

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mars 2016

*darunavir***PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable**

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

PREZISTA 75 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 150 mg, comprimé pelliculé

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

PREZISTA 600 mg, comprimé pelliculé

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

Laboratoire JANSSEN-CILAG

Code ATC	J05AE10 (antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase)
Motif de l'examen	Modification des conditions d'inscription dans la population pédiatrique (3 à 12 ans).
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg ».

SMR	Important
ASMR	Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg dont le virus ne présente aucune mutation de résistance aux médicaments de la classe des inhibiteurs de protéase. Pour les autres populations, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les enfants âgés à partir de 3 ans pesant au moins 15 kg dont le virus ne présente aucune mutation de résistance aux médicaments de la classe des inhibiteurs de protéase, l'association darunavir/ritonavir constitue une option thérapeutique en alternative à l'association fixe lopinavir/ritonavir (AMM à partir de 2 ans) et à l'association atazanavir/ritonavir (AMM à partir de 6 ans). Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'administration du darunavir, comme celle de l'atazanavir, 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). L'utilisation de PREZISTA n'est pas recommandée chez les enfants d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 15 kg. Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez ces enfants.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	PREZISTA 100 mg/mL, suspension buvable : 24 octobre 2012 PREZISTA 75 mg et 150 mg, comprimés pelliculés : 23 juin 2009 PREZISTA 600 mg, comprimé pelliculé : 29 janvier 2009	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle Renouvellement non restreint	
Classification ATC	2013 J J05 J05A J05AE J05AE10	antiinfectieux généraux à usage systémique antiviraux à usage systémique antiviraux à action directe inhibiteurs de protéase darunavir

02 CONTEXTE

Le darunavir (PREZISTA) est un inhibiteur de protéase (IP) qui fait partie des IP recommandés en première intention en association au ritonavir (potentialisateur pharmacocinétique) et à d'autres ARV pour le traitement du VIH chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant, en adaptant la posologie.

Les libellés d'indications des spécialités PREZISTA étaient définis selon les antécédents de traitement (naïfs et prétraités) et leurs AMM étaient restreintes au traitement des patients :

- **prétraités à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg,**
- **naïfs à partir de l'âge de 12 ans et pesant au moins 40 kg,**

Selon le schéma thérapeutique suivant :

- en deux prises par jour chez les patients (≥ 3 ans et ≥ 15 kg) prétraités,
- en une prise par jour chez les patients (≥ 12 ans et ≥ 40 kg) naïfs ou prétraités 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

Les nouveaux libellés d'indications ne sont plus définis selon les antécédents de traitement (naïfs ou prétraités) et élargissent de fait l'utilisation de PREZISTA à l'ensemble des patients infectés par le VIH-1 à partir de l'âge de 3 ans et ≥ 3 kg ; incluant les **patients naïfs de 3 à 12 ans**.

Le présent dossier concerne donc une demande de modification des conditions d'inscription des spécialités PREZISTA dans la population pédiatrique âgée de 3 à 12 ans et pesant au moins 15 kg : traitement des patients naïfs et simplification du schéma posologique (en 1 prise par jour, au lieu de 2 prises par jour) pour les patients prétraités sans aucune mutation associée à une résistance au darunavir [...].

Cette modification d'AMM a été obtenue sur la base de données de bioéquivalence pharmacocinétiques avec les doses administrées chez l'adulte. A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH¹, 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 à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Un rappel des différentes évaluations de la Commission des spécialités PREZISTA est présenté au chapitre 08.

¹guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg ».

04 POSOLOGIE

Le traitement doit être initié 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, la forme pharmaceutique ou interrompre le traitement sans l'avis 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.

► *Population pédiatrique naïve d'ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kilogrammes)*

≥ 15 kg à < 30 kg : 600/100 mg une fois par jour

≥ 30 kg à < 40 kg : 675/100 mg une fois par jour

≥ 40 kg : 800/100 mg une fois par jour

► *Population pédiatrique pré-traitée par des ARV (âgée de 3 à 17 ans et pesant au moins 15 kilogrammes)*

Il est généralement recommandé de prendre PREZISTA deux fois par jour avec du ritonavir au cours d'un repas.

Une posologie en une prise par jour de PREZISTA, administré avec du ritonavir au cours d'un repas, peut être utilisée chez les patients préalablement exposés à des médicaments antirétroviraux mais 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+ ≥ 100 cellules/mm³.

≥ 15 kg à < 30 kg : 600/100 mg une fois par jour ou 380/50 mg 2 fois par jour

≥ 30 kg à < 40 kg : 675/100 mg une fois par jour ou 460/60 mg 2 fois par jour

≥ 40 kg : 800/100 mg une fois par jour ou 600/100 mg 2 fois par jour

Chez les enfants et adolescents pré-traités par des ARV, il est recommandé de réaliser un test génotypique du VIH. Cependant, lorsque le test génotypique du VIH n'est pas réalisable, il est recommandé d'utiliser une posologie de PREZISTA/ritonavir en une prise par jour chez les enfants et adolescents naïfs aux inhibiteurs de protéase du VIH et en deux prises par jour chez les patients pré-traités par des inhibiteurs de protéase du VIH.

05 BESOIN THERAPEUTIQUE²

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. La faible barrière génétique des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'observance au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

Dans la classe des inhibiteurs de protéase et en association à d'autres médicaments antirétroviraux, 6 médicaments sont actuellement remboursés chez l'enfant:

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

Les 3 derniers inhibiteurs de protéases cités ci-dessus ne sont pas parmi les options préférentielles recommandées et ont une place très limitée dans la stratégie thérapeutique. Le tipranavir associé au ritonavir (NORVIR) est un traitement de dernier recours chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique³.

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 et 2015 du rapport 2013. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

³ Avis de la Commission de la transparence du 01/02/2012 relatif à APTIVUS

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Tableau 1 : Inhibiteurs de la protéase indiqués dans le cadre d'un traitement associant des ARV chez l'enfant

DCI	Spécialité Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
Lopinavir/ ritonavir	KALETRA AbbVie	Adultes et enfants > 2 ans	29/05/2009 (RI)	Important	02/07/2003 ASMR II	Oui
Atazanavir	REYATAZ Bristol-Myers Squibb	Adultes et enfants > 6 ans	22/09/2010 (RI)	Important	28/05/2014 ASMR V	Oui
Ritonavir*	NORVIR AbbVie	Adultes et enfants de > 2 ans (booster des IP)	23/03/2011 (RI)	Important	Sans objet	Oui
Fosamprenavir**	TELZIR ViiV Healthcare	Adultes et enfants > 6 ans	18/01/2012 (RI)	Important	06/02/2008 ASMR IV	Oui
Indinavir**	CRIVAN MSD	Adultes et enfants > 4 ans	18/01/2012 (RI)	Important	16/02/2002 ASMR IV	Oui
Tipranavir**	APTIVUS Boehringer Ingelheim France	Enfants de 2 à 12 ans lourdement prétraités	01/02/2012 (RI)	Important	10/03/2010 ASMR IV	Oui
		Adultes et adolescents de 12 ans et plus, lourdement prétraités			10/03/2010 ASMR V	

* utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres inhibiteurs de protéase

** le tipranavir, le fosamprenavir l'indinavir ne sont plus recommandés parmi les options préférentielles en raison de leurs effets indésirables.

Conclusion

Les comparateurs les plus cliniquement pertinents sont : REYATAZ ou KALETRA⁴. En situations d'échec virologique, le choix du traitement est notamment fonction des antécédents thérapeutiques du patient et du profil génotypique et phénotypique des virus du patient (lorsqu'ils sont disponibles).

07 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

PREZISTA est autorisé et commercialisé dans la plupart des pays du monde.

⁴ Recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (Rapport 2013 –actualisation 2015).

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	Demande	Présentations concernées	Indications	SMR	ASMR
04/07/07	Inscription	300 mg	Traitement de l'infection par VIH-1 chez les <u>adultes lourdement prétraités</u> ayant échoué à plus d'un traitement comportant un IP (2 prises par jour)	Important	III
10/06/09	Inscription Extension indication	300 et 600 mg	Traitement de l'infection par VIH-1 chez les <u>adultes prétraités</u> , y compris les patients lourdement prétraités (2 prises par jour)	Important	IV
10/06/09	Inscription	400 mg	Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les <u>adultes naïfs</u> de traitement ARV (1 prise par jour)	Important	IV
02/12/09	Inscription Extension indication	75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg	Traitement de l'infection par le VIH-1 des <u>enfants et adolescents prétraités</u> par des ARV, à partir de l'âge de <u>6 ans et pesant au moins 20 kg</u> (2 prises par jours)	Important	III
14/12/11	Extension indication	400 mg	Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les <u>adultes prétraités</u> 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. (1 prise par jour)	Important	V
19/12/12	Réévaluation (RI)	Toutes	Toutes	Important	Sans objet
03/04/13	Inscription Extension indication	100 mg/ml ; 75 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg	Traitement de l'infection par le VIH-1 des <u>enfants prétraités</u> par des ARV, à partir de l'âge de <u>3 ans et pesant au moins 15 kg</u> (2 prises par jour)	Important	III
28/05/14	Extension indication	400 mg/800 mg et 100 mg/ml	Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les <u>chez les adolescents de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg et naïfs d'ARV ou prétraités</u> 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. (1 prise par jour)	Important	V

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

09.1 Pharmacocinétique chez les enfants naïfs âgés de 3 à 12 ans et pesant au moins 15 kg

Un **modèle PK** a permis de définir les doses de DRV/RTV permettant d'atteindre des expositions similaires à l'adulte traité par DRV/RTV 800/100 mg.

Tableau 2 : Résumé paramètres ASC et C_{0h} obtenus avec les simulations pour les différents schémas posologiques en 1 fois/ jour

Catégories de poids	Dose journalière de DRV	C _{0h} médiane (ng/mL) (5 ^{ème} -95 ^{ème} percentile)	ASC médian (µg.h/mL) (5 ^{ème} -95 ^{ème} percentile)
15-20 kg	30 mg/kg	2495 (1514 – 4537)	91,5 (62,9 – 146)
15-20 kg	35 mg/kg	2911 (1767 – 5293)	107 (73,3 – 171)
15-20 kg	600 mg	2893 (1708 – 5372)	106 (73,1 – 170)
20-30 kg	600 mg	2298 (1301 – 4461)	88,4 (59,7 – 146)
20-30 kg	675 mg	2585 (1463 – 5019)	99,5 (67,2 – 164)
30-40 kg	675 mg	2084 (1190 – 4000)	83,8 (57,6 – 135)
30-40 kg	800 mg	2470 (1410 – 4741)	99,3 (68,3 – 160)
40-65 kg	800 mg	1920 (1031 – 3948)	81,1 (53,8 – 137)
Adulte (ARTEMIS)	800 mg	2041 (911 – 4632)	89,7 (60,5 – 143)

Source: Modèle PK de population - Addendum TMC114-TiDP29 – Table 1 p6

A l'issu des simulations, les schémas posologiques (en une fois par jour) conduisant à des expositions de DRV/RTV similaires à celles des adultes (comprise entre 80 et 130% de la valeur cible) retenus par l'AMM étaient :

- pour les enfants de 15 à <30 kg: DRV/RTV 600/100 mg une fois par jour
- pour les enfants de 30 à <40 kg: DRV/RTV 675/100 mg une fois par jour
- pour les enfants pesant ≥40 kg: DRV/RTV 800/100 mg une fois par jour

09.2 Schéma posologique chez les enfants prétraités âgés de 3 à 12 ans

Ce schéma posologique a été soutenu par une **sous-étude de l'étude ARIEL**, qui a évalué l'administration en **une fois par jour** du DRV/RTV, en termes de paramètres pharmacocinétiques (PK), au sein de la population pédiatrique âgée de 3 à ≤ 6 ans sur la base de posologies définies par le modèle PK évoqué précédemment.

Pour rappel (Avis Transparence PREZISTA 3 Avril 2013), l'essai de phase II **ARIEL** (TMC114-C228) a évalué en ouvert, les caractéristiques pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de PREZISTA/ritonavir **deux fois par jour** associé à d'autres médicaments ARV chez 21 enfants âgés de 3 à moins 6 ans et pesant de 10 kg à 20 kg infectés par le VIH-1 et prétraités par des ARV. Ces patients ont reçu une posologie variable en fonction du poids et en deux prises par jour.

Cet essai a inclus une sous étude (TMC114-C228-sub) dont l'objectif a été d'évaluer la pharmacocinétique du darunavir (DRV) associé à une faible dose de ritonavir (RTV) administré une fois par jour, chez 10 enfants infectés par le VIH-1, âgés de 3 à 6 ans et pesant entre 10 et 20 kg, ayant une charge virale indétectable après 24 semaines sous DRV /RTV en deux prises/jour. Les patients pesant ≥ 15 kg ont reçu une dose de DRV/RTV de 600/100 mg pendant 2 semaines. L'analyse pharmacocinétique a montré que la moyenne géométrique de l'ASC_{24h} était comprise dans l'intervalle 80% - 130% de la valeur observée pour l'étude ARTEMIS chez les adultes sous DRV/RTV 800/100 mg en une prise par jour. En effet, la moyenne géométrique de l'ASC_{24h} était de 115µg.h/mL, soit 128% de la valeur observée dans l'étude ARTEMIS (ASC_{24h} : 89,7 µg.h/mL).

La totalité des patients participant à cette sous-étude présentait une charge virale indétectable (charge virale < 50 copies/mL) à l'inclusion. Cette charge virale est restée indétectable chez tous les patients après 2 semaines sous DRV/RTV une fois par jour.

09.3 Efficacité clinique

Le laboratoire n'a présenté de donnée clinique d'efficacité dans les populations ciblées par ces extensions d'indication.

09.4 Tolérance/Effets indésirables

9.4.1 Données issues du RCP

« L'évaluation de la sécurité d'emploi dans la population pédiatrique est basée sur l'analyse à 48 semaines des données de sécurité d'emploi issues de trois essais de phase II. Les populations de patients suivantes ont été évaluées (voir rubrique 5.1 du RCP) :

- 80 enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans et pesant au moins 20 kg, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu des comprimés de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 21 enfants âgés de 3 à < 6 ans et pesant de 10 kg à < 20 kg (dont 16 pesant de 15 kg à < 20 kg), infectés par le VIH-1 et pré-traités par des ARV qui ont reçu la suspension buvable de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose deux fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.
- 12 enfants et adolescents âgés de 12 à 17 ans et pesant au moins 40 kg, infectés par le VIH-1 et naïfs d'ARV, qui ont reçu des comprimés de PREZISTA avec du ritonavir à faible dose une fois par jour en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi dans cette population pédiatrique était similaire à celui observé dans la population adulte.

9.4.2 Etude observationnelle de pharmacovigilance sur de PREZISTA chez les enfants et les adolescents dans le cadre des cohortes européennes EPPICC⁵

L'objectif de cette étude débutée en 2010 était de recueillir des données à long terme en vie réelle en termes de sécurité d'emploi du darunavir boosté par le ritonavir dans la population pédiatrique infectée par le VIH inclus dans réseau de cohortes EPPICC. Chaque année un rapport est fourni à l'EMA. Ainsi, quatre rapports ont déjà été soumis à l'EMA en 2011, 2012, 2013 et 2014.

Cette cohorte incluait tous les enfants infectés par le VIH qui ont débuté un traitement composé d'un INNTI ou IP boosté avec ≥ 2 INTI ou ≥ 3 INTI âgés de moins de 18 ans, avec au moins une mesure de la taille avant de commencer le traitement DRV, et au moins une mesure par année par la suite.

En septembre 2014, cette cohorte incluait 434 patients de 0 à 18 ans. Un total de 104 patients de 3 à 18 ans étaient traités par du darunavir boosté par du ritonavir en deux prises par jour. Les données étaient disponibles pour 80 d'entre eux. Chez ces 80 patients, 6 événements indésirables liés au darunavir ont été reportés :

- Douleurs abdominales (1 cas non grave)

⁵ The European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC). Pharmacovigilance study to define the long-term safety profile of darunavir/ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. Year 4 report to the European Medicines Agency (EMA), September 2014.

- Hypercholestérolémie (3 EI dont 2 cas graves et 1 cas non grave d'augmentation des triglycérides)
- Eruption cutanée (1 cas grave conduisant à l'arrêt du traitement)
- Augmentation des triglycérides (1 cas non grave)

Un total de 157 patients étaient âgés de 12 à <18 ans et traités à une posologie de 800 mg de darunavir boosté en une prise par jour. Les données étaient disponibles pour 112 d'entre eux. Chez ces 112 patients, 3 événements indésirables non graves liés au darunavir ont été rapportés, aucun n'ayant conduit à l'arrêt du traitement :

- Augmentation des triglycérides (1 événement non grave)
- Eruption cutanée (2 cas non graves dont un nouveau cas depuis le dernier rapport)

9.4.3 Données françaises

Parmi les données internationales de pharmacovigilance présentées précédemment, un cas non grave (utilisation hors AMM en association à la nevirapine) a été rapporté en France sur la période du 23/06/2006 au 23/12/2013 chez les enfants de 3 à 12 ans. .

09.5 Plan de gestion de risque (PGR)

Le PGR a été actualisé et mentionne notamment les risques importants identifiés suivants : réactions cutanées sévères, hépatotoxicité, hyperglycémie, anomalies lipidiques, pancréatite, redistribution lipidique, syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire, développement de résistance médicamenteuse, surdosage due aux erreurs médicamenteuses et interactions médicamenteuses.

09.6 Résumé & discussion

Aucune étude clinique d'efficacité et de tolérance n'a été réalisée dans le cadre de la modification des conditions d'utilisation de PREZISTA : détermination d'un schéma posologique pour les patients naïfs âgés de 3 à 12 ans et pesant au moins 15 kg ; et simplification du schéma posologique (en 1 prise par jour) au sein de la population pédiatrique âgée de 3 à 12 ans prétraitée 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.

L'efficacité et la tolérance sont extrapolées des résultats observés chez l'adulte à partir de données bioéquivalence pharmacocinétique, dont un modèle PK et une sous-étude pharmacocinétique (TMC114-C228-sub) ayant évalué l'administration en une fois par jour du DRV/RTV au sein de la population pédiatrique âgée de 3 à ≤ 6 ans sur la base de posologies définies par le modèle PK. Bien que les schémas posologiques (en une fois par jour) conduisent à des expositions de DRV/RTV similaires à celles des adultes (comprise entre 80 et 130% de la valeur cible), les niveaux d'exposition plasmatique observés dans la sous étude pharmacocinétique sont élevés (128% de la valeur observée dans l'étude ARTEMIS chez l'adulte), ce qui peut entraîner des problèmes de sécurité.

Les données de pharmacovigilance présentées ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu des spécialités PREZISTA.

Au total, les données étayant l'utilisation de PREZISTA sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans cette population.

A la date de publication du dernier rapport du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH², l'AMM de PREZISTA chez les enfants de 3 à 12 ans naïfs de traitement n'était pas encore validée.

Dans ces recommandations, 3 options au sein de la classe des IP sont recommandées préférentielles pour l'instauration du traitement chez l'enfant selon l'âge : le lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'atazanavir (REYATAZ) + ritonavir et le darunavir (PREZISTA) + ritonavir (cf. annexe 1).

En dessous de l'âge de 6 ans, le choix de l'IP préférentiellement recommandé est le lopinavir/r, en raison de la large expérience de son utilisation en pédiatrie, de sa co-formulation et de l'existence de deux formes pédiatriques (comprimé de taille réduite et suspension buvable). Bien que l'AMM ait été accordée à 2 ans au vu des études disponibles, l'utilisation du lopinavir/r est possible chez le nourrisson. Elle reste contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré.

Chez l'enfant plus grand, l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) et le darunavir/r (à partir de 12 ans) sont recommandés préférentiellement par rapport au lopinavir/r compte tenu de leur mode d'administration plus simple (prise unique journalière, nombre de comprimés plus réduit) et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme.

Les autres IP disposant d'une AMM pédiatrique sont le fosamprénavir/r et le tipranavir/r, dont l'utilisation est actuellement exceptionnelle.

Place de PREZISTA dans la stratégie thérapeutique

Chez les enfants âgés à partir de 3 ans pesant au moins 15 kg dont le virus ne présente aucune mutation de résistance aux médicaments de la classe des inhibiteurs de protéase, l'association darunavir/ritonavir constitue une option thérapeutique en alternative à l'association fixe lopinavir/ritonavir (AMM à partir de 2 ans) et à l'association atazanavir/ritonavir (AMM à partir de 6 ans).

Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA), l'administration du darunavir, comme celle de l'atazanavir, 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).

L'utilisation de PREZISTA n'est pas recommandée chez les enfants d'âge inférieur à 3 ans ou de poids inférieur à 15 kg. Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez ces enfants.

Pour les autres populations, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission. PREZISTA conserve sa place comme option thérapeutique dans la classe des IP en association à d'autres antirétroviraux.

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'affection concernée par cette spécialité entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité vise 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.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique de l'infection par le VIH-1 est important. Dans la population correspondant aux enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg, ce poids est faible du fait d'un nombre très 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.

En l'absence de donnée, l'impact supplémentaire de PREZISTA sur la morbi-mortalité liée au SIDA et sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conclusion, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour le darunavir (PREZISTA) solution buvable, dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 100%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les enfants à partir de 3 ans et pesant au moins 15 kg dont le virus ne présente aucune mutation de résistance aux médicaments de la classe des inhibiteurs de protéase.

Pour les autres populations, les nouvelles données présentées ne sont pas de nature à modifier les évaluations précédentes de la Commission.

011.3 Population cible

Dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant.

D'après le rapport Morlat 2013, le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants provenant de zones de forte endémie. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants.

Le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1 000 copies/ml pourrait être estimé à 35% soit environ 500 patients prétraités ayant une charge virale > 1 000 copies/ml.

La population susceptible de recevoir PREZISTA sera vraisemblablement plus restreinte compte tenu du pourcentage plus faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (enfants âgés de plus de 3 ans et pesant au moins 15 kg, infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance au darunavir).

Au total, les extensions d'indication de PREZISTA chez l'enfant ne devrait pas modifier quantitativement la population cible de PREZISTA dans la population pédiatrique qui reste inférieure à 500 patients/an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

Annexe 1 : Selon le rapport Morlat 2013, actualisation 2015. A la date de publication du rapport, l'AMM de PREZISTA chez les enfants de 3 à 12 ans naïfs de traitement n'était pas encore validée.

Choix du traitement initial. Recommandations (en l'absence de co-infection l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	>12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5‡
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; **à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)