



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 décembre 2017

rilpivirine

EDURANT 25 mg, comprimé pelliculé

Flacon de 30 1 (CIP : 34009219 4729 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J05AG05 (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	Renouvellement d'inscription Extension d'indication en pédiatrie : «patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq$ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 ». Le laboratoire Janssen ne sollicite pas l'inscription dans cette dernière population. Néanmoins, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission doit se prononcer dans la totalité de l'indication de l'AMM.
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	EDURANT, en association avec 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 des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq$ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 28 novembre 2011 (procédure centralisée) Rectificatif du 20.11.2015 : extension d'indication en pédiatrie à partir de 12 ans.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 J anti-infectieux à usage systémique J05 antiviraux à usage systémique J05A antiviraux à action directe J05AG inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse J05AG05 rilpivirine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité inscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 24/08/2012 (JO du 23/08/2012).

EDURANT est un médicament antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dont le principe actif est la rilpivirine.

Cette spécialité a été inscrite en 2012 dans le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml d'ARN du VIH-1 ».

Dans son avis d'inscription du 9 mai 2012, la commission de la Transparence a attribué à EDURANT :

- un SMR important en association à d'autres antirétroviraux dans la population de l'AMM restreinte aux patients pour lesquels un traitement par efavirenz n'est pas approprié et un SMR insuffisant dans les autres populations de l'AMM.
- une ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml.

EDURANT a également obtenu, le 20.11.2015, une extension d'indication chez les adolescents à partir de 12 ans. Le laboratoire Janssen ne sollicite pas l'inscription dans cette dernière population ; cette spécialité faisant actuellement l'objet d'un développement spécifique chez l'enfant et l'adolescent avec une galénique adaptée qui fera l'objet d'un dépôt en AMM en 2020. Néanmoins, dans le cadre du renouvellement d'inscription, la Commission doit se prononcer dans la totalité de l'indication de l'AMM.

A noter que la rilpivirine entre dans la composition de deux autres combinaisons fixes d'ARV en 1 cp/jour (spécialités EVIPLERA et ODEFSEY), qui sont préférentiellement utilisées lorsque la prescription de la rilpivirine est envisagée dans le cadre d'une trithérapie. Aussi, EDURANT est très peu utilisé dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres ARV.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« EDURANT, en association avec 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 des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq$ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.

Un test de résistance génotypique doit guider l'utilisation d'EDURANT ».

04 POSOLOGIE

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

Posologie

La posologie recommandée d'EDURANT est d'un comprimé à 25 mg pris une fois par jour. EDURANT **doit être pris avec un repas** (voir rubrique 5.2 du RCP).

Adaptation de dose

Chez les patients qui reçoivent de façon concomitante de la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être augmentée à 50 mg (deux comprimés de 25 mg chacun) une fois par jour. A la fin de la Co-administration avec la rifabutine, la dose d'EDURANT doit être diminuée à 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5 du RCP).

Oubli d'une dose

Si un patient oublie une dose d'EDURANT dans les 12 heures suivant l'horaire de la prise habituelle, il doit prendre dès que possible EDURANT avec un repas et poursuivre le schéma posologique normal. Si un patient oublie une dose d'EDURANT plus de 12 heures après l'horaire de la prise habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais poursuivre le traitement selon le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures suivant la prise du médicament, un autre comprimé d'EDURANT doit être pris avec un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures suivant la prise du médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose d'EDURANT avant la prochaine dose normalement prévue..

Populations particulières

Personnes âgées

L'information disponible sur l'utilisation d'EDURANT chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP). EDURANT doit être utilisé avec précaution dans cette population.

Insuffisance rénale

EDURANT a été principalement étudié chez les patients ayant une fonction rénale normale. Aucune adaptation posologique de la rilpivirine n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, la rilpivirine doit être utilisée avec précaution. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou d'une maladie rénale terminale, l'association de la rilpivirine avec un inhibiteur puissant du CYP3A (par exemple, inhibiteur de la protéase du VIH boosté par le ritonavir) ne doit être utilisée que si le bénéfice attendu est supérieur au risque (voir rubrique 5.2 du RCP).

Le traitement par la rilpivirine a entraîné une augmentation faible et précoce des taux sériques moyens de créatinine, qui sont restés stables au cours du temps. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir rubrique 4.8).

Insuffisance hépatique

Les informations concernant l'utilisation d'EDURANT chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B) sont limitées. Aucune adaptation posologique d'EDURANT n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. EDURANT doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. EDURANT n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). Par conséquent, EDURANT n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'EDURANT chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Grossesse

Des expositions plus faibles à la rilpivirine ont été observées au cours de la grossesse, par conséquent la charge virale doit être étroitement surveillée. Une autre alternative serait d'envisager un changement de traitement antirétroviral (voir rubriques 4.4, 4.6, 5.1 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration

EDURANT doit être pris par voie orale, une fois par jour **avec un repas** (voir rubrique 5.2 du RCP). Il est recommandé d'avaler en entier le comprimé pelliculé avec de l'eau et de ne pas le mâcher ni l'écraser. »

05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	9 mai 2012 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	EDURANT, en association avec 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 des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml d'ARN du VIH-1. Cette indication est basée sur les données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 48 semaines de deux études de phase III, randomisées, contrôlées et en double aveugle menées chez des patients naïfs de traitement ainsi que sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité à 96 semaines d'une étude de phase IIb menée chez des patients naïfs de traitement.
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	En dépit d'un profil de tolérance globalement plus favorable que celui de l'efavirenz, compte-tenu des incertitudes sur la barrière génétique de résistance et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'efavirenz, la Commission considère qu'EDURANT n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml.
Place dans la stratégie thérapeutique	Du fait de la barrière génétique de la rilpivirine dont la supériorité par rapport à celle de l'efavirenz n'a pas été démontrée, son utilisation chez les patients naïfs et avec une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml doit être limitée aux situations où un traitement par efavirenz n'est pas approprié : notamment chez des patients avec des antécédents de troubles neuro-psychiatriques ou d'intolérance médicamenteuse.

Population cible	La population cible d'EDURANT® correspond, conformément à l'indication de son AMM, aux patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ARV pour leur infection. Compte-tenu de sa place dans la stratégie thérapeutique, la population cible d'EDURANT sera très inférieure à 1000 patients.
Etudes demandées	La Commission prend note de l'étude observationnelle de cohorte mise en place dans le cadre du plan de gestion du risque afin d'évaluer l'émergence des résistances liées au traitement par la rilpivirine, et souhaite une réévaluation du dossier dans un délai maximum de 2 ans au vu des données complémentaires issues de cette étude.

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

06.1 Efficacité

6.1.1 Efficacité dans le cadre du renouvellement d'inscription chez l'adulte

Le laboratoire a présenté :

- les données à 96 semaines des études ECHO et THRIVE (analyse groupées)^{1,2} ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme de la rilpivirine 25 mg vs efavirenz 600 mg, dont les résultats à 48 semaines ont été analysés par la Commission lors de la demande d'inscription,
- les résultats à 48 semaines et 96 semaines d'une étude de phase IIIb (étude STaR), contrôlée, ouverte, ayant pour objectif de comparer l'efficacité et la tolérance de l'association fixe rilpivirine/emtricitabine/ténofovir (RPV/FTC/TDF) à l'association fixe efavirenz/emtricitabine/ ténofovir (EFV/FTC/TDF) chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement^{3,4}.
- Une méta-analyse comparant l'efficacité à 48 semaines de la rilpivirine (RPV) par rapport à l'efavirenz (EFV) dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement⁵.

Ces données confortent la non-infériorité de la rilpivirine versus efavirenz, en association à 2 INTI, en termes d'efficacité virologique (charge virale indétectable < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 confirmée) à 96 semaines de traitement chez les patients naïfs de traitement. En revanche, le taux de succès virologique était moins bon avec la rilpivirine en cas de CV supérieure à 5 log copies/mL et de CD4 inférieur à 200/mm³. En cas d'échec virologique sous rilpivirine, les virus isolés présentaient plus souvent des mutations de résistance aux autres INNTI et à emtricitabine/lamivudine et ténofovir qu'après échec sous efavirenz. De plus en cas de résistance à la rilpivirine, une résistance croisée aux autres INNTI (étravirine, efavirenz, névirapine) est généralement observée.

¹ Behrens G, Rijnders B, Nelson M, et al. Rilpivirine Versus Efavirenz with Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-Naive HIV-1-Infected Patients with HIV-1 RNA ≤ 100,000 Copies/mL: Week 96 Pooled ECHO/THRIVE Subanalysis. AIDS Patient Care STDS. 2014 A;28(4):168-75.

² Molina J-M, Clumeck N, Orkin C et al. Week 96 analysis of rilpivirine or efavirenz in HIV-1-infected patients with baseline viral load ≤ 100 000 copies/mL in the pooled ECHO and THRIVE phase 3, randomized, double-blind trials. HIV Med. 2014;15(1):57-62

³ Cohen C, Wohl D, Arribas JR, Henry K, van Lunzen J, Bloch M, et al. Week 48 results from a randomized clinical trial of rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate vs. efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naive HIV-1-infected adults. AIDS 2014 Apr 24;28(7):989-97.

⁴ Van Lunzen J, Antinori A, Cohen CJ, et al. Rilpivirine vs. efavirenz-based single-tablet regimens in treatment-naive adults: week 96 efficacy and safety from a randomized phase 3b study. AIDS 2016 ; 30(2):251-9.

⁵ Li SL, Xu P, Zhang L, et al. Effectiveness and Safety of Rilpivirine, a Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor, in Treatment-Naive Adults Infected with HIV-1: A Meta-analysis. HIV Clin Trials 2014;15(6):261-8.

Les résultats de l'analyse à 48 semaines et à 96 semaines issus des données groupées des études ECHO et THRIVE chez les patients traités par la rilpivirine et chez les patients traités par l'éfavirenz sont intégrées dans le RCP en vigueur (Cf. tableau 1 et 2 extraits du RCP en vigueur).

Tableau 1 : Résultats virologiques chez les sujets adultes dans les études ECHO et THRIVE (Données compilées des analyses à la semaine 48 (principale) et à la semaine 96 ; ITT-TLOVR*)

	Résultats de l'analyse à 48 semaines			Résultats de l'analyse à 96 semaines		
	Rilpivirine + TO N=686	Efavirenz + TO N=682	Différence [IC à 95%]	Rilpivirine + TO N=686	Efavirenz + TO N=682	Différence [IC à 95%]
Réponse virologique (ARN VIH-1 < 50 copies/ml)§#	84,3% (578/686)	82,3% (561/682)	2,0 [-2,0; 6,0]	77,6% (532/686)	77,6% (529/682)	0 [-4,4; 4,4]
Échec virologique total et en fonction de la charge virale (CV) à l'inclusion (copies/ml) †						
Total	9,0% (62/686)	4,8% (33/682)	ND	11,5% (79/686)	5,9% (40/682)	ND
CV ≤ 100 000	3,8% (14/368)	3,3% (11/330)	ND	5,7% (21/368)	3,6% (12/329)	ND
CV > 100 000	15,1% (48/318)	6,3% (22/352)	ND	18,2% (58/318)	7,9% (28/353)	ND
Réponse virologique en fonction de la charge virale à l'inclusion (copies/ml)						
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 [1,6; 11,5]	84,0% (309/368)	79,9% (263/329)	4,0 [-1,7; 9,7]
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 [-9,8; 2,5]	70,1% (223/318)	75,4% (266/353)	-5,2 [-12,0; 1,5]
Réponse virologique en fonction du taux de CD4 à l'inclusion (x 10⁶ cellules/l)						
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 [-43,0; 0,5]	55,9% (19/34)	69,4% (25/36)	-13,6 [-36,4; 9,3]
≥ 50-< 200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 [-9,3; 6,7]	71,1% (138/194)	74,9% (131/175)	-3,7 [-12,8; 5,4]
≥ 200-< 350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 [-1,2; 10,2]	80,5% (252/313)	79,5% (244/307)	1,0 [-5,3; 7,3]
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 [-0,3; 15,0]	85,4% (123/144)	78,7% (129/164)	6,8 [-1,9; 15,4]
En fonction de l'INTI du traitement optimisé						
Ténofovir/emtricitabine	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 [-3,4; 5,5]	76,9% (423/550)	77,3% (422/546)	-0,4% [-5,4; 4,6]
Zidovudine/lamivudine	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 [-3,6; 16,7]	81,2% (82/101)	76,7% (79/103)	4,5% [-6,8; 15,7]
Abacavir/lamivudine	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 [-12,7; 20,1]	77,1% (27/35)	84,8% (28/33)	-7,7% [-26,7; 11,3]

Extrait du RCP en vigueur

N = Nombre de sujets par groupe de traitement. ND=non déterminé

* Intention de traiter, délai de perte de la réponse virologique.

§ Sujets ayant atteint une réponse virologique (deux charges virales consécutives < 50 copies/ml) et l'ayant maintenue jusqu'à la semaine 48/96.

Différence prédite des taux de réponse (IC à 95%) pour l'analyse à 48 semaines : 1,6% (-2,2%; 5,3%) et pour l'analyse à 96 semaines : -0,4% (-4,6%; 3,8%) ; valeurs de p < 0,0001 (non-infériorité à une marge de 12%) pour les 2 analyses avec un modèle de régression logistique, comprenant les facteurs de stratification et le type d'étude.

† L'échec virologique dans l'analyse d'efficacité compilée comprend les sujets avec rebond (charge virale confirmée ≥ 50 copies/ml après avoir été répondeurs) ou ceux n'ayant jamais répondu (pas de charge virale confirmée < 50 copies/ml, traitement en cours ou arrêté en raison du manque ou de la perte d'efficacité).

Tableaux 2 : Résultats des tests de résistance en fonction du traitement INTI optimisé utilisé (données compilées des études ECHO et THRIVE de l'analyse de la résistance à 96 semaines)

	ténofovir/ emtricitabine	zidovudine/ lamivudine	abacavir/ lamivudine	Tous*
Traitement par rilpivirine				
Résistance# à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	6,9 (38/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,4 (44/686)
Résistance à rilpivirine % (n/N)	6,5 (36/550)	3,0 (3/101)	8,6 (3/35)	6,1 (42/686)
Traitement par éfavirenz				
Résistance à emtricitabine/lamivudine % (n/N)	1,1 (6/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,3 (9/682)
Résistance à éfavirenz % (n/N)	2,4 (13/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,5 (17/682)

Extrait du RCP en vigueur

* Le nombre de patients en échec virologique et avec des génotypes à l'inclusion et au moment de l'échec était de 71, 11, et 4 pour la rilpivirine et 30, 10 et 2 pour l'éfavirenz, associés respectivement à : ténofovir/emtricitabine, zidovudine/lamivudine et abacavir/lamivudine.

Une résistance était définie comme l'émergence d'une mutation associée à une résistance lors d'un échec.

6.1.2 Etude dans la sous-population des patients adolescents (12 à 18 ans)

L'efficacité a été évaluée dans une étude de phase II (TMC278-C213), non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de la rilpivirine 25 mg une fois par jour, en association à un traitement optimisé (TO) sélectionné par l'investigateur contenant deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), chez des sujets adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg. Cette analyse a inclus 36 patients qui ont terminé l'étude après au moins 48 semaines de traitement ou ont arrêté plus tôt.

Les 36 sujets avaient un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 12 à 17 ans), et 55,6% étaient des femmes, 88,9% étaient noirs et 11,1% étaient asiatiques. Le taux médian initial d'ARN du VIH-1 était de 4,8 log₁₀ copies par ml et le taux médian initial de cellules CD4+ était de 414 x 10⁶ cellules/l (intervalle : 25 à 983 x 10⁶ cellules/l).

La réponse virologique (proportion de sujets avec une charge virale ARN du VIH-1 < 50 copies/ml à la semaine 48) a été de 72,2% (26/36). La réponse virologique a été plus fréquente chez les sujets avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml (78,6%, 22/28) que chez ceux ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml (50,0%, 4/8). La proportion d'échecs virologiques a été de 22,2% (8/36). La proportion d'échecs virologiques a été moins fréquente chez les sujets avec une charge virale initiale ≤ 100 000 copies/ml (17,9%, 5/28) que chez ceux ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml (37,5%, 3/8). Des mutations de résistance à la rilpivirine ont été observées chez 62,5% (5/8) des sujets en échec virologique. Chez 4 de ces 5 sujets, une résistance aux INTI a également été observée. A la semaine 48, l'augmentation moyenne du taux de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion était de 201,2 x 10⁶ cellules/l.

06.2 Tolérance/Effets indésirables

Population adulte :

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 28 novembre 2011 au 19 mai 2015). Au cours de cette période, le profil de tolérance de la rilpivirine est resté similaire au profil connu du produit.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques suivantes, notamment la variation d'AMM du 24.10.2012 concernant les données à 96 semaines des études cliniques et la variation d'AMM du 20.11.2015 concernant l'extension d'indication à la population pédiatrique à partir de 12 ans (cf RCP :

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_Product_Information/human/002264/WC500118874.pdf :

- 4.1 Indications thérapeutiques,
- 4.2 Posologie et mode d'administration,
- 4.3 Contre-indications,
- 4.4 Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi,
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions,
- 4.8 Effets indésirables,
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques,

Population pédiatrique :

► L'évaluation de la sécurité d'emploi est basée sur l'analyse à 48 semaines de l'étude de Phase 2 TMC278-C213, en ouvert et avec un seul bras, dans laquelle 36 patients adolescents infectés par le VIH-1 et naïfs de tout traitement antirétroviral, pesant au moins 32 kg ont reçu la rilpivirine (25 mg une fois par jour), en association avec d'autres agents antirétroviraux. La durée médiane d'exposition chez les patients était de 63,5 semaines. Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison des effets indésirables. Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié en comparaison à ceux observés chez les adultes.

La majorité des effets indésirables a été de grade 1 ou 2. Les effets indésirables les plus fréquents (tous grades confondus, supérieurs ou égaux à 10%) ont été : céphalées (19,4%), dépression (19,4%), somnolence (13,9%), et nausées (11,1%). Aucune anomalie biologique des ASAT/ALAT de grades 3-4, ni d'effet indésirable de type élévation des transaminases de grades 3-4 n'a été rapporté.

La sécurité et l'efficacité de la rilpivirine chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Plan de gestion des risques (V6.2)

Les risques mentionnés dans le PGR ont été récemment actualisés :

- risques identifiés importants : diminution du cortisol dans le sang
- la dépression a été reclassifiée de risque potentiel important à risque identifié important, suite au versement des données des études ECHO et THRIVE à 96 semaines
- la lipodystrophie a été supprimée de la rubrique des risques potentiels importants

Niveaux de risque	Risques associés
Risques identifiés importants	Développement d'une résistance au médicament Dépression
Risques potentiels importants	Surdosage Utilisation hors-AMM (chez les adultes et chez la population pédiatrique) Troubles hémorragiques Cortisolémie diminuée
Informations manquantes	Enfants (<12 ans) Grossesse et femmes allaitants Personnes âgées (>65 ans) Patients avec une atteinte hépatique sévère (score de Child-Pugh C) Patients avec DFG_{creat} estimé <50 mL/min/1.73 m ² Patients recevant des schémas des traitements antirétroviraux non étudiés

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

06.3 Données d'utilisation/de prescription

6.3.1 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel Printemps 2017), EDURANT a fait l'objet 1 864 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

6.3.2 Etude observationnelle post-inscription DUS

Lors de la 1^{ère} évaluation d'EDURANT par la Commission de la Transparence, la demande suivante a été formulée :

« La Commission prend note de l'étude observationnelle de cohorte mise en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques afin d'évaluer l'émergence des résistances liées au traitement par la rilpivirine, et souhaite une réévaluation du dossier dans un délai maximum de 2 ans au vu des données complémentaires issues de cette étude ».

Le rapport DUS n°8, reçu par EuroSIDA (19 mai 2016-D42) est décrit ci-dessous.

Objectifs de l'étude DUS

L'étude observationnelle DUS « Drug Utilization Study » est une étude sur l'utilisation des spécialités contenant de la rilpivirine réalisée au sein de la cohorte EuroSIDA, regroupant 33 pays européens, l'Israël et l'Argentine.

L'objectif de cette étude est de suivre le bon usage des spécialités contenant de la rilpivirine et l'émergence de mutations associées à une résistance à la rilpivirine en conditions réelles d'utilisation. L'étude décrit de façon indifférenciée l'utilisation des deux spécialités contenant la rilpivirine, EDURANT (rilpivirine ; JANSSEN) et EVIPLERA (emtricitabine / rilpivirine / ténofovir disoproxil fumarate ; GILEAD) (Ces deux spécialités ont obtenu une AMM le 28 novembre 2011). L'étude DUS a été mise en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques d'EDURANT pour renseigner les points d'intérêts suivants :

- Risque identifié important de développement de résistance au médicament
- Risque potentiel important d'utilisation hors AMM chez les adultes et enfants
- Information manquante, sur la co-administration non étudiée avec d'autres antirétroviraux.

Il est prévu que 2 rapports d'étude soient produits chaque année par le groupe EuroSIDA et que l'étude soit poursuivie jusqu'à l'inclusion de 800 patients minimum dans chaque groupe. Tous les patients seront suivis 12 mois ou jusqu'à la survenue d'un échec virologique, ou jusqu'à ce qu'ils soient perdus de vue ou décédés. Un rapport définitif de l'étude sera rédigé et soumis aux Autorités en 2019.

Résultats de l'étude DUS

Les résultats (intermédiaires) des rapports DUS sont résumés et soumis à l'EMA dans le cadre des Periodic Safety Update Report (PSUR).

- **Résultats issus du 8^e rapport d'étude (daté du 19 mai 2016)**

Les résultats du 8^e rapport intermédiaire de l'étude sont datés du 19 mai 2016.

Les résultats des données observationnelles issues de la base EuroSIDA comprenaient les données depuis le début des inclusions ainsi que les visites de suivi jusqu'en mars 2016.

La population analysée était issue d'une cohorte de 18 091 patients provenant de 92 centres à travers 28 pays européens où la rilpivirine était commercialisée selon son AMM.

L'analyse présentée est celle réalisée pour les seuls pays européens dans lesquels la rilpivirine est autorisée avec l'indication de l'AMM européenne centralisée.

Description des patients traités

Depuis le 28 novembre 2011, 848 patients avaient débuté un traitement par rilpivirine (RPV) et 292 patients un traitement par éfavirenz (EFV).

La majorité des patients traités par RPV (98,6%) avait une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml (756/767 patients pour lesquels une mesure de la charge virale était disponible au cours des 6 mois précédant l'instauration du traitement). Parmi ces patients, la majorité (79,2%) avait une charge virale ≤ 50 copies/ml. Seul 15,3% (130/848) des patients étaient naïfs de traitement antirétroviral, dont 93,9% (108/115) avec une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml.

La durée médiane de suivi des patients a été :

- de 14,8 mois (IQR- écart interquartile : 7,2 – 23,0 ; extrêmes : 0 – 49,3) pour le groupe RPV, dont 79,0% (670/848) avec plus de 6 mois de suivi,
- de 25,4 mois (IQR : 13,9 – 23,0 ; extrêmes : 0 – 44,0) pour le groupe EFV, dont 91,4% (267/292) avec plus de 6 mois de suivi.

La durée médiane avant échec virologique a été de 12,1 mois (IQR : 5,0 – 21,4) pour les patients recevant RPV et 22,2 mois (IQR : 12,1 – 33,1) pour les patients recevant EFV.

Analyse du développement de résistance en cas d'échec virologique

Des données sur la résistance ne sont disponibles que chez un faible nombre de patients traités par la RPV ou EFV (8/23 patients en échec dans le groupe RPV versus 6/18 dans le groupe EFV avaient des données relatives à l'émergence de mutations associées à la résistance aux traitements), ce qui limite l'interprétation des données de cette étude. Parmi les patients ayant bénéficié d'un test génotypique de résistance :

- 4/8 patients sous RPV avaient au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI, 2/8 avaient au moins une mutation associée à une résistance à la RPV et 1/8 avait au moins une mutation associée à une résistance à l'EFV. Les mutations associées à une résistance aux INNTI retrouvées parmi les patients sous RPV sont les suivantes : V090I, K103N, E138K, V179L, V179T, M230I et M230L.
- 3/6 patients sous EFV avaient au moins une mutation associée à une résistance aux INNTI et 3/6 au moins une mutation associée à une résistance à la RPV. Les mutations retrouvées parmi les patients sous EFV sont les suivantes : K101E, E138A, Y181C et G190S.

En conclusion, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité, de tolérance et de résistance de la rilpivirine.

La rilpivirine a été non inférieure à l'éfavirenz, dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine), chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml d'ARN du VIH-1, avec un taux de succès virologique (charge virale indétectable < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1 confirmée) de 90% à 48 semaines et 85% à 96 semaines (études ECHO et THRIVE). En raison d'un nombre échecs virologiques plus élevé chez les patients ayant une charge virale $> 100\,000$ copies/ml d'ARN du VIH-1, la rilpivirine n'a pas d'AMM dans cette population. Son profil de tolérance est meilleur que celui de l'éfavirenz; en revanche elle n'offre aucun avantage en termes de barrière génétique de résistance et la résistance est croisée avec les autres INNTI.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

07.1 Dans le cadre du renouvellement d'inscription chez l'adulte

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 INTI + un troisième agent⁶ :

- Soit un INI : dolutégravir / elvitégravir / raltégravir
- Soit un INNTI : rilpivirine
- Ou un IP : darunavir + ritonavir

Place d'EDURANT

La spécialité EDURANT (rilpivirine) est option thérapeutique lorsque la prescription d'une trithérapie à base d'1 INNTI et 2 INTI est envisagée chez le patient dont le virus ne possède pas de mutations connues pour être associées à une résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et aux autres médicaments avec lesquels elle est associée, et présentant une charge virale $\leq 100\,000$ copies/mL d'ARN VIH 1.

La rilpivirine est formulée seule (EDURANT) et en association fixe en un comprimé par jour (ténofovirDF/emtricitabine/rilpivirine [EVIPLERA] ou ténofovir alafénamide/emtricitabine/rilpivirine [ODEFSEY]) et doit être prise au cours d'un repas. La prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons est contre-indiquée, celle des anti-H2 sera faite avec précaution en raison d'un risque de diminution de la concentration plasmatique de rilpivirine.

Par rapport aux autres INNTI actuellement disponibles, la rilpivirine présente un meilleur profil de tolérance neuropsychiatrique que l'éfavirenz. En matière de résistance, sa barrière génétique est faible, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r ou un INI tel que le dolutégravir, et la résistance est croisée avec les autres INNTI disponibles.

Compte tenu :

- de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport à l'association éfavirenz et emtricitabine/ténofovir DF,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques ayant un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance, avec une barrière génétique de résistance plus élevée, telles que des combinaisons à base d'INI ou d'IP/r,

la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, EDURANT représente une option thérapeutique de deuxième intention. Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la faible barrière génétique de résistance de la rilpivirine.

En pratique, EDURANT est très peu utilisé en raison de l'utilisation privilégiée de la combinaison fixe en 1 cp/j (EVIPLERA), lorsque la prescription d'un INNTI (rilpivirine) en association à 2 INTI (ténofovir DF/emtricitabine) est envisagée.

07.2 Dans la population pédiatrique

Le choix du traitement initial, selon le rapport Morlat 2013 actualisé en 2015⁷ est décrit dans le tableau 3.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r (darunavir/r, atazanavir/r ou lopinavir/r) sont privilégiées chez l'enfant. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte

⁶Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts – sous la direction du Professeur Philippe Morlat. Mai 2017. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-yih_initiation.pdf

⁷Recommandations du groupe d'experts, sous la direction du Pr Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2015 du rapport 2013.

de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix. Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'observance de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, l'éfavirenz est privilégié à la névirapine car associé à moins d'effets indésirables sévères et moins d'arrêts de traitement pour intolérance, malgré la survenue plus fréquente d'effets secondaires neuropsychologiques.

Tableau 3 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-infection à l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		< 3 ans	3-6 ans	6-12 ans	> 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5 ‡
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutégravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; **à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles

Source : Morlat P et al.

En conséquence, la place de la rilpivirine dans la stratégie thérapeutique de prise en charge de la population pédiatrique (enfants à partir de 12 ans) infectée par le VIH est très limitée.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

08.1 Service Médical Rendu

8.1.1 Infection par le VIH-1, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1

- ▮ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▮ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important, sous réserve d'une bonne observance du traitement en raison de la faible barrière génétique à la résistance de la rilpivirine.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- ▮ Il s'agit d'un médicament de seconde intention. La rilpivirine entre dans la composition de deux autres combinaisons fixes d'antirétroviraux en 1 cp/jour (spécialités EVIPLERA et ODEFSEY), qui sont préférentiellement utilisées lorsque la prescription de la rilpivirine est envisagée. Aussi, EDURANT est très peu utilisé dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres ARV.

▮ Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : EDURANT n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du VIH-1.

8.1.2 Infection par le VIH-1, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1

- ▮ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
 - ▮ Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients pédiatriques.
 - ▮ Le rapport efficacité effets/indésirables est mal établi dans cette population.
 - ▮ La place dans la stratégie thérapeutique est très limitée, en raison de la faible barrière génétique de résistance des INNTI (dont la rilpivirine), qui expose en cas de défaut d'observance ou en cas d'interaction au risque de sélection rapide de virus résistant non seulement aux médicaments utilisés mais à l'ensemble des INNTI de première génération (efavirenz, névirapine) et aux INTI (notamment lamivudine et emtricitabine) présents dans le schéma thérapeutique. Dans cette population, l'utilisation de cette spécialité doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'observance de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r.
- Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EDURANT :

- reste important, en association, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1».

- est important, en association, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez des patients âgés de 12 ans à 18 ans naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale $\leq 100\ 000$ copies/ml d'ARN du VIH-1 ».

► Taux de remboursement proposé : 100 %

09 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Selon le laboratoire, EDURANT fait actuellement l'objet d'un développement pédiatrique spécifique avec une galénique adaptée qui fera l'objet d'un dépôt de demande d'AMM en 2020.