

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **PIFELTRO®**

comprimés de doravirine

comprimés à 100 mg pour administration orale

Antiviral

Merck Canada Inc.  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de l'autorisation initiale :  
2018-10-11

Date de révision :  
2024-12-10

Numéro de contrôle de la présentation : 287877

## MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

<a href="#">1 INDICATIONS</a>	2023-04
<a href="#">1 INDICATIONS, 1.1 Enfants</a>	2023-04
<a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a>	2023-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants</a>	2023-04
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Peau</a>	2024-12

## TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.5 Dose omise.....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>6</b>
7.1 Populations particulières .....	8
7.1.1 Femmes enceintes .....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	8
7.1.3 Enfants .....	9
7.1.4 Personnes âgées .....	9
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	9
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	9

8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants .....	11
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques .....	11
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives .....	12
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	15
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment .....	20
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	20
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique.....	21
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
14.1	Études cliniques par indication.....	24
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>		<b>40</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

PIFELTRO® (doravirine) est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg qui ne présentent pas d'antécédents ou de signes d'une résistance virale à la doravirine.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (≥ 12 ans à < 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de PIFELTRO® ont été établies chez les enfants âgés de ≥ 12 ans et pesant au moins 35 kg recevant la doravirine à 100 mg une fois par jour (voir [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'innocuité et l'efficacité de PIFELTRO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

PIFELTRO® est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

L'administration de PIFELTRO® est contre-indiquée avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP3A), car une diminution importante de la concentration plasmatique de la doravirine peut survenir, ce qui peut diminuer l'efficacité de PIFELTRO® (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Ces médicaments comprennent, entre autres, les suivants :

- la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le phénobarbital et la phénytoïne (anticonvulsivants);
- l'enzalutamide (inhibiteur des récepteurs des androgènes);
- la rifampine et la rifapentine<sup>1</sup> (antimycobactériens);
- le mitotane (agent cytotoxique);
- le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Le comprimé PIFELTRO® contient 100 mg de doravirine.
- PIFELTRO® peut être pris avec ou sans aliments.

Comme pour tous les antirétroviraux, le traitement avec PIFELTRO® doit être amorcé par un professionnel de la santé expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

#### Posologie recommandée

##### Adultes et enfants de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg

La posologie recommandée de PIFELTRO® est de un comprimé à 100 mg à prendre par voie orale, une fois par jour.

##### Enfants (< 12 ans)

L'innocuité et l'efficacité de PIFELTRO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg.

##### Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. Rien n'indique que les patients âgés doivent prendre une dose différente de celle des adultes plus jeunes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement de la dose de PIFELTRO® n'est nécessaire chez les personnes âgées.

#### Ajustement de la posologie chez les adultes

##### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose de PIFELTRO® n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. PIFELTRO® n'a pas été étudié de façon adéquate chez les patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal et n'a pas été étudié chez les patients sous dialyse (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

##### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose de PIFELTRO® n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). PIFELTRO® n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir [10.3 Pharmacocinétique](#)].

##### Administration concomitante avec la rifabutine

Si PIFELTRO® est administré avec la rifabutine, prendre un comprimé de PIFELTRO® deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) [voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)].

#### 4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose de PIFELTRO<sup>®</sup>, il doit la prendre le plus tôt possible, sauf s'il est presque temps de prendre la dose suivante. Le patient ne doit pas prendre deux doses en même temps et doit plutôt prendre la dose suivante à l'heure habituelle prévue.

### 5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun traitement spécifique connu en cas de surdosage avec PIFELTRO<sup>®</sup>. En cas de surdosage, il faut surveiller le patient et lui administrer les mesures de soutien habituelles, au besoin.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Le comprimé pelliculé PIFELTRO<sup>®</sup> pour administration orale contient de la doravirine.

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 100 mg	Cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et succinate d'acétate d'hypromellose.  Enrobage par film : dioxyde de titane, hypromellose, monohydrate de lactose et triacétine.

Le comprimé PIFELTRO<sup>®</sup> à 100 mg est blanc, de forme ovale et enrobé par film. Il porte le logo de l'entreprise et l'inscription « 700 » gravés d'un côté, et est lisse de l'autre.

PIFELTRO<sup>®</sup> est offert en flacons de 30 comprimés.

### 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Généralités

*Antécédents d'échec thérapeutique et de résistance aux médicaments*

PIFELTRO<sup>®</sup> n'a pas été évalué chez les patients ayant des antécédents d'échec virologique avec d'autres antirétroviraux. Chez les patients de l'étude de phase III qui n'avaient jamais reçu de traitement antirétroviral, les mutations associées aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) décelées au moment de la sélection comptaient parmi les critères d'exclusion. Peu de données concernant les patients ayant des antécédents de résistance aux INNTI ont été recueillies dans le cadre

de l'étude de phase III menée chez des patients présentant une suppression virologique (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

PIFELTRO® ne doit pas être administré aux patients qui ont déjà reçu un traitement antirétroviral et qui présentent des mutations du VIH-1 associées à une résistance aux INNTI pouvant conférer une résistance à la doravirine, ni aux patients qui présentent une suppression virologique et une résistance soupçonnée aux INNTI si aucun génotype n'est fourni (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il faut informer le patient que les effets suivants ont été rapportés au cours du traitement avec la doravirine : fatigue, étourdissements et somnolence (voir [8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques](#)). Le patient doit également être avisé de ne pas faire d'activités qui puissent comporter des dangers, comme conduire une automobile ou faire fonctionner des machines, s'il présente l'un ou l'autre de ces effets.

### **Interactions médicamenteuses**

La prudence est recommandée lorsque PIFELTRO® est prescrit avec des médicaments qui peuvent réduire l'exposition à la doravirine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### **Endocrinien/métabolisme**

#### Lipides sériques et glycémie

Les taux sériques de lipides et la glycémie peuvent augmenter pendant un traitement antirétroviral (TAR). La maîtrise de la maladie et les modifications apportées au style de vie peuvent également se révéler des facteurs importants. Il faut envisager l'évaluation du taux de lipides sériques et de la glycémie; les anomalies lipidiques et les hausses de la glycémie devant être prises en charge lorsque cela est cliniquement justifié.

### **Immunitaire**

#### Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Des cas de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire ont été rapportés chez des patients ayant reçu un traitement antirétroviral d'association. Au cours de la phase initiale du traitement antirétroviral d'association, les patients dont le système immunitaire répond à ce traitement peuvent présenter une réaction inflammatoire aux infections opportunistes peu évolutives ou résiduelles (telles les infections par *Mycobacterium avium* ou le cytomégalovirus, la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* ou la tuberculose), qui pourrait nécessiter une évaluation plus approfondie et un traitement. L'apparition de troubles auto-immuns (comme la maladie de Basedow, la polymyosite, l'hépatite auto-immune et le syndrome de Guillain-Barré) a également été signalée lors de syndrome de reconstitution immunitaire; toutefois, le délai avant leur apparition varie, et il peut s'écouler des mois entre le début du traitement et la manifestation de tels troubles.

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

#### • **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la doravirine sur la fertilité chez l'humain. Des études réalisées chez les animaux indiquent que la doravirine n'a pas d'effets nuisibles sur la fertilité à des niveaux d'exposition générale qui étaient environ sept fois plus élevés que ceux des sujets ayant reçu la dose clinique recommandée chez l'humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

## Peau

Des données tirées d'études cliniques montrent que des éruptions cutanées d'origine médicamenteuse modérées ou sévères ont été observées chez 0,3 % des patients ayant participé aux études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD, respectivement.

La surveillance post-commercialisation a permis d'observer des réactions cutanées sévères, y compris des cas de nécrolyse épidermique toxique, avec des schémas thérapeutiques contenant de la doravirine (voir la section [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Il faut cesser immédiatement la prise de PIFELTRO® et celle de tout autre médicament reconnu comme étant associé à des réactions cutanées sévères, si le patient présente une éruption cutanée douloureuse avec atteinte des muqueuses, une éruption cutanée sévère qui progresse ou une réaction d'hypersensibilité. L'état clinique du patient doit être surveillé de près et un traitement approprié doit être instauré.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

PIFELTRO® n'a pas été étudié chez les femmes enceintes. PIFELTRO® ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Des études de reproduction menées chez des rates et des lapines exposées à des niveaux pouvant atteindre environ neuf fois (rates) et huit fois (lapines) le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain indiquent que la doravirine n'a pas d'effets nuisibles sur la grossesse ou le développement de l'embryon et du fœtus.

Chez les rates et les lapines gravides, la doravirine a traversé le placenta.

#### Registre d'exposition à des antirétroviraux pendant la grossesse

Afin de surveiller l'issue materno-fœtale chez les patientes enceintes exposées à PIFELTRO®, un registre international d'exposition aux antirétroviraux pendant la grossesse a été établi.

Les médecins sont invités à déclarer les cas de grossesse en vue de leur ajout au registre :

SM\_APR@APRegistry.com ([www.apregistry.com](http://www.apregistry.com))

Téléphone : 1-800-258-4263

Télécopieur : 1-800-800-1052

#### 7.1.2 Femmes qui allaitent

**Les mères infectées par le VIH-1 ne doivent pas allaiter afin de prévenir le risque de transmission du VIH à leur enfant après leur naissance.** La doravirine a été excrétée dans le lait des rates.

La possibilité que la doravirine soit excrétée dans le lait maternel humain est inconnue. À cause du risque de transmission du VIH-1 et de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, il faut demander aux mères de ne pas allaiter si elles reçoivent PIFELTRO®.



### 7.1.3 Enfants

**Enfants (≥ 12 ans à < 18 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de PIFELTRO® dans le traitement de l'infection par le VIH-1 ont été établies chez les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg (voir [1.1 Enfants](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'utilisation de PIFELTRO® chez les enfants âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg est appuyée par des données probantes tirées d'études adéquates et bien contrôlées menées auprès d'adultes et d'une étude ouverte menée auprès d'enfants présentant une suppression virologique ou n'ayant jamais été traités. L'innocuité, l'efficacité et l'exposition à la doravirine chez ces enfants étaient similaires à celles observées chez les adultes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

**Enfants (< 12 ans)** : L'innocuité et l'efficacité de PIFELTRO® n'ont pas été établies chez les patients de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans)** : Les données disponibles sur l'utilisation de la doravirine chez les patients âgés de 65 ans et plus sont peu nombreuses. Rien n'indique que les patients âgés doivent prendre une dose différente de celle des adultes plus jeunes (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Aucun ajustement de la dose de PIFELTRO® n'est nécessaire chez les personnes âgées.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'évaluation de l'innocuité de PIFELTRO® chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais été traités avec des antirétroviraux est fondée sur l'analyse des données recueillies sur des périodes de 48 et de 96 semaines lors de deux études internationales de phase III, multicentriques, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par comparateur actif (DRIVE-FORWARD [Protocole 018] et DRIVE-AHEAD [Protocole 021]).

Chez les sujets ayant reçu PIFELTRO®, des effets indésirables graves ont été rapportés à une fréquence < 1 %, soit les nausées, les vomissements, l'asthénie, l'insomnie et les cauchemars. L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec la doravirine était les nausées (6 %). En outre, aucun effet indésirable d'intensité modérée ou sévère dont la fréquence était supérieure ou égale à 2 % n'a été observé.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

#### Études cliniques menées chez des adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Lors de l'étude DRIVE-FORWARD, 766 adultes ont reçu PIFELTRO® à 100 mg (n = 383) ou le darunavir à 800 mg + le ritonavir à 100 mg (DRV + r) [n = 383] une fois par jour selon un protocole à double insu;

chaque groupe de traitement a en outre reçu l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) ou l'association abacavir/lamivudine (ABC/3TC). À la semaine 48, 1,6 % des sujets du groupe PIFELTRO® et 3,1 % des sujets du groupe DRV + r ont présenté des effets indésirables entraînant l'abandon du médicament à l'étude.

Lors de l'étude DRIVE-AHEAD, 728 adultes ont reçu l'association DELSTRIGO® (doravirine/lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil) [n = 364] ou l'association éfavirenz/emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (EFV/FTC/TDF) une fois par jour (n = 364). À la semaine 48, 3,0 % des sujets du groupe DELSTRIGO® et 6,6 % des sujets du groupe EFV/FTC/TDF ont présenté des effets indésirables entraînant l'abandon du médicament à l'étude.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables rapportés chez 2 % ou plus des sujets de n'importe quel groupe de traitement composé d'adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral et ayant participé aux études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD.

**Tableau 2 – Effets indésirables<sup>p</sup> (tous les grades) rapportés chez ≥ 2 %<sup>†</sup> des sujets de n'importe quel groupe de traitement composé d'adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral et ayant participé aux études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD (semaine 48)**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour	DRV + r + 2 INTI Une fois par jour	DELSTRIGO® Une fois par jour	EFV/FTC/TDF Une fois par jour
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Douleur dans le haut de l'abdomen	2 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Diarrhée	5 %	13 %	3 %	5 %
Nausées	7 %	8 %	5 %	7 %
Vomissements	2 %	1 %	2 %	3 %
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>				
Fatigue	5 %	2 %	4 %	3 %
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	3 %	2 %	7 %	32 %
Céphalées	6 %	3 %	4 %	4 %
Trouble du sommeil	2 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Somnolence	0 %	< 1 %	3 %	7 %
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Rêves étranges	1 %	< 1 %	5 %	9 %
Insomnie	1 %	2 %	4 %	5 %
Cauchemars	< 1 %	< 1 %	2 %	4 %
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>				
Éruption cutanée	< 1 %	< 1 %	2 %	9 %

<sup>p</sup> La fréquence des effets indésirables est basée sur l'ensemble des effets indésirables attribués aux médicaments à l'étude par le chercheur.

<sup>†</sup> Aucun effet indésirable de grade 2 ou de grade supérieur (modéré ou sévère) n'est survenu chez ≥ 2 % des patients traités avec la doravirine.

INTI = inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

INTI = FTC/TDF ou ABC/3TC.

Dans l'ensemble, les effets indésirables cliniques observés à la semaine 96 étaient comparables à ceux observés à la semaine 48.

#### Études cliniques menées chez des adultes présentant une suppression virologique

L'évaluation de l'innocuité de PIFELTRO<sup>®</sup>, chez des adultes présentant une suppression virologique, reposait sur des données obtenues à la semaine 48 auprès de 670 patients de l'étude DRIVE-SHIFT (voir [Sujets adultes présentant une suppression virologique](#)). Dans l'ensemble, le profil d'innocuité chez les adultes présentant une suppression virologique était comparable à celui des sujets n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral.

### **8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants**

L'innocuité de la doravirine en tant que composant de DELSTRIGO<sup>®</sup> a été évaluée auprès de 45 enfants infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique ou n'ayant jamais été traités âgés de 12 à moins de 18 ans durant 24 semaines dans le cadre d'une étude ouverte (IMPAACT 2014 [Protocole 027]) [voir [Sujets pédiatriques](#)]. Le profil d'innocuité chez les enfants était similaire à celui observé chez les adultes. Aucun effet indésirable grave ou de grade 3 ou 4 n'a été rapporté. Aucun sujet n'a abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

D'autres effets indésirables ont été rapportés à une fréquence < 2 % chez les patients ayant participé aux études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD durant 96 semaines et à l'étude DRIVE-SHIFT durant 48 semaines; ils sont énumérés ci-dessous.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : douleur aux ganglions lymphatiques, neutropénie.

Troubles cardiaques : palpitations.

Troubles auditifs et labyrinthiques : mal des transports, vertiges.

Troubles oculaires : vision trouble.

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale, selles anormales, selles inhabituelles, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, malaise épigastrique, selles molles, flatulences, selles fréquentes, gastrite, trouble de la motilité gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, syndrome du côlon irritable, ténésme rectal.

Troubles généraux et au site d'administration : asthénie, gêne thoracique, douleur thoracique, frissons, œdème généralisé, malaise, douleur, pyrexie, soif.

Troubles hépatobiliaires : hépatite, lésions hépatocellulaires, hyperbilirubinémie.

Troubles du système immunitaire : syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire.

Infections et infestations : sinusite aiguë, chéilite angulaire, conjonctivite, folliculite, gastro-entérite, lymphogranulomatose vénérienne, herpès buccal, rhino-pharyngite, éruption cutanée pustuleuse.

Investigations : augmentation de l'alanine aminotransférase\* (ALAT), augmentation du taux d'amylase, augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), élévation de la créatine-phosphokinase sanguine, élévation du taux sanguin de triglycérides, diminution de la densité osseuse, diminution du pH gastrique, diminution de l'hémoglobine, élévation du taux de lipase, diminution du nombre de neutrophiles, perte de poids, gain pondéral.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : intolérance à l'alcool, diminution de l'appétit, hypertriglycéridémie, hypomagnésémie, hypophosphatémie, obésité, carence en vitamine D.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, dorsalgie, spasmes musculaires, douleur musculosquelettique, myalgie.

Troubles du système nerveux : sensation de brûlure, trouble cognitif, trouble de l'attention, dysgueusie, hyperesthésie, hypertonie, trouble de la mémoire, déficience mentale, migraine, paresthésie, piètre qualité du sommeil, présyncope.

Troubles psychiatriques : trouble d'adaptation, agressivité, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression, trouble d'anxiété généralisée, hallucinations, irritabilité, trouble de la libido, dépression majeure, altération de l'humeur, sautes d'humeur, trouble dépressif persistant, somnambulisme, idées suicidaires.

Troubles rénaux et urinaires : atteinte rénale aiguë, lithiase urinaire, lithiase rénale, pollakiurie, polyurie, insuffisance rénale, douleur dans la région rénale, trouble rénal.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toux, dyspnée, hypertrophie des amygdales.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : acné, alopecie, dermatite allergique, hyperhidrose, prurit, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, rosacée, dermatite séborrhéique, lésion cutanée, urticaire.

Troubles vasculaires : hypertension.

\* Observée chez 2,1 % des participants de l'étude DRIVE-SHIFT.

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives**

Le Tableau 3 présente le pourcentage de sujets ayant présenté certaines anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 (correspondant à une aggravation de l'état par rapport au grade initial) qui ont été traités avec PIFELTRO® ou l'association DRV + r lors de l'étude DRIVE-FORWARD, ou avec DELSTRIGO® ou l'association EFV/FTC/TDF lors de l'étude DRIVE-AHEAD.

**Tableau 3 – Certaines des anomalies dans les constantes biologiques de grades 2 à 4 rapportées lors des études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD (semaine 48)**

Constante biologique Terme privilégié (unité)	Limites	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
		PIFELTRO® + 2 INTI	DRV + r + 2 INTI	DELSTRIGO®	EFV/FTC/TDF
		Une fois par jour N = 383	Une fois par jour N = 383	Une fois par jour N = 364	Une fois par jour N = 364
<b>Tests de laboratoire – chimie du sang</b>					
Bilirubine totale (mg/dL)					
Grade 2	1,6 à < 2,6 × LSN	2 %	< 1 %	2 %	0 %
Grade 3 ou 4	≥ 2,6 × LSN	0 %	0 %	< 1 %	< 1 %
Créatinine (mmol/L)					
Grade 2	> 1,3 à 1,8 × LSN ou augmentation de > 26,5 mmol/L au-dessus des valeurs initiales	3 %	4 %	2 %	1 %
Grade 3 ou 4	> 1,8 × LSN ou augmentation de ≥ 1,5 fois au-dessus des valeurs initiales	2 %	3 %	2 %	1 %
Aspartate aminotransférase (UI/L)					
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	4 %	3 %	2 %	2 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	< 1 %	2 %	< 1 %	2 %
Alanine aminotransférase (UI/L)					
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	3 %	2 %	3 %	4 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	1 %	2 %	< 1 %	2 %
Phosphatase alcaline (UI/L)					
Grade 2	2,5 à < 5,0 × LSN	< 1 %	< 1 %	0 %	< 1 %
Grade 3 ou 4	≥ 5,0 × LSN	0 %	0 %	0 %	< 1 %
Lipase					
Grade 2	1,5 à < 3,0 × LSN	4 %	5 %	5 %	4 %
Grade 3 ou 4	≥ 3,0 × LSN	3 %	2 %	1 %	2 %
Créatine kinase (UI/L)					
Grade 2	6,0 à < 10,0 × LSN	2 %	3 %	2 %	2 %
Grade 3 ou 4	≥ 10,0 × LSN	3 %	4 %	2 %	3 %
LSN = limite supérieure de la normale. INTI = FTC/TDF ou ABC/3TC.					

Variations des taux lipidiques par rapport aux valeurs initiales

Le Tableau 4 présente les variations des taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total, de triglycérides et de HDL-cholestérol entre le début des études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD et la semaine 48. Les variations observées entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient comparables à celles obtenues à la semaine 48.

PIFELTRO® a un effet neutre sur les taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total et de triglycérides, comme l'indiquent les différences quant à la variation moyenne de ces valeurs entre le début de l'étude et la semaine 48. Les comparaisons portant sur le LDL-cholestérol et le cholestérol non HDL étaient prédéterminées; les différences étaient statistiquement significatives et montraient une supériorité de la doravirine quant à ces deux paramètres.

Le Tableau 4 présente les améliorations des taux de LDL-cholestérol, de cholestérol non HDL, de cholestérol total et de triglycérides observées par rapport au début de l'étude DRIVE-SHIFT chez les sujets en suppression virologique qui sont passés à DELSTRIGO® après un protocole de traitement contenant un inhibiteur de la protéase potentialisé par le ritonavir.

**Tableau 4 – Variation moyenne des taux lipidiques à jeun par rapport aux valeurs initiales lors des études DRIVE-FORWARD, DRIVE-AHEAD et DRIVE-SHIFT**

Paramètre de laboratoire Terme privilégié	DRIVE-FORWARD (aucun antécédent de traitement antirétroviral) Semaine 48		DRIVE-AHEAD (aucun antécédent de traitement antirétroviral) Semaine 48		DRIVE-SHIFT (présence d'une suppression virologique) Semaine 24	
	PIFELTRO® + 2 INTI  Une fois par jour  N = 320	DRV + r + 2 INTI  Une fois par jour  N = 311	DELSTRIGO®  Une fois par jour  N = 320	EFV/FTC/TDF  Une fois par jour  N = 307	DELSTRIGO® (semaines 0 à 24) Une fois par jour  N = 244	IP + ritonavir (semaines 0 à 24) Une fois par jour  N = 124
LDL-cholestérol (mmol/L) <sup>p</sup>	-0,12	0,25	-0,05	0,21	-0,42	-0,07
Cholestérol non HDL (mmol/L) <sup>p</sup>	-0,14	0,36	-0,11	0,33	-0,64	-0,05
Cholestérol total (mmol/L)	-0,04	0,47	-0,06	0,55	-0,68	-0,01
Triglycérides (mmol/L)	-0,03	0,28	-0,14	0,24	-0,50	-0,00
HDL-cholestérol (mmol/L)	0,10	0,11	0,05	0,22	-0,03	0,05
<p>Les sujets qui prenaient des hypolipémiants au début de l'étude ont été exclus de ces analyses (dans l'étude DRIVE-FORWARD – PIFELTRO® : n = 12 et DRV + r : n = 14; dans l'étude DRIVE-AHEAD – DELSTRIGO® : n = 15 et EFV/FTC/TDF : n = 10; dans l'étude DRIVE-SHIFT – DELSTRIGO® : n = 26 et IP + ritonavir : n = 13). Si les sujets avaient commencé à prendre un hypolipémiant après le début de l'étude, la dernière valeur à jeun mesurée pendant le traitement (avant qu'ils commencent à prendre l'hypolipémiant) était reportée en aval (dans l'étude DRIVE-FORWARD – PIFELTRO® : n = 6 et DRV + r : n = 4; dans l'étude DRIVE-AHEAD – DELSTRIGO® : n = 3 et EFV/FTC/TDF : n = 8; dans l'étude DRIVE-SHIFT – DELSTRIGO® : n = 4 et IP + ritonavir : n = 2).</p> <p><sup>p</sup> Les valeurs p du test de l'hypothèse prédéterminée pour la différence entre les traitements étaient &lt; 0,0001.</p> <p>INTI = FTC/TDF ou ABC/3TC.</p>						

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été mentionnés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation menée auprès des patients recevant des schémas thérapeutiques contenant de la doravirine. Comme les effets indésirables survenant après la mise en marché sont signalés spontanément par les sujets issus d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'estimer leur fréquence de façon fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : nécrolyse épidermique toxique

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

#### Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes

Étant donné que la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de cette enzyme peuvent affecter l'élimination de la doravirine. L'administration concomitante de PIFELTRO® et de médicaments qui sont des inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la doravirine et réduire son effet thérapeutique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). L'administration concomitante de PIFELTRO® et de médicaments qui sont des inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la doravirine.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

À raison d'une dose de 100 mg une fois par jour, la doravirine n'est pas susceptible d'avoir un effet cliniquement pertinent sur les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par les enzymes du CYP.

Le Tableau 5 présente les interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes avec PIFELTRO®, mais il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

**Tableau 5 – Interactions médicamenteuses établies ou potentiellement importantes : une modification de la dose ou du schéma thérapeutique peut être recommandée d'après les études portant sur les interactions médicamenteuses ou les interactions prévues**

Classe thérapeutique du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
<b>Antiviraux anti-VIH</b>		
Éfavirenz <sup>b</sup> Étravirine Névirapine	↓ doravirine	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec l'éfavirenz, l'étravirine et la névirapine peut diminuer la concentration plasmatique de la doravirine (induction du CYP3A).
IP potentialisés par le ritonavir <sup>†</sup> (atazanavir, darunavir, fosamprénavir, indinavir <sup>1</sup> , lopinavir, saquinavir, tipranavir)	↑ doravirine	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec des IP potentialisés par le ritonavir ou avec l'élvitégravir potentialisé par le ritonavir peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de la doravirine (inhibition des enzymes du CYP3A).

Classe thérapeutique du médicament concomitant : nom du médicament	Effet sur la concentration	Commentaire clinique
Elvitégravir potentialisé par le ritonavir	↔ IP potentialisés ↔ elvitégravir	Aucun ajustement de la dose n'est requis lorsque PIFELTRO® est administré avec des IP potentialisés par le ritonavir ou avec l'elvitégravir potentialisé par le ritonavir.
IP potentialisés par le cobicistat (darunavir, atazanavir)	↑ doravirine	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec des IP potentialisés par le cobicistat ou avec l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de la doravirine (inhibition des enzymes du CYP3A).
Elvitégravir potentialisé par le cobicistat	↔ IP potentialisés ↔ elvitégravir	Aucun ajustement de la dose n'est requis lorsque PIFELTRO® est administré avec des IP potentialisés par le cobicistat ou avec l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat.
IP non potentialisés (atazanavir, fosamprénavir, indinavir <sup>1</sup> , nelfinavir)	↑ doravirine  ↔ IP non potentialisés	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec des IP non potentialisés peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de la doravirine (inhibition des enzymes du CYP3A).  Aucun ajustement de la dose n'est requis lorsque PIFELTRO® est administré avec des IP non potentialisés.
<b>Antimycobactériens</b>		
Rifabutine <sup>p</sup>	↓ doravirine  ↔ rifabutine	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec la rifabutine peut entraîner une baisse de la concentration plasmatique de la doravirine (induction des enzymes du CYP3A).  Si PIFELTRO® est administré avec la rifabutine, prendre un comprimé de PIFELTRO® deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) [voir <a href="#">4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique</a> ].
<b>Agents antifongiques azolés</b>		
Fluconazole Itraconazole Kétoconazole <sup>p</sup> Posaconazole	↑ doravirine	L'utilisation concomitante de PIFELTRO® avec des agents antifongiques azolés peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique de PIFELTRO® (inhibition des enzymes du CYP3A).
Voriconazole	↔ agents antifongiques azolés	Aucun ajustement de la dose de la doravirine n'est requis lorsque PIFELTRO® est administré avec des agents antifongiques azolés.
<p>↑ = augmentation; ↓ = diminution; ↔ = aucun changement; IP = inhibiteurs de la protéase.  <sup>p</sup> L'interaction entre PIFELTRO® et le médicament a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique.  <sup>†</sup> L'interaction a été évaluée avec le ritonavir seulement.  Toutes les autres interactions médicament-médicament présentées sont prévues d'après les voies métaboliques et d'élimination connues.  <sup>1</sup> Non commercialisé au Canada.</p>		



### Médicaments ne faisant l'objet d'aucune interaction observée ou prévue avec PIFELTRO®

Les interactions médicament-médicament entre PIFELTRO® et les médicaments suivants ont été évaluées dans le cadre d'études cliniques et aucun ajustement de la dose n'est requis pour l'un ou l'autre de ces médicaments (voir la section ci-après intitulée [Études sur les interactions médicamenteuses](#)) : hydroxyde d'aluminium/hydroxyde de magnésium/antiacide contenant de la siméthicone, pantoprazole, atorvastatine, contraceptif oral contenant de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel, metformine, méthadone, midazolam, sofosbuvir/lédipasvir, elbasvir/grazoprévir, dolutégravir, lamivudine ou fumarate de ténofovir disoproxil.

Aucune interaction médicament-médicament pertinente sur le plan clinique n'est prévue lorsque PIFELTRO® est administré conjointement avec l'abacavir, l'emtricitabine, l'enfuvirtide, le raltégravir, le maraviroc, le ténofovir alafénamide, la buprénorphine, la naloxone, le daclatasvir, le siméprévir, le diltiazem, le vérapamil, la rosuvastatine, la simvastatine, la canagliflozine, le liraglutide, la sitagliptine, le lisinopril ou l'oméprazole.

### Études sur les interactions médicamenteuses

Étant donné que la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A, les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de cette enzyme peuvent affecter l'élimination de la doravirine. L'administration concomitante de la doravirine et de médicaments inducteurs du CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de la doravirine. L'administration concomitante de la doravirine et de médicaments inhibiteurs du CYP3A peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de la doravirine.

La doravirine n'est pas susceptible d'avoir un effet cliniquement pertinent sur l'exposition à des produits médicinaux métabolisés par les enzymes du CYP. Des études sur les interactions médicamenteuses ont été réalisées avec la doravirine et d'autres médicaments susceptibles d'être administrés conjointement avec elle ou couramment utilisés pour les tests d'interactions pharmacocinétiques. Le Tableau 6 présente un résumé des effets de l'administration concomitante de la doravirine et d'autres médicaments sur les valeurs de la  $C_{max}$ , de l'ASC et de la  $C_{24h}$  de la doravirine. Le Tableau 7 présente un résumé des effets de l'administration concomitante de la doravirine et d'autres médicaments sur les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC de ces autres médicaments.

**Tableau 6 – Interactions médicamenteuses : variations des valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la doravirine en présence d'un médicament administré conjointement**

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique de la doravirine avec/sans médicament administré conjointement (aucun effet = 1,00)		
				ASC <sup>b</sup>	$C_{max}$	$C_{24h}$
<b>Agents antifongiques azolés</b>						
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	10	3,06 (2,85 à 3,29)	1,25 (1,05 à 1,49)	2,75 (2,54 à 2,98)
<b>Antimycobactériens</b>						
rifampine	Dose unique de 600 mg	Dose unique de 100 mg	11	0,91 (0,78 à 1,06)	1,40 (1,21 à 1,63)	0,90 (0,80 à 1,01)
	600 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	10	0,12 (0,10 à 0,15)	0,43 (0,35 à 0,52)	0,03 (0,02 à 0,04)

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique de la doravirine avec/sans médicament administré conjointement (aucun effet = 1,00)		
				ASC <sup>b</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24 h</sub>
rifabutine	300 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	12	0,50 (0,45 à 0,55)	0,99 (0,85 à 1,15)	0,32 (0,28 à 0,35)
<b>Antiviraux anti-VIH</b>						
ritonavir	100 mg 2 f.p.j.	Dose unique de 50 mg	8	3,54 (3,04 à 4,11)	1,31 (1,17 à 1,46)	2,91 (2,33 à 3,62)
dolutégravir	50 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j.	11	1,00 (0,89 à 1,12)	1,06 (0,88 à 1,28)	0,98 (0,88 à 1,09)
éfavirenz <sup>†</sup>	600 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j. le jour 1	17	0,38 (0,33 à 0,45)	0,65 (0,58 à 0,73)	0,15 (0,10 à 0,23)
	600 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j. à l'état d'équilibre	17	0,68 (0,58 à 0,80)	0,86 (0,77 à 0,97)	0,50 (0,39 à 0,64)
fumarate de ténofovir disoproxil	300 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	7	0,95 (0,80 à 1,12)	0,80 (0,64 à 1,01)	0,94 (0,78 à 1,12)
lamivudine + fumarate de ténofovir disoproxil	Dose unique de lamivudine à 300 mg + dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg	Dose unique de 100 mg	15	0,96 (0,87 à 1,06)	0,97 (0,88 à 1,07)	0,94 (0,83 à 1,06)
<b>Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C</b>						
elbasvir + grazoprévir	elbasvir à 50 mg 1 f.p.j. + grazoprévir à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	12	1,56 (1,45 à 1,68)	1,41 (1,25 à 1,58)	1,61 (1,45 à 1,79)
lédipasvir + sofosbuvir	Dose unique de lédipasvir à 90 mg + dose unique de sofosbuvir à 400 mg	Dose unique de 100 mg	14	1,15 (1,07 à 1,24)	1,11 (0,97 à 1,27)	1,24 (1,13 à 1,36)
<b>Agents acidoréducteurs</b>						
antiacide (hydroxyde d'aluminium et hydroxyde de magnésium en suspension orale)	Dose unique de 20 mL	Dose unique de 100 mg	14	1,01 (0,92 à 1,11)	0,86 (0,74 à 1,01)	1,03 (0,94 à 1,12)
pantoprazole	40 mg 1 f.p.j.	Dose unique de 100 mg	13	0,83 (0,76 à 0,91)	0,88 (0,76 à 1,01)	0,84 (0,77 à 0,92)

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique de la doravirine avec/sans médicament administré conjointement (aucun effet = 1,00)		
				ASC <sup>b</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24 h</sub>
<b>Analgésiques opioïdes</b>						
méthadone	Dose individualisée de 20 à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	14	0,74 (0,61 à 0,90)	0,76 (0,63 à 0,91)	0,80 (0,63 à 1,03)

IC = intervalle de confiance; f.p.j. = fois par jour.  
<sup>b</sup>ASC<sub>0-∞</sub> pour la dose unique; ASC<sub>0-24 h</sub> pour la prise une fois par jour.  
<sup>†</sup>L'interaction a été évaluée après l'arrêt du traitement avec l'éfavirenz.

**Tableau 7 – Interactions médicamenteuses : variations des valeurs des paramètres pharmacocinétiques des médicaments administrés conjointement avec la doravirine**

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique du médicament administré avec/sans doravirine (aucun effet = 1,00)		
				ASC <sup>b</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24 h</sub>
<b>Substrat du CYP3A</b>						
midazolam	Dose unique de 2 mg	120 mg 1 f.p.j.	7	0,82 (0,70 à 0,97)	1,02 (0,81 à 1,28)	–
<b>Antiviraux anti-VIH</b>						
dolutégravir	50 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j.	11	1,36 (1,15 à 1,62)	1,43 (1,20 à 1,71)	1,27 (1,06 à 1,53)
lamivudine	Dose unique de lamivudine à 300 mg + dose unique de fumarate de ténofovir disoproxil à 300 mg	Dose unique de 100 mg	15	0,94 (0,88 à 1,00)	0,92 (0,81 à 1,05)	–
fumarate de ténofovir disoproxil				1,11 (0,97 à 1,28)	1,17 (0,96 à 1,42)	–
<b>Antiviraux utilisés pour traiter l'hépatite C</b>						
elbasvir	elbasvir à 50 mg 1 f.p.j. + grazoprévir à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	12	0,96 (0,90 à 1,02)	0,96 (0,91 à 1,01)	0,96 (0,89 à 1,04)
grazoprévir				1,07 (0,94 à 1,23)	1,22 (1,01 à 1,47)	0,90 (0,83 à 0,96)
lédipasvir	Dose unique de lédipasvir à 90 mg + dose unique de sofosbuvir à 400 mg	Dose unique de 100 mg	14	0,92 (0,80 à 1,06)	0,91 (0,80 à 1,02)	–
sofosbuvir				1,04 (0,91 à 1,18)	0,89 (0,79 à 1,00)	–
GS-331007 <sup>2</sup>				1,03 (0,98 à 1,09)	1,03 (0,97 à 1,09)	–
<b>Contraceptifs oraux</b>						
éthynylestradiol	Dose unique d'éthinylestradiol à 0,03 mg + lévonorgestrel à 0,15 mg	100 mg 1 f.p.j.	19	0,98 (0,94 à 1,03)	0,83 (0,80 à 0,87)	–
lévonorgestrel				1,21 (1,14 à 1,28)	0,96 (0,88 à 1,05)	–

Médicament administré conjointement	Posologie du médicament administré conjointement	Posologie de la doravirine	N	Rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) de la pharmacocinétique du médicament administré avec/sans doravirine (aucun effet = 1,00)		
				ASC <sup>p</sup>	C <sub>max</sub>	C <sub>24 h</sub>
<b>Statines</b>						
atorvastatine	Dose unique de 20 mg	100 mg 1 f.p.j.	14	0,98 (0,90 à 1,06)	0,67 (0,52 à 0,85)	–
<b>Antidiabétiques</b>						
metformine	Dose unique de 1 000 mg	100 mg 1 f.p.j.	14	0,94 (0,88 à 1,00)	0,94 (0,86 à 1,03)	–
<b>Analgésiques opioïdes</b>						
méthadone (R-méthadone)	Dose individualisée de 20 à 200 mg 1 f.p.j.	100 mg 1 f.p.j.	14	0,95 (0,90 à 1,01)	0,98 (0,93 à 1,03)	0,95 (0,88 à 1,03)
méthadone (S-méthadone)				0,98 (0,90 à 1,06)	0,97 (0,91 à 1,04)	0,97 (0,86 à 1,10)

IC = intervalle de confiance; f.p.j. = une fois par jour. <sup>p</sup> ASC<sub>0-∞</sub> pour la dose unique; ASC<sub>0-24 h</sub> pour la prise une fois par jour.  
<sup>2</sup> Principal métabolite nucléosidique circulant du sofosbuvir.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'un seul comprimé PIFELTRO® à 100 mg à des sujets en bonne santé, avec un repas riche en matières grasses, comparativement à des patients à jeun, a entraîné une augmentation de 16 % et de 36 % de l'ASC et de la C<sub>24 h</sub> de la doravirine, respectivement, mais la C<sub>max</sub> n'a pas été affectée de manière significative (hausse de 3 %).

PIFELTRO® peut être pris avec ou sans aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

L'administration concomitante de millepertuis, un inducteur puissant du CYP3A, peut diminuer de façon significative la concentration plasmatique de la doravirine, ce qui peut entraîner une perte de son effet thérapeutique et l'émergence possible d'une résistance.

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

### 9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux examens de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

PIFELTRO® contient un antiviral, la doravirine, laquelle est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

## 10.2 Pharmacodynamie

### Effets sur l'électrocardiogramme

À une dose de 1 200 mg, qui correspond environ à quatre fois la concentration maximale observée à la suite de l'administration de la dose maximale approuvée, la doravirine ne prolonge pas l'intervalle QT de façon pertinente sur le plan clinique.

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la doravirine a été étudiée chez des sujets en bonne santé et chez des sujets infectés par le VIH-1. La pharmacocinétique de la doravirine est comparable chez les sujets en bonne santé et chez ceux infectés par le VIH-1. L'état d'équilibre est généralement atteint le jour 2 de l'administration d'une dose monoquotidienne du médicament; les rapports d'accumulation sont de 1,2 à 1,4 pour l' $ASC_{0-24\text{ h}}$ , la  $C_{\text{max}}$  et la  $C_{24\text{ h}}$ . La pharmacocinétique de la doravirine à l'état d'équilibre présentée ci-dessous, obtenue après l'administration d'une dose de 100 mg une fois par jour à des sujets infectés par le VIH-1, est fondée sur une analyse pharmacocinétique de population.

Paramètre MG [CV (%)]	$ASC_{0-24\text{ h}}$ (mcg•h/mL)	$C_{\text{max}}$ mcg/mL	$C_{24\text{ h}}$ mcg/mL
Doravirine à 100 mg une fois par jour	16,1 (29)	0,962 (19)	0,396 (63)

MG = moyenne géométrique; CV (%) = coefficient de variation géométrique.

### Absorption

Après l'administration par voie orale, la concentration plasmatique maximale est obtenue en l'espace de deux heures. La biodisponibilité absolue de la doravirine est d'environ 64 % du comprimé de 100 mg.

### Distribution :

Après l'administration d'une microdose par voie intraveineuse, le volume de distribution de la doravirine est de 60,5 L. Le pourcentage de liaison de la doravirine aux protéines plasmatiques est d'environ 76 %.

### Métabolisme :

D'après des données *in vitro*, la doravirine est principalement métabolisée par le CYP3A.

### Élimination

La demi-vie terminale ( $t_{1/2}$ ) de la doravirine est d'environ 15 heures. La doravirine est principalement éliminée après une réaction métabolique oxydative. L'excrétion urinaire du médicament sous forme inchangée est mineure. L'excrétion biliaire du médicament sous forme inchangée n'est pas censée être significative.

### Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

Les niveaux d'exposition moyens à la doravirine observés chez les 54 enfants âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg dans le cadre de l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027) étaient similaires à ceux rapportés chez les adultes ayant reçu une seule dose de doravirine à 100 mg ou DELSTRIGO® à raison d'une fois par jour.

**Tableau 8 – Pharmacocinétique de la doravirine à l'état d'équilibre après l'administration d'une seule dose de doravirine à 100 mg ou de DELSTRIGO® à raison d'une fois par jour chez des enfants infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg**

Paramètre MG (CV [%])*	ASC <sub>0-24</sub> (mcg•h/mL)	C <sub>max</sub> (mcg/mL)	C <sub>24 h</sub> (mcg/mL)
<b>Doravirine<sup>†</sup></b>	<b>16,4 (24)</b>	<b>1,03 (16)</b>	<b>0,379 (42)</b>
* Présenté comme moyenne géométrique (CV [%] : coefficient de variation géométrique)			
<sup>†</sup> D'après l'analyse pharmacocinétique de population (n = 53 pesant ≥ 45 kg, n = 1 pesant ≥ 35 kg à < 45 kg)			
ASC = aire sous la courbe concentration-temps; C <sub>max</sub> = concentration maximale; C <sub>24 h</sub> = concentration à 24 heures.			

La pharmacocinétique et les recommandations posologiques de PIFELTRO® concernant les patients de moins de 12 ans et pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

- Personnes âgées**  
Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été établie quant à la pharmacocinétique de la doravirine chez les sujets de 65 ans et plus, comparativement aux sujets de moins de 65 ans lors d'une étude de phase I ou d'une analyse pharmacocinétique de population.
- Sexe**  
Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été établie quant à la pharmacocinétique de la doravirine entre les hommes et les femmes.
- Origine ethnique**  
Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été établie quant à la pharmacocinétique de la doravirine selon l'origine ethnique d'après une analyse pharmacocinétique de population sur la doravirine portant sur des sujets en bonne santé et des sujets infectés par le VIH-1.
- Insuffisance hépatique**  
La doravirine est principalement métabolisée et éliminée par le foie. On n'a noté aucune différence importante sur le plan clinique quant à la pharmacocinétique de la doravirine lors d'une étude qui visait à comparer huit sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) avec huit sujets non atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La doravirine n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).
- Insuffisance rénale**  
L'excrétion rénale de la doravirine est mineure : environ 6 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée dans l'urine. Lors d'une étude visant à comparer huit sujets atteints d'insuffisance rénale grave avec huit sujets non atteints d'insuffisance rénale, l'exposition à une seule dose de doravirine était 43 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave. D'après une analyse de la pharmacocinétique de population, la fonction rénale n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la doravirine. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou grave. La doravirine n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'une maladie rénale au stade terminal, et n'a pas été étudiée chez des patients sous dialyse.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver PIFELTRO® dans le flacon d'origine. Garder le flacon hermétiquement fermé afin de protéger les comprimés de l'humidité. Ne pas retirer le dessiccant du flacon.  
Conserver PIFELTRO® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune exigence particulière.

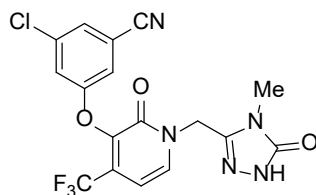
## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : doravirine  
Nom chimique : 3-chloro-5-[[1-[(4,5-dihydro-4-méthyl-5-oxo-1H-1,2,4-triazol-3-yl)méthyl]-1,2-dihydro-2-oxo-4-(trifluorométhyl)-3-pyridinyl]oxy]benzonnitrile

Formule moléculaire  
et masse moléculaire : C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 425,75  
Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La doravirine est presque insoluble dans l'eau.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques par indication

Tableau 9 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les études cliniques menés auprès de sujets infectés par le VIH-1

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
P018 (DRIVE-FORWARD)	Étude internationale, multicentrique, à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par comparateur actif et un placebo (quatre comprimés dans chaque groupe) menée auprès de patients n'ayant jamais été traités	PIFELTRO® à 100 mg ou DRV + r à 800 mg/100 mg, chaque groupe recevant également l'association FTC/TDF ou l'association ABC/3TC.  Prise orale, une fois par jour  48 semaines et 96 semaines	766	35,2 ans  (18 à 69 ans)	Hommes : 645  Femmes : 121
P021 (DRIVE-AHEAD)	Étude internationale, multicentrique, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par comparateur actif menée auprès de patients n'ayant jamais été traités	DELSTRIGO® (doravirine/lamivudine/fumarate de ténofovir disoproxil) ou EFV/FTC/TDF  Prise orale, une fois par jour  48 semaines et 96 semaines	728	33,1 ans  (18 à 70 ans)	Hommes : 616  Femmes : 112



N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
P024 (DRIVE-SHIFT)	Étude internationale, multicentrique, avec répartition aléatoire, ouverte et contrôlée par comparateur actif menée auprès de patients présentant une suppression virologique	<p><u>Groupe de substitution immédiate (GSI) : DELSTRIGO®</u></p> <p>Prise orale, une fois par jour 48 semaines</p> <p><u>Groupe de substitution retardée (GSR) :</u></p> <p>IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat OU elvitégravir potentialisé par le cobicistat OU un INNTI, chacun administré avec deux INTI</p> <p>Prise orale, dose et fréquence établies selon le traitement initial de 24 semaines, puis passage à DELSTRIGO®</p> <p>Prise orale, une fois par jour Semaines 24 à 48</p>	670	43,3 ans  (21 à 71 ans)	Hommes : 566  Femmes : 104

### Sujets adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral

L'efficacité de PIFELTRO® (doravirine) repose sur des analyses de données à 48 semaines provenant de deux études de phase III multicentriques, avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par comparateur actif (DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD) menées chez des sujets infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (n = 1 494).

Lors de l'étude DRIVE-FORWARD, 766 sujets ont été répartis au hasard et ont reçu au moins une dose de PIFELTRO® une fois par jour ou de DRV + r à 800 mg/100 mg une fois par jour, en plus de l'association emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (FTC/TDF) ou abacavir/lamivudine (ABC/3TC), selon le choix du chercheur. Les caractéristiques démographiques initiales étaient semblables chez les groupes de traitement.

Lors de l'étude DRIVE-AHEAD, 728 sujets ont été répartis au hasard et ont reçu au moins une dose de DELSTRIGO® ou d'EFV/FTC/TDF une fois par jour. Les caractéristiques démographiques initiales étaient semblables chez les groupes de traitement.

Le Tableau 10 résume les caractéristiques démographiques initiales des patients lors des études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD.

**Tableau 10 – Caractéristiques démographiques initiales d’adultes infectés par le VIH-1 n’ayant jamais reçu un traitement antirétroviral et ayant participé à l’étude DRIVE-FORWARD ou DRIVE-AHEAD (semaine 48)**

	DRIVE-FORWARD P018		DRIVE-AHEAD P021	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour (N = 383)	Comparateur Une fois par jour (N = 383)	DELSTRIGO® Une fois par jour (N = 364)	Comparateur Une fois par jour (N = 364)
<b>Sexe, n (%)</b>				
Hommes	319 (83,3)	326 (85,1)	305 (83,8)	311 (85,4)
Femmes	64 (16,7)	57 (14,9)	59 (16,2)	53 (14,6)
<b>Race, n (%)</b>				
Amérindienne ou autochtone de l’Alaska	3 (0,8)	3 (0,8)	10 (2,7)	6 (1,6)
Asiatique	7 (1,8)	7 (1,8)	59 (16,2)	65 (17,9)
Noire ou afro-américaine	86 (22,5)	88 (23,0)	67 (18,4)	68 (18,7)
Multiple	6 (1,6)	2 (0,5)	51 (14,0)	55 (15,1)
Autochtones d’Hawaï ou d’une autre île du Pacifique	1 (0,3)	2 (0,5)	–	–
Blanche	280 (73,1)	280 (73,1)	177 (48,6)	170 (46,7)
Donnée manquante	0 (0,0)	1 (0,3)	–	–
<b>Origine ethnique, n (%)</b>				
Hispanique ou latine	93 (24,3)	86 (22,5)	126 (34,6)	120 (33,0)
Autre qu’hispanique ou latine	284 (74,2)	290 (75,7)	236 (64,8)	238 (65,4)
Inconnue	6 (1,6)	7 (1,8)	2 (0,5)	6 (1,6)
<b>Région, n (%)</b>				
Afrique	23 (6,0)	22 (5,7)	37 (10,2)	27 (7,4)
Asie/Pacifique	12 (3,1)	3 (0,8)	59 (16,2)	62 (17,0)
Europe	170 (44,4)	179 (46,7)	88 (24,2)	94 (25,8)
Amérique latine	38 (9,9)	33 (8,6)	89 (24,5)	87 (23,9)
Amérique du Nord	140 (36,6)	146 (38,1)	91 (25,0)	94 (25,8)
<b>Âge (années)</b>				
18 à 64	381 (99,5)	379 (99,0)	362 (99,5)	362 (99,5)
≥ 65	2 (0,5)	4 (1,0)	2 (0,5)	2 (0,5)
Moyenne (É.T.)	34,8 (10,5)	35,7 (10,7)	33,6 (10,5)	32,7 (9,9)
Médiane (min, max)	33,0 (18 à 68)	34,0 (18 à 69)	32,0 (18 à 70)	30,0 (18 à 69)
<b>Nombre initial de cellules T CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>				
N <sup>†</sup>	383	383	364	364
Moyenne (É.T.)	432,6 (208,4)	411,9 (229,6)	434,9 (217,9)	415,5 (210,6)
Médiane (min, max)	410,0 (19 à 1 822)	393,0 (19 à 1 303)	413,5 (19 à 1 399)	388,0 (19 à 1 452)

	DRIVE-FORWARD P018		DRIVE-AHEAD P021	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour (N = 383)	Comparateur Une fois par jour (N = 383)	DELSTRIGO® Une fois par jour (N = 364)	Comparateur Une fois par jour (N = 364)
<b>Nombre initial de cellules T CD4+ (%)</b>				
≤ 50 cellules/mm <sup>3</sup>	6 (1,6)	19 (5,0)	9 (2,5)	10 (2,7)
> 50 cellules/mm <sup>3</sup> et ≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	36 (9,4)	48 (12,5)	35 (9,6)	35 (9,9)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	41 (89,0)	316 (82,5)	320 (87,9)	318 (87,4)
<b>Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 (log<sub>10</sub> copies/mL) au début de l'étude</b>				
N <sup>†</sup>	383	382	364	364
Moyenne (É.T.)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)	4,4 (0,7)
Médiane (min, max)	4,4 (2,0 à 6,4)	4,4 (2,4 à 6,5)	4,4 (2,4 à 6,1)	4,5 (2,6 à 6,4)
<b>Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 (copies/mL) au début de l'étude</b>				
N <sup>†</sup>	383	382	364	364
Moyenne géométrique	26 917,6	26 630,5	23 760,4	29 087,1
Médiane (min, max)	27 073,0 (105 à 2 776 658)	27 357,0 (235 à 3 272 236)	22 438,5 (259 à 1 268 560)	25 467,5 (403 à 2 692 740)
<b>Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 au début de l'étude, n (%)</b>				
≤ 100 000 copies/mL	300 (78,3)	308 (80,4)	291 (79,9)	282 (77,5)
> 100 000 copies/mL	83 (21,7)	74 (19,3)	73 (20,1)	82 (22,5)
Donnée manquante	0 (0,0)	1 (0,3)	-	-
<b>Antécédents de manifestation du SIDA, n (%)</b>				
Oui	36 (9,4)	37 (9,7)	46 (12,6)	53 (14,6)
Non	347 (90,6)	346 (90,3)	318 (87,4)	311 (85,4)
<b>Strate, n (%)</b>				
Taux d'ARN du VIH ≤ 100 000 lors de la sélection	290 (75,7)	289 (75,5)	275 (75,5)	274 (75,3)
Taux d'ARN du VIH > 100 000 lors de la sélection	93 (24,3)	94 (24,5)	89 (24,5)	90 (24,7)
Truvada*	333 (86,9)	335 (87,5)	-	-
Kivexa*	50 (13,1)	48 (12,5)	-	-
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	-	-	19 (5,2)	18 (4,9)
Non porteur des virus de l'hépatite B et C	-	-	345 (94,8)	346 (95,1)
<b>Porteur du virus de l'hépatite au début de l'étude<sup>††</sup></b>				
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	11 (2,9)	18 (4,7)	11 (3,0)	9 (2,5)

	DRIVE-FORWARD P018		DRIVE-AHEAD P021	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour (N = 383)	Comparateur Une fois par jour (N = 383)	DELSTRIGO® Une fois par jour (N = 364)	Comparateur Une fois par jour (N = 364)
Porteur du virus de l'hépatite B seulement	4 (1,0)	12 (3,1)	9 (2,5)	8 (2,2)
Porteur du virus de l'hépatite C seulement	7 (1,8)	6 (1,6)	2 (0,5)	1 (0,3)
<b>Sous-type viral, n (%)</b>				
Sous-type B	266 (69,5)	272 (71,0)	232 (63,7)	253 (69,5)
Sous-type non-B	117 (30,5)	111 (29,0)	130 (35,7)	111 (30,5)
Donnée manquante	–	–	2 (0,5)	0 (0,0)
<p>† Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse.</p> <p>†† Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou résultat positif pour l'ARN du virus de l'hépatite C au test quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche du virus de l'hépatite C.</p> <p>N = nombre de sujets répartis au hasard et traités dans chaque groupe de traitement.</p> <p>n (%) = nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie.</p>				
<b>P018</b>				
Remarque : La doravirine à 100 mg 1 f.p.j. et l'association darunavir/ritonavir à 800 mg/100 mg 1 f.p.j. ont été administrées avec Truvada* ou Kivexa*.				
<b>P021</b>				
Vingt et un (21) sujets testés positifs au départ pour l'hépatite B et/ou C ont par la suite été déclarés négatifs sur la base d'analyses de laboratoire. Quatre (4) sujets testés négatifs pour l'hépatite B et C au départ ont par la suite été déclarés positifs sur la base d'analyses de laboratoire.				

Le Tableau 11 présente les résultats à 48 semaines des études DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD. Les données sont présentées côte à côte par souci de simplicité; des comparaisons directes entre différentes études ne doivent pas être faites, car la méthodologie des études diffère.

Lors de l'étude DRIVE-FORWARD, PIFELTRO® a montré, à la semaine 48, une efficacité constante quels que soient les caractéristiques démographiques et les facteurs pronostiques initiaux, y compris le sexe, la race, l'origine ethnique, le traitement de fond par des INTI, le taux d'ARN du VIH-1 au début de l'étude ( $\leq 100\,000$  ou  $> 100\,000$  copies/mL), le nombre de cellules T CD4+ et les sous-types viraux. Les nombres moyens de cellules T CD4+ dans les groupes PIFELTRO® et DRV + r ont augmenté de 193 et de 186 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement, par rapport au début de l'étude. À la semaine 96, d'après l'analyse sommaire de la Food and Drug Administration (FDA), l'efficacité était plus élevée dans le groupe recevant la doravirine que dans celui recevant l'association DRV + r : 73,1 % (277/379) et 66,0 % (248/376) des participants des groupes doravirine et DRV + r, respectivement, ont atteint un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL, l'écart entre les traitements étant estimé à 7,1 % (IC à 95 % : 0,5 à 13,7). Ces résultats appuient la non-infériorité de PIFELTRO® par rapport à l'association DRV + r précédemment établie à la semaine 48.

Durant l'étude DRIVE-AHEAD, DELSTRIGO® a montré, à la semaine 48, une efficacité constante quels que soient les caractéristiques démographiques et les facteurs pronostiques initiaux, y compris le sexe, la race, l'origine ethnique, le taux d'ARN du VIH-1 au début de l'étude ( $\leq 100\ 000$  ou  $> 100\ 000$  copies/mL), le nombre de cellules T CD4+ et les sous-types viraux. Les nombres moyens de cellules T CD4+ dans les groupes DELSTRIGO® et EFV/FTC/TDF ont augmenté de 198 et de 188 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement. À la semaine 96, d'après l'analyse sommaire de la FDA, l'efficacité observée dans le groupe de patients recevant DELSTRIGO® était comparable à celle constatée dans le groupe de patients recevant l'association EFV/FTC/TDF relativement à la proportion de participants ayant atteint un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL; cette observation appuie la non-infériorité de DELSTRIGO® par rapport au traitement d'association EFV/FTC/TDF précédemment établie à la semaine 48. Plus précisément, 77,5 % (282/364) et 73,6 % (268/364) des participants recevant respectivement DELSTRIGO® et l'association EFV/FTC/TDF ont atteint un taux d'ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL; l'écart entre les traitements était estimé à 3,8 % (IC à 95 % : -2,4 à 10,0).

**Tableau 11 – Résultats virologiques obtenus chez des adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral (48 semaines)**

Résultats	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour	Comparateur Une fois par jour	DELSTRIGO® Une fois par jour	Comparateur Une fois par jour
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>	321 (84 %)	306 (80 %)	307 (84 %)	294 (81 %)
Différences entre les traitements (IC à 95 %) <sup>p</sup>	3,9 % (-1,6 % à 9,4 %)		3,5 % (-2,0 % à 9,0 %)	
<b>Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL<sup>†</sup></b>	43 (11 %)	50 (13 %)	39 (11 %)	37 (10 %)
<b>Aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle de la semaine 48</b>	19 (5 %)	27 (7 %)	18 (5 %)	33 (9 %)
Raisons				
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>‡</sup>	5 (1 %)	11 (3 %)	9 (2 %)	24 (7 %)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons <sup>§</sup>	11 (3 %)	15 (4 %)	9 (2 %)	8 (2 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle, mais participant à l'étude	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)	0 (0 %)	1 (< 1 %)
<b>Proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est &lt; 50 copies/mL à la semaine 48, selon la catégorie de caractéristiques démographiques initiales</b>				
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Sexe</b>				
Hommes	269/319 (84 %)	268/326 (82 %)	257/305 (84 %)	250/311 (80 %)
Femmes	52/64 (81 %)	38/57 (67 %)	50/59 (85 %)	44/53 (83 %)
<b>Race</b>				
Blanche	244/280 (87 %)	232/280 (83 %)	149/177 (84 %)	138/170 (81 %)
Race autre que blanche	77/103 (75 %)	74/103 (73 %)	158/187 (84 %)	156/194 (80 %)

Résultats	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	PIFELTRO® + 2 INTI Une fois par jour	Comparateur Une fois par jour	DELSTRIGO® Une fois par jour	Comparateur Une fois par jour
	N = 383	N = 383	N = 364	N = 364
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Origine ethnique</b>				
Hispanique ou latine	82/93 (88 %)	70/86 (81 %)	105/126 (83 %)	101/120 (84 %)
Autre qu'hispanique ou latine	233/284 (82 %)	230/290 (79 %)	200/236 (85 %)	189/238 (79 %)
<b>Traitement de fond par des INTI</b>				
FTC/TDF	278/333 (83 %)	270/335 (81 %)	–	–
ABC/3TC	43/50 (86 %)	36/48 (75 %)	–	–
<b>Taux d'ARN du VIH-1 (copies/mL) au début de l'étude</b>				
≤ 100 000 copies/mL	257/300 (86 %)	250/308 (81 %)	251/291 (86 %)	235/282 (83 %)
> 100 000 copies/mL	64/83 (77 %)	55/74 (74 %)	56/73 (77 %)	59/82 (72 %)
<b>Nombre de cellules T CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>				
≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	34/42 (81 %)	44/67 (66 %)	29/44 (66 %)	36/46 (78 %)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	287/341 (84 %)	262/316 (83 %)	278/320 (87 %)	258/318 (81 %)
<b>Sous-type viral<sup>¶</sup></b>				
Sous-type B	224/266 (84 %)	222/272 (82 %)	195/232 (84 %)	202/253 (80 %)
Sous-type non-B	97/117 (83 %)	84/111 (76 %)	110/130 (85 %)	92/111 (83 %)
<p><sup>p</sup> Les IC à 95 % pour les différences entre les traitements ont été calculés avec la méthode de Mantel-Haenszel (analyse stratifiée).</p> <p><sup>†</sup> Comprend les patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude ou qui ont abandonné l'étude avant la semaine 48 en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité; ainsi que les patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 égal ou supérieur à 50 copies/mL dans la fenêtre temporelle de la semaine 48 (période allant du jour 295 au jour 378).</p> <p><sup>¶</sup> Aucun sous-type viral n'était disponible pour deux sujets.</p> <p><sup>‡</sup> Comprend les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (EI) ou de décès, s'il en résultait une absence de données virologiques durant la fenêtre temporelle de la semaine 48.</p> <p><sup>§</sup> Les autres raisons comprennent : patient perdu de vue pendant le suivi, non-observance du traitement (médicament à l'étude), décision du médecin, grossesse, dérogation au protocole, anomalies aux tests de dépistage, patient ayant retiré son consentement.</p> <p>Remarque : INTI = FTC/TDF ou ABC/3TC.</p>				

### Sujets adultes présentant une suppression virologique

Le Tableau 12 résume les caractéristiques démographiques initiales des patients lors de l'étude DRIVE-SHIFT.

**Tableau 12 – Caractéristiques démographiques initiales de sujets infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique et ayant participé à l'étude DRIVE-SHIFT**

	<b>DELSTRIGO® (GSI) Une fois par jour (N = 447)</b>	<b>Traitement initial (GSR) (N = 223)</b>
<b>Sexe, n (%)</b>		
Hommes	372 (83,2)	194 (87,0)
Femmes	75 (16,8)	29 (13,0)
<b>Race, n (%)</b>		
Amérindienne ou autochtone de l'Alaska	5 (1,1)	2 (0,9)
Asiatique	17 (3,8)	8 (3,6)
Noire ou afro-américaine	56 (12,5)	34 (15,2)
Races multiples	24 (5,4)	11 (4,9)
Autochtone d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	1 (0,2)	0 (0,0)
Blanche	344 (77,0)	168 (75,3)
<b>Ethnie, n (%)</b>		
Hispanique ou latine	99 (22,1)	45 (20,2)
Autre qu'hispanique ou latine	341 (76,3)	175 (78,5)
Inconnue	7 (1,6)	3 (1,3)
<b>Région, n (%)</b>		
Asie/Pacifique	19 (4,3)	12 (5,4)
Europe	268 (60,0)	137 (61,4)
Amérique latine	49 (11,0)	24 (10,8)
Amérique du Nord	111 (24,8)	50 (22,4)
<b>Âge (années)</b>		
18 à 64	438 (98,0)	214 (96,0)
≥ 65	9 (2,0)	9 (4,0)
Moyenne (É.T.)	43,1 (10,1)	43,7 (10,6)
Médiane (min., max.)	43,0 (21, 71)	42,0 (22, 71)
<b>Nombre initial de cellules T CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
N <sup>†</sup>	439	220
Moyenne (É.T.)	664,9 (295,3)	649,9 (279,2)
Médiane (min., max.)	633,0 (82, 1 928)	624,5 (140, 1 687)
<b>Nombre initial de cellules T CD4+, n (%)</b>		
< 200 cellules/mm <sup>3</sup>	13 (2,9)	4 (1,8)
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	426 (95,3)	216 (96,9)
Données manquantes	8 (1,8)	3 (1,3)
<b>Taux plasmatique d'ARN du VIH-1 au début de l'étude, n (%)</b>		
< 50 copies/mL	436 (97,5)	222 (99,6)
< 40 copies/mL	436 (97,5)	220 (98,7)
≥ 40 copies/mL	11 (2,5)	3 (1,3)
≥ 50 copies/mL	11 (2,5)	1 (0,4)
<b>Antécédents de manifestation du SIDA, n (%)</b>		
Oui	80 (17,9)	35 (15,7)
Non	367 (82,1)	188 (84,3)

	<b>DELSTRIGO® (GSI) Une fois par jour (N = 447)</b>	<b>Traitement initial (GSR) (N = 223)</b>
<b>Strate, n (%)</b>		
IP potentialisé par le ritonavir	312 (69,8)	155 (69,5)
Avec traitement hypolipidémiant	31 (6,9)	12 (5,4)
Sans traitement hypolipidémiant	281 (62,9)	143 (64,1)
IP potentialisé par le cobicistat	4 (0,9)	2 (0,9)
Elvitégravir potentialisé par le cobicistat OU INNTI	131 (29,3)	66 (29,6)
<b>Durée du TAR avant l'inscription à l'étude (%)</b>		
< 1 an	26 (5,8)	12 (5,4)
≥ 1 an	421 (94,2)	211 (94,6)
<b>Durée du TAR avant l'inscription à l'étude (mois)</b>		
N <sup>†</sup>	447	223
Moyenne (É.T.)	56,6 (38,4)	58,6 (37,0)
Médiane (min., max.)	48,4 (6,9, 264,9)	50,5 (7,2, 181,1)
<b>Dépistage de l'hépatite au début de l'étude<sup>††</sup></b>		
Porteur du virus de l'hépatite B et/ou C	14 (3,1)	9 (4,0)
Porteur du virus de l'hépatite B seulement	12 (2,7)	7 (3,1)
Porteur du virus de l'hépatite C seulement	2 (0,4)	2 (0,9)
<b>Principales mutations de résistance associées aux INNTI chez des sujets traités au moyen d'un IP et d'un ITBI</b>		
N	340 (76,1)	168 (75,3)
K103N, Y181C et/ou G190A	11 (2,5)	13 (5,8)
<sup>†</sup> Les patients pour qui certaines données manquaient ont été exclus de l'analyse. <sup>††</sup> Test positif pour la recherche de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B ou résultats positifs pour l'ARN du virus de l'hépatite C au test quantitatif d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) pour la recherche du virus de l'hépatite C. Traitement initial = IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou elvitégravir potentialisé par le cobicistat, ou INNTI, chacun administré avec deux INTI. Remarque : Les sujets du GSR ont continué à recevoir leur traitement initial jusqu'au moment de passer à DELSTRIGO® administré une fois par jour, soit à la semaine 24 de l'étude. N = Nombre de sujets répartis au hasard et traités dans chaque groupe de traitement. n (%) = Nombre (pourcentage) de sujets dans chaque sous-catégorie. GSI = groupe de substitution immédiate; GSR = groupe de substitution retardée; ITBI = inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase.		

L'efficacité du passage à DELSTRIGO® après un traitement initial composé de deux INTI, administré en association avec un IP potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, l'elvitégravir potentialisé par le cobicistat, ou un INNTI, a été évaluée lors d'une étude ouverte (DRIVE-SHIFT) menée avec répartition aléatoire chez des adultes infectés par le VIH-1 présentant une suppression virologique. Les patients devaient présenter une suppression (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins six mois grâce à leur traitement initial avant leur inclusion dans l'étude, et n'avoir aucun antécédent d'échec virologique. Les patients ont été répartis au hasard, soit pour passer à DELSTRIGO® dès le début de l'étude (n = 447, GSI), soit pour poursuivre leur traitement antirétroviral initial jusqu'à la semaine 24, puis passer à DELSTRIGO® (n = 223, GSR).



Dans le cadre de l'étude DRIVE-SHIFT, un passage immédiat à DELSTRIGO® s'est révélé non inférieur, à la semaine 48, comparativement à la poursuite du traitement initial à la semaine 24, d'après la proportion de participants ayant atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL. Les résultats étaient sensiblement les mêmes dans chacun des groupes de traitement, à la semaine 24 de l'étude. Les résultats thérapeutiques observés chez les participants sont présentés au Tableau 13.

**Tableau 13 – Résultats virologiques obtenus chez des sujets infectés par le VIH-1 qui présentaient une suppression virologique et qui sont passés à DELSTRIGO® dans le cadre de l'étude DRIVE-SHIFT**

Résultats	DELSTRIGO® (GSI) Une fois par jour Semaine 48	Traitement initial (GSR) Semaine 24
	N = 447	N = 223
	n (%)	n (%)
<b>Taux d'ARN du VIH-1 &lt; 50 copies/mL</b>	406 (91 %)	211 (95 %)
Différence entre les traitements (GSI, GSR) [IC à 95 %]**	3,8 % (-7,9 % à 0,3 %)**	
<b>Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL<sup>†</sup></b>	7 (2 %)	4 (2 %)
<b>Aucune donnée virologique dans la fenêtre temporelle de la semaine visée</b>	34 (8 %)	8 (4 %)
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès <sup>‡</sup>	14 (3 %)	0 (0 %)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons <sup>§</sup>	20 (4 %)	8 (4 %)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle visée, mais participant à l'étude	0 (0 %)	0 (0 %)
<b>Proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est &lt; 50 copies/mL, selon la catégorie de caractéristiques démographiques initiales</b>		
	<b>n/N (%)</b>	<b>n/N (%)</b>
<b>Sexe</b>		
Hommes	338/372 (91 %)	182/194 (94 %)
Femmes	68/75 (91 %)	29/29 (100 %)
<b>Race</b>		
Blanche	310/344 (90 %)	160/168 (95 %)
Race autre que blanche	96/103 (93 %)	51/55 (93 %)
<b>Origine ethnique</b>		
Hispanique ou latine	87/99 (88 %)	41/45 (91 %)
Autre qu'hispanique ou latine	312/341 (91 %)	167/175 (95 %)
<b>Nombre de cellules T CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 cellules/mm <sup>3</sup>	11/13 (85 %)	3/4 (75 %)
≥ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	388/426 (91 %)	205/216 (95 %)
<p>** L'IC à 95 % pour la différence entre les traitements a été calculé avec la méthode de Mantel-Haenszel (analyse stratifiée).</p> <p><sup>†</sup> Comprend les patients qui ont cessé de prendre le médicament à l'étude ou qui ont abandonné l'étude avant la semaine 48 (GSI) ou avant la semaine 24 (GSR) en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité; ainsi que les patients ayant un taux d'ARN du VIH-1 égal ou supérieur à 50 copies/mL à la semaine 48 (GSI) ou à la semaine 24 (GSR).</p> <p><sup>‡</sup> Comprend les patients qui ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables (EI) ou de décès, s'il en résultait une absence de données virologiques durant la fenêtre temporelle de la semaine visée.</p> <p><sup>§</sup> Les autres raisons comprennent : patient perdu de vue pendant le suivi, non-observance du traitement (médicament à l'étude), décision du médecin, dérogation au protocole, patient ayant retiré son consentement.</p> <p>Traitement initial = IP (notamment l'atazanavir, le darunavir ou le lopinavir) potentialisé par le ritonavir ou le cobicistat, ou elvitégravir potentialisé par le cobicistat, ou INNTI (notamment l'éfavirenz, la névirapine ou la rilpivirine), chacun administré avec deux INTI.</p>		

## Sujets pédiatriques

**Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques menés auprès d'enfants de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg infectés par le VIH-1**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
P027 (IMPAACT 2014)	<p>Étude ouverte, multicentrique, de phase I/II menée auprès de 2 cohortes de sujets et visant à évaluer la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérabilité de DOR et de DOR/3TC/TDF chez des enfants et des adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1</p> <p>Cohorte 1 : Une seule dose de DOR à 100 mg ajoutée au traitement en cours composé de dolutégravir ou de raltégravir et de 2 INTI chez les participants présentant une suppression virologique. Une évaluation approfondie de la pharmacocinétique a été réalisée au jour 1 afin de confirmer la dose à administrer à la cohorte 2 en plus d'un suivi de l'innocuité durant 2 semaines suivant l'administration de la dose.</p> <p>Cohorte 2 : Un comprimé de DOR/3TC/TDF une fois par jour chez les participants présentant une suppression virologique et n'ayant jamais été traités avec un antirétroviral. Les sujets ont fait l'objet d'une évaluation approfondie (ténofovir [TFV] et 3TC) et semi-approfondie (DOR) des paramètres pharmacocinétiques à la semaine 1. L'innocuité et la tolérabilité ont été évaluées sur 24 semaines.</p>	<p>Cohorte 1 : une dose unique de 100 mg de PIFELTRO®, par voie orale</p> <p>Cohorte 2 : un comprimé de DELSTRIGO® (DOR à 100 mg/3TC à 300 mg/TDF à 300 mg) une fois par jour par voie orale pour 24 semaines (étude en cours)</p>	<p>Cohorte 1 : 9</p> <p>Cohorte 2 : 45 (patients présentant une suppression virologique [N = 43] et patients n'ayant jamais été traités avec un antirétroviral [N = 2])</p>	<p>Cohorte 1 : 14,3 ans (de 12 à 16 ans)</p> <p>Cohorte 2 : 15,0 ans (de 12 à 17 ans)</p>	<p>Cohorte 1 : Hommes : 7 Femmes : 2</p> <p>Cohorte 2 : Hommes : 19 Femmes : 26</p>

L'efficacité de DELSTRIGO® (DOR/3TC/TDF) a été évaluée auprès de la cohorte 2 d'une étude ouverte à un seul groupe de 2 cohortes composées d'enfants infectés par le VIH-1, âgés de 12 à moins de 18 ans (étude IMPAACT 2014 [Protocole 027]). Dans la cohorte 1, les sujets présentant une suppression virologique (n = 9) ont reçu une seule dose de PIFELTRO® à 100 mg, puis ils ont fait l'objet d'une évaluation approfondie des paramètres pharmacocinétiques. Dans la cohorte 2, les sujets présentant une suppression virologique (n = 43) sont passés à DELSTRIGO® et un traitement au moyen de DELSTRIGO® a été instauré chez les sujets n'ayant jamais été traités (n = 2).

Dans la cohorte 2, l'âge médian des sujets au début de l'étude était de 15 ans (tranche de 12 à 17 ans) et le poids médian était de 52 kg (intervalle : de 45 à 80 kg). Parmi ces sujets, 58 % étaient des femmes, 78 % étaient asiatiques, 22 % étaient de race noire, et le nombre médian de T CD4+ était de 713 cellules par mm<sup>3</sup> (intervalle : de 84 à 1 397 cellules par mm<sup>3</sup>). Après être passés à DELSTRIGO®, 95 % (41/43) des sujets présentant une suppression virologique étaient toujours virologiquement supprimés (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 24. L'un des deux sujets n'ayant jamais été traités a atteint un taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL à la semaine 24. L'autre sujet n'ayant jamais été traité répondait au critère d'échec virologique défini par le protocole (défini comme deux mesures consécutives d'un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 ≥ 200 copies/mL à la semaine 24 ou après) et a été évalué pour le développement d'une résistance; aucune émergence de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine n'a été détectée (voir [15 MICROBIOLOGIE](#)).

**Tableau 15 – Résultats virologiques obtenus dans l'étude IMPAACT 2014 auprès d'enfants infectés par le VIH-1 à la semaine 24 (cohorte 2)**

Résultat	Patients n'ayant jamais été traités N = 2 n (%)	Patients virologiquement supprimés N = 43 n (%)
Taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/mL	1 (50,0)	41 (95,3)
Taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/mL <sup>a</sup>	1 (50,0)	0 (0)
Aucune donnée virologique	0 (0)	2 (4,7)
Abandon de l'étude en raison d'EI ou de décès	0 (0)	0 (0)
Abandon de l'étude pour d'autres raisons, mais données en dessous du seuil	0 (0)	1 (2,3)
Données manquantes pour la fenêtre temporelle visée, mais participant à l'étude	0 (0)	1 (2,3)
<b>Proportion (%) de sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est &lt; 50 copies/mL, selon la catégorie de caractéristiques démographiques initiales</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Sexe</b>		
Hommes	1/1 (100)	18/18 (100)
Femmes	0/1 (0)	23/25 (92)

Résultat	Patients n'ayant jamais été traités N = 2 n (%)	Patients virologiquement supprimés N = 43 n (%)
<b>Race</b>		
Noire ou afro-américaine	0/0 (s. o.)	8/10 (80)
Asiatique	1/2 (50)	33/33 (100)
<b>Région</b>		
Afrique du Sud	0/0 (s. o.)	7/9 (78)
Thaïlande	1/2 (50)	33/33 (100)
États-Unis	0/0 (s. o.)	1/1 (100)
<b>Origine ethnique</b>		
Hispanique ou latine	0/0 (s. o.)	1/1 (100)
Autre qu'hispanique ou latine	1/2 (50)	40/42 (95)
<b>Nombre de cellules T CD4+ (cellules/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤ 200 cellules/mm <sup>3</sup>	1/2 (50)	0/0 (s. o.)
> 200 cellules/mm <sup>3</sup>	0/0 (s. o.)	41/43 (95)
<sup>a</sup> Comprend les sujets qui ont abandonné l'étude ou ayant interrompu le traitement à l'étude avant la semaine 24 en raison d'une perte ou d'un manque d'efficacité, ainsi que les sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 est égal ou supérieur à 50 copies/mL dans la fenêtre temporelle de la semaine 24 (période allant du jour 141 au jour 210). s. o. = sans objet		

## 15 MICROBIOLOGIE

### Mode d'action

La doravirine est un INNTI du VIH-1 dérivé de la pyridinone; elle bloque la réplication du VIH-1 par l'inhibition non compétitive de la transcriptase inverse du virus. Lors d'une épreuve biochimique, la concentration inhibitrice 50 % (CI<sub>50</sub>) de la doravirine pour la polymérisation de l'ADN dépendante de la transcription inverse de l'ARN du VIH-1 recombinant de type sauvage était de 12,2 ± 1,2 nM (n = 3). La doravirine n'inhibe pas les polymérases α et β de l'ADN cellulaire humain, ni la polymérase γ de l'ADN mitochondrial.

### Activité antivirale dans les cultures cellulaires

La CE<sub>50</sub> de la doravirine contre les souches sauvages du VIH-1 utilisées en laboratoire était de 12,0 ± 4,4 nM lors des tests effectués en présence de sérum humain normal (SHN) à 100 % avec des cellules rapporteuses MT4-GFP. La doravirine a montré une activité antivirale contre une vaste gamme d'isolats primaires du VIH-1 (A, A1, AE, AG, B, BF, C, D, G, H) avec des CE<sub>50</sub> allant de 1,2 nM à 10,0 nM.

### Activité antivirale en association avec d'autres agents anti-VIH

L'activité antivirale de la doravirine n'était pas antagoniste lorsqu'elle était associée à des INNTI (delavirdine, éfavirenz, étravirine, névirapine ou rilpivirine), à des INTI (abacavir, didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, fumarate de ténofovir disoproxil ou zidovudine), à des IP (darunavir ou indinavir<sup>1</sup>), à un inhibiteur de la fusion (enfuvirtide), à un antagoniste du corécepteur CCR5 (maraviroc) ou au raltégravir, un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase.

<sup>1</sup> Non commercialisé au Canada.

## Résistance

### *En culture cellulaire*

Des souches virales résistantes à la doravirine ont été sélectionnées en culture cellulaire, en commençant par le VIH-1 de type sauvage d'origines et de sous-types variés, et le VIH-1 résistant aux INNTI. Les substitutions d'acides aminés émergentes observées dans la transcriptase inverse comprenaient : V106A, V106I, V106M, V108I, H221Y, F227C, F227I, F227L, F227V, M230I, L234I, P236L et Y318F. Les substitutions V106A, V106M, V108I, H221Y, F227C, M230I, P236L et Y318F ont entraîné une réduction de 3,4 à 70 fois de la sensibilité à la doravirine. La substitution Y318F, en association avec les substitutions V106A, V106M, V108I et F227C, a entraîné une réduction supérieure de la sensibilité à la doravirine par rapport à la substitution Y318F seule, laquelle a entraîné une réduction de 10 fois de la sensibilité à la doravirine.

### *Dans les études cliniques*

#### Chez des adultes n'ayant jamais reçu un traitement antirétroviral

Dans les groupes traités avec la doravirine lors des études menées durant 48 semaines chez des sujets n'ayant jamais été traités (DRIVE-FORWARD et DRIVE-AHEAD, n = 747), des substitutions émergentes conférant une résistance à la doravirine ont été observées chez 7 des 30 sujets du sous-groupe d'analyse de la résistance (sujets dont le taux d'ARN du VIH-1 était supérieur à 400 copies/mL au moment de l'échec virologique ou de l'abandon précoce de l'étude, et pour lesquels des données sur la résistance étaient disponibles). Dans le groupe DRV + r de l'étude DRIVE-FORWARD (n = 383), aucune substitution émergente conférant une résistance au darunavir n'a été observée chez les 11 sujets du sous-groupe d'analyse de la résistance. Dans le groupe EFV/FTC/TDF de l'étude DRIVE-AHEAD (n = 364), des substitutions émergentes conférant une résistance à l'éfavirenz ont été observées chez 12 des 24 sujets du sous-groupe d'analyse de la résistance.

Les substitutions émergentes de la transcriptase inverse qui confèrent une résistance à la doravirine comprenaient au moins l'une des suivantes : A98G, V106A, V106I, V106M/T, Y188L, H221Y, P225H, F227C, F227C/R et Y318Y/F.

Dans le groupe traité avec la doravirine lors de l'étude DRIVE-FORWARD, entre les semaines 48 et 96, un sujet a acquis les substitutions V106A et P225H dans la transcriptase inverse qui confèrent une résistance à la doravirine. Ces substitutions émergentes de la transcriptase inverse conférant une résistance, V106A et P225H, ont entraîné une réduction de plus de 95 fois de la sensibilité à la doravirine. Dans le cadre de l'étude DRIVE-FORWARD, entre les semaines 48 et 96, aucun sujet n'a présenté de substitution émergente conférant une résistance au darunavir. Lors de l'étude DRIVE-AHEAD, entre les semaines 48 et 96, des substitutions émergentes conférant une résistance à l'éfavirenz ont été observées chez trois sujets du groupe recevant l'association EFV/FTC/TDF.

#### Chez des adultes présentant une suppression virologique

Dans l'étude clinique DRIVE-SHIFT, aucun sujet du GSI (n = 447) ou du GSR (n = 209) n'a acquis une résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine, à la lamivudine ou au TDF durant le traitement avec DELSTRIGO®. Un sujet a acquis la mutation M184M/I dans la transcriptase inverse ainsi qu'une résistance phénotypique à la lamivudine et à l'emtricitabine avec son traitement initial. Aucun des 24 sujets (11 dans le GSI [jour 1], 13 dans le GSR [semaine 24]) présentant des mutations initiales associées aux INNTI (substitutions K103N, G190A ou Y181C dans la transcriptase inverse) n'a connu d'échec virologique jusqu'à la semaine 48 ou jusqu'au moment de l'abandon du médicament à l'étude.

### Chez des enfants

Dans le cadre de l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027), aucun des sujets présentant une suppression virologique au début de l'étude ne répondait au critère d'analyse de la résistance. Un sujet n'ayant jamais été traité, qui répondait au critère d'échec virologique défini par le protocole (défini comme deux mesures consécutives d'un taux plasmatique d'ARN du VIH-1  $\geq 200$  copies/mL à la semaine 24 ou après), a été évalué pour le développement d'une résistance; aucune émergence de résistance génotypique ou phénotypique à la doravirine n'a été détectée (voir [Sujets pédiatriques](#)).

### Résistance croisée

Les souches du VIH-1 utilisées en laboratoire qui renferment les mutations souvent associées aux INNTI (substitutions K103N, Y181C ou K103N/Y181C dans la transcriptase inverse) affichent une sensibilité de moins de trois fois inférieure à la doravirine par rapport au virus de type sauvage évalué en présence de SHN à 100 %. À des concentrations pertinentes sur le plan clinique, la doravirine a pu supprimer la réplication des mutants portant les substitutions K103N, Y181C, G190A et E138K associées à une résistance aux INNTI.

Un groupe de 96 isolats cliniques divers renfermant les substitutions associées aux INNTI a été soumis à un test de sensibilité à la doravirine. Les isolats ayant montré une sensibilité inférieure (plus de 100 fois moins élevée) à la doravirine potentiellement significative sur le plan clinique renfermaient les substitutions suivantes : Y188L, seule ou associée aux substitutions K103N ou V106I; V106A associée aux substitutions G190A et F227L; et E138K, associée aux substitutions Y181C et M230L.

Au cours d'études de phase III, les substitutions d'acides aminés suivantes ont été observées dans les isolats cliniques obtenus de patients ayant connu un échec thérapeutique et pour lesquels nous disposons de données relatives à une résistance génotypique et phénotypique : Y188L seule, F227C en association avec A98G, A98G/V106I/H221Y, V106I, V106I/H221Y ou V106M; et V106A en association avec P225H et Y318F. Les isolats cliniques renfermant ces substitutions ont montré une sensibilité plus de 100 fois inférieure à la doravirine.

Les substitutions conférant une résistance à la doravirine apparues en cours de traitement peuvent entraîner une résistance croisée à l'éfavirenz, à la rilpivirine, à la névirapine et à l'étravirine. Parmi les huit sujets ayant connu un échec virologique et qui ont acquis une résistance phénotypique à la doravirine, tous avaient une résistance phénotypique à la névirapine, six avaient une résistance phénotypique à l'éfavirenz, quatre avaient une résistance phénotypique à la rilpivirine et quatre avaient une résistance partielle à l'étravirine d'après l'épreuve PhenoSense® de Monogram Biosciences.

## **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

**Cancérogénicité :** Des études de cancérogénicité portant sur l'administration de la doravirine par voie orale à long terme ont été menées chez des souris transgéniques rasH2 (6 mois, six fois le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain) et des rats (2 ans, sept fois le niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose recommandée chez l'humain); elles n'ont montré aucun signe de pouvoir carcinogène.

**Génotoxicité :** La doravirine ne s'est pas révélée génotoxique lors d'une batterie d'épreuves *in vitro* ou *in vivo*, y compris les épreuves de la mutagenèse microbienne, de l'aberration chromosomique dans des cellules d'ovaires de hamsters chinois, et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

## **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

### Reproduction

La doravirine n'a eu aucun effet sur la fertilité, la capacité d'accouplement ou le développement embryonnaire précoce à des taux d'exposition générale qui étaient environ sept fois plus élevés que le niveau d'exposition à la dose recommandée chez l'humain.

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

### PIFELTRO®

comprimés de doravirine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PIFELTRO® (doravirine)** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **PIFELTRO®**.

#### **Pour quoi utilise-t-on PIFELTRO®?**

- PIFELTRO® est utilisé pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pesant au moins 35 kilogrammes (77 livres). Le VIH est le virus qui cause le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise).
- PIFELTRO® est pris en association avec d'autres médicaments pour traiter l'infection par le VIH.
- PIFELTRO® est indiqué chez les personnes infectées par un type de VIH qui n'est pas résistant à la doravirine.

#### **Comment PIFELTRO® agit-il?**

- PIFELTRO® est un type de médicament appelé « inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) du VIH-1 ».
- PIFELTRO® bloque une enzyme dont le VIH a besoin pour se multiplier.
- PIFELTRO® peut contribuer à diminuer la quantité de VIH dans votre sang (ce qu'on appelle la « charge virale ») et à augmenter votre nombre de cellules T CD4+, ce qui peut renforcer votre système immunitaire. Cela peut réduire votre risque de décès ou de contracter des infections susceptibles de survenir si votre système immunitaire est affaibli.
- PIFELTRO® ne guérit pas l'infection par le VIH ni le SIDA. Il est important de continuer à prendre PIFELTRO® pour maîtriser votre infection par le VIH.

#### **Quels sont les ingrédients de PIFELTRO®?**

Ingrédient médicamenteux : doravirine.

Ingrédients non médicamenteux : cellulose microcristalline, cire de carnauba, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et succinate d'acétate d'hypromellose.

Chaque comprimé est enrobé d'une pellicule contenant les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de titane, hypromellose, monohydrate de lactose et triacétine.

#### **PIFELTRO® est disponible sous la forme posologique suivante :**

Comprimé de 100 mg

#### **Ne pas utiliser PIFELTRO® si :**

- vous êtes allergique à la doravirine;
- vous êtes allergique à tout autre ingrédient de PIFELTRO® ou à l'un des composants du contenant;



- **vous prenez l'un des médicaments suivants :**
  - de la carbamazépine, de l'oxcarbazépine, du phénobarbital et de la phénytoïne, qui sont utilisés pour traiter les convulsions;
  - de l'enzalutamide, utilisé pour traiter le cancer de la prostate;
  - de la rifampine, utilisée pour traiter la tuberculose;
  - du mitotane, utilisé pour traiter le cancer;
  - du millepertuis, un produit à base d'herbes médicinales utilisé pour traiter la dépression.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PIFELTRO<sup>®</sup>, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez le faire.
- si vous présentez une éruption cutanée pendant que vous prenez PIFELTRO<sup>®</sup>.

**Autres mises en garde :**

***Grossesse :***

Informez votre médecin si vous êtes enceintes ou prévoyez le devenir. On ne sait pas si PIFELTRO<sup>®</sup> peut faire du tort à votre bébé. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez PIFELTRO<sup>®</sup>, informez-en votre médecin.

***Registre de grossesse :***

Un registre de grossesse 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 PIFELTRO<sup>®</sup>, discutez avec votre médecin de votre participation à ce registre.

***Allaitement :***

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement avec PIFELTRO<sup>®</sup>. Vous ne devez pas non plus allaiter si vous êtes infectée par le VIH, car le VIH pourrait se transmettre à votre bébé. Si vous allaitez un bébé, votre infection par le VIH peut lui être transmise.

***Conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine :***

PIFELTRO<sup>®</sup> peut vous faire ressentir des étourdissements, de la somnolence ou de la fatigue qui pourrait affecter votre capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine. Avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine, attendez de vous sentir mieux.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec PIFELTRO<sup>®</sup> :**

- La rifabutine, un médicament utilisé dans le traitement de certaines infections bactériennes, par exemple la tuberculose. Si vous prenez aussi de la rifabutine, un comprimé de PIFELTRO<sup>®</sup> doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle), tel que prescrit par votre médecin.

- Les médicaments qui modifient un système appelé CYP3A, lequel élimine les médicaments de l'organisme. Consultez votre médecin si vous n'êtes pas sûr de prendre un médicament qui affecte ce système.

#### **Comment prendre PIFELTRO® :**

- Prenez PIFELTRO® exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Votre traitement avec PIFELTRO® sera amorcé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.
- Ne changez pas la dose et ne cessez pas de prendre ce médicament ou tout autre médicament contre le VIH sans en parler avec votre médecin. Faites le suivi auprès d'un médecin pendant votre traitement avec PIFELTRO®.

#### **Dose habituelle :**

- Prenez un comprimé par la bouche une fois par jour à peu près à la même heure, avec ou sans aliments.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PIFELTRO®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

- Il est important de ne pas oublier ou omettre de prendre une dose de PIFELTRO®.
- Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Si vous n'y pensez qu'au moment où il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.
- Ne prenez pas deux doses de PIFELTRO® au même moment.
- Si vous n'êtes pas sûr de la marche à suivre, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PIFELTRO®?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez PIFELTRO®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants comprennent les suivants :

- rêves étranges, difficulté à dormir (insomnie), cauchemars, troubles du sommeil;
- maux de tête;
- étourdissements, somnolence;
- maux de cœur (nausées), diarrhée, maux d'estomac, vomissements;
- sentiment de fatigue.

Les autres effets secondaires incluent :

- sensation de faiblesse;
- dépression.

## Effets secondaire graves possibles :

### Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Des modifications de votre système immunitaire peuvent se produire lorsque vous commencez un traitement contre le VIH-1. En effet, votre système immunitaire pourrait devenir plus fort et se mettre à combattre des infections dont vous étiez porteur depuis longtemps, sans le savoir (syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire).

Des maladies auto-immunes (lorsque le système immunitaire attaque les tissus sains de l'organisme) peuvent aussi apparaître après que vous avez commencé à prendre des médicaments pour traiter votre infection par le VIH (p. ex., maladie de Basedow [qui touche la glande thyroïde], syndrome de Guillain-Barré [qui touche le système nerveux], polymyosite [qui touche les muscles] ou hépatite auto-immune [qui touche le foie]). Les maladies auto-immunes peuvent apparaître de nombreux mois après le début du traitement. Voici certains des symptômes auxquels il faut être attentif :

- température élevée (fièvre), rougeurs, éruption cutanée ou enflure;
- fatigue;
- douleurs articulaires ou musculaires;
- engourdissement ou faiblesse qui commence dans les mains et les pieds et qui se propage jusqu'au tronc;
- palpitations (douleur à la poitrine) ou accélération du rythme cardiaque.

Si vous remarquez ces symptômes ou un symptôme quelconque d'inflammation ou d'infection, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> réactions allergiques sévères causant un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou à respirer			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactions cutanées sévères</b> (y compris la nécrolyse épidermique toxique) : <ul style="list-style-type: none"><li>• éruption cutanée</li><li>• éruption cutanée accompagnée de l'un ou l'autre des symptômes suivants :<ul style="list-style-type: none"><li>○ fièvre</li><li>○ cloques ou ulcères dans la bouche</li><li>○ cloques sur la peau ou desquamation</li><li>○ rougeurs ou enflure des yeux (conjonctivite)</li></ul></li></ul>		✓	✓

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant 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 donne pas de conseils médicaux.*

#### **Conservation :**

Conservez PIFELTRO® dans le flacon d'origine. Gardez le flacon hermétiquement fermé afin de protéger les comprimés de l'humidité. Ne retirez pas le dessiccant du flacon.

Conservez PIFELTRO® à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir plus sur PIFELTRO® :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.merck.ca](http://www.merck.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : 2024-12-10

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisées sous licence.

© 2018, 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.