



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

EVIPLERA, comprimés pelliculés

Boîte/30 (CIP: 219 473 - 5)

Laboratoire GILEAD

rilpivirine 25 mg
emtricitabine 200 mg
ténofovir disoproxil 245 mg

Code ATC (2012): J05AR (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association)

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

EVIPLERA est une co-formulation fixe en un comprimé de trois antirétroviraux :

- rilpivirine 25 mg
- ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) 245 mg
- emtricitabine 200 mg

1.2. Indications

« EVIPLERA est indiqué pour le traitement du patient adulte, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), naïf de tout traitement antirétroviral, et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par l'association de l'emtricitabine, du chlorhydrate de rilpivirine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH repose sur l'analyse des données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 48 semaines de deux études de phase III contrôlées, randomisées, en double aveugle réalisées chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

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

1.3. Posologie

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

Posologie

Adultes : La dose recommandée d'EVIPLERA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. EVIPLERA doit être pris **au cours d'un repas**.

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants d'EVIPLERA est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine, de chlorhydrate de rilpivirine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

Personnes âgées :

EVIPLERA n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. EVIPLERA doit être administré avec précaution aux patients âgés.

Insuffisance rénale :

Le traitement par EVIPLERA a entraîné une augmentation légère et précoce des taux de créatinine sérique moyens, qui sont restés stables dans le temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative.

Des données limitées issues d'études cliniques soutiennent l'administration quotidienne d'EVIPLERA chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine 50-80 ml/min). Cependant, les données de sécurité à long terme pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil qui entrent dans la composition d'EVIPLERA n'ont pas été évaluées chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Par conséquent, chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, EVIPLERA devra être utilisé uniquement si les bénéfices potentiels du traitement dépassent les risques potentiels.

EVIPLERA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine < 50 ml/min). Les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée ou sévère nécessitent une adaptation de l'intervalle entre les administrations d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil qui ne peut être obtenue avec l'association fixe.

Insuffisance hépatique :

Les données concernant l'utilisation d'EVIPLERA chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh-Turcotte (CPT) : classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation de la dose d'EVIPLERA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. EVIPLERA doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EVIPLERA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de CPT : classe C). Par conséquent, EVIPLERA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Si EVIPLERA est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'EVIPLERA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée ».

1.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Echec virologique et développement d'une résistance

EVIPLERA n'a pas été évalué chez les patients ayant présenté un échec virologique à un autre traitement antirétroviral, quel qu'il soit. EVIPLERA doit être évité chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R. La liste des mutations associées à la rilpivirine présentée à la rubrique 5.1 du RCP doit guider l'utilisation d'EVIPLERA uniquement pour la population naïve de tout traitement.

Dans l'analyse groupée des deux études cliniques de phase III (C209 et C215), les patients traités par emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil + rilpivirine avec une charge virale initiale (à l'entrée de l'étude) > 100 000 copies d'ARN VIH-1/ml présentaient un risque plus élevé d'échec virologique (15,3 % avec la rilpivirine contre 5,9 % avec l'éfavirenz) par rapport aux patients avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies d'ARN VIH-1/ml (4,2 % avec la rilpivirine contre 2,3 % avec l'éfavirenz). Les patients avec une charge virale initiale > 100 000 copies d'ARN-VIH-1/ml qui ont présenté un échec virologique ont eu un risque plus élevé d'émergence de résistance associée à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les patients en échec virologique ont été plus nombreux sous rilpivirine que sous éfavirenz, à développer une résistance associée à la lamivudine/l'emtricitabine.

Tout comme pour les autres médicaments antirétroviraux, les tests de résistance doivent guider l'utilisation d'EVIPLERA. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

J :	anti-infectieux à usage systémique
J05 :	antiviraux à usage systémique
J05A :	antiviraux à action directe
J05AR :	antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association
J05AR08 :	emtricitabine, ténofovir disoproxil et rilpivirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Des formulations distinctes des différents principes actifs d'EVIPLERA sont disponibles : EDURANT (rilpivirine), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA (emtricitabine) et TRUVADA (association fixe ténofovir disoproxil + emtricitabine).

A noter que la spécialité ATRIPLA, association fixe en un comprimé d'efavirenz, emtricitabine et ténofovir disoproxil, n'est indiquée que chez l'adulte contrôlé virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois, et n'a pas d'indication chez le patient naïf.

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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

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

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

- abacavir : ZIAGEN comprimés et solution buvable
- didanosine : VIDEX gélules et poudre pour suspension 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

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 de l'association non fixe des composants d'EVIPLERA (rilpivirine 25 mg/ emtricitabine 200 mg/ fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg) repose 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 à priori afin de permettre des analyses en sous-groupes.

Une étude de pharmacocinétique (GS-US-264-0103) a également été présentée par la firme. Cette étude ouverte chez des sujets sains a permis de démontrer la bioéquivalence d'un comprimé d'EVIPLERA avec celle des trois principes actifs administrés individuellement en une dose unique (un comprimé de rilpivirine 25 mg, un comprimé de ténofovir disoproxil 245 mg et une gélule d'emtricitabine 200 mg).

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 de la rilpivirine 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,

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.

- 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.

Les patients recevant le traitement rilpivirine 25 mg + ténofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg recevaient les principes actifs séparément et non pas un comprimé unique d'EVIPLERA.

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.

Dans la population générale incluse dans ces études, environ 80% (1096/1368) des patients ont reçu un traitement optimisé constitué de l'association ténofovir/emtricitabine.

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	
	Rilpivirine N'=346	Efavirenz N'=344	Rilpivirine N'=340	Efavirenz N'=338	Rilpivirine 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

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.

Les caractéristiques des patients inclus étaient comparables entre le groupe rilpivirine et le groupe efavirenz (tableau 2), avec globalement 50% de patients avec une charge virale ≤100 000 copies/ml à l'inclusion (sous-population retenue par l'AMM).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (données groupées des études ECHO et THRIVE, ITT)

Caractéristiques	Population générale des études*	
	RPV + TO n=686	EFV + TO n=682
Hommes (%)	75,5	76,1
Age (années) **	36 [18–78]	36 [19–69]
Ancienneté infection (années) **	1,4 [0–24]	1,3 [0–28]
Charge virale (log ₁₀ copies/ml) **	5,0 [2–7]	5,0 [3–7]
Charge virale		
≤100 000 copies/ml	53,6%	48,4%
>100 000 copies/ml	46,4%	51,6%
CD4 (cellules/mm ³) **	249 [1-888]	260 [1-1137]
Pathologie classant SIDA	5,1%	5,7%
Co-infection VHB / VHC (%)	7,3%	9,5%

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

* sans distinction du traitement optimisé associé ni de la charge virale à l'inclusion

** Médiane [min–max]

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml et recevant le traitement optimisé ténofovir/emtricitabine, les caractéristiques des patients dans chacun des groupes étaient comparables : l'âge médian dans chaque groupe était de 36 ans, les patients étaient principalement des hommes (78% et 79%), la charge virale (ARN du VIH-1) médiane à l'inclusion était de 5,0 log₁₀ copies/ml dans les deux groupes et le taux médian de CD4+ à l'entrée de l'étude était de 247 [1-888] x10⁶ cellules/l dans le groupe rilpivirine et de 261 [1-857] x10⁶ cellules/l dans le groupe efavirenz.

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%) de la rilpivirine 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 de la rilpivirine 25 mg 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, et ayant reçu l'association ténofovir/emtricitabine comme traitement optimisé, la non-infériorité de la rilpivirine 25 mg versus efavirenz 600 mg, a également été démontrée en termes de réponse virologique à 48 semaines (résultats présentés dans le tableau 4).

- Echecs virologiques (voir tableau 3)

Dans la population générale des études, quels que soient la charge virale à l'inclusion et le traitement optimisé reçu, 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 rilpivirine 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 rilpivirine (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 rilpivirine 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 rilpivirine et 3,3% (11/330) des patients du groupe efavirenz en échec virologique à 48 semaines de traitement.

Chez les patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml qui ont reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, les taux d'échecs virologiques observés ont été de 4,2% dans le groupe rilpivirine et de 2,3% dans le groupe efavirenz.

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

	Population globale		Patients recevant le traitement optimisé emtricitabine/ténofovir	
	RPV + TO N=686	EFV + TO N=682	EVIPLERA N = 550	EFV + TO N = 546
Répondeurs : ARN VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)	578 (84,3)	561 (82,3)	459 (83,5)	450 (82,4)
Différence [IC 95%] *	2,0% [-2,0 ; 6,0]		1 ,0% [-3,4 ; 5,5]	
Non-répondeurs				
Echecs virologiques	9%	4,8%	9,5%	4,2%
≤ 100 000 copies/ml	3,8%	3,3%	4,2%	2,3%
> 100 000 copies/ml	15,1%	6,3%	15,3%	5,9%
Décès	0,1%	0,4%	0	0,2%
Arrêt pour événement indésirable	2,0%	6,7%	2,2%	7,1%
Arrêt pour autre raison	4,5%	5,7%	4,9%	6,0%

TO : traitement optimisé

* Basé sur une approximation normale de la différence de réponse

Tableau 4 : réponse virologique (CV < 50 copies/ml) à 48 semaines en fonction de la charge virale (données combinées ; ITT-TLOVR)

	Rilpivirine +TO n =686	Efavirenz + TO n =682	Différence observée [IC 95%]
Population générale, N=1368			
≤ 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]
Patients ayant reçu un traitement optimisé par ténofovir / emtricitabine, N=1096			
≤ 100 000 copies/ml	89,6 % (258/288)	84,8% (217/256)	4,8% [-0,8 ; 10,5]
> 100 000 copies/ml	76,7% (201/262)	80,3% (233/290)	-

TO : traitement optimisé

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), 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) et les sujets sortis prématurément de l'étude.

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 la population générale des études, la variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de $+192 \times 10^6$ cellules/l dans le groupe rilpivirine et de $+176 \times 10^6$ cellules/l dans le groupe efavirenz (différence estimée 17,9 [2,1 ; 33,6]).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml, la variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion était comparable dans les deux groupes : $+185,2 \times 10^6$ cellules/l (IC95% [+171,82 ; +198,64]) dans le groupe rilpivirine versus $+160,6 \times 10^6$ cellules/l (IC95% [+144,78 ; +176,35]) dans le groupe efavirenz.

Dans le sous-groupe de patients recevant comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, quelle que soit la charge virale, cette variation a été de $+193 \times 10^6$ cellules/l dans le groupe rilpivirine versus $+182 \times 10^6$ cellules/l.

- Analyse des résistances⁶

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.

Parmi les patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion qui ont reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, 16/288 (5,6%) ont été en échec virologique dans le groupe rilpivirine et 6/255 (2,4%) dans le groupe efavirenz.

Parmi ces patients, 4/288 (1,4%) ont acquis une résistance à un INNTI dans le groupe rilpivirine et 2/255 (0,8%) dans le groupe efavirenz. Dans le groupe rilpivirine, deux patients ont développé une résistance à la rilpivirine, croisée à l'étravirine pour l'un et à l'efavirenz pour l'autre. 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, davantage de patients ont développé une résistance à au moins une molécule de cette classe dans le groupe rilpivirine : 5/288 ont acquis une résistance croisée à la lamivudine et à l'emtricitabine dans le groupe rilpivirine et aucun dans le groupe efavirenz.

5.2.3. Données de tolérance

Extrait du RCP :

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par le chlorhydrate de rilpivirine et l'emtricitabine/le fumarate de ténofovir disoproxil (EVIPLERA) a été considérée comme possible ou probable étaient des nausées (9 %), des vertiges (8 %), des rêves anormaux (7 %), des céphalées (6 %), des diarrhées (5 %) et des insomnies (5 %) (données groupées recueillies lors les études cliniques de phase III C209 [ECHO] et C215 [THRIVE]). Dans ces études, le profil de sécurité d'emploi de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil était comparable à celui qui a été observé lorsque chaque produit était administré avec d'autres agents antirétroviraux ».

Les effets indésirables associés à chacun des agents antirétroviraux de l'association EVIPLERA peuvent survenir avec le comprimé de l'association fixe. Notamment, le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil a été associé à des manifestations rénales, en particulier insuffisance rénale, tubulopathie proximale (incluant des cas de syndrome de Fanconi), nécrose tubulaire et diabète insipide néphrogénique.

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.

Se référer au RCP d'EVIPLERA pour les effets indésirables considérés comme au moins possiblement liés à l'un de ses composants lors des études cliniques et depuis leur commercialisation.

Données comparatives de tolérance des études ECHO et THRIVE à 48 semaines

L'évaluation comparative de la tolérance de l'association non fixe des composants d'EVIPLERA est principalement fondée sur les données groupées des études ECHO et THRIVE. Environ 80% (1096/1368) des patients inclus dans ces études ont reçu un traitement optimisé par ténofovir/emtricitabine.

Les données de tolérance issues de ces études dans le sous-groupe de patients ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine et avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion, n'ont pas été présentées par la firme.

Pour information, dans le sous-groupe de patients avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion (indication de l'AMM) et quel que soit le traitement de base administré, la fréquence des EI au moins possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe rilpivirine (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 rilpivirine, les EI au moins possiblement liés aux traitements 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 rilpivirine (16,8% versus 30%).

Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine 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 rilpivirine et 4 dans le groupe efavirenz. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié aux traitements de l'étude.

Concernant les anomalies lipidiques liées au traitement, dans le sous-groupe de patients avec une charge virale à l'inclusion \leq 100 000 copies/ml il a été observé une incidence plus faible dans le groupe rilpivirine des anomalies de grade 2-3 du cholestérol total (4,1% versus 19,2%) et du LDL-c (5,6% versus 13,9%) par rapport au groupe efavirenz. Par ailleurs, une différence entre les deux groupes de traitement en faveur de la rilpivirine 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.

Dans la population des patients ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml et ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été de 2,4% dans le groupe rilpivirine versus 6,3% dans le groupe efavirenz.

5.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association non fixe des composants d'EVIPLERA (rilpivirine 25 mg/ emtricitabine 200 mg/ fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg) est fondée principalement sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO et THRIVE), comparatives versus efavirenz, randomisées en double-aveugle, menées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

Les protocoles de ces deux études étant similaires, elles ont fait l'objet d'une analyse individuelle et d'une analyse groupée afin d'obtenir une puissance statistique nécessaire et permettre des analyses en sous-groupes.

Environ 80% (1096/1368) des patients inclus dans ces études ont reçu un traitement optimisé constitué de l'association ténofovir/emtricitabine, dont la moitié (544/1096) avaient une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion.

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion (indication de l'AMM) recevant l'association ténofovir/emtricitabine comme traitement optimisé, la non-infériorité (seuil delta = 12%) de la rilpivirine 25 mg versus efavirenz 600 mg a été démontrée en termes de réponse virologique à 48 semaines (analyses Per Protocole et ITT). Dans la population globale de l'étude, la non-infériorité du groupe rilpivirine a également été démontrée.

Le profil de tolérance à 48 semaines de la rilpivirine a été globalement meilleur que celui de l'efavirenz dans les deux études. Dans la population des patients ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion et ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été de 2,4% dans le groupe rilpivirine versus 6,3% dans le groupe efavirenz.

D'après les données de tolérance issues des études ECHO et THRIVE, dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion et quel que soit le traitement de base administré (dont 544/698 ont reçu l'association ténofovir/emtricitabine), les EI possiblement liés aux traitements ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe efavirenz (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.

Les effets indésirables associés à chacun des agents antirétroviraux de l'association EVIPLERA peuvent survenir avec le comprimé de l'association fixe.

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

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, la proportion de patients en échec virologique⁸ a été de 5,6% (16/288) dans le groupe rilpivirine versus 2,4% (6/255) dans le groupe efavirenz. Parmi ces patients

- 4/288 du groupe rilpivirine et 2/255 du groupe efavirenz ont acquis une résistance à un INNTI,
- davantage de patients ont développé une résistance à au moins un INTI dans le groupe rilpivirine : 5/288 ont acquis une résistance croisée à la lamivudine et à l'emtricitabine dans le groupe rilpivirine et aucun dans le 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'efavirenz. 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.

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

⁸ Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse des résistances.

6.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EVIPLERA est important dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels l'utilisation de l'efavirenz comme 3^{ème} agent n'est pas approprié dans le cadre d'une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EVIPLERA est faible dans les autres populations de l'AMM, en raison de la barrière génétique de la rilpivirine 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.

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 EVIPLERA sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non infériorité de la rilpivirine 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 EVIPLERA 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 dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels l'utilisation de l'efavirenz comme 3^{ème} agent n'est pas approprié dans le cadre d'une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir.

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

6.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association efavirenz et emtricitabine/ténofovir, la Commission considère qu'EVIPLERA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique :

EVIPLERA est une nouvelle association d'antirétroviraux incluant 1 INNTI et 2 INTI qui permet la simplification du schéma d'administration (1 comprimé par jour). 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 EVIPLERA dans les stratégies thérapeutiques.

D'après le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur Patrick YENI⁹ :

➤ **Chez les patients naïfs**

3.1.1. 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'EVIPLERA 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.

Quand une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir est envisagée (notamment chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*5701 qui ne peuvent recevoir l'abacavir), l'utilisation d'EVIPLERA chez les patients naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml doit être limitée aux situations où l'utilisation de l'efavirenz comme 3^{ème} agent associé n'est pas appropriée, notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse, du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'efavirenz n'a pas été démontrée.

6.4. Population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique, la population cible maximale d'EVIPLERA a été estimée sur la base du nombre de personnes naïves débutant un traitement antirétroviral par l'association

⁹ 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.

efavirenz/emtricitabine/ténofovir 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 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'association efavirenz/emtricitabine/ténofovir était instauré chez 23,7% 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 l'association efavirenz/emtricitabine/ténofovir.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir EVIPLERA 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'EVIPLERA sera très inférieure à 1000 patients

6.5. 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 ≤ 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 %

¹⁰ Données CNAMTS.

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

Avis 1 modifié le 16 mai 2012