

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 avril 2018

Date d'examen par la Commission : 4 avril 2018

maraviroc

CELSENTRI 25 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 120 (CIP : 34009 301 033 7 1)

CELSENTRI 75 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 120 (CIP : 34009 301 033 8 8)

CELSENTRI 150 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 348 1 7)

CELSENTRI 300 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 349 8 5)

CELSENTRI 20 mg/mL, solution buvable

Boîte de 1 flacon de 230 mL (CIP : 34009 301 033 9 5)

Laboratoire ViiV Healthcare SAS

Code ATC	J05AX09 (autres antiviraux)
Motif de l'examen	<u>Extension d'indication</u> chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans pour CELSENTRI 150 mg et 300 mg, <u>Inscription de trois nouvelles présentations adaptées pour les enfants et les adolescents à partir de 2 ans</u> : CELSENTRI 25 mg et 75 mg comprimés et CELSENTRI 20 mg/mL en solution buvable.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« <u>CELSENTRI, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), prétraités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP)</u> »

Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	important dans l'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte démontrant son efficacité immuno-virologique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients en échec virologique, - des données disponibles (étude de phase II) chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, <p>Comme chez l'adulte, CELSENTRI (maraviroc), en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des enfants et des adolescents à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.</p>
ISP	CELSENTRI est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique infectée par le VIH.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Conformément à l'AMM, le maraviroc (CELSENTRI) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Il constitue une option thérapeutique, comme produit d'association, chez les patients (âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités par des antirétroviraux en échec virologique avéré. Son utilisation doit être guidée par les tests génotypiques de résistance et de tropisme. Il est à noter que de nombreux enfants prétraités ont déjà un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte [CCR5/CXCR4] (détecté dans environ 40% des échantillons au cours de l'essai de phase I/II) ce qui limite son utilisation.</p> <p>Actuellement, la détermination du tropisme viral est réalisée en pratique courante par des tests génotypiques, pris en charge par la sécurité sociale depuis 2010. Ces tests sont plus rapides et plus accessibles que le test phénotypique TROFILE utilisé au cours des études cliniques mais des incertitudes existent concernant leur performance (sensibilité, spécificité) sur certains sous-types viraux.</p> <p>Une attention particulière doit être accordée aux instructions d'utilisation conformément au RCP (adaptation des posologies en fonction du poids et des traitements concomitants) afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale ou de surdosage. Par ailleurs, il est préférable de réaliser un dosage de la concentration plasmatique de maraviroc afin de s'assurer qu'elle est au-dessus de la concentration considérée comme étant efficace.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Procédure centralisée) : 18 septembre 2007 Rectificatif du 6 juillet 2017 : AMM nouvelle indication (<u>enfants et les adolescents à partir de 2 ans</u>) et nouvelles présentations.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription hospitalière
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AX09 maraviroc

02 CONTEXTE

CELSENTRI (maraviroc) est le seul médicament antirétroviral appartenant à la classe des antagonistes du récepteur CCR5 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), actuellement disponible sous forme de comprimés pelliculés dosés à 150 et 300 mg, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez l'adulte en échec virologique.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), l'AMM a été étendue le 6 juillet 2017, à l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), avec la mise à disposition de trois nouvelles présentations (CELSENTRI 25 mg et 75 mg en comprimés pelliculés et CELSENTRI 20 mg/mL en solution buvable) adaptées à l'usage pédiatrique.

Le présent dossier concerne ainsi la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités :

- dans l'extension de l'indication au traitement des adolescents et des enfants prétraités (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) des présentations actuelles (CELSENTRI 150 mg et 300 mg comprimé pelliculé),
- et de trois nouvelles présentations (CELSENTRI 25 mg et 75 mg en boîte de 120 comprimés et CELSENTRI 20 mg/mL en solution buvable en flacon de 230 mL) adaptées à cette nouvelle population, en complément des présentations actuelles.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« CELSENTRI, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), prétraités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP)».

04 POSOLOGIE

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

Posologie

Avant de débiter le traitement par CELSENTRI®, il est nécessaire de confirmer que seul le virus VIH-1 à tropisme CCR5 est détecté (c'est à dire qu'aucun virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte n'est détecté) sur un échantillon sanguin récemment prélevé en utilisant une méthode de détection sensible validée de façon adéquate. Le test de tropisme Trofile de Monogram a été utilisé au cours des essais cliniques CELSENTRI® (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Le tropisme viral ne peut pas être prédit de façon fiable sur la base de l'histoire thérapeutique et de l'évaluation d'échantillons conservés.

Actuellement, il n'existe pas de données concernant une réutilisation de CELSENTRI® chez des patients dont les virus VIH-1 sont à tropisme CCR5 uniquement détectable, alors qu'ils ont un antécédent d'échec avec CELSENTRI (ou un autre antagoniste du CCR5) en présence d'un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte. Chez les patients dont la charge virale est indétectable, il n'y a pas de données concernant le switch d'un médicament d'une classe d'antirétroviraux différente vers CELSENTRI. D'autres alternatives thérapeutiques doivent être envisagées.

Adultes

La dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg (associé à un inhibiteur puissant du CYP3A, avec ou sans inducteur puissant du CYP3A), 300 mg (sans inhibiteurs ni inducteurs puissants du CYP3A) ou 600 mg (associé à un inducteur puissant du CYP3A mais sans inhibiteur puissant du CYP3A), deux fois par jour, en fonction des interactions avec les traitements concomitants, dont les antirétroviraux (voir rubrique 4.5 du RCP).

Enfants âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg

La dose recommandée de CELSENTRI® doit être définie en fonction du poids corporel (kg), sans excéder la dose recommandée chez l'adulte. Pour les enfants dans l'incapacité d'avaler correctement les comprimés de CELSENTRI®, la forme solution buvable (20 mg par ml) doit être prescrite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de la solution buvable de CELSENTRI®).

La dose recommandée de CELSENTRI® diffère en fonction des interactions avec les traitements concomitants, antirétroviraux ou autres. Voir les recommandations posologiques correspondantes pour les patients adultes en rubrique 4.5 du RCP.

De nombreux médicaments ont un effet important sur l'exposition au maraviroc en raison d'interactions médicamenteuses. Avant de définir la dose de CELSENTRI® en fonction du poids corporel, se référer au tableau 2 à la rubrique 4.5 du RCP afin de déterminer précisément la dose adulte correspondante. La dose correspondante en pédiatrie peut ensuite être obtenue à partir du tableau 1 ci-dessous. En cas d'incertitude, demandez conseil à un pharmacien.

Tableau 1 Schéma posologique recommandé chez l'enfant âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg

Dose chez l'adulte*	Traitement concomitant	Dose de CELSENTRI® en fonction du poids corporel de l'enfant			
		De 10 à moins de 20 kg	De 20 à moins de 30 kg	De 30 à moins de 40 kg	Au moins 40 kg
150 mg deux fois par jour	CELSENTRI® avec des médicaments puissants inhibiteurs du CYP3A (avec ou sans inducteur du CYP3A)	50 mg deux fois par jour	75 mg deux fois par jour	100 mg deux fois par jour	150 mg deux fois par jour
300 mg deux fois par jour	CELSENTRI® avec des médicaments qui ne sont ni de puissants inhibiteurs ni de puissants inducteurs du CYP3A	Absence de données validant ces doses		300 mg deux fois par jour	300 mg deux fois par jour
600 mg deux fois par jour	CELSENTRI® avec des médicaments inducteurs du CYP3A (sans inhibiteur puissant du CYP3A)	En l'absence de données validant ces doses, CELSENTRI® n'est pas recommandé chez les enfants en cas d'interaction médicamenteuse qui nécessite chez l'adulte une posologie de 600 mg deux fois par jour.			

* sur la base d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5 du RCP)

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience chez les patients âgés de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2 du RCP), par conséquent CELSENTRI® doit être utilisé avec prudence dans cette population.

Insuffisance rénale

Chez les patients adultes avec une clairance de la créatinine < 80 mL/min et traités également par des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose de maraviroc doit être ajustée à 150 mg une fois par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP).

Exemples de traitements inhibiteurs puissants du CYP3A4 :

- inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (à l'exception de tipranavir/ritonavir),
- cobicistat,
- itraconazole, voriconazole, clarithromycine et télithromycine,
- télaprévir et bocéprévir.

CELSENTRI® doit être utilisé avec prudence chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) et recevant des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

En l'absence de donnée disponible, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être établie chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux. Par conséquent, CELSENTRI® doit être administré avec prudence dans cette population.

Insuffisance hépatique

Les données sont limitées chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique et l'absence de donnée disponible ne permet pas d'établir de recommandation posologique spécifique chez les patients pédiatriques. En conséquence CELSENTRI® doit être utilisé avec prudence chez les patients pédiatriques insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Population pédiatrique (enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg)

La sécurité et l'efficacité de CELSENTRI® chez les enfants de moins de 2 ans ou pesant moins de 10 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

CESENTRI® peut être pris avec ou sans nourriture. »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2}

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

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 multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

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 (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

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

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

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.

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

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

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes, à la date de publication des recommandations, sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte. Le ténofovir disoproxil fumarate a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible.

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

¹ CMIT. Infection à VIH. ECN.PILLY 2016 ; 2015 : pp 197-212

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts –Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

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

➤ **Intérêt et limites du maraviroc**

Le maraviroc est le seul représentant de la classe des antagonistes du récepteur CCR5 du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il est actif sur le VIH-1 et VIH-2 et sur les souches virales résistantes aux autres classes thérapeutiques les plus utilisées. Cette molécule garde un intérêt comme produit d'association pour les patients prétraités en échec virologique avéré, après la réalisation des tests génotypiques de résistance et de tropisme.

➤ **Couverture du besoin médical**

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. Dans la population présentant une résistance aux traitements de première ligne, le besoin est mal couvert.

A cet égard, les présentations de CELSENTRI adaptées aux adolescents et aux enfants à partir de 2 ans constituent une option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié dans la population pédiatrique.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

CESENTRI (maraviroc) est le seul antirétroviral appartenant à la classe des antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5) du virus de l'immunodéficience humaine.

Actuellement, chez l'enfant, la stratégie thérapeutique repose sur une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 3^{ème} agent. La liste des médicaments pouvant être associés à 2 INTI est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Médicaments utilisés en association à 2 INTI chez les enfants (selon l'âge et le poids).

Nom de spécialité DCI Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date du dernier avis de la CT (Motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
Inhibiteur de l'intégrase (INI)						
ISENTRESS Raltégravir MSD	Non	≥ 4 semaines	18 novembre 2015 (EI pédiatrie)	Important	-	Oui
TIVICAY Dolutégravir	Non	≥ 6 ans	11 octobre 2017 (EI pédiatrie)	Important	-	Oui
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)						
SUSTIVA Efavirenz Bristol-Myers Squibb	Non	> 3 mois	2 mars 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
VIRAMUNE Névirapine Boehringer Ingelheim	Non	> 3 mois	3 février 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
EDURANT (rilpivirine) Janssen-Cilag	Non	≥ 12 ans	6 décembre 2017 (EI pédiatrie)	Important	-	Oui
Inhibiteur de protéase (IP)						
TELZIR Fosamprénavir ViiV Healthcare	Non	≥ 6 ans	20 janvier 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
KALETRA Lopinavir, ritonavir Abbvie	Non	≥ 14 jours	5 février 2014 (renouvellement)	Important	-	Oui
PREZISTA Darunavir Janssen-Cilag	Non	≥ 3 ans	16 mars 2016 (modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui
REYATAZ Atazanavir Bristol-Myers Squibb	Non	≥ 3 mois	23 septembre 2015 (renouvellement)	Important	-	Oui
Inhibiteur de fusion						
FUZEON Enfuvirtide Roche	Non	≥ 6 ans	23 septembre 2015 (renouvellement)	Important	-	Oui

*CPT = classe pharmaco-thérapeutique

Pour rappel, les antirétroviraux de la classe des INTI pouvant être utilisés en association à un troisième agent (tableau 1) chez les enfants (selon l'âge et le poids) sont :

- Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) :
 - ZIAGEN (abacavir),

- VIDEX (didanosine),
- EMTRIVA (emtricitabine),
- EPIVIR (lamivudine),
- RETROVIR (zidovudine),
- Associations fixes de 2 INTI :
 - KIVEXA (abacavir/lamivudine), et ses génériques
 - COMBIVIR (zidovudine/lamivudine) et ses génériques,
 - TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate) et ses génériques
 - DESCOVY (emtricitabine/ténofovir alafénamide)

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments utilisés en association à 2 INTI chez les enfants (Tableau 2).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
États-Unis	Oui (4/11/2016)	Indication de l'AMM
Canada	Non	NA
Japon	non	NA

► AMM à l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
ROYAUME-UNI	Oui	Indication de l'AMM
ALLEMAGNE	Oui	
PAYS-BAS	Oui	
BELGIQUE	Oui	
ESPAGNE	Oui	
ITALIE	Oui	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	: 11 juin 2008 (Inscription sécurité sociale et collectivités).
Indication	« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux. Cette indication est basée sur les données de tolérance et d'efficacité de deux essais en double aveugle contrôlés contre placebo chez des patients prétraités par des antirétroviraux. »
SMR (libellé)	« Important dans l'indication de l'AMM. »
ASMR (libellé)	« CELSENTRI, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes en échec de traitement avec une charge virale ≥ 1000 copies/ml, <ul style="list-style-type: none"> • ayant eu un traitement antérieur de 6 mois minimum comportant au moins un médicament provenant de trois des quatre classes de médicaments antirétroviraux [≥ 1 inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI), ≥ 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), ≥ 2 inhibiteurs de la protéase (IP), et/ou de l'enfuvirtide, • ou une résistance documentée (par tests génotypique ou phénotypique) à trois des quatre classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP ou inhibiteurs de fusion) ».
Place dans la stratégie thérapeutique	« L'efficacité et la tolérance de CELSENTRI associé à un traitement antirétroviral optimisé ont été évaluées à 48 semaines par rapport à celle d'un placebo associé à un traitement antirétroviral optimisé, dans le cadre de deux études cliniques de phase IIb/III (MOTIVATE-1 et MOTIVATE-2). Compte-tenu des résultats observés dans ces études, CELSENTRI en association à un traitement optimisé peut être utilisé chez des patients adultes en échec de traitement par antirétroviraux, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5. Dans la mesure où la prévalence des virus VIH-1 à tropisme CCR5 diminue au cours de l'évolution de la pathologie, plus les patients évoluent vers une immunodépression, plus ils sont susceptibles de porter des virus à tropisme CXCR4. En conséquence, la place précise de CELSENTRI n'est pas encore bien déterminée. »
Date de l'avis (motif de la demande)	23 septembre 2015 (Renouvellement d'inscription sécurité sociale).
Indication	Idem
SMR (libellé)	« Reste important dans l'indication de l'AMM. »
Place dans la stratégie thérapeutique	« Le maraviroc (CELSENTRI) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral mais constitue une option thérapeutique, en association à d'autres antirétroviraux, pour les patients prétraités en échec virologique avéré, après la réalisation des tests génotypiques de résistance et de tropisme. Actuellement, la détermination du tropisme viral est réalisée en pratique courante par tests génotypiques, pris en charge par la sécurité sociale depuis 2010. Ces tests sont plus rapides et plus accessibles que le test phénotypique TROFILE utilisé au cours des études cliniques mais des incertitudes existent concernant leur performance (sensibilité, spécificité). »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, 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.

Aussi, l'extension d'indication du maraviroc (CELSENTRI) à la population pédiatrique (≥ 2 ans et < 18 ans) infectée par le VIH à tropisme CCR5 est fondée sur les résultats de l'étude A4001031, ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 24 et 48 semaines du maraviroc administré à la dose finale déterminée.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel des conclusions de la Commission sur l'efficacité chez les adultes pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5.

Avis du 11 juin 2008 (Inscription sécurité sociale et collectivités)

« L'efficacité de CELSENTRI en association à un traitement de fond optimisé chez des patients en échec de traitement par antirétroviraux, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 a été évaluée dans le cadre de 2 études cliniques de phase IIb/III (MOTIVATE I et MOTIVATE II). Une analyse combinée de ces deux études à 48 semaines a été réalisée.

L'évaluation du tropisme viral CCR5 a été réalisée à l'aide du test phénotypique actuellement disponible.

Selon le Laboratoire, la réalisation de ce test, préalable à toute utilisation de CELSENTRI, demande une charge virale détectable, voire supérieure à 1000 copies/ml. En effet la sensibilité de ce test utilisée au cours des essais cliniques est de 96% lorsque la charge virale est ≥ 1000 copies/ml, 94% lorsque la charge virale est entre 500 et 1000 copies/ml et 77 % lorsque la charge virale est entre 100 et 500 copies/ml. Par ailleurs, le délai maximum entre le prélèvement de l'échantillon sanguin et la réception des résultats par le centre de prélèvement serait de 4 semaines. En conséquence la Commission souligne qu'un changement de tropisme viral pourrait néanmoins intervenir chez certains patients en l'attente des résultats du test pendant ce délai de 4 semaines.

A 48 semaines, l'efficacité virologique (en termes de réduction de la charge virale par rapport à l'inclusion) de CELSENTRI + TFO (2 fois/jour) a été supérieure à celle du placebo + TFO (Traitement de Fond Optimisé) : différence entre les 2 traitements (\log_{10} copies/ml) : -1,05 [-1,33 ; -0,78].

A 48 semaines, l'analyse des résultats sur les critères secondaires (pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 400 copies/ml [56,1% versus 22,5%], pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 50 copies/ml [45,5% versus 16,7%] et variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion [+124 versus +60,9]) confirme les résultats observés sur le critère principal.

Chez les patients en échec de traitement par CELSENTRI, environ 60% des sujets étaient infectés par un virus à tropisme détecté CXCR4 dans le groupe CELSENTRI et 6% des sujets dans le groupe placebo.

³ guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMEA/CPMP/EWP/633/02)

Une analyse clonale, conduite à partir du virus de 20 sujets (16 sujets du groupe CELSENTRI et 4 sujets du groupe placebo) a indiqué que les virus à tropisme détecté CXCR4 émergeaient d'un réservoir préexistant CXCR4 non détecté à l'inclusion, plutôt que d'une mutation des virus à tropisme CCR5 présents à l'inclusion.

Chez 44 patients, en échec du traitement par CELSENTRI avec des virus utilisant le co-récepteur CXCR4, une analyse du tropisme a montré que la population virale après arrêt du traitement revenait à un tropisme détecté initialement CCR5 chez la majorité des patients au cours de la période de suivi.

Le profil de résistance des virus des patients pré-traités n'a pas encore été entièrement caractérisé. »

Avis du 23 septembre 2015 (Renouvellement d'inscription sécurité sociale).

- « Etudes MOTIVATE 1 et MOTIVATE 2 : suivi en ouvert des patients prétraités, en échec de traitement, inclus dans ces études dont les résultats à 48 semaines ont été analysés par la commission lors de l'examen de la demande initiale d'inscription (avis de la CT du 11/06/2008). Après 96 semaines de traitement par maraviroc + traitement de fond optimisé en 2 prises quotidiennes, 46 % (107/235) des patients de l'étude MOTIVATE 1 et 36 % (69/191) des patients de l'étude MOTIVATE 2 avaient une charge virale < 50 copies/mL.
- Etude MERIT : étude de non infériorité, contrôlée, randomisée, double aveugle jusqu'à 96 semaines, ayant comparé l'association maraviroc + AZT/3TC à l'association efavirenz + AZT/3TC chez 917 patients naïfs de traitement. Après 96 semaines de traitement, la non infériorité du maraviroc par rapport à l'efavirenz n'a pas été démontré pour le critère principale de jugement (charge virale < 50 copies/mL). Lors du suivi de cette étude jusqu'à 240 semaines de traitement, 49 % (176/360) des patients traités par maraviroc + AZT/3TC en 2 prises quotidiennes avaient une CV < 50 copies/mL contre 46 % (165/361) des patients traités par efavirenz + AZT/3TC.
- Etude MODERN : étude de non infériorité, contrôlée, randomisée, double aveugle, ayant comparé l'association maraviroc + darunavir/ritonavir avec l'association ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r chez 797 patients naïfs d'antirétroviraux. La bithérapie par maraviroc et darunavir/r a été moins efficace que la trithérapie ténofovirDF/emtricitabine + darunavir/r (pourcentage de CV < 50 copies/ml après 48 semaines de traitement de 77 % vs 84 %) et a conduit à l'arrêt de l'étude.»

9.1.2 Efficacité chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5

➤ Méthodologie de l'étude A4001031

Etude A4001031	
Nom de l'étude	An Open-Label, Multicenter, Multiple-Dose Pharmacokinetic, Safety and Efficacy Trial of Maraviroc in Combination with Optimized Background Therapy for the Treatment of Antiretroviral-Experienced CCR5-Tropic HIV-1 Infected Children 2 - <18 Years of Age.
Cadre et lieu de l'étude	24 centres dans 8 pays : Brésil (1), Italie (1), Portugal (3), Porto Rico (1), Afrique du Sud (4), Espagne (2), Thaïlande (4) et les Etats Unis (8).
Objectifs	L'objectif principal était de : <ul style="list-style-type: none"> - déterminer le profil pharmacocinétique et schéma posologique chez les enfants et adolescents prétraités infectés par le VIH avec un historique de traitement différent. - d'évaluer la tolérance chez les enfants les adolescents infectés par le VIH. L'efficacité (réponses virologique et immunologique) était un objectif secondaire.
Méthode	Essai de phase I/II, non comparatif
Critères de sélection	Principaux critères d'inclusion : <ul style="list-style-type: none"> - âgé de ≥ 2 ans et < 18 ans, - infecté par un VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, déterminé par le test Trofile sensible,

	<ul style="list-style-type: none"> - sous traitement ARV stable (ou aucun traitement ARV préalable) pendant au moins 4 semaines précédant la visite de sélection, - en échec virologique (défini comme ARN VIH-1 \geq 1 000 copies/mL), - pré-traité (ou intolérant) pendant 6 mois minimum (séquentiel ou cumulatif), avec au moins 2 classes de médicaments ARV. <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - patient nécessitant plus de 5 ARV dans le traitement de fond optimisé (TFO) : le ritonavir à faible dose n'a pas été considéré comme un ARV distinct, - infection opportuniste lié au VIH-1 active suspectée ou documentée, - anomalie biologique de grade \geq 3, - pancréatites ou affections hépatiques connues ou suspectées dans les 30 jours précédant la visite de sélection, - tropisme viral CXCR4 ou tropisme double ou mixte.
Groupes de traitement	<p>Les patients ont été stratifiés en quatre cohortes selon leur âge lors de la sélection et selon la formulation du maraviroc :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte I (de \geq 2 ans à < 6 ans) : formulation liquide, - Cohorte II (de \geq 6 ans à < 12 ans) : formulation comprimé, - Cohorte III (de \geq 6 ans à < 12 ans) : formulation liquide, - Cohorte IV (de \geq 12 ans à < 18 ans) : formulation comprimé. <p>L'étude s'est déroulée en deux étapes séquentielles :</p> <ul style="list-style-type: none"> - étape 1 (phase de recherche de dose finale) : évaluation intensive de la pharmacocinétique, - étape 2 : évaluation de la tolérance et de l'efficacité de la dose finale retenue. <p>Une fois atteint le nombre minimal de patient pour l'étape 1, tout nouveau patient rentrait dans l'étape 2. Les patients inclus lors des étapes 1 et 2 ont été suivis jusqu'à 48 semaines avec une évaluation de l'efficacité à 24 semaines et à 48 semaines de traitement. Les patients entraient ensuite dans une période de suivi au long court (pendant 5 ans).</p>
Critère de jugement principal	<p>Le critère de jugement principal pharmacocinétique évalué était la concentration plasmatique du maraviroc, à la semaine 2 et la semaine 48.</p> <p>Le critère de jugement principal de la tolérance, incluait les événements indésirables de grade \geq 3, les EI graves liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement</p>
Parmi les critères de jugement secondaires	<p>Efficacité à 24 et 48 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients en succès virologique (avec une charge virale < 50 ou < 400, copies d'ARN HIV-1/ml). - Variation par rapport à l'inclusion du nombre de lymphocytes T CD4+.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Une taille d'échantillon de 125 patients était prévue pour avoir une centaine de patients évaluables avec des données de tolérance à la semaine 24.</p>
Analyse statistique	<p>Les analyses ont été réalisées de manière descriptive sur la population FAS (Full Analysis Set) correspondant à l'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose de traitement.</p>

➤ Résultats de de l'étude A4001031

Caractéristiques des patients (tableau 5)

Tous les sujets ont passé des tests phénotypiques Trofile™ (ESTA) pour confirmer la présence du VIH-1 à tropisme CCR5. Chez les sujets pour lesquels le test de tropisme était concluant, un virus à tropisme CXCR4/double mixte a été détecté dans environ 40% des échantillons à la sélection (environ 30% chez les sujets âgés de 2 à 6 ans, 38% chez les 6 à 12 ans, et 45% chez les sujets âgés de 12 à 18 ans), chiffres similaires à ceux observés chez les adultes. De plus, le test a échoué dans environ 15% des cas.

Parmi les sujets sélectionnés (n= 285), 103 (dont 62 patients inclus sur quatre sites en Afrique du sud) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse FAS (Tableau 5). Parmi ces patients, 86 (83,5%) ont terminé au moins 24 semaines de traitement et 74 (71,8%) ont

terminé la semaine 48 de l'essai. Les raisons les plus fréquentes d'interruption du traitement étaient la réponse clinique insuffisante (22,3%). Deux sujets ont interrompu le traitement de l'essai à cause de la survenue d'événements indésirables.

Le mode de transmission du VIH était périnatal. Tous les sujets étaient précédemment traités par un antirétroviral (ARV). Le traitement ARV antérieur le plus fréquent était la lamivudine, utilisée par 97 patients (94%) : 15/16 patients dans la cohorte I, 30/31 patients dans la cohorte II, 13/13 patients dans la cohorte III et 39/43 patients dans la cohorte IV. La majorité des sujets avaient des mutations associées à la résistance (RAM) aux INTI et aux INNTI, mais 80% n'avaient pas de RAM majeures et seulement 10% avaient plus de 3 RAM majeures.

Tous les sujets (n = 103) recevaient du maraviroc deux fois par jour et un traitement de fond optimisé (TFO) composé de 3 à 5 agents antirétroviraux sélectionnés sur la base des tests de résistance et des antécédents de traitement. La plupart (90/103 : 87%) recevaient le maraviroc en association à des inhibiteurs puissants du CYP3A (IP boosté, dont lopinavir/ritonavir dans la grande majorité des cas) et seulement 3 sujets l'ont reçu avec des inducteurs du CYP3A. La posologie du maraviroc était basée sur la surface corporelle et les doses étaient ajustées en fonction de la prise par le sujet d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

Tableau 1 : Essai A4001031 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Cohorte I (de ≥ 2 ans à < 6 ans)	Cohorte II (de ≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte III (de ≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte IV (de ≥ 12 ans à < 18 ans)	Total
	N = 16	N = 31	N = 13	N = 43	N=103
Age, années					
Moyenne (ET)	3,4 (0,9)	9,1 (1,7)	8,9 (2,0)	14,0 (1,6)	10,3
[Min - Max]	[2,0 – 5,0]	[6,0 – 11,0]	[5,0 – 11,0]	[11,0 – 17,0]*	2,0 – 17,0
Sexe, n (%)					
Homme	11 (68,8)	15 (48,4)	7 (53,8)	16 (37,2)	49 (47,6)
Femme	5 (31,2)	16 (51,6)	6 (46,2)	27 (62,8)	54 (52,4)
Origine ethnique, n (%)					
Caucasienne	1 (6,3)	5 (16,1)	1 (7,7)	9 (20,9)	16 (15,5)
Africaine	11 (68,8)	21 (67,7)	12 (92,3)	27 (62,8)	71 (68,9)
Asiatique	2 (12,5)	3 (9,7)	0	6 (14,0)	11 (10,7)
Autre	2 (12,5)	2 (6,5)	0	1 (2,3)	5 (4,9)
Durée moyenne de l'infection, années [Min - Max]	2,7 [1,3 – 4,6]	5,5 [0,6 – 11,5]	6,4 [0,7 – 11,5]	8,3 [0,8 – 16,1]	
Charge virale moyenne, log₁₀ copies/mL (ET)	5,0 (0,7)	4,2 (0,6)	4,4 (0,7)	4,3 (0,8)	4,4 (0,7)
Nombre moyen de cellules CD4+, cellules/mm³ (ET)	966,4 (477,2)	503,3 (232,0)	592,1 (421,9)	419,3 (233,7)	551,4 (357,8)
Pourcentage moyen de cellules CD4+, % (ET)	22,6 (7,9)	23,2 (9,2)	23,3 (10,1)	18,9 (9,0)	21,3 (9,2)
Nombre de patients ayant reçu un précédent traitement antirétroviral, n (%)	16 (100)	31 (100)	13 (100)	43 (100)	103 (100)

Efficacité

Une diminution de la charge virale (ARN VIH-1) a été observée entre l'inclusion et la semaine 24 et jusqu'à la semaine 48 dans les 4 cohortes, avec une diminution moyenne de la charge virale (CV) de -2,0 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 24 et de -1,9 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 48.

A 48 semaines, 48% (49/103) des sujets ont eu une CV (ARN VIH-1) inférieure à 48 copies/mL et 65% (67/103) une CV inférieure à 400 copies/mL. L'augmentation du taux moyen de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 247 cellules/mm³ (augmentation taux moyen en % était de 5 %).

Tableau 6 : Etude A4001031 – Efficacité (réponses virologique et immunologique) à 24 et 48 semaines (Population FAS)

	Cohorte I (de ≥ 2 ans à < 6 ans)	Cohorte II (de ≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte III (de ≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte IV (de ≥ 12 ans à < 18 ans)	Total
	N = 16	N = 31	N = 13	N = 43	N=103
Proportion de patients < 400 copies d'ARN VIH-1/mL, n (%)					
à la semaine 24	11 (68,8)	28 (90,3)	9 (69,2)	27 (62,8)	75 (72,8)
à la semaine 48	12 (75,0)	24 (77,4)	9 (69,2)	22 (51,2)	67 (65,0)
Proportion de patients < 48 copies d'ARN VIH-1/mL, n (%)					
à la semaine 24	4 (25,0)	20 (64,5)	8 (61,5)	21 (48,8)	53 (51,5)
à la semaine 48	8 (50,0)	17 (54,8)	7 (53,8)	17 (39,5)	49 (47,6)
Variation des CD4+ (cellules/mm³), Moyenne (ET)					
à la semaine 24	232,7 (381,6)	355,8 (294,0)	213,9 (166,4)	173,6 (203,6)	245,9 (272,0)
à la semaine 48	275,9 (363,4)	362,7 (373,5)	167,3 (150,9)	168,6 (211,0)	247,1 (301,4)
Variation des CD4+, (%) Moyenne (ET)					
à la semaine 24	7,3 (5,0)	3,8 (7,4)	3,5 (4,0)	3,8 (6,1)	4,3 (6,2)
à la semaine 48	7,5 (7,6)	6,0 (6,8)	2,5 (4,2)	4,6 (6,5)	5,2 (6,6)

La résistance de novo a été analysée chez les sujets en échec virologiques (N = 23). Un virus à tropisme CXCR4 de novo a été détecté chez 5/23 sujets (22%), et un sujet a eu un virus à tropisme CCR5 avec une sensibilité réduite au maraviroc à l'échec virologique. L'émergence de RAM a été détectée dans 8 cas, dont 5/8 cas concernaient des mutations mineures aux IP et 3//8 cas des mutations aux INNTI (2 cas) et une résistance à la lamivudine (1 cas).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel de la conclusion de la Commission (avis du 11 juin 2008) sur la tolérance chez les adultes pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5.

Avis du 11 juin 2008 (Inscription sécurité sociale et collectivités)

« Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études de phase IIb/III à la dose recommandée ont été des nausées, céphalées et diarrhée.

La fréquence des infections opportunistes SIDA et des cancers a été similaire dans les 2 groupes. Les antagonistes du CCR5 pourraient diminuer la réponse immunitaire à certaines infections. Cela doit être pris en considération lors du traitement de certaines infections.

Une plus grande fréquence des effets indésirables hépatiques a été observée dans le groupe CELSENTRI, cependant il n'y a pas eu globalement d'augmentation des anomalies des tests de la fonction hépatique de grades 3-4.

Les données d'utilisation de CELSENTRI sont limitées chez les patients ayant une pathologie cardiovasculaire sévère ».

Avis du 23 septembre 2015 (Renouvellement d'inscription sécurité sociale).

« Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques « effets indésirables » et « mises et garde et précautions d'emploi » concernant notamment les effets indésirables hépatiques (hépatotoxicité et insuffisance hépatique avec symptômes d'allergie), cutanés (réactions d'hypersensibilité, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Steven Johnson) et cardiovasculaires. »

9.2.2 Tolérance chez les patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) pré-traités par antirétroviraux et infectés par un VIH-1 à tropisme CCR5

Le profil de sécurité d'emploi est fondé sur les données de l'étude A4001031, dans laquelle 103 patients ont reçu au moins une dose de traitement, 86 (83,5%) ont terminé au moins 24 semaines de traitement et 74 (71,8%) ont terminé la semaine 48 de l'essai.

La durée médiane d'exposition au maraviroc était de 914 jours [2 – 2 123].

A 48 semaines, la proportion de patient ayant rapporté un événement indésirable (EI) variait de 64,5% à 79,1% selon les cohortes (Tableau 7). Les EI les plus fréquemment rapportés (> 15% des patients) ont été les infections (55 patients [53,4%]) et affections gastro-intestinales (36 patients [35,0%]). La majorité des EI a été d'intensité faible à modéré (grade 1 ou 2). L'incidence des EI de grades 3 ou 4 a été de 5,8% (6 patients).

Tableau 72 : Etude A4001031 –Événements indésirables les plus fréquents, toutes causes (population FAS)

	Cohorte I (≥ 2 ans à < 6 ans)	Cohorte II (≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte III (≥ 6 ans à < 12 ans)	Cohorte IV (≥ 12 ans à < 18 ans)
	N = 16	N = 31	N = 13	N = 43
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Tous les EI	11 (68,8)	20 (64,5)	9 (69,2)	34 (79,1)
Infections	11 (68,8)	15 (48,4)	6 (46,2)	23 (53,5)
Infections des voies aériennes supérieures	5 (31,3)	5 (16,1)	0	4 (9,3)
Infections virales des voies aériennes supérieures	3 (18,8)	2 (6,5)	3 (23,1)	1 (2,3)
Affections gastro-intestinales	9 (56,3)	6 (19,4)	5 (38,5)	16 (37,2)
Diarrhée	6 (37,5)	1 (3,2)	1 (7,7)	9 (20,9)
Vomissements	6 (37,5)	4 (12,9)	3 (23,1)	4 (9,3)
Affections du système nerveux	0	1 (3,2)	2 (15,4)	10 (23,3)
Vertiges	0	0	0	3 (7,0)
Céphalée	0	0	1 (7,7)	6 (14,0)
Céphalée de tension	0	0	0	2 (4,7)
Affections psychiatriques	0	1 (3,2)	2 (15,4)	2 (4,7)
Troubles bipolaires	0	0	0	2 (4,7)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	2 (12,5)	7 (22,6)	1 (7,7)	5 (11,6)
Toux	1 (6,3)	5 (16,1)	1 (7,7)	3 (7,0)
Rhinorrhées	0	1 (3,2)	1 (7,7)	1 (2,3)
Affections de la peau et du tissu sous cutané	3 (18,8)	3 (9,7)	3 (23,1)	5 (11,6)

La proportion de patients ayant rapporté un EI considéré comme lié au traitement variait de 12,9% à 38,5% selon les cohortes. Les EI considérés comme liés au traitement les plus fréquents (> 15% des patients) ont été les affections gastro-intestinales (18 patients [17,5%]) et les affections du système nerveux (6 patients [5,8%]). Le seul EI lié au traitement rapporté chez plus de 10% des patients a été les vomissements (11 patients [10,7%]), tous de grade 1). La majorité des EI considérés comme liés au traitement ont été de grade 1 et aucun patient n'a rapporté d'EI considéré comme lié au traitement de grades 3 ou 4.

Deux patients (1,9%) ont arrêté définitivement le traitement à l'étude en raison d'EI :

- un patient de la cohorte III a rapporté des vomissements de grade 1, reliés au traitement,
- et un patient de la cohorte IV a rapporté une maladie pelvienne inflammatoire de grade 2 qui a été considérée comme non liée au traitement.

9.2.3 Synthèse de la tolérance selon le RCP en vigueur

« Le profil des réactions indésirables chez les patients pédiatriques est basé sur les données de tolérance à 48 semaines de l'étude A4001031, dans laquelle 103 patients, âgés de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1 et pré-traités par des antirétroviraux ont reçu du maraviroc deux fois par jour avec un traitement de fond optimisé (TFO). Dans l'ensemble, le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était similaire à celui observé dans les essais cliniques réalisés chez l'adulte. »

9.2.4 Données issues du plan de gestion de risque (PGR)

CELSENTRI fait l'objet d'un PGR définissant les risques identifiés et potentiels liés à son utilisation.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hépatotoxicité- Hypotension orthostatique
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none">- Altération potentielle du système immunitaire<ul style="list-style-type: none">o Infectionso Affections maligneso Maladies auto-immuneso Réactions d'hypersensibilité retardées- Troubles cardio-vasculaires ischémiques- Toxicité musculaire (rhabdomyolyse, myosite)- Modification du tropisme du VIH observé- Résistance - Mutation du VIH impactant les interactions avec le CCR5- Risque potentiel d'allongement de l'intervalle QTc- Risque potentiel d'erreur médicamenteuse (posologie) chez les enfants en raison d'interactions médicamenteuses
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents- Utilisation chez la femme enceinte ou qui allaite

09.3 Résumé & discussion

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

L'extension d'indication du maraviroc (CELSENTRI) à la population pédiatrique (âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 10 kg) infectée par le VIH à tropisme CCR5 est fondée sur les résultats d'un essai de phase I/II non comparatif (étude A4001031), ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 24 et 48 semaines du maraviroc administré à la dose finale déterminée.

Les sujets sélectionnés (n= 285) étaient précédemment traités et en échec thérapeutique (charge virale ARN VIH-1 \geq 1000 copies/mL), avec une expérience (ou une intolérance) d'au moins deux classes de médicaments antirétroviraux (ARV) pendant au moins 6 mois. Tous les sujets ont passé des tests phénotypiques Trofile™ (ESTA) pour confirmer la présence du VIH-1 à tropisme CCR5. Chez les sujets pour lesquels le test de tropisme était concluant, un virus à tropisme CXCR4/double mixte a été détecté dans environ 40% des échantillons à la sélection (environ 30% chez les sujets âgés de 2 à 6 ans, 38% chez les 6 à 12 ans, et 45% chez les sujets âgés de 12 à 18 ans), chiffres similaires à ceux observés chez les adultes. De plus, le test a échoué dans environ 15% des cas. Cela souligne l'importance du test de tropisme également dans la population pédiatrique conformément au RCP.

Parmi les sujets sélectionnés, 103 (dont 62 inclus sur quatre sites en Afrique du sud) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans l'analyse de l'efficacité et de la tolérance (analyse FAS). Parmi ces sujets, 86 (83,5%) ont terminé au moins 24 semaines de traitement et 74 (71,8%) ont terminé la semaine 48 de l'essai. Les raisons les plus fréquentes d'interruption du

traitement étaient la réponse clinique insuffisante (22,3%). A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 10,3 ans [2 – 17], 52,9% de sexe féminin et 68,9% d'origine africaine. Le mode de transmission du VIH était périnatal. La durée moyenne de l'infection depuis le diagnostic était de 2,7 ans [1,3 – 4,6]. La charge virale médiane était de 4,4 log₁₀ copies/mL, [2,4 – 6,2] et le nombre médian de CD4+ de 551,4 cellules/mm³ [1,0 – 1 654,0]. La majorité des sujets avaient des mutations associées à la résistance (RAM) aux INTI et aux INNTI, mais 80% n'avaient pas de RAM majeures et seulement 10% avaient plus de 3 RAM majeures.

Tous les sujets (n = 103) recevaient du maraviroc deux fois par jour et un traitement de fond optimisé (TFO) composé de 3 à 5 agents antirétroviraux sélectionnés sur la base des tests de résistance et des antécédents de traitement. La plupart (90/103 : 87%) recevaient le maraviroc en association à des inhibiteurs puissants du CYP3A (IP boosté, dont lopinavir/ritonavir dans la grande majorité des cas) et seulement 3 sujets l'ont reçu avec des inducteurs du CYP3A. La posologie du maraviroc était basée sur la surface corporelle et les doses étaient ajustées en fonction de la prise par le sujet d'inhibiteurs et/ou d'inducteurs puissants du CYP3A.

Globalement, la réponse immuno-virologique observée dans cette étude à 48 semaines apparaît du même ordre que celle décrite chez les patients adultes. La diminution moyenne de la charge virale (CV) a été de -2,0 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 24 et de -1,9 log₁₀ copies d'ARN VIH-1/mL à la semaine 48. A 48 semaines, 48% (49/103) des sujets ont eu une CV (ARN VIH-1) inférieure à 48 copies/mL et 65% (67/103) une CV inférieure à 400 copies/ mL. L'augmentation du taux moyen de cellules CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 247 cellules/mm³ (augmentation taux moyen en % était de 5 %).

Le profil de tolérance et résistance a été cohérent avec celui connu dans la population adulte et les informations disponibles dans le RCP. Les effets indésirables liés au maraviroc les plus fréquents au cours des 48 semaines de traitement ont été la diarrhée, les vomissements et les infections des voies respiratoires supérieures. Seuls 2 patients ont interrompu le traitement de l'essai à cause de la survenue d'événements indésirables. Aucun nouveau signal n'a été rapporté dans cette étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base l'expérience de son utilisation chez l'adulte, il est attendu un impact sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des enfants traités. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, CELSENTRI (maraviroc) apporte une réponse au besoin médical identifié.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'adolescent et l'enfant

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 2015 :« Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts – sous la direction du Professeur Philippe Morlat » est décrit dans le tableau 1.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées chez l'enfant. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

Tableau 1 : Choix du traitement initial chez l'adolescent et l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-infection à 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

Les recommandations américaines⁴, actualisées en avril 2017, ont été également prises en compte (cf. annexe 1).

Place de CELSENTRI

Conformément à l'AMM, le maraviroc (CELSENTRI) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Il constitue une option thérapeutique, comme produit d'association, chez les patients (âgés de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités par des antirétroviraux en échec virologique avéré. Son utilisation doit être guidée par les tests génotypiques de résistance et de tropisme. Il est à noter que de nombreux enfants prétraités ont déjà un virus à tropisme CXCR4 ou à tropisme double/mixte [CCR5/CXCR4] (détecté dans environ 40% des échantillons au cours de l'essai de phase I/II) ce qui limite son utilisation.

Actuellement, la détermination du tropisme viral est réalisée en pratique courante par des tests génotypiques, pris en charge par la sécurité sociale depuis 2010. Ces tests sont plus rapides et plus accessibles que le test phénotypique TROFILE utilisé au cours des études cliniques mais des incertitudes existent concernant leur performance (sensibilité, spécificité) sur certains sous-types viraux.

Une attention particulière doit être accordée aux instructions d'utilisation conformément au RCP (adaptation des posologies en fonction du poids et des traitements concomitants) afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale ou de surdosage. Par ailleurs, il est préférable de réaliser un dosage de la concentration plasmatique de maraviroc afin de s'assurer qu'elle est au-dessus de la concentration considérée comme étant efficace.

⁴ AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

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

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection concernée par ces spécialités 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 d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Ces spécialités ne font pas partie des options thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge du VIH mais ont une place en cas d'échec virologique avéré chez des patients prétraités, infectés par un VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité et de la fréquence de l'infection par le VIH-1 et de son caractère transmissible,
- de la fréquence des résistances, notamment dans la population pédiatrique,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux en pédiatrie, tout particulièrement en cas d'échec et de résistance aux traitements de première ligne,
- des données disponibles qui montrent un profil d'efficacité, de tolérance et de résistance comparable à celui décrit chez l'adulte, et donc un impact attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des enfants traités en raison de son activité sur les souches virales résistantes aux autres classes thérapeutiques les plus utilisées,
- du fait que les présentations de CELSENTRI adaptées à une administration chez l'enfant à partir de 2 ans, soient susceptibles d'apporter une réponse au besoin médical identifié,

CELSENTRI est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique infectée par le VIH.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CELSENTRI, est important dans l'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg), infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.

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 présentations déjà disponibles (CELSENTRI 150 mg et 300 mg comprimé pelliculé) dans l'extension de l'indication,
- des nouvelles présentations (CELSENTRI 25 mg et 75 mg en boîte de 120 comprimés et CELSENTRI 20 mg/mL en solution buvable en flacon de 230 mL) dans l'indication de l'AMM, en complément des présentations déjà disponibles.

▶ Taux de remboursement proposé : 100 %

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte démontrant son efficacité immuno-virologique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, chez des patients en échec virologique,
- des données disponibles (étude de phase II) chez les enfants et les adolescents à partir de 2 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,

Comme chez l'adulte, CELSENTRI (maraviroc), en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des enfants et des adolescents à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, prétraités et en échec virologique.

011.3 Population cible

La population cible de CELSENTRI, dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants et aux adolescents âgés de 2 à 18 ans, prétraités par des antirétroviraux et infectés par le VIH-1 à tropisme uniquement CCR5, et en échec virologique.

Selon le rapport Morlat actualisé en 2015, environ 1 500 enfants sont infectés par le VIH en France, et le taux de nouvelles infections est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissance par an⁵. 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.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁶, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

La proportion d'enfants résistants aux classes d'ARV les plus utilisés a été estimée à 45% et 68% des patients en échec virologique présentent un tropisme viral détecté uniquement CCR5⁷, ce qui amène à une population cible d'environ 150 à 200 enfants et adolescents.

Ainsi, chez l'enfant et l'adolescent de 2 à moins de 18 ans en échec virologique, la population cible de CELSENTRI pourrait être estimée à une centaine d'enfants et adolescents.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁵ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

⁶ 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>.

⁷ Frange P, Briand N, Veber F, Moshous D, Avettand-Fenoel V et al. CCR5 antagonists: a therapeutic option in HIV-1 perinatally infected children experiencing virologic failure? AIDS. 2012 Aug 24;26:1673-7.

Annexe 1 : Choix préférentiels* selon les Guidelines américaines (Guidelines AIDSinfo, avril 2017.)

Infants, Birth to < 14 Days	2 NRTIs plus NVP
Children Aged ≥ 14 Days to < 2 Years	2 NRTIs plus LPV/r
Children Aged ≥ 2 Years to < 3 Years	2 NRTIs plus LPV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 3 Years to < 6 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus twice-daily DRV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 6 Years to <12 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Not Sexually Mature (SMR I–III)	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
	2 NRTIs plus once-daily DRV/r
	2 NRTIs plus EVG/COBI
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Sexually Mature (SMR IV or V)	Refer to Adult and Adolescent Guidelines

*Extrait du Tableau 7. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Se reporter aux guidelines pour plus de précisions.

LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; RAL = raltegravir; DTG = dolutegravir, EVG/COBI=elvitegravir/cobicistat