



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 janvier 2009

INTELENCE 100 mg comprimés

Flacon 120 comprimés : 387 426-0 2

JANSSEN-CILAG

étravirine

Code ATC : J05AG04

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM européenne procédure centralisée : 28 août 2008

AMM conditionnelle

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

étravirine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

1.3. 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 24 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».

1.4. 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 (deux comprimés à 100 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas.

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

Population pédiatrique

INTELENCE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents du fait de données de tolérance et d'efficacité insuffisantes.

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

1.5. Interactions médicamenteuses

« Médicaments qui modifient l'exposition à l'étravirine :

INTELENCE (étravirine) est métabolisé par CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19.

Les médicaments inducteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peuvent augmenter la clairance de cette spécialité, ce qui conduit à une diminution des concentrations plasmatiques.

La co-administration de cette spécialité avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4, du CYP2C9 ou du CYP2C19 peut diminuer sa clairance et peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques.

Médicaments dont l'exposition est modifiée par l'utilisation à l'étravirine :

INTELENCE est un faible inducteur du CYP3A4. Sa co-administration avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP3A4 peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut diminuer ou raccourcir leurs effets thérapeutiques.

INTELENCE est un faible inhibiteur du CYP2C9 et du CYP2C19. Sa co-administration avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2C9 ou le CYP2C19 peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou modifier leur profil d'effets indésirables ».

Se reporter aux interactions et recommandations de dose avec les autres médicaments décrites dans le RCP.

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

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

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Les médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique, les inhibiteurs non nucléosidiques : efavirenz (SUSTIVA) et névirapine (VIRAMUNE), n'ont pas d'indication comparable. En effet contrairement à INTELENCE, ils peuvent être utilisés chez les naïfs et n'ont pas été développés « 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 ».

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- **Antirétroviraux des autres classes d'antirétroviraux utilisés en traitement associé chez des patients multitraités en situation d'échec thérapeutique :**

- Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide : FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable,

- Inhibiteurs de protéase :

- darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés,

- tipranavir : APTIVUS, capsules molles.

- Inhibiteur de l'intégrase :

- raltégravir : ISENTRESS, comprimés

- Antagoniste du récepteur CCR5

- maraviroc : CELSENTRI comprimés pelliculés

- Autres antirétroviraux utilisés en traitement associé :

- Inhibiteurs de protéase (IP) :

- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale
- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- lopinavir / ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse (l'étravirine appartient à la même classe pharmacothérapeutique) :
 - efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable
 - névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable
- Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse :
 - ténofovir : VIREAD comprimés
- Inhibiteurs nucléosidiques (IN) de la transcriptase inverse
 - abacavir : ZIAGEN comprimés et solution buvable
 - didanosine : VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable
 - emtricitabine : EMTRIVA gélules et solution buvable
 - lamivudine : EPIVIR comprimés et solution buvable
 - stavudine : ZERIT gélules et solution buvable
 - zidovudine : RETROVIR gélules et solution buvable et injectable
- abacavir / lamivudine : KIVEXA comprimés
- abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- zidovudine / lamivudine : COMBIVIR comprimés
- Inhibiteur nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse
 - emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimé

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Le dossier clinique comporte notamment :

- 1 étude exploratoire (étude TMC125-C227) de phase IIb ouverte comparant l'efficacité d'INTELENCE à celle d'un inhibiteur de protéase (associés à 2 inhibiteurs nucléosidiques).

Cette étude a été réalisée chez des patients infectés par le VIH-1, en échec de traitement ayant au moins une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques et naïfs de traitement avec inhibiteur de protéase (N=59)

- 2 études cliniques en double aveugle de phase III (études DUET-1 et DUET-2) comparant l'efficacité à 48 semaines d'INTELENCE à celle d'un placebo (associés à un inhibiteur de protéase boosté, darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé/TBO).

Ces 2 études ont été réalisées chez des patients infectés par le VIH-1, en échec de traitement ayant au moins une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques et au moins 3 mutations majeures aux inhibiteurs de protéase :

. Etude DUET-1 (N=612)

. Etude DUET-2 (N=591)

Les protocoles des 2 études étaient identiques. Les résultats des données regroupées de ces 2 études à 24 semaines ont été présentés à l'EMA.

3.1.1 Etude TMC125-C227

L'étude a été réalisée en ouvert (N=59) chez des patients infectés par le VIH-1, en échec de traitement, ayant au moins une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques et naïfs de traitement avec inhibiteur de protéase.

INTELENCE (associé à 2 inhibiteurs nucléosidiques) était comparé à un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (associé à 2 inhibiteurs nucléosidiques). Cette étude a été arrêtée prématurément à la 12^{ème} semaine de traitement car la réponse virologique en termes de réduction de la charge virale par rapport à l'inclusion a été plus élevée dans le groupe comparateur (-2,2 log₁₀ copies/ml N=53) que dans le groupe INTELENCE (-1,4 log₁₀ copies/ml N=40). Cette différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative.

Sur la base des résultats de cette étude, il n'est pas recommandé d'associer cette spécialité uniquement à des inhibiteurs nucléosidiques chez les patients avec antécédent d'échec virologique sous traitement contenant des INN et des IN. L'indication thérapeutique retenue précise qu'INTELENCE doit être associée à un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir et à d'autres médicaments anti-rétroviraux.

3.1.2 Etudes DUET-1 et DUET-2

Objectif :

L'objectif principal des 2 études était de comparer, à 24 semaines, l'efficacité virologique et immunologique de cette spécialité à celle d'un placebo.

Tous les patients ont reçu dans les 2 groupes, en association, un traitement de base comprenant l'inhibiteur de protéase boosté (darunavir/ritonavir) et un traitement de base optimisé (TBO).

Le TBO (inhibiteurs nucléosidiques sélectionnés par l'investigateur avec ou sans enfuvirtide) a été déterminé sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance génotypique et phénotypique à l'inclusion conformément aux recommandations en vigueur.

Méthode : les deux études ont été réalisées selon le même protocole : versus placebo, randomisées, en double aveugle, chez des patients en échec de traitement ayant au moins une mutation associée à la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques et au moins 3 mutations majeures aux inhibiteurs de protéase. L'analyse combinée des 2 études était prévue au protocole.

La durée prévue de traitement était de 48 semaines avec un suivi de 4 semaines après la fin du traitement.

- 612 patients dans l'étude DUET-1 (groupe INTELENCE N= 304 ; groupe placebo N = 308),
- 591 patients dans l'étude DUET-2 (groupe INTELENCE N = 295 ; groupe placebo n =296)

Stratification : la randomisation a été stratifiée selon,

- la prise ou non d'enfuvirtide (FUZEON) dans le traitement de base optimisé (TBO), (réintroduction d'enfuvirtide, absence d' enfuvirtide ou recours à l'enfuvirtide *de novo*),
- l'utilisation antérieure de darunavir
- la charge virale à la sélection.

Critères d'inclusion :

- Homme ou femme âgé de 18 ans ou plus
- Infection VIH-1 documentée
- Charge plasmatique virale VIH-1 > 5000 copies/ml
- Traitement antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines.
- 1 mutation (ou plus) documentée associée à la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques présents à la sélection ou sur la base d'une analyse génotypique antérieure (résistance archivée)
- 3 mutations majeures ou plus aux inhibiteurs de protéase présents à la sélection

Critères d'exclusion :

- Patients non préalablement traités pour leur infection à VIH-1
- Infection à VIH-2
- Patients avec une espérance de vie de moins de 6 mois
- Patients avec une pathologie classée SIDA évolutive (CDC, catégorie C) hors sarcome de Kaposi ou syndrome cachectique
- Patient ayant une pathologie cliniquement active (pancréatite, troubles de la fonction cardiaque, hépatite aiguë....)
- Hépatite chronique avec élévation des ASAT et/ou ALAT supérieure à 5 fois la normale

Traitements :

- Groupe INTELENCE 200mg 2fois/jour + darunavir/ritonavir 600/100mg 2fois/jour +TBO (au minimum 2 antirétroviraux (≥ 1 inhibiteur non nucléosidique avec ou sans enfuvirtide))

- Groupe Placebo + darunavir/ritonavir 600/100mg 2fois/jour +TBO (au minimum 2 antirétroviraux (≥ 1 inhibiteur non nucléosidique avec ou sans enfuvirtide))

L'utilisation systématique de darunavir/ritonavir permettait de s'assurer que la majorité des patients inclus dans les 2 études recevrait au moins une molécule active.

Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique ≤ 50 copies/ml après 24 semaines de traitement (Population en intention de traiter)

En raison de l'effet significatif de l'enfuvirtide sur le traitement, l'analyse principale a été réalisée chez :

- les patients ayant réutilisé (traitement antérieur incluant de l'enfuvirtide) ou n'ayant pas utilisé l'enfuvirtide
- les patients ayant utilisé l'enfuvirtide *de novo*

Critères de jugement secondaires, notamment :

- Pourcentage de patients avec une charge virale plasmatique ≤ 400 copies/ml
- Variation moyenne de la charge virale par rapport à l'inclusion
- Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion.
- Pourcentage de patients ayant une pathologie classant SIDA et/ou décès
- Critères de qualité de vie (questionnaire de qualité de vie FAHI /Functional Assessment of Human Immunodeficiency virus infection)

Des analyses en sous-groupes de la réponse virologique ont été réalisées notamment en fonction :

- de la charge virale et du taux de CD4 à l'inclusion
- du nombre de mutations associées à une résistance à INTELENCE présentes à l'inclusion

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les 2 études DUET-1 et DUET-2 en fonction des groupes de traitement :

	INTELENCE+darunavir/ritonavir +TBO N=599	Placebo+darunavir/ritonavir + TBO N=604
ARN du VIH-1 plasmatique (médiane)	4,8 log ₁₀ copies/ml	4,8 log ₁₀ copies/ml
Taux de CD4 (médiane)	99 x 10 ⁶ cellules/l	109 x 10 ⁶ cellules/l
Patients au stade C de la classification SIDA (pathologie non évolutive ou contrôlée)	57,8%	59,4%
Co-infection Hépatite C et/ou B	12,7%	11 ,9%
Utilisation préalable d'antirétroviraux :		
- 10-15 antirétroviraux		
- INN	65,6%	64,7%
- darunavir/ritonavir	91,8%	92,1%
	4,2%	5 %
Mutations détectables :		
- ≥ 2 mutations aux INN	68,2%	68,7%
- ≥ 4 mutations majeures aux IP	62,3%	62,3%
- ≥ 4 mutations à DRV/r (%)	23,5%	24,5%
Traitement de base :		
- Utilisation d'enfuvirtide	45,7%	46,9%
- Sensibilité au DRV/r FC≤10	63,5%	64 %
- Aucun antirétroviral actif	17 %	16,2%
- Un seul antirétroviral actif	36,5%	38,7%

INN : inhibiteurs non nucléosidiques IP : inhibiteurs de protéase DRV/r :darunavir et ritonavir

La population incluse dans les études était à un stade avancé de l'infection VIH-1 : charge virale élevée (médiane de l'ordre de 70 000 copies/ml) et faible taux de CD4 (médiane de l'ordre de 100 x 10⁶ cellules/l).

Les patients avaient été lourdement prétraités par des antirétroviraux, environ :

- 65% des patients ont reçu entre 10 et 15 antirétroviraux différents
- 68% des patients avaient au moins 2 mutations aux inhibiteurs non nucléosidiques détectables à l'inclusion
- 24% des patients avaient 4 mutations majeures de résistance aux IP.
- 17% des patients n'avaient aucun antirétroviral actif dans la composition du traitement de base optimisé (TBO)
- 38% des patients n'avaient qu'un seul antirétroviral actif dans la composition du traitement de base optimisé (TBO)

Résultats poolés des 2 études à 24 semaines (Etude DUET-1 et DUET-2)

Les données des 2 études ont été regroupées (population en intention de traiter)

Résultats regroupés à 24 semaines de traitement (DUET-1 et DUET-2)

	INTELENCE +darunavir/ritonavir +TBO N=599	Placebo +darunavir/ritonavir + TBO N=604	Différence entre les traitements (IC95%)
Critère principal			
Charge virale indétectable confirmée (ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) ^a n (%)			
Total	353 (58,9%)	248 (41,1%)	17,8% (12,3% ; 23,4%)^d
enfuvirtide <i>de novo</i>	102 (66,7%)	99 (61,9%)	4,8% (NS) (5,8% ; 15,4%) ^f
enfuvirtide (réutilisé ou n'ayant pas utilisé)	251 (56,3%)	149 (33,6%)	22,7% (16,4% ; 29,1%) ^f
Critères secondaires			
ARN du VIH < 400 copies/ml ^a n (%)	445 (74,3 %)	317 (52,5 %)	21,8 % (16,5% ; 27,1 %) ^d
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml) ^b	-2,37	-1,69	-0,54 (-0,71 ; -0,37) ^c
Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à l'inclusion (x 10 ⁶ /l) ^b	+85,6	+66,8	+ 19,6 (8,4 ;30,7)
Pathologie (probable ou confirmée)* classant SIDA et/ou décès n (%)	22 (3,7%)	41 (6,8%)	-3,1% (NS) (-5,6% ; -0,6%) ^e

^a Imputations selon l'algorithme du délai de perte de réponse virologique (TLOV = Time to Loss of Virologic Response).

^b Imputations selon laquelle les patients qui ne terminent pas l'étude sont considérés comme des échecs (NC = F)

^c Les différences entre les traitements sont basées sur la méthode des moindres carrés (LSM) d'un modèle ANCOVA comprenant les facteurs de stratification. Diminution moyenne de l'ARN du VIH-1 : p<0,0001 ; variation moyenne du taux de CD4 : p=0,0060.

^d Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse : p<0,0001 issu d'un modèle de régression logistique, incluant les facteurs de stratification.

^e Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse ; p=non significatif

^f Intervalle de confiance de la différence observée entre les taux de réponse : p (issu du test CMH prenant en compte les facteurs de stratification) = 0,427 pour les *de novo*, et <0,0001 pour les non *de novo*.

* les pathologies (probables ou confirmées) classant SIDA sont mentionnées dans la classification CDC, annexes C et D : il peut s'agir soit d'un diagnostic de certitude (appendix C : definitive diagnostic methods) soit d'un diagnostic présumé (appendix D : suggested guide lines for presumptive diagnostic)

A 24 semaines de traitement, l'efficacité virologique (pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable confirmée ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) a été supérieure, tous patients confondus, dans le groupe INTELENCE à celle observée dans le groupe placebo (58,9 % versus 41,1% p<0,0001).

Cette supériorité n'a pas été démontrée dans le sous-groupe des patients ayant utilisé l'enfuvirtide *de novo*.

Les résultats observés sur les critères secondaires virologiques et immunologiques (pourcentage de patients avec une charge virale <400 copies/ml et variation de la charge virale et du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion) ont été supérieurs tous patients confondus dans le groupe INTELENCE à ceux observés dans le groupe placebo.

L'inhibiteur de protéase boosté, le danuravir/ritonavir systématiquement utilisé dans le groupe traitement et le groupe placebo avait été très peu utilisé chez les patients dans les traitements antérieurs. L'analyse de la réponse virologique en fonction de l'utilisation antérieure ou non de darunavir n'a pas été réalisée en raison du faible nombre de patients.

Compte tenu,

- de l'efficacité d'INTELENCE associé à l'inhibiteur de protéase, darunavir/ritonavir,
- des interactions pharmacocinétiques connues d'INTELENCE avec les autres inhibiteurs de protéase (métabolisé par CYP304, CYP2C9 et CYP2C19),

l'extrapolation de la co-prescription de cette spécialité à d'autres inhibiteurs de protéase que le darunavir/ritonavir (excepté le tipranavir/ritonavir) a été retenue dans les indications de l'AMM.

Néanmoins, des données complémentaires évaluant l'association d'INTELENCE à d'autres inhibiteurs de protéase (excepté tipranavir/ritonavir) doivent être fournies par le laboratoire à la demande de l'EMA.

Analyse de la réponse virologique à 24 semaines en fonction :

- de la charge virale à l'inclusion
- du taux de CD4 à l'inclusion

Résultats poolés des 2 études à 24 semaines de traitement (DUET-1 et DUET-2)		
Sous-groupes	Proportion de sujets avec ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à 24 semaines	
	INTELENCE +darunavir/ritonavir +TBO N=599	Placebo +darunavir/ritonavir + TBO N=604
ARN du VIH-1 à l'inclusion		
< 30 000 copies/ml	76,4%	62,1%
≥ 30 000 et < 100 000 copies/ml	61,2%	39,4%
≥ 100 000 copies/ml	44,3%	25,8%
Taux de CD4 (x 10 ⁶ /l) à l'inclusion		
< 50	39,0%	23,4%
≥ 50 and < 200	66,8%	46,6%
≥ 200 and < 350	70,6%	54,4%
≥ 350	79,3%	55,7%

Note : Imputations selon l'algorithme du délai de perte de réponse virologique (TLOVR = Time to Loss of Virologic Response)

- du nombre de mutations associées à une résistance à INTELENCE à l'inclusion

Une analyse a été réalisée afin d'identifier les mutations impliquées dans le développement d'une résistance à INTELENCE ; 13 mutations ont été identifiées : V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V et G190A/S¹.

¹ Vingerhoets et al. : Impact of baseline NNRTI mutations on the virological response to TMC125 in the Phase III clinical trials DUET-1 and DUET-2; Antiviral Therapy 2007; 12:S34

Réponse virologique (pourcentage de patients avec ARN du VIH-1 < 50 copies/ml) en fonction du nombre de mutations associées à une résistance à INTELENCE à l'inclusion et de l'utilisation de l'enfuvirtide (ENF)

Résultats poolés des 2 études à 24 semaines (DUET-1 et DUET-2) :

Nombre de mutations INTELENCE à l'inclusion*	INTELENCE +darunavir/ritonavir +TBO N=549		Placebo +darunavir/ritonavir + TBO N=569	
	Ayant réutilisé/ n'ayant pas utilisé ENF	De novo ENF	Ayant réutilisé/ n'ayant pas utilisé ENF	De novo ENF
Réponse globale	62% (251/406)	71% (102/143)	36%(149/414)	64%(99/55)
0	75% (121/161)	83% (39/47)	/	/
1	60% (73/121)	75% (39/52)	/	/
2	58% (37/64)	63% (17/27)	/	/
≥ 3	33% (20/60)	41% (7/17)	/	/

* Mutations associées à une résistance à INTELENCE = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

La diminution de charge virale a été plus importante lorsque le nombre de mutations à INTELENCE à l'inclusion était moins élevé; les meilleurs résultats étant obtenus avec moins de 3 mutations à l'étravirine.

3.2. Résistance

Dans les études DUET-1 et DUET-2, les mutations les plus fréquemment développées chez les patients en échec virologique au traitement ont été : V108I, V179F, V179I, Y181C et Y181I. Ces mutations sont généralement apparues dans un contexte de plusieurs autres mutations associées à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques.

Dans les autres études, les mutations émergentes les plus fréquemment retrouvées ont été : L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C et H221Y.

La mutation aux inhibiteurs non nucléosidiques K103N, qui était la plus fréquente à l'inclusion dans les études DUET-1 et DUET-2, n'a pas été identifiée comme associée à une résistance à INTELENCE lorsqu'elle était présente seule.

La présence de cette mutation seule n'affecte pas la réponse observée. Des données complémentaires sont nécessaires afin de conclure sur l'impact de la mutation K103N lorsqu'elle est associée à d'autres mutations aux inhibiteurs non nucléosidiques.

L'efficacité d'INTELENCE en fonction de la résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques présente à l'inclusion a été principalement analysée dans le cadre de l'association au darunavir/ritonavir (DUET-1 et DUET-2).

Les inhibiteurs de protéase boostés, tels que darunavir/ritonavir, présentent une plus haute barrière à la résistance que d'autres classes d'antirétroviraux. Les seuils de diminution de l'efficacité (> 2 mutations parmi celles associées à une résistance à INTELENCE à l'inclusion) s'appliquent lorsque cette spécialité est associée à un inhibiteur de protéase boosté.

Résistance croisée

Après échec virologique d'un traitement par étravirine, il n'est pas recommandé de traiter les patients par l'efavirenz et/ou la névirapine

3.3. Tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence $\geq 10\%$ dans le groupe INTELENCE), tous grades confondus, au cours des études DUET-1 et DUET-2 ont été :

- éruptions cutanées (17,0% versus 9,4% dans le groupe placebo),
- diarrhée (15,0% versus 20,4% dans le groupe placebo)
- nausées (13,9% versus 11,1% dans le groupe placebo).

Les éruptions cutanées ont été le plus souvent légères à modérées, généralement de type maculaire à maculo-papulaire ou érythémateux, survenant principalement au cours de la deuxième semaine de traitement, et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, les éruptions cutanées ont généralement régressé et disparu en 1 à 2 semaines malgré la poursuite du traitement.

Les effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), d'intensité au moins modérée ($\geq$ grade 2) rapportés chez les patients traités par INTELENCE ont été les suivants (versus le groupe placebo) :

- thrombocytopénie 1,3% (vs 1,3%), anémie 3,5% (vs 3,6%)
- neuropathie périphérique 2,8% (vs 1,8%), céphalées 2,7% (vs 4,1%)
- reflux gastro-oesophagien 1,5% (vs 1,0%), **diarrhée 5,2% (vs 9,6%)**, vomissements 2,3% (vs 2,0%), **nausées 4,7% (vs 3,5%)**, douleurs abdominales 3,0% (vs 2,5%), flatulences 1,0% (vs 1,0%), gastrite 1,0% (vs 0,7%)
- insuffisance rénale 1,5% (vs 1,5%)
- **éruption cutanée 9,0% (vs 3,2%)**
- diabète sucré 1% (versus 0,2%), hyperglycémie 1,2% (vs 0,5%), hypercholestérolémie 3,5% (vs 2,2%), **hypertriglycéridémie 4,7% (vs 3,0%)**, hyperlipidémie 1,5% (vs 0,7%), dyslipidémie 1,0% (vs 0,3%)
- hypertension 2,8% (vs 2,2%)
- fatigue 3,3% (vs 4,0%), anxiété 1,2% (vs 1,7%), insomnie 1,8% (vs 2,2%)

Anomalies biologiques :

Les anomalies biologiques les plus fréquemment observées au cours du traitement (grade 3 ou 4), rapportées chez $\geq 2\%$ des patients versus le groupe placebo, ont été les suivantes :

- augmentation de l'amylasémie 7,5% (vs 7,9%), des triglycérides 7,0% (vs 4,3%), du cholestérol total 5,8% (vs 4,1%), du LDL cholestérol 5,2% (vs 5,4%), du glucose 2,5% (vs 2,0%), de l'alanine amino-transférase (ALAT) 2,5% (vs 1,7%), de l'aspartate amino-transférase (ASAT) 2,5% (vs 1,7%)
- une diminution du nombre de neutrophiles (3,7% contre 6,3%).

Les arrêts de traitement en raison d'effet indésirable ont été de 5,8% versus 4,5% dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été une éruption cutanée (2,0% versus 0% dans le groupe placebo)

Lipodystrophie :

Chez les patients infectés par le VIH, le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître (syndrome de restauration immunitaire).

Ostéonécrose :

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement connus, un stade avancé de la maladie ou une exposition au long cours à l'association de traitement antirétroviraux. La fréquence de cet effet n'est pas connue.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou celui de l'hépatite C :

L'incidence des événements hépatiques avait tendance à être plus élevée chez les sujets co-infectés dans le groupe traitement que dans le groupe placebo. Cette spécialité doit être utilisée avec précaution chez ces patients.

Des données complémentaires regroupées en termes de tolérance à plus long terme ont été apportées par le laboratoire au cours de l'évaluation du dossier par l'EMA (279 patients pendant au moins 48 semaines et 277 patients pendant plus de 48 semaines) issues des études de phase IIb et phase III.

Compte tenu de l'ensemble des données fournies par le laboratoire, il a été observé que :

- l'incidence des effets indésirables incluant les rashes a eu tendance à diminuer à long terme ; cependant l'augmentation du risque de réaction cutanée chez les patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées liées aux autres inhibiteurs non nucléosidiques ne peut être exclue.

- aucun effet indésirable psychiatrique n'a été observé dans les études cliniques DUET-1 et DUET-2, contrairement à l'efavirenz (autre inhibiteur nucléosidique),

Des demandes de suivi ont été mentionnées dans le plan de gestion de risque notamment concernant les effets indésirables éventuels cutanés hépatiques, pancréatiques, les hyperlipidémies et les troubles coronariens.

(Cf. RCP)

3.4. Conclusion

L'efficacité virologique, immunologique et la tolérance d'INTELENCE (étravirine), associé à un inhibiteur de protéase boosté le darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé/TBO (incluant au minimum 2 antirétroviraux avec ou sans enfuvirtide) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III DUET-1 et DUET-2) versus un placebo associé à un inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé/TBO (incluant au minimum 2 antirétroviraux avec ou sans enfuvirtide).

Ces études ont été réalisées 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.

Une analyse combinée de ces deux études a été réalisée à 24 semaines.

Après 24 semaines de traitement, l'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal) a été supérieure tous patients confondus dans le groupe INTELENCE à celle observée dans le groupe placebo : 58,9 % (353 /599) versus 41,1% (248 /604) ($p < 0,0001$).

Cette supériorité n'a pas été démontrée à 24 semaines sur le critère principal dans le sous-groupe des patients ayant utilisé l'enfuvirtide de novo.

Les résultats observés sur les critères secondaires virologiques et immunologiques (pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml et variation de la charge virale et du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion) ont été supérieurs tous patients confondus dans le groupe INTELENCE à ceux observés dans le groupe placebo.

Des données complémentaires évaluant l'association de cette spécialité à d'autres inhibiteurs de protéase (excepté tipranavir/ritonavir) doivent être fournies par le laboratoire à la demande de l'EMA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence : $\geq 1/100$, $< 1/10$), d'intensité au moins modérée ($\geq$ grade 2) rapportés chez les patients traités par INTELENCE ont été les suivants (versus le groupe placebo) :

- éruption cutanée : 9,0% (vs 3,2%)
- diarrhée : 5,2% (vs 9,6%),

- hypertriglycémie : 4,7% (vs 3,0%),
- nausées : 4,7% (vs 3,5%),

Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 5,8% versus 4,5% dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été une éruption cutanée (2,0% versus 0% dans le groupe placebo).

Contrairement à l'efavirenz (SUSTIVA), aucun effet indésirable psychiatrique n'a été observé dans les études cliniques DUET-1 et DUET-2.

Dans les études DUET-1 et DUET-2, les mutations les plus fréquemment développées chez les patients en échec virologique au traitement ont été : V108I, V179F, V179I, Y181C et Y181I. Ces mutations sont généralement apparues dans un contexte de plusieurs autres mutations associées à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques.

La mutation aux inhibiteurs non nucléosidiques K103N, qui était la plus fréquente à l'inclusion dans les études DUET-1 et DUET-2, n'a pas été identifiée comme associée à une résistance à INTELENCE lorsqu'elle était présente seule. La présence de cette mutation seule n'affecte pas la réponse observée.

Ces données relatives à la résistance suggèrent que la barrière génétique d'INTELENCE est plus importante que celle des autres inhibiteurs non nucléosidiques face à la sélection de mutations qui devront faire l'objet de nouvelles évaluations, notamment à long terme.

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.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'indication (patients adultes infectés par le VIH-1, lourdement prétraités et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase), le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints par le VIH en France.

Il existe un besoin thérapeutique médicamenteux identifié comme prioritaire pour réduire la morbi-mortalité liée au SIDA (Programme national de lutte contre le VIH-SIDA. DGS/DHOS 2005-2008).

Les données disponibles à 24 semaines lors des essais cliniques sont insuffisantes pour estimer directement l'impact d'INTELENCE sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, au vu des données biologiques disponibles (notamment efficacité sur la charge virale à 24 semaines), il est attendu un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1. Cet impact serait, au mieux, faible à l'échelle populationnelle.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il est attendu un intérêt de santé publique pour INTELENCE. Cet intérêt est faible.

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

L'efficacité et la tolérance d'INTELENCE associé au darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé ont été comparées à 24 semaines à celle d'un placebo associé au darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), 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.

La Commission considère qu'INTELENCE, en association à l'inhibiteur de protéase boosté (darunavir /ritonavir) et à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux 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.

En l'absence de données disponibles chez les patients prétraités dont les caractéristiques diffèrent de celles observées à l'inclusion dans les études DUET-1 et DUET-2, INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH (Echec majeur et multi-échec thérapeutique)

D'après : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr).

Points forts*

(Rappel) :

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande en ce qui concerne les situations d'échec virologique :

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
- d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;

- de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa) ;
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant notamment les doses d'IP et/ou de ritonavir et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII) ;
- de ne pas faire d'interruption thérapeutique, pour quelque durée que ce soit (AIIa).

* Gradation des recommandations :

- A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
 B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
 C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation
 Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :
 I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés
 II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
 III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles
- a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture
 b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

4.3.2. Place de la spécialité INTELENCE dans la stratégie thérapeutique

L'efficacité et la tolérance d'INTELENCE associé à darunavir/ritonavir et à un traitement antirétroviral optimisé ont été évaluées à 24 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.

INTELENCE, associé à d'autres antirétroviraux de classe thérapeutique différente, incluant un inhibiteur de protéase constitue une nouvelle alternative thérapeutique 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, pour lesquels les options thérapeutiques sont très limitées.

4.4. **Population cible**

Estimation de la population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place dans la stratégie thérapeutique d'une part et des données disponibles d'autre part, la population cible a été estimée sur la base d'une estimation du nombre de personnes séropositives prises en charge et sous traitement antirétroviral en 2006. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2007.

Le nombre de personnes séropositives en France à fin 2005 a été estimé à 134 000 [100 000 à 170 000]². En 2007, il est estimé à 140 000³. On estime qu'environ 30% des personnes séropositives vivant en France ne sont pas au courant de leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge⁴. On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de séropositifs diagnostiqués en 2007. Il est cependant probable qu'une fraction de ces 98 000 séropositifs ne réponde pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux. Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement antirétroviral mais qu'elles ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas bénéficier de traitement.

Le nombre de personnes infectées par le VIH prises en charge début 2005 est estimé à 88 000⁵. Ce nombre a augmenté de 2.8% entre 2004 et 2005. En supposant que ce nombre continue d'augmenter au même rythme de 2.8% par an, on estime à 93 000 le nombre de séropositifs pris en charge en 2007.

Parmi les personnes séropositives prises en charge en 2006, 82,8% recevaient un traitement par antirétroviraux, 11,3% n'en recevaient pas et 5,9% en avaient reçu un précédemment mais l'avaient arrêté⁵. En conséquence, on peut estimer à 77 000 le nombre de patients traités en 2007.

L'objectif d'un traitement antirétroviral doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml⁶. La stratégie thérapeutique en cours recommande une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml. En cas d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est également recommandé de modifier le traitement ou de le renforcer.

En 2007, 12% des patients traités depuis plus de 6 mois par multithérapie avaient une charge virale supérieure à 500 copies/ml et 23% une charge virale supérieure à 50 copies/ml⁵. En appliquant ces proportions aux 77 000 patients traités par antirétroviraux, on estime à 9 200 le nombre de patients avec une charge virale >500 copies/ml et à 8 500 ceux avec une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml.

Les experts estiment que parmi les patients en échec thérapeutique (charge virale >500 copies/ml), 50% seraient résistants à au moins un IN, un INN et plus d'un IP⁷. En appliquant cette estimation aux patients en échec thérapeutique, on peut estimer que la population cible d'INTELENCE est comprise entre **4 600 à 8 800** patients.

² Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France – 10 ans de surveillance, 1996-2005. Mars 2007. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih/index.html (consulté le 10/10/2008).

³UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp (consulté le 05/02/2009).

⁴ Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

⁵ Ministère de la Santé. Rapport 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » sous la direction du Pr Patrick Yeni. Épidémiologie. Disponible sur : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/03_Epidemiologie.pdf (consulté le 05/02/2009).

⁶ Ministère de la Santé. Rapport 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » sous la direction du Pr Patrick Yeni. Traitement antirétroviral. Disponible sur : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/03_Epidemiologie.pdf (consulté le 05/02/2009).

⁷ Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence. ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé. Saint Denis : HAS. 2008. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_657726/isentress (consulté le 05/02/2009).

Tendances futures

Il est probable que cette population augmente aux cours des prochaines années pour deux raisons :

- le nombre total de séropositifs augmente car la mortalité des patients séropositifs diminue en raison des progrès thérapeutique et cette baisse de mortalité n'est pas « compensée » par une augmentation de l'incidence des nouvelles infections.
- on peut s'attendre à une augmentation du nombre de patients séropositifs traités dans la mesure où réduire la proportion des séropositifs non diagnostiqués par un meilleur ciblage du dépistage est un des objectifs de la loi de Santé Publique⁸

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %

⁸ Ministère de la Santé. Indicateurs de suivi de l'atteinte des 100 objectifs du rapport annexé à la loi du 9 août