

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

PREZISTA (darunavir), inhibiteur de protéase

Pas d'avantage clinique démontré chez les adolescents dans la prise en charge du VIH

L'essentiel

- PREZISTA a désormais l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg, naïfs d'antirétroviraux et prétraités mais sans mutation associée à une résistance au darunavir, un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.
- Il n'apporte pas d'avantage clinique chez les adolescents : les données très limitées chez les adolescents naïfs d'ARV suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance à 48 semaines semblable à celui observé dans la population adulte naïve de traitement, avec cependant des incertitudes sur les conséquences en termes de croissance et des troubles lipidiques à long terme.
- Son nouveau schéma d'administration en une prise par jour (800 mg co-administré avec 100 mg de ritonavir) permet de réduire les doses de darunavir et de ritonavir et le nombre de prises chez les adolescents pré-traités ayant aucune mutation associée à une résistance au darunavir, un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.

Indications préexistantes

- PREZISTA a déjà l'AMM dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral ou pré-traités et chez les enfants prétraités à partir de 3 ans. La présente synthèse d'avis ne porte pas sur ces indications.

Stratégie thérapeutique

Chez les enfants et les adolescents, les associations incluant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase (IP)/ritonavir sont privilégiées. Deux options préférentielles dans la classe des inhibiteurs de protéase sont recommandées pour le traitement initial dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI, après l'âge de 6 ans : le lopinavir+ritonavir (KALETRA) ou l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir.

Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique

PREZISTA (800 mg/j) doit être co-administré avec de faibles doses de ritonavir (100 mg/j) et associé à d'autres médicaments antirétroviraux. Cette association représente une nouvelle option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases dans la prise en charge du VIH-1 chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et naïfs d'antirétroviraux (ARV).

L'utilisation de ce schéma posologique simplifié est désormais élargie aux adolescents pesant au moins 40 kg, pré-traités mais sans mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L.

Données cliniques

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

A 24 semaines, 11 des 12 adolescents ont obtenu une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal d'évaluation). A 48 semaines, ils ont été 10 parmi les 12 adolescents à atteindre cet objectif. Bien que les données de l'effet clinique de PREZISTA chez l'adolescent soient limitées (très faible effectif avec 5 adolescents parmi 12 ayant une charge virale élevée c'est-à-dire supérieure à 100 000 copies/ml), la réponse immuno-virologique observée à 48 semaines chez ces patients âgés de 12 à 17 ans apparaît globalement du même ordre que celle observée chez les patients adultes également naïfs d'ARV. Les données au-delà de 48 semaines ne sont pas disponibles.

- Le schéma posologique simplifié en une prise par jour (800 mg coadministré avec 100 mg de ritonavir) a été validé par extrapolation des données d'efficacité disponibles chez l'adulte prétraité, issues d'une étude de non-infériorité qui a comparé un schéma d'administration en 2 prises par jour (600 mg x 2/j) à un schéma simplifié en une prise par jour (800 mg/j), en association au ritonavir (100 mg).
- Le profil de sécurité d'emploi dans la population pédiatrique à 48 semaines a été semblable à celui observé chez les adultes. Toutefois, des données à long terme sur les conséquences des troubles lipidiques et les anomalies de croissance sont attendues.
- Des données comparatives versus un autre inhibiteur de protéase (REYATAZ) ne sont pas disponibles.

Conditions particulières de prescription

Prescription initiale hospitalière. Renouvellement non restreint.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par PREZISTA est important dans ces nouvelles indications.
- PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V, inexistante) dans ces nouvelles indications.
- Avis favorable au remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2014 (CT-13456)
disponible sur www.has-sante.fr

ⁱ ** Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique »