



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

maraviroc

CESENTRI 150 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 348 1 7)

CESENTRI 300 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 60 (CIP : 34009 382 349 8 5)

CESENTRI 25 mg, comprimés pelliculés

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

CESENTRI 75 mg, comprimés pelliculés

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

CESENTRI 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	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, 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 kgs), prétraités par des antirétroviraux voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP)»

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 J05 J05A J05AX J05AX09	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux maraviroc

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/11/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23/09/2015, la Commission a considéré que le SMR de CELSENTRI restait important dans les indications de l'AMM.

Depuis, dans un avis du 18 avril 2018, la Commission a conclu à un SMR important de CELSENTRI 150 mg et 300 mg comprimé pelliculé dans l'extension d'indication au traitement des adolescents et des enfants prétraités (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 a également émis 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 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 leur AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, 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 kgs), prétraités par des antirétroviraux voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP)»

03.2 Posologie

« Avant 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.

[...]

Adultes

La dose recommandée de CELSENTRI est de 150 mg, 300 mg ou 600 mg deux fois par jour en fonction des interactions avec les traitements antirétroviraux et les autres médicaments co-administrés.

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.»

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude visant à évaluer l'efficacité virologique à 48 semaines d'une trithérapie comprenant le maraviroc en fonction du test de détermination du tropisme viral (algorithme Geno2Pheno ou test Trofile)¹.

Cette étude n'est pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité connu du maraviroc.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 06/08/2012 au 05/08/2017). Celles-ci ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

► Parmi les données de tolérance soumises, le laboratoire a également fourni les résultats issus d'une étude de phase IV contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, d'une durée de 148 semaines, dont l'objectif était d'évaluer l'hépatotoxicité chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et co-infectés par le VHB et/ou VHC sous traitement antirétroviral comprenant le maraviroc. Les résultats intermédiaires à 48 semaines suggèrent une incidence similaire des anomalies hépatiques de grade 3 et 4 dans les 2 bras de l'étude et ont été prises en compte dans l'actualisation du RCP dans la section 4.4 « Mises en garde et précautions d'emploi » et la section 5.1 « propriétés pharmacodynamiques ». Ces résultats ont été confirmés à la semaine 144.

¹ Nozza S., Pignataro L., Svitcher C. et al. 48 week outcomes of maraviroc-containing regimens following the genotypic or Trofile assay in HIV-1 failing subjects: The OSCAR Study. New Microbiol 2016; 39 (3): 192-196.

► Les risques importants mentionnés dans la version 11.1 du PGR sont :

Risques importants identifiés	• Hépatotoxicité • Hypotension orthostatique
Risques importants potentiels identifiés	• Altération potentielle du système immunitaire : infections, affections malignes, maladies auto-immunes, réactions d'hypersensibilité retardées • Troubles cardiaques ischémiques • Toxicité musculaire (rhabdomyolyse, myosite) • Altération du système immunitaire (affections malignes, infections, maladies auto-immunes, réactions d'hypersensibilité retardées) • Modification du tropisme du VIH • Résistance (mutations impactant les interactions avec le CCR5) • Allongement du QT • Erreur médicamenteuse (posologie) chez les enfants en raison d'interactions médicamenteuses
Informations manquantes	• Tolérance à long terme chez les enfants et les adolescents • Utilisation chez la femme enceinte

► Depuis la dernière soumission à la Commission, les principales informations de tolérance ayant donné lieu à des modifications du RCP ont été les suivantes :

- Ajout de l'hypotension orthostatique comme effet indésirable (rubrique 4.2),
- Ajout de données concernant la tolérance du maraviroc administré en association à d'autres agents antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH-1 et co-infectés par le virus de l'hépatite C et de l'hépatite B (rubrique 5.1).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2017), CELSENTRI a fait l'objet de 1 910 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte². Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 septembre 2015, la place de CELSENTRI dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013 (actualisation 2014, 2015, 2017, 2018). Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS.

- **chez les patients naïfs**, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI). CELSENTRI n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement.
- **chez les patients prétraités**, un « bilan d'échec » doit être réalisé avant l'instauration d'un nouveau traitement antirétroviral. Le choix du nouveau traitement est orienté par les causes de l'échec virologique rencontrées et les résultats des tests de résistance. CELSENTRI, en association à d'autres antirétroviraux, constitue une option thérapeutique dans la prise en charge des adultes, des adolescents et des enfants à partir de 2 ans, infectés par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5, en échec virologique avéré, après la réalisation des tests génotypiques de résistance et de tropisme.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 23/09/2015 et 18/04/2018 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'infection par le VIH est une maladie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital.
- ▮ Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux, chez les patients prétraités, en échec virologique avéré, infectés par un VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5.
- ▮ Ces spécialités ne font pas partie des options thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge du VIH mais gardent un intérêt 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.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par CELSENTRI reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

▮ **Conditionnements**

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