

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

6 janvier 2016

***emtricitabine, ténofovir disoproxil (fumarate de)*****TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 365 656 3 0)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC (2015)	J05AR03 (Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« TRUVADA est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiquée en association avec d'autres ARV pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus infectés par le VIH-1.»

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	21/02/2005 (procédure centralisée) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classement ATC	J            Antiinfectieux à usage systémique J05        Antiviraux à usage systémique J05A      Antiviraux à action directe J05 AR    Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances J05AR03   ténofovir disoproxil et emtricitabine

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/12/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 6 juillet 2011, la Commission a considéré que le SMR de TRUVADA restait important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« TRUVADA est une association fixe d'emtricitabine et de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate), indiquée en association avec d'autres ARV pour le traitement des adultes âgés de 18 ans et plus 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 ARV (voir rubrique 5.1 du RCP). »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité :

- Des publications d'analyses complémentaires de l'essai ACTG A5202 réalisée chez les patients naïfs, dont les résultats intermédiaires ont été présentés dans le précédent dossier de renouvellement d'inscription<sup>1,2</sup>.
- Une publication d'une méta-analyse et revue systématique d'études cliniques randomisées et de cohortes prospectives avec TRUVADA publiées entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2012<sup>3</sup>.
- Une étude de switch randomisée en ouvert avec TRUVADA<sup>4</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission sur l'efficacité de TRUVADA.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Les données de tolérance issues des études cliniques présentées et les données de pharmacovigilance ne modifient pas le profil de tolérance connu de cette spécialité.

Les risques importants identifiés du Plan de Gestion des Risques n'ont pas été modifiés : néphrotoxicité, évènements osseux liés à la tubulopathie rénale proximale, perte de densité minérale osseuse (DMO), exacerbation hépatique post-traitement chez les individus infectés par le VHB, interaction avec la didanosine, pancréatite, acidose lactique et hépatomégalie sévère avec stéatose et la lipodystrophie.

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR (du 3 avril 2014 au 2 avril 2015), les mesures prises ou proposées pour des raisons de tolérance comprennent :

- Une mise à jour du RCP européen pour les produits contenant du TDF, y compris TRUVADA, pour y inclure : une alerte sur l'apparition des cas d'insuffisance rénale aiguë suite à l'instauration de dose élevée ou de plusieurs médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez des patients traités avec TDF et qui ont des facteurs de risque de dysfonction rénale. Si le produit contenant du TDF est co-administré avec un AINS, la fonction rénale doit être surveillée.
- Une mise à jour du RCP européen pour les produits contenant du TDF y compris TRUVADA en ce qui concerne la réversibilité de la tubulopathie rénale induite par TDF et les recommandations pour la surveillance rénale.

Après la fin de la période de ce PSUR, le Company Core Data Sheet de TRUVADA a été mis à jour afin d'inclure :

- La puissance plus faible de TRUVADA comprimés pour le traitement du VIH chez les enfants de 6 à moins de 12 ans ;

---

<sup>1</sup> Sax PE, Tierney C, Collier AC et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011;204(8):1191-201

<sup>2</sup> Grant PM, Tierney C, Budhathoki C et al. Early virologic response to abacavir/lamivudine and tenofovir/emtricitabine during ACTG A5202. *HIV Clin Trials.* 2013;14(6):284-91.

<sup>3</sup> Lee FJ, Amin J, Carr A. Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up. *PLoS One.* 2014;9(5):e97482.

<sup>4</sup> Campo R, DeJesus E, Bredeek UF et al. SWIFT: prospective 48-week study to evaluate efficacy and safety of switching to emtricitabine/tenofovir from lamivudine/abacavir in virologically suppressed HIV-1 infected patients on a boosted protease inhibitor containing antiretroviral regimen. *Clin Infect Dis.* 2013;56(11):1637-45.

- Des informations sur l'exposition accrue au ténofovir observée lorsque TDF est co-administré avec ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF), avec une recommandation de surveillance particulière des effets indésirables associés à TDF chez les patients recevant TDF co-administré avec LDV/SOF ;
- Une annexe pour couvrir l'utilisation du TRUVADA en PrEP.
- Suppression des alertes sur l'acidose lactique suite à une évaluation de l'EMA sur les produits contenant du ténofovir.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), TRUVADA a fait l'objet de 37 523 prescriptions.

Selon les données GERS Ville et Hôpital pour les années 2013, 2014 et 2015, le nombre de boîtes de TRUVADA vendues est présenté dans le tableau ci-dessous. Si l'on considère qu'une boîte correspond à un mois de traitement, le nombre de patients traités en 2014 est d'environ 36 000, ce qui cohérent avec les données de prescription selon le panel IMS-EPPM.

Tableau 1: Données de vente de TRUVADA sur la période 2013 – 2015

	2013	2014	2015*
Nombre de boîtes	463 290	432 517	100 401

Source GERS (ville et hopital)

\* Pour l'année 2015, boîtes vendues de janvier à Mars

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'infection par le VIH et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>5</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 6 juillet 2011, la place de TRUVADA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

<sup>5</sup> Morlat P. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH : actualisations 2014 et 2015 du rapport 2013. Sous l'égide du Conseil National du SIDA (CNS) et de l'Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS).

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 juillet 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie 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.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRUVADA reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

#### ▶ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.