

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

REZOLSTA (darunavir/cobicistat), antirétroviral

Intérêt clinique insuffisant en tant qu'alternative au darunavir/ritonavir

L'essentiel

- REZOLSTA contient 800 mg de darunavir et 150 mg de cobicistat (potentialisateur pharmacocinétique). Il a l'AMM en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus.
- Son intérêt en alternative au darunavir/ritonavir n'est pas établi ; REZOLSTA n'a pas démontré de bénéfice en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance et il expose à un risque potentiel d'interaction médicamenteuse ou d'abstention thérapeutique alors que l'association darunavir/ritonavir a bien démontré son efficacité et sa bonne tolérance. En conséquence il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Stratégie thérapeutique

- L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation thérapeutique (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies d'ARN VIH-1/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.
- Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI à un 3ème agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI).
- Le darunavir (PREZISTA) est un IP actif sur de nombreuses souches virales, y compris sur des souches résistantes aux autres IP. Compte tenu de son efficacité antirétrovirale et de sa tolérance, il est à l'heure actuelle recommandé, en association au ritonavir (potentialisateur pharmacocinétique), pour le traitement de toutes les phases de l'infection par le VIH. Chez l'adulte, il doit être administré :
 - soit à la dose de 800 mg x 1/jour associé au ritonavir 100 mg, chez les patients naïfs de traitement ARV ou chez les patients prétraités sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/l,
 - soit à la dose de 600 mg x 2/jour associé au ritonavir 100 mg matin et soir, chez les patients prétraités ayant déjà développé des mutations sur le gène de la protéase.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

REZOLSTA est destiné à être pris une fois par jour chez les patients naïfs ou chez les patients prétraités dont le VIH n'a aucune mutation sur le gène de la protéase. Il n'a pas démontré d'intérêt dans l'indication de l'AMM en raison de l'absence de donnée comparative d'efficacité et de tolérance et d'un risque potentiel d'interactions médicamenteuses plus élevé que celui du darunavir potentialisé par le ritonavir. En tant qu'association à dose fixe, cette spécialité ne permet pas les adaptations posologiques qui sont nécessaires dans certaines situations (notamment en cas de résistance au darunavir ou lorsque le test de résistance n'est pas disponible, de charge virale élevée ou taux de CD4 bas, de clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min). Il est également impossible d'adapter la posologie du traitement suite au dosage de la concentration plasmatique résiduelle lorsque celui-ci est recommandé. A noter que dans les études de bioéquivalence pharmacocinétique, la concentration résiduelle de darunavir a été d'environ 30% plus basse avec le cobicistat qu'avec le ritonavir (potentialisateur).

REZOLSTA n'a donc pas de place dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.

Données cliniques

- Aucune étude n'a comparé l'efficacité et la tolérance d'un traitement par le darunavir potentialisé par le cobicistat à un traitement par le darunavir potentialisé par le ritonavir.
- Dans le cadre d'une étude non comparative, 295 (94%) patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et 18 (6%) patients préalablement traités ont reçu un traitement par du darunavir (2 x 400 mg) potentialisé par du cobicistat (150 mg) pendant 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer la tolérance après 24 semaines de traitement. L'évaluation de l'efficacité faisait partie des objectifs secondaires. Après 24 semaines de traitement, 83,7% (247/295) des patients naïfs et 61,1% (11/18) des patients prétraités ont eu une charge virale indétectable (< 50 copies/mL). Ces résultats étaient respectivement de 82,7% (244/295) et de 50% (9/18) après 48 semaines de traitement. L'augmentation moyenne des CD4+ a été de 145 cellules/mm³ chez les patients naïfs, et de 99 cellules/mm³ chez les patients précédemment traités.
- Les effets indésirables observés sont compatibles avec le profil de tolérance connu des médicaments étudiés. Cependant, les données sont très limitées, en particulier chez les patients prétraités, les femmes, les sujets âgés ainsi que chez les patients à un stade avancé de la maladie.
- Par ailleurs, bien que le potentiel d'interactions médicamenteuses de l'association darunavir/cobicistat paraisse différent voire plus important avec les inducteurs du cytochrome P3A que celui de l'association darunavir/ritonavir, aucune étude d'interactions médicamenteuses n'a été réalisée. Il est indiqué dans le RCP de PREZISTA que « *le darunavir et le cobicistat sont métabolisés par le CYP3A, et leur co-administration avec des inducteurs du CYP3A peut, par conséquent, entraîner une exposition plasmatique suboptimale au darunavir. Le darunavir boosté par le cobicistat est plus sensible à l'induction du CYP3A par rapport au darunavir boosté par le ritonavir* », ce qui pourrait favoriser la sélection de virus résistant au darunavir.
- En conclusion, les données disponibles ne permettent d'évaluer ni l'apport thérapeutique ni le rapport efficacité/effets indésirables de REZOLSTA dans l'indication de son AMM.

Conditions de prescription

- Prescription initiale hospitalière annuelle
- Prescription réservée à certains spécialistes

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par REZOLSTA est insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale.
- Avis défavorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 20 janvier 2016 (CT-14430) disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ * 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 collectivité.

** 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 »