



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 mai 2019

étravirine

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

Code ATC	J05AG04 (inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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) ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : INTELENCE 100 mg, comprimé : 28 août 2008 INTELENCE 200 mg, comprimé : 24 novembre 2011 INTELENCE 25 mg, comprimé : 6 mars 2013	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Médicament inscrit sur la liste de « rétrocession »	
Classification ATC	2018 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 réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 11/08/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 1^{er} juillet 2015, la Commission a considéré que le SMR de INTELENCE était important dans l'indication de son 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) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

► Le laboratoire a fourni de nouvelles publications d'études de phase II ou IV (études observationnelles)^{1,2,3,4,5,6} qui confortent l'efficacité de l'étravirine dans les indications approuvées.

► Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Les données de pharmacovigilance présentées (PSUR couvrant la période du 28 septembre 2016 au 27 septembre 2017 et données de pharmacovigilance françaises sur la période du 30 juin 2013 au 1er octobre 2018) ainsi que les données de tolérance issues des études cliniques ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi de l'étravirine dans les indications approuvées. Néanmoins, selon l'étude EPPICC (The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration)⁷ réalisée chez l'enfant et l'adolescent (n = 177 sujets suivis pendant une durée médiane de 4,2 ans), incluant des données de 17 cohortes issues de 13 pays européens, les réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères semblent un peu plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte. L'incidence de syndromes de Steven-Johnson (2 cas ; 1,4%, IC_{95%} [0,2-4,7%]) possiblement associés à l'étravirine a été supérieure à celle rapportée chez l'adulte (< 0,1% selon le RCP). Une demande de modification de RCP renseignant ces nouvelles données de tolérance chez l'enfant et l'adolescent est en cours.

► Depuis le dernier examen par la Commission, un ajout à la rubrique 4.5 (interactions avec d'autres médicaments) concerne les données d'interaction avec les inhibiteurs de la protéase boostés par le cobicistat (atazanavir/cobicistat et darunavir/cobicistat) qui n'est pas recommandé. La co-administration de l'étravirine n'est pas recommandée avec les antiviraux à action directe du virus de l'hépatite C, elbasvir / grazoprevir, ou siméprévir, et pour le daclatasvir, la dose doit être augmentée.

► Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

¹ Allavena, C. et al. Long-term efficacy and safety of etravirine-containing regimens in a real-life cohort of treatment-experienced HIV-1-infected patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(5):392-8.

² Vingerhoets, J. et al. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med*. 2015 May;16(5):297-306.

³ DeJesus, E. et al. Efficacy and Safety of Lersivirine Versus Etravirine for the Treatment of HIV-1 Infection in Patients with Prior Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI) Use and Evidence of NNRTI Resistance: A Randomized Phase 2B Trial. *HIV Clin Trials*. 2014 Sep-Oct;15(5):209-17.

⁴ Tambuyzer, L. et al. Assessment of etravirine resistance in HIV-1-infected paediatric patients using population and deep sequencing: final results of the PIANO study. *Antivir Ther*. 2016;21(4):317-27.

⁵ Prasitsuebsai, W. et al. Treatment Outcomes of Third-line Antiretroviral Regimens in HIV-infected Thai Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Oct;36(10):967-972.

⁶ Tudor-Williams, G. et al. Etravirine in treatment-experienced, HIV-1-infected children and adolescents: 48-week safety, efficacy and resistance analysis of the phase II PIANO study. *HIV Med*. 2014 Oct;15(9):513-24.

⁷ TMC125-EPPICC PENTA. A pharmacovigilance study to define the long-term safety profile of etravirine in HIV-1 infected children and adolescents. Final Report 2018 (ETR): Version 2.0: 16/07/2018

04.3 Modification du Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques suivants figurent dans la dernière version du PGR (version 12.0 au 19 juillet 2018) :

- 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

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (cumul mobile annuel hiver 2018), les spécialités INTELENCE ont fait l'objet de 3 364 prescriptions (INTELENCE 200 mg : 2 434 prescriptions ; INTELENCE 100 mg : 930 prescriptions). INTELENCE 25 mg n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.5 Stratégie thérapeutique

Les données acquises sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁸.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} juillet 2015, 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) ; et ses éruptions semblent également plus fréquentes chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte (actualisation du RCP en cours). Le traitement avec

⁸ Prise en charge du VIH. Recommandation du groupe d'experts. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/>

étravirine doit être interrompu en cas de survenue de réaction cutanée sévère (Cf. RCP. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1^{er} juillet 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu 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.