

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

DESCOVY (emtricitabine, ténofovir alafenamide), association d'antirétroviraux

Pas d'avantage clinique démontré pour ce traitement de deuxième intention dans le traitement de l'infection par le VIH

L'essentiel

- ▶ DESCOVY, en association à d'autres antirétroviraux, a l'AMM dans le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1).
- ▶ Chez les adultes, c'est une alternative à TRUVADA (emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate).
- ▶ Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), c'est une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de 1^{ère} intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.
- ▶ Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale, du métabolisme phospho-calcique et des paramètres lipidiques.

Stratégie thérapeutique

- Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un troisième agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur de l'intégrase [INI]).

■ Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

- DESCOVY a une composition en principes actifs similaire à TRUVADA (emtricitabine, ténofovir disoproxil fumarate [TDF]) actuellement disponible. Le TDF a été remplacé par le ténofovir alafenamide (TAF) qui a été développé pour diminuer la toxicité rénale et osseuse observées avec le TDF, par un mécanisme d'action qui permet d'obtenir une concentration intracellulaire de ténofovir plus importante tout en réduisant de 90% l'exposition systémique.
- Chez les patients naïfs, lorsqu'une trithérapie comprenant 2 INTI (emtricitabine/ténofovir ou abacavir/lamivudine) + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) est envisagée, compte tenu :
 - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafenamide),
 - de l'absence de données comparatives chez les patients naïfs versus les alternatives thérapeutiques disponibles,

DESCOVY est une option thérapeutique de 2^e intention et une alternative à la spécialité TRUVADA sachant cependant que l'efficacité de DESCOVY n'a pas été démontrée chez ces patients.

- Chez les patients traités par TRUVADA et virologiquement contrôlés, DESCOVY peut se substituer à TRUVADA. La modeste modification de la fonction rénale, l'absence de mise en évidence d'une diminution du risque fracturaire et la perturbation des paramètres lipidiques pouvant nécessiter l'instauration d'un traitement hypolipémiant, observées avec DESCOVY ne justifient pas le remplacement systématique de TRUVADA par DESCOVY. Cette substitution pourrait être utile chez les patients ayant des effets indésirables liés au ténofovir disoproxil, mais aucune donnée clinique ne vient à l'appui de cette hypothèse.
- Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, DESCOVY est une option thérapeutique uniquement en cas

d'impossibilité de prescrire les médicaments de 1^e intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.

- DESCOVY doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale, du métabolisme phospho-calcique et des paramètres lipidiques.

Données cliniques

- Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de DESCOVY chez des patients (adultes et adolescents) naïfs de traitement.
 - Chez les adultes traités par TRUVADA et virologiquement contrôlés, une étude a démontré la non infériorité, en termes d'efficacité, d'un remplacement de TRUVADA par DESCOVY versus maintien de ce traitement à la semaine 48. Le contrôle virologique a été maintenu chez 94,3% des patients ayant changé pour DESCOVY versus 93,0% des patients ayant continué leur traitement d'origine par TRUVADA, quel que soit le 3^e agent. Les données à 96 semaines confortent la non-infériorité démontrée à la semaine 48 : le contrôle virologique a été maintenu chez 88,6% des patients ayant changé pour DESCOVY versus 89,1% des patients ayant continué leur traitement d'origine à base de TRUVADA.
 - Le profil de tolérance a été globalement comparable entre les deux médicaments. Une amélioration modeste sur des paramètres mesurant la fonction rénale et osseuse a été observée chez les patients ayant changé pour DESCOVY par rapport à ceux qui ont maintenu leur traitement d'origine à base de TRUVADA. La persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer :
 - variation modeste de la créatininémie (-0,08 mg/dL versus -0,04 mg/dL) et du débit de filtration glomérulaire (DFGe CKD-EPI : +5,2% versus +3,1%) à 48 et 96 semaines,
 - gain de 2% en termes de densité minérale osseuse au niveau de la hanche et du rachis, laquelle n'est pas un bon critère de jugement de substitution pour estimer le risque fracturaire et risque fracturaire identique à 48 et 96 semaines.
- En revanche, l'augmentation des paramètres lipidiques (hypercholestérolémie, LDL-C, triglycérides) a été plus importante avec DESCOVY qu'avec TRUVADA.
- Les données disponibles ne permettent pas de situer DESCOVY par rapport à un autre régime sans ténofovir, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de risque rénal et de fragilité osseuse ou de fracture.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par DESCOVY est important
- DESCOVY n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1
- Avis favorable 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 7 juin 2017 (CT-16046) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »