

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

GENVOYA (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide), association d'antiviraux

Traitement de deuxième intention dans la prise en charge du VIH.

L'essentiel

- ▶ GENVOYA a l'AMM dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- ▶ Lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, c'est une option thérapeutique de deuxième intention compte tenu :
 - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (lié au ténofovir alafénamide), de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de l'intégrase (INI) disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat,
 - du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat,
 - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI tels que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses.
- ▶ Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse de l'elvitégravir.

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).

■ **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**

GENVOYA a une composition en principes actifs similaires à l'association fixe STRIBILD (emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir disoproxyl fumarate [TDF]) actuellement disponible. Le TDF a été remplacé par le ténofovir alafénamide [TAF] qui a été développé pour diminuer la toxicité rénale et osseuse observée 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.

En comparaison à STRIBILD, GENVOYA est une alternative satisfaisante en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont 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.

Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée \geq 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, GENVOYA représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse.

Données cliniques

- Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur 6 études :
 - deux études de phase III, versus STRIBILD, réalisées chez des adultes naïfs avec une fonction rénale normale,
 - une étude de phase IIIb, ouverte, réalisée chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans GENVOYA et présentant une fonction rénale normale,
 - trois études de tolérance dans des populations particulières, dont une étude de phase II/III non comparative réalisée chez l'adolescent naïf (12 à < 18 ans, poids \geq 35 kg, et présentant une fonction rénale adéquate), une étude chez les adultes insuffisants rénaux et une étude chez les adultes co-infectés par le VIH-1 et le VHB.
- Aucune étude n'a comparé GENVOYA aux autres trithérapies à base d'INI (ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ) et/ou ne comportant pas du TDF.
- Ces données montrent un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance de GENVOYA compatible avec les résultats antérieurement connus pour STRIBILD, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF a été identifié et fera l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR. Une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD.
- Les données restent très limitées chez les adolescents et en cas d'insuffisance rénale (CICr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancé de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Conditions de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par GENVOYA est important.
- GENVOYA 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.
- La Commission souhaite que le ténofovir disoproxil présent dans les autres spécialités actuellement commercialisées (VIREAD, TRUVADA, ATRIPLA et EVIPLERA) soit remplacé dans les meilleurs délais par le ténofovir lafénamide surtout dans TRUVADA car ce produit peut être pris en prophylaxie par des personnes non infectées par le VIH.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 2 mars 2016 (CT-14810) 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 »