



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

14 décembre 2011

PREZISTA 400 mg, comprimé pelliculé

Flacon 60 comprimés (CIP : 393 138-3)

Laboratoires JANSSEN-CILAG

darunavir

code ATC : J05AE10 (inhibiteur de protéase)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM (Procédure centralisée) : 29 janvier 2009, Rectificatif d'AMM du 28 février 2011

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication au « traitement de l'infection par le VIH-1 **chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux 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** ».

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Darunavir

1.2. Indication

Nouveau libellé incluant l'extension d'indication **en gras** (Rectificatif d'AMM du 28 février 2011)
« 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 comprimés peut être utilisé pour obtenir les posologies adaptées (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit) :

- au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement antirétroviral (ARV),
- **au traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes pré-traités 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 adultes pré-traités par des ARV, l'utilisation de PREZISTA doit être guidée par un test de résistance génotypique (voir rubriques 4.2, 4.3, 4.4 et 5.1 du RCP) ».**

1.3. Posologie

« Le traitement doit être débuté par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients doivent être informés qu'après initiation du traitement par PREZISTA, ils ne doivent pas modifier la posologie ou interrompre le traitement sans instruction de leur médecin.

PREZISTA doit toujours être administré par voie orale avec une faible dose de ritonavir en tant que « booster » pharmacocinétique et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par PREZISTA.

Il est nécessaire d'informer les patients qu'ils doivent prendre PREZISTA avec une faible dose de ritonavir dans les 30 minutes suivant la fin d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir ».

Adultes

Patients naïfs d'ARV

La posologie recommandée est de 800 mg une fois par jour, administrée avec 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas ».

Patients pré-traités par des ARV

Les posologies recommandées sont les suivantes :

- **Chez les patients pré-traités par des ARV sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) 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 (voir rubrique 4.1), la posologie de 800 mg une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour, à prendre au cours d'un repas, peut être utilisée.**
- **Chez tous les autres patients pré-traités par des ARV ou lorsque le test de résistance génotypique VIH-1 n'est pas disponible, la posologie recommandée est de 600 mg deux fois par jour associée à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. Voir les Résumés des Caractéristiques du Produit de PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg ou 600 mg comprimés.**

Population pédiatrique

PREZISTA n'est pas indiqué chez les enfants et les adolescents naïfs d'ARV. Pour les posologies recommandées chez les enfants et adolescents pré-traités par ARV voir les Résumés des Caractéristiques du Produit PREZISTA 75 mg, 150 mg, 300 mg et 600 mg comprimés.

Personnes âgées

L'information disponible est limitée dans cette population, par conséquent PREZISTA doit être utilisé avec précaution dans cette tranche d'âge.

Insuffisance hépatique

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant PREZISTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi PREZISTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Si une dose de PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour est oubliée dans les 12 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès que possible la dose prescrite de PREZISTA et de ritonavir avec de la nourriture. Si l'oubli a été noté plus de 12 heures après l'horaire de la prise habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel.

Cette recommandation est basée sur la demi-vie de 15 heures du darunavir en présence de ritonavir et l'intervalle de dose recommandé d'environ 24 heures ».

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

J	: antiinfectieux généraux a usage systémique
J05	: antiviraux à usage systémique
J05A	: antiviraux à action directe
J05AE	: inhibiteurs de protéase
J05AE10	: darunavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison

- **Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes.**
 - Indinavir : CRIXIVAN, gélules et comprimés pelliculés
 - nelfinavir : VIRACEPT, comprimés pelliculés et poudre orale
 - amprénavir : AGENERASE, capsules et solution orale
 - saquinavir mésylate : INVIRASE, gélules et comprimés pelliculés
 - lopinavir associé au ritonavir : KALETRA, solution buvable et comprimés pelliculés
 - fosamprénavir : TELZIR, comprimés pelliculés et suspension buvable
 - atazanavir : REYATAZ, gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
 - ritonavir : NORVIR, capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments
 - tipranavir : APTIVUS, capsules molles, indiqué chez l'adulte

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les spécialités PREZISTA (PREZISTA 600 mg, PREZISTA 300 mg, PREZISTA 150 mg et PREZISTA 75 mg) sont actuellement indiquées dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1, prétraités par des antirétroviraux (y compris les patients lourdement prétraités), à la posologie quotidienne de 1200 mg coadministrés avec 200 mg de ritonavir, en deux prises par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

L'objet du présent dossier est de proposer un nouveau schéma d'administration avec PREZISTA 400 mg coadministré avec le ritonavir en une prise par jour (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg/jour), permettant de réduire les doses de darunavir/ritonavir et le nombre de prises chez certains patients adultes prétraités.

3.1. Efficacité

L'indication de PREZISTA 400 mg dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités par des antirétroviraux 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 repose sur l'étude ODIN (TMC114-C229)¹.

Objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée de phase III, randomisée, ouverte, d'une durée de 48 semaines, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 12%) d'un traitement par PREZISTA coadministré avec le ritonavir en une prise par jour (darunavir 800 mg/ritonavir 100 mg/jour) versus PREZISTA coadministré avec le ritonavir en deux prises par jours (darunavir 1200 mg/ritonavir 200 mg/jour), en association à un à un traitement de base optimisé (TBO) comprenant exclusivement des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux.

Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

- Critères d'inclusion : patients adultes (> 18 ans) infectés par le VIH-1, avec traitement antirétroviral stable depuis au moins 12 semaines, ayant une charge virale ARN VIH-1 plasmatique $\geq 1\,000$ copies/ml, un taux de $CD4^+ > 50 \times 10^6$ cellules/ml, et n'ayant aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V).
- Critères de non-inclusion : patients prétraités par l'enfuvirtide, le tipranavir et le darunavir.

Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés (ratio 1:1), après stratification sur la charge virale ($< 50\,000$ et $\geq 50\,000$ copies/ml) pour recevoir en ouvert :

- darunavir/ritonavir (800/100 mg) : 2 comprimés de darunavir 400 mg et 1 capsule de ritonavir 100 mg, en une prise quotidienne,
- ou darunavir/ritonavir (1200/200 mg) : 1 comprimé de darunavir 600 mg et 1 capsule de ritonavir 100 mg, en deux prises quotidiennes.

Les traitements étaient associés à un traitement de base optimisé constitué d'au moins 2 INTI sélectionnés par l'investigateur selon l'historique thérapeutique du patient et les tests de résistance.

Critère principal de jugement

- Réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine, calculée selon l'algorithme *Time to Loss of Virologic Response* (TLOVR).

¹ Cahn P et al. ODIN: 48-week analysis of once- versus twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS* 2011 ; 25 (7) : 929-939

Critères secondaires incluait :

- Variation de la charge virale par rapport à l'inclusion ;
- Réponse immunologique (variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion) ;
- Qualité de vie, évaluée par le questionnaire FAHI (Functional Assessment of Human Immunodeficiency virus infection - version 4)² : les différents paramètres évalués sont le bien-être « physique », « émotionnel », « fonctionnel et global », « social » et le « fonctionnement cognitif ».
- Observance du traitement, évaluée par trois paramètres : le questionnaire M-MASRI (Modified Medication Adherence Self-Reported Inventory)^{3,4}, les concentrations plasmatiques de darunavir et le nombre de comprimés.

Population de l'étude

Parmi les patients randomisés (N=599), 590 (294 dans le groupe darunavir/ritonavir 800 mg/100mg x 1/jour et 296 dans le groupe darunavir/ritonavir 600 mg/100mg x 2/jour) ont reçu au moins une dose de traitement et 501 (84,9%) ont terminé l'étude.

Les patients inclus (âge moyen 40,5 ± 0,38 ; hommes 64%) étaient infectés par le VIH-1 (sous-type B : 64,1%) depuis en moyenne 8,5 ans et 35,4 % étaient au stade 1 (asymptomatique) de l'infection, 21,2% au stade 2 (symptômes modérés), 14,9% au stade 3 (symptômes avancés), 28,5% au stade 4 (symptômes sévères) selon la classification de l'OMS. Environ 11% des patients avaient une co-infection VHC ou VHB.

A l'inclusion, la charge virale (ARN VIH-1 plasmatique) moyenne était de 4,16 log₁₀ copies/ml et le taux de CD4+ médian de 228 x 10⁶ cellules/l. La majorité des patients avaient une charge virale < 100 000 copies/mL (88%) et des taux de CD4+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/mL (85,3%). Le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 5 et le nombre médian d'inhibiteurs de protéase (IP), à l'exclusion du ritonavir à faible dose, précédemment utilisés était de 1 (dont 46,1% non prétraité par IP). La majorité des patients n'avait aucune mutation de résistance au darunavir (99%) et aucune mutation de résistance primaire aux IP (84%).

Résultats à 48 semaines

A 48 semaines, la non-infériorité (seuil delta = 12%) de darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'analyse *Per Protocole* en termes de réponse virologique (ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml) : 73,4% (190/259) versus 72,5% (200/276) ; différence 0,9%, IC 95% [- 6,7 ; 8,4]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'analyse en ITT : 72,1% versus 70,9% ; différence 1,2 [-6,1 ; 8,5]. L'analyse des données selon un modèle de régression logistique (avec ajustement sur la charge virale à l'inclusion) conforte également la non-infériorité dans la population étudiée.

Une analyse en sous-groupes sur le critère de réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) a été réalisée en fonction des caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (Tableau 1). A noter que cette étude n'a pas été conçue pour permettre la réalisation d'une telle analyse avec une puissance statistique suffisante, en raison de la faiblesse des effectifs considérés. Globalement, les résultats de cette analyse montrent que le traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne est plus adapté aux patients pré-traités ayant des taux d'ARN du VIH-1 plasmatique ≤ 100 000 copies/ml et ayant un nombre de CD4+ > 100 x 10⁶ cellules/ml, ce qui correspond à la population retenue par l'AMM de PREZISTA 400 mg pour son utilisation en une prise quotidienne chez les patients pré-traités.

Les données limitées chez les patients ayant une charge virale > 100 000 copies/ml, des taux de CD4+ < 100 x 10⁶ cellules/L et les patients infectés par un VIH-1 non-B ne permettent pas de

² Peterman AH, et al. Psychometric validation of the revised Functional Assessment of Human Immunodeficiency Virus Infection (FAHI) quality of life instrument. *Qual Life Res* 1997;6:572-84.

³ Walsh JC, Mandalia S, Gazzard B, et al. Responses to a 1 month self-report on adherence to antiretroviral therapy are consistent with electronic data and virological treatment outcome. *AIDS* 2002; 16: 269-77

⁴ Le questionnaire M-MASRI demandait aux patients de renseigner leur observance au traitement, au moyen d'une échelle analogique visuelle horizontale permettant de quantifier le pourcentage de doses de traitement reçues au cours du dernier mois. A partir des pourcentages rapportés par les patients, deux catégories étaient déterminées : les patients observant au traitement (ayant reçu plus de 95% des doses de traitement) et les patients non-observant au traitement (≤ 95%).

valider la non-infériorité dans ces sous-populations ; les résultats étant plutôt en faveur de l'utilisation du darunavir/ritonavir (600/100 mg) en deux prises quotidiennes.

Tableau 1 : Réponse virologique (CV < 50 copies/ml) à la 48^{ème} semaine, selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (ITT-TLOVR).

	Darunavir/ritonavir 800/100 mg x1/j		Darunavir/ritonavir 600/100 mg x2/j		Différence DRV/r x1/j – DRV/rx2/j	
	N	Répondeurs n (%)	N	Répondeurs n (%)	% réponse	IC95%*
Caractéristiques cliniques à l'inclusion						
Charge Virale (Copies/ml)						
<100 000	255	198 (77,6)	265	194 (73,2)	4,4	[-3,0 ; 11,9]
≥100 000	39	14 (35,9)	31	16 (51,6)	-15,7	[-39,2 ; 7,7]
Nombre CD4+ (x 10⁶/L)						
< 100	49	28 (57,1)	38	23 (60,5)	-3,4	[-24,5 ; 17,8]
≥ 100	245	184 (75,1)	258	187 (72,5)	2,6	[-5,1 ; 10,3]
Sous-type du VIH-1						
B	179	126 (70,4)	199	128 (64,3)	6,1	-3,4 ; 15,6
Non-B	115	86 (74,8)	97	82 (84,5)	-9,8	-20,7 ; 1,2
Mutations de résistance primaires aux IP						
0						
≥ 1	247	175 (70,9)	250	175 (70,0)	0,9	[-7,2 ; 8,9]
	47	37 (78,7)	46	35 (76,1)	2,6	[-14,6 ; 19,9]
Nombre antérieur d'IP reçus						
0	135	111 (82,2)	137	109 (79,6)	2,7	[-6,7 ; 12,0]
1	74	48 (64,9)	77	49 (63,6)	1,2	[-14,2 ; 16,6]
≥ 2	85	53 (62,4)	82	52 (63,4)	-1,1	[-15,8 ; 13,7]

* La borne inférieure de l'IC 95% de la différence entre les deux groupes devait être > -12% pour démontrer la non-infériorité.

DRV/r = darunavir/ritonavir

Les résultats sur les critères secondaires confortent également l'analyse de non-infériorité dans la population étudiée :

- Réponse virologique : la variation moyenne de la charge virale par rapport à l'inclusion a été de -1,84 log₁₀ copies/mL pour le groupe DRV/r x1 /j et de -1,80 log₁₀ copies/mL pour le groupe DRV/r x 2/j (différence : -0,04 [-0,24 ; 0,16]). Les délais avant la première réponse virologique et avant la perte la réponse virologique ont été similaires dans les 2 groupes.
- La réponse immunologique (variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion) a été similaire dans les deux groupes de traitement : 108 x 10⁶/L versus 112 x 10⁶/L (différence: -5 [-25 ; 16]).
- La qualité de vie des patients mesurée par le score FAHI (valeur à l'inclusion : 124,1 [71%] versus 121,2 [69%])⁵ est restée relativement bonne tout au long de l'étude, avec une augmentation moyenne du score FAHI de 2,7 versus 3,1 (différence : 0,55 [-2,97 ; 4,06]).
- L'observance du traitement a été similaire dans les deux groupes. La réponse virologique selon l'observance du traitement conforte la non-infériorité chez les patients observants (tableau 2). Quelle que soit la méthode d'évaluation de l'observance, la réponse virologique a été plus élevée chez les patients observants que chez les patients non observants au traitement.

Tableau 2: Réponse virologique (CV < 50 copies/mL) à la 48^{ème} semaine (ITT-TLOVR), en fonction de l'adhérence au traitement

Paramètres	Darunavir/ritonavir 800/100 mg x1/j		Darunavir/ritonavir 600/100mgx2/j		Différence DRV/r x1/j – DRV/rx2/j	
	N	Répondeurs	N	Répondeurs	% réponse	IC 95% *

⁵ Le score FAHI maximum étant de 176

		n (%)		n (%)		
Observance du traitement mesurée par la méthode du questionnaire M-MASRI						
Observant	166	141 (84,9)	149	127 (85,2)	-0,3	[-8,2 ; 7,6]
Non-observant	97	55 (56,7)	119	74 (62,2)	-5,5	[-18,7 ; 7,7]
Observance du traitement mesurée par la méthode des concentrations plasmatiques en darunavir						
Observant	238	197 (82,8)	248	203 (81,9)	0,9	[-5,9 ; 7,7]
Non-observant	48	15 (31,3)	35	7 (20,0)	11,3	[-8,1 ; 30,6]
Observance du traitement mesurée par la méthode du nombre de comprimé						
Observant	169	139 (82,2)	160	134 (83,8)	-1,5	[-9,7 ; 6,7]
Non-observant	125	73 (58,4)	136	76 (55,9)	2,5	[-9,6 ; 14,6]

* La borne inférieure de l'IC 95% de la différence entre les deux groupes devait être > -12% pour démontrer la non-infériorité.

DRV/r = darunavir/ritonavir

3.2. Tolérance : données à 48 semaines de l'étude ODIN

La tolérance a été évaluée chez 590 patients ayant reçu au moins une dose de traitement. La durée moyenne d'exposition a été de 44,8 semaines dans le groupe darunavir/ritonavir 800 mg/100 mg x1/jour et de 43,1 semaines dans le groupe darunavir/ritonavir 600mg x2/jour.

L'incidence des événements indésirables a été similaire dans les 2 groupes de traitement (76,2% dans le groupe darunavir/ritonavir 800/100 x 1/j versus 77% dans le groupe darunavir/ritonavir 600/100 mg x2/jour). La fréquence des événements indésirables considérés par l'investigateur comme au moins possiblement liés aux traitements a été de 30,6% versus 37,8% ; les effets indésirables les plus fréquents ayant été les troubles gastro-intestinaux (23,5% versus 25,7%, dont diarrhée [9,9% versus 15,2%], nausées [10,9% versus 10,5%], vomissements [3,1% versus 5,4%]). L'incidence des effets indésirables de grades 2-4 a été similaire dans les deux groupes de traitement et il s'agissait principalement de troubles gastro-intestinaux dont nausées (3,7% versus 4,4%), diarrhée (3,7% dans les 2 groupes), et vomissements (2,4% versus 3,0%).

L'incidence des anomalies biologiques a été généralement faible et similaire dans les 2 groupes de traitement. L'incidence des troubles lipidiques considérés comme possiblement liés aux traitements a été de 2,4% versus 4,7%, principalement hypertriglycémie (0,7% et 1,7%), hypercholestérolémie (0,7% et 1,0%), augmentation du cholestérol total (0,3% et 1,0%) et hyperlipidémie (0% et 1%).

Les interruptions de traitement en raison d'événements indésirables considérés comme possiblement liés au traitement par darunavir/ritonavir ont été faibles dans les deux groupes (1,7% versus 1%), avec une fréquence plus élevée d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux dans le groupe darunavir/ritonavir 800/100 mg x1/jour (1,4% versus 0,3 %).

Globalement, le profil de tolérance du traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne dans cette étude a été similaire à celui du traitement par darunavir/ritonavir 600/100 mg x2/jour dans la population étudiée.

Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet indésirable non connu du darunavir.

3.3. Principales « Mises gardes spéciales et précautions d'emploi » relatives à l'utilisation de PREZITA 400 mg (posologie 800 mg en une prise quotidienne) chez les patients prétraités par des antirétroviraux (Cf. RCP. Rubrique 4.4)

- Chez les patients pré-traités par des antirétroviraux, la posologie PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une ou plus d'une mutation associée à une résistance au darunavir ou ayant un taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $\geq 100\ 000$ copies/ml ou un taux de CD4+ $< 100 \times 10^6$ cellules/l. L'efficacité et la sécurité d'emploi de PREZISTA/ritonavir à la dose de 800 /100 mg une fois par jour associé à un traitement optimisé (TO) dans le traitement de l'infection VIH-1 chez les adultes pré-traités par des antirétroviraux sans mutation associée à une résistance au darunavir ont été évaluées au cours d'un essai d'une durée de 48 semaines. Les associations avec des TO autres que ≥ 2 INTI n'ont pas été étudiées dans cette population. Les données disponibles chez les patients infectés par des souches VIH-1 de type non B sont limitées.
- L'association d'efavirenz à PREZISTA/ritonavir 800/100 mg une fois par jour peut entraîner une Cmin suboptimale de darunavir. Si l'efavirenz est utilisé en association à PREZISTA/ritonavir, la posologie de 600/100 mg deux fois par jour de PREZISTA/rtv doit être utilisée.

Cf. RCP pour plus de précision sur les mises en gardes relatives à l'utilisation de PREZISTA dans le traitement de l'infection par le VIH.

3.4. Conclusion

Une étude randomisée, ouverte (Etude ODIN) a comparé darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux qui, à l'inclusion, n'avaient aucune mutation associée à une résistance au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V et L89V) et avaient un taux d'ARN du VIH-1 $> 1\ 000$ copies/ml.

La majorité des patients inclus étaient infectés par le VIH-1 de sous-type B (64,1%), avaient une charge virale (ARN VIH-1) à l'inclusion $< 100\ 000$ copies/mL (88%) et des taux de CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ cellules/mL (85,3%).

Les traitements à l'étude étaient associés à un traitement de base optimisé constitué d'au moins 2 INTI.

L'analyse d'efficacité est fondée sur la réponse virologique (ARN du VIH-1 plasmatique < 50 copies/ml) à 48 semaines de traitement.

A 48 semaines, la non-infériorité (seuil delta = 12%) du darunavir/ritonavir 800/100 mg une fois par jour versus darunavir/ritonavir 600/100 mg deux fois par jour a été démontrée dans l'analyse *Per Protocole* en termes de réponse virologique : 73,4% (190/259) versus 72,5% (200/276) ; différence 0,9%, IC 95% [- 6,7 ; 8,4]. Des résultats similaires ont été obtenus dans l'analyse en ITT : 72,1% versus 70,9% ; différence 1,2 [-6,1 ; 8,5].

Une analyse en sous-groupes montre que le traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne est plus adapté aux patients pré-traités ayant des taux d'ARN du VIH-1 plasmatique $\leq 100\ 000$ copies/ml et ayant un nombre de CD4+ $> 100 \times 10^6$ cellules/ml, qui correspond à la population retenue par l'AMM de PREZITA 400 mg pour son utilisation en une prise quotidienne chez les patients pré-traités et sans aucune mutation de résistance au darunavir. En revanche la non-infériorité de darunavir/ritonavir 800/100 mg 1 prise par jour n'est pas validée (données limitées et plutôt en faveur de darunavir/ritonavir 600/100 mg en deux prises quotidiennes) chez les patients ayant une charge virale $> 100\ 000$ copies/ml, des taux de CD4+ $< 100 \times 10^6$ cellules/L et ceux patients infectés par un VIH-1 non-B.

Le profil de tolérance du traitement par darunavir/ritonavir 800/100 mg en une prise quotidienne dans cette étude a été similaire à celui du traitement par darunavir/ritonavir 600/100 mg x2/jour.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux, chez les patients prétraités par des antirétroviraux, 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.

Il existe des alternatives thérapeutiques chez les patients pré-traités.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (patients infectés par le VIH-1, chez les adultes prétraités), le fardeau est modéré du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez les patients en échec thérapeutique et résistants aux traitements actuels.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de PREZISTA sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

D'autre part, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de PREZISTA 400 mg sur la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1 par rapport aux autres dosages de PREZISTA existants.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité PREZISTA 400 mg dans cette extension d'indication (adultes prétraités).

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'indication de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit de la simplification du schéma d'administration comparée aux autres dosages de PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg), compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que PREZISTA 400 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités par des antirétroviraux (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. Dans cette population, elle constitue un complément de gamme.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH⁶

- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.
- En dehors des situations d'urgence, la mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée avec le patient pour optimiser son adhésion au traitement.
- Les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas.
- La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4.
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires. L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées.
- Avec la disponibilité de six classes d'antirétroviraux, l'objectif de réobtention d'une suppression virologique maximale est aujourd'hui possible dans la grande majorité des cas, y compris chez les patients avec un long historique antirétroviral et la présence de résistance génotypique à plus d'une classe.
- Dans ces situations d'échec virologique, 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 nombre de lymphocytes CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'ARV non antérieurement reçue par le patient.

Le groupe d'expert recommande en situations d'échec virologique :

- de chercher à atteindre et maintenir une charge virale plasmatique < 50 copies/mL;
- de construire un schéma thérapeutique comportant chaque fois que possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des mesures des concentrations plasmatiques des antiviraux ;
- lorsqu'un seul médicament reste actif :
 - o si le nombre de lymphocytes CD4 est > 200/mm³, et dans l'attente de nouvelles molécules, de ne pas modifier le traitement, en surveillant le taux de lymphocytes CD4 et la survenue de manifestations cliniques,
 - o si le nombre de lymphocytes CD4 est < 200/mm³, avec risque de progression clinique, d'essayer d'optimiser le traitement, en recyclant les molécules déjà utilisées et en les associant, et en maintenant la prophylaxie des infections opportunistes.

4.3.2. Place de la spécialité PREZISTA dans la stratégie thérapeutique

Les spécialités PREZISTA (600 mg, 300 mg, 150 mg et 75 mg) constituent, à la posologie quotidienne de 1200 mg de darunavir coadministrés avec 200 mg de ritonavir, en deux prises par jour, en association à d'autres antirétroviraux, des options thérapeutiques dans la classe des inhibiteurs de protéases, pour les patients adultes infectés par le VIH-1, en échec d'un traitement antérieur par des antirétroviraux (y compris les patients lourdement prétraités).

L'utilisation de PREZISTA 400 mg en une prise quotidienne (800 mg de darunavir coadministrés avec 100 mg de ritonavir) en association à d'autres ARV, est réservée aux patients adultes pré-traités par des antirétroviraux, 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+ ≥ 100 x 10⁶ cellules/l (cf. RCP mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

⁶ Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

4.4. Population cible

D'après le rapport Yéni 2010, le nombre de personnes infectées par le VIH a pu être estimé à 152 000 en 2008. Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 4% par an depuis 2006, portant à 93 911, au 31 décembre 2009, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée), au titre du VIH dans le cadre du régime général qui couvre environ 88% de la population. En extrapolant les données du régime général à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à 110 000 personnes en 2010.

Le pourcentage de patients traités parmi les patients suivis s'élevant à 88% en 2010⁷, on peut estimer que 96 800 personnes reçoivent un traitement antirétroviral.

L'objectif d'un traitement antirétroviral doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml. La stratégie thérapeutique en cours recommande une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 200 copies/ml, et ce quel que soit le niveau de lymphocytes CD4. Dans la situation de charge virale confirmée comprise entre 50 et 200 copies/mL, il est recommandé de surveiller étroitement ces patients afin de discuter, dans cette situation, une modification du traitement ou son renforcement avec une molécule de préférence à haute barrière génétique.

En 2010, 14% des patients traités depuis au moins 6 mois par une multi-thérapie avaient une charge virale ≥ 50 copies/ml (5,7% ≥ 500 copies/ml et 0,9% $\geq 100\ 000$ copies/ml). En appliquant ce pourcentage à la population des patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux, on estime à 13 000 le nombre de patients dont la charge virale reste détectable après 6 mois de traitement par antirétroviraux.

La population cible globale des spécialités PREZISTA (toutes présentations confondues) chez les patients pré-traités pourrait être estimée au maximum à environ 13 000 patients.

La population cible de PREZISTA 400 mg est représentée dans l'ensemble des patients pré-traités par une population limitée aux patients sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir 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.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁷ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>