



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 juillet 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 15 décembre 2005 (JO du 15/12/2005)

TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimés pelliculés
Flacon/30 (CIP: 365 656 - 3)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Emtricitabine 200 mg
Ténofovir disoproxil (fumarate de) 245 mg

Liste I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
Renouvellement non restreint

Code ATC (2010): J05AR03

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21/02/2005

Motifs de la demande :

- Renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
- Demande de réévaluation de l'ASMR dans une sous-population (patients avec une charge virale \geq 100 000 copies/ml) versus KIVEXA suite au dépôt de nouvelles données

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Emtricitabine

Ténofovir disoproxil (fumarate de)

1.2. Indications

« Truvada est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par l'association de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH repose uniquement sur des études réalisées chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral (voir rubrique 5.1). »

1.3. Posologie (cf. RCP)

« Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Adultes : La dose recommandée de TRUVADA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre TRUVADA avec de la nourriture. Même un repas léger est suffisant pour améliorer l'absorption du ténofovir (voir rubrique 5.2).

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

Enfants et adolescents : TRUVADA ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans suite à une insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées : Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans. Cependant, en l'absence d'insuffisance rénale, aucune adaptation de la dose quotidienne recommandée chez l'adulte ne devrait être nécessaire.

Insuffisance rénale : L'emtricitabine et le ténofovir sont éliminés par excrétion rénale et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir augmente chez les patients insuffisants rénaux. On dispose de données limitées concernant la tolérance et l'efficacité de TRUVADA chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les données de tolérance à long terme n'ont pas été évaluées en cas d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale, TRUVADA devra être utilisé uniquement s'il est jugé que les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels. Une surveillance étroite de la fonction rénale peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.4). Il est recommandé d'adapter l'intervalle entre les administrations chez les patients présentant une clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min. Ces adaptations de la posologie n'ont pas été confirmées dans le cadre d'études cliniques et la réponse clinique au traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) : Les données issues des études cliniques étayant l'administration d'une dose quotidienne unique de TRUVADA chez les patients présentant une insuffisance rénale légère sont limitées (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) : Il est recommandé d'administrer TRUVADA toutes les 48 heures en se fondant sur une modélisation des données pharmacocinétiques obtenues pour l'emtricitabine et le fumarate

de ténofovir disoproxil après administration d'une dose unique chez des sujets non infectés par le VIH présentant différents degrés d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et patients sous hémodialyse : TRUVADA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de TRUVADA et de l'emtricitabine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La pharmacocinétique du ténofovir a en revanche été étudiée chez ces patients et aucune adaptation de la dose de fumarate de ténofovir disoproxil n'est apparue nécessaire. En raison du faible métabolisme hépatique et de la voie d'élimination rénale de l'emtricitabine, il est peu probable qu'une adaptation de la dose de TRUVADA soit nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Si TRUVADA 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). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2010)

- J : Antiinfectieux à usage systémique
J05 : Antiviraux à usage systémique
J05A : Antiviraux à action directe
J05AR : Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances
J05AR03 : Ténofovir disoproxil et emcitabine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Des formulations distinctes des deux principes actifs de TRUVADA sont disponibles :

- ténofovir disoproxil : VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés
- emtricitabine : EMTRIVA 200 mg, gélules

Chaque comprimé de TRUVADA contient 245 mg de ténofovir et 200 mg d'emtricitabine.

Associations fixes d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

- abacavir - lamivudine : KIVEXA comprimés
- abacavir - lamivudine - zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- lamivudine - zidovudine : COMBIVIR comprimés

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- 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

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- ténofovir disoproxil : VIREAD comprimés pelliculés

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres antirétroviraux utilisés en association dans le traitement de l'infection par le VIH chez les patients adultes naïfs ou prétraités :

Inhibiteurs de protéase :

- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale
- darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés
- fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- tipranavir : APTIVUS capsules molles (patients lourdement prétraités)
- 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.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

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

Association de 2 INTI et 1 INNTI :

- emtricitabine – ténofovir – éfavirenz : ATRIPLA comprimés

Inhibiteur d'intégrase :

- raltégravir : ISENTRESS comprimés pelliculés

Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide : FUZEON poudre et solvant pour suspension injectable (patients en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de 3 classes antirétrovirales)

Antagoniste du récepteur CCR5 :

- maraviroc : CELSENTRI, comprimé.

3 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS de la Commission du 21 septembre 2005 (inscription)

Amélioration du service médical rendu :

Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités actuellement disponibles emtricitabine (EMTRIVA) et ténofovir (VIREAD), 1 gélule et 1 comprimé pelliculé en 1 prise par jour, l'association fixe TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF) en 1 prise par jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique.

AVIS de la Commission du 23 janvier 2008 (dépôt nouvelles données)

Amélioration du service médical rendu :

Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités actuellement disponibles (emtricitabine) EMTRIVA et (ténofovir) VIREAD, 1 gélule et 1 comprimé pelliculé en 1 prise par jour, l'association fixe TRUVADA (emtricitabine et ténofovir) en 1 prise par jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique.

4 DONNEES DE PRESCRIPTION

- Données IMS :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel novembre 2010), TRUVADA a fait l'objet de 18 000 prescriptions en ville. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

- Base de données hospitalière française sur l'infection à VIH¹ (base FHDH) :

D'après les données disponibles pour l'année 2008, 72,2 % des patients (naïfs et prétraités) sous traitement antirétroviral recevaient une trithérapie comportant 2 INTI (associés à un IP pour 45,8% et associés à un INNTI pour 26,4%).

Parmi les patients recevant une combinaison d'antirétroviraux, 38,4 % recevaient un traitement comportant au moins l'emtricitabine et le ténofovir. Cette fréquence était de 74,9% si l'on considère uniquement les patients naïfs de traitement, c'est-à-dire en première ligne. A noter que cette base de données ne permet pas de distinguer si l'emtricitabine et le ténofovir sont administrés sous la forme d'une association fixe (TRUVADA) ou sous la forme de deux spécialités distinctes (EMTRIVA + VIREAD).

¹ Inserm U943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques n°16 (données de la base FHDH). COREVIH Ile-de-France, octobre 2009.

5 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de la demande de renouvellement d'inscription et de réévaluation de l'ASMR, la firme a déposé les données d'efficacité suivantes :

- Données à 144 semaines de l'étude pivot GS-01-934 dont les résultats à 48 semaines ont été pris en compte par la Commission de la transparence dans son avis du 23 janvier 2008.
- Nouvelles études cliniques :

Etudes chez les patients naïfs

- Résultats d'une étude contrôlée (étude ACTG A5202) ayant pour objectif de comparer l'efficacité des combinaisons fixes emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) et abacavir/lamivudine (KIVEXA), en association à l'efavirenz ou l'atazanavir/ritonavir, chez des patients naïfs de traitement.
- Résultats d'une étude contrôlée (étude HEAT) ayant pour objectif de comparer à 96 semaines l'efficacité et la tolérance des combinaisons fixes emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) et abacavir/lamivudine (KIVEXA) en association au lopinavir/ritonavir (KALETRA), chez des patients naïfs de traitement.
- Résultats d'une étude contrôlée (étude ASSERT) ayant pour objectifs de comparer à 48 semaines la tolérance rénale (objectif principal) et l'efficacité virologique (objectif secondaire) des combinaisons fixes emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) et abacavir/lamivudine (KIVEXA) en association à l'efavirenz, chez des patients naïfs de traitement.

Etudes de simplification de traitement (patients prétraités)

- Résultats d'une étude contrôlée (étude BICOMBO2) dont l'objectif était d'évaluer à 48 semaines l'efficacité de la substitution de deux INTI (dont la lamivudine) par la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA), chez des patients avec une CV < 200 copies/ml depuis plus de 6 mois. Le 3ème agent restait inchangé (un IP ou un INNTI).
- Résultats d'une étude contrôlée (étude STEAL3) dont l'objectif était d'évaluer à 96 semaines l'efficacité de la substitution de deux INTI par KIVEXA ou TRUVADA, chez des patients contrôlés virologiquement (charge virale < 50 copies/ml depuis plus de 12 semaines).
- Résultats des études SWITCHMRK 1 et 2. Ces études visaient à démontrer, chez des patients infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement (charge virale < 50 copies/ml depuis au moins 3 mois) par un protocole thérapeutique incluant le lopinavir/ritonavir (KALETRA), que le remplacement du lopinavir/ritonavir par le raltégravir (situation hors AMM) permettait une amélioration du profil lipidique tout en maintenant une efficacité antirétrovirale comparable.

² Martínez E, Arranz JA, Podzamczar D, et al. A simplification trial switching from nucleoside reverse transcriptase inhibitors to once-daily fixed-dose abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine in HIV-1-infected patients with virological suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;51:290-7.

³ Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S, Carr A. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-Lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis* 2009;49:1591-601.

5.1. Efficacité

5.1.1. Rappel de l'avis précédent

Rappel des conclusions de la Commission de la Transparence dans son avis du 23 janvier 2008 suite au dépôt de nouvelles données (données à 48 semaines de l'étude pivot GS-01-934)

L'objectif de cette étude était de comparer l'association ténofovir DF et emtricitabine (non fixe jusqu'à 96 semaines puis TRUVADA au-delà) à l'association fixe lamivudine/zidovudine (COMBIVIR) dans le cadre d'une trithérapie avec l'efavirenz, chez des patients naïfs de traitement.

Conclusions de la Commission :

« La Commission ne dispose pas de données cliniques spécifiques sur l'administration de TRUVADA.

L'expérience clinique de l'utilisation combinée des 2 principes actifs repose sur des études menées avec des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'association d'antirétroviraux.

Par rapport à l'association fixe COMBIVIR (zidovudine - lamivudine) en 2 prises par jour, l'efficacité virologique de l'association non fixe (emtricitabine et ténofovir DF) des 2 composants de TRUVADA en 1 prise par jour a été supérieure à 48 semaines à celle de COMBIVIR en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml ».

5.1.2. Données de suivi de l'étude pivot GS-01-934⁴

Le laboratoire a déposé les résultats à 144 semaines de l'étude pivot GS-01-934.

L'analyse des données à 144 semaines de traitement a été en faveur du maintien de l'efficacité immuno-virologique (tableau 1).

Tableau 1 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 144

| | 48 semaines | | 144 semaines | |
|--|--|---|---|--|
| | Emtricitabine + ténofovir DF + efavirenz | Lamivudine + zidovudine + efavirenz | Emtricitabine + ténofovirDF + efavirenz * | Lamivudine+ zidovudine + efavirenz |
| Charge virale < 400 copies/ml (TLOVR) | 84% (206/244) | 73% (177/243) | 71% (161/227) | 58% (133/229) |
| p | 0,002 | | 0,004 | |
| Différence (%) (IC 95%) | 11% (4% à 19%) | | 13% (4% à 22%) | |
| Charge virale < 50 copies/ml (TLOVR) | 80% (194/244) | 70% (171/243) | 64% (146/227) | 56% (130/231) |
| p | 0,021 | | 0,082 | |
| Différence (%) (IC 95%) | 9% (2% à 17%) | | 8% (-1% à 17%) | |
| Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude (cellules/mm3) | +190 | +158 | +312 | +271 |
| p | 0,002 | | 0,089 | |
| Différence (IC 95%) | 32 (9 à 55) | | 41 (4 à 79) | |

* Les patients du groupe emtricitabine + ténofovir + efavirenz ont reçu TRUVADA + efavirenz de la semaine 96 à 144.

TLOVR=Time to Loss of Virologic Response (Délai jusqu'à la Perte de la Réponse Virologique)

⁴ Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate, Emtricitabine, and Efavirenz Compared With Zidovudine/Lamivudine and Efavirenz in Treatment-Naive Patients: 144-Week Analysis. J Acquir Immune Defic Syndr 2008;47:74-8.

5.1.3. Nouvelles données cliniques

Seules seront prises en compte les études contrôlées, randomisées, versus comparateur actif (KIVEXA) chez le patient naïf (étude HEAT, étude ACTG A5202 et étude ASSERT).

Les études cliniques évaluant des stratégies de simplification de traitement « switch » (BICOMBO et STEAL) ne seront pas prises en compte dans cette analyse car les critères d'inclusion des patients et/ou d'évaluation ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur (rapport YENI 2010). Les études SWITCHMRK 1 et 2 ne seront également pas prises en compte car leur objectif principal était d'évaluer le raltégravir.

5.1.3.1. Etude HEAT⁵

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude de phase IV contrôlée, randomisée, en double-aveugle, d'une durée de 96 semaines, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) en termes d'efficacité virologique de l'association fixe abacavir/lamivudine (KIVEXA) versus emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) dans le cadre d'une trithérapie avec l'association lopinavir/ritonavir (KALETRA), chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans, avec une charge virale ARN VIH-1 ≥ 1000 copies/ml. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas requise⁶. Par ailleurs, le statut génotypique de résistance n'était pas connu à l'inclusion⁷.

Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés, après stratification sur leur charge virale initiale (charge virale $<$ ou \geq à 100 000 copies/ml) pour recevoir KIVEXA (1cp/j) ou TRUVADA (1cp/j), en association à KALETRA.

La durée prévue de l'étude était de 96 semaines.

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines.

Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées dans la population ITT (ITT-E)⁸. La non-infériorité de KIVEXA versus TRUVADA était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) de la différence du pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à la 48^{ème} semaine était $\geq -12\%$.

Résultats

Au total, 688 patients ont été inclus dont 343 patients dans le groupe KIVEXA et 345 patients dans le groupe TRUVADA. La proportion de patients ayant une charge virale $\geq 100 000$ copies/ml était de 45 % dans le groupe KIVEXA et de 41 % dans le groupe TRUVADA.

Les résultats sur le critère principal d'efficacité sont présentés dans le tableau 2.

La non-infériorité de KIVEXA a été démontrée par rapport à TRUVADA en termes de pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml (critère principal de jugement) à la 48^{ème} semaine, que ce soit dans la population globale ou dans les strates de patients avec une CV $<$ ou \geq à 100 000 copies/ml. Cette non-infériorité a été confirmée à la 96^{ème} semaine.

⁵ Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, doubleblind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 2009; 23:1547-56.

⁶ La présence de l'allèle HLA-B*5701 expose au risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir, ce qui contre-indique sa prescription chez les sujets porteurs de cet allèle.

⁷ Il est recommandé de réaliser un test de résistance génotypique lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données. Ce test doit être renouvelé au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. (cf. rapport YENI 2010)

⁸ ITT-E pour ITT-Exposés : patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement.

Cette publication est critiquable car elle ne présente pas les résultats dans la population « *per protocole* ».

Tableau 2 : résultats sur la réponse virologique (charge virale < 50 copies/ml) en fonction de la strate de charge virale à l'inclusion. (Population ITT-E)

| Réponse Virologique (critère principal) | KIVEXA +KALETRA (N = 343) | | TRUVADA +KALETRA (N = 345) | | Différence (%) (IC _{95%} de la différence) | |
|---|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|--|-----------------------|
| | Semaine 48 | Semaine 96 | Semaine 48 | Semaine 96 | S48 | S96 |
| Réponse globale | 231/343 (68 %) | 205/343 (60 %) | 232/345 (67 %) | 200/345 (58 %) | 0,39 % (-6,63 ; 7,40) | (-5,41 ; 9,32) |
| Réponse chez les patients avec une CV < 100 000 copies/ml à l'inclusion | 134/188 (71 %) | 118/188 (63 %) | 141/205 (69 %) | 119/205 (58 %) | | - |
| Réponse chez les patients avec une CV ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion | 97/155 (63 %) | 87/155 (56 %) | 91/140 (65 %) | 81/140 (58 %) | | - |

5.1.3.2. Etude ACTG A5202

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude de phase IIIb contrôlée, randomisée, dont l'objectif principal était de démontrer à 96 semaines l'équivalence des deux associations fixes emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) et abacavir/lamivudine (KIVEXA), dans le cadre d'une trithérapie avec l'atazanavir (REYATAZ) boosté par le ritonavir (NORVIR) ou l'efavirenz (SUSTIVA), chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

Les patients étaient âgés d'au moins 16 ans et avaient une charge virale ARN VIH-1 > 1000 copies/ml. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas requise. Par ailleurs, le statut génotypique de résistance n'était pas connu pour 57% des patients.

Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés, après stratification sur leur charge virale initiale (charge virale < ou ≥ à 100 000 copies/ml) pour recevoir l'un des quatre traitements suivants :

- emtricitabine/ténofovir (TRUVADA 1cp/j) associé à efavirenz (SUSTIVA) 600 mg
- abacavir/lamivudine (KIVEXA 1 cp/j) associé à efavirenz (SUSTIVA) 600 mg
- emtricitabine/ténofovir (TRUVADA 1cp/j) associé à atazanavir (REYATAZ) 300 mg boosté par ritonavir (NORVIR) 100 mg
- abacavir/lamivudine (KIVEXA 1cp/j) associé à atazanavir (REYATAZ) 300 mg boosté par ritonavir (NORVIR) 100 mg

Les traitements étaient reçus en double aveugle pour les analogues nucléosidiques (TRUVADA et KIVEXA) et en ouvert pour le troisième agent (efavirenz ou atazanavir).

La durée prévue de l'étude était de 96 semaines.

Critères de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était le délai de survenue de l'échec virologique, échec défini comme ⁹ :

- une charge virale ≥ 1000 copies/ml entre la 16^{ème} et la 24^{ème} semaine,
- ou une charge virale ≥ 200 copies/ml à partir de la 24^{ème} semaine.

Les critères de jugement secondaires incluaient notamment le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines.

⁹ Le rapport YENI de 2010 définit l'échec initial comme la persistance d'une charge virale plasmatique détectable (> 200 copies/mL confirmé 6 mois et > 50 copies/mL confirmé 12 mois après l'instauration du traitement).

Analyse statistique

Les analyses étaient réalisées dans la population ITT. Les deux traitements étaient considérés équivalents si l'intervalle de confiance à 95 % (IC_{95%}) de la différence du risque relatif d'échec virologique était inclus dans l'intervalle [0,71-1,40].

Résultats

Une analyse intermédiaire prévue au protocole, après une durée médiane de suivi de 60 semaines (0 à 112 semaines), a montré que l'association abacavir/lamivudine (KIVEXA) était associée à un risque statistiquement plus élevé d'échec virologique dans la strate de patients avec une charge virale (CV) $\geq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion. Au vu de ces données, le DSMB (Data Safety Monitoring Board) a recommandé de lever l'aveugle pour les patients avec une CV $\geq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion et d'envisager un changement de prise en charge thérapeutique chez les patients recevant abacavir/lamivudine (KIVEXA). Les patients avec une CV $< 100\ 000$ copies/ml ont continué à recevoir le traitement selon le protocole initial.

Les résultats présentés sont donc issus d'une analyse intermédiaire en sous-groupe en fonction de la charge virale (CV $<$ ou $\geq 100\ 000$ copies/ml). Les données publiées¹⁰ portent sur la population de patients ayant une CV $\geq 100\ 000$ copies/ml.

Au total, 1858 patients ont été randomisés, dont 797 avaient une charge virale $\geq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, n=398 dans le groupe KIVEXA et n=399 dans le groupe TRUVADA. Seuls ont été présentés les résultats d'une analyse combinée post-hoc des deux groupes recevant l'association abacavir/lamivudine (KIVEXA) et des deux groupes recevant emtricitabine/ténofovir (TRUVADA). L'impact du 3^{ème} agent de l'association (efavirenz ou atazanavir) n'a pas été pris en compte dans cette analyse.

Chez les patients avec une charge virale $\geq 100\ 000$ copies/ml, le risque d'échec virologique a été plus élevé dans le groupe KIVEXA que dans le groupe TRUVADA (Hazard Ratio : 2,33 ; IC_{95%} [1,46 ; 3,72]). Cependant, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur la réponse virologique (CV ≤ 50 copies/ml) à S48 (tableau 3).

Cette publication est critiquable car elle ne présente pas les résultats dans la population « per protocole ».

Tableau 3 : Résultats intermédiaires en ITT, médiane de suivi à 60 semaines (0 à 112 semaines)

| | KIVEXA + efavirenz ou azatanavir/r n = 398 | TRUVADA + efavirenz ou azatanavir/r n = 399 | |
|---|---|--|--|
| Critère principal | | | |
| Délai jusqu'à l'échec virologique (nombre de cas) | 57 | 26 | Hazard Ratio = 2,33 IC _{95%} : [1,46 ; 3,72] p=0,0003 |
| • CV ≥ 1000 copies/ml entre S16 et S24 et jamais < 200 copies/ml | 19 | 9 | |
| • CV ≥ 200 copies/ml après S24 et jamais < 200 copies/ml | 9 | 2 | |
| • CV ≥ 200 copies/ml après S24 et ayant déjà eu une CV < 200 copies/ml | 29 | 15 | |
| Critère secondaire | | | |
| % de patients avec une CV ≤ 50 copies/ml (IC _{95%}) à S48 | 75% (69-80%) | 80% (74-84%) | p=0,2 |

¹⁰ Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, et al; AIDS Clinical Trials Group Study A5202 Team. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med 2009;361:2230-40.

Chez les patients avec une charge virale < 100 000 copies/ml l'analyse intermédiaire des données n'a pas montré de différence entre les deux groupes en termes d'échec virologique (données non publiées).

5.1.3.3. Etude ASSERT¹¹

Objectif et méthode

L'étude ASSERT est une étude contrôlée, randomisée, ouverte, d'une durée de 96 semaines, ayant pour objectifs de comparer la tolérance rénale (objectif principal) et l'efficacité (objectif secondaire) de l'association fixe abacavir/lamivudine (KIVEXA) versus emtricitabine/ténofovir (TRUVADA), dans le cadre d'une trithérapie avec l'efavirenz 600 mg, chez des patients atteints de VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

Les patients étaient âgés d'au moins 18 ans, avaient une charge virale > 1000 copies/ml et ne devaient pas être porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

Critères de jugement

Le critère principal de jugement portait sur la tolérance rénale, en termes de variation de filtration glomérulaire estimée par le score MDRD (Modified Diet in Renal Disease) à 48 semaines.

Les critères secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité en termes de pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines.

Résultats

Au total, 392 patients ont été randomisés parmi lesquels 385 ont reçu au moins une dose de traitement.

A 48 semaines, 63 patients (33 %) du groupe KIVEXA ont arrêté le traitement et 44 patients (23 %) dans le groupe TRUVADA, principalement en raison d'effets indésirables.

L'analyse n'a pas montré de différence en termes de tolérance rénale entre les 2 groupes.

Les résultats à 48 semaines (étude en cours) sur le critère d'efficacité virologique (critère secondaire) sont présentés dans le tableau 4.

A la semaine 48, la proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/ml a été plus élevée dans le groupe TRUVADA que dans le groupe KIVEXA, en association à l'efavirenz (différence entre les traitements : 11,6 %, IC_{95%} [2,2 ; 21,1]). Cependant, le plan expérimental de cette étude n'était pas conçu pour comparer l'efficacité (critère secondaire) des deux traitements, ce qui limite la portée des résultats.

Tableau 4 : réponse virologique (charge virale < 50 copies/ml) à 48 semaines dans la population ITT (analyse TLOVR).

| | KIVEXA + efavirenz (n=192) | TRUVADA + efavirenz (n=193) |
|---|-------------------------------|--------------------------------|
| Réponse globale | 114/192 (59 %) | 137/193 (71 %) |
| Différence (%) (IC _{95%}) | 11,6 % (2,2 ; 21,1) | |
| Réponse chez les patients avec une CV < 100 000 copies/ml | 61/95 (64 %) | 62/83 (75 %) |
| Réponse chez les patients avec une CV ≥ 100 000 copies/ml | 53/97 (55 %) | 75/110 (68 %) |

Une analyse finale est prévue à 96 semaines.

¹¹ Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. J Acquir Immune Defic Syndr 2010 Sep 1; 55(1):49-57.

5.1.3.4. Autres données cliniques

Le laboratoire a également présenté les résultats d'une méta-analyse¹² dont l'objectif était de comparer l'efficacité des combinaisons fixes emtricitabine/ténofovir (TRUVADA) et abacavir/lamivudine (KIVEXA) dans le cadre d'une trithérapie en association avec un IP boosté, chez des patients naïfs de traitement. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une charge virale ARN VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml à 48 semaines. Cette méta-analyse a inclus 12 études cliniques chez un total de 5168 patients. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas requise.

Les auteurs concluent que les résultats suggèrent une meilleure efficacité virologique de TRUVADA par rapport à KIVEXA. Cependant, les résultats de cette méta-analyse demandent à être confirmés car les différentes études analysées sont assez hétérogènes d'un point de vue méthodologique.

5.2. Tolérance

5.2.1 Données des études cliniques

▪ Etude ASSERT

L'objectif de cette étude était de comparer la tolérance rénale de l'association fixe KIVEXA versus l'association fixe TRUVADA, dans le cadre d'une trithérapie avec l'efavirenz 600 mg, chez des patients atteints de VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Le critère principal de tolérance était la variation de filtration glomérulaire estimée par le score MDRD (Modified Diet in Renal Disease) à 48 semaines.

A l'inclusion, les patients devaient avoir une clairance de la créatinine > 50 ml/min et seuls 32% avaient une clairance de la créatinine < 90 ml/min.

A 48 semaines, la variation de la filtration glomérulaire a été de +0,22 ml/min/1,73 m² dans le groupe KIVEXA versus +1,18 ml/min/1,73 m² dans le groupe ténofovir (différence moyenne de 0,953 ml/min/1,73m² ; IC_{95%} [-1,445 ; 3,351] ; p=0,435).

L'incidence des événements indésirables liés au traitement a été de 51 % (98/192) dans le groupe KIVEXA versus 47 % (91/193) dans le groupe TRUVADA. L'incidence des événements indésirables de classe 2-4 liés au traitement a été de 29 % dans le groupe KIVEXA versus 20 % dans le groupe TRUVADA ; les plus fréquents ayant été les vertiges, les rêves anormaux et l'hypersensibilité au médicament.

▪ Etude HEAT

A 96 semaines, l'incidence des événements indésirables de classe 2-4 liés au traitement a été comparable dans les deux groupes : 50 % (171/343) dans le groupe KIVEXA versus 46 % (157/345) dans le groupe TRUVADA. Le plus fréquent de ces événements a été la diarrhée, chez 19 % des patients de chaque groupe.

Les arrêts de traitements liés à la survenue d'événements indésirables ont été de 6 % dans chacun des deux groupes. Ces arrêts étaient principalement dus à des anomalies lipidiques dans le groupe KIVEXA et à des troubles gastro-intestinaux dans le groupe TRUVADA.

Une atteinte rénale tubulaire proximale a été rapportée chez 1% (5/343) des patients du groupe TRUVADA.

▪ Etude ACTG A5202

Seules les données des patients avec une charge virale ≥ 100 000 copies/ml sont disponibles et donc présentées ci-dessous.

L'analyse intermédiaire de la tolérance à 48 semaines a montré un délai d'apparition d'un événement indésirable de grade 3-4 plus court dans le groupe KIVEXA que dans le groupe TRUVADA. L'incidence de ces événements (grade 3-4) a été de 33 % (130/397) dans le groupe KIVEXA versus 20 % (78/397) dans le groupe TRUVADA. Les événements indésirables de grade 3-4 les plus fréquemment rapportés dans le groupe TRUVADA ont été la douleur ou l'inconfort (14/397), les troubles gastro-intestinaux (10/397) et une asthénie (10/397). Dans le groupe KIVEXA, il s'agissait principalement d'anomalies du bilan lipidique (48/397), de douleur ou d'inconfort (24/397) et de fièvre (10/397).

¹² Hill A, Sawyer W. Effects of nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone on the efficacy of first-line boosted highly active antiretroviral therapy based on protease inhibitors: meta-regression analysis of 12 clinical trials in 5168 patients. HIV Med. 2009;10:527-35.

5.2.2. Autres données de tolérance

Un des risques associés à l'utilisation de TRUVADA est la toxicité rénale du ténofovir (rares cas rapportés d'insuffisance rénale, d'atteinte rénale et tubulopathie rénale proximale). Il est donc recommandé de surveiller la fonction rénale pendant le traitement, plus particulièrement chez les patients avec une insuffisance rénale (cf RCP).

Sur la base de l'expérience acquise dans les études cliniques et depuis la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (fréquence $\geq 1/10$) chez les patients recevant TRUVADA ont été : hypophosphatémie, céphalées, vertiges, diarrhée, vomissements, nausées, élévation de la créatine kinase, rash et asthénie.

Les données de PSUR¹³ présentées n'ont pas fait apparaître de nouveau signal par rapport au profil de tolérance connu de TRUVADA.

5.3. Conclusion

Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence, TRUVADA (emtricitabine/ténofovir) a fait l'objet de 3 nouvelles études comparatives versus KIVEXA (abacavir/lamivudine) chez des patients naïfs de traitement. Ces deux produits sont des associations de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) recommandées préférentiellement pour le traitement initial de l'infection par le VIH dans le cadre d'une trithérapie avec un 3^{ème} agent pouvant être un inhibiteur de protéase (IP) ou inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Dans une étude (HEAT), la non-infériorité de KIVEXA par rapport à TRUVADA, en association au KALETRA (lopinavir/ritonavir), a été démontrée à 48 semaines (analyse ITT) pour l'efficacité virologique (% de patients avec une charge virale < 50 copies/ml), dans la population globale (68% vs 67%: différence 0,39 %, IC_{95%} [-6,63 ; 7,40]) et dans les sous-groupes de patients avec une charge virale (CV) initiale $< ou \geq$ à 100 000 copies/ml. Cette non-infériorité a été confirmée à 96 semaines.

Une étude (ACTG A5202), dont l'objectif principal était de démontrer à 96 semaines l'équivalence de TRUVADA et KIVEXA tous deux associés au REYATAZ (atazanavir/ritonavir) ou au SUSTIVA (efavirenz), a été arrêtée prématurément après les résultats de l'analyse intermédiaire, ayant montré un risque d'échec virologique¹⁴ (critère principal de jugement) plus élevé dans le groupe KIVEXA que dans le groupe TRUVADA dans le sous-groupe de patients avec une CV initiale $\geq 100 000$ copies/ml (Hazard Ratio : 2,33 , IC_{95%} [1,46 ; 3,72]). Du fait de l'analyse intermédiaire, cette quantité d'effet est probablement surestimée.

En revanche, ce risque d'échec virologique n'a pas été différent entre TRUVADA et KIVEXA chez les patients avec une CV initiale $< 100 000$ copies/ml.

Chez les patients avec une CV initiale $\geq 100 000$ copies/ml, la réponse virologique (CV < 50 copies/ml à S48) n'a pas été différente entre TRUVADA et KIVEXA (80 % dans le groupe TRUVADA versus 75 % dans le groupe KIVEXA).

Cette analyse intermédiaire effectuée dans un essai d'équivalence sur un sous-groupe de patients ne permet pas de conclure avec un niveau de preuve suffisant à une supériorité du TRUVADA par rapport au KIVEXA.

Une étude (ASSERT), dont l'objectif principal était de comparer à 48 semaines la tolérance rénale de TRUVADA à celle de KIVEXA tous deux associés à l'efavirenz, n'a pas mis en évidence de différence entre les deux traitements, pour la variation de la filtration glomérulaire estimée par le score MDRD (Modified Diet in Renal Disease). Cependant, seuls 32 % (125/325) des patients avaient une clairance de la créatinine < 90 ml/min à l'inclusion (limite inférieure 50 ml/min). Le pourcentage de patients avec une CV < 50 copies/ml à 48 semaines (critère secondaire) a été plus élevé avec TRUVADA qu'avec KIVEXA (71% versus 59%, différence 11,9%, IC_{95%} [2,2 ; 21,1]).

¹³ PSUR du 3 avril 2008 au 2 avril 2010.

¹⁴ Echec défini comme une CV $> 1 000$ copies/ml à la semaine 16 ou après la semaine 16 et avant la semaine 24, ou défini comme une CV > 200 copies/ml à la semaine 24 ou ultérieurement.

Les résultats contradictoires de ces études sont difficiles à interpréter car leur méthodologie diffère, notamment sur les critères de jugement d'efficacité et le choix du 3^{ème} agent de la trithérapie. Par ailleurs, la recherche de l'allèle HLA-B*5701 de même que la réalisation du test génotypique de résistance¹⁵ n'étaient pas requises¹⁶ dans les études HEAT et ACTG A5202, ce qui limite la transposabilité des résultats à la pratique réelle.

Cependant, ces nouvelles études confirment l'efficacité de ces 2 associations fixes TRUVADA et KIVEXA qui sont des traitements de choix de l'infection par le VIH. Ces données ont été prises en compte dans l'actualisation des recommandations en vigueur (rapport YENI 2010)¹⁷.

Les nouvelles données de tolérance issues des rapports périodiques¹⁸ internationaux de pharmacovigilance et celles issues de l'expérience clinique ne modifient pas le profil de tolérance connu de TRUVADA.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

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

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

En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité dans le cadre d'une association d'antirétroviraux reste important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles la Commission considère que la spécialité TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à KIVEXA.

La Commission prend acte des recommandations du groupe d'experts (rapport Yéni 2010) sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH qui précisent que TRUVADA doit être préféré à KIVEXA si la charge virale plasmatique est $\geq 100\ 000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA), en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats intermédiaires de l'étude ACTG A5202).

¹⁵ Il est recommandé de réaliser un test de résistance génotypique lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données. Ce test doit être renouvelé au moment de l'initiation du traitement en cas de possibles réexpositions. Cette recommandation est d'autant plus forte que le traitement initial comportera un INNTI. (cf. rapport YENI 2010)

¹⁶ La présence de l'allèle HLA-B*5701 expose au risque de survenue de syndrome d'hypersensibilité à l'abacavir, ce qui contre-indique sa prescription chez les sujets porteurs de cet allèle.

¹⁷ Yéni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

¹⁸ PSUR du 3 avril 2008 au 2 avril 2010.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur Patrick YENI¹⁷ :

➤ Chez les patients naïfs

Choix du premier traitement antirétroviral

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\,000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats intermédiaires de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\,000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Il est recommandé d'utiliser préférentiellement :

- si on choisit un IP/ritonavir comme 3^{ème} agent : atazanavir/r, darunavir/r ou lopinavir/r
- si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent : efavirenz

6.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %