

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

SYMTUZA (darunavir /cobicistat /emtricitabine /ténofovir alafénamide),
association d'antiviraux

 **Intérêt clinique insuffisant dans le traitement de l'infection chronique par le VIH-1**

L'essentiel

- ▶ SYMTUZA a l'AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans, ≥ 40 kg).
- ▶ Son intérêt n'est pas établi par rapport aux trithérapies recommandées en 1^e intention en particulier en alternative au darunavir/ritonavir + 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI).
- ▶ Aucun bénéfice en termes d'efficacité, de tolérance ou d'observance n'a été démontré par rapport aux comparateurs cliniquement pertinents.
- ▶ Il expose à un risque d'interaction médicamenteuse, notamment en raison de la présence de cobicistat comme potentialisateur du darunavir, alors que l'association darunavir/ritonavir + 2 INTI a démontré son efficacité et sa bonne tolérance.

Stratégie thérapeutique

- Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en 1^e ligne, comprenant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un 3^e agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur de l'intégrase [INI]).
- L'action d'un IP doit être potentialisée par l'ajout d'une faible dose de ritonavir (100 mg/j) (IP/r). Le VIH a une barrière génétique plus élevée vis-à-vis des IP que des INNTI ou des INI ; les IP entraînent donc rarement des résistances précoces à l'ensemble des médicaments de la classe quand les concentrations plasmatiques sont insuffisantes (observance imparfaite). Un premier traitement antirétroviral par IP/r trouve son intérêt chez les patients à un stade avancé d'immunodépression, ayant une charge virale plasmatique élevée, devant entreprendre un traitement antirétroviral sans délai, à un moment où le résultat du test génotypique de résistance pré-thérapeutique peut ne pas être encore disponible ou encore lorsque l'éducation thérapeutique du patient a été limitée. Un premier traitement antirétroviral par IP/r peut également être instaurée chez une femme enceinte ou ayant un projet de procréation. Une première trithérapie comportant un IP/r fait souvent l'objet d'une optimisation vers un traitement plus simple et mieux toléré à l'occasion du bilan d'évaluation après obtention et maintien d'une charge virale indétectable pendant au moins 6 mois.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
SYMTUZA est destiné aux patients naïfs ou à ceux prétraités dont le VIH n'a aucune mutation de résistance sur le gène de la protéase.
SYMTUZA n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en raison :
 - du niveau de preuve non optimal de la démonstration de son efficacité et de sa tolérance, en l'absence d'étude clinique chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en 1^e intention, en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association à 2 INTI,
 - de l'absence de démonstration de sa bioéquivalence par rapport à une trithérapie comportant du darunavir potentialisé par du ritonavir, de l'emtricitabine et du ténofovir sous forme de ténofovir alafénamide,
 - de la possibilité de concentration suboptimale du darunavir en présence de cobicistat, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance, de l'absence de données pharmacologiques concernant les interactions du cobicistat avec les principales molécules pouvant être utilisées chez les patients infectés par le VIH-1; les interactions du cobicistat mentionnées dans le RCP étant

pour la plupart théoriques, déduites de celles du ritonavir, alors que le profil de ces deux molécules n'est pas strictement superposable,

- de l'absence de démonstration d'une meilleure observance par rapport aux trithérapies n'étant pas incluses en une association fixe,
- de la nécessité de la prise avec de la nourriture alors qu'existe, dans la même indication, des associations n'ayant pas cette contrainte.

Données cliniques

- Aucune étude n'a évalué l'efficacité et la tolérance de SYMTUZA chez des patients naïfs de traitement par rapport aux trithérapies actuellement recommandées en 1^{er} ligne en France, et en particulier par rapport à une trithérapie à base de darunavir potentialisé par le ritonavir (option de référence dans la classe des IP) en association à 2 INTI.
- L'efficacité de SYMTUZA a été démontrée dans le cadre d'une stratégie de « switch » chez des patients prétraités et virologiquement contrôlés par un traitement à base d'IP boosté (dont le darunavir/ritonavir dans la majorité des cas) + 2 INTI, en termes de maintien du contrôle virologique.
- Le profil de tolérance a été compatible avec les données antérieurement rapportées avec les différents composants de l'association.
- La pertinence clinique de cette stratégie de switch est discutable par rapport à une autre option sans IP et sans potentialisateur (exposant à nombreuses interactions médicamenteuses) chez ces patients stabilisés depuis au moins 6 mois et sans antécédent d'échec virologique.
- Aucune étude ne permet de lever les doutes sur le risque de concentration suboptimale du darunavir lorsqu'il est potentialisé par du cobicistat par rapport à une potentialisation par du ritonavir, ce qui pourrait favoriser une suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance.

Conditions particulières de prescription

- Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par SYMTUZA est insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.
- Avis défavorable 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 11 juillet 2018 (CT-16608) 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 »