

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**TIVICAY 50 mg (dolutégravir), inhibiteur de l'intégrase**

Progrès thérapeutique mineur par rapport au raltégravir dans la prise en charge du VIH sans mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.

Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge du VIH en cas d'impasse thérapeutique et avec le virus sensible au dolutégravir.

L'essentiel

- ▶ TIVICAY a l'AMM, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH, chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans.
- ▶ Chez les patients dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI), TIVICAY a montré une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle d'ISENTRESS (raltégravir), avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée.
- ▶ Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir, TIVICAY apporte un progrès thérapeutique modéré en termes d'efficacité immuno-virologique.

Stratégie thérapeutique**■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique****• Patients naïfs de traitement antirétroviral**

Il est recommandé d'utiliser de façon préférentielle deux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés soit à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) (efavirenz surtout, la rilpivirine uniquement chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\,000$ copies/mL), soit à un inhibiteur de protéase (IP), darunavir ou atazanavir. Les INI actuellement disponibles (raltégravir ou elvitégravir) ne sont pas des options préférentielles de première ligne.

L'incidence des troubles neuro-psychiatriques chez les patients traités par l'efavirenz et la faible barrière génétique des INNTI (efavirenz et rilpivirine), une seule mutation étant suffisante pour conduire à la résistance, pourrait inciter à utiliser préférentiellement le dolutégravir à la place d'un INNTI.

Par rapport aux autres INI, la facilité de prise du dolutégravir (une prise quotidienne) et sa meilleure barrière génétique par rapport au raltégravir (ISENTRESS) devrait voir le dolutégravir le remplacer. La nécessité d'un booster et la faible barrière génétique de l'elvitégravir (STRIBILD), limite l'intérêt de cette molécule.

En revanche le dolutégravir perd l'avantage lié à une prise quotidienne, en cas virus résistant aux INI (raltégravir, elvitégravir), mais sensible au dolutégravir.

• Patients prétraités (en échec virologique)

Le traitement est fonction du génotype de résistance du virus. Chez les patients prétraités et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI, le dolutégravir devrait être préféré au raltégravir en raison de sa meilleure facilité de prise et sa meilleure barrière génétique. L'elvitégravir (STRIBILD) n'a pas démontré d'efficacité dans ces situations et n'est pas recommandé.

En revanche, il semble prématuré de préférer, en raison d'un plus faible effet sur une augmentation du cholestérol, le dolutégravir à un IP (notamment le darunavir) dans cette situation en raison de la barrière génétique élevée des IP. Le nouveau traitement devrait de préférence associer un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée) à deux autres ARV actifs dont le dolutégravir.

Le dolutégravir a aussi démontré son efficacité chez les patients prétraités en impasse thérapeutique dont le virus est sensible au dolutégravir et représente de ce fait une option thérapeutique de choix chez ces patients.

Données cliniques

- Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, TIVICAY a été non-inférieur à ISENTRESS (raltégravir), supérieur à PREZISTA/r (darunavir/ritonavir) et à ATRIPLA en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement :
 - TIVICAY versus ISENTRESS (raltégravir), en association à TRUVADA (ténofovir/emtricitabine) ou KIVEXA (abacavir/lamivudine) : 90 % versus 88 % ; différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (analyse en intention de traiter, ITT : 88 % versus 85 % ; +2,4 % [-2,2 ; 7,1]) ;
 - TIVICAY versus PREZISTA/r (darunavir/ritonavir), en association à TRUVADA ou KIVEXA : 91 % versus 84 % ; différence de +7,4 [1,4 ; 13,3] (ITT : 90% versus 83% ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]) ;
 - TIVICAY + KIVEXA versus ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/ténofovir) : 90% versus 81% ; différence de +8,7 % ; IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT : 88 % versus 81 % ; + 7,4 % [2,5 ; 12,3]).

La supériorité de TIVICAY sur PREZISTA/r est à interpréter avec précaution compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

- Chez les patients prétraités en échec virologique, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase, TIVICAY a été supérieur à ISENTRESS en en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement : 73% versus 66% ; différence + 7,5 % [0,6 ; 14,3] (ITT : 71 % versus 64% ; + 7,4 % [0,7 ; 14,2]).
- Chez les patients prétraités en échec virologique, présentant des résistances aux INI et à au moins deux autres classes d'ARV, l'ajout de TIVICAY au traitement initial du patient a diminué la charge virale moyenne entre la valeur initiale et le 8^{ème} jour :
 - étude VIKING-3 : -1,43 log₁₀ copies/ml IC 95% [-1,52; -1,34], p < 0,001.
 - étude VIKING-4 : -1,06 log₁₀ copies/ml dans le groupe TIVICAY comparé à + 0,10 log₁₀ copies/ml dans le groupe placebo et quel que soit le profil de mutation comparé au groupe placebo (ITT-E, différence -1,16 ; IC95% [-1,52 ; - 0,80] ; p < 0,001). Seules les mutations de type Q148 associé à au moins deux mutations secondaires semblent diminuer la réponse au traitement (-0,64 log₁₀ copies/ml dans le groupe dolutégravir). La réponse virologique à 24 semaines n'a été décrite que dans l'étude VIKING-3 avec 63 % (126/183) des patients ayant une charge virale < 50 copies/ml.
- En termes de résistance, la barrière génétique à la résistance au dolutégravir est plus élevée que celle du raltégravir et de l'efavirenz.
- Le profil de tolérance du dolutégravir a été similaire à celui du raltégravir et meilleur que celui de PREZISTA/r et d'ATRIPLA.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TIVICAY est important
- TIVICAY apporte une amélioration du service médical rendu** :
 - mineure (ASMR IV) par rapport à ISENTRESS (raltégravir) dans la prise en charge des adultes et adolescents (à partir de 12 ans) infectés par le VIH, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase.
 - modérée (ASMR III) dans la prise en charge des adultes et adolescents (à partir de 12 ans) infectés par le VIH, en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2014 (CT-13530) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »