

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

STRIBILD (emtricitabine et cobicistat /elvitégravir/ténofovir), antirétroviraux**Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux trithérapies chez les patients naïfs**

L'essentiel

- ▶ STRIBILD est une association de trois antirétroviraux : un inhibiteur de l'intégrase (elvitégravir potentialisé par cobicistat), un inhibiteur nucléotidique (ténofovir) et un inhibiteur nucléosidique (emtricitabine) de la transcriptase inverse.
- ▶ Il a l'AMM dans l'infection par le VIH 1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH 1 sans mutation de résistance à ces trois antirétroviraux.
- ▶ Chez ces patients naïfs, STRIBILD est une alternative aux traitements de référence de première ligne, en particulier à l'association ISENTRESS (raltégravir) + TRUVADA (ténofovir/emtricitabine), lorsqu'une stratégie de traitement avec un inhibiteur d'intégrase est envisagée.
- ▶ S'il simplifie le schéma d'administration des antirétroviraux (1 cp/j), STRIBILD n'a pas démontré une meilleure efficacité, a une faible barrière génétique de résistance, de nombreuses interactions médicamenteuses et nécessite une surveillance rénale.

Stratégie thérapeutique

- Chez le sujet naïf, les schémas thérapeutiques recommandés contre le VIH 1 associent au moins trois antirétroviraux hautement actifs, en particulier deux inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) associés soit à un inhibiteur de protéase (IP) soit à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).
Le choix des deux INTI se porte préférentiellement les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).
Le troisième antirétroviral est préférentiellement un IP potentialisé par le ritonavir (atazanavir/r ou darunavir/r) ou un INNTI (efavirenz ou rilpivirine uniquement si CV < 5 log copies/mL).
Les inhibiteurs de fusion, les inhibiteurs de l'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 ne sont pas des choix préférentiels de première ligne.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
Chez les patients naïfs, en raison de sa simplicité d'utilisation (1 cp/j), d'une efficacité immuno-virologique comparable à celle des traitements de référence et d'une bonne tolérance à court et moyen terme, STRIBILD représente une alternative satisfaisante à ces traitements de référence.
Néanmoins, il requiert une surveillance de la fonction rénale et une bonne observance en raison d'une barrière génétique basse à la résistance de l'elvitégravir. Ces éléments, joints aux interactions potentielles liées au cobicistat, devraient limiter son usage en première intention.
En l'absence de données cliniques, STRIBILD ne doit pas être utilisé chez les patients prétraités.

Données cliniques

STRIBILD a été comparé à ATRIPLA (efavirenz/emtricitabine/ténofovir) et à l'association TRUVADA (emtricitabine/ténofovir) + atazanavir boosté par ritonavir, dans deux études randomisées en double aveugle chez des adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral et ayant une clairance de la créatinine estimée (Cl Cr) supérieure à 70 ml/min.

Les patients étaient des hommes (90 %), infectés par le VIH-1 B (90 %), asymptomatiques (80 %), ayant une charge virale ARN VIH-1 plasmatique médiane de 4,8 log¹⁰ copies/ml (60 % ≤ 100 000 copies/ml) et un taux de CD4+ médian de 370 x 10⁶ cellules/L et n'étant pas co-infectés par le VHB ni par le VHC (95 %).

- La réponse virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) à 48 semaines a démontré la non-infériorité de STRIBILD par rapport aux comparateurs :
 - En analyse per protocole :
 - avec STRIBILD vs ATRIPLA : 94,9 % vs 96,0 % ($\neq$ -1,0 % ; [-4,4 % ; 2,4 %]) ;
 - avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 97,5 % vs 97,7 % ($\neq$ -0,1 % [-2,6 % ; 2,4 %]).
 - En analyse ITT :
 - avec STRIBILD vs ATRIPLA : 87,6 % vs 84,1 %,
 - avec STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 89,5 % vs 86,8 %.
- La réponse virologique s'est maintenue à 96 semaines (STRIBILD vs ATRIPLA : 84,2 % vs 81,5 % ; STRIBILD vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir : 83,3 % vs 82,3 %).
 L'augmentation des CD4+ à 96 semaines a été comparable pour STRIBILD vs ATRIPLA (295 vs 273 cellules/ μ L) ou vs TRUVADA + atazanavir/ritonavir (256 vs 261 cellules/ μ L).
 Les résultats des études suggèrent que la barrière génétique à la résistance de l'élvitégravir (inhibiteur de l'intégrase composant de STRIBILD) est relativement basse, comme celle du raltégravir, autre inhibiteur de l'intégrase.
- STRIBILD a été généralement bien toléré dans ces études, avec un profil de tolérance comparable à celui des comparateurs.
 Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec STRIBILD ont été : nausées (16 %) et diarrhée (12 %).
 Les effets rénaux (syndrome de Fanconi, insuffisance rénale, augmentation de la créatininémie) et musculo-squelettiques (diminution de la densité minérale osseuse) semblent légèrement plus fréquentes avec STRIBILD qu'avec ténofovir seul, probablement en raison de l'effet potentialisateur du cobicistat. Une surveillance étroite des patients est nécessaire avant et pendant le traitement par STRIBILD.
 Par ailleurs, STRIBILD a un fort potentiel d'interactions médicamenteuses. Son association avec de nombreux médicaments est contre-indiquée (cf. RCP : mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par STRIBILD est :
 - important chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral ;
 - insuffisant chez les patients prétraités, compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population.
- STRIBILD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital uniquement chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

* 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 ».

