

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
26 juin 2019

emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir disoproxil

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

Boîte de 30 (CIP : 34009 274 264 5 2)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR09 (Antiviraux pour le traitement des infections VIH en association)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« 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.</p> <p>STRIBILD est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 24 mai 2013 (procédure centralisée) Rectificatifs : <ul style="list-style-type: none">• Rubrique 4.5 - Ajout d'interactions (anticoagulants, statines, contraceptifs oraux) - 18.01.2018• Rubrique 4.3 - Ajout de contre-indication (lurasidone) - 22.05.2018• Rubrique 4.3 - Ajout de contre-indication (dabigatran exilate) - 28.06.2018• Rubrique 4.5 - Ajout d'interaction (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir) - 19.07.2018• Rubrique 4.4 - Ajout de l'hépatite auto-immune parmi les maladies auto-immunes rapportées (13.09.2018)• Rubrique 4.4 - Mise à jour du texte excipients (lactose) ; rubrique 5.1 - Ajout de données de tolérance de l'étude GS-US-104-0352 - 13.12.2018• Rubriques 4.2, 4.4, 4.6 et 5.2 du RCP de STRIBILD et de GENVOYA - elvitégravir/cobicistat et grossesse - 08.04.2019 (cf. 4.2 Tolérance) PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classification ATC	Année 2019 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR Antiviraux pour le traitement des infections VIH en association J05AR09 Emtricitabine, ténofovir disoproxil, elvitégravir et cobicistat

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 08/02/2019.

Dans l'avis du 21 octobre 2015 (Modification des conditions d'inscription suite au changement de libellé des indications de l'AMM)¹, la Commission a considéré que le SMR de STRIBILD était important dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, 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 ».

Dans l'avis du 25 juillet 2018 (Extension d'indication - AMM octobre 2017)², la Commission a attribué un SMR insuffisant à STRIBILD dans « le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ».

La Commission a considéré que STRIBILD n'avait pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette extension d'indication en raison :

- des données de pharmacocinétiques disponibles montrant une surexposition importante

¹https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13638_STRIBILD_PIC_MCI_Avis3_CT13638.pdf

²https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16834_STRIBILD_PIC_EI_p%C3%A9diatrie_Avis2_CT16834.pdf

liée à l'utilisation de la forme adulte, ce qui expose à un risque de toxicités rénale et osseuse cette population en croissance,

- de l'existence de GENVOYA, ayant la même composition, à la différence de la forme de ténofovir, suggérant un meilleur profil de tolérance notamment rénale et phospho-calcique,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance en particulier pour le dolutégravir.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription dans les mêmes conditions.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 ».

STRIBILD est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les données cliniques d'efficacité suivantes :

- les résultats de l'étude de non-infériorité WAVES^{3,4} (NCT01705574), randomisée, double-aveugle, évaluant l'efficacité de l'association fixe elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EVG/COBI/FTC/TDF) versus l'association atazanavir/ritonavir + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (ATV/r+FTC/TDF) à 48 semaines de traitement chez des femmes infectées par le VIH-1, naïves de tout traitement antirétroviral ;
- les résultats de l'étude de non-infériorité STRATEGY-NNRTI^{5,6,7} (NCT01495702), randomisée, en ouvert, ayant évalué l'efficacité à 48 et 96 semaines d'un traitement par l'association fixe

³ Squires K, Kityo C, Hodder S et al. Integrase inhibitor versus protease inhibitor based regimen for HIV-1 infected women (WAVES): a randomised, controlled, double-blind, phase 3 study. *Lancet HIV*. 2016 Sep;3(9):e410-e420.

⁴ Kulkarni R, Hodder SL, Cao H et al. Week 48 resistance analysis of Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir DF versus Atazanavir + Ritonavir + Emtricitabine/Tenofovir DF in HIV-1 infected women (WAVES study GS-US-236-0128). *HIV Clin Trials*. 2017 Jul;18(4):164-173.

⁵ Pozniak A, Markowitz M, Mills A et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):590-9.

EVG/COBI/FTC/TDF versus une trithérapie associant FTC/TDF et un INNTI chez des patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés par cette trithérapie à l'inclusion dans l'étude⁸ ;

- les résultats de l'étude de non-infériorité STRATEGY-PI^{9,10,11} (NCT01475838), randomisée, en ouvert ayant évalué l'efficacité à 48 et 96 semaines d'un traitement par l'association fixe EVG/COBI/FTC/TDF versus une trithérapie associant FTC/TDF et un IP chez des patients adultes infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés par cette trithérapie à l'inclusion dans l'étude⁸ ;
- l'analyse poolée des données à 144 semaines issues des études GS-US-292-0104 (NCT01780506) et GS-US-292-0111 (NCT01797445)¹² de non-infériorité, randomisées, double-aveugle ayant évalué l'efficacité de l'association fixe EVG/C/FTC/TAF (GENVOYA) versus l'association fixe EVG/C/FTC/TDF (STRIBILD), chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Les données à 48 et 96 semaines de ces deux études ont été analysées par la Commission lors de la demande d'inscription de la spécialité GENVOYA¹³ ;
- les données d'une étude non comparative¹⁴, monocentrique, prospective, évaluant l'efficacité à 48 semaines du traitement antirétroviral par EVG/COBI/FTC/TDF instauré chez 151 patients infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par un autre traitement antirétroviral à l'inclusion dans l'étude.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de TRIBILD.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 27 août 2017 au 26 août 2018).

► Une information relative à la grossesse et au traitement par l'association elvitégravir/cobicistat a été transmise par l'ANSM aux professionnels de santé en mars 2019¹⁵.

⁶ Pozniak A, Flamm J, Antinori A, et al. Switching to the single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir DF from non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: Week 96 results of STRATEGY-NNRTI. *HIV Clin Trials*. 2017 Jul;18(4):141-148.

⁷ Mills A, Garner W, Pozniak, et al. A, Patient-Reported Symptoms Over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase IIIb Non-Inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Co-Formulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF versus Continuation of Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient*. 2015 Aug;8(4):359-71.

⁸ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13638_STRIBILD_PIC_MCI_Avis3_CT13638.pdf

⁹ Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results of a randomised, open-label, phase 3b, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):581-9.

¹⁰ Arribas JR, DeJesus E, van Lunzen J, et al. Simplification to single-tablet regimen of elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir DF from multi-tablet ritonavir-boosted protease inhibitor plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF regimens: week 96 results of STRATEGY-PI. *HIV Clin Trials*. 2017 May;18(3):118-25.

¹¹ Gathe J, Arribas JR, Van Lunzen J, et al. Patient-Reported Symptoms over 48 Weeks in a Randomized, Open-Label, Phase 3b Non-inferiority Trial of Adults with HIV Switching to Coformulated Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabine, and Tenofovir DF Versus Continuation of Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor with Emtricitabine and Tenofovir DF. *Patient*. 2015 Oct;8(5):445-54.

¹² Arribas JR, Thompson M, Sax PE, et al. Brief Report: Randomized, Double-Blind Comparison of Tenofovir Alafenamide (TAF) vs Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF), Each Coformulated With Elvitegravir, Cobicistat, and Emtricitabine (E/C/F) for Initial HIV-1 Treatment: Week 144 Results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2017 Jun 1;75(2):211-8.

¹³ https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14810_GENVOYA_PIC_INS_Avis2_CT14810.pdf

¹⁴ Perrier M, Charpentier C, Peytavin G et al. Switch as maintenance to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate: week 48 results in a clinical cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2017 Jun 1;72(6):1745-51.

¹⁵ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Genvoya-R-Stribild-R-risque-ac cru-d-echec-virologique-et-secondairement-de-transmission-de-l-infection-VIH-de-la-mere-a-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

En juin 2018, un risque accru d'échec virologique et secondairement de transmission de l'infection VIH de la mère à l'enfant en raison d'une réduction de l'exposition pharmacocinétique au darunavir « boosté » par le cobicistat avait été identifié pendant la grossesse.

Les données pharmacocinétiques de l'elvitégravir et du cobicistat chez des femmes traitées par STRIBILD ont montré des concentrations plasmatiques faibles de ces produits au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, exposant au risque de sous-exposition à l'elvitégravir ; il est recommandé de ne pas instaurer un traitement par elvitégravir/cobicistat pendant la grossesse et de prescrire un traitement alternatif chez les femmes ayant débuté une grossesse pendant le traitement par elvitégravir/cobicistat.

► Depuis la dernière soumission à la Commission (avis du 28 juillet 2018), des modifications de RCP ont été réalisées : Rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 5.1, 5.2 (cf. Annexe)

► Plan de gestion des risques européen associé à l'AMM

Risques identifiés importants :

- Néphrotoxicité, événements osseux liés à la tubulopathie rénale proximale/perte de densité minérale osseuse (Tenofovir DF)
- Idées suicidaires/tentative de suicide chez des patients ayant des antécédents de dépression ou de maladies psychiatriques (elvitégravir)
- Utilisation concomitante de médicaments contre-indiqués avec STRIBILD (cobicistat, elvitégravir).

Risques potentiels importants : aucun

Informations manquantes :

- Tolérance long terme chez les adolescents (STB)
- Tolérance pendant la grossesse et l'allaitement (EVG, COBI, FTC, TDF)
- Tolérance chez les patients ayant une insuffisance rénale (STB [as a STR])
- Tolérance chez les patients ayant un trouble de la conduction cardiaque (COBI)

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité STRIBILD est estimé à 4 691 (7 125 prescriptions en 2017 ; 8 454 prescriptions en 2016).

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Données de vente et données de l'assurance maladie

En 2016, le nombre de patients traités par STRIBILD était estimé, selon les bases de données, entre 1736 patients (Xpr-SO)¹⁶ et 1936 patients (Médic'AM)¹⁷.

Selon les données GERS (CMA août 2018), 26 834 boîtes de STRIBILD ont été vendues dans l'année en ville et à l'hôpital. En 2018 et selon les sources, le nombre de patients traités était estimé à moins de 700 patients traités par an avec une estimation de 517 patients à partir de Xpr-So, 579 patients à partir du GERS-Officine¹⁸ et 632 patients à partir de Medic'AM.

¹⁶ Base de données de la société OpenHealth - recueil des ventes effectuées auprès d'un panel constant d'officine (3 054 officines) - France métropolitaine (hors Corse).

¹⁷ Base de données de l'assurance maladie - médicaments remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie, en France entière.

¹⁸ Groupement d'intérêt économique créé par les entreprises du médicament (plus de 90% des laboratoires pharmaceutiques sont adhérents) - Spécialités pharmaceutiques livrées aux officines dans la France métropolitaine et DOM-TOM.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infection par le VIH-1 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{19,20}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 21 octobre 2015, la place de STRIBILD dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Actuellement, 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) :

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

Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement (Morlat avril 2018)²¹

2 INTI	INNTI	N cp/j	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	- Uniquement si CV _V < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ - 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	- 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
2 INTI	INI	N cp/j	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	- Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	- Uniquement si HLA-B*5701 négatif - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégavir/cobicistat 150/150 mg x 1	1/1	- 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 cps de 600mg)	3/1	- Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r	N cp/j	Commentaires

¹⁹ <https://cns.sante.fr/>

²⁰ <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/11/what-to-start>

²¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts - sous la direction du Professeur Philippe Morlat. Mai 2017. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/ritonavir 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 inhibiteur de l'intégrase (INI) n'était pas disponible lors de l'actualisation des recommandations françaises. BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) fait désormais partie des options préférentielles de première intention lorsqu'une stratégie de traitement avec un INI est envisagée²².

Dans les recommandations américaines, 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).

Place de STRIBILD dans la stratégie thérapeutique

La spécialité STRIBILD (ténofovir disoproxil/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat) permet une simplification thérapeutique (1 cp/j) lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez les patients adultes (âgés de plus de 18 ans) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) ne possédant pas de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

GENVOYA (ténofovir alafénamide/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat), dont la composition diffère de STRIBILD par la prodrogue du ténofovir utilisé (ténofovir alafénamide), aurait un meilleur profil de tolérance rénal et osseux. A noter que l'augmentation des paramètres lipidiques rapportée avec GENVOYA, liée à l'effet hypolipémiant du ténofovir disoproxil, devra faire l'objet d'un suivi particulier. Contrairement à STRIBILD, l'utilisation de GENVOYA est envisageable chez les sujets adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) et en cas d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min).

Par rapport aux autres associations à doses fixes d'au moins 3 agents hautement actifs actuellement disponibles, ces deux trithérapies associent deux INTI avec l'elvitégravir dont la barrière génétique de résistance est faible et inférieure à celle du dolutégravir et du bictégravir (INI) et des inhibiteurs de protéases associés au ritonavir (IP/r). Ces deux trithérapies possèdent un potentiel d'interactions médicamenteuses élevé liées au cobicistat.

Compte-tenu des données de pharmacocinétiques de ces trithérapies observées au cours de la grossesse et du risque d'échec virologique lié à une sous-exposition à l'elvitégravir, il serait souhaitable de réaliser un dosage plasmatique des antirétroviraux pour tout patient traité par STRIBILD ou GENVOYA afin de s'assurer de l'obtention de concentrations optimales de cet inhibiteur de l'intégrase.

Chez la femme enceinte, la Commission rappelle que compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, un effet classe ne pouvant être exclu, lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase (incluant raltégravir, elvitégravir, bictégravir) est souhaitable pour une femme en âge de procréer et dans l'attente de données complémentaires, celle-ci doit être informée du risque potentiel de malformation du tube neural. Il est également nécessaire de prescrire une méthode contraceptive efficace à ces femmes.

²² Cf. 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/biktary-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

Lorsqu'une stratégie de traitement avec un inhibiteur de l'intégrase est envisagée, compte tenu :

- du risque potentiel important de toxicité rénale et osseuse (liés au fumarate de ténofovir disoproxil),
- de la faible barrière génétique à la résistance de l'elvitégravir et de l'existence d'alternatives thérapeutiques dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, tels que le dolutégravir et le bictégravir,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment dans cette classe thérapeutique des INI, tels que le dolutégravir et le raltégravir, de meilleurs profils de tolérance et d'interactions médicamenteuses,
- de la nécessité d'adjoindre à l'elvitégravir un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, dont le potentiel d'interactions médicamenteuses est élevé,
- du fait que l'association elvitégravir/cobicistat ne doit pas être instaurée pendant la grossesse et qu'un traitement alternatif est recommandé chez les femmes ayant débuté une grossesse au cours d'un traitement par l'association²³,

la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité STRIBILD est une option thérapeutique de deuxième intention, en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale ou osseuse. STRIBILD 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 faible barrière génétique à la résistance de l'elvitégravir.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du DATE n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 de résistance faible de l'elvitégravir.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est une option thérapeutique de deuxième intention.

▶ Intérêt de santé publique :

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée. STRIBILD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'infection par le VIH.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRIBILD reste important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à l'un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD. Du fait d'un risque potentiel de malformation congénitale suspecté lors de

²³ <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Genvoya-R-Stribild-R-risque-accru-d-echec-virologique-et-secondairement-de-transmission-de-l-infection-VIH-de-la-mere-a-l-enfant-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

l'utilisation d'un autre inhibiteur de l'intégrase et d'un possible effet de classe, STRIBILD n'est pas recommandé chez la femme en âge de procréer. Du fait d'un risque de transmission mère-enfant, lié à une probable sous-exposition à l'élvitégravir en présence de cobicistat, STRIBILD ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte.

La Commission considère que le SMR de STRIBILD est insuffisant chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM chez les patients âgés de plus de 18 ans.

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

► **Conditionnements**

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

06 ANNEXE – TABLEAU COMPARATIF DES RCP

	RCP du 19 octobre 2017	Rectificatif d'AMM du 8 avril 2019
4. INFORMATIONS CLINIQUES		
4.2 Posologie et mode d'administration		<p>[...] <u>Populations particulières</u> [...] <i>Grossesse</i> Un traitement par cobicistat et elvitégravir pendant la grossesse entraîne une exposition plus faible à l'elvitégravir (voir rubriques 4.4 et 5.2). Par conséquent, un traitement par Stribild ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Stribild doit être changé (voir rubriques 4.4 et 4.6). [...]</p>
4.3 Contre-indications	<p>[...] Co-administration de Stribild avec les médicaments suivants, en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital, ou de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Stribild (voir rubrique 4.5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine • antiarythmiques : amiodarone, quinidine • anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne 	<p>[...] La co-administration de Stribild est contre-indiquée avec les médicaments dont la clairance dépend largement du CYP3A et pour lesquels les concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital. Stribild ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubrique 4.5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques : alfuzosine • antiarythmiques : amiodarone, quinidine • dérivés de l'ergot de seigle :

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> • antimycobactériens : rifampicine • dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine • agents de motilité gastro-intestinale : cisapride • produits à base de plantes : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) • inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine • neuroleptiques : pimozide • inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire • sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam <p>[...] <u>Syndrome de Restauration Immunitaire</u> [...] L'apparition de maladies auto-immunes (comme</p>	<ul style="list-style-type: none"> dihydroergotamine, ergométrine, ergotamine • agents de motilité gastro-intestinale : cisapride • inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : lovastatine, simvastatine • neuroleptiques/antipsychotiques : pimozide, lurasidone • inhibiteurs de la PDE-5 : sildénafil, utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire • sédatifs/hypnotiques : midazolam par voie orale, triazolam <p>La co-administration de Stribild est contre-indiquée avec les médicaments qui sont des inducteurs puissants du CYP3A en raison du risque potentiel de perte de réponse virologique et de résistance éventuelle à Stribild. Stribild ne doit donc pas être co-administré avec les médicaments suivants (liste non exhaustive) (voir rubrique 4.5) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anticonvulsivants : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • antimycobactériens : rifampicine • produits à base de plantes : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) <p>La co-administration est contre-indiquée avec le dabigatran étexilate, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...] <u>Syndrome de Restauration Immunitaire</u> [...]</p>
--	---	--

	<p>la maladie de Basedow) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.</p> <p>[...]</p> <p><u>Co-administration d'autres médicaments</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Impératifs en matière de contraception</i></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). La co-administration de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.</p> <p>[...]</p> <p><i>Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C</i></p> <p>Il a été montré que la co-administration de fumarate de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du fumarate de ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir en présence d'un</p>	<p>L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée dans le cadre d'une restauration immunitaire. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement.</p> <p>[...]</p> <p><u>Co-administration d'autres médicaments</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Impératifs en matière de contraception</i></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser soit un contraceptif hormonal contenant au moins une dose de 30 µg d'éthinylestradiol et la drospirénone ou le norgestimate, comme progestatif, soit une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.5 et 4.6). L'utilisation de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant d'autres progestatifs doit être évitée (voir rubrique 4.5). Une augmentation des concentrations plasmatiques de drospirénone est attendue en cas de co-administration avec Stribild et une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie (voir rubrique 4.5).</p> <p>[...]</p> <p><i>Utilisation avec certains agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C</i></p> <p>Il a été montré que la co-administration de ténofovir disoproxil avec lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir augmente les concentrations plasmatiques de ténofovir, en particulier en cas d'utilisation concomitante avec un traitement contre le VIH contenant du ténofovir disoproxil et un potentialisateur pharmacocinétique (ritonavir ou cobicistat). La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil dans le</p>
--	--	---

	<p>potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir avec Stribild doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante Stribild avec lédipasvir/sofosbuvir ou sofosbuvir/velpatasvir doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil.</p> <p>[...]</p>	<p>cadre d'un traitement par lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir en présence d'un potentialisateur pharmacocinétique n'a pas été établie. Les risques et les bénéfices potentiels associés à la co-administration de lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpastavir/voxilaprévir avec Stribild doivent être pris en compte, en particulier chez les patients présentant un risque accru de dysfonctionnement rénal. Les patients recevant de façon concomitante Stribild avec lédipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir ou sofosbuvir/velpastavir/voxilaprévir doivent être surveillés afin de détecter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil.</p> <p>[...]</p> <p><u>Grossesse</u></p> <p>Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne des expositions plus faibles à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Stribild ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Stribild doit être changé (voir rubriques 4.2 et 4.6).</p> <p><u>Excipients</u></p> <p>Stribild contient du lactose monohydraté. En conséquence, Les patients présentant des</p>
--	--	--

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

[...]

Utilisation concomitante contre-indiquées

[...]

La co-administration de Stribild avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui engendre un risque potentiel de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital telles que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Stribild avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinidine, le cisapride, le pimozide, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

~~troubles héréditaires rares~~ une d'intolérance au galactose, ~~deun~~ déficit total en lactase ~~de Lapp~~ ou de malabsorption du glucose/ et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

[...]

Utilisation concomitante contre-indiquées

[...]

La co-administration de Stribild avec certains médicaments principalement métabolisés par le CYP3A peut être à l'origine d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces produits, ce qui engendre un risque potentiel de réactions graves et/ou mettant en jeu le pronostic vital telles que : vasospasme ou ischémie périphériques (avec la dihydroergotamine, l'ergotamine ou l'ergométrine par ex.), myopathie, notamment rhabdomyolyse (avec la simvastatine ou la lovastatine par ex.), sédation prolongée ou accrue, ou dépression respiratoire (avec le midazolam par voie orale ou le triazolam par ex.). La co-administration de Stribild avec d'autres médicaments principalement métabolisés par le CYP3A, comme l'amiodarone, la quinidine, le cisapride, le pimozide, la lurasidone, l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Tableau 1 : Interactions entre les composants individuels de Stribild et d'autres médicaments

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ¹	Recommandation concernant la co-administration avec Stribild
ANTI-INFECTIEUX		
[...]		
Agents antiviraux contre le virus de l'hépatite C (VHC)		
Télaprévir (750 mg trois fois par jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)⁴	Télaprévir : ASC : ↔ Cmin : ↔ Cmax : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ Cmin : ↑ 29 % Cmax : ↔ Cobicistat : ASC : ↔ Cmin : ↑ 232 % Cmax : ↔	Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire lorsque Stribild est co-administré avec le télaprévir.
Bocéprévir	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée.	La co-administration avec Stribild n'est pas recommandée.
[...]		

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ¹	Recommandation concernant la co-administration avec Stribild
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprèvir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg une fois par jour) ⁶ + Emtricitabine/Ténofovir disoproxil (200 mg/245 mg une fois par jour) ⁷	<p>Une co-administration avec Stribild peut entraîner une augmentation de l'exposition au ténofovir.</p> <p>Emtricitabine : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↔</p> <p>Ténofovir : ASC : ↑ 39 % C_{max} : ↑ 48 % C_{min} : ↑ 47 %</p>	L'augmentation des concentrations plasmatiques de ténofovir résultant de la co-administration de Stribild et de sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir peut augmenter les effets indésirables associés au ténofovir disoproxil, y compris les troubles rénaux. La sécurité d'emploi du ténofovir disoproxil utilisé avec sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir et un
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprèvir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg une fois par jour) ⁶ + Elvitégravir/Cobicistat (150 mg/150 mg une fois par jour) ⁸	<p>Sofosbuvir : ASC : ↔ C_{max} : ↑ 27 % C_{min} : NA</p> <p>GS-331007⁵ : ASC : ↑ 43 % C_{max} : ↔ C_{min} : NA</p> <p>Velpatasvir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 46 %</p> <p>Voxilaprèvir : ASC : ↑ 171 % C_{max} : ↑ 92 % C_{min} : ↑ 350 %</p> <p>Elvitégravir : ASC : ↔ C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 32 %</p> <p>Cobicistat : ASC : ↑ 50 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 250 %</p>	<p>potentialisateur pharmacocinétique (p. ex., cobicistat) n'a pas été établie.</p> <p>Cette association doit être utilisée avec précaution, en assurant une surveillance fréquente de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).</p>

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ¹	Recommandation concernant la co-administration avec Stribild
[...]		
CONTRACEPTIFS ORAUX		
Drospirénone/ Éthinylestradiol (dose unique de 3 mg/0,02 mg)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)	Interaction avec Stribild non étudiée. <i>Attendue</i> Drospirénone : ASC : ↑	Les concentrations plasmatiques de la drospirénone peuvent être augmentées lorsqu'elle est co-administrée avec des médicaments contenant du cobicistat. Une surveillance clinique est recommandée en raison du risque potentiel d'hyperkaliémie
Norgestimate (0,180/0,215 mg 1x/jour)/Éthinylestradiol (0,025 mg 1x/jour)/ Elvitégravir (150 mg 1x/jour) ⁴ /Cobicistat (150 mg 1x/jour) ⁴	Norgestimate : ASC : ↑ 126 % C _{min} : ↑ 167 % C _{max} : ↑ 108 % Éthinylestradiol : ASC : ↓ 25 % C _{min} : ↓ 44 % C _{max} : ↔ Elvitégravir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	La co-administration de Stribild et d'un contraceptif hormonal doit se faire avec prudence. Le contraceptif hormonal doit contenir au moins 30 µg d'éthinylestradiol, ainsi qu'un progestatif, la drospirénone ou le norgestimate, ou les patientes doivent utiliser une autre méthode de contraception fiable (voir rubriques 4.4 et 4.6). Les effets à long terme d'augmentations importantes de l'exposition à la progestérone ne sont pas connus à un progestatif ne sont pas connus.. La co-administration de Stribild avec des contraceptifs oraux contenant des progestatifs autres que le norgestimate n'a pas été étudiée et doit donc être évitée.
[...]		
ANTICOAGULANTS		
Warfarine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de warfarine peuvent être modifiées en cas de co-administration avec Stribild.	Une surveillance du rapport normalisé international (INR) est recommandée en cas de co-administration avec Stribild. La surveillance de l'INR doit être poursuivie pendant les premières semaines suivant l'arrêt du traitement par Stribild.

Médicament par classes thérapeutiques	Effets sur la concentration des médicaments Pourcentage moyen de variation de l'ASC, la C _{max} , la C _{min} ¹	Recommandation concernant la co-administration avec Stribild
Dabigatran	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations de dabigatran peuvent augmenter en cas de co-administration avec Stribild. La co-administration avec Stribild peut augmenter les concentrations plasmatiques du dabigatran avec des effets similaires à ceux observés avec d'autres inhibiteurs puissants de la P-gp.	Une surveillance clinique est recommandée lorsque le dabigatran est co-administré avec des inhibiteurs de la P-gp. Le test de coagulation aidera à identifier les patients présentant un risque hémorragique accru dû à l'exposition accrue au dabigatran. La co-administration de Stribild avec le dabigatran est contre-indiquée.
Apixaban Rivaroxaban Edoxaban	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. La co-administration avec Stribild peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'AOD, ce qui peut induire un risque hémorragique accru.	La co-administration de l'apixaban, du rivaroxaban ou de l'edoxaban avec Stribild n'est pas recommandée.
[...]		
INHIBITEURS DE LA HMG CO-A RÉDUCTASE		
[...]		
Atorvastatine (dose unique de 10 mg)/Elvitégravir (150 mg 1x/jour)/Cobicistat (150 mg 1x/jour)/Emtricitabine (200 mg 1x/jour)/Ténofovir alafénamide (10 mg 1x/jour)	Atorvastatine : ASC : ↑160 % C _{min} : NC C _{max} : ↑132 % Elvitégravir : ASC : ↔ C _{min} : ↔ C _{max} : ↔	Les concentrations d'atorvastatine augmentent lorsqu'elle est co-administrée avec de l'elvitégravir et du cobicistat. Commencer par la dose d'atorvastatine la plus faible possible sous étroite surveillance en cas de co-administration avec Stribild.
Atorvastatine Pitavastatine	Interaction avec les composants de Stribild non étudiée. Les concentrations d'atorvastatine et de pitavastatine peuvent augmenter en cas de co-administration avec de l'elvitégravir et du cobicistat.	La co-administration d'atorvastatine avec Stribild n'est pas recommandée. Si l'utilisation d'atorvastatine est jugée absolument nécessaire, la dose d'atorvastatine la plus faible possible doit être administrée, sous étroite surveillance de la sécurité. Des précautions sont nécessaires lorsque Stribild est administré en association avec de la pitavastatine.
[...]		

NA = non applicable

NC = non calculé

AOD = anticoagulant oral direct

- ¹ Lorsque l'on dispose de données issues d'études d'interactions médicamenteuses.
- ² Ces études ont été réalisées avec de l'élvitégravir boosté par le ritonavir.
- ³ Il s'agit de médicaments appartenant à la même classe pour lesquels des interactions similaires pourraient être attendues/prédites.
- ⁴ Cette étude a été menée avec Stribild.
- ⁵ Principal métabolite circulant du sofosbuvir.
- ⁶ Étude menée avec 100 mg de voxilaprèvir supplémentaires afin d'obtenir des expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.
- ⁷ Étude menée avec emtricitabine/ténofovir disoproxil + darunavir (800 mg) + ritonavir (100 mg).
- ⁸ Étude menée avec le comprimé d'association fixe elvitégravir/cobicistat/emtricitabine//ténofovir alafénamide.

Études menées avec d'autres médicaments

Selon les études d'interactions médicamenteuses menées avec les composants de Stribild, aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'a été observée ou n'est à prévoir entre les composants de Stribild et les médicaments suivants : entécavir, famciclovir, famotidine, oméprazole, ribavirine et sertraline.

	Rectificatif d'AMM datant du 19 octobre 2017	Rectificatif d'AMM datant du 8 avril 2019
4.6 Fertilité, grossesse et allaitement		<p>[...] <u>Grossesse</u> [...] Il a été montré qu'un traitement par cobicistat et elvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse entraîne une exposition plus faible à l'elvitégravir (voir rubrique 5.2). Les concentrations en cobicistat diminuent et peuvent ne pas produire un effet booster suffisant. La réduction importante de l'exposition à l'elvitégravir peut entraîner un échec virologique et un risque accru de transmission de l'infection par le VIH de la mère à l'enfant. Par conséquent, un traitement par Stribild ne doit pas être instauré pendant la grossesse et le traitement antirétroviral des femmes ayant débuté une grossesse pendant un traitement par Stribild doit être changé (voir rubriques 4.2 et 4.4).</p>
4.8 Effets indésirables	<p>[...] <u>Description de certains effets indésirables particuliers</u> [...] <i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4). [...]</p>	<p>[...] <u>Description de certains effets indésirables particuliers</u> [...] <i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).</p>

	<p><u>Populations pédiatriques</u> [...] <i>Etudes avec le ténofovir disoproxil</i> [...] Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au fumarate de ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 313 semaines. Quatre des 89 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil. [...]</p> <p><u>Autre(s) population(s) particulière(s)</u> 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). [...]</p>	<p>[...]</p> <p><u>Populations pédiatriques</u> [...] <i>Etudes avec le ténofovir disoproxil</i> [...] Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 331 semaines. Huit des 89 patients (9,0 %) ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, 3 patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le ténofovir disoproxil. [...]</p> <p><u>Autre(s) population(s) particulière(s)</u> [...]</p>
<p>5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES</p> <p>5.1 Propriétés pharmacodynamiques</p>	<p>[...]</p>	<p>[...]</p>

<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>Dans l'étude GS-US-104-0352, 4 sur 89 des patients pédiatriques exposés au fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale (exposition médiane au fumarate de ténofovir disoproxil : 104 semaines).</p> <p>[...]</p>	<p><u>Population pédiatrique</u> [...] <i>Etudes avec le ténofovir disoproxil</i> [...] Dans l'étude GS-US-104-0352, 8 sur 89 des patients pédiatriques (9,0 %) exposés au ténofovir disoproxil ont arrêté le médicament de l'étude en raison d'événements indésirables rénaux. Cinq patients (5,6 %) ont présenté des analyses biologiques cliniquement évocatrices d'une tubulopathie rénale proximale, 4 d'entre eux ont arrêté le traitement par le ténofovir disoproxil (exposition médiane au ténofovir disoproxil : 331 semaines). [...] [...] <u>Grossesse et post-partum</u></p> <p>Les résultats d'une étude prospective (IMPAACT P1026s) ont montré qu'un traitement à base de cobicistat et d'élvitégravir pendant la grossesse entraîne une exposition plus faible à l'élvitégravir et au cobicistat (Tableau 5).</p>
---	--	--

Tableau 5 : modifications des paramètres pharmacocinétiques dans l'étude IMPAACT P1026s pour l'élvitégravir et le cobicistat chez les femmes prenant un traitement à base de cobicistat et d'élvitégravir au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse en comparaison avec les données post-partum appariées

Comparaison avec les données post-partum appariées, n	% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques de l'élvitégravir ^a			% moyen de modification des paramètres pharmacocinétiques du cobicistat ^a		
	ASC ₂₄	C _{max}	C ₂₄	ASC ₂₄	C _{max}	C ₂₄
2T/PP, n = 14	↓ 24 % ^b	↓ 8 %	↓ 81 % ^b	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 60 % ^b
3T/PP, n = 24	↓ 44 % ^b	↓ 28 % ^b	↓ 89 % ^b	↓ 59 % ^b	↓ 38 % ^b	↓ 76 % ^b

2T = deuxième trimestre ; 3T = troisième trimestre ; PP = post-partum

a comparaisons appariées

b P < 0,10 en comparaison avec la période post-partum