

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

### INTELENCE 25 mg, comprimés

Flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 2688762 9)

### INTELENCE 100 mg, comprimés

Flacon de 120 comprimés (CIP : 34009 3874260 2)

### INTELENCE 200 mg, comprimés

Flacon de 60 comprimés (CIP : 34009 2194669 7)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

DCI	étravirine
Code ATC (2012)	J05AG04 (inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse)
Motif de l'examen	<b>Inscription pour les comprimés à 25 mg.</b> <b>Extension d'indication pour les comprimés à 100 mg et 200 mg.</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17) <b>Collectivités</b> (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	<b>INTELENCE 25 mg</b> «Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1) chez des patients pré-traités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans en association avec un inhibiteur de la protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux » <b>INTELENCE 100 mg, 200 mg</b> «En association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, 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. »

SMR	Important dans l'indication de l'AMM « enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans ».
ASMR	<p><b><u>INTELENCE 25 mg, comprimé</u></b></p> <p>La Commission considère qu'INTELENCE 25 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à &lt;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 et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.</p> <p>En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.</p> <p><b><u>INTELENCE 100 mg et 200 mg, comprimé</u></b></p> <p>La Commission considère qu'INTELENCE 100 mg et 200 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, conservent leur amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à &lt;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 et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.</p> <p>En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.</p>
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>L'étravirine (INTELENCE) est un INNTI fréquemment actif sur les virus résistant aux premiers INNTI (éfavirenz et/ou névirapine).</p> <p>En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux, il constitue comme chez l'adulte, une <u>option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants et adolescents, prétraités âgés de 6 à &lt; 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.</u> 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 mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. De très rare cas d'éruption sévère ont été rapportés avec l'étravirine, renforçant les précautions de surveillance nécessaires à l'initiation du traitement. Il est rappelé que lors de la prescription d'INTELENCE, les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les sujets de sexe féminin (cf. RCP).</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	<p>INTELENCE 100 mg, comprimé : 28 août 2008 INTELENCE 200 mg, comprimé : 24 novembre 2011 INTELENCE 25 mg, comprimé : 6 mars 2013</p> <p>AMM conditionnelle : le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, une étude rétrospective observationnelle qui sera conduite pour décrire l'activité antirétrovirale et les résistances à l'étravirine en association avec un traitement de fond comportant un IP boosté autre que le darunavir/ritonavir, en utilisant les données cliniques d'une cohorte de patients infectés par le VIH-1. Suite à l'approbation du protocole par le CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), les résultats finaux de cette étude devront être fournis au CHMP au plus tard le 2ème trimestre 2013.</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint</p>

Classification ATC	<p>2012 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux d'action direct sur le virus J05AG inhibiteurs non nucléosidique de la transcriptase inverse J05AG04 étravirine</p>
--------------------	---

## 02 CONTEXTE

Dans le cadre du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, l'AMM des spécialités INTELENCE, sous forme de comprimé (100 et 200 mg), était restreinte aux patients adultes prétraités par des antirétroviraux dans le cadre d'une trithérapie avec un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux. Leur AMM est désormais élargie aux enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux, à partir de l'âge de 6 ans.

Le présent avis concerne donc une demande :

- de modification des conditions d'inscription des spécialités INTELENCE 100 mg et 200 mg comprimés,
- d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités d'un nouveau dosage d'INTELENCE de 25 mg comprimé.

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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.**

L'indication chez les adultes est basée 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 ».

## 04 POSOLOGIE

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

INTELENCE doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

### Patients adultes

La dose recommandée d'INTELENCE chez les adultes est de 200 mg (deux comprimés à 100 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas.

### Enfants et adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg)

La dose d'INTELENCE recommandée chez les enfants et adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 16 kg) est fonction du poids corporel (voir tableau ci-dessous). Les comprimés d'INTELENCE doivent être pris par voie orale, après un repas. »

<b>Dose d'INTELENCE recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans</b>		
<b>Poids</b>	<b>Dose</b>	<b>Comprimés</b>
≥ 16 à < 20 kg	100 mg deux fois par jour.	quatre comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg deux fois par jour
≥ 20 à < 25 kg	125 mg deux fois par jour	cinq comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et un comprimé de 25 mg deux fois par jour
≥ 25 à < 30 kg	150 mg deux fois par jour	six comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et deux comprimés de 25 mg deux fois par jour
≥ 30 kg	200 mg deux fois par jour	huit comprimés de 25 mg deux fois par jour ou deux comprimés de 100 mg deux fois par jour ou un comprimé de 200 mg deux fois par jour

## 05 BESOIN THERAPEUTIQUE<sup>1,2</sup>

Chez l'enfant, l'objectif général du traitement antirétroviral est le même que 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/mm<sup>3</sup>.

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 (AMM chez l'adulte uniquement).

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées chez le sujet naïf, en faisant appel à l'un des schéma suivant :

- 2 INTI + 1 IP ;
- 2 INTI + 1 INNTI.

Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie.

### Instauration du traitement dans la population pédiatrique (choix préférentiels chez le sujet naïf)

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

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire entre IP et INNTI, la faible barrière génétique des INNTI au développement de résistance dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie le choix des IP en première ligne. Une combinaison incluant 2 INTI et 1 INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique. Dans ce cas, il n'y a pas d'argument pour préférer l'une ou l'autre des deux molécules disponibles de cette classe sous réserve de l'âge, car l'AMM de l'efavirenz débute à 3 ans et celle de la névirapine à 2 mois. L'utilisation en une prise par jour est un argument fort d'utilisation de l'efavirenz.

### Prise en charge de l'échec thérapeutique dans la population pédiatrique

Une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante. Le risque de sélection de virus résistant dépend alors directement du choix des molécules. Comme déjà évoqué, un traitement incluant un INNTI conduira inmanquablement à une résistance à cette classe, incluant même, en cas de réplication prolongée, une résistance aux nouvelles molécules (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une faible barrière génétique à la résistance. Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes de résistance antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation.

Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation

<sup>1</sup> Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT. Disponible sur [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

<sup>2</sup> CMIT. Antirétroviraux. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp 82-91

d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient.

➤ **Intérêt de l'étravirine**

L'étravirine est un INNTI récemment commercialisé. Il a été développé pour répondre aux besoins d'un INNTI qui serait actif sur les souches virales résistantes aux premiers INNTI (éfavirenz, névirapine), tout en offrant une meilleure tolérance. Il constitue une option thérapeutique, pour la prise en charge des patients prétraités par des antirétroviraux, en association à un inhibiteur de protéase et à d'autres médicaments antirétroviraux.

➤ **Couverture du besoin thérapeutique**

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique. A cet égard, INTELENCE constitue une option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant et l'adolescent, dans les situations d'échec thérapeutique.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique (INNTI)

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharma	Conditionnement	indication	Date de l'avis ASMR
efavirenz	<b>SUSTIVA</b> BMS	Cp péliculé 600 mg	B/30	Enfant>40>kg	ND
		Gélule 50 mg Gélule 100 mg Gélule 200 mg	B/30 B/30 Flacon de 90 gélules	Adultes et enfants > 3 ans	
		Solution buvable 30 mg/ml	Flacon de 180 ml		
nevirapine	<b>VIRAMUNE</b> Boehringer Ingelheim	Cp à libération prolongée 100 mg Cp à libération prolongée 400 mg	Flacon de 90 cp Flacon de 30 cp	Adultes et enfants> 3 ans	29/02/12 ASMR V
		Cp 200 mg	B/14 et B/60	Patients >50 kg ou surface corporelle >1,25 m2	ND
		Suspension buvable 50 mg/ml	Flacon 240 ml	Patients de tout âge	

### Autres antirétroviraux indiqués chez l'enfant et l'adolescent

#### ***Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association à d'autres antirétroviraux***

RETROVIR (zidovudine), VIDEX (didanosine), ZERIT (stavudine), EPIVIR (lamivudine), ZIAGEN (abacavir) et EMTRIVA (emtricitabine indiqué chez l'enfant de plus de 4 mois).

#### **Inhibiteurs de protéase en association à d'autres antirétroviraux**

CRIXIVAN (indinavir) indiqué chez l'enfant de plus de 4 ans  
 NORVIR (ritonavir) indiqué chez l'enfant de plus de 2 ans  
 VIRACEPT (nelfinavir) indiqué chez l'enfant de plus de 3 ans  
 TELZIR (fosamprénavir) et REYATAZ (atazanavir) indiqués chez l'enfant de plus de 6 ans  
 APTIVUS (tipranavir) indiqué chez l'enfant lourdement prétraité âgé de plus de 2 ans  
 PREZISTA (darunavir) indiqué chez l'enfant et l'adolescent prétraités âgés de plus de 6 ans et pesant au moins 20 kg.

#### **Inhibiteur de fusion en association à d'autres antirétroviraux**

FUZEON (enfuvirtide) est indiqué chez l'enfant âgé de plus de 6 ans en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse

#### **► Conclusion**

**Dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à <18 ans, les comparateurs cliniquement pertinents dans la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont efavirenz (SUSTIVA) et nevirapine (VIRAMUNE). Toutefois, l'utilisation de l'étravirine (INTELENCE) est limitée aux patients prétraités. Les autres comparateurs cités sont aussi cliniquement pertinents**

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Etats-Unis	OUI	INTELENCE® 25, 100 et 200 mg (26/03/2012) : « INTELENCE, in combination with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-experienced <b>patients ages 6 years and older</b> , who have evidence of viral replication and HIV-1 strains resistant to a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) and other antiretroviral agents.»

## 08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

---

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

- un essai de pharmacocinétique de phase I (TMC125-C126)
- un essai clinique de phase II (TMC125-213 ou PIANO), non comparatif.

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH<sup>3</sup>, 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 d'étravirine (ETR) a déjà été démontrée chez l'adulte, ces essais n'ont pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale de l'étravirine chez l'enfant.

### 08.1 Efficacité

#### **Enfants et adolescents, à partir de 6 ans et pesant au moins 16 kg.**

L'essai TMC125-C126 a été menée pour obtenir des recommandations sur les doses d'étravirine en fonction du poids chez des sujets pédiatriques prétraités infectés par le VIH-1 de plus de 6 ans et pesant plus de 20kg. L'objectif principal était d'obtenir des résultats pharmacocinétiques comparables chez l'enfant et l'adolescent à ceux obtenus chez l'adulte.

L'essai TMC125-213 (ou étude PIANO : Pediatric study of Intelence As an NNRTI Option) est un essai de phase II, non comparatif, dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la tolérance de l'étravirine (ETR) en association à d'autres agents antirétroviraux pendant 24 semaines de traitement chez des enfants (6 à <12 ans) et des adolescents (12 à <18 ans).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- la sécurité et la tolérance de l'ETR en combinaison avec d'autres antirétroviraux sur une période de 48 semaines de traitement.
- l'activité antivirale et immunologique de l'ETR en combinaison avec d'autres ARV sur 24 et 48 semaines de traitement.
- les paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.
- résistance (évolution du génotype et phénotype viraux) sur 24 et 48 semaines.

#### Population de l'étude :

Enfants et adolescents âgés de 6 à < 18 ans et pesant au moins 16 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des antirétroviraux. A l'inclusion, les patients devaient être sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 8 semaines, avec un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique  $\geq$  500 copies/ml.

Ne pouvaient être inclus dans l'essai, les patients ayant une pathologie classant SIDA évolutive (CDC, catégorie C) à l'exception d'un sarcome de kaposi cutané stable ou syndrome cachectique non progressif.

#### Traitements

Tous les sujets ont reçu des doses d'étravirine correspondant à une posologie de 5,2 mg/kg deux fois par jour. Les doses administrées en fonction du poids sont indiquées dans le tableau ci-dessous. La dose d'ETR pouvait être adaptée au cas où le sujet changeait d'échelle de poids lors de l'essai. La dose maximale était de 200 mg deux fois par jour. L'ETR était administré en combinaison avec un traitement de base optimisé sélectionné par l'investigateur.

Poids	Posologie	Formes utilisées
Entre 16 et 20 kg	100 mg deux fois par jour	4x25 mg ou 1x100mg en comprimés
Entre 20 et 25 kg	125 mg deux fois par jour	5x25 mg ou 1x100 mg + 1x25 mg
Entre 25 et 30 kg	150 mg deux fois par jour	6x25 mg ou 1x100 mg + 2x25 mg
Au-delà de 30 kg	200 mg deux fois par jour	8x25 mg ou 2x100 mg

#### Critère d'efficacité :

- réponse virologique à 24 et 48 semaines, définie par une charge virale inférieure à 50 copies/ml
- réponse immunologique (évolution du taux de CD4)

#### Résultats

##### ➤ Caractéristiques des patients

Au total, 101 patients ont été inclus dans la population en intention de traiter, dont 41 (40,6%) enfants (6 à <12 ans) et 60 (59,4%) adolescents (12 à <18 ans).

Environ deux tiers (63%) des patients inclus étaient de sexe féminin. L'âge médian était de 12 ans [6 - 17 ans]. L'âge médian pour les enfants était de 10 ans [6 - 11 ans] et 15 ans pour les adolescents [12 - 17 ans]. Les patients étaient infectés par le VIH depuis 10 ans (médiane), avaient à l'inclusion une charge virale médiane de 3,9 log<sub>10</sub> copies/ml, un taux médian de CD4+ de 385 10<sup>6</sup>/L et 30% était au stade C (SIDA) de la classification CDC. Les patients avec une charge virale faible (< 20 000 copies/ml) représentaient la majorité de la population incluse (62,4%) contre seulement 11% avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml)<sup>4</sup>.

Ils étaient prétraités par des antirétroviraux : plus de 45% d'entre eux ayant reçu entre 6 à 9 ARV différents, 13% entre 10 et 14 ARV ; et 74,3% des patients avaient au moins une mutation de résistance aux INNTI ; 57,4% au moins 3 mutations de résistance aux INTI et 87,1% au moins 3 mutations de résistance aux IP. Au total, 72% des adolescents avait déjà reçu plus de 6 antirétroviraux contre 39% des enfants.

Dans cette étude, l'étravirine devait être administré en association à un traitement de base optimisé (selon le choix de l'investigateur) constitué d'au moins 2 antirétroviraux actifs incluant un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (lopinavir, darunavir, azatanavir ou saquinavir). La majorité des patients a reçu du darunavir (51,5%) ou du lopinavir (38,6%) comme inhibiteur de la protéase dans leur traitement de base optimisé.

##### ➤ Efficacité

###### *Réponse virologique*

A l'issue des 24 semaines, 52,5% des patients (53/101) ont eu une charge virale inférieure à 50 copies/ml, avec une réponse plus élevée chez les enfants (58,5% ; 24/41) que chez les adolescents (48,3% ; 29/60).

A la semaine 48, le pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable a été de 56,4% (68,3% chez les enfants contre 48,3% chez les adolescents).

###### *Réponse immunologique*

Les résultats à 48 semaines ont montré une augmentation moyenne (écart type) en valeur absolue du nombre de CD4 de +156 (22,7) x 10<sup>6</sup> cellules/L. Chez les enfants, l'augmentation a été de +178 (39,7) x 10<sup>6</sup> cellules/L et pour les adolescents de +141 (27) x 10<sup>6</sup> cellules/L. En moyenne (écart type), chaque patient avait en valeur absolue 617 (38,6) x 10<sup>6</sup> cellules/L CD4. Le changement moyen en pourcentage de CD4 à 48 semaines a été de 5% sur l'ensemble de la population pédiatrique (6% chez les enfants et 4% chez les adolescents).

<sup>4</sup> Pour mémoire, dans les études DUET réalisées chez l'adulte, les patients étaient lourdement prétraités et étaient à un stade avancé de la maladie (60% au stade C, avec une charge virale médiane de 4,8 log<sub>10</sub> copies/ml et un taux médian de CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup>).

## 08.2 Tolérance/Effets indésirables

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et adolescents, prétraités, est issu des données cliniques de l'essai PIANO (TMC125-C213), dans lequel 101 enfants et adolescents âgés de 6 ans à < 18 ans et pesant au moins 16 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des antirétroviraux, ont reçu INTELENCE en association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux.

Après 48 semaines, 82,9% des enfants (N=41) et 91,7% des adolescents (N=60) ont eu au moins un événement indésirable (EI). La plupart des EI a été de grade 1 ou 2. Des EI de grade 3 ou 4 sont apparus chez 6 (14,6%) enfants et 8 (13,3%) adolescents. Le nombre de sujets ayant eu 1 ou plusieurs EI considérés comme liés à un médicament à l'étude a été de 9 (22%) chez les enfants et 24 (40%) chez les adolescents. Les effets indésirables plus fréquents ont été : éruptions (4,9% et 11,7%), éruptions maculo-papulaires (7,3% et 10%), diarrhées (2,4% et 10%). Un (2,4%) enfant et 2 (3,3%) adolescents ont eu un EI qui a été considéré comme très vraisemblablement lié à l'étravirine : douleur abdominale haute (1 enfant), éruption maculo-papulaire (1 adolescent) et overdose (1 adolescent).

Aucun décès n'a été rapporté pendant le déroulement de l'étude. Cinq sujets, tous adolescents, ont eu au moins un événement indésirable grave. Le traitement par étravirine a été arrêté de manière définitive en raison d'une survenue d'EI chez 2 (4,9%) enfants et 6 (10%) adolescents ; et a été temporairement arrêté chez 3 (7,3%) enfants et 5 (8,3%) adolescents.

Dans la classification des EI par système organe, les EI les plus fréquents (présents chez au moins 20% des sujets) ont été les infections et infestations (63,4 % des enfants et 66,7% des adolescents), les troubles gastro-intestinaux (34,1% et 46,7%), les troubles cutanés et sous-cutanés (22% et 38,3%) et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (19,5% et 26,7%).

### Evénements « d'intérêt cutanés »

Des éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les sujets féminins que chez les sujets masculins (des éruptions cutanées de grade  $\geq 2$  ont été rapportées chez 13/64 [20,3%] sujets féminins versus 2/37 [5,4%] sujets masculins ; des interruptions de traitement dus aux éruptions cutanées ont été rapportées chez 4/64 [6,3%] sujets féminins versus 0/37 [0%] sujets masculins. Le plus souvent, les éruptions cutanées ont été légères à modérées, de type maculo-papulaire et sont apparues au cours de la deuxième semaine de traitement. Dans la plupart des cas les éruptions cutanées régresaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 semaine avec la poursuite du traitement.

Une comparaison entre les populations pédiatrique et adulte a montré une fréquence d'« événements d'intérêt cutanés » similaire entre les deux populations (27,9% chez les adultes dans les essais DUET vs 30,7% dans la population pédiatrique dans l'essai PIANO).

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

## 08.3 Données d'utilisation/de prescription

Il n'y a pas de données d'utilisation disponible pour INTELENCE chez l'enfant. Les données d'utilisation présentées ci-dessous proviennent de la base FHDH<sup>5</sup> et ne concernent que les patients adultes.

	2008		2009		2010		2011	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients inclus dans la base	44 600	100	44 123	100	42 116	100	34 289	100
Tous patients ETR	983	1,7	1 775	3,2	2 238	4,2	2 139	4,8
<i>Naïfs</i>	5		37		31		15	
<i>Prétraités</i>	978		1738		2207		2124	

## 08.4 Résumé & discussion

Dans l'extension d'indication en pédiatrie (enfants et adolescent, à partir de 6 ans et pesant plus de 16 kg), l'étravirine (INTELLENCE), administré en association à un inhibiteur de protéase (IP) boosté et à d'autres antirétroviraux, a été évalué dans une étude non comparative (étude PIANO), chez 101 enfants et adolescents infectés par le VIH-1 (41 enfants âgés de 6 à 12 ans et 60 adolescents de 12 à 18 ans).

Les patients étaient infectés par le VIH depuis une médiane de 10 ans, sous thérapie antirétrovirale stable depuis au moins 8 semaines. Ils avaient une charge virale médiane de 3,9 log<sub>10</sub> copies/ml, un taux médian de CD4+ de 385 10<sup>6</sup>/L et 30% était au stade C (SIDA) de la classification CDC. La charge virale était faible (< 20 000 copies/ml) chez 62,4% de la population incluse et élevée (> 100 000 copies/ml)<sup>6</sup> chez 11%. Les patients étaient tous déjà traités par des antirétroviraux et 72% des adolescents contre 39% des enfants avaient déjà reçu plus de 6 antirétroviraux. Ils avaient au moins une mutation de résistance aux INNTI (74,3%), au moins 3 mutations de résistance aux INTI (57,4%) et au moins 3 mutations de résistance aux IP (87,1%).

Dans cette étude, l'étravirine devait être administré avec un traitement de base optimisé selon le choix de l'investigateur et constitué d'au moins 2 antirétroviraux incluant un inhibiteur de protéase (darunavir 51,5%, lopinavir 38,6%, plus rarement azatanavir ou saquinavir) potentialisé par le ritonavir..

Dans la population totale de l'étude (N=101), une charge virale < 50 copies/ml (réponse virologique) a été obtenue chez 52,5% des patients à la semaine 24 et chez 56,4% à la semaine 48. Cette réponse virologique a été plus élevée chez les enfants que chez les adolescents aussi bien à la semaine 24 (58,5% versus 48,3%) qu'à la semaine 48 (68,3% versus 48,3%). L'augmentation moyenne du taux de CD4+ (réponse immunologique) à la semaine 48 a été de 156 10<sup>6</sup> cellules/L dans la population totale de l'étude, de +178 x 10<sup>6</sup> cellules/L chez les enfants et de +141 x 10<sup>6</sup> cellules/L chez les adolescents, soit une variation moyenne en pourcentage de CD4

<sup>5</sup> Base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH.

<sup>6</sup> Pour mémoire, dans les études DUET réalisées chez l'adulte, les patients étaient lourdement prétraités et étaient à un stade avancé de la maladie (60% au stade C, avec une charge virale médiane de 4,8 log<sub>10</sub> copies/ml et un taux médian de CD4 d'environ 100/mm<sup>3</sup>).

de 5% sur l'ensemble de la population pédiatrique, de 6% chez les enfants et de 4% chez les adolescents.

Globalement, la réponse immuno-virologique à la semaine 48 chez les enfants et adolescent, à partir de 6 ans semble du même ordre que celle décrite chez les adultes lourdement prétraités.

Bien que l'expérience de l'étravirine chez l'enfant et l'adolescent prétraité soit limitée, le profil de sécurité dans la population pédiatrique semble similaire à celui observé chez l'adulte. De très rare cas d'éruption sévère (syndrome de Lyell) et syndrome DRESS (rash, éosinophilie et atteintes systémiques) ont été rapportés avec l'étravirine.

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

## 08.5 Programme d'études

Le laboratoire JANSSEN, en collaboration avec l'International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group (IMPAACT) a mis en place l'étude TMC125-C234/P1090. Il s'agit d'une étude de phase I/II dont l'objectif est d'identifier la dose appropriée d'INTELENCE pour des enfants âgés de 2 mois à < 6 ans sur 48 semaines. La sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antivirale seront également évaluées.

## 09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

L'étravirine (INTELENCE) est un 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 comme chez l'adulte, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 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 mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. De très rare cas d'éruption sévère dont des syndrome 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)

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

### 010.1 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 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 chez les enfants et adolescents prétraités dans les autres classes d'antirétroviraux.

#### ▶ 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 et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 6 ans et pesant plus de 16 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.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact supplémentaire d'INTELENCE par rapport aux alternatives existantes sur la morbi-mortalité des enfants traités. 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 l'étravirine (INTELENCE), dans cette indication.

**En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INTELENCE, comprimés à 25, 100 et 200 mg, co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans l'indication « enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans ».**

**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 des spécialités :**

- INTELENCE 25 mg, comprimé dans l'indication et aux posologies de l'AMM,
- INTELENCE 100 et 200 mg, comprimés, dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

#### ▶ Taux de remboursement : 100%

## 010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

### INTELENCE 25 mg, comprimé

La Commission considère qu'INTELENCE 25 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux 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 et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

### INTELENCE 100 mg et 200 mg, comprimé

La Commission considère qu'INTELENCE 100 mg et 200 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, conservent leur amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux 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 et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

## 010.3 Population cible

La population cible d'INTELENCE, dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants et aux adolescents infectés par VIH-1 prétraités (patients en échec virologique), âgés de 6 à 18 ans.

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française<sup>7</sup>, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir INTELENCE.

En pratique le nombre d'enfants et adolescents susceptibles de recevoir un traitement par INTELENCE sera vraisemblablement plus restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en

<sup>7</sup> DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> .

cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux INNTI et aux IP et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule).

**En Conclusion :**

**Chez l'enfant et l'adolescent, la population cible d'INTELENCE pourrait être estimée à moins de 500 patients.**

## **011** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### **► Conditionnements**

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