

AVIS DE LA COMMISSION

28 avril 2004

EMTRIVA 200 mg, gélule flacon / 30
EMTRIVA 10 mg/ml, solution buvable flacon 170 ml

Laboratoires GILEAD

emtricitabine

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM : 24 octobre 2003

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

emtricitabine

1.2. Originalité

- Nouvel antirétroviral appartenant à la classe des **inhibiteurs nucléosidiques** indiqué chez l'enfant à partir de 4 mois et chez l'adulte.

1.3. Indications

EMTRIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.

Cette indication est basée sur des études conduites chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et des patients prétraités ayant une charge virale contrôlée.

On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'EMTRIVA chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral.

Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué, devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles.

1.4. Posologie

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. EMTRIVA 200 mg gélules peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Adulte : la dose recommandée d'EMTRIVA est de 200 mg (une gélule), à prendre par voie orale une fois par jour.

Enfant et adolescent jusqu'à 18 ans : la dose recommandée d'EMTRIVA chez l'enfant et l'adolescent pesant au minimum 33 kg et qui sont capables d'avaler des gélules, est de 200 mg (une gélule) par voie orale, une fois par jour.

EMTRIVA est disponible sous forme de solution buvable à 10 mg/ml pour le nourrisson de plus de 4 mois, l'enfant, les patients ne pouvant pas avaler de gélule et pour les patients présentant une insuffisance rénale.

Adulte : la dose recommandée d'EMTRIVA 10 mg/ml solution buvable est de 240 mg (24 ml) une fois par jour.

Enfant et adolescent jusqu'à 18 ans : la dose recommandée d'EMTRIVA 10 mg/ml solution buvable est de 6 mg/kg jusqu'à un maximum de 240 mg (24 ml) une fois par jour.

Les enfants pesant au moins 33 kg peuvent prendre l'emtricitabine, soit sous la forme d'une gélule à 200 mg par jour, soit sous la forme de solution buvable jusqu'à 240 mg une fois par jour.

Aucune donnée de tolérance ni d'efficacité de l'emtricitabine chez le nourrisson de moins de 4 mois n'est disponible.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe sur le virus
F	:	Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
09	:	emtricitabine

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 solutions buvable et injectable)
lamivudine (EPIVIR, comprimés et solution buvable)
abacavir-lamivudine-zidovudine (TRIZIVIR, comprimés)
lamivudine-zidovudine (COMBIVIR, comprimés)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : EPIVIR comprimés

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

Les derniers inscrits : VIDEX 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg gélules

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

- 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)

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

- 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 \geq 2 ans
 - amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant \geq 4 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, ce qui explique son utilisation uniquement en association avec ces médicaments depuis quelques années.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Le dossier clinique comporte :

- 2 études chez les adultes naïfs de traitement
- 2 études chez les adultes prétraités dont la charge virale était contrôlée
- 2 études chez 117 enfants

3.1.1 Chez les adultes naïfs de traitement :

- Etude FTC 301 A :

Objectif : non infériorité entre l'emtricitabine en 1 prise/j et la stavudine (ZERIT) en 2 prises/j, au sein d'une trithérapie associant la didanosine (VIDEX) et l'éfavirenz (SUSTIVA).

Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- groupe 1 : stavudine (40 ou 60 mg selon le poids, 2/j) + placebo d'emtricitabine (1/j) + didanosine (400 mg ou 250 mg selon le poids 1/j) + efavirenz (600 mg 1/j) - (N=285)
- groupe 2 : emtricitabine (200 mg 1/j) + placebo de stavudine (2/j) + didanosine (400 mg ou 250 mg selon le poids 1/j) + efavirenz (600 mg 1/j) - (N=286)

A l'inclusion, le taux plasmatique d'ARN viral moyen à l'inclusion était de 4,8 log₁₀ copies/ml, les taux de CD4 moyens étaient respectivement 312 dans le groupe 1 et 324/mm³ dans le groupe 2.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale à 24 semaines \leq 50 copies/ml (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence devait être supérieure à - 10 %).

Critère secondaire : pourcentage de patients ayant une charge virale à 24 semaines \leq 400 copies/ml

Résultats d'analyses rétrospectives (per protocole):

Critères de jugement	stavudine +didanosine + efavirenz (N=243)	emtricitabine +didanosine + efavirenz (N=247)	Différence	IC 95 %
% ≤ 50 copies /ml à S 24	80,2	92,7	-12,2	(-17,5 ; - 6,8)
% ≤ 400 copies/ml à S 24	91,4	99,2	-6,5	(-10,2 ; -2,7)

A 24 semaines, l'efficacité de l'emtricitabine n'a pas été inférieure à celle de la stavudine chez les patients dont la charge virale ≤ 400 copies/ml.

Résultats complémentaires

Pourcentage de patients ayant une charge virale:

- ≤ 50 copies /ml à 24 semaines (Population en intention de traiter)
- ≤ 50 copies /ml à 48 semaines (Population évaluable)

	Critères de jugement	stavudine +didanosine + efavirenz (N=285)	emtricitabine +didanosine + efavirenz (N=286)	Différence	IC 95 %
Population en intention de traiter	% ≤ 50 copies /ml à S 24	69,6 (N=285)	80,9 p<0,05 (N=286)	-11,3	(-18 ; - 4,6)
Population évaluable	% ≤ 50 copies/ml à S 48	55,6 (N=163)	72,9 p<0,05 (N=156)	-17,5	(-27,5 ; 7,5)

Les résultats à la 24^{ème} semaine ont montré une supériorité de l'emtricitabine versus la stavudine sur le critère principal de jugement dans la population en intention de traiter.

Les résultats à la 48^{ème} semaine ont montré une supériorité de l'emtricitabine versus la stavudine dans la population évaluable.

Objectif : non infériorité entre l'emtricitabine en 1 prise /j et la lamivudine (EPIVIR) en 2 prises/j au sein d'une trithérapie associant la stavudine(ZERIT) à la névirapine(VIRAMUNE) ou à l'efavirenz (SUSTIVA)

Les patients étaient répartis en 2 groupes :

- lamivudine (150 mg 2/j) + placebo d'emtricitabine (1/j) + stavudine (40 mg ou 30 mg selon le poids 2/j) + nevirapine (20 mg 2/j) ou éfavirenz (600 mg 2/j), (N=234)

- emtricitabine (200 mg 1/j) + placebo de lamivudine (2/j) + stavudine (40 mg ou 30 mg selon le poids 2/j) + nevirapine (200 mg 2/j) ou éfavirenz (600 mg 2/j), (N =234)

A l'inclusion les patients avaient une charge virale 5000 copies/ml et un taux de CD4 200/mm³.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines. La limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence devait être supérieure à -12,5 %.

Résultats (per protocole):

Critères de jugement	lamivudine +stavudine +névirapineou éfavirenz (N=164)	emtricitabine +stavudine +névirapineou éfavirenz (N=145)	Différence	IC 95 %
% 400copies/ml	90,1	86,3	-5,4	(- 11,8 , 1,0)

A 48 semaines, l'efficacité de l'emtricitabine n'a pas été inférieure à celle de la lamivudine en 2 prises/j.

3.1.2 Chez les adultes prétraités ayant une charge virale contrôlée:

Etude FTC-303

Objectif : non-infériorité de l' emtricitabine à la lamivudine (EPIVIR) chez des patients prétraités sous trithérapie antirétrovirale : lamivudine associé à zidovudine ou stavudine + inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique. Les patients étaient stables depuis au moins 12 semaines (CV< 400 copies/ml). La durée de l'étude était de 48 semaines.

Après une stabilité d'au moins 12 semaines les patients étaient randomisés en 2 bras de traitement :

- maintien de la lamivudine à 150 mg 2/j en association à zidovudine ou stavudine + inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique (N=152)
- ou remplacement de la lamivudine par l'emtricitabine 200 mg 1/j. (N=307)

A l'inclusion les patients avaient un charge virale de 1,7 log₁₀ copies/ml.

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines (la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence devait être supérieure à -13,5 %)

Résultats (per protocole)

Critères de jugement	groupe lamivudine (N=116)	groupe emtricitabine (N=207)	Différence	IC 95 %
% 400copies/ml	100	97,6	-2,2	(- 4,4 ,0,0)

Chez les adultes prétraités, virologiquement contrôlés, l'efficacité de l'emtricitabine, administrée en association avec un inhibiteur nucléosidique (stavudine ou zidovudine) et un inhibiteur de protéase (ou un inhibiteur non nucléosidique), a été non inférieure à la lamivudine en termes de pourcentage de patients répondant au traitement (< 400 copie/ml) à 48 semaines.

Etude ALIZE

Une étude complémentaire a été réalisée chez des adultes prétraités depuis au moins 6 mois par une trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase et deux inhibiteurs nucléosidiques (dont la lamivudine chez >80 % des patients).

Ces patients avaient une ARN-VIH plasmatique < 400 copies/ml depuis au moins 6 mois.

Les patients :

- recevaient un traitement efavirenz + didanosine + emtricitabine en une prise par jour (N=178)
- ou poursuivaient le traitement initial à plusieurs prises par jour (N=177)

A 48 semaines, le protocole de traitement contenant l'emtricitabine a permis d'obtenir une proportion équivalente de patients ayant une ARN-VIH plasmatique < 400 copies/ml et une proportion plus importante de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml (94,6 % emtricitabine versus 86,5 % : différence 8,1 % IC 95 % [1, 9 – 14,4])

3. 1.3 Chez les enfants naï fs de traitement et prétraités

Deux études ont été réalisées en pédiatrie : les études FTC-202 (étude de dose) et FTC-203 (étude d'efficacité). Les résultats ont été poolés.

FTC-202

Etude de dose chez 37 enfants :

- Enfants naï fs de traitement (n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant été exposés à un traitement antirétroviral prophylactique périnatal moins de 56 jours),
ou traités moins de 7 jours par un traitement cumulatif,
- charge virale plasmatique $\geq 5\ 000$ copies/ml.

Le traitement consistait en une trithérapie associant :

- emtricitabine : 6 mg/kg jusqu'à 200 mg maximum 1 fois par jour,
- éfavirenz : Groupes 2 et 3 = jusqu'à 600 mg en gélule ou 720 mg en solution buvable 1 fois par jour et Groupe 1 = en gélule ou suspension buvable en fonction du poids de l'enfant jusqu'à un maximum de 600 mg par jour.
- didanosine : 240 mg/m², au maximum 400 mg, 1 fois par jour

FTC – 203

Etude Ouverte chez 83 enfants:

- soit naï fs de traitement (n'ayant jamais reçu de traitement ou ayant été exposés à un traitement antirétroviral prophylactique périnatal pendant moins de 56 jours)
- soit prétraités et stabilisés par une trithérapie incluant lamivudine+stavudine+lopinavir ou ritonavir.

À l'inclusion, la lamivudine était remplacée par l'emtricitabine à raison de 6 mg/kg/j jusqu'à un maximum de 200 mg/kg/j en prise unique quotidienne

Efficacité : Résultats poolés des études FTC-202 et FTC-203

Pourcentage d'enfants à 24 semaines ayant une charge virale ≤ 400 copies/ml et ≤ 50 copies/ml

Critères de jugement			Ensemble (N=114)
	Naï fs (N=83)	Pré-traités (3TC Switch) (N=31)	
≤ 400 copies/ml (n/N, %)	69/76 (90,8%)	26/31 (83,9%)	95/107 (88,8%)
≤ 50 copies/ml (n/N, %)	53/76 (69,7%)	22/31 (71,0%)	75/107 (70,1%)

89 % des enfants ont maintenu une charge virale ≤ 400 copies/ml.

3.2. Résistance

Une résistance du VIH-1 à l'emtricitabine s'est développée à la suite de modifications au niveau du codon 184, qui se traduisent par la transformation de la méthionine en une valine (un intermédiaire isoleucine a également été observé) de la transcriptase inverse du VIH. Cette mutation du VIH-1 a été observée *in vitro* et chez des patients infectés par le VIH-1.

Les virus résistants à l'emtricitabine ont présenté une résistance croisée à la lamivudine, mais ont conservé leur sensibilité aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (zidovudine, stavudine, ténofovir, abacavir, didanosine et zalcitabine), à tous les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et à tous les inhibiteurs de protéase (IP). Les virus résistants à la zidovudine, à la zalcitabine, à la didanosine et aux INNTI ont conservé leur sensibilité à l'emtricitabine.

3.3 Effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables a reposé sur les données de trois études chez l'adulte (n = 1479) et de deux études chez l'enfant (n = 114).

Dans les études FTC 301 A, 302, 303, les effets indésirables les plus fréquents ont été les diarrhées, céphalées, nausées, vertiges, douleurs abdominales, asthénie et rashs.

Les pourcentages d'effets indésirables observés dans ces 3 études ont été comparables dans les groupes des comparateurs (stavudine et lamivudine)

Les effets indésirables (mentionnés dans le RCP) d'imputabilité « au moins possible » sont énumérés ci-dessous par classe d'organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent (> 1/10) ou fréquent (> 1/100, < 1/10).

Système Organe-classe	Effets indésirables
Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : Fréquent	neutropénie, anémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent	hypertriglycéridémie, hyperglycémie
Troubles du système nerveux : Très fréquent Fréquent :	céphalées vertiges, asthénie, insomnie, rêves anormaux
Troubles gastro-intestinaux : Très fréquent Fréquent	diarrhée, nausées vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, élévation des lipases sériques, élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique
Troubles hépato-biliaires :	

Fréquent	élévation des taux d'ASAT (aspartate aminotransférases) et/ou d'ALAT (alanine aminotranférases), hyperbilirubinémie
<i>Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os :</i> Très fréquent	élévation de la créatine kinase
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i> Fréquent :	douleur
<i>Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :</i> Fréquent :	éruption, prurit, éruption maculopapuleuse, urticaire, éruption vésiculo-bulleuse, éruption pustuleuse, réaction allergique, dyschromie cutanée (hyperpigmentation)

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

Le profil des effets indésirables chez les patients co-infectés par le VHB a été comparable à celui observé chez les patients infectés par le VIH sans co-infection par le VHB. Toutefois, comme attendu pour cette catégorie de patients, les élévations des taux d'ASAT et d'ALAT ont été plus fréquentes que dans la population générale infectée par le VIH.

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 de 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

Efficacité (réponse virologique) :

- dans les études réalisées chez les patients naïfs et prétraités virologiquement contrôlés, l'efficacité d'EMTRIVA n'a pas été inférieure à celle de la lamivudine (EPIVIR).

- dans une étude chez les patients naïfs, l'emtricitabine (EMTRIVA), associée à la didanosine et à l'efavirenz a montré une efficacité supérieure à celle de la stavudine (ZERIT) en association aux mêmes antirétroviraux.

Cette trithérapie était recommandée chez les patients naïfs de traitement en 1999, ce qui n'est plus le cas en 2003 en raison du risque élevé de complications sévères (*Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2002 sous la direction du Professeur Jean François Delfraissy*)

Résistance :

Une résistance du VIH-1 à l'emtricitabine (EMTRIVA) s'est développée en particulier par modifications au niveau du codon 184. Cette mutation est commune aux résistances observées avec la lamivudine (EPIVIR)

Tolérance

Le profil de tolérance est similaire à celui de la lamivudine (EPIVIR)

Cinétique et de modalités d'administration

De même que son comparateur, lamivudine (EPIVIR), l'emtricitabine (EMTRIVA) est administré en 1 prise par jour.

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 corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

En association avec 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 à d'autres antirétroviraux.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans le cadre d'une association d'antirétroviraux, EMTRIVA présente les caractéristiques suivantes :

- une efficacité non inférieure, en termes de réponse virologique, à celle de la stavudine (ZERIT) et de la lamivudine (EPIVIR) chez les patients naïfs et les prétraités virologiquement contrôlés

- un profil de résistance comparable à celui de la lamivudine (EPIVIR)

- un profil de tolérance similaire à la celui de lamivudine (EPIVIR)
- de même que la lamivudine (EPIVIR)
 - . un schéma d'administration en une prise par jour
 - . une possibilité de prise en charge des nourrissons et enfants infectés par le VIH par une forme galénique adaptée

En conséquence, chez les adultes et les enfants (à partir de 4 mois) naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, les spécialités EMTRIVA gélules et solution buvable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable) en association à d'autres antirétroviraux.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dans les situations suivantes :

- chez les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ ou présentant une infection opportuniste majeure, une autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993, ou des symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC.
- chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur ou égal à $350/\text{mm}^3$ et supérieur à $200/\text{mm}^3$. Le choix du moment optimal doit être individualisé pour chaque patient en tenant compte notamment de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4, du niveau de charge virale plasmatique (en particulier lorsqu'elle est supérieure à 100 000 copies/ml), des traitements éventuellement associés, de la disponibilité du patient à entreprendre le traitement et de son adhésion prévisible.

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable en 3 à 6 mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments.

Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antirétrovirale intrinsèque mais également du nombre de prises et du nombre d'unités par prise, par rapport au rythme de vie du patient, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la tolérance quotidienne, et de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.

Les échecs d'un premier traitement résultant le plus souvent de défauts d'observance, il faut privilégier en première ligne des traitements puissants dont l'observance est simple. La nature du premier traitement peut cependant être plus ou moins rapidement modifiée en cas de mauvaise tolérance et/ou observance.

Chez les patients pris en charge à un stade avancé de la maladie (SIDA, CD4 inférieur à 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml), il est recommandé de commencer une trithérapie comportant un IP (inhibiteur de protéase) associé à du ritonavir faible dose, voire de proposer une quadrithérapie initiale.

Chez les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieurs à 200/mm³, plusieurs options thérapeutiques sont possibles :

- association de 2 IN (inhibiteur nucléosidique) + 1 IP (inhibiteur de protéase),
- association de 2 IN + 1 INN (inhibiteur non nucléosidique)
- association de 3 IN.

Il convient de tenir compte de situations cliniques particulières au cas par cas, à la fois pour le choix du moment d'initiation du traitement et pour celui des molécules (co-infection VHC ou VHB, tuberculose, grossesse ou désir de grossesse, existence de facteurs de risques cardiovasculaires).

La simplification du régime thérapeutique est fréquemment demandée par les patients et/ou proposée par les médecins, avec les objectifs suivants :

- diminuer la complexité du traitement pour une meilleure qualité de vie,
- favoriser l'observance thérapeutique afin de réduire les risques d'échec thérapeutique,
- épargner la classe thérapeutique substituée,
- maintenir une efficacité immuno-virologique identique à celle du schéma thérapeutique antérieur à la simplification.

Cette simplification thérapeutique consiste à substituer tout ou partie du régime antirétroviral du patient. Plusieurs simplifications thérapeutiques ont été proposées :

- prise unique quotidienne,
- traitement compact associant 2 ou 3 molécules dans un seul comprimé,
- diminution du nombre global de comprimés quotidiens pour certains IP, lorsqu'ils sont associés au ritonavir à faible dose.

Il n'est pas recommandé de simplifier le traitement avec une molécule ayant entraîné préalablement un effet indésirable grave (antécédent d'hypersensibilité à l'abacavir) ou pour laquelle une résistance est documentée dans l'histoire thérapeutique (antécédent de monothérapie ou de bithérapie par IN).

La simplification thérapeutique est possible chez les patients traités par inhibiteur de protéase (IP), lorsque la charge virale est indétectable depuis plus de 6 mois, en remplaçant l'IP par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine.

Une autre modification thérapeutique vise à prévenir ou réduire les complications à long terme, notamment cardiovasculaires. Les études de relais d'IP par la névirapine ou l'abacavir ont montré une amélioration des paramètres lipidiques, avec toutefois peu d'améliorations cliniques objectives des manifestations de lipodystrophie.

Cette simplification doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique que biologique.

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2002 sous la direction du Professeur Jean François Delfraissy

4.4. Population cible

Les données de surveillance établies à partir des fiches de notification reçues à l'Institut de Veille Sanitaire permettent d'estimer entre 23 700 et 26 100 le nombre de personnes vivantes atteintes du sida au 31 décembre 2001.

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ 1 600. Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par millions d'habitants est de 28,3 en France Métropolitaine et de 110,9 dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

La prévalence de l'infection par le VIH établie à partir de modélisations des enquêtes PREDAV et PREVAGEST serait de l'ordre de 70 000 à 127 000 cas. En 2001, 4 500 à 5 000 personnes ont découvert leur séropositivité (InVS, 2002). Selon les données les plus récentes, l'estimation du nombre de personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est de 67 000 à 80 000 (GTNDO, INSERM EMI 0214).

Le choix d'un traitement antirétroviral tient compte de nombreux facteurs liés au patient (évolutivité de l'infection, sensibilité génotypique, antériorité thérapeutique, observance attendue) et aux caractéristiques des médicaments antirétroviraux (effets indésirables, interactions pharmacocinétiques). La complexité de ce choix motive une approche pragmatique basée sur des données d'usage pour estimer la population cible de ces médicaments.

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).

Au 4^{ème} trimestre 2002:

- 81% des patients infectés par le VIH sont traités (56 700 à 103 000).
- 90% des patients traités reçoivent une trithérapie antirétrovirale comportant un analogue nucléosidique.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 50 000 à 90 000 patients la population cible des inhibiteurs nucléosidiques 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

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100 %