

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 septembre 2018

bictégravir, emtricitabine, ténofovir alafénamide

BIKTARVY 50mg/200mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 30 (CIP : 34009 301 530 3 1)

BIKTARVY 50mg/200mg/25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 90 (CIP : 34009 550 571 7 8)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR20 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, en association)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Biktarvy est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	Important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des patients adultes naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la non-infériorité démontrée en particulier par rapport à TRIUMEQ (association fixe de dolutégravir/lamivudine/abacavir) chez les patients naïfs de traitement, en termes de contrôle virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) à la 48^{ème} semaine, avec un profil de tolérance et de résistance comparable, - de l'efficacité démontrée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale indétectable) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien du contrôle virologique à la 48^{ème} semaine, - de l'absence de données cliniques chez les patients en échec virologique, <p>la Commission considère que BIKTARVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.</p>
ISP	BIKTARVY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à l'AMM, BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) est une nouvelle option de première intention dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, uniquement chez les patients adultes naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.</p> <p>Dans cette population, il représente une alternative aux trithérapies à base de dolutégravir (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI), en raison d'un profil d'efficacité, de tolérance comparables et d'une barrière génétique de résistance supérieure à celle des INI de première génération (raltégravir et elvitégravir).</p> <p>La Commission souligne que des incertitudes demeurent chez les patients avec facteurs pronostics péjoratifs (CV > 100 000 copies/ml, niveau de CD4 < 200 cellules/mm³; sous populations dans lesquelles la non infériorité n'a pas été observée, et sans que les études n'aient été dimensionnées pour une telle démonstration), et les données sont limitées chez les patients co-infectés VIH/VHB. Par ailleurs, compte-tenu du risque d'interactions médicamenteuses, BIKTARVY est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose traités par rifampicine (bictégravir étant un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1).</p> <p>La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, BIKTARVY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs de l'intégrase.</p>
Recommandations	<p>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, et en l'attente de données complémentaires, les précautions (information et prescription d'une contraception) concernant les femmes en âge de procréer doivent être rappelées.</p> <p>Un effet classe ne pouvant être exclu, lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase (incluant 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.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	21/06/2018 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	2018 J : anti-infectieux à usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AR : antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances J05AR20 : Bictégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide

02 CONTEXTE

BIKTARVY est une nouvelle trithérapie contre l'infection par le VIH-1, constituée de l'association fixe de 3 molécules, en un comprimé par jour, avec ou sans repas :

- un nouvel inhibiteur d'intégrase (INI) : bictégravir (BIC)
- deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le ténofovir alafénamide (TAF), nouvelle pro-drogue du ténofovir.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription de BIKTARVY sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Biktarvy est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubrique 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

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

Chez les adultes uniquement.

Posologie

Un comprimé à prendre une fois par jour avec ou sans nourriture.
Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué, écrasé ou coupé.

En cas de doses oubliées

Si l'oubli a été constaté dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre Biktarvy dès que possible et poursuivre le traitement normalement. Si l'oubli a été constaté plus de 18 heures après, le patient doit simplement poursuivre le traitement normalement, sans prendre la dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de Biktarvy chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de Biktarvy n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 ml/min.

L'initiation du traitement par Biktarvy n'est pas recommandée chez les patients présentant une ClCr estimée inférieure à 30 ml/min, car les données disponibles concernant l'utilisation de Biktarvy chez cette population sont limitées (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Biktarvy chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. »

05 BESOIN MEDICAL

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 par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3ème agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI).

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

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

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

Chez les patients virologiquement contrôlés :

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

Couverture du besoin médical

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la répllication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses en particulier avec les potentialisateurs pharmacocinétiques¹.

Aussi, il persiste encore un besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

¹ Alice Ranzani, MD et al. Burden of Exposure to Potential Interactions Between Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications in a Population of HIV-Positive Patients Aged 50 Years or Older. J Acquir Immune Defic Syndr 2018;78:193-201

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les trithérapies actuellement recommandées en première ligne à base de :

- 2 INTI et 1 INI
- 2 INTI et 1 INNTI
- 2 INTI et 1 IP

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
STRIBILD (elvitégravir, cobicistat, emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate) Gilead Sciences	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.	Avis du 6 novembre 2013 (Inscription) et du 21 octobre 2015 (Réévaluation) SMR important ASMR : STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux autres trithérapies avec inhibiteur de l'intégrase (INI) recommandées dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.
ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé 100mg, granulés pour suspension buvable 600mg, comprimé pelliculé (raltégravir) MSD France	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans.	→ Patients naïfs Avis du 03 novembre 2010 et Avis du 06 novembre 2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans) 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 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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		<p>de traitement ».</p> <p>→ Patients prétraités</p> <p><u>Avis du 2 février 2008 et 03 novembre 2010</u></p> <p>SMR important</p> <p>ASMR III : « Compte tenu, d'une part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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), <p>et d'autre part :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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, <p>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> <p><u>Avis du 06 novembre 2013 (extension d'indication enfants à partir de 2 ans)</u></p> <p>SMR important</p> <p>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></p> <p>SMR important</p> <p><u>Avis du 18 novembre 2015 (Inscription forme granulée pour suspension buvable)</u></p> <p>SMR important</p> <p>ASMR IV chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV</p>

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Avis de la Commission de la transparence
		<p>pouvant être utilisés en association.</p> <p>ASMR V Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg : complément de gamme des autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans. <u>Avis du 6 décembre 2017 (Inscription du dosage 600 mg, comprimé en une fois par jour)</u></p> <p>SMR important ASMR V ISENTRESS 600 mg est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'ISENTRESS actuellement disponibles.</p>
<p>TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé 25 mg, (dolutégravir) <i>ViiV Healthcare</i></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 mai 2014</u> <u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</u></p> <p>SMR important ASMR IV La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).</p> <p><u>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</u></p> <p>SMR important 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><u>Avis du 11 octobre 2017 (extension d'indication enfants à partir de 6 ans)</u> SMR important ASMR IV : « au même titre que chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. »</p>

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Avis de la Commission de la transparence
TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé. (dolutégravir, abacavir, lamivudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701.	<u><i>Avis du 17 décembre 2014</i></u> SMR important ASMR V : 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.
GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide) <i>Gilead Sciences</i>	« Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP). »	<u><i>Avis du 02 mars 2016</i></u> SMR important ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

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

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

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

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les trithérapies actuellement recommandées en première ligne :

- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INI : 2 INTI + ISENTRESS, 2 INTI + TIVICAY, GENVOYA, TRIUMEQ
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 INNTI : ODEFSEY
- les trithérapies à base de 2 INTI et 1 IP : PREZISTA

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui (7 février 2018)	BIKTARVY® is indicated as a complete regimen for the treatment of HIV-1 infection in adults who have no antiretroviral treatment history or to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen for at least 3 months with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to the individual components of BIKTARVY®.
Canada	En cours	BIKTARVY® (bictégravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide) is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults with no known substitution associated with resistance to the individual components of BIKTARVY®.
Japon	Non	
Suisse	En cours	BIKTARVY® is indicated for the treatment of adults infected with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1) without any known mutations associated with resistance to the individual components.

► Prise en charge à l'étranger

Pays	AMM	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	Oui	Indication AMM
Allemagne	Oui	Indication AMM
Royaume-Uni	Non évalué	
Suède	Oui	Indication AMM
Espagne	Non évalué	
Italie	Non évalué	
Finlande	Oui	Indication AMM
Norvège	Evaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte cinq études de phase III, dont deux réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement et trois réalisées chez des patients adultes virologiquement contrôlés ; elles sont synthétisées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Aucune étude n'a évalué BIKTARVY chez des patients prétraités en échec virologique.

Tableau 1 : synthèse des cinq études présentées par le laboratoire

Etudes	Type d'étude	Population	Traitements et nombre de patients
Etudes réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement			
GS-US-380-1489	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, 144 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral	<ul style="list-style-type: none"> • B/F/TAF (BIKTARVY), n = 316 • DTG/ABC/3TC, n = 315
GS-US-380-1490			<ul style="list-style-type: none"> • B/F/TAF, n = 327 • DTG + F/TAF, n = 330
Etude réalisée chez les patients adultes virologiquement contrôlés (stratégie de SWITCH)			
GS-US-380-1844	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle évaluant le remplacement d'une trithérapie à base de DTG + 2 INTI (en association libre ou fixe avec ABC/ 3TC) par B/F/TAF vs poursuite du traitement, 48 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par une trithérapie antirétrovirale à base de DTG + ABC/3TC (en association fixe ou libre)	<ul style="list-style-type: none"> • B/F/TAF, n = 282 • DTG/ABC/3TC, n = 281
GS-US-380-1878	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, ouverte, évaluant le remplacement d'une trithérapie à base d'IP boosté (ATV ou DRV) associé à FTC/TDF ou ABC/3TC par B/F/TAF vs poursuite du traitement, 48 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par une trithérapie antirétrovirale à base d'ATV ou DRV boosté par du cobisistat/ritonavir associé à FTC/TDF ou ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> • B/F/TAF, n = 290 • Maintien de la trithérapie à base d'IP : ATV ou DRV boosté + 2 INTI : FTC/TDF ou ABC/3TC, n = 287
GS-US-380-1961	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée ouverte, évaluant le remplacement d'une trithérapie à base d'ATV/r associé à FTC/TDF ou à base de E/C/F/TAF ou E/C/F/TDF par B/F/TAF vs poursuite du traitement, 48 semaines	Patientes adultes infectées par le VIH-1, virologiquement contrôlées par une trithérapie antirétrovirale à base d'ATV/r associé à FTC/TDF ou à base de E/C/F/TAF ou E/C/F/TDF	<ul style="list-style-type: none"> • B/F/TAF, n = 290 • Maintien du traitement initial : ATV/r + FTC/TDF ou E/C/F/TAF ou E/C/F/TDF, n = 287

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ;

B: Bictégravir, F,FTC : Emtricitabine, TAF : Ténofovir alafenamide, ABC : Abacavir, DTG : Dolutégravir, 3TC : Lamivudine,B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC: TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, FTC/TDF : TRUVADA, FTC/TAF : DESCOVY, IP : inhibiteur de protéase, ATV : Atazanavir, ATV/r : Atazanavir boosté au ritonavir, DRV : Darunavir , TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, ABC/3TC : KIVEXA, E/C/F/TAF : GENVOYA, E/C/F/TDF : STRIBILD

08.1 Efficacité

8.1.1 Patients adultes naïfs de traitement : Etudes GS-US-380-1489 [1489] et GS-US-380-1490 [1490]

	Etude 1489	Etude 1490
Cadre et lieu de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> Du 13 novembre 2015 au 9 mai 2017 122 centres : 81 aux Etats-Unis, 10 en Espagne, 8 au Canada, 8 au Royaume-Uni, 6 en France, 3 en Allemagne, 3 en Italie, 2 en Belgique et 1 en République Dominicaine 	<ul style="list-style-type: none"> Du 11 novembre 2015 au 12 mai 2017 126 centres : 77 aux Etats-Unis, 11 au Royaume-Uni, 8 en Espagne, 8 en Allemagne, 6 au Canada, 6 en Australie, 4 en France, 3 en Italie, 2 en Belgique et 1 en République Dominicaine
Objectif principal et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), en double aveugle, comparant l'efficacité virologique à 48 semaines de : l'association fixe contenant 1 INI : bictégravir + 2 INTI : B/F/TAF versus une association fixe contenant 1 INI : dolutégravir + 2 INTI : DTG/ABC/3TC	l'association fixe contenant 1 INI : bictégravir + 2 INTI : B/F/TAF versus 1 INI : dolutégravir + l'association fixe de 2 INTI : F/TAF
Population	Patients adultes (≥ 18 ans) infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviraux, à l'exception de la prophylaxie pré ou post-exposition (arrêtée au moins 1 mois avant la sélection)	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> charge virale ≥ 500 copies d'ARN VIH-1/ml ASAT et ALAT ≤ 5 x LSN, bilirubine totale ≤ 1,5 mg/dl ECG normal Espérance de vie ≥ 1 an 	<ul style="list-style-type: none"> DFG estimé ≥ 30 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) Sensibilité génotypique à FTC et TAF lors de la sélection Test HLA-B*5701 négatif Absence de co-infection chronique à VHB
Groupe de Traitements	Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF (50/200/25 mg) = BIKTARVY, n = 316 DTG/ABC/3TC (50/600/300 mg) = TRIUMEQ, n = 315 	<ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF (50/200/25 mg) = BIKTARVY, n = 327 DTG (50mg) + F/TAF (200/25mg) = TIVICAY + DESCOVY, n = 330
Déroulement de l'étude	La randomisation a été stratifiée selon l'âge (< 50 et ≥ 50 ans), sexe, origine ethnique (noir/non noir), charge virale à l'inclusion (≤100 000 et >100 000 copies/ml), taux de CD4+ à l'inclusion (< 200 et ≥ 200/mm ³), la région (Etats-Unis hors Etats-Unis).	
Critère principal d'efficacité	<ul style="list-style-type: none"> Phase de traitement : randomisée en double-aveugle pendant 144 semaines avec visites de suivi mensuelles prévues à 4, 8, 12, semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 144 Une phase d'extension, en ouvert, était prévue au protocole lorsque tous les patients ont atteint la visite à S144 Proportion de patients ayant une charge virale (CV) d'ARN VIH-1 < 50 copies/mL (succès virologique) à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54).	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Proportion de patients en succès virologique stratifiée par sous-groupe selon l'analyse statistique « snapshot » Variation du nombre de lymphocyte T CD4+ depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 48 Tolérance 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires et Hypothèse d'évaluation	Il était prévu d'inclure 300 patients dans chaque groupe de traitement, randomisés selon un ratio 1:1 pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage de succès virologique à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 95 %, en estimant un pourcentage de succès de 91 %, une limite de non-infériorité de 12 % et un risque alpha unilatéral de 0,025.	

	Si la non-infériorité était démontrée entre les groupes, la supériorité était alors testée. Elle était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > 0.
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> Population d'analyse totale (FAS) : tous les patients randomisés dans l'étude, ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour réaliser les analyses principales d'efficacité ; Population PP (<i>Per Protocol</i>) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation majeure du protocole (y compris sans violation des critères d'inclusion) ; Population d'analyse de la tolérance (SAS) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. Toutes les données collectées jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement ont été incluses dans les données de tolérance.

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; B: Bictégravir, F, FTC : Emtricitabine, TAF : Ténofovir alafenamide, ABC : Abacavir, DTG : Dolutégravir, 3TC : Lamivudine, B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY, DFG : Débit de filtration glomérulaire, ECG : électrocardiogramme, LSN : Limite supérieure normale

Résultats :

► Caractéristiques de la population

Dans l'étude 1489, 629/631 (99,7%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : BIKTARVY 99,4% [n=314] versus TRIUMEQ 100% [n=315]) et 594 (BIKTARVY 93,9% [n=295] versus TRIUMEQ 94,9% [n=299]) étaient encore sous traitement à la semaine 48. Parmi les patients randomisés, 582 (92,2%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans l'étude 1490, 645/657 (98,2%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : BIKTARVY 97,9% [n=320] ; TIVICAY + DESCOVY 98,5% [n=325]) et 597 (BIKTARVY 91,3% [n=292] ; TIVICAY + DESCOVY 93,8% [n=305]) étaient encore sous traitement à la semaine 48. Parmi les patients randomisés, 579 (88,1%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 34 à 37 ans, majorité d'hommes (environ 90%), charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL chez plus de 80% des patients. Les patients avaient un nombre moyen de CD4+ à l'inclusion d'environ 460 cellules/mm³ (464 dans l'étude [1489] et 456 cellules/mm³ dans l'étude [1490]). La majorité des patients (environ 90%) avait un niveau de CD4 ≥ 200 cellules/mm³ et était asymptomatique avec une fonction rénale adéquate (DFGe médian > 120 mL/min).

► Critère de jugement principal

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 12%) de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) à 48 semaines de BIKTARVY par rapport à TRIUMEQ (étude [1489]) ainsi qu'à TIVICAY + DESCOVY (étude [1490]) a été démontrée dans les populations FAS et confirmée dans les populations PP (Tableau 2) et par les analyses de sensibilité utilisant 2 méthodes d'imputation des données manquantes différentes :

- Dans la population FAS :

BIKTARVY versus TRIUMEQ : 92,4% versus 93% ; différence de -0,6% ; IC95% [-4,8 ; 3,6]

BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 89,4% versus 92,9% ; différence de -3,5% [-7,9 ; 1,0]

- Dans la population PP :

BIKTARVY versus TRIUMEQ : 99,3% versus 98,6% ; différence de +0,7% [-1,4 ; 2,8]

BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 98,9% versus 99,7% ; différence de -0,7% [-2,6 ; 1,2]

Dans les deux études, la supériorité de BIKTARVY par rapport à TRIUMEQ ou TIVICAY + DESCOVY n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0). Les résultats relatifs à l'efficacité virologique de BIKTARVY à la 144^{ème} semaine n'ont pas été fournis.

Tableau 2 : Etudes 1489 et 1490 (patients naïfs) - Efficacité virologique et immunologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

	Etude 1489		Etude 1490	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	DTG+F/TAF
Critère principal de jugement (semaine 48)				
Analyse FAS, N	314	315	320	325
Succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml)*, n (%)	290 (92,4)	293 (93,0)	286 (89,4)	302 (92,9)
Différence entre les groupes [IC95%]	-0,6 [-4,8 ; 3,6]		-3,5 [-7,9 ; 1,0]	
Analyse PP, N	289	293	282	297
Succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml)*, n (%)	287 (99,3)	289 (98,6)	279 (98,9)	296 (99,7)
Différence entre les groupes [IC95%]	0,7 [-1,4 ; 2,8]		-0,7 [-2,6 ; 1,2]	

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY; *Analyse selon l'algorithme « snapshot » établi par la FDA : correspond à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54 pour l'analyse à 48 semaines

Dans les analyses en sous-groupes, selon les facteurs de stratification à l'inclusion (Tableau 3), les données limitées ne permettent pas de conclure à une non-infériorité (bornes inférieures des intervalles de confiance des différences < seuil de non-infériorité prédéfini de -12%) en termes de succès virologique du BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY + DESCOVY chez les patients dont la charge virale à l'inclusion était > 100 000 copies/ml, le taux de CD4+ à l'inclusion < 200 cellules/mm³ et les patients dont le niveau d'observance à 48 semaines a été < 95%.

Tableau 3 : Etudes 1489 et 1490 (patients naïfs) - Succès virologique à la semaine 48 – analyse en sous-groupe (FAS)

	Etude 1489		Etude 1490	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	DTG+F/TAF
Analyses en sous-groupes du succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/mL), n/N(%)				
Analyse FAS, N	314	315	320	325
Âge				
< 50 ans	250/274(91,2)	256/274 (93,4)	237/264 (89,8)	246/266 (92,5)
≥ 50 ans	40/40 (100)	37/41 (90,2)	49/56 (87,5)	56/59 (94,9)
Sexe				
Masculin	263/285 (92,3)	263/282 (93,3)	252/280 (90,0)	270/288 (93,8)
Féminin	27/29 (93,1)	30/33 (90,9)	34/40 (85,0)	32/37 (86,5)
Origine ethnique				
Noire	104/114 (91,2)	105/112(93,8)	83/97(85,6)	92/100 (92,0)
Non noire	184/198 (92,9)	188/203 (92,6)	203/223 (91,0)	210/225 (93,3)
Charge virale à l'inclusion				
≤ 100 000 copies/mL	244/261 (93,5)	248/265 (93,6)	229/254 (90,2)	251/271 (92,6)
> 100 000 copies/mL	46/53 (86,8)	45/50 (90,0)	57/66 (86,4)	51/54 (94,4)
Taux de CD4+ à l'inclusion				
< 200 cellules/mm ³	30/36 (83,3)	26/32 (81,3)	42/44 (95,5)	34/34 (100)
≥ 200 cellules/mm ³	260/278 (93,5)	267/283 (94,3)	246/276 (88,4)	268/291 (92,1)
Région				
Etats-Unis	212/228 (93,0)	216/233 (92,7)	168/193 (87,0)	178/193 (92,2)
Hors Etats-Unis	78/86 (90,7)	77/82 (93,9)	118/127 (92,9)	124/132 (93,9)
Niveau d'observance*				
< 95%	65/80 (81,3)	87/101 (86,1)	57/68 (83,8)	56/62 (90,3)
≥ 95%	225/232 (97,0)	206/214 (96,3)	229/244 (93,9)	245/261 (93,9)

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY; *Niveau d'observance évalué à la visite de la semaine 48 par calcul du rapport entre le nombre de comprimés pris et le nombre de comprimés prescrits

► Critère de jugement secondaire

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été également comparable entre BIKTARVY et ses comparateurs :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ : 233 versus 229 cellules/mm³ (étude [1489])
- BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 180 versus 201 cellules/mm³ (étude [1490])

► Patients co-infectés VIH/VHB

Les résultats de l'efficacité de BIKTARVY chez les patients co-infectés VIH/VHB naïfs de traitement sont issus d'une analyse en sous-groupe de l'étude 1490. Au total, 14 (2,2%) patients étaient co-infectés VIH/VHB à l'inclusion (BIKTARVY [n=8] ; TIVICAY + DESCOVY [n=6]). Ces patients avaient tous un niveau d'ADN VHB ≥ 29 UI/mL à l'inclusion (taux moyen d'ADN VHB = 4,89 Log₁₀ IU/mL) à l'exception d'un seul patient sous TIVICAY + DESCOVY dont la charge virale VHB était < 29 UI/mL. Parmi les 13 patients ayant poursuivi leur traitement au-delà de 48 semaines (BIKTARVY [n=7] ; TIVICAY + DESCOVY [n=6]), 100% avaient répondu virologiquement pour le VIH (ARN-VIH1 < 50 copies/mL) et 84,6% (B/F/TAF [n=7] ; DTG + F/TAF [n=4]), avaient une charge virale contrôlée pour le VHB (ADN-VHB < 29 UI/mL).

8.1.2 Patients adultes prétraités, en succès virologique

8.1.2.1 Etudes GS-US-380-1844 [1844] et GS-US-380-1878 [1878]

	Etude 1844	Etude 1878
Cadre et lieu de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> Du 11 novembre 2015 au 9 mai 2017 96 centres : 64 aux Etats-Unis, 8 en Allemagne, 7 en Espagne, 5 au Canada, 4 en France, 3 au Royaume-Uni, 3 en Australie, 1 en Italie et en Belgique 	<ul style="list-style-type: none"> Du 20 novembre 2015 au 15 mai 2017 121 centres : 68 aux Etats-Unis, 14 au Royaume-Uni, 12 en Allemagne, 7 en Australie, 6 au Canada, 6 en France, 3 en Espagne, 2 en Belgique, 2 en Italie, et 1 en République Dominicaine
Objectif principal et méthode	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), en double aveugle , comparant l'efficacité virologique à 48 semaines du remplacement d'une trithérapie à base d'un INI : DTG + 2 INTI (en association libre ou fixe avec ABC/3TC) par B/F/TAF vs poursuite du traitement initial	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), ouverte , comparant l'efficacité virologique à 48 semaines du remplacement d'une trithérapie à base d'IP boosté (ATV ou DRV boostés par du cobicistat/ritonavir) + 2 INTI : (ABC/3TC ou F/TDF) par B/F/TAF vs poursuite du traitement initial
Population	Patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités, en succès virologique à l'inclusion (< 50 copies d'ARN VIH-1/mL)	
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés de 18 ans ou plus, prétraités par des antirétroviraux et virologiquement contrôlés à l'inclusion (CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) DFG estimé ≥ 50 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) ASAT et ALAT $\leq 5 \times$ LSN, bilirubine totale ≤ 1.5 mg/dl ECG normal Espérance de vie ≥ 1 an 	
	<ul style="list-style-type: none"> Traitement antirétroviral inchangé depuis au moins 3 mois avant l'inclusion Absence de suspicion ou de résistance documentée à FTC, TDF, DTG, ABC ou 3TC incluant, mais sans s'y limiter les mutations de résistance de la transcriptase inverse K65R et M184V/I Absence d'une infection chronique au VHB et d'une tuberculose active 	<ul style="list-style-type: none"> Traitement antirétroviral inchangé et historique de CV (< 50 copies d'ARN VIH-1/mL) depuis au moins 6 mois avant l'inclusion Absence de suspicion ou de résistance documentée à FTC, TDF, ABC ou 3TC incluant, mais sans s'y limiter les mutations de résistance de la transcriptase inverse K65R et M184V/I Patients naïfs d'INI (commercialisé ou expérimental)
Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir : <ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF (50/200/25 mg) = BIKTARVY, n = 282 DTG/ABC/3TC (50/600/300 mg) = TRIUMEQ, n = 281 	<ul style="list-style-type: none"> B/F/TAF (50/200/25 mg) = BIKTARVY, n = 290 2 INTI + Maintien de l'IP ; n = 287 <ul style="list-style-type: none"> - ABC/3TC + ATV boosté - ABC/3TC + DRV boosté - F/TDF + ATV boosté - F/TDF + DRV boosté

	Etude 1844	Etude 1878
Déroulement de l'étude	Phase de traitement : randomisée pendant 48 semaines avec visites de suivi mensuelles prévues à 4, 8, 12, semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 48. Une phase d'extension, en ouvert, était prévue au protocole lorsque tous les patients ont atteint la visite à S48	
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une charge virale (CV) \geq 50 copies /mL (échec virologique) à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » (analyse correspondant à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54).	
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients en succès virologique (avec CV < 50 copies/mL) à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » • Variation du nombre de lymphocytes T CD4+ depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 48 • Tolérance 	
Calcul du nombre de sujets nécessaires et hypothèse d'évaluation	Il était prévu d'inclure 260 patients dans chaque groupe de traitement, randomisés selon un ratio 1:1 pour établir la non-infériorité en termes de pourcentage d'échec virologique à 48 semaines, avec une puissance d'au moins 90%, en estimant un pourcentage d'échec de 2%, une limite de non-infériorité de 4% et un risque alpha unilatéral de 0,025. Si la non-infériorité était démontrée entre les groupes, la supériorité était alors testée. Elle était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > 0.	
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> • Population d'analyse totale (FAS) : tous les patients randomisés dans l'étude, ayant reçu au moins une dose de traitement. Cette population a été utilisée pour réaliser les analyses principales d'efficacité ; • Population PP (<i>Per Protocol</i>) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant participé à l'étude sans violation majeure du protocole (y compris sans violation des critères d'inclusion) ; • Population d'analyse de la tolérance (SAS) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. Toutes les données collectées jusqu'à 30 jours après l'arrêt du traitement ont été incluses dans les données de tolérance. 	

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; B : Bictégravir, F : Emtricitabine, TAF : Ténofovir alafenamide, , ABC : Abacavir, DTG : Dolutégravir, 3TC : Lamivudine, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, ABC/3TC : KIVEXA, F/TDF : TRUVADA, IP : inhibiteur de protéase, ATV : Atazanavir, DRV : Darunavir ; DFG : Débit de filtration glomérulaire, ECG : électrocardiogramme, CV : charge virale, LSN : Limite supérieure normale

Résultats :

► **Caractéristiques de la population**

Dans l'étude 1844, 563/567 (99,3%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : BIKTARVY 99,3% [n=282] versus DTG/ABC/3TC en association fixe : TRIUMEQ ou libre : TIVICAY+ KIVEXA 99,3% [n=281]) et 535 (BIKTARVY 94,7% [n=267] versus TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA 95,4% [n=268]) étaient encore sous traitement à la semaine 48. Parmi les patients randomisés, 513 (90,5%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans l'étude 1878, 577/578 (99,8%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS : BIKTARVY 100% [n=290] versus le groupe maintien de l'IP 99,7% [n=287]) et 535 (BIKTARVY 94,5% [n=274] versus maintien de l'IP 91% [n=261]) étaient encore sous traitement à la semaine 48. Parmi les patients randomisés, 519 (89,8%) ont été inclus dans l'analyse PP. Lors de la sélection, 47,3% des patients recevaient une trithérapie à base de TRUVADA + darunavir (DRV) boosté, 37,3% de TRUVADA + atazanavir (ATV) boosté, 7,8% de KIVEXA+ DRV boosté et 7,6% à base de KIVEXA + ATV boosté.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient globalement comparables entre les deux groupes : âge moyen de 45 à 46 ans, majorité d'hommes (environ 88%) et charge virale indétectable (< 50 copies/mL) chez la quasi-totalité des patients (environ 98%).

Dans l'étude 1844, le taux de CD4+ à l'inclusion était plus élevé chez les patients traités par BIKTARVY (moyenne : 752 cellules/mm³ et médiane : 732 cellules/mm³) versus ceux traités par TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA (moyenne : 694 cellules/mm³ et médiane : 661 cellules/mm³). Dans l'étude 1878, le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 663 cellules/mm³ et comparable entre les 2 groupes.

► Critère de jugement principal

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4%), en termes d'échec virologique (CV \geq 50 copies d'ARN VIH-1 /mL), du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial (TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA, ou Maintien IP) a été démontrée à 48 semaines dans les populations FAS et confirmée dans les populations PP (Tableau 4) et par les analyses de sensibilité utilisant deux méthodes d'imputabilité des données manquantes différentes :

- **Dans la population FAS :**
BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY + KIVEXA : 1,1% versus 0,4% ; différence de 0,7% ; IC95% [-1,0 ; 2,8]
BIKTARVY versus maintien de l'IP : 1,7% versus 1,7% ; différence de 0% ; IC95% [-2,5 ; 2,5]
- **Dans la population PP :**
BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY + KIVEXA : 0,4% versus 0% ; différence de 0,4% ; IC95% [-1,1 ; 2,2]
BIKTARVY versus maintien de l'IP : 1,1% versus 0,8% ; différence de 0,3% ; IC95% [-1,9 ; 2,5]

► Critère de jugement secondaire

La variation du nombre de CD4+ à 48 semaines par rapport à l'inclusion a été de :

- -31 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus +4 cellules/mm³ chez ceux maintenus sous TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA (étude [1844])
- +25 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus 0 cellules/mm³ chez ceux ayant poursuivi leur trithérapie à base d'IP (étude [1878])

Tableau 4 : Etudes 1844 et 1878 (patients prétraités, en succès virologique) - Efficacité virologique et immunologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

	Etude 1844		Etude 1878	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	Maintien IP
Critère principal de jugement (semaine 48)				
Analyse FAS, N	282	281	290	287
Echec virologique (ARN-VIH \geq 50 copies/ml)*, n (%)	3 (1,1)	1 (0,4)	5 (1,7)	5 (1,7)
Différence entre les groupes [IC95%]	0,7 [-1,0 ; 2,8]		0 [-2,5 ; 2,5]	
Analyse PP, N	257	256	269	250
Echec virologique (ARN-VIH \geq 50 copies/ml)*, n (%)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	2 (0,8)
Différence entre les groupes [IC95%]	0,4 [-1,1 ; 2,2]		0,3 [-1,9 ; 2,5]	
Critère de jugement secondaire (analyse descriptive à la semaine 48)				
Analyse FAS, N	282	281	290	287
Variation des CD4+ (cellules/mm ³), moyenne (\pm SD)	-31 (181,3)	4 (191,0)	25 (151,2)	0 (159,4)
Variation des CD4+ (cellules/mm ³), médiane [Q1;Q3]	-14 [-125;73]	3 [-93;88]	19 [-1;115]	12 [-73;82]

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ ; *Analyse selon l'algorithme « snapshot » établi par la FDA : correspond à la prise en compte de la dernière valeur de la charge virale observée entre les semaines 42 et 54 pour l'analyse à 48 semaines

► Patients co-infectés VIH/VHB

Les résultats de l'efficacité de BIKTARVY chez les patients co-infectés VIH/VHB prétraités et virologiquement contrôlés pour le VIH sont issus d'une analyse en sous-groupe de l'étude [1878]. Au total, 14 (2,4%) patients étaient co-infectés VIH/VHB à l'inclusion (BIKTARVY [n=8] ; maintien de l'IP [n=6]). Ces patients étaient tous traités par une trithérapie incluant le TDF à l'exception d'un seul patient sous KIVEXA + ATV boosté. A l'inclusion, 12 de ces patients avaient un niveau d'ADN VHB < 29 UI/mL (B/F/TAF [n=8] ; maintien de l'IP [n=4]) et tous ont maintenu le contrôle de leur charge virale VHB à la semaine 48. Ces patients avaient également tous une charge virale VIH contrôlée. Parmi les 2 patients du groupe contrôle dont le niveau d'ADN VHB était <29 UI/mL, 1 patient avait maintenu ce taux après 48 semaines et avait une charge virale VIH \geq 50 copies d'ARN/mL. L'autre patient avait quitté l'étude à J1.

8.1.2.2 Etude réalisée spécifiquement chez les femmes GS-US-380-1961 [1961]

Une étude de phase III contrôlée de non-infériorité, randomisée (1:1), ouverte, comparant l'efficacité virologique à 48 semaines du remplacement d'une trithérapie à base d'atazanavir boosté (ATV/r) + TRUVADA ou à base de GENVOYA ou STRIBILD par BIKTARVY versus poursuite du traitement initial a été réalisée uniquement chez les patientes virologiquement contrôlées depuis au moins 12 semaines.

Au total, 470 patientes ont été randomisées et ont reçu au moins une dose de traitement (population FAS : BIKTARVY [n=234] versus maintien du traitement initial [n=236] dont 53% [n=125] sous GENVOYA, 41,5% [n=98] sous STRIBILD, 5,5% [n=13] sous atazanavir boosté par ritonavir + TRUVADA). Parmi les patientes randomisées, 446 (94,5%) ont été incluses dans l'analyse PP. Dans cette étude les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 39 ans et charge virale indétectable (< 50 copies/mL) chez la quasi-totalité des patientes (environ 99,4%). Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 725 cellules/mm³ et 83,2% avaient un niveau de CD4+ > 500 cellules/mm³.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4%), en termes d'échec virologique (CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1 /ml), du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial a été démontrée à 48 semaines : 1,7% chez les patientes sous BIKTARVY versus 1,7% chez les patientes ayant maintenu leur traitement initial; différence de 0% ; IC95% [-2,9 ; 2,9]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse PP (1,8% versus 1,8% ; différence de 0% ; IC95% [-3 ; 3]) et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes. A 48 semaines, le taux de CD4+ a été maintenu dans les 2 groupes de traitement (+29 cellules/mm³ versus +26 cellules /mm³).

► Patientes co-infectées VIH/VHB

Les résultats de l'efficacité de BIKTARVY chez les patientes co-infectées VIH/VHB prétraitées et virologiquement contrôlées pour le VIH sont issus d'une analyse en sous-groupe. Au total, 7 (1,5%) patientes étaient co-infectées VIH/VHB à l'inclusion (BIKTARVY [n=5] ; maintien du traitement initial [n=2]) et toutes avaient un niveau d'ADN VHB < 29 UI/mL. A 48 semaines, la totalité des patientes ont maintenu le contrôle de leur charge virale VHB et VIH.

08.2 Données de qualité de vie

Les résultats de qualité de vie sont issus des analyses secondaires de 3 études en double aveugle ([1489], [1490]) et [1844]) et d'une étude ouverte [1878]. Les scores de qualité de vie ont été mesurés à l'inclusion et aux semaines 4, 12 et 48 par des échelles différentes :

- 4 échelles (HIV-SI, WPAI, SF-36, PSQI) chez les patients naïfs ou prétraités par BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA (étude [1489] et [1844])
- 2 échelles (HIV-SI, SF-36) chez les patients traités par BIKTARVY versus TIVICAY+ DESCOVY (étude [1490]).
- S'agissant de l'étude ouverte ([1878]), les résultats de cette analyse n'ont pas été pris en compte.

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

08.3 Données de résistance

8.3.1 Données issues des études cliniques

8.3.1.1 Patients adultes naïfs de traitement (Résultats poolés [1489] et [1490])

Parmi les 13 patients en échec virologique et inclus dans la population d'analyse de la résistance (taux d'ARN du VIH-1 \geq 200 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé, à la semaine 48, ou au moment de l'arrêt précoce du médicament de l'étude), aucun patient (n=0/8 sous BIKTARVY, n=0/2 sous TRIUMEQ, n= 0/3 sous TIVICAY+DESCOVY) n'avait développé de résistance à 48 semaines.

Au moment de l'inclusion dans l'étude, six patients naïfs de traitement recevant BIKTARVY présentaient des mutations associées à une résistance aux INI préexistantes (5 patients présentant T97A et un patient présentant Q148H + G140S).

8.3.1.2 Patients prétraités, en succès virologique

► Etude [1844]

Aucun des 3 patients de la population d'analyse de la résistance (n=2 sous BIKTARVY, n=1 sous TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA) n'avait développé de résistance.

► Etude [1878]

Aucun des 4 patients de la population d'analyse de la résistance (n=1 sous BIKTARVY, n=3 dans le groupe maintien de l'IP) n'avait développé de résistance. Néanmoins, un patient en échec virologique à 48 semaines (du groupe maintien de l'IP) avait développé dès la 4^{ème} semaine de l'étude une résistance à ABC (mutation de la transcriptase L74V).

► Etude [1961] (réalisée chez les femmes exclusivement)

Parmi les 3 patientes de la population d'analyse de la résistance (n=1 sous BIKTARVY versus n=2 ayant poursuivi GENVOYA), une patiente sous GENVOYA, en échec virologique à la semaine 48 avait développé 1 mutation de résistance (M184M/I/V).

8.3.2 Données issues du RCP

« Résistance croisée

La sensibilité au bictégravir a été testée sur 64 isolats cliniques résistants aux INI (20 avec des substitutions uniques et 44 avec 2 substitutions ou plus). Parmi ceux-ci, tous les isolats uniques et doubles mutants dépourvus de Q148H/K/R et 10 isolats sur 24 porteurs de Q148H/K/R avec des substitutions associées à une résistance aux INI additionnelles avaient vu leur sensibilité au bictégravir réduite de \leq 2,5 fois ; une réduction de $>$ 2,5 fois la sensibilité au bictégravir a été observée pour 14 des 24 isolats qui contenaient les substitutions G140A/C/S et Q148H/R/K dans l'intégrase. Parmi ceux-ci, 9 isolats sur 14 portaient des mutations additionnelles de L74M, T97A ou E138A/K. En outre, les mutations induites par mutagenèse dirigée sur site avec G118R et T97A+G118R avaient réduit la sensibilité au bictégravir respectivement de 3,4 et 2,8 fois. La pertinence de ces données en matière de résistance croisée in vitro reste à établir dans la pratique clinique.

Comparativement à la souche sauvage, le bictégravir a démontré une activité antivirale équivalente à l'encontre de 5 clones mutants du VIH-1 résistant aux NNRTI, de 3 clones mutants du VIH-1 résistant aux INTI et de 4 clones mutants du VIH-1 résistant aux IP.

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, à la stavudine, au ténofovir et à la zidovudine.

Les mutations K65R et K70E entraînent une diminution de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir, mais la sensibilité à la zidovudine est conservée. Les souches de VIH-1 multirésistantes aux analogues nucléosidiques avec double insertion de la mutation T69S ou complexe de mutation Q151M incluant la mutation K65R ont présenté une sensibilité réduite au ténofovir alafénamide. »

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques de phase III

8.4.1.1 Données issues des études de phase III [1489], [1490], [1844] et [1878])

Les données de tolérance présentées sont issues des analyses de tolérance de 4 études de phase III dont 3 études randomisées en double aveugle (GS-US-380-1489 [1489], GS-US-380-1490 [1490], GS-US-380-1844 [1844]) et 1 étude randomisée ouverte (GS-US-380-1878 [1878]). Au total, 634 patients naïfs et 572 patients prétraités ont reçu au moins une dose de BIKTARVY. La majorité des patients de ces études (environ 80%) a rapporté au moins un événement indésirable. La proportion de patients rapportant un EI considéré comme lié au traitement a été globalement comparable entre les différents groupes de traitement, mais on note une incidence plus faible chez les patients naïfs traités par BIKTARVY (n=82; 26,1%) versus ceux traités par TRIUMEQ (n=127; 40,3%) ainsi que chez les patients prétraités recevant BIKTARVY (n=23; 8,2%) versus ceux traités par TRIUMEQ ou TIVICAY + KIVEXA (n=44; 15,7%). A l'inverse, il a été observé une plus grande proportion de patients avec un EI considéré comme lié au traitement chez les patients ayant changé pour BIKTARVY (n=54; 18,6%) versus ceux ayant maintenu leur trithérapie à base d'IP (n=6; 2,1%).

► Principaux événements indésirables considérés comme liés au traitement

Les effets indésirables liés au traitement par BIKTARVY les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, la diarrhée et les céphalées. D'autres EI ont été rapportés à une fréquence moindre et sont décrits dans le tableau 6.

Tableau 5 : incidence des EI liés au médicament et survenus chez au moins 1% des patients naïfs et prétraités

	Patients naïfs				Patients prétraités			
	1489 48 semaines		1490 48 semaines		1844 48 semaines		1878 48 semaines	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	DTG + F/TAF	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	Maintien IP
Population SAS,n	314	315	320	325	282	281	290	287
≥1 EI lié au traitement, n(%)	82 (26,1)	127 (40,3)	57 (17,8)	83 (25,5)	23 (8,2)	44 (15,7)	54(18,6)	6 (2,1)
Nausées	17 (5,4)	55 (17,5)	9 (2,8)	17 (5,2)	0 (0)	5 (1,8)	7 (2,4)	
Céphalées	16 (5,1)	15 (4,8)	13 (4,1)	10 (3,1)	7 (2,5)	8 (2,8)	14 (4,8)	0
Diarrhées	19 (6,1)	13 (4,1)	10 (3,1)	11 (3,4)	2 (0,7)	4 (1,4)	6 (2,1)	0
Fatigue	9 (2,9)	10 (3,2)	7 (2,2)	7 (2,2)	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (1,4)	
Vertiges	7 (2,2)	9 (2,9)	6 (1,9)	2 (0,6)				
Insomnies	5 (1,6)	9 (2,9)	6 (1,9)	1 (0,3)	0 (0)	3 (1,1)	3 (1,0)	
Rêves anormaux	8 (2,5)	8 (2,5)		2 (0,6)	1 (0,4)	5 (1,8)		
Distension abdominale	4 (1,3)	5 (1,6)	3 (0,9)	4 (1,2)			4 (1,4)	
Flatulence	3 (1,0)	2(0,6)		7 (2,2)			7 (2,4)	
Vomissements	3 (1,0)	5 (1,6)		2 (0,6)				
Constipation	4 (1,3)	2 (0,6)		3 (0,9)			5 (1,7)	
Inconfort abdominal	3 (1,0)	4 (1,3)		3 (0,9)				
Douleurs abdominales	3 (1,0)	6 (1,9)		2 (0,6)				
Dyspepsie	1 (0,3)	4 (1,3)		3 (0,9)				
Somnolence	2 (0,6)	3 (1,0)		2 (0,6)				
Perte d'appétit	1 (0,3)	3 (1,0)		2 (0,6)				
Troubles du sommeil	1 (0,3)	5 (1,6)		0				
Anxiété	1 (0,3)	3 (1,0)		1 (0,3)				

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY

► Événements indésirables graves ou de grades 3-4 considérés comme liés au traitement

L'incidence des EI graves ou de grades 3-4 considérés comme liés au traitement a été faible chez les patients naïfs ou prétraités (<1,5%) et comparable entre les différents groupes de traitement. Au total, chez les patients naïfs ou prétraités, 5 cas d'EI graves considérés comme liés au traitement par BIKTARVY ont été rapportés : une crise tonico-clinique généralisée, une douleur dans la poitrine, une tentative de suicide, un accident vasculaire cérébral et un cas de schizophrénie.

► Décès

Au total, 7 décès ont été rapportés dont 4 parmi les patients traités par BIKATRVY, 2 décès chez les patients recevant TIVICAY+ DESCOVY et 1 décès chez un patient recevant TRUVADA + ATV boosté au cours de ces études de phase III. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au traitement.

► Effets indésirables d'intérêt particulier

Tolérance rénale

Aucun cas de tubulopathie rénale proximale (incluant le syndrome de Fanconi), ni d'arrêt de prématuré pour EI de type rénal lié au traitement n'a été rapporté au cours des études. Les variations depuis l'inclusion à la semaine 48 de la créatininémie et du DFG estimé selon la formule de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) ont été comparables entre les différents groupes de traitement (Tableau 6).

Tableau 6 : Variation de la créatininémie et du DGF_e depuis l'inclusion jusqu' à la semaine 48

	1489		1490		1844		1878	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3 TC	B/F/TAF	DTG + F/TAF	B/F/TAF	DTG/ABC/3 TC	B/F/TAF	Maintien IP
Variation de la créatinine sérique à S48 (en mg/dl), médiane [Q1 ; Q3]	0,11 [0,03;0,17]	0,11 [0,03 ; 0,18]	0,10 [0,03; 0,18]	0,11 [0,04;0,19]	0,00 [-0,07;0,6]	0,02 [-0,05 ; 0,09]	0,06 [-0,03;0,13]	0,0 [-0,07;0,07]
Variation du DFG estimé sérique à S48 (en ml/min), médiane [Q1 ; Q3]	-10,5 [-19,5;0,2]	-10,8 [-21,6 ; -2,4]	-7,3 [-17,3;0,1]	-10,8 [-20;-1,7]	1,0 [-5,2;9,4]	-1,8 [-9,0 ; 4,8]	-4,3 [-12,6;4,8]	0,2 [-6,6;7,6]

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY

Tolérance osseuse

L'évolution moyenne de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et de la colonne vertébrale à 48 semaines de traitement (Tableau 7), a été comparable entre les différents groupes de traitement dans les deux études (études [1489] et [1844]).

Tableau 7 : Variation de la DMO de la hanche et de la colonne vertébrale depuis l'inclusion jusqu' à la semaine 48

	1489 48 semaines		1844 48 semaines	
	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC	B/F/TAF	DTG/ABC/3TC
Variation de la DMO de la hanche à S48 (en %), moyenne (±sd)	-0,783 (2,221)	-1,021 (2,313)	0,156 (2,214)	0,299 (2,108)
Variation de la DMO de la colonne vertébrale à S48 (en %), moyenne (±sd)	-0,831 (3,190)	-0,596 (3,100)	0,692 (3,130)	0,416 (2,997)

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ

Paramètres lipidiques

L'évolution des paramètres lipidiques a été comparable entre les différents groupes de traitement (Tableau 8). La majorité des anomalies lipidiques rapportées ont été de grades 1 et 2.

Tableau 8 : Variation des paramètres lipidiques depuis l'inclusion jusqu' à la semaine 48

	1489 48 semaines		1490 48 semaines		1844 48 semaines		1878 48 semaines	
	B/F/TAF	DTG/ABC/ 3TC	B/F/TAF	DTG + F/TAF	B/F/TAF	DTG/ABC/ 3TC	B/F/TAF	Maintien IP
Variation du taux de cholestérol total à S48 (en mg/dl), médiane [Q1 ; Q3]	13 [-3;31]	11 [-6;28]	12 [-3;30]	15 [1;31]	0 [-17;18]	2 [-17;18]	1 [-17;20]	5 [-12;18]
Variation du taux de LDL-C à S48 (en mg/dl), médiane [Q1;Q3]	7 [-5;21]	4 [-9;18]	9 [-6;25]	12 [-3;25]	1 [-13;18]	2 [-14;14]	0 [-16;15]	3 [-14;18]
Variation du taux de HDL-C à S48 (en mg/dl), médiane [Q1;Q3]	5 [-2;11]	5 [0;11]	5 [0;11]	5 [-1;12]	-1 [-6;4]	0 [-4;6]	3 [-3;7]	1 [-4;7]
Variation du taux de triglycérides à S48 (en mg/dl), médiane [Q1 ; Q3]	9 [-20;37]	3 [-25;27]	3 [-21;31]	7 [-14;35]	-5[-34;23]	3 [-23;30]	-6[-42;22]	4 [-29;38]

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY

Tolérance hépatique

Des élévations des transaminases ont été plus fréquentes chez les patients contrôlés virologiquement et ayant changé pour le BIKTARVY. Des hyperbilirubinémies ont également été plus fréquentes chez les patients ayant reçu le BIKTARVY naïfs ou prétraités versus le groupe contrôle sauf lorsque BIKTARVY était comparé au maintien d'une IP (Tableau9). Ces anomalies ont été pour la plus grande majorité d'intensité modérée à faible (grades 1 et 2) et transitoires.

Tableau 9 : Anomalies des paramètres biologiques hépatiques observées depuis l'inclusion jusqu' à la semaine 48

	1489 48 semaines		1490 48 semaines		1844 48 semaines		1878 48 semaines	
	B/F/TAF	DTG/ABC/ 3TC	B/F/TAF	DTG + F/TAF	B/F/TAF	DTG/ABC/ 3TC	B/F/TAF	Maintien IP
Augmentation ASAT, n(%)	43 (13,7)	48 (15,2)	39 (12,5)	36 (11,1)	46 (16,3)	27 (9,6)	43 (14,8)	29 (10,2)
Augmentation ALAT, n(%)	33 (10,5)	44 (14,0)	38 (12,1)	39 (12,0)	52 (18,4)	27 (9,6)	68 (23,4)	30 (10,5)
Hyperbilirubinémie, n(%)	30 (9,6)	8 (2,5)	34 (10,9)	19 (5,8)	21 (7,4)	10 (3,6)	16 (5,5)	96 (33,7)

B/F/TAF : BIKTARVY, DTG/ABC/3TC : TRIUMEQ, DTG : TIVICAY, F/TAF : DESCOVY

8.4.1.2 Données issues de l'étude de phase III spécifiquement chez les femmes (étude [1961])

Les données de tolérance spécifique à la femme sont issues des analyses de tolérance de l'étude de phase III randomisée ouverte (GS-US-380-1961) et a concerné 570 patientes virologiquement contrôlées (n=234 sous BIKTARVY versus n=236 patientes ayant poursuivi leur trithérapie initiale). Environ deux tiers des patientes ont présenté au moins un EI au cours du suivi d'une durée médiane de 48 semaines. La proportion de patientes rapportant un EI considéré comme lié au traitement a été plus faible (8,5% chez les patientes sous BIKTARVY versus 5,5% chez les

patientes ayant poursuivi leur trithérapie initiale) que dans les études précédentes réalisées chez les patients virologiquement contrôlés ([1844] et [1878]).

Les EI liés au traitement par BIKTARVY et ayant concerné plus d'une patiente ont été les nausées, vomissements et l'anémie par carence martiale. Au cours de l'étude, un décès lié au virus de la grippe (dans le groupe maintien de la trithérapie initiale) a été observé et n'a pas été considéré comme lié au traitement. Le profil de tolérance spécifique rénal, osseux, lipidique et hépatique a été globalement comparable entre les deux groupes de traitement et aucun signal particulier n'a été mis en évidence. Parmi les 12 grossesses confirmées (n=5 sous BIKTARVY et n=7 ayant poursuivi leur trithérapie initiale), 8 ont eu une issue de grossesse connue au cours de l'étude : 3 ont accouché d'un enfant vivant, 4 ont avorté spontanément (n=2) ou médicalement (n=2), 1 a poursuivi sa grossesse.

8.4.2 Données issues du RCP

« L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 menées avec Biktarvy. Dans les études cliniques menées chez des patients naïfs de traitement recevant Biktarvy pendant 48 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des céphalées (5%), des diarrhées (5%) et des nausées (4%).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

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

Tableau 10 : liste récapitulative des effets indésirables¹

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent :	anémie ²
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	dépression, rêves anormaux
Peu fréquent :	comportement suicidaire, anxiété, troubles du sommeil
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent :	diarrhées, nausées
Peu fréquent :	vomissements, douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Peu fréquent :	hyperbilirubinémie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent :	angioedème ^{2,3} , rash, prurit
<i>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</i>	
Peu fréquent :	arthralgies ³
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	fatigue

A l'exception de l'angioedème et de l'anémie (voir note de bas de page 2), tous les effets indésirables ont été identifiés dans des études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine+ténofovir alafénamide. Les fréquences émanent des études cliniques de phase 3 menées avec Biktarvy chez des patients naïfs de traitement pendant 48 semaines (GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490).

² Cet effet indésirable n'a pas été observé dans les études cliniques menées avec des produits contenant emtricitabine+ténofovir alafénamide, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation avec l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine, mais n'a pas été observé avec l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH. La catégorie de

fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4 du RCP).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4 du RCP).

Modifications de la créatinine sérique

Une augmentation de la créatinine sérique a été démontrée avec le bictégravir en raison d'une inhibition de la sécrétion tubulaire de créatinine, toutefois ces modifications ne sont pas jugées comme étant cliniquement pertinentes étant donné qu'elles ne révèlent pas de modification au niveau du débit de filtration glomérulaire. Les augmentations de la créatinine sérique sont survenues jusqu'à la semaine 4 du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 48. Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, la créatinine sérique médiane (Q1, Q3) a augmenté respectivement de 0,10 (0,03 ; 0,17) mg/dl, 0,11 (0,03 ; 0,18) mg/dl et 0,11 (0,04 ; 0,19) mg/dl entre l'initiation et la semaine 48 dans les groupes Biktarvy, abacavir/dolutégravir/lamivudine et dolutégravir+emtricitabine/ténofovir alafénamide. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables rénaux n'a été observé jusqu'à la semaine 48.

Modifications de la bilirubine

Dans les études GS-US-380-1489 et GS-US-380-1490, des augmentations de la bilirubine totale ont été observées chez 12% des patients naïfs de traitement auxquels Biktarvy a été administré jusqu'à la semaine 48. Les augmentations étaient principalement de grade 1 (9%) et de grade 2 (3%) (1,0 à 2.5 x la limite supérieure de la normale [LSN]), et n'étaient pas associées à des effets indésirables hépatiques ou à d'autres anomalies biologiques liées au foie. Dans les études cliniques menées avec Biktarvy, aucun arrêt de traitement dû à des événements indésirables hépatiques n'a été observé jusqu'à la semaine 48.

Autres populations particulières

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B

Chez 16 adultes co-infectés par les virus du VIH/VHB auxquels Biktarvy a été administré (8 adultes naïfs de traitement co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1490 ; 8 adultes virologiquement contrôlés co-infectés par les virus du VIH/VHB dans l'étude GS-US-380-1878), le profil de sécurité de Biktarvy était similaire à celui des patients mono-infectés par le virus du VIH-1 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

08.5 Plan de gestion de risques

Les différentes activités de pharmacovigilance prévues dans le plan de gestion des risques (PGR) sont résumées ci-dessous. Aucune action de minimisation des risques n'est prévue dans le PGR.

Risques	
Risques identifiés importants	Aucun
Risques potentiels importants	Idées suicidaires ou tentatives de suicide chez les patients avec antécédents psychiatriques
Informations manquantes	Données de tolérance à long terme
	Femmes enceintes et allaitantes

08.6 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et la tolérance de BIKTARVY, association fixe de 2 INTI (l'emtricitabine [FTC] et le ténofovir alafénamide [TAF]) et d'un nouvel INI (bictégravir [BIC]) reposent sur 5 études de phase III :

- 2 études de phase III de non-infériorité, contrôlées versus comparateurs actifs (2 INTI + 1 INI), randomisées, double aveugle, réalisées chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral et ayant un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 ml/min (études 1489) et ≥ 30 ml/min (étude 1490)
- 3 études de non-infériorité contrôlées versus comparateur actif (études de switch), randomisées, double aveugle ou ouverte, réalisées chez des patients adultes virologiquement contrôlés et ayant un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 ml/min (études 1844, 1878 et 1961 réalisée spécifiquement chez les femmes)

► Efficacité

Chez les patients naïfs (études [1489] et [1490])

Dans l'étude 1489, les patients ont été randomisés pour recevoir BIKTARVY (n=316), en une fois par jour, avec ou sans repas, ou TRIUMEQ (n=315), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans l'étude 1490, les patients ont été randomisés pour recevoir BIKTARVY (n=327), en une fois par jour, avec ou sans repas, ou TIVICAY + DESCOVY (n=330), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 34 à 37 ans, majorité d'homme (environ 90%), charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL chez plus de 80% des patients. Le nombre moyen de CD4+ à l'inclusion d'environ 460 cellules/mm³ et environ 10% avaient un niveau de CD4 < 200 cellules/mm³. La majorité des patients (environ 90%) était asymptomatique.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 12%) en termes de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /ml) à 48 semaines de BIKTARVY par rapport à TRIUMEQ ainsi que par rapport à TIVICAY + DESCOVY a été démontrée dans les populations FAS :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ : 92,4% versus 93% ; différence de -0,6% ; IC95% [-4,8 ; 3,6]
- BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 89,4% versus 92,9% ; différence de -3,5% [-7,9 ; 1,0]

La non-infériorité a été confirmée dans les populations PP et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Dans les deux études, la supériorité de BIKTARVY sur TRIUMEQ ou TIVICAY associé à DESCOVY (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée.

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation des CD4+ en nombre de cellules/mm³ depuis l'inclusion) a été également comparable entre BIKTARVY et ses comparateurs :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ : 233 versus 229
- BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 180 versus 201

L'efficacité virologique de BIKTARVY a été également évaluée dans les différents sous-groupes randomisés à l'inclusion (âge, sexe, origine ethnique, région, charge virale, taux de CD4+). La non-infériorité en termes de succès virologique du BIKTARVY versus ses comparateurs n'a pu être démontrée chez les patients dont la charge virale à l'inclusion était >100 000 copies /ml, chez les patients dont le niveau de CD4+ était < 200 cellules /mm³ et chez les patients peu observants (niveau d'observance < 95%). Cependant, les études n'ont pas été dimensionnées pour établir la non-infériorité dans ces populations.

Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (études [1844], [1878] et [1961])

Dans l'étude 1844, réalisée en double aveugle, les patients étaient prétraités par un traitement antirétroviral à base de 2 INTI + INI (TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA) depuis au moins 3 mois avant l'inclusion et étaient randomisés pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=282) ou poursuivre leur traitement initial (n=281).

Dans l'étude 1878, réalisée en ouvert, les patients prétraités par un traitement antirétroviral à base de 2 INTI + 1 IP boosté depuis au moins 6 mois avant l'inclusion étaient randomisés pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=290) ou poursuivre leur trithérapie initiale à base d'IP (n=287).

Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 45 à 46 ans, majorité d'hommes (environ 88%), charge virale contrôlée chez presque 98% des patients et le nombre moyen de CD4+ à l'inclusion était supérieur à 650 cellules/mm³.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4%) en termes d'échec virologique (CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1 /ml) du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial (TRIUMEQ ou TIVICAY+KIVEXA et maintien de l'IP) a été démontrée à 48 semaines dans les populations FAS :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY + KIVEXA : 1,1% versus 0,4% ; différence de 0,7% ; IC95% [-1,0 ; 2,8]
- BIKTARVY versus maintien de l'IP : 1,7% versus 1,7% ; différence de 0% ; IC95% [-2,5 ; 2,5]

La non-infériorité a été confirmée dans les populations PP et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Dans l'étude 1844, la variation du nombre de CD4+ à 48 semaines par rapport à l'inclusion a été de -31 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus +4 cellules/mm³ chez ceux maintenus sous TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA. Dans l'étude 1878, la variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de +25 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus aucune chez ceux maintenus ayant poursuivi leur trithérapie à base d'IP.

Enfin, l'étude 1961 a été réalisée chez des femmes prétraitées par un traitement antirétroviral à base d'atazanavir boosté (ATV/r) + TRUVADA ou GENVOYA ou STRIBILD et virologiquement contrôlées depuis au moins 12 semaines. Elles ont été randomisées pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=234) ou poursuivre leur traitement initial (n=236). A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 40 ans et charge virale indétectable (< 50 copies/mL) chez la quasi-totalité des patientes (environ 99,4%). Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 725 cellules/mm³.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4%), en termes d'échec virologique (CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1 /mL), du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial a été démontrée à 48 semaines : 1,7% chez les patientes sous BIKTARVY versus 1,7% chez les patientes ayant maintenu leur traitement initial; différence de 0% ; IC95% [-2,9 ; 2,9]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse PP (1,8% versus 1,8% ; différence de 0% ; IC95% [-3 ; 3]) et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Patients co-infectés VHB/VIH

Un total de 8 patients naïfs (étude [1490]), 8 patients prétraités (étude [1878]) et 5 patientes prétraitées (étude [1961]), co-infectés VIH/VHB, ont été traités par BIKTARVY. Ce faible nombre de patients limite donc les conclusions dans ce sous-groupe.

► Qualité de vie

Les résultats de qualité de vie sont issus des analyses secondaires de 3 études en double aveugle ([1489], [1490]) et [1844]) et d'une étude ouverte [1878] dont les résultats n'ont pas été pris en compte en raison du caractère ouvert de l'étude.

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

► Résistance

Les résultats in vitro et des études cliniques suggèrent une barrière génétique à la résistance du bictégravir relativement élevée. Parmi les patients naïfs et prétraités en échec virologique inclus dans l'analyse finale de résistance à 48 semaines :

- Aucun patient naïf (0/8) traité par BIKTARVY, aucun (0/2) traité par TRIUMEQ et aucun (0/3) par TIVICAY + DESCOVY (0/3) n'a développé de mutation de résistance.
- Aucun patient prétraité (0/3) ayant changé pour BIKTARVY, aucun patient prétraité (0/1) maintenu sous TRIUMEQ ou TIVICAY+KIVEXA et aucun patient ayant maintenu sa trithérapie initiale à base d'IP (0/3) n'a développé de mutation de résistance.
- Aucune patiente prétraitée (0/1) ayant changé pour BIKTARVY n'a développé de mutation de résistance et une patiente maintenue sous GENVOYA (1/2), a développé 1 mutation de résistance (M184M/I/V).

► Tolérance

Le profil de tolérance à 48 semaines a été globalement favorable. Les effets indésirables liés au traitement par BIKTARVY les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, la diarrhée et les céphalées. D'autres EI du type fatigue, vertiges, insomnie et rêves anormaux ont été rapportés à une fréquence moindre. La fréquence d'EI graves considérés comme liés au traitement par BIKTARVY a été faible (<1%). Les effets rénaux, notamment l'augmentation de la créatininémie et la diminution du DFGe à 48 semaines ont été limités et comparables avec TRIUMEQ. Ces effets rénaux ont été légèrement supérieurs chez les patients ayant changé pour BIKTARVY que chez les patients ayant maintenu leur trithérapie à base d'IP. L'évolution moyenne de la DMO de la hanche et de la colonne vertébrale après 48 semaines de traitement a été comparable entre BIKTARVY et TRIUMEQ. Sur le plan lipidique, l'évolution des paramètres biologiques a été comparable entre les différents groupes de traitement et la majorité des anomalies rapportées a été de grades 1 et 2. Des anomalies modérées et transitoires des paramètres biologiques hépatiques ont été plus fréquentes chez les patients contrôlés virologiquement lors du changement pour BIKTARVY (élévation des transaminases) et chez les patients naïfs ou prétraités sous BIKATRVY (hyperbilirubinémies sauf lorsque BIKTARVY était comparé au maintien d'une IP). L'étude [1961] réalisée exclusivement sur les femmes prétraitées et virologiquement contrôlée n'a pas mis en évidence de signal de tolérance supplémentaire.

En conclusion, l'efficacité de BIKTARVY a été démontrée à 48 semaines de traitement chez les patients naïfs et les patients prétraités et virologiquement contrôlés sans antécédent d'échec virologique et de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Le profil d'efficacité, de tolérance (en particulier au niveau rénal et osseux) et de résistance a été favorable et comparable à celui de TRIUMEQ.

Cependant, les données sont limitées et des incertitudes demeurent chez les patients avec facteurs pronostics péjoratifs (CV > 100 000 copies/mL, niveau de CD4 < 200 cellules/mm³; sous populations dans lesquelles la non infériorité n'a pas été observée et sans que les études n'aient été dimensionnées pour une telle démonstration), et chez les patients co-infectés VIH/VHB ; et les données sont manquantes chez les patients prétraités en échec virologique, ce qui limite la transposabilité des résultats dans l'ensemble de ces

populations. Une étude réalisée spécifiquement chez les femmes prétraitées et virologiquement contrôlées a confirmé l'effet du traitement par BIKTARVY dans cette sous-population. Néanmoins, il est regrettable que l'étude ne soit pas réalisée chez des patientes naïves de traitement car l'appréciation de l'efficacité virologique du BIKTARVY est limitée pour des patientes préalablement contrôlées.

En l'état actuel des données, BIKTARVY est susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié en raison de son profil d'efficacité, de tolérance et de résistance satisfaisant. Cependant, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies à base de dolutégravir actuellement disponibles.

08.7 Programme d'études

La synthèse des études en cours ou programmées par le laboratoire est présentée dans les tableaux ci-dessous :

Etudes en cours

Etude	Population Objectif	Schéma	Echéance
GS-US-380-4449	<ul style="list-style-type: none"> Patients âgés (> 65 ans) infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés l'efficacité et la tolérance du switch de E/C/F/TAF ou de E/C/FTC/TDF vers B/F/TAF 	Etude de phase 3b, ouverte, multicentrique	Fin prévue mai 2020
GS-US-380-1474	<ul style="list-style-type: none"> Enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés Evaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de B/F/TAF 	Etude de phase 2/3, ouverte	Fin prévue janvier 2019
GS-US-380-4030	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés Evaluer l'efficacité et la tolérance du switch d'un traitement par DTG + F/TAF vers B/F/TAF versus la poursuite du traitement initial 	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle	Fin prévue décembre 2020

Etudes à venir

Etude	Population Objectif	Schéma
GS-US-380-4574	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes infectés par le VIH-1 Evaluer l'efficacité, la tolérance, l'adhérence et la qualité de vie des patients adultes infectés par le VIH-1 traités par B/F/TAF 	Etude de phase IV de cohorte, canadienne, non-interventionnelle
GS-EU-380-4472	<ul style="list-style-type: none"> Patients infectés par le VIH-1 traités par B/F/TAF Evaluer l'efficacité, la sécurité d'emploi, la tolérance, l'observance et la qualité de vie chez les patients infectés par le VIH-1 traités par B/F/TAF 	Etude de phase IV de cohorte, non interventionnelle

GS-KR-380-4478	<ul style="list-style-type: none"> • Patients adultes infectés par le VIH-1 • Evaluer la tolérance et l'efficacité du B/F/TAF 	Eude post-marketing de surveillance en Corée
GS-US-380-1864	<ul style="list-style-type: none"> • Patients adultes infectés par le VIH en échec d'un précédent traitement à base d'inhibiteur d'intégrase • Evaluer l'efficacité du bictégravir en monothérapie suivi d'un traitement continu à base de B/F/TAF 	Etude de phase II/III, en deux temps : monothérapie du bictégravir puis trithérapie en continu
GS-US-380-4458	<ul style="list-style-type: none"> • Patients co-infectés VIH/VHB naïfs de traitement VIH et VHB • Evaluer l'efficacité et la sécurité de B/F/TAF versus DTG + FTC/TDF chez des; 	Etude de phase III, randomisée, en double aveugle
GS-US-380-4580	<ul style="list-style-type: none"> • Patients américains d'origine africaine infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés • Evaluer l'efficacité d'un switch de traitement à base de 2NRTI + un 3ème agent vers un traitement à base de B/F/TAF 	Etude de phase IIIb, multicentrique, en ouvert

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées² 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, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement (Morlat avril 2018)²

2 INTI	INNTI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 ml/min. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovir DF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir

² https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	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	elvitégravir/c 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 comprimés de 600 mg)	3/1	- Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	- 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

Les recommandations américaines, actualisées en juillet 2018 intégrant le bictégravir ont également été prises en compte³ à titre indicatif. Dans ces recommandations, 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.

Place de BIKTARVY

Conformément à l'AMM, BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), est une nouvelle option de première intention dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, uniquement chez les patients adultes naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Dans cette population, il représente une alternative aux trithérapies à base de dolutégravir (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI), en raison d'un profil d'efficacité, de tolérance comparables et d'une barrière génétique de résistance supérieure à celle des INI de première génération (raltégravir et elvitégravir).

La Commission souligne que des incertitudes demeurent chez les patients avec facteurs pronostics péjoratifs (CV > 100 000 copies/ml, niveau de CD4 < 200 cellules/mm³; sous populations dans lesquelles la non infériorité n'a pas été observée, et sans que les études n'aient été dimensionnées pour une telle démonstration), et les données sont limitées chez les patients co-infectés VIH/VHB. Par ailleurs, compte-tenu du risque d'interactions médicamenteuses, BIKTARVY est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose traités par rifampicine (bictégravir étant un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1).

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, BIKTARVY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs de l'intégrase.

³ Saag MS et al., Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults – 2018 Recommendations of the international antiviral society-USA panel, JAMA.2018; 320 (4) : 379-396

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, et en l'attente de données complémentaires, les précautions (information et prescription d'une contraception) concernant les femmes en âge de procréer doivent être rappelées.

Un effet classe ne pouvant être exclu, lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase (incluant 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.

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ BIKTARVY vise à prévenir ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est important chez les patients adultes naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de 1^{ère} intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et d'interactions médicamenteuse améliorés,
- des données disponibles montrant un profil d'efficacité, de tolérance et de résistance comparable au TRIUMEQ,
- du fait que BIKTARVY n'apporte qu'une réponse partielle au besoin médical identifié,
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies à base de dolutégravir actuellement disponibles (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI),
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

BIKTARVY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu par BIKTARVY est important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 des patients adultes naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

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

▶ Taux de remboursement proposé : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la non-infériorité démontrée en particulier par rapport à TRIUMEQ (association fixe de dolutégravir/lamivudine/abacavir) chez les patients naïfs de traitement, en termes de contrôle virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) à la 48^{ème} semaine, avec un profil de tolérance et de résistance comparable,
- de l'efficacité démontrée chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés (charge virale indétectable) et sans antécédent d'échec ou de résistance, en termes de maintien du contrôle virologique à la 48^{ème} semaine,
- de l'absence de données cliniques chez les patients en échec virologique,

la Commission considère que BIKTARVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.

010.3 Population cible

La population cible de BIKTARVY est constituée par les patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débuter un traitement antirétroviral. D'après le rapport MORLAT 2018 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste > 500/mm³, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

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

On estime que 153 400 (IC 95% : 150 300 - 156 200)⁴ personnes vivaient avec le VIH en France en 2013. Parmi elles, 84% étaient diagnostiquées, 75% étaient sous traitement ARV et 68% avaient une charge virale contrôlée (< 50 copies/mL).

Au 31 décembre 2014⁵, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général (et des sections locales mutualistes) était de 104 442. En extrapolant les données du régime général (et des sections locales mutualistes), à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 684 personnes en 2015.

Selon la base de données FHDH⁶,

- environ 88 % des 118 684 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 441 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4 %, soit environ 6 410 patients naïfs débutant une première ligne de traitement,
- parmi les 6,5 % des patients qui ne reçoivent 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

⁴ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2017. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf [consulté le 16/07/2018]

⁵ Données CNAMTS 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2015.pdf [consulté le 16/07/2018]

⁶ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 118 684 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2014, on peut estimer à environ 7 715 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.

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

Ainsi, la population cible totale de BIKTARVY correspond à la population des patients naïfs et est donc estimée à environ 14 000 patients naïfs. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage portés sur les patients PVVIH non diagnostiqués (épidémie cachée) estimés en 2013 à environ 24 700 (IC_{95%} : 22 600-27 000) patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements :

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

► Recommandations particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des données 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, et en l'attente de données complémentaires, les précautions (information et prescription d'une contraception) concernant les femmes en âge de procréer doivent être rappelées.

Un effet classe ne pouvant être exclu, lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase (incluant 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.