

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : DOVATO®
(Dolutégravir 50mg / Lamivudine 300mg)

Indication(s) du médicament concerné :

<Traitement de l'infection VIH-1 chez les adultes et les enfants de plus de 12ans et pesant au moins 40Kg>

Merci de lire le Guide pour les associations de patients et d'usagers avant de remplir le questionnaire. Une fois le questionnaire complété, nous vous conseillons de supprimer les encadrés d'aide (zones grisées) pour gagner de la place et améliorer la lisibilité.

Nom et adresse de l'association :

Collectif inter-associatif TRT-5
Tour essor, 14 rue Scandicci
93500 Pantin

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Indiquer la méthode utilisée pour remplir le questionnaire et notamment la nature des informations mobilisées (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, ligne téléphonique, nombre de participants, ... avec les périodes concernées).

Les aspects de la vie avec le VIH sont bien documentés par une recherche abondante. Les nombreuses études scientifiques et enquêtes associatives faites auprès des Personnes Vivant avec le VIH (PVVIH), permettent d'objectiver finement leur qualité de vie, notamment l'enquête *VESPA* de l'Agence Nationale de Recherches contre le Sida et les Hépatites.

Des membres du TRT-5 siègent dans de nombreux Conseils scientifiques d'études et de cohortes de l'ANRS.

Pour répondre à ce questionnaire nous avons colligé ces informations afin de faire ressortir les aspects qu'il nous semble essentiel de prendre en compte pour l'évaluation du médicament.

Le TRT-5 suit de près l'actualité de la recherche et les publications d'essais cliniques. Les essais nous sont parfois présentés par les promoteurs, publics ou privés, eux-mêmes. Nous utilisons également les dossiers et informations disponibles sur les sites de l'EMA, de la FDA, de l'ANSM, de du CNS, de l'ABM, et de la HAS pour disposer de résultats regroupés et de synthèses des études.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les recommandations sur "l'optimisation d'un traitement antirétroviral en situation de succès virologique" du Groupe d'experts du Rapport Morlat (actualisé en 2017/18) sont « incontournables ». Notre présence sur le terrain auprès des publics concernés et nos lignes d'écoutes sont aussi des sources d'informations actualisées et « actives ». Les témoignages pouvant apparaître dans le questionnaire sont issus de nos réseaux et des médias (sites internet des associations et du TRT-5) mis à disposition des PVVIH pour s'exprimer.

Quelles sont les personnes qui ont joué un rôle significatif dans la production de la contribution ?

Les membres du TRT-5 et la Coordination ont participé activement à l'élaboration de cette contribution.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures et quelle est leur nature ?

Aucune aide extérieure n'a été reçue si ce n'est la participation bénévole des associations membres du TRT-5 *via* leurs représentants.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Vivre avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) c'est encore, aujourd'hui, devoir vivre avec une incertitude de santé plus ou moins importante et des contraintes liées à l'évolution de l'état de santé, à celle des traitements, ainsi qu'aux conséquences multiples dans les différents aspects de la vie (vie sociale, vie scolaire ou professionnelle, vie affective et sexuelle). Ces conséquences de l'infection par le VIH apparaissent toutefois très différentes selon les personnes, le moment et les conditions dans lesquelles la découverte de cette infection est intervenue. Leur impact peut varier de manière importante en fonction :

- de facteurs personnels : âge , phase de la vie, consommations (tabac, alcool, autres), alimentation, observance,
- de la survenue de comorbidités,
- de l'environnement (en particulier le contexte social) et du contexte relationnel, familial et affectif ;
- du stade de l'infection lors de la découverte de la séropositivité, qui peut aller de la phase de primo-infection au stade sida,
- de la période dans le développement historique de l'épidémie et de la mise en place des traitements, en particulier de la date de la découverte de la contamination par rapport à l'arrivée des multithérapies et des médicaments moins « contraignants ».

Ces manifestations de l'évolution de l'état de santé sont très variables et peuvent affecter ponctuellement ou durablement la qualité de vie :

- manifestations générales (fièvre, sueurs, perte de poids, asthénie, fatigabilité, anorexie...);
- manifestations allergiques et d'hypersensibilité ;

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- manifestations sanguines (thrombopénie¹, leucopénie², anémie...);
- manifestations respiratoires (toux, dyspnée³...);
- manifestations neurologiques (céphalées⁴, troubles de l'équilibre ou de la coordination, paresthésies⁵, douleurs neuropathiques⁶, crises épileptiques⁷, déficit moteur ou sensitif...);
- manifestations psychiques et cognitives (troubles de la personnalité, confusion, désorientation, troubles mnésiques, difficultés d'attention et de concentration, lenteur d'idéation, dépression, troubles de la libido...);
- manifestations digestives (troubles sphinctériens, diarrhées, nausées, vomissements...);
- manifestations rhumatologiques (myalgies, arthralgies...);
- manifestations cutanées ou muqueuses (éruption cutanée, ulcérations buccales ou génitales, lipodystrophie⁸ de type lipoatrophie – entraînant un aspect émacié – ou lipohypertrophie – avec par exemple augmentation de la masse grasseuse du ventre ou de la nuque...);
- manifestations sensorielles (troubles visuels...) ...

Comme indiqué *supra*, **l'état inflammatoire chronique présent chez les PVVIH est à l'origine d'une augmentation de la comorbidité.** Cet état peut être à l'origine de multiples pathologies associées retrouvées dans cette population avec une fréquence plus importante, voire une survenue plus précoce, que dans la population générale, du fait :

- de la possibilité de développement des infections sur un terrain déjà affaibli ou prédisposé à 1 ou plusieurs pathologies,
- de conduites addictives parfois associées,
- d'un risque important de développement de différentes maladies aussi bien sur le plan physique (notamment, et de manière non exhaustive, pathologie cardiovasculaire, atteinte rénale chronique, atteinte osseuse avec ostéoporose, diabète, maladie respiratoire chronique, affection cancéreuse...) que sur le plan psychique (dépression, anxiété, troubles cognitifs...).

Les PVVIH présentent couramment des co-infections⁹, plus particulièrement avec les hépatites B et C ou la tuberculose, mais également avec d'autres IST¹⁰ (syphilis, papillomavirus, gonococcie...). Cela est lié aux modes de transmission proches et aux dynamiques de transmission (incidence et prévalence) au sein des populations clés de l'épidémie à VIH. **Ces co-infections avec les virus des hépatites (30% des PVVIH, nécessitent le recours aux AAD) peuvent être sources d'effets indésirables, en plus de ceux liés au traitement ARV, qui impactent la qualité de vie.**

Aux manifestations cliniques de la pathologie elle-même affectant la qualité de vie s'ajoutent **les effets indésirables des prises en charges thérapeutiques.** Ainsi une personne débutant un traitement ARV peut avoir des diarrhées, des nausées, des maux de tête, de la fatigue ou un sommeil perturbé, etc.

¹ Diminution du nombre de plaquettes dans le sang.

² Diminution du nombre de globules blancs dans le sang.

³ Difficulté à respirer.

⁴ Douleurs de la tête, quelle que soit leur cause.

⁵ Trouble du sens du toucher, regroupant plusieurs symptômes désagréables, mais non douloureux : fourmillements, picotements, engourdissements...

⁶ Douleurs d'origine nerveuse.

⁷ Dans ces situations, il est utile de se référer aux données du dossier technique *Épilepsies et handicap. Guide d'appui pour l'élaboration de réponses aux besoins des personnes présentant une épilepsie*, CNSA, septembre 2016.

⁸ Perte ou mauvaise distribution du tissu adipeux.

⁹ Infection simultanée par plusieurs agents pathogènes.

¹⁰ Infections sexuellement transmissibles.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Toutefois notons qu'avec l'évolution des trithérapies ces effets indésirables ont diminué (en fréquence de survenue et en d'intensité) voire sont quasi absents chez certaines PVVIH. Dans la majorité des cas, ils disparaissent après quelques semaines et des médicaments peuvent être prescrits pour les limiter. **Pourtant l'initiation du traitement ARV est important et son impact sur la qualité de vie essentiel, il est nécessaire que le traitement capte l'adhésion de la personne.** Chez certaines personnes des effets indésirables peuvent se prolonger, on a alors recours à l'éventail thérapeutique qui permet des switches vers d'autres stratégies mieux tolérées.

Si les effets indésirables à court terme ont diminué, **subsistent des effets des traitements à long terme.** La toxicité des traitements a été mise en évidence dès les premières trithérapies qui provoquaient de sévères effets (modifications corporelles, maladies cardiovasculaires). Aujourd'hui ils consistent principalement en des toxicités :

- rénales,
- osseuses,
- psychiques (troubles neurocognitifs et dépressions),
- métaboliques perturbant, entre autres, les paramètres lipidiques.

Même si la gamme d'ARV permet d'évincer des trithérapies en première intention, jugées toxiques, se pose le problème des personnes ayant peu d'alternatives thérapeutiques, celles ayant développé de multiples résistances, les insuffisants rénaux, les personnes co-infectées, etc. En 2017 la cohorte FHDH¹¹ suivant les PVVIH français montre l'utilisation d'anciennes lignes de traitements.

Ces toxicités à long terme, très peu documentées dans les essais de l'industrie, sont un écueil pour l'évaluation. En effet les essais de phase IV sont rarement réalisés et les observations en vie réelle peinent à être colligées lorsqu'elles ne servent pas la stratégie de développement des molécules.

Pour le TRT-5 c'est cette connaissance approfondie des toxicités à long terme qui permettra de juger de l'intérêt et du réel apport d'un nouveau traitement. Pour une pathologie devenue chronique avec, jusqu'à présent le plus souvent des stratégies de prises quotidiennes, il est nécessaire d'objectiver ces toxicités et de les mettre au premier plan de l'évaluation des nouvelles thérapeutiques.

Aujourd'hui vivre avec le VIH c'est affronter les troubles de santé relatifs au virus, aux effets des traitements, à court et à long terme, et aussi connaître les difficultés dues à la persistance des discriminations. En effet il subsiste ce paradoxe fort entre l'évolution rapide des traitements, les changements qui en découlent dans la vie des personnes, et la lenteur du changement de regard de la société sur cette pathologie. De ce fait qualifier exhaustivement les impacts sur la sphère sociale/relationnelle serait ambitieux tant ils sont multi factoriels. De manière générale les associations du TRT-5 témoignent de ces difficultés et déplorent que les discriminations à l'encontre des PVVIH persistent.

Que ces discriminations sociales impactent différentes sphères et modifient les parcours de vie des PVVIH (rencontres, travail, etc.), de nombreuses études tendent à le démontrer¹². Parfois de peur de se confronter à ces discriminations c'est la personne elle-même qui s'exclut des situations potentiellement discriminantes (relations intimes, vie professionnelle, etc.).

Parfois lorsqu'elles proviennent du personnel médical, les discriminations ont des impacts directs sur l'accès aux soins. En témoignent les résultats de l'enquête de l'Association AIDES sur les discriminations des dentistes auprès des patients PVVIH, qui fait état de stigmatisations intolérables¹³ par un corps médical.

¹¹ ANRS, Inserm

¹² Enquête ANRS- PARCOURS « Parcours de vie, VIH et hépatite B chez les migrants africains vivant en Ile de France »

¹³ AIDES-Testing refus de soins – 4 juin 2015

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Du fait de la forte stigmatisation les PVVIH privilégient souvent la discrétion dans la prise de leur traitement. Cela est particulièrement important chez certaines populations notamment celles en parcours de migration, qui vont privilégier des molécules combinées afin de réduire le nombre de boîtes, les facilités de prises, etc. De ce fait **la réduction de la visibilité et la discrétion dans la prise du traitement sont des notions qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de l'évaluation.** Cette question sera prégnante lorsque des molécules à longue durée d'action seront évaluées.

Les aspects d'une maladie chronique jouent sur la qualité de vie. Prendre **un traitement quotidien impose de privilégier la commodité de prise** (combinaisons qui réduisent le nombre de comprimés à avaler, *long acting* à venir, etc.) **Faciliter l'observance est essentiel notamment chez les jeunes patients qui à l'adolescence, font parfois preuve de défiance/négligence vis-à-vis du traitement**¹⁴.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

Face à la multiplicité des traitements disponibles et à la diversité des conditions de prise en charge il est impossible de répondre de façon exhaustive à ces questions.

Nous insisterons donc sur le point 3.2 suivant.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

- **Efficacité et contrôle de la CV :** Il va de soi que toute nouvelle thérapeutique doit permettre, sauf échappement, de contrôler efficacement et durablement la charge virale et d'éviter le passage en stade sida par un rétablissement progressif de l'immunité. C'est l'attente de base des PVVIH.
- **Amélioration de la tolérance et absence d'effets indésirables :** Il est nécessaire de poursuivre la recherche d'une diminution, voire d'une absence, d'effets indésirables à court terme devant être palliées par une autre médication. Nos associations sont très vigilantes sur les déclarations d'effets indésirables dans les essais des firmes et sur leurs méthodes de collecte et d'analyse. Des indicateurs de qualité de vie collectés dans les essais devraient nourrir nos réflexions sur les EI déclarés.
- **Moindre toxicité :** les premières générations d'ARV, ont eu des effets considérables. La réduction des toxicités est un enjeu très important du développement de nouveaux principes actifs. Cette réduction de toxicité doit être démontrée par des études pharmacologiques, des études de phase IV ou des observations en vie réelle. En outre, nous pensons que des stratégies thérapeutiques pouvant être « optimiser » avec une prise intermittente ont un réel bénéfice pour les PVVIH en termes de réduction des toxicités mais également en gain de qualité de vie.
- **Facilité de prise permettant d'améliorer la qualité de vie :** (diminution du nombre de prises, diminution du nombre de comprimés, réduction des doses, plus grande facilité d'administration). Facilité et commodité de prises sont des notions importantes, des comprimés trop gros, difficiles à avaler, non pelliculés ne facilitent ni les prises ni l'observance.
- **Des stratégies innovantes notamment à destination de populations en succès virologique :** le vieillissement des PVVIH, (tout comme celui de la population générale), est un sujet d'actualité qu'on ne peut ignorer. Les experts préconisent, d'une manière générale,

¹⁴ Dessine-moi-un-mouton, 2017

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

l'individualisation du traitement pour gagner en tolérance et/ou en simplicité d'administration tout en maintenant l'efficacité immuno-virologique. Il peut s'agir

- de corriger ou de prévenir des effets indésirables et/ou des interactions médicamenteuses, notamment à l'occasion de l'introduction d'un nouveau médicament,
- d'améliorer la qualité de vie du patient, par exemple en réduisant le nombre de prises et/ou du nombre d'unités par prise. A ce propos, les résultats de l'essai ANRS Quatuor, essai d'allègement volontariste pour l'innovation de la prise en charge, a démontré la non-infériorité d'une prise de traitement 4 jours sur 7.

Le passage d'une trithérapie ou d'une quadrithérapie à une bithérapie de maintenance est également intéressant.

- **Coût acceptable permettant au système de santé d'assurer une prise en charge équitable :** l'évolution du marché du médicament s'oriente vers une concentration des investissements de l'industrie pharmaceutique sur les innovations de niche qui ne concernent que peu de personnes mais dégagent une forte valeur ajoutée pour le laboratoire. L'exemple des nouveaux traitements antiviraux à action directe contre le virus de l'hépatite C ou des nouveaux traitements par immunothérapie contre le cancer montre que les prix élevés sont facteurs d'inégalités. Des critères d'accès sont mis en place pour retarder l'accès au traitement. Ainsi, même dans le cadre d'une prise en charge intégrale, les prix de ces médicaments créent un mécanisme inégalitaire. Nous défendons une juste rémunération du médicament qui permette l'équité du système de santé.
- **Une stratégie de développement éthique** permettant l'accès au médicament lorsque son développement clinique est terminé. La mise à disposition des médicaments dans le cadre d'Autorisation Temporaire d'Utilisation est un point essentiel pour favoriser l'accès à des traitements innovants pour des personnes n'ayant pas d'autres options thérapeutiques.
- **Mise en œuvre de mesures indispensables d'accompagnement :** guide de bonnes pratiques d'utilisation du médicament, documents d'informations (ex : PrEP), codification des actes et leur prise en charge au sein de l'ALD 7 , actualisation des stratégies de santé publique (ex : nouvelles recommandations vaccinales avec le Gardasil 9®), accompagnement du patient via des séances d'éducation thérapeutique.

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation ?

Nous n'avons pas d'expérience des conséquences négatives ou positives de l'utilisation de Dovato® en vie réelle. Par contre nous pouvons faire état de l'expérience du dolutégravir seul, commercialisé sous le nom de Tivicay® ou utilisé en combinaison avec d'autres antirétroviraux comme Triumeq®. D'ailleurs de récentes études, développées ci-dessous, ont montré des effets indésirables non négligeables, concernant les combinaisons à base de dolutégravir. Pour la lamivudine, nous pouvons faire état de l'expérience de son utilisation seule, commercialisée sous le nom Eпивir® ou en combinaison avec d'autres antirétroviraux comme dans Triumeq®.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Les 2 essais randomisés en double aveugle GEMINI-1 et GEMINI-2¹⁵ comparent 1 bras de patients (716) naïfs d'ARV traités par DTG + 3TC avec 1 bras de patients (717) naïfs d'ARV traités par DTG + TDF/FTC. Les résultats de ces 2 essais permettent de conclure à une **non infériorité de Dovato® dans le maintien d'une charge virale indétectable** (ARN VIH<50 copies/mL) par rapport à DTG + TDF/FTC. "91% (655/716) in the 2DR arm vs 93% (669/717) in the 3DR arm achieved HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48".

L'essai TANGO¹⁶, essai randomisé multicentrique, permet de conclure à S24 que **le switch immédiat ou retardé vers Dovato® vs un traitement à base de TAF (TAF/FTC+ PI/INI/NNRTI) est non inférieur dans le maintien d'une charge virale indétectable**. "741 randomized/exposed participants (DTG+3TC: 369; TBR: 372). demonstrated switching to DTG+3TC was non-inferior to continuing TBR at Week 24 - Snapshot Virologic Failure: < 1% vs. < 1%; adjusted difference: -0.5% (95% CI: -1.6%, 0.5%)"

Une deuxième étude sur les switches, SALSA, est en cours et des résultats déjà chiffrés démontrent encore une non-infériorité de Dovato® vs des antirétroviraux les plus courants (INI, NNRTI, ou PI + 2 NRTI).

La tolérance et les effets indésirables sont, logiquement, ceux du dolutégravir et de la lamivudine, connus depuis plusieurs années. Toutefois, il est démontré par plusieurs études et suivis de cohorte que le dolutégravir serait impliqué dans une augmentation de poids significative de plusieurs kilogrammes. Il convient donc au médecin de prévenir le patient d'un risque potentiel de prise pondérale afin de limiter les inquiétudes envers le traitement ARV et de maintenir une bonne observance.

Rappelons aussi que, l'année dernière, les résultats préliminaires de TSEPAMO, ont montré des cas d'anomalies du tube neuronal chez les enfants de femmes prenant du dolutégravir. Même si les derniers résultats ont conclu à une absence de risque, l'OMS ne modifiant pas ces recommandations, nous devons toutefois adopter un principe de précaution.

Ce médicament STR requiert 1 seule prise quotidienne sans prise de nourriture associée ce qui constitue une simplification de prise. Il s'agit là d'un bénéfice évident pour les PVVIH qui participe à l'amélioration de la qualité de vie de ces personnes.

5. Information supplémentaire :

Dovato® a été validé par le FDA en avril 2019 ainsi que par l'EMA.

¹⁵<http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4767>

¹⁶<http://programme.ias2019.org/Abstract/Abstract/4903>

Haute Autorité de Santé, septembre 2017.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

6. Synthèse de votre contribution :

Dovato® est un nouvel STR dans le traitement du VIH-1 contenant 2 principes actifs déjà connus : le dolutégravir et la lamivudine. Ces 2 principes actifs, connus depuis des années, sont couramment utilisés, ce qui permet de ne pas avoir de grandes inquiétudes concernant la pharmacovigilance de ce produit combiné.

En France près d'un tiers des découvertes de séropositivité se font à un stade avancé de l'infection à VIH (stade clinique de sida ou nombre de lymphocytes CD4<200/mm³ hors primo-infection). Par conséquent, nous pensons que cette combinaison pourrait prendre une place importante dans les futures stratégies thérapeutiques pour les naïfs, du fait de la grande efficacité du dolutégravir sur le contrôle de la réplication virale. Aussi cette combinaison fixe, en une prise quotidienne sans obligation de repas et ne contenant que deux principes actifs, donc susceptible d'avoir moins d'effets indésirables, a un intérêt non négligeable pour les personnes débutant un traitement.

Cependant, le TRT-5 insiste pour que les médecins avertissent leurs patients d'une possible prise de poids engendrée par le dolutégravir et évitent de le prescrire aux femmes enceintes ou en désir de grossesse.

La lamivudine étant disponible sous forme générique, une répercussion positive sur le prix de la combinaison est attendue et par conséquent sur le coût de la prise en charge.

Cette bithérapie se présente en dosage fixe pour 1 prise quotidienne sans obligation de repas, ce qui est un facteur d'amélioration de la qualité de vie des PVVIH. Comme évoqué, de nombreux PVVIH privilégient la confidentialité lors de leur prise de traitement. Dovato permet, en outre, une épargne de toxicité, préoccupation qui revient souvent dans les attentes des PVVIH. De ce fait, cette combinaison pourrait très bien convenir à des personnes déjà traitées qui souhaiteraient disposer d'une combinaison de molécule plus faiblement dosée.

La possibilité d'avoir une bithérapie très efficace et commode en termes de prise en première ligne de traitement ou en switch est une réelle avancée thérapeutique. Par conséquent, le TRT-5 estime que Dovato®, prescrit dans de bonnes conditions, devrait avoir, à moyen et long terme, un impact positif sur la qualité de vie des PVVIH et pour cela, souhaite fortement sa mise à disposition en France.