

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **BIKTARVY^{MC}**

Comprimés oraux (bictégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide)

50 mg de bictégravir*
200 mg d'emtricitabine
25 mg de ténofovir alafénamide**

* sous forme de 52,5 mg de bictégravir sodique

** sous forme de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Agent antirétroviral

Gilead Sciences Canada, Inc.
Mississauga (Ontario) L5N 2W3

www.gilead.ca

Date d'approbation initiale :
10 juillet 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 203718

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4
1 INDICATIONS 4
1.1 Enfants 4
1.2 Personnes âgées 4
2 CONTRE-INDICATIONS 4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et modification posologique 5
4.3 Administration 6
4.4 Dose oubliée 6
5 SURDOSAGE 6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 7
7.1 Populations particulières 9
7.1.1 Femmes enceintes 9
7.1.2 Allaitement 9
7.1.3 Enfants 10
7.1.4 Personnes âgées 10
7.1.5 Patients co-infectés par le VIH et le VHB 10
8 EFFETS INDÉSIRABLES 10
8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament 10
8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques 11
8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques 12
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives 12
8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation 13
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 14
9.1 Aperçu 14
9.2 Interactions médicament-médicament 15
9.3 Études sur les interactions médicamenteuses 16
9.4 Interactions médicament-aliment 21
9.5 Interactions médicament-herbe médicinale 21
9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 21
9.7 Interactions médicament-style de vie 21
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 21
10.1 Mode d'action 21
10.2 Pharmacodynamique 22
10.3 Pharmacocinétique 23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 26

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
14	ESSAIS CLINIQUES.....	29
14.1	Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai	29
14.2	Résultats des études.....	32
15	MICROBIOLOGIE.....	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN.....	41
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT	42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) est indiqué comme traitement complet contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes qui ne présentent aucune substitution connue associée à une résistance aux composants individuels de BIKTARVY.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de BIKTARVY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans) : Les études cliniques sur BIKTARVY ne portaient pas sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement différerait de celle des patients de moins de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

BIKTARVY est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au bictégravir, à l'emtricitabine (FTC), au ténofovir alafénamide (TAF), à l'un des ingrédients qui entrent dans sa formulation, ou à des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

L'administration de BIKTARVY est contre-indiquée en association avec :

- le dofétilide*, en raison du risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et des effets indésirables graves ou potentiellement mortels associés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
la rifampine, en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques du bictégravir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance à BIKTARVY (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES);
le millepertuis, en raison de son effet sur le bictégravir, un composant de BIKTARVY. Cela pourrait entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

* Produit non commercialisé au Canada

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Exacerbation de l'hépatite B postérieure au traitement

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été signalées chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui ont cessé de prendre un produit à base d'emtricitabine (FTC) ou de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). De telles exacerbations pourraient survenir chez ces patients après l'arrêt de BIKTARVY. Il faut surveiller étroitement, au moyen d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire pendant plusieurs mois au moins, la fonction hépatique des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui cessent de prendre BIKTARVY. Le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B peut être justifié (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

BIKTARVY est une association à dose fixe contenant trois composants, soit 50 mg de bictégravir, 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide.

Tests à effectuer

Avant ou au moment d'instaurer un traitement par BIKTARVY, procéder à un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B.

Avant ou au moment d'instaurer un traitement par BIKTARVY, et pendant un traitement au moyen de ce médicament, mesurer la créatinine sérique, la clairance de la créatinine estimative ainsi que le glucose et les protéines dans l'urine chez tous les patients, lorsqu'il est approprié de le faire d'un point de vue clinique. Chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique, mesurer également le phosphore sérique.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes

La dose recommandée de BIKTARVY est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BIKTARVY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans. Par conséquent, BIKTARVY n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques.

Personnes âgées (65 ans)

Les essais cliniques sur BIKTARVY ne portaient pas sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement différait de celle des patients plus jeunes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

Insuffisance rénale

BIKTARVY n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine estimative est inférieure à 30 mL par minute.

Aucune modification posologique de BIKTARVY n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine estimative égale ou supérieure à 30 mL par minute.

Insuffisance hépatique

BIKTARVY n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) parce qu'il n'a fait l'objet d'aucune étude chez ces patients. Aucune modification posologique de BIKTARVY n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques**).

4.3 Administration

La dose recommandée de BIKTARVY est d'un comprimé pris par voie orale une fois par jour, avec ou sans nourriture.

4.4 Dose oubliée

Si un patient oublie de prendre une dose de BIKTARVY et qu'il s'est écoulé moins de 18 heures depuis l'heure à laquelle il la prend généralement, ce patient doit prendre BIKTARVY dès que possible, puis prendre la dose suivante de BIKTARVY à l'heure habituelle. Si un patient oublie de prendre une dose de BIKTARVY et qu'il s'est écoulé plus de 18 heures, ce patient ne doit pas prendre la dose oubliée, mais reprendre le rythme habituel.

5 SURDOSAGE

Aucune donnée n'est disponible sur le surdosage de BIKTARVY chez les patients. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient afin de détecter tout signe de toxicité. Le traitement d'un surdosage de BIKTARVY consiste en des mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage de BIKTARVY. Comme le bictégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il soit éliminé de manière significative par hémodialyse ou dialyse péritonéale. L'emtricitabine peut être éliminée par hémodialyse, qui supprime environ 30 % de la dose ingérée sur une période de dialyse de 3 heures commençant 1,5 heure après l'administration d'emtricitabine. On ignore si l'emtricitabine peut être éliminée par dialyse péritonéale. Le ténofovir est éliminé de manière efficace par hémodialyse (coefficient d'extraction d'environ 54 %).

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Table with 3 columns: Voie d'administration, Forme posologique, concentration et composition, Ingrédients non médicinaux. Row 1: Orale, description of the tablet (50mg bictégravir, 200mg emtricitabine, 25mg tenofovir), packaging (30 tablets in a bottle), and inactive ingredients (cellulose, croscarmellose, etc.).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » au début de la partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

BIKTARVY ne doit être administré en concomitance avec aucun autre produit antirétroviral, y compris les produits qui contiennent du bictégravir, de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide (ATRIPLA, COMPLERA, DESCOVY, EMTRIVA, GENVOYA, ODEFSEY, STRIBILD, TRUVADA, TYBOST, VEMLIDY), ni avec des produits qui contiennent de la lamivudine ou du fumarate de ténofovir disoproxil (3TC, ATRIPLA, Combivir, COMPLERA, Kivexa, STRIBILD, Triumeq, Trizivir, TRUVADA, VIREAD). Il ne faut pas administrer BIKTARVY en association avec l'adéfovir dipivoxil (HEPSERA).

L'innocuité et l'efficacité de BIKTARVY n'ont pas été établies chez les patients ayant connu un échec thérapeutique avec un traitement antirétroviral et qui ne présentent pas une suppression virologique.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude évaluant l'incidence de la prise de BIKTARVY sur la capacité de conduire un véhicule ou de manœuvrer des machines n'a été effectuée.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Acidose lactique et hépatomégalie grave accompagnée de stéatose

On a fait état de cas d'acidose lactique et d'hépatomégalie grave avec stéatose, y compris des cas mortels, liés à l'emploi d'analogues nucléosidiques antirétroviraux, dont l'emtricitabine, un composant de BIKTARVY, et le fumarate de ténofovir disoproxil, un autre promédicament du ténofovir, en monothérapie ou en association avec d'autres antirétroviraux. Il faut interrompre le traitement par BIKTARVY chez les patients qui présentent des signes cliniques ou des résultats de laboratoire qui laissent entendre une acidose lactique ou une hépatotoxicité prononcée (pouvant inclure une hépatomégalie et une stéatose, même en l'absence d'une augmentation marquée du taux de transaminases).

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une hépatite B ou C chronique qui sont traités par des antirétroviraux présentent un risque accru d'effets indésirables hépatiques graves (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**).

Syndrome de reconstitution immunitaire

Des cas de syndrome de reconstitution immunitaire ont été signalés chez les patients traités au moyen d'une association d'antirétroviraux, y compris l'emtricitabine, un composant de BIKTARVY. Au cours de la phase initiale du traitement au moyen de l'association d'antirétroviraux, les patients dont le système immunitaire réagit peuvent développer une réponse inflammatoire aux infections indolentes ou opportunistes résiduelles (comme l'infection à *Mycobacterium avium*, le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* [PPC] ou la tuberculose), qui peuvent nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement.

On a également signalé l'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Graves, la polymyosite et le syndrome de Guillain-Barré) en contexte de reconstitution immunitaire; toutefois, le temps écoulé jusqu'à l'apparition est plus variable, et la maladie peut se déclarer de nombreux mois après l'instauration du traitement.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

On a signalé des cas d'insuffisance rénale, y compris des cas d'insuffisance rénale aiguë et du syndrome de Fanconi (une atteinte de la fonction tubulaire rénale présentant une hypophosphatémie sévère), lors de l'utilisation de promédicaments du ténofovir tant dans le cadre d'études toxicologiques chez les animaux que d'essais cliniques chez l'humain. Dans les essais cliniques avec BIKTARVY, aucun cas de syndrome de Fanconi ou de tubulopathie proximale n'a été signalé.

Les patients prenant des promédicaments du ténofovir atteints d'insuffisance rénale ainsi que ceux prenant des agents néphrotoxiques, notamment des anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un risque accru de présenter des effets indésirables liés à la fonction rénale.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate ni bien contrôlée n'a été menée avec BIKTARVY ou ses composants auprès des femmes enceintes. BIKTARVY ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse, à moins que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Bictégravir

Les études de toxicité portant sur le développement embryofœtal chez la rate et la lapine gravides n'ont révélé aucun effet nocif sur le développement à la suite d'une exposition maternelle respective environ 36 et 0,6 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée. Chez le lapin, des interruptions de grossesse et une réduction du poids du fœtus ont été signalées à une exposition maternelle toxique environ 1,4 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée.

Emtricitabine

Des études sur la reproduction ont été menées chez le rat, la souris et le lapin. Selon des études sur les animaux (menées à des doses d'exposition 60 à 140 fois plus élevées que celles chez l'homme), l'emtricitabine n'a eu aucun effet néfaste sur le plan de la fécondité, de la gestation, des paramètres fœtaux, de la mise bas ou du développement postnatal.

Ténofovir alafénamide

Les études portant sur le développement embryofœtal menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni aucun effet nuisible sur le fœtus. L'exposition au ténofovir alafénamide à laquelle aucun effet nocif n'a été observé (DSENO) sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin était environ 2 et 78 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose quotidienne recommandée de BIKTARVY, respectivement. Le ténofovir alafénamide est rapidement transformé en ténofovir et l'exposition au ténofovir observée chez le rat et le lapin était 55 et 86 fois supérieure à l'exposition au ténofovir chez l'humain à la dose recommandée, respectivement.

Registre des grossesses sous antirétroviraux : un registre des femmes enceintes sous antirétroviraux a été créé afin de surveiller les effets sur le fœtus de la prise d'un traitement antirétroviral (TAR), y compris BIKTARVY, pendant la grossesse. Les professionnels de la santé sont invités à y inscrire leurs patientes :

<http://www.apregistry.com>

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

7.1.2 Allaitement

Dans le cadre d'études sur les animaux, le bictégravir a été détecté dans le plasma de rejetons de rates en période d'allaitement, probablement en raison de la présence de bictégravir dans le lait, en l'absence de tout effet sur les petits allaités. Des études sur les animaux ont montré que

le ténofovir est sécrété dans le lait maternel. On ignore si le bictégravir ou le TAF sont sécrétés dans le lait maternel humain. Chez l'humain, des échantillons de lait maternel obtenus auprès de cinq mères infectées par le VIH-1 recevant TRUVADA (emtricitabine [FTC]/fumarate de ténofovir disoproxil [TDF]) montrent que la FTC est sécrétée dans le lait humain à des concentrations néonatales estimatives 3 à 12 fois supérieures à la concentration inhibitrice à 50 % (CI_{50}) de la FTC, mais 3 à 12 fois inférieures à la concentration minimale (C_{min}) obtenue après l'administration orale de FTC. Les nourrissons allaités dont la mère est traitée avec la FTC présentent un risque de développer une résistance virale à la FTC. Les autres risques associés à la FTC chez ces mêmes nourrissons ne sont pas connus.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de BIKTARVY n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques de moins de 18 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Les essais cliniques sur BIKTARVY ne portaient pas sur un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si leur réponse au traitement différait de celle des patients plus jeunes.

7.1.5 Patients co-infectés par le VIH et le VHB

Avant ou au moment d'instaurer un traitement par BIKTARVY, procéder à un test de dépistage de l'infection par le virus de l'hépatite B (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION [4.1]**).

Des exacerbations aiguës graves de l'hépatite B ont été signalées chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui ont cessé de prendre un produit à base de FTC et/ou de TDF. De telles exacerbations pourraient survenir chez ces patients après l'arrêt de BIKTARVY. Il faut surveiller étroitement, au moyen d'un suivi clinique et d'un suivi de laboratoire pendant plusieurs mois au moins, les patients co-infectés par le VIH-1 et le VHB qui cessent de prendre BIKTARVY. Le cas échéant, un traitement contre l'hépatite B peut être justifié, en particulier chez les patients co-infectés par le VHB qui présentent une hépatopathie au stade avancé ou une cirrhose, étant donné que l'exacerbation de l'hépatite postérieure au traitement peut entraîner une décompensation hépatique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables du médicament suivants sont abordés dans d'autres sections de la monographie du produit :

- Exacerbations aiguës graves de l'hépatite B (voir **ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**)
- Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Acidose lactique et hépatomégalie grave accompagnée de stéatose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Essais cliniques chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement

L'évaluation initiale de l'innocuité de BIKTARVY reposait sur des données regroupées obtenues à la semaine 48 auprès de 1 274 patients ayant participé à deux essais menés à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par comparateur actif (études 1489 et 1490), réalisés chez des adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Au total, 634 patients ont reçu un comprimé BIKTARVY une fois par jour (voir **Essais cliniques [14.2]**).

Les effets indésirables (tous grades confondus) les plus souvent rapportés chez au moins 5 % des patients du groupe BIKTARVY de l'étude 1489 ont été la diarrhée, les nausées et les céphalées. Dans le cadre de l'étude 1490, aucun effet indésirable n'a été rapporté chez au moins 5 % des patients du groupe BIKTARVY. La proportion de patients ayant arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables, quelle qu'en soit la gravité, était de 0,8 % dans le groupe BIKTARVY, de 1,3 % dans le groupe abacavir (ABC)/dolutégravir (DTG)/lamivudine (3TC) et de 0,3 % dans le groupe DTG + emtricitabine (FTC)/ténofovir alafénamide (TAF). Le [Tableau 2](#) illustre la fréquence des effets indésirables (tous grades confondus) rapportés chez au moins 2 % des patients du groupe BIKTARVY dans l'étude 1489 ou l'étude 1490.

Tableau 2 Effets indésirables^a (tous grades confondus) signalés chez 2 % des adultes infectés par le VIH-1 jamais traités auparavant qui ont reçu BIKTARVY dans le cadre des études 1489 ou 1490 (analyse effectuée à la semaine 48)

Effets indésirables	Étude 1489		Étude 1490	
	BIKTARVY N = 314 (%)	ABC/DTG/3TC N = 315 (%)	BIKTARVY N = 320 (%)	DTG+ FTC/TAF N = 325 (%)
TROUBLES GASTRO- INTESTINAUX				
Diarrhée	6	4	3	3
Nausées	5	17	3	5
TROUBLES GÉNÉRAUX ET TROUBLES AU SITE D'ADMINISTRATION				
Fatigue	3	3	2	2
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX				
Céphalées	5	5	4	3
Étourdissements	2	3	2	1
TROUBLES PSYCHIATRIQUES				
Insomnie	2	3	2	< 1
Rêves anormaux	3	3	< 1	1

- a. La fréquence des effets indésirables est basée sur l'ensemble des effets indésirables attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur. Aucun effet indésirable de grade 2 ou de grade supérieur n'est survenu chez ≥ 1 % des patients traités par BIKTARVY dans le cadre de l'une ou l'autre des études.

8.3 Effets indésirables peu courants observés lors des essais cliniques

Autres effets indésirables (tous grades confondus) survenus chez moins de 2 % des patients des études 1489 et 1490 traités par BIKTARVY :

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, dyspepsie, flatulences et vomissements.

Troubles psychiatriques : dépression.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée.

Des cas de pensées suicidaires ou de tentative de suicide (chez des patients ayant des antécédents de dépression ou de troubles psychiatriques) sont survenus chez < 1 % des sujets ayant reçu BIKTARVY.

La majorité des effets indésirables étaient de grade 1.

Essais cliniques chez les adultes présentant une suppression virologique

L'innocuité de BIKTARVY chez les adultes présentant une suppression virologique était fondée sur les données obtenues à la semaine 48 auprès de 282 patients participant à un essai mené à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlé par comparateur actif (étude 1844), qui étaient passés d'un traitement associant DTG + ABC/3TC ou ABC/DTG/3TC à BIKTARVY; elle s'appuyait également sur les données obtenues à la semaine 48 auprès de 290 patients participant à un essai ouvert contrôlé par comparateur actif (étude 1878) où les patients présentant une suppression virologique et recevant de l'atazanavir (ATV) [administré avec du cobicistat ou du ritonavir] ou du darunavir (DRV) [administré avec du cobicistat ou du ritonavir] et l'association FTC/TDF ou ABC/3TC, étaient passés à BIKTARVY. Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les patients présentant une suppression virologique des études 1844 et 1878 était comparable à celui des patients n'ayant jamais été traités.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives

Le [Tableau 3](#) présente la fréquence des anomalies (de grades 3 et 4) observées dans les résultats de laboratoire chez au moins 2 % des patients recevant BIKTARVY dans les études 1489 et 1490.

Tableau 3 Anomalies (de grades 3 et 4) observées dans les résultats de laboratoire chez 2 % des patients recevant BIKTARVY dans les études 1489 et 1490 (analyse effectuée à la semaine 48)

Anomalies des paramètres de laboratoire ^a	Étude 1489		Étude 1490	
	BIKTARVY N = 314 (%)	ABC/DTG/3TC N = 315 (%)	BIKTARVY N = 320 (%)	DTG + FTC/TAF N = 325 (%)
Amylase ($> 2,0 \times$ LSN)	2	2	2	2
ALAT ($> 5,0 \times$ LSN)	1	1	2	1
ASAT ($> 5,0 \times$ LSN)	2	1	1	3

	Étude 1489		Étude 1490	
Créatine kinase ($\geq 10,0 \times \text{LSN}$)	4	3	4	2
Neutrophiles ($< 750 \text{ mm}^3$)	2	3	2	1
Cholestérol LDL (à jeun) [$> 190 \text{ mg/dL}$]	2	3	3	3

LSN = limite supérieure de la normale

a. Les fréquences sont basées sur les résultats de laboratoire anormaux apparus en cours de traitement.

Variations du taux de créatinine sérique : Il a été montré que le bictégravir augmente le taux de créatinine sérique en inhibant la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans exercer d'effet sur la fonction glomérulaire rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Des élévations du taux de créatinine sérique sont survenues à la semaine 4 du traitement; le taux est ensuite resté stable jusqu'à la semaine 48. Dans le cadre des études 1489 et 1490, le taux médian (Q1, Q3) de créatinine sérique s'est accru de 0,10 (0,03, 0,17) mg/dL, 0,11 (0,03, 0,18) mg/dL et 0,11 (0,04, 0,19) mg/dL, entre le début de l'étude et la semaine 48 dans les groupes BIKTARVY, ABC/DTG/3TC et DTG+FTC/TAF, respectivement. Les études cliniques sur BIKTARVY n'ont donné lieu à aucun arrêt de traitement en raison d'effets indésirables sur la fonction rénale, et ce, jusqu'à la semaine 48.

Variations du taux de bilirubine : Dans les études 1489 et 1490, des augmentations du taux de bilirubine totale ont été observées jusqu'à la semaine 48 chez 12 % des patients recevant BIKTARVY. Ces augmentations, essentiellement de grade 1 (9 %) et de grade 2 (3 %) [1,0 à 2,5 x LSN], n'ont pas été associées à des effets hépatiques indésirables ni à d'autres résultats de laboratoire anormaux associés à la fonction hépatique. Les études cliniques sur BIKTARVY n'ont donné lieu à aucun arrêt de traitement en raison d'effets indésirables sur la fonction hépatique, et ce, jusqu'à la semaine 48.

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques portant sur les composants de BIKTARVY

Pour obtenir de l'information sur le profil d'innocuité de l'emtricitabine ou du ténofovir alafénamide, veuillez consulter les monographies d'EMTRIVA^{MD}, de VEMLIDY^{MC} ou de DESCOVY^{MD}.

8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation

Outre les rapports sur les effets indésirables provenant des essais cliniques, les éventuels effets indésirables suivants ont été relevés au cours de la période d'utilisation qui a suivi l'homologation de l'emtricitabine. Comme ces événements ont été signalés volontairement par une population de taille inconnue, il est impossible de faire des estimations de fréquence. Ces événements ont été considérés comme d'éventuels effets indésirables en raison d'une combinaison de facteurs tels que la gravité, le nombre de cas signalés ou la relation causale potentielle avec le traitement. Aucun effet indésirable supplémentaire n'a été relevé au cours de la période d'utilisation d'autres composants de BIKTARVY qui a suivi leur homologation.

Emtricitabine

Les manifestations indésirables suivantes ont été signalées après la commercialisation, sans égard à la causalité; certains effets représentent une seule déclaration.

Table with 2 columns: Clinical effects and associated conditions. Rows include: Troubles des systèmes sanguin et lymphatique (Thrombocytopénie), Troubles gastro-intestinaux (Pancréatite), Troubles généraux et troubles au site d'administration (Pyrexie), Troubles du métabolisme et de la nutrition (Acidose lactique).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Les interactions médicamenteuses décrites dans le Tableau 4 sont basées sur les études menées sur BIKTARVY ou sur ses composants (bictégravir, emtricitabine ou ténofovir alafénamide) pris individuellement ou en association, ou sont des interactions médicamenteuses potentielles qui peuvent se produire avec BIKTARVY. Le tableau n'est pas exhaustif.

Potentiel d'interactions de BIKTARVY avec d'autres médicaments

Le bictégravir est un inhibiteur in vitro du transporteur de cations organiques 2 (OCT2) et du transporteur d'extrusion de multiples médicaments et toxines 1 (MATE1). L'administration concomitante de BIKTARVY et de metformine, un substrat d'OCT2 et de MATE1, n'a entraîné aucune augmentation cliniquement significative de l'exposition à la metformine. BIKTARVY peut être administré en association avec les substrats d'OCT2 et de MATE1, à l'exception du dofétilide*. Cette association est contre-indiquée, compte tenu du potentiel d'augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide et des effets indésirables graves ou potentiellement mortels qui y sont associés (voir CONTRE-INDICATIONS).

* Produit non commercialisé au Canada

Le bictégravir n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A in vivo.

Emtricitabine

Les études in vitro et les études pharmacocinétiques cliniques portant sur les interactions médicament-médicament ont mis en évidence le faible potentiel d'interactions entre l'emtricitabine (FTC) et d'autres produits médicinaux dans lesquelles les isoenzymes du CYP jouent un rôle.

La FTC est principalement excrétée par les reins au moyen d'un processus combinant filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active. Aucune interaction médicament-médicament résultant de la compétition au niveau de la sécrétion rénale n'a été observée; toutefois, l'administration concomitante de FTC et de médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peut augmenter les concentrations de FTC et/ou du médicament administré en concomitance.

Les médicaments qui inhibent la fonction rénale peuvent donner lieu à une augmentation des concentrations de FTC.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments qui ont un important effet sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des modifications de l'absorption du ténofovir alafénamide.

Le TAF n'est ni un inhibiteur ni un inducteur du CYP3A *in vivo*.

Potentiel d'interactions d'autres médicaments avec un ou plusieurs composants de BIKTARVY

Le bictégravir, un composant de BIKTARVY, est un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1. L'administration concomitante de bictégravir et d'inducteurs potentiels, tant du CYP3A que de l'UGT1A1, peut abaisser considérablement les concentrations plasmatiques de bictégravir, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique de BIKTARVY et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de bictégravir et de médicaments susceptibles d'inhiber à la fois le CYP3A et l'UGT1A1 peut accroître considérablement les concentrations plasmatiques de bictégravir (voir le [Tableau 4](#)).

Le ténofovir alafénamide (TAF), un composant de BIKTARVY, est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). Les médicaments ayant un important effet sur l'activité de la P-gp et de la BCRP peuvent entraîner des changements dans l'absorption du TAF (voir le [Tableau 4](#)). On s'attend à ce que les médicaments qui induisent l'activité de la P-gp réduisent l'absorption du TAF et entraînent ainsi une diminution de la concentration plasmatique de TAF, qui peut se solder par une perte de l'effet thérapeutique de BIKTARVY et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de BIKTARVY avec d'autres médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP peut augmenter l'absorption et la concentration plasmatique de TAF (voir le [Tableau 7](#)).

9.2 Interactions médicament-médicament

Des études sur les interactions médicament-médicament ont été réalisées avec BIKTARVY, de même qu'avec différentes combinaisons de ses composants (bictégravir, FTC ou TAF).

BIKTARVY ne doit pas être administré en association avec l'atazanavir en raison d'une interaction médicamenteuse potentielle. BIKTARVY étant en soi un traitement complet, les renseignements fournis au sujet des interactions médicament-médicament avec d'autres antirétroviraux ne sont pas exhaustifs.

Le [Tableau 4](#) contient un résumé des renseignements sur les interactions médicamenteuses entre BIKTARVY et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance. Les interactions médicamenteuses décrites dans ce tableau ont été observées lors d'études menées sur BIKTARVY ou sur ses composants (bictégravir, FTC et TAF) pris individuellement, ou sont des interactions médicamenteuses prédites qui peuvent se produire avec BIKTARVY. Pour obtenir de l'information sur les médicaments contre-indiqués, consulter la section **CONTRE-INDICATIONS**. La section **ÉTUDES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** renferme également de l'information sur l'ampleur des interactions.

Le tableau n'est pas exhaustif.

Tableau 4 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles^a

Catégorie du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
Anticonvulsivants : carbamazépine ^c	↓ bictégravir ↓ TAF	L'administration concomitante de carbamazépine, d'oxcarbazépine, de phénobarbital ou de phénytoïne peut

Catégorie du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration ^b	Commentaire clinique
oxcarbazépine phénobarbital phenytoïne		diminuer les concentrations plasmatiques de bictégravir et de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. Par conséquent, l'administration concomitante de ces produits n'est pas recommandée. Il faut envisager d'administrer d'autres anticonvulsifs.
Antimycobactériens : rifabutine ^c rifampine ^{c,d} rifapentine	↓ bictégravir ↓ TAF	L'administration concomitante de rifabutine, de rifampine ou de rifapentine peut diminuer les concentrations plasmatiques de bictégravir et de TAF, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance. L'administration concomitante de BIKTARVY et de rifampine est contre-indiquée en raison de l'effet de la rifampine sur le bictégravir contenu dans BIKTARVY (voir CONTRE-INDICATIONS). L'administration concomitante de BIKTARVY et de rifabutine ou de rifapentine n'est pas recommandée.
Antiviraux contre le VIH-1 : atazanavir ^{c,e}	↑ bictégravir	L'administration concomitante de BIKTARVY et d'atazanavir n'est pas recommandée.
Produits à base d'herbes médicinales : millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ bictégravir ↓ TAF	L'administration concomitante de BIKTARVY et de millepertuis est contre-indiquée.
Médicaments ou suppléments oraux contenant des cations polyvalents (p. ex., Mg, Al, Ca, Fe) : suppléments de calcium ou de fer ^c antiacides ou laxatifs contenant des cations ^c sucralfate médicaments tamponnés	↓ bictégravir	BIKTARVY doit être administré deux heures avant ou deux heures après la prise de médicaments ou de suppléments oraux contenant des cations polyvalents. Autrement, BIKTARVY et des médicaments ou suppléments oraux contenant des cations polyvalents peuvent être pris ensemble avec de la nourriture.

a. Ce tableau n'inclut pas toutes les interactions possibles.

b. ↑ = augmentation, ↓ = diminution

c. Une étude sur les interactions médicamenteuses a été menée.

d. Inducteur puissant du CYP3A et de l'UGT1A1.

e. Inhibiteur puissant du CYP3A et de l'UGT1A1.

9.3 Études sur les interactions médicamenteuses

Des études sur les interactions médicament-médicament ont été réalisées avec BIKTARVY ou diverses combinaisons de ses composants (bictégravir, FTC ou TAF).

Les effets des médicaments administrés en concomitance sur l'exposition au bictégravir sont indiqués au [Tableau 5](#). Les effets des médicaments administrés en concomitance sur

l'exposition au ténofovir alafénamide (TAF) sont indiqués au [Tableau 6](#). Les effets du bictégravir et/ou du TAF sur l'exposition aux médicaments administrés en concomitance sont indiqués au [Tableau 7](#).

Médicaments sans interactions importantes sur le plan clinique avec BIKTARVY

Selon les études sur les interactions médicamenteuses effectuées avec BIKTARVY ou ses composants, aucune interaction médicamenteuse importante sur le plan clinique n'a été observée ou n'est attendue lorsque BIKTARVY est pris en association avec les médicaments suivants : amlodipine, atorvastatine, buprénorphine, drospirénone, éthinylestrodiol, famciclovir, famotidine, fluticasone, itraconazole, kétoconazole, lédipasvir/sofosbuvir, metformine, méthadone, midazolam, naloxone, norbuprénorphine, norgestimate, oméprazole, sertraline, sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir et sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir.

Tableau 5 Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du bictégravir en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Bictégravir (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du bictégravir (IC à 90 %) ^b		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Atazanavir ^c (avec de la nourriture)	300 mg + 150 mg de cobicistat une fois par jour	Dose unique de 75 mg	15	↔	↑ 306 % (↑ 276 %, ↑ 337 %)	N.D./S.O
Atazanavir ^d (avec de la nourriture)	400 mg une fois par jour	Dose unique de 75 mg	15	↔	↑ 315 % (↑ 281 %, ↑ 351 %)	N.D./S.O
Darunavir ^e (avec de la nourriture)	800 mg + 150 mg de cobicistat une fois par jour	75 mg une fois par jour	13	↑ 52 % (↑ 40 %, ↑ 64 %)	↑ 74 % (↑ 62 %, ↑ 87 %)	↑ 111 % (↑ 95 %, ↑ 129 %)
Lédipasvir/sofosbuvir (avec de la nourriture)	90 mg/400 mg une fois par jour	75 mg une fois par jour	30	↔	↔	↔
Rifabutine (à jeun)	300 mg une fois par jour	75 mg une fois par jour	13	↓ 20 % (↓ 33 %, ↓ 3 %)	↓ 38 % (↓ 47 %, ↓ 28 %)	↓ 56 % (↓ 63 %, ↓ 48 %)
Rifampine (avec de la nourriture)	600 mg une fois par jour	Dose unique de 75 mg	15	↓ 28 % (↓ 33 %, ↓ 22 %)	↓ 75 % (↓ 78 %, ↓ 73 %)	N.D./S.O
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (avec de la nourriture)	400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg de voxilaprèvir ^f une fois par jour	50 mg une fois par jour	30	↔	↔	↔
Voriconazole ^e (à jeun)	300 mg deux fois par jour	Dose unique de 75 mg	15	↔	↑ 61 % (↑ 41 %, ↑ 84 %)	N.D./S.O
Médicaments ou suppléments oraux contenant des cations polyvalents						
Antiacide extra-puissant (administration concomitante, à jeun)	Dose unique de 20 mL ^g (orale)	Dose unique de 50 mg	14	↓ 80 % (↓ 84 %, ↓ 76 %)	↓ 79 % (↓ 82 %, ↓ 74 %)	N.D./S.O

Comprimés BIKTARVY (bictégravir*, emtricitabine et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de bictégravir sodique ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Bictégravir (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du bictégravir (IC à 90 %) ^b		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Antiacide extra-puissant (2 h après la prise de BIKTARVY, à jeun)	Dose unique de 20 mL ^g (orale)	Dose unique de 50 mg	13	↔	↔	N.D./S.O
Antiacide extra-puissant (2 h avant la prise de BIKTARVY, à jeun)	Dose unique de 20 mL ^g (orale)	Dose unique de 50 mg	13	↓ 58 % (↓ 67 %, ↓ 48 %)	↓ 52 % (↓ 62 %, ↓ 41 %)	N.D./S.O
Antiacide extra-puissant (administration concomitante, avec de la nourriture ^h)	Dose unique de 20 mL ^g (orale)	Dose unique de 50 mg	14	↓ 49 % (↓ 57 %, ↓ 38 %)	↓ 47 % (↓ 56 %, ↓ 36 %)	N.D./S.O
Carbonate de calcium (administration concomitante, à jeun)	Dose unique de 1 200 mg	Dose unique de 50 mg	14	↓ 42 % (↓ 49 %, ↓ 33 %)	↓ 33 % (↓ 43 %, ↓ 22 %)	N.D./S.O
Carbonate de calcium (administration concomitante, avec de la nourriture ^h)	Dose unique de 1 200 mg	Dose unique de 50 mg	14	↔	↔	N.D./S.O
Fumarate ferreux (administration concomitante, à jeun)	Dose unique de 324 mg	Dose unique de 50 mg	14	↓ 71 % (↓ 74 %, ↓ 67 %)	↓ 63 % (↓ 67 %, ↓ 58 %)	N.D./S.O
Fumarate ferreux (administration concomitante, avec de la nourriture ^h)	Dose unique de 324 mg	Dose unique de 50 mg	14	↓ 25 % (↓ 35 %, ↓ 13 %)	↔	N.D./S.O

N.D./S.O. = non disponible ou sans objet; les intervalles de confiance (IC) à 90 % du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés (MGMC) se situaient à l'intérieur (↔), au-dessus (↑) ou au-dessous (↓) des limites d'effet nul prédéterminées.

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b. Toutes les limites d'effet nul se situent entre 70 % et 143 %.

c. Évalué comme étant un inhibiteur de la P-gp et un puissant inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1.

d. Évalué comme étant un puissant inhibiteur du CYP3A et de l'UGT1A1.

e. Évalué comme étant un puissant inhibiteur du CYP3A.

f. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprèvir afin d'atteindre les expositions au voxilaprèvir attendues chez les patients infectés par le VHC.

g. L'antiacide extrapuissant contenait 80 mg/mL d'hydroxyde d'aluminium, 80 mg/mL d'hydroxyde de magnésium et 8 mg/mL de siméthicone.

h. Traitement de référence administré à jeun.

Tableau 6 Interactions médicamenteuses : variations des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide en présence du médicament administré en concomitance^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	Variation moyenne (%) des paramètres pharmacocinétiques du ténofovir alafénamide (IC à 90 %) ^b		
				C _{max}	ASC	C _{min}
Carbamazépine	300 mg deux fois par jour	Dose unique de 25 mg ^c	22	↓ 57 % (↓ 64 %, ↓ 49 %)	↓ 54 % (↓ 60 %, ↓ 46 %)	N.D./S.O.
Lédipasvir/sofosbuvir	90 mg/400 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	30	↔	↔	N.D./S.O.
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir	400 mg/100 mg/100 mg+100 mg de voxilaprévir ^d une fois par jour	25 mg une fois par jour	30	↑ 28 % (↑ 9 %, ↑ 51 %)	↑ 57 % (↑ 44 %, ↑ 71 %)	N.D./S.O.

N.D./S.O. = non disponible ou sans objet; les intervalles de confiance (IC) à 90 % du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés (MGMC) se situaient à l'intérieur (↔), au-dessus (↑) ou au-dessous (↓) des limites d'effet nul prédéterminées.

- Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.
- Toutes les limites d'effet nul se situent entre 70 % et 143 %, à moins d'indication contraire.
- Étude menée avec DESCOPY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).
- Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprévir afin d'atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

Tableau 7 Interactions médicamenteuses : variation des paramètres pharmacocinétiques du médicament administré en concomitance en présence des composants individuels de BIKTARVY^a

Médicament administré en concomitance	Dose du médicament administré en concomitance (mg)	Bictégravir (mg)	Ténofovir alafénamide (mg)	N	Variation moyenne (%) du médicament administré en concomitance Paramètres pharmacocinétiques (IC à 90 %) ^b		
					C _{max}	ASC	C _{min}
Lédipasvir	90 mg/400 mg une fois par jour	75 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	30	↔	↔	↔
Sofosbuvir					↔	↔	N.D./S.O.
GS-331007 ^c					↔	↔	↔
Metformine	500 mg une fois par jour	50 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	30	↔	↑ 39 % (↑ 31 %, ↑ 48 %)	↑ 36 % (↑ 21 %, ↑ 53 %)
Midazolam	Dose unique de 2 mg	50 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	14	↔	↔	N.D./S.O.
Norelgestromine	norgestimate à 0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour/éthinyliestradiol à 0,025 mg une fois par jour	75 mg une fois par jour	-	15	↔	↔	↔
Norgestrel					↔	↔	↔
Éthinyliestradiol					↔	↔	↔
Norelgestromine	norgestimate à 0,180/0,215/0,250 mg une fois par jour/éthinyliestradiol à 0,025 mg une fois par jour	-	25 mg une fois par jour ^d	14	↔	↔	↔
Norgestrel					↔	↔	↔
Éthinyliestradiol					↔	↔	↔
Sertraline	Dose unique de 50 mg	-	10 mg une fois par jour ^e	19	↔	↔	N.D./S.O.
Sofosbuvir	400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg ^f une fois par jour	50 mg une fois par jour	25 mg une fois par jour	30	↔	↔	N.D./S.O.
GS-331007 ^c					↔	↔	↔
Velpatasvir					↔	↔	↔
Voxilaprévir					↔	↔	↔

N.D./S.O. = non disponible ou sans objet; les intervalles de confiance (IC) à 90 % du rapport de la moyenne géométrique des moindres carrés (MGMC) se situaient à l'intérieur (↔), au-dessus (↑) ou au-dessous (↓) des limites d'effet nul prédéterminées.

a. Toutes les études d'interaction ont été effectuées chez des volontaires sains.

b. Toutes les limites d'effet nul se situent entre 70 % et 143 %, à moins d'indication contraire.

c. Principal métabolite nucléosidique en circulation du sofosbuvir.

d. Étude menée avec DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide).

e. Étude menée avec GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide).

f. Étude menée en ajoutant 100 mg de voxilaprévir afin d'atteindre les expositions au voxilaprévir attendues chez les patients infectés par le VHC.

9.4 Interactions médicament-aliment

L'effet des aliments sur les composants de BIKTARVY a été évalué en comparant l'administration à jeun à l'administration avec un repas à teneur élevée (env. 800 calories, 50 % d'origine lipidique) ou modérée (600 calories, 27 % d'origine lipidique) en matières grasses.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de BIKTARVY avec un repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a entraîné une augmentation de 24 % de l'exposition au bictégravir. Les modifications des expositions systémiques moyennes au bictégravir n'étaient pas cliniquement significatives.

L'exposition à l'emtricitabine était comparable après l'administration de BIKTARVY à jeun et avec un repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses.

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration de BIKTARVY avec un repas à teneur modérée ou élevée en matières grasses a entraîné une augmentation de 48 % et de 63 % de l'exposition au TAF, respectivement. Les modifications des expositions systémiques au TAF n'étaient pas cliniquement significatives.

BIKTARVY peut être administré avec ou sans nourriture.

9.5 Interactions médicament-herbe médicinale

L'administration concomitante de millepertuis peut considérablement diminuer les concentrations plasmatiques de bictégravir et de ténofovir alafénamide, ce qui peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et l'apparition d'une résistance.

L'administration concomitante de BIKTARVY et de millepertuis est contre-indiquée.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions de BIKTARVY avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-style de vie

Les interactions de BIKTARVY avec le style de vie n'ont pas été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

BIKTARVY est un traitement d'association à dose fixe en un seul comprimé oral des antiviraux bictégravir, emtricitabine (FTC) et ténofovir alafénamide (TAF).

Bictégravir

Le bictégravir est un inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase (ITBI). Il se lit au site actif de l'intégrase et bloque l'étape de transfert du brin de l'intégration à l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, qui est essentielle pour le cycle de réplication du VIH.

L'activité du bictégravir est spécifique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2).

Emtricitabine

L'emtricitabine (FTC) est un analogue nucléosidique de la 2'-désoxycytidine. Elle est phosphorylée par des enzymes cellulaires pour former l'emtricitabine-triphosphate (FTC-TP). La FTC-TP inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne l'arrêt de l'élongation de la chaîne d'ADN.

La FTC a une activité spécifique des virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et de l'hépatite B.

La FTC-TP est un faible inhibiteur des ADN polymérases des mammifères, qui comprennent la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial et aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro* et *in vivo* n'a été constaté.

Ténofovir alafénamide

Le ténofovir alafénamide (TAF) est un promédicament de phosphonamidate du ténofovir (analogue de la 2'-désoxyadénosine monophosphate). Le ténofovir alafénamide est perméable dans les cellules et, en raison de sa stabilité plasmatique accrue et de son activation intracellulaire par hydrolyse de la cathepsine A, il parvient plus efficacement que le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) à charger le ténofovir dans les cellules mononuclées du sang périphérique (CMSP) [y compris les lymphocytes et autres cellules ciblées par le VIH] et dans les macrophages. Le ténofovir intracellulaire se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite pharmacologiquement actif, le ténofovir diphosphate. Le ténofovir diphosphate inhibe la réplication du VIH en étant incorporé dans l'ADN viral par la transcriptase inverse du VIH, ce qui entraîne l'arrêt de l'élongation de la chaîne de l'ADN.

Le ténofovir a une activité spécifique du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1 et VIH-2) et du virus de l'hépatite B. Des études *in vitro* ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir peuvent être entièrement phosphorylés lorsqu'ils sont combinés dans des cellules. Le ténofovir diphosphate est un faible inhibiteur des ADN polymérases de mammifères, qui comprennent la polymérase gamma de l'ADN mitochondrial et les résultats de plusieurs essais, notamment des analyses de l'ADN mitochondrial, n'ont mis en évidence aucun signe de toxicité pour les mitochondries *in vitro*.

10.2 Pharmacodynamique

Effets sur l'électrocardiogramme

Bictégravir

Dans le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc menée auprès de 48 sujets sains, le bictégravir, administré à des doses supratherapeutiques 1,5 et 6 fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée, n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Ténofovir alafénamide

Dans le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QT/QTc menée auprès de 48 sujets sains, le ténofovir alafénamide (TAF), administré à la dose thérapeutique ou à une dose supratherapeutique environ 5 fois supérieure à la dose thérapeutique recommandée, n'a eu aucun effet sur l'intervalle QT/QTc et n'a pas allongé l'intervalle PR.

Emtricitabine

L'effet de l'emtricitabine sur l'intervalle QT est inconnu.

Effets sur la créatinine sérique

Les effets du bictégravir sur la fonction rénale ont été évalués au cours d'un essai en mode parallèle mené à l'insu et contrôlé par placebo auprès de 40 sujets sains répartis au hasard pour recevoir pendant 14 jours 75 mg de bictégravir (n = 20) ou un placebo (n = 20) une fois par jour, avec de la nourriture. La variation moyenne des concentrations de créatinine sérique par rapport au début de l'étude était de 0,1 mg/dL dans le groupe bictégravir aux jours 7 et 14. Le bictégravir n'a pas eu d'effet significatif sur le taux de filtration glomérulaire estimé ou réel (déterminé par la clairance du substrat test iohexol), comparativement au placebo.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de BIKTARVY sont présentées au [Tableau 8](#). Les paramètres pharmacocinétiques de doses multiples des composants de BIKTARVY sont présentés au [Tableau 9](#).

Tableau 8 Propriétés pharmacocinétiques des composants de BIKTARVY

	Bictégravir	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide
Absorption			
T _{max} (h) ^a	2,0 à 4,0	1,5 à 2,0	0,5 à 2,0
Effet d'un repas riche en matières grasses (par rapport à l'administration à jeun) ^b	Rapport de l'ASC = 1,24 (1,16, 1,33) Rapport de la C _{max} = 1,13 (1,06, 1,20)	Rapport de l'ASC = 0,96 (0,93, 0,99) Rapport de la C _{max} = 0,86 (0,78, 0,93)	Rapport de l'ASC = 1,63 (1,43, 1,85) Rapport de la C _{max} = 0,92 (0,73, 1,14)
Distribution			
Taux de liaison aux protéines plasmatiques humaines	> 99 %	< 4 %	~ 80 %
Sources des données sur la liaison protéique	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>Ex vivo</i>
Rapport sang/plasma	0,64	0,6	1,0
Métabolisme			
Métabolisme	CYP3A UGT1A1	Non métabolisée de façon significative	Cathepsin A ^c (CMSP) CES1 (hépatocytes)
Élimination			
Voie d'élimination principale	Métabolisme	Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active	Métabolisme
t _{1/2} (h) ^d	17,3	10	0,51 ^d
Proportion de la dose excrétée dans l'urine ^d	35 %	70 %	< 1 %

Comprimés BIKTARVY (bictégravir*, emtricitabine et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de bictégravir sodique ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Bictégravir	Emtricitabine	Ténofovir alafénamide
Proportion de la dose excrétée dans les selles ^e	60,3 %	13,7 %	31,7 %

CMSP = cellules mononuclées du sang périphérique; CES1 = carboxylestérase-1

- Les valeurs reflètent l'administration de BIKTARVY avec ou sans nourriture.
- Les valeurs font référence au rapport de la moyenne géométrique (repas riche en matières grasses/à jeun) des paramètres pharmacocinétiques et à l'intervalle de confiance (IC à 90 %). Repas riche en calories/matières grasses = ~800 kcal, 50 % de matières grasses.
- In vivo*, le TAF est hydrolysé dans les cellules pour former le ténofovir (principal métabolite), qui se transforme ensuite par phosphorylation en un métabolite actif appelé ténofovir diphosphate. Des études *in vitro* ont montré que le TAF est métabolisé en ténofovir par la cathepsine A dans les CMSP et les macrophages, et par la CES1 dans les hépatocytes.
- Les valeurs de la $t_{1/2}$ font référence à la demi-vie terminale médiane. Prendre note que le métabolite pharmacologiquement actif du TAF, le ténofovir diphosphate, a une demi-vie de 150 à 180 heures dans les CMSP.
- Posologies dans le cadre des études du bilan massique : bictégravir (administration d'une dose unique de bictégravir marqué au carbone 14 [¹⁴C-bictégravir]); FTC (administration d'une dose unique de ¹⁴C-emtricitabine après l'administration pendant 10 jours de doses multiples d'emtricitabine); TAF (administration d'une dose unique de ¹⁴C-ténofovir alafénamide).

Tableau 9 Paramètres pharmacocinétiques de doses multiples de bictégravir, de FTC et de TAF après administration orale avec ou sans nourriture à des adultes infectés par le VIH

Paramètre	Bictégravir^a (moyenne du CV en %)	Emtricitabine^b (moyenne du CV en %)	Ténofovir alafénamide^c (moyenne du CV en %)
C_{max} (μg par mL)	6,15 (22,9)	2,13 (34,7)	0,121 (15,4)
ASC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}$ par mL)	102 (26,9)	12,3 (29,2)	0,142 (17,3)
$C_{r\text{ésiduelle}}$ (μg par mL)	2,61 (35,2)	0,096 (37,4)	S.O.

CV = coefficient de variation; S.O. = sans objet

- Données tirées des analyses pharmacocinétiques de la population effectuées lors des études 1489, 1490, 1844 et 1878; N = 1 193.
- Données tirées des analyses pharmacocinétiques approfondies effectuées lors des études 1489, 1490, 1844 et 1878; N = 77.
- Données tirées des analyses pharmacocinétiques de la population effectuées lors des études 1489 et 1490; N = 486.

Linéarité/non-linéarité

Bictégravir

Les paramètres pharmacocinétiques du bictégravir après administration de doses multiples varient de façon proportionnelle à la dose pour la plage de doses de 25 à 100 mg.

Emtricitabine

Les paramètres pharmacocinétiques de la FTC après administration de doses multiples varient de façon proportionnelle à la dose pour la plage de doses de 25 à 200 mg.

Ténofovir alafénamide

Les expositions au TAF sont proportionnelles à la dose pour la plage de doses de 8 mg à 125 mg.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées : La pharmacocinétique du bictégravir, de la FTC et du TAF n'a pas été entièrement évaluée chez les personnes âgées (65 ans et plus). L'analyse pharmacocinétique de la population de patients infectés par le VIH dans les essais de phase III sur BIKTARVY a montré que l'âge (jusqu'à 74 ans) n'a aucun effet cliniquement significatif sur les expositions au bictégravir et au TAF.

Sexe : Selon des analyses pharmacocinétiques de populations, aucune modification posologique de BIKTARVY n'est recommandée pour tenir compte du sexe.

Origine ethnique : Selon des analyses pharmacocinétiques de populations, aucune modification posologique de BIKTARVY n'est recommandée pour tenir compte de la race.

Insuffisance hépatique

Bictégravir

Aucun changement pertinent sur le plan clinique quant au comportement pharmacocinétique du bictégravir n'a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh).

Emtricitabine

La pharmacocinétique de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique; toutefois, comme l'emtricitabine n'est pas métabolisée de façon significative par les enzymes hépatiques, l'impact de l'insuffisance hépatique devrait être limité.

Ténofovir alafénamide

Aucun changement pertinent sur le plan clinique quant au comportement pharmacocinétique du ténofovir alafénamide ou de son métabolite, le ténofovir, n'a été observé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (respectivement, classes A, B et C de Child-Pugh); aucune modification posologique du ténofovir alafénamide n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Aucune différence pertinente sur le plan clinique quant au comportement pharmacocinétique du bictégravir, du ténofovir alafénamide ou du ténofovir n'a été observée entre les sujets sains et ceux qui présentaient une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine estimative de moins de 30 mL/min). Il n'existe aucune donnée pharmacocinétique sur le bictégravir ou le ténofovir alafénamide chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min.

Co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

Le comportement pharmacocinétique du bictégravir, de l'emtricitabine et du ténofovir alafénamide chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C n'a pas été entièrement évalué.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Ne délivrer le médicament que dans son contenant d'origine. Garder le contenant hermétiquement fermé. Ne pas utiliser si le sceau du flacon est brisé ou manquant. Entreposer à une température inférieure à 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instructions particulières de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

BIKTARVY (bictégravir, emtricitabine et ténofovir alafénamide) est un traitement d'association à dose fixe en un seul comprimé oral contenant du bictégravir, de l'emtricitabine (FTC) et du ténofovir alafénamide (TAF).

Chaque comprimé contient 50 mg de bictégravir (équivalent de 52,5 mg de bictégravir sodique), 200 mg de FTC et 25 mg de TAF (équivalent de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide), de même que les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline. Les comprimés sont recouverts d'une pellicule contenant de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, du talc et du dioxyde de titane.

Bictégravir

Substance pharmaceutique

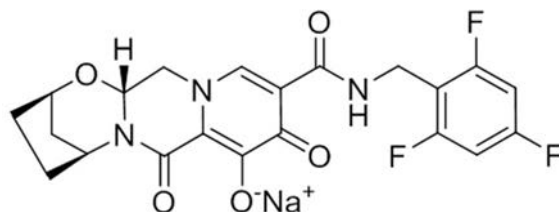
Nom propre : bictégravir sodique (USAN)

Nom chimique : 2R,5S,13aR)-7,9-dioxo-10-[(2,4,6-trifluorobenzyl)carbamy]-2,3,4,5,7,9,13,13a-octahydro-2,5-méthanopyrido[1',2':4,5]pyrazino[2,1-b][1,3]oxazépine-8-olate sodique

Formule empirique : C21H17F3N3NaO5

Masse moléculaire : 471,4

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le bictégravir est un solide de couleur blanche à blanc cassé ou jaune.

Solubilité : La solubilité dans l'eau à 20 °C est d'environ 0,1 mg/mL. Le coefficient de partage (log P) est de 1,45, et la constante de dissociation (pKa) est de 8,6.

Emtricitabine

Substance pharmaceutique

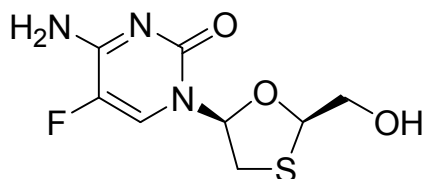
Nom propre : emtricitabine (USAN)

Nom chimique : 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hydroxyméthyl)-1,3-oxathiolan-5-yl]cytosine

Formule empirique : C8H10FN3O3S

Masse moléculaire : 247,24

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'emtricitabine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

Solubilité : La solubilité dans l'eau à 25 °C est d'environ 112 mg/mL. Le coefficient de partage (log P) est de - 0,43, et la pKa est de 2,65.

Ténofovir alafénamide

Substance pharmaceutique

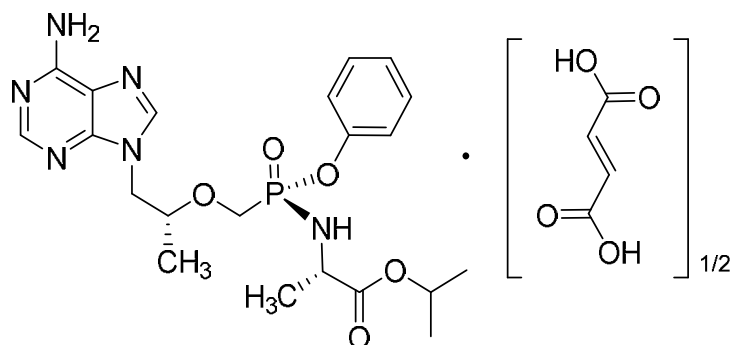
Nom propre : Hémifumarate de ténofovir alafénamide
Fumarate de ténofovir alafénamide (USAN)

Nom chimique : Propan-2-yl N-[(S)-({[(2R)-1-(6-amino-9H-purine-9-yl)propan-2-yl]-oxy)méthyl](phénoxy)phosphoryl]-l-alaninate, (2E)-but-2-ènedioate (2:1)

Formule empirique : C21H29O5N6P•1/2(C4H4O4)

Masse moléculaire : 534,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : L'hémifumarate de TAF est une poudre blanche à blanc cassé ou brun clair.

Solubilité : La solubilité de l'hémifumarate de TAF dans l'eau à 20 °C et à un pH à 8,0 (tampon de phosphate de 50 mM) est de 4,86 mg/mL. Le log P est de 1,6, et la pK_a de 3,96.

14 ESSAIS CLINIQUES

Le [Tableau 10](#) contient un résumé des études au cours desquelles l'efficacité et l'innocuité de BIKTARVY ont été évaluées.

14.1 Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 10 Études sur BIKTARVY menées auprès de patients infectés par le VIH-1

Étude	Population	Groupes de traitement (N)	Moment de l'évaluation (semaine)
Étude 1489 ^a	Adultes jamais traités	BIKTARVY (314) ABC/DTG/3TC (315)	48
Étude 1490 ^a		BIKTARVY (320) DTG + FTC/TAF (325)	48
Étude 1844 ^a	Adultes présentant une suppression virologique ^c	BIKTARVY (282) ABC/DTG/3TC (281)	48
Étude 1878 ^b		BIKTARVY (290) ATV ou DRV (avec cobicistat ou ritonavir) et l'association FTC/TDF ou ABC/3TC (287)	48

a. Étude menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif.

b. Étude ouverte, avec répartition aléatoire et contrôlée par comparateur actif.

c. ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/mL au moment du recrutement.

Patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités

Dans l'étude 1489, les patients ont été répartis au hasard, dans une proportion de 1:1, pour recevoir une fois par jour, soit BIKTARVY (N = 314), soit ABC/DTG/3TC (600 mg/50 mg/300 mg) [N = 315]. Dans l'étude 1490, les patients ont été répartis au hasard, dans une proportion de 1:1, pour recevoir une fois par jour soit BIKTARVY (N = 320) ou DTG + FTC/TAF (50 mg + 200 mg/25 mg) [N = 325].

Dans l'étude 1489, l'âge moyen était de 34 ans (intervalle : 18 à 71), 90 % des sujets étaient de sexe masculin, 57 % de race blanche, 36 % de race noire et 3 % étaient asiatiques. Vingt-deux pour cent des patients se sont déclarés d'origine hispanique ou latine. La concentration plasmatique moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 était de 4,4 log₁₀ copies/mL (intervalle : 1,3 à 6,5). La valeur moyenne initiale de la numération lymphocytaire CD4+ était de 464 cellules/mm³ (intervalle : 0 à 1 424) et 11 % des patients présentaient une numération des CD4+ inférieure à 200 cellules/mm³. Seize pour cent des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL.

Dans l'étude 1489, le pourcentage initial de patients co-infectés par le VIH et le VHC était de 0,6 %. Dans l'étude 1490, l'âge moyen était de 37 ans (intervalle : 18 à 77), 88 % des sujets

étaient de sexe masculin, 59 % de race blanche, 31 % de race noire et 3 % étaient asiatiques. Vingt-cinq pour cent des patients se sont déclarés d'origine hispanique ou latine. La concentration plasmatique moyenne initiale de l'ARN du VIH-1 était de 4,4 log₁₀ copies/mL (intervalle : 2,3 à 6,6). La valeur moyenne initiale de la numération lymphocytaire CD4+ était de 456 cellules/mm³ (intervalle : 2 à 1 636) et 12 % des patients présentaient une numération des CD4+ inférieure à 200 cellules/mm³. Dix-neuf pour cent des patients présentaient une charge virale initiale supérieure à 100 000 copies/mL. Dans l'étude 1490, le pourcentage initial de patients co-infectés par le VIH et le VHB était de 2 %, et le pourcentage initial de patients co-infectés par le VIH et le VHC était également de 2 %.

Dans ces deux études, les patients ont été stratifiés selon le taux d'ARN du VIH-1 au début de l'étude ($\leq 100\ 000$ copies/mL, $> 100\ 000$ copies/mL à $\leq 400\ 000$ copies/mL ou $> 400\ 000$ copies/mL), la numération des lymphocytes CD4 (< 50 cellules/ μ L, 50 à 199 cellules/ μ L ou ≥ 200 cellules/ μ L) et la région (États-Unis ou hors États-Unis).

Les caractéristiques démographiques et initiales des études 1489 et 1490 sont présentées au [Tableau 11](#).

Tableau 11 Caractéristiques démographiques et initiales des patients des études 1489 et 1490 n'ayant jamais été traités

	Étude 1489			Étude 1490		
	BIKTARVY N = 314 n (%)	ABC/DTG/3TC N = 315 n (%)	Total N = 629 n (%)	BIKTARVY N = 320 n (%)	DTG+FTC/TAF N = 325 n (%)	Total N = 645 n (%)
Caractéristiques démographiques						
Âge médian, ans (intervalle)	31 (18 à 71)	32 (18 à 68)	32 (18 à 71)	33 (18 à 71)	34 (18 à 77)	34 (18 à 77)
Sexe						
Masculin	285 (91)	282 (90)	567 (90)	280 (88)	288 (89)	568 (88)
Féminin	29 (9)	33 (10)	62 (10)	40 (13)	37 (11)	77 (12)
Race						
Amérindien ou natif de l'Alaska	2 (0,6)	4 (1)	6 (1)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,3)
Asiatique	6 (2)	10 (3)	16 (3)	7 (2)	10 (3)	17 (3)
Noir	114 (37)	112 (36)	226 (36)	97 (30)	100 (31)	197 (31)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	1 (0,3)	2 (0,6)	3 (0,5)	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Blanc	180 (58)	179 (57)	359 (57)	183 (57)	195 (60)	378 (59)
Autre	9 (3)	8 (3)	17 (3)	31 (10)	19 (6)	50 (8)
Interdit ^a	2	0	2	-	-	-

	Étude 1489			Étude 1490		
	BIKTARVY N = 314 n (%)	ABC/DTG/3TC N = 315 n (%)	Total N = 629 n (%)	BIKTARVY N = 320 n (%)	DTG+FTC/TAF N = 325 n (%)	Total N = 645 n (%)
Caractéristiques initiales de la maladie						
Concentration médiane initiale de l'ARN du VIH-1 log ₁₀ copies/mL (intervalle)	4,42 (2,23 à 6,52)	4,51 (1,28 à 6,19)	4,47 (1,28 à 6,52)	4,43 (2,29 à 6,58)	4,45 (2,76 à 6,15)	4,44 (2,29 à 6,58)
Patients dont la charge virale est ≤ 100 000 copies/mL	261 (83)	265 (84)	526 (84)	254 (79)	271 (83)	525 (81)
Patients dont la charge virale est > 100 000 copies/mL	53 (17)	50 (16)	103 (16)	66 (21)	54 (17)	120 (19)
Patients présentant une numération lymphocytaire CD4+ < 200 cellules/mm ³	36 (11)	32 (10)	68 (11)	44 (14)	34 (10)	78 (12)
Statut de l'infection par le VIH						
Asymptomatique	286 (91)	286 (91)	572 (91)	286 (89)	288 (89)	574 (89)
Infection par le VIH symptomatique	16 (5)	14 (4)	30 (5)	10 (3)	11 (3)	21 (3)
SIDA	12 (4)	15 (5)	27 (4)	24 (8)	26 (8)	50 (8)
DFGe _{CG} (mL/min), médiane (Q1, Q3)	125,9 (107,7, 146,3)	123,0 (107,0, 144,3)	124,8 (107,6, 145,2)	120,4 (100,8, 141,8)	120,6 (102,8, 145,1)	120,6 (102,1, 143,3)
Statut de la co-infection par le VIH et le VHB						
Oui	0	0	0	8 (3)	6 (2)	14 (2)
Non	313 (100)	312 (100)	625 (100)	310 (97)	318 (98)	628 (98)
Manquant	1	3	4	2	1	3
Statut de la co-infection par le VIH et le VHC ^b						
Oui	0	4 (1)	4 (0,6)	5 (2)	5 (2)	10 (2)
Non	313 (100)	311 (99)	624 (99)	315 (98)	320 (98)	635 (98)
Manquant	1	0	1	-	-	-

a. Interdit = Les organismes de réglementation locaux ne permettaient pas la collecte de renseignements sur la race ou l'origine ethnique.

Pour la race et l'origine ethnique, les patients pour lesquels la valeur « Interdit » a été rapportée ont été exclus du calcul du pourcentage et de la valeur de p.

- b. Le statut de la co-infection par le VIH et le VHB et de la co-infection par le VIH et le VHC est rapporté comme étant « Manquant » lorsque le test de dépistage n'a pas été effectué au moment du recrutement.

14.2 Résultats des études

Résultats des études cliniques chez les patients infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités

Les résultats du traitement obtenus à la semaine 48 dans le cadre des études 1489 et 1490 sont présentés au [Tableau 12](#).

Tableau 12 Résultats virologiques des études 1489 et 1490 à la semaine 48^a chez les patients n'ayant jamais été traités et répartis au hasard dans les groupes de traitement

	Étude 1489		Étude 1490	
	BIKTARVY (N = 314)	ABC/DTG/3TC (N = 315)	BIKTARVY (N = 320)	DTG + FTC/TAF (N = 325)
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	92 %	93 %	89 %	93 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %) BIKTARVY vs comparateur	-0,6 % (-4,8 % à 3,6 %)		-3,5 % (-7,9 % à 1,0 %)	
ARN du VIH-1 50 copies/mL^b	1 %	3 %	4 %	1 %
Aucune donnée virologique à la semaine 48	7 %	4 %	6 %	6 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès ^c	0	1 %	1 %	1 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres raisons et dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^d	5 %	3 %	3 %	4 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	2 %	< 1 %	2 %	1 %

a. La fenêtre temporelle pour la semaine 48 se situait entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).

b. Comprend les patients qui présentaient ≥ 50 copies/mL à la fenêtre temporelle pour la semaine 48, les patients ayant interrompu le traitement prématurément en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité, ainsi que les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'un effet indésirable (EI), un décès, une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.

c. Inclut les patients qui ont arrêté le traitement pour cause d'EI ou de décès au jour 1 et tout au long de l'étude, si cela a entraîné l'absence de données virologiques sur le traitement pendant la période précisée.

d. Comprend les patients qui ont arrêté le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité (par exemple, retrait du consentement, « patient perdu de vue » en cours de suivi, etc.).

BIKTARVY a atteint le critère de non-infériorité, soit l'obtention de moins de 50 copies/mL d'ARN du VIH-1 à la semaine 48, par rapport aux associations ABC/DTG/3TC et DTG + FTC/TAF, respectivement. Les résultats du traitement étaient similaires parmi les groupes de traitement, d'un sous-groupe à l'autre (âge, sexe, race, charge virale initiale et numération lymphocytaire des CD4+ au début de l'étude).

Dans l'étude 1489, l'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 233 cellules/mm³ et 229 cellules/mm³ dans les groupes BIKTARVY et ABC/DTG/3TC, respectivement. Dans l'étude 1490, l'augmentation moyenne de la numération lymphocytaire CD4+ entre le début de l'étude et la semaine 48 était de 180 cellules/mm³ et 201 cellules/mm³ dans les groupes BIKTARVY et DTG + FTC/TAF, respectivement.

Résultats des études cliniques menées chez les patients infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique qui sont passés à BIKTARVY

Dans l'étude 1844, l'efficacité et l'innocuité associées au passage du groupe de traitement DTG + ABC/3TC ou ABC/DTG/3TC à celui de BIKTARVY ont été évaluées dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire et menée à double insu auprès d'adultes infectés par le VIH-1 (N = 563) présentant une suppression virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL). Les patients devaient présenter une suppression stable (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) avec leur traitement initial pendant au moins trois mois avant leur inclusion dans l'étude. Les patients ont été répartis au hasard dans une proportion de 1:1, soit pour passer à BIKTARVY dès le début de l'étude (N = 282), soit pour poursuivre leur traitement antirétroviral initial, comme l'association à dose fixe ABC/DTG/3TC (N = 281). L'âge moyen des patients était de 45 ans (intervalle de 20 à 71), 89 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 73 % étaient de race blanche et 22 % étaient de race noire. Dix-sept pour cent des patients se sont déclarés d'origine hispanique ou latine. La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 723 cellules/mm³ (intervalle : 124 à 2 444). Au début de l'étude, un patient présentait une co-infection par le VIH et le VHC.

Dans l'étude 1878, l'efficacité et l'innocuité du passage des associations ABC/3TC ou FTC/TDF (200 mg/300 mg) administrées avec de l'ATV ou du DRV (potentialisé par le cobicistat ou par le ritonavir) à BIKTARVY ont été évaluées au cours d'une étude ouverte avec répartition aléatoire menée auprès d'adultes infectés par le VIH-1 en état de suppression virologique (N = 577). Les patients devaient présenter une suppression stable depuis au moins six mois durant leur traitement initial et n'avoir jamais été traités avec un ITBI. Les patients ont été répartis au hasard dans une proportion de 1:1, soit pour passer à BIKTARVY (N = 290), soit pour poursuivre leur traitement antirétroviral initial (N = 287). L'âge moyen des patients était de 46 ans (intervalle de 20 à 79), 83 % d'entre eux étaient de sexe masculin, 66 % étaient de race blanche et 26 % étaient de race noire. Dix-neuf pour cent des patients se sont déclarés d'origine hispanique ou latine. La numération lymphocytaire CD4+ moyenne initiale était de 663 cellules/mm³ (intervalle : 62 à 2 582). Les patients ont été stratifiés d'après leur traitement antérieur (traitement avec TDF vs traitement sans TDF). Au moment de la sélection, 15 % des patients recevaient ABC/3TC avec ATV ou DRV (potentialisé avec le cobicistat ou le ritonavir) et 85 % des patients recevaient FTC/TDF avec ATV ou DRV (potentialisé avec le cobicistat ou le ritonavir). Au début de l'étude, le pourcentage de patients co-infectés par le VIH et le VHB était de 2 % et le pourcentage de patients co-infectés par le VIH et le VHC était 2 %.

Les caractéristiques démographiques et initiales des patients des études 1844 et 1878 sont présentées au [Tableau 13](#).

Tableau 13 Caractéristiques démographiques et initiales des patients des études 1844 et 1878 présentant une suppression virologique

	Étude 1844			Étude 1878		
	BIKTARVY N = 282 n (%)	ABC/DTG/3TC N = 281 n (%)	Total N = 563 n (%)	BIKTARVY N = 290 n (%)	STI N = 287 n (%)	Total N = 577 n (%)
Caractéristiques démographiques						
Âge médian, ans (intervalle)	47 (21 à 71)	45 (20 à 70)	46 (20 à 71)	48 (20 à 74)	47 (21 à 79)	48 (20 à 79)
Sexe						
Masculin	247 (88)	252 (90)	499 (89)	243 (84)	234 (82)	477 (83)
Féminin	35 (12)	29 (10)	64 (11)	47 (16)	53 (18)	100 (17)
Race						
Amérindien ou natif de l'Alaska	2 (0,7)	2 (0,7)	4 (0,7)	3 (1)	3 (1)	6 (1)
Asiatique	9 (3)	9 (3)	18 (3)	6 (2)	10 (3)	16 (3)
Noir	59 (21)	62 (22)	121 (22)	79 (27)	72 (25)	151 (26)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	3 (1)	0	3 (0,5)	0	0	0
Blanc	206 (73)	202 (73)	408 (73)	188 (65)	190 (66)	378 (66)
Autre	3 (1)	3 (1)	6 (1)	14 (5)	12 (4)	26 (5)
Interdit ^a	0	3	3	-	-	-
Caractéristiques initiales de la maladie						
Patients présentant une numération lymphocytaire CD4+ < 200 cellules/mm ³	6 (2)	4 (1)	10 (2)	4 (1)	8 (3)	12 (2)
Numération lymphocytaire CD4 exprimée en cellules/mm ³ , médiane (intervalle)	732 (124 à 2 444)	661 (125 à 1 570)	695 (124 à 2 444)	617 (147 à 2 582)	626 (62 à 1 684)	624 (62 à 2 582)
Statut de l'infection par le VIH						
Asymptomatique	243 (86)	245 (87)	488 (87)	240 (83)	234 (82)	474 (82)
Infection par le VIH symptomatique	9 (3)	9 (3)	18 (3)	16 (6)	20 (7)	36 (6)
SIDA	30 (11)	27 (10)	57 (10)	34 (12)	33 (11)	67 (12)
DFGe _{CG} (mL/min), médiane (Q1, Q3)	100,5 (84,5, 119,0)	100,7 (84,9, 122,4)	100,7 (84,6, 120,1)	106,7 (87,0, 124,2)	104,9 (87,1, 125,3)	105,6 (87,1, 124,8)

Comprimés BIKTARVY (bictégravir*, emtricitabine et ténofovir alafénamide**)

* sous forme de bictégravir sodique ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide

Monographie de produit

	Étude 1844			Étude 1878		
	BIKTARVY N = 282 n (%)	ABC/DTG/3TC N = 281 n (%)	Total N = 563 n (%)	BIKTARVY N = 290 n (%)	STI N = 287 n (%)	Total N = 577 n (%)
Statut de la co-infection par le VIH et le VHB ^b						
Oui	0	0	0	8 (3)	6 (2)	14 (2)
Non	282 (100)	281 (100)	563 (100)	278 (97)	280 (98)	558 (98)
Manquant	-	-	-	4	1	5
Statut de la co-infection par le VIH et le VHC ^b						
Oui	0	1 (0,4)	1 (0,2)	5 (2)	5 (2)	10 (2)
Non	282 (100)	280 (100)	562 (100)	283 (98)	282 (98)	565 (98)
Manquant	-	-	-	2	0	2

STI = schéma thérapeutique initial

a. Interdit = Les organismes de réglementation locaux ne permettaient pas la collecte de renseignements sur la race ou l'origine ethnique.

Pour la race et l'origine ethnique, les patients pour lesquels la valeur « Interdit » a été rapportée ont été exclus du calcul du pourcentage et de la valeur de p.

b. Le statut de la co-infection par le VIH et le VHB et de la co-infection par le VIH et le VHC est rapporté comme étant « Manquant » lorsque le test de dépistage n'a pas été effectué au moment du recrutement.

Les résultats du traitement obtenus à la semaine 48 dans le cadre des études 1844 et 1878 sont présentés au [Tableau 14](#).

Tableau 14 Résultats virologiques des études 1844 et 1878 à la semaine 48^a chez les patients présentant une suppression virologique qui sont passés à BIKTARVY

	Étude 1844		Étude 1878	
	BIKTARVY (N = 282)	ABC/DTG/3TC (N = 281)	BIKTARVY (N = 290)	Schéma à base d'ATV ou de DRV (N = 287)
ARN du VIH-1 50 copies/mL^b	1 %	< 1 %	2 %	2 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	0,7 % (-1,0 % à 2,8 %)		0,0 % (-2,5 % à 2,5 %)	
ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	94 %	95 %	92 %	89 %
Différence entre les traitements (IC à 95 %)	-1,4 % (-5,5 % à 2,6 %)		3,2 % (-1,6 % à 8,2 %)	

	Étude 1844		Étude 1878	
	BIKTARVY (N = 282)	ABC/DTG/3TC (N = 281)	BIKTARVY (N = 290)	Schéma à base d'ATV ou de DRV (N = 287)
Aucune donnée virologique à la semaine 48	5 %	5 %	6 %	9 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour cause d'EI ou de décès et dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL	2 %	1 %	1 %	1 %
Arrêt de la prise du médicament à l'étude pour d'autres raisons; dernier ARN du VIH-1 disponible < 50 copies/mL ^c	2 %	3 %	3 %	7 %
Données manquantes pendant la période, mais sous traitement par le médicament à l'étude	2 %	1 %	2 %	2 %

- La fenêtre temporelle pour la semaine 48 se situait entre le jour 295 et le jour 378 (inclus).
- Comprend les patients qui présentaient ≥ 50 copies/mL à la fenêtre temporelle pour la semaine 48, les patients ayant interrompu le traitement prématurément en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité, ainsi que les patients ayant interrompu le traitement pour des raisons autres qu'une perte ou un manque d'efficacité et qui avaient une charge virale ≥ 50 copies/mL au moment de l'interruption.
- Comprend les patients qui ont arrêté le traitement pour des raisons autres qu'un EI, un décès, une perte ou un manque d'efficacité (par exemple, retrait du consentement, « patient perdu de vue » en cours de suivi, etc.).

Dans l'étude 1844, à la semaine 48, le passage à BIKTARVY s'est révélé non inférieur à la poursuite du traitement avec ABC/DTG/3TC, en ce qui concerne le pourcentage de patients présentant un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL et le pourcentage des patients ayant maintenu un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. Les résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires d'un sous-groupe à l'autre (âge, sexe, race et région). La variation moyenne de la numération des CD4+ à la semaine 48 était de -31 cellules/mm³ chez les patients qui étaient passés à BIKTARVY et de 4 cellules/mm³ chez ceux qui avaient poursuivi leur traitement antirétroviral initial à dose fixe, ABC/DTG/3TC.

Dans l'étude 1878, à la semaine 48, le passage à BIKTARVY s'est révélé non inférieur à la poursuite d'un traitement à base d'ATV ou de DRV, en ce qui concerne la proportion de patients présentant un ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL et celle des patients ayant maintenu un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. Les résultats du traitement entre les groupes de traitement étaient similaires d'un sous-groupe à l'autre (âge, sexe, race et région). La variation moyenne de la numération des CD4+ à la semaine 48 était de 25 cellules/mm³ chez les patients qui étaient passés à BIKTARVY et de 0 cellule/mm³ chez ceux qui avaient poursuivi leur traitement initial.

Densité minérale osseuse

Dans l'étude 1489, la variation dans la densité minérale osseuse (DMO) entre le début de l'étude et la semaine 48 a été évaluée par absorptiométrie biénergétique à rayons X (DXA). Chez les patients pour qui il existe des mesures de la DMO de la hanche et de la colonne lombaire au début de l'étude et à la semaine 48 (N = 257 et 267 dans le groupe BIKTARVY et N = 270 et 274 dans le groupe ABC/DTG/3TC, pour la hanche et la colonne lombaire,

respectivement), les taux moyens de réduction de la DMO étaient similaires dans les groupes BIKTARVY et ABC/DTG/3TC, pour la hanche (-0,8 % vs -1,0 %) et la colonne lombaire (-0,8 % vs -0,6 %).

Dans l'étude 1844, la variation de la DMO entre le début de l'étude et la semaine 48 a été évaluée par DXA. Chez les patients pour qui il existe des mesures de la DMO de la hanche et de la colonne lombaire au début de l'étude et à la semaine 48 (N = 229 et 233 dans le groupe BIKTARVY et N = 242 et 244 dans le groupe ABC/DTG/3TC, pour la hanche et la colonne lombaire, respectivement), les taux moyens d'augmentation de la DMO étaient similaires dans les groupes BIKTARVY et ABC/DTG/3TC, pour la hanche (0,2 % vs 0,3 %) et la colonne lombaire (0,7 % vs 0,4 %).

Effets sur les paramètres rénaux

Aucun des patients recevant BIKTARVY au cours des études de phase III n'a présenté de tubulopathie proximale (y compris un syndrome de Fanconi) ni n'a cessé les médicaments à l'étude en raison d'un trouble rénal, d'un trouble urinaire ou d'un effet indésirable (EI) associé à l'étude.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale en culture cellulaire

La combinaison triple du bictégravir, du FTC et du TAF a démontré une activité antivirale synergique en culture cellulaire.

Bictégravir : Une évaluation de l'activité antivirale du bictégravir contre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 a été réalisée dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les CMSP, les monocytes et macrophages primaires, ainsi que les lymphocytes T CD4+. Les valeurs de la concentration efficace à 50 % (CE₅₀) pour le bictégravir se situaient entre < 0,05 et 6,6 nM. La CE₉₅ pour le bictégravir, ajustée pour tenir compte de la liaison aux protéines, était de 361 nM (0,162 µg/mL) contre les souches du VIH-1 de type sauvage. Le bictégravir a manifesté une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ entre < 0,05 et 1,71 nM), de même qu'une activité contre le VIH-2 (CE₅₀ = 1,1 nM).

Dans le cadre d'une étude sur le bictégravir en association avec des représentants des principales catégories d'agents anti-VIH approuvés (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse [INTI], inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI], inhibiteur du transfert de brin de l'intégrase [ITBI] et inhibiteurs de protéase [IP]), des effets additifs à synergiques ont été observés. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

Emtricitabine : Une évaluation de l'activité antivirale de la FTC contre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes T, dans la lignée cellulaire MAGI-CCR5 et dans les CMSP primaires. Les valeurs de la CE₅₀ pour la FTC étaient comprises entre 0,0013 et 0,64 µM.

La FTC a affiché une activité antivirale en culture cellulaire contre des sous-types A, B, C, D, E, F et G du VIH-1 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,007 et 0,075 µM) et une activité antivirale propre à la souche contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,007 et 1,5 µM).

Des effets additifs à synergiques ont également été observés dans le cadre d'études sur des traitements associant la FTC à des INTI, à des INNTI, à des IP et à des ITBI. Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

Ténofovir alafénamide : Une évaluation de l'activité antivirale du TAF contre des isolats cliniques et de laboratoire du VIH-1 de sous-type B a été réalisée dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes, les CMSP, les monocytes ou macrophages primaires et les lymphocytes T CD4. Les valeurs de la CE₅₀ pour le TAF se situaient entre 2,0 et 14,7 nM.

Le TAF a affiché une activité antivirale en culture cellulaire contre tous les groupes du VIH-1 (M, N, O), y compris les sous-types A, B, C, D, E, F et G (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,10 et 12,0 nM), et une activité propre à la souche contre le VIH-2 (valeurs de la CE₅₀ comprises entre 0,91 et 2,63 nM).

Des effets additifs à synergiques ont aussi été observés dans le cadre d'une étude sur le TAF en association avec un large groupe de représentants des principales catégories de médicaments anti-VIH approuvés (INTI, INNTI, ITBI et IP). Aucun antagonisme n'a été observé pour ces associations.

Résistance

En culture cellulaire

Bictégravir : Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au bictégravir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Dans l'un des isolats sélectionnés, les substitutions en acides aminés M501 et R263K ont émergé et conféré une réduction de la sensibilité phénotypique au bictégravir de l'ordre de 1,3, 2,2 et 2,9 fois pour M501, R263K et M501 + R263K, respectivement. Dans un autre des isolats sélectionnés, les substitutions en acides aminés T66I et S153F ont émergé et ont entraîné une modification de la sensibilité phénotypique au bictégravir de l'ordre de 0,4, 1,9 et 0,5 fois pour T66I, S153F et T66I + S153F, respectivement.

Emtricitabine : Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite à la FTC ont été sélectionnés en culture cellulaire. La sensibilité réduite à la FTC a été associée aux substitutions M184V/I dans la transcriptase inverse du VIH-1.

Ténofovir alafénamide : Des isolats du VIH-1 présentant une sensibilité réduite au TAF ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les isolats du VIH-1 sélectionnés par le TAF exprimaient une substitution K65R dans la transcriptase inverse du VIH-1; en outre, une mutation K70E dans la transcriptase inverse du VIH-1 a été observée de façon transitoire. Les isolats du VIH-1 affichant une substitution K65R présentent une sensibilité réduite de faible niveau à l'abacavir, à la FTC, au ténofovir et à la lamivudine. Les études de sélection de résistance au médicament *in vitro* portant sur le TAF n'ont montré aucune apparition d'augmentations de la résistance supérieures à 2,5 fois après 6 mois passés en culture.

Dans les études cliniques

Chez les patients n'ayant jamais été traités :

Aucun des patients recevant BIKTARVY n'était infecté par une souche du VIH-1 montrant une résistance génotypique ou phénotypique émergente au bictégravir, à la FTC ou au TAF dans la population visée par l'analyse de la résistance (N = 8, avec un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 48, ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude), dans le cadre d'une analyse regroupée

portant sur 634 patients n'ayant jamais pris d'antirétroviraux, à la semaine 48 (études 1489 et 1490).

Chez les patients présentant une suppression virologique :

Aucun des patients recevant BIKTARVY n'était infecté par une souche du VIH-1 montrant une résistance génotypique ou phénotypique émergente au bictégravir, à la FTC ou au TAF dans la population visée par l'analyse de la résistance (n = 2, avec un taux d'ARN du VIH-1 \geq 200 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 48, ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude) qui regroupe 282 patients présentant une suppression virologique, qui étaient passés de DTG + ABC/3TC ou ABC/DTG/3TC à BIKTARVY (étude 1844).

Aucun des patients recevant BIKTARVY n'était infecté par une souche du VIH-1 montrant une résistance génotypique ou phénotypique émergente au bictégravir, à la FTC ou au TAF dans la population visée par l'analyse de la résistance (n = 1, avec un taux d'ARN du VIH-1 \geq 200 copies/mL au moment de la confirmation de l'échec virologique, à la semaine 48, ou au moment de l'arrêt précoce du médicament à l'étude), qui regroupait 290 patients présentant une suppression virologique, qui étaient passés d'un traitement à base d'ATV ou de DRV (potentialisé avec le cobicistat ou le ritonavir) et administré avec les associations FTC/TDF ou ABC/3TC, à BIKTARVY (étude 1878).

Résistance croisée

Bictégravir :

Souches mutantes du VIH-1 résistantes aux inhibiteurs du transfert de brin de l'intégrase :
Des analyses ont été réalisées sur la sensibilité au bictégravir de 64 isolats cliniques résistants aux ITBI (dont 20 contenaient une seule substitution, et 44 au moins 2 substitutions). Parmi ces 64 isolats cliniques résistants aux ITBI, 50 ont affiché une sensibilité phénotypique réduite de \leq 2,5 fois au bictégravir et ont été évalués comme étant sensibles. La substitution Q148H/K/R était absente chez tous les mutants simples et doubles de ces isolats, et 10 des 24 isolats contenant Q148H/K/R + G140A/C/S, avec ou sans autres substitutions associées à la résistance aux ITBI, avaient aussi une sensibilité au bictégravir réduite de \leq 2,5 fois. Une sensibilité au bictégravir réduite de $>$ 2,5 fois a été observée pour 14 des 24 isolats contenant les substitutions G140A/C/S et Q148H/R/K dans l'intégrase. Parmi ces 14 isolats, 9 présentaient des mutations additionnelles L74M, T97A ou E138A/K. En outre, les mutants dirigés vers un site et porteurs de G118R et T97A + G118R avaient une sensibilité au bictégravir réduite de 3,4 et 2,8 fois, respectivement.

Souches résistantes aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase : Le bictégravir a affiché une activité antivirale équivalente contre 5 résistants aux INNTI, 3 résistants aux INTI et 4 résistants aux IP, comparativement à la souche du VIH-1 de type sauvage.

Emtricitabine :

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

Les virus porteurs de substitutions conférant une sensibilité réduite à la stavudine et à la zidovudine, soit des mutations associées aux analogues de la thymidine – MAT (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) ou de la didanosine (L74V), sont demeurés sensibles à la

FTC. Le VIH-1 porteur de la substitution K103N ou d'autres substitutions associées à la résistance aux INNTI était sensible à la FTC.

Ténofovir alafénamide :

Les mutations K65R et K70E ont entraîné une réduction de la sensibilité à l'abacavir, à la didanosine, à l'emtricitabine, à la lamivudine et au ténofovir, mais ont conservé leur sensibilité à la zidovudine.

Le VIH-1 résistant à de multiples nucléosides et exprimant une mutation T69S par double insertion ou un complexe de substitution Q151M y compris K65R, ont affiché une sensibilité réduite au TAF en culture cellulaire.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Bictégravir

Le bictégravir s'est révélé non mutagène et non clastogène lors des essais de génotoxicité classiques.

Le bictégravir ne s'est pas révélé carcinogène dans le cadre d'une étude de 6 mois chez des souris transgéniques rasH2 exposées à des doses pouvant atteindre 100 mg/kg/jour et 300 mg/kg/jour chez les mâles et les femelles [exposition environ 15 à 23 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée], respectivement, ni dans le cadre d'une étude de 2 ans chez des rats exposés à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg/jour [exposition environ 31 fois supérieure à l'exposition chez l'humain à la dose recommandée].

Emtricitabine

La FTC n'a montré aucun potentiel mutagène ou clastogène lors des essais de génotoxicité classiques.

Les études de cancérogénicité à long terme menées chez le rat et la souris avec la FTC n'ont mis en évidence aucun potentiel cancérogène.

Ténofovir alafénamide

Au cours d'études de toxicité non cliniques réalisées chez le rat et le chien, les principaux organes touchés ont été les os et les reins.

Le TAF s'est révélé non mutagène et non clastogène lors des essais de génotoxicité classiques.

Étant donné que l'exposition au ténofovir chez le rat et la souris est moins élevée après l'administration de TAF qu'après l'administration de TDF, les études de cancérogénicité ont été menées uniquement avec le TDF. On a mené des études de cancérogénicité du TDF à long terme, par voie orale, chez la souris et le rat à des expositions allant jusqu'à environ 10 fois (souris) et 4 fois (rat) celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique de 300 mg de TDF contre l'infection par le VIH-1. À la dose élevée chez la souris femelle, l'incidence des adénomes du foie a augmenté à une exposition au ténofovir 10 fois (300 mg de TDF) et 151 fois supérieure (BIKTARVY) à celle observée chez l'homme. Chez le rat, l'étude a donné des résultats de cancérogénicité négatifs à des expositions allant jusqu'à 4 fois celles que l'on a observées chez l'homme à la dose thérapeutique.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS DE SOUTIEN

GENVOYA, comprimés (elvitégravir à 150 mg/cobicistat à 150 mg/emtricitabine à 200 mg/ténofovir alafénamide à 10 mg), N° de contrôle : 195789, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada Inc., 24 mai 2017.

VEMLIDY, comprimés (ténofovir alafénamide à 25 mg), N° de contrôle : 193066, Monographie de produit, Gilead Sciences Canada Inc., 17 mai 2017.

LISEZ CE DOCUMENT POUR VOUS ASSURER D'UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

BIKTARVY^{MC}

comprimés (bictégravir*, emtricitabine et ténofovir alafénamide)**

*** sous forme de bictégravir sodique ** sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide**

Lisez ce qui suit attentivement avant de commencer à prendre **Biktarvy** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Consultez votre professionnel de la santé au sujet de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Biktarvy**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Vous pouvez avoir des « crises ou poussées » d'infection par le virus de l'hépatite B si vous êtes également atteint d'hépatite B et cessez de prendre Biktarvy. Il est possible dans un tel cas que l'infection par le virus de l'hépatite B devienne plus grave qu'avant. Ne cessez pas de prendre Biktarvy sans consulter votre médecin. Si vous cessez de prendre Biktarvy, informez immédiatement votre médecin de la survenue de tout symptôme nouveau, inhabituel ou aggravé observé après l'arrêt du traitement. Lorsque vous aurez cessé de prendre Biktarvy, votre médecin devra continuer de surveiller votre état de santé et de prélever des échantillons de votre sang pour vérifier l'état de votre foie.**

Pourquoi Biktarvy est-il utilisé?

Biktarvy est un traitement à un seul comprimé contre l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez l'adulte. **Biktarvy** est destiné aux personnes qui ne sont pas infectées par un VIH qui résiste aux composants de **Biktarvy**.

Comment Biktarvy agit-il?

Biktarvy réduit la quantité de VIH dans votre organisme et en la maintenant à un niveau faible. **Biktarvy** augmente aussi le nombre de cellules CD4+ (appelées lymphocytes T) dans votre sang. Les cellules CD4 sont des globules blancs dont votre corps a besoin pour l'aider à lutter contre les infections.

Quels sont les ingrédients de Biktarvy?

Chaque comprimé contient les ingrédients médicinaux suivants : bictégravir (sous forme de bictégravir sodique), emtricitabine et ténofovir alafénamide (sous forme d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline.

Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule contenant les ingrédients non médicinaux suivants : oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc et dioxyde de titane.

Biktarvy est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Biktarvy est offert en comprimés d'un brun violacé, en forme de gélule. Chaque comprimé contient 50 mg de bictégravir (soit l'équivalent de 52,5 mg de bictégravir sodique), 200 mg d'emtricitabine et 25 mg de ténofovir alafénamide (soit l'équivalent de 28,0 mg d'hémifumarate de ténofovir alafénamide).

Ne prenez pas Biktarvy si :

- vous êtes allergique au bictégravir, à l'emtricitabine, au ténofovir alafénamide ou à tout autre ingrédient contenu dans ce médicament (lire « Quels sont les ingrédients de **Biktarvy**? », ci-dessus);
- vous prenez actuellement du dofétilide* (Tikosyn®);
- vous prenez actuellement de la rifampine (Rifadin^{MD}, Rifamate^{MD}, Rifater^{MD}, Rimactane^{MD});
- vous prenez actuellement du millepertuis (*Hypericum perforatum*), un remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression et l'anxiété.

* N'est pas offert au Canada

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Biktarvy afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour vous assurer de la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes de foie ou avez souffert d'une maladie du foie, y compris une infection par le virus de l'hépatite B (voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre »);
- avez des problèmes de rein (Des problèmes de rein, y compris des cas d'insuffisance rénale, ont été observés chez des patients prenant du ténofovir. Si vous avez des problèmes de rein et prenez **Biktarvy** en même temps que certains médicaments tels que des anti-inflammatoires non stéroïdiens, vos problèmes de rein pourraient s'aggraver.);
- présentez une acidose lactique (niveaux élevés d'acide dans le sang) [prenez immédiatement contact avec votre médecin si vous présentez les symptômes qui sont décrits dans le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre »].

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir :

On ignore si **Biktarvy** peut être nocif pour l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Biktarvy**, informez-en votre professionnel de la santé.

Registre des grossesses : Un registre a été créé pour les femmes prenant des antiviraux durant leur grossesse. Il permet de recueillir des renseignements au sujet de votre santé et de celle de votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez **Biktarvy**, discutez avec votre médecin de votre participation à ce registre.

Si vous allaitez ou prévoyez le faire :

N'allaitiez pas votre bébé si vous êtes infectée par le VIH, car le virus pourrait se transmettre à votre bébé. L'un des ingrédients de **Biktarvy**, l'emtricitabine, peut être transmis à votre bébé dans le lait maternel et pourrait lui nuire. On ignore si les autres ingrédients peuvent être transmis à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes une femme qui a ou aura un bébé, parlez avec votre médecin de la meilleure façon de nourrir votre bébé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Médicaments qui ne doivent pas être pris avec Biktarvy :

- Tout autre médicament qui contient du ténofovir (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, GENVOYA^{MD}, ODEFSEY^{MC}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, VEMLIDY^{MC}, VIREAD^{MD}).
- Tout autre médicament qui contient de l'emtricitabine ou de la lamivudine (ATRIPLA^{MD}, COMPLERA^{MD}, DESCOVY^{MD}, EMTRIVA^{MC}, GENVOYA^{MD}, ODEFSEY^{MC}, STRIBILD^{MD}, TRUVADA^{MD}, 3TC^{MD}, Combivir^{MD}, Heptovir^{MD}, Kivexa^{MD}, Triumeq^{MD}, Trizivir^{MD}).

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Biktarvy :

- médicaments utilisés pour le traitement du VIH qui contiennent
 - de l'atazanavir;
- antibiotiques utilisés pour le traitement d'infections bactériennes, y compris la tuberculose, qui contiennent
 - de la rifabutine et de la rifapentine;
- anticonvulsivants utilisés pour traiter l'épilepsie, comme
 - la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- antiacides contre les ulcères d'estomac, les brûlures d'estomac ou les reflux gastriques, tels que
 - l'hydroxyde d'aluminium/de magnésium ou le carbonate de calcium;
- suppléments minéraux et vitamines contenant
 - du calcium ou du fer;
- médicaments pour guérir les ulcères, comme
 - le sucralfate.

Si vous prenez un antiacide, des suppléments minéraux ou des vitamines contenant **du calcium ou du fer**, ou un **médicament pour guérir les ulcères**, prenez-le au moins deux heures avant ou au moins deux heures après **Biktarvy**, ou prenez-le avec **Biktarvy** et en même temps que de la nourriture.

Comment prendre Biktarvy :

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous a dit de le faire. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
- Ne venez pas à manquer de **Biktarvy**. Renouvelez votre ordonnance ou parlez à votre médecin avant que **Biktarvy** ne soit épuisé.
- Ne cessez pas de prendre **Biktarvy** sans d'abord consulter votre médecin.

Dose habituelle :

Adultes : Prenez un comprimé par jour, avec ou sans nourriture. Essayez de prendre le comprimé tous les jours à la même heure.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris trop de Biktarvy, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Il est important de ne pas oublier de dose de Biktarvy.

- Si vous oubliez de prendre une dose de Biktarvy et que vous vous en rendez compte dans les 18 heures qui suivent l'heure à laquelle vous prenez habituellement Biktarvy, prenez un comprimé dès que possible. Ensuite, prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
• Si vous oubliez de prendre une dose de Biktarvy et que vous vous en rendez compte 18 heures après l'heure à laquelle vous prenez habituellement Biktarvy, attendez et prenez la dose suivante à l'heure prévue. NE prenez PAS deux doses à la fois (deux doses rapprochées).

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Biktarvy?

Comme tous les médicaments, Biktarvy peut être associé à des effets secondaires. Dans le cadre d'un traitement contre l'infection par le VIH, il est parfois difficile de dire si certains des effets secondaires ressentis sont causés par Biktarvy ou par d'autres médicaments que vous prenez en même temps, ou s'ils résultent de l'infection par le VIH. Pour cette raison, il est très important que vous informiez votre médecin de tout changement dans votre état de santé.

Voici les effets secondaires courants de Biktarvy :

- Diarrhée
• Maux de tête
• Nausées
• Fatigue
• Étourdissements
• Difficulté à dormir
• Rêves anormaux

Les effets secondaires moins courants sont les suivants : indigestion, flatulences, dépression, éruptions cutanées et pensées suicidaires.

Cette liste ne comprend pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir en prenant Biktarvy.

Si vous manifestez des effets secondaires qui ne figurent pas dans la liste ci-dessus, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Tout signe d'inflammation ou d'infection. Chez certains patients qui en sont à un stade avancé de l'infection par le VIH (sida) et qui ont des antécédents d'infections opportunistes (infections touchant les personnes dont le système immunitaire est affaibli), les signes et symptômes d'une inflammation due à des infections antérieures peuvent apparaître peu de temps après le début du traitement contre le VIH. Il semble que ces symptômes résultent d'une amélioration de la réponse immunitaire, ce qui permet au corps de combattre des infections qui étaient peut-être déjà présentes, mais qui ne causaient aucun symptôme évident.
- Maladies auto-immunes. Le système immunitaire peut également attaquer les tissus sains de l'organisme (ce que l'on appelle une maladie auto-immune) après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour traiter votre infection par le VIH. Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Soyez attentif à des symptômes tels que les suivants :
 - faiblesse musculaire
 - faiblesse qui commence au niveau des mains et des pieds et qui se propage dans le corps jusqu'au tronc
 - palpitations, tremblements ou hyperactivité

Si vous remarquez ces symptômes ou tout symptôme d'inflammation ou d'infection, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<p><u>RARE</u> Effet : Acidose lactique Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensation de faiblesse ou de fatigue extrême • Douleur musculaire inhabituelle • Douleurs à l'estomac accompagnées de nausées et de vomissements • Sensation inhabituelle de froid, particulièrement aux bras et aux jambes • Vertiges ou étourdissements • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier • Respiration rapide et profonde 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	
<p><u>TRÈS RARE</u> Effet : Crises ou poussées d'infection par le virus de l'hépatite B à la suite de l'arrêt du médicament Symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jaunisse (coloration jaunâtre de la peau ou du blanc des yeux) • Urine foncée • Décoloration ou pâleur des selles • Perte d'appétit pendant plusieurs jours ou plus longtemps • Nausées • Douleur au bas de l'estomac 		✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web consacrée à la Déclaration des effets secondaires (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour obtenir des renseignements sur la méthode de déclaration en ligne, par courriel ou par télécopie; ou
• en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

- Entrepochez Biktarvy à une température inférieure à 30 °C (86 °F).
• Conservez Biktarvy dans son contenant d'origine hermétiquement fermé.
• N'utilisez pas Biktarvy si le sceau du flacon est brisé ou manquant.
• Conservez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
• N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et son emballage (cette date est précédée de l'inscription {EXP}). La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de Biktarvy :

- Consultez votre professionnel de la santé.
• Lisez la version intégrale de la monographie de produit rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les « Renseignements pour le patient sur le médicament ». Vous pouvez les trouver sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) ou le site Web du fabricant (www.gilead.ca), ou vous pouvez composer le 1-866-207-4267.

Le présent dépliant a été rédigé par Gilead Sciences Canada Inc.

10 juillet 2018

Gilead Sciences, Inc.

Foster City, CA 94404
États-Unis

Gilead Sciences Canada, Inc.

Mississauga (Ontario) L5N 2W3

ATRIPLA MD, BIKTARVY MC, COMPLERA MD, DESCOVY MD, EMTRIVA MD, GENVOYA MD, HEPSERA MD, ODEFSEY MC, STRIBILD MD, TRUVADA MD, TYBOST MD, VEMLIDY MC, VIREAD MD et

VITEKTA^{MD} sont des marques de commerce de Gilead Sciences, Inc. ou de ses sociétés affiliées.

Toutes les autres marques de commerce mentionnées dans le présent document appartiennent à leurs propriétaires respectifs.

© 2018, Gilead Sciences, Inc. Tous droits réservés.



e203718-GS-000