



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 septembre 2018

darunavir

PREZISTA 75 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable

B/1 flacon de 200 mL (CIP : 34009 267 049 5 7)

PREZISTA 150 mg, comprimé pelliculé

B/240 (CIP : 34009 395 953 6 8)

PREZISTA 400 mg, comprimé pelliculé

B/60 (CIP : 34009 393 138 3 2)

PREZISTA 600 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 800 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 267 887 0 4)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J05AE10 (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<u>« PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable</u> 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 les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg. <u>PREZISTA 75 mg, PREZISTA 150 mg et PREZISTA 600 mg, comprimés pelliculés</u> 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/600 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités.
- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15kg.

PREZISTA 400 mg et 800 mg, comprimés pelliculés

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 400 mg/800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 40kg :

- naïfs de traitement antirétroviral (ARV)
- prétraités 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédures centralisées)	PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable : 24/10/2012 PREZISTA 75 mg et 150 mg, comprimés pelliculés : 23/06/2009 PREZISTA 400 mg et 600 mg, comprimés pelliculés : 29/01/2009 PREZISTA 800 mg, comprimés pelliculés : 14/01/2013 Derniers rectificatifs d'AMM : - Modification du 15/02/2018 : Mise à jour des données d'interactions médicamenteuses - Modification du 06/07/2018 : Ajout des données pharmacocinétiques de l'étude de phase 3b TMC114HIV3015 (données darunavir/cobicistat grossesse)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint
Classification ATC	2016 J antiinfectieux généraux a usage systémique J05 antiviraux à usage systémique J05A antiviraux à action directe J05AE inhibiteurs de protéase J05AE10 darunavir

02 CONTEXTE

Examen des spécialités PREZISTA réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 18/01/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 19/12/2012 et dans ses évaluations plus récentes du 03/04/2013, 28/05/2014 et 16/03/2016 (Extension d'indication en pédiatrie et mise à disposition de nouvelles présentations) la Commission a considéré que le Service Médical Rendu de PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir, restait important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les mêmes conditions.

Le cobicistat n'est actuellement pas commercialisé en France (seul ou associé au darunavir), l'indication de PREZISTA co-administré avec le cobicistat n'est donc pas concernée par la présente demande.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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 les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg.

PREZISTA, co-administré avec le cobicistat 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 les adultes.

Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec du cobicistat ou 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, PREZISTA 150 mg et PREZISTA 600 mg, comprimés pelliculés

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/600 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux (ARV), y compris les patients lourdement prétraités.
- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez la population pédiatrique 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 400 mg et 800 mg, comprimés pelliculés

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, co-administré avec le cobicistat 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 les patients adultes.

PREZISTA 400 mg/800 mg comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 40kg :

- naïfs de traitement antirétroviral (ARV)
- prétraités 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.

Lors de l'instauration d'un traitement par PREZISTA chez des patients prétraités par des ARV, l'utilisation de PREZISTA doit être guidée par un test de résistance génotypique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité :

- L'étude FLAMINGO^{1,2}, de phase IIIb comparative de non infériorité, randomisée ouverte dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité virologique du darunavir/ritonavir versus le dolutegravir, en association à TRUVADA (FTC/TDF) ou KIVEXA (ABC/3TC) chez des patients âgés de 18 ans ou plus infectés par le VIH et naïfs de traitement antirétroviral. Un des objectifs secondaires était d'évaluer le profil de tolérance aux 48^{ème} et 96^{ème} semaines de traitement.
- L'étude ACTG 5257^{3,4}, de phase III comparative randomisée ouverte dont l'objectif principal était de comparer l'efficacité virologique et la tolérance du darunavir/ritonavir à deux autres traitements (raltégravir et atazanavir/ritonavir) à 96 semaines de traitement chez des patients âgés de 18 ans ou plus infectés par le VIH et naïfs de traitement antirétroviral.
- L'étude ATADAR^{5,6}, de phase IV comparative randomisée ouverte dont l'objectif était de comparer la tolérance, ainsi que l'efficacité virologique (objectif secondaire), du darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir associé au TDF/FTC chez des patients âgés de 18 ans ou plus infectés par le VIH et naïfs de traitement antirétroviral.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité connu de ces spécialités.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de pharmacovigilance (PSUR couvrant la période du 24 décembre 2011 au 23 décembre 2014) ainsi que des données de tolérance issues d'études cliniques :

- L'étude ACTG 5260s^{7,8,9} randomisée multicentrique visant notamment à comparer les variations des bio-marqueurs de l'inflammation, de la réponse immunitaire, de la DMO ainsi

1 Clotet. B et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. Lancet 2014; 383: 2222–31

2 Molina et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study. Lancet HIV 2015; 2: e127–36

3 Lennox. JL et al. A Phase III Comparative Study of the Efficacy and Tolerability of Three Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naïve HIV-1-Infected Volunteers: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med. 2014; 161(7): 461–71.

4 Otofokun. I et al. Comparison of the Metabolic Effects of Ritonavir-Boosted Darunavir or Atazanavir Versus Raltegravir, and the Impact of Ritonavir Plasma Exposure: ACTG 5257. Clin Infect Dis 2015;60(12):1842–51

5 Martinez et al. Differential Body Composition Effects of Protease Inhibitors Recommended for Initial Treatment of HIV Infection: A Randomized Clinical Trial. Clin Infect Dis 2015;60(5):811–20

6 Martinez et al. Early lipid changes with atazanavir/ritonavir or darunavir/ritonavir. HIV Medicine 2014; 15: 330–8.

7 Brown et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. J Infect Dis 2015;212:1241–9.

8 Kelesidis et al. Changes in inflammation and immune activation with atazanavir-, raltegravir-, darunavir-based initial antiviral therapy: ACTG 5260s. Clin Infect Dis 2015;61(4):651–60

que de l'épaississement de l'intima-media carotidienne de trois traitements (TDF/FTC, ATZ/r ou DRV/r) chez des patients atteints de VIH de 18 ans ou plus naïfs de traitement par antirétroviraux.

- L'étude ATADAR^{5,6}, de phase IV comparative randomisée ouverte dont l'un des objectifs secondaires était de comparer l'influence sur les paramètres lipidiques du darunavir/ritonavir versus atazanavir/ritonavir associé au TDF/FTC chez des patients atteints de VIH et âgés de 18 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviraux.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées majoritairement relatives à l'association au cobicistat.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/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 printemps 2018), les spécialités PREZISTA ont fait l'objet de 7 910 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte^{10,11,12}. Le darunavir, co-administré avec le ritonavir, conserve sa place parmi les options préférentielles dans la stratégie thérapeutique de l'infection par le VIH chez l'adulte et chez l'enfant.

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 16/03/2018, 03/04/2013, 28/05/2014 et 16/03/2016 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'infection par le VIH 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, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première intention ou seconde intention selon les populations.

9 Stein J.H et al. A prospective, randomized clinical trial of antiretroviral therapies on carotid wall thickness: AIDS Clinical Trial Group Study A5260s. AIDS. 2015 ; 29(14): 1775–83

¹⁰ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Initiation d'un premier traitement antirétroviral – sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Avril 2018

¹¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts- Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH – sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Février 2018

¹² Saag MS et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults – 2018 Recommendations of the international antviral society-USA panel, JAMA.2018; 320 (4) : 379-396

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir, reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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