



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 janvier 2008

TRUVADA, comprimés pelliculés

B/30; CIP : 365 656 - 3

Laboratoire GILEAD SCIENCES

ténofovir disoproxil (fumarate de)
emtricitabine

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : : 21/02/2005 – rectificatif d'AMM 24/04/2007

Motif de la demande : Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

emtricitabine
ténofovir disoproxil (fumarate de)

1.2. 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.

1.3. Posologie

cf. R.C.P

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

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.

Truvada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et chez les patients qui nécessitent une hémodialyse car les réductions des doses d'emtricitabine et de ténofovir nécessaires chez ces patients ne peuvent être obtenues avec l'association fixe.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2004)

- 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 nucléosides)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Associations fixes d'inhibiteurs nucléosidiques:

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

Inhibiteurs nucléosidiques (IN) 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
- 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

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

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale
- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- tipranavir : APTIVUS capsules molles, indiqué chez l'adulte

- ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.

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

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

Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide FUZEON poudre et solvant pour suspension injectable (patients en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de 3 classes antirétrovirales)

3 RAPPEL DE L'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS de la Commission du 21 septembre 2005 :

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.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

La firme s'est engagée à fournir à l'EMA :

- 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

Le laboratoire a fourni les nouvelles données cliniques suivantes :

1. Les résultats à 48 semaines de l'étude pivot (étude GS-01-934) : étude comparant l'association non fixe de : ténofovir DF + emtricitabine à l'association fixe lamivudine - zidovudine (COMBIVIR).
2. Les résultats d'une étude en ouvert après substitution de lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) par TRUVADA chez des patients prétraités virologiquement contrôlés (étude COMET GS-US-164-0107) ;
3. Une comparaison indirecte :
 - abacavir + lamivudine (KIVEXA) versus lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) (étude CNA 30024)
 - emtricitabine + ténofovir disoproxil fumarate DF (TRUVADA) versus lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) (étude GS-01-934) .

Efficacité :

1 - Etude ouverte (étude GS-01-934)

Rappel :

Cette étude a 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 : Association non fixe de: ténofovir DF (300 mg/j) + emtricitabine (200 mg/j) associé à éfavirenz (600 mg/j), n = 255

Groupe 2 : COMBIVIR (Association fixe lamivudine + zidovudine) (150 mg/300 mg x 2/j) associé à éfavirenz (600 mg/j), n = 254

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

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

Critère principal : pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/ml à 48 semaines.

Critères secondaires, notamment :

- pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines.
- modifications moyennes de la numération des lymphocytes CD4

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).

L'hypothèse initiale de non-infériorité a été transformée en hypothèse de supériorité.¹

Résultats à 48 semaines en population ITT m (manquant =échec)

Pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/ml à 48 semaines.

Critères de jugement	Groupe 1 ténofovir DF et emtricitabine / efavirenz (n=244)	Groupe 2 zidovudine/lamivudine/ efavirenz (n=243)	p
Charge virale < 400 copies/ml nombre de patients (%)	206 (84%)	177 (73%)	0.002

A 48 semaines, l'efficacité de l'association non fixe de : ténofovir DF + emtricitabine a été supérieure à celle de COMBIVIR en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml.

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

- 80% dans le groupe ténofovir DF et emtricitabine
- 70% dans le groupe zidovudine/lamivudine

Par rapport à l'inclusion, les modifications moyennes de la numération des lymphocytes CD4 à la semaine 48 ont été de +190 cellules/mm³ dans le groupe ténofovir DF/emtricitabine et de +158 cellules/mm³ dans le groupe zidovudine/lamivudine (p=0,002).

2 - Une étude en ouvert où TRUVADA a été substitué à la lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) chez 402 patients prétraités virologiquement contrôlés (étude COMET GS-US-164-0107).

Les patients inclus dans l'étude devaient :

- être virologiquement contrôlés (charge virale plasmatique <400 copies/ml) depuis plus de 8 semaines de traitement par une trithérapie comprenant COMBIVIR administré deux fois par jour et éfavirenz administré en une prise quotidienne ;
- avoir des effets indésirables cliniques (ex : fatigue) ou des anomalies biologiques (ex : réduction de l'hémoglobine) liées au traitement par COMBIVIR et/ou désirer poursuivre un schéma thérapeutique simplifié avec une prise quotidienne unique indépendamment de la tolérance à COMBIVIR. Les patients devaient également avoir une clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min.

¹Les résultats de l'étude GS-01-934 sur le critère principal permettent de rejeter l'hypothèse de non infériorité entre les deux groupes et de conclure à une supériorité du groupe TRUVADA versus le groupe COMBIVIR.

Les exigences requises dans les recommandations européennes (référence CPMP: EWP/482/99 du 27 juillet 2000) pour transformer a posteriori une hypothèse initiale de non infériorité en supériorité sont remplies, puisque :

- les intervalles de confiance 95% (analyse en ITTm et en ITT) sont situés au-dessus de la limite $\geq -0,13$ requise pour une démonstration de non infériorité,
- ces intervalles ne chevauchent pas zéro,
- les p-valeurs sont significatives (p = 0,002, ITTm ; p = 0,005, ITT).

Dans cette étude, TRUVADA s'est substitué à COMBIVIR, l'éfavirenz étant maintenu.

Les critères d'évaluation:

- Critère principal : pourcentage de patients ayant atteint et maintenu une charge virale <400 copies/ml et <50 copies/ml à 24 semaines.
- Critère secondaire : suivi de la numération des cellules lymphocytes CD4 ;

Résultats :

A 24 semaines, 85% des patients (340/401) ont maintenu une charge virale plasmatique < 400 copies/ml.

Les résultats ont été examinés par l'EMA² mais non pris en compte (R.C.P ou EPAR de la spécialité TRUVADA).

3 - Comparaison indirecte

- abacavir + lamivudine (KIVEXA) versus lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) (étude CNA 30024)
- emtricitabine + ténofovir disoproxil (TRUVADA) versus lamivudine - zidovudine (COMBIVIR) (étude GS-01-934)

Il s'agit d'une juxtaposition de tableaux et histogrammes des résultats de deux essais cliniques (études CNA 30024 et GS 01 934), sans prise en compte de la randomisation.

En conséquence, aucune conclusion valide ne peut être formulée au plan méthodologique car les critères d'inclusion dans les protocoles d'études n'étaient pas comparables.

Tolérance

Cf. R.C.P

Les données des études cliniques au cours desquelles l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil étaient co-administrés n'ont pas montré de nouveau type d'effet indésirable par rapport aux effets déjà observés avec chacun des principes actifs utilisés séparément.

Effets indésirables très fréquents (cas rapportés \geq 1/10):

Hypophosphatémie, céphalées, vertiges diarrhée, vomissements, nausées, élévation de la créatine kinase

Effets indésirables fréquents (cas rapportés \geq 1/100 et < 1/10):

Neutropénie, réaction allergique, hyperglycémie, hypertriglycéridémie, insomnie, rêves anormaux, élévation des lipases sériques, élévation de l'amylase (y compris de l'amylase pancréatique), douleurs abdominales, dyspepsie, flatulences, augmentation des transaminases, hyperbilirubinémie urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, éruption maculopapuleuse, prurit, éruption et dyschromie cutanée (hyperpigmentation), douleur, asthénie.

Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (hyperpigmentations) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

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).

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue.

Des cas d'atteinte rénale, d'insuffisance rénale, d'augmentation du taux de créatinine, d'hypophosphatémie et de tubulopathie proximale (y compris syndrome de Fanconi) ont été rapportés dans le cadre de l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil dans la pratique clinique.

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.

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, la zalcitabine et la zidovudine.

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 fumarate de ténofovir disoproxil ne doit pas être administré chez les patients infectés par une souche de VIH-1 porteuse de la mutation K65R.

Expérience clinique (étude GS-01-934) : Une analyse des résistances a été mise en oeuvre sur les virus des isolats plasmatiques des patients ayant un ARN-VIH-1 supérieur à 400 copies/ml confirmé à 48 semaines ou ayant du interrompre précocement leur traitement.

Une résistance génotypique à l'éfavirenz (de façon prédominante la mutation K103N) a été observée chez 9/12 patients du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil et 16/22 patients du groupe zidovudine/lamivudine. La mutation M184V/I a été observée chez 2/12 patients du groupe emtricitabine/fumarate de ténofovir et 7/22 patients du groupe zidovudine/lamivudine.

Conclusion

La Commission ne dispose pas de données cliniques spécifiques sur l'administration de TRUVADA .

L'expérience clinique de l'utilisation combinée des 2 principes actifs repose sur des études menées avec des formulations distinctes d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil dans le cadre d'association d'antirétroviraux.

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 a été supérieure à 48 semaines à celle de COMBIVIR en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml.

5 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1 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

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

5.2 Amélioration du service médical rendu

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

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

5.3.1 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.

Selon le rapport d'experts sous la direction du professeur Patrick Yeni « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » 2006 :

« Les associations ténofovir + (lamivudine ou emtricitabine) offrent l'avantage de permettre une administration en monoprise quotidienne. L'association ténofovir + emtricitabine existe sous la forme d'un co-formulation (TRUVADA, 1 cp/j). Elle est plus efficace tant sur le plan virologique qu'immunologique et mieux tolérée que le COMBIVIR. »

5.3.2 Prise en charge des personnes infectées par le VIH

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 (*)

- 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).
- 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 premier traitement antirétroviral (cf. tableau Associations à utiliser préférentiellement et autres associations possibles) :

– chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), de débiter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³, de débiter un traitement antirétroviral sans délai (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant plus de 200 lymphocytes CD4/mm³ :

a) d'envisager le traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à 350/mm³ (AIIa) ;

b) en général, de ne pas introduire de traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, sauf en cas de charge virale supérieure à 100 000 copies/ml (AIIa) ;

– de recourir à l'un des deux schémas de trithérapie suivants : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (AIIa). En ce qui concerne les trithérapies avec IP/r : (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + (fosamprénavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r) (AIIa). En ce qui concerne les trithérapies avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (AIIa) ;

- en ce qui concerne la 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

* I 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

2 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.

substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée(A1a) ;

- 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 (A1a) b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (A1a). 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 (B1a) ; 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 (A1a) ;
- 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 (A1a) ;

Choix d'un premier traitement antirétroviral

Associations à utiliser préférentiellement :

Trithérapie avec IP			Commentaires ⁽¹⁾
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Fosamprénavir/r ⁽²⁾ Lopinavir/r ⁽²⁾ Saquinavir/r ⁽²⁾	Abacavir + lamivudine : Kivexa® Ténofovir + emtricitabine : Truvada® Zidovudine + lamivudine : Combivir® Fosamprénavir/r : 700/100 mg x 2 Lopinavir/r : 400/100 mg x 2 Saquinavir/r : 1000/100 mg x 2
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Elavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II. du rapport

(2) Deux essais randomisés en cours (fosamprénavir / versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

Autres associations possibles :

Trithérapie avec IP			Commentaires ⁽¹⁾
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Atazanavir/r ⁽²⁾ Indinavir/r	
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Didanosine Ténofovir	Lamivudine Emtricitabine	Névirapine	

Zidovudine	
Trithérapie d'INTI	
Zidovudine Lamivudine Abacavir	L'association de ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

- (1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II du rapport
(2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours

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] 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> 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>