



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 janvier 2009

ATRIPLA 600 mg/200 mg/245 mg

B/30 (CIP : 383 069-9)

Laboratoires GILEAD SCIENCES

efavirenz / emtricitabine / ténofovir disoproxil

code ATC : J05AR

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière

Date de l'AMM : 13 décembre 2007 (procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ATRIPLA est une co-formulation fixe de trois antirétroviraux en un comprimé de :

- ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg
- emtricitabine 200 mg
- efavirenz 600 mg

Les principes actifs sont associés de façon séparée (bicouche avec une séparation de stéarate de magnésium) dans un comprimé pelliculé.

1.2. Indication

« ATRIPLA est une association fixe d'efavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte contrôlé virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'ATRIPLA (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

La démonstration du bénéfice d'ATRIPLA est principalement basée sur les données à 48 semaines d'une étude clinique dans laquelle les patients présentant un contrôle virologique stable, traités par association d'antirétroviraux, ont changé leur traitement pour ATRIPLA (voir rubrique 5.1 du RCP). Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec ATRIPLA chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'ATRIPLA avec d'autres agents antirétroviraux ».

1.3. Posologie

« Le traitement doit être débuté par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Posologie

Adultes : La dose recommandée d'ATRIPLA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler le comprimé d'ATRIPLA en entier, avec de l'eau.

Il est recommandé de prendre ATRIPLA à jeun, car la prise concomitante de nourriture peut augmenter l'exposition à l'efavirenz et peut entraîner une augmentation de la fréquence des effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Afin d'améliorer la tolérance de l'efavirenz en termes d'effets indésirables sur le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher** (voir rubrique 4.8 du RCP).

Il est attendu qu'après administration d'ATRIPLA à jeun, l'exposition au ténofovir sera inférieure d'environ 35% à celle du composant individuel fumarate de ténofovir disoproxil pris avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). **Chez les patients virologiquement contrôlés, on peut s'attendre à ce que la pertinence clinique de cette diminution soit limitée** (voir rubrique 5.1 du RCP). **Des données supplémentaires sur la traduction clinique de la diminution de l'exposition pharmacocinétique sont attendues.**

Enfants et adolescents : ATRIPLA ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Personnes âgées : un nombre insuffisant de personnes âgées a été évalué au cours des études cliniques avec les composants d' ATRIPLA pour pouvoir déterminer si ces patients répondent différemment des patients plus jeunes. La prudence est recommandée lors de la prescription d'ATRIPLA à des personnes âgées, en gardant à l'esprit la fréquence plus importante de diminution de la fonction hépatique ou rénale chez ces patients.

Adaptation posologique : une administration supplémentaire d'efavirenz de 200 mg/jour (800 mg au total) est recommandée lorsque la rifampicine est co-administrée avec ATRIPLA (voir rubrique 4.5 du RCP).

Insuffisance rénale : ATRIPLA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine (ClCr) < 50 ml/min). Les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle d'administration de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec le comprimé de l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique d'ATRIPLA n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une maladie hépatique légère à modérée (Child-Pugh-Turcotte (CPT), grade A ou B) peuvent être traités par la posologie habituellement recommandée d'ATRIPLA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2). Les effets indésirables, notamment ceux liés à l'efavirenz affectant le système nerveux, devront être suivis avec attention chez ces patients (voir rubriques 4.3 et 4.4 du RCP).

Si ATRIPLA est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il est important de prendre ATRIPLA régulièrement afin de ne pas oublier une prise. En cas d'oubli d'une prise d'ATRIPLA dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, les patients doivent être informés de prendre immédiatement la dose manquée. Si l'oubli a été noté plus de 12 heures après l'heure de prise habituelle, les patients doivent être informés de ne pas prendre la dose manquée et de prendre leur dose suivante à l'heure habituelle.

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'ATRIPLA est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'efavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

En cas d'arrêt du traitement par ATRIPLA, il faut tenir compte de la longue demi-vie de l'efavirenz (voir rubrique 5.2 du RCP) ainsi que des longues demi-vies intracellulaires du ténofovir et de l'emtricitabine. En raison de la variabilité interindividuelle de ces paramètres et en raison de la possibilité du développement de résistances, les recommandations actuelles pour la prise en charge thérapeutique du VIH doivent être consultées, et le motif de l'arrêt du traitement doit être pris en considération ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

J : anti-infectieux à usage systémique

J05 : antiviraux à usage systémique

J05A : antiviraux à action direct

J05AR : antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Des formulations distinctes des différents principes actifs d'ATRIPLA sont disponibles : SUSTIVA (efavirenz), EMTRIVA (emtricitabine), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil) et TRUVADA (association fixe ténofovir disoproxil + emtricitabine).

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les médicaments à même visée thérapeutique qu'ATRIPLA sont les antirétroviraux utilisés en association à d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1.

Inhibiteurs de protéase (IP) :

- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale
- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- lopinavir / ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- darunavir 300 mg : PREZISTA, comprimés pelliculés,
- tipranavir 250 mg : APTIVUS, capsules molles.

Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse :

- efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable
- névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable
- étravirine : INTELENCE comprimés

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse :

- ténofovir : VIREAD comprimés

Inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse

- abacavir : ZIAGEN comprimés et solution buvable
- didanosine : VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable
- emtricitabine : EMTRIVA gélules et solution buvable
- lamivudine : EPIVIR comprimés et solution buvable
- stavudine : ZERIT gélules et solution buvable
- zidovudine : RETROVIR gélules et solution buvable et injectable
- abacavir / lamivudine : KIVEXA comprimés
- abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- zidovudine / lamivudine : COMBIVIR comprimés

Inhibiteur nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimés

Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide 90 mg/ml : FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

1- Etude GS-US-177-0105

Cette étude de pharmacocinétique, réalisée chez des sujets sains à jeun, a permis de démontrer la bioéquivalence d'un comprimé d'ATRIPLA avec celle des trois molécules administrées séparément en dose unique (un comprimé pelliculé d'efavirenz dosé à 600 mg, une gélule d'emtricitabine dosée à 200 mg, un comprimé pelliculé de ténofovir disoproxil dosé à 245 mg).

Cependant, l'administration à jeun du ténofovir disoproxil ne correspond pas aux recommandations de son RCP actuel. Il est donc attendu après administration d'ATRIPLA à jeun, une exposition au ténofovir inférieure d'environ 35% à celle du fumarate de ténofovir disoproxil administré seul avec de la nourriture conformément à son RCP actuel (cf. RCP).

2- Etude GS-01-934

Dans cette étude clinique ouverte de 144 semaines, des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral (n = 511) ont reçu soit l'association non fixe efavirenz, emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil une fois par jour (n=255), soit une association fixe de lamivudine et zidovudine (Combivir) deux fois par jour associée à l'efavirenz une fois par jour (n=254).

Les patients ayant terminé les 144 semaines de traitement, quel que soit leur groupe de traitement, pouvaient changer pour un traitement par ATRIPLA à jeun, dans une phase d'extension non comparative (N = 286 patients) d'une durée de 96 semaines.

Après 24 semaines de traitement par ATRIPLA (analyse intermédiaire), les concentrations plasmatiques d'ARN-VIH-1 sont restées < 50 copies/ml chez 91% des patients et < 400 copies/ml chez 97%. Cependant, l'absence de groupe contrôle limite la portée des résultats de cette étude.

Les données supplémentaires à 48 semaines (analyse intermédiaire) montrent le maintien du contrôle virologique (ARN-VIH-1 < 50 copies/ml) chez 92 % (264/286) des patients.

3- Etude AI266073

Cette étude clinique ouverte de non-infériorité (seuil delta = 15%) d'une durée de 48 semaines, avait pour objectif de comparer l'efficacité d'ATRIPLA (administré à jeun) à celle d'un traitement antirétroviral associant deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un inhibiteur de protéase (IP) ou à un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

A l'inclusion, les patients ne devaient pas avoir eu d'échec virologique lors d'un traitement antirétroviral antérieur, ne devaient pas avoir de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants d'ATRIPLA et devaient être contrôlés virologiquement (charge virale VIH-1 < 200 copies/ml) depuis au moins trois mois précédent le début du traitement. Les patients devaient soit changer pour un traitement par ATRIPLA (N=203), soit poursuivre leur traitement antirétroviral en cours (N=97). Les patients avec une association d'antirétroviraux en cours comportant l'association non fixe des trois composants d'ATRIPLA n'ont pas été inclus dans cette étude. Les patients étaient randomisés (2:1) dans les deux groupes de traitement (randomisation stratifiée selon l'utilisation d'IP ou d'INNTI à la période initiale).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients maintenant une charge virale VIH-1 < 200 copies/ml à la semaine 48.

Résultats à 48 semaines

Table 1 : Disposition des patients

	Substitution par ATRIPLA (N = 203)		Poursuite du traitement initial (N = 97)		Total (N = 300)	
	n	%	n	%	n	%
Patients randomisés	203	100,0%	97	100,0%	300	100,0%
Patients ayant complété les 48 semaines	181	89,2%	85	87,6%	266	88,7%
Arrêts de traitement	22	10,8%	12	12,4%	34	11,3%
Raisons tolérance et efficacité ^a	11	5,4%	1	1,0%	12	4,0%
Evénements indésirables	10	4,9%	1	1,0%	11	3,7%
Violation du protocole	2	1,0%	1	1,0%	3	1,0%
Décision du patient	4	2,0%	7	7,2%	11	3,7%
Perdu de vue	5	2,5%	1	1,0%	6	2,0%
Décision de l'investigateur	0	—	2	2,1%	2	0,7%

^a un patient du groupe ATRIPLA a arrêté le traitement en raison d'un rebond virologique.

Table 2. Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques des patients	ATRIPLA (N=203)	Maintien du TTT initial (N=97)	Total (N=300)
Homme	181 (89%)	83 (86%)	264 (88%)
Age moyen (année)	42,3 ± 8,33	44,5 ± 9,0	43,0 ± 8,59
ARN VIH-1 (copies/mL)			
< 50	194 (96%)	95 (98%)	289 (96%)
50–200	7 (3%)	2 (2%)	9 (3%)
≥ 200	2 (< 1%)	0 (0%)	2 (< 1%)
CD4 (cellules/μL)	536 ± 249,2	548 ± 287,8	540 ± 261,9
Traitement initial par INNTI	95 (47%)	45 (46%)	140 (47%)
Traitement initial par IP	108 (53%)	52 (54%)	160 (53%)

Tableau 3 : Patients répondeurs avec charge virale < 200 copies/mL et < 50 copies/mL à la Semaine 48 (analyse ITT, arrêt de l'étude = échec)

Patients avec réponse, n (%)	Traitement initial à base d'INNTI		Traitement initial à base d'IP		Total		Différence et IC à 95 % ^a [valeur de p ^b]
	ATRIPLA (N = 95)	Maintien (N = 45)	ATRIPLA (N = 108)	Maintien (N = 52)	ATRIPLA (N = 203)	Maintien (N = 97)	
ARN VIH-1 < 200 copies/mL	91,6 % (n=87)	84,4 % (n=38)	87,0 % (n=94)	90,4 % (n=47)	89,2 % (n=181)	87,6 % (n=85)	1,1 % (-6,7 % ; 8,8 %) [0,8225]
ARN VIH-1 < 50 copies/mL	91,6 % (n=87)	82,2 % (n=37)	83,3 % (n=90)	86,5 % (n=45)	87,2 % (n=177)	84,5 % (n=82)	2,6 % (-5,9 % ; 11,1 %) [0,5392]

a L'intervalle de confiance de la différence des deux pourcentage est calculé en utilisant une approximation normale et pondéré sur le sous-groupe de stratification.

b p est calculé selon le test de Cochran-Mantel-Haenzel stratifié selon le traitement antérieur.

Tableau 4 : Réponse virologique pure (RVP) évaluée d'après la méthode de Kaplan Meier (KM)

RVP, charge virale < 50 copies/ml KM% (ET)	ATRIPLA (n =203)	Maintien du traitement (n = 97)	Différence [IC 95%]
Semaine 24			
Ensemble	96,5% (n = 203)	97,9% (n = 97)	-1.4% [-5,3% ; 2,5%]
Traitement initial à base d'INNTI	98,9% (n = 95)	100,0% (n = 45)	-1.1% [-3,4% ; 1,1%]
Traitement initial à base d'IP	94,4% (n = 108)	96,0% (n = 52)	-1.6% [-8,5% ; 5,3%]
Traitement initial à base ténofovir	93,2% (n = 74)	97,4% (n = 39)	-4.1% [-11,8% ; 3,5%]
Traitement initial sans ténofovir	98,4% (n = 129)	98,2% (n = 58)	0.1% [-3,9% ; 4,2%]
Semaine 48			
Ensemble	94,5% (n = 203)	85,5% (n = 97)	8.9% [-7,7% ; 25,6%]
Traitement initial à base d'INNTI	98,9% (n = 95)	90,0% (n = 45)	8.9% [-9,9% ; 27,6%]
Traitement initial à base d'IP	90,4% (n = 108)	82,3% (n = 52)	8.1% [-18,2% ; 34,3%]
Traitement initial à base ténofovir	88,1% (n = 74)	77,9% (n = 39)	10.2% [-15,9% ; 36,2%]
Traitement initial sans ténofovir	98,4% (n = 129)	98,2% (n = 58)	0.1% [-3,9% ; 4,2%]

^a Une RVP est définie par l'absence de remontée virale confirmée à une valeur \geq valeur seuil (ou si la dernière observation indique une valeur \geq valeur seuil suivie de l'arrêt de l'étude) jusqu'à la Semaine 24 ou jusqu'à la Semaine 48.

Tableau 5 : Proportion de patients avec ARN VIH-1 < 50, copies/ml à la semaine 48

Semaine 48	ARN VIH-1 < 50 copies/mL n/N (%)	ATRIPLA (N = 203)	Maintien du TTT (N = 97)	Différence [IC 95%]
Ensemble	M = échec	88,2% (179/203)	87,6% (85/97)	0,5% [-7,0% ; 9,3%]
	M = exclus	98,9% (179/181)	97,7% (85/87)	1,2% [-2,3% ; 6,7%]
	LOCF*	97,0% (197/203)	97,9% (95/97)	-0,9% [-4,7% ; 4,3%]
Traitement initial à base d'INNTI	M = échec	91,6% (87/95)	84,4% (38/45)	7,1% [-4,1% ; 21,3%]
	M = exclus	100,0% (87/87)	97,4% (38/39)	2,6% [-2,0% ; 13,5%]
	LOCF	98,9% (94/95)	97,8% (44/45)	1,2% [-4,4% ; 10,4%]
Traitement initial à base d'IP	M = échec	85,2% (92/108)	90,4% (47/52)	-5,2% [-15,3% ; 7,0%]
	M = exclus	97,9% (92/94)	97,9% (47/48)	0,0% [-6,1% ; 8,8%]
	LOCF	95,4% (103/108)	98,1% (51/52)	-2,7% [-9,1% ; 5,8%]
Traitement initial à base ténofovir	M = échec	79,7% (59/74)	89,7% (35/39)	-10,0% [-23,0% ; 5,4%]
	M = exclus	96,7% (59/61)	94,6% (35/37)	2,1% [-7,1% ; 14,7%]
	LOCF	93,2% (69/74)	94,9% (37/39)	-1,6% [-11,1% ; 11,0%]
Traitement initial sans ténofovir	M = échec	93,0% (120/129)	86,2% (50/58)	6,8% [-2,3% ; 18,4%]
	M = exclus	100,0% (120/120)	100,0% (50/50)	0,0% [-3,4% ; 7,1%]
	LOCF	99,2% (128/129)	100,0% (58/58)	-0,8% [-4,4% ; 5,1%]

M = données manquantes

*Méthode LOCF (last observation carried forward) : dernière observation rapportée

Après 48 semaines de traitement, les résultats ont montré une non-infériorité (seuil delta = 15 %) de la substitution par ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial (charge virale VIH-1 < 50 copies/ml chez 87,2 % des patients du groupe ATRIPLA et chez 84,5 % de ceux ayant conservé leur traitement initial ; différence = 2,6 % IC_{95%} [- 5,9 % à 11,1%]). (Tableau 3)

Cependant, l'analyse en sous-groupe réalisée selon les facteurs de stratification (Traitement à base d'IP ou d'INNTI avant la mise sous traitement par ATRIPLA) a montré une réponse moins favorable chez les patients initialement traités par IP et ayant changé pour un traitement par ATRIPLA que chez ceux ayant reçu un traitement antérieur à base d'INNTI. Cette différence de réponse est principalement liée à une fréquence plus élevée d'arrêts de traitement pour événement indésirable chez les patients ayant changé pour un traitement par ATRIPLA en

remplacement d'un traitement antérieur à base d'IP. Ainsi, une analyse complémentaire a été réalisée à la demande du CHMP, en considérant comme des échecs les patients en échec virologique ou ayant arrêté le traitement du fait d'effets indésirables. Globalement, les résultats de cette analyse confortent la non-infériorité (seuil delta = 15 %) du changement pour un traitement par ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial (taux de réponse : 93,6 % dans le groupe ATRIPLA versus 96,9 % dans le groupe ayant conservé le traitement initial ; différence = -3,3% IC_{95%} [- 8,3 % à 2,7%]). Parmi les 16 patients considérés comme en échec du traitement, 13 étaient dans le groupe ATRIPLA (dont 10 patients préalablement traités par IP) et 3 dans le groupe ayant conservé le traitement initial (dont 2 préalablement traités par IP).

Tableau 6 : Données d'efficacité à 48 semaines (charge virale < 50 copies/ml) chez les patients préalablement traités par IP (ATRIPLA versus le maintien du traitement par IP)

Type d'analyse	ATRIPLA (N = 108)	Maintien -IP (N = 52)	Différence [IC 95%]
RVP KM%	90,4 %	85,5 %	8,1% [-18,2%, 34,3%]
RVP-ITT	92,4	94	-1,6% [-10,0%, 6,7%]
Analyse de sensibilité			
ARN VIH -1 < 50 copies/ml, ITT, M= échec	85,2	90,4	-5,2% [-15,2%, 7,0%]
ARN VIH-1 < 50 copies/ml, ITT, M= exclus	97,9	97,9	0% [-6,1%, 8,8%]
ARN VIH-1< 50 copies/ml, ITT, LOCF	95,4	98,1	-2,7% [-9,1%, 5,8%]

RVP= réponse virologique pure

M= données manquantes

Les scores de la qualité de vie (évaluée par le questionnaire SF-36 v.2) étaient comparables à ceux de la population générale et il n'y avait pas de modification significative de la qualité de vie ou de l'observance du traitement (évaluée par une échelle visuelle analogique) dans les deux groupes de traitement au cours de l'étude.

Les patients qui recevaient ATRIPLA le préféraient à leur traitement antérieur.

En l'absence d'un groupe contrôle comportant l'association non fixe des trois composants d'ATRIPLA, cette étude ne permet pas de conclure à la non-infériorité du changement pour un traitement par ATRIPLA (pris à jeun) par rapport à la poursuite du traitement avec l'association ténofovir + emtricitabine (TRUVADA, pris au cours d'un repas) et efavirenz (SUSTIVA, pris à jeun) conformément à leurs RCP actuels.

3.2. Tolérance (cf. RCP)

Peu de données sont disponibles sur les effets indésirables de l'association fixe ATRIPLA.

Les données de tolérance sont essentiellement celles de chacun des agents antirétroviraux de l'association fixe (cf. RCP des différents produits). Les effets indésirables rapportés avec l'association non fixe des trois composants d'ATRIPLA sont essentiellement : sensations vertigineuses, nausées, rêves anormaux, rashes, insomnie, fatigue, diarrhée, céphalées et somnolence.

Les principaux effets indésirables rapportés dans les études cliniques avec l'efavirenz sont les rashes et les symptômes affectant le système nerveux (sensations vertigineuses, somnolence, céphalées, troubles de l'attention...). La fréquence des effets indésirables de l'efavirenz peut être augmentée par son administration avec de la nourriture.

Le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des manifestations rénales, en particulier insuffisance rénale, tubulopathie proximale (incluant des cas de syndrome de Fanconi), nécrose tubulaire aiguë et diabète insipide néphrogénique.

Données de tolérance de l'étude A1266073 à 48 semaines (Tableau 7):

Dans l'étude A1266073, l'incidence des événements indésirables (EI) a été de 81 % (164 sujets) dans le groupe ATRIPLA versus 82 % (80 sujets) dans le groupe ayant conservé le traitement initial. Aucun décès n'a été déclaré au cours de l'étude. La majorité des EI était d'une gravité légère (grade 1) ou modérée (grade 2). La fréquence des EI de Grade 3 (sévère) ou 4 (grave) n'a pas été statistiquement différent entre les groupes de traitement (11 % [23 sujets] versus 7 % [7

sujets]). Cependant, pour les sujets ayant reçu un traitement antérieur à base d'IP, les EI de grade 3 et 4 étaient statistiquement plus fréquents dans le groupe ATRIPLA (11 % [12 sujets] versus 0 sujets]). Les arrêts de traitement en raison d'événement indésirable ont été de 5 % dans le groupe ATRIPLA (10 patients) et de 1 % dans le groupe de patients ayant conservé le traitement initial ; la majorité des patients qui ont arrêté le traitement sont ceux ayant eu une substitution par ATRIPLA de leur traitement initial à base d'IP (7 patients).

Les effets indésirables affectant le système nerveux et les troubles psychiatriques (Tableau 7) étaient plus fréquents chez des patients ayant changé pour un traitement par ATRIPLA comparé à ceux ayant maintenu le traitement initial.

Tableau 7 : Principaux effets indésirables rapportés dans l'étude A1266073

Effets indésirables par classe d'organe	Traitement initial à base de INNTI		Traitement initial à base d'IP		TOTAL	
	ATRIPLA (N = 95)	Maintien du TTT initial (N = 45)	ATRIPLA (N = 108)	Maintien du TTT initial (N = 52)	ATRIPLA (N = 203)	Maintien du TTT initial (N = 97)
Ensemble des effets indésirables	18 (18,9%)	1 (2,2%)	49 (45,4%)	4 (7,7%)	67 (33,0%)	5 (5,2%)
Troubles gastro-intestinaux	4 (4,2%)	0 (0,0%)	11 (10,2%)	2 (3,8%)	15 (7,4%)	2 (2,1%)
Diarrhée	2 (2,1%)	0 (0,0%)	4 (3,7%)	0 (0,0%)	6 (3,0%)	0 (0,0%)
Nausée	1 (1,1%)	0 (0,0%)	5 (4,6%)	2 (3,8%)	6 (3,0%)	2 (2,1%)
Troubles généraux	1 (1,1%)	0 (0,0%)	9 (8,3%)	0 (0,0%)	10 (4,9%)	0 (0,0%)
Fatigue	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (4,6%)	0 (0,0%)	5 (2,5%)	0 (0,0%)
Troubles métabolisme et nutrition	1 (1,1%)	1 (2,2%)	4 (3,7%)	1 (1,9%)	5 (2,5%)	2 (2,1%)
Hyperlipidémies	0 (0,0%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)
Troubles du système nerveux	3 (3,2%)	0 (0,0%)	24 (22,2%)	1 (1,9%)	27 (13,3%)	1 (1,0%)
Vertiges	2 (2,1%)	0 (0,0%)	20 (18,5%)	1 (1,9%)	22 (10,8%)	1 (1,0%)
Somnolence	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (5,6%)	0 (0,0%)	6 (3,0%)	0 (0,0%)
Troubles psychiatriques	11 (11,6%)	0 (0,0%)	22 (20,4%)	0 (0,0%)	33 (16,3%)	0 (0,0%)
Rêve anormaux	5 (5,3%)	0 (0,0%)	9 (8,3%)	0 (0,0%)	14 (6,9%)	0 (0,0%)
Insomnie	3 (3,2%)	0 (0,0%)	6 (5,6%)	0 (0,0%)	9 (4,4%)	0 (0,0%)
Dépression	3 (3,2%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)

Des traitements concomitants ont été utilisés moins fréquemment par les patients du groupe ATRIPLA (91 %, 184 patients) en comparaison à ceux du groupe ayant maintenu le traitement initial (98 %, 95 patients) ; mais ces différences entre les groupes étaient également observées à la période initiale. La fréquence d'utilisation des psychoanaleptiques a augmenté par rapport à la période initiale dans le groupe ATRIPLA (de 15 % à 23 % des patients), de même que celle des traitements hypolipémiants dans le groupe ayant maintenu le traitement antérieur (de 28 % à 37 % des patients).

3.3. Données d'utilisation en vie réelle : Cohorte Kaiser Permanente : Etude observationnelle rétrospective

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la réponse virologique pure chez des patients naïfs ou prétraités qui recevaient ATRIPLA pendant 48 semaines selon les informations de prescription en vigueur aux Etats-Unis (c'est-à-dire « *Un comprimé par jour, pris par voie orale à jeun. L'administration au coucher peut améliorer la tolérance concernant les symptômes affectant le système nerveux* ») et de comparer les taux de réponse virologiques selon différents seuils par

rapport aux valeurs historiques rapportées pour les composants individuels d'ATRIPLA dans l'étude GS-01-934.

Dans les sites de Kaiser Permanente, en Californie du Nord et Californie du Sud, 1107 patients ont reçu ATRIPLA depuis le début de sa commercialisation jusqu'au 19 mars 2007. Parmi eux, 534 correspondaient aux critères d'éligibilité¹ et ont été inclus dans la population d'analyse, dont 97 patients qui étaient naïfs de traitement et 437 prétraités et contrôlés virologiquement. La majorité de ces patients ont changé pour un traitement ATRIPLA en remplacement d'un traitement antérieur à base d'un INNTI (68 % avec au moins les trois composants d'ATRIPLA et 24 % avec autre INNTI). Seul 34 patients (8 %) ont été traités par ATRIPLA en remplacement d'un traitement antérieur à base d'IP.

Dans le groupe naïf de traitement, 80% des patients ont été exposés pendant 48 semaines à ATRIPLA. Dans le groupe des patients prétraités, 95% des patients ont été exposés à ATRIPLA pendant 48 semaines. Un total de 30 patients ont arrêté ATRIPLA et ont pris ensuite un traitement identifié. La majorité de ces patients ont arrêté le traitement du fait d'événements indésirables : aggravation des symptômes dépressifs (n=8), symptômes en relation avec le système nerveux (n=6), créatinine sérique augmentée (n=5) et autres (n=5). De plus, 4 patients ont arrêté ATRIPLA du fait d'une mauvaise observance du traitement (l'un de ces patients avait également arrêté ATRIPLA du fait d'un événement indésirable).

Chez les patients prétraités, le taux de réponse virologique pure (RVP) pour un seuil d'ARN VIH-1 < 75 copies/mL à la Semaine 48 a été de 98 % (IC 95% : 97 à 99%). Puisque la borne inférieure du taux de PVR chez les patients prétraités est plus grand que 82,5%, ATRIPLA a été considéré comme non inférieur au traitement par EFV + FTC + TDF dans l'étude GS-01-934. **Dans les analyses en sous-groupes en fonction du traitement antérieur, le taux RVP a été plus élevé chez les patients traités par ATRIPLA en remplacement d'un traitement antérieur à base d'INNTI que chez les patients traités en remplacement d'un traitement par IP (RVP : 95,7 % [180/299] dans le groupe préalablement traités par les trois composants d'ATRIPLA et 92,8 % [64/104] dans le groupe avec autre INNTI versus 83,3 % [20/34] dans le groupe préalablement traités par IP).**

Dans le groupe naïf de traitement, seuls 82 patients ont été considérés dans la population d'analyse de la RVP. De plus ATRIPLA n'a pas l'AMM en Europe dans cette population.

3.4. Conclusion

La documentation de l'efficacité clinique d'ATRIPLA repose principalement sur une étude ouverte de non-infériorité (étude A1266073) d'une durée de 48 semaines, ayant évalué le bénéfice clinique d'un changement d'une association non fixe d'antirétroviraux pour un traitement par ATRIPLA, chez des patients virologiquement contrôlés depuis au moins trois mois, n'ayant jamais eu d'échec virologique lors d'un traitement antirétroviral antérieur et n'ayant pas de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants d'ATRIPLA. Les patients avec une association d'antirétroviraux en cours comportant l'association libre des trois composants d'ATRIPLA n'ont pas été inclus dans cette étude. Les patients étaient randomisés (2 :1) dans les deux groupes de traitement (randomisation stratifiée selon l'utilisation d'IP ou d'INNTI à la période initiale).

Après 48 semaines de traitement, les résultats ont montré une non-infériorité (seuil delta = 15 %) du changement pour un traitement par ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial (charge virale VIH-1 < 50 copies/ml chez 87,2 % [177/203] des patients du groupe ATRIPLA et chez 84,5 % [82/97] de ceux ayant conservé leur traitement initial ; différence = 2,6 % IC_{95%} [- 5,9 % à 11,1%]).

Cependant, l'analyse en sous-groupe réalisée selon les facteurs de stratification (Traitement antérieur à base d'IP ou d'INNTI) a montré chez les patients ayant un IP à la période initiale, une réponse moins favorable du changement pour un traitement par ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial à base d'IP (taux de réponse 92,4% versus 94,0%, soit une différence de

¹ Les patients prétraités devaient présenter un taux d'ARN VIH-1 < 75 copies/mL au début du traitement par ATRIPLA pour être inclus dans l'analyse.

-1,6% [IC 95% : -10,0%, 6,7%]). Cette différence de réponse est principalement liée à une fréquence plus élevée d'arrêts de traitement pour événement indésirable. Chez les patients ayant un INNTI à la période initiale, le taux de réponse a été de 98,9% pour ATRIPLA versus 97,4% pour le maintien du traitement initial, soit une différence de 1,4% [IC 95% : -4,0% ; 6,9%].

Ainsi, une analyse complémentaire a été réalisée à la demande du CHMP, en considérant comme des échecs les patients en échec virologique ou ayant arrêté le traitement du fait d'effets indésirables. Globalement, les résultats de cette analyse confortent la non-infériorité (seuil delta = 15 %) du changement pour un traitement par ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial (taux de réponse : 93,6 % dans le groupe ATRIPLA versus 96,9 % dans le groupe ayant conservé leur traitement initial ; différence = -3,3% IC_{95%} [- 8,3 % à 2,7%]). Parmi les 16 patients considérés comme en échec du traitement, 13 étaient dans le groupe ATRIPLA (dont 10 patients préalablement traités par IP) et 3 dans le groupe ayant conservé le traitement initial (dont 2 préalablement traités par IP). Une mise en garde sur un risque de diminution de la réponse thérapeutique chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'IP, a été incluse dans le RCP.

Par ailleurs, en l'absence d'un groupe contrôle comportant l'association libre des trois composants d'ATRIPLA, cette étude ne permet pas de conclure à la non-infériorité du changement pour un traitement par ATRIPLA (pris à jeun) par rapport à la poursuite du traitement avec l'association ténofovir + emtricitabine (TRUVADA, pris au cours d'un repas) et efavirenz (SUSTUVA, pris à jeun) conformément à leurs RCP actuels.

Les données de tolérance de l'association fixe ATRIPLA sont limitées. Les effets indésirables associés à chacun de ces agents antirétroviraux peuvent survenir avec le comprimé de l'association fixe. Dans l'étude AI266073, les effets indésirables (en particulier les troubles du système nerveux, troubles psychiatriques et les rashes) étaient plus fréquents chez des patients ayant changé pour un traitement par ATRIPLA.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital,

La spécialité ATRIPLA vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette association fixe d'antirétroviraux prise à jeun est mal établi, par rapport à l'administration séparée de ses trois composants du fait de l'absence d'essai comparatif. Il est attendu après administration d'ATRIPLA à jeun, une exposition au ténofovir inférieure d'environ 35% à celle du ténofovir administré seul au cours d'un repas conformément à son RCP actuel. Néanmoins, les résultats cliniques présentés sont rassurants au regard du risque théorique d'inefficacité résultant de la biodisponibilité diminuée dans les conditions d'administration proposées. Chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'IP, le changement de traitement pour ATRIPLA pourrait induire une diminution de la réponse thérapeutique. Ainsi, ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'une augmentation de la charge virale et d'effets indésirables, puisque le profil de sécurité d'emploi de l'efavirenz diffère de celui des inhibiteurs de protéase.

Il existe des alternatives médicamenteuses, notamment une même combinaison en 2 comprimés par jour (SUSTIVA pris à jeun + TRUVADA pris au cours d'un repas).

Intérêt de santé publique (en cours de validation)

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication d'ATRIPLA, le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA constitue un besoin de santé publique. Les moyens permettant d'améliorer l'observance thérapeutique dont les déterminants sont multiples, peuvent contribuer à apporter une réponse à ce besoin.

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre un impact de la spécialité ATRIPLA sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie par rapport à l'association non fixe de ténofovir, d'emtricitabine et d'efavirenz ou en remplacement d'une autre tri-thérapie (notamment à base d'inhibiteur de protéase). L'amélioration attendue sur l'observance n'est pas étayée par des données probantes.

ATRIPLA ne semble donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour ATRIPLA.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'indication de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport à l'administration séparée de ces différents composants (ASMR V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Stratégie thérapeutique de référence pour la gestion d'un premier traitement efficace (selon le rapport Yéni 2008)

Le groupe d'experts français (Yéni 2008) recommande :

- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 6 mois, et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée ;
- si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance :
 - a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques ;
 - b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI. Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale.
 - c) de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r ;
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents.

4.3.2. Place de ATRIPLA dans la stratégie thérapeutique

Conformément à l'AMM et aux recommandations du groupe d'experts (rapport Yéni 2008), ATRIPLA pourrait être utilisé pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte contrôlé virologiquement (charge virale VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de 6 mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'instauration de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'ATRIPLA.

Une mise en garde sur un risque de diminution de la réponse thérapeutique chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'IP a été incluse dans le RCP. Ces patients doivent être surveillés attentivement à la recherche d'une augmentation de la charge virale et d'effets indésirables, puisque le profil de sécurité d'emploi de l'efavirenz diffère de celui des inhibiteurs de protéase (cf. rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

4.4. Population cible

Le nombre de personnes séropositives en France à fin 2005 a été estimé à 134 000 [100 000 à 170 000]². En 2007, il est estimé à 140 000³. On estime qu'environ 30% des personnes séropositives vivant en France ne sont pas au courant de leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge⁴. On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de séropositifs diagnostiqués en 2007.

Le nombre de personnes infectées par le VIH prises en charge début 2005 est estimé à 88 000. Ce nombre a augmenté de 2.8% entre 2004 et 2005. En supposant que ce nombre continue d'augmenter au même rythme de 2.8% par an, on estime à 93 000 le nombre de séropositifs pris en charge en 2007.

Parmi les séropositifs pris en charge en 2006, 82,8% recevaient un traitement antirétroviral, 11,3% n'en recevaient pas et 5,9% en avaient reçu un précédemment mais l'avaient arrêté. En conséquence, on peut estimer à 77 000 le nombre de patients traités en 2007. Le pourcentage de patients traités dont la charge virale est inférieure à 50 copies/ml est de 77% au premier trimestre 2007 (Rapport Yéni 2008), soit 59 300 patients.

Environ 50 % des patients sont en première ou deuxième ligne de traitement et n'ont jamais eu d'échec thérapeutique antérieur⁵.

Sur ces bases, la population cible d'ATRIPLA peut être estimée à environ 30 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %

² Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France – 10 ans de surveillance, 1996-2005. Mars 2007. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih/index.html (consulté le 20/09/2008).

³ UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp (consulté le 1/10/2008).

⁴ Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

⁵ Estimations faite à partir du panel Stethos (Total Market n°27). Donnée fournie par la firme