

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 limité 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 ».

