

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ATRIPLA (efavirenz / emtricitabine / ténofovir disoproxil),
association d'antirétroviraux**Pas d'avantage clinique démontré par rapport à la prise séparée
des trois composants dans l'infection par le VIH-1**

L'essentiel

- ▶ ATRIPLA est une association de trois antirétroviraux (efavirenz 600 mg / emtricitabine 200 mg / ténofovir disoproxil 245 mg), indiquée dans le traitement de l'infection par le virus 1 de l'immunodéficience humaine (VIH 1) chez l'adulte contrôlé virologiquement (ARN VIH 1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois.
Les patients ne doivent pas :
 - avoir eu d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur ;
 - avoir archivé, avant l'instauration de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'ATRIPLA.
- ▶ Chez les patients recevant un traitement antirétroviral à base d'inhibiteur de protéase (IP), la substitution par ATRIPLA pourrait induire une diminution de la réponse thérapeutique. Aussi, ces patients doivent être surveillés attentivement, à la recherche d'une augmentation de la charge virale et d'effets indésirables.
- ▶ Il n'y a pas de donnée sur l'utilisation d'ATRIPLA chez les patients naïfs de tout traitement et sur son association à d'autres agents antirétroviraux.
- ▶ Il est recommandé de prendre ATRIPLA à jeun et au coucher, afin d'améliorer la tolérance de l'efavirenz.

Stratégie thérapeutique

- D'après les recommandations du groupe d'experts français (Yéni, 2008) une première association d'antirétroviraux efficace peut être modifiée, à condition :
 - ▶ de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/mL depuis au moins 6 mois et de ne pas incorporer, dans un traitement de substitution, un médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée.
 - ▶ de ne pas avoir recours à des traitements intermittents.
 - ▶ que la modification d'une première trithérapie incluant un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (IP/r) efficace soit souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance :
 - a) envisager une association de deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques ;
 - b) ne pas utiliser une association de trois INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI. Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale.
 - c) ne pas utiliser l'association d'un INNTI et d'un IP/r.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
ATRIPLA peut être utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH 1 chez l'adulte contrôlé virologiquement (ARN VIH 1 < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de 6 mois. Il peut exister un risque de diminution de la réponse thérapeutique chez les patients ayant reçu, préalablement au changement pour ATRIPLA, un traitement antirétroviral à base d'IP.

Données cliniques

Une étude ouverte de non-infériorité d'une durée de 48 semaines a évalué le bénéfice clinique d'un changement d'une association non fixe d'antirétroviraux pour un traitement par ATRIPLA, chez des patients virologiquement contrôlés depuis au moins trois mois, n'ayant jamais eu d'échec virologique lors d'un traitement antirétroviral antérieur et n'ayant pas de mutations du VIH-1 connues conférant une résistance à l'un des trois composants d'ATRIPLA. Les patients avec un traitement en cours comportant l'association libre des trois composants d'ATRIPLA n'ont pas été inclus dans cette étude. Les patients ont été randomisés (2 :1) dans les deux groupes de traitement.

Après 48 semaines de traitement, les résultats ont montré une non-infériorité d'ATRIPLA par rapport au maintien du traitement initial (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) chez 87,2 % [177/203] des patients du groupe ATRIPLA et chez 84,5 % [82/97] de ceux ayant conservé leur traitement initial ; différence = 2,6 %, IC 95 % [- 5,9 % à 11,1 %]. L'analyse en sous-groupes, réalisée selon que le traitement antérieur était à base d'IP ou d'INNTI, a montré une réponse moins favorable chez les patients initialement traités par IP et ayant changé pour un traitement par ATRIPLA que chez ceux ayant reçu un traitement antérieur à base d'INNTI. Cette différence de réponse est principalement liée à une fréquence plus élevée d'arrêts de traitement pour événement indésirable.

Dans cette étude, les effets indésirables (en particulier les effets neuro-psychiatriques et les rashes) ont été plus fréquents chez les patients ayant changé pour un traitement par ATRIPLA.

Cependant, les données de tolérance de l'association fixe ATRIPLA sont limitées. Les effets indésirables associés à chacun des agents antirétroviraux de l'association peuvent survenir.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par ATRIPLA est important.
- Absence d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport à l'administration séparée de ses différents composants.
- 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 ».

