquent :	hypersensibilité (voir rubrique 4.4 du RCP), syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4 du RCP)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Très rare :	acidose lactique
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Fréquent :	dépression, anxiété, insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires*, tentative de suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique.
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	céphalées
Fréquent :	sensations vertigineuses, somnolence
Très rare :	neuropathie périphérique, paresthésie
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	nausées, diarrhées
Fréquent :	vomissements, flatulences, douleur/gêne abdominale
Rare:	pancréatite

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Peu fréquent :	hépatite
Rare :	insuffisance hépatique aiguë ¹
<i>Affections de la peau et du tissu sous cutané :</i>	
Fréquent :	éruption cutanée, prurit, alopecie
Rare :	angioedème
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Fréquent :	arthralgie, troubles musculaires (incluant myalgie)
Rare :	rhabdomyolyse
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Fréquent :	fatigue
<i>Investigations :</i>	
Fréquent :	élévation de la créatine phosphokinase (CPK) élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
Rare :	élévation de l'amylase
¹ Cet effet indésirable a été identifié au cours de la surveillance post-commercialisation du dolutégravir utilisé en association avec d'autres antirétroviraux. La fréquence rare a été estimée sur la base des notifications post-commercialisation.	

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Le dolutégravir a été associé à des augmentations de la créatinine sérique survenant au cours de la première semaine de traitement lorsqu'il était administré avec d'autres médicaments antirétroviraux. Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours des quatre premières semaines de traitement avec dolutégravir plus lamivudine puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Dans les études combinées GEMINI, une variation moyenne de 10,3 µmol/L (entre -36,3 et 55,7 µmol/L) par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Ces variations sont liées à l'effet inhibiteur du dolutégravir sur les transporteurs tubulaires rénaux de la créatinine. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement pertinentes et ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III du dolutégravir (formulation individuelle), sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (voir rubrique 4.4 du RCP).

Paramètres métaboliques

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

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 une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telle que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

Il n'y a pas de données issues d'études cliniques sur les effets de Dovato dans la population pédiatrique. Les composants individuels ont été étudiés chez l'adolescent (de 12 à 17 ans).

Sur la base des données limitées disponibles chez les adolescents (de 12 à 17 ans) traités avec la formulation individuelle du dolutégravir ou de la lamivudine utilisés en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux observés dans la population adulte. »

8.3.4 Données de pharmacovigilance

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

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

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

08.4 Autres données

Le laboratoire a présenté le rapport, non publié, d'une méta-analyse en réseau (incluant 14 études et 10 043 patients naïfs) dont l'objectif était de comparer l'efficacité et la tolérance de la bithérapie dolutégravir + lamivudine par rapport aux trithérapies recommandées et couramment utilisées chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

Cette méta-analyse suggère une quantité d'effet de la bithérapie du même ordre que celle des trithérapies conventionnelles, avec un profil de tolérance favorable, bien que les études de comparaisons directes restent la référence pour évaluer les différentes options de traitement. Par ailleurs, la portée des résultats est limitée par le faible nombre de patients ayant un taux de CD4 bas (≤ 200 cellules/mm³ : n = 63 patients) et ceux ayant une charge virale très élevée (> 500 000 c/ml critères de non inclusion) traités par la bithérapie dans les études GEMINI 1 et 2, ce qui ne permet pas de conclure sur la non-infériorité par rapport aux trithérapies recommandées dans ces sous-groupes de patients.

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

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

Figure 3 : comparaison indirecte du DTG + 3TC versus trithérapies recommandés en 1^{ère} ligne pour la proportion de patients présentant une suppression virologique à la semaine 48 (critère principal).

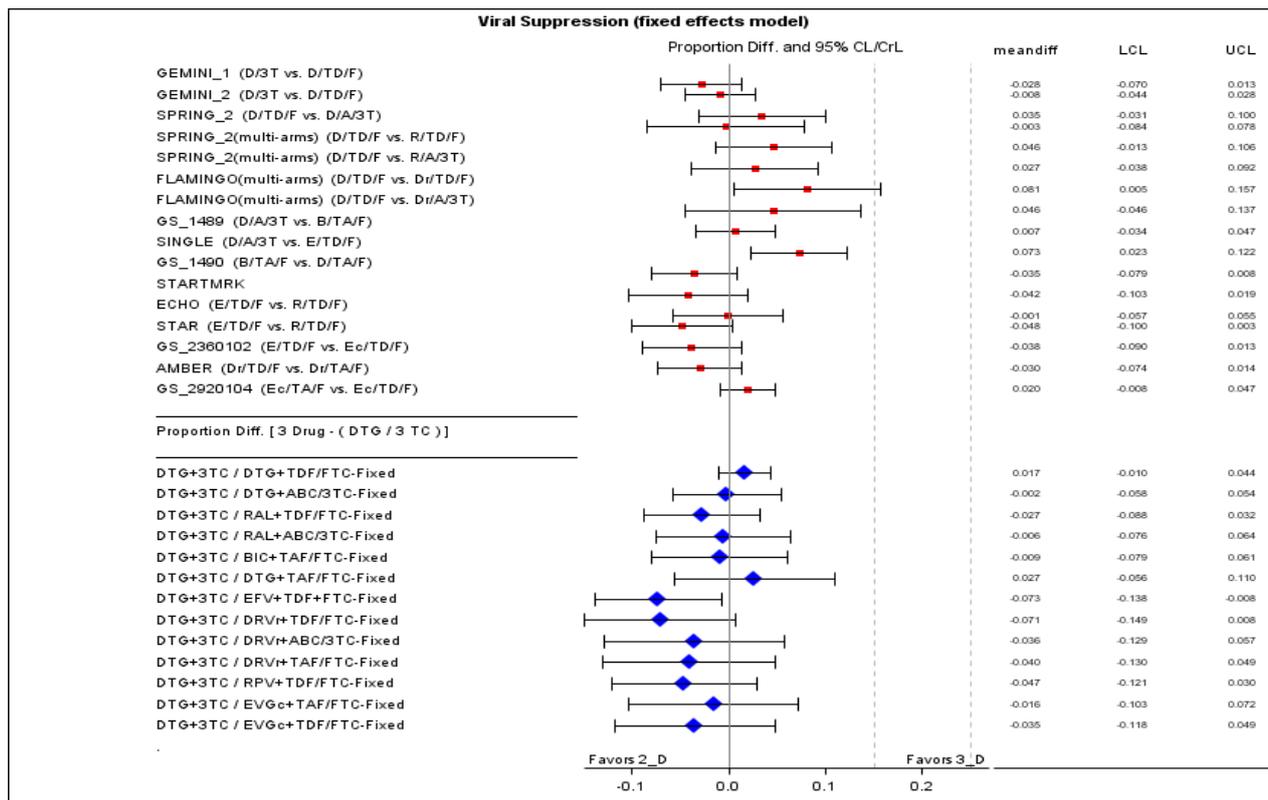
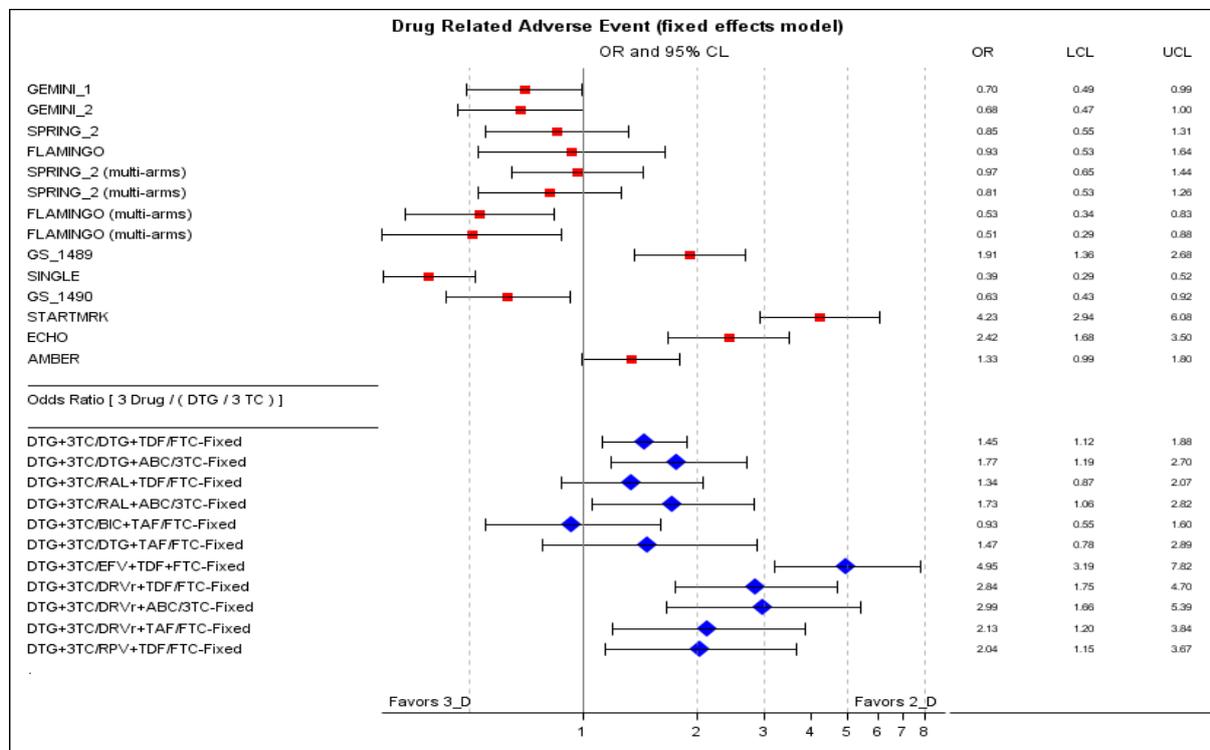


Figure 4 : Méta-analyse –comparaison indirecte du DTG + 3TC versus trithérapies pour la proportion de patients présentant des événements indésirables liés au traitement au cours des 48 semaines de traitement (critère secondaire)



08.5 Résumé & discussion

DOVATO (dolutégravir/lamivudine) est la première bithérapie orale en association fixe (1 cp/jour) disposant d'une AMM pour le traitement du VIH-1 chez le patient naïf de traitement et la deuxième bithérapie (après JULUCA) indiquée chez le patient virologiquement contrôlé. Elle est constituée de deux antirétroviraux :

- un inhibiteur de l'intégrase (INI) : le dolutégravir,
- un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) : la lamivudine.

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

- TIVICAY (laboratoire VIIV HEALTHCARE S.A.S) : dolutégravir 50 mg, comprimé pelliculé (AMM, 16 janvier 2014),
- EPIVIR (laboratoire VIIV HEALTHCARE S.A.S) et ses génériques : lamivudine 300 mg, comprimé pelliculé (AMM, 15 novembre 2001).

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

L'évaluation de son efficacité et de sa tolérance repose sur :

- o deux études cliniques de méthodologie identique de phase III (GEMINI 1 et GEMINI 2), de non-infériorité, randomisées, double-aveugle, comparant la bithérapie dolutégravir (DTG) + lamivudine (3TC), en association libre, à la trithérapie dolutégravir + ténofovir/emtricitabine (DTG + TDF/FTC) chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.
- o une étude clinique de phase III de non-infériorité (étude TANGO), randomisée, ouverte, comparant la bithérapie DOVATO (association fixe) à une trithérapie à base de ténofovir alafénamide (TAF) associé à un INNTI, un INI ou une IP chez des patients infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par cette trithérapie.
- o une étude (étude 204994) de bioéquivalence pharmacocinétique de DOVATO par rapport à l'administration libre des deux composants (dolutégravir+ lamivudine).

Le laboratoire a également réalisé une méta-analyse en réseau pour comparer la bithérapie dolutégravir + lamivudine aux trithérapies recommandées et couramment utilisées chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

► Efficacité

Chez les patients naïfs (études GEMINI 1 et 2)

Au total, 1 433 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ont été randomisés et traités dans les deux études par DTG+3TC versus DTG+TDF/FTC (714 patients [356 versus 358] dans l'étude GEMINI 1 et 719 patients [360 versus 359] dans l'étude GEMINI 2). Dans l'analyse groupée des deux études, l'âge médian des patients inclus était de 32 ans [min-max : 18 – 70] (seulement 10% > 50 ans), 15% étaient de sexe féminin, 20% étaient non caucasiens. La majorité des patients (80%) avait une charge virale faible ($\leq 100\ 000$ copies/ml). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 430 cellules/mm³ et un taux de CD4+ inférieur à 200 cellules/mm³ a été rapporté chez seulement 9% des patients.

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E et analyse PP).

La non infériorité de la bithérapie DTG+3TC a été démontrée (au seuil de non infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC_{95%} de la différence ajustée > -10%) par rapport à la trithérapie DTG+TDF/FTC sur la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48, à la fois :

- dans la population ITT-E : 90% [320/356] versus 93% [332/358] dans l'étude GEMINI 1, avec une différence ajustée de -2,6%, IC95% [- 7 ; 1,3] ; et 93% [335/360] versus 94% [337/359] dans l'étude GEMINI 2, avec une différence ajustée de -0,7% [- 4,3 ; 2,9]) (critère de jugement principal),

- et dans la population per protocole : 92% [317/345] versus 94% [325/346] dans l'étude GEMINI 1, avec une différence ajustée de -1,9%, IC95% [- 5,7 ; 1,9] ; et 94% [328/349] versus 95% [329/347] dans l'étude GEMINI 2, avec une différence ajustée de -0,7% [- 4,1 ; 2,7].

Les résultats à 96 semaines (données groupées des deux études) ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale, dans la population ITT-E (86% versus 90%, avec une différence ajustée de -3,4% [- 6,7 ; 0,0]) ; et dans la population per protocole (88% versus 91%, avec une différence ajustée de -3,2% [- 6,4 ; 0,0]).

La réponse immunologique (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été également comparable entre les deux groupes à 48 semaines (+224,0 versus +217,2 cellules/mm³) et à 96 semaines (+269,0 versus +259,2 cellules/mm³).

Les analyses en sous-groupe (données à 48 semaines), notamment selon les facteurs de stratification, n'ont pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes, excepté dans le sous-groupe de patients ayant un taux de CD4+ faible (< 200 cellules/mm³) pour lesquels la réponse virologique (charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL) a été de 79% [50/63] versus 93% [51/55] (différence -13,4% [-25,5, -1,3]), suggérant une moindre efficacité de la bithérapie. Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion (\leq 200 cellules/mm³) et chez ceux ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL), ce qui ne permet pas de conclure avec certitude sur la non-infériorité dans ces sous-groupes de patients.

Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (Essai TANGO)

Au total, 743 patients ont été randomisés dans l'essai, 371 dans le groupe DTG + 3TC et 372 dans le groupe maintien du traitement initial. Parmi eux, 741/743 (99,7%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population ITT-E (369 dans le groupe DTG + 3TC versus 372 dans le groupe maintien du traitement initial).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les deux groupes : âge moyen de 40 ans (min-max : 18 -74 ans), majorité d'hommes (environ 90%), charge virale \leq 50 copies/mL chez environ 98% des patients, 70% étaient asymptomatiques (stade 1 de la classification CDC). Le taux médian de cellules CD4+ était d'environ 700 cellules/mm³ (682 cellules/mm³ versus 720 cellules/mm³) et un taux de CD4+ inférieur à 500 cellules/mm³ a été rapporté chez 27% (98/369) versus 20% (74/372) des patients.

La majorité des patients randomisés recevaient un traitement initial à basse d'INI (80%) et peu de patients recevaient un traitement à base d'INNTI (14%) ou d'IP (8%) ; et les 2 INTI de l'association étaient principalement le TAF/FTC. Les patients recevaient dans la majorité des cas une trithérapie à base de FTC/TAF7EVG/COBI (GENVOYA) (66%), de FTC/TAF/RPV (ODEFSEY) (11%) ou de FTC/TAF + DTG (DESCOVY + TIVICAY) (10%).

Le critère de jugement principal était l'échec virologique défini par la proportion de patients ayant une charge virale d'ARN VIH-1 \geq 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse ITT-E et analyse PP).

La non-infériorité du changement vers la bithérapie DTG + 3TC versus la poursuite des trithérapies à base de TAF a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC95% de la différence ajustée < 4%) sur la proportion de patients en échec virologique à la semaine 48, à la fois :

- dans la population ITT-E : 1/369 (0,3%) versus 2/372 (0,5%) ; avec différence ajustée de -0,3%, IC95% [- 1,2 ; 0,7] ;
- et dans la population per protocole : 0/352 (0%) versus 2/358 (< 1%) ; avec une différence ajustée de - 0,6% [- 1,3 ; 0,2].

La proportion de patients ayant maintenu une charge virale d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (critère de jugement secondaire) a été également comparable entre les deux groupes de traitement (93% dans les deux groupes). Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion (\leq 350 cellules/mm³), ce qui ne permet pas de conclure avec certitude dans ce sous-groupe où les taux de réponses apparaissent plus faibles avec la bithérapie qu'avec la poursuite de la trithérapie.

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été comparable entre les deux groupes (+22,5 cellules/mm³ versus +11,0 cellules/mm³).

► **Qualité de vie**

La qualité de vie a été évaluée dans les 3 études à l'aide de l'échelle EQ-5D-5L. Les résultats au cours des 48 semaines de traitement ont été globalement comparables entre les groupes de traitement. Les résultats à titre exploratoire de ces évaluations ne permettent néanmoins pas de retenir une conclusion fiable sur ce critère.

► **Résistance**

Dans les études GEMINI 1 et 2 réalisées chez les naïfs, aucune mutation de résistance associée au traitement n'a été observée chez les patients en échec virologique et ce jusqu'à la semaine 96.

Dans l'étude TANGO réalisée chez des patients prétraités, un patient dans le groupe des trithérapies à base de TAF a eu un échec virologique confirmé sans apparition de mutation de résistance.

► **Tolérance**

Dans les études GEMINI 1 et 2, l'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été faible dans les deux groupes (20% versus 25% à 96 semaines), principalement de grade 1 ou 2 (18% versus 24%). Les EI graves (EIG) ont été peu fréquents (9% versus 9% à 96 semaines, dont moins de 1% dans chaque groupe considérés liés au traitement) ; ainsi que les arrêts de traitement en raison d'un EI (3% dans chaque groupe à 96 semaines). Trois décès ont été rapportés dans le groupe DTG+3TC ; aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement (1 lymphome de Burkitt, 1 insuffisance coronarienne, 1 infarctus du myocarde). Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été : les nausées (2% versus 5%), les céphalées (3% versus 4%), la diarrhée (2% versus 3%), les insomnies (2% versus 3%) et les vertiges (1% versus 2%).

Dans l'étude TANGO, réalisée chez les patients prétraités, les EI considérés liés au traitement ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé pour la bithérapie (12%) versus ceux ayant maintenu leur traitement initial à base de TAF (1%). Les EI liés au traitement par DTG/3TC les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (1% versus < 1%), anxiété (1% versus 0%), insomnies (2% versus 0%), diarrhée (1% versus <1%). L'incidence des EIG (grade 3 ou 4) a été faible (6% dans chaque groupe, dont < 1% versus 2% de grade 4), ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (4% vs < 1%) ; les EI les plus fréquents ayant conduit à l'arrêt du traitement ont été l'anxiété (2 patients versus 1 patient), l'insomnie (3 patients dans le groupe DTG/3TC), la prise de poids (2 patients versus 1 patient) et l'asthénie (2 patients dans le groupe DTG/3TC). Aucun EIG n'a été considéré comme lié au traitement. Un décès a été observé dans le groupe DTG/ 3TC (homicide) et n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Globalement, les traitements ont été bien tolérés dans les études avec un profil de tolérance comparable entre les groupes de traitement. Le profil de tolérance de dolutégravir + lamivudine a été comparable à celui de ses composants individuels et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association à 96 semaines de traitement.

Le dolutégravir a fait l'objet d'une alerte pharmacovigilance portant sur un risque potentiel de non fermeture du tube neural lié à la prise, en début de grossesse, du dolutégravir⁵.

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

En accord avec l'ANSM et l'EMA, un courrier a été adressé aux professionnels de santé concernés par le laboratoire ViiV titulaire de l'AMM des spécialités contenant le dolutégravir⁶.

► **Discussion**

En conclusion, l'efficacité de la bithérapie dolutégravir + lamivudine a été démontrée chez des patients naïfs de traitement et dans le cadre d'une stratégie de switch (stratégie de désescalade)

⁵<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anomalies-de-fermeture-du-tube-neural-chez-les-enfants-nes-de-meres-traitees-par-le-dolutegravir-pendant-la-grossesse-Point-d-information>

⁶ Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Anomalies-du-tube-neural-rapportees-chez-des-enfants-nes-de-meres-traitees-par-du-dolutegravir-au-moment-de-la-conception-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par une trithérapie conventionnelle (comprenant 2 INTI + 1 INI ou 1 INNTI ou 1 IP) en cours depuis au moins 6 mois et sans antécédent d'échec ou de résistance.

Globalement, les traitements ont été bien tolérés dans les études avec un profil de tolérance comparable entre les groupes de traitement. Le profil de tolérance de dolutégravir + lamivudine a été comparable à celui de ses composants individuels et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié avec cette association à 96 semaines de traitement.

Les résultats d'une méta-analyse suggèrent une quantité d'effet de la bithérapie dolutégravir + lamivudine du même ordre que celle des trithérapies conventionnelles, avec un profil de tolérance favorable, bien que les études de comparaisons directes restent la référence pour évaluer les différentes options de traitement.

Cependant, la portée des résultats est limitée par le faible nombre de patients ayant un taux de CD4 bas (≤ 200 cellules/mm³ : n = 63 patients) et ceux ayant une charge virale élevée ($> 100\ 000$ c/mL ou $> 500\ 000$ c/mL critère de non inclusion) traités par la bithérapie dolutégravir + lamivudine dans les études GEMINI 1 et 2, ce qui ne permet pas de conclure sur la non-infériorité par rapport aux trithérapies recommandées dans ces sous-groupes de patients.

L'efficacité et la tolérance de l'association fixe dolutégravir/lamivudine (DOVATO) chez les patients naïfs sont extrapolées des données cliniques des deux substances actives administrées séparément (association libre).

En l'état actuel des données, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies actuellement disponibles, du fait de la réduction de l'exposition médicamenteuse ; ce qui devrait améliorer la toxicité à long terme liée aux trithérapies à base de 3 ou 4 antirétroviraux.

DOVATO apporte une réponse au besoin médical identifié.

08.6 Programme d'études

Etudes	Objectif	Schéma	N patients	Etat d'avancement
SALSA (208090)	Démontrer l'efficacité à S48 du switch vers l'association dolutégravir / 3TC une fois par jour vs le maintien du traitement ARV en cours chez des patients VIH1 prétraités et contrôlés.	Phase III, randomisée, multicentrique, groupe parallèle, non-infériorité	N = 600	FSFV : 11 Nov 2019
Test & Treat (212355)	Evaluer l'efficacité et la tolérance de la stratégie du traitement immédiat après diagnostique des patients infectés par le VIH-1 en utilisant DOVATO en première ligne de traitement.	Phase III, en ouvert, multicentrique	N=120	FSFV : 25 juin 2019

FSFV : First Subject First Visit

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne⁷, comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

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

Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement (Morlat avril 2018)⁵

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

ténofovirDF = ténofovir disoproxil fumarate (TDF) *Si 2 INTI sous formes génériques (Gé)

Le bictégravir, nouvel INI et la doravirine, nouvel INNTI, n'étaient pas disponibles lors de l'actualisation des recommandations françaises.

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

BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide)⁸ et PIFELTRO (doravirine)⁹ ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil)¹⁰ font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs.

Dans les recommandations américaines¹¹, actualisées en octobre 2018, le bictégravir fait partie des options de référence en alternative au dolutégravir. Cependant, ces recommandations soulignent que la forme fixe limite la combinaison du bictégravir à d'autres antirétroviraux. En revanche, la doravirine ne fait pas partie des options préférentielles recommandées en première intention pour la majorité des patients. Elle fait partie des autres options possibles pour certaines populations, au même titre que les autres INNTI (éfavirenz et rilpivirine).

Les recommandations européennes actualisées en 2019, intégrant la bithérapie dolutégravir + lamivudine parmi les options de première ligne, ont été également prises compte (cf. tableau de synthèse en annexe)¹².

Place de DOVATO (dolutégravir/lamivudine) :

Lorsqu'une bithérapie est envisagée, compte tenu des données limitées chez les patients ayant un taux de CD4 bas à l'inclusion et chez ceux ayant une charge virale élevée, sous population dans laquelle la réponse semble moindre avec la bithérapie qu'avec la trithérapie conventionnelle,

la Commission considère que la bithérapie dolutégravir/lamivudine (DOVATO) est une option thérapeutique uniquement chez les patients (à partir de l'âge de 12 ans et pesant plus de 40 kg) :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

Une bonne observance du traitement est indispensable.

En l'absence d'AMM et de données, la bithérapie dolutégravir/lamivudine n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux inhibiteurs de l'intégrase et ou aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1^{er} trimestre de la grossesse, la Commission ne recommande pas DOVATO chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du dolutégravir.

Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients. En effet, une prise de poids plus importante a été constatée chez les patients traités par DOVATO dans les essais GEMINI 1 et GEMINI 2 par rapport à ceux recevant la trithérapie (3,13 kg versus 2,10 kg, soit une différence de 1,03 kg à 96 semaines).

⁸Cf. avis de la CT du 5 septembre 2018 relatif à la spécialité BIKTARVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktaryv-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

⁹Cf. avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité PIFELTRO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltro

¹⁰Cf. avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité DELSTRIGO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux

¹¹<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/11/what-to-start>

¹² EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 10.0. November 2019

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.
- ▶ DOVATO (dolutégravir/lamivudine) vise à prévenir ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important chez les patients naïfs, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules ; et chez les patients pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et d'interactions médicamenteuse améliorés,
- du fait que DOVATO apporte une réponse au besoin médical identifié en raison des données disponibles montrant un profil d'efficacité et de tolérance relativement satisfaisants,
- d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux trithérapies actuellement disponibles, du fait de la réduction de l'exposition médicamenteuse ; ce qui devrait améliorer la toxicité à long terme liée aux trithérapies à base de 3 ou 4 antirétroviraux,
- de l'absence d'impact démontré sur le parcours de soins et de vie, DOVATO (dolutégravir/lamivudine) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu de DOVATO (dolutégravir/lamivudine) est **important** uniquement chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.
- pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

Le service médical rendu est **insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres populations de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, **uniquement** chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une charge virale (CV) inférieure à 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.

- **pré-traités, ayant de façon stable une CV < 50 copies/mL depuis au moins un an, plus de 350 CD4/mm³ et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.**

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres populations de l'AMM.

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

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- **de la non-infériorité démontrée de la bithérapie dolutégravir + lamivudine par rapport aux trithérapies conventionnelles, chez des patients naïfs et chez des patients prétraités dont la charge virale est indétectable (< 50 copies/mL) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de réponse immunovirologique,**
- **de la barrière génétique de résistance élevée du dolutégravir (absence de résistance observée dans les études),**
- **d'un profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses relativement favorable,**
- **de la réduction de l'exposition médicamenteuse; ce qui devrait améliorer la toxicité à long terme liée aux trithérapies à base de 3 ou 4 médicaments.**
- **de la transposabilité des résultats, limitée chez les patients ayant un taux de CD4 bas (≤ 200 cellules/mm³) et ceux ayant une charge virale très élevée (> 100 000 c/ml),**
- **de l'absence de comparaison à la bithérapie dolutégravir/rilpivirine (JULUCA), indiquée chez les patients prétraités et virologiquement contrôlés,**

la Commission considère que DOVATO :

- **apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, à partir de l'âge de 12 ans, naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm³, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.**
- **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, pré-traités et virologiquement contrôlés, par rapport à la spécialité JULUCA.**

010.3 Population cible

La population cible de DOVATO est constituée par les patients **adultes et adolescents âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 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 d'intégrase, ou à la lamivudine.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débiter un traitement antirétroviral. D'après le rapport MORLAT 2018 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste > 500/mm³, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la 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 153 400 (IC 95 % : 150 300- 156200)¹³ personnes vivaient avec le VIH en France en 2013. Parmi elles, 84% étaient diagnostiquées, 75% étaient sous traitement ARV et 68% avaient une charge virale contrôlée (50 copies/ml).

Au 31 décembre 2014¹⁴, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général (et des sections locales mutualistes) était de 104 442. En extrapolant les données du régime général (et des sections locales mutualistes), 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 118 684 personnes en 2015.

Selon la base de données FHDH¹⁵,

- environ 88 % des 118 684 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 441 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4%, soit environ 6 410 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 118 684 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2014, on peut estimer à environ 7 715 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.
- environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale < 100 000 copies/mL.

Selon le rapport Morlat¹³, parmi les découvertes de séropositivité en 2015, plus d'un quart (27%) sont diagnostiqués à un stade avancé (stade Sida ou CD4 ≤ 200 /mm³ en dehors d'une primo-infection).

Le nombre de patients sous traitement ARV et virologiquement contrôlés en 2013 était estimé à 104 310. Néanmoins, aucune donnée épidémiologique ne permet de quantifier la part de patients n'ayant jamais eu d'échec virologique antérieur, pas de résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs de l'intégrase ou à la lamivudine pouvant bénéficier d'une optimisation thérapeutique par DOVATO. L'estimation de la population cible ne peut donc prendre en compte les patients prétraités virologiquement contrôlés et qui pourraient bénéficier d'un changement vers DOVATO.

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique, la population cible totale du DOVATO approchée uniquement à partir de la population des patients naïfs dont la charge virale est inférieure à 100 000 c/mL et le taux de CD4 > 200/mm³, seule quantifiable est donc estimée à environ 9 000 patients naïfs. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage portés sur les patients PVVIH non diagnostiqués (épidémie cachée) estimés en 2013 à environ 24 700 (IC_{95%} : 22 600-27 000) patients.

¹³ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2017. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf [consulté le 16/07/2018]

¹⁴ Données CNAMTS 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2015.pdf [consulté le 16/07/2018]

¹⁵ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des données actuelles de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1^{er} trimestre de la grossesse, la Commission ne recommande pas la bithérapie dolutégravir/lamivudine chez les femmes en âge de procréer.

Lorsque la prescription du dolutégravir est souhaitable pour une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie des données actuelles concernant le risque potentiel de malformation du tube neural (augmentation de 0,2% par rapport à une trithérapie ne comportant pas de dolutégravir) et de la nécessité de suivre une contraception efficace. Il peut être prudent de réaliser un test de grossesse avant une première prescription du dolutégravir.

Par ailleurs, le patient doit être informé d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir, soulignée par les associations de patients. En effet, une prise de poids plus importante a été constatée chez les patients traités par DOVATO dans les essais GEMINI 1 et GEMINI 2 par rapport à ceux recevant la trithérapie (3,13 kg versus 2,10 kg, soit une différence de 1,03 kg à 96 semaines).

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption par la Commission : 8 janvier 2020
Parties prenantes	Oui (TRT5)
Expertise externe	Non
Présentations concernées	DOVATO 50 mg/300 mg, comprimé pelliculé Flacon de 30 comprimés (CIP 34009 301 825 5 0)
Demandeur	VIIV HEALTHCARE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) :01/07/2019 (procédure centralisée) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle Prescription réservée à certains spécialistes
Classification ATC	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 J05AR25 dolutégravir et lamivudine

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult PLWH

Before selecting an ART regimen, it is critical to review:

- If a woman wishes to conceive: [Antiretroviral drugs not recommended in women who wish to conceive](#)
- If a woman is pregnant: [Antiretroviral regimen for ART-naïve pregnant women](#)
- If the person has an opportunistic infection: [Initiation of ART regimen in persons with opportunistic infections](#)
- If the person has TB: [Antiretroviral regimens in TB/HIV co-infection](#)
- If the person has potential treatment limiting comorbidities: [Comorbidity section, dose adjustment for renal and liver impairment](#)
- If the person is treated with other medications: [Drug-drug interactions](#)
- If the person has Swallowing Difficulties: [Administration of ARVs in PLWH with swallowing difficulties](#)

A) Recommended regimens (one of the following to be selected)**

Out of the recommended regimens in PLWH starting ART, we favour the use of an unboosted INSTI with a high genetic barrier (DTG or BIC) as preferred third agent. Tailoring antiretroviral regimens for each individual is essential as other classes of third agents (e.g. PI/b) might be indicated in the presence of resistance

* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the EMA are taken into consideration (in alphabetical order)

** An increasing number of generic HIV drugs are now available, and their use can lead to large cost savings. The use of generic forms of drugs included in recommended regimens should therefore be encouraged, even if single tablet regimens are not used, as recent studies have shown similar virologic outcomes in ART-naïve PLWH receiving either a single pill or two pills qd

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) III Weight increase
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
DTG + 3TC	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/μL	
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/μL HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (RPV: HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r TAF/FTC/DRV/c	With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (DRV/r: cardiovascular risk)
Alternative regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd or bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) IV (RAL: dosing)
TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC/EVG/c	With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity) VIII (EVG/c: use in renal impairment)
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bed time or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) IX (EFV: suicidality. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	At bed time or 2 hours before dinner	II TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (EFV: suicidality. HIV-2 or HIV-1 group 0)

¹⁶ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 10.0. November 2019

2 NRTIs + PI/r or PI/c		
ABC/3TC + ATV/c or ATV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) X (ATV/b & renal toxicity)
ABC/3TC + DRV/c or DRV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) VII (DRV/r and cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/c or ATV/r	Not on proton pump inhibitor With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) X (ATV/b: renal toxicity)
Other combinations		
RAL 400 mg bid + DRV/c or DRV/r	HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL CD4 > 200 cells/ μ L With food	VII (DRV/r: cardiovascular risk)

Additional Guidance

- I ABC contraindicated if HLA-B*57:01 positive. Even if HLA-B*57:01 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in persons with a high CVD risk (> 20%)
- II In certain countries, TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the amount of the prodrug (tenofovir disoproxil) rather than the fumarate salt (tenofovir disoproxil fumarate). There are available generic forms of TDF, which instead of fumarate use phosphate, maleate, and succinate salts. They can be used interchangeably.
When available, combinations containing TDF can be replaced by the same combinations containing TAF. TAF is used at 10 mg when coadministered with drugs that inhibit P-gp, and at 25 mg when coadministered with drugs that do not inhibit P-gp
The decision whether to use TDF or TAF depends on individual characteristics as well as availability. So far, there are only limited long-term data on TAF.
If the ART regimen does not include a booster, TAF and TDF have a similar short-term risk of renal adverse events leading to discontinuation and bone fractures. TAF*** should be considered as a first choice**** over TDF in individuals with:
 - established or high risk of CKD, see page 64;
 - coadministration of medicines with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity, see page 65;
 - osteoporosis / progressive osteopenia, high FRAX score or risk factors, see page 61;
 - history of fragility fracture, see pages 61 and 63

*** There are limited data on use of TAF with eGFR < 30 mL/min

**** Expert opinion pending clinical data

- III Two randomized controlled trials (performed in South Africa and Cameroon) showed that, in comparison with EFV, treatment with DTG in naive persons was associated with increased weight gain when combined with TAF/FTC, TDF/FTC or TDF/3TC. The effect on increased weight was more important for women under treatment containing both DTG and TAF [12], [13]
- IV RAL can be given as RAL 400 mg bid or RAL 1200 mg (two, 600 mg tablets) qd. Note: RAL qd should not be given in presence of an inducer (i.e. TB drugs, antiepileptics) or divalent cations (i.e. calcium, magnesium, iron), in which case RAL should be used bid
- V DOR is not active against HIV-2
- VI RPV is not active against HIV-2
- VII A single study has shown increase in CVD risk with cumulative use of DRV/r [14]
- VIII TDF/FTC/EVG/c to be used only if eGFR \geq 70 mL/min. It is recommended that TDF/FTC/EVG/c is not initiated in persons with eGFR < 90 mL/min unless this is the preferred treatment
- IX EFV: not to be given if history of suicide attempts or mental illness; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains
- X Potential renal toxicity with ATV/b