

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

CELSENTRI (maraviroc), antirétroviral antagoniste du récepteur CCR5



Intérêt clinique important et progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des adolescents et des enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.

L'essentiel

- CELSENTRI a désormais l'AMM dans le traitement des adolescents et des enfants (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités par des antirétroviraux.
- Dans cette indication, c'est une option thérapeutique en association à un traitement antirétroviral optimisé, en cas d'échec virologique avéré.
- Son utilisation doit être guidée par les tests génotypiques de résistance et de tropisme.
- Une attention particulière doit être accordée aux posologies en fonction du poids et aux traitements concomitants afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale ou de surdosage. Il est préférable de réaliser un dosage de la concentration plasmatique de maraviroc afin de s'assurer qu'elle est au-dessus de la concentration considérée comme étant efficace.

Indication préexistante*

CELSENTRI a une AMM similaire chez les adultes infectés par le VIH-1.

Stratégie thérapeutique

Chez les enfants et les adolescents, les associations incluant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r) sont privilégiées. Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) peuvent être utilisées.

- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- CELSENTRI n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Il constitue une option thérapeutique, en association à des antiviraux, chez les patients (âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités par des antirétroviraux en échec virologique avéré.
De nombreux enfants prétraités ont déjà un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte [CCR5/CXCR4], ce qui limite son utilisation.
- La détermination du tropisme viral est réalisée en pratique courante par des tests génotypiques. Ces tests sont plus rapides et plus accessibles que le test phénotypique TROFILE utilisé au cours des études cliniques mais des incertitudes existent concernant leur performance (sensibilité, spécificité) sur certains sous-types viraux.

Données cliniques

- L'extension du maraviroc à la population pédiatrique est fondée sur les résultats d'un essai de phase I/II non comparatif ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 24 et 48 semaines du maraviroc.

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

Tous les sujets (n = 103) recevaient du maraviroc deux fois par jour et un traitement de fond optimisé composé de 3 à 5 agents antirétroviraux sélectionnés sur la base des tests de résistance et des antécédents de traitement. La plupart (90/103 : 87%) recevaient du maraviroc en association à des inhibiteurs puissants du CYP3A (IP boosté, dont lopinavir/ritonavir dans la grande majorité des cas) et seulement 3 sujets l'ont reçu avec des inducteurs du CYP3A. La posologie du maraviroc a été basée sur la surface corporelle et les doses ont été ajustées en fonction de la prise par le sujet d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

- La réponse immuno-virologique à 48 semaines apparaît du même ordre que celle décrite chez les adultes. La diminution moyenne de la charge virale (CV) a été de -2,0 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 24 et de -1,9 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 48. A 48 semaines, 48% (49/103) des sujets ont eu une CV (ARN VIH-1) inférieure à 48 copies/mL et 65% (67/103) une CV inférieure à 400 copies/ mL. L'augmentation du taux moyen de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 247 cellules/mm³ (soit une augmentation du taux moyen de 5 %).
- Les profils de tolérance et résistance ont été cohérents avec ceux connus dans la population adulte. Les effets indésirables les plus fréquents au cours des 48 semaines de traitement ont été la diarrhée, les vomissements et les infections des voies respiratoires supérieures. Seuls 2 patients ont interrompu le traitement de l'essai à cause de la survenue d'événements indésirables. Aucun nouveau signal n'a été rapporté dans cette étude.

Conditions particulières de prescription

- Prescription hospitalière.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par CELSENTRI est important chez l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.
- CELSENTRI, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des enfants et des adolescents à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.
- 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 18 avril 2018 (CT-16564) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 »