

AVIS DE LA COMMISSION

2 octobre 2002

VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés

Laboratoires GILEAD SCIENCES

fumarate de ténofovir disoproxil

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 5 février 2002

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ténofovir disoproxil fumarate

1.2. Originalité

Premier représentant d'une nouvelle classe d'antirétroviraux : les analogues nucléotidiques (analogues nucléosidiques monophosphate de la transcriptase inverse du VIH-1).

1.3. Indication

ténofovir disoproxil (Viread) est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des patients de plus de 18 ans, infectés par le VIH et en échec virologique.

La démonstration du bénéfice apporté par ténofovir disoproxil (Viread) s'appuie sur des études d'intensification dans lesquelles le fumarate de ténofovir disoproxil était ajouté au traitement de base existant, qui, dans la majorité des cas, consistait en une trithérapie chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10.000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5.000 copies/ml).

Le bénéfice de ténofovir disoproxil (Viread) chez des patients ayant plus de 10.000 copies/ml n'est actuellement pas connu.

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.

1.4. Posologie

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

Chez l'adulte :

la dose recommandée est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour au cours d'un repas.

Chez l'enfant et l'adolescent :

La sécurité et l'efficacité de ténofovir disoproxil (Viread) n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans. (ténofovir disoproxil) Viread ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents avant que des études prouvant la sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez des patients de moins de 18 ans n'aient été réalisées.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicament à action directe sur le virus
X	:	Autres antiviraux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Dans cette classe, il n'existe aucun autre médicament commercialisé.

Cependant il est précisé que la classe des analogues nucléotidiques est proche de celle des analogues nucléosidiques.

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique (autres classes)

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :
abacavir (ZIAGEN) (Réservé à l'usage hospitalier) - didanosine (VIDEX) - stavudine (ZERIT) - zalcitabine (HIVID) - zidovudine (RETROVIR) - lamivudine (EPIVIR)

- Inhibiteurs de la protéase :
indinavir (CRIVAN), ritonavir (NORVIR), saquinavir (FORTOVASE et INVIRASE), nelfinavir (VIRACEPT), amprénavir (AGENERASE)

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :
névirapine (VIRAMUNE), efavirenz (SUSTIVA)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

2 études cliniques ont été réalisées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et prétraités en moyenne 4 à 5 ans .

ténofovir disoproxil fumarate est administré en association avec des antirétroviraux (une trithérapie dans la majorité des cas).

1^{ère} étude

186 patients prétraités ont reçu soit un placebo (28) soit une des trois doses de fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux pendant 24 et 48 semaines. Trois doses ont été étudiées : 75 mg (54), 150 mg (51) et 300 mg (56). 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil = 245 mg de ténofovir disoproxil.

Des modifications du traitement antirétroviral associé ont été autorisées à partir de la 4^{ème} semaine.

A l'inclusion :

- taux de CD4 moyen = 374 cellules/mm³
- charge virale moyenne = 3,7 log₁₀ copies/ml

Les résultats portent sur 184 patients :

- 94 % des patients présentaient des mutations de résistance du VIH-1 aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse,
- 57 % présentaient des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase
- 32 % des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Critère de jugement : réduction moyenne à 24 et 48 semaines de la charge virale par rapport à la charge virale initiale.

Variation moyenne de la charge virale en fonction du temps par rapport à la charge virale initiale pour la présentation 300 mg exprimée en log₁₀ copies/ml.

Variation moyenne de la charge virale à:	placebo (N=28)	fumarate ténofovir disoproxil 300 mg (N= 56)
4 semaines	+ 0,02	- 0,62 (S)
24 semaines	+ 0,02	- 0,58 (S)
48 semaines		-0,62

Les variations du taux de CD4 ne différaient pas de façon significative entre le groupe fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg et le groupe placebo.

2^{ème} étude

550 patients prétraités ont reçu en aveugle soit un placebo soit le fumarate de ténofovir disoproxil 300 mg (= 245 mg de ténofovir disoproxil) en association à d'autres antirétroviraux pendant 24 semaines.

Tous les patients de l'étude ont été ensuite traités par le ténofovir en ouvert durant 24 semaines.

A l'inclusion :

- taux de CD4 moyen = 427 cellules/mm³
- charge virale moyenne = 3,4 log₁₀ copies/ml (78 % des patients avaient une charge virale < 5.000 copies/ml)

Les données sur les profils de résistance sont disponibles chez 253 patients à l'inclusion :

- des mutations de résistance aux inhibiteurs nucléosidiques : 94 % des patients
- des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase : 58 % des patients
- des mutations aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse : 48% des patients

Critères de jugement : variation moyenne de la charge virale et du nombre de CD4 par rapport aux valeurs initiales à 24 semaines.

Variation moyenne de la charge virale en fonction du temps par rapport à la charge virale initiale pour la présentation 300 mg exprimée en log₁₀ copies/ml et la variation moyenne du nombre de CD4.

	placebo (N=182)	fumarate ténofovir disoproxil 300 mg (N= 368)
Variation moyenne de la charge virale à 24 semaines	- 0,03	- 0,61 (S)
Variation moyenne de la charge virale à 48 semaines	Sans objet	(N=182 +368) - 0,57
Variation moyenne du nombre de CD4 à 24 semaines	-10,6	+12,6 (S)

La réponse virologique observée à la 48ème semaine n'est pas différente de celle observée à la 24 ème semaine avec :

- un faible taux d'arrêt de traitement (6%)
- un faible taux de résistance émergente (3%).

3.2. Effets indésirables

3.2.1 Troubles digestifs

Environ 1% des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux.

3.2.2 Hypophosphatémie

Des diminutions légères à modérées (grade 1 et 2) du phosphate sérique ont été observées chez 12 % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil versus 7 % des patients sous placebo pour une durée moyenne de 24 semaines versus 15 % des patients traités par le fumarate de ténofovir disoproxil pour une durée moyenne de 58 semaines.

Ces anomalies ont disparu dans la majorité des cas sans arrêt de traitement, cependant quelques patients ont reçu une supplémentation en phosphate.

3.2.3 Autres

Bien qu'aucune néphrotoxicité n'ait été constatée lors des études cliniques (700 patients /58 semaines), une surveillance de la fonction rénale est recommandée.

En l'état actuel des données, le risque d'apparition d'une acidose lactique (effet de classe des analogues nucléosidiques) est considéré comme faible. Un certain nombre d'éléments laissent penser que ténofovir disoproxil (VIREAD) entraînerait une moindre toxicité mitochondriale que les analogues nucléosidiques.

3.3. Conclusion

Chez des patients adultes en échec virologique précoce et avec moins de 10 000 copies, la diminution moyenne de la charge virale dans les groupes ténofovir disoproxil des deux études est modérée et stable,

- à 24 semaines de traitement, -0,58 et -0,61 log₁₀ copies/ml
- à 48 semaines de traitement, -0,61 et -0,57 log₁₀ copies/ml

Les modifications, du traitement antiviral associé, intervenues dans les groupes ténofovir disoproxil à partir de la 4^{ème} semaine n'ont pas influencé l'interprétation des résultats.

Les mutations associées à une résistance aux 3 autres classes d'antirétroviraux ont été mises en évidence par les tests génotypiques chez les patients à l'inclusion. Les profils de résistance n'ont pas influencé la réponse virologique au ténofovir disoproxil dans les 2 études à 24 semaines.

En l'état actuel du dossier, les effets indésirables sont modérés.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est moyen.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

Des alternatives médicamenteuses sont actuellement disponibles.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.1. Amélioration du service médical rendu

Des données complémentaires sont nécessaires concernant:

- le maintien de la réponse virologique et immunologique au-delà d'un an
- l'évolution du profil des mutations de résistance
- la confirmation d'effets minimes sur la fonction rénale et le métabolisme osseux.

VIREAD a un réel intérêt dans la prise en charge des patients en échec virologique précoce et avec moins de 10 000 copies/ml :

- activité antirétrovirale modérée et durable à 48 semaines selon les données disponibles (peut-être en liaison avec un profil de résistance « stable»)
- effets indésirables peu fréquents et modérés (inférieurs à ceux observés avec les autres antirétroviraux)
- une seule prise/jour (1 comprimé).

Pour situer la place de cette spécialité dans la stratégie thérapeutique et pouvoir attribuer un niveau d'amélioration du service médical rendu, la Commission estime nécessaire de disposer dès qu'ils seront disponibles :

- des résultats des études réalisées en traitement de première intention.
- d'études comparatives directes versus les autres antirétroviraux

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Cf : Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues (sous la direction du Professeur J.F. DELFRAISSY) : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ du rapport 2002 (Recommandations en cas d'échec virologique)

4.3. Population cible

Analyse des données épidémiologiques (Sources : Rapport Delfraissy 2000, données DMI2 de la DHOS; Institut National de Veille Sanitaire et BEH n°8/2000, n°24/2001 et 47/2001)

Le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA est compris (au 30 juin 2001) entre 23 200 et 25 500.

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour :

- 1999 : 1 760
- 2000 : 1 683
- 2001 : 800 cas environ au premier semestre

Les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS) pour le premier semestre 2001, indiquent que :

- 70,2% des patients traités reçoivent une trithérapie,
- 17,6 % des patients traités reçoivent une quadrithérapie
- 2,4% des patients traités reçoivent plus de 4 médicaments

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

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

4.4.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.4.2 Taux de remboursement : 100 %