

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
28 mai 2014

PREZISTA 400 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 393 138 3 2)

PREZISTA 800 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 267 887 0 4)

PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 267 049 5 7)

Laboratoire **JANSSEN-CILAG**

DCI	darunavir
Code ATC (année)	J05AE10 (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase)
Motifs de l'examen	Extensions d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<p>PREZISTA 400 et 800 mg, comprimé pelliculé « PREZISTA 400 mg ou 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 [...] et chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kg : - naïfs de traitement antirétroviral (ARV). - pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l. Lors de l'instauration d'un traitement par PREZISTA chez des patients pré-traités par des ARV, l'utilisation de PREZISTA doit être guidée par un test de résistance génotypique. »</p> <p>PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable Les mêmes extensions d'indication sont concernées.</p>

SMR	<p>important chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg :</p> <ul style="list-style-type: none"> - naïfs d'ARV ; - pré-traités mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.
ASMR	<p>► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et <u>naïfs</u> d'ARV</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de données très limitées chez les adolescents pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV (étude DIONE) qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance à 48 semaines semblable à celui observé dans la population adulte naïve d'ARV, avec cependant des incertitudes sur les anomalies de croissance et les conséquences à long terme des troubles lipidiques ; - de l'absence de données comparatives autres que celles versus lopinavir/ritonavir (KALETRA) chez l'adulte naïf (étude de non-infériorité ARTEMIS), PREZISTA, sous forme de comprimés à 400 mg et 800 mg ou de suspension buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV. <p>► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et <u>pré-traités</u>, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L</p> <p>En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les adolescents pesant au moins 40 kg et pré-traités, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L et en dépit de la simplification du schéma d'administration comparée aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg), la Commission considère que PREZISTA, sous forme de comprimé à 400 mg et 800 mg ou de suspension buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de cette population. Ces spécialités constituent un complément de gamme.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et <u>naïfs</u> d'ARV</p> <p>L'association de PREZISTA (800 mg/j) au ritonavir (100 mg/j) représente une nouvelle option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases.</p> <p>► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et <u>pré-traités</u>, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L</p> <p>Dans cette population, les spécialités PREZISTA, sous forme de comprimés à 400 et 800 mg ou de suspension buvable, constituent un complément de gamme qui simplifie l'adaptation posologique et le schéma d'administration par rapport aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg) en deux prises par jour.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	PREZISTA 400 mg, comprimé : 29 janvier 2009 PREZISTA 800 mg, comprimé : 12 janvier 2013 PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable : 24 octobre 2012 Rectificatif du 19 septembre 2013 (extensions d'indication à évaluer)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint
Classification ATC	2013 J : antiinfectieux généraux a usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AE : inhibiteurs de protéase J05AE10 : darunavir

02 CONTEXTE

Dans le cadre du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, l'inhibiteur de protéase PREZISTA (darunavir), sous forme de comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg ou de suspension buvable, en 2 prises de 600 mg par jour et co-administré avec une faible dose de ritonavir (100 mg) et en association avec d'autres ARV, dispose d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des adultes, des adolescents et des enfants de plus de 3 ans et pesant au moins 15 kg, pré-traités par des antirétroviraux (y compris les adultes lourdement pré-traités). Dans cette indication, la Commission de la transparence a considéré que le SMR est important et l'ASMR modérée (de niveau III)¹.

PREZISTA (darunavir), sous forme de comprimés à 400 et 800 mg ou de suspension buvable, en 1 prise de 800 mg par jour et co-administré avec une faible dose de ritonavir (100 mg) et en association avec d'autres ARV, dispose d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des adultes :

- naïfs d'ARV (ASMR mineure ou de niveau IV en termes d'efficacité virologique par rapport à KALETRA dans la population limitée des adultes naïfs pris en charge à un stade évolué de l'infection, c'est-à-dire avec une charge virale $\geq 100\ 000$ copies/ml)² ou
- pré-traités sans mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $< 100\ 000$ copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l (ASMR V)³.

Le présent avis concerne une demande d'extension d'indication en pédiatrie pour 3 présentations de la spécialité PREZISTA (suspension buvable, comprimés à 400 et 800 mg), à la posologie de 800 mg une fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir, chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg :

- naïfs d'ARV (nouvelle indication)
- préalablement exposés à des médicaments antirétroviraux mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 $< 100\ 000$ copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L (modification du schéma posologique en une

¹ Avis de la Commission de la transparence relatif à PREZISTA du 10 juin 2009, 2 décembre 2009 et 3 avril 2013

² Avis de la Commission de la transparence relatif à PREZISTA du 10 juin 2009

³ Avis de la Commission de la transparence relatif à PREZISTA du 14 décembre 2011

prise de 800 mg par jour au lieu de 600 mg deux fois par jour, en association à 100 mg de ritonavir).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► PREZISTA 400 mg et 800 mg, comprimé pelliculé

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

PREZISTA 400 mg ou 800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et **la population pédiatrique à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kg :**

- **naïfs de traitement antirétroviral (ARV)** (voir rubrique 4.2).
- **pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/l.** Lors de l'instauration d'un traitement par PREZISTA chez des patients pré-traités par des ARV, l'utilisation de PREZISTA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1 du RCP). »

► PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes ainsi que chez la population pédiatrique, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg (**voir rubrique 4.2 du RCP**)⁴.

Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation de PREZISTA.»

Les extensions d'indication de la suspension buvable concernées par le présent avis sont les mêmes que celles des présentations de PREZISTA sous forme de comprimés à 400 ou 800 mg.

04 POSOLOGIE EN PEDIATRIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par PREZISTA, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur médecin.

PREZISTA doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir en tant que « booster » pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par PREZISTA. »

⁴ Avant l'obtention des extensions d'indication faisant l'objet de cet avis, l'ancien libellé limitait l'indication à la population pédiatrique « pré traitée par des ARV ».

► PREZISTA 400 mg, 800 mg comprimé pelliculé

« Population pédiatrique naïve d'ARV (âgée de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas.

Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- Chez les patients pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l (voir rubrique 4.1), une posologie de 800 mg une fois par jour avec 100 mg de ritonavir une fois par jour à prendre au cours d'un repas, peut être utilisée. PREZISTA 400 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir une posologie de 800 mg une fois par jour.
- Chez tous les autres patients pré-traités par des ARV, ou si le test de résistance génotypique du VIH-1 n'est pas disponible, la posologie recommandée est décrite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA suspension buvable 100 mg/ml et PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg comprimés.

► PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

« Population pédiatrique naïve d'ARV (âgée de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kilogrammes)

Le schéma posologique recommandé est PREZISTA 800 mg une fois par jour en association avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas.

Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg).

Le tableau ci-dessous indique la dose de PREZISTA et de ritonavir à utiliser chez les enfants et adolescents en fonction du poids. La dose recommandée de PREZISTA associé au ritonavir à faible dose ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour).

Dose recommandée de PREZISTA et de ritonavir ^a chez les enfants et adolescents pré-traités	
Poids (kg)	Dose (deux fois par jour)
≥ 15 kg to < 30 kg	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir
≥ 30 kg to < 40 kg	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir
≥ 40 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir

^a ritonavir solution buvable: 80 mg/ml

Chez la population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, préalablement exposée à des médicaments antirétroviraux mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l, une posologie de 800 mg une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour au cours d'un repas, peut être utilisée.

PREZISTA suspension buvable peut être utilisé chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés de PREZISTA. PREZISTA est aussi disponible sous forme de comprimés pelliculés à 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg et 600 mg. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE⁵

Dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 dans l'extension d'indication chez les adolescents non préalablement pré-traités :

L'objectif général du traitement des enfants infectés par le VIH est le même que celui du traitement de l'adulte, c'est-à-dire, la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multiéchec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte.

Chez l'enfant et l'adolescent, les associations incluant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 1 inhibiteur de protéase (IP)/ritonavir sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). La faible barrière génétique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) dans un contexte de fréquentes difficultés d'observance au début du traitement chez l'enfant justifie ce choix.

Dans la classe des inhibiteurs de protéase et en association à d'autres médicaments antirétroviraux, 5 médicaments disposent d'une AMM notamment chez les adolescents :

- l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir
- l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA)
- le darunavir (PREZISTA) + ritonavir
- le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir
- le tipranavir (APTIVUS) + ritonavir.

Les 2 derniers inhibiteurs de protéases cités ci-dessus ne sont pas cités parmi les options préférentielles recommandées⁵ et ont une place très limitée dans la stratégie thérapeutique :

- le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir ;
- le tipranavir (APTIVUS), associé au ritonavir (NORVIR) est un traitement de dernier recours chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement pré-traités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique⁶.

⁵ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts – Rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT. Disponible sur www.sante.gouv.fr

⁶ Avis de la Commission de la transparence du 01/02/2012 relatif à APTIVUS

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

► Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Indication	Date de l'avis ASMR
atazanavir	REYATAZ	50 mg/1,5 g poudre orale 50 mg/1,5 g	flacon 180 g	Adultes et enfants > 6 ans	28/05/2014 ASMR V par rapport aux alternatives disponibles chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adolescent
	BMS	gélule 150 mg gélule 200 mg	B/60		
lopinavir- ritonavir	KALETRA	Cp pelliculé 200/50mg Cp pelliculé 100/25mg	B/120 B/60	Adultes et enfants > 2 ans	02/07/2003 ASMR II
	ABBOTT	Solution buvable 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml		

► Conclusion

Chez les adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, les comparateurs les plus pertinents dans la classe des inhibiteurs de protéase sont : REYATAZ ou KALETRA.

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS DE PREZISTA 400 MG CHEZ L'ADULTE DANS LES MEMES INDICATIONS

Date de l'Avis CT	10 juin 2009
Indication évaluée	« PREZISTA 400 mg, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral (ARV) ».
Données d'efficacité et de tolérance	<p>► <u>Efficacité chez les patients naïfs de traitement (ARTEMIS)</u></p> <p>L'efficacité clinique du darunavir (800 mg une fois par jour) co-administré avec le ritonavir (100 mg une fois par jour) a été évaluée dans une étude contrôlée de phase III, ouverte, d'une durée de 192 semaines (étude en cours), dont l'objectif principal était de démontrer sa non-infériorité (seuil delta =12%), et éventuellement sa supériorité (objectif secondaire), sur le lopinavir/ritonavir (800/200mg une fois par jour ou 400/100 mg deux fois par jour) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. La charge virale ARN VIH-1 plasmatique moyenne à l'inclusion était de 4,86 log₁₀ copies/ml et le taux de CD4+ médian à l'inclusion de 228 x 10⁶ cellules/l (étendue : 4-750 x 10⁶ cellules/l) dans le groupe darunavir/ritonavir.</p> <p>Les traitements étaient associés à une combinaison fixe de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil et de 200 mg d'emtricitabine en une prise par jour (TRUVADA 1cp/jour).</p> <p>La non-infériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir en termes de réponse virologique définie par le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine (critère principal de jugement) a été démontrée : 83,8% (285/340) dans le groupe darunavir/ritonavir <i>versus</i> 78,3% (271/346) dans le groupe lopinavir/ritonavir (différence = 5,5% ; IC 95% [- 0,4 ; 11,4]). Dans l'analyse en ITT, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de traitement a été < 0, ce qui ne permet pas de conclure à la supériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir dans la population étudiée.</p> <p>L'analyse en sous-groupe selon les facteurs de stratification prédéfinis (notamment ARN-VIH-1 < ou ≥ 100 000 copies/ml) a montré une réponse virologique plus favorable dans le groupe darunavir/ritonavir que dans le groupe lopinavir/ritonavir dans la sous-population limitée aux patients avec une charge virale ≥ 100 000 copies/ml. Cependant, il est à noter qu'environ 25% des patients du groupe lopinavir/ritonavir était traité à la posologie de 800/200 mg en une prise</p>

	<p>par jour (recommandée aux USA et pas en Europe), suggérant une possible contribution à la différence observée.</p> <p>La réponse immunologique (augmentation médiane du taux de CD4+) a été similaire dans les deux groupes de traitement (137 versus 141 x 10⁶ cellules/l).</p> <p>➤ <u>Tolérance</u></p> <p>Le profil de tolérance du darunavir/ritonavir a été comparable à celui du lopinavir/ritonavir et des inhibiteurs de protéase en général. La tolérance, notamment digestive et lipidique, du darunavir/ritonavir semble plus favorable que celle du lopinavir/ritonavir, cependant les effets indésirables observés dans cette étude ont été essentiellement d'intensité modérée à faible et ont rarement entraîné des interruptions de traitement (1,7% versus 3,5%). Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu par rapport aux effets déjà observés dans les études précédentes (POWER, TITAN) réalisées chez les patients pré-traités (cf. RCP expérience clinique).</p> <p>Il est à noter que, chez la plupart des patients traités avec le lopinavir/ritonavir, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés ne soient disponibles.</p>
SMR	Important
ASMR	<p>Au vu des données disponibles chez les patients naïfs (étude ARTEMIS : TMC114-C211), PREZISTA (darunavir) co-administré avec une faible dose de ritonavir, présente notamment les caractéristiques suivantes par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une efficacité immuno-virologique non-inférieure, avec une réponse virologique plus favorable dans le sous-groupe des patients avec une charge virale ≥ 100 000 copies/ml, - un profil de tolérance lipidique plus favorable, cependant sans conséquence démontrée sur le risque cardiovasculaire, - une moindre incidence de la diarrhée. A noter que, chez la plupart des patients traités avec le lopinavir/ritonavir, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés ne soient disponibles, - un schéma d'administration simplifié (en 1 prise au lieu de 2 prises par jour) nécessitant cependant une contrainte, la prise séparée du ritonavir qui doit être conservé au réfrigérateur. <p>En conséquence, PREZISTA (darunavir), co-administré avec une faible dose de ritonavir, <u>apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique par rapport à KALETRA dans la population limitée des patients naïfs pris en charge à un stade évolué de l'infection</u> (CV ≥100 000 copies/ml).</p>

Date de l'Avis CT	14 décembre 2011
Indication évaluée	PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L. Lors de l'instauration d'un traitement par PREZISTA chez des adultes pré-traités par des ARV, l'utilisation de PREZISTA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1 du RCP).
Données d'efficacité et de tolérance	<p>Une étude randomisée, ouverte (Etude ODIN) a comparé darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients adultes infectés par le VIH-1 pré-traités par des antirétroviraux qui, à l'inclusion, n'avaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et avaient un taux d'ARN du VIH-1 >1 000 copies/ml.</p> <p>La majorité des patients inclus étaient infectés par le VIH-1 de sous-type B (64,1%), avaient une charge virale (ARN VIH-1) à l'inclusion < 100 000 copies/mL (88%) et des taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/mL (85,3%).</p> <p>Les traitements à l'étude étaient associés à un traitement de base optimisé constitué d'au moins 2 INTI.</p> <p>L'analyse d'efficacité est fondée sur la réponse virologique (ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml) à 48 semaines de traitement.</p> <p>A 48 semaines, la non-infériorité (seuil delta = 12%) du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'analyse Per Protocole en termes de réponse virologique : 73,4% (190/259) versus 72,5%</p>

	<p>(200/276) ; différence 0,9%, IC 95% [- 6,7 ; 8,4]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'analyse en ITT : 72,1% versus 70,9% ; différence 1,2 [-6,1 ; 8,5].</p> <p>Une analyse en sous-groupes montre que le traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne est plus adapté aux patients pré-traités ayant des taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $\leq 100\ 000$ copies/ml et ayant un nombre de CD4+ $> 100 \times 10^6$ cellules/ml, qui correspond à la population retenue par l'AMM de PREZISTA 400 mg pour son utilisation en une prise quotidienne chez les patients pré-traités et sans aucune mutation de résistance au darunavir. En revanche la non-infériorité de darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 prise par jour n'est pas validée (données limitées et plutôt en faveur de darunavir/ritonavir 600/100 mg en deux prises quotidiennes) chez les patients ayant une charge virale $> 100\ 000$ copies/ml, des taux de CD4+ $< 100 \times 10^6$ cellules/L et ceux patients infectés par un VIH-1 non-B.</p> <p>Le profil de tolérance du traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne dans cette étude a été similaire à celui du traitement par darunavir/ritonavir 600/100 mg x2/jour.</p>
SMR	Important
ASMR	<p>En dépit de la simplification du schéma d'administration comparée aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg), compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que PREZISTA 400 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 pré-traités par des antirétroviraux (ARV) sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $< 100\ 000$ copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L. Dans cette population, elle constitue un complément de gamme.</p>

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription dans 2 extensions d'indication chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant une étude de pharmacocinétique de phase II DIONE (TMC114-C230) réalisée chez des adolescents infectés par le VIH-1 naïfs de traitement ARV. Seules les données d'efficacité et de tolérance issues de cette étude permettant d'évaluer la quantité de l'effet du darunavir sont détaillées ci-après.

Dans l'extension d'indication chez les adolescents pré-traités sans mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L, aucune étude n'a été fournie.

08.1 Efficacité

8.1.1 Adolescents naïfs d'ARV

Le dossier clinique s'appuie sur les résultats à 48 semaines d'une étude de phase II non comparative (étude DIONE) ayant permis l'obtention de l'AMM dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg ayant une charge virale > 1 000 copies/ml et non préalablement traités par antirétroviraux (ARV).

L'objectif principal de cette étude de phase II était d'évaluer la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du darunavir administré en une prise par jour, en association au ritonavir (800 mg/100 mg), chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, naïfs de traitement antirétroviral. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité jusqu'à 48 semaines.

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁷, si l'exposition au médicament chez l'enfant est similaire à celle obtenue chez l'adulte, les seules données pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler chez l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale du darunavir a déjà été démontrée chez l'adulte dans l'étude de non-infériorité ARTEMIS⁸ versus lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'étude DIONE n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale du darunavir chez l'enfant.

Une synthèse des données disponibles chez l'adulte naïf d'ARV issues de l'étude ARTEMIS, évaluée par la Commission de la transparence dans son avis en date du 10 juin 2009, est rappelée dans le paragraphe 07 Rappel des précédentes évaluations.

Parmi les critères d'inclusion :

- adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans et ayant une infection par le VIH-1 confirmée par des méthodes standardisées de dépistage
- poids supérieur ou égal à 40 kg
- charge virale > 1 000 copies/ml
- moins de 3 mutations de résistance associées au darunavir.

Parmi les critères de non-inclusion :

- traitement antérieur ou en cours par des ARV (y compris ceux indiqués dans le traitement du virus de l'hépatite B ayant une activité anti-VIH).

⁷ Guideline on the clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMEA/CPMP/EWP/633/02)

⁸ Avis de la Commission de la transparence relatif à PREZISTA en date du 10 juin 2009

Traitements

L'étude a été réalisée avec les comprimés de PREZISTA à 400 mg et les capsules de NORVIR 100 mg (ritonavir).

PREZISTA a été administré selon le même schéma posologique que celui validé chez l'adulte naïf : darunavir + ritonavir (800/100 mg une fois par jour) soit 2 comprimés de darunavir 400 mg et 1 capsule de ritonavir 100 mg. Le traitement optimisé consistait en l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : soit zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) soit abacavir/lamivudine (ABC/3TC), au choix de l'investigateur. Ces associations étaient administrées sous forme d'une association fixe ou bien séparément, selon la disponibilité dans le pays considéré. Ces traitements optimisés sont conformes aux recommandations actuelles.

Critère de jugement principal : réponse virologique à la semaine 24, définie par le pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml⁹.

Critères de jugement secondaires :

- pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/mL ;
- variation en log₁₀ de la charge virale depuis l'inclusion ;
- variation du pourcentage de CD4⁺ depuis l'inclusion.

Résultats (n=12)

Douze adolescents ont été inclus. A l'inclusion, l'âge médian était de 14,4 ans et le poids médian de 50,5 kg. Les adolescents étaient dépistés par le VIH depuis 1,7 année (médiane) principalement à la suite d'une transmission de la mère à l'enfant (5/12).

Les adolescents avaient à l'inclusion une charge virale médiane de 4,92 log₁₀ copies/ml, un pourcentage médian de CD4⁺ de 18,3% et une médiane du taux de CD4⁺ de 282 10⁶/L. Parmi les 12 adolescents, le taux plasmatique d'ARN du VIH-1 était compris entre 20 000 et 100 000 copies/ml pour 5 adolescents et supérieur ou égal à 100 000 pour 5 autres. Aucun adolescent n'avait de mutation primaire de résistance aux inhibiteurs de protéase et un adolescent avait une mutation associée à une résistance au darunavir.

Les ARV associés ont été soit zidovudine/lamivudine (50%) soit abacavir/lamivudine (50%).

A 24 semaines, 11 des 12 adolescents ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal). A 48 semaines, ils ont été 10 parmi les 12 adolescents à atteindre cet objectif, cf tableau 1.

Les résultats observés à la semaine 48 sont les suivants :

Onze des 12 adolescents ont eu une charge virale inférieure à 400 copies/ml. La diminution moyenne de la charge virale par rapport à l'inclusion a été de 2,98 log₁₀. Une diminution de la charge virale plasmatique ≥ 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion a été observée pour les 12 adolescents. L'augmentation moyenne du taux de CD4⁺ (réponse immunologique) a été de 221 10⁶ cellules/l.

⁹ Le seuil de 50 copies/ml est le seuil d'indélectabilité à atteindre, recommandé par les guidelines internationaux.

Tableau 1 : Réponses virologique et immunologique aux semaines 24 et 48 (analyse ITT, TLOVR¹⁰)

	Darunavir / ritonavir à 24 semaines N=12	Darunavir / ritonavir à 48 semaines N=12
Critère principal d'efficacité		
Charge virale < 50 copies/ml, n (%)	11 (91,7%)	10 (83,3%)
Principaux critères secondaires d'efficacité		
Réponse virologique		
Charge virale < 400 copies/ml, n (%)	12 (100%)	11 (91,7%)
Variation moyenne (écart-type) en log ₁₀ de la charge virale depuis l'inclusion	-3,03 (0,172)	-2,98 (0,182)
Diminution de la charge virale plasmatique ≥ 1 log ₁₀ par rapport à l'inclusion	12 (100%)	12 (100%)
Réponse immunologique		
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (10 ⁶ cellules/l), n (%)	175 (19,5)	221 (22,4)

8.1.2 Adolescents pré-traités par des ARV

PREZISTA dispose d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des enfants et adolescents pré-traités par des antirétroviraux, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg, depuis juin 2009 qui a été élargie aux enfants de plus de 3 ans et pesant plus de 15 kg en octobre 2012. Dans cette indication et chez les enfants et adolescents pesant 40 kg et plus, la posologie quotidienne recommandée est de 1 200 mg coadministrés avec 200 mg de ritonavir, en deux prises par jour, en association à d'autres antirétroviraux (même schéma posologique que celui validé chez l'adulte).

L'extension d'indication faisant l'objet du présent avis correspond à un nouveau schéma d'administration en une prise par jour (PREZISTA 800 mg coadministré avec 100 mg de ritonavir par jour) ce qui permet de réduire les doses de darunavir et de ritonavir et le nombre de prises chez certains adolescents pré-traités, ceux ayant aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L.

Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les adolescents dans cette situation (absence mutation associée à une résistance au darunavir, taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L). Cette extension d'indication a été accordée par extrapolation des données d'efficacité disponibles chez l'adulte prétraité, issues de l'étude de non-infériorité ODIN (TMC114-C229) qui a comparé un schéma d'administration en 2 prises par jour (600 mg x 2/j) à un schéma simplifié en une prise par jour (800 mg/j), en association au ritonavir (100 mg). Une synthèse de cette étude, qui a été évaluée par la Commission de la transparence dans son avis en date du 14 décembre 2011, est rappelée dans le paragraphe 07 Rappel des précédentes évaluations.

Ainsi, sur la base, notamment :

- des résultats de pharmacocinétique de l'étude DIONE (décrite au paragraphe 8.1.1 de cet avis) réalisée chez des adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg qui a montré que l'exposition plasmatique de 800 mg de PREZISTA en une prise par jour chez les adolescents naïfs d'ARV a été similaire à celle obtenue chez l'adulte ;

¹⁰ TLOVR : time to loss of virologic response

- des données d'efficacité de l'étude ODIN chez l'adulte prétraité sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l,

l'AMM a été octroyée chez les adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg et avec les mêmes restrictions que chez l'adulte, à savoir sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Peu de données sont disponibles sur la sécurité d'emploi du PREZISTA en pédiatrie.

8.2.1 Données issues des études cliniques

► Chez les adolescents naïfs d'ARV

Le profil de sécurité d'emploi chez les adolescents infectés par le virus du VIH-1 naïfs de traitement ARV est issu des données cliniques de l'étude de phase II DIONE réalisée chez 12 adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg qui ont reçu du PREZISTA + ritonavir à la posologie de 800 mg une fois par jour en association à d'autres ARV, pendant une durée moyenne de 49,6 semaines.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) ont été des vomissements (4/12, 33%), une anémie (3/12, 25%) et des nausées (3/12, 25%).

La majorité des événements indésirables a été de grades 1-2. Concernant les troubles lipidiques, qui sont des événements indésirables attendus dans la classe des inhibiteurs de protéase, des augmentations du cholestérol total de grade 2 (4/12 ou 33,3%) et du LDL cholestérol (3/12 ou 25%) ont été observées. Les conséquences à long terme de l'hyperlipémie sur le risque cardiovasculaire n'étant pas connues, une étude de pharmacovigilance à long terme est prévue pour les documenter (cf paragraphe 8.2.3 Données issues du PGR).

Des événements indésirables de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 3 patients (25%). Il s'agissait d'affections hématologiques (anémie, leucopénie et thrombopénie), de troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées et vomissements chez un patient), d'une hypotension et d'un abcès dentaire. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié à PREZISTA par l'investigateur. Aucun adolescent n'a arrêté le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable. Des données à long terme sont attendues.

► Chez les adolescents pré-traités sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L

Comme indiqué dans le paragraphe « 08.1 Efficacité », chez les adolescents pré-traités par des ARV n'ayant aucune mutation associée à une résistance au darunavir, un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L, aucune étude clinique n'a été réalisée. Cette extension d'indication a été accordée par extrapolation des données d'efficacité disponibles chez l'adulte issues de l'étude ODIN. Dans cette étude, chez l'adulte, le profil de tolérance de PREZISTA en association au ritonavir en une prise par jour (800/100 mg) a été globalement semblable à celui observé en cas de deux prises par jour (600/100 mg x 2/jour).

8.2.2 Données issues du RCP

Concernant la population pédiatrique, il est stipulé dans le RCP que :

« L'évaluation de la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique est basée sur l'analyse à 48 semaines des données de sécurité d'emploi issues de trois essais de phase II. Les populations de patients suivantes ont été évaluées (voir rubrique 5.1) :

- 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu des comprimés de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 21 enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant de 10 kg à < 20 kg (dont 16 pesant de 15 kg à < 20 kg), infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 12 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV, qui ont reçu des comprimés de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi dans cette population pédiatrique était similaire à celui observé dans la population adulte. »

8.2.3 Données issues du plan de gestion de risque

Le plan de gestion de risque mentionne notamment les risques importants identifiés suivants : réactions cutanées sévères, hépatotoxicité, hyperglycémie, anomalies lipidiques, pancréatite, redistribution des graisses (lipodystrophie), syndrome de reconstitution immunitaire, développement de résistance médicamenteuse, surdosage, erreurs médicamenteuses et interactions médicamenteuses.

Les troubles lipidiques et les anomalies de croissance ont été identifiés comme des risques potentiels liés à l'utilisation du PREZISTA chez les adolescents naïfs de traitement ARV et ont donc été ajoutés lors de la mise à jour du PGR.

A cet égard, le CHMP a demandé des données complémentaires concernant le profil lipidique à long terme du PREZISTA qui pourront être obtenues à partir de l'étude PASS en cours intitulée « Pharmacovigilance study on the safety and use of DRV in HIV infected children and adolescents in Europe ».

De plus, le laboratoire devra réaliser une étude pour évaluer les anomalies de croissance dans la population pédiatrique traitée par PREZISTA en comparaison aux données des autres ARV (notamment à partir de la cohorte EPPICC). Les résultats sont attendus pour août 2015.

08.3 Résumé & discussion

Les données disponibles chez les adolescents infectés par le VIH sont limitées.

Chez les adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, l'efficacité immuno-virologique du darunavir (PREZISTA), administré à la même posologie que celle validée chez l'adulte (800 mg/j), en association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux, a été appréciée dans une étude de pharmacocinétique de phase II non comparative (étude DIONE), réalisée chez 12 adolescents infectés par le VIH-1 naïfs d'ARV (charge virale > 1 000 copies/ml).

A 24 semaines, 11 des 12 adolescents ont obtenu une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal). A 48 semaines, ils ont été 10 parmi les 12 adolescents à atteindre cet objectif.

Bien que les données de PREZISTA chez l'adolescent soient limitées (très faible effectif avec 5 adolescents parmi 12 ayant une charge virale élevée c'est-à-dire supérieure à 100 000 copies/ml), la réponse immuno-virologique observée à 48 semaines dans cette population pédiatrique âgée de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg naïve d'ARV apparaît globalement du même ordre que celle observée chez les patients adultes également naïfs d'ARV¹¹. Les données au-delà de 48 semaines ne sont pas disponibles.

Le nouveau schéma d'administration de PREZISTA en une prise par jour (800 mg coadministré avec 100 mg de ritonavir) permet de réduire les doses de darunavir et de ritonavir et le nombre de

¹¹ EPAR PREZISTA du 25 juillet 2013 page 20/33

prises chez les adolescents pré-traités ayant aucune mutation associée à une résistance au darunavir, un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L. Ce schéma posologique simplifié a été validé par extrapolation des données d'efficacité disponibles chez l'adulte prétraité, issues de l'étude de non-infériorité ODIN (TMC114-C229) qui a comparé un schéma d'administration en 2 prises par jour (600 mg x 2/j) à un schéma simplifié en une prise par jour (800 mg/j), en association au ritonavir (100 mg).

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi dans la population pédiatrique à 48 semaines a été semblable à celui observé chez les adultes. Toutefois, des données à long terme sur les conséquences des troubles lipidiques et les anomalies de croissance sont attendues.

Enfin, des données comparatives versus un autre inhibiteur de protéase (REYATAZ) ne sont pas disponibles.

08.4 Programme d'études

Dans le cadre du plan de pharmacovigilance, trois études de suivi à long terme chez l'enfant sont prévues :

- une étude de suivi chez les enfants de 3 à 6 ans ;
- une étude de suivi s'intéressant à la croissance ;
- une étude de suivi de la sécurité à long terme chez des enfants de 3 à 17 ans précédemment inclus dans un essai clinique.

Se reporter également au paragraphe 8.2.3 Données issues du plan de gestion de risque.

Par ailleurs, une demande d'extensions d'indication chez l'enfant âgé de 3 à 12 ans naïf de traitement ARV et prétraité sans mutation au PREZISTA est prévue.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le darunavir (PREZISTA) doit être co-administré avec de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique.

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg naïfs d'ARV

Dans les dernières recommandations de 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH⁵, deux options préférentielles dans la classe des inhibiteurs de protéase, sont recommandées pour le traitement initial dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI, après l'âge de 6 ans : le lopinavir/ritonavir (KALETRA) ou l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir.

PREZISTA + ritonavir et le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir sont cités comme étant d'autres choix possibles d'inhibiteurs de protéase. En effet, à la date de publication du rapport du groupe d'experts, l'extension d'indication de PREZISTA chez les adolescents naïfs de traitement n'était pas encore validée par l'AMM¹².

Au vu des données disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, l'association de PREZISTA (800 mg/j) au ritonavir (100 mg/j) représente une nouvelle option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases.

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg pré-traités sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L

Les spécialités PREZISTA constituent, à la posologie quotidienne de 1200 mg de darunavir coadministrés avec 200 mg de ritonavir, en deux prises par jour, en association à d'autres antirétroviraux, des options thérapeutiques dans la classe des inhibiteurs de protéases, pour les patients de plus de 3 ans et pesant au moins 15 kg infectés par le VIH-1, en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux (y compris les adultes lourdement pré-traités).

L'utilisation de PREZISTA en une prise quotidienne (800 mg de darunavir coadministrés avec 100 mg de ritonavir) en association à d'autres ARV, était réservée aux patients adultes pré-traités par des antirétroviraux, sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/l. L'utilisation de ce schéma posologique simplifié est désormais élargie aux adolescents pesant au moins 40 kg, pré-traités, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L.

Dans cette population, les spécialités PREZISTA, sous forme de comprimés à 400 et 800 mg ou de suspension buvable, constituent un complément de gamme qui simplifie l'adaptation posologique et le schéma d'administration par rapport aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg) en deux prises par jour.

¹² Il est mentionné dans le rapport page 343 que « Le darunavir et le tipranavir sont encore réservés aux situations d'échec d'une première ligne. » et page 344 « darunavir/r (AMM prochaine chez l'enfant naïf ≥ 12 ans) ».

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 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.
- ▶ En association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase.

▶ Intérêt de santé publique :

Le poids représenté par l'infection VIH-1 sur la santé publique est important. Dans la population correspondant aux extensions d'indication (adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg naïfs d'ARV ou pré-traités mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'adolescents concernés par rapport à la population totale des patients atteints par le VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant et l'adolescent, pour lesquels les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PREZISTA, comprimé ou suspension buvable, par rapport aux alternatives existantes sur la morbi-mortalité des adolescents traités. Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie ni sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif des adolescents inclus dans l'étude de phase II et en raison de l'extrapolation aux adolescents des données d'efficacité obtenues chez l'adulte.

En conclusion, il n'est pas attendu d'impact de PREZISTA sur la santé publique pour, dans les extensions d'indication chez les adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg naïfs d'ARV ou pré-traités mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.

- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV ou pré-traités, mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV

Compte tenu :

- de données très limitées chez les adolescents pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV (étude DIONE) qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance à 48 semaines semblable à celui observé dans la population adulte naïve d'ARV, avec cependant des incertitudes sur les anomalies de croissance et les conséquences à long terme des troubles lipidiques ;
- de l'absence de données comparatives autres que celles versus lopinavir/ritonavir (KALETRA) chez l'adulte naïf (étude de non-infériorité ARTEMIS), PREZISTA, sous forme de comprimés à 400 mg et 800 mg ou de suspension buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV.

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et pré-traités, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L

En l'absence de données d'efficacité et de tolérance chez les adolescents pesant au moins 40 kg pré-traités sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L et en dépit de la simplification du schéma d'administration comparée aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg), la Commission considère que PREZISTA, sous forme de comprimés à 400 mg et 800 mg ou de suspension buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de cette population. Ces spécialités constituent un complément de gamme.

010.3 Population cible

► Chez les adolescents naïfs d'ARV

La population cible de PREZISTA dans cette extension d'indication est représentée par les adolescents ayant un âge compris entre 12 et 17 ans et pesant au moins 40 kg infectés par le virus de l'immunodéficience humaine et non préalablement traités par des ARV.

Selon le rapport sur la prise en charge des personnes infectées par le VIH⁵, le nombre de nouvelles infections pédiatriques est très faible, moins de 10 à 15 nouveaux-nés infectés par le VIH-1 naissent chaque année en France. Environ 1 500 enfants infectés par le VIH vivent en France. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants migrants provenant de zones de forte endémie.

Chaque année en France, une centaine d'adolescents sont infectés chaque année par voie sexuelle.

En conclusion, la population cible de PREZISTA chez les adolescents ayant un âge compris entre 12 et 17 ans et pesant au moins 40 kg infectés par le VIH et non préalablement traités par des ARV peut être estimée à moins de 100 patients.

► Chez les adolescents pré-traités, sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L

La population cible de PREZISTA dans cette extension d'indication est représentée par les adolescents ayant un âge compris entre 12 et 17 ans et pesant au moins 40 kg infectés par le virus de l'immunodéficience humaine, préalablement traités par des ARV et sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L.

La population cible des enfants et adolescents pré-traités par des ARV, en échec virologique, susceptibles de recevoir PREZISTA, avait été estimée, dans l'avis de la Commission de la transparence du 2 décembre 2009, par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française¹³ en l'absence de données épidémiologiques. Sur la base des données suivantes :

- le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués^{14,5}.
- 81% des enfants infectés par le VIH seraient pré-traités et le pourcentage d'enfants pré-traités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35% (soit environ 425 patients).

Néanmoins, il avait été souligné qu'en pratique, le nombre d'enfants et d'adolescents susceptibles de recevoir PREZISTA sera plus restreint car son utilisation est limitée aux patients pré-traités, âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 20 kg, dont le virus est sensible au darunavir/ritonavir.

Comme chez l'adulte, la population cible de PREZISTA, avec un schéma posologique simplifié à 800 mg en une prise par jour, est incluse dans la population cible des enfants et adolescents pré-traités et elle est encore plus restreinte car limitée aux adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/L.

¹³ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> (consultée le 13/10/09).

¹⁴ Rapport Yéni 2008

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

Avis favorable à l'inscription de PREZISTA, comprimés à 400 et 800 mg et suspension buvable, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les extensions d'indication chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.