



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2005

TRUVADA, comprimé pelliculé

flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 30 comprimé(s) avec fermeture de sécurité enfant : 365 656-3

Laboratoire GILEAD SCIENCES INTERNATIONAL LTD

ténofovir disoproxil (fumarate de)
emtricitabine

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : : 21/02/2005

Motif de la demande :Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

emtricitabine
ténofovir disoproxil (fumarate de)

1.2. Originalité

Il s'agit d'une association fixe d'un inhibiteur nucléosidique (emtricitabine-EMTRIVA) et nucléotidique (ténofovir disoproxil -VIREAD) de la transcriptase inverse, permettant chez les patients adultes une simplification du schéma d'administration par rapport à la prise séparée des 2 inhibiteurs nucléosidique et nucléotidique (1 comprimé par jour au lieu de 1 gélule plus 1 comprimé par jour).

1.3. Indications

Truvada est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1.

La démonstration du bénéfice apporté par l'association de l'emtricitabine et du fumarate de ténofovir disoproxil pour le traitement de l'infection par le VIH repose uniquement sur des études réalisées chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

1.4. Posologie

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

Posologie

Adultes : La dose recommandée de Truvada est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. Afin d'optimiser l'absorption du ténofovir, il est recommandé de prendre Truvada avec de la nourriture. Même un repas léger est suffisant pour améliorer l'absorption du ténofovir.

Si l'arrêt de l'administration de l'un des composants de Truvada est indiqué ou si une modification de dose est nécessaire, des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil sont disponibles (se référer au RCP).

Enfants et adolescents : La tolérance et l'efficacité de Truvada n'ont pas encore été établies chez les patients de moins de 18 ans. En conséquence, Truvada ne doit pas être administré à des enfants ou à des adolescents.

Personnes âgées - Insuffisance hépatique : se référer au RCP.

Insuffisance rénale : L'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir peut augmenter significativement si TRUVADA est administré à des patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère car l'emtricitabine et le ténofovir sont principalement éliminés par excrétion rénale : se référer au RCP.

Mode d'administration

Chez les patients ayant des difficultés à avaler, le comprimé de Truvada peut être défilé dans environ 100 ml d'eau, de jus d'orange ou de jus de raisin et administré immédiatement après.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05	: ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05A	: ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE
J05AF	: INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE REVERSE NUCLEOSIDES ET NUCLEOTIDES
J05AF30	: Associations (inhibiteurs de la transcriptase reverse nucleosides)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

abacavir (ZIAGEN comprimés et solution buvable)
didanosine (VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable)
stavudine (ZERIT gélules et solution buvable)
zalcitabine (HIVID comprimés)
zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable)
lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable)
emtricitabine (EMTRIVA gélule et solution buvable)

lamivudine - zidovudine (COMBIVIR comprimés) 2 prises/jour (1 comprimé 2 fois par jour)
lamivudine - abacavir (KIVEXA) comprimés / 1 prise/jour (1 comprimé par jour)
abacavir - lamivudine - zidovudine (TRIZIVIR comprimés) 2 prises/jour (1 comprimé 2 fois par jour)

Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

ténofovir disoproxil (VIREAD comprimés pelliculés) : patients adultes naïfs et prétraités

2.2.2. Evaluation concurrentielle

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

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

Le dernier inscrit : lamivudine – abacavir (KIVEXA) boîte de 30 comprimés (JO du 31/05/2005)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

atazanavir (REYATAZ gélules et poudre orale) : indication chez l'adulte
amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
fosamprénavir (TELZIR comprimés et suspension buvable) indication chez l'adulte
indinavir (CRIXIVAN gélules) : indication chez l'adulte et l'enfant > 4 ans
nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans
saquinavir (INVIRASE gélules) : indication chez l'adulte
saquinavir (FORTOVASE capsules) : indication chez l'adulte
lopinavir associé à ritonavir (KALETRA) chez l'adulte et enfant > 2 ans

ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

névirapine (VIRAMUNE) comprimés et solution buvable (à partir de 2 mois)
efavirenz (SUSTIVA) gélules et solution buvable (à partir de 3 ans)

Inhibiteur de fusion :

enfuvirtide (FUZEON pour suspension injectable)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

- Une étude pharmacocinétique a démontré la bioéquivalence entre le comprimé de l'association fixe emtricitabine 200 mg et ténofovir disoproxil fumarate (ténofovir DF) 300 mg et les 2 composants emtricitabine (EMTRIVA) et ténofovir DF (VIREAD) administrés séparément.

Les 2 composants emtricitabine et ténofovir DF ont la particularité d'avoir des demi-vies d'élimination intra-cellulaire plus longues (emtricitabine : 39 h et ténofovir > 60H) que celles des autres inhibiteurs nucléosidiques. (cf.Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction de Jean-François Delfraissy)

- Une modélisation de l'impact d'un traitement par TRUVADA sur le risque cardio-vasculaire des patients VIH a été réalisée par la firme.

L'objectif était d'anticiper l'Impact de Santé Publique Attendu que peut représenter une alternative thérapeutique dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. Cependant ce travail repose sur les résultats de l'étude GS-99-903 évaluant la tolérance lipidique d'un seul des 2 principes actifs de l'association fixe, le ténofovir DF.

En conséquence, la Commission ne peut tenir compte des résultats de cette étude dans le cadre de l'examen du dossier TRUVADA.

3.1 Efficacité et tolérance

L'expérience clinique de l'utilisation combinée des 2 inhibiteurs nucléosidique et nucléotidique, (emtricitabine et ténofovir DF), repose sur 2 études menées avec les formulations distinctes d'emtricitabine et de ténofovir DF en association à d'autres antirétroviraux chez le patient naïf de traitement :

- une étude ouverte de non infériorité (étude GS-01-934) ayant comparé l'efficacité et la tolérance versus l'association fixe zidovudine et lamivudine (COMBIVIR). Dans chaque groupe l'efavirenz était associé (96 semaines). Les résultats à 24 semaines en analyse intermédiaire sont mentionnés. Les résultats à 48 semaines ont été déposés auprès de l'agence européenne et seront examinés par la Commission ultérieurement.

- une étude ayant évalué l'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir DF (étude M02-418) en 1 prise par jour en association à l'inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir (KALETRA) en 1 ou 2 prises par jour (schéma d'administration mentionné dans l'AMM de KALETRA : 2 prises par jour)

Effacité :

1 - Etude ouverte, de non infériorité, (étude GS-01-934), ayant comparé 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) (150 mg/300 mg x 2/j) + éfavirenz (600 mg/j), n = 254

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

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

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

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 +/- 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 inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase Inverse (soit 487/509 patients randomisés).

A l'inclusion :

- la charge virale moyenne à l'inclusion était de 100 000 copies/ml dans les deux groupes.
 - la médiane du taux de lymphocytes CD4 était de 233 cellules/mm³ dans le groupe 1 (ténofovir DF et emtricitabine) et de 237 cellules/mm³ dans le groupe 2 (COMBIVIR).
- Le pourcentage de patients ayant un taux de lymphocytes CD4 inférieur à 200 cellules/mm³ était de 42% dans le groupe 1 et de 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	Groupe 1 Ténofovir DF et emtricitabine / efavirenz (n=244)	Groupe 2 COMBIVIR / efavirenz (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%

En analyse intermédiaire à 24 semaines, les résultats de l'association ténofovir DF + emtricitabine + éfavirenz ont été en faveur d'une non infériorité par rapport à celle de l'association COMBIVIR + éfavirenz.

Les modifications moyennes de la numération des lymphocytes CD4 de l'entrée dans l'étude à la semaine 24 ont été de :

- +129 cellules/mm³ dans le groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir
- +111 cellules/mm³ dans le groupe zidovudine/lamivudine.

2 – Etude ouverte (étude M02-418) ayant évalué l'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir en 1 prise par jour en association à l'inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir (KALETRA) en 1 ou 2 prises par jour chez 196 patients.

Cette étude de non infériorité avait pour objectif d'évaluer l'impact d'une administration de lopinavir/ritonavir (Kaletra) en une ou deux prises par jour, associé à l'emtricitabine et au ténofovir DF, administrés en une prise par jour.

Cette étude a évalué l'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir administrés avec un inhibiteur de la protéase.

Groupe 1 :

ténofovir DF 300 mg 1x/j

emtricitabine 200 mg 1x/j

lopinavir 800 mg / ritonavir 200 mg 1x/j

Groupe 2 :

ténofovir DF 300 mg 1x/j

emtricitabine 200 mg 1x/j

lopinavir 400 mg / ritonavir 100 mg 2x/j

Critère principal de jugement :

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines.

La non infériorité était démontrée entre les 2 groupes à condition que la borne supérieure de l'IC de la différence entre les 2 groupes soit supérieure à 20 %.

A l'inclusion 38 % des patients avaient une charge virale > 100 000 copies/ml et 45 % des patients un taux de lymphocytes CD4 < 200 cellules/mm³.

Résultats (population en intention de traiter) :

A 48 semaines, le pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml a été de :

- 70% dans le groupe 1 (N=115)

- 64% dans le groupe 2 (N= 75)

La différence entre les 2 groupes (groupe 1 - groupe 2) est de 6% (-7%,20%)

Les modifications moyennes de la numération des lymphocytes CD4 par rapport à l'entrée dans l'étude ont été de :

- +185 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir / ritonavir une fois par jour

- +196 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir / ritonavir deux fois par jour.

Les résultats obtenus sur le critère principal de jugement sont du même ordre que ceux obtenus dans les autres études réalisées avec lopinavir/ritonavir.

Cas particulier : chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB

L'efficacité et la tolérance de TRUVADA n'ont pas été établies pour le traitement de l'infection chronique à VHB. Des études pharmacodynamiques ont montré que l'emtricitabine et le ténofovir DF, individuellement et en association, étaient actifs sur le VHB.

Une expérience clinique limitée suggère que l'emtricitabine et le ténofovir DF exercent une activité anti-VHB quand ils sont administrés dans le cadre d'une association antirétrovirale pour contrôler l'infection VIH.

Aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients prétraités infectés par le VIH1.

Tolérance

Etude ouverte, de non infériorité, (étude GS-01-934) ayant comparé chez 509 patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviraux

A 24 semaines (analyse intermédiaire),

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans le groupe ténofovir DF + emtricitabine ont été : vertige, nausée et diarrhée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) dans le groupe zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) ont été : nausée, vertige et insomnie.

La fréquence des effets indésirables liés probablement au traitement a été plus élevée dans le groupe COMBIVIR (45%) que dans le groupe emtricitabine et ténofovir (30 %) notamment :

- nausées : 25% versus 11 %
- vomissements : 7 % versus 2 %
- anémie : 6 % versus 0 %

2 patients (<1%) du groupe emtricitabine et ténofovir et 16 patients (6 %) du groupe COMBIVIR ont eu des effets indésirables sévères de grade 3 et 4.

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 patients (9%) dans le groupe lamivudine + zidovudine.

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

Les profils de tolérance rénale et osseuse ont été comparables dans les deux groupes.

Etude ouverte (étude M02-418) ayant évalué l'efficacité de l'emtricitabine et du ténofovir en 1 prise par jour en association à l'inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir (KALETRA)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les 2 groupes ont été nausée et diarrhée.

Résistance :

Une résistance a été observée *in vitro* et chez certains patients infectés par le VIH-1 à la suite de la survenue de la mutation M184V/I lors d'un traitement par emtricitabine et de la mutation K65R lors d'un traitement par ténofovir DF.

Aucune autre voie de résistance à l'emtricitabine ou au ténofovir DF n'a été identifiée.

Les virus résistants à l'emtricitabine porteurs de la mutation M184V/I ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité à la didanosine, la stavudine, le ténofovir et la zalcitabine.

La mutation K65R peut également être sélectionnée par l'abacavir, la didanosine et la zalcitabine ; elle se traduit par une diminution de la sensibilité à ces agents et à la lamivudine, à l'emtricitabine et au ténofovir.

Le ténofovir DF ne doit pas être administré à des patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R.

Les patients dont le VIH-1 exprimait au moins 3 résistances associées aux analogues de la thymidine (TAMs) comprenant les mutations M41L ou L210W de la transcriptase inverse, ont présenté une sensibilité réduite au traitement par le ténofovir DF.

3.2 Effets indésirables (cf. RCP)

Les données de deux études cliniques pendant lesquelles l'emtricitabine et le ténofovir DF ont été co-administrés n'ont pas montré de nouveau type d'effet indésirable par rapport aux effets déjà observés avec chacun des agents utilisés séparément.

Les effets indésirables dont la relation au traitement par les composants de Truvada a été considérée comme au moins plausible, lors des études cliniques et depuis leur commercialisation, sont présentés ci-dessous (très fréquents 1/10), fréquents 1/100 et < 1/10) :

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquents : neutropénie

Affections du système immunitaire :

Fréquents : réaction allergique

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Très fréquents : hypophosphatémie

Fréquents : hypertriglycéridémie, hyperglycémie

Des cas d'acidose lactique, généralement associés à une stéatose hépatique ont été rapportés lors de l'administration d'analogues nucléosidiques

Affections psychiatriques :

Fréquents : insomnie

Affections du système nerveux :

Très fréquents : vertiges, céphalées

Fréquents : rêves anormaux

Affections gastro-intestinales :

Très fréquents : diarrhée, nausées, vomissements

Fréquents : flatulences, dyspepsie, douleurs abdominales, élévation des lipases sériques, élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique

Affections hépatobiliaires :

Fréquents: hyperbilirubinémie, augmentation des enzymes hépatiques dont ASAT (aspartate aminotransférase) et/ou ALAT (alanine aminotransférase) et de la gamma glutamyl transférase (gamma GT)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquents : éruption, prurit, éruption maculopapuleuse, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, dyschromie cutanée (hyperpigmentation)

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Très fréquents : élévation de la créatine kinase

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Fréquents : douleur

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie.

Les traitements par association d'antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

3.3 Conclusion

Par rapport à l'association fixe COMBIVIR (zidovudine - lamivudine) en 2 prises par jour, l'efficacité virologique de l'association non fixe (emtricitabine et ténofovir DF) des 2 composants de TRUVADA en 1 prise par jour est en faveur d'une non infériorité à 24 semaines en analyse intermédiaire chez les patients naïfs de traitement.

Le profil de tolérance observé dans l'étude comparative à 24 semaines, doit être confirmé par les résultats de l'étude à 48 semaines.

Aucune étude comparative n'a été réalisée versus KIVEXA (association fixe d'abacavir et de lamivudine en 1 prise par jour), compte tenu du caractère simultané du développement des 2 spécialités.

La firme s'est engagée à fournir à l'Agence européenne:

- les résultats à 48 semaines de l'étude GS-01-934 chez les patients naïfs de traitement
- une étude chez les patients prétraités virologiquement contrôlés
- une étude chez l'insuffisant rénal
- des données d'observance démontrées dans les études

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.

En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'infection VIH est important. Cependant, le traitement par TRUVADA ne concernant qu'une partie des patients (patients infectés par VIH -1 et traités par une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir DF), le fardeau est modéré.

Il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité par rapport à la prise séparée des deux principes actifs (ténofovir DF et emtricitabine) en raison notamment de l'absence de donnée comparative démontrant une amélioration de l'observance avec TRUVADA. De plus, TRUVADA n'apporte pas de réponse à un besoin de santé publique qui serait de disposer d'un traitement améliorant l'observance.

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

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'une association d'antirétroviral.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités actuellement disponibles emtricitabine (EMTRIVA) et ténofovir (VIREAD), 1 gélule et 1 comprimé pelliculé en 1 prise par jour, l'association fixe TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF) en 1 prise par jour n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu chez les patients adultes ne nécessitant pas d'ajustement posologique.

La Commission souligne que :

- l'efficacité virologique de l'association non fixe des 2 composants de TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF) en 1 prise par jour est en faveur d'une non infériorité par rapport à celle de l'association fixe COMBIVIR (lamivudine + zidovudine) en 2 prises par jour à 24 semaines (en analyse intermédiaire).
- les résultats à 48 semaines de l'étude comparant l'association non fixe des 2 composants de TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF) versus l'association fixe COMBIVIR (lamivudine + zidovudine) seront examinés très prochainement par l'agence européenne.

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 de 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 ARV 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 IN	+	1 INN	ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Lamivudine ⁽¹⁾ ou Emtricitabine		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		
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'évènements 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.

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 5000 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 log₁₀) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ ; 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 TRUVADA dans la stratégie thérapeutique

TRUVADA fait partie des associations d'inhibiteurs nucléosidiques ou nucléosidique et nucléotidique utilisés dans le cadre des traitements recommandés en première intention.

TRUVADA constitue une autre possibilité thérapeutique avec une simplification du schéma d'administration des 2 inhibiteurs, nucléosidique et nucléotidique déjà disponibles.

TRUVADA ne doit pas être administré conjointement à d'autres médicaments contenant de l'emtricitabine, du ténofovir DF ou d'autres analogues de la cytidine tels que la lamivudine et la zalcitabine .

Une surveillance attentive de la fonction rénale (créatininémie et phosphatémie) est recommandée avant l'instauration du traitement par TRUVADA, toutes les 4 semaines pendant la première année de traitement, puis tous les 3 mois.

TRUVADA doit être évité chez les patients prétraités par antirétroviraux et porteurs de souches du VIH-1 présentant la mutation K65R.

La Commission précise que les associations fixes d'inhibiteurs nucléosidiques actuellement commercialisées, COMBIVIR (zidovudine-lamivudine) et KIVEXA (abacavir-lamivudine), ont des profils de tolérance différents de celui de l'association non fixe des 2 composants de TRUVADA (emtricitabine et ténofovir DF).

En effet en termes de suivi et de poursuite du traitement initial, selon avis d'expert TRUVADA pourrait être préférentiellement prescrit en première intention en raison de ses moindres effets indésirables digestifs que COMBIVIR.

Les 2 principes actifs de TRUVADA, emtricitabine et ténofovir DF sont recommandés, de même que l'inhibiteur nucléosidique, la lamivudine, dans la prise en charge thérapeutique des patients coinfectés VIH / VHB par le groupe d'experts – (Rapport 2004 sous la direction de Jean-François Delfraissy et par la Conférence de Consensus Européenne du 1^{er} et 2 mars 2005 / 1 ère conférence de consensus européenne sur le traitement de L'hépatite C et l'hépatite B chez les patients HIV co-infectés).

4.4 Population cible

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

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

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).

Selon cette base de données au 4^{ème} trimestre 2002 :

- 81% des patients infectés par le VIH sont traités
- 27% des patients infectés reçoivent une trithérapie ou une quadrithérapie comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 16 500 à 47 500 patients la population cible de cette association fixe d'un inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse.

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 à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté à 30 jours de traitement..

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %