

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

*rilpivirine***EDURANT 25 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 30 1 (CIP : 34009219 4729 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J05AG05 (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription Extension d'indication en pédiatrie : «patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 ». Le laboratoire Janssen ne sollicite pas l'inscription dans cette dernière population. Néanmoins, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission doit se prononcer dans la totalité de l'indication de l'AMM.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28 novembre 2011 (procédure centralisée) Rectificatif du 20.11.2015 : extension d'indication en pédiatrie à partir de 12 ans.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 J anti-infectieux à usage systémique J05 antiviraux à usage systémique J05A antiviraux à action directe J05AG inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse J05AG05 rilpivirine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/08/2012 (JO du 23/08/2012).

EDURANT est un médicament antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dont le principe actif est la rilpivirine.

Cette spécialité a été inscrite en 2012 dans le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 ».

Dans son avis d'inscription du 9 mai 2012, la commission de la Transparence a attribué à EDURANT :

- un SMR important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié et un SMR insuffisant dans les autres populations de l'AMM.
- une ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml.

EDURANT a également obtenu, le 20.11.2015, une extension d'indication chez les adolescents à partir de 12 ans. Le laboratoire Janssen ne sollicite pas l'inscription dans cette dernière population ; cette spécialité faisant actuellement l'objet d'un développement spécifique chez l'enfant et l'adolescent avec une galénique adaptée qui fera l'objet d'un dépôt en AMM en 2020. Néanmoins, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission doit se prononcer dans la totalité de l'indication de l'AMM.

A noter que la rilpivirine entre dans la composition de deux autres combinaisons fixes d'ARV en 1 cp/jour (spécialités EVIPLERA et ODEFSEY), qui sont préférentiellement utilisées lorsque la prescription de la rilpivirine est envisagée dans le cadre d'une trithérapie. Aussi, EDURANT est très peu utilisé dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres ARV.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

Un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

La posologie recommandée d'EDURANT est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT **doit être pris avec un repas** (voir rubrique 5.2 du RCP).

Adaptation de dose

Chez les patients qui reçoivent de façon concomitante de la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être augmentée à 50 mg (deux comprimés de 25 mg chacun) une fois par jour. A la fin de la Co-administration avec la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être diminuée à 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5 du RCP).

Oubli d'une dose

Si un patient oublie une dose d'EDURANT dans les 12 heures suivant l'horaire de la prise habituelle, il doit prendre dès que possible EDURANT avec un repas et poursuivre le schéma posologique normal. Si un patient oublie une dose d'EDURANT plus de 12 heures après l'horaire de la prise habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise du médicament, un autre comprimé d'EDURANT doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures suivant la prise du médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose d'EDURANT avant la prochaine dose normalement prévue..

Populations particulières

Personnes âgées

L'information disponible sur l'utilisation d'EDURANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population.

Insuffisance rénale

EDURANT a été principalement étudié chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, la rilpivirine doit être utilisée avec précaution. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association de la rilpivirine avec un inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, inhibiteur de la protéase du VIH boosté par le ritonavir) ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le traitement par la rilpivirine a entraîné une augmentation faible et précoce des taux sériques moyens de créatinine, qui sont restés stables au cours du temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Les informations concernant l'utilisation d'EDURANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. EDURANT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EDURANT chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Grossesse

Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration

EDURANT doit être pris par voie orale, une fois par jour **avec un repas** (voir rubrique 5.2 du RCP). Il est recommandé d'avaler en entier le comprimé pelliculé avec de l'eau et de ne pas le mâcher ni l'écraser. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mai 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1. Cette indication est basée sur les données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 48 semaines de deux études de phase III, randomisées, contrôlées et en double aveugle menées chez des patients naïfs de traitement ainsi que sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 96 semaines d'une étude de phase IIb menée chez des patients naïfs de traitement.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	En dépit d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'efavirenz, la Commission considère qu'EDURANT n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml.
Place dans la stratégie thérapeutique	Du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'efavirenz n'a pas été démontrée, son utilisation chez les patients naïfs et avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml doit être limitée aux situations où un traitement par efavirenz n'est pas approprié : notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse.

Population cible	La population cible d'EDURANT® correspond, conformément à l'indication de son AMM, aux patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ARV pour leur infection. Compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique, la population cible d'EDURANT sera très inférieure à 1000 patients.
Etudes demandées	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.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

6.1.1 Efficacité dans le cadre du renouvellement d'inscription chez l'adulte

Le laboratoire a présenté :

- les données à 96 semaines des études ECHO et THRIVE (analyse groupées)^{1,2} ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de la rilpivirine 25 mg vs efavirenz 600 mg, dont les résultats à 48 semaines ont été analysés par la Commission lors de la demande d'inscription,
- les résultats à 48 semaines et 96 semaines d'une étude de phase IIIb (étude STaR), contrôlée, ouverte, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe rilpivirine/emtricitabine/ténofovir (RPV/FTC/TDF) à l'association fixe efavirenz/emtricitabine/ ténofovir (EFV/FTC/TDF) chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement^{3,4}.
- Une méta-analyse comparant l'efficacité à 48 semaines de la rilpivirine (RPV) par rapport à l'efavirenz (EFV) dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement⁵.

Ces données confortent la non-infériorité de la rilpivirine versus éfavirenz, en association à 2 INTI, en termes d'efficacité virologique (charge virale indétectable < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 confirmée) à 96 semaines de traitement chez les patients naïfs de traitement. En revanche, le taux de succès virologique était moins bon avec la rilpivirine en cas de CV supérieure à 5 log copies/mL et de CD4 inférieur à 200/mm³. En cas d'échec virologique sous rilpivirine, les virus isolés présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir qu'après échec sous éfavirenz. De plus en cas de résistance à la rilpivirine, une résistance croisée aux autres INNTI (étravirine, éfavirenz, névirapine) est généralement observée.

¹ Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine Versus Efavirenz with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients with HIV-1 RNA ≤ 100,000 Copies/mL: Week 96 Pooled ECHO/THRIVE Subanalysis. AIDS Patient Care STDS. 2014 A;28(4):168-75.

² Molina J-M, Clumeck N, Orkin C et al. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤ 100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. HIV Med. 2014;15(1):57-62

³ Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS 2014 Apr 24;28(7):989-97.

⁴ Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS 2016 ; 30(2):251-9.

⁵ Li SL, Xu P, Zhang L, et al. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis. HIV Clin Trials 2014;15(6):261-8.

Les résultats de l'analyse à 48 semaines et à 96 semaines issus des données groupées des études ECHO et THRIVE chez les patients traités par la rilpivirine et chez les patients traités par l'éfavirenz sont intégrées dans le RCP en vigueur (Cf. tableau 1 et 2 extraits du RCP en vigueur).

Tableau 1 : Résultats virologiques chez les sujets adultes dans les études ECHO et THRIVE (Données compilées des analyses à la semaine 48 (principale) et à la semaine 96 ; ITT-TLOVR*)

	Résultats de l'analyse à 48 semaines			Résultats de l'analyse à 96 semaines		
	Rilpivirine + TO N=686	Efavirenz + TO N=682	Différence [IC à 95%]	Rilpivirine + TO N=686	Efavirenz + TO N=682	Différence [IC à 95%]
Réponse virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml)§#	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 [-2,0; 6,0]	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 [-4,4; 4,4]
Échec virologique total et en fonction de la charge virale (CV) à l'inclusion (copies/ml) †						
Total	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
CV ≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
CV > 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Réponse virologique en fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/ml)						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 [1,6; 11,5]	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 [-1,7; 9,7]
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 [-9,8; 2,5]	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 [-12,0; 1,5]
Réponse virologique en fonction du taux de CD4 à l'inclusion (x 10⁶ cellules/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 [-43,0; 0,5]	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 [-36,4; 9,3]
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 [-9,3; 6,7]	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 [-12,8; 5,4]
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 [-1,2; 10,2]	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 [-5,3; 7,3]
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 [-0,3; 15,0]	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 [-1,9; 15,4]
En fonction de l'INTI du traitement optimisé						
Ténofovir/emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 [-3,4; 5,5]	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% [-5,4; 4,6]
Zidovudine/lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 [-3,6; 16,7]	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% [-6,8; 15,7]
Abacavir/lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 [-12,7; 20,1]	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% [-26,7; 11,3]

Extrait du RCP en vigueur

N = Nombre de sujets par groupe de traitement. ND=non déterminé

* Intention de traiter, délai de perte de la réponse virologique.

§ Sujets ayant atteint une réponse virologique (deux charges virales consécutives < 50 copies/ml) et l'ayant maintenue jusqu'à la semaine 48/96.

Différence prédite des taux de réponse (IC à 95%) pour l'analyse à 48 semaines : 1,6% (-2,2%; 5,3%) et pour l'analyse à 96 semaines : -0,4% (-4,6%; 3,8%) ; valeurs de p < 0,0001 (non-infériorité à une marge de 12%) pour les 2 analyses avec un modèle de régression logistique, comprenant les facteurs de stratification et le type d'étude.

† L'échec virologique dans l'analyse d'efficacité compilée comprend les sujets avec rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs) ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de charge virale confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).

Tableaux 2 : Résultats des tests de résistance en fonction du traitement INTI optimisé utilisé (données compilées des études ECHO et THRIVE de l'analyse de la résistance à 96 semaines)

	ténofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Tous*
Traitement par rilpivirine				
Résistance# à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Résistance à rilpivirine % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Traitement par éfavirenz				
Résistance à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Résistance à éfavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

Extrait du RCP en vigueur

* Le nombre de patients en échec virologique et avec des géotypes à l'inclusion et au moment de l'échec était de 71, 11, et 4 pour la rilpivirine et 30, 10 et 2 pour l'éfavirenz, associés respectivement à : ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine et abacavir/lamivudine.

Une résistance était définie comme l'émergence d'une mutation associée à une résistance lors d'un échec.

6.1.2 Etude dans la sous-population des patients adolescents (12 à 18 ans)

L'efficacité a été évaluée dans une étude de phase II (TMC278-C213), non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de la rilpivirine 25 mg une fois par jour, en association à un traitement optimisé (TO) sélectionné par l'investigateur contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), chez des sujets adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg. Cette analyse a inclus 36 patients qui ont terminé l'étude après au moins 48 semaines de traitement ou ont arrêté plus tôt.

Les 36 sujets avaient un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 12 à 17 ans), et 55,6% étaient des femmes, 88,9% étaient noirs et 11,1% étaient asiatiques. Le taux médian initial d'ARN du VIH-1 était de 4,8 log₁₀ copies par ml et le taux médian initial de cellules CD4+ était de 414 x 10⁶ cellules/l (intervalle : 25 à 983 x 10⁶ cellules/l).

La réponse virologique (proportion de sujets avec une charge virale ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48) a été de 72,2% (26/36). La réponse virologique a été plus fréquente chez les sujets avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml (78,6%, 22/28) que chez ceux ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml (50,0%, 4/8). La proportion d'échecs virologiques a été de 22,2% (8/36). La proportion d'échecs virologiques a été moins fréquente chez les sujets avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml (17,9%, 5/28) que chez ceux ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml (37,5%, 3/8). Des mutations de résistance à la rilpivirine ont été observées chez 62,5% (5/8) des sujets en échec virologique. Chez 4 de ces 5 sujets, une résistance aux INTI a également été observée. A la semaine 48, l'augmentation moyenne du taux de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion était de 201,2 x 10⁶ cellules/l.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Population adulte :

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28 novembre 2011 au 19 mai 2015). Au cours de cette période, le profil de tolérance de la rilpivirine est resté similaire au profil connu du produit.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques suivantes, notamment la variation d'AMM du 24.10.2012 concernant les données à 96 semaines des études cliniques et la variation d'AMM du 20.11.2015 concernant l'extension d'indication à la population pédiatrique à partir de 12 ans (cf RCP :

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf :

- 4.1 Indications thérapeutiques,
- 4.2 Posologie et mode d'administration,
- 4.3 Contre-indications,
- 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi,
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,
- 4.8 Effets indésirables,
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques,

Population pédiatrique :

► L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'analyse à 48 semaines de l'étude de Phase 2 TMC278-C213, en ouvert et avec un seul bras, dans laquelle 36 patients adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg ont reçu la rilpivirine (25 mg une fois par jour), en association avec d'autres agents antirétroviraux. La durée médiane d'exposition chez les patients était de 63,5 semaines. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison des effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison à ceux observés chez les adultes.

La majorité des effets indésirables a été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus, supérieurs ou égaux à 10%) ont été : céphalées (19,4%), dépression (19,4%), somnolence (13,9%), et nausées (11,1%). Aucune anomalie biologique des ASAT/ALAT de grades 3-4, ni d'effet indésirable de type élévation des transaminases de grades 3-4 n'a été rapporté.

La sécurité et l'efficacité de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Plan de gestion des risques (V6.2)

Les risques mentionnés dans le PGR ont été récemment actualisés :

- risques identifiés importants : diminution du cortisol dans le sang
- la dépression a été reclassifiée de risque potentiel important à risque identifié important, suite au versement des données des études ECHO et THRIVE à 96 semaines
- la lipodystrophie a été supprimée de la rubrique des risques potentiels importants

Niveaux de risque	Risques associés
Risques identifiés importants	Développement d'une résistance au médicament Dépression
Risques potentiels importants	Surdosage Utilisation hors-AMM (chez les adultes et chez la population pédiatrique) Troubles hémorragiques Cortisolémie diminuée
Informations manquantes	Enfants (<12 ans) Grossesse et femmes allaitants Personnes âgées (>65 ans) Patients avec une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh C) Patients avec DFG_{creat} estimé <50 mL/min/1.73 m ² Patients recevant des schémas des traitements antirétroviraux non étudiés

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

6.3.1 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Printemps 2017), EDURANT a fait l'objet 1 864 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

6.3.2 Etude observationnelle post-inscription DUS

Lors de la 1^{ère} évaluation d'EDURANT par la Commission de la Transparence, la demande suivante a été formulée :

« La Commission prend note de l'étude observationnelle de cohorte mise en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques 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 ».

Le rapport DUS n°8, reçu par EuroSIDA (19 mai 2016-D42) est décrit ci-dessous.

Objectifs de l'étude DUS

L'étude observationnelle DUS « Drug Utilization Study » est une étude sur l'utilisation des spécialités contenant de la rilpivirine réalisée au sein de la cohorte EuroSIDA, regroupant 33 pays européens, l'Israël et l'Argentine.

L'objectif de cette étude est de suivre le bon usage des spécialités contenant de la rilpivirine et l'émergence de mutations associées à une résistance à la rilpivirine en conditions réelles d'utilisation. L'étude décrit de façon indifférenciée l'utilisation des deux spécialités contenant la rilpivirine, EDURANT (rilpivirine ; JANSSEN) et EVIPLERA (emtricitabine / rilpivirine / ténofovir disoproxil fumarate ; GILEAD) (Ces deux spécialités ont obtenu une AMM le 28 novembre 2011).

L'étude DUS a été mise en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques d'EDURANT pour renseigner les points d'intérêts suivants :

- Risque identifié important de développement de résistance au médicament
- Risque potentiel important d'utilisation hors AMM chez les adultes et enfants
- Information manquante, sur la co-administration non étudiée avec d'autres antirétroviraux.

Il est prévu que 2 rapports d'étude soient produits chaque année par le groupe EuroSIDA et que l'étude soit poursuivie jusqu'à l'inclusion de 800 patients minimum dans chaque groupe. Tous les patients seront suivis 12 mois ou jusqu'à la survenue d'un échec virologique, ou jusqu'à ce qu'ils soient perdus de vue ou décédés. Un rapport définitif de l'étude sera rédigé et soumis aux Autorités en 2019.

Résultats de l'étude DUS

Les résultats (intermédiaires) des rapports DUS sont résumés et soumis à l'EMA dans le cadre des Periodic Safety Update Report (PSUR).

- **Résultats issus du 8^e rapport d'étude (daté du 19 mai 2016)**

Les résultats du 8^e rapport intermédiaire de l'étude sont datés du 19 mai 2016.

Les résultats des données observationnelles issues de la base EuroSIDA comprenaient les données depuis le début des inclusions ainsi que les visites de suivi jusqu'en mars 2016.

La population analysée était issue d'une cohorte de 18 091 patients provenant de 92 centres à travers 28 pays européens où la rilpivirine était commercialisée selon son AMM.

L'analyse présentée est celle réalisée pour les seuls pays européens dans lesquels la rilpivirine est autorisée avec l'indication de l'AMM européenne centralisée.

Description des patients traités

Depuis le 28 novembre 2011, 848 patients avaient débuté un traitement par rilpivirine (RPV) et 292 patients un traitement par éfavirenz (EFV).

La majorité des patients traités par RPV (98,6%) avait une charge virale \leq 100 000 copies/ml (756/767 patients pour lesquels une mesure de la charge virale était disponible au cours des 6 mois précédant l'instauration du traitement). Parmi ces patients, la majorité (79,2%) avait une charge virale \leq 50 copies/ml. Seul 15,3% (130/848) des patients étaient naïfs de traitement antirétroviral, dont 93,9% (108/115) avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml.

La durée médiane de suivi des patients a été :

- de 14,8 mois (IQR- écart interquartile : 7,2 – 23,0 ; extrêmes : 0 – 49,3) pour le groupe RPV, dont 79,0% (670/848) avec plus de 6 mois de suivi,
- de 25,4 mois (IQR : 13,9 – 23,0 ; extrêmes : 0 – 44,0) pour le groupe EFV, dont 91,4% (267/292) avec plus de 6 mois de suivi.

La durée médiane avant échec virologique a été de 12,1 mois (IQR : 5,0 – 21,4) pour les patients recevant RPV et 22,2 mois (IQR : 12,1 – 33,1) pour les patients recevant EFV.

Analyse du développement de résistance en cas d'échec virologique

Des données sur la résistance ne sont disponibles que chez un faible nombre de patients traités par la RPV ou EFV (8/23 patients en échec dans le groupe RPV versus 6/18 dans le groupe EFV avaient des données relatives à l'émergence de mutations associées à la résistance aux traitements), ce qui limite l'interprétation des données de cette étude. Parmi les patients ayant bénéficié d'un test génotypique de résistance :

- 4/8 patients sous RPV avaient au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI, 2/8 avaient au moins une mutation associée à une résistance à la RPV et 1/8 avait au moins une mutation associée à une résistance à l'EFV. Les mutations associées à une résistance aux INNTI retrouvées parmi les patients sous RPV sont les suivantes : V090I, K103N, E138K, V179L, V179T, M230I et M230L.
- 3/6 patients sous EFV avaient au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI et 3/6 au moins une mutation associée à une résistance à la RPV. Les mutations retrouvées parmi les patients sous EFV sont les suivantes : K101E, E138A, Y181C et G190S.

En conclusion, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité, de tolérance et de résistance de la rilpivirine.

La rilpivirine a été non inférieure à l'éfavirenz, dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine), chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1, avec un taux de succès virologique (charge virale indétectable $<$ 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 confirmée) de 90% à 48 semaines et 85% à 96 semaines (études ECHO et THRIVE). En raison d'un nombre échecs virologiques plus élevé chez les patients ayant une charge virale $>$ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1, la rilpivirine n'a pas d'AMM dans cette population. Son profil de tolérance est meilleur que celui de l'éfavirenz; en revanche elle n'offre aucun avantage en termes de barrière génétique de résistance et la résistance est croisée avec les autres INNTI.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

07.1 Dans le cadre du renouvellement d'inscription chez l'adulte

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 INTI + un troisième agent⁶ :

- Soit un INI : dolutégravir / elvitégravir / raltégravir
- Soit un INNTI : rilpivirine
- Ou un IP : darunavir + ritonavir

Place d'EDURANT

La spécialité EDURANT (rilpivirine) est option thérapeutique lorsque la prescription d'une trithérapie à base d'1 INNTI et 2 INTI 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) et aux autres médicaments avec lesquels elle est associée, et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL d'ARN VIH 1.

La rilpivirine est formulée seule (EDURANT) et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine [EVIPLERA] ou ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine [ODEFSEY]) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine.

Par rapport aux autres INNTI actuellement disponibles, la rilpivirine présente un meilleur profil de tolérance neuropsychiatrique que 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 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, EDURANT représente une option thérapeutique de deuxième intention. Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine.

En pratique, EDURANT est très peu utilisé en raison de l'utilisation privilégiée de la combinaison fixe en 1 cp/j (EVIPLERA), lorsque la prescription d'un INNTI (rilpivirine) en association à 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine) est envisagée.

07.2 Dans la population pédiatrique

Le choix du traitement initial, selon le rapport Morlat 2013 actualisé en 2015⁷ est décrit dans le tableau 3.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r (darunavir/r, atazanavir/r ou lopinavir/r) sont privilégiées chez l'enfant. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte

⁶Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts – sous la direction du Professeur Philippe Morlat. Mai 2017. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-yih_initiation.pdf

⁷Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013.

de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix. Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'observance de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, l'éfavirenz est privilégié à la névirapine car associé à moins d'effets indésirables sévères et moins d'arrêts de traitement pour intolérance, malgré la survenue plus fréquente d'effets secondaires neuropsychologiques.

Tableau 3 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-infection à l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		< 3 ans	3-6 ans	6-12 ans	> 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5 ‡
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = névirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutégravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; **à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles

Source : Morlat P et al.

En conséquence, la place de la rilpivirine dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la population pédiatrique (enfants à partir de 12 ans) infectée par le VIH est très limitée.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

8.1.1 Infection par le VIH-1, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1

- ▶ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve d'une bonne observance du traitement en raison de la faible barrière génétique à la résistance de la rilpivirine.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▶ Il s'agit d'un médicament de seconde intention. La rilpivirine entre dans la composition de deux autres combinaisons fixes d'antirétroviraux en 1 cp/jour (spécialités EVIPLERA et ODEFSEY), qui sont préférentiellement utilisées lorsque la prescription de la rilpivirine est envisagée. Aussi, EDURANT est très peu utilisé dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres ARV.

▶ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : EDURANT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du VIH-1.

8.1.2 Infection par le VIH-1, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1

- ▶ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
 - ▶ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients pédiatriques.
 - ▶ Le rapport efficacité effets/indésirables est mal établi dans cette population.
 - ▶ La place dans la stratégie thérapeutique est très limitée, en raison de la faible barrière génétique de résistance des INNTI (dont la rilpivirine), qui expose en cas de défaut d'observance ou en cas d'interaction au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. Dans cette population, l'utilisation de cette spécialité doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'observance de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r.
- Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EDURANT :

- reste important, en association, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1».

- est **important**, en association, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1 ».

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

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement :**

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

Selon le laboratoire, EDURANT fait actuellement l'objet d'un développement pédiatrique spécifique avec une galénique adaptée qui fera l'objet d'un dépôt de demande d'AMM en 2020.

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**EDURANT** (rilpivirine), inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse**Pas d'avantage clinique démontré par rapport à l'efavirenz chez les adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml****L'essentiel**

- ▶ EDURANT, en association avec d'autres antirétroviraux, a l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral et dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1. Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT.
- ▶ Son utilisation (et donc son remboursement) devra être limitée aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié (selon la charge virale, chez des patients avec des antécédents neuro-psychiatriques ou avec une intolérance à l'efavirenz).

Stratégie thérapeutique

- Les recommandations nationales sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport 2010 disponible sur : < <http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/sida/rapports> >), recommandations antérieures à la publication des études cliniques ayant évalué la rilpivirine, ne positionnent pas cet antiviral dans les stratégies thérapeutiques.
- La trithérapie de première ligne de l'infection par le VIH est une association de deux inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec un troisième agent. Le choix des deux INTI se porte préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine. Le troisième agent est préférentiellement un inhibiteur de protéase (IP)/ritonavir ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Parmi les INNTI, il est recommandé d'utiliser préférentiellement l'efavirenz.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
L'emploi d'EDURANT doit être limité aux patients naïfs dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/ml et chez lesquels l'efavirenz n'est plus utilisable, notamment en cas d'antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance. Il ne doit pas être utilisé chez les autres patients.

Données cliniques

La rilpivirine a été comparée à l'efavirenz dans deux études cliniques de protocole similaire ayant inclus un total de 1 368 patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral. La rilpivirine et l'efavirenz étaient associés à un traitement de base optimisé constitué de deux INTI parmi les associations ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine et abacavir/lamivudine. Les résultats de ces deux études ont fait l'objet d'une analyse groupée.

- Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité de la rilpivirine a été démontrée par rapport à l'efavirenz en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans chacune des études et dans leur analyse groupée (85,1 % *versus* 82,8 %). La non-infériorité a également été démontrée en termes de réponse virologique dans le sous-groupe des 998 patients ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion (90,2 % *versus* 83,6 %), qui correspond à la population de l'AMM.

Dans ces deux études :

- le taux d'échec virologique a été plus élevé, quel que soit le groupe de traitement, lorsque la charge virale à l'inclusion était $> 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1 (15,1 % avec EDURANT *versus* 6,3 % avec efavirenz) que lorsqu'elle était $\leq 100\ 000$ copies/ml (3,8 % avec EDURANT *versus* 3,3 % avec efavirenz) ;
- les patients en échec virologique traités par rilpivirine et ayant développé une résistance à ce produit ont généralement développé une résistance 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 EDURANT qu'avec l'efavirenz.

- La rilpivirine a été globalement mieux tolérée que l'efavirenz. Dans le sous-groupe de patients correspondant à la population de l'AMM (charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml), les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents avec la rilpivirine qu'avec l'efavirenz (2,2 % *versus* 5,8 %), ainsi que les événements indésirables possiblement liés aux traitements (47,3 % *versus* 62,7 %), notamment les sensations vertigineuses (9,5 % *versus* 28,8 %), les rash cutanés (1,6% *versus* 8,8 %) et les somnolences (3,5 % *versus* 7,9 %).
Les événements indésirables les plus fréquents avec la rilpivirine ont été nausées, sensations vertigineuses, céphalées.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EDURANT est :
 - important dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié ;
 - insuffisant dans les autres populations de l'AMM.
- En dépit d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, mais compte tenu des incertitudes sur sa barrière génétique de résistance et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'efavirenz, EDURANT n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'efavirenz dans la prise en charge des patients adultes naïfs de traitement, avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital, uniquement dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml, pour qui l'utilisation de l'efavirenz n'est pas appropriée.
Avis défavorable au remboursement dans les autres populations de l'AMM.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».





HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

9 mai 2012

EDURANT 25 mg, comprimés pelliculés
Flacon/30 (CIP: 219 472 - 9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

rilpivirine

Code ATC (2012): J05AG05 (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

Liste I

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

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28/11/2011

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Rilpivirine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

1.3. Indications

« EDURANT, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale \leq 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

Cette indication est basée sur les données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 48 semaines de deux études de phase III, randomisées, contrôlées et en double aveugle menées chez des patients naïfs de traitement ainsi que sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 96 semaines d'une étude de phase IIb menée chez des patients naïfs de traitement.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT. »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

EDURANT doit toujours être administré en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Posologie

Adultes

La posologie recommandée d'EDURANT est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT doit être pris avec un repas.

Patients âgés

L'information disponible sur l'utilisation d'EDURANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés. EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EDURANT chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Les informations concernant l'utilisation d'EDURANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. EDURANT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale

EDURANT a été principalement étudié chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints

d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, EDURANT doit être utilisé avec précaution. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association d'EDURANT avec un inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, inhibiteur de la protéase du VIH boosté par le ritonavir) ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel.

Le traitement par EDURANT a entraîné une augmentation faible et précoce des taux sériques moyens de créatinine, qui sont restés stables au cours du temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8 du RCP). »

1.5. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Echec virologique et développement d'une résistance

EDURANT n'a pas été évalué chez les patients présentant des antécédents d'échec virologique à un autre traitement antirétroviral. La liste des mutations associées à une résistance à la rilpivirine présentée en rubrique 5.1 du RCP doit guider l'utilisation d'EDURANT uniquement dans la population naïve de traitement.

Dans l'analyse compilée des études de phase III, les patients traités par EDURANT ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 présentaient un risque d'échec virologique plus élevé (15,1% avec EDURANT versus 6,3% dans le bras éfavirenz) que les patients ayant une charge virale à l'inclusion ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 (3,8% avec EDURANT versus 3,3% dans le bras éfavirenz). Les patients ayant une charge virale à l'inclusion > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 avec antécédent d'échec virologique ont présenté un taux plus élevé d'apparition de résistance aux traitements de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les patients ayant présenté un échec virologique à EDURANT ont été plus nombreux à développer une résistance associée à lamivudine/emtricitabine que ceux ayant présenté un échec virologique à l'éfavirenz.

Comme avec les autres médicaments antirétroviraux, un test de résistance doit guider l'utilisation d'EDURANT. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

J : anti-infectieux à usage systémique
J05 : antiviraux à usage systémique
J05A : antiviraux à action directe
J05AG : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
J05AG05 : rilpivirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il s'agit des autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) :

- efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable
- névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable
- étravirine : INTELENCE comprimés

Seuls l'efavirenz (SUSTIVA) et la névirapine (VIRAMUNE) ont une indication chez les patients naïfs de traitement antirétroviral (adultes, adolescents et enfants de plus de 3 ans). L'étravirine (INTELENCE) est uniquement indiqué chez les patients prétraités par des antirétroviraux.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il s'agit des autres antirétroviraux utilisés en association dans le traitement de l'infection par le VIH chez les patients adultes naïfs :

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) :

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

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) :

- ténofovir : VIREAD comprimés

Association de 2 INTI :

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimés

Inhibiteurs de protéase (IP) :

- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale
- darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés
- fosamprenavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.

Inhibiteur d'intégrase :

- raltégravir : ISENTRESS comprimés pelliculés

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'EDURANT repose principalement sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO¹ et THRIVE²), comparatives versus efavirenz, randomisées en double-aveugle, réalisées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral et suivis pendant 96 semaines. Ces études ont également fait l'objet d'une analyse groupée prévue à priori, afin de permettre des analyses en sous-groupe.

3.1. Efficacité

Objectif :

Les études ECHO et THRIVE avaient pour objectif principal de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) de la rilpivirine (25 mg une fois par jour) versus efavirenz (600 mg une fois par jour), en termes de réponse virologique à 48 semaines dans le cadre d'une trithérapie en association à un traitement optimisé, chez des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral.

Méthode :

Les protocoles de ces deux études étaient similaires : études de phase III, contrôlées versus efavirenz, randomisées, en double-aveugle avec double placebo, chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Ces patients ont été suivis pendant 96 semaines.

Critères d'inclusion et de non inclusion:

- critères d'inclusion, notamment : patients âgés de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, charge virale VIH-1 \geq 5 000 copies/ml, sensibilité démontrée aux INTI des traitements optimisés associés.
- critères de non inclusion, notamment : mutation associée à une résistance aux INNTI, insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire $<$ 50 ml/min), pathologie cliniquement significative (dont dysfonction cardiaque, pancréatite, troubles psychiatriques significatifs, insuffisance hépatique).

Traitements :

Les patients éligibles ont été randomisés en deux groupes (ratio 1 :1), après stratification sur leur charge virale (\leq 100 000 copies/ml ; $>$ 100 000 à \leq 500 000 copies/ml, et $>$ 500 000 copies/ml) et dans l'étude THRIVE également sur le traitement optimisé, pour recevoir EDURANT 25 mg ou efavirenz 600 mg une fois par jour, en association à un traitement optimisé.

Le traitement optimisé, composé de deux INTI, était différent selon l'étude :

- étude ECHO : association fixe ténofovir 245 mg / emtricitabine 200 mg (TRUVADA), un comprimé par jour,
- étude THRIVE, au choix de l'investigateur :
 - ténofovir 245 mg + emtricitabine 200 mg, 1 fois/jour, en association fixe (TRUVADA) ou administrés séparément
 - zidovudine 300 mg + lamivudine 300 mg, 2 fois/jour, en association fixe (COMBIVIR) ou administrés séparément
 - abacavir 600 mg + lamivudine 300 mg, 1 fois/jour, en association fixe (KIVEXA) ou administrés séparément.

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

Critère principal de jugement :

Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale ARN VIH-1 $<$ 50 copies/ml à la 48^{ème} semaine, calculée selon l'algorithme *Time to Loss of Virologic Response*³ (analyse ITT-TLOVR).

¹ Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): a phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. *Lancet* 2011;378:238-246.

² Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B *et al.* Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naive adults infected with HIV-1 (THRIVE): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378:229-237.

³ TLOVR : algorithme de délai de perte de la réponse virologique.

Analyse statistique :

La non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC 95%) de la différence du pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à la 48^{ème} semaine était $\geq -12\%$. Si la non-infériorité était démontrée, un test de supériorité était prévu au protocole.

Les études ECHO et THRIVE ayant un protocole similaire, les analyses ont été effectuées pour chaque étude de manière individuelle, ainsi que pour les données combinées de ces deux études⁴ afin d'obtenir une puissance statistique nécessaire et permettre des analyses en sous-groupes. Une analyse en sous-groupes sur le critère principal de réponse virologique a été réalisée en fonction des facteurs de stratification : traitement optimisé et charge virale à l'inclusion.

Critères secondaires de jugement, notamment :

- réponse immunologique (variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion),
- analyse des résistances chez les patients en échec virologique.

Population des études :

Au total, 1368 patients ont été inclus dans ces études, dont 686 patients pour recevoir de la rilpivirine et 682 patients pour recevoir de l'efavirenz (population ITT).

La répartition des patients inclus en fonction des traitements reçus dans les études THRIVE et ECHO est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des traitements optimisés reçus par les patients des études ECHO et THRIVE

TO* associé n (%)	ECHO N=690		THRIVE N=678		Données combinées N=1368	
	EDURANT N'=346	Efavirenz N'=344	EDURANT N'=340	Efavirenz N'=338	EDURANT N'=686	Efavirenz N'=682
Ténofovir / emtricitabine	690 (100)		204 (60,0)	202 (59,8)	550 (80,2)	546 (80,1)
Zidovudine / lamivudine	-	-	101 (29,7)	103 (30,5)	101 (14,7)	103 (15,1)
Abacavir / lamivudine	-	-	35 (10,3)	33 (9,8)	35 (5,1)	33 (4,8)

*TO : traitement optimisé composé de 2 INTI

Dans l'analyse combinée des études, les caractéristiques des patients inclus étaient comparables entre le groupe EDURANT et le groupe efavirenz (tableau 2), avec globalement 50% de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion (sous-population retenue par l'AMM).

Tableau 2 : Caractéristiques des patients à l'inclusion (population ITT)

Caractéristiques	ECHO		THRIVE		Données combinées	
	RPV + TO n=346	EFV + TO n=344	RPV + TO n=340	EFV + TO n=338	RPV + TO n=686	EFV + TO n=682
Hommes (%)	77,5	79,9	73,5	72,2	75,5	76,1
Age (années) *	36 [18-78]	36 [19-67]	36 [19-62]	35,5 [19-69]	36 [18-78]	36 [19-69]
Ancienneté infection (années) *	1,2 [0-22]	1,3 [0-25]	1,7 [0-24]	1,3 [0-28]	1,4 [0-24]	1,3 [0-28]
Charge virale (log ₁₀ copies/ml) *	5,0 [2-7]	5,0 [3-7]	4,9 [3-7]	5,0 [3-7]	5,0 [2-7]	5,0 [3-7]
Charge virale						
≤100 000 copies/ml	52,3%	47,4%	55,0%	49,4%	53,6%	48,4%
>100 000 copies/ml	47,7%	52,6%	45,0%	50,6%	46,4%	51,6%
CD4 (cellules/mm ³) *	240 [1-888]	257 [1-757]	263 [2-744]	263 [1-1137]	249 [1-888]	260 [1-1137]
Pathologie classant SIDA	4,0%	6,7%	6,2%	4,7%	5,1%	5,7%
Co-infection VHB / VHC (%)	5,7%	9,0%	8,9%	9,9%	7,3%	9,5%

RPV : rilpivirine (EDURANT), EFV : efavirenz (SUSTIVA), TO : traitement optimisé

* Médiane [min-max]

Résultats sur le critère principal :

⁴ Des tests d'hétérogénéité ont validé la pertinence de la réalisation de cette analyse combinée.

- Réponse virologique

A 48 semaines, la non-infériorité (borne inférieure de l'IC 95% de la différence entre les traitements $\geq -12\%$) d'EDURANT 25 mg une fois par jour versus efavirenz 600 mg une fois par jour a été démontrée en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans l'analyse per protocole, à la fois dans chacune des études ECHO et THRIVE de manière individuelle et dans l'analyse groupée des données (analyse combinée : 85,1% dans le groupe rilpivirine versus 82,8% dans le groupe efavirenz ; différence 2,3% IC 95% [-1,7 ; 6,2]). Ces résultats ont été confortés par l'analyse ITT (résultats présentés dans le tableau 3). L'analyse des données groupées selon un modèle de régression logistique avec ajustement sur les facteurs de stratification conforte également la non-infériorité d'EDURANT par rapport à l'efavirenz dans la population générale (analyses ITT et Per Protocole).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, défini a posteriori mais qui correspond à l'indication de l'AMM, la non-infériorité d'EDURANT 25 mg une fois par jour versus efavirenz 600 mg une fois par jour a également été démontrée en termes de réponse virologique (résultats présentés dans le tableau 4).

- Echecs virologiques (résultats tableau 3)

Dans la population générale des études, quelle que soit la charge virale à l'inclusion, les raisons de non-réponse virologique ont été différentes selon le groupe de traitement (données combinées). Il s'agissait principalement d'échecs virologiques⁵ (9%) pour les patients du groupe EDURANT et d'événements indésirables (6,7%) pour le groupe efavirenz. L'analyse post-hoc de ces échecs virologiques selon la charge virale à l'inclusion a montré que le nombre supérieur de patients en échec observé dans le groupe EDURANT (9% versus 4,8%) a été principalement porté par le sous-groupe des patients avec une charge virale plasmatique > 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1. En effet, dans cette sous-population 15,1% (48/318) des patients dans le groupe EDURANT étaient en échec virologique contre 6,3% (22/352) dans le groupe efavirenz. Ce risque d'échec virologique important explique que cette sous-population de patients avec une charge virale > 100 000 copies/ml ait été exclue de l'AMM.

En revanche dans la population avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion, ces proportions ont été plus faibles, avec 3,8% (14/368) des patients du groupe EDURANT et 3,3% (11/330) des patients du groupe efavirenz en échec virologique à 48 semaines de traitement.

Tableau 3 : données d'efficacité à 48 semaines des essais ECHO et THRIVE (population globale ; ITT-TLOVR)

	ECHO		THRIVE		Données combinées	
	RPV + TO N=346	EFV + TO N=344	RPV + TO N=340	EFV + TO N=338	RPV + TO N=686	EFV + TO N=682
Répondeurs : ARN VIH-1 < 50 copies/ml, n (%)	287 (82,9)	285 (82,8)	291 (85,6)	276 (81,7)	578 (84,3)	561 (82,3)
Différence [IC 95%] *	0,1% [-5,5 ; 5,7]		3,9% [-1,6 ; 9,5]		2,0% [-2,0 ; 6,0]	
Non-répondeurs	17,1%	17,2%	14,4%	18,3%	15,7%	17,7%
Echecs virologiques **	11,0%	4,4%	7,1%	5,3%	9%	4,8%
Décès	0%	0%	0,3%	0,9%	0,1%	0,4%
Arrêt pour événement indésirable	1,7%	7,3%	2,4%	6,2%	2,0%	6,7%
Arrêt pour autre raison	4,3%	5,5%	4,7%	5,9%	4,5%	5,7%

TO : traitement optimisé

* Basé sur une approximation normale de la différence de réponse

** Pour les patients avec une charge virale > 100 000 copies/ml le taux d'échec virologique a été de 15,1% dans le groupe EDURANT versus 6,3% dans le groupe efavirenz ; pour les patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml de 3,8% versus 3,3%.

⁵ Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse de l'efficacité (méthode TLOVR) : inclus les sujets avec rebond (CV confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs), ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de CV confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).

Tableau 4 : réponse virologique (CV < 50 copies/ml) à 48 semaines en fonction des facteurs d'inclusion (données combinées ; ITT-TLOVR)

	EDURANT +TO N =686	Efavirenz + TO N =682	Différence observée [IC 95%]
Répondeurs en fonction de la charge virale à l'inclusion			
≤ 100 000 copies/ml	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6% [1,6 ; 11,5]
> 100 000 copies/ml	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6% [-9,8 ; 2,5]
Répondeurs en fonction du traitement optimisé			
Ténofovir / emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0% [-3,4 ; 5,5]
Zidovudine / lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5% [-3,6 ; 16,7]
Abacavir / lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7% [-12,7 ; 20,1]

TO : traitement optimisé

Résultats sur les critères secondaires (analyse des données combinées des études ECHO et THRIVE) :

- réponse immunologique à 48 semaines (variation du taux de CD4+ / l'inclusion)
 Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml, la variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion était comparable dans les deux groupes : +185,2 x 10⁶ cellules/l (IC95% [+171,82 ; +198,64]) dans le groupe rilpivirine versus +160,6 x 10⁶ cellules/l (IC95% [+144,78 ; +176,35]) dans le groupe efavirenz.
 Dans la population globale des études, quelle que soit la charge virale à l'inclusion, cette variation a été de +192 x 10⁶ cellules/l dans le groupe rilpivirine et de +176 x 10⁶ cellules/l dans le groupe efavirenz (différence estimée 17,9 [2,1 ; 33,6]).

- Analyse des résistances
 Dans la population générale, l'analyse des résistances menée chez les patients en échec virologique a montré que les patients en échec virologique traités par rilpivirine et qui ont développé une résistance à la rilpivirine ont généralement développé une résistance croisée aux autres INNTI. De plus, l'émergence de mutations associées à une résistance aux INTI a été plus fréquente chez les patients en échec dans le groupe rilpivirine, notamment une résistance croisée à lamivudine/emtricitabine, que chez les patients ayant présenté un échec virologique sous efavirenz.
 Dans la sous-population de patients avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml à l'inclusion, le pourcentage de patients en échec virologique⁶ a été de 5,2% (19/368) dans le groupe EDURANT et de 4,8% (16/330) dans le groupe efavirenz.
 Parmi ces patients en échec virologique avec une charge virale ≤ 100 000 copies/ml à l'inclusion, 6/368 (1,6%) ont acquis une résistance à un INNTI dans le groupe EDURANT et 5/330 (1,5%) dans le groupe efavirenz. Dans le groupe EDURANT, deux patients étaient résistants à la rilpivirine, dont 1 était également résistant à l'étravirine et 1 à l'efavirenz. Il n'est pas apparu de résistance à la névirapine. Dans le groupe efavirenz, les patients devenus résistants à l'efavirenz sont restés sensibles à l'étravirine et à la rilpivirine, mais ont développé une résistance croisée à la névirapine.
 Concernant la classe des INTI, chez ces patients avec une charge virale < 100 000 copies/ml en échec virologique, il est apparu davantage de résistances à au moins une molécule de cette classe dans le groupe EDURANT, notamment une résistance croisée à l'emtricitabine et à la lamivudine chez 7 patients (1,9%) du groupe EDURANT versus 2 patients (0,6%) du groupe efavirenz. Il n'est pas apparu de résistance au ténofovir.

5.2.3. Données de tolérance

L'évaluation de la tolérance d'EDURANT est principalement fondée sur les données groupées des études ECHO et THRIVE qui ont inclus 1368 patients, menées chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral. L'exposition

⁶ Pour l'analyse des résistances dans le cadre de la tolérance, la définition de l'échec virologique était différente de celle utilisée pour l'analyse de l'efficacité.

médiane dans le groupe EDURANT (n=686) était de 55,7 semaines et de 55,6 semaines dans le groupe efavirenz.

Dans la population générale, d'après les données combinées des études ECHO et THRIVE, l'incidence des événements indésirables (EI) à 48 semaines a été similaire dans les deux groupes de traitement : 89,8% (616/686) dans le groupe EDURANT versus 92,2% (629/682) dans le groupe efavirenz.

Les EI les plus fréquents dans le groupe EDURANT, considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés aux traitements, ont été les nausées (10,1%), les sensations vertigineuses (8,0%), les céphalées (6,1%) et les rêves anormaux (6,3%).

La fréquence des EI considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (46,4%) à celle du groupe efavirenz (64,1%), notamment les troubles du système nerveux central (17,2% versus 36,7%) dont les sensations vertigineuses (8,0% versus 26,2%), les troubles psychiatriques (14,9% versus 22,7%) et les rashes cutanés (2,5% versus 8,9%).

La fréquence des EI de grades 2-4 considérés comme au moins possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (15,9% versus 31,1%).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion, population correspondant à l'AMM, la fréquence des EI possiblement liés aux traitements a été inférieure dans le groupe EDURANT (47,3%) à celle du groupe efavirenz (62,7%), notamment les sensations vertigineuses (9,5% versus 28,8%), les rashes cutanés (1,6% versus 8,8%) et les somnolences (3,5% versus 7,9%). Dans le groupe EDURANT, les plus fréquents ont été les mêmes que ceux observés dans la population globale, à savoir nausées, sensations vertigineuses, céphalées et rêves anormaux.

Comme dans la population générale, la fréquence des EI de grades 2-4 considérés comme au moins possiblement liés aux traitements observés dans ce sous-groupe a été inférieure dans le groupe EDURANT (16,8% versus 30%).

Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents dans le groupe EDURANT que dans le groupe efavirenz (2,2% versus 5,8% dans le sous-groupe de patients avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml et 2,0% versus 6,7% dans la population globale).

Cinq décès ont été observés au cours des études THRIVE et ECHO, dont 1 dans le groupe EDURANT et 4 dans le groupe efavirenz. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié aux traitements de l'étude.

Concernant les anomalies lipidiques liées au traitement, dans la population générale il a été observé une incidence plus faible dans le groupe EDURANT des anomalies de grade 2-3 du cholestérol total (5% versus 18%) et du LDL-c (6% versus 15%) par rapport au groupe efavirenz. Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale à l'inclusion \leq 100 000 copies/ml, la même tendance a été observée (4,1% versus 19,2% pour les anomalies de grade 2-3 du cholestérol total et 5,6% versus 13,9% pour celles du LDL-c).

Dans la population générale ainsi que dans le sous-groupe de patients avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion, une différence entre les deux groupes de traitement en faveur d'EDURANT a été observée à 48 semaines sur la variation des taux de cholestérol total, LDL-c, HDL-c et triglycérides par rapport à l'inclusion. Il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur la variation du rapport cholestérol total/HDL-c entre l'inclusion et la 48^{ème} semaine.

5.3. Conclusion

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance d'EDURANT 25 mg une fois par jour repose sur les données de deux études cliniques de phase III (études ECHO et THRIVE), comparatives versus efavirenz (600 mg une fois par jour), randomisées en double-aveugle, menées chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. Les traitements étudiés étaient associés à un traitement de base optimisé constitué de 2 INTI, ténofovir/emtricitabine dans l'étude ECHO, et ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine ou abacavir/lamivudine dans l'étude THRIVE.

Les protocoles de ces deux études étant similaires, elles ont fait l'objet d'une analyse individuelle et d'une analyse groupée.

A 48 semaines, la non-infériorité (seuil delta = 12%) de rilpivirine 25 mg versus efavirenz a été démontrée en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) dans chacune des études et dans leur analyse groupée (analyse groupée : 85,1% dans le groupe rilpivirine versus 82,8% dans le groupe efavirenz ; différence 2,3% IC 95% [-1,7 ; 6,2]). Ces résultats de l'analyse per protocole ont été confortés par l'analyse ITT.

Cette non-infériorité de rilpivirine versus efavirenz a également été démontrée en termes de réponse virologique dans le sous-groupe de patients avec une charge virale (ARN du VIH-1) < 100 000 copies/ml qui correspond à la population de l'AMM : 90,2% (332/368) versus 83,6% (276/330), différence 6,6%, IC 95% [1,6 ; 11,5], population ITT.

Le profil de tolérance à 48 semaines de la rilpivirine a été globalement meilleur que celui de l'efavirenz dans les deux études. Les arrêts de traitement liés à un événement indésirable ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe efavirenz dans la population globale (2,0% versus 6,7%).

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml à l'inclusion, correspondant à l'AMM, ont été moins fréquents dans le groupe rilpivirine que dans le groupe efavirenz les arrêts de traitement liés à un événement indésirable (2,2% versus 5,8%) et les EI possiblement liés aux traitements (47,3% versus 62,7%), notamment les sensations vertigineuses (9,5% versus 28,8%), les rashes 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.

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 efavirenz)⁷ que lorsqu'elle était \leq 100 000 copies/ml (3,8% avec rilpivirine versus 3,3% avec efavirenz). 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'efavirenz.

Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale à l'inclusion \leq 100 000 copies/ml et qui ont été en échec virologique :

- 6/368 patients du groupe rilpivirine et 5/330 du groupe efavirenz ont développé une résistance à un INNTI,
- il est apparu davantage de résistances à au moins un INTI avec la rilpivirine, notamment une résistance croisée à emtricitabine/lamivudine chez 7 patients du groupe rilpivirine versus 2 patients du groupe efavirenz.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir que la barrière génétique de résistance de la rilpivirine est plus forte que celle de l'efavirenz. 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.

⁷ Selon la définition de l'échec virologique pour l'analyse de l'efficacité.

6.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EDURANT est important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié.

Le rapport efficacité/effets indésirables d'EDURANT est faible dans les autres populations de l'AMM en raison de sa barrière génétique dont la supériorité n'a pas été démontrée par rapport à celle de l'efavirenz à 48 semaines, en dépit d'une efficacité virologique non-inférieure à celle de l'efavirenz et d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz.

Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité pour le traitement des patients naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml dans la classe des INNTI.

Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Celui représenté par les patients naïfs de traitement débutant un traitement de première ligne est faible du fait de leur nombre restreint.

La réduction de la morbi-mortalité liée au VIH constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans une priorité établie*.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de la spécialité EDURANT sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non infériorité de la spécialité EDURANT par rapport à l'efavirenz sur la charge virale à 48 semaines chez les patients naïfs, pas de démonstration d'une barrière génétique supérieure), il n'est pas attendu de cette spécialité par rapport aux autres traitements existants, d'impact sur la diminution de la morbi-mortalité chez les patients naïfs.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité EDURANT dans cette indication.

*Programme national de lutte contre le VIH-SIDA. DGS/DHOS 2005-2008 et Loi de santé publique 2004 (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique)

Le service médical rendu par cette spécialité est important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant dans les autres populations de l'AMM.

6.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'efavirenz, la Commission considère qu'EDURANT n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Stratégie thérapeutique :

D'après le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur Patrick YENI⁸ :

➤ **Chez les patients naïfs**

3.1.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH⁹

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\ 000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats intermédiaires de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\ 000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Il est recommandé d'utiliser préférentiellement :

- si on choisit un IP/ritonavir comme 3^{ème} agent : atazanavir/r, darunavir/r ou lopinavir/r
- si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent : efavirenz

Place d'EDURANT dans la stratégie thérapeutique :

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'efavirenz. Du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'efavirenz n'a pas été démontrée, son utilisation chez les patients naïfs et avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml doit être limitée aux situations où un traitement par efavirenz n'est pas approprié : notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse.

6.4. Population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique, la population cible maximale d'EDURANT a été estimée sur la base du nombre de personnes naïves débutant un traitement antirétroviral avec de l'efavirenz et dont la charge virale à l'initiation du traitement est $< 100\ 000$ copies/ml. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2010.

Au 31 décembre 2010¹⁰, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général était de 96 963. En extrapolant les données du régime général, qui couvre environ 88% de la population, à l'ensemble de la

⁸ Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

⁹ La rilpivirine (EDURANT) est un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH est antérieur à la publication des résultats des études ECHO et THRIVE et n'inclut donc pas la rilpivirine dans les stratégies thérapeutiques.

¹⁰ Données CNAMTS.

population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à 110 000 personnes en 2010.

Selon la base de données FHDH¹¹, le pourcentage de patients naïfs débutant un traitement en première ligne était de 5,4% (2144/39819) des patients suivis en 2010. En appliquant ce pourcentage aux 110 000 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2010, on peut estimer à environ 6000 le nombre de patients adultes naïfs débutant une première ligne de traitement en 2010.

D'après cette même base de données, environ 65% des patients naïfs avaient une charge virale < 100 000 copies/ml et l'efavirenz était instauré chez 24,8% des patients naïfs débutant un traitement de première ligne. Si on applique ces pourcentages au chiffre de 6000 ci-dessus, on peut estimer à environ 1000 par an le nombre de patients naïfs avec une charge virale < 100 000 copies/ml débutant un traitement de première ligne par efavirenz.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir EDURANT dans le cadre d'une trithérapie de première ligne sera très restreint. Compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique, la population cible d'EDURANT sera très inférieure à 1000 patients.

6.5. 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 aux collectivités dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs et avec une charge virale \leq 100 000 copies/ml pour qui l'utilisation de l'efavirenz n'est pas appropriée.

Avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans les autres populations de l'AMM.

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.

Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %

¹¹ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>