



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

EDURANT 25 mg, comprimés pelliculés
Flacon/30 (CIP: 219 472-9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

rilpivirine

Code ATC (2012): J05AG05 (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28/11/2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités.

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

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rilpivirine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

1.3. Indications

« EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1.

Cette indication est basée sur les données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 48 semaines de deux études de phase III, randomisées, contrôlées et en double aveugle menées chez des patients naïfs de traitement ainsi que sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 96 semaines d'une étude de phase IIb menée chez des patients naïfs de traitement.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT. »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

EDURANT doit toujours être administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée d'EDURANT est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT doit être pris avec un repas.

Patients âgés

L'information disponible sur l'utilisation d'EDURANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés. EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EDURANT chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Les informations concernant l'utilisation d'EDURANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. EDURANT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

EDURANT a été principalement étudié chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale

sévère ou d'une maladie rénale terminale, EDURANT doit être utilisé avec précaution. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association d'EDURANT avec un inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, inhibiteur de la protéase du VIH boosté par le ritonavir) ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Le traitement par EDURANT a entraîné une augmentation faible et précoce des taux sériques moyens de créatinine, qui sont restés stables au cours du temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8 du RCP). »

1.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Echec virologique et développement d'une résistance

EDURANT n'a pas été évalué chez les patients présentant des antécédents d'échec virologique à un autre traitement antirétroviral. La liste des mutations associées à une résistance à la rilpivirine présentée en rubrique 5.1 du RCP doit guider l'utilisation d'EDURANT uniquement dans la population naïve de traitement.

Dans l'analyse compilée des études de phase III, les patients traités par EDURANT ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 présentaient un risque d'échec virologique plus élevé (15,1% avec EDURANT versus 6,3% dans le bras éfavirenz) que les patients ayant une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 (3,8% avec EDURANT versus 3,3% dans le bras éfavirenz). Les patients ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 avec antécédent d'échec virologique ont présenté un taux plus élevé d'apparition de résistance aux traitements de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les patients ayant présenté un échec virologique à EDURANT ont été plus nombreux à développer une résistance associée à lamivudine/emtricitabine que ceux ayant présenté un échec virologique à l'éfavirenz.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance doit guider l'utilisation d'EDURANT. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

- J : anti-infectieux à usage systémique
J05 : antiviraux à usage systémique
J05A : antiviraux à action directe
J05AG : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
J05AG05 : rilpivirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

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

Seuls l'efavirenz (SUSTIVA) et la névirapine (VIRAMUNE) ont une indication chez les patients naïfs de traitement antirétroviral (adultes, adolescents et enfants de plus de 3 ans). L'étravirine (INTELENCE) est uniquement indiqué chez les patients prétraités par des antirétroviraux.

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 :

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

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

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) :

- ténofovir : VIREAD comprimés

Association de 2 INTI :

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimés

Inhibiteurs de protéase (IP) :

- 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
- 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.

Inhibiteur d'intégrase :

- raltégravir : ISENTRESS comprimés pelliculés

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'EDURANT repose principalement sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO¹ et THRIVE²), comparatives versus efavirenz, randomisées en double-aveugle, réalisées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral et suivis pendant 96 semaines. Ces études ont également fait l'objet d'une analyse groupée prévue a priori, afin de permettre des analyses en sous-groupe.

3.1. Efficacité

Objectif :

Les études ECHO et THRIVE avaient pour objectif principal de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) de la rilpivirine (25 mg une fois par jour) versus efavirenz (600 mg une fois par jour), en termes de réponse virologique à 48 semaines dans le cadre d'une trithérapie en association à un traitement optimisé, chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.

Méthode :

Les protocoles de ces deux études étaient similaires : études de phase III, contrôlées versus efavirenz, randomisées, en double-aveugle avec double placebo, chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Ces patients ont été suivis pendant 96 semaines.

Critères d'inclusion et de non inclusion:

- critères d'inclusion, notamment : patients âgés de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, charge virale VIH-1 \geq 5 000 copies/ml, sensibilité démontrée aux INTI des traitements optimisés associés.
- critères de non inclusion, notamment : mutation associée à une résistance aux INNTI, insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire $<$ 50 ml/min), pathologie cliniquement significative (dont dysfonction cardiaque, pancréatite, troubles psychiatriques significatifs, insuffisance hépatique).

Traitements :

Les patients éligibles ont été randomisés en deux groupes (ratio 1 :1), après stratification sur leur charge virale (\leq 100 000 copies/ml ; $>$ 100 000 à \leq 500 000 copies/ml, et $>$ 500 000 copies/ml) et dans l'étude THRIVE également sur le traitement optimisé, pour recevoir EDURANT 25 mg ou efavirenz 600 mg une fois par jour, en association à un traitement optimisé.

Le traitement optimisé, composé de deux INTI, était différent selon l'étude :

- étude ECHO : association fixe ténofovir 245 mg / emtricitabine 200 mg (TRUVADA), un comprimé par jour,
- étude THRIVE, au choix de l'investigateur :
 - ténofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg, 1 fois/jour, en association fixe (TRUVADA) ou administrés séparément
 - zidovudine 300 mg + lamivudine 300 mg, 2 fois/jour, en association fixe (COMBIVIR) ou administrés séparément
 - abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg, 1 fois/jour, en association fixe (KIVEXA) ou administrés séparément.

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

¹ Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-246.

² Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-237.

Critère principal de jugement :

Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml à la 48^{ème} semaine, calculée selon l'algorithme *Time to Loss of Virologic Response*³ (analyse ITT-TLOVR).

Analyse statistique :

La non-infériorité 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 $\geq -12\%$. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était prévu au protocole.

Les études ECHO et THRIVE ayant un protocole similaire, les analyses ont été effectuées pour chaque étude de manière individuelle, ainsi que pour les données combinées de ces deux études⁴ afin d'obtenir une puissance statistique nécessaire et permettre des analyses en sous-groupes. Une analyse en sous-groupes sur le critère principal de réponse virologique a été réalisée en fonction des facteurs de stratification : traitement optimisé et charge virale à l'inclusion.

Critères secondaires de jugement, notamment :

- réponse immunologique (variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion),
- analyse des résistances chez les patients en échec virologique.

Population des études :

Au total, 1368 patients ont été inclus dans ces études, dont 686 patients pour recevoir de la rilpivirine et 682 patients pour recevoir de l'efavirenz (population ITT).

La répartition des patients inclus en fonction des traitements reçus dans les études THRIVE et ECHO est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des traitements optimisés reçus par les patients des études ECHO et THRIVE

TO* associé n (%)	ECHO N=690		THRIVE N=678		Données combinées N=1368	
	EDURANT N'=346	Efavirenz N'=344	EDURANT N'=340	Efavirenz N'=338	EDURANT N'=686	Efavirenz N'=682
Ténofovir / emtricitabine	690 (100)		204 (60,0)	202 (59,8)	550 (80,2)	546 (80,1)
Zidovudine / lamivudine	-	-	101 (29,7)	103 (30,5)	101 (14,7)	103 (15,1)
Abacavir / lamivudine	-	-	35 (10,3)	33 (9,8)	35 (5,1)	33 (4,8)

*TO : traitement optimisé composé de 2 INTI

Dans l'analyse combinée des études, les caractéristiques des patients inclus étaient comparables entre le groupe EDURANT et le groupe efavirenz (tableau 2), avec globalement 50% de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion (sous-population retenue par l'AMM).

³ TLOVR : algorithme de délai de perte de la réponse virologique.

⁴ Des tests d'hétérogénéité ont validé la pertinence de la réalisation de cette analyse combinée.

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	ECHO		THRIVE		Données combinées	
	RPV + TO n=346	EFV + TO n=344	RPV + TO n=340	EFV + TO n=338	RPV + TO n=686	EFV + TO n=682
Hommes (%)	77,5	79,9	73,5	72,2	75,5	76,1
Age (années) *	36 [18-78]	36 [19-67]	36 [19-62]	35,5 [19-69]	36 [18-78]	36 [19-69]
Ancienneté infection (années) *	1,2 [0-22]	1,3 [0-25]	1,7 [0-24]	1,3 [0-28]	1,4 [0-24]	1,3 [0-28]
Charge virale (log ₁₀ copies/ml) *	5,0 [2-7]	5,0 [3-7]	4,9 [3-7]	5,0 [3-7]	5,0 [2-7]	5,0 [3-7]
Charge virale						
≤100 000 copies/ml	52,3%	47,4%	55,0%	49,4%	53,6%	48,4%
>100 000 copies/ml	47,7%	52,6%	45,0%	50,6%	46,4%	51,6%
CD4 (cellules/mm ³) *	240 [1-888]	257 [1-757]	263 [2-744]	263 [1-1137]	249 [1-888]	260 [1-1137]
Pathologie classant SIDA	4,0%	6,7%	6,2%	4,7%	5,1%	5,7%
Co-infection VHB / VHC (%)	5,7%	9,0%	8,9%	9,9%	7,3%	9,5%

RPV : rilpivirine (EDURANT), EFV : efavirenz (SUSTIVA), TO : traitement optimisé

* Médiane [min-max]

Résultats sur le critère principal :

- Réponse virologique

A 48 semaines, la non-infériorité (borne inférieure de l'IC 95% de la différence entre les traitements ≥ -12%) d'EDURANT 25 mg une fois par jour versus efavirenz 600 mg une fois par jour a été démontrée en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans l'analyse per protocole, à la fois dans chacune des études ECHO et THRIVE de manière individuelle et dans l'analyse groupée des données (analyse combinée : 85,1% dans le groupe rilpivirine versus 82,8% dans le groupe efavirenz ; différence 2,3% IC 95% [-1,7 ; 6,2]). Ces résultats ont été confortés par l'analyse ITT (résultats présentés dans le tableau 3). L'analyse des données groupées selon un modèle de régression logistique avec ajustement sur les facteurs de stratification conforte également la non-infériorité d'EDURANT par rapport à l'efavirenz dans la population générale (analyses ITT et Per Protocole).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml à l'inclusion, défini a posteriori mais qui correspond à l'indication de l'AMM, la non-infériorité d'EDURANT 25 mg une fois par jour versus efavirenz 600 mg une fois par jour a également été démontrée en termes de réponse virologique (résultats présentés dans le tableau 4).

- Echecs virologiques (résultats tableau 3)

Dans la population générale des études, quelle que soit la charge virale à l'inclusion, les raisons de non-réponse virologique ont été différentes selon le groupe de traitement (données combinées). Il s'agissait principalement d'échecs virologiques⁵ (9%) pour les patients du groupe EDURANT et d'événements indésirables (6,7%) pour le groupe efavirenz. L'analyse post-hoc de ces échecs virologiques selon la charge virale à l'inclusion a montré que le nombre supérieur de patients en échec observé dans le groupe EDURANT (9% versus 4,8%) a été principalement porté par le sous-groupe des patients avec une charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1. En effet, dans cette sous-population 15,1% (48/318) des patients dans le groupe EDURANT étaient en échec virologique contre 6,3% (22/352) dans le groupe efavirenz. Ce risque d'échec virologique important explique que cette sous-population de patients avec une charge virale > 100 000 copies/ml ait été exclue de l'AMM.

En revanche dans la population avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml à l'inclusion, ces proportions ont été plus faibles, avec 3,8% (14/368) des patients du groupe EDURANT et 3,3% (11/330) des patients du groupe efavirenz en échec virologique à 48 semaines de traitement.

⁵ Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse de l'efficacité (méthode TLOVR) : inclus les sujets avec rebond (CV confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs), ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de CV confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).

Tableau 3 : données d'efficacité à 48 semaines des essais ECHO et THRIVE (population globale ; ITT-TLOVR)

	ECHO		THRIVE		Données combinées	
	RPV + TO N=346	EFV + TO N=344	RPV + TO N=340	EFV + TO N=338	RPV + TO N=686	EFV + TO N=682
Répondeurs : ARN VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)	287 (82,9)	285 (82,8)	291 (85,6)	276 (81,7)	578 (84,3)	561 (82,3)
Différence [IC 95%] *	0,1% [-5,5 ; 5,7]		3,9% [-1,6 ; 9,5]		2,0% [-2,0 ; 6,0]	
Non-répondeurs	17,1%	17,2%	14,4%	18,3%	15,7%	17,7%
Echecs virologiques **	11,0%	4,4%	7,1%	5,3%	9%	4,8%
Décès	0%	0%	0,3%	0,9%	0,1%	0,4%
Arrêt pour événement indésirable	1,7%	7,3%	2,4%	6,2%	2,0%	6,7%
Arrêt pour autre raison	4,3%	5,5%	4,7%	5,9%	4,5%	5,7%

TO : traitement optimisé

* Basé sur une approximation normale de la différence de réponse

** Pour les patients avec une charge virale > 100 000 copies/ml le taux d'échec virologique a été de 15,1% dans le groupe EDURANT versus 6,3% dans le groupe efavirenz ; pour les patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml de 3,8% versus 3,3%.

Tableau 4 : réponse virologique (CV < 50 copies/ml) à 48 semaines en fonction des facteurs d'inclusion (données combinées ; ITT-TLOVR)

	EDURANT +TO N =686	Efavirenz + TO N =682	Différence observée [IC 95%]
Répondeurs en fonction de la charge virale à l'inclusion			
≤ 100 000 copies/ml	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6% [1,6 ; 11,5]
> 100 000 copies/ml	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6% [-9,8 ; 2,5]
Répondeurs en fonction du traitement optimisé			
Ténofovir / emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0% [-3,4 ; 5,5]
Zidovudine / lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5% [-3,6 ; 16,7]
Abacavir / lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7% [-12,7 ; 20,1]

TO : traitement optimisé

Résultats sur les critères secondaires (analyse des données combinées des études ECHO et THRIVE) :

- réponse immunologique à 48 semaines (variation du taux de CD4+ / l'inclusion)

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml, la variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion était comparable dans les deux groupes : +185,2 x 10⁶ cellules/l (IC95% [+171,82 ; +198,64]) dans le groupe rilpivirine versus +160,6 x 10⁶ cellules/l (IC95% [+144,78 ; +176,35]) dans le groupe efavirenz.

Dans la population globale des études, quelle que soit la charge virale à l'inclusion, cette variation a été de +192 x 10⁶ cellules/l dans le groupe rilpivirine et de +176 x 10⁶ cellules/l dans le groupe efavirenz (différence estimée 17,9 [2,1 ; 33,6]).

- Analyse des résistances

Dans la population générale, l'analyse des résistances menée chez les patients en échec virologique a montré que les patients en échec virologique traités par rilpivirine et qui ont développé une résistance à la rilpivirine ont généralement développé une résistance croisée aux autres INNTI. De plus, l'émergence de mutations associées à une résistance aux INTI a été plus fréquente chez les patients en échec dans le groupe rilpivirine, notamment une résistance croisée à lamivudine/emtricitabine, que chez les patients ayant présenté un échec virologique sous efavirenz.

Dans la sous-population de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, le pourcentage de patients en échec virologique⁶ a été de 5,2% (19/368) dans le groupe EDURANT et de 4,8% (16/330) dans le groupe efavirenz.

Parmi ces patients en échec virologique avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, 6/368 (1,6%) ont acquis une résistance à un INNTI dans le groupe EDURANT et 5/330 (1,5%) dans le groupe efavirenz. Dans le groupe EDURANT, deux patients étaient résistants à la rilpivirine, dont 1 était également résistant à l'étravirine et 1 à l'efavirenz. Il n'est pas apparu de résistance à la névirapine. Dans le groupe efavirenz, les patients devenus résistants à l'efavirenz sont restés sensibles à l'étravirine et à la rilpivirine, mais ont développé une résistance croisée à la névirapine.

Concernant la classe des INTI, chez ces patients avec une charge virale $< 100\ 000$ copies/ml en échec virologique, il est apparu davantage de résistances à au moins une molécule de cette classe dans le groupe EDURANT, notamment une résistance croisée à l'emtricitabine et à la lamivudine chez 7 patients (1,9%) du groupe EDURANT versus 2 patients (0,6%) du groupe efavirenz. Il n'est pas apparu de résistance au ténofovir.

3.2. Données de tolérance

L'évaluation de la tolérance d'EDURANT est principalement fondée sur les données groupées des études ECHO et THRIVE qui ont inclus 1368 patients, menées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral. L'exposition médiane dans le groupe EDURANT (n=686) était de 55,7 semaines et de 55,6 semaines dans le groupe efavirenz.

Dans la population générale, d'après les données combinées des études ECHO et THRIVE, l'incidence des événements indésirables (EI) à 48 semaines a été similaire dans les deux groupes de traitement : 89,8% (616/686) dans le groupe EDURANT versus 92,2% (629/682) dans le groupe efavirenz.

Les EI les plus fréquents dans le groupe EDURANT, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés aux traitements, ont été les nausées (10,1%), les sensations vertigineuses (8,0%), les céphalées (6,1%) et les rêves anormaux (6,3%).

La fréquence des EI considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (46,4%) à celle du groupe efavirenz (64,1%), notamment les troubles du système nerveux central (17,2% versus 36,7%) dont les sensations vertigineuses (8,0% versus 26,2%), les troubles psychiatriques (14,9% versus 22,7%) et les rashes cutanés (2,5% versus 8,9%).

La fréquence des EI de grades 2-4 considérés comme au moins possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (15,9% versus 31,1%).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, population correspondant à l'AMM, la fréquence des EI possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (47,3%) à celle du groupe efavirenz (62,7%), notamment les sensations vertigineuses (9,5% versus 28,8%), les rashes cutanés (1,6% versus 8,8%) et les somnolences (3,5% versus 7,9%). Dans le groupe EDURANT, les plus fréquents ont été les mêmes que ceux observés dans la population globale, à savoir nausées, sensations vertigineuses, céphalées et rêves anormaux.

Comme dans la population générale, la fréquence des EI de grades 2-4 considérés comme au moins possiblement liés aux traitements observés dans ce sous-groupe a été inférieure dans le groupe EDURANT (16,8% versus 30%).

Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents dans le groupe EDURANT que dans le groupe efavirenz (2,2% versus 5,8% dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml et 2,0% versus 6,7% dans la population globale).

Cinq décès ont été observés au cours des études THRIVE et ECHO, dont 1 dans le groupe EDURANT et 4 dans le groupe efavirenz. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié aux traitements de l'étude.

⁶ Pour l'analyse des résistances dans le cadre de la tolérance, la définition de l'échec virologique était différente de celle utilisée pour l'analyse de l'efficacité.

Concernant les anomalies lipidiques liées au traitement, dans la population générale il a été observé une incidence plus faible dans le groupe EDURANT des anomalies de grade 2-3 du cholestérol total (5% versus 18%) et du LDL-c (6% versus 15%) par rapport au groupe efavirenz. Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale à l'inclusion $\leq 100\ 000$ copies/ml, la même tendance a été observée (4,1% versus 19,2% pour les anomalies de grade 2-3 du cholestérol total et 5,6% versus 13,9% pour celles du LDL-c).

Dans la population générale ainsi que dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, une différence entre les deux groupes de traitement en faveur d'EDURANT a été observée à 48 semaines sur la variation des taux de cholestérol total, LDL-c, HDL-c et triglycérides par rapport à l'inclusion. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la variation du rapport cholestérol total/HDL-c entre l'inclusion et la 48^{ème} semaine.

3.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'EDURANT 25 mg une fois par jour repose sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO et THRIVE), comparatives versus efavirenz (600 mg une fois par jour), randomisées en double-aveugle, menées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Les traitements étudiés étaient associés à un traitement de base optimisé constitué de 2 INTI, ténofovir/emtricitabine dans l'étude ECHO, et ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine ou abacavir/lamivudine dans l'étude THRIVE.

Les protocoles de ces deux études étant similaires, elles ont fait l'objet d'une analyse individuelle et d'une analyse groupée.

A 48 semaines, la non-infériorité (seuil delta = 12%) de rilpivirine 25 mg versus efavirenz a été démontrée en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans chacune des études et dans leur analyse groupée (analyse groupée : 85,1% dans le groupe rilpivirine versus 82,8% dans le groupe efavirenz ; différence 2,3% IC 95% [-1,7 ; 6,2]). Ces résultats de l'analyse per protocole ont été confortés par l'analyse ITT.

Cette non-infériorité de rilpivirine versus efavirenz a également été démontrée en termes de réponse virologique dans le sous-groupe de patients avec une charge virale (ARN du VIH-1) $< 100\ 000$ copies/ml qui correspond à la population de l'AMM : 90,2% (332/368) versus 83,6% (276/330), différence 6,6%, IC 95% [1,6 ; 11,5], population ITT.

Le profil de tolérance à 48 semaines de la rilpivirine a été globalement meilleur que celui de l'efavirenz dans les deux études. Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe efavirenz dans la population globale (2,0% versus 6,7%).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, correspondant à l'AMM, ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe efavirenz les arrêts de traitement liés à un événement indésirable (2,2% versus 5,8%) et les EI possiblement liés aux traitements (47,3% versus 62,7%), notamment les sensations vertigineuses (9,5% versus 28,8%), les rashes cutanés (1,6% versus 8,8%) et les somnolences (3,5% versus 7,9%). Il en est de même pour la variation des taux de cholestérol total, LDL-c, HDL-c et triglycérides à 48 semaines par rapport à l'inclusion en faveur de la rilpivirine. Les EI au moins possiblement liés au traitement les plus fréquents dans le groupe rilpivirine ont été proches de ceux observés dans la population globale, à savoir nausées, sensations vertigineuses, céphalées et rêves anormaux.

L'analyse groupée des études ECHO et THRIVE a montré que le taux d'échec virologique était plus élevé lorsque la charge virale à l'inclusion était $> 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1 (15,1% avec rilpivirine versus 6,3% avec efavirenz)⁷ que lorsqu'elle était $\leq 100\ 000$ copies/ml (3,8% avec rilpivirine versus 3,3% avec efavirenz). Dans la population globale de ces deux études, les patients en échec virologique traités par rilpivirine et ayant développé une résistance à la rilpivirine ont généralement développé une résistance croisée aux autres INNTI. Chez les patients en échec virologique l'émergence de mutations associées à une

⁷ Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse de l'efficacité.

résistance aux INTI (notamment résistance croisée à lamivudine/emtricitabine) a été plus fréquente avec la rilpivirine qu'avec l'éfavirenz.

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale à l'inclusion $\leq 100\,000$ copies/ml et qui ont été en échec virologique :

- 6/368 patients du groupe rilpivirine et 5/330 du groupe efavirenz ont développé une résistance à un INNTI,
- il est apparu davantage de résistances à au moins un INTI avec la rilpivirine, notamment une résistance croisée à emtricitabine/lamivudine chez 7 patients du groupe rilpivirine versus 2 patients du groupe efavirenz.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir que la barrière génétique de résistance de la rilpivirine est plus forte que celle de l'éfavirenz. Ces données sont trop limitées pour inférer de la robustesse de cette barrière génétique, des conséquences des résistances groupées et de leur éventuelle réversibilité, ce qui justifie la poursuite des études de cohorte sur ce point.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EDURANT est important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EDURANT est faible dans les autres populations de l'AMM en raison de sa barrière génétique dont la supériorité n'a pas été démontrée par rapport à celle de l'efavirenz à 48 semaines, en dépit d'une efficacité virologique non-inférieure à celle de l'efavirenz et d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité pour le traitement des patients naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml dans la classe des INNTI.

Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Celui représenté par les patients naïfs de traitement débutant un traitement de première ligne est faible du fait de leur nombre restreint.

La réduction de la morbi-mortalité liée au VIH constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité établie*.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de la spécialité EDURANT sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non infériorité de la spécialité EDURANT par rapport à l'efavirenz sur la charge virale à 48 semaines chez les patients naïfs, pas de démonstration d'une barrière génétique supérieure), il n'est pas attendu de cette spécialité par rapport aux autres traitements existants, d'impact sur la diminution de la morbi-mortalité chez les patients naïfs.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EDURANT dans cette indication.

*Programme national de lutte contre le VIH-SIDA. DGS/DHOS 2005-2008 et Loi de santé publique 2004 (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique)

Le service médical rendu par cette spécialité est important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans les autres populations de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'efavirenz, la Commission considère qu'EDURANT n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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 YENI⁸ :

➤ **Chez les patients naïfs**

4.3.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH⁹

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

Place d'EDURANT dans la stratégie thérapeutique :

Actuellement, chez les patients naïfs, le choix de l'INNTI dans le cadre d'une première trithérapie en association avec 2 INTI repose préférentiellement sur l'efavirenz. Du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'efavirenz n'a pas été démontrée, son utilisation chez les patients naïfs et avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml doit être limitée aux situations où un traitement par efavirenz n'est pas approprié : notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse.

4.4. Population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique, la population cible maximale d'EDURANT a été estimée sur la base du nombre de personnes naïves débutant un traitement antirétroviral avec de l'efavirenz et dont la charge virale à l'initiation du traitement est $< 100\ 000$ copies/ml. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2010.

Au 31 décembre 2010¹⁰, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 96 963. En extrapolant les données du régime général, qui couvre environ 88% de la population, à l'ensemble de la

⁸ 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.

⁹ La rilpivirine (EDURANT) est un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH est antérieur à la publication des résultats des études ECHO et THRIVE et n'inclut donc pas la rilpivirine dans les stratégies thérapeutiques.

¹⁰ Données CNAMTS.

population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à 110 000 personnes en 2010.

Selon la base de données FHDH¹¹, le pourcentage de patients naïfs débutant un traitement en première ligne était de 5,4% (2144/39819) des patients suivis en 2010. En appliquant ce pourcentage aux 110 000 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2010, on peut estimer à environ 6000 le nombre de patients adultes naïfs débutant une première ligne de traitement en 2010.

D'après cette même base de données, environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale < 100 000 copies/ml et l'efavirenz était instauré chez 24,8% des patients naïfs débutant un traitement de première ligne. Si on applique ces pourcentages au chiffre de 6000 ci-dessus, on peut estimer à environ 1000 par an le nombre de patients naïfs avec une charge virale < 100 000 copies/ml débutant un traitement de première ligne par efavirenz.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir EDURANT dans le cadre d'une trithérapie de première ligne sera très restreint. Compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique, la population cible d'EDURANT sera très inférieure à 1000 patients.

4.5. 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 aux collectivités dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs et avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml pour qui l'utilisation de l'efavirenz n'est pas appropriée.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans les autres populations de l'AMM.

La Commission prend note de l'étude observationnelle de cohorte mise en place dans le cadre du plan de gestion du risque afin d'évaluer l'émergence des résistances liées au traitement par la rilpivirine, et souhaite une réévaluation du dossier dans un délai maximum de 2 ans au vu des données complémentaires issues de cette étude.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %

¹¹ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>
Avis 2