

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****14 décembre 2016***Date d'examen par la Commission : 9 novembre 2016**Le projet d'avis de la commission de la Transparence adopté le 30 novembre 2016 a fait l'objet d'observations écrites examinées le 14 décembre 2016.****emtricitabine, rilpivirine, ténofovir alafenamide*****ODEFSEY 200 mg/25 mg/25 mg****B/30 (CIP : 34009 300 615 5 8)**

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR19 (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale \leq 100 000 copies/mL d'ARN du VIH 1. »

SMR	Important
ASMR	<p>Considérant,</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité, démontrée uniquement chez des patients virologiquement contrôlés versus EVIPLERA (ténofovir disoproxil /emtricitabine/rilpivirine), - un profil de tolérance rénale et osseux peu différent de celui d'EVIPLERA, - l'existence d'alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse, - l'absence de donnée comparative chez les patients naïfs de traitement ayant une charge virale détectable, <p>la Commission considère que ODEFSEY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).</p>
ISP	ODEFSEY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'infection par le VIH.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez les patients naïfs, lorsqu'une trithérapie comprenant 2 INTI (emtricitabine/ténofovir) + 1 INNTI (rilpivirine ou efavirenz) est envisagée, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide), - de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux associations à base d'INI ou d'IP disponibles, <p>la spécialité ODEFSEY est une option thérapeutique de deuxième intention et une alternative à la spécialité EVIPLERA sachant cependant que l'efficacité d'ODEFSEY n'a pas été démontrée chez ces patients.</p> <p>Chez les patients traités par la spécialité EVIPLERA et virologiquement contrôlés, ODEFSEY peut se substituer à la spécialité EVIPLERA afin d'améliorer la toxicité rénale ou osseuse liée au ténofovir, tout en conservant la même efficacité. Cependant, la modeste modification de la fonction rénale, l'absence de mise en évidence d'une diminution du risque fracturaire ; ainsi que la perturbation des paramètres lipidiques observée avec ODEFSEY pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement hypolipémiant, ne justifient pas le remplacement systématique d'EVIPLERA par ODEFSEY. Cette substitution pourrait être utile chez les patients ayant des effets indésirables liés au ténofovir disoproxil, mais aucune donnée clinique ne vient à l'appui de cette hypothèse.</p> <p>Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, ODEFSEY représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse. ODEFSEY doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale, du métabolisme phospho-calcique et des paramètres lipidiques.</p>
Recommandations	<p>La Commission demande la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par le TAF afin de documenter l'impact à long terme sur :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la fonction rénale et les paramètres osseux, notamment en termes de réduction de la néphrotoxicité (insuffisance rénale, tubulopathie proximale y compris syndrome de Fanconi) et de risque fracturaire ; - l'évolution des paramètres lipidiques et leurs conséquences cardiovasculaires, - ainsi que le risque potentiel d'effets oculaires (uvéïte postérieure). <p>Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs la Commission étudiera l'opportunité de la prendre en considération.</p> <p>Par ailleurs, la Commission souhaite être destinataire des données de suivi sur la tolérance à long terme dans le cadre du PGR dès que celles-ci seront disponibles.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 21/06/2016 (procédure centralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR19 Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances

02 CONTEXTE

ODEFSEY est un médicament contre l'infection par le VIH-1, constitué de l'association à dose fixe d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), la rilpivirine (RPV), et de deux inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le **ténofovir alafénamide (TAF) nouvelle pro-drogue du ténofovir**.

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

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

Deux autres spécialités à base de TAF (GENVOYA : association à dose fixe de d'élvitgravir/cobicistat/FTC/TAF et DESCOVY¹ : association à dose fixe de FTC/TAF) ont déjà été évaluées par la Commission. L'évaluation d'ODEFSEY s'inscrit dans le cadre de développement de spécialités visant à remplacer le TDF par le TAF.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« **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 mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH 1 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1 du RCP).** »

¹ HAS, projet d'avis retiré relatif à l'inscription des spécialités DESCOVY, 21 septembre 2016.

04 POSOLOGIE

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

Un comprimé à prendre une fois par jour avec des aliments (voir rubrique 5.2 du RCP).

Si le patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre Odefsey dès que possible, avec des aliments, et poursuivre le traitement selon son horaire de prise habituel. Si un patient oublie de prendre une dose d'Odefsey et s'en aperçoit plus de 12 heures après, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement reprendre son traitement à la prise suivante selon son horaire de prise habituel.

Si le patient vomit dans les 4 heures suivant la prise d'Odefsey, il doit prendre un autre comprimé avec de la nourriture. Si un patient vomit plus de 4 heures après la prise d'Odefsey, il n'est pas nécessaire qu'il prenne une autre dose d'Odefsey avant l'heure habituelle de la prochaine prise.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

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

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

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie d'Odefsey n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh A) ou modérée (score de Child Pugh B). Odefsey doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Odefsey n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child Pugh C) ; par conséquent, l'utilisation d'Odefsey 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 d'Odefsey chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

05 BESOIN 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 $> 500/\text{mm}^3$.

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

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (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 réplication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

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

Chez les patients virologiquement contrôlés :

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

Couverture du besoin thérapeutique

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

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

6.1.1 Trithérapies à base de deux INTI et un INNTI (associations fixes)

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EVIPLERA* (rilpivirine/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate) <i>Gilead Sciences</i>	Traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale \leq 100 000 copies/mL d'ARN VIH-1.	21/10/2015	Important	En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'éfavirenz, EVIPLERA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale \leq 100 000 copies/mL d'ARN VIH-1.	Oui
ATRIPLA* (efavirenz/ emtricitabine/ ténofovir disoproxil fumarate) <i>Gilead Sciences</i>	Traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'Atripla.	17/06/2015	Important		Oui

*Les molécules de l'association fixe sont disponibles en forme libre (cf. tableau ci-dessous)

6.1.2 Les autres antirétroviraux disponibles sont dans le tableau ci-dessous

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
rilpivirine	EDURANT, Janssen-Cilag	comprimé pelliculé
Inhibiteurs de protéase (IP)		
atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
darunavir	PREZISTA, Janssen-Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD Chibret	gélule
lopinavir + ritonavir	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
Potentialisateur d'inhibiteur de la protéase (IP) ou de l'intégrase du VIH		
ritonavir	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
cobicistat	TYBOST, Gilead Sciences	comprimé
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CELESENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir DF	TRUVADA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir alafénamide (TAF)	DESCOVY*, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes de 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir DF	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteur de l'intégrase (INI)		
dolutégravir	TIVICAY, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
raltégravir	ISENTRESS, MSD France	comprimé pelliculé
Association à doses fixes de 2 INTI et 1 INI		
elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + ténofovir DF	STRIBILD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
dolutégravir + abacavir + lamivudine	TRIUMEQ, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + cobicistat + elvitégravir + ténofovir alafénamide (TAF)	GENVOYA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé

*Descovy a été évalué par la Commission avec un avis favorable à l'inscription mais le dossier a été retiré par le laboratoire dans l'attente de dépôt de nouvelles données.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

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

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Cette spécialité est prise en charge aux Etats-Unis, en Allemagne, en Suède, en Finlande et en Norvège. Son évaluation est en cours au Royaume-Uni, en Espagne et en Italie. L'AMM est en cours au Canada et en Suisse.

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur :

- les études ayant évalué le TAF versus TDF dans le cadre d'une trithérapie avec l'emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (association fixe GENVOYA versus STRIBILD). Ces études ont déjà été évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité GENVOYA².
- l'étude de switch ayant évalué le FTC/TDF versus FTC/TAF qui a déjà été évaluée par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de la spécialité DESCOVY¹.
- des données spécifiques au développement d'ODEFSEY :
 - o une étude ayant établi la bioéquivalence entre l'administration d'une dose unique d'ODEFSEY et de GENVOYA
 - o une étude ayant établi la bioéquivalence entre l'administration d'une dose unique d'ODEFSEY et de rilpivirine
 - o une étude clinique de phase III (étude 1216) chez des patients adultes contrôlés virologiquement par un traitement antirétroviral à base d'EVIPLERA qui vont changer leur traitement pour ODEFSEY.

Une étude clinique de phase III est en cours (étude 1160) chez des patients adultes contrôlés virologiquement par ATRIPLA qui vont changer de traitement pour ODEFSEY. Les résultats de cette étude seront disponibles pour la fin de l'année 2016.

Aucune étude d'efficacité et de tolérance n'a été réalisée avec ODEFSEY chez les patients naïfs de traitement.

08.1 Rappel des conclusions de la Commission sur les études cliniques EVG/COBI/FTC/TAF (GENVOYA)

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

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

² HAS, avis relatif à l'inscription de la spécialité GENVOYA, 2 mars 2016.

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

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

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

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

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

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

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

Les données de résistance reflètent une barrière génétique relativement basse de la résistance à l'élvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir ou un inhibiteur de l'intégrase tel que le dolutégravir. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

En conclusion, les données présentées montrent un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance de GENVOYA compatible avec les résultats antérieurement connus pour STRIBILD, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque

potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF a été identifié et fera l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR. Une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD et devra faire l'objet d'un suivi particulier. A noter que l'efficacité et la tolérance ont été étudiées de façon très limitée chez les adolescents et les patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

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

08.2 Rappel des conclusions de la Commission sur les études cliniques FTC/TAF (DESCOVY)¹

« Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de DESCOVY chez des patients (adultes et adolescents) naïfs.

L'efficacité et la tolérance sont extrapolées des études ayant évalué le TAF versus TDF dans le cadre d'une trithérapie avec l'emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (association fixe GENVOYA versus STRIBILD)⁵. Ces études avaient montré un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance comparables entre les deux médicaments, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de toxicité rénale et osseuse liée au TAF avait été identifié ainsi qu'une augmentation des paramètres lipidiques. A noter que l'efficacité et la tolérance avaient été étudiées de façon très limitée chez adolescents et les patients présentant une insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Une étude complémentaire spécifique au développement de DESCOVY a démontré la non infériorité de l'efficacité d'un remplacement de TRUVADA (FTC/TDF) par DESCOVY (FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par un traitement à base de FTC/TDF, versus maintien de ce traitement à la semaine 48 : le contrôle virologique a été maintenu chez 94,3% des patients ayant changé pour DESCOVY vs. 93,0% des patients ayant continué leur traitement d'origine à base de TRUVADA, quel que soit le 3ème agent.

Une amélioration de la tolérance rénale et osseuse a été également observée chez les patients ayant changé pour DESCOVY versus ceux ayant maintenu leur traitement d'origine à base de TRUVADA. En revanche, une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec DESCOVY qu'avec TRUVADA.

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

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

⁵ Données précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de GENVOYA (avis de la CT relatif à GENVOYA du 2 mars 2016 disponible sur le site de la HAS. www.has-sante.fr)

La Commission regrette que l'étude n'ait pas été réalisée chez des patients naïfs de traitement car les variations des paramètres de toxicité osseuse, rénale et lipidique sont d'interprétation difficile dans le cadre d'un switch TDF/TAF et donc chez des patients déjà exposés à la toxicité du TDF.

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

08.3 Etudes spécifiques à ODEFSEY

8.3.1 Etudes de bioéquivalence

Une étude de phase I de bioéquivalence chez des volontaires sains a été réalisée dans le cadre du programme de développement d'ODEFSEY.

La comparaison d'un comprimé d'ODEFSEY et d'un comprimé d'association à dose fixe d'EVG/COBI/FTC/TAF a montré une bioéquivalence des expositions à l'emtricitabine et au TAF après administration d'une dose unique à des sujets sains.

La comparaison d'un comprimé d'ODEFSEY à un comprimé de rilpivirine a montré une bioéquivalence de l'exposition à la rilpivirine après administration d'une dose unique à des sujets sains.

8.3.2 Etude clinique de phase III

Les données d'efficacité d'ODEFSEY versus EVIPLERA sont issues d'une étude de phase III (Etude 1216).

➤ Méthodologie

	Etude 1216 (étude de switch)
Objectif principal de l'étude	Evaluer la non infériorité (seuil delta = 10%) de l'efficacité d'un remplacement d'EVIPLERA (R/FTC/TDF) par ODEFSEY (R/FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par un traitement avec EVIPLERA versus maintien de ce traitement à la semaine 48.
Méthode	Essai de phase IIIb, randomisé, double aveugle.
Population étudiée	Patients adultes infectés par VIH-1, virologiquement contrôlés par un traitement antirétroviral à base de R/FTC/TDF
Critères d'inclusion	Patients : <ul style="list-style-type: none"> - âgés de 18 ans ou plus - virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) depuis au moins 6 mois avant la sélection et au moment de la sélection - recevant un traitement antirétroviral à base de R/FTC/TDF depuis au moins 6 mois avant la sélection - présentant un DFG_e ≥ 50 mL/min selon la formule de Cockcroft-Gault.
Critères de non inclusion	Patients : <ul style="list-style-type: none"> - présentant une nouvelle pathologie liée au VIH (SIDA) diagnostiquée dans les 30 jours précédant la sélection - présentant un test positif pour les anticorps anti-VHC et un ARN du VHC détectable - avec une cirrhose décompensée - de sexe féminin enceintes ou allaitantes - avec des antécédents de cancers au cours des 5 dernières années précédant la sélection ou cancer actif autre que le sarcome de Kaposi cutané, le carcinome basocellulaire ou le carcinome épidermoïde cutané non invasif résécable. Les patients ayant un sarcome de Kaposi cutané étaient éligibles, mais ne devaient pas avoir reçu un traitement systémique dans les 30 jours précédant l'inclusion et ne devaient pas être susceptibles d'en recevoir au cours de l'étude - présentant une infection sévère active (autre que l'infection par le VIH-1) nécessitant un traitement antibiotique ou antifongique par voie parentérale, dans les

	<p>30 jours précédant l'inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - présentant une affection clinique ou ayant reçu un traitement qui, selon l'opinion de l'investigateur, rend le patient non éligible à l'inclusion ou le rend non apte à recevoir les doses de traitement prévues au protocole.
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été randomisés (1 :1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ODEFSEY (RPV 25 mg/ FTC 200mg/ TAF 25mg) - EVIPLERA (RPV 25mg/ FTC 200mg/ TDF 300mg)
Déroulement de l'étude	<p>Phase de traitement randomisée en double aveugle pendant 96 semaines (visites de suivi prévues à 2, 4, 8, 12, 24, 36 et 48 semaines, puis toutes les 12 semaines jusqu'à 96 semaines). Après la semaine 96 les patients pouvaient participer à une phase d'extension en ouvert et recevoir ODEFSEY.</p>
Critère de jugement principal	<p>Proportion de patients présentant une charge virale < 50 copies ARN VIH-1/mL à 48 semaines.</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients en échec virologique à la semaine 48, défini par un rebond virologique confirmé (i.e. charge virale ≥ 50 copies/mL lors de 2 visites consécutives ou dernière valeur disponible de la charge virale ≥ 50 copies/mL avant sortie de l'étude) au cours de l'étude et jusqu'à la semaine 54 (borne supérieure selon l'analyse snapshot) - Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 selon deux méthodes d'imputation différentes pour les données manquantes : Manquant=Echec (M=E) : données manquantes considérées comme des échecs virologiques ; Manquant=Exclu (M=Ex) : données manquantes exclues de l'analyse. - Variation du nombre et du taux de lymphocyte T CD4+ à la semaine 48 par rapport à l'inclusion.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>La puissance de l'étude pour démontrer la non-infériorité de R/FTC/TAF par rapport au comparateur était de 85% avec 550 patients inclus, en prenant en compte pour chaque groupe de traitement un taux de succès virologique de 0,89, une limite de non-infériorité de 8% et un niveau de significativité unilatéral de 0,025.</p>

➤ Résultats

Parmi les 632 patients randomisés, 630 ont reçu au moins une dose de traitement : 316 dans le groupe ODEFSEY (R/FTC/TAF) et 314 dans le groupe EVIPLERA (R/FTC/TDF). Trente-six patients (18 dans chaque groupe) l'ont arrêté avant la date de l'analyse et 26 (12 versus 14) ont arrêté prématurément l'étude.

L'âge médian des patients était de 45 ans, 89,5% était des hommes. Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les groupes de traitement. On peut noter cependant, une différence du nombre de femmes dans les deux bras (13% versus 8%).

A l'inclusion, la charge virale était inférieure à 50 copies/mL dans 98,3% des patients et le nombre de lymphocytes T CD4+ était ≥ 500/mm³ dans 78,8% des cas. La majorité des patients présentait une fonction rénale normale, avec un DFGe médian de 101,6 mL/min et sans protéinurie (92,5%).

A la semaine 48, la non-infériorité du changement pour ODEFSEY par rapport au maintien du traitement par EVIPLERA a été démontrée dans la population PP et confirmée dans la population FAS, (cf. Tableau 1).

Les analyses en sous-groupe n'ont pas montré de différence significative, quel que soit le sous-groupe.

Tableau 1 : Etude 1216 - Efficacité virologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

Etude 1216 Efficacité	ODEFSEY	EVIPLERA
Analyse FAS, N	316	313
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	296 (93,7)	294 (93,9)
Différence entre les groupes [IC95%]	-0,3 [-4,2 ; 3,7]	
Proportion de patients en échec virologique à la semaine 48 (ARN-VIH ≥ 50 copies/mL), n (%)	2 (0,6)	0
Proportion de patients sans donnée virologique	18 (5,7)	19 (6,1)

dans la fenêtre autour de 48 semaines, n (%)		
Nombre de lymphocytes T CD4+ à la semaine 48, n (cellules/mm ³)	+9 ± 159,7	-1 ± 152,7
Différence entre les groupes [IC95%]	11 [-15 ; 36]	
Analyse PP, N	289	280
Proportion de patients en succès virologique à la semaine 48 (ARN-VIH < 50 copies/mL), n (%)	287 (99,3)	280 (100)
Différence entre les groupes [IC95 %]	-0,7 [-2,5; 0,7]	

08.4 Résistance

8.4.1 Profil de résistance selon l'étude 1216

Les données de résistance d'ODEFSEY (RPV/FTC/TAF) versus EVIPLERA sont issues de l'étude de phase III 1216. Le taux d'émergence de résistance a été de 0% dans cette étude (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Etude 1216 - Données de résistance à la semaine 48

Etude 1216 Résistances	Groupe R/FTC/TAF N=316	Groupe R/FTC/TDF N=313
Patients analysés pour résistance, n (%)	1 (0,3)	1 (0,3)
Patient avec résistance, n (%)	0	0
≥ 1 mutation de résistance primaire aux NRTI, n (%)	0	0
≥ 1 mutation de résistance aux NNRTI, n (%)	0	0

8.4.2 Résumé du Profil de résistance selon le RCP en vigueur

« Compte tenu de toutes les données disponibles in vitro et des données obtenues chez les patients naïfs de traitement, les mutations suivantes de la transcriptase inverse du VIH 1, lorsqu'elles étaient présentes lors de l'entrée dans l'étude, peuvent affecter l'activité d'ODEFSEY : K65R, K70E, K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, M184I, M184V, Y188L, H221Y, F227C, M230I, M230L et l'association des mutations L100I et de K103N.

Un impact négatif de mutations associées aux INNTI autres que celles énumérées ci-dessus (p. ex., les mutations K103N ou L100I isolées) ne peut être exclu car ceci n'a pas été étudié in vivo chez un nombre suffisant de patients.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance et/ou les données de résistance antérieures doivent guider l'utilisation d'ODEFSEY (voir rubrique 4.4 du RCP).

In vitro

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

Les souches résistantes à la rilpivirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH 1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que du VIH 1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés les plus fréquemment observées qui ont émergé incluaient : L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C et M230I.

Les isolats de VIH 1 présentant une diminution de la sensibilité au ténofovir alafénamide ont exprimé une mutation K65R au niveau de la transcriptase inverse du VIH 1 ; par ailleurs, une mutation K70E au niveau de la transcriptase inverse du VIH 1 a été observée de façon transitoire.

Chez les patients adultes naïfs de traitement

Dans l'analyse groupée à 96 semaines des patients naïfs de traitement antirétroviral ayant reçu l'association elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide (E/C/F/TAF) au cours des études de phase III GS US 292 0104 et GS US 292 0111, l'apparition d'une ou plusieurs mutations primaires associées à une résistance a été observée dans les isolats de VIH 1 de 10 des 866 patients (1,2 %) traités par E/C/F/TAF. Parmi ces 10 isolats de VIH 1, les mutations rencontrées étaient M184V/I (n = 9) et K65R/N (n = 2) au niveau de la transcriptase inverse et T66T/A/I/V (n = 2), E92Q (n = 4), Q148Q/R (n = 1) et N155H (n = 2) au niveau de l'intégrase.

Dans l'analyse groupée à 96 semaines pour les patients ayant reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) + chlorhydrate de rilpivirine au cours des études cliniques de phase III TMC278 C209 et TMC278 C215, les isolats de VIH 1 provenant de 43 patients présentaient une substitution d'acides aminés associée à une résistance aux INNTI (n = 39) ou aux INTI (n = 41). Les mutations associées à la résistance aux INNTI les plus fréquentes étaient : V90I, K101E, E138K/Q, V179I, Y181C, V189I, H221Y et F227C. La présence de la mutation V90I et de la mutation V189I à l'inclusion n'a pas affecté la réponse. Cinquante-deux pour cent des isolats de VIH 1 pour lesquels une résistance est apparue dans le groupe rilpivirine ont développé des mutations concomitantes de résistance aux INNTI et aux INTI, le plus fréquemment E138K et M184V. Les mutations associées à une résistance aux INTI qui sont apparues chez 3 isolats de patients ou plus étaient : K65R, K70E, M184V/I et K219E.

Jusqu'à la semaine 96, les patients du groupe rilpivirine dont la charge virale initiale était $\leq 100\ 000$ copies/mL ont été moins nombreux à présenter des substitutions émergentes associées à une résistance et/ou une résistance phénotypique à la rilpivirine (7/288) que les patients dont la charge virale initiale était $> 100\ 000$ copies/mL (30/262).

Chez les patients virologiquement contrôlés

L'apparition d'une résistance (M184M/I) a été observée chez un patient au cours d'une étude clinique menée chez des patients virologiquement contrôlés qui ont changé leur traitement à base d'emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil pour E/C/F/TAF sous la forme d'une association à dose fixe (GS US 292 0109, n = 959).

Étude GS US 264 0106 : Parmi les 469 patients traités par emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/RPV/TDF) (317 patients ayant changé de traitement à l'inclusion et 152 patients ayant changé de traitement à la semaine 24), 4 présentaient des isolats de VIH 1 qui avaient développé une résistance jusqu'à la semaine 48 (4 patients sur 469, 0,9 %). Parmi les 24 patients traités dont le VIH 1 était porteur de la mutation K103N associée à une résistance aux INNTI préexistante à l'inclusion, 22 ont maintenu le contrôle virologique après passage au traitement par FTC/RPV/TDF. Un patient porteur d'une mutation préexistante K103N à l'inclusion était en échec virologique avec émergence d'une résistance supplémentaire jusqu'à la semaine 48.

Étude GS US 264 0111 : Jusqu'à la semaine 48, aucune émergence de résistance ne s'est produite chez les patients ayant changé leur traitement pour FTC/RPV/TDF après un traitement par éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) (0 patient sur 49). »

08.5 Tolérance

8.5.1 Données issues de l'étude de phase III 1216

Les données de tolérance d'ODEFSEY versus EVIPLERA issues de l'étude de phase III 1216. montrent que la plupart des patients (environ 80%) ont eu au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement (254/316 patients du groupe ODEFSEY et 254/314 patients du groupe EVIPLERA) (cf. Tableau 3).

Les événements indésirables (EI) considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée, les rêves anormaux et les nausées. L'incidence des EI de grade 3 ou 4 considérés comme liés au traitement a été similaire (0,3% [n=1] versus 0%) de même que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (1,3% versus 1,0%).

Tableau 3 : Etude 1216 – EI ≥ 5%

Etude 1216 Effets indésirables	Groupe TAF N= 316	Groupe TDF N= 314
Au moins 1 EI, n (%)	254 (80,4%)	254 (80,9%)
Troubles gastro-intestinaux	80 (25,3%)	68 (21,7%)
<i>Diarrhée</i>	23 (7,3%)	26 (8,3%)
Infections	140 (44,3%)	149 (47,5%)
<i>Bronchite</i>	12 (3,8%)	18 (5,7%)
<i>Infection des voies aériennes supérieures</i>	27 (8,5%)	26 (8,3%)
<i>Rhinopharyngite</i>	22 (7,0%)	24 (7,6%)
<i>Sinusite</i>	12 (3,8%)	18 (5,7%)
Troubles du Système Nerveux Central	30 (9,5%)	36 (11,5%)
<i>Maux de tête</i>	15 (4,7%)	17 (5,4%)

Effets indésirables d'intérêt particulier

- **Paramètres lipidiques**

A la semaine 48, les augmentations des paramètres lipidiques ont été plus fréquentes avec ODEFSEY qu'avec EVIPLERA, dans l'étude 1216 (cf. Tableau 4).

Tableau 4 : Etude 1216 – Paramètres lipidiques

Etude 1216 Paramètres lipidiques	ODEFSEY	EVIPLERA
Taux de cholestérol total, n (mg/dL)	+16	-2
Taux de LDL-C, n (mg/dL)	+10	0
Taux de HDL-C, n (mg/dL)	+2	-1
Taux de triglycérides, n (mg/dL)	+5	-6

Un traitement hypolipémiant a été plus fréquemment instauré en cours d'étude avec ODEFSEY qu'avec EVIPLERA (4,1%, 13 sujets *versus* 0,6%, 2 sujets ; p = 0,007).

- **Tolérance rénale**

- **Créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)**

Dans l'étude 1216, la variation moyenne de la créatininémie n'a pas été statistiquement significative dans les deux groupes (-0,02 dans le groupe ODEFSEY versus -0,01 dans le groupe EVIPLERA) à la semaine 48. Cependant, une augmentation du DFGe a été observée dans les deux groupes et a été plus importante dans le groupe ODEFSEY que dans le groupe EVIPLERA (+4,4 ml/min versus +1,1 ml/min, cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Etude 1216 - Evolution de la créatininémie et du DFGe (formule de Cockcroft-Gault)

Etude 1216 Evolution de la fonction rénale à S48	Groupe R/FTC/TAF	Groupe R/FTC/TDF	p
Valeur initiale de la créatinémie (mg/dL), moyenne	1,02	1,03	
Variation moyenne de la créatininémie (mg/dL)	-0,02	-0,02	NS
Valeur initiale du DFGe (mL/min)	106,1	106,2	
Variation médiane du DFGe (mL/min)	4,4	1,1	p=0,002

► Protéinurie

Dans l'étude 1216, les marqueurs de la protéinurie ont diminué dans le groupe ODEFSEY alors qu'ils ont augmenté dans le groupe EVIPLERA (Cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Etude 1216 – Evolution de la protéinurie de l'inclusion à la semaine 48

Etude 1216 Evolution de la protéinurie à S48	Groupe TAF	Groupe TDF	p
Variation médiane de l'UPCR	-18,8%	+7,3%	<0,001
Variation médiane de l'UACR	-7,8%	+16,8%	<0,001
Variation médiane du ratio RBP/créatinine urinaire	-18,0%	+21,5%	<0,001
Variation médiane du ratio Beta-2-microglobuline/créatinine urinaires	-29,0%	+12,0%	<0,001

• Tolérance osseuse

Une amélioration de la densité minérale osseuse (DMO) au niveau de la hanche et du rachis a été observée, dans l'étude 1216, avec ODEFSEY versus EVIPLERA, à la semaine 48 (cf Tableau 7). Le pourcentage de fractures a été comparable dans les deux groupes de traitement : 4 (1,3%) patients dans le groupe ODEFSEY versus 5 patients (1,6%) dans le groupe EVIPLERA.

Tableau 7 : Etude 1216– Evolution de la densité minérale osseuse – hanche et rachis (DXA Analysis Set)

Etude 1216 Densité minérale osseuse	Groupe TAF	Groupe TDF	Différence (IC95%) p
DMO hanche Inclusion	N	184	0,001 (-0,08 ; 0,030) 0,94
	moyenne (DS)	0,991 (0,1393)	
DMO hanche variation à 48s, %	N	168	1,285 (0,851 ; 1,718) < 0,001
	moyenne (%)	1,040 (1,9404)	
DMO rachis Inclusion	N	187	0,005 (-0,032 ; 0,041) 0,80
	moyenne (DS)	1,088 (0,1766)	
DMO rachis variation à 48s, %	N	172	1,538 (0,853 ; 2,222) < 0,001
	moyenne (%)	1,613 (3,4346)	

8.5.2 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Aucune donnée issue des études cliniques portant sur Odefsey chez des patients infectés par le VIH 1 n'est disponible. Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (10 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %).

Dans les études cliniques chez des patients naïfs de traitement traités par le chlorhydrate de rilpivirine en association avec emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient des nausées (9 %), des sensations

vertigineuses (8 %), des rêves anormaux (8 %), des céphalées (6 %), des épisodes de diarrhée (5 %) et des insomnies (5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phase II et III dans lesquelles 2 396 patients ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe, sur les données groupées de 686 patients dans les études contrôlées TMC278 C209 et TMC278 C215 chez des adultes infectés par le VIH 1 naïfs de traitement antirétroviral, qui ont reçu 25 mg de rilpivirine une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, et sur les données recueillies avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil depuis la commercialisation.

Les effets indésirables figurant dans le Tableau 8 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ou rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$).

Tableau 8 : liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Fréquent :	diminution du nombre de globules blancs ¹ , diminution du taux d'hémoglobine ¹ , diminution du nombre de plaquettes ¹
Peu fréquent :	anémie ²
<i>Affections du système immunitaire</i>	
Peu fréquent :	syndrome de restauration immunitaire ¹
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Très fréquent :	augmentation du taux de cholestérol total (à jeun) ¹ , augmentation du taux de cholestérol LDL (à jeun) ¹
Fréquent :	diminution de l'appétit ¹ , augmentation du taux de triglycérides (à jeun) ¹
<i>Affections psychiatriques</i>	
Très fréquent :	insomnie ¹
Fréquent :	dépression ¹ , rêves anormaux ^{1,3} , troubles du sommeil ¹ , humeur dépressive ¹
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent :	céphalées ^{1,3} , sensations vertigineuses ^{1,3}
Fréquent :	somnolence ¹
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	nausées ^{1,3} , augmentation de l'amylase pancréatique ¹
Fréquent :	douleurs abdominales ^{1,3} , vomissements ^{1,3} , augmentation de la lipase ¹ , gêne abdominale ¹ , sécheresse buccale ¹ , flatulences ³ , diarrhées ³
Peu fréquent :	dyspepsie ³
<i>Affections hépatobiliaires</i>	
Très fréquent :	augmentation des transaminases (ASAT et/ou ALAT) ¹
Fréquent :	augmentation de la bilirubine ¹
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	éruption cutanée ^{1,3}
Peu fréquent :	réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ^{4, 5} , angioedème ^{2, 6} , prurit ³
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent :	arthralgies ³
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	fatigue ^{1,2}

¹ Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec la rilpivirine.

² Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études de phase III menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat, mais il a été identifié lors des études cliniques ou depuis la commercialisation pour l'emtricitabine en association avec d'autres antirétroviraux.

³ Effets indésirables identifiés lors des études cliniques menées avec emtricitabine + ténofovir alafénamide.

4. Effet indésirable identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil.

5. Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées avec l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, de sorte que la catégorie de fréquence a été estimée à l'aide d'un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil ou à tous ses composants lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1261). Voir rubrique *Description de certains effets indésirables particuliers*.

6. Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1563).

Anomalies biologiques

Modifications de la créatinine sérique pour les traitements à base de rilpivirine

Les données groupées des études de phase III TMC278 C209 et TMC278 C215 chez des patients naïfs de traitement démontrent également que la créatinine sérique a augmenté et que le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) a diminué au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine. La plupart des cas d'augmentation de la créatinine et de baisse du DFGe sont survenues au cours des quatre premières semaines de traitement. Au cours des 96 semaines de traitement par la rilpivirine, des variations moyennes de 0,1 mg/dL (intervalle : 0,3 mg/dL à 0,6 mg/dL) pour la créatinine et 13,3 mL/min/1,73 m² (intervalle : 63,7 mL/min/1,73 m² à 40,1 mL/min/1,73 m²) pour le DFGe ont été observées. Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée lors de leur entrée dans l'étude, l'augmentation de la créatinine sérique observée était similaire à celle des patients dont la fonction rénale était normale. Ces augmentations ne reflètent pas un changement concret du débit de filtration glomérulaire (DFG).

Modifications des paramètres lipidiques pour les traitements à base d'emtricitabine + ténofovir alafénamide

Dans les études menées chez des patients naïfs de traitement, des augmentations par rapport aux valeurs à l'inclusion ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 96 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun, c. à d. le cholestérol total, le cholestérol LDL direct et le cholestérol HDL et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres par rapport aux valeurs initiales a été plus importante chez les patients ayant reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide que chez les patients ayant reçu emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil, administrés dans les deux cas avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL direct et du cholestérol HDL et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre le cholestérol total et le cholestérol HDL entre l'inclusion et la semaine 96 a été de 0,1 (0,3 ; 0,7) chez les patients ayant reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide et de 0,0 (0,4 ; 0,5) chez les patients ayant reçu emtricitabine + fumarate de ténofovir disoproxil (p < 0,001 pour la différence entre les groupes de traitement).

Modifications des paramètres lipidiques pour les traitements à base de rilpivirine

A la semaine 96 des études groupées de phase III C209 et C215 chez des patients naïfs de traitement, la variation moyenne par rapport à la valeur initiale, dans le bras rilpivirine + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil était de 2 mg/dL pour cholestérol total (à jeun), de 4 mg/dL pour le cholestérol HDL (à jeun), de 1 mg/dL pour le cholestérol LDL (à jeun) et de 14 mg/dL pour les triglycérides (à jeun). La variation moyenne par rapport à la valeur initiale, dans le bras éfavirenz + emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil, était de 26 mg/dL pour le cholestérol total (à jeun), de 11 mg/dL pour le cholestérol HDL (à jeun), de 14 mg/dL pour le cholestérol LDL (à jeun) et de 6 mg/dL pour les triglycérides (à jeun). L'implication clinique de ces observations n'a pas été démontrée.

Cortisol

Dans les études groupées de phase III TMC278 C209 et TMC278 C215 chez des patients naïfs de traitement, il a été observé à la semaine 96 une variation moyenne globale par rapport aux valeurs initiales du taux basal de cortisol de 19,1 (30,85 ; 7,37) nmol/L dans le bras rilpivirine et de 0,6 (13,29 ; 12,17) nmol/L dans le bras éfavirenz. À la semaine 96, la variation moyenne par rapport aux valeurs initiales des taux de cortisol stimulés par l'ACTH était plus faible dans le bras rilpivirine (+18,4 ± 8,6 nmol/L) que dans le bras éfavirenz (+54,1 ± 7,24 nmol/L). Dans le bras rilpivirine, les valeurs moyennes du cortisol basal et du cortisol stimulé par l'ACTH à la semaine 96, se situaient dans les normes. Ces variations des paramètres de tolérance surrénaliens n'étaient pas cliniquement significatives. Il n'a pas été noté de signes ou symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement surrénalien ou gonadique chez l'adulte.

Description de certains effets indésirables particuliers

Paramètres métaboliques

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

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).

Ostéonécrose

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

Réactions cutanées sévères

Des réactions cutanées sévères avec symptômes systémiques ont été rapportées depuis la commercialisation de l'association emtricitabine/rilpivirine/fumarate de ténofovir disoproxil, notamment des éruptions cutanées accompagnées de fièvre, de phlyctènes, de conjonctivite, d'angioedème, d'élévation des paramètres de la fonction hépatique et/ou d'éosinophilie.

Population pédiatrique

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 0106) pendant laquelle 50 patients pédiatriques infectés par le VIH 1, naïfs de traitement, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'association à dose fixe. Dans cette étude, le profil de sécurité d'emploi chez les patients adolescents a été similaire à celui observé chez l'adulte (voir rubrique 5.1).

L'évaluation de la sécurité d'emploi de la rilpivirine est basée sur les données de la semaine 48 issues d'une étude en ouvert à bras unique (TMC278 C213) incluant 36 patients pédiatriques âgés de 12 à < 18 ans et pesant au moins 32 kg. Aucun patient n'a arrêté le traitement par rilpivirine en raison d'effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison aux effets indésirables observés chez l'adulte. La plupart des effets indésirables ont été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables (tous grades confondus) très fréquents ont été : céphalées, dépression, somnolence et nausées. Aucune anomalie biologique de grade 3 ou 4 pour les taux d'ASAT/d'ALAT ou aucun effet indésirable de grade 3 ou 4 d'augmentation des transaminases n'ont été rapportés (voir rubrique 5.1).

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide a été évaluée sur 48 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 0112) dans laquelle 248 patients infectés par le VIH 1, naïfs de traitement (n = 6) ou virologiquement contrôlés (n = 242) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft Gault [DFGeCG] : 30 à 69 mL/min) ont reçu emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe. Le profil de sécurité d'emploi chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1).

Patients coinfectés par le virus de l'hépatite B et/ou C

La sécurité de l'emtricitabine + ténofovir alafénamide en association avec elvitégravir + cobicistat sous la forme d'une association à dose fixe a été évaluée chez environ 70 patients coinfectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS US 292 1249). Avec cette expérience limitée, le profil de sécurité d'emploi d'Odefsey chez les patients coinfectés par le VIH et le VHB semble être similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH 1.

Chez les patients coinfectés par le virus de l'hépatite B ou C ayant reçu la rilpivirine, l'incidence de l'augmentation des enzymes hépatiques a été plus élevée que chez les patients recevant la rilpivirine mais qui n'étaient pas coinfectés. L'exposition pharmacocinétique de la rilpivirine a été comparable chez les patients coinfectés et chez les patients sans coinfection »

08.6 Plan de Gestion des Risques

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

	Plan de Pharmacovigilance			
	Composé concerné	PV de routine	Etudes supplémentaires	Mention dans le RCP et mise à jour
Risques identifiés importants				
Risque de poussées d'hépatite post-traitement chez les patients coinfectés VIH/VHB	FTC, TAF	X		X
Développement de résistance	RPV	X	Etude clinique chez les patients naïfs adultes (TMC278-TiDP6-C222 [C222]), chez les patients naïfs population pédiatrique et chez les patients prétraités (TMC278IFD3002 [SALIF])	X
Dépression	RPV	X	Etude clinique chez les patients naïfs adultes (C222), chez les patients naïfs population pédiatrique (C213)	X
Réactions cutanées sévères	RPV	X		X
Risques potentiels importants identifiés				
Toxicité rénale	TAF	X		X
Evénements osseux liés à une tubulopathie proximale / perte de DMO	TAF	X		
Effets oculaires (uvéite postérieure)	TAF	X		
Surdosage accidentel de ténofovir utilisation de R/FTC/TAF avec un produit à base de de rilpivirine ou de TDF	Odefsey, RPV, TAF	X		X
Utilisation hors AMM chez les patients avec une charge virale à baseline > 100 000 copies d'ARN/mL	Odefsey, RPV	X		X

Prolongation de l'intervalle QT	RPV	X	Etude clinique chez les patients naïfs population pédiatrique (C213)	X
Hépatotoxicité (RPV)	RPV	X	Etude clinique chez les patients naïfs adultes (C222), chez les patients naïfs population pédiatrique (C213)	X
Baisse du cortisol sanguin	RPV	X		
Informations manquantes				
Données de tolérance au long terme chez l'adulte et l'adolescent	Odefsey	X	Etudes cliniques Genvoya chez patients VIH-1 adultes et adolescents : GS-US-292-0104 GS-US-292-0111 GS-US-292-0109 GS-US-292-0112 GS-US-292-0106 Etude clinique RPV chez les sujets VIH-1 adolescents (C213) Etude cliniques Odefsey chez les patients adultes VIH-1 (GS-US-366-1160 GS-US-366-1216)	
Données chez l'enfant de 4 semaines à <12 ans	RPV, TAF	X	Etude clinique GENVOYA planifiée chez les patients naïfs de 6 à <12 ans (GS-US-292-0106) Etude clinique de la RPV chez les patients naïfs population pédiatrique (C213)	X
Données chez les patients âgés	FTC, RPV, TAF	X		X
Données chez les femmes enceintes et allaitantes	FTC, RPV, TAF	X	Registre APR (Antiretroviral Pregnancy Registry) Etude PK de la RPV chez les femmes enceintes (TMC114HIV3015)	X
Données chez les coinfectés HCV	TAF	X		X
Données chez les patients insuffisants rénaux modérés à sévères	FTC, RPV, TAF	X		X
Données chez les patients avec insuffisance hépatique sévère (CPT score C)	RPV, TAF	X		X
Données concernant le développement de résistances sur le long-terme	F/TAF	X	Etudes cliniques chez les patients adultes infectés par le VIH-1 (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111, GS-US-366-1160 GS-US-366-1216)	
Interactions médicamenteuses	TAF	X	Etude in vitro sur les effets potentiels sur la concentration plasmatique de tenofovir si coadministration de TAF et inhibiteur de la xanthine oxidase	X

08.7 Résumé & discussion

Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance d'ODEFSEY chez des patients (adultes et adolescents) naïfs.

Son efficacité et sa tolérance sont extrapolées des études ayant évalué le TAF versus TDF dans le cadre d'une trithérapie avec l'emtricitabine/elvitégravir/cobicistat (association fixe GENVOYA versus STRIBILD)⁶. Ces études avaient montré un profil général d'efficacité, de tolérance et de

⁶ Données précédemment évaluées par la Commission dans le cadre de la demande d'inscription de GENVOYA (avis de la CT relatif à GENVOYA du 2 mars 2016 disponible sur le site de la HAS. www.has-sante.fr)

résistance comparables entre les deux médicaments, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF avait été identifié ainsi qu'une augmentation des paramètres lipidiques. A noter que l'efficacité et la tolérance avaient été étudiées de façon très limitée chez les patients adolescents et patients présentant une insuffisance rénale (ClCr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancée de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Une étude complémentaire au développement spécifique d'ODEFSEY a démontré la non infériorité, en termes d'efficacité, d'un remplacement d'EVIPLERA (R/FTC/TDF) par ODEFSEY (R/FTC/TAF) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement par un traitement à base de R/FTC/TDF, versus maintien de ce traitement à la semaine 48 ; le contrôle virologique a été maintenu chez 93,7% des patients ayant changé pour ODEFSEY versus 93,9% des patients ayant continué leur traitement d'origine à base d'EVIPLERA.

Une modification modeste de la tolérance rénale et osseuse a été également observée chez les patients ayant changé pour ODEFSEY par rapport à ceux qui ont maintenu leur traitement d'origine à base d'EVIPLERA :

- variation identique de la créatininémie et gain non cliniquement pertinent de 3,3 mL/mn en termes de débit de filtration glomérulaire à 48 semaines,
- gain de 1,3% en termes de densité minérale osseuse au niveau de la hanche, laquelle n'est pas un bon critère de jugement de substitution pour le risque fracturaire et risque fracturaire identique à 48 semaines.

En revanche, une augmentation des paramètres lipidiques et l'instauration d'un traitement hypolipémiant ont fréquemment rapportés avec ODEFSEY qu'avec EVIPLERA.

La Commission regrette que l'étude ne soit pas réalisée chez des patients naïfs de traitement car les variations des paramètres de toxicité osseuse, rénale et lipidiques sont d'interprétation difficile dans le cadre d'un passage de TDF à TAF et donc chez des patients déjà exposés à la toxicité du TDF. Par ailleurs, elle souligne que la DMO, utilisée comme critère d'évaluation de la toxicité osseuse, n'est pas un bon indicateur du risque de fracture.

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

Compte tenu des limites des données d'efficacité et de tolérance, l'impact sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

En conséquence, ODEFSEY n'apporte pas de réponse au besoin médical.

08.8 Programme d'études

Etudes	Description de l'étude	Population	Critère de jugement principal	Nombre de sujets prévus	Date d'analyse des données
Etudes chez les patients prétraités					
<u>GS-US-366-1160</u>	phase 3b, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association fixe rilpivirine/emtricitabine/ténofovir alafénamide (RPV/FTC/TAF) en remplacement d'un traitement par l'association fixe éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (EFV/FTC/TDF) chez des sujets infectés par le VIH-1 contrôlés virologiquement	adultes infectés par le VIH-1 dont la charge virale est contrôlée par un traitement par EFV/FTC/TDF.	Proportion de patients maintenant un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse « snapshot » FDA)	800	Début des inclusions le 20 janvier 2015. Dernière visite du dernier patient pour le critère principal : 16 juin 2016 Résultats prévus pour l'automne 2016
<u>GS-US-366-1216</u>	phase 3b, randomisée, en double aveugle, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association fixe rilpivirine/emtricitabine/ténofovir alafénamide (RPV/FTC/TAF) en remplacement d'un traitement par l'association fixe rilpivirine/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate (RPV/FTC/TDF) chez des sujets infectés par le VIH-1 contrôlés virologiquement	adultes infectés par le VIH-1 dont la charge virale est contrôlée par un traitement par RPV/FTC/TDF.	Proportion de patients maintenant un ARN VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 48 (analyse « snapshot » FDA)	550	Début des inclusions le 20 janvier 2015. Dernière visite du dernier patient pour le critère principal : 14 juin 2016 Résultats prévus pour l'automne 2016

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

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

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

Place d'ODEFSEY :

Chez les patients naïfs, lorsqu'une trithérapie est envisagée, compte tenu :

- du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide),
- de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux associations à base d'INI ou d'IP disponibles,

la spécialité ODEFSEY est une option thérapeutique de deuxième intention et une alternative à la spécialité EVIPLERA sachant cependant que l'efficacité d'ODEFSEY n'a pas été démontrée chez ces patients.

Chez les patients traités par la spécialité EVIPLERA et virologiquement contrôlés, ODEFSEY peut se substituer à la spécialité EVIPLERA afin d'améliorer la toxicité rénale ou osseuse liée au ténofovir, tout en conservant la même efficacité. Cependant, la modeste modification de la fonction rénale, l'absence de mise en évidence d'une diminution du risque fracturaire ; ainsi que la perturbation des paramètres lipidiques observée avec ODEFSEY pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement hypolipémiant, ne justifient pas le remplacement systématique d'EVIPLERA par ODEFSEY. Cette substitution pourrait être utile chez les patients ayant des effets indésirables liés au ténofovir disoproxil, mais aucune donnée clinique ne vient à l'appui de cette hypothèse.

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

ODEFSEY doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale, du métabolisme phospho-calcique et des paramètres lipidiques.

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de deuxième intention.

▶ 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 et de tolérance améliorés,
- des données disponibles montrant un profil d'efficacité comparable à celui d'EVIPLERA ; et un profil de tolérance peu différent de celui d'EVIPLERA,
- de la difficile transposabilité des données à la pratique courante en l'absence d'étude clinique comparative chez des patients naïfs, versus les alternatives n'exposant pas à un risque rénal et osseux,

en l'état actuel des données, ODEFSEY n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ODEFSEY est important dans l'indication de l'AMM.

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

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100%**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Considérant,

- l'efficacité, démontrée uniquement chez des patients virologiquement contrôlés versus EVIPLERA (ténofovir disoproxil /emtricitabine/rilpivirine),
- un profil de tolérance rénale et osseux peu différent de celui d'EVIPLERA,
- l'existence d'alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse,
- l'absence de donnée comparative chez les patients naïfs de traitement ayant une charge virale détectable,

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

010.3 Population cible

La population cible d'ODEFSEY est constituée par les patients adultes et adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1.

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

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

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 - 164 900)⁷ personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81 % étaient diagnostiquées, 74 % étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2013⁸, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 106 880. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France (en estimant que le régime général couvre 88% des patients en France), on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 121 450 personnes en 2013.

Selon la base de données FHDH⁹,

- environ 89 % des 121450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 107970 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,7 %, soit environ 6 900 patients naïfs débutant une première ligne de traitement,
- parmi les 6,5 % des patients qui ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3 % recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 121450 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2013, on peut estimer à environ 7900 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débuter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.
- environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale $< 100\ 000$ copies/mL.

Aussi le nombre de patients naïfs avec une charge virale $< 100\ 000$ copies/mL et débutant un traitement pourrait être estimé à environ 6500 patients. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités (virologiquement contrôlés), dépourvus de mutation connue pour être associée à une résistance au ténofovir, à l'emtricitabine ou à la classe des INNTI, qui pourraient bénéficier d'une optimisation thérapeutique.

⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2016. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

⁸ Données CNAMTS 2013.

⁹ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir ODEFSEY dans le cadre d'une trithérapie de première ligne sera très restreint compte tenu de l'existence d'autres alternatives actuellement recommandées.

A titre indicatif, selon les données de vente (source GERS septembre 2015-août 2016), environ 18 000 patients seraient actuellement traités par EVIPLERA, toutes populations confondues.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Demandes de données

La Commission demande la mise en place d'une étude de suivi en vie réelle des patients traités par le TAF afin de documenter l'impact à long terme sur :

- la fonction rénale et les paramètres osseux, notamment en termes de réduction de la néphrotoxicité (insuffisance rénale, tubulopathie proximale y compris syndrome de Fanconi) et de risque fracturaire ;
- l'évolution des paramètres lipidiques et leurs conséquences cardio-vasculaires,
- ainsi que le risque potentiel d'effets oculaires (uvéite postérieure).

Si une étude existante permet de répondre à ces objectifs la Commission étudiera l'opportunité la prendre en considération.

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

ANNEXE 1 : OPTIONS RECOMMANDEES POUR L'INSTAURATION D'UN PREMIER TRAITEMENT ARV (SOURCE : RAPPORT MORLAT 2016, ACTUALISATION OCTOBRE 2016)

2 INTI	INNTI	Nb cp/ Nb prises par jour	Commentaires
TénofovirDF/Emtricitabine 245/200 mg x 1	Rilpivirine 25 mg x 1	1/1	Uniquement si CV < 5 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI		Commentaires
TénofovirDF/Emtricitabine 245/200 mg x 1	Dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
Abacavir/Lamivudine 600/300 mg x1	Dolutégravir 50 mg x 1	1/1	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
TénofovirDF/Emtricitabine 245/200 mg x 1	Elvitégravir/C 150/150 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat
TénofovirDF/Emtricitabine 245/200 mg x 1	Raltégravir 400 mg x 2	3/2	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r		Commentaires
TénofovirDF/Emtricitabine 245/200 mg x1	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 sans délai - femme enceinte Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir