

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

EVIPLERA (rilpivirine, emtricitabine, fumarate de ténofovir disoproxil), association d'antiviraux

Traitement de deuxième intention dans la prise en charge du VIH

L'essentiel

- ▶ EVIPLERA a l'AMM dans le traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), au ténofovir ou à l'emtricitabine, et présentant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL d'ARN VIH-1.
- ▶ EVIPLERA est une option thérapeutique de deuxième intention en raison :
 - de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), et de la toxicité neurologique (liée à la rilpivirine),
 - de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association éfavirenz et emtricitabine/ténofovir DF,
 - de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance, avec une barrière génétique de résistance plus élevée, telles que des combinaisons à base d'inhibiteurs de l'intégrase (INI) ou d'inhibiteurs de protéase / ritonavir (IP/r),
- ▶ 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 faible de la rilpivirine.

Stratégie thérapeutique

- Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont préférentiellement recommandées en première ligne, comprenant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un troisième agent (inhibiteur de protéase, inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur de l'intégrase).
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
EVIPLERA est une option thérapeutique de deuxième intention.

Données cliniques

- Les données d'efficacité et de tolérance reposent sur :
 - deux études de phase III, contrôlées versus une trithérapie à base d'INNTI + 2 INTI (l'association emtricitabine/ténofovir DF + éfavirenz), réalisées chez des patients naïfs
 - deux études réalisées chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans EVIPLERA.
- Dans les différentes études, EVIPLERA a été non inférieur aux comparateurs étudiés en termes d'efficacité immuno-virologique. Cependant, chez les patients naïfs, un pourcentage d'échec virologique plus important, en particulier dans la sous-population de patients avec une charge virale $> 100\ 000$ copies/mL explique que ce sous-groupe ait été exclu de l'AMM d'EVIPLERA.
- Les données de résistance reflètent une barrière génétique de résistance à la rilpivirine (un composant d'EVIPLERA) relativement faible avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase. De plus, la résistance est croisée avec les autres INNTI (éfavirenz, névirapine, étravirine).

Le profil de tolérance de la rilpivirine était globalement meilleur que celui de l'éfavirenz dans les deux études réalisées chez les patients naïfs. Au cours des études réalisées chez les patients virologiquement contrôlés, le profil de tolérance déjà connu d'EVIPLERA a été confirmé et aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. En revanche dans l'étude réalisée chez les patients virologiquement contrôlés par une trithérapie à base d'IP/r, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les patients ayant changé pour un traitement par EVIPLERA (24,9%) par rapport à ceux ayant maintenu leur traitement initial à base d'IP/r (2,5%) ; avec des arrêts prématurés de traitement en raison d'une survenue d'effet indésirable plus fréquents (2,8% versus 0%). Une amélioration des paramètres lipidiques a cependant été notée après changement vers EVIPLERA, par rapport au maintien sous traitement antirétroviral initial à base d'IP/r, en particulier chez les patients sous lopinavir/ritonavir (KALETRA) dans leur précédent traitement à base d'IP/r.

Conditions de prescription

- Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par EVIPLERA est important.
- 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 17 juin 2015 (CT-13468) 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.