



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 juin 2008

REYATAZ 300 mg, gélule
B/30 en flacon PEHD (CIP : 384 878-8)
B/30 en plaquette thermoformée (CIP : 384 879-4)

Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB

Atazanavir

Liste I

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

Date de l'AMM : 17/04/2008

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

Atazanavir

1.3. Originalité

Il s'agit d'un complément de gamme : un nouveau dosage d'atazanavir en 300 mg permettant la prise quotidienne d'une gélule par jour (1x300mg) au lieu de 2 gélules à 150 mg par jour en 1 prise (2x150mg).

1.2. Indication

REYATAZ[®] est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le V.I.H.-1 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux.

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. 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 la protéase (≥ 4 mutations).

Le choix d'un traitement par REYATAZ[®] devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

1.3. Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être débuté par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le V.I.H.

Adultes : la dose recommandée de REYATAZ[®] est 300 mg (REYATAZ est disponible sous forme de gélules dosées à 150 mg, 200 mg et 300 mg) une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture.

Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir.

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.

Nourrissons, enfants et adolescents : l'expérience chez les enfants est limitée.

Patients ayant une insuffisance rénale - Patients ayant une insuffisance hépatique : cf.RCP

Voie d'administration : Voie orale. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir. REYATAZ, poudre orale, est destiné aux patients qui ne peuvent pas avaler les gélules (6 cuillères-mesure/j).

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2008)

- 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 :
REYATAZ, gélule 150 mg et 200mg

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antirétroviraux utilisés en traitement associé :

Inhibiteurs de protéase :

- amprénavir : AGENERASE, capsule et solution orale
- atazanavir : REYATAZ, gélule ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- darunavir : PREZISTA, comprimé pelliculé,
- indinavir : CRIXIVAN, gélule,
- nelfinavir : VIRACEPT, comprimé pelliculé et poudre orale
- ritonavir : NORVIR, capsule molle et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.
- saquinavir mésylate : INVIRASE, gélule
- tipranavir : APTIVUS, capsule molle
- fosamprénavir : TELZIR, comprimé pelliculé et solution buvable
- lopinavir / ritonavir : KALETRA, capsule molle et solution buvable

Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse :

- éfavirenz : SUSTIVA, gélule et solution buvable
- névirapine : VIRAMUNE, comprimé et solution buvable

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse :

- ténofovir : VIREAD, comprimé

Inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse

- abacavir : ZIAGEN, comprimé et solution buvable
- didanosine : VIDEX, gélule et poudre pour suspension buvable
- emtricitabine : EMTRIVA, gélule et solution buvable
- lamivudine : EPIVIR, comprimé et solution buvable
- stavudine : ZERIT, gélule et solution buvable
- zidovudine : RETROVIR, gélule et solution buvable et injectable
- abacavir / lamivudine : KIVEXA, comprimé
- abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR, comprimé
- zidovudine / lamivudine : COMBIVIR, comprimé

Inhibiteur nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA, comprimé

Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide : FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable,

Inhibiteur de l'intégrase :

- *raltégravir* : *ISENTRESS*, comprimé (en cours de procédure)

Antagoniste du récepteur CCR5

- *maraviroc* : *CELESENTRI*, comprimé (en cours de procédure)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Une étude a évalué la bioéquivalence de l'atazanavir 300 mg en gélule 1 fois par jour et de l'atazanavir 2 gélules de 150 mg en 1 prise, associés au ritonavir (1 capsule molle de 100 mg).

L'étude réalisée en ouvert (N=44), comparative, en cross-over, de phase I, a évalué la bioéquivalence sur 2 périodes, atazanavir gélule 300 mg versus 2 gélules à 150 mg .

Les sujets étaient répartis de façon aléatoire pour recevoir une gélule de 300 mg ou 2 gélules 150 mg en une seule prise, les deux dosages ont été co-administrés avec 100 mg de ritonavir , avec 7 jours de « washout » entre chaque période.

Les paramètres pharmacocinétiques observés sur les 2 dosages ont permis de conclure à la bioéquivalence des présentations : 300 mg en 1 gélule et 300mg en 2 gélules de 150 mg.

Des données cliniques complémentaires à 96 semaines en termes virologiques ont été mentionnées dans le chapitre « Propriétés pharmacologiques » de l'AMM. Ces données de traitement ont démontré la durabilité de l'activité antivirale observée initialement à 48 semaines.

3.2. Tolérance

Les données de tolérance de REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour sont limitées dans la mesure où cette association a seulement été évaluée chez 119 patients selon un schéma thérapeutique incluant également le ténofovir à la dose de 300 mg une fois par jour et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse. Si l'on considère que le ténofovir est associé à une diminution des taux plasmatiques d'atazanavir (associé ou non au ritonavir), les données de tolérance issues de cette étude peuvent ne pas refléter pleinement le profil de tolérance de REYATAZ associé au ritonavir lorsque cette combinaison est utilisée dans la pratique clinique en association avec d'autres agents antirétroviraux excluant le ténofovir. Dans ce contexte, une modification du profil de sécurité de REYATAZ ne peut être exclue.

La sécurité et la tolérance de REYATAZ en association avec d'autres médicaments antirétroviraux ont été évaluées au cours d'essais de phase II et III chez 1.597 patients adultes. La majorité de ces patients (1.047) recevaient REYATAZ 400 mg une fois par jour non associé au ritonavir. La durée médiane de suivi du traitement était de 102 semaines dans les essais de phase II et de 48 semaines dans les essais de phase III. Les effets indésirables étaient comparables entre les patients recevant REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour et ceux recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour, à l'exception de l'ictère et des taux plus élevés de bilirubine totale rapportés plus fréquemment chez les patients recevant REYATAZ associé au ritonavir.

Parmi les patients recevant REYATAZ 400 mg une fois par jour ou REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, les seuls effets indésirables toutes sévérités

confondues fréquemment rapportés avec au moins un lien possible avec le traitement par REYATAZ et un ou plusieurs INTI étaient: nausée (24%), maux de tête (10%), et ictère (10%). Chez les patients recevant REYATAZ 300 mg associé au ritonavir 100 mg, la fréquence des ictères était de 17%. L'ictère survenait quelques jours à quelques mois après le début du traitement

3.3. Conclusion

Les paramètres pharmacocinétiques observés sur les 2 dosages ont permis de conclure à la bioéquivalence des présentations : 300 mg en 1 gélule et 300mg en 2 gélules de 150 mg.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

REYATAZ, gélule 300 mg (à la posologie d'une gélule par jour) est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à REYATAZ, gélule 150 mg (à la posologie de 2 gélules par jour en 1 prise) .

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes infectés par le VIH (rapport YENI) ont été publiées en 2006 ; ces recommandations sont actuellement en cours d'actualisation pour 2008.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

D'après : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

POINTS FORTS (1)

- 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 supérieur à 500/mm³ (A).

¹ Gradation 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 ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses 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.

- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- en ce qui concerne le gestion d'un premier traitement efficace :

- de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII) et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (AIIa) ;

- si la simplification d'une première trithérapie avec IP efficace est souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (AIIa) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (AIIa). 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 (BIIa) ; c) de ne pas utiliser l'association de 1 INNTI + 1 IP chez des patients n'ayant pas d'effet indésirable du traitement en cours (AIIa) ;

- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, en dehors du cadre d'essais thérapeutiques (AIIa) ;

- en ce qui concerne les situations d'échec virologique (cf. tableau résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec thérapeutique) :

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;

- d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;

- de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;

- en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;

- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa) ;

Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Echec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<p>Choix préférentiels</p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111,112]</p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs »)</p> <p><i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i></p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r]+INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)</p>
INTI et INNTI et IP/r	<p>Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique)</p> <p><i>Choix IP/r</i> : actif selon le résultat du génotype de résistance : Surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r.</p>

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 les indications et posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.4.2. Taux de remboursement : 100 %