

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

éfavirenz (EFV)/emtricitabine (FTC)/ténofovir  
disoproxil (TDF)

**EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/  
TENOFVIR  
DISOPROXIL BGR  
600 mg/200 mg/245 mg,  
comprimé pelliculé  
Inscription**

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- VIH
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement uniquement chez les patients adultes atteints du VIH utilisant déjà une trithérapie à base d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et qui sont contrôlés virologiquement.**

**Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM.**

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | Selon les recommandations de la HAS du 29 août 2024, les traitements antirétroviraux à base d'éfavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique) ont été supprimés de la liste des options recommandés chez l'adulte, en raison de l'existence de nouvelles options préférentielles plus efficaces et mieux tolérées. Il persiste néanmoins à ce jour une population de patients actuellement sous contrôle virologique utilisant la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir. |
| <b>Service médical rendu (SMR)</b>           | <ul style="list-style-type: none"><li>– <b>IMPORTANT</b> pour la prise en charge des patients adultes atteints du VIH utilisant déjà une trithérapie à base d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et qui sont contrôlés virologiquement.</li><li>– <b>INSUFFISANT</b> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles dans les autres situations de l'AMM.</li></ul>                                                       |
| <b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>       | EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b> | Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Population cible</b>                             | La population susceptible d'encore utiliser la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir est estimée à environ 1500 patients. La population cible devrait baisser au cours des prochaines années, cette spécialité n'étant pas plus recommandée en raison de l'existence de nouvelles options préférentielles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Demande de données</b>                           | Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Recommandations particulières</b>                | <p>→ <b>Portée de l'avis</b></p> <p>Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux autres spécialités génériques d'ATRIPLA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG LABO 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,</li> <li>– EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé.</li> </ul> |

# Sommaire

---

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Contexte</b>                                                | <b>4</b>  |
| <b>2. Environnement médical</b>                                   | <b>5</b>  |
| 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée           | 5         |
| 2.2 Prise en charge actuelle                                      | 6         |
| 2.3 Couverture du besoin médical                                  | 9         |
| <b>3. Synthèse des données</b>                                    | <b>9</b>  |
| <b>4. Discussion</b>                                              | <b>9</b>  |
| <b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>         | <b>9</b>  |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique           | 9         |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 10        |
| 5.3 Service Médical Rendu                                         | 10        |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu                         | 11        |
| 5.5 Population cible                                              | 11        |
| 5.6 Demande de données                                            | 11        |
| 5.7 Autres recommandations de la Commission                       | 11        |
| <b>6. Annexes</b>                                                 | <b>12</b> |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Septembre 2025

# 1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation               | Inscription d'un générique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Précisions                                 | <p>Cette spécialité est un générique de la spécialité ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) 600 mg/200 mg/245 mg ayant obtenu son AMM en date du 13/12/2007 et abrogée le 31/12/2021.</p> <p>La demande concerne le remplacement sur le marché de la spécialité générique actuellement commercialisée EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL <b>BIOGARAN</b> (CIP : 34009 301 175 1 4). Suite à une décision CE du 25/05/2024<sup>1</sup>, l'ANSM supprimera début 2026 l'AMM <b>BIOGARAN</b>. A ce moment-là, la spécialité <b>BGR</b> devra être inscrite au remboursement afin d'éviter toute tension d'approvisionnement du marché pour les patients sous traitement.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Indication concernée par l'évaluation      | <p><b>Indication de l'AMM :</b> « EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BGR est une association fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de succinate de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 &lt; 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants de EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BGR (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>La démonstration du bénéfice de l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil est principalement basée sur les données à 48 semaines d'une étude clinique dans laquelle les patients présentant un contrôle virologique stable, traités par association d'antirétroviraux, ont changé leur traitement pour une association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (voir rubrique 5.1). Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec l'association fixe d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités.</p> <p>Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil avec d'autres agents antirétroviraux. »</p> |
| DCI (code ATC)<br>Présentations concernées | <p>éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (J05AR06)</p> <p><b>EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BGR 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé</b></p> <p>– 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 303 200 8 2)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Listes concernées                          | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Laboratoire                                | BIOGARAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| AMM (Autorisation de mise sur le marché)   | <p>13/06/2025 (procédure nationale)</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

<sup>1</sup> [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240524162417/dec\\_162417\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240524162417/dec_162417_fr.pdf)

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Conditions et statuts</b>               | <b>Conditions de prescription et de délivrance</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Liste I</li> <li>– Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle</li> <li>– Renouvellement non restreint</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Posologie dans l'indication évaluée</b> | <p>« La dose recommandée d'EFVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL BGR est d'un comprimé à prendre une fois par jour par voie orale. »</p> <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Classe pharmacothérapeutique</b>        | Il s'agit d'une association fixe d'éfavirenz (EFV), d'emtricitabine (FTC) et de ténofovir disoproxil (TDF).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Mécanisme d'action</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Efavirenz (EFV) : antirétroviral, analogue non nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (INNTI).</li> <li>– Emtricitabine (FTC) : antirétroviral, analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (INTI).</li> <li>– Ténofovir disoproxil (TDF) : antirétroviral, analogue nucléosidique inhibiteur de la transcriptase inverse (INTI).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Information au niveau international</b> | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Rappel des évaluations précédentes</b>  | <p>La CT a déjà évalué la spécialité princeps de ce médicament ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) dans l'indication de l'AMM et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (Avis du 10/07/2019).</p> <p>Cependant, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de la toxicité neurologique (liée à l'éfavirenz) et de la toxicité rénale et sur le métabolisme phosphocalcique (lié au fumarate de ténofovir disoproxil) de cette association fixe ;</li> <li>– de l'existence d'alternatives thérapeutiques mieux tolérées et au moins aussi efficaces,</li> </ul> <p>la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité ATRIPLA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ne devrait plus faire l'objet d'instauration de traitement ;</li> <li>– est une option thérapeutique de deuxième intention. Elle doit être utilisée sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phosphocalcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse de l'éfavirenz.</li> </ul> |
| <b>Evaluation par la Commission</b>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 24 septembre 2025.</li> </ul> </li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### Description de la maladie<sup>2</sup>

L'évolution spontanée (en l'absence de traitement) de l'infection VIH peut être divisée en trois phases :

1. La phase aiguë ou primo-infection.
2. La phase chronique asymptomatique.

<sup>2</sup> Pilly – Infection à VIH, édition 2023

### 3. La phase symptomatique.

Durant ces trois phases, le VIH se réplique activement entraînant progressivement une diminution du nombre de lymphocytes T CD4 (seuil critique d'immunodépression :  $\leq 200$  cellules/mm<sup>3</sup>).

Le stade SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise) est défini par l'ensemble des pathologies opportunistes majeures (infections et tumeurs) liées à l'immunodépression induite par le VIH. Ces pathologies sont d'autant plus fréquentes que le taux de lymphocytes T CD4 est inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> :

- Pour un taux de CD4 allant de 500 à 200 cellules/mm<sup>3</sup> : candidose orale, tuberculose, maladie de Kaposi, lymphome...
- Pour un taux de CD4 allant de 200 à 100 cellules/mm<sup>3</sup> : les affections sus-citées + candidose œsophagienne, pneumocystose, toxoplasmose cérébrale.
- Pour un taux de CD4 inférieur à 100 cellules/mm<sup>3</sup> : toutes les affections sus-citées + infection à cytomégalovirus (CMV), cryptococcose neuroméningée, infection à mycobactéries atypiques, leucoencéphalopathie multifocale progressive à JC virus (LEMP)...

## Épidémiologie

Les infections par le VIH restent un enjeu de santé publique en France. À partir de 3 877 découvertes de séropositivité en 2023, déclarées au 30 juin 2024 (nombre brut), le nombre total de personnes ayant découvert leur séropositivité VIH en 2023 a été estimé à 5 473 (IC95% : 5 343 ; 5 603). En 2023, 43% des infections à VIH ont été découvertes à un stade tardif de l'infection (27% au stade avancé et 16% à un stade tardif non avancé). La proportion de diagnostics au stade avancé diminue depuis 2020. L'incidence du VIH en France (nombre de contaminations sur le territoire national) a été estimée à environ 3 600 en 2023, soit un taux d'incidence national de 5,3 pour 100 000 habitants. L'incidence annuelle a diminué entre 2012 et 2021 et se stabilise depuis<sup>3</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Selon les dernières recommandations HAS du 29 août 2024<sup>4</sup>, le traitement ARV permet de réduire, à tous les stades de l'infection par le VIH, la morbidité et la mortalité associées à cette infection, et d'en prévenir la transmission. Les objectifs du traitement ARV sont avant tout cliniques. Les moyens fournis pour atteindre ces objectifs sont :

- d'obtenir rapidement et de maintenir durablement le contrôle de la répllication virale (ARN VIH-1  $\leq 50$  copies/mL ou ARN VIH-2  $\leq 40$  copies/mL), et
- de restaurer et préserver les défenses immunitaires (nombre de lymphocytes T CD4  $> 500/\mu\text{L}$  et/ou ratio de lymphocytes T CD4/CD8  $> 1$  dans le sang).

Plus de 30 ARV appartenant à 9 classes différentes ont été autorisés en France pour le traitement de l'infection à VIH-1. Ces 9 classes sont (par date de commercialisation en France) : les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), les inhibiteurs de la protéase (IP), les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), un inhibiteur de fusion, les inhibiteurs de l'intégrase (INI), un antagoniste du récepteur CCR5, un inhibiteur post-attachement de l'entrée du VIH ciblant le récepteur CD4, un inhibiteur de l'attachement de la Gp120, et un inhibiteur de la capsid.

Ces mêmes recommandations précisent les combinaisons d'antirétroviraux à choisir en première intention en cas d'infection à VIH-1 (cf. Tableau 1). Le traitement ARV initial de l'infection VIH-1 est le

<sup>3</sup> Bulletin. Surveillance du VIH et des IST bactériennes en France en 2023. Édition nationale. Saint-Maurice : Santé publique France, 35 p., 11 octobre 2024 [consulté le 25/06/2025]

<sup>4</sup> Recommandations de bonnes pratiques HAS, Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH [Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH](#), 2024, [consulté le 25/06/2025]

plus souvent constitué d'une association de deux INTI : abacavir / lamivudine (ABC/3TC) ou soit fumarate de ténofovir alafénamide / emtricitabine (TAF/FTC), soit fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine (TDF/FTC), plus un 3e agent : un INI, un INNTI ou un IP potentialisé par le ritonavir (IP/r). Des essais cliniques randomisés comme des études de cohorte ont montré que cette stratégie permettait d'obtenir un blocage de la réplication virale et une augmentation du nombre de lymphocytes T CD4 chez la quasi-totalité des personnes traitées et observantes. Des données récentes ont montré que l'association d'un INI et d'un INTI (dolutégravir/lamivudine (DTG/3TC)) pouvait aussi être utilisée comme traitement initial chez certains patients<sup>4</sup>.

**Tableau 1 : Associations à utiliser préférentiellement pour l'initiation d'un premier traitement ARV chez une PVVIH-1 avec une infection chronique et asymptomatique**

| <b>Associations préférentielles</b>                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (2 INTI / 1 INI)</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Abacavir/lamivudine/dolutégravir (ABC/3TC/DTG)                                                                                                   | Contre-indiqué si HLA B*5701 positif<br>Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation                                                                                                                                                                    |
| Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/bictégravir (TAF/FTC/BIC)                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (1 INTI / 1 INI)</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Lamivudine/dolutégravir (3TC/DTG)                                                                                                                | Non recommandé en cas d'infection chronique par le VHB (Ag HBs + et/ou ADN VHB détectable), ou de contact antérieur avec le VHB (Ac anti-HBc +) et de risque élevé de réactivation.<br>Non recommandé si lymphocytes T CD4 <200/μL (taux d'échec virologique plus important)<br>Peu de données si ARN VIH plasmatique > 500 000 copies/mL                                                     |
| <b>2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2 INTI / 1 INNTI)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fumarate de ténofovir disoproxil/lamivudine/doravirine (TDF/3TC/DOR)                                                                             | Peu de données si ARN VIH plasmatique > 500 000 copies/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Associations alternatives</b>                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de l'intégrase (2 INTI + 1 INI)</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + dolutégravir (TDF/FTC + DTG)                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + raltégravir (TDF/FTC + RAL)                                                                     | Ne pas débiter avant les résultats du test de résistance génotypique (fréquence de résistance primaire à cette combinaison proche de 5%)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (2 INTI / 1 INNTI)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fumarate de ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine (TAF/FTC/RPV)                                                                        | Non recommandé si ARN VIH plasmatique >100 000 copies/mL (taux d'échec virologique plus élevé) ou si lymphocytes T CD4 <200/μL (taux d'échec virologique plus élevé)<br>Ne pas débiter avant les résultats du test de résistance génotypique (fréquence de résistance primaire à cette combinaison >5%)<br>À prendre pendant le repas. Ne pas associer aux inhibiteurs de la pompe à protons. |
| <b>2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et 1 inhibiteur de la protéase (2 INTI + 1 IP/r)</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine + darunavir + ritonavir (TDF/FTC + DRV/r)                                                         | Prendre en compte les interactions médicamenteuses<br>À prendre pendant ou après le repas                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

Les traitements à base de elvitégravir/cobicistat (faible barrière génétique, interactions médicamenteuses) ou éfavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique) ont été supprimés de la liste des traitements recommandés.

## Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

### ➔ Traitements médicamenteux (cf. Tableau 2)

Ces spécialités sont des génériques de la spécialité ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) 600 mg/200 mg/245 mg ayant obtenu son AMM en date du 13/12/2007 et abrogée le 31/12/2021. Les traitements à base de elvitégravir/cobicistat (faible barrière génétique, interactions médicamenteuses) ou éfavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique) ont été supprimés de la liste des traitements recommandés.

Tableau 2 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

| NOM<br>(DCI)<br>Laboratoire                                                                                                                                                 | CPT*<br>iden-<br>tique | Indication                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Date de<br>l'avis | SMR       | ASMR | Prise en<br>charge                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|------|------------------------------------|
| ATRIPLA 600<br>mg/200 mg/245<br>mg, comprimé<br>pelliculé<br><br>(efavirenz / em-<br>tricitabine / fu-<br>marate de<br>ténofovir di-<br>soproxil)<br><br>GILEAD<br>SCIENCES | Oui                    | <p>Atripla est une association fixe d'éfavirenz, d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil, indiquée pour le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus contrôlés virologiquement (avec un taux d'ARN-VIH-1 &lt; 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois. Les patients ne doivent pas avoir présenté d'échec virologique avec un traitement antirétroviral antérieur et il doit être établi que ces patients n'ont pas archivé, avant l'initiation de leur premier traitement antirétroviral, de souches virales mutantes conférant une résistance significative à l'un des trois composants d'Atripla (voir rubriques 4.4 et 5.1).</p> <p>La démonstration du bénéfice d'Atripla est principalement basée sur les données à 48 semaines d'une étude clinique dans laquelle les patients présentant un contrôle virologique stable, traités par association d'antirétroviraux, ont changé leur traitement pour Atripla (voir rubrique 5.1). Aucune donnée issue d'études cliniques n'est actuellement disponible avec Atripla chez les patients naïfs de tout traitement ou lourdement prétraités.</p> <p>Il n'y a pas de données disponibles sur l'association d'Atripla avec d'autres agents antirétroviraux.</p> | 10/07/2019        | Important | V    | (Oui puis radiation le 22/11/2022) |

### ➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement couvert par les alternatives disponibles et actuellement recommandées. Néanmoins, il persiste un besoin médical pour les personnes déjà prises en charge et virologiquement contrôlées par la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et qui souhaitent poursuivre leur traitement.

## 3. Synthèse des données

La spécialité ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) est un générique de la spécialité ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) 600 mg/200 mg/245 mg ayant obtenu son AMM en date du 13/12/2007 et abrogée le 31/12/2021.

**Aucune donnée supplémentaire d'efficacité, qualité de vie ou tolérance n'est fournie dans le cadre de ce dossier allégé (médicament générique).**

## 4. Discussion

Pour rappel, dans son dernier avis sur le princeps ATRIPLA (EFV/FTC/TDF) du 19 juillet 2019, la CT avait précisé que cette spécialité ne devait plus être utilisée en instauration de traitement.

Suite à l'actualisation des recommandations relatives à l'initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH, 29 août 2024, les traitements à base de elvitégravir/cobicistat (faible barrière génétique, interactions médicamenteuses) ou éfavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique) ont été supprimés de la liste des traitements recommandés.

La trithérapie ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) contenant de l'éfavirenz, n'est donc plus recommandée. Cependant, il persiste un besoin médical pour les personnes déjà prises en charge et virologiquement contrôlées par la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil et qui souhaitent poursuivre leur traitement.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :**

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### → Selon les recommandations HAS du 29 août 2024

Les traitements à base d'éfavirenz (effets indésirables, faible barrière génétique) ont été supprimés de la liste des traitements recommandés.

#### → Patients sous contrôle virologique utilisant la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil

Il persiste à ce jour une population de patients actuellement sous contrôle virologique utilisant la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place de ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

## 5.3 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- Il s'agit d'un médicament à visée curative.
- Rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique, et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse de l'éfavirenz.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Il s'agit d'un traitement qui n'est plus recommandé au regard des thérapies disponibles. Il reste néanmoins important de maintenir son accès aux populations l'utilisant et qui sont contrôlées virologiquement.

### → Intérêt de santé publique

ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

La Commission considère que le service médical rendu par ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) reste important chez les patients déjà sous cette trithérapie et sous contrôle virologique.

La Commission considère que le service médical rendu par ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) est insuffisant pour les nouvelles instaurations de traitement, pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de la spécialité ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, uniquement chez les patients déjà sous cette trithérapie et sous contrôle virologique.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de la spécialité ÉFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TÉNOFOVIR DISOPROXIL BGR (EFV/FTC/TDF) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour les nouvelles instaurations de traitement.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un générique qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la spécialité de référence.

## 5.5 Population cible

Sur la base des données fournies par le Groupement pour l'Élaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) pour les trithérapies à base d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir, il a été extrait le nombre de boîtes remboursées en ville et à l'hôpital sur la période décembre 2024 à mai 2025 (Tableau 3).

Tableau 3 : Nombre de boîtes vendues de spécialités à base de la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir\*

|             | Décembre 2024 | Janvier 2025 | Février 2025 | Mars 2025 | Avril 2025 | Mai 2025 |
|-------------|---------------|--------------|--------------|-----------|------------|----------|
| En ville    | 1678          | 1465         | 1507         | 1526      | 1562       | 1511     |
| A l'hôpital | 198           | 216          | 287          | 201       | 210        | 219      |

(\*) : Spécialités à base d'éfavirenz/emtricitabine/ténofovir retenues : Arrow Générique, Viatris, Biogaran et Teva santé.

**La population susceptible d'encore utiliser la trithérapie éfavirenz/emtricitabine/ténofovir est estimée à environ 1500 patients. La population cible devrait baisser au cours des prochaines années, cette spécialité n'étant pas plus recommandée en raison de l'existence de nouvelles options préférentielles.**

## 5.6 Demande de données

Sans objet.

## 5.7 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique aux autres spécialités génériques d'ATRIPLA :

- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ARROW 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL EG LABO 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL KRKA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL MYLAN 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL SANDOZ 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,

- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL TEVA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé,
- EFAVIRENZ/EMTRICITABINE/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA 600 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé.

## 6. Annexes

[Recommandation HAS - Initiation d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte vivant avec le VIH, 29 août 2024](#)

[Recommandation HAS - Adaptation du traitement antirétroviral en situation de succès virologique chez l'adulte vivant avec le VIH, 29 août 2024](#)