

PROGRAMME COMMUN D'ÉVALUATION DES MÉDICAMENTS DE L'ACMTS

Sommaire du rapport d'examen clinique

DOLUTÉGRAVIR/RILPIVIRINE (JULUCA)

(ViiV Healthcare)

Indication : comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml)

Gamme de services :	Programme commun d'évaluation des médicaments
Version :	Finale (passages caviardés)
Date de publication :	Juin 2018
Longueur du rapport :	9 pages

Avis de non-responsabilité : L'information contenue dans le présent document se veut utile aux décideurs, aux professionnels de la santé et aux dirigeants de systèmes de santé ainsi qu'aux responsables des orientations politiques du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. Le document, auquel des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusé à titre d'information exclusivement, et rien n'est dit ou garanti quant à son adéquation à une finalité déterminée. L'information que renferme le document ne saurait tenir lieu de l'avis ou de l'opinion en bonne et due forme d'un médecin, du discernement ou du jugement du clinicien dans la prise en charge du patient en particulier ni d'un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions. L'ACMTS — l'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé — n'appuie, ne promeut ou n'encourage aucune information ou thérapie, aucun médicament, traitement, produit, processus ou service.

Bien que l'ACMTS ait tout mis en œuvre pour veiller à l'exactitude, à l'exhaustivité et à l'actualité de l'information présentée dans le document à la date de sa publication, elle n'offre aucune garantie à cet égard. Elle n'offre aucune garantie non plus quant à la qualité, à l'actualité, au bienfondé, à l'exactitude ou à la vraisemblance des énoncés, des renseignements ou des conclusions paraissant dans le matériel d'un tiers utilisé dans la rédaction du présent document. Les points de vue et les opinions de tiers figurant dans le présent document ne représentent pas forcément ceux de l'ACMTS.

L'ACMTS ne saurait être tenue responsable des erreurs ou des omissions, des blessures, des pertes, des dommages ou des préjudices découlant de l'usage ou du mésusage de l'information, des déclarations, des énoncés ou des conclusions contenus ou sous-entendus dans le présent document ni dans les sources d'information de référence.

Il peut y avoir des liens à des sites Web de tiers dans le présent document. L'ACMTS n'exerce aucun contrôle sur le contenu de ces sites. Ce sont les modalités et les conditions énoncées sur ces sites qui en régissent l'utilisation. L'ACMTS n'offre aucune garantie quant à l'information contenue dans ces sites et elle n'est pas responsable des blessures, des pertes ou des dommages découlant de l'utilisation de sites de tiers. Elle ne saurait être tenue responsable non plus des pratiques de collecte, d'utilisation et de divulgation de renseignements personnels des sites de tiers.

Dans les limites et sous les conditions précisées ci-dessus, les points de vue exprimés ici sont ceux de l'ACMTS et ils ne représentent pas forcément ceux du gouvernement du Canada, des provinces ou des territoires.

Le présent document, dans son contenu et son utilisation prévue, s'inscrit dans le contexte du système de santé canadien. C'est à ses risques que l'utilisateur de ce document l'appliquera ailleurs qu'au Canada.

Le présent avertissement et tout litige ou question de quelque nature que ce soit ayant trait au contenu ou à l'usage ou au mésusage qui est fait du présent document sont régis et interprétés conformément aux lois de la province de l'Ontario et aux lois du Canada applicables, et toute procédure sera du ressort exclusif d'une cour de la province de l'Ontario au Canada.

L'ACMTS et ses concédants de licence sont les détenteurs du droit d'auteur et des autres droits de propriété intellectuelle relatifs au présent document. Ces droits sont protégés en vertu de la *Loi sur le droit d'auteur* du Canada et d'autres lois en vigueur au pays et d'accords internationaux. La reproduction du présent document à des fins non commerciales est autorisée pourvu qu'il ne soit pas modifié et que l'ACMTS et ses concédants de licence soient dûment mentionnés.

L'ACMTS : L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS) est un organisme indépendant sans but lucratif qui a pour mandat d'offrir des preuves objectives aux décideurs du secteur de la santé au Canada afin d'éclairer la prise de décisions sur l'utilisation optimale des médicaments, des dispositifs médicaux, des tests diagnostiques et des interventions chirurgicales ou médicales dans le système de santé canadien.

Financement : L'ACMTS bénéficie d'un soutien financier des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux, à l'exception de celui du Québec.

Médicament	Dolutégravir/rilpivirine (Juluca)
Indication	Comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml)
Demande de remboursement	Conformément à l'indication
Forme pharmaceutique	Association médicamenteuse à dose fixe en comprimés renfermant 50 mg de dolutégravir et 25 mg de rilpivirine
Date de l'avis de conformité	18 mai 2018
Fabricant	ViiV Healthcare ULC

Sommaire

Introduction

La trithérapie antirétrovirale (ARV), qui est composée d'une base de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) à laquelle s'ajoute un troisième médicament provenant de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), des inhibiteurs de protéase (IP) ou des inhibiteurs de transfert de brin de l'intégrase (ITBI), constitue le traitement standard initial de l'infection par le VIH-1¹. La thérapie ARV vise principalement à éliminer l'acide ribonucléique (ARN) du VIH-1, du moins à un taux inférieur à la limite de détection (généralement inférieur à 50 copies/ml). D'autres objectifs thérapeutiques découlent de la suppression maximale de la charge virale, dont la restauration et l'amélioration de la fonction immunitaire, l'amélioration de la qualité de vie et du nombre d'années de vie et la diminution des risques de complications liées au VIH, de transmission du virus et de décès¹. La thérapie ARV est un engagement à vie qui exige de toute évidence une adhésion thérapeutique soutenue. Pour simplifier la prise de médicaments et soutenir l'adhésion à long terme, six schémas thérapeutiques à un seul comprimé ont été mis au point et commercialisés^{2,3} parallèlement à d'autres schémas thérapeutiques composés de plusieurs comprimés¹, permettant d'offrir au clinicien et au patient toute une gamme d'options thérapeutiques. Selon l'expert clinicien consulté dans le cadre de la présente évaluation, bien que les traitements ARV actuels comblerent les besoins thérapeutiques, un certain intérêt se manifeste pour simplifier ou réduire les schémas thérapeutiques ARV une fois que la suppression maximale de la charge virale est atteinte^{4,5}. Cela tient à plusieurs raisons parmi lesquelles l'amélioration de la commodité (p. ex., aucune nécessité de prendre avec de la nourriture, réduction du fardeau associé à la prise de plusieurs comprimés), la prévention des interactions médicamenteuses, l'amélioration de la tolérabilité, la limitation de l'exposition aux effets toxiques liés au traitement et la diminution des coûts du traitement^{1,5}. D'où le concept de « step down » (dégressif) selon lequel le patient qui suit une trithérapie ARV dont l'efficacité de la suppression virologique est optimale et stable passe à un schéma thérapeutique ARV plus simple (p. ex., bithérapie)^{5,6}. Selon les *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living With HIV* publiées par le Department of Health and Human Services (DHHS) des États-Unis¹, le maintien de la suppression virologique sans

compromettre les options thérapeutiques ultérieures est de la plus haute importance lorsqu'on envisage de passer d'un schéma thérapeutique ARV de suppression virologique à un autre schéma ARV plus simple. Pour le passage à une bithérapie, les lignes directrices du DHHS préconisent deux options thérapeutiques appuyées par des données probantes solides : 1) un IP potentialisé en association avec l'emtricitabine ou la lamivudine; 2) le dolutégravir en association avec la rilpivirine¹. Le passage à une monothérapie n'est pas recommandé en raison d'un manque d'efficacité et de l'apparition d'une résistance au traitement¹.

Indication à l'étude

Comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml)⁷

Critère de remboursement demandé par le promoteur

Conformément à l'indication

La présente revue systématique vise à évaluer les effets bénéfiques et néfastes de Juluca, association à dose fixe réunissant en un seul comprimé le dolutégravir (un ITBI) et la rilpivirine (un INNTE), comme schéma complet de remplacement du schéma antirétroviral courant dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes présentant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par ml).

Résultats et interprétation

Études retenues

Les données qui font l'objet de la présente revue sont tirées de deux essais cliniques de non-infériorité (NI) de phase III identiques, comparatifs avec traitement de référence, randomisés (1:1), en mode ouvert, multicentriques et à groupes parallèles (SWORD-1, n = 510; SWORD-2, n = 518). Les 48 premières semaines, qui représentent la phase de « substitution immédiate », ont servi à appuyer la demande d'autorisation de commercialisation. Pour ce qui est de la 52^e à la 148^e semaine (phase de substitution tardive), le plan des essais n'est pas comparatif et il s'agit d'une prolongation à long terme visant à corroborer les résultats de la phase de substitution immédiate et à fournir des données relatives à la durabilité du traitement. Les patients, qui présentent une suppression virologique au début de l'essai (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml), ont été répartis de façon aléatoire pour soit recevoir une bithérapie ARV composée de 50 mg de dolutégravir et de 25 mg de rilpivirine, une fois par jour, ou poursuivre leur schéma ARV courant (SARVc) (trithérapie) pendant 48 semaines. Il convient de souligner que ces essais n'ont pas employé l'association médicamenteuse dolutégravir/rilpivirine en un seul comprimé; toutefois, la bioéquivalence de l'association médicamenteuse et des deux médicaments administrés individuellement a été démontrée (annexe 5). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est la proportion de patients dont le taux plasmatique d'ARN du VIH-1 est inférieur à 50 copies/ml à la 48^e semaine conformément à l'algorithme Snapshot pour la population en intention de traiter exposée (ITT-E). La marge de NI prédéfinie pour le critère d'évaluation principal est de -10 % dans les deux essais. Cette marge a été choisie avant que la Food and Drug Administration (FDA) ne mette à jour

ses lignes directrices (non exécutoires) à l'intention de l'industrie concernant la mise au point de médicaments ARV pour traiter l'infection par le VIH-1, qui montrent qu'une marge de NI rigoureuse de 4 % pour les essais de NI de « substitution » a été ajoutée en fonction de l'échec ou de la perte virologique⁸.

Les deux essais SWORD ont recruté des patients infectés par le VIH-1 âgés d'au moins 18 ans et qui ont reçu sans interruption pendant au moins six mois une trithérapie ARV composée d'une base de deux INTI à laquelle s'ajoute un INNTI, un ITBI ou un IP potentialisé. Au moins deux mesures consignées du taux plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml étaient requises dans les 12 mois précédant l'inclusion pour démontrer la suppression virologique au cours de la trithérapie ARV. Si le taux plasmatique d'ARN du VIH-1 indiquant la suppression s'élevait au-dessus de 50 copies/ml à tout moment dans les six mois précédant l'inclusion ou au moins deux fois dans les six à douze mois précédant l'inclusion, le patient était exclu de l'essai. Le passage à un traitement ARV antérieur survenu avant l'inclusion dans l'essai était permis, mais ne pouvait être motivé par un échec virologique. Les patients atteints de l'hépatite B ou devant être traités pour une coinfection par le virus de l'hépatite C (VHC) n'étaient admissibles à aucun des deux essais.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans les deux essais est la proportion de patients présentant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 48^e semaine conformément à l'algorithme Snapshot pour la population en ITT-E. Les critères d'évaluation secondaires sont la variation de la numération des lymphocytes CD4+ entre le début de l'essai et la 24^e et la 48^e semaine et la proportion de patients ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 24^e semaine. Une analyse en sous-groupes prédéfinie selon la classe du troisième antirétroviral à l'inclusion a également été réalisée pour le critère d'évaluation principal et la variation de la numération des lymphocytes CD4+ entre le début de l'essai et la 48^e semaine. Une analyse prédéfinie de la proportion de patients qui ont été classés parmi les échecs virologiques à la 48^e semaine selon l'algorithme Snapshot a été réalisée. Les résultats relatifs aux effets néfastes sont la surveillance et la consignation de tous les événements indésirables et événements indésirables graves.

La principale limite des essais SWORD est le choix de la marge de NI. La mise à jour des lignes directrices à l'intention de l'industrie émises par la FDA⁸ (apparemment après la mise au point définitive du protocole des essais SWORD) établit une nouvelle marge rigoureuse de NI de 4 % visant précisément les essais de substitution de NI. Comme les patients des essais de substitution de NI ont déjà atteint la suppression virologique au début de l'essai (< 50 copies/ml), le critère d'évaluation le plus pertinent, du point de vue de la FDA, est la perte de la suppression virologique (\geq 50 copies/ml) qui pourrait découler du passage d'un schéma où la suppression virologique est stable à un autre schéma. Les essais SWORD, dans lesquels les patients présentaient au départ une suppression virologique inférieure à 50 copies/ml, utilisent la marge traditionnelle de NI de -10 %, laquelle est fondée sur l'acquisition de la suppression virologique (non pas sur la limitation de la perte de la maîtrise virologique). Cette approche est conforme aux lignes directrices antérieures de la FDA indifférenciées en ce qui a trait aux essais de NI, mais pas à leur mise à jour en ce qui concerne les essais de substitution de NI. Bien que les investigateurs aient tenté de se conformer aux nouvelles lignes directrices de la FDA en effectuant une analyse prédéterminée à la 48^e semaine (avant le gel des données) de la proportion des « échecs virologiques », il n'en demeure pas moins que le plan des essais SWORD n'était pas conçu à l'origine pour évaluer la NI en fonction du principal critère d'évaluation de l'efficacité qui

est la perte de la suppression virologique (≥ 50 copies/ml). En outre, aucun ajustement statistique n'a été fait pour limiter le risque d'une erreur de type I provenant des multiples analyses statistiques des critères d'évaluation secondaires⁹. L'équipe du Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS remarque également qu'aucune donnée virologique n'existe pour environ 5 % des patients de chaque groupe à la 48^e semaine.

Efficacité

Dans les essais SWORD-1 et SWORD-2, la proportion de patients ayant subi un échec virologique (défini dans le tableau 1) à la 48^e semaine est faible dans tous les groupes. Une analyse prédéfinie des données groupées montre qu'un pourcentage semblable de patients prenant l'association dolutégravir/rilpivirine (DTG/RPV) (< 1 %) comparativement à ceux suivant le SARVc (1 %) sont classés comme des échecs virologiques à la 48^e semaine (différence : $-0,5$ %; intervalle de confiance [IC] à 95 % de $-1,4$ % à $0,5$ %). Bien que la limite supérieure de l'IC à 95 % soit inférieure à la marge de NI de 4 % recommandée par la FDA, l'analyse n'est pas contrôlée pour tenir compte des comparaisons multiples, ce qui complique l'interprétation de ces résultats.

En ce qui concerne l'analyse primaire de l'efficacité (ITT-E) du pourcentage de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies/ml à la 48^e semaine, les deux essais SWORD donnent des résultats semblables entre les groupes de l'association DTG/RPV et ceux du SARVc (SWORD-1 : 95 % contre 96 % et SWORD-2 : 94 % contre 94 %), la différence groupée étant de $-0,2$ % (IC à 95 % de $-3,0$ % à $2,5$ %). L'analyse secondaire par protocole corrobore les résultats de l'analyse primaire. Dans chaque essai, la marge de NI prédéfinie de -10 %, qui a été réduite à -8 % pour l'analyse groupée, est atteinte (tableau 1).

Deux patients prenant l'association DTG/RPV ont subi des mutations associées à la résistance, mais ces dernières n'ont pas affecté la sensibilité au traitement. Les données limitées provenant de la phase de substitution tardive (prolongation sous forme d'un groupe unique) fournissent certaines données venant appuyer la suppression virologique à long terme et les taux faibles d'absence de réponse virologique (jusqu'à la 100^e semaine).

Effets néfastes

La fréquence globale des événements indésirables est légèrement supérieure dans le groupe de l'association DTG/RPV comparativement à celui du SARVc pour les essais SWORD-1 (79 % contre 74 %) et SWORD-2 (75 % contre 68 %). Cela n'est pas étonnant, étant donné que le groupe du SARVc a commencé l'essai en ayant déjà été exposé pendant au moins six mois au même traitement contrairement au groupe du DTG/RPV (expérimental). Néanmoins, la fréquence des événements indésirables individuels est semblable entre les groupes de chacun des essais. La fréquence globale des événements indésirables graves est semblable entre le groupe du DTG/RPV et celui du SARVc (groupée : 5 % contre 4 %), tandis que les abandons pour cause d'événements indésirables sont légèrement plus nombreux dans le groupe du DTG/RPV (groupés : 4 % contre < 1 %). Deux décès sont survenus : un dans l'essai SWORD-1 (groupe du SARVc : tumeur maligne du poumon) et un dans l'essai SWORD-2 (groupe DTG/RPV : sarcome de Kaposi). Les effets néfastes d'intérêt pour les groupes de patients et l'expert clinicien consulté dans le cadre de cette évaluation sont liés aux os (c.-à-d. incidence des fractures et variation de la densité minérale osseuse [DMO]) et aux reins (c.-à-d. divers indicateurs de la fonction et de la structure rénales) (Tableau 1). Les effets néfastes liés aux os

(variation de la DMO, mais pas de l'incidence des fractures) sont abordés plus particulièrement dans une étude secondaire utilisant le test DEXA (annexe 7) qui montre une légère augmentation, mais sans importance sur le plan clinique, de la densité minérale osseuse de la hanche et de la colonne lombaire pour le traitement par le dolutégravir en association avec la rilpivirine comparativement au SARVc à base de fumarate de ténofovir disoproxil. De plus, rien n'indique qu'une exposition de courte durée (c.-à-d. de 48 semaines) à l'association DTG/RPV entraîne des répercussions négatives sur la fonction ou la structure rénale.

Conclusion

Dans le cadre de deux essais cliniques comparatifs randomisés de NI de phase III, des patients montrant une suppression virologique stable (taux d'ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) qui sont passés d'une trithérapie ARV (SARVc) à une bithérapie ARV composée du dolutégravir en association avec la rilpivirine (DTG/RPV) ont maintenu des taux de suppression de la charge virale (environ 95 %) après 48 semaines de traitement semblables à ceux des patients montrant également une suppression virologique stable qui ont poursuivi leur trithérapie ARV. Le taux d'échec virologique est faible ($\leq 2\%$) dans les deux groupes des deux essais après 48 semaines de traitement. D'autres critères d'évaluation de l'efficacité appuient en général le principal critère d'évaluation de l'efficacité. Les effets néfastes sont semblables entre les groupes après 48 semaines de traitement, sauf dans le cas des abandons pour cause d'évènements indésirables dont le taux est légèrement plus élevé pour le groupe du DTG/RPV. Les effets néfastes liés aux os, qui présentent un intérêt particulier pour les patients, et ceux liés aux reins ne sont pas importants.

L'une des limites importantes des données probantes est l'utilisation d'une marge de NI désuète, qui ne correspond plus aux lignes directrices actuelles de la FDA (non exécutoires)⁸ à l'intention de l'industrie concernant la mise au point de médicaments ARV contre l'infection par le VIH. Bien que les chercheurs aient tenté de se conformer aux nouvelles lignes directrices de la FDA en effectuant une analyse prédéterminée (avant le gel des données) de la proportion des « échecs virologiques », il n'en demeure pas moins que le plan des essais SWORD n'était pas conçu à l'origine pour évaluer précisément la NI des traitements en fonction du critère d'évaluation de la perte de la suppression virologique (proportion de patients présentant un taux d'ARN du VIH-1 ≥ 50 copies/ml); l'analyse de ce critère d'évaluation n'est pas contrôlée pour tenir compte des comparaisons multiples. Par conséquent, compte tenu des nouvelles lignes directrices de la FDA, il n'est pas possible d'établir si la NI a été démontrée statistiquement dans les essais SWORD. Néanmoins, les taux faibles d'échec virologique observés, de même que les taux élevés du maintien de la suppression virologique, laissent entendre que la bithérapie constitue une option thérapeutique viable pour simplifier le schéma ARV chez les patients adultes présentant déjà une suppression virologique stable en suivant une trithérapie ARV. Cette démarche visant la simplification cadre bien avec les lignes directrices émises par le DHHS¹.

Tableau 1 : Résumé des résultats

Critère d'évaluation	SWORD-1		SWORD-2		Données groupées	
	DTG + RPV (n = 252)	SARVc (n = 256)	DTG + RPV (n = 261)	SARVc (n = 255)	DTG + RPV (n = 513)	SARVc (n = 511)

Critère d'évaluation	SWORD-1		SWORD-2		Données groupées	
	DTG + RPV (n = 252)	SARVc (n = 256)	DTG + RPV (n = 261)	SARVc (n = 255)	DTG + RPV (n = 513)	SARVc (n = 511)
Échec virologique^a						
N (%), ITT-E	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)	4 (2)	3 (< 1)	6 (1)
Différence de proportion ajustée en % (IC)^b	0,0 (de -1,3 à 1,4)		-1,0 (de -2,4 à 0,5)		-0,5 (de -1,4 à 0,5)	
Les échecs virologiques comprennent l'un ou l'autre de ce qui suit :						
• données durant la fenêtre de l'analyse non < 50 copies/ml	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	2 (< 1)
• Abandon pour manque d'efficacité	2 (< 1)	0	0	2 (< 1)	2 (< 1)	2 (< 1)
• Abandon pour d'autres motifs avec une charge virale non < 50 copies/ml	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)
• Changement de TARV	0	0	0	1 (< 1)	0	1 (< 1)
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48^e semaine, ITT-E						
N (%)	240 (95)	245 (96)	246 (94)	240 (94)	486 (95)	485 (95)
Différence de proportion ajustée en % (IC)^c	- 0,6 (de -4,3 à 3,0)		0,2 (de -3,9 à 4,2)		-0,2 (de -3,0 à 2,5)	
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la 48^e semaine, PP						
N (%)	217 (96)	218 (96)	220 (95)	217 (96)	437 (96)	435 (96)
Différence de proportion ajustée en % (IC)^c	- 0,6 (de -4,1 à 2,9)		-0,4 (de -4,3 à 3,5)		-0,5 (de -3,1 à 2,1)	
Abandons						
Total, N (%)	15 (6)	18 (7)	17 (6)	17 (6)	32 (6)	35 (7)
EIG						
n, N (%)	9 (4)	12 (5)	18 (7)	9 (4)	27 (5)	21 (4)
ACEI						
n, N (%)	9 (4)	2 (< 1)	12 (5)	1 (< 1)	21 (4)	3 (< 1)
Effets néfastes notables						
Créatinine sérique (µmol/l)						
N	238	243	245	241	483	484
Début de l'essai, moyenne (ÉT)	78,4 (15,5)	78,2 (13,9)	76,4 (14,5)	77,8 (15,4)	77,4 (15,0)	78,0 (14,7)
Variation moyenne du début de l'essai à la 48^e semaine (ÉT)	7,6 (9,5)	0,9 (7,8)	8,8 (9,3)	-0,3 (7,5)	8,2 (9,4)	0,3 (7,7)
DFGe (ml/min/1,73 m²)^d						
N	238	243	245	241	483	484
Début de l'essai, moyenne (ÉT)	100,0 (18,2)	100,7 (16,3)	101,4 (16,4)	100,1 (15,5)	100,7 (17,3)	100,4 (15,9)
Variation moyenne du début de l'essai à la 48^e semaine (ÉT)	-8,3 (10,3)	-1,4 (7,9)	-10,0 (9,9)	-0,2 (7,9)	-9,2 (10,1)	-0,8 (7,9)
Rapport albumine/créatinine (mg/mmol)						

Critère d'évaluation		SWORD-1		SWORD-2		Données groupées	
		DTG + RPV (n = 252)	SARVc (n = 256)	DTG + RPV (n = 261)	SARVc (n = 255)	DTG + RPV (n = 513)	SARVc (n = 511)
N	Début de l'essai 48^e semaine	218	223	227	226	445	449
		166	171	178	181	344	352
Début de l'essai, médiane (plage)		0,60 (de 0,2 à 69,3)	0,70 (de 0,2 à 484,8)	0,60 (de 0,1 à 83,3)	0,60 (de 0,2 à 127,2)	0,60 (de 0,1 à 83,3)	0,60 (de 0,2 à 484,8)
Variation médiane du début de l'essai à la 48^e semaine (plage)		-0,10 (de -22,7 à 2,6)	-0,10 (de -366,7 à 12,6)	-0,15 (de -57,1 à 13,3)	0,00 (de -126,7 à 13,0)	-0,10 (de -57,1 à 13,3)	-0,05 (de -366,7 à 13,0)
Rapport protéines/créatinine (mg/mmol)							
N	Début de l'essai 48^e semaine	223	219	230	224	453	443
		176	182	192	193	368	375
Début de l'essai, médiane (plage)		8,70 (de 2,0 à 185,8)	9,20 (de 2,6 à 701,5)	8,60 (de 3,4 à 180,2)	8,10 (de 3,1 à 148,5)	8,60 (de 2,0 à 185,8)	8,60 (de 2,6 à 701,5)
Variation médiane du début de l'essai à la 48^e semaine (plage)		-1,90 (de -175,6 à 7,7)	0,45 (de -554,6 à 117,2)	-1,40 (de -152,9 à 23,4)	0,30 (de -15,1 à 28,1)	-1,60 (de -175,6 à 23,4)	0,40 (de -554,6 à 117,2)
Glycosurie (bandelette réactive)							
Négative au début de l'essai, n (%)		NS	NS	NS	NS	NS	NS
Négative à la 48 ^e semaine, n (%)		225 (> 99)	229 (99)	235 (98)	235 (> 99)	460 (99)	464 (> 99)
Liés aux os		Consulter le dossier supplémentaire — « Étude secondaire DEXA »					

ACEI = abandon pour cause d'effets indésirables; ARN = acide ribonucléique; AVC = abandon virologique confirmé; AVP = abandon virologique de précaution; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; DFGe = débit de filtration glomérulaire estimatif; DTG = dolutégravir; EI = évènement indésirable; EIG = évènement indésirable grave; EIQ = écart interquartile; ÉT = écart type; ET = erreur type; ÉVA = échelle visuelle analogique; IC = intervalle de confiance; II = intervalle interquartile; INNTI = inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse; IP = inhibiteur de la protéase; ITBI = inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase; ITT-E = intention de traiter exposé; NS = non signalé; PP = par protocole; RPV = rilpivirine; SARVc = schéma antirétroviral courant; TARV = traitement antirétroviral.

^a Analyse prédéterminée.

^b Fondée sur l'analyse stratifiée de CMH ajustée en tenant compte de l'âge (< 50, ≥ 50 ans) et de la classe du troisième médicament au début de l'essai (IP, INNTI, ITBI).

^c Différence : la proportion suivant le schéma DTG + RPV moins la proportion suivant le SARVc; fondée sur l'analyse stratifiée de CMH en tenant compte de l'âge (< 50 ans contre ≥ 50 ans) et de la classe du troisième médicament au début de l'essai (IP, INNTI, ITBI).

^d En utilisant l'équation de la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).

Sources : rapport de l'essai clinique SWORD-1¹⁰, rapport de l'essai clinique SWORD-2¹¹