

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
03 avril 2013

PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

Flacon de 200 ml (CIP : 34009 267 049 5 7)

PREZISTA 75 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 150 mg, comprimé pelliculé

B/240 (CIP : 34009 395 953 68)

PREZISTA 300 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 600 mg, comprimé pelliculé

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

Laboratoire **JANSSEN-CILAG**

DCI	darunavir
Code ATC (année)	J05AE10 (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase)
Motifs de l'examen	Inscription pour la suspension buvable Extension d'indication pour les comprimés à 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable « PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes ainsi que chez la population pédiatrique pré-traitée par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg. PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg, comprimé pelliculé traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique pré-traitée par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg (au moins 40 kg pour le comprimé à 600 mg).

SMR	Le SMR est important dans les indications de l'AMM.
ASMR	<u>PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable</u> Compte tenu du faible nombre d'alternative thérapeutique, la Commission considère que la spécialité PREZISTA solution buvable, co-administrée avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, conserve 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 prétraités par des ARV, âgés de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg. <u>Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants de plus 6 ans, adolescent prétraités et adulte</u> La Commission considère que la spécialité PREZISTA solution buvable, co-administrés avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu : ASMR V (inexistante) dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'enfant et adolescent de plus 6 ans prétraité et chez l'adulte. <u>PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg, comprimé pelliculé</u> Dans l'extension d'indication des formes comprimés chez la population pédiatrique de 3 à 6 ans pesant entre 15 et 20 kg préalablement prétraitée la commission considère que les spécialités PREZISTA, co-administrés avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).
Place dans la stratégie thérapeutique	PREZISTA est un traitement de première ou seconde ligne chez les enfants de 3 à 6 ans atteints de VIH préalablement traités par des anti-rétroviraux.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable : 24 octobre 2012 PREZISTA 75 et 150 mg, comprimé : 23 juin 2009 PREZISTA 300 mg, comprimé : 12 février 2007 PREZISTA 600 mg, comprimé : 29 janvier 2009
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint

Classification ATC	2012 J : antiinfectieux généraux à usage systémique J05 : antiviraux à usage systémique J05A : antiviraux à action directe J05AE : inhibiteurs de protéase J05AE10 : darunavir
--------------------	---

02 CONTEXTE

Dans le cadre du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, PREZISTA, sous forme de comprimé, co-administré avec une faible dose de ritonavir, dispose d'une AMM chez les adultes prétraités par des antirétroviraux, y compris les patients lourdement prétraités, et depuis juin 2009 pour le traitement de l'infection par le VIH-1 des enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg. Cette indication pédiatrique a été évaluée par la Commission de la transparence le 2 décembre 2009 [SMR important et ASMR modérée (de niveau III) dans la prise en charge].

L'AMM en pédiatrie a été étendue le 24 octobre 2012, aux enfants prétraités par des antirétroviraux à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg pour l'ensemble de la gamme PREZISTA (à l'exception des comprimés dosés à 400 et 800 mg).

Le présent avis concerne une demande :

- d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités d'une nouvelle présentation de PREZISTA sous forme de suspension buvable,
- d'extension d'indication pour la population pédiatrique pré-traitée par des anti-rétroviraux âgée de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg pour les comprimés dosés à 75, 150, 300 et 600 mg.

En parallèle, le laboratoire a demandé l'inscription d'une nouvelle présentation de PREZISTA sous forme de comprimé dosé à 800 mg qui fait l'objet d'un avis séparé s'agissant d'un complément de gamme spécifiquement adapté (de même que la présentation sous forme de comprimé dosé à 400 mg) au traitement des adultes :

- naïfs de traitement antirétroviral ou
- pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l ; à la posologie de 800 mg/j avec 100 mg de ritonavir.

Enfin, la spécialité PREZISTA sous forme de comprimés à 75, 150, 300, 400 et 600 mg a fait l'objet d'un avis de renouvellement d'inscription en date du 19/10/2012 ; la Commission a estimé que le service médical rendu restait important.

Les niveaux d'ASMR de PREZISTA octroyés par la Commission de la transparence dans chacune des indications sont rappelés en annexe de cet avis.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes ainsi que chez la population pédiatrique pré-traitée par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.

Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation de PREZISTA.»

► PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg, comprimé pelliculé

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

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

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement pré-traités.
- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique pré-traitée par des ARV, à **partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg** (40 kg pour le comprimé à 600 mg).

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. »

A noter que pour les comprimés aux dosages mentionnés ci-dessus, l'indication pédiatrique antérieure était validée par l'AMM à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg.

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par PREZISTA, ils ne doivent pas modifier la posologie, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis de leur médecin.

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. »

► PREZISTA 100 mg/ml, suspension buvable

« Patients adultes naïfs d'ARV

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour en association avec du ritonavir 100 mg une fois par jour à prendre au cours d'un repas.

Patients adultes pré-traités par des ARV

- La posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour, co-administrée avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas.
- Chez les adultes pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l, une posologie de 800 mg une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas peut être utilisée.
- Si le test de résistance génotypique VIH-1 n'est pas disponible, la posologie recommandée est PREZISTA 600 mg deux fois par jour en association avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour à prendre au cours d'un repas.

Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg).

Le tableau ci-dessous indique la dose de PREZISTA et de ritonavir à utiliser chez les enfants et adolescents en fonction du poids. 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).

Dose recommandée de PREZISTA et de ritonavir ^a chez les enfants et adolescents pré-traités	
Poids (kg)	Dose (deux fois par jour)
≥ 15 kg to < 30 kg	380 mg (3,8 ml) PREZISTA/50 mg (0,6 ml) ritonavir
≥ 30 kg to < 40 kg	460 mg (4,6 ml) PREZISTA/60 mg (0,8 ml) ritonavir
≥ 40 kg	600 mg (6 ml) PREZISTA/100 mg (1,2 ml) ritonavir

^a ritonavir solution buvable: 80 mg/ml

PREZISTA suspension buvable peut être utilisé chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés de PREZISTA. PREZISTA est aussi disponible sous forme de comprimés pelliculés à 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg et 600 mg. »

PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg comprimé pelliculé

« Patients adultes pré-traités par des ARV

□ La posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour, co-administrée avec 100 mg de ritonavir deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Les comprimés de PREZISTA 75 mg peuvent être utilisés pour obtenir la posologie de 600 mg deux fois par jour.

L'utilisation des comprimés 75 mg pour obtenir la dose recommandée est adaptée lorsqu'il y a un risque d'hypersensibilité aux colorants contenus dans les comprimés 300 mg ou 600 mg ou en cas de difficulté à avaler ces comprimés.

□ Chez les patients pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l, une posologie de 800 mg une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas peut être utilisée (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 400 mg comprimés).

Patients adultes naïfs d'ARV

Pour la posologie recommandée chez les patients naïfs d'ARV voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 400 mg comprimé.

Enfants et adolescents pré-traités par des ARV (âgés de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kg ou au moins 40 kg pour le comprimé à 600 mg¹).

Dose recommandée de PREZISTA comprimés et de ritonavir chez les enfants et adolescents pré-traités (âgés de 3 à 17 ans)	
Poids (kg)	Dose (deux fois par jour)
≥ 15 kg – < 30 kg	375 mg PREZISTA/50 mg ritonavir ^a
≥ 30 kg – < 40 kg	450 mg PREZISTA/60 mg ritonavir ^a
≥ 40 kg	600 mg PREZISTA/100 mg ritonavir

^a associé au ritonavir en solution buvable : 80 mg/ml

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 ou de la suspension buvable à 100 mg/ml pour obtenir la dose recommandée de PREZISTA peut être adaptée en cas de risque d'hypersensibilité à certains colorants. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

Dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 dans l'extension d'indication chez les enfants prétraités par des antirétroviraux âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg :

L'objectif général du traitement des enfants infectés par le VIH est le même que celui chez l'adulte, c'est-à-dire, la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multiéchec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte.

Chez l'enfant, les associations incluant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 1 inhibiteur de protéase (IP)/ritonavir sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte).

Le choix de l'inhibiteur de protéase potentialisé est préférentiellement l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA) disposant d'une AMM à partir de 2 ans.

Dans la classe des inhibiteurs de protéases et en association à d'autres médicaments antirétroviraux, les alternatives thérapeutiques au lopinavir/ritonavir (KALETRA) sont principalement représentées par :

- l'association fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir (NORVIR) à partir de 6 ans, soit pour les enfants débutant un traitement, soit pour les enfants prétraités intolérants au lopinavir/ritonavir (KALETRA) ou en échec virologique, dont le virus est sensible au fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir (test génotypique de résistance). Les profils de résistance différents entre le lopinavir/ritonavir (KALETRA) et le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir, pourraient favoriser l'administration alternative de ces deux produits en cas d'échec virologique.

¹ Pour le comprimé à 600 mg : « *Enfants et adolescents pré-traités par des ARV (âgés de 3 à 17 ans et pesant au moins 40 kg)* : la dose recommandée de PREZISTA associé à une faible dose de ritonavir chez les enfants et les adolescents est fonction du poids et ne doit pas dépasser la dose recommandée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour). La dose de PREZISTA/ritonavir utilisée chez l'adulte (600/100 mg deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants et les adolescents pesant 40 kg ou plus. Chez la population pédiatrique de poids inférieur à 40 kg voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 100 mg/ml suspension buvable, 75 et 150 mg comprimés. »

² Recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport juillet 2010)

- l'association darunavir (PREZISTA) + ritonavir (NORVIR), avant l'octroi de l'extension d'indication chez les enfants de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg, pour les enfants prétraités, de plus de 6 ans et pesant au moins 20 kg, en échec virologique, dont le virus est sensible au darunavir/ritonavir (test génotypique de résistance).

Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'administration du fosamprénavir (TELZIR) ou du darunavir (PREZISTA) est plus contraignante car ils doivent être associés obligatoirement à de faibles doses de ritonavir (NORVIR), ce qui nécessite l'administration de 2 spécialités avec un risque potentiel de mésusage (risque d'utilisation du fosamprénavir ou du darunavir en monothérapie en cas de mauvaise tolérance au ritonavir)³.

Compte tenu des traitements actuellement disponibles, les inhibiteurs de protéases suivant restent disponibles mais ont une place très limitée dans la stratégie thérapeutique :

- le tipranavir (APTIVUS), associé au ritonavir (NORVIR) est un traitement de dernier recours chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique⁴.
- l'indinavir (CRIXIVAN) dans le cadre d'une trithérapie a une place très restreinte pour la prise en charge des adultes et enfants de plus de 4 ans, notamment en raison de sa toxicité urinaire importante (lithiases urinaires chez 10% des patients). CRIXIVAN n'est plus cité parmi les options préférentielles recommandées. Il peut être une alternative intéressante en cas d'encéphalite VIH en raison de sa bonne diffusion cérébrale⁵.

³ Avis de la Commission de la transparence du 06/02/2008 relatif à TELZIR et du 02/012/2009 relatif à PREZISTA

⁴ Avis de la Commission de la transparence du 01/02/2012 relatif à APTIVUS

⁵ Avis de la Commission de la transparence du 18/01/2012 relatif à CRIXIVAN

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

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

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharma	Conditionnement	Indication	Date de l'avis ASMR
lopinavir- ritonavir	KALETRA ABBOTT	Capsule molle 133,3/33,3mg	B/180	Adultes et enfants > 2 ans	02/07/2003 ASMR II
		Cp pelliculé 200/50mg Cp pelliculé 100/25mg	B/120 B/60		
		Solution buvable 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml		
fosamprénavir	TELZIR GSK	Cp pelliculés	Flacon 60 cp	Adultes et enfants > 6 ans	06/02/2008 adolescent et enfant > 6 ans : ASMR IV
		Suspension buvable	Flacon 225 ml		
tipranavir*	APTIVUS BOEHRINGER INGELHEIM	Solution buvable 100 mg/ml	Flacon 95 ml	Enfants de 2 à 12 ans lourdement prétraités	10/03/2010 ASMR IV
		Capsule molle de 250 mg		Adultes et adolescents de 12 ans et plus, lourdement prétraités	10/03/2010 adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités : ASMR V
ritonavir**	NORVIR ABBOTT	Capsule molle 100mg	B/336 et B/84	Adultes et enfants > 2 ans (<i>réserve en association avec IP</i>)	ND
		Solution buvable 80 mg/ml	Flacons de 90 ml		
indinavir*	CRIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	Adultes et enfants > 4 ans	06/02/2002 Enfants : ASMR IV
		Gélule de 200 mg	B/360		
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180		
		Suspension buvable	Flacon 225 ml		

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

** utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres inhibiteurs de protéase

► Conclusion

Chez les enfants prétraités âgés de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg, le comparateur cliniquement pertinent dans la classe des inhibiteurs de protéase est KALETRA dans la mesure où :

- TELZIR n'a une AMM qu'à partir de 6 ans,
- VIRACEPT, APTIVUS et CRIVAN ne se situent pas au même niveau dans la stratégie thérapeutique (place limitée),
- NORVIR est utilisé en association aux IP en tant que « booster ».

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

- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA, solution buvable et comprimés pelliculés,
- atazanavir : REYATAZ, gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- fosamprénavir : TELZIR, comprimés pelliculés et suspension buvable,
- 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
- indinavir : CRIVAN, gélules et comprimés pelliculés
- amprénavir : AGENERASE, capsules et solution orale, le fosamprénavir (TELZIR) est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue
- saquinavir mésylate : INVIRASE, gélules et comprimés pelliculés

Conclusion

Chez les adultes, les adolescents et les enfants prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg :

- Les comparateurs les plus cliniquement pertinents dans la classe des inhibiteurs de protéase sont : REYATAZ ou KALETRA⁶.
- dans les situations d'échec virologique, le choix du traitement est notamment fonction des antécédents thérapeutiques du patient et du profil génotypique et phénotypique des virus du patient (lorsqu'ils sont disponibles).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Autriche	OUI (100%)	
Pays-Bas	OUI (100%)	
Allemagne	OUI (100%)	
Irlande	OUI (100%)	
Suède	OUI (100%)	
Belgique	NON	
Italie	En cours d'évaluation	
Espagne	En cours d'évaluation	
Suisse	NON AMM en cours	
Écosse Pays de galles	En cours d'évaluation	

⁶ Recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (rapport juillet 2010), page 74

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant :

- une étude de pharmacocinétique de phase II ARIEL (TMC114-C228). Seules les données d'efficacité et de tolérance issues de cette étude permettant d'évaluer la quantité de l'effet du darunavir sont détaillées ci-après.
- une étude de bioéquivalence de phase I.

08.1 Efficacité

08.1.1 Enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg

L'indication du darunavir (PREZISTA) chez les enfants âgés de 3 à 6 ans a été obtenue sur la base d'une étude de phase II non comparative (étude ARIEL), réalisée avec la suspension buvable chez 21 enfants (de 3 à 6 ans et pesant de 10 kg à 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 > 1 000 copies/ml).

L'objectif principal de cette étude de phase II était de déterminer la posologie pédiatrique de darunavir en association au ritonavir⁷. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité jusqu'à 48 semaines chez des patients prétraités par des antirétroviraux et âgés de 3 à 6 ans et pesant de 10 kg à 20 kg.

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁸, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler chez l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale du darunavir a déjà été démontrée chez l'adulte, l'étude ARIEL n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale du darunavir chez l'enfant.

Parmi les critères d'inclusion :

- enfants âgés de 3 à 6 ans et ayant une infection par le VIH-1 confirmée par des méthodes standardisées de dépistage
- poids compris entre 10 et 20 kg
- prétraités pendant plus de 12 semaines mais nécessitant un changement de traitement (en échec virologique avec une charge virale > 1 000 copies/ml)
- moins de 3 mutations de résistance associées au darunavir.

Traitements

L'étude a été réalisée avec la suspension buvable de PREZISTA et la solution buvable de ritonavir.

Après ajustement des doses, les enfants ont reçu des doses variables de darunavir/ritonavir en fonction de leur poids, en deux prises par jour :

- entre 10 et 15 kg (n = 5) : 25 mg/kg DRV / 3 mg/kg ritonavir bid
- entre 15 et 20 kg (n = 16) : 375 mg DRV / 50 mg ritonavir bid.

Le protocole prévoyait que le traitement optimisé co-administré avec le darunavir/ritonavir comporte au moins 2 ARV (une combinaison d'INTI et/ou INNTI). Tous les enfants ont reçu un

⁷ Les données pharmacocinétiques du darunavir associé au ritonavir chez 14 enfants prétraités, âgés de 3 à < 6 ans et pesant entre 15 kg et 20 kg, ont montré que des doses déterminées en fonction du poids ont entraîné une exposition au darunavir comparable à celle observée chez les adultes recevant PREZISTA/rtv 600/100 mg deux fois par jour.

⁸ guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMEA/CPMP/EWP/633/02)

traitement optimisé initial à base d'INTI uniquement (19 enfants ont été traités par 2 INTI I et 2 deux patients par 3 INTI.).

Critère de jugement principal : réponse virologique à la semaine 48, définie par le pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/mL⁹.

Critères de jugement secondaires

- pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/mL ;
- pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 1 log₁₀ de leur charge virale par rapport à l'inclusion ;
- variation en log₁₀ de la charge virale depuis l'inclusion ;
- variation du pourcentage de CD4⁺ depuis l'inclusion¹⁰;
- variation du pourcentage de CD4⁺ par rapport à l'inclusion.

Résultats

Le protocole initial de l'étude prévoyait l'inclusion de 24 enfants (entre 10 et 14 enfants pour chacun des intervalles de poids suivants : 10 à 15 kg et 15 à 20 kg).

Au total, 27 enfants ont été inclus. Toutefois, après une inspection de l'EMA, les données de 6 patients ont été exclues. Les analyses ont ainsi porté sur 21 enfants :

- 5 enfants pesant entre 10 et 15 kg (sous-population non retenue par l'AMM),
- 16 enfants entre 15 et 20 kg : correspondant à la sous-population retenue par l'AMM.

► Résultats dans l'ensemble de la population de l'étude (n=21) :

A l'inclusion, l'âge médian des enfants était de 4,4 ans et le poids médian de 14,9 kg. Les enfants étaient infectés par le VIH depuis 4 ans (médiane).

Les enfants avaient à l'inclusion une charge virale médiane de 4,34 log₁₀ copies/ml, un pourcentage médian de CD4⁺ de 27,7% et une médiane du taux de CD4⁺ de 927 10⁶/L.

Les enfants avaient été préalablement traités par 4 antirétroviraux en médiane (de 3 à 8). La majorité des enfants avait reçu au moins un inhibiteur de protéase (76,2%, un en médiane). Tous les sujets avaient été traités par au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 61,9% ont été traités par au moins un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

A l'inclusion, 17 enfants parmi 21 n'avaient pas de mutation primaire (génomique) de résistance aux IP et 19 enfants aucune mutation de résistance au darunavir. Quinze enfants avaient au moins 3 mutations secondaires de résistance aux IP.

A 24 semaines, 12 des 21 enfants ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml. A 48 semaines, ils ont été 17 parmi les 21 enfants à atteindre cet objectif, cf tableau 2.

A la semaine 48, 18 enfants parmi les 21 enfants ont eu une charge virale inférieure à 400 copies/ml (85,7%). Une diminution de la charge virale ≥ 1 log₁₀ a été observée chez 19 enfants. L'augmentation médiane du taux de CD4⁺ (réponse immunologique) a été de 187 10⁶ cellules/l à la semaine 48.

Tableau 2 : Réponses virologique et immunologique aux semaines 24 et 48 (analyse ITT, TLOVR¹¹)

	Darunavir / ritonavir
	N=21
Critère principal d'efficacité	
Charge virale < 50 copies/ml, n (%)	
à 24 semaines	12 (57,1%)
à 48 semaines	17 (81%)
Principaux critères secondaires d'efficacité	

⁹ Le seuil de 50 copies/ml est le seuil d'indélectabilité à atteindre, recommandé par les guidelines internationaux.

¹⁰ 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)

¹¹ TLOVR : time to loss of virologic response

Réponse virologique	
Charge virale < 400 copies/ml, n (%)	18 (85,7%)
Diminution de la charge virale $\geq 1 \log_{10}$, n (%)	19 (90,5%)
Variation en $\log_{10}$ de la charge virale depuis l'inclusion	
Moyenne (écart-type)	-2,14 (0,257)
Médiane (extrêmes)	-2,3 [-4 ; 0]
Réponse immunologique	
Variation moyenne du % de CD4 depuis l'inclusion (erreur standard)	4 (1,30)
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (10^6 cellules/l), n (%)	+ 187 (76,7)

► Résultats dans le sous-groupe des enfants pesant entre 15 et 20 kg retenu par l'AMM (n=16) :

Les données d'efficacité correspondant à la population validée par l'AMM sont issues d'un sous-groupe de 16 enfants parmi les 21 évalués. Treize enfants parmi les 16 pesants entre 15 et 20 kg ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml (81,3%) à 48 semaines.

► Résultats dans le sous-groupe des enfants pesant entre 10 et 15 kg (n=5) :

Les données d'efficacité disponibles dans la population pédiatrique de poids inférieur à 15 kg sont très limitées (nombre très restreint d'enfants, aucun pesant moins de 12 kg et courte évaluation pendant 2 semaines). A titre informatif, quatre enfants parmi les 5 pesants entre 10 et 15 kg ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml (80%) à 48 semaines.

Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'indication AMM n'a donc pas été validée entre 10 et 15 kg, elle a été restreinte aux enfants de 3 à 6 ans et pesant de 15 à 20 kg.

08.1.2 Bioéquivalence

La bioéquivalence entre les comprimés de darunavir (PREZISTA) et la suspension buvable a été démontrée dans une étude de phase I réalisée chez des adultes sains. En conséquence, l'extension d'indication chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant plus de 15 kg a été octroyée aux comprimés de darunavir (PREZISTA) dosés à 75, 150, 300 et 600 mg et l'ensemble des indications déjà validées pour les comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg ont été octroyées à la suspension buvable.

La forme suspension buvable peut être utilisée chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés (cf RCP).

Il n'y a pas d'ajustement de dose prévu lors du passage de la forme suspension buvable à la forme comprimé.

Argumentaire du laboratoire pour justifier l'indication pédiatrique des comprimés chez les enfants de 3 à 6 ans :

« La prise d'un médicament sous forme de suspension buvable est généralement préférée aux formes comprimés, notamment afin d'éviter les phénomènes de fausse route, chez les jeunes enfants. Cependant, et pour des raisons d'adhérence au traitement chez certains patients, il peut être envisagé d'opter pour une administration du darunavir sous forme de comprimés. »

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Peu de données sont disponibles sur la sécurité d'emploi du darunavir en pédiatrie et en particulier chez les enfants de 3 à 6 ans.

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants prétraités de 3 à 6 ans et pesant de 15 kg à 20 kg est issu des données cliniques de l'étude ARIEL. Parmi 21 patients infectés par le virus du VIH-1, 16 enfants de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg ont reçu du darunavir/ritonavir à une dose optimisée en association à d'autres ARV, pendant une durée moyenne de 36,6 semaines.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20%) ont été des infections respiratoires hautes (6/21, 29%), une diarrhée (5/21, 24%), des teignes du cuir chevelu (5/21, 24%) et une toux (5/21, 24%).

La majorité des événements indésirables a été de grades 1-2. Aucun événement indésirable de grade 3 n'a été rapporté. Deux patients ont rapporté des événements indésirables de grade 4 et aucun des ces événements n'a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

Aucun nouveau signal n'a été identifié dans cette étude par rapport au profil de tolérance connu du darunavir associé au ritonavir.

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Par ailleurs, le plan de gestion de risque mentionne notamment les risques importants identifiés suivants : réactions cutanées sévères, hépatotoxicité, hyperglycémie, troubles métaboliques, pancréatite, redistribution des graisses (lipodystrophie), syndrome de reconstitution immunitaire et développement de résistance médicamenteuse.

08.3 Résumé & discussion

Dans la sous-population retenue par l'AMM (enfants de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg) et à la posologie adaptée à l'usage pédiatrique, l'efficacité immuno-virologique du darunavir (PREZISTA), administré en association à de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres antirétroviraux, a été appréciée dans une étude de phase II non comparative (étude ARIEL), réalisée chez 21 enfants infectés par le VIH-1 (dont 16 enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg), sous thérapie ARV stable depuis au moins 12 semaines et devant changer de traitement ARV pour échec virologique (charge virale > 1 000 copies/ml).

A l'inclusion, dans la population totale de l'étude, la charge virale médiane était de 4,34 log₁₀ copies/ml, le pourcentage médian de CD4+ de 27,7%, le taux médian de CD4+ de 927 10⁶/L. Sur les 21 enfants 17 (81%) n'avaient pas de mutation primaire de résistance aux IP, 19 (90,5%) n'avaient aucune mutation de résistance au darunavir et 15 (71,4%) avaient au moins 3 mutations acquises aux IP.

Dans la population totale de l'étude (n=21), le pourcentage d'enfants ayant obtenu une charge virale < 50 copies/ml était de 57,1% à la semaine 24 et de 81% à la semaine 48 (critère principal de jugement). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ (réponse immunologique) à la semaine 48 a été de 187 10⁶ cellules/l.

Dans la sous-population retenue par l'AMM (n=16 enfants de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg), le pourcentage d'enfants ayant obtenu une charge virale < 50 copies/ml à la semaine 48 était de 81,3%.

Les données d'efficacité disponibles dans la population pédiatrique de poids inférieur à 15 kg sont encore plus limitées et aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. L'indication AMM n'a donc pas été validée entre 10 et 15 kg, elle a été restreinte aux enfants de 3 à 6 ans et pesant de 15 à 20 kg.

Globalement, la réponse immuno-virologique observée à S48 dans la population pédiatrique âgée de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg apparaît du même ordre que celle décrite chez les enfants de plus de 6 ans et chez les adultes lourdement prétraités¹².

Bien que l'expérience de PREZISTA chez l'enfant prétraité de 3 à 6 ans soit limitée, le profil de sécurité dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et aucune donnée au-delà de 48 semaines n'est disponible.

Par ailleurs, la bioéquivalence entre les comprimés de darunavir (PREZISTA) et la suspension buvable ayant été démontrée chez des adultes sains, l'extension d'indication chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant plus de 15 kg a été octroyée aux comprimés de darunavir (PREZISTA) dosés à 75, 150, 300 et 600 mg et l'ensemble des indications déjà validées pour les comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg ont été octroyées à la suspension buvable.

08.4 Programme d'études

Demande d'extension d'indication dans le traitement des enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans naïfs de traitement antirétroviraux en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le darunavir (PREZISTA) sous forme de suspension buvable doit être co-administré avec de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres médicaments antirétroviraux.

Chez les enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg, l'association darunavir/ritonavir constitue une option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases, en alternative à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA) 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 (KALETRA), l'administration du darunavir est plus contraignante car il doit être associé obligatoirement à de faibles doses de ritonavir, ce qui nécessite l'administration de 2 spécialités avec un risque potentiel de mésusage (utilisation de l'IP non boosté en cas de mauvaise tolérance au ritonavir).

L'utilisation de PREZISTA n'est pas recommandée chez les enfants d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 15 kg. Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez ces enfants.

Dans les autres populations de l'AMM, PREZISTA conserve sa place dans la stratégie thérapeutique, comme option thérapeutique dans la classe des inhibiteurs de protéases, pour les patients infectés par le VIH-1, naïfs ou en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux (y compris les patients lourdement prétraités).

Au total, la mise à disposition d'une nouvelle forme galénique représentée par une suspension buvable de darunavir permet une utilisation élargie en pédiatrie dès l'âge de 3 ans chez les enfants pesant plus de 15 kg et constitue un complément de gamme pour certains patients ne pouvant avaler les comprimés.

¹² EPAR PREZISTA du 19 juillet 2012 pages 22/39, 27/39

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Suspension buvable

► L'affection concernée par cette spécialité 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.
► En association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est favorable
► Il existe des alternatives thérapeutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase. Chez l'enfant prétraité de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg, ces alternatives sont peu nombreuses.

► 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 prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant entre 15 et 20 kg), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints par le VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

PREZISTA solution buvable présente une forme galénique adaptée au traitement de l'infection par le VIH chez l'enfant. Compte tenu du faible nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles chez les enfants, au vu des données disponibles de tolérance et du profil de résistance, il est attendu de PREZISTA un impact modéré sur la morbi-mortalité liée à l'infection VIH chez les enfants infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV.

En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif d'enfants inclus dans l'étude de phase II et de l'hétérogénéité de leur profil.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le darunavir (PREZISTA) solution buvable, dans cette indication.

► Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.

Le service médical rendu de ces spécialités est important

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans les indications AMM.

10.1.2 Comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg dans l'extension d'indication des enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg

► 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 favorable
- Chez l'enfant prétraité de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg, les alternatives thérapeutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase alternatives sont peu nombreuses.

■ 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 prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 3 ans et pesant entre 15 et 20 kg), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints par le VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de PREZISTA comprimé par rapport aux alternatives existantes sur la morbi-mortalité des enfants traités. En l'absence de donnée, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le darunavir (PREZISTA) comprimé, dans cette indication.

■ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu de ces spécialités est important

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants pré-traités, de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg.

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

- Solution Buvable :

- ✓ Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants de 3 à 6 ans pesant au moins 15kg prétraités

Compte tenu :

- de la réponse immuno-virologique, comparable à celle décrite dans la population adulte,
- du profil de tolérance favorable;
- du nombre limité d'alternatives thérapeutiques parmi les inhibiteurs de protéase en pédiatrie,
- La Commission considère que la spécialité PREZISTA solution buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, conserve 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 prétraités par des ARV, âgés de 3 à 6 ans et pesant au moins 15 kg.

- ✓ Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants de plus 6 ans, adolescent prétraités et adulte.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques dont la forme comprimée de PREZISTA,

La Commission considère que la spécialité PREZISTA solution buvable, co-administré avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu : ASMR V (inexistante) dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'enfant et adolescent de plus 6 ans prétraité et chez l'adulte.

- Comprimés à 75, 150, 300, 600mg :

Dans l'extension d'indication des formes comprimées chez la population pédiatrique de 3 à 6 ans pesant entre 15 et 20 kg préalablement prétraitée la commission considère que les spécialités PREZISTA, co-administrée avec une faible dose de ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)

010.3 Population cible

« Grâce au traitement préventif de la transmission mère-enfant durant la grossesse, pas plus de 10 à 15 nouveaux nés infectés par le VIH sont diagnostiqués chaque année en France. On estime à 1 500 le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH¹³]. Dans l'avis de la Commission de la Transparence relatif à la spécialité APTIVUS 100mg/ml solution buvable, le nombre d'enfants prétraités en situation d'échec virologique (charge virale supérieure à 1 000 copies/ml) a été estimé à 425 en France¹⁴. Par ailleurs, selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE), les enfants âgés de 3 à 6 ans représentaient environ un tiers (30%) des enfants issus de la population générale (≤ 12 ans) au 1^{er} janvier 2012¹⁵.

¹³ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010 sous la direction du Pr Patrick Yeni – page 186

¹⁴ Commission de la Transparence. Avis du 10 mars 2010 relatif à la spécialité APTIVUS 100mg/ml solution buvable

¹⁵ Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques. Pyramide des âges au 1er janvier 2012. www.insee.fr (consulté le 30 juillet 2012)

*Par extrapolation, la population pouvant bénéficier d'un traitement par PREZISTA suspension buvable est ainsi estimée à **environ 130 patients** en France. »*

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de PREZISTA, suspension buvable dans les indications et aux posologies de l'AMM et de PREZISTA, comprimés à 75, 150, 300 et 600 mg dans l'extension d'indication des enfants âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 15 et 20 kg à la posologie de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :

Rappel des niveaux d'ASMR de PREZISTA octroyés par la Commission de la transparence par chronologie et par présentation

Présentation de PREZISTA	Indication	Date de l'avis CT (ASMR)	ASMR- argumentaire
300 mg	adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase	4 juillet 2007 ASMR III	En association à d'autres antirétroviraux, par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), PREZISTA (co-administré avec le ritonavir) a présenté les caractéristiques suivantes dans le cadre de 2 études cliniques de phase II b à 24 semaines de traitement et dont les résultats ont été groupés, : - une efficacité virologique supérieure - une tolérance comparable Des données complémentaires d'efficacité virologique ont suggéré le maintien de la réponse virologique à 48 et à 72 semaines. En l'attente des résultats d'une étude clinique de phase III en cours de finalisation, la Commission estime que PREZISTA, co-administré avec le ritonavir, en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant : - des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase, - un profil génotypique incluant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/T/S, 84V ou 90M.
400 mg	adultes naïfs de traitement antirétroviral	10 juin 2009 ASMR IV	Au vu des données disponibles chez les patients naïfs (étude ARTEMIS : TMC114-C211), PREZISTA (darunavir) co-administré avec une faible dose de ritonavir, présente notamment les caractéristiques suivantes par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) : - une efficacité immuno-virologique non-inférieure, avec une réponse virologique plus favorable dans le sous-groupe des patients avec une charge virale $\geq 100\ 000$ copies/ml, - un profil de tolérance lipidique plus favorable, cependant sans conséquence démontrée sur le risque cardiovasculaire, - une moindre incidence de la diarrhée. A noter que, chez la plupart des patients traités avec le lopinavir/ritonavir, la formulation « capsules molles » a été utilisée jusqu'à S48, avant que les comprimés ne soient disponibles,

			- un schéma d'administration simplifié (en 1 prise au lieu de 2 prises par jour) nécessitant cependant une contrainte, la prise séparée du ritonavir qui doit être conservé au réfrigérateur. En conséquence, PREZISTA (darunavir), co-administré avec une faible dose de ritonavir, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique par rapport à KALETRA dans la population limitée des patients naïfs pris en charge à un stade évolué de l'infection (CV $\geq 100\ 000$ copies/ml).
300 mg	adultes modérément prétraités	10 juin 2009 ASMR IV	Au vu des données disponibles (étude TITAN), PREZISTA (darunavir) co-administré avec une faible dose de ritonavir, présente notamment les caractéristiques suivantes par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) : - une efficacité virologique supérieure, cependant la quantité d'effet a été modeste, - une efficacité immunologique similaire, - un profil de tolérance lipidique et digestif comparable. En conséquence, PREZISTA (darunavir), co-administré avec une faible dose de ritonavir, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique par rapport à KALETRA dans la population des patients modérément prétraités.
600 mg	chez les adultes prétraités, y compris les patients lourdement prétraités	10 juin 2009 ASMR V	L'AMM de PREZISTA 600 mg a été obtenue sur la base d'une étude de bioéquivalence versus PREZISTA 300 mg. PREZISTA 600 mg est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à PREZISTA 300 mg (ASMR V). La Commission souligne que cette spécialité contribuera à simplifier les modalités d'administration.
300 mg, 600 mg, 75 mg et 150 mg	enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg	2 décembre 2009 ASMR III	- <u>Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants/adolescents prétraités</u> 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

75 mg et 150 mg	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	ASMR V	prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant au moins 20 kg. - <u>Dans la prise en charge du VIH-1 chez les adultes prétraités y compris lourdement prétraités</u> 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.
400 mg	adultes pré-traités par des antirétroviraux sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l	14 décembre 2011 ASMR V	En dépit de la simplification du schéma d'administration comparée aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg), compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que PREZISTA 400 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux (ARV) sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/l. Dans cette population, elle constitue un complément de gamme.