



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2009

PREZISTA 75 mg, comprimés pelliculés

Flacon 480 comprimés (CIP : 395 951-3)

PREZISTA 150 mg, comprimés pelliculés

Flacon 240 comprimés (CIP : 395 953-6)

PREZISTA 300 mg, comprimés pelliculés

Flacon 120 comprimés (CIP : 378 318-4)

PREZISTA 600 mg, comprimés pelliculés

Flacon 60 comprimés (CIP : 393 140-8)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

darunavir

code ATC : J05AE10

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Renouvellement non restreint

Date des AMM : 12/02/2007 (PREZISTA 300 mg), 29 janvier 2009 (PREZISTA 600 mg), 23 juin 2009 (PREZISTA 75 mg et 150 mg)

Motif de la demande :

- PREZISTA 300 mg et 600 mg: Inscription Sécurité sociale et Collectivités dans l'extension d'indication en pédiatrie « pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des **enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg** ».
- PREZISTA 75 mg et 150 mg: inscription Sécurité sociale et Collectivité
 - o pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des **enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg** »
 - o pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les **adultes prétraités**, en complément de PREZISTA 300 et 600 mg. L'utilisation de PREZISTA 75 et 150 mg est recommandée uniquement lorsque les comprimés PREZISTA 300 mg ou 600 mg disponibles sont considérés comme non adaptés en raison de difficulté à avaler ces comprimés ou d'une hypersensibilité aux colorants qu'ils contiennent.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

darunavir

1.2. Indication

Nouveaux libellé d'indication incluant l'extension d'indication chez l'enfant et l'adolescent

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités, et pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des **enfants et adolescents prétraités 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. »

1.3. Posologie

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

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.

Adultes

Patients pré-traités par ARV

La dose recommandée de PREZISTA est de 600 mg deux fois par jour, administrée avec 100 mg de ritonavir 2 fois par jour à prendre au cours d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir.

L'utilisation chez l'adulte des comprimés PREZISTA 75 mg ou 150 mg, développés pour une utilisation en pédiatrie, entraîne la prise d'un grand nombre de comprimés, aussi leur utilisation est recommandée uniquement lorsque les comprimés PREZISTA 300 mg ou 600 mg disponibles sont considérés comme non adaptés en raison de difficulté à avaler ces comprimés ou d'une hypersensibilité aux colorants qu'ils contiennent.

Patients naïfs d'ARV

PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg comprimés ne sont pas indiqués chez les patients naïfs d'ARV. Pour la posologie recommandée chez les patients naïfs d'ARV voir le Résumé des Caractéristiques du Produit PREZISTA 400 mg comprimés.

Après initiation du traitement par PREZISTA, les patients doivent être informés de ne pas modifier la posologie ou de ne pas interrompre le traitement sans instruction de leur médecin.

Enfants et adolescents

- **Enfants et adolescents pré-traités par ARV (âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg)**

Dose recommandée de PREZISTA comprimés et de ritonavir chez les enfants et adolescents pré-traités (âgés de 6 à 17 ans)	
Poids (kg)	Dose
≥ 20 kg – < 30 kg	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 30 kg – < 40 kg	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir deux fois par jour
≥ 40 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir deux fois par jour

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).

L'utilisation exclusive des comprimés à 75 mg et à 150 mg pour obtenir la dose recommandée de PREZISTA peut être adaptée en cas de risque d'hypersensibilité à certains colorants.

La dose de PREZISTA/ritonavir utilisée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus.

Les comprimés PREZISTA doivent être pris avec du ritonavir deux fois par jour et avec de la nourriture. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir.

- **Enfants pré-traités par ARV âgés de moins de 6 ans ou de poids inférieur à 20 kg, et population pédiatrique naïve d'ARV**

Les données concernant l'utilisation de PREZISTA associé au ritonavir à faible dose chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou de poids inférieur à 20 kg sont insuffisantes. Aussi, l'utilisation de PREZISTA n'est pas recommandée dans cette population.

Personnes âgées

L'information disponible est limitée dans cette population et par conséquent PREZISTA doit être utilisé avec précaution dans cette tranche d'âge.

Insuffisance hépatique

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant PREZISTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi PREZISTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

En cas d'oubli d'une dose de PREZISTA et/ou de ritonavir dans les 6 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de PREZISTA et de ritonavir avec de la nourriture. Si l'oubli a été noté plus de 6 heures après l'horaire de la prise habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Cette recommandation est basée sur la demi-vie de 15 heures du darunavir en présence de ritonavir et l'intervalle de dose recommandé d'environ 12 heures. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : antiinfectieux généraux à usage systémique
 J05 : antiviraux à usage systémique
 J05A : antiviraux à action directe
 J05AE : inhibiteurs de protéase
 J05AE10 : darunavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- **Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent.**

DCI	Spécialité	Forme pharma	Conditionnement	Indication
Ritonavir*	NORVIR	Capsule molle 100mg	B/336 et B/84	Adultes et enfants > 2 ans (<i>réserve en association avec IP</i>)
		Solution buv 80mg/ml	Flacons de 90 ml	
Indinavir**	CRIXIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	Adultes et enfants > 4 ans
		Gélule de 200 mg	B/360	
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180	
Nelfinavir	VIRACEPT	Cp pelliculé 250mg	B/ 300	Adultes et enfants > 3 ans
		Poudre 50mg/g	Flacon de 144 g	
Amprénavir***	AGENERASE	Capsule molle de 50mg	B/480	Adultes et enfants > 4 ans
		Solution buv de 15mg/ml	Flacon de 240 ml	
fosamprénavir	TELZIR	Cp pelliculés	Flacon 60 cp	Adultes et enfants > 6 ans
		Suspension buv	Flacon 225 ml	
Lopinavir-ritonavir	KALETRA	Capsule molle 133.3/33.3mg	B/180	Adultes et enfants > 2 ans
		Cp pelliculé 200/50mg Cp pelliculé 100/25mg	B/120 B/60	
		Solution buv 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml	

* utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres IP

** le ritonavir et l'indinavir ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables.

*** le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue.

- **Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes.**

- Indinavir : CRIXIVAN, gélules et comprimés pelliculés
- nelfinavir : VIRACEPT, comprimés pelliculés et poudre orale
- amprénavir : AGENERASE, capsules et solution orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE, gélules et comprimés pelliculés
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA, solution buvable et comprimés pelliculés,
- fosamprénavir : TELZIR, comprimés pelliculés et suspension buvable,
- atazanavir : REYATAZ, gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- 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.
- tipranavir : APTIVUS, capsules molles, indiqué chez l'adulte

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

L'extension d'indication du darunavir (PREZISTA) en pédiatrie a été obtenue sur la base d'une étude de phase II non comparative (étude DELPHI), réalisée chez 80 enfants et adolescents (de 6 à 17 ans pesant au moins 20 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), sous thérapie antirétrovirale (ARV) stable (depuis au moins 12 semaines) et devant changer de traitement ARV pour échec virologique (charge virale > 1000 copies/ml).

Traitements

L'étude a été réalisée avec les comprimés de PREZISTA dosés à 75 mg et 300 mg.

Les patients ont reçu les doses de darunavir/ritonavir en fonction de leur poids, en deux prises par jour :

- entre 20 et 30 kg (n = 20) : 375 mg DRV / 50 mg ritonavir, soit [(5 cp de 75 mg ou 1 cp de 300 mg + 1 cp de 75 mg DRV) + (0.625 ml de ritonavir)]
- entre 30 et 40 kg (n = 24) : 450 mg DRV / 60 mg ritonavir, soit [(6 cp de 75 mg ou 1 cp de 300 mg + 2 cp de 75 mg DRV) + (0,75 ml de ritonavir)]
- ≥ 40 kg (n = 36) : 600 mg DRV / 100 mg ritonavir, soit [(8 cp de 75 mg ou 2 cp de 300 mg DRV) + (1 capsule de ritonavir)]

Le traitement optimisé co-administré avec le darunavir/ritonavir comportait un INTI dans la majorité des cas (97,5%, dont 66,3% à base d'INTI uniquement). Cinq patients (6,3%) ont utilisé un INNTI et 24 (30,0%) de l'enfuvirtide.

Critère de jugement principal

Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique à la semaine 24, définie par le pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 1 $\log_{10}$ de leur charge virale par rapport à l'inclusion (analyse ITT, TLOVR).

Critères de jugement secondaires

Les principaux critères secondaires étaient :

- pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/mL ;
- pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/mL¹ ;
- variation en $\log_{10}$ de la charge virale depuis l'inclusion ;
- variation du pourcentage de CD4⁺ depuis l'inclusion² ;
- variation du taux de CD4⁺ par rapport à l'inclusion.

Population

Vingt quatre patients de 6 à 12 ans et 56 patients de 12 à 17 ans (Total = 80 patients) ont été inclus dans cette étude (hommes : 71,3 % ; ≥ 40 kg : 50 %). Les patients étaient infectés par le VIH depuis en moyenne 11 ans et 50 % d'entre eux étaient au stade C (SIDA) selon la classification CDC³.

Les patients étaient prétraités et, au maximum 19 ARV avaient été précédemment utilisés. La majorité des patients avait reçu un traitement à base d'INNTI (78,8 %), au moins 2 INTI (100 %), la combinaison IP+INTI+INNTI (65%) et seuls 3 patients (3,8%) n'avaient pas reçu d'IP dans leur traitement ARV antérieur. Les IP les plus fréquemment utilisés étaient le ritonavir (93%), le lopinavir (70%) et le nelfinavir (58%).

A l'inclusion, 80% des sujets avait au moins une mutation primaire de résistance aux IP et 51,2% au moins une mutation de résistance au darunavir.

Soixante quinze patients ont terminé l'étude (jusqu'à la semaine 48).

¹ Le seuil de 50 copies/mL est le seuil d'indélectabilité à atteindre, recommandé par les guidelines internationaux.

² Chez l'enfant, le taux de lymphocytes CD4⁺ est généralement exprimé en pourcentage du nombre total de lymphocytes, en raison des variations physiologiques du nombre de lymphocytes avec l'âge (rapport Yéni 2008)

³ based on CDC revised classification system for HIV infection in children less than 13 years: CDC MMWR Sept 1994; 43 (12): 1-10.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude DELPHI (semaine 0)

Caractéristiques*	Darunavir/ritonavir (n=80)
Charge virale log₁₀ (copies/mL)	
Moyenne (déviati on standard)	4,64 (0,795)
Médiane (extrêmes)	4,82 (2,72 ; 6,57)
Nombre de patients avec charge virale ≥ 100 000 copies/mL, n (%)	30 (37,5)
Statut immunologique (CDC Immunologic Status)*	
Pourcentage de CD4	
Moyenne (déviati on standard)	17,8 (10,9)
Médiane (extrêmes)	16,8 (0,7 ; 47,4)
Nombre de patients avec un pourcentage de CD4⁺	
< 15 (immunodépression sévère), n (%)	32 (40,0)
15 – 24 (immunodépression modérée), n (%)	30 (37,5)
≥ 25 (absence d'immunodépression), n (%)	18 (22,5)
Taux de CD4 (10⁶/L)	
Moyenne (déviati on standard)	390 (328,9)
Médiane (extrêmes)	330 (6 ; 1505)
Nombre de patients avec un taux de CD4⁺	
< 200 x 10 ⁶ /L (immunodépression sévère), n (%)	25 (31,3)
200-499 10 ⁶ /L (immunodépression modérée), n (%)	36 (45,0)
≥ 500 x 10 ⁶ /L (absence d'immunodépression), n (%)	19 (23,8)
Données génotypiques à l'inclusion	
Nombre de mutations majeures aux IP	
Médiane (extrêmes)	3 (0 ; 6)
Nombre de mutations de résistances aux IP	
Médiane (extrêmes)	11 (0 ; 19)
Nombre de mutations associées à la résistance au darunavir	
Médiane (extrêmes)	1 (0 ; 4)

*based on CDC revised classification system for HIV infection in children less than 13 years: CDC MMWR Sept 1994; 43 (12): 1-10.

Efficacité

Tableau 2 : Réponse virologique et immunologique aux semaines 24 et 48 (analyse ITT, TLOVR)

	Résultats à 24 semaines N=80	Résultats à 48 semaines N=80
Critère principal d'efficacité		
Diminution de la CV ≥ 1 log ₁₀ , n (%)	59 (73,8)	52 (65)
Principaux critères secondaires d'efficacité		
Critères virologiques		
Charge virale < 400 copies/mL, n (%)	52 (65,0)	47 (58,8)
Charge virale < 50 copies/mL, n (%)	40 (50,0)	38 (47,5)
Variation en log ₁₀ de la charge virale depuis l'inclusion		
Moyenne (écart-type)	-1,98 (0,137)	-1,81 (0,151)
Médiane (extrêmes)	-2,14 (-3,91 ; 0,82)	-2,23 (-4,05 ; 1,30)
Critères immunologiques		
Variation du % de CD4 depuis l'inclusion, n (%)		
< 15	16 (21,3)	12 (16,9)
15 - < 25	33 (44,0)	22 (31,0)
≥ 25	26 (34,7)	37 (52,1)
Variation du taux de CD4 ⁺ par rapport à l'inclusion, n (%)		
Moyenne (écart-type)	117 (16,8)	147 (27,2)
Médiane (extrêmes)	96 (-232 ; 463)	110 (-378 ; 1124)

3.2. Tolérance

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

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents est fondé sur les données cliniques de l'étude DELPHI dans laquelle 80 patients infectés par le virus du VIH-1, âgés de 6 à 17 ans ont reçu du darunavir/ritonavir en association à d'autres ARV, pendant une durée moyenne de 60,3 semaines.

L'incidence des événements indésirables a été de 92,5% (74/80). La majorité des événements indésirables a été de grade 1-2. Les événements indésirables de grade 3-4 ont été rapportés par 26,3% des patients. Seuls 5 patients ont rapporté des événements indésirables de grade 4 et aucun des ces événements n'a été considéré comme possiblement lié au traitement. Un seul patient a arrêté le traitement en raison de la survenue d'un événement indésirable (anxiété), considéré comme non lié au traitement.

L'incidence des effets indésirables a été de 17,5 % (14/80). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux (7,5%, dont douleurs abdominales 5% et diarrhée 2,5%), des anomalies biologiques (5%, dont augmentation des ALAT 2,5%, augmentation de l'INR 2,5% et des LDL 2,5 %), des épistaxis (2,5%) et des éruptions cutanées (2,5 %). Les effets indésirables de grade 3 ont été rapportés chez 4 patients (5%) : diminution du nombre de plaquettes, augmentation de l'INR et neutropénie (chez le même patient), augmentation des ALAT et hypercholestérolémie.

Le profil de sécurité global de PREZISTA chez l'enfant est comparable à celui observé chez l'adulte.

3.3. Conclusion

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

Dans la tranche d'âge retenue par l'AMM (adolescents et enfants à partir de 6 ans) et à la posologie adaptée à l'usage pédiatrique, l'efficacité immuno-virologique du darunavir, administré en association à de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres antirétroviraux⁴, a été appréciée dans une étude de phase II non comparative (étude DELPHI), réalisée chez 80 enfants et adolescents (de 6 à 17 ans pesant au moins 20 kg), sous thérapie ARV stable depuis au moins 12 semaines⁵ et devant changer de traitement ARV pour échec virologique (charge virale > 1000 copies/ml).

Les caractéristiques cliniques des patients inclus dans cette étude reflètent d'une manière générale une population à un stade évolué de la maladie. Les patients étaient infectés par le VIH depuis en moyenne 11 ans et 50 % étaient au stade C (SIDA) selon la classification CDC. A l'inclusion, la charge virale médiane était de 4,8 log₁₀ copies/ml (dont 37,5 % avec une charge virale ≥ 100 000 copies/ml) et le taux médian de CD4+ était de 330 cellules/mm³ (dont 31,3 % avec un taux de CD4+ < 200 cellules/mm³). Quatre vingt pour cent (80%) avait au moins une mutation primaire de résistance aux IP et 51,2% au moins une mutation de résistance au darunavir. Le nombre médian de mutations primaires de résistance aux IP était de 3 (0 – 6).

La réponse virologique (diminution de la CV depuis l'inclusion ≥ 1 log₁₀, analyse ITT) a été de 73,8 % à la semaine 24 (critère principal de jugement) et de 65% à la semaine 48. Cinquante pourcent (50%) avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml à la semaines 24 et 47,5% à la semaine 48.

L'augmentation médiane du taux de CD4+ (réponse immunologique) a été de 96 cellules/mm³ à la semaine 24 et 110 cellules/mm³ à la semaine 48.

⁴ Le traitement co-administré avec le darunavir/ritonavir était à base d'INTI dans la majorité des cas (97,5%). Cinq sujets (6,3%) ont utilisé un INNTI et 24 (30,0%) de l'enfuvirtide.

⁵ La majorité des patients était sous traitement à base d'INNTI (78,8 %), au moins 2 INTI (100 %), la combinaison IP+INTI+INNTI (65%) et seuls 3 patients (3,8%) n'avaient pas reçu d'IP dans leur traitement ARV antérieur. Les IP les plus fréquemment utilisés étaient le ritonavir (93%), le lopinavir (70%) et le nelfinavir (58%).

Globalement, la réponse immuno-virologique observée dans la population pédiatrique apparaît du même ordre que celle décrite chez l'adulte dans les études POWER réalisées chez des patients lourdement prétraités.

L'expérience clinique rapportée sur l'utilisation de PREZISTA chez l'enfant et l'adolescent, n'a pas mis en évidence de préoccupations majeures de sécurité d'emploi de cet antirétroviral.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par ces spécialités entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Ces spécialités visent 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 médicamenteuses, mais peu nombreuses au sein des inhibiteurs de protéase utilisés en pédiatrie⁶.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés.

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 qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Au vu des données disponibles, un impact important sur la morbi-mortalité peut être attendu dans la population des enfants et adolescents infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV. Cependant, en l'absence de données et de formulation adaptée, la population des enfants de moins de 6 ans n'est pas couverte par PREZISTA.

En conclusion, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour le darunavir (PREZISTA) dans son extension d'indication.

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

✓ Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants/adolescents prétraités

Compte tenu :

- de la réponse immuno-virologique comparable à celle décrite dans la population adulte lourdement prétraitée,
- du profil de tolérance favorable;
- du nombre limité d'alternatives thérapeutiques parmi les inhibiteurs de protéase en pédiatrie,

La Commission considère que les spécialités PREZISTA (75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg), co-administrés avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg.

⁶ Les IP boostés par le ritonavir disposant d'une AMM en pédiatrie sont l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA, enfant à partir de 2 ans) et le fosamprénavir (TELZIR, enfant à partir de 6 ans).

- ✓ Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adultes prétraités y compris lourdement prétraités

Les spécialités PREZISTA 75 mg et 150 mg n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V). Elles constituent des compléments de gamme justifiés pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités en cas de difficulté à avaler les comprimés à 300 mg ou à 600 mg ou en cas d'hypersensibilité à certains colorants contenus dans les comprimés 300 mg et 600 mg.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

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)

Les paragraphes suivants, concernant la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH, sont joints en annexe :

- points forts d'un traitement antirétroviral
- choix d'un premier traitement antirétroviral
- Prise en charge de l'échec thérapeutique

4.3.2. Place de la spécialité PREZISTA dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

Le darunavir (PREZISTA 75 mg, 150mg, 300 mg et 600mg) doit être co-administré avec de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres médicaments antirétroviraux.

L'association darunavir/ritonavir constitue une option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases, en alternative à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA) et au fosamprenavir (TELZIR) pour les enfants prétraités, en échec virologique, dont le virus est sensible au darunavir/ritonavir (test génotypique de résistance).

Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir, l'administration du darunavir et du fosamprenavir est plus contraignante car ils doivent être associés obligatoirement à de faibles doses de ritonavir, ce qui nécessite l'administration de 2 spécialités avec un risque potentiel de mésusage (risque d'utilisation de l'IP non boosté en cas de mauvaise tolérance au ritonavir).

4.4. Population cible

- ✓ Chez l'enfant

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 diagnostiqués⁷.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir PREZISTA.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁸, 81 % des enfants infectés par le VIH seraient prétraités et le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 425 patients).

En pratique, le nombre d'enfants et d'adolescents susceptibles de recevoir PREZISTA sera plus restreint car son utilisation est limitée aux patients prétraités, âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 20 kg, dont le virus est sensible au darunavir/ritonavir.

⁷ Rapport Yéni 2008

⁸ 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).

✓ Chez l'adulte

La population cible globale de PREZISTA chez les patients adultes prétraités est comprise entre 9 700 et 18 600 patients⁹.

Cependant, les comprimés de PREZISTA dosés à 75 mg et 150 mg ne devraient être prescrits chez l'adulte qu'à titre exceptionnel lorsque les comprimés PREZISTA 300 mg et 600 mg disponibles sont considérés comme non adaptés en raison de difficulté à avaler ces comprimés ou d'une hypersensibilité aux colorants qu'ils contiennent. Cette population est difficile à quantifier.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

➤ PREZISTA 75 mg et 150 mg

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

➤ PREZISTA 300 mg 600 mg

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

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité PREZISTA 300 et 600 mg chez les patients adultes prétraités, y compris les patients lourdement prétraités (Avis de la CT du 10 juin 2009 – CT 6572 et 6833)

Annexes

Annexe 1 : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

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^(*)

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une centaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25 p. 100 (1 à 3 ans) ou 20 p. 100 (au-delà de 3 ans) (AIIa), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques ;
- de privilégier initialement une trithérapie associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (AIIa) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII) ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (AIII) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (AIII) ;
- de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (AIII).

Choix du traitement initial

- Choix préférentiel : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (lopinavir/r quel que soit l'âge ou fosamprenavir/r après 6 ans) (AIIa). L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation (AIIa). Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLAB57*01 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.

^{*}

¹ 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

² 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.

- Choix alternatif : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa). Chez le nouveau-né dont la charge virale est élevée, une association de trois INTI et d'un INNTI (névirapine) est alors recommandée.

Prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). Comme chez l'adulte, une réplication virale, même faible, peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation. Le recours aux molécules ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable. Même après plusieurs lignes thérapeutiques et un long passé d'échec virologique, l'objectif reste d'atteindre une charge virale indétectable, en s'aidant de l'interprétation du génotype de résistance, du recours optimisé aux nouvelles molécules, y compris celles encore non commercialisées si nécessaire. Les causes de l'échec et les façons d'y remédier – problème d'observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant d'instaurer une nouvelle ligne thérapeutique.