

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**PREZISTA 400 mg (darunavir), inhibiteur de protéase****Pas d'avantage clinique démontré mais simplification du schéma d'administration par rapport aux autres présentations de PREZISTA chez des adultes infectés par le VIH-1, pré-traités par d'autres antirétroviraux****L'essentiel**

- ▶ PREZISTA 400 mg (darunavir, à coadministrer avec du ritonavir) a désormais l'AMM en une prise quotidienne, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux 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+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.
- ▶ Dans cette population, PREZISTA 400 mg constitue un complément de gamme qui simplifie l'adaptation posologique et le schéma d'administration par rapport aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg) en deux prises par jour.
- ▶ L'utilisation de PREZISTA 400 mg doit être guidée par un test de résistance génotypique.

Indication préexistante

- PREZISTA 400 mg, co-administré avec une faible dose de ritonavir, avait déjà l'AMM en association à d'autres antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

Stratégie thérapeutique

- La stratégie thérapeutique s'appuie sur les recommandations nationales sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (<http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/sida/rapports>).
- Les spécialités PREZISTA (600, 300, 150 et 75 mg), à la posologie maximale de 1 200 mg en deux prises par jour, co-administrées avec 200 mg de ritonavir et en association à d'autres antirétroviraux, constituent des options thérapeutiques parmi les inhibiteurs de protéase pour les adultes infectés par le VIH-1, en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux (y compris les patients lourdement prétraités).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - Si le darunavir est le traitement retenu, PREZISTA 400 mg en une prise quotidienne de 800 mg (coadministrée avec 100 mg de ritonavir) peut être proposé aux patients adultes prétraités par des antirétroviraux, 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+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.
 - Si l'efavirenz est envisagé en association à PREZISTA/ritonavir, PREZISTA 400 mg en une prise quotidienne ne doit pas être utilisé (réduction des concentrations de darunavir). Seule l'association PREZISTA/ritonavir 600/100 mg, deux prises par jour, doit être utilisée.

Données cliniques

- Une étude randomisée ouverte a évalué darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour *versus* darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux, qui n'avaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux d'ARN du VIH-1 >1 000 copies/mL. La majorité des patients inclus étaient infectés par le VIH-1 de sous-type B (64,1 %), avaient une charge virale (ARN du VIH-1) < 100 000 copies/mL (88 %) et des taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L (85,3 %).

Les traitements à l'étude étaient associés à un traitement de base optimisé constitué d'au moins deux INTI.

- Après 48 semaines de traitement, la non-infériorité du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour par rapport au darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée pour la réponse virologique (ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml) : 73,4 % (190/259) *versus* 72,5 % (200/276), soit une différence de 0,9 %, IC 95 % [- 6,7 ; 8,4]. Une analyse en sous-groupes montre que le traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne est plus adapté aux patients pré-traités ayant des taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≤ 100 000 copies/mL et un nombre de CD4+ > 100 x 10⁶ cellules/L, ce qui correspond à la population retenue par l'AMM de PREZISTA 400 mg en une prise quotidienne chez les patients prétraités et sans aucune mutation de résistance au darunavir. En revanche la non-infériorité de darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise par jour n'est pas démontrée chez les patients ayant une charge virale > 100 000 copies/mL, des taux de CD4+ < 100 x 10⁶ cellules/L et chez les patients infectés par un VIH-1 non-B.
- Le profil de tolérance du traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne dans cette étude a été similaire à celui du traitement par darunavir/ritonavir 600/100 mg x 2/jour.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PREZISTA 400 mg est important.
- PREZISTA 400 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux 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. Dans cette population, il constitue un complément de gamme.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

* 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 ».

