



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1^{er} juillet 2015

INTELENCE 25 mg, comprimés

Flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 268 876 2 9)

INTELENCE 100 mg, comprimés

Flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 387 426 0 2)

INTELENCE 200 mg, comprimés

Flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 219 466 9 7)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	étravirine
Code ATC (2014)	J05AG04 (inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« En association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans pré-traités par des antirétroviraux ». Cf. rubrique 3.1

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	INTELENCE 100 mg, comprimé : 28 août 2008 INTELENCE 200 mg, comprimé : 24 novembre 2011 INTELENCE 25 mg, comprimé : 6 mars 2013 Rectificatifs d'AMM : - 20/11/2013 (levée du caractère conditionnel de l'AMM). - 13/01/2014 (ajout de l'interaction avec le bocéprévir).	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament inscrit sur la liste de « rétrocession »	
Classement ATC	J J05 J05A J05AG J05AG04	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Médicaments à action directe sur le virus Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse étravirine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 11/08/2009 par arrêté du 23/07/2009 (JO du 11/08/2009).

L'AMM initiale d'INTELENCE était limitée au traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 pré-traités (**avis de la CT du 07/01/2009**). Ces indications ont été par la suite élargies aux enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans pré-traités (**avis de la CT du 06/11/2013**).

Dans les différents avis, la Commission a considéré que le SMR d'INTELENCE était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans pré-traités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP).

L'indication chez les adultes est fondée sur les analyses à 48 semaines de 2 essais de phase III chez des patients lourdement pré-traités dans lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir.

L'indication chez les enfants et adolescents est basée sur les analyses à 48 semaines d'un essai de phase II avec un seul bras de traitement, conduit chez des enfants et adolescents pré-traités par des antirétroviraux (voir rubrique 5.1 du RCP)»

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

Depuis l'inscription de la spécialité INTELENCE 25 mg (avis du 6 novembre 2013), aucune nouvelle donnée chez l'enfant n'est disponible. Les données présentées ci-après ne concernent que la population adulte.

04.1 Efficacité

Depuis le dernier examen d'INTELENCE (étravirine) par la Commission de la Transparence, les nouvelles données disponibles chez l'adulte sont les suivantes :

- Les résultats à 96 semaines¹ des études DUET-1 et DUET-2, dont les résultats à 24 semaines ont été analysés par la commission (avis de la CT du 07/01/2009) lors de l'examen de la demande initiale d'inscription. Les résultats combinés de ces études à 48 semaines ont été examinés par la Commission à l'occasion de l'inscription d'INTELENCE 200 mg (Avis du 11 avril 2012). Ces résultats ont été confirmés dans l'analyse des données à 96 semaines sur le critère principal de jugement (ARN VIH-1 < 50 copies/ml) : 57,4% dans le groupe étravirine versus 36,3% dans le groupe placebo ((p<0,0001). A noter que dans ces études, les traitements étaient associés à un traitement de base optimisé (TBO) comprenant l'inhibiteur de protéase boosté (darunavir/ritonavir) + au minimum 2 antirétroviraux (inhibiteur(s) nucléosidique(s) avec ou sans enfuvirtide).
- Etude TMC125IFD0000003 : étude observationnelle rétrospective, ayant évalué l'efficacité antirétrovirale et les données de résistance d'un traitement par étravirine, associé à un traitement optimisé, selon qu'il comportait le darunavir ou un autre inhibiteur de protéase boosté, chez 1 115 patients pré-traités. Les résultats de cette étude confortent ceux observés dans les études cliniques.
- Essai TRIO (étude ANRS)², ayant montré une réponse virologique satisfaisante d'un traitement antirétroviral comportant raltégravir, étravirine, darunavir/ritonavir en association à un traitement optimisé à base d'inhibiteurs nucléo(t)sidiques de la transcriptase inverse chez des patients infectés par le virus VIH-1, en échec à un traitement antérieur et infectés par un virus multirésistant.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Les données issues des études cliniques, ainsi que les données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 28 mars 2013 au 27 septembre 2013) présentées par le laboratoire ne montrent pas de nouveau signal de sécurité d'emploi.

Le profil de tolérance d'INTELENCE est conforme aux données déjà examinées par la Commission de la Transparence.

Depuis le dernier examen par la Commission (RCP du 6 mars 2013), aucune modification des rubriques 4.1 du RCP (indications thérapeutiques), 4.2 (posologie et mode d'administration), 4.3 (contre-indications) n'est intervenue.

Un seul ajout aux rubriques 4.4 (mises en garde et précautions d'emploi) et 4.8 (effets indésirables) est à signaler, venant compléter le syndrome de restauration immunitaire par la mention suivante : « Des maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition

¹ Girard et coll. Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of étravirine: further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest. HIV Med. 2012 ; 13 (7) : 427-35.

² Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et Al. ANRS 139 TRIO Trial Group. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. Clin Infect Dis 2009;49(9):1441-9.

décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement. », mention commune à tous les antirétroviraux. Le deuxième ajout à la rubrique 4.5 (interactions avec d'autres médicaments) concerne les données d'interaction avec le bocéprévir et des conclusions cliniques : « Une surveillance clinique et biologique renforcée de la suppression virologique du VIH et du VHC est recommandée en cas d'association ». Cf. RCP pour plus de précisions.

04.3 Modification du Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques mentionnés dans le PGR ont été récemment actualisés :

- Risques identifiés importants : ajout des «interactions médicamenteuses» afin d'être cohérent avec l'information du RCP,
- Risques potentiels importants : ajout à la demande du comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) du «syndrome de restauration immunitaire» mentionné dans les sections 4.4 et 4.8 du RCP.

Au total les risques suivant figurent dans la dernière version du PGR (version 9 au 19 novembre 2013) :

- Risques identifiés importants :
 - o Rash/ réactions cutanées sévères
 - o Réactions d'hypersensibilité sévères incluant le DRESS
 - o Hépatotoxicité
 - o Pancréatite
 - o Hyperlipidémie
 - o Manifestations artérielles coronaires
 - o Développement de résistance au médicament
 - o Interactions médicamenteuses
- Risques potentiels importants
 - o Surdosage par erreur médicamenteuse
 - o Syndrome de restauration immunitaire

En dehors de l'information produit, aucune mesure de minimisation additionnelle n'est requise.

04.4 Données d'utilisation/de prescription

Il n'y a pas de données d'utilisation disponibles pour INTELENCE chez l'enfant. Les données d'utilisation présentées ne concernent que les patients adultes.

Selon les données IMS-EPPM (CMA 2014), INTELENCE a fait l'objet de 5 803 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Les données d'utilisation selon la base de données FHDH³ sont présentées dans le tableau 1 et ne concernent que les patients adultes. Ces données montrent qu'INTELENCE est principalement utilisé chez le patient prétraité.

³ Base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH.

Tableau 1 : Données d'utilisation chez les patients adultes selon la base de données FHDH

	2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients inclus dans la base	44 600	100	44 123	100	42 116	100	42 068	100
Tous patients ETR	983	1,7	1 775	3,2	2 238	4,2	2 597	5,6
<i>Naïfs</i>	5		37		31		28	
<i>Prétraités</i>	978		1738		2207		2569	

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH-1 et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 6 novembre 2013 », la place d'INTELENCE dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

L'étravirine (INTELENCE) est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) fréquemment actif sur les virus résistant aux premiers INNTI (éfavirenz et/ou névirapine).

En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux, il constitue, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à < 18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Les résistances croisées avec les autres INNTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de mutation diminuant la sensibilité virale à cette molécule. De très rare cas d'éruption sévère dont des syndromes de Lyell et des syndromes de DRESS ou hypersensibilité sévère (rash, éosinophilie et plus ou moins associées adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle) ont été rapportés dans un délai de 3 à 6 semaines après le début de l'étravirine, renforçant les précautions de surveillance nécessaires à l'initiation du traitement. Les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les sujets de sexe féminin (cf. RCP).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 7 janvier 2009 et du 6 novembre 2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 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 un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les adultes et chez les enfants et adolescents, à partir de l'âge de 6 ans, prétraités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INTELENCE reste important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 100%

05.2 Recommandations de la Commission

▀ Conditionnements

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