



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

27 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 18/05/2005 (JO du 31/05/2005)

KIVEXA 600 mg/300 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 365 728-4)

Laboratoire ViiV Healthcare SAS

Lamivudine 300 mg / Abacavir 600 mg

Code ATC : J05AR02

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 17 décembre 2004, rectificatif d'AMM du 28 juillet 2010 (actualisation des données d'efficacité)

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Abacavir
Lamivudine

1.2. Indications thérapeutiques

« KIVEXA est l'association fixe de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). Il est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans (voir rubrique 4.4 et 5.1 du RCP).

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique. Le dépistage est également recommandé avant de réintroduire l'abacavir chez des patients dont le statut HLA-B*5701 n'est pas connu, et qui ont précédemment toléré l'abacavir (voir "Conduite à tenir après une interruption du traitement par Kivexa"). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez ces patients, en tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).».

1.3. Posologie (cf. RCP)

La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la posologie recommandée de KIVEXA est d'un comprimé une fois par jour.

KIVEXA ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car KIVEXA est une association fixe (comprimé combiné) ne permettant pas de réduction de la posologie.

KIVEXA peut être pris au cours ou en dehors des repas.

KIVEXA est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des substances actives soit nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Insuffisance rénale : L'administration de KIVEXA n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'étant disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'administration de KIVEXA n'est pas recommandée dans ce groupe de patients, à moins qu'elle ne soit jugée nécessaire. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée une surveillance étroite est nécessaire et un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir est, si possible, recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). KIVEXA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3 du RCP).

Personnes âgées : Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Enfants : L'administration de KIVEXA n'est pas recommandée pour le traitement des enfants de moins de 12 ans, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.

2 MÉDICAMENTS 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
J05AR02 : lamivudine et abacavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Des formulations distinctes des 2 principes actifs de KIVEXA sont disponibles :

- lamivudine : EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé sécable
 - abacavir : ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculés
- Chaque comprimé de KIVEXA contient 600 mg d'abacavir et 300 mg de lamivudine.

Associations fixes d'inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse :

- ténofovir - emtricitabine : TRUVADA 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 – efavirenz : 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 16 mars 2005 (Inscription)

Amélioration du service médical rendu :

« Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités abacavir (ZIAGEN) et lamivudine (EPIVIR) :

- l'association non fixe d'abacavir et de lamivudine, en 1 prise par jour, a une efficacité virologique non inférieure à 48 semaines chez les patients naïfs ;
- l'association fixe d'abacavir et de lamivudine (KIVEXA) en 1 prise par jour a :
 - o une efficacité virologique non inférieure à 24 semaines en analyse intermédiaire chez des patients modérément prétraités et chez les patients prétraités virologiquement contrôlés.
 - o un profil de tolérance comparable.

En conséquence, KIVEXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux spécialités abacavir (ZIAGEN) et lamivudine (EPIVIR) administrées séparément chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ne nécessitant pas d'ajustement posologique et d'un poids corporel égal ou supérieur à 40 kg. Cependant, la Commission souligne que la simplification du schéma d'administration de KIVEXA (1 comprimé 1 fois par jour) devrait permettre d'améliorer l'observance par sa commodité d'emploi.

La Commission rappelle que les signes et symptômes associés à une hypersensibilité à l'abacavir sont connus des prescripteurs. Cependant, le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose une vigilance particulière (les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, avec une consultation tous les 15 jours) ».

Avis de la commission de la transparence du 29 octobre 2008 :

Modification du RCP, demandant la réalisation d'un test de dépistage génétique avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir (dépistage de l'allèle HLA-B*5701)

« Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités selon les nouvelles conditions de prescription. »

4 DONNEES DE PRESCRIPTION

- Données IMS

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2010), la spécialité KIVEXA 600 mg a fait l'objet de 3 000 prescriptions. 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, 15 % recevaient un traitement comportant au moins l'abacavir et la lamivudine. Cette fréquence était de 14,8 % 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'abacavir et la lamivudine sont administrés sous la forme d'une association fixe (KIVEXA) ou sous la forme de deux spécialités distinctes (ZIAGEN + EPIVIR).

5 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

En juin 2010 le CHMP a réévalué le rapport bénéfice/risque de KIVEXA (association fixe abacavir/lamivudine) suite aux résultats d'études cliniques ayant montré une moindre efficacité virologique de cette spécialité comparée à l'association fixe ténofovir/emtricitabine (TRUVADA), en particulier chez les patients ayant une charge virale > 100 000 copies/ml, dans le cadre d'une trithérapie avec efavirenz ou atazanavir/r.

A la suite de cette réévaluation, l'opinion du CHMP (décision de la Commission Européenne du 28 juillet 2010) a fait état de résultats cliniques contradictoires. Les résultats de ces études ont été intégrés dans le RCP, avec une mise en garde sur un risque d'échec virologique supérieur avec l'association abacavir/lamivudine :

- 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 intermédiaires 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 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.

Ces données ont été présentées à l'appui de la demande de renouvellement d'inscription.

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

5.1. Efficacité

5.1.1. Etude HEAT²

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 \geq 1000 copies/ml. La recherche de l'allèle HLA-B*5701 n'était pas requise³. Par ailleurs, le statut génotypique de résistance n'était pas connu à l'inclusion⁴.

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)⁵. 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 1.

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.

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

² 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.

³ 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.

⁴ 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)

⁵ ITT-E pour ITT-Exposés : patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement.

Tableau 1 : 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 %)	-	

5.1.2. 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

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 ⁶ :

- 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.

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].

⁶ 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).

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 publiées⁷ 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 2).

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

Tableau 2 : 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 (échec antérieur et changement de traitement inclus)	75% (69-80%)	80% (74-84%)	p=0,2

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).

⁷ 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.

5.1.3. Etude ASSERT⁸

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 3.

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 3 : 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.

⁸ 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.

5.1.4. Autres données d'efficacité

Par ailleurs, le laboratoire a présenté des résultats d'études évaluant chez des patients en succès virologique, l'efficacité et la tolérance de la substitution d'INTI (associations libres) par les associations fixes KIVEXA versus TRUVADA (étude BICOMBO⁹ et étude STEAL¹⁰). Les résultats de ces études n'ont pas été pris en compte car les critères d'inclusion et/ou d'évaluation ne sont pas conformes aux recommandations en vigueur (rapport Yéni 2010).

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'éfavirenz 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).

⁹ 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.

¹⁰ 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.

5.2.2 Autres données de tolérance

L'analyse globale des données de tolérance à travers les différentes études et les données de pharmacovigilances présentées par la firme ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de KIVEXA, en particulier le risque de réaction d'hypersensibilité liée à l'abacavir (cf. RCP)¹¹.

La tolérance cardiovasculaire de l'abacavir et plus particulièrement la mise en évidence dans certaines études ou cohortes d'un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) avec ce produit a fait l'objet d'une réévaluation par le CHMP.

Le CHMP a conclu à l'absence de robustesse des données fournies sur la tolérance cardiovasculaire de l'abacavir et a retenu la mention suivante (chapitre 4.4 du RCP) « *Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde. A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié. La prescription de KIVEXA doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).* »

5.3. Conclusion

Depuis l'avis précédent de la Commission de la Transparence, KIVEXA (abacavir/lamivudine) a fait l'objet de 3 nouvelles études comparatives versus TRUVADA (emtricitabine/ténofovir) 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 ≥ 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 virologique¹² (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 ≥ 100 000 copies/ml (Hazard Ratio : 2,33 , IC_{95%} [1,46 ; 3,72]). 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 ≥ 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).

¹¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la modification du RCP, demandant la réalisation d'un test de dépistage génétique avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir (dépistage de l'allèle HLA-B*57:01). Avis de la CT du 29 octobre 2008 (Avis 1-CT5499).

¹² 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.

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]).

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 résistance¹³ n'étaient pas requises¹⁴ 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)¹⁵.

Les nouvelles données de tolérance disponibles ne modifient pas le profil de tolérance connu de KIVEXA.

¹³ 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)

¹⁴ 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.

¹⁵ Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

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. 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 YENI¹⁵ :

➤ 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

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %