

AVIS DE LA COMMISSION

22 décembre 2004

VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 30

Laboratoires GILEAD SCIENCES

ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate)

Liste I

Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 5 février 2002 (AMM centralisée octroyée sous conditions exceptionnelles)
modifiée le 23 juin 2003 (EIT)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'indication « Viread en association avec d'autres antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1. »

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ténofovir disoproxil fumarate

1.2. Originalité

Ténofovir disoproxil fumarate est un analogue nucléotidique.

Chaque comprimé contient 245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), correspondant à 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil.

1.3. Indication

Ancienne 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.

Nouvelle indication :

« Viread est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par Viread s'appuie sur une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies / ml) et sur des études dans lesquelles le fumarate de ténofovir était ajouté au traitement stable de base existant (généralement 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 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 initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Exceptionnellement, chez des patients ayant des difficultés à avaler, Viread peut être administré après avoir délité le comprimé dans au moins 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin.

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 Viread n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans. 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.

Chez la personne âgée :

Il n'y a pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique pour les patients âgés de plus de 65 ans

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique : cf RCP.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Médicament à action directe sur le virus
F : Nucléotides et inhibiteurs de la transcriptase reverse nucleosidique
07 : ténofovir disoproxil

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux.

Les analogues nucléotidiques sont structurellement proches des analogues nucléosidiques.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

abacavir (ABC)	ZIAGEN	1 cp à 300 mgx2/j
didanosine (ddI)	VIDEX 1 gél	à 400 mgx1/j
emtricitabine (FTC)	EMTRIVA	1 cp à 200 mgx1/j
lamivudine (3TC)	EPIVIR	1 cp à 150 mgx2/j ou 300 mgx1/j
stavudine (d4T)	ZERIT	1 gél à 40 mgx2/j
zalcitabine (ddC)	HIVID	1 gél à 0,75 mgx3/j
zidovudine (AZT)	RETROVIR	1 cp à 300 mgx2/j

2.3 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : lamivudine (3TC) -EPIVIR

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de traitements associés

Le dernier inscrit : emtricitabine – EMTRIVA 200 mg, boîte de 30 comprimés (JO du 01/12/2004)

2.4 Médicaments à même visée thérapeutique

association lamivudine/zidovudine	COMBIVIR	1 cp x2/j
association abacavir/lamivudine/zidovudine	TRIZIVIR	1 cp x2/j

Inhibiteurs de la protéase :

Amprénavir	AGENERASE	1capsule x2/j
indinavir	CRIXIVAN	1 gél 800 mgx4/j
nelfinavir	VIRACEPT	5 cp 250 mgx2/j
ritonavir	NORVIR	6 capsx2/j
saquinavir	FORTOVASE	6 capsx3/j
	INVIRASE	5 gèlx2/j
association lopinavir/ritonavir	KALETRA	3 capsx2/j

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI):

névirapine	VIRAMUNE	1 cp de 200 mgx2/j
éfavirenz	SUSTIVA	1 cp de 600 mgx1/j

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé 6 études :

4 études chez le patient prétraité :

- une étude de pharmacocinétique chez des patients présentant différents stades d'insuffisance rénale. Cette étude ne sera pas décrite dans cet avis.
- deux études de 48 semaines contre placebo (GS-99-902 et GS-99-907) précédemment évaluées par la Commission de la Transparence.
- une étude de tolérance à long terme (GS-99-910) de 96 semaines.

2 études chez le patient naïf :

- une étude de 144 semaines d'efficacité et de tolérance du ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz contre stavudine + lamivudine + éfavirenz, chez le patient naïf (GS-99-903)
- les résultats intermédiaires à 24 semaines d'une étude de 96 semaines d'efficacité et de tolérance chez le patient naïf ayant comparé l'association ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz à l'association zidovudine + lamivudine + éfavirenz (GS-01-934).

3.1. Efficacité

3.1.1 Efficacité chez les patients prétraités (données examinées lors de l'avis du 2 octobre 2002)

Etudes GS-99-902 et GS-99-907 : études d'intensification versus placebo réalisées chez des patients adultes infectés par le VIH-1, prétraités par des anti-rétroviraux en échec virologique précoce et avec une charge virale à moins de 10 000 copies/ml. Ces études ont inclus respectivement 186 et 550 patients.

La variation moyenne de la charge virale sous ténofovir dans chacune des études a été :

A 24 semaines : - 0,58 et - 0,61 log₁₀ copies/ml

A 48 semaines : - 0,61 et - 0,57 log₁₀ copies/ml

Dans les deux études, la diminution moyenne de la charge virale à 24 semaines a été modérée (de l'ordre de -0,6 log₁₀ copies/ml) mais statistiquement plus importante dans les groupes ténofovir DF que dans les groupes placebo.

La diminution de la charge virale est restée stable tout au long de l'étude.

3.1.2 Patients naïfs de traitement antirétroviral

L'étude GS-99-903, étude contrôlée, en double aveugle, de non infériorité, multicentrique, a comparé, chez 600 patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral, l'efficacité et la tolérance des traitements suivants :

Groupe 1 : ténofovir DF (300 mg/j) + lamivudine (150 mg x2/j) + éfavirenz (600 mg), n = 299

Groupe 2 : stavudine (30-40 mg x2/j) + lamivudine (150 mg x2/j) + éfavirenz (600 mg)
n = 301

Efavirenz pouvait être remplacé par névirapine (200 mgx2/j) en cas d'intolérance.

La durée de l'étude a été de 144 semaines avec deux analyses intermédiaires à 48 et 96 semaines.

Le protocole de l'étude prévoyait une stratification des patients à l'inclusion selon leur charge virale (supérieure ou inférieure/égale à 100 000 copies par mL) et leur taux de lymphocytes CD4 (supérieur/égal ou inférieur à 200 cellules/mm³).

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL à 48 semaines.

La limite de la zone d'équivalence était fixée à +/- 10%.

Les critères secondaires de jugement étaient :

- la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/mL à 48 semaines
- la sécurité, l'efficacité et la tolérance des deux traitements pendant 144 semaines d'exposition (analyses conduites à 48, 96 et 144 semaines)

2 types d'analyses ont été faites :

Analyse per protocole : patients randomisés, sous traitement, hors violations majeures.

Analyse en intention de traiter : patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement. Avant la semaine 48, l'ajout d'un traitement antirétroviral, un changement de traitement ou un dosage de la charge virale manquant à 48 semaines était considéré comme un échec (charge virale supérieure à 400 copies/ml à 48 semaines).

Résultats :

A l'inclusion, la charge virale des patients était supérieure à 5 000 copies/mL (43% des patients avaient une charge virale supérieure à 100 000 copies/mL).

Les moyennes des taux plasmatiques ARN du VIH-1 étaient de 4,91(+/- 0,64) log₁₀ copies/ml dans le bras ténofovir DF et de 4,91(+/- 0,61) log₁₀ copies/ml dans le bras contrôle.

La moyenne du taux de lymphocytes T CD4 était de 276 (+/- 201,3) cellules/mm³ dans le groupe ténofovir DF et de 282,7 (+/- 200,2) cellules/mm³ dans le bras contrôle.

39% des patients avaient un taux de CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ dans les deux groupes.

Résultats à 48 semaines

Patients avec une charge virale < 400 copies/ml ou < 50 copies/ml à 48 semaines

(Analyse per protocole)

Critères de jugement	TDF/3TC/EFV (n=244)	D4T/3TC/EFV (n=254)	Différence pondérée (IC 95%)
Charge virale < 400 copies/ml nombre de patients (%)	238 (97,5%)	250 (98,4%)	-1,0 (-2,6 ; 0,6)
Charge virale < 50 copies/ml nombre de patients (%)	227 (93,0%)	238 (93,7%)	-0,4 (-2,9 ; 3,7)

Borne de non infériorité 10%

L'analyse per protocole a montré la non infériorité du ténofovir + lamivudine + éfavirenz par rapport à la stavudine + lamivudine + éfavirenz.

En analyse ITT, la différence pondérée (IC95%) du nombre de patients présentant une charge virale < 400 copies/ml entre les deux groupes a été de -4,4% (-10,4% ; 1,5%). La limite inférieure de l'intervalle de confiance était, dans cette analyse, au-delà de la borne inférieure de non infériorité. Cependant, la démonstration d'efficacité a été considérée comme acceptable et a permis de retenir la non-infériorité.¹

Une réponse homogène au traitement a été observée quels que soient le taux initial d'ARN du VIH-1 et le nombre initial de CD4.

Résultats à 144 semaines

Patients avec une charge virale < 400 copies/ml ou < 50 copies/ml à 144 semaines
(Analyse per protocole)

Critères de jugement	TDF/3TC/EFV (n=215)	D4T/3TC/EFV (n=200)	Différence pondérée (IC 95%)
Charge virale < 400 copies/ml nombre de patients (%)	209 (97,2%)	191 (95,5%)	2,4% (-1,7% ; 6,5%)
Charge virale < 50 copies/ml nombre de patients (%)	201 (93,5%)	186 (93%)	0,7% (-4,0% ; 5,4%)

Différence en % ajustée à la stratification suivant l'intervalle de confiance de 95%.

L'analyse per protocole ne montre pas de différence significative entre les deux groupes pour le nombre de patients avec une charge virale < 400 copies/ml ou < 50 copies/ml à 144 semaines. L'analyse en intention de traiter ne montre pas de différence significative entre les deux groupes. La variation moyenne de la charge virale à 48 semaines et 144 semaines par rapport à la charge virale initiale est de l'ordre de $-3 \log_{10}$ copies/mL dans chacun des groupes.

L'augmentation moyenne des taux de lymphocytes CD4 par rapport aux valeurs initiales a été de 263 ± 175 pour le groupe ténofovir DF et de 283 ± 185 cellules/mm³ dans le groupe stavudine.

En conclusion, chez des patients VIH-1 adultes naïfs de traitement antirétroviral, dans le cadre d'une association avec la lamivudine et l'éfavirenz, les résultats à 48 et 144 semaines montrent la non infériorité du ténofovir DF par rapport à la stavudine.

Résultats intermédiaires à 24 semaines de l'étude GS-01-934 : étude contrôlée, ouverte, de non infériorité, multicentrique, de 96 semaines, comparant chez 509 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, l'efficacité et la tolérance des traitements suivants :

Groupe 1 : ténofovir DF (300 mg/j) + emtricitabine (200 mg/j) + éfavirenz (600 mg/j), n = 255

Groupe 2 : COMBIVIR (Association fixe lamivudine + zidovudine) (150mg/300mg x 2/j) + éfavirenz (600 mg/j), n = 254

Efavirenz pouvait être remplacé par névirapine (200 mgx2/j) en cas d'intolérance.

¹ Tenofovir disoproxil fumarate. EPAR. Scientific discussion.

La durée prévue de l'étude est de 96 semaines. L'analyse intermédiaire à 24 semaines présentée ci-dessous était prévue par le protocole.

Le protocole de l'étude prévoyait une stratification des patients à l'inclusion selon leur taux de lymphocytes CD4 ($\geq$ ou $<$ 200 cellules/mm³).

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/mL à 48 semaines.

La limite de la zone de non infériorité était fixée à $\pm$ 13%.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter « modifié » (mITT) : patients randomisés ayant pris au moins une dose de traitement, sans violation majeure du protocole et ne présentant pas, en début d'étude, de résistance aux NNRTI.

Résultats :

La charge virale moyenne à l'inclusion était de 5 log₁₀ copies/mL dans les deux groupes.

La moyenne du taux de lymphocytes CD4 était de 233 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir DF et de 241 cellules/mm³ dans le groupe témoin.

42% des patients avaient un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ dans le groupe 1 et 41% dans le groupe 2.

Résultats intermédiaires à 24 semaines. (Analyse mITT)

Patients avec une charge virale $<$ 400 copies/ml à 24 semaines (Analyse mITT)

Critères de jugement	TDF/3TC/EFV (n=244)	AZT/3TC/EFV (n=243)	Différence pondérée (IC 95%)
Charge virale $<$ 400 copies/ml nombre de patients (%)	215 (88%)	195 (80%)	7 % (+1% ; 13%)
Charge virale $<$ 50 copies/ml nombre de patients (%)	180 (74%)	161 (66%)	7 % (-1% ; 15%)

Borne de non infériorité : 13%

Les résultats intermédiaires à 24 semaines, chez des patients VIH-1 adultes naïfs de traitement antirétroviral, ont été en faveur d'une non infériorité de l'association ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz par rapport au groupe zidovudine + lamivudine + éfavirenz.

3.1.3 Données sur la résistance du VIH au ténofovir DF

Patients prétraités :

Etudes GS-99-902 /et GS-99-907 (données examinées lors de l'avis précédent)

L'amplitude de la réponse au ténofovir DF a dépendu du nombre et de la spécificité des mutations présentes à l'initiation du traitement.

Les patients qui présentaient la mutation K65R au début du traitement, soit 2,3% de la population, ont été non répondeurs ($+ 0.12$ log₁₀ copies/mL à 24 semaines). Dans l'analyse poolée des deux études, 14/442 (3,2%) des patients traités par Ténofovir DF ont développé une résistance K65R à 96 semaines.

Algorithme de résistance

L'efficacité virologique du ténofovir a été étudiée sur des virus résistant aux INTIs.

L'algorithme de résistance INTI établi par le groupe AC11 de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) définit :

- les mutations associées à une « résistance possible » sont 3, 4 ou 5 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F
- les mutations associées à une résistance « certaine » sont :
 - o au moins 6 mutations parmi : M41L, E44D, D67N, T69D/N/S, L74V, L210W, T215Y/F
 - o K65R
 - o Insertion du codon 69

La mutation M184V, en présence de TAMS (mutations aux analogues de la thymidine), augmente la résistance in vivo à l'abacavir et n'a pas d'impact sur le ténofovir DF ni sur la didanosine.

Les souches présentant la mutation Q151M restent sensibles au ténofovir DF.

Base DMI2

L'analyse de l'évolution clinique des patients en échec virologique après exposition aux 3 classes d'antirétroviraux, réalisée pendant un suivi de quatre ans (de 1998 à 2001) à partir de la base DMI2, a mis en évidence le bénéfice clinique et immuno-virologique de l'introduction chez ces patients de l'abacavir, du ténofovir, de l'amprénavir (associé au ritonavir) et du lopinavir (associé au ritonavir).

Patients naïfs :

Etude GS-99-903 :

La plupart des échecs virologiques ont été expliqués par des résistances à la classe des INNTIs (la mutation K103N associée à une résistance à l'éfavirenz est la plus observée) sans différence significative entre le bras ténofovir et stavudine et par des résistances à la classe des NRTIs (mutation M184V/I associée à une résistance à la lamivudine).

L'incidence de la mutation K65R a été de 2,3% (7/299) dans le groupe ténofovir DF versus 0,7% (2/301) dans le groupe stavudine à 48 semaines et de 2,7% (8/299) dans le groupe ténofovir DF versus 0,7% (2/301) dans le groupe stavudine à 144 semaines. Ces différences ne sont pas significatives. A 144 semaines, cette mutation a été associée à une réduction de sensibilité au ténofovir DF in vitro d'un facteur 3,8, sans changement de sensibilité pour la stavudine.

La majorité des mutations K65R sont apparues pendant les 48 premières semaines du traitement. Huit patients ont présenté la mutation K65R dans le groupe ténofovir DF, 7 pendant les 48 premières semaines de l'essai et le dernier à la semaine 96. Aucune mutation K65R supplémentaire ne s'est développée jusqu'à 144 semaines.

Parmi les patients en échec présentant une mutation K65R dans le groupe ténofovir DF, 5 patients sur 7 ont obtenu un contrôle virologique (<50 copies/ml) en passant à de nouveaux traitements incluant un inhibiteur de protéase associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Etude GS-01-934 : aucun patient n'a développé de mutation K65R.

Les échecs virologiques et les résistances n'ont pas différé entre les deux groupes.

3.2. Tolérance

3.2.1 Tolérance chez les patients prétraités

Etude GS-99-910 :

Cette étude de tolérance à long terme, descriptive, non comparative, multicentrique, a évalué la tolérance ténofovir DF (300 mg) chez 575 patients prétraités.

La durée moyenne de suivi a été de 2,3 ans (maximum : 4,1 ans).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée.

42/573 patients (7%) ont arrêté le traitement pour effet indésirable.

Deux décès seraient possiblement ou probablement imputables au traitement. Les causes immédiates de la mort ont été une acidose lactique, un sepsis et une détresse respiratoire aiguë pour le premier patient et un arrêt cardio-pulmonaire pour le second.

- Etudes GS-99-902 et GS-99-907 : les données poolées de ces études (687 patients, durée moyenne de traitement : 93 semaines) ont montré une augmentation de la créatinine sérique de grade 1 et 2 pour 7% des patients, une hypophosphorémie de grade 1 et 2 pour 18% des patients, une hypophosphorémie de grade 3 et 4 pour <1% des patients.

2 patients ont arrêté le traitement pour cause de toxicité rénale (dont 1 tubulopathie de Fanconi).

La fréquence et la nature des effets indésirables rapportés dans les groupes Ténofovir DF et placebo à 24 semaines étaient similaires dans ces deux études.

Pharmacovigilance :

Les données de tolérance recueillies au cours des études cliniques et depuis la commercialisation de VIREAD ont montré des effets indésirables chez environ un tiers des patients.

Il s'agit généralement de troubles gastro-intestinaux d'intensité légère à modérée.

Au 30 avril 2004, les PSUR font état de 287 cas de notifications spontanées d'atteintes rénales sous ténofovir DF (pour 261 009 patients x année de traitement). Ces atteintes comprennent des cas d'insuffisance rénale (6,7 pour 10 000 patients x année de traitement), de syndromes de Fanconi (1,8 pour 10 000 patients x année de traitement), de nécroses tubulaires, d'acidoses tubulaires rénales, d'autres tubulopathies, des atteintes néphrétiques et des diabètes insipides.

3.2.2 Tolérance chez les patients naïfs de traitement antirétroviral

Etude GS-99-903

A 48 semaines, 55/299 patients (18%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe ténofovir DF contre 46/301 (15%) dans le groupe stavudine. 21 patients (7%) ont arrêté le traitement pour effet indésirable dans le groupe ténofovir DF contre 18 (6%) dans le groupe stavudine.

A 144 semaines, les arrêts de traitement liés à des effets indésirables ont été de 19/299 (6%) dans le bras ténofovir DF versus 38/301 (13%) dans le bras contrôle.

Les effets indésirables rapportés chez plus de 30% des patients ont été : maux de tête, infections virales, diarrhée.

La fréquence des effets indésirables de grade 3 ou 4 évalués comme étant possiblement ou probablement liés aux traitements a été évaluée à 3% (10/299) dans le groupe ténofovir DF et à 7% (21/301) dans le groupe stavudine. Les effets indésirables graves observés dans le bras ténofovir ont été : anémies, atteintes neurologiques périphériques, bronchites et gynécomasties.

Tolérance rénale : Il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes ni à 48 semaines, ni à 144 semaines.

Tolérance osseuse : Une légère diminution de la densité minérale osseuse (DMO) à la hanche et au rachis a été observée dans les deux groupes à 144 semaines. La diminution de la DMO au rachis et l'évolution des marqueurs du remodelage osseux par rapport au début

du traitement ont été plus importantes dans le bras ténofovir DF que dans le bras stavudine. Le risque de fracture n'a pas été augmenté dans le bras ténofovir DF.

Tolérance métabolique : A 144 semaines, les concentrations moyennes de triglycérides sériques ont augmenté de façon plus importante dans le bras stavudine que dans le bras ténofovir DF par rapport aux concentrations initiales ($p < 0,001$). Les concentrations moyennes de triglycérides sont restées stables dans le bras ténofovir.

Les concentrations du cholestérol sérique ainsi que du LDL cholestérol ont augmenté de façon plus importante dans le bras stavudine ($p < 0,001$).

Les concentrations de HDL cholestérol ont augmenté de façon plus importante dans le groupe ténofovir DF ($p = 0,003$).

La proportion de patients ayant reçu un traitement hypolipémiant en plus du traitement antirétroviral a été significativement inférieure dans le bras ténofovir DF (5%) à celle du bras stavudine (15%) ($p < 0,001$).

Le poids des patients a augmenté, à 144 semaines, de façon plus importante dans le bras ténofovir DF que dans le bras stavudine ($p = 0,001$).

Patients ayant des signes de toxicité associés à un dysfonctionnement mitochondrial

	TDF/3TC/EFV (n=299)		D4T/3TC/EFV (n=301)	
	48 semaines	144 semaines	48 semaines	144 semaines
Patients ayant présenté des effets indésirables liés à une toxicité mitochondriale	9 (3%)*	17 (6%)*	30 (10%)*	83 (28%)*
Neuropathies et névrites périphériques	6 (2%)	9 (3%)*	20 (7%)	31 (10%)*
Lipodystrophie	3 (1%)	9 (3%)*	11 (4%)	57 (19%)*
Acidose lactique	0	0	3 (1%)	(<1%)*
Pancréatite	0	0	0	0

* $p < 0,001$

L'incidence des effets indésirables liés à une toxicité mitochondriale a été inférieure dans le bras ténofovir DF que dans le bras contrôle à 48 semaines et à 144 semaines.

A 144 semaines, moins de neuropathies et de névrites périphériques, de lipodystrophies et d'acidose lactique sont survenues dans le bras ténofovir DF que dans le bras stavudine.

Etude GS-01-934

A 24 semaines (analyse intermédiaire), 12% des patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe ténofovir DF + emtricitabine contre 21% dans le groupe lamivudine + zidovudine. Huit patients (3%) ont arrêté le traitement pour effet indésirable dans le groupe ténofovir DF + emtricitabine contre 22 (9%) dans le groupe lamivudine + zidovudine.

L'effet indésirable ayant le plus fréquemment entraîné un arrêt de traitement le dans le groupe lamivudine + zidovudine a été l'anémie (13 patients).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe ténofovir DF + emtricitabine ont été : vertige, nausée et diarrhée.

Les profils de tolérance rénales et osseuses ont été comparables entre les deux groupes.

3.3. Conclusions

Chez les patients VIH-1 adultes prétraités, l'étude des données de résistance du VIH au ténofovir DF a montré la persistance de la sensibilité du virus au ténofovir DF après plusieurs lignes de traitement.

L'algorithme de résistance NRTI (ANRS) définit une résistance « certaine » au ténofovir par l'association de 6 mutations, par la présence de la mutation K65R ou par l'insertion du codon 69.

Chez des patients VIH-1 adultes naïfs de traitement antirétroviral, les résultats à 48 et 144 semaines montrent la non infériorité de l'association ténofovir DF + lamivudine + éfavirenz par rapport à l'association stavudine + lamivudine + éfavirenz.

L'incidence de la mutation K65R est restée stable après 3 ans d'exposition au ténofovir, elle a été de 2,3% à 48 semaines et de 2,7% à 144 semaines.

Les résultats intermédiaires à 24 semaines d'une étude, chez des patients VIH-1 adultes naïfs de traitement antirétroviral, dans le cadre d'une association à l'éfavirenz, ont été en faveur d'une non infériorité de l'association ténofovir DF + emtricitabine par rapport à l'association zidovudine + lamivudine.

Il n'a pas été mis en évidence de néphrotoxicité dans les études cliniques. Les données de pharmacovigilance font état de cas de notifications spontanées d'atteintes rénales sous ténofovir DF (insuffisance rénale, syndromes de Fanconi, nécroses tubulaires, acidoses tubulaires rénales, ...).

Le RCP prévoit une adaptation de posologie en cas de clairance de la créatinine < 50mL/min et chez les patients hémodialysés et un bilan de la fonction rénale avant le début du traitement, puis au cours du traitement toutes les 4 semaines pendant la première année puis tous les trois mois.

Les données semblent indiquer que le risque d'apparition d'une acidose lactique est faible lors du traitement par le ténofovir DF. Cependant, le ténofovir étant structuellement apparenté aux analogues nucléosidiques, ce risque ne peut être exclu.

A 144 semaines, les risques de lipodystrophies, de neuropathies et de névrites périphériques ont été plus faibles avec le ténofovir DF qu'avec la stavudine lorsqu'ils étaient administrés avec la lamivudine et l'éfavirenz. Le risque d'apparition de lipodystrophies ne peut cependant être exclu avec le ténofovir DF.

L'augmentation des concentrations de triglycérides et de cholestérol sérique a été moins importante dans le bras ténofovir DF que dans le bras stavudine.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans le cadre d'associations antirétrovirales.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'infection VIH est important y compris dans l'indication concernée. Compte tenu des limites des thérapeutiques disponibles

et de la morbi-mortalité de l'infection VIH sur le territoire français, on peut considérer que le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de VIREAD sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

Au vu des données disponibles, la diminution de la morbi-mortalité de l'infection VIH ne peut être que faible.

Toutefois, dans une affection qui devient de plus en plus souvent chronique, il faut souligner l'importance de pouvoir disposer d'un médicament relativement bien toléré et susceptible de favoriser l'observance.

En conséquence, un intérêt de santé publique est attendu pour la spécialité VIREAD.

Cet intérêt est faible.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

VIREAD partage l'amélioration du service médical rendu de niveau III de ZIAGEN dans la prise en charge des patients infectés par le VIH et en association à d'autres antirétroviraux.

En l'état actuel du dossier, la Commission souligne que le ténofovir n'est pas indiqué en pédiatrie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents antirétroviraux à court et moyen terme ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer				
2 Inhibiteurs nucléosidiques (IN)	+	1 Inhibiteur non nucléosidique (INN)	ou	1 Inhibiteur de protéase (IP/r)
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Autres choix possibles				
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR)				

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.
- (2) Il existe des risques de survenue d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
- (5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.
- (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
- (7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

Les associations Ténofovir + abacavir + lamivudine, ténofovir + didanosine + lamivudine, ténofovir + didanosine + éfavirenz sont déconseillées.

b) Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles.

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de difficultés d'observance du traitement.

En cas de persistance d'une réplication virale au-delà de 5 000 copies/ml à 3 mois, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de

rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant des dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule). Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de rebond de la charge virale après une période d'indélectabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée ($> 5\,0000$ copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance.

On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse ($< 5\,0000$ copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de $2\log_{10}$) ; b) si les CD4 sont supérieurs à $350/\text{mm}^3$; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le changement de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

4.3.2 Place de VIREAD dans la stratégie thérapeutique

VIREAD fait partie des inhibiteurs nucléosidiques utilisés dans le cadre d'associations d'antirétroviraux recommandées en première intention.

VIREAD peut être également utilisé dans les situations d'échec thérapeutique décrites plus haut.

VIREAD fait partie des antirétroviraux qui gardent généralement une efficacité chez les patients en échec thérapeutique après au moins trois lignes de traitement.

4.4. Population cible

La population cible de VIREAD est la population adulte infectée par le VIH (que ces patients aient ou non développés le SIDA) et relevant d'un traitement par un inhibiteur nucléosidique.

Population infectée par le VIH : La prévalence de l'infection par le VIH estimée au sein de l'AC23 de l'ANRS est, fin 2003, d'environ 100 000 personnes (97 000, intervalle plausible : 61 000 – 176 000). (*Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004*).

En 2001, de 4 500 à 5 000 personnes ont découvert leur séropositivité (VIH, SIDA et IST – états des lieux des données en 2003, InVS).

Après le lancement de la notification obligatoire de l'infection VIH en mars 2003 et le développement progressif et hétérogène des notifications selon les départements, 1843 notifications ont été rapportées à l'InVS, au 30 septembre 2003.

Population ayant développée le SIDA : Les données de surveillance établies à partir des fiches de notification reçues à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) permettent d'estimer entre 24 300 et 26 400 le nombre de personnes vivantes ayant développé un SIDA au 30 septembre 2003.

Le nombre de nouveaux cas de SIDA a été estimé à environ 1 600 cas en 2002, et environ 900 cas pour les trois premiers trimestres 2003. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

Entre octobre 2002 et septembre 2003, l'incidence des nouveaux cas notifiés par millions d'habitants a été de 22,4 en France Métropolitaine et de 79,8 dans les Départements d'Outre-Mer.

Prise en charge et traitement : Selon les données les plus récentes, l'estimation du nombre de personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est de 67 000 à 80 000 (GTNDO, INSERM EMI 0214).

Le choix d'un traitement antirétroviral tient compte de nombreux facteurs liés au patient (évolutivité de l'infection, sensibilité génotypique, antériorité thérapeutique, observance attendue) et aux caractéristiques des médicaments antirétroviraux (effets indésirables, interactions pharmacocinétiques). La complexité de ce choix motive une approche pragmatique basée sur des données d'usage pour estimer la population cible de ces médicaments.

La Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (BDHF -Vih) issue du DMI2 comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 Centres d'informations et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH); les données de 40 235 patients inclus dans cette base (représentant environ 50% de la file hospitalière) ont été exploitées au cours de l'année 2002 par l'INSERM EMI 0214 (D. Costagliola - M. Mary-Krause).

Au 4^{ème} trimestre 2002, 81 % des patients infectés par le VIH étaient traités ; environ 90 % des patients recevaient une thérapie antirétrovirale comportant un nRTI.
La proportion de patients naïfs de tout traitement était de 11%.

Estimation de la population cible : L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 87 300 patients (54 900 – 158 400) la population cible des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Les patients infectés par le VIH et âgés de moins de 18 ans n'ont pas été exclus.

La proportion de patients naïfs de tout traitement peut être estimée à 11 000 patients.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

4.5.1 **Conditionnement** : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 **Taux de remboursement** : 100%