

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 358 500 1 0)

VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale

Boîte de 60 g (CIP : 34009 267 891 8 3)

VIREAD 123 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 888 7 2))

VIREAD 163 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 889 3 3)

VIREAD 204 mg, comprimés pelliculés

Boîte de 1 flacon de 30 comprimés (CIP : 34009 267 890 1 5)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

| | |
|------------------------|--|
| DCI | Ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) |
| Code ATC (2012) | J05AF07 (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse) |
| Motif de l'examen | Inscription de VIREAD granulés pour administration orale et VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg, comprimés. Extension d'indication de VIREAD 245 mg, comprimés. |
| Liste(s) concernée(s) | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| Indications concernées | VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé : <ul style="list-style-type: none"> - «Traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans. - Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. VIREAD 123 mg, comprimé pelliculé : Traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 17 kg à moins de 22 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. |

VIREAD 163 mg, comprimé pelliculé:

Traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 22 kg à moins de 28 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 204 mg, comprimé pelliculé:

Traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 28 kg à moins de 35 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale :

- Traitement de l'infection par le VIH-1 des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée) présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention;
- Traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.
- Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée présentant :
 - o une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées.
 - o une maladie hépatique décompensée.
- Traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées. »

| | |
|---------------------------------------|--|
| SMR | <p>SMR important dans les indications de l'AMM.</p> |
| ASMR | <p><u>Infection par le VIH-1 : Extension d'indication de VIREAD 245 mg, Inscription de VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg et de VIREAD 33 mg/g, granulés chez l'enfant et l'adolescent prétraités</u></p> <p>Au vu des données disponibles, la Commission considère que les spécialités VIREAD n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 et prétraités par antirétroviraux.</p> <p><u>Infection par le VIH-1 : Inscription de VIREAD 33 mg/g chez l'adulte.</u></p> <p>La Commission considère que la spécialité VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.</p> <p><u>Infections par le VHB : Extension d'indication de VIREAD 245 mg et Inscription de VIREAD 33 mg/g, granulés</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité VIREAD 245 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'extension d'indication au traitement des « adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ». - La Commission considère que la spécialité VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients (adultes et adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints d'hépatite B chronique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Le ténofovir (VIREAD) est un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le VHB, qui fait partie des inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de co-infection VIH-VHB chez l'adulte.</p> <p>Dans l'infection par VIH-1 sans co-infection VHB, d'autres INTI peuvent être utilisés chez l'enfant et l'adolescent. En effet, l'utilisation du VIREAD en particulier dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et osseuse et l'insuffisance de la documentation de son efficacité clinique. Conformément à l'AMM, il constitue, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, une option thérapeutique uniquement <u>chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans</u> ayant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. Les résistances croisées avec les autres INTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.</p> <p>Dans l'infection par le VHB sans co-infection VIH-1 les traitements sont insuffisamment validés chez l'enfant (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles par une équipe spécialisée capable d'assurer un suivi adapté. VIREAD est le premier médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'adolescent atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée. Néanmoins, malgré une efficacité chez l'adolescent qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse.</p> <p>Dans tous les cas, la prescription du ténofovir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).</p> |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|---|---|
| AMM (procédure centralisée) | VIREAD 245 mg, comprimés pelliculés : 5 février 2002 (rectificatif du 22 novembre 2012 : extension d'indication en pédiatrie) VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale : 22 novembre 2012 VIREAD 123 mg, 163 mg, 204 mg comprimé pelliculé : 22 novembre 2012 |
| Conditions de prescription et de délivrance | Médicament à prescription initiale hospitalière |

| | |
|--------------------|--|
| Classification ATC | 2012 J : Anti-infectieux à usage systémique J05 : Antiviraux à usage systémique J05A : Antiviraux à action directe sur le virus J05AF : Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques J05AF07 : Ténofovir disoproxil |
|--------------------|--|

02 CONTEXTE

Dans le cadre du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine, VIREAD 245 mg, sous forme de comprimé, dispose d'une AMM pour le traitement des patients adultes de plus de 18 ans, infectés par le VIH-1 en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

VIREAD 245 mg est également indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ou une maladie hépatique décompensée.

Il fait partie des inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de la co-infection VIH-VHB chez l'adulte.

La spécialité VIREAD 245 mg, comprimé a fait l'objet d'un renouvellement d'inscription en date du 27/05/2009 ; la Commission a estimé que son service médical rendu restait important.

Une AMM a été octroyée en novembre 2012 dans le cadre du Plan d'Investigation Pédiatrique à :

- VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans,
- VIREAD 245 mg :
 - o pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, âgés de 12 à < 18 ans,
 - o pour le traitement des adolescents âgés de 12 à < 18 ans atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active,
- VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale :
 - o pour le traitement des patients infectés par le VIH-1, âgés de 2 à 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée),
 - o pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.
 - o pour le traitement des adolescents âgés de 12 à < 18 ans atteints d'hépatite B chronique (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée).

Par conséquent, le présent dossier concerne une demande :

- de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) de VIREAD 245 mg :
 - o pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, âgés de 12 à moins de 18 ans et présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention,
 - o pour le traitement des adolescents âgés de 12 à < 18 ans atteints d'hépatite B chronique ayant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active,
- d'inscription de VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans et présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention,
- d'inscription de VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale :
 - o pour le traitement des patients infectés par le VIH-1, âgés de 2 à 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée),
 - o pour le traitement des adolescents âgés de 12 à < 18 ans et des adultes, atteints d'hépatite B chronique (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée).

Pour l'infection par le VHB, il s'agit du premier médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'adolescent atteint d'hépatite B chronique avec une maladie hépatique compensée.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

► VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé (incluant les extensions d'indication faisant l'objet du présent dossier : en gras)

➤ « Infection par le VIH-1

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par VIREAD en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles VIREAD était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml).

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés est également indiqué pour le traitement des adolescents infectés par le VIH-1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux, le choix d'un traitement par VIREAD doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

➤ Infection par le virus de l'hépatite B

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubrique 5.1 du RCP).
- une maladie hépatique décompensée (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP).

VIREAD 245 mg comprimés pelliculés est indiqué pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant :

- **une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des**

taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ».

▮ VIREAD, granulés

➤ « Infection par le VIH-1

VIREAD 33 mg/g granulés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 2 à moins de 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée) présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

VIREAD 33 mg/g granulés est également indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Chez l'adulte, la démonstration du bénéfice apporté par VIREAD en cas d'infection par le VIH-1 s'appuie sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral, comprenant des patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml) et sur des études dans lesquelles VIREAD était ajouté au traitement stable de base existant (généralement, une trithérapie) chez des patients prétraités par antirétroviraux et en échec virologique précoce (< 10 000 copies/ml, la majorité des patients ayant moins de 5 000 copies/ml). Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux le choix d'un traitement par VIREAD doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients.

➤ Infection par le virus de l'hépatite B

VIREAD 33 mg/g granulés est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée présentant :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une réplication virale active, une élévation persistante des taux sériques d'alanine aminotransférases (ALAT) et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées
- une maladie hépatique décompensée.

VIREAD 33 mg/g granulés est également indiqué dans le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée :

- une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active, c'est-à-dire une réplication virale active, une élévation constante des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose histologiquement prouvées (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1 du RCP) ».

▮ VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg, comprimé pelliculé (infection par le VIH uniquement)

- « VIREAD 123 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 17 kg à moins de 22 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.
- VIREAD 163 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 22 kg à moins de 28 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.
- VIREAD 204 mg comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant de 28 kg à moins de 35 kg présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

Chez les patients infectés par le VIH-1 déjà traités par des antirétroviraux le choix d'un traitement par VIREAD doit être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et/ou sur l'historique du traitement des patients ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH et/ou le traitement de l'hépatite B chronique.

► VIREAD 245 mg, comprimé pelliculé

Chez l'adulte, la dose recommandée de VIREAD pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Hépatite B chronique : La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativité AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité (voir rubrique 4.4). Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

VIREAD est également disponible sous forme de granulés à 33 mg/g pour le traitement de l'infection par le VIH-1 ou de l'hépatite B chronique chez l'adulte dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée.

Population pédiatrique

VIH-1 : Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg, la dose recommandée de VIREAD est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

Hépatite B chronique : Chez les adolescents âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg, la dose recommandée de VIREAD est de 245 mg (un comprimé), à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture. La durée optimale de traitement n'est pas connue à l'heure actuelle.

La sécurité et l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil chez les enfants atteints d'hépatite B chronique âgés de 2 à < 12 ans ou pesant < 35 kg n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

► VIREAD 33 mg/g, granulés

VIH-1 : La dose recommandée est de 6,5 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) par kilogramme de poids corporel, à prendre une fois par jour avec de la nourriture. Voir le Tableau 1.

On dispose de données cliniques limitées sur l'administration orale de granulés à une dose de 6,5 mg/kg. Par conséquent, la sécurité et l'efficacité doivent être étroitement surveillées.

Chez l'adulte et les adolescents âgés de 12 ans à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg : La dose recommandée de VIREAD pour le traitement du VIH ou pour le traitement de l'hépatite B chronique est de 245 mg, soit 7,5 cuillères-mesure de granulés, à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Hépatite B chronique : La durée optimale de traitement n'est pas connue. L'arrêt du traitement peut être envisagé comme suit :

- Chez les patients AgHBe positifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré pendant au moins 6 à 12 mois après confirmation de la séroconversion HBe (négativité AgHBe et indétectabilité de l'ADN du VHB avec détection d'anti-HBe) ou jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité.

Les taux sériques d'ALAT et d'ADN du VHB doivent être contrôlés régulièrement après l'arrêt du traitement afin de détecter toute rechute virologique tardive.

- Chez les patients AgHBe négatifs non cirrhotiques, le traitement doit être administré au moins jusqu'à la séroconversion HBs ou jusqu'à la mise en évidence d'une perte d'efficacité. En cas de traitement prolongé d'une durée supérieure à 2 ans, une réévaluation régulière est recommandée afin de confirmer que la poursuite du traitement choisi reste adaptée au patient.

Tableau 1 : Posologie chez les patients pédiatriques âgés de 2 à < 12 ans

| Poids corporel (kg) | Nombre de cuillères-mesure de granulés à prendre une fois par jour | Dose totale (mg) de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) |
|---------------------|--|---|
| 10 à < | 2 | 65 |
| 12 à < | 2,5 | 82 |
| 14 à < | 3 | 98 |
| 17 à < | 3,5 | 114 |
| 19 à < | 4 | 131 |
| 22 à < 24 | 4,5 | 147 |
| 24 à < | 5 | 163 |
| 27 à < | 5,5 | 180 |
| 29 à < | 6 | 196 |
| 32 à < | 6,5 | 212 |
| 34 à < | 7 | 229 |
| ≥ 35 | 7,5 | 245 |

► VIREAD 123 mg, comprimé pelliculé

La dose recommandée pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 17 kg à < 22 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 123 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

► VIREAD 163 mg, comprimé pelliculé

La dose recommandée pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 22 kg à < 28 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 163 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture.

► VIREAD 204 mg, comprimé pelliculé

La dose recommandée pour les patients pédiatriques infectés par le VIH-1, âgés de 6 à < 12 ans, pesant de 28 kg à < 35 kg et pouvant avaler des comprimés pelliculés est d'un comprimé de 204 mg à prendre une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

➤ Infection par le VIH-1^{1,2}

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 multiéchec) 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 et les antagonistes du récepteur CCR5 (AMM chez l'adulte uniquement).

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 suivants :

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

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.

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

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

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire entre IP et INNTI, la faible barrière génétique des INNTI au développement de résistance dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie le choix des IP en première ligne. Une combinaison incluant 2 INTI et 1 INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique.

A tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux, les associations de deux INTI de choix chez l'enfant sont : abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine. L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la coformulation. Celle contenant zidovudine + lamivudine est de taille plus réduite. Il n'y a pas en France de coformulation sous forme buvable. Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA B*5701 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.

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 répllication 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 immanquablement à une résistance à cette classe, incluant même, en cas de répllication prolongée, une résistance aux nouvelles molécules (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une

¹ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT. Disponible sur www.sante.gouv.fr

² CMIT. Antirétroviraux. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp 82-91

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.

➤ Hépatite B chronique

L'objectif du traitement antiviral dans l'hépatite B chronique est d'obtenir rapidement une diminution significative de la charge virale et l'arrêt de la multiplication virale, puis de maintenir ce contrôle virologique dans le temps. Le contrôle virologique permet une diminution de l'activité nécrotico-inflammatoire hépatique.

Les traitements disponibles pour la prise en charge de l'infection chronique par le VHB sont les traitements immunomodulateurs (interféron alpha pégylé ou non pégylé) et les antiviraux (analogues nucléosidiques ou nucléotidiques : lamivudine, adéfovir, entécavir, ténofovir, telbivudine ; en association à l'emtricitabine en cas de co-infection VIH-VHB).

• **Chez les patients adultes ayant une hépatite modérée à sévère sans cirrhose et chez les patients avec cirrhose mais sans signe de décompensation,**

Lorsque l'indication d'un traitement antiviral est posée, deux stratégies de première ligne peuvent être discutées. La première repose sur l'utilisation de l'interféron alpha (pégylé ou non pégylé) pendant une durée limitée à 1 an, la seconde sur la prescription d'un analogue nucléosidique ou nucléotidique pendant une durée prolongée, et sans doute toute la vie, pour une majorité de malades.

- **Le traitement par interféron est principalement indiqué chez les patients ayant une maladie hépatique compensée³**, avec des facteurs prédictifs de réponse virologique, c'est-à-dire un taux élevé d'ALAT (3 fois la limite supérieure de la normale) et une réplication virale faible ou modérée (ADN du VHB < 7 log₁₀ UI/mL) avant le traitement.

L'efficacité du traitement est jugée à la 12^{ème} semaine sur la diminution de l'ADN du VHB d'au moins un log₁₀, et l'obtention d'un ADN du VHB inférieur à 2000 UI par ml à la semaine 24, critères qui conditionnent la poursuite du traitement.

L'interféron alpha augmente le risque de sepsis et de décompensation chez les patients avec une cirrhose avancée.

- **Le traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique** est principalement indiqué chez les malades AgHBe positifs n'ayant pas de facteur prédictif de réponse à l'interféron, et chez la plupart des malades AgHBe négatifs. Il est également recommandé chez tous les malades ayant une cirrhose, et ce, quel que soit le statut HBe. L'ADN du VHB doit être régulièrement suivi. L'objectif est que l'ADN du VHB soit indétectable par PCR.

Lorsqu'un traitement par analogue nucléosidique ou nucléotidique est décidé, l'entécavir (BARACLUDE) et le ténofovir (VIREAD) sont recommandés en première ligne en raison de leur activité antivirale et de leur profil de résistance supérieure à ceux des autres analogues (adéfovir, lamivudine, telbivudine) avec une tolérance relativement bonne.

• **Chez les patients adultes ayant une maladie hépatique décompensée :**

Les patients ayant une cirrhose décompensée devraient être traités dans des unités spécialisées compte tenu de la complexité du traitement antiviral ; et ces patients peuvent être candidats à une transplantation hépatique.

³ L'interféron est **contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée**

La maladie hépatique au stade terminal est une urgence. Le traitement est indiqué même si la charge virale est faible dans le but de prévenir le risque de réactivation virale récurrente. Aussi, les analogues puissants avec un bon profil de résistance (ténofovir, entécavir) doivent être utilisés. Toutefois, il existe peu de données sur la sécurité d'emploi de ces molécules en cas de cirrhose décompensée. Une amélioration clinique lente est observée sur une période de 3-6 mois. Cependant, certains patients avec une maladie hépatique très avancée peuvent ne pas en tirer de bénéfice et devront être proposés à la transplantation hépatique. Dans ce cas, l'intérêt du traitement par analogue nucléosidique sera de diminuer le risque de récurrence virale sur le greffon.

- **Chez l'enfant et l'adolescent**

Les traitements sont insuffisamment validés (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles avec un suivi spécialisé (si possible par une équipe spécialisée). Dans la mise à jour des recommandations de l'association européenne pour l'étude du foie (EASL)⁴ parues en 2012, les auteurs indiquent qu'une approche conservatrice doit être mise en place et que seuls l'interféron, la lamivudine et l'adéfovir ont été évalués sur leur efficacité et leur tolérance dans cette population.

- **Intérêt et limites du ténofovir**

Le ténofovir (VIREAD) est seul analogue nucléotidique commercialisé dans l'indication du traitement par le VIH. Il fait partie des INTI préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement antirétroviral chez l'adulte, quel que soit le niveau initial de la charge de traitement. Outre son activité sur le VIH, le ténofovir inhibe également la réplication du VHB et représente une molécule de choix dans le traitement du VHB et de la co-infection VIH-VHB chez l'adulte.

Les données actuelles indiquent que cet antirétroviral est globalement bien toléré. Il est néanmoins associé à une néphrotoxicité, en particulier au niveau tubulaire proximal, à l'origine de rares syndromes de Fanconi. Des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale sous ténofovir ont été identifiés, en particulier l'existence d'une insuffisance rénale préalable et la co-prescription d'une molécule néphrotoxique, qui font préférer dans ces cas d'autres molécules ARV. Par ailleurs, une diminution de la densité minérale osseuse a été constatée chez les patients recevant un traitement par ténofovir. Les mécanismes ne sont pas clairs et sembleraient impliquer une perte rénale tubulaire de phosphate induisant une résorption osseuse accrue.

Avant sa prescription, il faut s'assurer de l'intégrité de la fonction rénale, la surveiller régulièrement avec recherche au moins tous les 6 mois d'une tubulopathie (clairance créatinine, uricémie, phosphatémie, glucosurie).

Du point de vue de la résistance, le ténofovir présente une barrière génétique de résistance élevée. La mutation K65R sur le gène de la transcriptase inverse est à l'origine d'un haut niveau de résistance au ténofovir de même que l'insertion T69S. En revanche, la mutation Q151M, responsable de résistance croisée à l'ensemble des inhibiteurs nucléosidiques, n'impacte pas l'activité du ténofovir. D'autres résistances entraînent une résistance phénotypiquement significative lorsqu'au moins 6 d'entre elles sont sélectionnées.

- **Couverture du besoin thérapeutique**

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ou le VHB ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

S'il existe des antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre de la prise en charge de l'infection par VIH-1, aucun médicament ne dispose d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VHB chez l'enfant et l'adolescent. VIREAD est donc le seul médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'adolescent atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée.

A cet égard, VIREAD constitue une option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant et l'adolescent, notamment en cas de co-infection VIH-VHB où les moyens thérapeutiques sont extrêmement limités.

⁴ EASL Clinical practice Guidelines: Management chronic hepatitis B : *Journal of Hepatology* 57 (2012) 167-242-185.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les médicaments de comparaison correspondent aux spécialités appartenant à la classe des **inhibiteurs de la transcriptase inverse**, pouvant être administrés par voie orale, possédant au moins une indication commune à VIREAD.

06.1 Médicaments comparables dans le traitement de l'infection par le VIH-1

| DCI | Spécialité Laboratoire | Forme pharma | Conditionnement | indication |
|----------------------------|---------------------------------------|--|---------------------|------------------------|
| zidovudine | RETROVIR VIIV Healthcare | Gélule 100 mg | B/100 | Enfant>8kg |
| | | Gélule 250 mg Cp pelliculé 300 mg | B/40 B/30 | Adolescents > 30 kg |
| | | Solution buvable 100 mg/10 ml | Flacon de 200 ml | Nouveau-nés et enfants |
| didanosine | VIDEX BMS | Cp à croquer ou dispersible 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg | Flacon de 60 | enfants> 3 mois |
| | | Gélule gastro-résistante 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg | B/30 | enfants> 6 ans |
| | | Poudre pour solution buvable en flacon 2 g | Flacon de 237 ml | enfants> 3 mois |
| stavudine | ZERIT BMS | Gélule 20 mg, 30 mg, 40 mg | B/56 | enfants> 3 mois |
| | | Poudre pour solution buvable 200 mg | Flacon de 200 ml | Nouveau-nés et enfants |
| lamivudine | EPIVIR VIIV Healthcare | Cp pelliculé 150 mg et 300 mg | Flacon de 60 | enfants> 14 kg |
| | | Solution buvable 10 mg/ml | Flacon de 240 ml | enfants> 3 mois |
| Abacavir | ZIAGEN VIIV Healthcare | Cp pelliculé 300 mg | B/60 | enfants> 14 kg |
| | | Solution buvable 20 mg/ml | Flacon de 240 ml | enfants> 3 mois |
| emtricitabine | EMTRIVA Gilead Sciences | Gélule 200 mg | Flacon de 30 | Enfants > 4 mois |
| | | Solution buvable 10 mg/ml | Flacon de 170 ml | |
| Association fixes | | | | |
| Zidovudine + Lamivudine | COMBIVIR VIIV Healthcare | cp pelliculé à 300/150 mg | B/10 | ≥ 12 ans |
| Abacavir + Lamivudine | KIVEXA VIIV Healthcare | cp pelliculé 600/300 mg | B/30 | ≥ 12 ans |

06.2 Médicaments comparables dans le traitement de l'infection par le VHB

| DCI | Spécialité Laboratoire | Forme pharma | Indication |
|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------|---|
| lamivudine | ZEFFIX GSK | Cp pelliculé 100 mg | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |
| | | Solution buvable 5 mg/ml | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |
| Adéfovir dipivoxil | HEPSERA Gilead Sciences | Cp 10 mg | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |
| entécavir | BARACLUDE BMS | Cp pelliculé 0,5 mg et 1 mg | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |
| | | Solution buvable 0,05 mg/ml | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |
| telbivudine | SEBIVO Novartis | Cp pelliculé 600 mg | Non indiqué chez l'enfant et l'adolescent |

► Conclusion

Les comparateurs cités dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH-1 sont tous cliniquement pertinents.

Les autres comparateurs cités dans l'indication du traitement de l'infection par le VHB n'ont pas d'AMM pour l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|----------------------------|---|
| | OUI/NON Si non pourquoi | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | oui | NA |
| Allemagne | oui | NA |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant :

➤ **Dans l'infection par le VIH-1 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte**

Une étude avec VIREAD 245 mg :

- étude clinique de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle (étude GS-US-104-0321) dans le cadre de la prise en charge de l'infection par le VIH-1 chez l'adolescent.

Deux études avec VIREAD, granulés :

- étude clinique de phase III versus comparateur actif, randomisée, ouverte (étude GS-US-104-0352) dans le cadre de la prise en charge de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant.
- étude de pharmacocinétique (étude GS-US-104-0312) ayant montré la bioéquivalence de VIREAD granulé versus VIREAD 245 mg, chez des volontaires sains adultes.

➤ **Dans l'infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent**

Une étude avec VIREAD 245 mg :

- étude clinique de phase III contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle (étude GS-US-174-0115) dans le cadre de la prise en charge de l'infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent.

08.1 Efficacité

➤ **Infection par le VIH-1 chez l'enfant et l'adolescent**

- Etude de phase III (GS-US-104-0321)

Objectif et méthode

Il s'agit d'une contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était de comparer à 24 semaines, l'efficacité du fumarate de ténofovir disoproxil à celle d'un placebo chez des patients âgés de 12 à 17 ans infectés par le VIH-1 en échec de leur traitement antirétroviral actuel (charge virale >1 000 copies/ml) et naïfs de fumarate de ténofovir disoproxil. Dans les deux cas, les groupes de traitement recevaient un traitement de base optimisé (composé de 3 à 5 antirétroviraux) selon le génotype viral.

Les patients traités par fumarate de ténofovir disoproxil recevaient un comprimé à 245 mg par voie orale une fois par jour (équivalent à 300 mg sous forme de sel).

Critère de jugement

Le critère principal d'évaluation était la variation moyenne de la charge virale.

Les critères secondaires étaient la variation moyenne de la charge virale à la 48^{ème} semaine, le délai avant échec virologique et la variation des lymphocytes CD4+.

Résultats

Un total de 97 patients a été inclus (45 patients traités ténofovir versus 42 patients recevant un placebo). A l'inclusion, la charge virale médiane était de 4,66 log₁₀ copies/ml et le nombre de lymphocytes T CD4 médian était de 370 /mm³. Le traitement de base optimisé était composé de 3 antirétroviraux dans 66,7% des cas.

A la 24^{ème} semaine, la variation moyenne de la charge virale a été de -1,246 log₁₀ copies/ml (médiane de -1,580 log₁₀ copies/ml) dans le groupe ténofovir versus -1,346 log₁₀ copies/ml (médiane -1,549 log₁₀ copies/ml) dans le groupe placebo; cependant, la différence entre les 2 groupes n'a pas été significative.

Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence entre les deux groupes sur les critères secondaires, et ce quel que soit le critère de jugement considéré.

- Etude de phase III (GS-US-104-0352),

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude contrôlée versus comparateur actif, randomisée, ouverte, dont l'objectif principal était d'évaluer, chez des patients âgés de 2 à 15 ans infectés VIH-1 sous traitement antirétroviral stable (charge virale < 400 copies/ml) comportant de la zidovudine (ZDV) ou de la stavudine (d4T), la non infériorité (seuil delta = 15%) du remplacement de la ZDV ou de la d4T par du ténofovir versus la poursuite du traitement de base par ZDV et d4T en termes de maintien de la suppression virologique. Dans les deux cas, les médicaments évalués étaient associés à un traitement antirétroviral hautement actif (HAART).

A l'inclusion, les patients devaient être âgés de 2 à 15 ans et naïfs de ténofovir, recevoir un traitement par ZDV ou d4T depuis au moins 12 semaines avec une charge virale plasmatique < 400 copies/ml, et avoir une clairance à la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m².

Les patients traités par ténofovir recevaient :

- une dose de 6,53 mg/kg/j (soit 8 mg/kg/j sous forme de sel ; maximum de 245 mg/j équivalent à 300 mg/j de sel) sous forme de granulés en une administration quotidienne, chez les patients dont le poids était inférieur ou égal à 37 kg,
- un comprimé à 245 mg par voie orale une fois par jour (équivalent à 300 mg sous forme de sel) chez les patients dont le poids était supérieur à 37 kg. A noter qu'un changement de la forme d'administration de ténofovir était autorisé chez les patients dont le poids a dépassé 37 kg au cours du suivi.

Les patients traités par ZDV ou d4T conservaient le même protocole de traitement que celui administré avant le début de l'étude.

Critère de jugement

Le critère principal de jugement était la proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à la semaine 48.

Les critères secondaires étaient la proportion de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml et la variation des lymphocytes T CD4.

La non infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence entre les deux groupes sur le critère principal (proportions de patients avec une charge virale < 400 copies/ml à la 48^{ème} semaine) était supérieure à -15%.

Résultats

Un total de 97 patients avec un âge moyen de 7 ($\pm 3,0$) ans et un poids moyen de 25,0 ($\pm 10,1$) kg a été randomisé (48 dans le groupe ténofovir versus 49 patients dans le groupe stavudine [d4T] ou zidovudine [ZDV]). A l'inclusion, 79,4% des patients avaient une charge virale <50 copies/ml et 96,9% une charge virale <400 copies/ml. Le nombre de lymphocytes T CD4 moyen était de 1167 cellules/mm³ (médiane : 1 095 cellules/mm³) et le pourcentage moyen de CD4 était de 33,5%. Les patients recevaient un traitement antirétroviral par ZDV ou d4T depuis au moins 12 semaines. La majorité était traités dans le cadre d'une trithérapie avec 1 autre inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (98,9% ; plus fréquemment lamivudine ou emtricitabine) et 1 inhibiteur de protéase (94,4% ; plus fréquemment lopinavir/ritonavir).

Parmi les patients randomisés, 89 ont été inclus dans l'analyse ITT (48 versus 41) et 85 dans l'analyse PP (47 versus 37).

Dans l'analyse per protocole, 83% (39/47) des patients du groupe ténofovir versus 91,5% (43/47) du groupe d4T/ZDV ont eu une charge virale <400 copies/ml à la 48^{ème} semaine de traitement ; soit une différence moyenne de -8,5%, IC₉₅[-21,9 ; 4,9]. La borne inférieure de l'intervalle de confiance étant inférieure à la limite fixée pour la non infériorité (-15%), **l'hypothèse de non infériorité ne peut donc être validée**. Dans l'analyse ITT le pourcentage de patients avec une charge virale <400 copies/ml a été de 83,3% (40/48) versus 91,8% (45/49) ; soit une différence moyenne de -8,5%, IC₉₅[-21,5 ; 4,5]. La proportion de patients avec une charge virale <50 copies à la 48^{ème} semaine (critère secondaire) a été de 70,8% vs 85,7% (différence -14,9%, IC₉₅[-31,0 ; 1,3]).

Phase d'extension ouverte

Cette étude avait également pour objectifs secondaires, d'évaluer l'efficacité et la tolérance à et long terme (240 semaines) du ténofovir ainsi que de mesurer son impact sur la densité minérale osseuse (DMO) des patients.

Les patients ayant terminé les 48 semaines de traitement et âgés de moins de 18 ans, et pour lesquels un bénéfice clinique était attendu avec le ténofovir pouvaient accéder à une seconde phase d'extension au cours de laquelle l'ensemble des patients recevaient le ténofovir (remplacement de la d4T ou de la ZDV si nécessaire). Le suivi total de cette phase d'extension était de 192 semaines. Le statut et l'âge des patients étaient évalués à la moitié du suivi (96 semaines). Les patients âgés de plus de 18 ans ou pour lesquels le traitement par ténofovir n'était pas susceptible d'entraîner un bénéfice clinique, devaient alors arrêter le traitement.

Au total, 79 patients ont débuté la phase d'extension ouverte (38 patients du groupe ténofovir et 41 patients précédemment traités par d4T/ZDV).

A la 144^{ème} semaine, 66 patients continuaient la phase d'extension (28 patients du groupe fumarate de ténofovir disoproxil et 38 patients du groupe d4T/ZDV). Les causes d'arrêt de traitement au cours de cette phase étaient les suivantes : problème de tolérance ou d'efficacité (n=7), non renseigné (n=4), retrait de consentement (n=2).

Pour l'ensemble des patients participant à la phase d'extension non comparative (analyse ITT), la proportion de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml a été de 84,6% (66/78) à 96 semaines et 80,6% (54/67) à la semaine 144. La proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/ml a été 67,2% (45/67) à la semaine 144.

➤ **Infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent**

• Etude de phase III (GS-US-174-0115)

Objectif et méthode

Il s'agit d'une étude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du fumarate de ténofovir disoproxil durant 72 semaines dans le cadre du traitement de l'infection chronique par le VHB de patients âgés de 12 à 17 ans (pesant au moins 35 kg) avec maladie hépatique compensée.

A l'inclusion, les patients devaient être naïfs de ténofovir et avoir une charge virale (ADN VHB) $\geq 10^5$ copies/mL, un taux d'ALAT ≥ 2 fois la limite normale supérieure et une clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m².

Les patients avec une co-infection VIH/VHC ou VIH/VHD ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Les patients traités par ténofovir recevaient un comprimé dosé à 245 mg par voie orale une fois par jour (équivalent à 300 mg sous forme de sel).

Critère de jugement

Le critère principal de jugement d'efficacité était la proportion de patients ayant une charge virale (ADN-VHB) < 400 copies/ml à la 72^{ème} semaine.

Les critères de jugement secondaires étaient, notamment :

- pour tous les patients : charge virale < 400 copies/ml, normalisation des ALAT, négativation de l'antigène HBs et séroconversion HBs (détection d'anticorps anti-HBs).
- pour les patients AgHBe positifs : négativation AgHBe et séroconversion HBe (détection d'anticorps anti-HBe)

Résultats (tableau 1)

Un total de 106 patients (âge médian de 16,0 ans) a été inclus dans l'étude. La majorité des sujets était AgHBe positif (90,6%) et 84,9% était prétraité par des antiviraux (interféron ou lamivudine). A l'inclusion, la charge virale médiane était de 8,49 log₁₀ copies/ml et le taux d'ALAT médian de 68 U/l (72,6% des patients avaient un taux d'ALAT anormal).

A la 72^{ème} semaine, une proportion plus importante de patients traités par ténofovir a eu une ADN-VHB < 400 copies/ml (88,5% vs 0,0% ; p<0,001). Cependant, cette réponse virologique ne s'est pas traduite par une meilleure séroconversion AgHBe (21% versus 15%).

Tableau 1 : Résultats de l'étude GS-US-174-0115 en termes d'efficacité du ténofovir (VIREAD) sur le critère principal et les principaux critères secondaires à la 72^{ème} semaine de traitement (ITT)

| Critères | Ténofovir 245 mg N = 52 | Placebo N = 54 | p |
|---|----------------------------|-------------------|-----------|
| Critère principal : ADN du VHB < 400 copies/ml, % (n/N) | 88,5 (46/52) | 0 (0/54) | p < 0,001 |
| Critères secondaires | | | |
| ALAT ALAT normalisée ^a , % (n/N) | 74,3 (26/35) | 31 (13/42) | p < 0,001 |
| Sérologie HBe^b Négativisation AgHBe, % (n/N) | 20,8 (10/48) | 14,6 (7/48) | NS |
| Séroconversion HBe, % (n/N) | 20,8 (10/48) | 14,6 (7/48) | NS |
| Sérologie HBs Négativisation AgHBs, % (n/N) | 1,9 (1/52) | 0 (0/54) | NS |
| Séroconversion HBs, % (n/N) | 0/250 | 0/125 | NS |

^a La population prise en compte pour l'analyse de la normalisation du taux d'ALAT comprenait uniquement les patients dont le taux d'ALAT était supérieur à la LSN au début de l'étude.

^b la population prise en compte pour l'analyse comprenait uniquement les patients AgHBe positifs à l'inclusion

08.2 Tolérance/Effets indésirables

Infection par le VIH-1 chez l'enfant et l'adolescent

L'évaluation des effets indésirables est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à < 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines, en association à d'autres antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou un placebo/comparateur actif (n = 91).

Dans l'étude GS-US-104-0321 contrôlée vs placebo chez des patients âgés de 12 à 17 ans (n=45 patients du groupe ténofovir et n=42 patients du groupe placebo), 97,7% des patients ont eu au moins un événement indésirable à 48 semaines de traitements. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) avec le ténofovir (versus placebo) ont été les « affections gastro-intestinales » (dont vomissements : 35,6% vs 11,9% ; diarrhée : 22,2 vs 9,5% ; nausée : 24,4% vs 7,1% ; douleur abdominale : 17,8% vs 11,9% ; gastrite : 11,1% vs 2,4), les « infections et infestations » (dont sinusite : 31,1% vs 14,3% ; infections des voies aériennes supérieures : 17,8% vs 7,1%), les « lésions, intoxications et complications liées aux procédures » (22,2% vs 4,8%), et les « affections des organes de reproduction et du sein » (46,7% vs 11,9%). L'incidence des événements indésirables considérés comme liés au traitement a été de 26,7% vs 14,3%. Seul, 1 patient du groupe ténofovir a arrêté le traitement suite à un événement indésirable (vomissements légers). Le pourcentage de patients ayant rapportés au moins un événement indésirable grave a été de 22,2% vs 7,1%, et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

La poursuite du traitement par le ténofovir jusqu'à 144 semaines n'a donné lieu à aucun effet indésirable nouveau ni à aucune modification du profil de tolérance (nature ou sévérité des effets indésirables), en dehors d'un cas événement osseux (ostéopénie).

Dans l'étude GS-US-104-0352, randomisée versus comparateur actif (stavudine [d4T] ou zidovudine [ZDV]) chez des patients âgés de 2 à 15 (N=48 patients du groupe ténofovir et n=49 patients du groupe d4T/ZDV) 84,5% des patients ont eu au moins un événement indésirable (85,4% des patients du groupe ténofovir vs 83,7% du groupe d4T/ZDV) à 48 semaines de traitement. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) avec le ténofovir (versus d4T ou ZDV) ont été les « affections gastro-intestinales » (dont vomissements : 12,5% vs 0% ; diarrhée : 8,3% vs 2%), les « infections et infestations » (67% dans les deux groupes), les « Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales » (29,2% vs 20,4%), et les « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » (12,5% vs 6,1%). Le pourcentage de patients ayant rapportés au moins un événement indésirable considéré comme lié au traitement a été de 10,4% vs 2,0%.

Aucun patient n'a arrêté le traitement suite à un événement indésirable. L'incidence des événements indésirables graves a été de 4% dans les deux groupes et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Aucun décès n'a été rapporté.

Dans la phase d'extension non comparative, 3 nouveaux événements indésirables rénaux ont été rapportés avec le ténofovir entre les semaines 48 et 144 (dysurie, énurésie et insuffisance rénale chronique). De plus, 3 cas d'hyperphosphatémie et 1 cas de glycosurie ont conduit à une interruption du traitement. Les tubulopathies, auxquelles ont été reliés ces événements indésirables, font l'objet d'une surveillance particulière. Par ailleurs, des nouveaux événements indésirables osseux ont également été rapportés (3 cas de fractures ; aucun considéré comme lié au traitement).

Au total, les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par ténofovir ont été comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le ténofovir chez l'adulte.

Des baisses de densité minérale osseuse (DMO) ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir ont été plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1, les Z-scores de DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le ténofovir ont été plus bas que ceux observés chez les patients qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine.

Sur 89 patients (2 à < 12 ans) ayant reçu le ténofovir dans l'étude GS-US-104-0352 (exposition médiane de 104 semaines), 4 patients ont quitté l'étude en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale.

Infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent

L'évaluation des effets indésirables est basée sur une étude randomisée (étude GS-US-174-0115) réalisée chez 106 patients adolescents (âgés de 12 à < 18 ans) atteints d'hépatite B chronique recevant un traitement par du ténofovir 245 mg (n = 52) ou un placebo (n = 54) pendant 72 semaines.

Au total, 44 patients traités par du ténofovir (84,6%) et 48 patients recevant un placebo (88,9%) ont eu au moins un événement indésirable au cours des 72 semaines de la phase en double aveugle. Parmi eux, 6 patients (11,5%) vs 12 patients (22,2%) ont rapporté un événement indésirable grave. L'incidence des événements indésirables considérés comme lié au traitement a été de 15,4% vs 16,7%, et aucun n'a conduit à une interruption de traitement dans le groupe ténofovir (versus 1 cas dans le groupe placebo). Par ailleurs, aucun décès n'a été rapporté.

D'une manière générale, les effets indésirables observés chez les patients adolescents qui ont reçu le traitement par le ténofovir ont été comparables à ceux qui ont été observés dans les études cliniques menées avec le ténofovir chez l'adulte.

Des baisses de DMO ont été observées chez les adolescents infectés par le VHB. Les Z-scores de DMO observés chez les sujets ayant reçu du ténofovir ont été plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo.

Se reporter au RCP pour les contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi, notamment en raison de la toxicité rénale et osseuse nécessitant une surveillance appropriée.

08.3 Résumé & discussion

Infection par le VIH-1 chez l'enfant et l'adolescent

Une étude randomisée, double aveugle (GS-US-104-0321), a comparé le ténofovir (245 mg par voie orale une fois par jour) au placebo, tous deux associés à un traitement de base optimisé selon le génotype chez 97 patients âgés de 12 à 17 ans. Ces patients infectés par le VIH-1 étaient en échec du traitement antirétroviral actuel (charge virale >1 000 copies/ml) et naïfs de ténofovir. La charge virale médiane était de 4,66 log₁₀ copies/ml et le nombre de lymphocytes T CD4 médian était de 370 /mm³. Le traitement de base optimisé était composé de 3 à 5 antirétroviraux dont 3 antirétroviraux dans 66,7% des cas.

A la 24^{ème} semaine, la variation de la charge virale (critère principal) n'était pas statistiquement différente entre le groupe ténofovir (moyenne -1,246 log₁₀ copies/ml ; médiane : -1,580 log₁₀ copies/ml) et le groupe placebo; (moyenne -1,346 log₁₀ copies/ml ; médiane : -1,549 log₁₀ copies/ml). Il en était de même pour la variation de la charge virale à la 48^{ème} semaine, le délai avant échec virologique et la variation des lymphocytes CD4+.

Une étude randomisée, ouverte (GS-US-104-0352), a comparé la poursuite de la zidovudine (ZDV) ou de la stavudine (d4T) à leur substitution par du ténofovir chez 97 patients âgés de 2 à 15 ans, infectés VIH-1 sous traitement antirétroviral stable (charge virale < 400 copies/ml) incluant ZDV ou d4T et ayant une clairance à la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m². Les médicaments évalués étaient associés à un traitement antirétroviral hautement actif. Les patients traités par le ténofovir recevaient une dose de 6,53 mg/kg/j (maximum de 245 mg/j) sous forme de granulés (si poids ≤ 37 kg) ou un comprimé à 245 mg par jour (si poids >37 kg). L'objectif principal était une non infériorité (seuil delta = 15%) en termes de maintien de la suppression virologique (charge virale < 400 copies/ml) à la 48^{ème} semaine de traitement.

Les patients inclus d'âge moyen 7 ans, recevaient ZDV ou d4T depuis au moins 12 semaines. La majorité était traitée par trithérapie incluant 1 autre INTI (98,9% ; plus fréquemment lamivudine ou emtricitabine) et 1 IP (94,4% ; plus fréquemment lopinavir/ritonavir). A l'inclusion, la charge virale était <50 copies/ml chez 79,4% des patients et <400 copies/ml chez 96,9%. Le nombre de lymphocytes T CD4 moyen était de 1167 cellules/ mm³ (médiane : 1 095 cellules/mm³) et le pourcentage moyen de CD4 était de 33,5%.

Dans l'analyse per protocole, une charge virale <400 copies/ml à la 48^{ème} semaine a été observée chez 83% (39/47) des patients du groupe ténofovir versus 91,5% (43/47) du groupe d4T/ZDV, soit une différence moyenne de -8,5%, IC₉₅[-21,9 ; 4,9]. L'hypothèse de non infériorité n'est pas validée puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à la limite de -15% fixée pour la non infériorité.

Dans l'analyse ITT, une charge virale <400 copies/ml à la 48^{ème} semaine a été observée chez 83,3% (40/48) des patients du groupe ténofovir versus 91,8% (45/49) du groupe d4T/ZDV soit une différence moyenne de -8,5%, IC₉₅[-21,5 ; 4,5]. Une charge virale <50 copies à la 48^{ème} semaine a été observée chez 70,8% vs 85,7% (différence -14,9%, IC₉₅[-31,0 ; 1,3]).

Chez les patients participant à la phase d'extension non comparative de 192 semaines et tous traités par ténofovir, une charge virale < 400 copies/ml a été observée chez 84,6% (66/78) des patients à 96 semaines et chez 80,6% (54/67) à 144 semaines. La proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 144 semaines a été 67,2% (45/67).

Infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent

Une étude randomisée, a comparé en double aveugle (GS-US-174-0115), le ténofovir (245 mg par voie orale une fois par jour) au placebo chez 106 patients âgés de 12 à 17 ans (âge médian 16 ans) et pesant au moins 35 kg, atteints d'une hépatite chronique B, avec maladie hépatique compensée. A l'inclusion, les patients devaient être naïfs de ténofovir et avoir une charge virale (ADN VHB) ≥ 10⁵ copies/mL, un taux d'ALAT ≥ 2 fois la limite normale supérieure et une clairance de la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m². Les patients avec une co-infection VIH/VHC ou VIH/VHD ne pouvaient être inclus dans cette étude.

La majorité des inclus était AgHBe positif (90,6%) et 84,9% était prétraité par des antiviraux (interféron ou lamivudine). A l'inclusion, la charge virale médiane était de 8,49 log₁₀ copies/ml, le taux d'ALAT médian de 68 U/l et 72,6% des patients avaient un taux anormal d'ALAT.

Une charge virale (ADN-VHB) < 400 copies/ml à la 72^{ème} semaine de traitement (critère principal) a été plus fréquente avec ténofovir qu'avec placebo (88,5% vs 0,0% ; p<0,001) mais elle ne s'est pas accompagnée d'une séroconversion AgHBe plus fréquente (21% versus 15%). La réponse virologique (ADN-VHB < 400 copies/ml) observée dans cette étude est du même ordre que celle décrite dans les études chez l'adulte. Le faible pourcentage de séroconversion observée dans cette étude illustre la nécessité d'un traitement au long cours pour une grande majorité des patients.

Tolérance

D'une manière générale, les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le ténofovir ont été comparables à ceux observés chez l'adulte.

Comme chez l'adulte, des effets rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les enfants infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352. Des baisses de densité minérale osseuse ont également été observées dans les études cliniques chez l'enfant et l'adolescent.

Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation ».

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le ténofovir (VIREAD) est un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le VHB, qui fait partie des inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de co-infection VIH-VHB chez l'adulte.

Dans l'infection par VIH-1 sans co-infection VHB, d'autres INTI peuvent être utilisés chez l'enfant et l'adolescent. En effet, l'utilisation du VIREAD en particulier dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et osseuse et l'insuffisance de la documentation de son efficacité clinique. Conformément à l'AMM, il constitue, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, une option thérapeutique uniquement chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans ayant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. Les résistances croisées avec les autres INTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage du transcritage inverse, l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

Dans l'infection par le VHB sans co-infection VIH-1 les traitements sont insuffisamment validés chez l'enfant (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles par une équipe spécialisée capable d'assurer un suivi adapté. VIREAD est le premier médicament possédant l'indication spécifique du traitement de l'adolescent atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée. Néanmoins, malgré une efficacité chez l'adolescent qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse.

Dans tous les cas, la prescription du ténofovir dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▀ Les affections concernées 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. Elle entre dans le cadre d'un traitement curatif pour les patients atteints d'hépatite B chronique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important dans les indications de l'AMM, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions particulières d'emploi.
- ▀ Pour les patients infectés par le VIH-1, il s'agit d'un traitement de deuxième intention chez les patients ayant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.
Pour l'infection chronique par le VHB, il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques. En revanche dans le traitement du VHB, VIREAD est le seul médicament disposant d'une AMM dans la population pédiatrique.

▀ Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 et le VHB est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (enfants et adolescents), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints de VIH ou VHB en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA ou à l'hépatite B correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact supplémentaire de VIREAD sur la morbi-mortalité des enfants traités.

En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif d'enfants inclus dans les études et de l'hétérogénéité de leur profil.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour VIREAD dans ces indications.

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

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 spécialités :

- VIREAD comprimé 123 mg, 163 mg et 204 mg et VIREAD 33 mg/g, granulés dans les indications et aux posologies de l'AMM,
- VIREAD comprimé 245 mg, dans les extensions d'indication et aux posologies de l'AMM.

▀ Taux de remboursement : 100%

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Infection par le VIH-1 : Extension d'indication de VIREAD 245 mg, Inscription de VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg et de VIREAD 33 mg/g, granulés chez l'enfant et l'adolescent prétraités

Au vu des données disponibles, la Commission considère que les spécialités VIREAD n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients pédiatriques âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 et prétraités par antirétroviraux.

Infection par le VIH-1 : Inscription de VIREAD 33 mg/g chez l'adulte

La Commission considère que la spécialité VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Infections par le VHB : Extension d'indication de VIREAD 245 mg et Inscription de VIREAD 33 mg/g, granulés

- Au vu des données disponibles, la Commission considère que la spécialité VIREAD 245 mg, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'extension d'indication au traitement des « adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec mise en évidence d'une maladie en phase immunitaire active ».
- La Commission considère que la spécialité VIREAD 33 mg/g, granulés pour administration orale, est un complément de gamme et donc n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans le traitement des patients (adultes et adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans) atteints d'hépatite B chronique.

010.3 Population cible

➤ Chez l'enfant et l'adolescent

Infection par le VIH-1 chez l'enfant et l'adolescent prétraités : Extension d'indication de VIREAD 245 mg ; Inscription de VIREAD 123 mg, 163 mg et 204 mg et de VIREAD, granulés

La population cible de VIREAD, dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants et aux adolescents infectés par VIH-1 âgés de 2 à 18 ans, prétraités (patients en échec virologique) ou présentant des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace¹.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁵, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents prétraités, susceptibles de recevoir VIREAD (patients infectés par le VIH-1 présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention). Cette population est vraisemblablement très restreinte.

Infection par le VHB avec maladie hépatique compensée chez l'adolescent : Extension d'indication de VIREAD 245 mg et inscription de VIREAD, granulés

⁵ 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> .

Il n'existe pas de données épidémiologiques précises sur la prévalence de l'infection par le VHB chez l'adolescent en France. Entre 2004 et 2007, le BEH⁶ rapporte une incidence de 348 nouveaux cas par an (IC 95% [313 ; 384]) chez les sujets de moins de 16 ans, dont environ 1/3 (93 cas [84 ; 103]) passant à la chronicité.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'adolescents (âge > 12 ans) susceptibles de recevoir VIREAD en France. Cette population est vraisemblablement très restreinte, étant donné le faible nombre de patients contaminés durant l'enfance et le risque relativement faible de contracter cette infection durant l'adolescence.

- **Chez l'adulte : Inscription de VIREAD, granulés pour l'infection par le VIH et le VHB chez l'adulte pour qui une forme solide n'est pas appropriée**

VIREAD, granulés ne devrait être prescrit chez l'adulte qu'à titre exceptionnel lorsque les comprimés de VIREAD 245 mg disponibles sont considérés comme non adaptés en raison de difficulté à avaler ces comprimés ou d'une hypersensibilité aux excipients. Cette population est difficile à quantifier.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

⁶ InVs : Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH). Surveillance et prévention des hépatites B et C en France : bilan et perspectives. 19 mai 2009/n°20-21