

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
Avis
28 mai 2014

REYATAZ 150 mg, gélule

Boîte de 60 (CIP : 34009 364 043 8 0)

REYATAZ 200 mg, gélule

Boîte de 60 (CIP : 34009 364 045 0 2)

REYATAZ 300 mg, gélule

Boîte de 30 en flacon (CIP : 34009 384 878 8 6)

Boîte de 30 sous plaquettes thermoformées (CIP : 34009 384 879 4 7)

Laboratoire BRISTOL MYERS SQUIBB

DCI	atazanavir
Code ATC (2013)	J05AE08 (inhibiteur de protéase)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« REYATAZ gélules, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, <u>l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.</u> »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	<p>Date initiale (procédure centralisée) :</p> <p>REYATAZ 150 mg et 200 mg : 02/03/2004</p> <p>REYATAZ 300 mg : 17/4/2008</p>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	<p>Liste I</p> <p>Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.</p> <p>Renouvellement non restreint.</p>

Classification ATC	2014	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AE	Inhibiteurs de la protéase
	J05AE08	Atazanavir

02 CONTEXTE

Les spécialités REYATAZ sont remboursables aux assurés sociaux et agréées aux collectivités dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Désormais elles sont également indiquées chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.

Le laboratoire sollicite l'inscription de REYATAZ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés aux collectivités dans cette nouvelle population.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« REYATAZ gélules, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus.

Sur la base des données virologiques et cliniques disponibles chez le patient adulte, aucun bénéfice n'est attendu chez les patients ayant des souches virales multi résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations). **Les données disponibles chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans sont très limitées** (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Le choix d'un traitement par REYATAZ chez les patients prétraités adultes et **pédiatriques** devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs (voir rubriques 4.4 et 5.1).»

04 POSOLOGIE

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

Adultes: la dose recommandée de REYATAZ gélules est 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture. Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir.

Patients pédiatriques (de 6 ans à moins de 18 ans) : La posologie de REYATAZ gélules pour les patients pédiatriques est basée sur le poids corporel (voir Tableau ci-dessous) et ne doit pas excéder la posologie recommandée chez l'adulte. REYATAZ gélules doit être associé au ritonavir et doit être pris avec de la nourriture.

Tableau 1: Dose pédiatrique de REYATAZ gélules et de ritonavir chez les enfants et adolescents (de 6 ans à moins de 18 ans)

Poids corporel (kg)	Dose de REYATAZ	Dose de ritonavir ^a
15 à moins de 20	150 mg	100 mg ^b
20 à moins de 40	200 mg	100mg
au moins 40	300 mg	100mg

^a Ritonavir gélules, comprimés ou solution buvable.

^b Ritonavir solution buvable: pas moins de 80 mg et pas plus de 100 mg peuvent être utilisés pour les patients pédiatriques de 15 kg à moins de 20 kg qui ne peuvent pas avaler les gélules/comprimés de ritonavir. Les données disponibles ne soutiennent pas l'utilisation de REYATAZ en association avec le ritonavir à posologie basse chez les patients pédiatriques pesant moins de 15 kg.

Patients pédiatriques (âgés de moins de 6 ans) : REYATAZ n'est pas recommandé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans car les données disponibles sur la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance sont insuffisantes. REYATAZ n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 3 mois et n'est pas recommandé notamment du fait du risque potentiel d'ictère nucléaire.

Patients présentant une insuffisance rénale: aucune adaptation posologique n'est nécessaire. REYATAZ associé au ritonavir n'est pas recommandé chez les patients hémodialysés.

Patients présentant une insuffisance hépatique: REYATAZ associé au ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, REYATAZ associé au ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. REYATAZ ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Voie d'administration: voie orale. Les gélules doivent être avalées sans les ouvrir..»

05 BESOIN THERAPEUTIQUE¹

L'objectif général du traitement des enfants infectés par le VIH est le même que celui du traitement de 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/mm³.

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

Chez l'enfant et l'adolescent, les associations incluant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) et 1 inhibiteur de protéase (IP)/ritonavir sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). La faible barrière génétique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) dans un contexte de fréquentes difficultés d'observance au début du traitement chez l'enfant justifie ce choix.

Dans la classe des inhibiteurs de protéase et en association à d'autres médicaments antirétroviraux, 5 médicaments disposent d'une AMM notamment chez les enfants et les adolescents d'ARV :

- l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir
- l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA)
- le darunavir (PREZISTA) + ritonavir
- le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir
- le tipranavir (APTIVUS) + ritonavir.

Les 2 derniers inhibiteurs de protéases cités ci-dessus ne sont pas donnés parmi les options préférentielles recommandées et ont une place très limitée dans la stratégie thérapeutique :

- le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir ;
- le tipranavir (APTIVUS), associé au ritonavir (NORVIR) est un traitement de dernier recours chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique².

¹ 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

² Avis de la Commission de la transparence du 01/02/2012 relatif à APTIVUS

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

► Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux (Tableau 2)

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharmaceutique	Conditionne- ment	âge
darunavir	PREZISTA JANSSEN- CILAG	100 mg/ml, suspension buvable	Flacon 200 ml	Adultes et enfants > 3 ans prétraités > 12 ans naïfs
		Cp pelliculé 400 mg Cp pelliculé 800 mg	B/480 B/240	
lopinavir- ritonavir	KALETRA ABBOTT	Cp pelliculé 200/50mg Cp pelliculé 100/25mg	B/120 B/60	Adultes et enfants > 2 ans
		Solution buvable 80mg/20mg/ml	Flacon 60 ml	

► Conclusion

Les comparateurs les plus pertinents dans la classe des inhibiteurs de protéase sont : KALETRA (chez les enfants à partir de 2 ans) et PREZISTA (chez les enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg pour les enfants pré-traités et 12 ans pour les naïfs).

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

07.1 Efficacité

L'efficacité et la tolérance de REYATAZ ont été évaluées au cours d'une étude de phase I/II (AI424020) chez des patients porteurs d'un diagnostic confirmé d'infection par le VIH, naïfs ou prétraités âgés de 3 mois à 21 ans.

Cette étude ouverte et non comparative, réalisée aux Etats-Unis (34 centres) et en Afrique du Sud (2 centres), avait pour objectifs principaux la détermination du profil pharmacocinétique et de la tolérance. L'efficacité antivirale a été évaluée par l'évolution par rapport à l'inclusion de la charge virale (pourcentage de sujets avec une charge virale <50 copies/ml, <400 copies/ml et la variation moyenne de CD4). Il s'agit de critères secondaires. Les résultats disponibles portent sur les 48 premières semaines.

Principaux critères d'inclusion :

- Garçons et filles âgés de 91 jours à 21 ans
- Diagnostic confirmé d'infection VIH
- Charge virale $\geq 5\,000$ c/mL
- Patients naïfs ou prétraités

Traitements à l'étude

Les patients éligibles ont été stratifiés sur l'âge, la formulation d'atazanavir (poudre ou gélule), l'association ou non au ritonavir :

Partie 1 (groupes 1 à 4) : atazanavir + 2 INNTI (excluant abacavir et ténofovir)

Partie 2 (groupes 5 à 8) : atazanavir/ritonavir + 2 INNTI (excluant abacavir et ténofovir).

Tableau 3 : groupes de traitement

Atazanavir (n)	Atazanavir /ritonavir (n)	Age	Forme galénique
Groupe	Groupe		
1 (8)	5 (21)	91 jours à ≤2 ans	Poudre
2 (11)	6 (26)	>2 et ≤13 ans	Poudre
3 (31)	7 (30)	>2 et ≤13 ans	Gélule
4 (35)	8 (20)	>13 et ≤21 ans	Gélule

L'atazanavir, sous forme de poudre ou de gélule selon le groupe, a été administré en une prise par jour avec de la nourriture. La posologie a été fonction de la surface corporelle avec des possibilités d'ajustement selon la tolérance et les résultats de pharmacocinétique.

Résultats

Les résultats d'efficacité de cette étude sont présentés uniquement sur les patients correspondant à la population définie par l'AMM, c'est-à-dire les 41 patients (sur un total de 182 patients inclus dans l'étude) âgés de 6 ans au moins et de moins de 18 ans, traités par REYATAZ gélules en association au ritonavir.

Les analyses d'efficacité actuellement disponibles sont des analyses à 48 semaines. L'analyse de la tolérance a été réalisée sur tous les patients au moment de la clôture de la base de données, et porte donc sur des durées de traitements qui peuvent être supérieures à 48 semaines.

Pharmacocinétique dans la population globale

Les résultats de pharmacocinétique ont permis de déterminer la forme galénique et la posologie chez les enfants :

- La forme « poudre » n'a pas été retenue du fait d'une variabilité interindividuelle trop importante.
- La posologie de 205 mg/m² correspond à 150 mg/j chez les patients pesant de 15 kg à moins de 20 kg, à 200 mg/j chez les patients pesant de 20 kg à moins de 40 kg et à 300 mg/j chez les patients pesant au moins 40 kg.

Caractéristiques virologiques de la population de l'AMM

Les caractéristiques des taux de CD4 et des taux plasmatiques d'ARN-VIH1 des patients à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 4. Elles sont comparables aux caractéristiques de la population globale de l'étude.

Tableau 4 : caractéristiques des patients – population de l'AMM

	Naïfs Atazanavir / ritonavir n=16	Prétraités Atazanavir / ritonavir n=25
Taux de CD4 (cellules/mm³)		
Moyenne	344	522
Extrêmes	2-800	100-1157
Taux plasmatiques d'ARN-VIH1 (log₁₀ copies/mL)		
Moyenne	4,67	4,09
Extrêmes	3,70-5,0	3,28-5,00

Efficacité dans la population de l'AMM

Les données d'efficacité observées chez les 41 patients âgés de 6 ans à moins de 18 ans ayant reçu les gélules d'ATV associé au RTV sont présentées dans le Tableau 5. Le pourcentage de patients présentant une charge virale inférieure à 50 copies/mL à S48 est de 81% dans le groupe naïf et de 24% dans le groupe prétraités. Lorsque la réponse virale est définie par une charge virale inférieure à 400 copies/mL, ces chiffres sont de 88% dans le groupe naïf et de 32% dans le groupe prétraités. Les valeurs de p ne sont pas disponibles.

Tableau 5 : Résultats d'efficacité à 48 semaines - Population de l'AMM

Paramètres	Naïfs Atazanavir / ritonavir n=16	Prétraités Atazanavir / ritonavir n=25
Charge virale <50 copies/ml, % ^a	13/16 (81%)	6/25 (24%)
Charge virale <400 copies/ml, % ^a	14/16 (88%)	8/25 (32%)
Variation moyenne de CD4 depuis l'inclusion, cellules/mm ³	293 (n=14 ^b)	229 (n=14 ^b)

^a Analyse en intention de traiter, avec données manquantes considérées comme des échecs

^b Nombre de patients évaluables

Conclusion

Les résultats correspondants à ceux de l'AMM sont issus d'une sous-population restreinte (n=41) de l'étude fournie (n=182). Cette étude ouverte et non comparative a montré, sans réalisation de tests statiques, dans la population de l'AMM, de meilleurs taux de réponse chez le patient naïf que chez le patient prétraité.

Après 48 semaines de traitement, chez les enfants et adolescents de 6 ans à 18 ans, traités par atazanavir/ritonavir, 13/16 (81%) patients naïfs avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL. Des réserves sont émises sur les résultats obtenus chez les 6/25 (24%) patients prétraités qui avaient une charge virale inférieure à 50 copies/mL. L'augmentation moyenne du taux de CD4 a été de 293 cellules/mm³ chez les patients naïfs et de 229 cellules/mm³ chez les patients prétraités.

07.2 Tolérance

7.2.1 Données de tolérance issues des études cliniques

Tolérance dans l'étude AI424020

Les données de tolérance sont uniquement présentées sur la population globale de l'étude car les données dans la population plus restreinte de l'AMM ne sont pas disponibles.

Au cours de cette étude, tous les sujets ont observé au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus courants ($\geq 20\%$), tous grades confondus, ont été la toux (76%), fièvre (47%), vomissements (45%), rash (40%), rhinorrhée (39%), congestion nasale (33%), diarrhée (31%), ictere oculaire (23%), céphalées (23%), lymphadénopathie (22%) et lésion cutanée (20%).

La plupart des effets indésirables graves (EIG) (grade 2-4) ont été des anomalies biologiques. L'anomalie biologique la plus fréquemment citée était l'élévation de la bilirubine totale (36%). Les effets indésirables graves de grade 2-4 les plus fréquemment rapportés, qui n'étaient pas une anomalie biologique ($>10\%$), ont été la toux (21%) et la pyrexie (20%).

Quarante-quatre patients (24%) ont présenté un bloc auriculo-ventriculaire asymptomatique dans cette étude parmi lesquelles 26 ont été traités avec ATV seul (31%) et 18 avec ATV/r (19%). Ces données confirment celles observées chez l'adulte (prolongation de l'intervalle PR et survenue de blocs auriculo-ventriculaires chez les patients traités par ATV). Ces événements sont dose-dépendants, et leur fréquence plus élevée chez l'enfant est à mettre en relation avec une concentration plasmatique maximale de produit plus importante.

Données de tolérance issues du RCP

« Des patients pédiatriques âgés de 3 mois à moins de 18 ans ont été traités par REYATAZ pendant une durée moyenne de 115 semaines dans les essais cliniques. Le profil de sécurité d'emploi dans ces études était comparable à celui observé chez l'adulte. Des blocs atrioventriculaires asymptomatiques du premier degré (23%) et du deuxième degré (1%) ont tous les deux été rapportés chez les patients pédiatriques. L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée chez les patients pédiatriques recevant REYATAZ était l'élévation de la bilirubine totale ($\geq 2,6$ fois la limite supérieure de la normale, Grade 3-4) qui est survenue chez 45% des patients. »

07.3 Plan de gestion des risques

Dans le plan de gestion des risques, les points suivants font l'objet d'un suivi particulier :

- risques identifiés :

Anomalies de la conduction cardiaque chez l'adulte et chez l'enfant

Néphrolithiase

Hyperbilirubinémie

- risques potentiels :

Prolongation de l'intervalle QT

Ictère nucléaire.prévues

De plus les cas de grossesses, d'allaitement, d'insuffisance rénale, d'insuffisance hépatique et les cas rapportés dans la population pédiatrique font l'objet d'une attention particulière.

07.4 Résumé & discussion

L'efficacité de l'atazanavir a été étudiée dans une étude ouverte non comparative (étude AI424020) chez des patients porteurs d'un diagnostic confirmé d'infection par le VIH, naïfs ou prétraités âgés de 3 mois à 21 ans.

Les résultats correspondants à ceux de l'AMM (indication validée à partir de 6 ans) sont issus d'une sous-population restreinte ($n=41$) de cette étude ($n=182$). Les résultats, sans réalisation de tests statiques, sont à prendre avec précaution dans cette sous-population. A l'instar de ce qui est observé chez l'adulte, ils montrent de meilleurs taux de réponse chez le patient naïf que chez le patient prétraité.

Après 48 semaines de traitement, la charge virale dans cette sous-population traitée par atazanavir/ritonavir, inférieure à 50 copies/mL a été de 81% chez les patients naïfs et de 24% chez les patients prétraités (population restreinte limitée à 25 sujets). Une augmentation moyenne du taux de CD4 de 293 cellules/mm³ a été observée chez les patients naïfs et de 229 cellules/mm³ chez les patients prétraités.

Le profil de tolérance a été semblable à celui observé chez l'adulte. Dans la population générale de l'étude, les effets indésirables les plus courants ont été principalement des anomalies biologiques (76%), fièvre (47%), vomissements (45%) et rash (40%).

Un total de 24% des patients ont présenté un bloc auriculo-ventriculaire asymptomatique.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

L'atazanavir (REYATAZ) doit être co-administré avec de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique.

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants naïfs d'ARV

Dans les dernières recommandations de 2013 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH¹, deux options préférentielles au sein de la classe des IP sont recommandées pour le traitement initial, après l'âge de 6 ans : le lopinavir/ritonavir (KALETRA) ou l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir.

Le darunavir (PREZISTA) + ritonavir et le fosamprénavir (TELZIR) + ritonavir sont cités comme étant d'autres choix possibles d'inhibiteurs de protéase. En effet, à la date de publication du rapport du groupe d'experts, l'extension d'indication de PREZISTA chez les adolescents naïfs de traitement n'était pas encore validée par l'AMM³.

Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'administration de l'atazanavir, comme celle du darunavir, est plus contraignante car il doit être associé obligatoirement à de faibles doses de ritonavir, ce qui nécessite l'administration de 2 spécialités avec un risque potentiel de mésusage (utilisation de l'IP non boosté en cas de mauvaise tolérance au ritonavir).

► Dans la prise en charge du VIH-1 chez les enfants prétraités

Les spécialités REYATAZ constituent, en association à d'autres antirétroviraux, des options thérapeutiques dans la classe des inhibiteurs de protéases, pour les patients de plus de 6 ans infectés par le VIH-1, en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux.

³ Il est mentionné dans le rapport page 343 que « Le darunavir et le tipranavir sont encore réservés aux situations d'échec d'une première ligne. » et page 344 « darunavir/r (AMM prochaine chez l'enfant naïf ≥ 12 ans) ».

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 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 et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase.

- **Intérêt de santé publique :**

Le poids représenté par l'infection VIH-1 sur la santé publique est important. Dans la population correspondant aux extensions d'indication (adolescents de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg naïfs d'ARV ou pré-traités mais sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir et un taux plasmatique d'ARN du VIH-1 < 100 000 copies/ml et un taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/L), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'adolescents 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 et l'adolescent, pour lesquels les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de REYATAZ par rapport aux alternatives existantes sur la morbi-mortalité des enfants et adolescents traités. Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie ni sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif des enfants et adolescents inclus dans l'étude de phase II et en raison de l'extrapolation aux enfants et adolescents des données d'efficacité obtenues chez l'adulte.

En conclusion, il n'est pas attendu d'impact de REYATAZ sur la santé publique pour, dans l'extension d'indication chez les enfants à partir de 6 ans et les adolescents naïfs d'ARV ou prétraités.

- Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par REYATAZ, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus.

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

REYATAZ, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association à d'autres agents antirétroviraux, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) par rapport aux alternatives disponibles chez l'enfant à partir de 6 ans et chez l'adolescent.

Avis favorable à l'inscription de REYATAZ sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus à la posologie 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.