



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

31 mars 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 24/11/2004 (JO du 1/12/2004)

EMTRIVA 200 mg, gélule

B/ 1 flacon de 30 (CIP : 362 256-4)

EMTRIVA 10 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon de 170 ml (CIP : 363 448-4)

Laboratoires GILEAD SCIENCES

emtricitabine

code ATC : J05AF09

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 24 octobre 2003

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

Indications thérapeutiques

« EMTRIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.

Cette indication est basée sur des études conduites chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et des patients prétraités ayant une charge virale contrôlée.

On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'EMTRIVA chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral.

Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué, devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles ».

Posologie (cf. RCP)

Données de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel novembre 2009), la spécialité EMTRIVA 200 mg a fait l'objet de 2000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données. EMTRIVA 10 mg/ml n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescription dont nous disposons.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les nouvelles données présentées sont principalement des données de suivi long terme qui confirment l'efficacité de l'emtricitabine dans l'indication et aux posologies de l'AMM^{1,2,3,4,5}. Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁶. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%.

¹ Arribas J, Pozniak A, Gallant J, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients. 144-week analysis. J Acquir Immune Defic Syndr, 2008; (47):74-78;

² Benson CA et al. A randomized study of emtricitabine and lamivudine in stably suppressed patients with HIV. [AIDS](#). 2004 Nov 19;18(17):2269-76.

³ Molina JM. Five-year follow up of once-daily therapy with emtricitabine, didanosine and efavirenz (Montana ANRS 091 trial). [Antivir Ther](#). 2007;12(3):417-22.

⁴ McKinney RE, Jr. et al. Long-term safety and efficacy of a once-daily regimen of emtricitabine, didanosine, and efavirenz in HIV-infected, therapy-naïve children and adolescents: Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol P1021. [Pediatrics](#). 2007 Aug;120(2):e416-23. Epub 2007 Jul 23.

⁵ Saez-Llorens X et al. Long-term safety and efficacy results of once-daily emtricitabine-based highly active antiretroviral therapy regimens in human immunodeficiency virus-infected pediatric subjects. [Pediatrics](#). 2008 Apr;121(4):e827-35. Epub 2008 Mar 10.

⁶ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr) et addendum diffusé le 20 avril 2009

ANNEXE 1 : PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

D'après : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr).⁵

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées. (A III)

Le groupe d'experts recommande⁷

En ce qui concerne le premier traitement antirétroviral

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (AIIa).
- chez les patients symptomatiques (infection opportuniste en dehors de la tuberculose, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993, incluant une néphropathie liée au VIH), de débiter un traitement antirétroviral *dans* les deux semaines, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;
- chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, de débiter sans délai un traitement antirétroviral associé à une prophylaxie des infections opportunistes (AIIa).
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm³ :
 - o de débiter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ (AIIa) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (BIIb).
 - o de considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients ayant un taux de CD4 > 350/mm³ lorsque la charge virale est > 100 000 copies/mL (AIIa), lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de CD4 est < 15%, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires.
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ :
 - o de ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particuliers, en l'absence de données suffisantes (CIII).

• Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP		Commentaires ⁽¹⁾
Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa®
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada®
	Atazanavir/r	ATV/r : 300/100 mg × 1
	Fosamprenavir/r	FPV/r : 700/100 mg × 2
	Lopinavir/r	LPV/r : 400/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI		
Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa®

⁷Gradation des recommandations :

- A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
 B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
 C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé

Ténofovir Didanosine	Emtricitabine Efavirenz	Ténofovir/emtricitabine : Truvada® 600 mg × 1, de préférence le soir
-------------------------	--------------------------------	---

- (1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-I.
(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquinavir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

En ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace

- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est < 50 copies/mL depuis au moins 6 mois (AIII), et de ne pas incorporer dans un traitement de relais, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (AIIa).
- Si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance :
 - o d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (AIIa).
 - o de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (AIIa). 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 (BIIa).
 - o de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r (AIIa).
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents (AIIa).

En ce qui concerne les situations d'échec virologique

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies/mL (AIII) ;
- d'analyser l'échec en évaluant la situation clinique, le niveau de CD4 et de charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII).
- de prendre en compte l'historique thérapeutique pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (A III) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII).
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartient à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa).
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le taux de CD4 est < 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant éventuellement les doses d'IP et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII).
- de ne pas interrompre le traitement, pour quelque durée que ce soit (AIIa).