

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 octobre 2015**

*Le projet d'avis adopté par la commission de la Transparence le 17 juin 2015
a fait l'objet d'une audition le 21 octobre 2015.*

STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé**Boîte de 30 (CIP : 34009 274 264 5 2)**

Laboratoire GILEAD SCIENCES

| | |
|------------------------|---|
| DCI | emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir disoproxil |
| Code ATC | J05AR09 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association) |
| Motif de l'examen | Modification des conditions d'inscription suite au changement de libellé des indications de l'AMM. |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | « STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ». |

| | |
|---------------------------------------|--|
| SMR | Important |
| ASMR | <p>STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux autres trithérapies avec inhibiteur de l'intégrase (INI) recommandées dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), - de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres INI disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, - du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat, - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses, <p>la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité STRIBILD représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

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

| | |
|--------------------|--|
| Classification ATC | 2012 J : anti-infectieux à usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AR : antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir J05AR09 : disoproxil |
|--------------------|--|

02 CONTEXTE

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

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

En mai 2013, cette spécialité a obtenu une AMM européenne dans l'indication « pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD. »

Cependant, lors de la première demande d'inscription (avis du 6 novembre 2013), le laboratoire n'a pas sollicité le remboursement de STRIBILD dans la deuxième partie de l'indication : « infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD » car les études cliniques liées à cette partie de l'indication (études de switch chez les patients prétraités) étaient encore en cours.

En avril 2014, les résultats de ces études ont été rendus disponibles et ont fait l'objet d'une demande d'inscription dans cette indication soumise à la Commission de la transparence.

Dans un courrier du 15 juillet 2014, la Commission a suspendu l'instruction de ce dossier et a demandé la soumission de l'ensemble des données permettant de réévaluer STRIBILD au regard de son indication d'AMM, en tenant compte de l'évolution des libellés d'indication, définies selon la résistance au virus et non selon les antécédents de traitement (naïfs, switch, ou en échec).

L'objet de ce dossier est donc de présenter, en complément des dossiers précédemment soumis, les nouvelles données et de permettre l'évaluation de STRIBILD dans l'ensemble de son indication actuelle.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

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

04 POSOLOGIE

« *Adultes* : La dose recommandée de STRIBILD est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. STRIBILD doit être pris avec de la nourriture. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

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

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/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 au VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI 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 géotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

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

Chez les patients virologiquement contrôlés

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

Couverture du besoin thérapeutique

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les autres INI utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI sont présentés dans le tableau ci-dessous.

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Avis de la Commission de la transparence |
|--|---|---|
| <p>ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé, 100 mg, comprimé à croquer sécable et 25 mg, Comprimé à croquer</p> <p>(raltégravir)</p> <p>MSD FRANCE</p> | <p>En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans.</p> | <p>→ Patients naïfs <i>Avis du 03/11/2010</i> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ».</p> <p><i>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</i> SMR important ASMR V : « En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS (comprimés à 25, 100 mg et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. »</p> <p>→ Patients prétraités <i>Avis du 2/02/2008 et 03/11/2010</i> SMR important ASMR III : « Compte tenu, d'une part : - de l'intérêt de disposer d'un médicament dans une nouvelle classe d'antirétroviral : les inhibiteurs de l'intégrase, - de l'efficacité virologique d'ISENTRESS + TO, démontrée sur la réduction de la charge virale, supérieure au comparateur étudié (placebo + TO), et d'autre part : - des incertitudes relatives au profil de tolérance du médicament (possible majoration du risque de cancers et anomalies biologiques : ALAT, ASAT, CPK), - de sa faible barrière génétique potentielle, la Commission considère qu'ISENTRESS, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP). »</p> |

| NOM (DCI) Laboratoire | Indication | Avis de la Commission de la transparence |
|---|--|---|
| | | <p><u>Avis du 06/11/2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u> SMR important ASMR III : « en association à un traitement antirétroviral optimisé, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immunovirologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à < 18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP) et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. »</p> <p><u>Avis du 22 octobre 2014 (renouvellement d'inscription)</u> SMR important</p> |
| <p>TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé, (Dolutégravir) ViiV HEALTHCARE SAS</p> | <p>En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans.</p> | <p><u>Avis du 28/05/2014</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) : SMR important ASMR IV La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENRESS) 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).</p> <p>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir : SMR important ASMR III La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.</p> |
| <p>TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé. (dolutégravir, abacavir, lamivudine) ViiV HEALTHCARE SAS</p> | <p>Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.</p> | <p><u>Avis du 17 décembre 2014</u> SMR important ASMR : TRIUMEQ, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.</p> |

Les autres antirétroviraux disponibles sont montrés 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, BMS | 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, BMS | gélule et poudre pour solution buvable |
| zidovudine | RETROVIR, ViiV Healthcare | comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable |
| ténofovir DF | VIREAD, Gilead Sciences | comprimé pelliculé |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) | | |
| éfavirenz | SUSTIVA, BMS et génériques | comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable |
| étravirine | INTELENCE, Janssen Cilag | comprimé |
| névirapine | VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques | comprimé et suspension buvable |
| rilpivirine | EDURANT, Janssen Cilag | comprimé pelliculé |
| Inhibiteurs de protéase (IP) | | |
| atazanavir | REYATAZ, BMS | gélule |
| darunavir | PREZISTA, Janssen Cilag | comprimé pelliculé et suspension buvable |
| fosamprénavir | TELZIR, ViiV Healthcare | comprimé pelliculé et suspension buvable |
| indinavir | CRIXIVAN, MSD Chibret | gélule |
| lopinavir + ritonavir | KALETRA, ABBVIE | comprimé pelliculé et solution buvable |
| saquinavir | INVIRASE, Roche | gélule, comprimé pelliculé |
| tipranavir | APTIVUS, Boehringer Ingelheim | capsule molle et solution buvable |
| Potentialisateur d'inhibiteur de la protéase (IP) ou de l'intégrase du VIH | | |
| ritonavir | NORVIR, ABBVIE | comprimé pelliculé et solution buvable |
| cobicistat | TYBOST, Gilead Sciences | comprimé |
| Inhibiteur de fusion | | |
| enfuvirtide | FUZEON, Roche | poudre et solvant pour suspension injectable |
| Inhibiteur de CCR5 | | |
| maraviroc | CELESENTRI, ViiV Healthcare | comprimés pelliculé |
| Associations à doses fixes d'INTI | | |
| abacavir + lamivudine | KIVEXA, ViiV Healthcare | comprimé pelliculé |
| abacavir + lamivudine + zidovudine | TRIZIVIR, ViiV Healthcare | comprimé pelliculé |
| emtricitabine + ténofovir DF | TRUVADA, Gilead Sciences | comprimé pelliculé |
| zidovudine + lamivudine | COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques | comprimé pelliculé |
| Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI | | |
| éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF | ATRIPLA, Gilead Sciences | comprimé pelliculé |
| rilpivirine + emtricitabine + ténofovir DF | EVIPLERA, Gilead Sciences | comprimé pelliculé |

Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

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

07 PRISE EN CHARGE A L'ETRANGER

| Pays | Prise en charge | | |
|-------------|----------------------------------|-----------------------------|--|
| | Date de début de prise en charge | Oui/Non/Evaluation en cours | Périmètres (indications) et condition(s) particulières |
| Royaume-Uni | Juin 2013 | Oui | Indication de l'AMM |
| Allemagne | Juin 2013 | | |
| Espagne | Décembre 2013 | | |
| Danemark | Aout 2013 | | |
| Finlande | Juin 2013 | | |
| Suède | Juin 2013 | | |
| Royaume-Uni | Septembre 2013 | | |
| Slovaquie | Mai 2014 | | |
| Autriche | Juin 2013 | | |
| Italie | Mars 2014 | | |
| Belgique | Janvier 2014 | | |
| Grèce | Février 2014 | | |
| Luxembourg | Janvier 2014 | | |
| Norvège | Juillet 2013 | | |
| Pologne | Novembre 2013 | | |
| Suisse | Septembre 2013 | | |

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|--|--|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 6 novembre 2013 Demande d'inscription pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement |
| Indication | STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD |
| SMR (libellé) | <ul style="list-style-type: none"> - important chez les patients « <u>naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD</u> ». - insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « <u>infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD</u> », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients. |
| ASMR (libellé) | <p>En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immuno-virologique par rapport aux trithérapies de première ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'élvitégravir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral.</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Chez les patients naïfs</u>, en raison de la simplicité d'utilisation (1 cp/j) et de la démonstration d'une efficacité immuno-virologique comparable à celle des traitements de référence, avec une bonne tolérance à court et moyen terme, STRIBILD représente une alternative satisfaisante sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse. Ces deux derniers éléments associés aux possibles interactions liés au cobicistat, devraient limiter son usage en première intention. <p>STRIBILD est proposé comme une nouvelle modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS + TRUVADA, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, uniquement chez le patient naïf de traitement antirétroviral.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Chez les patients prétraités</u> (libellé AMM « <i>patients infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD</i> »), en l'absence de données cliniques, la Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la prise en charge actuelle. |

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de STRIBILD repose sur 6 études ayant inclus :

- des patients naïfs,
- des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans STRIBILD.

Aucune étude n'a comparé STRIBILD aux autres trithérapies à base d'INI : ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ.

STRIBILD n'a pas été étudié chez les patients en échec d'un précédent traitement.

09.1 Efficacité

9.1.1 Patients naïfs de traitement

Deux études ont été réalisées chez des patients naïfs de traitement :

- Etude GS-US-236-0102 : étude contrôlée versus l'association fixe emtricitabine/ténofovir DF/éfavirenz (ATRIPLA), d'une durée de 192 semaines.
- Etude GS-US-236-0103 : étude contrôlée versus une trithérapie associant 2 INTI (association fixe emtricitabine/ténofovir DF [TRUVADA]) + un IP (atazanavir potentialisé par le ritonavir), d'une durée de 192 semaines.

Les données à 48 et 96 semaines de ces études cliniques ont été évaluées par la Commission de la transparence dans le cadre de la demande d'inscription (cf. avis de la CT du 6 novembre 2013). En complément de la précédente soumission, ce nouveau dossier présente :

- les données d'efficacité à long terme (144 semaines) de ces études,
- les données de tolérance à long terme (144 semaines),
- une actualisation de l'analyse des résistances.

Rappel des conclusions de la Commission sur les études 102 et 103 (données à 48 et 96 semaines)¹

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

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

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

¹ cf. avis de la CT du 6 novembre 2013 relatif à la spécialité STRIBILD. Disponible sur le site de la HAS (www.has-sante.fr)

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

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

- avec STRIBILD versus ATRIPLA : 94,9% versus 96,0% soit une différence de -1,0% ; IC 95% [-4,4% ; 2,4%]
- avec STRIBILD versus TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 97,5% versus 97,7% soit une différence de -0,1% [-2,6% ; 2,4%]

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse ITT :

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

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

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

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

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

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

STRIBILD versus ATRIPLA :

- parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance à 48 semaines, 8/14 (soit 2,3% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) ont développé au moins une mutation avec résistance à un ou plusieurs des composants de STRIBILD versus 8/17 dans le groupe ATRIPLA (2,3% de la population totale traitée par ATRIPLA). Ces chiffres passent à 96 semaines, à 10/17 (2,9% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) versus 10/23 dans le groupe ATRIPLA (2,8% de la population traitée par ATRIPLA).
- de plus chez les patients en échec virologique des mutations associées à une résistance aux INTI (mutations M184V/I, k65R et A62V)² ont été plus fréquentes avec STRIBILD qu'avec ATRIPLA aussi bien à 48 semaines (8/14 versus 2/17) qu'à 96 semaines (10/17 versus 3/23).

STRIBILD versus TRUVADA + atazanavir/ritonavir :

- parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance à 48 semaines, 5/12 (1,4% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) ont développé une mutation avec résistance à un ou plusieurs des composants de STRIBILD versus aucun patient dans le groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir. A 96 semaines, ces chiffres passent à 6/19 (1,7% de l'ensemble des patients traités par STRIBILD) versus aucun patient dans le groupe TRUVADA + atazanavir/ritonavir.
- et parmi les patients en échec virologique du groupe STRIBILD, des mutations associées à une résistance aux INTI (mutations M184V/I, k65R et A62V) ont été observées chez 4/12 patients à 48 semaines et 5/19 patients à 96 semaines.

Ces résultats reflètent en effet la barrière génétique relativement basse de la résistance à l'elvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au

² Ces mutations cumulées peuvent diminuer la sensibilité du virus à la quasi-totalité des médicaments de la classe des INTI (emtricitabine, abacavir, stavudine, didanosine, ténofovir).

ritonavir, voire un INNTI tel que l'éfavirenz. De plus, la résistance est croisée entre l'elvitégravir et le raltégravir.

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

Le ténofovir DF (un des composants de STRIBILD) peut provoquer une toxicité rénale³. Les analyses pharmacocinétiques ont montré que les niveaux d'exposition au ténofovir DF sont augmentés d'environ 30% après l'administration de STRIBILD par rapport au ténofovir DF seul. Dans les études, les événements rénaux (syndrome de Fanconi, insuffisance rénale, ou augmentation de la créatinine sérique) avec des résultats de laboratoire compatibles avec des lésions tubulaires rénales proximales (principalement hypophosphatémie, avec augmentation de l'excrétion fractionnaire urinaire de phosphore, glycosurie et protéinurie) ont conduit à l'arrêt de STRIBILD chez 8 patients (insuffisance rénale : 3 patients ; syndrome de Fanconi : 1 patient ; augmentation taux de créatinine dans le sang : 4 patients). Les anomalies biologiques ont été réversibles à l'arrêt du médicament à l'étude et ne semblent pas avoir de conséquences cliniques. En raison de ces risques connus, des mises en gardes ont été incluses dans le RCP du STRIBILD concernant l'administration chez les patients ayant une insuffisance rénale ou à risque d'insuffisance rénale (notamment l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques, patients âgés de plus de 65 ans...). Par ailleurs, le ténofovir DF peut entraîner une légère diminution de la densité minérale osseuse (DMO), dont le suivi fait partie des éléments de surveillance recommandés chez les patients traités par le ténofovir DF. Une surveillance étroite des patients est nécessaire avant et pendant le traitement avec STRIBILD (cf. RCP mises en grades spéciales et précautions d'emploi). Globalement, ces effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le ténofovir DF seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentiel du cobicistat, et devront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le cadre du PGR.

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

Données d'efficacité à long terme (144 semaines) des études 102 et 103

Les résultats à 144 semaines des études 102 et 103 confortent la non-infériorité de l'efficacité virologique de STRIBILD versus ATRIPLA et versus atazanavir/ritonavir + TRUVADA.

Le tableau 1 résume les données d'efficacité virologique à 48 et 144 semaines.

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

Tableau 1 : Résultats virologiques du traitement randomisé des études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 à la semaine 48 et à la semaine 144

| | Semaine 48 | | | | Semaine 144 | | | |
|---|-----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| | Étude GS-US-236-0102 | | Étude GS-US-236-0103 | | Étude GS-US-236-0102 | | Étude GS-US-236-0103 | |
| | Stribild n = 348 | ATRIPLA n = 352 | Stribild n = 353 | Atazanavir/r n = 355 | Stribild n = 348 | ATRIPLA n = 352 | Stribild n = 353 | Atazanavir/r n = 355 |
| Succès virologique : ARN VIH-1 < 50 copies/mL | 87,6% | 84,1% | 89,5% | 87,0% | 80,2% | 75,3% | 77,6% | 74,6% |
| Différence [IC 95%] | 3,6% [-1,6%; 8,8%] | | 3,0% [-1,9%; 7,8%] | | 4,9% [-1,3%; 11,1%] | | 3,1% [-3,2%; 9,4%] | |
| Echec virologique | 7,2% | 7,1% | 5,4% | 5,1% | 7,5% | 9,7% | 7,9% | 7,3% |
| Absence de données | 5,2% | 8,8% | 5,1% | 7,9% | 12,4% | 15,1% | 14,4% | 18,0% |

Dans l'étude GS-US-236-0102, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 avait été de 239 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD et de 206 cellules/mm³ chez les patients traités par ATRIPLA. A la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 321 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD et de 300 cellules/mm³ chez les patients traités par ATRIPLA.

Dans l'étude GS-US-236-0103, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 avait été de 207 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD et de 211 cellules/mm³ chez les patients traités par atazanavir/ritonavir. À la semaine 144, l'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 280 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD et de 293 cellules/mm³ chez les patients traités par atazanavir/ritonavir.

9.1.2 Patients prétraités en succès virologique

Le laboratoire a présenté 3 études cliniques de phase IIIb dont l'objectif principal était d'évaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement (CV < 50 copies/mL) par une trithérapie associant 2 INTI et un troisième agent (IP, INNTI ou INI), le changement pour un traitement par STRIBILD.

La méthodologie des 3 études est présentée dans le tableau 2. A l'inclusion, les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants de STRIBILD, et être en succès virologique de façon stable (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant la sélection.

Les études 115 et 121 étaient des études de non-infériorité versus la poursuite du traitement. L'étude 115 a inclus des patients traités et contrôlés par IP/r + emtricitabine/ténofovir DF (TRUVADA ou FTC/TDF) ; et dans l'étude 121, les patients étaient traités et contrôlés par 1 INNTI + FTC/TDF. Dans les deux études les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 entre changer de traitement pour STRIBILD ou poursuivre leur traitement antirétroviral initial (groupe de traitement inchangé) pendant 96 semaines.

Dans l'étude GS-US-236-0123, non comparative, les patients devaient avoir préalablement reçu uniquement du raltégravir + FTC/TDF comme premier traitement antirétroviral pendant au moins six mois.

Tableau 2 : Méthodologie des études de phase III chez les patients virologiquement contrôlés

| Études | Caractéristiques | Critère principal d'efficacité | Population | Traitements et nombre de patients |
|--------|---|---|--|---|
| 115 | Phase III B, contrôlée, randomisée, versus un inhibiteur de protéase (IP) « boosté » par le RTV associé à l'association FTC/TDF, 96 semaines | Proportion de sujets présentant une CV < 50 copies ARN VIH-1/mL à 48 semaines | Patients adultes infectés par le VIH-1, contrôlés par IP+r plus FTC/TDF | <ul style="list-style-type: none"> • STRIBILD, n = 293 • IP+r + FTC/TDF, n = 145 |
| 121 | Phase III B, contrôlée, randomisée, versus un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase (INNTI) associé à l'association FTC/TDF, 96 semaines | | Patients adultes infectés par le VIH-1, contrôlés par INNTI plus FTC/TDF | <ul style="list-style-type: none"> • STRIBILD, n = 292 • INNTI + FTC/TDF, n = 147 |
| 123 | Phase III B, non contrôlée, 48 semaines | | Patients adultes infectés par le VIH-1, contrôlés par l'association RAL et TVD | <ul style="list-style-type: none"> • STRIBILD, n = 48 |

CV : Charge Virale ; VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse ; INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse ; IP : Inhibiteur de Protéase ; EFV/FTC/TDF : ATRIPLA ; EVG : Elvitégravir ; COBI : Cobicistat ; FTC : Emtricitabine ; TDF : Fumarate de ténofovir disoproxil ; R : Ritonavir ; TVD : Truvada.

Hypothèse d'évaluation pour les 115 et 121

La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC 95% de la différence de pourcentage de répondeurs entre les deux groupes de traitement était supérieure à -12%. Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité de STRIBILD versus le maintien du traitement initial était testée. La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95% était > 0.

Caractéristiques des patients inclus

L'âge moyen des patients était de 41 ans dans les études 115 et 121 (étendu 20 à 76 ans) et 44 ans dans l'étude 123 (étendu 23 à 58 ans), 85 à 95% des patients étaient de sexe masculin. Le nombre moyen de lymphocytes CD4 à l'inclusion était d'environ 600×10^6 cellules/L. A l'inclusion, les patients étaient sous traitement ARV depuis plusieurs années (2,6 à 4 ans en moyenne). La majorité des patients (> 70%) étaient asymptomatiques, avec une fonction rénale normale (> 110 mL/min). Très peu de patients avaient une co-infection VIH/VHC (7% dans l'étude 115, environ 2% dans les études 121 et 123) ou VIH/VHB (seulement 2% dans l'étude 121).

Dans l'étude 115 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'IP, les IP utilisés dans leur traitement ARV initial étaient principalement le darunavir (40%), l'atazanavir (39%) et le lopinavir (17%). Le principal motif d'inclusion dans cette étude était le désir de simplifier leur traitement ARV actuel à base d'IP (85%), suivi par le désir d'améliorer l'observance (18%) et les inquiétudes concernant la tolérance à long terme du traitement actuel (14%).

Dans l'étude 121 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'INNTI, l'INNTI le plus fréquemment utilisé dans leur traitement ARV initial était l'éfavirenz, principalement sous forme d'ATRIPLA (chez plus de 70% des patients), et la névirapine (17%). Le principal motif d'inclusion dans cette étude était la simplification du traitement (49%), suivi par le désir d'améliorer la tolérance du traitement (14%) et les inquiétudes concernant la tolérance à long terme du traitement actuel (19%). Le motif était inconnu chez 35% des patients.

Dans l'étude 123 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base de raltégravir, le principal motif d'inclusion était la simplification du traitement (95,8%), suivi par les inquiétudes concernant la tolérance à long terme du traitement (15%).

Résultats

Dans les études 115 et 121, l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour STRIBILD versus maintien du traitement initial à base d'IP ou d'INNTI, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/m) à 48 semaines.

- étude 115 : 99,3% (265/267) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (117/118) dans le groupe maintien du traitement initial à base d'IP (différence 0,1% ; IC 95% [- 2,1% ; 3,7%]).

- étude 121 : 99,3% (267/269) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (123/124) dans le groupe maintien du traitement initial à base d'INNTI (différence 0,1% ; IC 95% [- 2,1% ; 3,5%]).

Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse ITT (Tableau 3).

Tableau 3 : Etudes 115 et 121: critère d'efficacité à 48 semaines

| n (%) | Etude 115 | | Etude 121 | |
|--|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------|
| | STRIBILD (N = 290) | IP + r + FTC/TDF (N = 139) | STRIBILD (N = 291) | INNTI+FTC/TDF (N = 143) |
| Succès virologique à 48 semaines (ARN-VIH < 50 copies/mL), (%) | 93,8% | 87,1% | 93,4% | 88,1% |
| Différence [IC 95%] | 6,7 [0,4 ; 13,7] | | 5,3 [-0,5 ; 12,0] | |
| Echecs virologiques, (%) : | 0,7% | 1,4% | 1,0% | 0,7% |
| ARN-VIH ≥ 50 copies/mL | 0,7% | 0,7% | 0,7% | 0,7% |
| Arrêt pour manque d'efficacité | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Arrêt pour autre raison et dernier ARN-VIH ≥ 50 copies/mL | 0 | 0,7% | 0,3% | 0 |
| Autres causes, (%) : | 5,5% | 11,5% | 5,5% | 11,2% |
| Arrêt pour EI ou décès | 1,7% | 1,4% | 1,7% | 0,7% |
| Arrêt pour autre raison et dernier ARN-VIH < 50 copies/mL | 3,8% | 10,1% | 3,8% | 9,1% |
| Absence de données, sans arrêt de traitement | 0 | 0 | 0 | 1,4% |

Dans l'étude 115, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 40 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 32 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'IP (différence 8 cellules/mm³, IC 95% [-29 ; 44]).

Dans l'étude 121, l'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 56 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 58 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'INNTI (différence -2 cellules/mm³, IC95% [-35 ; 32]).

Dans l'étude 123, l'ensemble des 48 patients ayant changé pour un traitement par STRIBILD sont restés contrôlés virologiquement (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) jusqu'à la semaine 48. L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 23 cellules/mm³.

09.2 Résistance

9.2.1 Patients naïfs : nouvelles données de résistance à 144 semaines dans les études 102 et 103 (analyse groupée)

L'analyse de la résistance a été réalisée chez l'ensemble des patients ayant eu une réponse virologique suboptimale aux semaines 48, 96 ou 144 ou lors de leur dernière visite.

Dans les deux études, 89 patients en échec virologique ont rempli les critères pour une recherche de résistance à 144 semaines, dont 42 dans le groupe STRIBILD (études 102 et 103), 28 patients traités par ATRIPLA (étude 102) et 19 patients traités par atazanavir/ritonavir + TRUVADA (étude 103).

- parmi les 42 patients traités par STRIBILD ayant été évalués, 18 (soit 2,6% de la population traitée) ont développé une mutation avec résistance à un ou plusieurs de ses composants (elvitégravir/emticitabine/ténofovir DF), dont 13 entre l'inclusion et la semaine 48, 3 entre la semaine 48 et la semaine 96 et 2 entre la semaine 96 et la semaine 144. Parmi ces patients, 15 (soit 2,1% de la population traitée) ont développé une résistance à l'elvitégravir.
- parmi les 28 patients traités par ATRIPLA ayant été évalués, 14 (soit 4% de la population traitée) ont développé une mutation de résistance à un ou plusieurs de ses composants (efavirenz/emticitabine/ténofovir DF), dont 8 entre l'inclusion et la semaine 48, 2 entre la semaine 48 et la semaine 96 et 4 entre la semaine 96 et la semaine 144. Parmi ces patients, 14 (soit 4% de la population traitée) ont développé une résistance à l'efavirenz.

- parmi les 19 patients traités par atazanavir/ritonavir + TRUVADA ayant été évalués, 2 (soit 0,6% de la population traitée) ont développé une mutation avec résistance à un composant de la trithérapie (atazanavir/ritonavir + emtricitabine/ténofovir DF) entre la semaine 96 et la semaine 144 ; aucune résistance n'ayant été rapporté entre l'inclusion et la semaine 96. Parmi ces patients, aucun n'a développé une résistance à l'atazanavir/ritonavir.

De plus chez les patients en échec virologique, des mutations (mutations M184V/I, k65R)⁴ associées à une résistance aux INTI de l'association (emtricitabine et ténofovir) ont été plus fréquentes avec STRIBILD (17/18) qu'avec ATRIPLA (4/28) et atazanavir/ritonavir + TRUVADA (2/19).

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

9.2.2 Patients virologiquement contrôlés

Dans l'étude 123, aucune résistance à STRIBILD n'a été observée.

Dans l'étude 115, aucun patient n'a répondu aux critères définis par le protocole pour la recherche de l'émergence d'une résistance (deux visites consécutives avec une charge virale ≥ 50 copies/mL puis ≥ 400 copies/mL ou ayant une charge virale ≥ 400 copies/mL à la semaine 48 ou à la dernière visite).

Dans l'étude 121, deux patients (un dans chaque groupe) ont rempli les critères pour la recherche de l'émergence d'une résistance. Ces deux patients ont eu un rebond de leur charge virale confirmé mais aucun des deux n'a eu de mutation retrouvée lors de la recherche génotypique et phénotypique. Ces deux patients ont ensuite retrouvé une CV < 50 copies/ μ L en continuant le traitement qu'ils recevaient dans l'étude.

9.2.3 Actualisation de la résistance selon le RCP en vigueur

« *Chez les patients naïfs de traitement*

Dans une analyse combinée portant sur des patients naïfs de tout traitement antirétroviral recevant un traitement par STRIBILD dans les études de phase III GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 jusqu'à la semaine 144, un génotypage a été effectué sur les isolats plasmatiques de VIH-1 issus de tous les patients présentant un échec virologique confirmé ou un taux ARN VIH-1 > 400 copies/mL au moment de l'échec virologique, à la semaine 48, à la semaine 96, à la semaine 144 ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude. À partir de la semaine 144, on a observé l'apparition d'une ou de plusieurs mutations primaires associée(s) à la résistance à l'elvitégravir, à l'emtricitabine ou au ténofovir chez 18 des 42 patients pour lesquels des données génotypiques obtenues à partir d'isolats prélevés à l'initiation de l'étude et au moment de l'échec thérapeutique du traitement par STRIBILD étaient évaluables (2,6 %, 18 patients sur 701). Parmi les 18 patients chez lesquels une résistance virale est apparue, cette apparition s'est produite jusqu'à la semaine 48 chez 13 d'entre eux, entre la semaine 48 et la semaine 96 chez 3 d'entre eux et entre la semaine 96 et la semaine 144 de traitement chez 2 d'entre eux. Les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 17) et K65R (n = 5) de la transcriptase inverse et E92Q (n = 9), N155H (n = 5), Q148R (n = 3), T66I (n = 2) et T97A (n = 1) de l'intégrase. Dans des cas isolés, d'autres mutations de l'intégrase sont apparues en plus d'une mutation primaire à l'origine de la résistance à l'INSTI : H51Y, L68V, G140C, S153A, E157Q et G163R.

La plupart des patients ayant développé des mutations à l'origine d'une résistance à l'elvitégravir ont développé des mutations à l'origine d'une résistance à la fois à l'emtricitabine et à l'elvitégravir.

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

Dans l'analyse phénotypique des isolats issus des patients de la population de l'analyse de résistance, 13 patients (31 %) avaient des isolats du VIH-1 présentant une réduction de la sensibilité à l'elvitégavir, 17 patients (40 %) avaient une réduction de la sensibilité à l'emtricitabine et 2 patients (5 %) avaient une réduction de la sensibilité au ténofovir.

Dans l'étude GS-US-236-0103, 27 patients traités par Stribild présentaient un VIH-1 porteur de la mutation K103N associée aux INNTI dans la transcriptase inverse à l'inclusion. Ils avaient un taux de succès virologique (82% à la semaine 144) similaire à celui de la population globale (78%), et n'ont présenté aucune émergence de résistance à l'elvitégavir, à l'emtricitabine ou au ténofovir de leur VIH-1.

Chez les patients virologiquement contrôlés

Aucune émergence de résistance à STRIBILD n'a été observée au cours des études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés ayant changé de traitement après un traitement à base d'un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP + RTV) (étude GS-US-236-0115), d'un INNTI (étude GS-US-236-0121) ou du raltégravir (RAL) (étude GS-US-236-0123).

Vingt patients de ces études qui ont changé de traitement pour STRIBILD étaient déjà porteurs de la mutation K103N associée aux INNTI dans leur génotype avant de débiter le traitement antirétroviral initial. Le contrôle virologique a été maintenu jusqu'à 48 semaines chez 18 de ces 20 patients. En raison d'une violation du protocole, deux patients historiquement porteurs de la mutation K103N ont interrompu le traitement prématurément bien qu'ils présentaient un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. »

09.3 Tolérance

9.3.1 Patients naïfs : données de tolérance à long terme (144 semaines)

- **Données de tolérance à 144 semaines dans l'étude 102**

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable considéré comme lié au traitement était moindre dans le groupe STRIBILD (48,9%) que dans le groupe ATRIPLA (69,3%). La proportion de patients ayant présenté des effets indésirables de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement a été comparable entre STRIBILD (3,7%) et ATRIPLA (4,8%).

Tableau 4 : Résumé de tolérance : événements indésirables considérés comme liés au traitement dans l'étude 102 jusqu'à 144 semaines

| EI % | STRIBILD (n = 348) | ATRIPLA (n = 352) |
|---|--------------------|-------------------|
| EI de tous grades considérés comme liés au traitement | 48,9% | 69,3% |
| EI de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement | 3,7% | 4,8% |
| EI graves considérés comme liés au traitement | 1,1% | 2,0% |

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquemment retrouvés ont été :

- dans le groupe STRIBILD : les nausées (16,4%), les rêves anormaux (14,4%) et la diarrhée (11,2%).
- dans le groupe ATRIPLA : les rêves anormaux (27,0%), les vertiges (20,7%) et la diarrhée (11,2%).

Sur les 144 semaines, 6% des patients du groupe STRIBILD et 7,4% des patients du groupe ATRIPLA ont arrêté le traitement pour événement indésirable. Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement se sont principalement produits la première année de l'étude.

Tableau 5 : Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement dans l'étude 102 jusqu'à 144 semaines.

| EI ayant conduit à l'arrêt du traitement* | STRIBILD (n = 348) | | | ATRIPLA (n = 352) | | |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | S48 | S96 | S144 | S48 | S96 | S144 |
| EI ayant conduit à l'arrêt du traitement | 13 (3,7%) | +4 (+1,1%) | +4 (+1,1%) | 18 (5,1%) | +6 (+1,7%) | +2 (+0,6%) |
| Evénements rénaux | 5 (1,4%) [†] | +2 (+0,6%) [‡] | +1 (+0,3%) ^δ | 0 | 0 | 0 |
| Dépression | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 3 (0,9%) | +1 (+0,3%) | +1 (+0,3%) |
| Asthénie | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 1 (0,3%) | +1 (+0,3%) | 0 |
| Rêves anormaux | 0 | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |
| Anxiété | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3%) | +1 (+0,3%) | 0 |
| Insomnie | 0 | 0 | 0 | 1 (0,3%) | +1 (+0,3%) | 0 |
| Eruption cutanée et réactions d'hypersensibilité | 0 | 0 | 0 | 5 (1,4%) [§] | 0 | 0 |

* > 1 patient dans l'un ou l'autre des groupes jusqu'à S144

† Elévation de la créatinine sérique (n=2), insuffisance rénale (n=2), syndrome de Fanconi (n=1)

‡ Deux patients STB ont arrêté le traitement après S48 (ils avaient un DFGe à l'inclusion < 70 mL/min et des antécédents d'hypertension artérielle et de diabète)

δ Un patient STB a arrêté le traitement après S96 en raison d'une élévation de la créatinine

§ Rash, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse

• Données de tolérance à 144 semaines dans l'étude 103

La proportion de patients ayant rapporté un événement indésirable considéré comme lié au traitement était moindre dans le groupe STRIBILD (46,7%) que dans le groupe atazanavir+ritonavir + TRUVADA (atazanavir/ritonavir + TVD) (61,1%).

Tableau 6 : Résumé de tolérance : événements indésirables considérés comme liés au traitement dans l'étude 103 jusqu'à 144 semaines

| EI % | STRIBILD (n = 353) | Atazanavir/r +TVD (n = 355) |
|--|--------------------|-----------------------------|
| EI de tous grades considérés comme liés au traitement | 46,7% | 61,1% |
| EI de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement | 3,1% | 5,1% |
| EI graves considérés comme liés au traitement | 0,6% | 1,1% |

Les événements indésirables considérés comme liés au traitement les plus fréquemment retrouvés ont été :

- dans le groupe STRIBILD : nausées (15,0%), diarrhée (13,0%), céphalée (7,1%)
- dans le groupe atazanavir/ritonavir + TVD : diarrhée (16,9%), nausées (13,5%) et ictères oculaires (13,2%).

Sur les 144 semaines, 5,9% des patients du groupe STRIBILD et 8,3% des patients du groupe atazanavir + TVD ont arrêté le traitement pour événement indésirable.

Les événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement se sont principalement produits la première année de l'étude.

Tableau 7 : Evénements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement dans l'étude 103 jusqu'à 144 semaines (Ajana F. et al. SFLS 2014, Paris)

| EI ayant conduit à l'arrêt du traitement* | STRIBILD (n = 353) | | | Atazanavir/r +TVD (n = 355) | | |
|--|-----------------------|-------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------|------------|
| | S48 | S96 | S144 | S48 | S96 | S144 |
| EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (total) | 13 (3,7%) | +2 (+0,6%) | +6 (+1,7%) | 18 (5,1%) | +3 (+0,8%) | +9 (2,5%) |
| Evénements rénaux | 1 (0,3%) [†] | +2 (+0,6%) [‡] | +2 (+0,6%) | 1 (0,3%) [†] | +1 (+0,3%) [‡] | +6 (+1,7%) |
| Diarrhée | 2 (0,6%) | 0 | 0 | 1 (0,3%) | 0 | 0 |
| Fièvre | 2 (0,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | +1(+0,3%) |
| Nausées | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 4 (1,1%) | 0 | 0 |
| Vomissements | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |
| Asthénie | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |
| Subictère conjonctival | 0 | 0 | 0 | 4 (1,1%) | 0 | 0 |
| Ictère | 0 | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |
| Vertiges | 0 | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |
| Eruptioncutanée | 0 | 0 | 0 | 2 (0,6%) | 0 | 0 |

* > 1 patient dans l'un ou l'autre des groupes de traitement cumulativement à la semaine S144

† un patient STB a arrêté le traitement en raison d'une élévation de la créatinine et un patient ATV+RTV+TVD a arrêté en raison d'une toxicité signant une néphropathie

‡ un patient STB et un patient ATV+RTV+TVD ont arrêté le traitement en raison d'une élévation de la créatinine après S48

9.3.2 Patients virologiquement contrôlés

Le tableau 8 présente les événements indésirables dans les trois études réalisées chez des patients virologiquement contrôlés.

Tableau 8 : Etudes 115, 121, 123 : effets indésirables

| EI (%) | Etude 115 | | Etude 121 | | Etude 123 |
|---|------------------|---------------------|------------------|---------------------|-----------------|
| | STRIBILD (N=293) | IP/ r + TVD (N=140) | STRIBILD (N=291) | INNTI + TVD (N=143) | STRIBILD (N=48) |
| <i>Durée d'exposition au traitement en semaines, moyenne (ET)</i> | 65,9 (19,9) | 62,2 (23,5) | 63,8 (19,1) | 61,8 (21,8) | 49,3 (2,8) |
| <i>EI (tous grades)</i> | 79,2% | 74,3% | 81,4% | 74,8% | 89,6% |
| <i>EI (grades 3-4)</i> | 4,1% | 7,9% | 0,7% | 0 | 0 |
| <i>EI graves</i> | 5,8% | 6,4% | 4,8% | 4,2% | 2,1% |
| <i>EI entraînant l'arrêt du traitement</i> | 2,0% | 2,9% | 2,1% | 0,7% | 0 |
| <i>Décès lié au traitement</i> | 0 | 0,7% | 0,3% | 0 | 0 |

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans le groupe STRIBILD ont été la diarrhée, les nausées, la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures (Tableau 9).

Tableau 9 : Evénements indésirables les plus fréquents (> 5%)

| | Etude 115 | | Etude 121 | | Etude 123 |
|---|------------------|---------------------------|------------------|--------------------------|-----------------|
| | STB (N = 293) | IP + r + TVD (N = 140) | STB (N = 291) | INNTI + TVD (N = 143) | STB (N = 48) |
| Affections gastro-intestinales | | | | | |
| Diarrhée | 7,2% | 7,9% | 7,9% | 7% | 10,4% |
| Nausées | 7,2% | 2,9% | 7,9% | 2,8% | - |
| Infections | | | | | |
| Rhinopharyngite | 11,9% | 10% | 9,3% | 9,8% | - |
| Infection du tractus respiratoire supérieur | 8,2% | 4,3% | 9,6% | 7% | - |
| Affections musculo-squelettique et du tissu conjonctif | | | | | |
| Douleurs dorsales | 5,5% | 1,4% | - | - | 3,6% |
| Bursite | - | - | - | - | 6,3% |
| Affections du système nerveux | | | | | |
| Céphalées | 6,5% | 6,4% | 9,6% | 3,5% | 8,3% |
| Hypoesthésie | - | - | - | - | 6,3% |
| Affections psychiatriques | | | | | |
| Anxiété | 5,8% | 3,6% | - | - | 10,4% |
| Dépression | 4,1 | 5,7% | - | - | - |
| Insomnie | 3,4% | 5% | 5,8% | 4,9% | 12,5% |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | | | |
| Toux | 5,1% | 2,9% | 6,9% | 2,1% | - |
| Troubles généraux | | | | | |
| Fatigue | - | - | 5,5% | 0,7% | 10,4% |
| Affections immunitaires | | | | | |
| Allergies saisonnières | - | - | - | - | 6,3% |

9.3.3 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par STRIBILD a été considérée comme possible ou probable au cours des études cliniques menées chez des patients naïfs de tout traitement étaient des nausées (16%) et la diarrhée (12%) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 menées sur 144 semaines).

Le profil de sécurité d'emploi de STRIBILD chez les patients virologiquement contrôlés provenant des études GS-US-236-0115, GS-US-236-0121 et GS-US-236-0123 correspond au profil de sécurité d'emploi de STRIBILD observé chez les patients naïfs de tout traitement jusqu'à la semaine 48. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec STRIBILD au cours des études cliniques menées chez des patients virologiquement contrôlés étaient : nausées (3 % dans l'étude GS-US-236-0115 et 5% dans l'étude GS-US-236-0121) et fatigue (6% dans l'étude GS-US-236-0123).

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

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

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

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à STRIBILD d'après les études cliniques de phase III GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 et des effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation

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

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquents : asthénie
Fréquents : douleur, fatigue

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

² Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

³ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

⁴ Voir rubrique 4.8 du RCP, Description de certains effets indésirables particuliers pour plus de précisions.

⁵ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes ou des études cliniques menées sur l'emtricitabine chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale

Dans les études cliniques menées avec STRIBILD pendant 144 semaines, 13 (1,9 %) sujets du groupe STRIBILD (n = 701) et 8 (2,3 %) sujets du groupe ATV/r+FTC/TDF (n = 355) ont interrompu la prise du traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable au niveau rénal. Parmi ces interruptions, 7 dans le groupe STRIBILD et 1 dans le groupe ATV/r+FTC/TDF se sont produites au cours des 48 premières semaines. Les types d'effets indésirables observés avec STRIBILD au niveau rénal correspondent à ceux déjà observés avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Chez quatre (0,6 %) sujets ayant reçu STRIBILD, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie proximale ayant mené à l'interruption de STRIBILD au cours des 48 premières semaines. Aucun cas supplémentaire de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé entre la semaine 48 et la semaine 144. Deux des quatre sujets avaient une insuffisance rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine estimée inférieure à 70 mL/min) à l'inclusion. Chez ces 4 sujets, les analyses biologiques évocatrices d'une tubulopathie proximale se sont améliorées, sans conséquences cliniques, dès l'interruption de STRIBILD. Cependant, elles ne sont redevenues complètement normales chez aucun des sujets. Chez trois (0,8 %) sujets ayant reçu le traitement ATV/r+FTC/TDF, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie rénale proximale ayant mené à l'interruption du traitement ATV/r+FTC/TDF après la semaine 96 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il a été démontré que le cobicistat contenu dans STRIBILD provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement après l'instauration du traitement par STRIBILD, après quoi elles se sont stabilisées. Au bout de 144 semaines de traitement, la variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de Cockcroft-Gault était de $-14,0 \pm 16,6$ mL/min pour STRIBILD, $-1,9 \pm 17,9$ mL/min pour EFV/FTC/TDF et $-9,8 \pm 19,4$ mL/min pour ATV/r+FTC/TDF.

Cf. RCP pour les autres effets indésirables particuliers

Interactions avec la didanosine, lipides, lipodystrophie et anomalies métaboliques, syndrome de restauration immunitaire, ostéonécrose, acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose.

Population pédiatrique

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

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

Personnes âgées

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

Patients présentant une insuffisance rénale

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

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

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

09.4 Données d'utilisation

STRIBILD a été mis à disposition en France en février 2014.

Selon les données GERS (CMA décembre 2014), 20 333 boîtes (soit 609 990 comprimés) de STRIBILD ont été vendus en ville et 250 560 comprimés à l'hôpital, en 2014.

Sur la base d'une posologie recommandée de 1 comprimé par jour, cela correspond à un nombre théorique de 2 357 patients traités en 2014 (sur 11 mois).

09.5 Résumé & discussion

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

- deux études de phase III, contrôlées versus comparateur actif (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103), réalisées chez des patients naïfs, dont les résultats à 96 semaines ont été évalués par la Commission lors de la demande d'inscription de STRIBILD (cf. rubrique 9.1 Conclusion avis de la Commission du 6 novembre 2013).
- trois études de phase IIIb (études GS-US-236-0115, GS-US-236-0121 et GS-US-236-0123) réalisées chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans STRIBILD.

Aucune étude n'a comparé STRIBILD aux autres trithérapies à base d'inhibiteurs de l'intégrase : raltégravir, dolutégravir.

Les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 ont démontré la non-infériorité de STRIBILD versus une trithérapie à base d'INNTI + 2 INTI (ATRIPLA : association fixe d'éfavirenz + emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) ou versus une trithérapie à base d'IP + 2 INTI (atazanavir boosté par le ritonavir + l'association fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 et 96 semaines de traitement.

Les données de suivi à 144 semaines montrent la persistance de l'efficacité immuno-virologique de STRIBILD. A 144 semaines, le pourcentage de réponse virologique (analyse ITT) a été de 80% dans l'étude 102 (versus 75% chez les patients traités par ATRIPLA) et 78% dans l'étude 103 (versus 75% chez les patients traités par atazanavir/r). L'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 321 cellules/mm³ dans l'étude 102 (versus 300 cellules/mm³ chez les patients traités par ATRIPLA) et de 280 cellules/mm³ dans l'étude 103 (versus 293 cellules/mm³ chez les patients traités par atazanavir/r).

Dans l'étude GS-US-236-0115 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'IP/r (essentiellement darunavir et atazanavir), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour STRIBILD par rapport au maintien du traitement initial à base d'IP/r, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,3% (265/267) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (117/118) dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,1% ; IC 95% [-2,1% ; 3,7%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de répondeurs à 48 semaines de 93,8% (272/290) versus 87,1% (121/139) (différence 6,7% ; IC 95% [0,4% ; 13,7%]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 40 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 32 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'IP (différence 8 cellules/mm³, IC 95% [-29 ; 44]).

Dans l'étude GS-US-236-0121 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'INNTI (essentiellement ATRIPLA), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour STRIBILD par rapport au maintien du traitement initial à base d'INNTI, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,3% (267/269) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (123/1124) dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,1% ; IC 95% [-2,1% ; 3,5%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de répondeurs à 48 semaines de 93,4% (271/290) versus 88,1% (126/143) (différence 5,3% ; IC 95% [-0,5 % ; 12,0 %]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 56 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 58 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'INNTI (différence -2 cellules/mm³, IC 95% [-35 ; 32]).

Une étude de phase IIIb (étude GS-US-236-0123) a évalué l'efficacité du remplacement d'un traitement avec la trithérapie raltégravir + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir DF) par STRIBILD pendant 48 semaines, chez 48 patients infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement. Compte tenu du nombre limité de patients inclus, cette étude n'est pas pertinente dans le cadre de cette évaluation. Aussi, la stratégie de remplacement d'une trithérapie à base de l'association raltégravir + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir DF) par STRIBILD chez des patients virologiquement contrôlés ne peut être validée avec les données disponibles.

En conclusion, les nouvelles données présentées confirment l'efficacité immuno-virologique de STRIBILD avec un profil de résistance et de tolérance compatible avec les résultats antérieurement connus. Dans les différentes études, STRIBILD a été non inférieur aux comparateurs étudiés avec un profil de tolérance satisfaisant. En revanche, les effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentialisateur du cobicistat, et devront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le cadre du PGR. Les données résistance reflètent une barrière génétique relativement basse de la résistance à l'elvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir. De plus, la résistance est croisée entre l'elvitégravir et le raltégravir.

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

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

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

Place de STRIBILD

La spécialité STRIBILD (association fixe de fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine/elvitégavir/cobicistat) permet une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez le patient naïf ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

Par rapport aux autres associations à base d'INI actuellement disponibles (raltégravir et dolutégravir), STRIBILD n'offre aucun avantage au plan clinique comme au plan biologique. Sa tolérance a été satisfaisante dans les études, mais les effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentialisateur du cobicistat. En matière de résistance, la barrière génétique de l'elvitégavir est faible comme celle du raltégravir et inférieure à celle du dolutégravir, avec un risque de sélection de variants résistants (tant aux inhibiteurs d'intégrase qu'aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse) en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir ou avec le dolutégravir, et la résistance est croisée entre l'elvitégavir et le raltégravir. Par ailleurs, il est à noter que STRIBILD possède un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liés au cobicistat, contre-indiquant son utilisation avec de nombreux médicaments (cf. RCP rubriques 4.4 et 4.5) et la gamme complète d'interactions médicamenteuses n'est pas connue.

Compte tenu :

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

la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité STRIBILD représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique, et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

▀ Intérêt de santé publique attendu

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

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA est un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre un impact de la spécialité STRIBILD sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité par rapport aux autres tri-thérapies disponibles.

STRIBILD ne semble donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact de STRIBILD sur la santé publique.

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

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

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 100%

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux autres trithérapies avec inhibiteur de l'intégrase recommandées dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

011.3 Population cible

La population cible de STRIBILD est constituée par les patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débuter un traitement antirétroviral. D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste $> 500/\text{mm}^3$, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

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

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

Selon la base de données FHDH⁷,

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

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

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

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le STRIBILD dans le cadre d'une trithérapie chez le sujet naïf sera inférieure à 13 000 patients car son utilisation devrait être limitée en raison des réserves liées à sa barrière génétique basse, la toxicité rénale et les possibles interactions liées au cobicistat.

A titre indicatif, selon les données de vente présentées par le laboratoire (source GERS janvier-mars 2015), moins de 6 000 patients seraient actuellement traités par STRIBILD (toute population confondue).

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

⁶ Données CNAMTS 2013.

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

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

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

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

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

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

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