

COMMISSION DE LA TRANSPARENCEAVIS8 juillet 2009**REYATAZ 50 mg/1,5 g poudre orale**

3640467 : B/1 flacon 180 g avec cuillère-mesure

REYATAZ 150 mg gélules B/60

3640438 : B/60 gélules -plaquettes thermoformées

REYATAZ 200 mg gélules B/60

3640450 : B/60 gélules -plaquettes thermoformées

REYATAZ 300 mg gélules B/30

3848794 : B/ 30 gélules -plaquettes thermoformées

3848788 : B/ 30 gélules - flacon

Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB

atazanavir

Code ATC : J05AE08

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM :

REYATAZ 150 mg, gélule - REYATAZ 200 mg, gélule - REYATAZ 50 mg/1,5 g, poudre orale : 2 mars 2004 - rectificatif 20 juin 2008

REYATAZ 300 mg, gélule : 17 avril 2008 - rectificatif 20 juin 2008

Procédure centralisée

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les patients naïfs de traitement

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

atazanavir

1.2. Indication

« REYATAZ est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte ».

Rappel :

« Chez les patients prétraités par des antirétroviraux, la démonstration de l'efficacité est basée sur une étude comparant REYATAZ 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour à l'association lopinavir/ritonavir, chaque bras étant associé au ténofovir (voir rubriques 4.8 et 5.1 du RCP).

Sur la base des données virologiques et cliniques disponibles, aucun bénéfice n'est attendu chez les patients ayant des souches virales multi résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations).

Le choix d'un traitement par REYATAZ chez les patients prétraités devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

1.3. Posologie

Le traitement devra être initié par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Adultes : la dose recommandée de REYATAZ est 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture. Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir (voir rubrique 4.5 et 5.1).

Si REYATAZ en association avec le ritonavir est administré avec de la didanosine, il est recommandé de prendre la didanosine 2 heures après REYATAZ associé au ritonavir. REYATAZ associé au ritonavir doit être pris avec de la nourriture (voir rubrique 4.5).

Nourrissons, enfants et adolescents : L'efficacité et la tolérance de REYATAZ chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2).

Patients présentant une insuffisance rénale: aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Patients présentant une insuffisance hépatique :

REYATAZ associé au ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, REYATAZ associé au ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. REYATAZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Voie d'administration : voie orale. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. REYATAZ poudre orale est disponible pour les patients qui ne peuvent pas avaler les gélules.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

- J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
- J05 : Antiviraux à usage systémique
- J05A : Antiviraux à action directe
- J05AE : Inhibiteurs de la protéase
- J05AE08 : Atazanavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : les inhibiteurs de protéase indiqués chez les patients adultes naïfs de traitement

- fosamprénavir/ritonavir* : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir/ritonavir : CRIXIVAN gélules,
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- saquinavir mésylate /ritonavir* : INVIRASE gélules
- lopinavir / ritonavir* : KALETRA comprimés pelliculés et solution buvable
- darunavir /ritonavir* : PREZISTA comprimés pelliculés (en cours d'examen chez les patients naïfs de traitement)

* inhibiteurs de protéase à utiliser préférentiellement dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral selon le rapport « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

- Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr) et son addendum du 20 avril 2009 joint en annexe 1.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement des patients adultes naïfs de traitement infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse

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

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse

- ténofovir : VIREAD comprimés

Inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse

- 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 nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimé

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier clinique comporte une étude ouverte de phase III de non-infériorité comparant l'efficacité à 48 semaines de latazanavir (REYATAZ) associé au ritonavir à celle du lopinavir/ritonavir (KALETRA) chez les patients adultes naïfs de traitement antirétroviral infectés par le virus de l'immunodéficience humaine VIH-1 (étude CASTLE AI424-138)¹.

Les données complémentaires de suivi à long terme à 96 semaines sont actuellement en cours d'évaluation à l'EMEA.

Objectif :

L'objectif principal de l'étude était de démontrer la non-infériorité de l'efficacité virologique et immunologique de cette spécialité atazanavir (REYATAZ) associé au ritonavir en 1 prise/j versus lopinavir/ritonavir (KALETRA) en deux prises/j chez 883 patients ayant une charge virale VIH > 5 000 copies/ml.

Ces traitements étaient associés dans les 2 groupes à la combinaison fixe ténofovir/emtricitabine (TRUVADA).

Méthode :

La durée prévue de traitement était de 96 semaines.

- Groupe atazanavir (REYATAZ) associé au ritonavir
- Groupe lopinavir/ritonavir (KALETRA)

Deux stratifications ont été réalisées : une stratification sur la charge virale (ARN-VIH < 100 000 copies/ml ; > 100 000 copies/ml) et une stratification selon la région géographique à l'inclusion (Afrique, Asie, Europe, Amérique du nord, Amérique du sud)

Critères d'inclusion :

- Patients présentant une charge virale ≥ 5 000 copies / ml
- Hommes et femmes âgés de 18 ans et plus.

Critères d'exclusion, notamment :

- Femmes enceintes ou allaitant.
- Présence d'une infection opportuniste liée au VIH nouvellement diagnostiquée ou toute condition médicale nécessitant un traitement d'attaque au moment du screening.
- Primo-infection VIH suspectée.
- Traitement antirétroviral antérieur pendant une semaine ou plus.
- Patients atteints du syndrome de Cushing.
- Hépatite aiguë confirmée ou suspecte dans les 30 jours précédent l'entrée dans l'étude.
- Neuropathie périphérique active.
- Existence d'une myocardiopathie (quelle qu'en soit la cause) ou d'une maladie cardiovasculaire significative, comme une cardiopathie ischémique instable.
- Trouble connu de la conduction cardiaque cliniquement significatif.

Traitements :

Les traitements utilisés dans l'étude étaient :

- groupe atazanavir associé au ritonavir : atazanavir gélule 150 mg : 2 gélules une fois par jour et ritonavir capsule molle 100 mg : 1 capsule une fois par jour (= 1 prise par jour)
- groupe lopinavir/ritonavir : lopinavir/ritonavir : capsule molle, 133.3/33.3 mg : 3 capsules deux fois par jour (= 2 prises par jour)

¹ Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J et al. Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study. Lancet. 2008;372(9639): 646-655.

Les traitements étaient associés à la combinaison fixe : ténofovir/emtricitabine comprimé pelliculé (TRUVADA) : 1 comprimé 300/200 mg une fois par jour (= 1 prise par jour)

Analyse statistique :

L'analyse statistique était prévue en hypothèse de non-infériorité.

La non-infériorité d'atazanavir associé au ritonavir par rapport à lopinavir/ritonavir était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les 2 groupes de traitement était supérieure au seuil prédéfini de -10%.

Critère principal de jugement :

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique \leq 50 copies/ml à 48 semaines de traitement.

Critères secondaires de jugement, notamment :

- Pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique \leq 50 copies/ml en fonction de la charge virale
- Pourcentage de patients avec ARN-VIH-1 avec une charge virale plasmatique $<$ 400 copies/ml
- Variation moyenne de la charge virale par rapport à l'inclusion
- Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion.

Caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction des groupes de traitement :

	Atazanavir + ritonavir N = 440	Lopinavir/ritonavir N = 443
Age, médiane (min-max)	34 (19 -72)	36 (19 -71)
Femme, n (%)	138 (31)	139 (31)
Stade CDC : C SIDA, n (%)	19 (4)	24 (5)
ARN -VIH \log_{10} copies/mL, médiane (min-max)	5,01 (2,60 – 5,88)	4,96 (3,32 – 5,88)
ARN – VIH \geq 100 000 copies/mL, n (%)	225 (51)	208 (47)
CD4 cells/mm ³ , médiane (min –max)	205 (2 – 794)	204 (4 – 810)
CD4 < 50 cellules/ml, n (%)	58 (13)	48 (11)
Co-infection Hépatites B et/ou C, n (%)	61 (14)	51 (12)

La population incluse dans les études était à un stade avancé de l'infection VIH-1 : charge virale élevée (médiane de l'ordre de 80 000 copies/ml à 100 000 copies/ml) et faible taux de CD4 (médiane de l'ordre de 200×10^6 cellules/l).

Résultats à 48 semaines :

Critères	Atazanavir+ ritonavir N=440	Lopinavir/ ritonavir N=443	Différence entre les traitements (IC 95%)
Critère principal			
CV* < 50 copies/mL	% (n/N)	% (n/N))	
Analyse per protocole	86 (338/392)	89 (332/372)	- 3,0 (-7,6 ; 1,5)
Analyse intention de traiter	78 (343/440)	76 (338/443)	1,7 (-3,8 ; 7,1)
Critères secondaires			
CV< 50 copies/ml (en fonction de la charge virale à l'inclusion)	% (n/N)	% (n/N)	
<i>Analyse per protocole :</i> - Patients CV < 100 000 copies/ml à l'inclusion - Patients CV ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	92 (176/192) 81 (162/200)	95(173/183) 84(159/189)	N.A N.A
<i>Analyse en intention de traiter</i> - Patients CV < 100 000 copies/ml à l'inclusion - Patients CV ≥ 100 000 copies/ml à l'inclusion	82 (179/217) 74 (164/223)	81 (177/218) 72 (161/225)	N.A N.A
CV< 400 copies/ml	% (n/N)	% (n/N)	
<i>Analyse per protocole</i>	95 (377/398)	96% (365/379)	-1,8 (-5,1 ; 1,5)
<i>Analyse intention de traiter</i>	86% (377/440)	82% (365/443)	3,3 (-1,5 ; 8,1)
Augmentation moyenne des CD4 entre l'inclusion et S 48 (cellules /mm³) (Analyse en intention de traiter)	203 (370)	219 (363)	- 16,4(-35,9 ; 3,1)
Réduction moyenne de la CV entre l'inclusion et S48 (log10 copies/ml) (Analyse en intention de traiter)	-3,09 (397)	-3,13 (379)	N.A

IC 95% : intervalle de confiance de la différence observée entre les 2 traitements - N.A : non analysé

Analyse en intention de traiter : données non renseignées = échec

A 48 semaines de traitement, l'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans le groupe atazanavir associé au ritonavir, a été non-inférieure à celle observée dans le groupe lopinavir/ritonavir :

- dans l'analyse per protocole, le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml (critère principal de jugement) a été de 86% (338/392) dans le groupe atazanavir associé au ritonavir versus 89% (332/372) dans le groupe lopinavir / ritonavir (différence = - 3,0 ; IC 95% [-7,6 ; 1,5]).

- dans l'analyse en intention de traiter, le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml (critère principal de jugement) a été de 78% (343/440) dans le groupe atazanavir associé au ritonavir versus 76% (338/443) dans le groupe lopinavir / ritonavir (différence = 1,7 ; IC95% [-3,8 ; 7,1]).

3.2. Tolérance

Chez les patients naïfs de traitement, le profil de tolérance a été comparable à celui observé chez les patients prétraités.

Les arrêts de traitement dus aux effets indésirables jusqu'à la semaine 48 ont été de 2% (11/441) dans le groupe atazanavir associé au ritonavir et de 3% (15/437) dans le groupe lopinavir/ritonavir.

Dans l'étude CASTLE (AI424-138) chez les patients naïfs, les effets indésirables de grades 2-4, observés plus fréquemment dans le groupe atazanavir associé au ritonavir que dans le groupe lopinavir / ritonavir (différence ≥4%) ont été :

- une élévation de la bilirubine totale signalée majoritairement comme une élévation de la bilirubine non conjuguée : 6% (26/441) versus 0% (0/437)
- un ictère : 4% (16/441) versus 0% (0/437).

Ces effets indésirables ont entraîné une interruption de traitement chez 3 /441 patients dans le groupe atazanavir associé au ritonavir.

En revanche, les effets indésirables suivants de grades 2-4 ont été observés moins fréquemment dans le groupe atazanavir associé au ritonavir que dans le groupe lopinavir/ritonavir :

- les effets indésirables gastro-duodénaux, nausées : 4% (17/441) versus 8% (33/437) et diarrhée : 2% (10/441) versus 11% (50/437)
- les hypertriglycéridémies : <1% (3/441) versus 4% (18/437).

Par rapport à l'augmentation moyenne des paramètres lipidiques observés dans les 2 groupes de traitement, il existe une différence significative en faveur du groupe atazanavir associé au ritonavir sur le cholestérol total et les triglycérides :

Augmentation moyenne (%) des paramètres lipidiques de l'inclusion à la semaine 48:

	Atazanavir+ ritonavir N=372 (%)	lopinavir/ ritonavir: N=335 (%)
Cholestérol total*	+13%	+25%
Cholestérol LDL	+14%	+19%
Cholestérol HDL	+29%	+37%
Triglycérides*	+15%	+52%

*atazanavir + ritonavir versus lopinavir/ ritonavir: p <0.0001

Par ailleurs la fréquence des effets indésirables rénaux et des rashes cutanés étaient comparables dans les 2 groupes de traitement.

Expérience acquise depuis la mise sur le marché du médicament (Extrait RCP) :

« Depuis la mise sur le marché du médicament, des cas de torsades de pointes, de prolongement de l'intervalle QT, de diabète sucré, d'hyperglycémie, de néphrolithiasis, et de troubles de la vésicule biliaire dont la cholélitiasis, la cholangiectasie et la cholestase dont la fréquence n'est pas connue, ont été rapportés ».

3.3. Résistance

Patients naïfs de traitement antirétroviral (Extrait RCP) :

« Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, la substitution I50L, parfois en association avec la mutation A71V, correspondait à une résistance à l'atazanavir.

Une résistance phénotypique à l'atazanavir a été retrouvée chez tous les clones viraux recombinants contenant la substitution I50L. Les niveaux des résistances ont varié de 3,5 à 29 fois.

La présence des substitutions I50L et I50V, correspondant respectivement à une résistance sélective à l'atazanavir et à l'amprénavir, n'a pas entraîné de résistance croisée entre l'atazanavir et l'amprénavir.

La substitution N88S a rarement été observée chez des patients en échec virologique lors d'un traitement par l'atazanavir. Alors qu'elle peut contribuer à une diminution de la sensibilité à l'atazanavir quand celle-ci apparaît avec d'autres substitutions de la protéase, dans les études cliniques, la N88S seule n'a pas entraîné de résistance phénotypique à l'atazanavir et elle n'a pas eu d'impact systématique sur l'efficacité clinique. »

3.3. Conclusion

Chez les patients naïfs, l'efficacité virologique et immunologique et la tolérance de REYATAZ (atazanavir) associé au ritonavir ont été comparées à celles de KALETRA (lopinavir/ritonavir) en association à une combinaison fixe de 2 inhibiteurs nucléosidique et nucléotidique, TRUVADA ténofovir/emtricitabine), dans le cadre d'une étude ouverte de phase III (étude CASTLE AI424-138).

Après 48 semaines de traitement, l'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal) a été non inférieure dans le groupe REYATAZ (atazanavir) associé au ritonavir à celle observée dans le groupe KALETRA (lopinavir/ritonavir) : 86% versus 89% (-2,9 ; IC 95% [-7,5 ; 1,6]).

En termes de tolérance, les hyperbilirubinémies non conjuguées et l'ictère ont été plus fréquemment observés dans le groupe REYATAZ (atazanavir) associé au ritonavir que dans le groupe KALETRA (lopinavir/ritonavir) :

- une élévation de la bilirubine totale signalée majoritairement comme une élévation de la bilirubine non conjuguée : 6% (26/441) versus 0% (0/437)
- un ictère : 4% (16/441) versus 0% (0/437).

En revanche, par rapport au groupe lopinavir / ritonavir (KALETRA), la fréquence de la diarrhée a été moindre et la tolérance lipidique de l'atazanavir (REYATAZ) associé au ritonavir a été plus favorable avec une moindre augmentation du cholestérol total et des triglycérides cependant sans conséquence démontrée sur le risque cardiovasculaire.

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.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux. Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients naïfs de traitement.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population plus restreinte correspondant à l'extension de l'indication (adultes infecté par le VIH-1 naïfs de traitement), ce fardeau est faible à modéré.

Il existe un besoin thérapeutique médicamenteux identifié comme prioritaire pour réduire la morbi-mortalité liée à l'infection à VIH.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de REYATAZ sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, au vu des données disponibles, il est attendu de REYATAZ un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1. Cet impact serait, au mieux, faible à l'échelle populationnelle.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il est attendu un intérêt de santé publique pour REYATAZ. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En association à d'autres antirétroviraux, chez les patients adultes naïfs de traitement, l'efficacité virologique, immunologique et la tolérance de REYATAZ (atazanavir) gélules associé au ritonavir ont été comparées à celles de KALETRA (lopinavir/ritonavir) capsules molles dans le cadre d'une étude ouverte de phase III de non-infériorité.

La Commission précise que la présentation du médicament de comparaison n'est plus commercialisée depuis janvier 2009 et remplacée par KALETRA comprimés pelliculés.

REYATAZ (atazanavir) associé au ritonavir présente notamment les caractéristiques suivantes par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) capsules molles :

- une efficacité virologique non-inférieure
- une moindre incidence de la diarrhée
- un profil de tolérance lipidique plus favorable cependant sans conséquence démontrée sur le risque cardiovasculaire
- des hyperbilirubinémies non conjuguées et des icteres plus fréquents
- un schéma d'administration simplifié (en 1 prise au lieu de 2 prises par jour) nécessitant cependant une contrainte, la prise séparée de ritonavir qui doit être conservé au réfrigérateur.

En conséquence, REYATAZ (atazanavir) associé au ritonavir n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) chez les patients adultes naïfs de traitement.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH

- D'après le rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr) : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts».

Points forts :

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ (A).

- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (Alla).
- La persistance d'une réPLICATION virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (Allb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (Alla).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (Alli). L'avis d'une équipe expérimentée est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées. (A III)

Le groupe d'experts recommande²

En ce qui concerne le premier traitement antirétroviral

- de réaliser un test génotypique de résistance lors du diagnostic de l'infection à VIH et de fonder le choix du premier traitement en tenant compte de ces données (Alla).
- chez les patients symptomatiques (infection opportuniste en dehors de la tuberculose, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993, incluant une néphropathie liée au VIH), de débuter un traitement antirétroviral *dans les deux semaines*, en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (Alla) ;
- chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 CD4/mm³, de débuter sans délai un traitement antirétroviral associé à une prophylaxie des infections opportunistes (Alla).
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 compris entre 200 et 500/mm³ :
 - de débuter un traitement antirétroviral dès que le taux de CD4 atteint 350/mm³ (Alla) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (Blb).
 - de considérer l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients ayant un taux de CD4 > 350/mm³ lorsque la charge virale est > 100 000 copies/mL (Alla), lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le pourcentage de CD4 est < 15%, en cas de co-infection par le VHC ou par le VHB, en cas de néphropathie liée au VIH, chez les sujets de plus de 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardio-vasculaires.
- chez les patients asymptomatiques ayant un taux de CD4 supérieur à 500/mm³ :
 - de ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particuliers, en l'absence de données suffisantes (CIII).

- Associations à utiliser préférentiellement

Trithérapie avec IP Choisir un médicament dans chaque colonne	Commentaires ⁽¹⁾	
Abacavir ⁽²⁾ Ténofovir	Lamivudine Emtricitabine Atazanavir/r Fosampénavir/r Lopinavir/r	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada® ATV/r : 300/100 mg × 1 FPV/r : 700/100 mg × 2 LPV/r : 400/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾ Ténofovir Didanosine	Lamivudine Emtricitabine Efavirenz	Abacavir/lamivudine : Kivexa® Ténofovir/emtricitabine : Truvada® 600 mg × 1, de préférence le soir

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-I.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Autres options

²Gradation des recommandations :

- A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

- I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; métanalyses d'essais randomisés
II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; métanalyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé

Autres options	Commentaires
2 INTI Zidovudine/lamivudine (Combivir®)	Intérêt démontré au cours de la grossesse mais risque plus élevé d'anémie et de toxicité mitochondriale
IP/r Saquevir/r 1 000/100 mg 2 fois par jour	Bonne tolérance lipidique, mais peu de données disponibles
INNTI Névirapine	Alternative possible à l'efavirenz, notamment en cas d'intolérance ou de syndrome dépressif. Respecter les précautions d'emploi et l'administration en deux prises quotidiennes après 2 semaines à demi-dose

En ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace

- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est < 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII), et de ne pas incorporer dans un traitement de relais, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (Ala).
- Si la modification d'une première trithérapie avec IP/r efficace est souhaitée, pour des raisons de tolérance et/ou d'observance :
 - d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala).
 - de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla).
 - de ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r (Ala).
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents (Ala).

- Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Rapport 2008
(recommandations du groupe d'experts)
Addendum version du 20 avril 2009 : voir en annexe 1.

4.3.2. Place de la spécialité REYATAZ chez les patients naïfs dans la stratégie thérapeutique

Compte-tenu des résultats observés dans l'étude CASTLE AI424-138, cette spécialité en association à d'autres antirétroviraux peut être utilisée chez des patients naïfs de traitement.

REYATAZ co-administré avec le ritonavir et associé à d'autres antirétroviraux constitue une nouvelle alternative thérapeutique chez des patients naïfs de traitement et fait partie des inhibiteurs de protéase à associer préférentiellement lors d'un premier traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase.

4 .4 Population cible

Estimation de la population cible des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement :

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place dans la stratégie thérapeutique d'une part et des données disponibles d'autre part, la population cible a été estimée sur la base d'une estimation du nombre de personnes prises en charge pour l'infection à VIH, naïves de traitement et débutant un traitement comportant un inhibiteur de protéase. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2007.

Le nombre de personnes séropositives vivant en France en 2007 est estimé à 140 000³. On estime qu'environ 30% de ces personnes ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge⁴. On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de personnes séropositives diagnostiquées en 2007. Il est cependant probable qu'une fraction

³UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp (consulté le 05/02/2009).

⁴ Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

de ces 98 000 personnes séropositives ne répondent pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux. Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement antirétroviral mais du fait de l'ignorance de leur séropositivité, elles ne peuvent pas bénéficier de traitement.

Par ailleurs, 86 485 personnes bénéficiaient de l'ALD pour infection à VIH fin 2007 pour le régime général de l'assurance maladie⁵. Compte tenu du fait qu'à la fin 2007, le régime général couvrait environ 88 % de la population vivant en France, on peut estimer à 98 000 le nombre de personnes prises en charge pour une infection à VIH à fin 2007, un chiffre donc tout à fait comparable à celui estimé ci-dessus, ce qui conforte dans la robustesse des estimations.

Selon la base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH⁶ le pourcentage de patients naïfs de traitement étant traités par une première ligne de traitement était de 3,8% (1834/48410) des patients suivis en 2005. En appliquant ce pourcentage aux 98 000 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2007, on peut estimer à 3 700 le nombre de patients adultes naïfs de traitement débutant une première ligne de traitement en 2007. Le pourcentage de patients naïfs qui recevaient une trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase était de 60% en 2005. Si on applique ce pourcentage au chiffre de 3 700 ci-dessus, on peut estimer à 2 250 par an le nombre de patients naïfs de traitement débutant un traitement de première ligne comprenant un inhibiteur de protéase.

En conséquence la population cible peut être estimée à environ 2 250 patients par an. Ce nombre de patients pourrait augmenter au cours du temps compte tenu de l'accumulation progressive du nombre de patients maintenus en traitement de première ligne pendant plus d'un an, ainsi que de l'évolution des conditions de mise en route d'un premier traitement.

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.4.1. Conditionnement :

les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription

4.4.2. Taux de remboursement : 100 %

5 Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. Points de repère 2008;20:1-8. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_reperes_n_20.pdf (consulté le 14/05/2009).

6 Costagliola D. Epidémiologie clinique et traitement de l'infection à VIH. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. N°15, septembre 2007. Paris : InsERM. Disponible sur : http://www.ccde.fr/_fold/fi-1197641440-907.pdf (consulté le 14/05/2009).

Annexe 1

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH Rapport 2008(recommandations du groupe d'experts) Addendum du 13 avril 2009 au chapitre 5 : Traitement antirétroviral Version 2 du 20 avril 2009

Cette version remplace celle du 13 avril 2009 ; elle prend en compte (page 5, 2^{ème} alinéa) la prescription d'abacavir chez les patients naïfs de traitement antirétroviral, et rappelle que, compte tenu des données disponibles, les recommandations de traitement antirétroviral ne sont pas modifiées chez l'enfant.

Le groupe d'experts publie cet addendum, en raison de données nouvelles rendues disponibles depuis la parution du rapport en juillet 2008, à l'occasion de communications présentées au congrès international du sida en août 2008, à l'ICAAC/IDSA en octobre 2008 et à la CROI en février 2009.

1. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix de l'inhibiteur de protéase »

Darunavir/r

Le darunavir/r (DRV/r) a été évalué en comparaison au lopinavir/r (LPV/r) dans le cadre de l'essai randomisé ARTEMIS chez 689 patients naïfs (1) à la dose de 800/100 mg une fois par jour. Sur le plan de l'efficacité virologique, la non-infériorité du DRV/r a été démontrée. Une efficacité virologique supérieure a également été montrée dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100.000 copies/ml. L'efficacité immunologique est similaire. La tolérance clinique, notamment digestive, et la tolérance lipidique sont meilleures. A S96, la non-infériorité de DRV/r qd par rapport à LPV/r a été confirmée. En outre, la supériorité de DRV/r sur LPV/r a été démontrée, résultant à la fois d'une efficacité virologique supérieure et d'un moindre taux d'arrêt pour effets indésirables. Enfin, la tolérance gastro-intestinale et lipidique était meilleure pour DRV/r que pour LPV/r [Mills A, ICAAC/IDSA 2008, Abs. H-1250c]. Il est à noter que, chez la plupart des patients traités avec le LPV/r, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés soient disponibles. Par ailleurs, les patients traités avec le LPV/r ont reçu soit LPV/r 400/100 mg deux fois par jour, soit LPV/r 800/200 mg une fois par jour. En décembre 2008, le DRV a obtenu l'AMM en France en premier traitement antirétroviral, à la dose de 800 mg avec 100 mg de ritonavir en une prise quotidienne.

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour représente une des options d'inhibiteurs de protéase (IP) à utiliser préférentiellement pour le traitement initial (dès qu'il sera disponible sous la forme de comprimés à 400 mg), en particulier chez les patients dont la charge virale plasmatique est supérieure à 100.000 copies/ml.

Saquinavir/r

Le saquinavir/r (SQV/r) à la dose de 1000 mg/100 mg 2 fois par jour a été comparé au LPV/r dans l'essai Gemini (2) en association avec ténofovir/emtricitabine (TDF/FTC). La non-infériorité du SQV/r a été démontrée sur le plan virologique. La tolérance lipidique est un peu meilleure, notamment pour ce qui est des triglycérides. Les échecs virologiques (2 charges virales [CV] consécutives > 400 copies/ml à S16 ou au delà) étaient au nombre de 11 (7%) sous SQV/r et 5 (3%) sous LPV/r (différence non significative). Dans l'analyse du risque

coronarien en relation avec l'exposition aux antirétroviraux (ARV) effectuée dans D:A:D 2009 et dans l'étude cas-témoin emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4, l'exposition au SQV/r n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'infarctus du myocarde (voir plus loin) [Lundgren J, CROI 2009, Abs. 44LB et Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour constitue une des options d'IP à utiliser préférentiellement pour le traitement initial, en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires.

2. Paragraphe « Schémas validés » – « Le choix des 2 INTI de la trithérapie »

L'association *abacavir + lamivudine*

L'efficacité et la tolérance de l'association abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) ont été confirmées dans plusieurs essais, en association avec l'efavirenz ou un inhibiteur de protéase. L'essai HEAT a permis d'affirmer la non-infériorité de ABC/3TC par rapport à TDF/FTC en association avec le LPV/r en termes d'efficacité virologique [Smith KY, CROI 2008, Abs. 774]. Toutefois, l'essai ACTG 5202 a apporté de nouvelles informations en 2008. Cet essai randomisé contre placebo a inclus 1 858 patients naïfs et compare quatre traitements: 1. efavirenz + TDF/FTC ; 2. efavirenz + ABC/3TC ; 3. atazanavir/r + TDF/FTC ; 4. atazanavir/r + ABC/3TC ; il est toujours en cours en décembre 2008. Fin février 2008, le comité indépendant de surveillance de l'essai a recommandé de lever l'aveugle chez les patients ayant une charge virale initiale supérieure à 100.000 copies/ml, après avoir constaté, dans ce groupe de patients, une efficacité virologique moindre de l'association ABC/3TC comparée à TDF/FTC. L'échec virologique était défini dans cette étude comme une CV confirmée ≥ 1000 copies/ml entre S16 et S24 ou confirmée ≥ 200 copies/ml à S24 ou au delà. Les résultats concernant les 797 patients dont la CV à l'inclusion était > 100.000 copies/ml ont été présentés au congrès international du sida en août 2008. Pour le critère d'efficacité (délai de survenue d'un échec virologique) et pour le critère de toxicité (délai de survenue d'un événement de degré 3 ou 4), le risque relatif de survenue de l'événement est significativement plus important chez les patients du bras ABC/3TC (1,87 et 1,89 respectivement) [P.E. Sax, IAC 2008, Abs. THAB0303].

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- En initiation de traitement chez les patients ayant une charge virale > 100.000 copies/ml, il est prudent d'éviter d'utiliser l'association abacavir/lamivudine en association avec efavirenz ou atazanavir/r.

3. Changement d'un traitement antirétroviral efficace

Dans le rapport de juillet 2008, seules étaient envisagées des situations correspondant à un changement d'une première trithérapie efficace. Les résultats, présentés à la CROI 2009, de 2 essais de substitution chez des patients en succès thérapeutique mais ayant eu des antécédents d'échecs virologiques, méritent d'être examinés.

Les essais SWITCHMRK 1 et 2 ont comparé, chez des patients en succès virologique sous un traitement comportant 2 INTI + LPV/r, la poursuite de ce traitement au remplacement de LPV/r par raltégravir [Eron J, CROI 2009, Abs. 70aLB]. Les patients avec un échec virologique antérieur n'étaient pas exclus de l'essai et le nombre de régimes thérapeutiques antérieurs n'était pas limité. Il y a eu plus d'échecs virologiques dans le bras "changement" que dans le bras "maintien", et la non-infériorité de la stratégie de changement n'a pas été démontrée. A posteriori, il apparaît que plus de la moitié des patients ayant présenté un échappement virologique après changement pour le raltégravir avaient un antécédent d'échec virologique.

L'essai ANRS EASIER est un essai randomisé comparant, chez 170 patients ayant des antécédents d'échec virologique mais en succès virologique sous un traitement comportant un IP/r, un ou deux INTI et enfuvirtide, le maintien du traitement ou le remplacement d'enfuvirtide par raltegravir [De Castro N, CROI 2009, Abs. 572]. Le taux d'échec virologique à 6 mois est faible et identique dans les 2 bras (1 échec dans chaque bras).

En conséquence, le groupe d'experts recommande :

- Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltegravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée (< 50 c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltegravir sont pleinement actifs.

4. Risque coronarien et exposition aux antirétroviraux [nouvelle section]

L'analyse de D:A:D 2008 a montré que l'utilisation récente (en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois) d'ABC ou de didanosine était associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde (IDM) de 90 et 49 p. 100, respectivement, cette augmentation de risque persistant après ajustement supplémentaire sur la CV, le taux de CD4, les lipides, la pression artérielle, la glycémie, la lipodystrophie (3). Dans une analyse réalisée au sein de la cohorte des 2752 patients inclus dans le bras VS (traitement continu) de l'essai SMART, le risque relatif de développer un IDM était de 4,3 (19 cas) pour les patients dont le traitement comportait de l'ABC (sans didanosine) par rapport aux patients dont le traitement ne comportait ni ABC ni didanosine, après ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires habituels (4). Dans cette analyse, il n'y avait pas d'augmentation du risque d'IDM en rapport avec une exposition à la didanosine.

Une analyse actualisée de D:A:D a été présenté à la CROI 2009 [Lundgren J, CROI 2009 Abs. 44LB]. Dans cette analyse prenant en compte 580 IDM (soit une incidence de 3,24/1000 années-patient), il existe toujours une association entre exposition récente à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif de 1,7).

En outre, une association significative est mise en évidence entre exposition cumulée à l'ABC et risque d'IDM (risque relatif = 1,07 par année d'exposition). L'association avec l'exposition à didanosine est toujours retrouvée (risque relatif de 1,41). Dans l'étude castémoins emboîtée dans la cohorte FHDH ANRS CO4 prenant en compte 289 IDM (soit une incidence de 1,24/1000 années-patient) [Lang S, CROI 2009 Abs. 43LB], une association a été mise en évidence entre initiation de l'ABC (première année d'exposition) et risque d'IDM (odds-ratio de 2). Dans la modélisation étaient inclus les facteurs de confusion qui modifient l'association entre risque d'IDM et exposition à l'un ou l'autre des ARV d'au moins 10 % : tabac, antécédent familial coronarien, HTA, usage de drogue intraveineuse, charge virale, rapport CD4/CD8. L'exposition à la didanosine n'a pas été retrouvée comme associée à une majoration du risque d'IDM. Dans ces 2 études, le fait de trouver une augmentation du risque d'IDM pour l'ABC mais pas pour le TDF, alors même que l'utilisation de ces 2 antirétroviraux a été assez similaire sur la période d'étude, plaide en faveur de la causalité du lien. Dans D:A:D et dans FHDH, il n'y a pas d'interaction entre cet effet de l'ABC et le niveau de risque vasculaire, contrairement à ce qui a été observé dans SMART. Dans l'essai STEAL, 357 patients non-porteurs du gène HLA-B*5701 et ayant une CV < 50 copies/ml ont été randomisés pour une simplification des INTI en cours par TDF/FTC (n = 178) ou ABC/3TC (n = 179). Les événements cardio-vasculaires ont été significativement plus fréquents chez les patients sous ABC/3TC [Cooper D, CROI 2009, Abs. 576]. Au total, 4 études mettent en évidence une association entre l'exposition à l'ABC et le risque d'IDM ou d'événements cardiovasculaires (D:A:D, FHDH, SMART, STEAL), et les patients inclus dans ces études avaient en grande majorité été pré-exposés à d'autres INTI avant de recevoir l'ABC. Dans 2 autres études (GSK [A. Cutrell, IAC 2008, Abs. WEAB0106], ACTG A5001 [Benson CA, CROI 2009, Abs. 721]), cette association n'est pas retrouvée. Mais dans ces études reprenant des essais randomisés, les patients étaient en majorité naïfs d'ARV à l'inclusion ;

ils avaient donc une charge virale élevée, et étaient en moyenne 10 ans plus jeunes que ceux des études D:A:D et FHDH. En outre, ces 2 études manquent de puissance. La question reste toutefois posée de savoir si le sur-risque d'IDM concerne l'ensemble des patients recevant de l'ABC ou uniquement ceux non-naïfs à l'initiation d'ABC. Par ailleurs, dans D:A:D 2008 et FHDH, le risque associé à l'exposition à l'ABC semble réversible et non lié à un effet cumulatif. Toutefois, un effet cumulatif est observé dans l'analyse de D:A:D 2009. En outre, on ne sait pas, aujourd'hui, pourquoi la disparition du sur-risque d'IDM au delà d'un an d'exposition à l'ABC n'est observée que dans FHDH, et pourquoi le sur-risque lié à l'exposition à la didanosine n'est observé que dans D:A:D. Par ailleurs, il convient de noter que les données nouvelles n'ont pas d'impact sur les recommandations pédiatriques ; en effet, la problématique du risque cardiovasculaire ne justifie pas de remplacer l'ABC par un des INTI actuellement disponibles chez l'enfant.

Les études D:A:D 2009 et FHDH ont également confirmé l'existence d'un sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée aux IP étudiés à l'exception du SQV que celui-ci soit boosté ou non par le ritonavir. Dans FHDH, le risque relatif significatif d'IDM lié à l'exposition cumulée à un des IP (sauf SQV) parmi nelfinavir, indinavir \pm r, LPV/r, amprenavir-fosamprenavir \pm r est de 1,16 par année d'exposition ; il est de 1,37 pour LPV/r et de 1,52 pour amprenavir-fosamprenavir \pm r. Dans D:A:D 2009, le sur-risque d'IDM lié à l'exposition cumulée à indinavir \pm r ou LPV/r n'est qu'en partie lié à la dyslipidémie. Enfin, dans D:A:D 2009, l'exposition cumulée à efavirenz ou névirapine ne s'accompagne pas d'un sur-risque d'IDM. Il convient, enfin, de garder à l'esprit le poids très important des facteurs de risque habituels, et en particulier les antécédents familiaux et le tabagisme, ainsi que le rôle de facteurs liés à l'infection comme la charge virale ou un rapport CD4/CD8 <1.

En conséquence, le groupe d'experts recommande de prendre en compte le risque cardio-vasculaire, et plus particulièrement coronarien, chez tous les patients infectés par le VIH. A cet effet, les interventions nécessaires pour agir sur les paramètres modifiables (tabac, lipides, glycémie, TA, exercice, régime) doivent être mises en œuvre.

Chez des patients naïfs de traitement, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation concernant le choix de l'abacavir au regard du risque cardiovasculaire.

Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable, il convient d'éviter d'introduire l'abacavir s'il existe une alternative efficace.

Chez des patients ayant un haut niveau de risque cardio-vasculaire (cf. chapitre Complications) et une charge virale indétectable sous un traitement comportant l'abacavir depuis plus d'un an, les données disponibles ne permettent pas d'émettre de recommandation générale sur l'indication de retirer l'abacavir ; une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée.

L'augmentation progressive du risque coronarien avec l'exposition cumulée à certains IP/r (lopinavir/r, fosamprenavir/r) doit être prise en compte. Ceci peut conduire à considérer un changement d'IP, soit au sein de la classe des IP (au profit de saquinavir/r, possiblement atazanavir/r ou darunavir/r mais on ne dispose pas de donnée concernant le sur-risque coronarien lié spécifiquement à l'exposition prolongée à ces 2 derniers IP), soit en changeant de classe d'antirétroviral. Dans cette perspective, une analyse individuelle du rapport bénéfice/risque est recommandée, et il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que le médicament introduit et ceux qui lui seront associés sont pleinement actifs.

Références

- (1) Ortiz R, Dejesus E, Khanlou H, Voronin E, van Lunzen J, ndrade-Villanueva J,et al. Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versuslopinavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-infected patients at week 48. AIDS2008 Jul 31;22(12):1389-97.

- (2) Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J, Ward DJ, Ruxrungtham K, Brunetta J, et al. Gemini: A Noninferiority Study of Saquinavir/Ritonavir Versus Lopinavir/Ritonavir as Initial HIV-1 Therapy in Adults [epub ahead of print][Record Supplied By Publisher]. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009 Feb 12.
- (3) Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration [In Process Citation]. *Lancet* 2008 Apr 26;371(9622):1417-126.
- (4) Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS* 2008 Sep 12;22(14):F17-F24.