

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
19 décembre 2012

PREZISTA 75 mg comprimé pelliculé

B/480 (CIP : 34009 395 951 3 9)

PREZISTA 150 mg comprimé pelliculé

B/240 (CIP : 34009 395 953 6 8)

PREZISTA 300 mg comprimé pelliculé

B/120 (CIP : 34009 378 318 4 0)

PREZISTA 400 mg comprimé pelliculé

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

PREZISTA 600 mg comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 393 140 8 2)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	darunavir
Code ATC (2011)	J05AE10 (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	PREZISTA 75, 150, 300, 400 et 600 mg - traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). PREZISTA 75, 150, 300 et 600 mg - traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement pré-traités. - traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants et adolescents pré-traités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg. PREZISTA 400 mg - traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral (ARV), - 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+ $\geq$ 100 x 10⁶ cellules/l.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures centralisées)	PREZISTA 300 mg : 12 février 2007 PREZISTA 600 mg : 29 janvier 2009 PREZISTA 400 mg : 29 janvier 2009, PREZISTA 75 mg et 150 mg : 23 juin 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint

Classement ATC	2011 J : Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 : Antiviraux à usage systémique J05A : Antiviraux à action directe J05AE : Inhibiteurs de protéase J05AE10 : Darunavir
----------------	--

02 CONTEXTE

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 15/01/2008 (JO du 18/01/2008).

L'AMM initiale de PREZISTA était limitée au traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 lourdement pré-traités (**avis de la CT du 4 juillet 2007**). Ces indications ont été par la suite élargies aux patients adultes pré-traités (**avis de la CT du 10 juin 2009**), aux patients adultes naïfs d'antirétroviraux (**avis de la CT du 10 juin 2009**) et chez l'enfant prétraité à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg (**avis de la CT du 2 décembre 2009**). En février 2011, un nouveau schéma posologique a été enregistré pour le traitement des patients adultes 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 (**avis de la CT du 14 décembre**).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

PREZISTA 75, 150, 300, 400 et 600 mg

« 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 75, 150, 300 et 600 mg

« PREZISTA 75, 150, 300 et 600 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées (voir rubrique 4.2 du RCP) :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement pré-traités.
- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants et adolescents pré-traités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg.

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 ».

PREZISTA 400 mg

« PREZISTA 400 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées (voir rubrique 4.2 du RCP) :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral (ARV),
- au 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+ $\geq 100 \times 10^6$ 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). »

03.2 Posologie

cf RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a présenté :

- les données de suivi des études précédemment examinées par la Commission :
 - résultats à 96 semaines de l'étude TITAN, dont les données à 48 semaines ont été analysées par la Commission (avis de la CT du 10 juin 2009) lors de l'examen de la demande d'inscription de PREZISTA 600 mg et d'extension d'indication de PREZISTA 300 mg aux patients pré-traités. Les résultats de non infériorité par rapport au lopinavir/ritonavir obtenus à 48 semaines ont été confirmés dans l'analyse des données à 96 semaines sur le critère principal de jugement (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) : 60,4% dans le groupe PREZISTA/ritonavir versus 55,2% dans le groupe lopinavir/ritonavir ; différence = 5,2% ; IC95% [-2,8 ; 13,1].
 - résultats à 96 et 192 semaines de l'étude ARTEMIS, dont les données à 48 semaines ont été analysées par la Commission (avis de la CT du 10 juin 2009) lors de l'examen de la demande d'inscription de PREZISTA 400 mg chez le sujet adulte naïf de traitement antirétroviral. La non infériorité de la réponse virologique démontrée à 48 semaines par rapport au lopinavir/ritonavir a été confirmée dans l'analyse des données à 96 semaines sur le critère principal de jugement (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) : 78,5% dans le groupe PREZISTA/ritonavir versus 70,7% dans le groupe lopinavir/ritonavir ; différence = 7,8% ; IC95% [1,3 ; 14,3]. Ces résultats ont été maintenus jusqu'à 192 semaines de traitement (69,1% versus 57,1% ; différence 12,0% [4,8 ; 19,2]).
 - résultats à 96 semaines (phase d'extension optionnelle et non comparative) de l'essai de phase II DELPHI, dont les données à 48 semaines ont été analysées par la Commission (avis de la CT du 2 décembre 2009) lors de l'examen de l'extension d'indication de PREZISTA 300 mg et 600 mg au traitement des enfants et des adolescents prétraités et inscription des dosages 75 mg et 150 mg. Les données disponibles suggèrent un maintien de l'efficacité du traitement (ARN VIH-1 < 50 copies/ml : 47% à 96 semaines versus 47,5% à la semaine 48).
- Données de la littérature :
 - publication de l'essai TRIO (étude ANRS)¹, ayant montré une réponse virologique satisfaisante d'un traitement antirétroviral comportant raltégravir, étravirine, darunavir/ritonavir en association à un traitement optimisé à base d'inhibiteurs nucléo(t)sidiques de la transcriptase inverse chez des patients infectés par le virus VIH-1, en échec à un traitement antérieur et infectés par un virus multirésistant.
 - publication de l'essai GRACE², ayant montré une absence de différence d'efficacité et de tolérance liées au sexe d'un traitement par darunavir, associé à un traitement optimisé, chez des patients prétraités.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données issues des études cliniques, ainsi que les données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 24 décembre 2010 au 23 décembre 2011) présentées par le laboratoire ne montrent pas de nouveau signal de sécurité d'emploi.

¹ Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et Al. ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis 2009;49(9):1441-9.

² Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D et col. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy: a single-group trial. Ann Intern Med 2010;153(6):349-57.

04.3 Données de prescription/d'utilisation

Selon les données IMS (cumul mobile annuel août 2012), les spécialités PREZISTA ont fait l'objet de 2 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Le laboratoire a présenté des données d'utilisation à partir d'une analyse de la base de données hospitalière française sur l'infection à VIH (FHD), portant sur les patients infectés par le VIH et traités par darunavir entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2010.

En 2010, la base regroupe 1 452 patients chez lesquels un traitement par PREZISTA était débuté, dont environ un tiers (455 patients, soit 31,3%) était des patients naïfs de traitement et les deux tiers (997 patients, soit 68,7%) des patients prétraités.

Cette analyse a montré que :

- quand un traitement est instauré chez un patient naïf, il s'agissait d'une trithérapie qui comporte darunavir chez 24% et plus souvent chez les patients ayant une charge virale >100 000 copies/ml (33%) que chez ceux ayant une charge virale <100 000 copies/ml (19%),
- quand un nouveau traitement est instauré, le darunavir a été retrouvé dans 90% des cas chez les patients lourdement prétraités ayant une charge virale détectable ; dans 47% des cas chez les patients pré-traités ; et dans 42% des cas chez les patients prétraités avec charge virale indétectable,
- quand le darunavir est prescrit, c'est le plus souvent en association à TRUVADA,
- la probabilité d'arrêt du traitement par darunavir a varié peu selon les différents groupes de patients, de 13% à 16% à 12 mois et de 21 à 29% à 24 mois,
- chez les patients ayant une charge virale non contrôlée à l'instauration du traitement par darunavir, une charge virale indétectable a été obtenue chez 67 à 72% des patients à 12 mois et chez 76 à 83% des patients à 24 mois,
- chez les patients naïfs et chez les patients prétraités ayant une charge virale détectable, une augmentation du taux de CD4 d'au moins 100 cellules/mm³ a été observée chez 50 à 78% des patients à 12 mois et chez 66 à 86% des patients à 24 mois.

La réponse immuno-virologique décrite dans cette analyse est cohérente avec celle attendue.

04.4 Stratégie thérapeutique

La place de PREZISTA dans la stratégie thérapeutique n'est pas modifiée depuis le dernier examen de PREZISTA par la Commission (14 décembre 2011). PREZISTA conserve sa place dans la stratégie thérapeutique, comme option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases, pour les patients infectés par le VIH-1, naïfs ou en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux (y compris les patients lourdement prétraités).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

L'infection par le VIH reste une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effet indésirable des spécialités PREZISTA est important en association à d'autres antirétroviraux.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités PREZISTA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et 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.