

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
21 octobre 2015

*Le projet d'avis adopté par la commission de la Transparence le 17 juin 2015  
a fait l'objet d'une audition le 21 octobre 2015.*

### **EVIPLERA, comprimés pelliculés**

Boîte de 30 (CIP: 34009 219 473 5 9)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

DCI	rilpivirine 25 mg emtricitabine 200 mg fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg
Code ATC (2013)	J05AR (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association)
Motif de l'examen	<b>Modification des conditions d'inscription suite au changement de libellé des indications de l'AMM.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<b>« Eviplera est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale <math>\leq 100\,000</math> copies/mL d'ARN VIH-1. »</b>

SMR	Important
ASMR	<p>En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'éfavirenz, EVIPLERA <b>n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V)</b> dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale <math>\leq 100\,000</math> copies/mL d'ARN VIH-1.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p><b>Compte tenu :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), et de la toxicité neurologique (liée à la rilpivirine),</li> <li>- de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association éfavirenz et emtricitabine/ténofovir DF,</li> <li>- de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance, avec une barrière génétique de résistance plus élevée, telles que des combinaisons à base d'INI ou d'IP/r,</li> </ul> <p>la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, EVIPLERA représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique faible de la rilpivirine.</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 28/11/2011 Rectificatif d'AMM du : 29 novembre 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint

Classification ATC (2013)	J : anti-infectieux à usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AR : antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association J05AR08 : emtricitabine, ténofovir disoproxil et rilpivirine
---------------------------	---

## 02 CONTEXTE

EVIPLERA est une spécialité antirétrovirale associant trois principes actifs dans un comprimé unique en une prise par jour :

- Rilpivirine (EDURANT ou RPV) : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI),
- Fumarate de ténofovir disoproxil (VIREAD ou TDF) : inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)
- Emtricitabine (EMTRIVA ou FTC) : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI).

L'AMM initiale de cette spécialité (AMM du 28/11/2011) était limitée au « traitement du patient adulte, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), **naïf de traitement antirétroviral**, et présentant une charge virale (CV)  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1 ».

Cette indication a été évaluée par la Commission de la Transparence dans un avis du 9 mai 2012.

En avril 2013, la firme a soumis au CHMP une première variation (Variation II/23) visant à étendre l'indication d'Eviplera aux patients naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale à baseline  $\leq 500\,000$  copies/mL (au lieu de  $100\,000$  copies /mL) sur la base d'une étude ouverte (étude GS-US-264-0110) comparant Eviplera à Atripla. Le CHMP a émis un avis défavorable pour cette variation pour plusieurs raisons. La raison principale de ce refus est que l'étude 110 n'a pas le design ni la puissance permettant de démontrer la non-infériorité d'Eviplera par rapport à Atripla dans le sous-groupe de patients ayant une charge virale entre  $100\,000$  et  $500\,000$  copies/mL, le sous-groupe de patients concernés étant très faible (10%).

Une autre variation a également été soumise en 2013 (variation II/21) afin d'étendre l'indication d'Eviplera chez les **patients contrôlés virologiquement, en remplacement de leur thérapie antirétrovirale actuelle**". Cette variation reposait sur les résultats des études cliniques GS-US-264-0111 et GS-US-264-0106. Le CHMP a donné un avis défavorable pour cette variation, considérant que :

- d'une part, la population cible définie n'est pas reconnue dans les nouvelles recommandations de l'EMA<sup>1</sup> concernant le développement clinique des médicaments traitant l'infection au VIH,
- d'autre part, la raison du changement semblait être la tolérance du traitement précédent, en supposant une meilleure tolérance à la rilpivirine qui n'a pas été démontrée. Au contraire, plus de patients ont interrompu leur traitement après changement pour la rilpivirine.

En effet, les recommandations de l'EMA concernant le développement clinique des médicaments traitant l'infection au VIH ont récemment évolué pour désormais définir les indications en fonction de la résistance virale et non en fonction des antécédents de traitement d'un patient, considérant que cela reflète mieux la sensibilité du virus au traitement.

Le laboratoire a alors proposé de reformuler le libellé d'indication demandé, pour tenir compte de ces nouvelles recommandations. Le 29 novembre 2013, l'EMA a autorisé la modification du libellé de l'AMM d'EVIPLERA révisé dans le respect de ces recommandations. L'utilisation d'EVIPLERA est désormais autorisée chez les « **patients adultes infectés par le VIH-1 dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH 1** ».

En décembre 2013, Gilead a soumis auprès de la Commission de la Transparence un dossier demandant une modification des conditions d'inscription d'EVIPLERA, pour l'extension de la prise en charge d'EVIPLERA aux patients **prétraités et contrôlés virologiquement**, en se basant sur la disponibilité des résultats des études cliniques GS-US-264-0111 et GS-US-264-0106.

Dans un courrier du 15 juillet 2014, la Commission a suspendu l'instruction de ce dossier et a demandé la soumission de l'ensemble des données permettant de réévaluer EVIPLERA au regard de son indication d'AMM, en tenant compte de l'évolution des libellés d'indication, définies selon la résistance virale et non selon les antécédents de traitement.

L'objet de ce dossier est donc de présenter, en complément des dossiers précédemment soumis, les nouvelles données disponibles, afin de permettre l'évaluation d'EVIPLERA dans la perspective de l'ensemble de son indication actuelle.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EVIPLERA est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1. »

## 04 POSOLOGIE

« *Adultes* : La dose recommandée d'EVIPLERA est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. EVIPLERA doit être pris avec de la nourriture. »

<sup>1</sup> EMA. Draft guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of human-immunodeficiency-virus (HIV) infection (revision 3)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/09/WC500150733.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/09/WC500150733.pdf)

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>2</sup>

---

L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique  $< 50$  copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4  $> 500/\text{mm}^3$ .

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3<sup>ème</sup> agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI). Les inhibiteurs de fusion, les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV  $< 50$  copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV  $< 200$  copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/ml et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV  $> 200$  copies/ml), de modifier rapidement le traitement ARV
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Les molécules les plus récentes, qu'elles appartiennent à de nouvelles classes ou à des classes préexistantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

Chez les patients virologiquement contrôlés

Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique (CV  $< 50$  copies/mL), une optimisation thérapeutique peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique. Dans tous les cas, il convient de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque.

---

<sup>2</sup> D'après les recommandations du groupe d'experts pour la prise en charge médicale des personnes vivant par le VIH-1 (rapport Morlat 2013).

## Couverture du besoin thérapeutique

Les traitements actuellement disponibles sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses.

Aussi, il persiste encore un besoin important de nouveaux antirétroviraux avec des profils de tolérance, de résistance et d'interaction médicamenteuse améliorés.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

Des formulations distinctes des différents principes actifs d'EVIPLERA sont disponibles : EDURANT (rilpivirine), VIREAD (fumarate de ténofovir disoproxil), EMTRIVA (emtricitabine) et TRUVADA (association fixe de fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine).

Autre association à dose fixe de 2 INTI et 1 INNTI

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis SMR ASMR (Libellé)
<b>Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI</b>		
ATRIPLA (éfavirenz + emtricitabine + ténofovir DF)  GILEAD SCIENCES	« ATRIPLA est une association fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte contrôlé virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. [...] ».	Avis du 21 janvier 2009  SMR : important  ASMR : « Absence d'Amélioration du Service Médical Rendu par rapport à l'administration séparée de ces différents composants (ASMR V) ».

Les autres antirétroviraux disponibles sont montrés dans le tableau ci-dessous :

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
<b>Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)</b>		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, BMS	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, BMS	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir DF	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
<b>Associations à doses fixes d'INTI</b>		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir DF	TRUVADA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)</b>		
<b>éfavirenz</b>	SUSTIVA, BMS et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
<b>étravirine</b>	INTELENCE, Janssen Cilag	comprimé
<b>névirapine</b>	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
<b>rilpivirine</b>	EDURANT, Janssen Cilag	comprimé pelliculé
<b>Inhibiteurs de protéase (IP)</b>		
<b>atazanavir</b>	REYATAZ, BMS	gélule
<b>darunavir</b>	PREZISTA, Janssen Cilag	comprimé pelliculé et suspension buvable
<b>fosamprenavir</b>	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
<b>indinavir</b>	CRIXIVAN, MSD Chibret	gélule
<b>lopinavir + ritonavir</b>	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
<b>saquinavir</b>	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
<b>tipranavir</b>	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
<b>Inhibiteur de l'intégrase (INI)</b>		
<b>dolutégravir</b>	TIVICAY, ViiV Healthcare SAS	comprimé pelliculé
<b>raltégravir</b>	ISENTRESS, MSD	Comprimé pelliculé
<b>Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INI</b>		
<b>emtricitabine + ténofovir DF + elvitégravir + cobicistat</b>	STRIBILD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
<b>abacavir + lamivudine + dolutégravir</b>	TRIUMEQ, ViiV Healthcare SAS	comprimé pelliculé
<b>Inhibiteur de fusion</b>		
<b>enfuvirtide</b>	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
<b>Inhibiteur de CCR5</b>		
<b>maraviroc</b>	CELSENTRI, ViiV Healthcare	comprimés pelliculé

## 06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents sont :

- l'association libre des différents principes actifs d'EVIPLERA : **EDURANT** (rilpivirine), **VIREAD** (fumarate de ténofovir disoproxil), **EMTRIVA** (emtricitabine) et **TRUVADA** (association fixe de fumarate de ténofovir disoproxil + emtricitabine) ;
- les autres trithérapies à base de 2 INTI et 1 INNTI : **ATRIPLA**, **SUSTIVA + 2 INTI**.
- les trithérapies à base de 2 INTI + 1 INI : **ISENTRESS**, **TIVICAY**, **STRIBILD**, **TRIUMEQ**
- les trithérapies à base de 2 INTI + 1 IP : **PREZISTA**, **REYATAZ**.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

A ce jour, EVIPLERA (ou COMPLERA dans d'autres pays) est pris en charge dans les pays suivants :

En Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Espagne, Finlande, Grèce, Irlande, Islande, Italie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Royaume-Uni, Suède, Suisse.

Hors Europe : Etats-Unis, Canada, Australie

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

La Commission de la Transparence a évalué EVIPLERA dans son avis du 9 mai 2012 pour le traitement du patient adulte, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), **naïf de tout traitement antirétroviral**, et présentant une charge virale  $\leq 100\ 000$  copies/mL d'ARN VIH-1, comme suit :

<b>Date de l'avis</b> (motif de la demande)	9 mai 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
<b>Indication</b>	« EVIPLERA est indiqué pour le traitement du patient adulte, infecté par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), naïf de tout traitement antirétroviral, et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL d'ARN VIH-1 ».
<b>SMR</b> (libellé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Important dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels l'utilisation de l'éfavirenz comme 3<sup>ème</sup> agent n'est pas approprié dans le cadre d'une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir ;</li> <li>• Insuffisant dans les autres populations de l'AMM.</li> </ul>
<b>ASMR</b> (libellé)	« En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'éfavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association éfavirenz et emtricitabine/ténofovir DF, la Commission considère qu'EVIPLERA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL. »
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	« Actuellement, chez les patients naïfs, le choix de l'INNTI dans le cadre d'une première trithérapie en association avec 2 INTI repose préférentiellement sur l'éfavirenz. Quand une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir est envisagée (notamment chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*5701 qui ne peuvent recevoir l'abacavir), l'utilisation d'EVIPLERA chez les patients naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL doit être limitée aux situations où l'utilisation de l'éfavirenz comme 3 <sup>ème</sup> agent associé n'est pas appropriée, notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuropsychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse, du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'éfavirenz n'a pas été démontrée. »
<b>Etudes demandées</b>	La Commission prend note de l'étude observationnelle de cohorte mise en place dans le cadre du plan de gestion du risque afin d'évaluer l'émergence des résistances liées au traitement par la rilpivirine, et souhaite une réévaluation du dossier dans un délai maximum de 2 ans au vu des données complémentaires issues de cette étude.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique d'EVIPLERA repose sur 4 études ayant inclus :

- des patients naïfs,
- des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans EVIPLERA.

EVIPLERA n'a pas été étudié chez les patients en échec d'un précédent traitement.

Les études réalisées chez le sujet naïf (études ECHO et THRIVE) ont été évaluées par la Commission de la Transparence dans le cadre de la demande d'inscription (cf. avis de la CT du 9 mai 2012).

Dans le cadre de cette réévaluation, les nouvelles études présentées par le laboratoire sont les études cliniques réalisées chez les patients virologiquement contrôlés, ayant servi de base pour l'actualisation du libellé d'indication :

- une étude de phase IIIb (étude GS-US-264-0106 ou étude 0106), ayant évalué l'efficacité et la tolérance du remplacement d'un traitement ARV associant un IP/r et deux INTI par EVIPLERA (RPV/FTC/TDF sous forme d'association fixe) pendant 48 semaines, chez 476 patients infectés par le VIH-1 et contrôlés virologiquement.
- une étude de phase IIb (étude GS-US-264-0111 ou étude 0111), ayant évalué l'efficacité et la tolérance du remplacement d'un traitement avec l'association fixe ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) par EVIPLERA (RPV/FTC/TDF) pendant 48 semaines, chez 49 patients infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement. Compte tenu du nombre limité de patients inclus, cette étude n'est pas pertinente dans le cadre de l'évaluation. Ses résultats sont présentés à titre indicatif.

### 09.1 Rappel de la conclusion de la Commission sur les études cliniques du dossier initial relatif à la demande d'inscription de la spécialité EVIPLERA chez les patients naïfs<sup>3</sup>

« L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'association non fixe des composants d'EVIPLERA (rilpivirine 25 mg/ emtricitabine 200 mg/ fumarate de ténofovir disoproxil 245 mg) est fondée principalement sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO et THRIVE), comparatives versus éfavirenz, randomisées en double-aveugle, menées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

Les protocoles de ces deux études étant similaires, elles ont fait l'objet d'une analyse individuelle et d'une analyse groupée afin d'obtenir une puissance statistique nécessaire et permettre des analyses en sous-groupes.

Environ 80% (1096/1368) des patients inclus dans ces études ont reçu un traitement optimisé constitué de l'association ténofovir/emtricitabine, dont la moitié (544/1096) avaient une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/ml à l'inclusion.

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/ml à l'inclusion (indication de l'AMM) recevant l'association ténofovir/emtricitabine comme traitement optimisé, la non-infériorité (seuil delta = 12%) de la rilpivirine 25 mg versus éfavirenz 600 mg a été démontrée en termes de réponse virologique à 48 semaines (analyses *Per Protocole* et ITT). Dans la population globale de l'étude, la non-infériorité du groupe rilpivirine a également été démontrée.

<sup>3</sup> Cf. Avis de la Commission de la transparence du 9 mai 2012 relatif à EVIPLERA. Disponible sur : [www.has-sante.fr/](http://www.has-sante.fr/)

Le profil de tolérance à 48 semaines de la rilpivirine a été globalement meilleur que celui de l'éfavirenz dans les deux études. Dans la population des patients ayant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/ml à l'inclusion et ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, le taux d'arrêt de traitement lié à un événement indésirable a été de 2,4% dans le groupe rilpivirine versus 6,3% dans le groupe éfavirenz.

D'après les données de tolérance issues des études ECHO et THRIVE, dans le sous-groupe de patients avec une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/ml à l'inclusion et quel que soit le traitement de base administré (dont 544/698 ont reçu l'association ténofovir/emtricitabine), les EI possiblement liés aux traitements ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe éfavirenz (47,3% versus 62,7%), notamment les sensations vertigineuses (9,5% versus 28,8%), les rashs cutanés (1,6% versus 8,8%) et les somnolences (3,5% versus 7,9%). Il en est de même pour la variation des taux de cholestérol total, LDL-c, HDL-c et triglycérides à 48 semaines par rapport à l'inclusion en faveur de la rilpivirine. Les EI au moins possiblement liés au traitement les plus fréquents dans le groupe rilpivirine ont été proches de ceux observés dans la population globale, à savoir nausées, sensations vertigineuses, céphalées et rêves anormaux.

Les effets indésirables associés à chacun des agents antirétroviraux de l'association EVIPLERA peuvent survenir avec le comprimé de l'association fixe.

L'analyse groupée des études ECHO et THRIVE a montré que le taux d'échec virologique était plus élevé lorsque la charge virale à l'inclusion était  $> 100\,000$  copies/ml d'ARN du VIH-1 (15,1% avec rilpivirine versus 6,3% avec éfavirenz)<sup>4</sup> que lorsqu'elle était  $\leq 100\,000$  copies/ml (3,8% avec rilpivirine versus 3,3% avec éfavirenz). Dans la population globale de ces deux études, les patients en échec virologique traités par rilpivirine et ayant développé une résistance à la rilpivirine ont généralement développé une résistance croisée aux autres INNTI. Chez les patients en échec virologique l'émergence de mutations associées à une résistance aux INTI (notamment résistance croisée à lamivudine/emtricitabine) a été plus fréquente avec la rilpivirine qu'avec l'éfavirenz.

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/ml à l'inclusion ayant reçu comme traitement optimisé l'association ténofovir/emtricitabine, la proportion de patients en échec virologique<sup>5</sup> a été de 5,6% (16/288) dans le groupe rilpivirine versus 2,4% (6/255) dans le groupe éfavirenz. Parmi ces patients

- 4/288 du groupe rilpivirine et 2/255 du groupe éfavirenz ont acquis une résistance à un INNTI,
- davantage de patients ont développé une résistance à au moins un INTI dans le groupe rilpivirine : 5/288 ont acquis une résistance croisée à la lamivudine et à l'emtricitabine dans le groupe rilpivirine et aucun dans le groupe éfavirenz.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir que la barrière génétique de résistance de la rilpivirine est plus forte que celle de l'éfavirenz. Ces données sont trop limitées pour inférer de la robustesse de cette barrière génétique, des conséquences des résistances groupées et de leur éventuelle réversibilité, ce qui justifie la poursuite des études de cohorte sur ce point. »

## 09.2 Nouvelles données chez les patients virologiquement contrôlés

### 9.2.1 Efficacité

#### ➤ Étude GS-US-264-0106

##### • Objectif

L'étude 0106 est une étude de phase IIIb, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement (CV  $< 50$  copies/mL) par une trithérapie associant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) et deux inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI ou NRTI), la non-infériorité du changement pour un traitement par EVIPLERA versus la poursuite du traitement.

<sup>4</sup> Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse de l'efficacité.

<sup>5</sup> Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse des résistances.

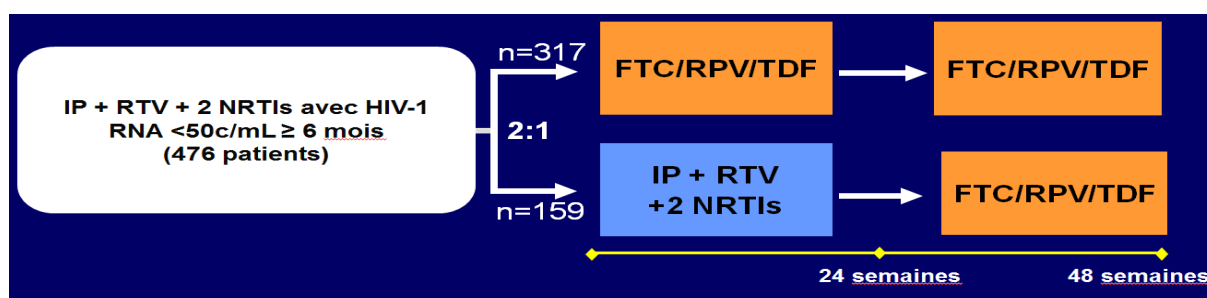
- Méthodologie

A l'inclusion, les patients devaient être sous leur premier ou deuxième traitement antirétroviral, ne pas avoir connu d'échec virologique, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'EVIPLERA, et être en succès virologique de façon stable (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois avant la sélection.

Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour changer de traitement pour EVIPLERA (groupe EVIPLERA, n = 317) ou rester sous leur traitement antirétroviral initial pendant 24 semaines (groupe traitement inchangé, n = 159) avant de changer pour EVIPLERA pendant les 24 semaines suivantes (groupe de changement différé, n = 152). (Figure 1) :

- groupe EVIPLERA (FTC/RPV/TDF) pendant 48 semaines : remplacement à l'inclusion du traitement ARV de fond (IP + RTV + 2 INTI) par EVIPLERA;
- groupe changement à 24 semaines : maintien du traitement ARV initial (IP + RTV + 2 INTI) jusqu'à 24 semaines après l'inclusion puis changement pour un traitement par EVIPLERA pendant 24 semaines.

Figure 1 : Schéma de l'étude 106



\*NRTIs = INTI

Critères de jugement de l'efficacité :

Le critère principal de jugement était le pourcentage de répondeurs, défini par la proportion de patients ayant une CV < 50 copies d'ARN VIH-1/mL à 24 semaines.

Les critères secondaires incluaient :

- pourcentage de répondeurs à 48 semaines;
- variation de la valeur médiane de lymphocytes T CD4+ à 48 semaines par rapport à l'inclusion.

Hypothèse d'évaluation

La non-infériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC 95% de la différence de pourcentage de répondeurs entre les deux groupes de traitement était supérieure à -12%.

Si la non-infériorité était démontrée, la supériorité d'EVIPLERA versus le maintien du traitement initial était testée. La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95% était > 0.

- Résultats

L'âge moyen des patients était de 42 ans (19-73), 88 % étaient de sexe masculin. Le nombre moyen de lymphocytes CD4 à l'inclusion était de  $584 \times 10^6$  cellules/L (42 - 1484). A l'inclusion, les patients étaient sous traitement ARV depuis en moyenne 3,3 ans (extrêmes : 0,4 à 21,6 ans). Le principal motif d'inclusion dans cette étude était le désir de simplifier leur traitement ARV actuel (88,2%) à base d'IP. Les IP utilisés dans leur traitement ARV initial étaient principalement : atazanavir (38,5% dans le groupe EVIPLERA versus 34,0% dans le groupe maintien du traitement initial), lopinavir/ritonavir (30,6% versus 36,5%) et darunavir (19,9% versus 20,8%). Les INTI utilisés dans leur traitement ARV initial étaient principalement la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir DF (TRUVADA) (80,4% versus 81,8%); seuls 13% recevaient la combinaison fixe abacavir + lamivudine (KIVEXA).

L'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour EVIPLERA par rapport au maintien du traitement initial à base d'IP, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 24 semaines : 94,2% dans le groupe EVIPLERA versus 90,4% dans le groupe maintien du traitement initial (différence 3,8% ; IC 95% [-1,5% ; 9,1%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de

répondeurs à 24 semaines de 93,7% versus 89,9% (différence 3,8% ; IC 95% [-1,6% ; 9,1%]). La supériorité (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée par rapport au maintien du traitement initial.

Parmi les patients du groupe maintien du traitement initial à base d'IP pendant 24 semaines, puis changement pour EVIPLERA pendant 24 semaines, la réponse virologique à 24 semaines a été de 92% (140/152), ce qui est comparable au résultat obtenu à la semaine 24 chez les patients ayant changé leur traitement pour EVIPLERA lors de l'entrée dans l'étude.

A la semaine 48, la réponse virologique a été de 89,3% (283/317) chez les patients randomisés traités par EVIPLERA dès l'entrée dans l'étude.

L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 par rapport à l'inclusion a été :

- à 24 semaines : de  $+10 \times 10^6$  cellules/L dans le groupe EVIPLERA versus +22 cellules/L dans le groupe ayant maintenu le traitement initial,
- à 48 semaines : de  $+17 \times 10^6$  cellules/L chez les patients ayant changé pour EVIPLERA.

Le tableau 1 résume les données d'efficacité sur le critère principal (réponse virologique à 24 semaines : changement pour EVIPLERA versus maintien du traitement initial à base d'IP) et sur les critères secondaires, notamment réponse virologique à 48 semaines avec EVIPLERA.

Tableau 1 : Résultats virologiques à 24 et 48 semaines  
(étude 106 - population d'analyse de l'efficacité- ITT)

Etude 106			
	Changement à l'inclusion vers EVIPLERA (N=317)	Maintien IP/r+2INTI (N=159)	Changement à 24 semaines Puis changement vers EVIPLERA (N=152)
Période (semaines)	S0-S48	S0-S24	S24-S48
<b>A 24 semaines</b>			
Répondeurs (CV < 50 copies ARN VIH-1/mL)	297 (93,7)	143 (89,9)	140 (92,1)
Différence (IC 95%) <sup>a</sup>	3,8% [-1,6% ; 9,1%]		
Echec virologique	3 (0,9)	8 (5,0)	2 (1,3)
CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1/mL	1 (0,3)	8 (5,0)	1 (0,7)
Arrêt prématuré pour manque d'efficacité	1 (0,3)	0 (0)	1 (0,7)
Arrêt prématuré pour d'autres motifs <sup>b</sup> et dernière CV disponible ≥ 50 copies/mL	1 (0,3)	0 (0)	0 (0)
Données manquantes	17 (5,4)	8 (5,0)	10 (6,6)
Arrêt prématuré pour EI ou décès	6 (1,9)	0 (0)	5 (3,3)
Arrêt prématuré pour d'autres motifs <sup>b</sup> et dernière CV < 50 copies/mL	11 (3,5)	5 (3,1)	3 (2,0)
Autre	0 (0)	3 (1,9)	2 (1,3)
<b>A 48 semaines</b>			
Répondeurs (CV < 50 copies ARN VIH-1/mL)	283 (89,3)		
Echec virologique	8 (2,5)		
CV ≥ 50 copies/mL	4 (1,3)		
Arrêt prématuré pour manque d'efficacité	2 (0,6)		
Arrêt prématuré pour autres motifs <sup>b</sup> et dernière CV ≥ 50/mL	2 (0,6)		
Données manquantes	26 (8,2)		
Arrêt prématuré pour EI ou décès	7 (2,2)		
Arrêt prématuré pour d'autres motifs <sup>b</sup> et dernière CV ≥ 50 copies/mL	16 (5,0)		
Autre	3 (0,9)		

a : IC 95% de la différence du taux de répondeurs basé sur une approximation normale.

b : Les arrêts prématurés de traitement pour d'autres motifs incluaient les patients perdus de vue, les retraits du consentement, les patients non observants, les violations du protocole et d'autres causes.

➤ Étude GS-US-264-0111

L'étude 0111 est une étude de phase II, non comparative, ayant évalué le changement de traitement pour EVIPLERA après un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF (ATRIPLA) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 en succès virologique.

A l'inclusion, les patients devaient n'avoir reçu précédemment qu'un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF comme premier traitement antirétroviral pendant au moins trois mois, et être désireux de changer de traitement en raison d'une intolérance à l'éfavirenz. Les patients devaient être en succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) de façon stable depuis au moins 8 semaines avant l'entrée dans l'étude, n'avoir aucune résistance actuelle ou antécédent de résistance à l'un des trois composants d'EVIPLERA.

Les patients ont changé leur traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF pour un traitement par EVIPLERA sans période de wash-out entre les deux.

L'ensemble des 49 patients ayant reçu au moins une dose d'EVIPLERA sont restés en situation de succès virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) à la semaine 12 et à la semaine 24. À la semaine 48, 94% (46/49) des patients sont restés en succès virologique et 4% (2/49) ont été considérés comme étant en échec virologique (ARN VIH-1 ≥ 50 copies/mL).

## 9.2.2 Données de résistance

➤ *Etude GS-US-264-0106*

Sur les 469 patients traités par EVIPLERA (317 patients ayant changé leur traitement pour EVIPLERA lors de l'entrée dans l'étude et 152 patients ayant changé leur traitement pour EVIPLERA à la semaine 24), le développement d'une mutation de résistance a été analysé chez 7 patients en échec virologique. Parmi ces 7 patients, 4 ont développé une mutation de résistance (soit 0,9% de l'ensemble des patients ayant reçu EVIPLERA ; 4/469) ; dont 2 patients parmi les 317 patients (2/317 ; 0,6%) ayant changé leur traitement pour EVIPLERA lors de l'entrée dans l'étude jusqu'à la semaine 24 versus 1 patient parmi les 159 (1/159 ; 0,6%) du groupe ayant maintenu le traitement initial à base d'inhibiteur de protéase et 2 patients supplémentaires du groupe EVIPLERA ayant développé une résistance dans la période allant de la semaine 24 à la semaine 48.

Les mutations les plus fréquentes associées à l'émergence de résistance chez les patients traités par EVIPLERA ont été la mutation M184V/I et E138K au niveau de la transcriptase inverse. Tous les patients sont restés sensibles au ténofovir DF. Parmi les 24 patients traités par EVIPLERA qui avaient lors de leur entrée dans l'étude la substitution K103N associée aux INNTI, une suppression virologique a été maintenue à 48 semaines chez 17 des 18 patients randomisés dans le groupe EVIPLERA lors de l'entrée dans l'étude et à 24 semaines chez 5 des 6 patients du groupe traitement inchangé pendant 24 semaines puis changement pour EVIPLERA pendant 24 semaines. Un patient qui présentait déjà la mutation K103N lors de son entrée dans l'étude a connu un échec virologique avec émergence de résistance supplémentaire dans la période allant jusqu'à la semaine 48.

➤ *Etude GS-US-264-0111*

Jusqu'à la semaine 48, aucune émergence de résistance ne s'est produite chez les 2 patients en échec virologique parmi les 49 patients ayant changé leur traitement pour EVIPLERA après un traitement par éfavirenz/emtricitabine/ténofovir DF.

➤ *Résistance croisée*

Dans l'étude GS-US-264-0106, 4 des 469 patients ayant changé leur traitement pour EVIPLERA après un traitement comportant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ont été porteurs d'un VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité à au moins un composant d'EVIPLERA dans la période allant jusqu'à la semaine 48. Une résistance *de novo* à l'emtricitabine et à la lamivudine a été observée dans 4 cas, et à la rilpivirine dans 2 cas, avec en conséquence une résistance croisée à l'éfavirenz (2/2), la névirapine (2/2) et l'étravirine (1/2).

## 9.2.3 Tolérance

### 9.2.3.1 Etude 106

L'analyse de la tolérance dans l'étude 106 a concerné l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude (469 patients ont reçu au moins une dose de traitement par EVIPLERA : 317 dans le groupe changement à l'inclusion et 152 dans groupe changement à 24 semaines). La durée moyenne d'exposition au traitement a été de 45,6 semaines dans le groupe changement à l'inclusion et 23,2 semaines dans le groupe changement à 24 semaines.

Parmi les 469 patients constituant la population d'analyse de la tolérance, 362 (77,2%) ont eu au moins un événement indésirable (Tableau 2)

Tableau 2 : Evénements indésirables (EI) rapportés dans l'étude 106

Nombre de patients ayant présenté un EI au cours du traitement : n (%)	Changement à l'inclusion vers EVIPLERA (N=317)	Changement différé (N=159)		Total EVIPLERA (N=469)
		Maintien IP/r+2INTI (N=159)	Changement vers EVIPLERA (N=152)	
Période (semaines)	S0-S48	S0-S24	S24-S48	
El tous grades confondus	253 (79,8)	91 (57,2)	109 (71,7)	362 (77,2)
El tous grades confondus considérés comme liés au traitement par l'investigateur	79 (24,9)	4 (2,5)	35 (23,0)	114 (24,3)
El de grade $\geq 2$ considérés comme liés au traitement par l'investigateur	31 (9,8)	1 (0,6)	11 (7,2)	42 (9,0)
El de grades 3 ou 4 considérés comme liés au traitement par l'investigateur	3 (0,9)	0 (0)	4 (2,6)	7 (1,5)
El graves considérés comme liés au traitement par l'investigateur	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
El ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement	7 (2,2)	0 (0)	6 (3,9)	13 (2,8)
El ayant conduit à une interruption temporaire du traitement	3 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	5 (1,1)
Décès <sup>b</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Les EI de grades 2, 3 et 4 rapportés chez  $\geq 2\%$  des patients traités par EVIPLERA pendant 48 semaines incluaient la dépression (3,2%), la diarrhée (2,8%), la lombalgie (2,5%) et les céphalées (2,2%). Dans le groupe ayant changé pour EVIPLERA à 24 semaines (S24–S48) ces EI incluaient la diarrhée, la rhinopharyngite, les infections des voies respiratoires supérieures, la gastro-entérite, la dépression et l'insomnie (chacun signalé chez 2,0% des patients). Dans le groupe maintien du traitement de fond à base d'IP, il n'y a pas eu d'EI de grades 2, 3 et 4 survenus chez  $\geq 2\%$ .

Les arrêts prématurés de traitement en raison d'EI ont été plus fréquents dans les groupes EVIPLERA : 13 (2,8%) patients dans les groupes EVIPLERA (dont 7 [2,2%] patients dans le groupe changement à l'inclusion et 6 [3,9%] patients dans le groupe changement à 24 semaines) versus aucun patient dans le groupe ayant maintenu le traitement initial de fond à base d'IP.

Le pourcentage de patients ayant eu un EI considéré comme lié au traitement par l'investigateur a été similaire dans les groupes EVIPLERA (24,9% dans le groupe changement à l'inclusion et 23,0% dans le groupe changement à 24 semaines) pendant les 48 et 24 semaines de traitement. Ce pourcentage a été plus faible (2,5%) dans le groupe ayant maintenu le traitement initial à base d'IP entre l'inclusion et la semaine 24.

L'incidence de chacun de ces EI a été  $< 6\%$  dans chacun des groupes de traitement. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été : les nausées, la diarrhée, et la fatigue. La majorité des EI a été d'intensité légère (grade 1). L'incidence des EI liés au traitement et de grade  $\geq 2$  a été plus élevée dans les groupes EVIPLERA (9,8% des patients du groupe changement à l'inclusion et 7,2% des patients du groupe changement à

24 semaines) que dans le groupe maintien du traitement de fond à base d'IP (0,6%). Aucun EI de grade 4 n'a été considéré comme lié au traitement au cours de l'étude.

Les troubles psychiatriques considérés comme liés au traitement ont été plus fréquents dans les groupes EVIPLERA (24 patients [5,1%] ; dont 19 [6,0%] patients dans le groupe changement à l'inclusion et 5 [3,3%] patients dans le changement à 24 semaines) versus aucun dans le groupe maintien du traitement initial à base d'IP. Dans les groupes EVIPLERA, ces EI ont été : les rêves anormaux (6 patients ; 1,9%), les troubles du sommeil (5 patients ; 1,6%), les insomnies (7 patients ; 2,2%) ; les autres EI étant rapportés chacun chez un 1 patient : agitation, dépression/agitation (2 patients), anxiété, baisse de la libido et nervosité.

Tableau 3 : Evénements indésirables considérés comme liés au traitement par l'investigateur rapportés chez au moins 3 patients dans l'étude 106 (population d'analyse de la tolérance)

EI par classes de systèmes d'organes, n (%)	Changement à l'inclusion vers EVIPLERA (N=317)	Changement différé (N=159)		Total EVIPLERA (N=469)
		Maintien IP/r+2INTI (N=159)	Changement vers EVIPLERA (N=152)	
Période (semaines)	S0-S48	S0-S24	S24-S48	
<b>Nb de patients ayant présenté un EI considéré comme lié au traitement, tous grades confondus</b>	79 (24,9)	4 (2,5)	35 (23,0)	114 (24,3)
Nausées	7 (2,2)	0 (0)	9 (5,9)	16 (3,4)
Diarrhée	10 (3,2)	1 (0,6)	4 (2,6)	14 (3,0)
Fatigue	11 (3,5)	0 (0)	0 (0)	11 (2,3)
Rêves anormaux	6 (1,9)	0 (0)	3 (2,0)	9 (1,9)
Insomnies	7 (2,2)	0 (0)	2 (1,3)	9 (1,9)
Céphalées	3 (0,9)	0 (0)	3 (2,0)	6 (1,3)
Douleurs abdominales	2 (0,6)	0 (0)	3 (2,0)	5 (1,1)
Augmentation des ALAT	3 (0,9)	0 (0)	2 (1,3)	5 (1,1)
Test de la fonction hépatique anormal	4 (1,3)	0 (0)	1 (0,7)	5 (1,1)
Protéinurie	4 (1,3)	0 (0)	1 (0,7)	5 (1,1)
Troubles du sommeil	5 (1,6)	0 (0)	0 (0)	5 (1,1)
Vertiges	1 (0,3)	0 (0)	3 (2,0)	4 (0,9)
Distension abdominale	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	3 (0,6)
Asthénie	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
Hépatite cytolytique	1 (0,3)	0 (0)	2 (1,3)	3 (0,6)
Perte de l'appétit	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	3 (0,6)
Troubles de l'attention	3 (0,9)	0 (0)	0 (0)	3 (0,6)
Eczéma	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	3 (0,6)
Flatulences	2 (0,6)	0 (0)	1 (0,7)	3 (0,6)

L'incidence des EI graves a été similaire dans les différents groupes de traitement : groupe changement à l'inclusion (5,7%), maintien IP/r (5,0%) et changement à 24 semaines vers EVIPLERA (5,9%).

Les EI graves les plus fréquemment rapportés ont été les infections et infestations dans le groupe ayant changé pour EVIPLERA pendant 48 semaines (n = 6 ; 1,9%) et dans le groupe maintien IP/r (n = 5 ; 3,1%), et les affections du système nerveux dans le groupe changement à 24 semaines vers EVIPLERA (n = 2 ; 1,3%).

Trois patients du groupe EVIPLERA ont eu un EI grave, considéré comme lié au traitement par l'investigateur :

- un cas de néphropathie toxique lié au TDF (grade 2) n'ayant pas entraîné d'arrêt de traitement après stabilisation de la fonction rénale ;
- un cas d'insuffisance rénale (grade 2) ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement ;
- un cas de dyspnée (grade 3) ayant conduit à l'arrêt définitif du traitement.

Deux cas de dépression dans le groupe EVIPLERA changement à l'inclusion ont entraîné un arrêt prématuré du traitement. Tous les autres EI ayant conduit à un arrêt prématuré du traitement ont été observés chacun chez un patient.

## Paramètres lipidiques

A l'inclusion, 11,7% des patients du groupe EVIPLERA et 18,2% des patients du groupe maintien du traitement initial à base d'IP/r ont rapporté l'utilisation d'un agent modifiant les lipides. Peu de patients ( $\leq 2,8\%$  dans chaque groupe de traitement) ont ajoutés ou modifiés l'utilisation d'agents modificateurs de lipides au cours de l'étude.

Le cholestérol total, le HDL-cholestérol, le LDL-cholestérol, les triglycérides ainsi que le rapport Cholestérol total/HDL-cholestérol ont significativement diminué à 24 semaines dans le groupe changement à l'inclusion par rapport au groupe maintien du traitement initial à base d'IP/r. Les variations moyennes des paramètres lipidiques à 24 semaines par rapport à l'inclusion sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : variations moyennes des paramètres lipidiques à 24 semaines par rapport à l'inclusion

	EVIPLERA	Maintien IP/r+2INTI
Période (semaines)	S0-S24	S0-S24
Cholestérol total (mg/dL)		
Valeur moyenne à l'inclusion	192	194
Variation moyenne à 24 semaines	-25	-1
LDL-cholestérol (mg/dL)		
Valeur moyenne à l'inclusion	121	124
Variation moyenne à 24 semaines	-16	0
Triglycérides (mg/dL)		
Valeur moyenne à l'inclusion	163	173
Variation moyenne à 24 semaines	-53	+3
HDL-cholestérol (mg/dL)		
Valeur moyenne à l'inclusion	53	50
Variation moyenne à 24 semaines	-4	-1
Rapport Cholestérol total/HDL-cholestérol	-0,27	0,08

Les valeurs observées à 24 semaines chez les patients traités par EVIPLERA ont été maintenues jusqu'à 48 semaines et des baisses similaires de ces paramètres biologiques ont été observées chez les patients du groupe ayant changé à 24 semaines vers EVIPLERA (entre 24 et 48 semaines).

En général, les diminutions moyennes des paramètres lipidiques par rapport à l'inclusion ont été plus grandes chez les patients sous lopinavir/ritonavir (KALETRA) dans leur précédent traitement à base d'IP/r.

### 9.2.3.2 Etude 111

L'analyse de la tolérance dans l'étude 111 a concerné l'ensemble des patients inclus, ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude.

Parmi les 49 patients constituant la population d'analyse de la tolérance, 24,5% ont présenté un EI considéré comme pouvant être lié au traitement au cours de l'étude. La majorité concernait les affections gastro-intestinales (7 patients ; 14,3%). A l'exception de 3 EI de grade 2 rapportés chez 3 patients (gastrite, fatigue et hyperbilirubinémie), tous les autres EI considérés comme liés au traitement par l'investigateur étaient de grade 1. Deux EI graves ont été rapportés, chacun chez un patient (2,0%) : un cas de bradycardie de grade 3 et un cas de dyspnée de grade 3. Aucun de ces deux EI n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur. Aucun arrêt prématuré ni interruption temporaire de traitement pour cause d'EI n'a été rapporté au cours de l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (16,3%), les infections des voies respiratoires supérieures (14,3%) et les insomnies (12,2%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Evénements indésirables rapportés chez au moins deux patients dans l'étude 111

<b>EI tous grades confondus par classes de systèmes d'organes, n (%)</b>	<b>EVIPLERA (N=49)</b>
<b>Nb de patients ayant présenté un EI tous grades confondus</b>	<b>43 (87,8)</b>
<b>Affections endocrines</b>	<b>2 (4,1)</b>
Hypogonadisme	2 (4,1)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	<b>20 (40,8)</b>
Diarrhée	8 (16,3)
Douleurs abdominales	4 (8,2)
Nausées	3 (6,1)
Flatulences	2 (4,1)
Hémorragies rectales	2 (4,1)
Vomissements	2 (4,1)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	<b>9 (18,4)</b>
Fatigue	4 (8,2)
<b>Infections</b>	<b>22 (44,9)</b>
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (14,3)
Sinusite	5 (10,2)
Pharyngite	4 (8,2)
Syphilis	3 (6,1)
Urétrite	3 (6,1)
Bronchite	2 (4,1)
Grippe	2 (4,1)
<b>Investigations</b>	<b>5 (10,2)</b>
Frottis anal anormal	2 (4,1)
<b>Trouble du métabolisme et de la nutrition</b>	<b>4 (8,2)</b>
Déficit en vitamine D	2 (4,1)
<b>Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	<b>11 (22,4)</b>
Douleurs lombaires	4 (8,2)
<b>Affections psychiatriques</b>	<b>14 (28,6)</b>
Insomnie	6 (12,2)
Anxiété	3 (6,1)
Dépression	3 (6,1)
Rêves anormaux	3 (6,1)
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	<b>8 (16,3)</b>
Douleurs oropharyngées	2 (4,1)
Rhinite allergique	2 (4,1)
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	<b>8 (16,3)</b>
Dermatite	2 (4,1)
Eruption cutanée	2 (4,1)

### 09.3 Suivi post-commercialisation (PSUR)

EVIPLERA a obtenu une première AMM aux Etats-Unis le 10 août 2011, date à laquelle a démarré l'élaboration des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR), dans le traitement du patient adulte, infecté par le VIH-1, naïf de tout traitement antirétroviral, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1. EVIPLERA est commercialisé dans 51 autres pays pour cette indication.

A ce jour, 4 PSUR ont été réalisés entre le 10 août 2011 et le 10 août 2013. Les données issues du dernier PSUR, couvrant la période de 6 mois entre le 11 février 2013 et le 10 août 2013, sont présentées ci-après.

Au total, 59 016 patient-années ont été exposés à ce jour au produit, dont 28 218 patient-années pendant la période couverte par le dernier PSUR.

Au cours de la période couverte par le dernier PSUR, un total de 92 notifications spontanées (92/196 [46,9%] notifications spontanées) et un cas identifié dans la littérature ont été rapportés chez des patients prétraités et ont donc été identifiés comme utilisation hors-AMM.

Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié lors de l'analyse de ces données.

Le pourcentage de notifications spontanées rapporté pendant cette période était de 3,3 notifications/1000 patients exposés et était stable par rapport à la période précédente (3,9 notifications/1000 patients exposés).

## 09.4 Plan de gestion des risques

Les risques liés à l'ensemble des composants d'EVIPLERA et identifiés importants dans le Plan de Gestion des Risques (PGR) du produit, sont rappelés ci-après ; aucun risque particulier de tolérance n'a été associé à EVIPLERA en tant qu'association fixe.

*Risques identifiés importants associés à l'utilisation d'emtricitabine (FTC) en tant que composant d'EVIPLERA*

- Crises hépatiques post-traitement chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ;
- Acidose lactique et hépatomégalie d'intensité sévère avec stéatose ;
- Lipodystrophie.

*Risques identifiés importants associés à l'utilisation de la rilpivirine en tant que composant d'EVIPLERA*

- Développement d'une résistance ;  
Une étude observationnelle de cohorte a été mise en place dans le cadre de ce plan de gestion du risque afin d'évaluer l'émergence des résistances liées au traitement par la rilpivirine versus éfavirenz. Conformément à la demande formulée par la Commission de la Transparence dans son avis du 9 décembre 2012 de disposer des résultats de cette étude dans un délai maximum de 2 ans, la présentation de ces résultats fera l'objet d'un prochain dossier. Selon le laboratoire, les inclusions sont toujours en cours (800 patients prévus dans chaque bras). A ce jour, un rapport intermédiaire de cette étude est disponible dans une version finalisée, datée du 30 août 2013. Ce rapport présente les données de 38 patients recevant un traitement par rilpivirine et 148 patients avec éfavirenz, et aucun de ces patients n'avait eu, à la date de l'analyse, d'échec virologique (définie comme l'existence de 2 mesures consécutives de charge virale < 50 copies/mL, 6 mois après l'instauration du traitement).

*Risques identifiés importants associés à l'utilisation du fumarate de ténofovir disoproxil en tant que composant d'EVIPLERA*

- Toxicité rénale ;
- Événements indésirables osseux dus à une tubulopathie rénale proximale/perte de la densité minérale osseuse (DMO) ;
- Exacerbations post-traitement de l'hépatite chez les patients co-infectés par le VIH-1/VHB
- Interaction médicamenteuse avec la didanosine ;
- Pancréatite ;
- Acidose lactique et hépatomégalie d'intensité sévère avec stéatose ;
- Lipodystrophie.

## 09.5 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données GERS (CMA décembre 2014), 124 578 boîtes d'EVIPLERA (soit 3 737 340 comprimés) ont été vendus en ville et 1 312 560 comprimés à l'hôpital, en 2014.

Sur la base d'une posologie recommandée de 1 comprimé par jour, cela correspond à un nombre théorique de 13 835 patients traités en 2014.

## 09.6 Résumé & discussion

Les données d'efficacité et de tolérance d'EVIPLERA (association fixe emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil/rilpivirine) dans l'indication de l'AMM reposent principalement sur deux études cliniques réalisées chez des patients naïfs de traitement et deux études cliniques chez des patients contrôlés virologiquement (CV indétectable < 50 copies/mL) par un traitement antirétroviral en cours ayant changé leur traitement vers EVIPLERA.

Les résultats à 48 semaines des deux études de phase III (C209 et C215) réalisées chez des patients naïfs, ont été évalués par la Commission lors de la demande d'inscription d'EVIPLERA (cf. rubrique 9.1 Conclusion avis de la Commission du 9 mai 2012). Dans ces études, il a été montré que l'association emtricitabine/ténofovir DF + rilpivirine est non inférieure à l'association emtricitabine/ténofovir DF + éfavirenz en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 et 96 semaines de traitement. Cependant, un pourcentage d'échec virologique plus important, en particulier dans la sous-population de patients avec une charge virale > 100 000 copies/ml explique que ce sous-groupe ait été exclu de l'AMM d'EVIPLERA.

Une étude clinique de phase IIIb (étude 106), randomisée ouverte, a évalué chez des patients adultes (N = 476) infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement (CV indétectable < 50 copies/mL à l'inclusion) depuis plus de 6 mois par un trithérapie associant un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) et deux inhibiteurs non nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), la non-infériorité du changement pour un traitement par EVIPLERA versus la poursuite du traitement initial à base d'IP + 2INTI. Les IP utilisés dans leur traitement ARV initial étaient principalement : atazanavir (38,5% dans groupe EVIPLERA versus 34,0% maintien du traitement de fond à base d'IP), lopinavir/ritonavir (30,6% versus 36,5%) et darunavir (19,9% versus 20,8%). Les INTI utilisés dans leur traitement ARV initial étaient principalement la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir DF (TRUVADA) (80,4% versus 81,8%) ; seul 13% recevait la combinaison fixe abacavir + lamivudine (KIVEXA).

Les résultats de l'analyse PP ont démontré la non-infériorité du changement pour EVIPLERA par rapport au maintien du traitement de fond à base d'IP/r, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/ml) à 24 semaines : 94,2% dans le groupe EVIPLERA versus 90,4% dans le groupe maintien du traitement ARV initial à base d'IP (différence 3,8% ; IC 95% [-1,5 ; 9,1%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de répondeurs à 24 semaines de 93,7% versus 89,9% (différence 3,8% [-1,6% ; 9,1%]). A la semaine 48, la réponse virologique a été de 89,3% (283/317) chez les patients randomisés traités par EVIPLERA dès l'entrée dans l'étude.

L'augmentation médiane des lymphocytes CD4 par rapport à l'inclusion a été :

- à 24 semaines : de  $+10 \times 10^6$  cellules/L dans le groupe EVIPLERA versus  $+22 \times 10^6$  cellules/L dans le groupe ayant maintenu le traitement ARV de fond à base d'IP/r,
- à 48 semaines : de  $+17 \times 10^6$  cellules/L chez les patients ayant changé pour EVIPLERA.

Le développement de résistance a été analysé chez 7 patients en échec virologique. Parmi ces 7 patients, 4 ont développé une mutation de résistance (soit 0,9% de l'ensemble des patients ayant reçu EVIPLERA ; 4/469). Ce résultat confirme la barrière génétique relativement basse de la résistance à la rilpivirine (un composant d'EVIPLERA), avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase. De plus, la résistance est croisée avec les autres INNTI (éfavirenz, névirapine, étravirine). Le développement de résistance à la rilpivirine, notamment à long terme, fait l'objet d'une étude observationnelle dans le cadre du PGR.

Une étude de phase IIb (étude 0111) a évalué l'efficacité du remplacement d'un traitement avec l'association fixe ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) par EVIPLERA (RPV/FTC/TDF) pendant 48 semaines, chez 49 patients infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement. Compte tenu du nombre limité de patients inclus, cette étude n'est pas pertinente dans le cadre de cette évaluation. Aussi, la stratégie de remplacement d'une trithérapie à base de l'association fixe ATRIPLA (1 cp/j) par EVIPLERA chez des patients virologiquement contrôlés ne peut être validée.

avec les données disponibles (étude 111) et ne constitue pas une simplification du schéma thérapeutique.

En termes de tolérance, le profil de tolérance de la rilpivirine était globalement meilleur que celui de l'éfavirenz dans les deux études réalisées chez les patients naïfs. Au cours des études 111 et 106 réalisées chez les patients virologiquement contrôlés, le profil de tolérance déjà connu d'EVIPLERA a été confirmé et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. En revanche dans l'étude 106, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients ayant changé pour un traitement par EVIPLERA (24,9%) par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement initial à base d'IP/r (2,5%) ; avec des arrêts prématurés de traitement en raison d'une survenue d'EI plus fréquents (2,8% versus 0%). Une amélioration des paramètres lipidiques a cependant été notée après changement vers EVIPLERA, par rapport au maintien sous traitement antirétroviral initial à base d'IP/r, en particulier chez les patients sous lopinavir/ritonavir (KALETRA) dans leur précédent traitement à base d'IP/r.

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne (cf. annexe 1), comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

- 2 INTI (ténofovir DF / emtricitabine) + 1 INNTI (éfavirenz),
- **2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),**
- 2 INTI (abacavir/lamivudine) + 1 INNTI (éfavirenz),
- 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (abacavir/lamivudine) + 1 IP/ritonavir (atazanavir/ritonavir).
- 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir/lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

### Place d'EVIPLERA

La spécialité EVIPLERA (association fixe ténofovir DF/emtricitabine/rilpivirine, en 1 cp/j) permet une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez le patient dont le virus ne possède pas de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1.

Par rapport aux autres associations à base d'INNTI actuellement disponibles, la rilpivirine présente un meilleur profil de tolérance neurologique que celui de l'éfavirenz. En matière de résistance, sa barrière génétique est faible, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r ou un INI tel que le dolutégravir, et la résistance est croisée avec les autres INNTI disponibles.

Compte tenu :

- de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), et de la toxicité neurologique (liée à la rilpivirine),
- de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association éfavirenz et emtricitabine/ténofovir DF,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance, avec une barrière génétique de résistance plus élevée, telles que des combinaisons à base d'INI ou d'IP/r,

la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, EVIPLERA représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique faible de la rilpivirine.

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :**

### 011.1 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, et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▀ Cette spécialité est un traitement de seconde intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication d'EVIPLERA, le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA est un besoin de santé publique.

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre un impact de la spécialité EVIPLERA sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité par rapport aux autres trithérapies disponibles. EVIPLERA ne semble donc pas en mesure d'apporter une réponse au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour EVIPLERA.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par EVIPLERA est 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 et aux posologies de l'AMM.**

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

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du profil de tolérance de la rilpivirine globalement plus favorable que celui de l'éfavirenz, EVIPLERA n'apporte pas d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1.

## 011.3 Population cible

La population cible d'EVIPLERA est constituée par les patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale  $\leq 100\,000$  copies/mL d'ARN VIH-1.

La population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes infectées par le VIH naïves pouvant débiter un traitement antirétroviral. D'après le rapport 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, il convient de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste  $> 500/\text{mm}^3$ , ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

Aussi, l'estimation de la population cible a été faite à partir du nombre de patients pris en charge par le système de soins.

On estime que 149 900 (IC 95 % : 134 700 – 164 900)<sup>6</sup> personnes vivaient avec le VIH en France en 2010. Parmi elles, 81% étaient diagnostiquées, 74% étaient dans le système de soins (soit 99 000 à 122 000 personnes). Au 31 décembre 2012<sup>7</sup>, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 104 236. En extrapolant les données du régime général, à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 450 personnes en 2012.

Selon la base de données FHDH<sup>8</sup>,

- environ 88% des 118 450 personnes prises en charge en France reçoivent des combinaisons antirétrovirales soit 104 236 personnes,
- les patients débutant un traitement en première ligne représentent 5,4%, soit environ 6 400 patients naïfs débutant une première ligne de traitement,
- parmi les 6,5% des patients qui ne recevaient pas du tout de traitement, 4,2% en avaient déjà reçu, mais l'avaient interrompu et 1,3% recevaient un traitement ne correspondant pas à une combinaison antirétrovirale puissante par exemple une bithérapie de deux INTI. En appliquant le pourcentage de patients naïfs (6,5%) aux 118 450 personnes prises en charge pour une infection au VIH fin 2012, on peut estimer à environ 7 700 le nombre de patients qui ne reçoivent pas du tout de traitement pouvant débiter une première ligne de traitement selon les nouvelles recommandations de prises en charge du VIH.
- environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale  $< 100\,000$  copies/mL.

Aussi le nombre de patients naïfs avec une charge virale  $< 100\,000$  copies/mL et débutant un traitement pourrait être estimé à environ 6 500 patients. Cette population pourrait augmenter les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car cette estimation ne prend pas en compte la proportion encore élevée (20%) de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités (virologiquement contrôlés), dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, qui pourraient bénéficier d'une optimisation thérapeutique.

<sup>6</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport\\_Morlat\\_2013\\_Mise\\_en\\_ligne.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf)

<sup>7</sup> Données CNAMTS 2013.

<sup>8</sup> FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccd.fr>

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir EVIPLERA dans le cadre d'une trithérapie de première ligne sera très restreint compte tenu de l'existence d'autres alternatives actuellement recommandées.

A titre indicatif, selon les données de vente présentées par le laboratoire (source GERS janvier-mars 2015), environ 16 000 patients seraient actuellement traités par EVIPLERA (toute population confondue).

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

Annexe 1 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement ARV (Source : Rapport Morlat 2013, actualisation 2014)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	<b>AI</b>	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si CD4 < 200/mm <sup>3</sup> Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	éfavirenz 600 mg x 1	<b>BI</b>	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale.
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	éfavirenz 600 mg x 1	<b>BI</b>	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique
2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	darunavir/r 800/100 mg x 1	<b>AI</b>	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	<b>BI</b>	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	<b>BI</b>	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
2 INTI	INI		Commentaires
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	<b>BI</b>	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	<b>BI</b>	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	<b>BI</b>	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 mL/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 mL/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovir DF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	<b>BI</b>	Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

Les éléments pris en compte par le groupe d'experts pour établir les schémas thérapeutiques recommandés sont les suivants :

- efficacité et tolérance de schémas thérapeutiques évalués dans le cadre d'essais randomisés bien conduits : le groupe d'experts n'a retenu que des associations d'antirétroviraux dont le rapport efficacité/tolérance a été jugé satisfaisant par des études de ce type publiées dans des journaux à comité de lecture, conférant aux recommandations relatives aux associations préconisées le niveau de preuve **I**.
- facilité d'administration, interactions médicamenteuses, expérience d'utilisation du traitement et coût : ces notions ont été, en sus des données d'efficacité/tolérance, prises en compte pour établir la force de la recommandation qui peut être élevée (**A**) ou intermédiaire (**B**). Une recommandation de force **B** justifie une attention particulière aux informations à venir sur les associations concernées.