

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
3 avril 2019***Date d'examen par la Commission : 20 mars 2019****doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil*****DELSTRIGO 100mg/300mg/245 mg, comprimés pelliculés**

Flacon B/30 (CIP : 34009 301 613 5 7)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	J05AG06 (Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« DELSTRIGO est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.

Avis favorable à la prise en charge dans une indication restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

SMR	important dans la population de l'AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de la doravirine (INNTI) par rapport au darunavir/ritonavir (IP) ou à l'éfavirenz (ATRIPLA) en termes d'efficacité immuno-virologique après 96 semaines de traitement, chez des patients naïfs sans antécédent de mutation de résistance à la doravirine, aux INNTI et aux médicaments associés, - de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué, - de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir, - des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée (CV > 100 000 copies/mL), <p>la Commission considère que DELSTRIGO 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	DELSTRIGO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL, • de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir, • des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines), <p>la Commission considère que DELSTRIGO est une option thérapeutique de deuxième intention, chez les patients adultes infectés par le VIH-1, dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies /mL, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.</p> <p>DELSTRIGO est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.</p> <p>La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, DELSTRIGO 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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22/11/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	J : anti-infectieux à usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AG : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse J05AG06 : doravirine

02 CONTEXTE

La doravirine est un nouvel antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), disposant d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1, en association à d'autres ARV.

Il a été développé en forme libre (PIFELTRO) et en association fixe avec le ténofovir disoproxil fumarate et la lamivudine (DELSTRIGO).

Le présent dossier concerne la demande d'inscription de DELSTRIGO sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités et divers services publics. La demande d'inscription de la spécialité PIFELTRO fera l'objet d'un avis séparé.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Delstrigo est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La dose recommandée de Delstrigo est d'un comprimé à 100/300/245 mg à prendre une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Adaptation de la posologie

Si Delstrigo est co-administré avec la rifabutine, la dose de doravirine doit être augmentée à 100 mg deux fois par jour. Ceci est obtenu en ajoutant un comprimé de doravirine à 100 mg (en monothérapie), à prendre environ 12 heures après l'administration de la dose de Delstrigo (voir rubrique 4.5 du RCP).

La co-administration de doravirine avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A n'a pas été évaluée, mais une diminution des concentrations de doravirine est attendue. Si la co-administration avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, dabrafénib, lésinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, éthyle de telotristat) ne peut être évitée, un comprimé

de 100 mg de doravirine doit être pris une fois par jour, environ 12 heures après la dose initiale de Delstrigo (voir rubrique 4.5 du RCP).

Oubli de dose

Si un patient oublie de prendre une dose de Delstrigo dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit prendre Delstrigo dès que possible et poursuivre le traitement selon son horaire habituel de prise. Si l'oubli d'une dose de Delstrigo par un patient est de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à son horaire habituel de prise. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

Populations particulières

Personnes âgées

Les données disponibles concernant l'utilisation de la doravirine, la lamivudine et le ténofovir disoproxil chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Il n'y a pas de données démontrant que les patients âgés nécessitent une posologie différente des patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2). Il convient d'être particulièrement prudent dans ce groupe d'âge en raison des changements liés à l'âge tels qu'une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie de Delstrigo n'est nécessaire chez les adultes avec une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 50 mL/min.

Delstrigo ne doit pas être initié chez les patients avec une ClCr estimée < 50 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Delstrigo doit être arrêté si la ClCr estimée diminue en-dessous de 50 mL par minute (voir rubrique 4.4). Les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations de lamivudine et de ténofovir disoproxil qui ne peut pas être réalisée avec le comprimé combiné (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A) ou modérée (classe Child-Pugh B). Doravirine n'a pas été étudié chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C). Il n'est pas connu si l'exposition à la doravirine augmente chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère. Il convient toutefois d'être prudent en cas d'administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil à des patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Delstrigo doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture, et avalé en entier (voir rubrique 5.2 du RCP). »

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 médical

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 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

La doravirine est un nouvelle INNTI utilisé comme 3^{ème} agent dans le cadre d'une trithérapie avec à 2 INTI.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments utilisés comme 3^{ème} agent en association avec 2 INTI et actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte :

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

Tableau 1 - Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3^{ème} agent ou en association fixe.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique oui / non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui/non
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI				
EDURANT[®] Rilpivirine <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par VIH-1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.	<i>Avis de la CT du 06 décembre 2017 – Renouvellement</i> SMR : Important	Oui
EVIPLERA[®] Rilpivirine + Emtricitabine + TDF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement des adultes infectés par le VIH-1	<i>Avis de la CT du 06 décembre 2017 – Renouvellement</i> SMR : Important	Oui
ODEFSEY[®] Rilpivirine + Emtricitabine + TAF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le 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 ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	<i>Avis de la CT du 14 décembre 2016 – Inscription</i> 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).	Oui
Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI				
TIVICAY[®] (Dolutégravir) <i>Viiv Healthcare</i>	Non	Traitement de l'infection par VIH, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans, chez les patients naïfs et prétraités	<i>Avis du 28 mai 2014 – Inscription TIVICAY 50 mg</i> <u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de</u>	Oui

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique oui / non	Indication	Avis de la commission de Transparence	Prise en charge Oui/non
			<p>résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</p> <p>SMR important</p> <p>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>	
ISENTRESS® (Raltegravir) MSD France	Non	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)	<p><u>Avis du 17 avril 2019 - Renouvellement d'inscription</u></p> <p>SMR important</p>	Oui
GENVOYA® Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + TAF Gilead Sciences	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le 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	<p><u>Avis de la CT du 02 mars 2016 – Inscription</u></p> <p>SMR : Important</p> <p>ASMR V : dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.</p>	Oui
TRIUMEQ® Dolutégravir + Abacavir + Lamivudine Viiv Healthcare	Non	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg	<p><u>Avis du 17 décembre 2014 – Inscription</u></p> <p>SMR Important</p> <p>ASMR V : par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.</p>	Oui
BIKTARVY® Bictégravir + emtricitabine+ TAF	Non	Traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir	<p><u>Avis du 5 septembre 2018 – Inscription</u></p> <p>SMR Important</p> <p>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>	
Inhibiteur de protéase (IP)				
PREZISTA® Darunavir Janssen-Cilag	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg	<p><u>Avis de la CT du 19 septembre 2018– Renouvellement</u></p> <p>SMR : Important</p>	Oui

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	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
Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur		
atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD France	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	CELESENTRI, ViiV Healthcare	comprimés pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé
zidovudine +	COMBIVIR,	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
lamivudine	ViiV Healthcare et génériques	
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
Associations à doses fixes 1 INI + 1 INNTI		
Dolutégravir + rilpivirine	JULUCA ViiV Healthcare	comprimé pelliculé

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3^{ème} agent ou en association fixe :

- les trithérapies à base d'INNTI : EDURANT, EVIPLERA, ODEFSEY
- les trithérapies à base d'INI : BIKTARVY, GENVOYA, ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ
- les trithérapies à base d'IP/r : PREZISTA

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Evaluation en cours ou modifications actées	Indications et conditions particulières
Etats Unis	AMM le 30/08/2018	Comme l'AMM européenne
Canada	AMM 12/11/2018	Comme l'AMM européenne
Suisse	Evaluation en cours	
Australie	Evaluation en cours	Comme l'AMM européenne
Japon	Evaluation en cours	

► Prise en charge à l'étranger :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Allemagne	Evaluation en cours	
Autriche	Evaluation en cours	
Belgique	Evaluation en cours	
Danemark	Evaluation en cours	
Espagne	Evaluation en cours	
Italie	Evaluation en cours	
Pays Bas	Evaluation en cours	
Portugal	Evaluation en cours	
Royaume-Uni	Evaluation en cours	
Suède	Evaluation en cours	

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte :

- deux études de phase III, contrôlées versus comparateur actif (2 INTI + IP et 2 INTI + INNTI), randomisées et double aveugle, réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement (études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD) ;
- une étude de phase III, contrôlée versus comparateur actif, randomisée et ouverte, réalisée chez des patients adultes prétraités et virologiquement contrôlés (étude DRIVE-SHIFT) ;
- une étude de phase IIa non comparative, réalisée chez les patients naïfs de traitement avec une mutation de résistance aux INNTI. Cette étude ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation en raison du faible nombre de patients inclus (10 patients). Cette population a par ailleurs été exclue du champ d'indication de l'AMM actuelle. Les résultats de cette étude ne seront donc pas pris compte.

Ces études sont synthétisées dans le Tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : synthèse des quatre études présentées par le laboratoire

Etudes	Type d'étude	Population	Traitements et nombre de patients traités
Etudes réalisées chez les patients adultes naïfs de traitement			
DRIVE-FORWARD [P018]	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée, en double-aveugle, 96 semaines	Patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral	<ul style="list-style-type: none"> • INNTI + 2 INTI (association libre): DOR (PIFELTRO) + FTC/TDF(TRUVADA) ou ABC/3TC (KIVEXA), n = 383 • IP + 2 INTI : DRV/r + FTC/TDF(TRUVADA) ou ABC/3TC (KIVEXA), n = 383
DRIVE-AHEAD [P021]			<ul style="list-style-type: none"> • INNTI + 2 INTI (association fixe) DOR/3TC/TDF (DELSTRIGO), n = 364 • INNTI + 2 INTI (association fixe) EFV/FTC/TDF (ATRIPLA), n = 364
Etude réalisée chez les patients adultes prétraités virologiquement contrôlés (stratégie de SWITCH)			
DRIVE-SHIFT [P024]	Phase III de non-infériorité, contrôlée, randomisée ouverte, évaluant le remplacement immédiat par DOR/3TC/TDF (DELSTRIGO) d'une trithérapie initiale à base de 2 INTI associés à 1 IP (ATV, DRV, LPV, boostés par le ritonavir ou cobicistat), ou 1 INI (EVG boosté par cobicistat) ou 1 INNTI (EFV, NVP, RPV) pendant 48 semaines vs la poursuite du traitement initial jusqu'à la semaine 24.	Patients adultes infectées par le VIH-1, virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de 2 INTI + 1 IP ou 1 INI ou 1 INNTI	<ul style="list-style-type: none"> • changement à l'inclusion : DOR/3TC/TDF (DELSTRIGO), n = 447 • Maintien du traitement initial jusqu'à la semaine 24 : 2 INTI + 1IP (ATV, DRV, LPV, boostés par le ritonavir ou cobicistat) ou 1 INI (EVG boosté au cobicistat) ou 1 INNTI (EFV, NVP, RPV), n = 223

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; DOR : Doravirine, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : Lamivudine, EFV : Efavirenz, FTC : Emtricitabine, ABC : Abacavir, DRV/r : Darunavir boosté au ritonavir, ATV : Atazanavir, LPV : Lopinavir, EVG : Elvitegravir, NVP : Nevirapine, RPV : Rilpivirine.

08.1 Efficacité

8.1.1 Patients adultes naïfs de traitement : Etudes DRIVE-FORWARD [P018] et DRIVE-AHEAD [P021]

Méthodologie des études

Référence	DRIVE-FORWARD [P018] ²	Etude DRIVE-AHEAD [P021] ³
Type d'étude	Etudes contrôlées de non-infériorité, randomisées (1:1), en double aveugle.	
Date et lieu de l'étude	<ul style="list-style-type: none"> Du 1/12/2014 au 5/09/2017 133 centres répartis dans 16 pays : Etats-Unis, Allemagne, Russie, Royaume-Uni, Espagne, France, Australie, Roumanie, Canada, Chili, Autriche, Argentine, Porto-Rico, Danemark, Afrique du Sud et Italie. 	<ul style="list-style-type: none"> Du 10/06/2015 au 27/02/2018 126 centres répartis dans 23 pays : Etats-Unis, Afrique du Sud, Russie, Royaume-Uni, Pérou, Allemagne, Taïwan, Thaïlande, Portugal, Canada, Chili, Guatemala, Espagne, Belgique, Colombie, Porto Rico, Suisse, Mexique, Australie, Danemark, Israël, Honduras et Nouvelle-Zélande.
Objectif principal	<ul style="list-style-type: none"> Démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité virologique à 48 semaines de l'association libre contenant 1 INNTI (doravirine) versus 1 IP boosté (darunavir/ritonavir), chacun en association à 2 INTI (FTC/TDF [TRUVADA] ou ABC/3TC [KIVEXA]). 	<ul style="list-style-type: none"> Démontrer la non-infériorité en termes de d'efficacité virologique à 48 semaines de l'association fixe contenant 1 INNTI : doravirine + 2 INTI (DOR/3TC/TDF) versus une association fixe contenant 1 INNTI : éfavirenz + 2 INTI (EFV/FTC/TDF) Démontrer la supériorité en termes d'événements indésirables (EI) neuropsychiatriques de l'association fixe contenant 1 INNTI : doravirine + 2 INTI (DOR/3TC/TDF) versus une association fixe contenant 1 INNTI : éfavirenz + 2 INTI : EFV/FTC/TDF
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (1:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> Groupe doravirine (PIFELTRO) : DOR (100mg) + TRUVADA ou KIVEXA Groupe Darunavir : DRV (800mg) boosté par ritonavir (100mg) + TRUVADA (FTC/TDF) ou KIVEXA (ABC/3TC) <p>La randomisation a été stratifiée selon :</p> <ul style="list-style-type: none"> la charge virale à l'inclusion (\leq 100 000 et $>$ 100 000 ml/min) l'association fixe d'INTI choisie par l'investigateur local (TRUVADA ou KIVEXA). 	<ul style="list-style-type: none"> Groupe doravirine (DELSTRIGO) : DOR/3TC/TDF (100/300/245 mg) Groupe éfavirenz (ATRIPLA) : EFV/FTC/TDF (600/200/245 mg) <ul style="list-style-type: none"> la charge virale à l'inclusion (\leq 100 000 et $>$ 100 000 ml/min) la co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Patients adultes (\geq 18 ans) infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviraux Charge virale \geq 1000 copies d'ARN VIH-1/ml Phosphatases alcalines \leq 3 x LSN, ASAT et ALAT \leq 5 x LSN 	

² Molina JM, Squires K, Sax PE, Cahn P, Lombaard J, DeJesus E et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 48-week results of a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2018 May;5(5):e211-e220.

³ Orkin C, Squires K.E, Molina JM, Sax PE, Wong WW, Sussmann O. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naïve Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 31. doi: 10.1093/cid/ciy540

	<ul style="list-style-type: none"> Taux d'hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL chez les femmes ou $\geq 10,0$ g/dL chez les hommes DFG estimé ≥ 50 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) Si patients en âge de procréer, méthode contraceptive efficace
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> Résistances connues à doravirine, darunavir, ritonavir, emtricitabine, ténofovir, abacavir et/ou lamivudine. Hépatite aigüe Résistances connues à doravirine, éfavirenz, emtricitabine, lamivudine, et/ou ténofovir Hépatite aigüe
Critère de jugement principal	<ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Co-critère de jugement principal : taux d'EI neuropsychiatriques spécifiques suivant une procédure hiérarchique : vertiges, troubles du sommeil et troubles neurologiques à 48 semaines.</p>
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> Proportion de patients en succès virologique à 96 semaines. 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 puis 96 Tolérance
Taille de l'échantillon	Il était prévu d'inclure 340 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 90%, en estimant un pourcentage de succès de 80%, une limite de non-infériorité de 10 % et un risque alpha unilatéral de 0,025.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de la différence de réponse virologique entre les deux groupes comparés était supérieure à la borne de non infériorité pré-spécifiée de - 10% dans la population FAS. Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était alors testée. Elle était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > 0. Les hypothèses de tolérance sur les EI neuropsychiatriques (co-critère principal de tolérance dans l'étude [P024]) ont suivi séquentiellement celle de non-infériorité en termes d'efficacité et ont été testées dans l'ordre suivant : vertiges, troubles du sommeil et troubles neurologiques au seuil de significativité unilatéral de 0,025. <p><u>Populations d'analyse</u></p> <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 et disposant de données à l'inclusion pour les analyses nécessitant des données à l'inclusion. 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 ; Population d'analyse de la tolérance : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. Toutes les données collectées jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement ont été incluses dans les analyses de tolérance.

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; DOR : Doravirine (PIFELTRO), DOR/ 3TC/TDF : DELSTRIGO, EFV/FTC/TDF : ATRIPLA, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : Lamivudine, EFV : Efavirenz, FTC : Emtricitabine, ABC : Abacavir, DRV/r : Darunavir boosté au ritonavir, ATV : Atazanavir, LPV : Lopinavir, EVG : Elvitegravir, NVP : Nevirapine, RPV : Rilpivirine, DFG : Débit de filtration glomérulaire, LSN : Limite supérieure normale

Résultats

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Dans l'étude DRIVE-FORWARD [P018], 766/769 (99,6%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS) : doravirine (PIFELTRO : 99,5% [n=383]) ou darunavir 800 mg (DRV/r : 99,7% [n=383]), chacun en association à l'emtricitabine/ténofovir disoproxil (FTC/TDF : TRUVADA) ou à l'abacavir/lamivudine (ABC/3TC : KIVEXA) au choix de

l'investigateur. A la semaine 48, 639 patients (85,4% [n=327/383] versus 81,5% [n=312/383]) étaient encore sous traitement. Parmi les patients randomisés, 694 (90,2%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans l'étude DRIVE-AHEAD [P021], 728/734 (99,2%) patients randomisés ont reçu au moins une dose de traitement à l'étude (population FAS) : doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (DELSTRIGO : 98,7% [n=364]) ou efavirenz/emtricitabine /ténofovir disoproxil (ATRIPLA : 99,5% [n=364]). A la semaine 48, 616 (DELSTRIGO 86% [n=313] versus ATRIPLA 83,2% [n=303]) étaient encore sous traitement. Parmi les patients randomisés, 677 (92,3%) ont été inclus dans l'analyse PP.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes : âge moyen de 33 à 35 ans, majorité d'hommes (environ 85%), charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL chez environ 80% des patients. La majorité des patients avait un niveau de CD4 > 200 cellules/mm³ (85,8% dans l'étude [P018] et 87,6% dans l'étude [P021]) et n'avait pas d'antécédent de stade SIDA (90,5% dans l'étude [P018] et 86,4% dans l'étude [P021]). Environ 90% des patients avaient reçu TRUVADA comme INTI de l'association dans l'étude [P018].

► Critère de jugement principal (analyse à 48 semaines)

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 10%) de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) à 48 semaines a été démontrée dans les populations FAS et confirmée dans les populations PP des deux études (Tableau 2) :

- Dans la population FAS :

- Etude [P018] : PIFELTRO versus DRV/r (IP boosté) (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 83,8% (321/383) versus 79,9% (306/383) ; différence de 3,9% [-1,59 ; 9,42].
- Etude [P021] : DELSTRIGO versus ATRIPLA : 84,3% (307/364) versus 80,8% (294/364) ; différence de 3,5%, IC95% [-1,95 ; 9,03].

- Dans la population PP :

- Etude [P018] : PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 89,5% (316/353) versus 87,4% (298/341) ; différence de 2,1% [-2,73 ; 6,93].
- Etude [P021] : DELSTRIGO versus ATRIPLA : 89,3% (302/338) versus 85,8% (291/339) ; différence de 3,6% [-1,36 ; 8,48].

Les échecs virologiques ont été comparables entre PIFELTRO et DRV/r dans l'étude P018 (5% [19/383] versus 6,3% [24/383]) et plus fréquents avec DELSTRIGO qu'avec ATRIPLA dans l'étude P021 (6% [22/364] versus 3% [14/364]).

Dans les deux études, la supériorité de la doravirine (PIFELTRO ou DELSTRIGO) par rapport au DRV/r (IP boosté) ou à ATRIPLA n'a pas été démontrée à 48 semaines (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0).

Tableau 2 : Etudes [P018] et [P021] (patients naïfs) - Efficacité virologique à la semaine 48 - analyse (FAS et PP)

	Etude DRIVE-FORWARD [P018]		Etude DRIVE-AHEAD [P021]	
	DOR + FTC/TDF ou ABC/3TC	DRV/r + FTC/TDF ou ABC/3TC	DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF
Analyse FAS, N	383	383	364	364
Succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml)*, n (%)	321 (83,8)	306 (79,9)	307 (84,3)	294 (80,8)
Différence [IC95%]	3,9 [-1,59 ; 9,42]		3,5 [-1,95 ; 9,03]	
Echec virologique **, n (%)	19 (5)	24 (6,3)	22 (6)	14 (3,8)
Analyse PP, N	353	341	338	339
Succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml)*, n (%)	316 (89,5)	298 (87,4)	302 (89,3)	291 (85,8)
Différence [IC95%]	2,1 [-2,73 ; 6,93]		3,6 [-1,36 ; 8,48]	

DOR : Doravirine (PIFELTRO), DOR/ 3TC/TDF : DELSTRIGO, EFV/FTC/TDF : ATRIPLA, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : Lamivudine, EFV : Efavirenz, FTC : Emtricitabine, ABC : Abacavir, DRV/r : Darunavir boosté au ritonavir;

*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

**Echecs virologiques définis selon le protocole comme : patients rechuteurs avec 2 mesures d'ARN ≥ 50 copies/mL après une réponse virologique initiale [ARN <50 copies/mL] ou patients non répondeurs avec d'ARN ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 ou 2 mesures d'ARN ≥ 200 copies/mL à la semaine 24 ou 36)

Les résultats sur le co-critère de jugement principal (taux d'EI neuro-psychiatriques) de l'étude DRIVE-AHEAD [P021] seront présentés dans la partie tolérance.

► Analyses en sous-groupe (Tableau 3)

Les analyses en sous-groupes, notamment selon les facteurs de stratification à l'inclusion, sont cohérentes avec ceux de l'analyse principale dans la plupart des sous-groupes.

Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant des facteurs pronostics péjoratifs (CV > 100 000 copies/ml, niveau de CD4 \leq 200 cellules/mm³ ou stade SIDA) et les femmes, ce qui ne permet pas de conclure avec certitude dans ces sous-groupes où les taux de réponses apparaissent plus faibles. Les données sont aussi très limitées chez patients co-infectés VHB et/ou VHC.

Tableau 3 : Etudes [P021] et [P18] (patients naïfs) - Succès virologique à la semaine 48 – analyse en sous-groupe (FAS)

	Etude DRIVE-FORWARD [P018]		Etude DRIVE-AHEAD [P021]	
	DOR+ F/TDF ou ABC/3TC	DRV/r+ F/TDF ou ABC/3TC	DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF
Analyses en sous-groupes du succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/mL), n/N(%)				
Analyse FAS, N	383	383	364	364
Sexe				
Masculin	269/302 (89,1)	268/304 (88,2)	257/290 (88,6)	250/283 (88,3)
Féminin	52/62 (83,9)	38/51 (74,5)	50/56 (89,3)	44/48 (91,7)
Charge virale à l'inclusion				
\leq 100 000 copies/mL	257/285 (90,2)	250/282 (88,7)	251/277 (90,6)	235/258 (91,1)
> 100 000 copies/mL	64/79 (81,0)	55/72 (76,4)	56/69 (81,2)	59/73 (80,8)
Taux de CD4+ à l'inclusion				
\leq 50 cellules/mm ³	5/6 (83,3)	12/18 (66,7)	5/8 (62,5)	6/9 (66,7)
> 50 et \leq 200 cellules/mm ³	29/35 (82,9)	32/43 (74,4)	24/34 (70,6)	30/34 (88,2)
> 200 cellules/mm ³	287/323 (88,9)	262/294 (89,1)	278/304 (91,4)	258/288 (89,6)
Co-infection VHB et/ou VHC				
Présence d'une co-infection	9/10 (90,0)	13/17 (76,5)	8/9 (88,9)	8/8 (100)
Absence de co-infection	312/354 (88,1)	293/338 (86,7)	299/337 (88,7)	77/82 (93,9)
Association d'INTI utilisée				
TRUVADA	278/316 (88,0)	270/312 (86,5)		
KIVEXA	43/48 (89,6)	36/43 (83,7)		

DOR : Doravirine (PIFELTRO), DOR/ 3TC/TDF : DELSTRIGO, EFV/FTC/TDF : ATRIPLA, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : Lamivudine, EFV : Efavirenz, FTC : Emtricitabine, ABC : Abacavir, DRV/r : Darunavir boosté au ritonavir

► Critères de jugement secondaire (Variation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion)

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

- PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : +193 versus +186 cellules/mm³ (étude [P018])
- DELSTRIGO versus ATRIPLA : + 198 versus +188 cellules/mm³ (étude [P021])

► Données de suivi à 96 semaines

Les résultats à 96 semaines confortent la non-infériorité de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) de la doravirine par rapport à ses comparateurs (darunavir/ritonavir et éfavirenz) :

Etude [P018] :

A 96 semaines (population FAS), le taux de succès virologique a été de 73,1% [277/379] dans le groupe PIFELTRO et de 66,0% [248/376] dans le groupe DRV/r, soit une différence absolue de 7,1 [0,51 ; 13,66] en faveur de la doravirine.

La variation moyenne des CD4+ à 96 semaines depuis l'inclusion a été de +224 cellules/mm³ pour le groupe PIFELTRO et de +207 cellules/mm³ pour le groupe DRV/r, soit une différence absolue de 17 cellules/mm³ [-14, 5 ; 49,3].

Etude [P021] :

A 96 semaines (population FAS) le taux de succès virologique a été comparable dans les 2 groupes de traitement : 77,5% [282/364] dans le groupe DELSTRIGO versus 73,6% [268/364] dans le groupe ATRIPLA, soit une différence absolue de 3,8 [-2,41 ; 10,04]. La variation moyenne des CD4+ à 96 semaines depuis l'inclusion a été de +238 cellules/mm³ pour le groupe DELSTRIGO et de +223 cellules/mm³ pour le groupe ATRIPLA, soit une différence absolue de 15 cellules/mm³ [-18,7 ; 48,2].

8.1.2 Patients adultes prétraités, en succès virologique : Etude DRIVE-SHIFT [P024]

Méthodologie de l'étude

Référence	Etude DRIVE-SHIFT [P024]										
Type d'étude	Etude contrôlée de non-infériorité, randomisée (2:1), ouverte.										
Date et lieu de l'étude	<ul style="list-style-type: none">Du 17/06/2015 au 22/02/2018122 centres répartis dans 23 pays : Etats-Unis, Argentine, Canada, Colombie, Guatemala, Mexique, Pérou, Porto-Rico, Belgique, France, Danemark, Allemagne, Espagne, Suisse, Royaume-Uni, Autriche, Italie, Pologne, Australie, Israël, Corée du Sud, Russie et Nouvelle Zélande.										
Objectif principal	Démontrer la non-infériorité en termes d'efficacité virologique à 48 semaines du remplacement d'une trithérapie à base de 2 INTI (KIVEXA ou TRUVADA) + 1 IP boosté (ATV, LPV, DRV) ou 1 INI (EVG boosté par cobicistat) ou 1 INNTI (EFV, NVP, RPV) par DOR/3TC/TDF (DELSTRIGO) versus la poursuite du traitement initial.										
Traitements étudiés	<p>Les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none">Groupe DELSTRIGO (changement immédiat) : DOR/3TC/TDF (100/300/245 mg), pendant 48 semaines,Groupe maintien du traitement initial = poursuite du traitement initial à base de 2 INTI + 1 IP boosté (ATV, LPV, DRV) ou 1 INI (EVG boosté par cobicistat) ou 1 INNTI (EFV, NVP, RPV) jusqu'à la semaine 24, puis switch vers DELSTRIGO <p>La randomisation a été stratifiée en 4 sous-groupes : selon la classe du 3^{ème} agent de la trithérapie utilisée à l'inclusion et l'utilisation ou/non d'un traitement hypolipidémiant chez les patients recevant un IP boosté par le ritonavir.</p> <table border="1"><thead><tr><th>Stratification</th><th></th></tr></thead><tbody><tr><td>I</td><td>IP/r avec traitement hypolipidémiant au jour 1</td></tr><tr><td>II</td><td>IP/r sans traitement hypolipidémiant au jour 1</td></tr><tr><td>III</td><td>IP boosté par le cobicistat</td></tr><tr><td>IV</td><td>Elvitégravir boosté par le cobicistat ou INNTI</td></tr></tbody></table>	Stratification		I	IP/r avec traitement hypolipidémiant au jour 1	II	IP/r sans traitement hypolipidémiant au jour 1	III	IP boosté par le cobicistat	IV	Elvitégravir boosté par le cobicistat ou INNTI
Stratification											
I	IP/r avec traitement hypolipidémiant au jour 1										
II	IP/r sans traitement hypolipidémiant au jour 1										
III	IP boosté par le cobicistat										
IV	Elvitégravir boosté par le cobicistat ou INNTI										
Schéma de l'étude	<ul style="list-style-type: none">Une phase principale : pendant 48 semaines pour le groupe changement immédiat et 24 semaines pour le groupe maintien du traitement initial, avec visites de suivi prévues à 4, 8, 12, 24, 28,36, puis à la semaine 48.Deux phases d'extension d'une durée chacune de 96 semaines, étaient prévues au protocole pour les patients ayant complété la phase principale de traitement.Une période de suivi de 14 jours était prévue pour tous les patients à l'arrêt du traitement à l'étude qu'ils aient complété l'étude ou non.										

Référence	Etude DRIVE-SHIFT [P024]
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) depuis au moins 6 mois avant l'inclusion, • DFG estimé ≥ 50 ml/min selon la formule de Cockcroft-Gault (eGFR_{CG}) • ASAT et ALAT $\leq 5 \times$ LSN • Absence de résistance connue à doravirine, ténofovir et/ou lamivudine • Si patients en âge de procréer, méthode contraceptive efficace.
Critère de jugement principal	Proportion de patients ayant une charge virale d'ARN de VIH-1 < 50 copies/mL (succès virologique) pour le groupe changement immédiat à 48 semaines et pour le groupe maintien du traitement initial à 24 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).
Critères de jugement secondaires	<ul style="list-style-type: none"> • Proportion de patients en échec virologique (avec CV ≥ 50 copies/mL) à 48 semaines, selon l'analyse statistique « snapshot » • Proportion de patients en succès virologique stratifiée par sous-groupe selon l'analyse statistique « snapshot » • Variation du nombre de lymphocytes T CD4+ depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 48 • Tolérance
Taille de l'échantillon	Il était prévu de randomiser (2 :1) 660 patients (440 dans le groupe changement immédiat et 220 dans le groupe maintien du traitement initial) pour établir la non-infériorité en termes de réponse virologique du groupe changement immédiat par rapport au groupe maintien du traitement initial avec une puissance de 80%, une marge de non infériorité de -8% et un risque α unilatéral de 0,025.
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • La non-infériorité du groupe changement immédiat versus le groupe maintien du traitement initial était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) de la différence de réponse virologique entre les deux groupes était supérieure à la borne de non infériorité pré-spécifiée de -8% dans la population FAS. • Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité était alors testée. Elle était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% était > 0. <p><u>Populations d'analyse</u></p> <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 d'analyse de la tolérance (SAS) : tous les patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement. <p>A noter qu'aucune analyse sur la population per protocole (PP) n'était prévue dans cette étude.</p>

VIH-1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1 ; DOR/ 3TC/TDF : DELSTRIGO, TDF : Ténofovir disoproxil fumarate, 3TC : Lamivudine, DRV: Darunavir, ATV : Atazanavir, LPV : Lopinavir, EVG : Elvitegravir, NVP : Nevirapine, RPV : Rilpivirine, DFG : Débit de filtration glomérulaire, LSN : Limite supérieure normale, IP/r : IP boosté par le ritonavir, DFG : Débit de filtration glomérulaire, ECG : électrocardiogramme, CV : charge virale, LSN : Limite supérieure normale

Résultats

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

Au total, 673 patients (450 dans le groupe DELSTRIGO versus 223 dans le groupe maintien du traitement initial) ont été randomisés. Parmi eux, 670/673 (99,5%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population FAS (447 patients dans le groupe DELSTRIGO et 223 dans le groupe maintien du traitement initial) et environ 9% des patients (8,9% versus 9,4%) ont interrompu le traitement à 48 semaines.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 43 ans, majorité d'hommes (environ 85 %), charge virale ≤ 40 copies/mL chez environ 98% des patients, nombre moyen de CD4+ de 665 cellules/mm³

(médiane 633 cellules/mm³) dans le groupe DELSTRIGO versus 650 cellules/mm³ (médiane 625 cellules/mm³) dans le groupe maintien du traitement initial.

La majorité des patients randomisés recevaient un traitement initial à basse d'IP boosté par le ritonavir (70% : principalement DRV 36%, ATV 21% et LPV 13%) ou à base d'INNTI (24% : principalement EFV 17%); et les 2 INTI de l'association étaient principalement le TDF/FTC [TRUVADA] (72%). La majorité des patients (63%) ne recevaient pas de traitement hypolipidémiant.

► Efficacité

La non-infériorité (au seuil prédéfini de - 8%) a été démontrée en termes de maintien du contrôle virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /ml), du changement pour DELSTRIGO pendant 48 semaines par rapport au maintien du traitement initial pendant 24 semaines (IP/ritonavir ou elvitégravir/cobicistat essentiellement) dans les populations FAS (tableau 4) : 90,8% versus 94,6%, différence de -3,8 [IC95% : -7,9 ; 0,310].

Les résultats relatifs à l'efficacité virologique en analyse per protocole n'ont pas été fournis.

La supériorité du changement pour DELSTRIGO par rapport à la poursuite du traitement initial (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0).

Les résultats sur les critères secondaires ont été cohérents avec ceux de l'analyse principale.

Tableau 4 : Etude [P024] (patients virologiquement contrôlés) – Maintien du contrôle virologique à la semaine 48 - analyse (FAS)

	DELSTRIGO à 48 semaines	Maintien traitement initial à 24 semaines
Critère de jugement principal		
Analyse FAS, N	447	223
Succès virologique (ARN-VIH < 50 copies/ml)*, n (%)	406 (90,8)	211 (94,6)
Différence entre les groupes [IC95%]	- 3,9 [- 7,88 ; 0,31]	
Critère secondaires		
Analyse FAS, N	447	223
Succès virologique (ARN-VIH < 40 copies/ml)*, n (%)	401 (89,7)	208 (93,3)
Echec virologique (ARN-VIH ≥ 50 copies/ml)*, n (%)	8 (1,8)	4 (1,8)
Variation des CD4+ (cellules/mm ³), moyenne (±SD)	5,1 (-11,8 ; 22,1)	18,0 (-3,6 ; 39,5)

08.2 Données de qualité de vie

Les résultats de qualité de vie sont issus des analyses secondaires des 2 études en double aveugle réalisées chez les patients naïfs (Etude P018 et P021) et d'une étude ouverte [P024] réalisée chez des patients prétraités 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.

08.3 Données de résistance

8.3.1 Données des études cliniques

Des tests de résistance ont été réalisés lorsque la charge virale était ≥ 400 copies/mL en cas d'échec virologique défini selon le protocole (i.e patients rechuteurs avec 2 mesures d'ARN ≥ 50 copies/mL après une réponse virologique initiale [ARN < 50 copies/mL] ou patients non répondeurs avec mesure d'ARN ≥ 50 copies/mL à la semaine 48 ou 2 mesures d'ARN ≥ 200 copies/mL à la semaine 24 ou 36) ou en cas d'arrêt prématuré de traitement sans échec virologique.

Dans l'étude DRIVE- FORWARD [P018], parmi les patients ayant eu un échec virologique (CV ARN confirmée ≥ 50 copies/mL) à 48 semaines (19/383 dans le groupe PIFELTRO versus 24/383 dans le groupe DRV/r), 7 patients du groupe PIFELTRO et 8 patients du groupe DRV/r disposaient de données génotypiques pour l'analyse de la résistance.

Aucun patient n'a acquis de mutation de résistance à la doravirine (0/7) ou au darunavir (0/8) à 48 semaines. A noter que parmi les 2/40 patients ayant arrêté prématurément leur traitement et pour lesquels des tests de résistance ont été réalisés, un patient a développé une mutation de résistance à la doravirine et aux INTI associés (FTC/TDF).

A 96 semaines, un patient (1/11) a acquis une mutation de résistance à la doravirine et aux INTI associés versus aucun dans le groupe darunavir (0/14).

Dans l'étude DRIVE-AHEAD [P021], parmi les patients ayant eu un échec virologique (CV ARN confirmée ≥ 50 copies/mL) à 48 semaines (22/364 dans le groupe DELSTRIGO versus 14/364 dans le groupe ATRIPLA), 13 patients du groupe DELSTRIGO et 10 patients du groupe ATRIPLA disposaient de données génotypiques pour l'analyse de la résistance.

Dans le groupe DELSTRIGO 7/13 ont acquis des mutations à la doravirine et/ou au ténofovir et à la lamivudine à 48 semaines. Entre la semaine 48 et la semaine 96, aucun nouveau patient n'a acquis de mutations de résistance (soit 7/22 à 96 semaines).

Dans le groupe ATRIPLA, 9/10 ont acquis des mutations à l'émtricitabine et/ou tenofovir et à la lamivudine à 48 semaines. Entre la semaine 48 et la semaine 96, 1 nouveau patient a acquis des mutations à l'émtricitabine et/ou tenofovir et à la lamivudine (soit 10/16 à 96 semaines).

Dans l'étude DRIVE- DRIVE-SHIFT [P024], parmi les patients ayant eu un échec virologique (CV ARN confirmée ≥ 50 copies/mL) à 48 semaines (6/447 dans le groupe DELSTRIGO versus 1/223 dans le groupe maintien du traitement initial), seuls 2 patients du groupe DELSTRIGO et 1 patient du groupe maintien du traitement initial disposaient de données génotypiques pour l'analyse de la résistance. Aucun patient n'a acquis de mutation de résistance à la doravirine [DELSTRIGO] (0/2) versus un patient maintenu sous traitement initial (1/1) qui a développé des mutations de résistance au tenofovir et à la lamivudine à la semaine 12 de traitement.

8.3.2 Données issues du RCP en vigueur

« En culture cellulaire

Les souches résistantes à la doravirine ont été sélectionnées en culture cellulaire à partir de VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types différents, ainsi que de VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés observées qui ont émergé dans la TI incluaient : V106A, V106M, V106I, V108I, F227L, F227C, F227V, H221Y, M230I, L234I, P236L, Y318F. Les mutations fréquentes associées à la résistance aux INNTI (K103N, Y181C) n'ont pas été sélectionnées dans l'étude in vitro. V106A (entraînant un « Fold Change » d'environ 19) est apparue comme une substitution initiale dans le virus de sous-type B, et V106A ou M dans les virus des sous-types A et C.

Par la suite, F227 (L/C/V) ou L234I ont émergé en plus de la substitution V106 (doubles mutants entraînant un « Fold Change » > 100).

Dans les études cliniques

Les études de phase III DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD ont inclus des patients naïfs de traitement (n = 747) où les substitutions suivantes des INNTI faisaient partie des critères d'exclusion : L100I, K101E, K101P, K103N, K103S, V106A, V106I, V106M, V108I, E138A, E138G, E138K, E138Q, E138R, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, Y188C, Y188H, Y188L, G190A, G190S, H221Y, L234I, M230I, M230L, P225H, F227C, F227L, F227V.

Les résistances de novo suivantes ont été observées dans les analyses de résistance (sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mL en cas d'échec virologique ou d'arrêt précoce de l'étude et présentant des données de résistance).

Tableau 5: Développement des résistances en population en échec virologique selon la définition du protocole + population en arrêt précoce de traitement

	Etude DRIVE-AHEAD [P021]		Etude DRIVE-FORWARD [P018]	
	DOR/3TC/TDF	EFV/FTC/TDF	DOR+ FTC/TDF ou ABC/3TC	DRV/r+ FTC/TDF ou ABC/3TC
Population FAS, N	364	364	383	383
Génotype efficace, n	22	23	9	10
RAM DOR/contrôle,	6/22 (DOR)	13/23 (EFV)	1/9 (DOR)	0/10 (DRV)
Mutation INTI, n	6/22	5/23	1**/9	0/10

Génotype efficace = sujets présentant un taux d'ARN du VIH-1 supérieur à 400 copies par mL en cas d'échec virologique ou d'arrêt précoce de l'étude et présentant des données de résistance.

*INTI dans le bras DOR : FTC/TDF (333) ou ABC/3TC (50) ; INTI dans le bras DRV+r : FTC/TDF (335) ou ABC/3TC (48)

**le sujet a reçu FTC/TDF

ABC = abacavir ; FTC = emtricitabine ; DRV = darunavir ; r = ritonavir ; RAM = mutation associée à la résistance

Les substitutions de résistance émergentes associées à la doravirine dans la transcriptase Inverse (TI) incluaient une ou plusieurs des substitutions suivantes : A98G, V106I, V106A, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R et Y318Y/F.

Résistance croisée

La doravirine a été évaluée chez un nombre limité de patients présentant une résistance aux INNTI (K103N n = 7, G190A n = 1) ; tous les patients étaient indétectables (< 40 copies / mL) à la semaine 48. Un seuil de réduction de la sensibilité, secondaire à diverses substitutions d'INNTI et associé à une réduction de l'efficacité clinique, n'a pas été établi.

Les souches de laboratoire de VIH-1 présentant les mutations fréquentes associées aux INNTI, K103N et Y181C, ou les substitutions K103N/Y181C de la TI, entraînent une diminution de sensibilité à la doravirine de moins de 3 fois par rapport au virus de type sauvage évalué en présence de 100 % de sérum humain normal. Dans les études *in vitro*, la doravirine a été capable de supprimer les virus portant les mutations suivantes associées aux INNTI : K103N, Y181C et G190A en-dessous des concentrations cliniquement pertinentes.

Un panel de 96 isolats cliniques divers présentant des mutations associées aux INNTI a été évalué pour la sensibilité à la doravirine en présence de 10 % de sérum foetal bovin. Les isolats cliniques présentant la substitution Y188L ou des substitutions V106 en association avec A98G, H221Y, P225H, F227C ou Y318F ont montré une sensibilité à la doravirine diminuée de plus de 100 fois. Les autres substitutions connues des INNTI ont entraîné un « Fold Change » d'un facteur 5 à 10 (G190S (5,7), K103N/P225H (7,9), V108I/Y181C (6,9), Y181V (5,1)). La pertinence clinique d'une réduction du « Fold Change » d'un facteur 5 à 10 n'est pas connue.

Les substitutions associées à une résistance à la doravirine émergeant sous traitement pourraient conférer une résistance croisée à l'éfavirenz, la rilpivirine, la névirapine et l'étravirine. Sur les 7 patients ayant développé une résistance de haut niveau à la doravirine dans les études pivot, 6 avaient une résistance phénotypique à l'EFV et à la névirapine, 3 à la rilpivirine et 2 avaient une résistance partielle à l'étravirine sur la base du test Monogram Phenosense. »

08.4 Tolérance/Effets indésirables

8.4.1 Données issues des études cliniques de phase III

8.4.1.1 Etudes chez les patients naïfs [P018] (doravirine versus darunavir/ritonavir) et [P021] (DELSTRIGO versus ATRIPLA)

Les données de tolérance chez les patients naïfs sont issues des analyses de tolérance de 2 études de phase III randomisées en double aveugle (étude DRIVE-FORWARD [P018] et DRIVE-AHEAD [P021]). Au total, 474 patients ont reçu au moins une dose de doravirine en association libre (PIFELTRO) ou fixe (DELSTRIGO) à 2 INTI.

La majorité des patients a rapporté au moins un événement indésirable (EI) à 48 semaines et à 96 semaines (environ 80% dans chaque groupe).

La proportion de patients ayant rapporté au moins un EI considéré comme lié au traitement à 48 et à 96 semaines a été comparable entre les 2 groupes de l'étude [P018] (environ 30% dans chaque groupe), alors qu'elle a été plus faible dans le groupe DELSTRIGO que dans le groupe ATRIPLA à 48 (31% versus 63%) et à 96 semaines (32% versus 65%) dans l'étude [P021]. L'incidence des EI graves considérés comme liés au traitement a été faible à 48 et 96 semaines dans les deux études (étude [P018] : 0,3% dans chaque groupe à 48 et 96 semaines ; étude [P021] : 0,3% pour le groupe DELSTRIGO versus 1,1% pour le groupe ATRIPLA à 48 et 96 semaines).

L'incidence des arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI lié au traitement a été faible et comparable entre les groupes de traitement de l'étude [P018] (1% versus 2,1% à 48 semaines et 1,3% versus 2,1% à 96 semaines) alors que dans l'étude [P021], elle a été plus faible à 48 et 96 semaines dans le groupe DELSTRIGO versus ATRIPLA (2,2% versus 5,8% à 48 semaines et 2,2% versus 6,6% à 96 semaines).

Dans l'étude [P018], les EI neuropsychiatriques (principalement vertiges et maux de têtes) ont été plus fréquents avec la doravirine, contrairement aux troubles gastro-intestinaux (principalement la diarrhée) qui ont été plus fréquents avec le darunavir/ritonavir. Dans l'étude [P021], le profil de tolérance neuropsychiatrique a été plus favorable pour les patients traités par DELSTRIGO versus ATRIPLA.

Globalement, le profil général de tolérance de la doravirine (PIFELTRO) a été comparable à celui du darunavir/ritonavir dans l'étude [P018] alors que l'association fixe Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (DELSTRIGO) a été mieux tolérée que l'association fixe Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (ATRIPLA) dans l'étude [P021] (Tableau 5).

Tableau 5. Tolérance des études [P018] et [P021] à 48 semaines et 96 semaines

Evénements indésirables (EI)	Etude [P018]				Etude [P021]			
	Semaines 0 à 48		Semaines 0 à 96		Semaines 0 à 48		Semaines 0 à 96	
	DOR	DRV/r	DOR	DRV/r	DOR/ 3TC/TDF	EFV/ 3TC/TDF	DOR/ 3TC/TDF	EFV/ 3TC/TDF
Population de tolérance	383	383	383	383	364	364	364	364
≥ 1 EI	307 (80)	300 (78)	324 (85)	317 (83)	301 (83)	330 (91)	321 (88)	339 (93)
≥ 1EI lié au traitement	117 (31)	123 (32)	123 (32)	123 (32)	113 (31)	229 (63)	116 (32)	236 (65)
≥ EIG	19 (5,0)	23 (6,0)	27 (7,0)	33 (8,6)	13 (3,6)	21 (5,8)	21 (5,8)	30 (8,2)
≥ EIG lié au traitement	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	4 (1,1)	1 (0,3)	4 (1,1)
Décès	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0 (0,0)	2 (0,5)	0 (0,0)	2 (0,5)
EI liés au traitement les plus fréquents (≥ 2 % dans au moins un groupe)								
Troubles gastro-intestinaux	66 (17,2)	85 (22,2)	68 (17,8)	88 (23,0)	33 (9,1)	59 (16,2)	34 (9,3)	61 (16,8)
Douleur abdominale haute	9 (2,3)	2 (0,5)	8 (2,1)	2 (0,5)	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)
Diarrhée	21 (5,5)	49 (12,8)	22 (5,7)	50 (13,1)	12 (3,3)	20 (5,5)	13 (3,6)	21 (5,8)
Douleur abdominale	0 (0)	2 (0,5)	8 (2,1)	6 (1,6)	1 (0,3)	5 (1,4)	1 (0,3)	5 (1,4)
Nausée	25 (6,5)	29 (7,6)	27 (7,0)	31 (8,1)	18 (4,9)	24 (6,6)	18 (4,9)	25 (6,9)
Vomissement	2 (0,5)	0 (0)	8 (2,1)	5 (1,3)	6 (1,6)	11 (3,0)	6 (1,6)	11 (3,0)
Troubles généraux	24 (6,3)	13 (3,4)	25 (6,5)	13 (3,4)	20 (5,5)	23 (6,3)	20 (5,5)	23 (6,3)
Fatigue	18 (4,7)	8 (2,1)	18 (4,7)	8 (2,1)	2 (0,5)	4 (1,1)	2 (0,5)	4 (1,1)
Affections du système nerveux	36 (9,4)	19 (5,0)	38 (9,9)	19 (5,0)	47 (12,9)	138 (37,9)	47 (12,9)	139 (38,2)
Vertige	11 (2,9)	7 (1,8)	11 (2,9)	7 (1,8)	24 (6,6)	116 (31,9)	25 (6,9)	117 (32,1)
Maux de tête	23 (6,0)	10 (2,6)	23 (6,0)	10 (2,6)	14 (3,8)	16 (4,4)	14 (3,8)	17 (4,7)
Somnolence					11 (3,0)	24 (6,6)	11 (3,0)	25 (6,9)
Affections psychiatriques	18 (4,7)	13 (3,4)	18 (4,7)	13 (3,4)	42 (11,5)	86 (23,6)	43 (11,8)	94 (25,8)
Rêves anormaux	4 (1,0)	1 (0,3)	4 (1,0)	1 (0,3)	17 (4,7)	34 (9,3)	18 (4,9)	37 (10,2)
Insomnie	4 (1,0)	6 (1,6)	4 (1,0)	7 (1,8)	15 (4,1)	18 (4,9)	16 (4,4)	19 (5,2)
Cauchemars	1 (0,3)	3 (0,8)	1 (0,3)	3 (0,8)	9 (2,5)	15 (4,1)	9 (2,5)	15 (4,1)
Troubles du sommeil	6 (1,6)	1 (0,3)	6 (1,6)	1 (0,3)	2 (0,5)	8 (2,2)	2 (0,5)	9 (2,5)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	13 (3,4)	17 (4,4)	13 (3,4)	17 (4,4)	12 (3,3)	55 (15,1)	12 (3,3)	57 (15,7)
Eruption	1 (0,3)	2 (0,5)	1 (0,3)	2 (0,5)	6 (1,6)	31 (8,5)	6 (1,6)	31 (8,5)

► Événements indésirables d'intérêt particulier

La tolérance neuropsychiatrique (co-critère principal de l'étude DRIVE-AHEAD) et lipidique (variation du LDL-c et non HDL-c) (critères de jugement secondaires) faisaient partie des hypothèses d'évaluation en termes de supériorité de la doravirine sur ses comparateurs (éfavirenz ou darunavir/ritonavir) dans les études cliniques.

Tolérance neuropsychiatrique versus efavirenz (co-critère principal de l'étude [P021])

La supériorité de l'association fixe Doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (DELSTRIGO) sur l'association fixe Efavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (ATRIPLA) a été démontrée sur les 3 critères neuropsychiatriques analysés de manière séquentielle (Tableau 6). Cependant, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les critères plus sévères (dépression, suicide et troubles psychotiques).

Tableau 6 : Evénements indésirables neuropsychiatriques à la semaine 48 – étude [P021]

	DOR/3TC/TDF	EFV/3TC/TDF	Différence absolue (IC95%)*	p (bilatéral)
Population de tolérance	364	364		
Patients avec ≥1 EI neuropsychiatrique	86 (23,6)	207 (56,9)	-33,2 (-39,8 ; -26,4)	< 0,001
Vertiges	32 (8,8)	135 (37,1)	- 28,3 (-34,0 ; -22,5)	< 0,001
Troubles du sommeil	44 (12,1)	93 (25,5)	-13,5 (-19,1 ; -7,9)	< 0,001
Troubles neurologiques	16 (4,4)	30 (8,2)	-3,8 (-7,6 ; -0,3)	0,033
Dépression et suicide	15 (4,1)	24 (6,6)	-2,5 (-5,9 ; 0,8)	Nsp
Troubles psychotiques	1 (0,3)	4 (1,1)	-0,8 (-2,5 ; 0,5)	Nsp

* l'IC95% a été calculé selon la méthode de Miettinen et Nurminen. Nsp : non spécifié pour l'analyse statistique

Paramètres lipidiques : études [P018] et [P021]

Le profil de tolérance lipidique à 48 semaines de la doravirine (en association libre ou fixe) a été plus favorable que celui des comparateurs (Darunavir/ritonavir ou ATRIPLA), mais sans conséquence clinique démontrée dans cette étude (Tableau 7)

Tableau 7 : Variation des paramètres lipidiques depuis l'inclusion jusqu'à la semaine 48

	Etude [P018]				Etude [P021]			
	DOR	DRV/r	Différence [IC 95%]	p	DOR/3TC/TDF	EFV/3TC/TDF	Différence [IC 95%]	p
Variation moyenne du taux de CT à S48 (en mg/dL)	-1,4	17,9	-19,5 [-23,9 ; -15,2]	< 0,0001	-2	21,8	-23,4 [-27,6 ; -19,3]	< 0,0001
Variation moyenne du taux de LDL-C à S48 (en mg/dL)	-4,5	9,9	-14,6 [-18,2 ; -11,1]	nps	-1,6	8,7	-10,0 [-13,5 ; -6,5]	nps
Variation moyenne du taux de HDL-C à S48 (en mg/dL)	3,9	4,2	-0,2 [-1,8 ; 1,5]	nps	1,9	8,5	-6,5 [-8,0 ; -5,0]	nps
Variation moyenne du taux de non HDL-C à S48 (en mg/dL)	-5,3	13,8	-19,3 [-23,3 ; -15,4]	< 0,0001	-5,3	13,8	-17,0 [-20,9 ; -13,2]	< 0,0001
Variation moyenne du taux de TG à S48 (en mg/dL)	-3,1	22	-27,9 [-38,7 ; -17,0]	nps	-3,1	22	-36,0 [-47,1 ; -24,8]	nps

CT= cholestérol total, TG= triglycérides *Nps = non spécifié pour l'analyse statistique

Hyperbilirubinémies : études [P018] et [P021]

Des hyperbilirubinémies ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par doravirine (en association libre ou fixe) que par les comparateurs Darunavir/ritonavir (6,6% versus 1,4%) ou ATRIPLA (7,2% versus 0,3%). Ces anomalies ont été pour la plus grande majorité d'intensité modérée à faible (grades 1 et 2) et transitoires.

8.4.1.2 Etude chez les patients prétraités et virologiquement contrôlés [P024]

L'analyse comparative de la tolérance au cours des 24 premières semaines a inclus tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement (n=670). Les EI ont été plus fréquents dans le groupe ayant changé dès l'inclusion pour DELSTRIGO (68,9%) versus ceux ayant maintenu leur traitement initial (52,5%), dont 19,5% d'EI liés au traitement versus 2,2% respectivement. L'incidence des EI graves a été faible (2,9% versus 3,6%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (2,5% vs 0,4%).

A la semaine 48, 656 patients ont reçu au moins une dose de DELSTIGRO et 73,9% ont rapporté au moins 1 EI, dont 19,7% liés au traitement. L'incidence des EI graves a été faible (4%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI (2,9%). Aucun décès n'a été rapporté au cours de cette étude. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (incidence \geq 5%) ont été des troubles gastro-intestinaux (7,3%), des élévations des ALAT (2,1%), des affections du système nerveux (5%), en particulier des céphalées (1,8%).

Globalement, le profil de tolérance observé dans cette étude est cohérent avec celui rapporté dans les deux études précédentes réalisées chez des patients naïfs.

8.4.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et considérés comme possiblement ou probablement liés à la doravirine étaient des nausées (6 %) et des céphalées (5 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant (au moins possiblement) liés au traitement sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences ont été définies de la manière suivante : 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 récapitulatif des effets indésirables associés à la doravirine utilisée en association avec d'autres antirétroviraux.

Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	éruption cutanée pustuleuse
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	hypomagnésémie, hypophosphatémie
Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, dépression ¹
Peu fréquent	anxiété ² , irritabilité, agressivité, hallucinations, trouble d'adaptation, état confusionnel, changement d'humeur, somnambulisme, idées suicidaires,
Affections du système nerveux	
Fréquent	céphalées, sensations vertigineuses, somnolence
Peu fréquent	troubles de l'attention, altération de la mémoire, hypertonie, paresthésie, mauvaise qualité de sommeil
Affections vasculaires	
Peu fréquent	hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	dyspnée, hypertrophie amygdalienne
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	nausées, diarrhée, douleurs abdominales ³ , vomissements
Peu fréquent	constipation, flatulences, gêne abdominale ⁴ , distension abdominale, dyspepsie, selles molles ⁵ , trouble de la mobilité gastrointestinale ⁶ , ténésme rectal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	

Fréquent	rash ⁷
Peu fréquent	prurit, dermatite allergique, rosacée
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Peu fréquent	douleur musculo-squelettique, myalgie, arthralgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	insuffisance rénale aiguë, trouble rénal, calcul urinaire, lithiase rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fatigue
Peu fréquent	asthénie, douleur à la poitrine, malaise, frissons, douleur, soif
Investigations	
Peu fréquent	augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de la lipase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'amylase, diminution de l'hémoglobine, augmentation de la créatine phosphokinase sanguine

¹ la dépression inclut : dépression, humeur dépressive, dépression sévère et trouble dépressif persistant

² l'anxiété inclut : anxiété et trouble d'anxiété généralisé

³ la douleur abdominale inclut : douleur abdominale et douleur abdominale haute

⁴ la gêne abdominale inclut : gêne abdominale et gêne épigastrique

⁵ les selles molles incluent : selles molles et selles anormales

⁶ le trouble de la mobilité gastrointestinale inclut : trouble de la mobilité gastrointestinale et selles fréquentes

⁷ le rash inclut : rash, rash maculaire, rash érythémateux, rash généralisé, rash maculopapuleux, rash papuleux et urticaire ».

8.4.3 Données issues du PGR

Les activités de pharmacovigilance de routine sont considérées suffisantes pour surveiller le profil de sécurité de la doravirine. Aucune action de minimisation des risques n'est prévue dans le PGR.

Risques		
Risques identifiés importants	Doravirine	Aucun
	3TC, TDF	Exacerbations aiguës graves de l'hépatite B
	TDF	Insuffisance rénale récente ou aggravée / Toxicité rénale
	TDF	Diminution de la densité minérale osseuse (DMO) / événements osseux dus à la tubulopathie rénale proximale
Risques potentiels importants	Aucun	
Informations manquantes	Femmes enceintes et allaitantes	
	Sujets âgés	
	Données de tolérance à long terme	

08.5 Résumé & discussion

La doravirine est un nouvel antirétroviral appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), disposant d'une AMM en association à d'autres antirétroviraux (2 inhibiteurs nucléosidique/nucléotidique de la transcriptase inverse [INTI]), pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI et aux autres médicaments associés.

Il a été développé en forme libre (PIFELTRO) ou en association fixe avec 2 INTI : le ténofovir disoproxil fumarate et la lamivudine (DELSTRIGO).

L'évaluation de son efficacité et de sa tolérance repose sur :

- deux études de phase III de non infériorité réalisées chez des patients adultes naïfs de traitement :

- étude DRIVE-FORWARD [P018], contrôlée, randomisée et double aveugle, comparant la doravirine (PIFELTRO) versus IP (le darunavir 800 mg potentialisé par le ritonavir [DRV/r]), chacun en association à 2 INTI au choix de l'investigateur (association fixe emtricitabine/ténofovir disoproxil [TRUVADA : FTC/TDF] ou abacavir/lamivudine [KIVEXA : ABC/3TC]). Le darunavir est l'option thérapeutique de référence dans la classe des inhibiteurs de protéase (IP).
- étude DRIVE-AHEAD [P021], contrôlée, randomisée et double aveugle, comparant l'association fixe doravirine/ténofovir disoproxil fumarate/lamivudine (DELSTRIGO) versus l'association fixe éfavirenz/ténofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (ATRIPLA)⁴. A noter qu'ATRIPLA ne fait plus partie des options thérapeutiques de référence en raison de la toxicité neuropsychiatrique (lié à l'éfavirenz) et de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au fumarate de ténofovir disoproxil); et de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance, telles que les combinaisons à base d'inhibiteur de l'intégrase ([INI] (dolutégravir, raltégravir, elvitégravir) ou d'INNTI [rilpivirine]).
- une étude de phase III chez des patients adultes prétraités et virologiquement contrôlés : Etude DRIVE-SHIFT [P024], contrôlée, randomisée et ouverte, évaluant la stratégie de switch vers l'association fixe doravirine/ténofovir disoproxil fumarate/lamivudine (DELSTRIGO) chez des patients adultes infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de 2 INTI + 1 inhibiteur de protéase (IP) ou 1 INI ou 1 INNTI.

► Efficacité

Chez les patients naïfs (études DRIVE-AHEAD [P018] et DRIVE-FORWARD [P021])

Dans l'étude [P018], les patients ont été randomisés pour recevoir PIFELTRO (n=363) en une fois par jour ou darunavir 800 mg boosté au ritonavir (n=383) en une fois par jour, chacun en association d'1 prise par jour d'emtricitabine/ténofovir disoproxil (FTC/TDF : TRUVADA) ou d'abacavir/lamivudine (ABC/3TC : KIVEXA) au choix de l'investigateur. Les traitements pouvaient être pris sans contrainte alimentaire (avec ou sans repas).

Dans l'étude [P021], les patients ont été randomisés pour recevoir DELSTRIGO (n=364) en une fois par jour ou ATRIPLA (n=364), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes : âge moyen de 33 à 35 ans, majorité d'hommes (environ 85%), charge virale ≤ 100 000 copies/mL chez environ 80% des patients. La majorité des patients avait un niveau de CD4 > 200 cellules/mm³ (85,8% dans l'étude [P018] et 87,6% dans l'étude [P021]) et n'avait pas d'antécédent de stade SIDA (90,5% dans l'étude [P018] et 86,4% dans l'étude [P021]). Environ 90% des patients avaient reçu TRUVADA comme INTI de l'association dans l'étude P018.

A 48 semaines, la non-infériorité (au seuil prédéfini de 10%) en termes de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) de la doravirine + 2 INTI par rapport aux comparateurs (darunavir/ritonavir [DRV/r] ou ATRIPLA) a été démontrée dans les populations FAS et confirmée dans les populations PP :

- **Dans la population FAS :**
 - PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 83,8% (321/383) versus 79,9% (306/383) ; différence de 3,9% [-1,59 ; 9,42].
 - DELSTRIGO versus ATRIPLA : 84,3% (307/364) versus 80,8% (294/364) ; différence de 3,5%, IC95% [-1,95 ; 9,03].
- **Dans la population PP :**
 - PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 89,5% (316/353) versus 87,4% (298/341) ; différence de 2,1% [-2,73 ; 6,93].

⁴ Cf. Avis de la Commission du 17 juin 2015 relatif à la spécialité ATRIPLA. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2044339/fr/atripla-efavirenz/-emtricitabine/-fumarate-de-tenofovir-disoproxil-association-d-antiviraux

- DELSTRIGO versus ATRIPLA : 89,3% (302/338) versus 85,8% (291/339) ; différence de 3,6% [-1,36 ; 8,48].

Les échecs virologiques ont été comparables entre PIFELTRO et DRV/r dans l'étude P018 (5% [19/383] versus 6,3% [24/383]) et plus fréquents avec DELSTRIGO qu'avec ATRIPLA dans l'étude P021 (6% [22/364] versus 3% [14/364]).

Dans les deux études, la supériorité de la doravirine (DELSTRIGO ou PIFELTRO) par rapport au DRV/r ou à ATRIPLA n'a pas été démontrée à 48 semaines (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0).

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

- PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 193 versus 186 cellules/mm³.
- DELSTRIGO versus ATRIPLA : +198 versus +188 cellules/mm³.

Les données à 96 semaines et les analyses en sous-groupes, notamment selon les facteurs de stratification à l'inclusion, sont cohérentes avec ceux de l'analyse principale dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant avec facteurs pronostics péjoratifs (CV > 100 000 copies/ml, niveau de CD4 < 200 cellules/mm³ ou stade SIDA) et les femmes, ce qui ne peut pas de conclure avec certitude dans ces sous-groupes où les taux de réponses apparaissent plus faibles. A noter que les taux de succès virologique à 96 semaines pour les patients ayant une charge virale >100 000 copies/mL ont été d'environ 70% dans chacun des groupes de traitement. Les données sont aussi très limitées chez patients co-infectés VHB et/ou VHC.

Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (Essai DRIVE-SHIFT [P024])

Au total, 673 patients (450 dans le groupe DELSTRIGO versus 223 dans le groupe maintien du traitement initial) ont été randomisés dans cette étude. Parmi eux, 670/673 (99,5%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population FAS (447 patients dans le groupe DELSTRIGO pendant 48 semaines et 223 dans le groupe maintien du traitement initial pendant 24 semaines) et environ 9% des patients (8,9% versus 9,4%) ont interrompu le traitement à 48 semaines. La majorité des patients randomisés recevait un traitement initial à basse d'IP boosté par le ritonavir (70% ; principalement DRV 36%, ATV 21% et LPV 13%) ou à base d'INNTI (24% : principalement EFV 17%) ; et les 2 INTI de l'association étaient principalement le TDF/FTC [TRUVADA] (72%). La majorité des patients (63%) ne recevait pas de traitement hypolipidémiant.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 43 ans, majorité d'hommes (environ 85 %), charge virale ≤ 40 copies/mL chez environ 98% des patients, nombre moyen de CD4+ de 665 cellules/mm³ (médiane 633 cellules/mm³) dans de groupe DELSTRIGO versus 650 cellules/mm³ (médiane 625 cellules/mm³) dans le groupe maintien du traitement initial.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de -8%), en termes de maintien du contrôle virologique (CV ≤ 50 copies d'ARN VIH-1 /ml), du changement pour DESLTRIGO pendant 48 semaines par rapport au maintien du traitement initial pendant 24 semaines (IP/ritonavir ou elvitégravir/cobicistat essentiellement) a été démontrée dans les populations FAS : 90,8% versus 94,6%, différence de -3,8 [IC95% : -7,9 ; 0,310].

Les résultats relatifs à l'efficacité virologique en analyse per protocole n'ont pas été fournis par le laboratoire.

La supériorité du changement pour DELSTRIGO par rapport à la poursuite du traitement initial (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'IC95% de la différence < 0).

► Qualité de vie

Les résultats de qualité de vie sont issus des analyses secondaires des 2 études en double aveugle réalisées chez les patients naïfs (Etude P018 et P021) et d'une étude ouverte [P024]

réalisée chez des patients prétraités 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

Parmi les patients naïfs et prétraités en échec virologique inclus dans l'analyse finale de résistance à 48 et 96 semaines :

- Dans l'étude P018 : Aucun patient en échec virologique ayant eu un test de résistance n'a acquis de mutation de résistance à la doravirine [PIFELTRO] (0/7) ou au darunavir (0/8) à 48 semaines et un patient (1/11) a acquis une mutation de résistance à la doravirine à la semaine 60 (versus aucune mutation de résistance dans le groupe darunavir [0/14] à 96 semaines). A noter qu'un patient ayant arrêté prématurément son traitement a développé une mutation de résistance à la doravirine.
- Dans l'étude P021 : Parmi les 13 patients du groupe doravirine (DELSTRIGO) ayant eu un test de résistance, 7 ont acquis des mutations à la doravirine et/ou au ténofovir et à la lamivudine. Parmi les 10 patients du groupe éfavirenz (ATRIPLA) ayant eu un test de résistance, 9 ont acquis des mutations à l'éfavirenz et/ou au ténofovir et à la lamivudine. Aucun nouveau patient n'a acquis de mutations de résistance à la doravirine entre la semaine 48 et la semaine 96 versus 1 nouveau patient dans le groupe éfavirenz entre la semaine 48 et la semaine 96.
- Dans l'étude P024 réalisée chez patients prétraités et virologiquement contrôlés, les échecs ont été rares et aucune mutation de résistance à la doravirine n'a été observée dans le groupe ayant changé pour DELSTRIGO pendant 48 semaines versus 1 patient du groupe contrôle qui a développé des mutations de résistance au ténofovir et à la lamivudine à la semaine 12.

Les substitutions associées à une résistance à la doravirine émergeant sous traitement pourraient conférer une résistance croisée aux autres INNTI (éfavirenz, rilpivirine, névirapine et étravirine).

Par ailleurs, l'efficacité de la doravirine n'est pas établie chez les patients dont le virus est résistant aux autres INNTI (critères de non-inclusion dans les essais de phase III).

► Tolérance

Le profil général de tolérance de la doravirine a été globalement comparable à celui du darunavir/ritonavir et plus favorable que celui de l'association fixe éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (ATRIPLA). L'incidence des EI graves considérés liés au traitement rapporté dans ces études a été faible dans les différents groupes de traitement à 48 et 96 semaines ainsi que les arrêts de traitement en raison d'une survenue d'EI lié au traitement. Les effets indésirables liés à la doravirine les plus fréquemment rapportés ont été les affections gastro-intestinales (nausée, diarrhée), les affections du système nerveux (vertiges, maux de tête et somnolence) et les affections psychiatriques (rêves anormaux, insomnie) ; l'incidence de ces EI ayant été comparable avec le darunavir/ritonavir et plus faible qu'avec l'éfavirenz. Le profil de tolérance neuropsychiatrique de la doravirine a été plus favorable que celui de l'éfavirenz, principalement sur la survenue de vertiges, troubles du sommeil et troubles neurologiques (co-critères de jugement principal). Cependant cette analyse ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation puisque ces EI neuropsychiatriques sont bien connus avec l'éfavirenz et ne permet pas de situer la doravirine par rapport à la rilpivirine ayant un profil de tolérance neuropsychiatrique plus favorable, actuelle option de 1ère ligne dans la classe des INNTI. Des hyperbilirubinémies, majoritairement d'intensité modérée à faible (grades 1 et 2) et transitoires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par doravirine (en association libre ou fixe) que par les comparateurs.

En conclusion, la doravirine (en forme libre [PIFELTRO] ou en association fixe [DELSTRIGO]) a démontré sa non infériorité par rapport au darunavir/ritonavir (IP) ou à l'éfavirenz (ATRIPLA) en termes d'efficacité immuno-virologique après 96 semaines de traitement, chez les patients naïfs sans antécédent de mutation de résistance à la doravirine et aux médicaments associés.

Son efficacité (DELSTRIGO) a été également démontrée chez les patients prétraités virologiquement contrôlés depuis au moins 6 mois, sans antécédent d'échec virologique et de résistance à la classe des INNTI, à l'emtricitabine, au ténofovir, à la lamivudine, mais l'absence d'analyse en population per protocole ne permet pas de conclure sur sa non-infériorité versus le maintien du traitement initial (IP/ritonavir ou elvitégravir/cobicistat essentiellement).

Le profil de tolérance a été comparable à celui du darunavir/ritonavir, et plus favorable que celui de l'éfavirenz (ATRIPLA) en particulier sur le plan neurologique (vertiges et maux de têtes, mais sans différence significative pour les EI neuropsychiatrique les plus sévères (dépression, suicides et troubles bipolaires).

En termes de résistance, les données disponibles suggèrent une barrière génétique de résistance à la doravirine relativement faible, en raison de la fréquence élevée de résistance à la doravirine et aux INTI associées en cas d'échec virologique en particulier dans le cadre de son utilisation en association au ténofovir disoproxil fumarate/lamivudine (DELSTRIGO).

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 ou stade SIDA), les femmes et 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.

Aucune étude n'a comparé la doravirine aux options thérapeutiques actuelles de première ligne à base INNTI (rilpivirine) ou d'INI (dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir) ayant déjà démontré un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux comparateurs des études (éfavirenz ou darunavir/ritonavir).

En l'état actuel des données, la doravirine n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié. Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité ou sur la qualité de vie par rapport aux options thérapeutiques actuelles de première ligne (INI [dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir], IP/r [darunavir/ritonavir], ou INNTI [rilpivirine]).

08.6 Programme d'études

Etude de phase IIb [P028] : visant à évaluer le changement de traitement antirétroviral de l'association éfavirenz/emtricitabine/TDF (association fixe [ATRIPLA® ou génériques] ou libre) pour la doravirine en association à lamivudine/TDF (association fixe [DELSTRIGO®]) chez des patients adultes infectés du VIH-1, virologiquement contrôlés et ayant eu ≥ 1 toxicité neurologique centrale de grade ≥ 2 .

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne⁵, 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)⁵

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
ténofovirDF/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
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte. - Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. - Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

ténofovirDF = ténofovir disoproxil fumarate (TDF) * Si 2 INTI sous formes génériques (Gé)

⁵ https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

Le bictégravir (BIKTARVY), nouvel inhibiteur de l'intégrase (INI) n'était pas disponible lors de l'actualisation des recommandations françaises. Il fait désormais partie des options préférentielles de première 1^{ère} intention lorsqu'une stratégie de traitement avec INI est envisagée⁶.

Les recommandations américaines⁷, actualisées en octobre 2018 intégrant le bictégravir et la doravirine ont été également prises. 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. En revanche, la doravirine ne fait pas partie des options préférentielles recommandées en première intention pour la majorité des patients. Elle fait partie des autres options possibles pour certaines populations, au même titre que les autres INNTI (éfavirenz et rilpivirine).

Place de DELSTRIGO

Lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :

- **de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL,**
- **de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir,**
- **des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée ($> 100\ 000$ copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines),**

la Commission considère que DELSTRIGO est une option thérapeutique de deuxième intention, chez les patients adultes infectés par le VIH-1, dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies /mL, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.

DELSTRIGO est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, DELSTRIGO 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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

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.**
- ▮ **DELSTRIGO 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 ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL ; sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir, conformément aux critères d'inclusion dans les études.**
- ▮ **Cette spécialité est un traitement de deuxième intention lorsque l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée (cf. 09 Place dans la stratégie thérapeutique).**
- ▮ **Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.**

⁶ Cf. avis de la CT du 5 septembre 2018 relatif à la spécialité BIKTARVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktary-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux
⁷ <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/11/what-to-start>

► 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 et de tolérance relativement satisfaisants,
 - du fait que DELSTRIGO n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié en l'absence de comparaison aux options thérapeutiques actuelles de 1ère ligne à base d'INNTI (rilpivirine) ou d'INI (dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir) ayant déjà démontré un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux comparateurs des études (éfavirenz ou darunavir/ritonavir),
 - de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies actuellement disponibles,
 - de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,
- DELSTRIGO n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

La Commission considère que le service médical rendu de DELSTRIGO est important dans la population de l'AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

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 uniquement dans la population de l'AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

► Taux de remboursement proposé : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de la démonstration de la non-infériorité de la doravirine (INNTI) par rapport au darunavir/ritonavir (IP) ou à l'éfavirenz (ATRIPLA) en termes d'efficacité immunovirologique après 96 semaines de traitement, chez des patients naïfs sans antécédent de mutation de résistance à la doravirine, aux INNTI et aux médicaments associés,
- de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué,
- de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir,
- des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée (CV > 100 000 copies/mL),

la Commission considère que DELSTRIGO 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 de DELSTRIGO 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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). ».

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 $> 500/\text{mm}^3$, 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 153 400 (IC 95 % : 150 300 - 156 200)⁸ 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 2014⁹, 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 prises en charge pour l'infection au VIH à environ 118 684 personnes en 2015.

En 2015 :

- on estime qu'environ 6 000 personnes (IC à 95 % : [5 538 - 6 312]) ont découvert leur séropositivité⁸.
- environ 95,9% des personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales, soit environ 114 000 personnes. Parmi les 4,1% qui ne recevaient pas du tout de traitement, 2,6 % en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,5 % étaient naïfs de traitement antirétroviral^{Erreur ! Signet non défini.}. En appliquant ce pourcentage (4,1%) aux 118 684 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2015, on peut estimer à environ 4 800 le nombre de patients qui ne recevaient pas du tout de traitement pouvant débuter une première ligne de traitement selon les recommandations de prises en charge du VIH.

Selon la base de données FHDH, environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale $< 100 000$ copies/mL¹⁰.

En appliquant ces chiffres, le nombre de patients avec une charge virale $< 100 000$ copies/mL et pouvant débutant un traitement de première ligne pourrait être ainsi estimé à environ 7 000 patients. Cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

Aussi, 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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse, à la lamivudine ou au ténofovir et pouvant bénéficier d'une optimisation thérapeutique par DELSTRIGO. 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 DELSTRIGO.

En conséquence, la population cible totale du DELSTRIGO correspond à la population des patients avec une charge virale $< 100 000$ copies/mL et pouvant débuter une première ligne de traitement est donc estimée à environ 7 000 patients.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir DELSTRIGO dans le cadre d'une trithérapie de première ligne devrait être plus faible compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique restreinte, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

⁸ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Épidémiologie de l'infection à VIH en France. Rapport MORLAT 2017. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/10/experts-vih_epidemio.pdf

⁹ Données CNAMTS 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2015.pdf [consulté le 16/07/2018]

¹⁰ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>

Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage portés sur les patients vivants avec le VIH (PVVIH) non diagnostiqués (épidémie cachée) estimés en 2013 à environ 24 700 (IC_{95%} : 22 600-27 000) patients Erreur ! Signet non défini.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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