

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**EVIPLERA** (rilpivirine/emtricitabine/ténofovir), association fixe de trois antirétroviraux

Pas d'avantage clinique démontré dans la stratégie de prise en charge des adultes infectés par le VIH-1, naïfs avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL
EVIPLERA ne doit pas être utilisé chez les patients pouvant recevoir de l'efavirenz

L'essentiel

- ▶ EVIPLERA, association fixe de trois antirétroviraux (rilpivirine 25 mg/emtricitabine 200 mg/ténofovir 245 mg), a l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL d'ARN du VIH-1.
- ▶ Son utilisation doit être limitée aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié.
- ▶ Un test de résistance génotypique doit être réalisé avant son utilisation.

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>), qui sont antérieures à la publication des études cliniques ayant évalué la rilpivirine, ne positionnent pas la rilpivirine dans les stratégies thérapeutiques.

La trithérapie de première ligne 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'EVIPLERA 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. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les autres populations correspondant à celles de l'indication de l'AMM.

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. Leurs résultats 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 qui correspond à la population de l'AMM (90,2% *versus* 83,6%).
- Les rilpivirine a été globalement mieux tolérée que l'efavirenz. Dans le sous-groupe de patients avec une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml à l'inclusion (population de l'AMM), 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 et céphalées.

- 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 la rilpivirine *versus* 6,3 % avec l'efavirenz) que lorsqu'elle était ≤ 100 000 copies/ml (3,8 % avec la rilpivirine *versus* 3,3 % avec l'efavirenz) ;
 - les patients en échec virologique traités par rilpivirine et ayant développé une résistance à ce produit 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.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EVIPLERA est :
 - important dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz comme troisième agent n'est pas approprié dans le cadre d'une trithérapie incluant l'emtricitabine et le ténofovir.
 - insuffisant dans les autres populations de l'AMM.
- En dépit d'une simplification du schéma d'administration et du fait que le profil de tolérance de la rilpivirine est globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, mais compte tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de sa supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association efavirenz et emtricitabine/ténofovir, EVIPLERA n'apporte pas d'amélioration du 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 ≤ 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 et avec une charge virale ≤ 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 ».

