



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 avril 2012

INTELENCE 200 mg, comprimé 200 mg
Boîte de 1 flacon de 60 comprimés (CIP : 219 466-9)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

étravirine

Code ATC : J05AG04 (Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 24 novembre 2011 - AMM conditionnelle.

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités en complément du dosage à 100 mg.

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Etravirine

1.2. Indication

« INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes pré-traités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP).

Cette indication est basée sur les analyses à 48 semaines de 2 essais de phase III randomisés, en double-aveugle, contrôlés versus placebo chez des patients lourdement pré-traités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase, chez lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir» voir rubrique 5.1 du RCP) ».

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. INTELENCE doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Adultes

La dose recommandée d'INTELENCE est de 200 mg (un comprimé à 200 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'INTELENCE chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Les patients qui ne peuvent pas avaler les comprimés d'INTELENCE entiers peuvent disperser les comprimés dans un verre d'eau.

Personnes âgées

L'information disponible concernant l'utilisation de cette spécialité chez les patients de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2), en conséquence des précautions doivent être prises dans cette population.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B). INTELENCE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C).

En conséquence, INTELENCE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère.

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ». Cf. RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2011

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	Antiviraux à usage systémique
J05A	Médicaments à action directe sur le virus
J05AG	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
J05AG04	Etravirine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicament de comparaison

INTELENCE 100 mg comprimés

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Pour ce nouveau dosage à 200 mg, le dossier comporte une étude de biodisponibilité par rapport au dosage 100 mg comprimé : cette étude a comparé la biodisponibilité de l'étravirine à 1 comprimé de 200 mg versus 2 comprimés de 100 mg. La bioéquivalence des 2 formes a été démontrée.

Par ailleurs une actualisation des données d'efficacité et de tolérance issues des études DUET-1 et DUET-2 réalisées avec le dosage 100 mg d'INTELENCE (2 comprimés 2 fois par jour) a été jointe au dossier, ces données sont mentionnées dans le RCP du dosage 200 mg :

➤ Actualisation des données d'efficacité :

Sont présentés les résultats combinés des études DUET-1 et DUET-2 à 48 semaines de traitement versus 24 semaines dans le dossier initial chez des patients lourdement prétraités, porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Ces résultats montrent un maintien de l'efficacité en termes virologiques et immunologiques à 48 semaines de traitement.

➤ Actualisation des données de tolérance :

L'évaluation de la tolérance est fondée sur l'ensemble des données provenant des études DUET. L'exposition médiane des patients du groupe INTELENCE a été de 52,3 semaines versus 30 semaines dans le dossier initial.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence \geq 10% dans le groupe INTELENCE), tous grades confondus, au cours des études cliniques DUET sont les suivants :

- éruptions cutanées (19,2% dans le groupe INTELENCE versus 10,9% dans le groupe placebo),
- diarrhée (18,0% dans le groupe INTELENCE versus 23,5% dans le groupe placebo),
- nausées (14,9% dans le groupe INTELENCE versus 12,7% dans le groupe placebo)
- céphalées (10,9% dans le groupe INTELENCE versus 12,7% dans le groupe placebo).

L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été les éruptions cutanées (2,2% dans le groupe INTELENCE versus 0% dans le groupe placebo).

Des cas sévères de syndromes d'hypersensibilité, dont des syndromes DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), d'évolution parfois fatale, ont été rapportés avec l'utilisation d'INTELENCE (voir rubrique 4.8 du RCP).

« Les manifestations cliniques du syndrome DRESS se caractérisent par la survenue d'une éruption cutanée, de la fièvre, une éosinophilie et une atteinte systémique (incluant, mais non limitée à, une éruption cutanée sévère, ou une éruption cutanée accompagnée de : fièvre, malaise général, fatigue, douleurs musculaires ou articulaires, bulles, lésions buccales, conjonctivite, hépatite, éosinophilie).

Le délai d'apparition est généralement de 3 à 6 semaines et l'évolution est, dans la plupart des cas, favorable après arrêt du traitement et instauration d'une corticothérapie ».

La mise en évidence de cet effet indésirable a conduit à une modification du RCP avec l'ajout d'une mise en garde spéciales (04/11/2009) :

En effet, le RCP stipule désormais qu'en cas de survenue d'une éruption cutanée sévère ou d'une réaction d'hypersensibilité sévère, les patients doivent être informés de la nécessité de consulter leur médecin. Le traitement par INTELENCE doit être arrêté immédiatement en cas de diagnostic d'hypersensibilité.

Un retard dans l'arrêt du traitement par INTELENCE après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital.

Chez les patients dont le traitement a été arrêté en raison de réactions d'hypersensibilité, le traitement par INTELENCE ne doit pas être réintroduit.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, associée à d'autres antirétroviraux chez des patients adultes prétraités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase, est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité chez les patients lourdement prétraités dans les autres classes d'antirétroviraux.

Le service médical rendu de cette spécialité est **important**

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 par rapport à INTELENCE 100 mg. Dans cette indication, INTELENCE comprimé 200 mg constitue un complément de gamme.

4.3. Place d'INTELENCE 200 mg dans la stratégie thérapeutique

L'étravirine fait partie des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). L'efficacité et la tolérance d'INTELENCE associé à darunavir/ritonavir et à un traitement antirétroviral optimisé ont été évaluées à 48 semaines par rapport à celle d'un placebo associé à darunavir/ritonavir à un traitement antirétroviral optimisé, dans le cadre de deux études cliniques de phase III (DUET-1 et DUET-2) chez des patients lourdement prétraités.

Compte-tenu des résultats observés dans ces études, cette spécialité en association à un traitement optimisé incluant un inhibiteur de protéase peut être utilisée chez des patients lourdement pré-traités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

Le nouveau dosage à 200 mg d'INTELENCE permet l'administration d'un seul comprimé au lieu de 2 comprimés 2 fois par jour. Ce nouveau dosage est destiné à se substituer au dosage 100 mg.

4.4. Population cible

D'après le rapport Yéni 2010, le nombre de personnes infectées par le VIH a pu être estimé à 152 000 en 2008. Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 4% par an depuis 2006, portant à 93 911, au 31 décembre 2009, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée), au titre du VIH dans le cadre du régime général qui couvre environ 88% de la population. En extrapolant les données du régime général à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à 110 000 personnes en 2010.

Le pourcentage de patients traités parmi les patients suivis s'élevant à 88,8% en 2010¹, on peut estimer que 97 700 personnes reçoivent un traitement antirétroviral.

Les patients qui bénéficieront du dosage à 200 mg sont les mêmes que ceux qui bénéficient actuellement du dosage à 100 mg.

Selon la base de données FHDH⁴, la proportion de patients sous traitement antirétroviral ayant reçu en 2010 de l'étravirine s'élève à 4,8% des patients suivis. En extrapolant ce pourcentage à l'ensemble des patients bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH (110 000 personnes en 2010), on peut estimer à environ 4 600 patients le nombre de patients traités par l'étravirine en 2010.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

¹ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>