

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 NOVEMBRE 2020

étravirine
INTELENCE 25, 100 et 200 mg, comprimés

Extension d'indication

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants de 2 à 6 ans prétraités par des antirétroviraux.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En cas d'échec virologique, le traitement doit associer de préférence un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (IP/r actif, essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r), l'association de deux IP n'est pas recommandée, associé à deux autres antirétroviraux actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;

- le maraviroc, si absence de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.

Place du médicament

INTELENCE (étravirine) est un INNTI fréquemment actif sur les virus résistants aux premiers INNTI (éfavirenz et/ou névirapine). Conformément à son AMM, INTELENCE (étravirine) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux, il constitue, comme chez l'adulte, les adolescents et les enfants prétraités âgés de 6 à < 18 ans, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants de 2 à 6 ans. Ces patients doivent avoir une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et être porteurs de souches virales ayant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Les résistances croisées avec les autres INNTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de 3 mutations ou plus diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

De très rares cas d'éruption sévère dont des syndromes de Lyell et des syndromes de DRESS ou hypersensibilité sévère (rash, éosinophilie et plus ou moins associées adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle) ont été rapportés dans un délai de 3 à 6 semaines après le début de l'étravirine, renforçant les précautions de surveillance nécessaires à l'instauration du traitement. Les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les patients de sexe féminin (cf. RCP).

Motif de l'examen	Extension d'indication de l'AMM chez les enfants âgés de 2 à 6 ans.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans démontrant son efficacité immuno-virologique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients prétraités, - des données disponibles (étude de phase I/II) chez les enfants à partir de 2 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans, <p>La Commission considère, comme chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans, que la spécialité INTELENCE (étravirine) en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants prétraités âgés de 2 à <6 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales ayant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule ; - n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>INTELENCE (étravirine) est un INNTI fréquemment actif sur les virus résistants aux premiers INNTI (éfavirenz et/ou névirapine). Conformément à son AMM, INTELENCE (étravirine) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.</p> <p>En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux, il constitue, comme chez l'adulte, les adolescents et les enfants prétraités âgés de 6 à < 18 ans, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants de 2 à 6 ans. Ces patients doivent avoir une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et être porteurs de souches virales ayant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Les résistances croisées avec les autres INNTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de 3 mutations ou plus diminuant la sensibilité virale à cette molécule.</p> <p>De très rares cas d'éruption sévère dont des syndromes de Lyell et des syndromes de DRESS ou hypersensibilité sévère (rash, éosinophilie et plus ou moins associées adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle) ont été rapportés dans un délai de 3 à 6 semaines après le début de l'étravirine, renforçant les précautions de surveillance nécessaires à l'instauration du traitement. Les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les patients de sexe féminin (cf. RCP).</p>
ISP	INTELENCE (étravirine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Population cible	Chez l'enfant et l'adolescent, la population cible d'INTELENCE (étravirine) pourrait être estimée à moins de 500 patients. Aussi, la population cible dans cette nouvelle indication pédiatrique (enfants de 2 à 6 ans) ne devrait pas modifier sensiblement la population cible globale d'INTELENCE (étravirine), déjà très restreinte en pédiatrie.

01 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de INTELENCE (étravirine) 25, 100 et 200 mg, comprimé dans l'extension d'indication du traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants de 2 à 6 ans prétraités par des antirétroviraux.

Pour rappel, INTELENCE (étravirine) est une molécule appartenant à la classe des inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) et est actuellement remboursable dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 ans, prétraités par des antirétroviraux.

La Commission lors de ses deux précédentes évaluations (avis du 07/01/2009¹ chez l'adulte puis avis du 06/11/2013² chez l'enfant à partir de l'âge de 6 ans) avait considéré :

- un service médical rendu (SMR) important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et chez les enfants à partir de 6 ans, prétraités par des antirétroviraux, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux.
- une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux adultes et enfants et adolescents âgés de 6 à <18 ans, prétraités, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.
- une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

¹ HAS. Avis de la Commission du 07/01/2009 sur INTELENCE. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-02/intelence_-_ct-6000.pdf

² HAS. Avis de la Commission du 06/11/2013 sur INTELENCE. Site HAS. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12861_INTELENCE_PIC_EI_Pediatric_Avis2_CT12860&12861.pdf

02 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents **à partir de l'âge de 2 ans prétraités** par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP).

03 POSOLOGIE

« INTELENCE doit toujours être utilisé en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

Adultes

La dose recommandée d'étravirine chez les adultes est de 200 mg (un comprimé à 200 mg ou deux comprimés à 100 mg) à prendre par voie orale, deux fois par jour, après un repas (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique (âgée de 2 ans à moins de 18 ans)

La dose d'étravirine recommandée chez les patients pédiatriques (âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 10 kg) est fonction du poids corporel (voir tableau ci-dessous). Les comprimés d'INTELENCE doivent être pris par voie orale, après un repas (voir rubrique 5.2 du RCP).

Tableau : Dose d'étravirine recommandée chez les patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 18 ans

Poids corporel	Dose	Comprimés
≥ 10 à < 20 kg	100 mg deux fois par jour	quatre comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg deux fois par jour
≥ 20 à < 25 kg	125 mg deux fois par jour	cinq comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et un comprimé de 25 mg deux fois par jour
≥ 25 à < 30 kg	150 mg deux fois par jour	six comprimés de 25 mg deux fois par jour ou un comprimé de 100 mg et deux comprimés de 25 mg deux fois par jour
≥ 30 kg	200 mg deux fois par jour	huit comprimés de 25 mg deux fois par jour ou deux comprimés de 100 mg deux fois par jour ou un comprimé de 200 mg deux fois par jour

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose d'INTELENCE dans les 6 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, il doit prendre la dose oubliée dès que possible après un repas et prendre ensuite la dose suivante à l'heure habituelle. Si le patient oublie une dose plus de 6 heures après l'horaire de la prise habituelle, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement poursuivre le schéma posologique habituel.

Si un patient vomit dans les 4 heures après avoir pris le médicament, une autre dose d'INTELENCE doit être prise le plus tôt possible après un repas. Si un patient vomit plus de 4 heures après avoir pris le médicament, il n'a pas besoin de prendre une autre dose avant la prochaine prise prévue.

Sujets âgés

L'information disponible concernant l'utilisation d'INTELENCE chez les patients de plus de 65 ans est limitée (voir rubrique 5.2 du RCP), en conséquence des précautions doivent être prises dans cette population.

Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh classe A ou B). INTELENCE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Les paramètres pharmacocinétiques de l'étravirine n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh classe C). En conséquence, INTELENCE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique (âgée de moins de 2 ans)

INTELENCE ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 2 ans. Les données actuellement disponibles pour les enfants âgés de 1 à 2 ans sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 et suggèrent que les bénéfices ne l'emportent pas sur les risques dans cette tranche d'âge. Aucune donnée n'est disponible pour les enfants âgés de moins de 1 an ».

04 BESOIN MEDICAL^{3,4}

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. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. La trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI).

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 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

³ 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

⁴ Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018). Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/experts-vih_pediatrie.pdf

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.

Concernant les INI, la faible barrière génétique du raltégravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'observance thérapeutique chez l'enfant. Compte tenu de sa simplicité de schéma posologique (une prise par jour) et de sa barrière génétique plus élevée, le dolutégravir peut être utilisé en première ligne à partir de l'âge de 6 ans.

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 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.

Le nouveau traitement doit associer de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- **l'étravirine** (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'élvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- le maraviroc, si absence de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.

Intérêt de l'étravirine

L'étravirine est un INNTI disponible depuis 2009. Il a été développé pour répondre aux besoins d'un INNTI qui serait actif sur les souches virales résistantes aux premiers INNTI (efavirenz, névirapine), tout en offrant une meilleure tolérance. Il constitue une **option thérapeutique, pour la prise en charge des patients prétraités par des antirétroviraux, en association à un inhibiteur de protéase et à d'autres médicaments antirétroviraux.**

Couverture du besoin thérapeutique

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. **De ce fait, il y a encore un besoin important de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.**

A cet égard, INTELENCE (étravirine) qui dispose d'une AMM chez l'enfant (désormais dès l'âge de 2 ans), participe à la couverture de ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant, dans les situations d'échec thérapeutique.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INTELENCE (étravirine) sont les médicaments utilisés chez les enfants de 2 à 6 ans déjà prétraités par des antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

Actuellement, chez l'enfant de 2 à 6 ans, la stratégie thérapeutique repose sur une trithérapie associant 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un 3^{ème} agent.

05.1 Médicaments

La liste des médicaments disposant d'une AMM pédiatrique pouvant être associés à 2 INTI chez les enfants de 2 à 6 ans est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments utilisés en association à 2 INTI chez les enfants de 2 à 6 ans (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	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine ≥ 4 semaines	18 novembre 2015 (EI pédiatrie)	Important	-	Oui
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)						
SUSTIVA Efavirenz Bristol-Myers Squibb	Non	En association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le virus-1 de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5kg. SUSTIVA n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à un stade avancé de la maladie VIH, notamment chez les patients dont les taux de CD4 sont < 50 cellules/mm3 ou dont les traitements antérieurs à base d'inhibiteurs de 3 protéases (IP) ont échoué. Bien qu'aucune résistance croisée entre l'efavirenz et les IP n'ait été documentée, on ne dispose pas actuellement de données suffisantes sur l'efficacité des associations thérapeutiques comportant un IP utilisé après l'échec des traitements incluant SUSTIVA > 3 mois	2 mars 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
VIRAMUNE Névirapine Boehringer Ingelheim	Non	En association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tous âges infectés par le VIH-1. L'expérience acquise avec Viramune concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le choix d'un traitement à la suite d'un traitement par Viramune doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance. > 3 mois	3 février 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
Inhibiteur de protéase (IP)						
KALETRA Lopinavir, ritonavir Abbvie	Non	Kaletra est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 14 jours et plus, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au Kaletra devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients. ≥ 14 jours	5 février 2014 (renouvellement)	Important	-	Oui
PREZISTA Darunavir Janssen-Cilag	Non	PREZISTA, co-administré avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg. [...]	16 mars 2016 (modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui

		Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec du cobicistat ou avec une faible dose de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation de PREZISTA. ≥ 3 ans				
REYATAZ Atazanavir Bristol-Myers Squibb	Non	REYATAZ poudre orale, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 5 kg. Sur la base des données virologiques et cliniques disponibles chez le patient adulte, aucun bénéfice n'est attendu chez les patients ayant des souches virales multi résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations). Le choix d'un traitement par REYATAZ chez les patients prétraités adultes et pédiatriques devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs. ≥ 3 mois	23 septembre 2015 (renouvellement)	Important	-	Oui
Antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5)						
CELSENTRI Maraviroc ViiV Healthcare SAS	Non	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. ≥ 2 ans	18 avril 2018 (Ei pédiatrie)	Important	-	Oui

*CPT = classe pharmaco-thérapeutique

Pour rappel, les antirétroviraux de la classe des INTI pouvant être utilisés en association à un troisième agent 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)

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les IP boostés ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, les IP devant être associés à l'étravirine conformément à l'indication de l'AMM.

Les INTI ne sont également pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents, les INTI peuvent être associés à l'étravirine en fonction de leur activité virologique discutée en RCP, mais ne se substituent pas à l'étravirine.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont donc toutes les options recommandées en association aux IP et aux INTI en situation d'échec virologique chez les enfants de 2 à 6 ans :

- ISENTRESS (raltégravir) ;
- CELSENTRI (maraviroc).

06 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations communiquées par le laboratoire à la date de soumission de son dossier :

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans prétraités par des antirétroviraux
Allemagne	Oui	
Pays-Bas	Oui	
Belgique	Oui	
Espagne	Oui	
Italie	Oui	

États-Unis : INTELENCE (étravirine) dispose d'une AMM (in combination with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in antiretroviral treatment-experienced adult patients and pediatric patients 2 years of age and older).

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis de la commission de la Transparence du 7 janvier 2009 : inscription de INTELENCE 100 mg sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités pharmaceutiques agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication	<p>« INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients adultes prétraités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP).</p> <p>Cette indication est basée sur les analyses à 24 semaines de 2 essais de phase III randomisés, en double-aveugle, contrôlés versus placebo chez des patients lourdement prétraités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase, chez lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir ».</p>
SMR (libellé)	Important
ASMR (libellé)	<p>L'efficacité et la tolérance de INTELENCE associé au darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé ont été comparées à 24 semaines à celle d'un placebo associé au darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez des patients lourdement prétraités, porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. La Commission considère qu'INTELENCE, en association à l'inhibiteur de protéase boosté (darunavir /ritonavir) et à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients lourdement prétraités porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.</p> <p>En l'absence de données disponibles chez les patients prétraités dont les caractéristiques différentes de celles observées à l'inclusion dans les études DUET-1 et DUET-2, INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V).</p>
Population cible	Comprise entre 4 600 à 8 800 patients.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis de la commission de la Transparence du 6 novembre 2013 : extension d'indication pour les comprimés à 100 mg et 200 mg et inscription pour les comprimés à 25 mg de INTELENCE sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et la liste des spécialités pharmaceutiques agréés à l'usage des collectivités et divers services publics
Indication	<p>« INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans prétraités par des antirétroviraux.</p> <p>L'indication chez les adultes est basée sur les analyses à 48 semaines de 2 essais de phase III chez des patients lourdement prétraités dans lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir.</p> <p>L'indication chez les enfants et adolescents est basée sur les analyses à 48 semaines d'un essai de phase II avec un seul bras de traitement, conduit chez des enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux ».</p>

SMR (libellé)	Important dans l'indication de l'AMM « enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux âgés entre 6 et 18 ans ».
ASMR (libellé)	<p><u>INTELENCE 25 mg, comprimé</u> La Commission considère qu'INTELENCE 25 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.</p> <p><u>INTELENCE 100 mg et 200 mg, comprimé</u> La Commission considère qu'INTELENCE 100 mg et 200 mg, en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé, conservent leur amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 6 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule. En l'absence de données disponibles, la Commission considère que INTELENCE n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.</p>
Population cible	Chez l'enfant et l'adolescent, la population cible de INTELENCE pourrait être estimée à moins de 500 patients.

Date de l'avis (motif de la demande)	Avis de la commission de la Transparence du 1er juillet 2015 et du 22 mai 2019 : renouvellement de l'inscription de INTELENCE 25 mg comprimés, de INTELENCE 100 mg comprimés, de INTELENCE 200 mg comprimés sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux
Indication	<p>« INTELENCE, en association avec un inhibiteur de protéase boosté et d'autres médicaments antirétroviraux, est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes prétraités par des antirétroviraux et chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans prétraités par des antirétroviraux (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 du RCP).</p> <p>L'indication chez les adultes est fondée sur les analyses à 48 semaines de 2 essais de phase III chez des patients lourdement prétraités dans lesquels INTELENCE a été évalué en association avec un traitement de base optimisé (TBO) incluant darunavir/ritonavir.</p> <p>L'indication chez les enfants et adolescents est basée sur les analyses à 48 semaines d'un essai de phase II avec un seul bras de traitement, conduit chez des enfants et adolescents prétraités par des antirétroviraux (voir rubrique 5.1 du RCP) ».</p>
SMR (libellé)	Le service médical rendu par INTELENCE reste important dans l'indication de l'AMM.
ASMR (libellé)	-
Population cible	-

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant une étude clinique de phase I/II (TMC125-C234) dont l'objectif était de définir la pharmacocinétique, la tolérance et l'activité antivirale de l'étravirine en association avec un traitement de fond optimisé (comportant au moins un IP boosté et un autre antirétroviral actif) chez des patients pédiatriques âgés de 2 mois à moins de 6 ans prétraités par des antirétroviraux.

A noter que, conformément aux recommandations européennes⁵, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants, car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétiques et des données observées chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale d'étravirine (ETR) a déjà été démontrée chez l'adulte, cet essai n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale de l'étravirine chez l'enfant de 2 à 6 ans.

08.1 Efficacité clinique

8.1.1 Données chez l'adulte : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 07 janvier 2009 – Inscription sécurité sociale et collectivités)

L'efficacité virologique, immunologique et la tolérance d'INTELENCE (étravirine), associé à un inhibiteur de protéase boosté le darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé/TBO (incluant au minimum 2 antirétroviraux avec ou sans enfuvirtide) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III DUET-1 et DUET-2) versus un placebo associé à un inhibiteur de protéase boosté, le darunavir/ritonavir et à un traitement de base optimisé/TBO (incluant au minimum 2 antirétroviraux avec ou sans enfuvirtide).

Ces études ont été réalisées chez des patients lourdement prétraités, porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

Une analyse combinée de ces deux études a été réalisée à 24 semaines.

Après 24 semaines de traitement, l'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 50 copies/ml (critère principal) a été supérieure tous patients confondus dans le groupe INTELENCE à celle observée dans le groupe placebo : 58,9 % (353 /599) versus 41,1% (248 /604) ($p < 0,0001$).

Cette supériorité n'a pas été démontrée à 24 semaines sur le critère principal dans le sous-groupe des patients ayant utilisé l'enfuvirtide de novo.

Les résultats observés sur les critères secondaires virologiques et immunologiques (pourcentage de patients avec une charge virale <400 copies/ml et variation de la charge virale et du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion) ont été supérieurs tous patients confondus dans le groupe INTELENCE à ceux observés dans le groupe placebo.

Des données complémentaires évaluant l'association de cette spécialité à d'autres inhibiteurs de protéase (excepté tipranavir/ritonavir) doivent être fournies par le laboratoire à la demande de l'EMA.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence : $\geq 1/100$, $< 1/10$), d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) rapportés chez les patients traités par INTELENCE ont été les suivants (versus le groupe placebo) :

- éruption cutanée : 9,0% (vs 3,2%)

⁵ EMA. EMA addendum Guidance effective 01 May 2014. (2014). <https://www.ema.europa.eu/en/paediatrics-regulatory-procedural-guidance>

- diarrhée : 5,2% (vs 9,6%),
- hypertriglycémie : 4,7% (vs 3,0%),
- nausées : 4,7% (vs 3,5%),

Les arrêts de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 5,8% versus 4,5% dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été une éruption cutanée (2,0% versus 0% dans le groupe placebo).

Contrairement à l'efavirenz (SUSTIVA), aucun effet indésirable psychiatrique n'a été observé dans les études cliniques DUET-1 et DUET-2.

Dans les études DUET-1 et DUET-2, les mutations les plus fréquemment développées chez les patients en échec virologique au traitement ont été : V108I, V179F, V179I, Y181C et Y181I. Ces mutations sont généralement apparues dans un contexte de plusieurs autres mutations associées à une résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques.

La mutation aux inhibiteurs non nucléosidiques K103N, qui était la plus fréquente à l'inclusion dans les études DUET-1 et DUET-2, n'a pas été identifiée comme associée à une résistance à INTELENCE lorsqu'elle était présente seule. La présence de cette mutation seule n'affecte pas la réponse observée.

Ces données relatives à la résistance suggèrent que la barrière génétique d'INTELENCE est plus importante que celle des autres inhibiteurs non nucléosidiques face à la sélection de mutations qui devront faire l'objet de nouvelles évaluations, notamment à long terme.

8.1.2 Données chez l'enfant à partir de 6 ans : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 06 novembre 2013 – Inscription sécurité sociale et collectivités)

Dans l'extension d'indication en pédiatrie (enfants et adolescent, à partir de 6 ans et pesant plus de 16 kg), l'étravirine (INTELENCE), administré en association à un inhibiteur de protéase (IP) boosté et à d'autres antirétroviraux, a été évalué dans une étude non comparative (étude PIANO), chez 101 enfants et adolescents infectés par le VIH-1 (41 enfants âgés de 6 à 12 ans et 60 adolescents de 12 à 18 ans).

Les patients étaient infectés par le VIH depuis une médiane de 10 ans, sous thérapie antirétrovirale stable depuis au moins 8 semaines. Ils avaient une charge virale médiane de 3,9 log₁₀ copies/ml, un taux médian de CD4+ de 385 106/L et 30% était au stade C (SIDA) de la classification CDC. La charge virale était faible (< 20 000 copies/ml) chez 62,4% de la population incluse et élevée (> 100 000 copies/ml) chez 11%. Les patients étaient tous déjà traités par des antirétroviraux et 72% des adolescents contre 39% des enfants avaient déjà reçu plus de 6 antirétroviraux. Ils avaient au moins une mutation de résistance aux INNTI (74,3%), au moins 3 mutations de résistance aux INTI (57,4%) et au moins 3 mutations de résistance aux IP (87,1%).

Dans cette étude, l'étravirine devait être administré avec un traitement de base optimisé selon le choix de l'investigateur et constitué d'au moins 2 antirétroviraux incluant un inhibiteur de protéase (darunavir 51,5%, lopinavir 38,6%, plus rarement azatanavir ou saquinavir) potentialisé par le ritonavir. Dans la population totale de l'étude (N=101), une charge virale < 50 copies/ml (réponse virologique) a été obtenue chez 52,5% des patients à la semaine 24 et chez 56,4% à la semaine 48. Cette réponse virologique a été plus élevée chez les enfants que chez les adolescents aussi bien à la semaine 24 (58,5% versus 48,3%) qu'à la semaine 48 (68,3% versus 48,3%).

L'augmentation moyenne du taux de CD4+ (réponse immunologique) à la semaine 48 a été de 156 x 10⁶ cellules/L dans la population totale de l'étude, de +178 x 10⁶ cellules/L chez les enfants et de +141 x 10⁶ cellules/L chez les adolescents, soit une variation moyenne en pourcentage de CD4 de 5% sur l'ensemble de la population pédiatrique, de 6% chez les enfants et de 4% chez les adolescents.

Globalement, la réponse immuno-virologique à la semaine 48 chez les enfants et adolescent, à partir de 6 ans semble du même ordre que celle décrite chez les adultes lourdement prétraités. Bien que l'expérience de l'étravirine chez l'enfant et l'adolescent prétraité soit limitée, le profil de sécurité dans la population pédiatrique semble similaire à celui observé chez l'adulte. De très rares cas d'éruption sévère (syndrome de Lyell) et syndrome DRESS (rash, éosinophilie et atteintes systémiques) ont été rapportés avec l'étravirine.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et aucune donnée au-delà de 48 semaines n'est disponible.

8.1.3 Données chez l'enfant de 2 à 6 ans : étude de phase I/II (TMC125-C234)

► Méthode

Objectif

L'essai TMC125-234 est un essai de phase I/II, non comparatif, dont l'objectif principal était :

- évaluer la pharmacocinétique à l'équilibre de l'étravirine en association avec un traitement de fond optimisé chez des enfants infectés par le VIH et âgés de 2 mois à 6 ans ;
- évaluer l'innocuité et la tolérance de l'étravirine chez ces patients sur une période de traitement de 48 semaines ;
- déterminer la dose d'étravirine à utiliser chez ces patients.

Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'activité antivirale et immunologique de l'étravirine sur 24 et 48 semaines de traitement.

L'étude a été conduite en Afrique du Sud, au Brésil, et aux Etats-Unis.

Traitement :

Tous les patients recevaient l'étravirine par voie orale en ajustant la posologie en fonction du poids. Dans chaque cohorte, le traitement par l'étravirine devait être instauré en association à un traitement de fond optimisé comprenant au moins 2 antirétroviraux actifs (1 IP boosté et au moins un autre antirétroviral actif).

Schéma de l'étude :

La population était stratifiée en 3 cohortes séquentielles par tranches d'âge :

- Cohorte 1 : ≥ 2 ans à < 6 ans
- Cohorte 2 : ≥ 1 ans à < 2 ans
- Cohorte 3 : ≥ 2 mois à < 1 ans

Dans chaque cohorte, un groupe initial de 6 patients devait être inclus pour valider les données pharmacocinétiques et de tolérance. Les inclusions devaient ensuite être poursuivies avec un objectif d'au moins 12 patients ayant débuté le traitement à la dose recommandée.

Lors de l'inclusion, les 6 premiers patients ont reçu une dose de 5,2 mg/kg. Sur la base de ces résultats, le protocole a été amendé (version 4.0) et les doses initiales ont été adaptées par tranches de poids (cf. tableau 2), pour permettre une exposition au traitement similaire à celle obtenues chez les patients adultes.

La dose d'étravirine était administrée par voie orale en 2 prises par jour à la suite d'un repas.

Tableau 2 : Doses d'étravirine recommandées pour les cohortes 1 et 2 (version 4.0 du protocole)

Age	Niveau de poids (kg)	Dose cible (mg/kg bid)	Dose administrée (mg bid)
≥ 1 an à < 6 ans	> 8	8,8	50 mg
	$8 \leq 10$	8,8	75 mg
	$10 \leq 13$	8,8	100 mg
	$13 \leq 16$	6,8	100 mg
	$16 \leq 20$	5,2	100 mg
	$20 \leq 25$	5,2	125 mg
	$25 \leq 30$	5,2	150 mg
	> 30	5,2	200 mg

Tous les patients ont fait l'objet d'un contrôle quotidien sur 12 heures de la pharmacocinétique de l'étravirine à J14 (± 4 jours) suivant leur entrée dans l'étude. Les patients présentant une $AUC_{12h} < 2,350$ ng.h/mL avaient un ajustement individualisé de la dose et les paramètres pharmacocinétiques étaient réévalués entre J7 et J14 suivant le changement de dose.

Critère de jugement

Le critère de jugement principal pharmacocinétique évalué était la concentration plasmatique de l'étravirine (AUC_{12h}).

Le critère de jugement principal de la tolérance, incluait les événements indésirables de grades ≥ 3 , les EI graves liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement et les décès.

L'efficacité en termes de réponse virologique (ARN VIH-1 <400 copies/mL à S48) était un critère secondaire (exploratoire).

► Résultats

Caractéristiques

Le premier patient a été inclus le 30 novembre 2012. L'arrêt des inclusions a été décidé le 02 octobre 2017 avec un total de 41 patients inclus : 20 patients dans la cohorte 1, 6 patients dans la cohorte 2 et aucun patient dans la cohorte 3. La répartition par sexe des patients était quasi équivalente (45% de sexe féminin, 9 patients). A l'inclusion, l'âge médian des sujets était de 4,0 ans, le poids médian de 14,9 kg, et l'IMC médian de 15,7 kg/m². Parmi les patients, la moitié était originaire d'Afrique du Sud.

La charge virale moyenne à l'inclusion était de 4,39 log₁₀ copies, le nombre moyen de CD4+ a été de 954,0/μL. La quasi-totalité des patients était infectée par le VIH-1 et le ratio moyen CD4+/CD8+ était de 0,697, et 45% avait une maladie hautement symptomatique.

Tous les patients avaient déjà reçu un traitement antirétroviral précédemment. Les molécules les plus utilisées dans le traitement de fond étaient la zidovudine, la lamivudine le lopinavir et le darunavir.

Parmi les 20 patients inclus dans la cohorte 1, 11 ont reçu le traitement tout au long de l'étude à la dose recommandée.

Résultats sur le critère principal

(cf. rubrique 08.3 Tolérance)

Résultats sur les critères secondaires d'efficacité

A titre indicatif, dans la population ITT, 16/20 patients (80%) ont obtenu une charge virale inférieure à 400 copies/mL à la semaine 48. Une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/mL) a été obtenue chez 8/9 patients pour lesquels les données étaient disponibles à la semaine 48.

La variation médiane du nombre de CD4+ a été de 298,5 cellules/μL à la semaine 48.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients traités à la dose recommandée (8/11 patients avec une charge virale < 400 copies/mL et 5/6 avec une charge virale < 50 copies/mL).

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 48. Population ITT – Population traitée à la dose recommandée

	Population ITT	Patients traités à la dose recommandée
N	20	11
Réponse virologique	16 (80,0%)	8 (72,7%)
ARN VIH-1 <400 copies/mL à S48	16 (80,0%)	8 (72,7%)
IC 95%	(56,3 ; 94,3)	(39,0 ; 94,0)
Echec virologique	3 (15,0%)	2 (18,2%)
ARN VIH-1 ≥ 400 copies/mL à la S48	2 (10,0%)	2 (18,2%)
Echec virologique ayant entraîné la sortie de l'étude	1 (5,0%)	0
Absence de données sur la charge virale à S48	1 (5,0%)	1 (9,1%)
Arrêt lié à un événement indésirable	1 (5,0%)	1 (9,1%)

08.2 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'est disponible chez les enfants de 2 à 6 ans.

08.3 Tolérance

Le profil de tolérance de INTELENCE (étravirine) chez l'enfant de 2 à 6 ans repose sur l'analyse des données de l'étude TMC125-C234 ainsi que sur l'extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant à partir de 6 ans.

8.3.1 Données chez l'adulte : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 07 janvier 2009)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence \geq 10% dans le groupe INTELENCE), tous grades confondus, au cours des études DUET-1 et DUET-2 ont été des éruptions cutanées (17,0% versus 9,4% dans le groupe placebo), diarrhée (15,0% versus 20,4% dans le groupe placebo), nausées (13,9% versus 11,1% dans le groupe placebo). Les éruptions cutanées ont été le plus souvent légères à modérées, généralement de type maculaire à maculo-papulaire ou érythémateux, survenant principalement au cours de la deuxième semaine de traitement, et ont été peu fréquentes après la quatrième semaine. Dans la plupart des cas, les éruptions cutanées ont généralement régressé et disparu en 1 à 2 semaines malgré la poursuite du traitement.

Les effets indésirables fréquents (\geq 1/100, $<$ 1/10), d'intensité au moins modérée (\geq grade 2) rapportés chez les patients traités par INTELENCE ont été les suivants (versus le groupe placebo): thrombocytopénie 1,3% (vs 1,3%), anémie 3,5% (vs 3,6%); neuropathie périphérique 2,8% (vs 1,8%), céphalées 2,7% (vs 4,1%); reflux gastro-œsophagien 1,5% (vs 1,0%), diarrhée 5,2% (vs 9,6%), vomissements; 2,3%(vs 2,0%), nausées 4,7% (vs 3,5%), douleurs abdominales 3,0% (vs 2,5%), flatulences; 1,0% (vs 1,0%), gastrite 1,0% (vs 0,7%); insuffisance rénale 1,5% (vs 1,5%); éruption cutanée 9,0% (vs 3,2%); diabète sucré 1% (versus 0,2%), hyperglycémie 1,2% (vs 0,5%), hypercholestérolémie 3,5% (vs 2,2%), hypertriglycéridémie 4,7% (vs 3,0%), hyperlipidémie 1,5% (vs 0,7%), dyslipidémie 1,0% (vs 0,3%); hypertension 2,8% (vs 2,2%); fatigue 3,3% (vs 4,0%), anxiété 1,2% (vs 1,7%), insomnie 1,8% (vs 2,2%).

Les arrêts de traitement en raison d'effet indésirable ont été de 5,8% versus 4,5% dans le groupe placebo. L'effet indésirable ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt du traitement a été une éruption cutanée (2,0% versus 0% dans le groupe placebo).

Lipodystrophie : Chez les patients infectés par le VIH, le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie).

Syndrome de restauration immunitaire :

Chez les patients infectés par le VIH présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître (syndrome de restauration immunitaire).

Ostéonécrose : Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement connus, un stade avancé de la maladie ou une exposition au long cours à l'association de traitement antirétroviraux. La fréquence de cet effet n'est pas connue.

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou celui de l'hépatite C : L'incidence des événements hépatiques avait tendance à être plus élevée chez les sujets co-infectés dans le groupe traitement que dans le groupe placebo. Cette spécialité doit être utilisée avec précaution chez ces patients.

Des données complémentaires regroupées en termes de tolérance à plus long terme ont été apportées par le laboratoire au cours de l'évaluation du dossier par l'EMA (279 patients pendant au moins 48 semaines et 277 patients pendant plus de 48 semaines) issues des études de phase IIb et phase III.

Compte tenu de l'ensemble des données fournies par le laboratoire, il a été observé que : l'incidence des effets indésirables incluant les rashes a eu tendance à diminuer à long terme ; cependant l'augmentation du risque de réaction cutanée chez les patients ayant des antécédents d'éruptions cutanées liées aux autres inhibiteurs non nucléosidiques ne peut être exclue ; aucun effet indésirable psychiatrique n'a été observé dans les études cliniques DUET-1 et DUET-2, contrairement à l'efavirenz (autre inhibiteur nucléosidique), Des demandes de suivi ont été mentionnées dans le plan de gestion de risque notamment concernant les effets indésirables éventuels cutanés hépatiques, pancréatiques, les hyperlipidémies et les troubles coronariens. (Cf. RCP).

8.3.2 Données chez l'enfant à partir de 6 ans : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 06 novembre 2013)

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et adolescents, prétraités, est issu des données cliniques de l'essai PIANO (TMC125-C213), dans lequel 101 enfants et adolescents âgés de 6 ans à < 18 ans et pesant au moins 16 kg, infectés par le VIH-1 et prétraités par des antirétroviraux, ont reçu INTELENCE en association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux.

Après 48 semaines, 82,9% des enfants (N=41) et 91,7% des adolescents (N=60) ont eu au moins un événement indésirable (EI). La plupart des EI a été de grade 1 ou 2. Des EI de grade 3 ou 4 sont apparus chez 6 (14,6%) enfants et 8 (13,3%) adolescents. Le nombre de sujets ayant eu 1 ou plusieurs EI considérés comme liés à un médicament à l'étude a été de 9 (22%) chez les enfants et 24 (40%) chez les adolescents. Les effets indésirables plus fréquents ont été : éruptions (4,9% et 11,7%), éruptions maculo-papulaires (7,3% et 10%), diarrhées (2,4% et 10%). Un (2,4%) enfant et 2 (3,3%) adolescents ont eu un EI qui a été considéré comme très vraisemblablement lié à l'étravirine : douleur abdominale haute (1 enfant), éruption maculo-papulaire (1 adolescent) et overdose (1 adolescent).

Aucun décès n'a été rapporté pendant le déroulement de l'étude. Cinq sujets, tous adolescents, ont eu au moins un événement indésirable grave. Le traitement par étravirine a été arrêté de manière définitive en raison d'une survenue d'EI chez 2 (4,9%) enfants et 6 (10%) adolescents ; et a été temporairement arrêté chez 3 (7,3%) enfants et 5 (8,3%) adolescents.

Dans la classification des EI par système organe, les EI les plus fréquents (présents chez au moins 20% des sujets) ont été les infections et infestations (63,4 % des enfants et 66,7% des adolescents), les troubles gastro-intestinaux (34,1% et 46,7%), les troubles cutanés et sous-cutanés (22% et 38,3%) et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (19,5% et 26,7%).

Evénements « d'intérêt cutanés »

Des éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les sujets féminins que chez les sujets masculins (des éruptions cutanées de grade ≥ 2 ont été rapportées chez 13/64 [20,3%] sujets féminins versus 2/37 [5,4%] sujets masculins ; des interruptions de traitement dus aux éruptions cutanées ont été rapportées chez 4/64 [6,3%] sujets féminins versus 0/37 [0%] sujets masculins. Le plus souvent, les éruptions cutanées ont été légères à modérées, de type maculo-papulaire et sont apparues au cours de la deuxième semaine de traitement. Dans la plupart des cas les éruptions cutanées régressaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 semaine avec la poursuite du traitement.

Une comparaison entre les populations pédiatrique et adulte a montré une fréquence d'« événements d'intérêt cutanés » similaire entre les deux populations (27,9% chez les adultes dans les essais DUET vs 30,7% dans la population pédiatrique dans l'essai PIANO).

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

8.3.3 Données chez l'enfant de 2 à 6 ans : étude TMC125-C234

Dans l'étude TMC125-C234, de phase I/II, concernant la cohorte 1, sur 20 patients en ITT, tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). L'incidence des événements de grade 3 ou 4 a été de 45% (9 patients) et celles des EI graves (EIG) au moins possiblement liés à l'étravirine de 10% (2 patients).

La classification par classe système organe (SOC) la plus fréquemment rapportée a été les « infections », touchant 18 patients sur 20 (90%), les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (16 patients, 80%), les affections gastro-intestinales (15 patients, 75%) et les infections de la peau et du tissu sous-cutané (13 patients, 65%).

Au cours de la période de traitement, 4 patients ont eu un EI possiblement lié à l'étravirine. Il s'agissait d'une augmentation des lipases dans 2 cas, dont l'un a conduit à l'arrêt du traitement, d'une augmentation de la pression artérielle diastolique (1 patient) et de vomissements (1 patient).

Aucun autre événement indésirable n'a conduit à l'arrêt du traitement.

Trois patients ont eu des EIG au cours de la phase de traitement.

- Un patient a eu deux EIG (augmentation des lipases et diminution du nombre de plaquettes,
- Un patient a eu une augmentation des lipases
- Un patient a eu une diminution du nombre de neutrophiles.

Parmi les 20 patients de la cohorte, 14 ont eu au moins un EI d'intérêt particulier durant la phase de traitement par l'étravirine. Aucun EI d'intérêt particulier supplémentaire n'a été rapporté au cours de l'étude.

Ces données très limitées n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte et pédiatrique de plus de 6 ans.

8.3.4 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

INTELENCE (étravirine) fait l'objet d'un PGR (version 13.1 approuvée le 28 avril 2020) dont les risques et informations manquantes sont détaillés ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Données de sécurité à long terme chez les enfants de 2 ans à moins de 18 ans

8.3.5 Données issues du RCP

« Population pédiatrique (âgée de 1 an à moins de 18 ans) »

L'évaluation de la sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents est basée sur deux essais à un seul bras.

PIANO (TMC125-C213) est un essai de phase II dans lequel 101 patients pédiatriques âgés de 6 ans à moins de 18 ans, infectés par le VIH-1, prétraités par un antirétroviral, ont reçu INTELENCE en association avec d'autres agents antirétroviraux.

TMC125-C234 / IMPAACT P1090 est un essai de phase I/II dans lequel 26 patients pédiatriques âgés de 1 an à moins de 6 ans, infectés par le VIH-1, prétraités par un antirétroviral, ont reçu INTELENCE en association avec d'autres agents antirétroviraux (voir rubrique 5.1 du RCP).

Dans PIANO et TMC125-C234 / IMPAACT P1090, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les patients pédiatriques ont été comparables à ceux observés chez les adultes.

Dans PIANO, les éruptions cutanées ont été rapportées plus fréquemment chez les sujets féminins que chez les sujets masculins (des éruptions cutanées de grade ≥ 2 ont été rapportées chez 13/64[20,3%] sujets féminins versus 2/37 [5,4%] sujets masculins ; des interruptions de traitement

des éruptions cutanées ont été rapportées chez 4/64 [6,3%] sujets féminins versus 0/37 [0%] sujets masculins) (voir rubrique 4.4 du RCP). Le plus souvent, les éruptions cutanées ont été légères à modérées, de type maculaire/ papulaire et sont apparues au cours de la deuxième semaine de traitement. Dans la plupart des cas les éruptions cutanées régressaient spontanément et disparaissaient généralement en 1 semaine avec la poursuite du traitement.

Dans le cadre d'une étude de cohorte, rétrospective, post-commercialisation, visant à documenter le profil de sécurité à long terme de l'étravirine chez des enfants et des adolescents infectés par le VIH-1, recevant de l'étravirine avec d'autres antirétroviraux du VIH-1 (N =182), des cas de syndrome de Stevens-Johnson ont été rapportés avec une incidence plus élevée (1%) que dans les essais cliniques menés chez les adultes (<0,1 %) ».

08.4 Résumé & discussion

INTELENCE (étravirine) est une molécule appartenant à la classe des INNTI et est actuellement remboursable dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 6 ans, prétraités par des antirétroviraux.

Le présent dossier concerne la demande d'inscription dans l'extension d'indication pédiatrique chez les enfants de 2 à 6 ans, suite à l'obtention d'une extension d'AMM en avril 2020.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants de 2 à 6 ans. A noter que, conformément aux recommandations européennes, aucune étude d'efficacité n'était requise dans cette tranche d'âge pédiatrique dans la mesure où l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte et des enfants plus âgés à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Aussi, l'extension d'indication de INTELENCE (étravirine) chez les enfants de 2 à 6 ans est fondée sur une étude de pharmacocinétique (TMC125-C234) ayant permis de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui de l'adulte et d'évaluer la tolérance et l'efficacité à 48 semaines de l'étravirine (INTELENCE) à la dose finale déterminée.

► Efficacité

L'efficacité de l'étravirine chez l'enfant de 2 à 6 ans repose uniquement sur l'extrapolation des données de l'adulte et de l'enfant à partir de 6 ans, ainsi qu'une étude de phase I/II (TMC125-C234) ayant évalué la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité (critère de jugement secondaire) de l'étravirine (INTELENCE) chez 20 patients pédiatriques âgés de 2 ans à moins de 6 ans (cohorte 1).

Tous les patients inclus étaient infectés par le VIH-1, prétraités par des antirétroviraux, et en échec virologique après un traitement antirétroviral pendant au moins 8 semaines ou en interruption de traitement depuis au moins 4 semaines avec des antécédents d'échec virologique pendant un traitement antirétroviral, avec une charge virale plasmatique confirmée supérieure à 1 000 copies/ml d'ARN du VIH-1 et sans preuve de résistance phénotypique à l'étravirine lors de la sélection.

Parmi les 20 patients inclus dans la cohorte 1, 11 ont reçu le traitement tout au long de l'étude à la dose recommandée en fonctions du poids de l'enfant (cf. tableau 2).

Globalement, la réponse immuno-virologique observée dans cette étude à 48 semaines a semblé plus élevée que celle décrite chez les patients adultes et chez les enfants de plus de 6 ans. Dans la population ITT, 16/20 patients (80%) ont obtenu une charge virale inférieure à 400 copies/mL à la semaine 48. Une charge virale indétectable (inférieure à 50 copies/mL) a été obtenue chez 8/9 patients pour lesquels les données étaient disponibles à la semaine 48.

La variation médiane du nombre de CD4+ a été de 298,5 cellules/ μ L à la semaine 48.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients traités à la dose recommandée (8/11 patients avec une charge virale < 400 copies/mL et 5/6 avec une charge virale < 50 copies/mL).

► Tolérance

Dans l'étude TMC125-C234, de phase I/II, concernant la cohorte 1, sur 20 patients en ITT, tous les patients ont rapporté au moins un événement indésirable, les plus rapportées ont été les infections, touchant 18 patients sur 20 (90%) et les troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (16 patients, 80%). L'incidence des événements de grade 3 ou 4 a été de 45% (9 patients) et celles des événements graves au moins possiblement liés à l'étravirine a été de 10% (2 patients). Au cours de la période de traitement, 4 patients ont eu un événement indésirable possiblement lié à l'étravirine. Il s'agissait d'une augmentation des lipases dans 2 cas, dont l'un a conduit à l'arrêt du traitement, d'une augmentation de la pression artérielle diastolique (1 patient) et de vomissements (1 patient). La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les patients pédiatriques ont été comparables à ceux observés chez les adultes. Ces données très limitées n'ont pas mis en évidence un nouveau signal de tolérance par rapport au profil déjà observé dans la population adulte et pédiatrique de plus de 6 ans.

► Discussion

Au total, les données cliniques d'INTELENCE (étravirine) spécifiquement recueillies chez les enfants de 2 à 6 ans sont très limitées.

Le profil d'efficacité et de tolérance a principalement été extrapolée de l'adulte ainsi que de l'enfant à partir de 6 ans sur la base des données de pharmacocinétiques.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant âgé de 2 à 6 ans, et sur la base l'expérience de son utilisation chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 ans, 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, INTELENCE (étravirine) apporte une réponse au besoin médical identifié.

09 PROGRAMME D'ETUDES

Sans objet.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

Chez l'adolescent et l'enfant

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 2015 et 2018 : « 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.

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable (CV < 50 copies/ml). Cependant, la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, et la correction ou prévention des comorbidités.

Le groupe d'experts rappelle les choix limités d'antirétroviraux avant l'âge de 12 ans, et la nécessité de la mise à disposition de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique, et globalement une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs moindres EI.

Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible. Il est recommandé que le délai d'instauration soit porté à un minimum de 4 semaines en cas d'infection neuroméningée à cryptocoque ou à *Mycobacterium tuberculosis*.

Choix du traitement initial

Les recommandations relatives au choix du traitement initial en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose sont synthétisées dans le tableau 3.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, trois associations d'INTI sont utilisables : abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine ; avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte (efficacité, tolérance et résistance). En association aux deux INTI de la trithérapie, un 3^{ème} agent doit être ajouté, il peut venir de trois classes différentes suivantes : IP, INNTI et INI.

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, le recours à un IP/r sera privilégié par rapport aux INNTI et aux INI ; en dessous de l'âge de 3 ans, lopinavir/r est préférentiellement recommandé ; tandis que chez l'enfant plus grand, le darunavir/r (à partir de 3 ans) et l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) seront privilégiés par rapport au lopinavir/r, compte tenu de leur mode d'administration plus simple et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme.
- Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée à de très rares situations. Dans ce cas, la névirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans. Au-delà de cet âge, le groupe d'experts recommande qu'en cas de trithérapie de première ligne associant un INNTI, l'efavirenz soit privilégié comme 3^{ème} agent. L'étravirine dispose d'une présentation galénique permettant son administration chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans; son utilisation est toutefois restreinte aux situations d'échec thérapeutique aux INNTI.
- Concernant les INI, Le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltégravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'observance thérapeutique chez l'enfant. Compte tenu de sa simplicité de schéma posologique (une prise par jour) et de sa barrière génétique plus élevée, le groupe d'experts recommande le dolutégravir en première ligne à partir de l'âge de 6 ans.

Tableau 4 : Choix du traitement initial chez les enfants et les adolescents

Age		<3 ans	3-6 ans	6-12 ans	≥ 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC + 3TC (ou FTC)			ABC* + 3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡
	3ème agent	LPV/r	DRV/r	DRV/r ou ATV/r ou DTG	DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)			
	3ème agent (par ordre de préférence)	NVP** ou RAL***	LPV/r EFV ou NVP** ou RAL***	RAL*** EFV ou LPV/r	

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ;

**éviter l'association NVP avec ABC

***à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡*si CV < 5 log10 copies/ml

Prise en charge de l'échec virologique

Le nouveau traitement doit associer de préférence un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- **l'étravirine** (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- le maraviroc, si absence de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de

multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.

Place de INTELENCE (étravirine) dans la stratégie thérapeutique chez les enfants de 2 à 6 ans

INTELENCE (étravirine) est un INNTI fréquemment actif sur les virus résistants aux premiers INNTI (éfavirenz et/ou névirapine). Conformément à son AMM, INTELENCE (étravirine) n'est pas recommandé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres médicaments antirétroviraux, il constitue, comme chez l'adulte, les adolescents et les enfants prétraités âgés de 6 à < 18 ans, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants de 2 à 6 ans. Ces patients doivent avoir une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et être porteurs de souches virales ayant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase. Les résistances croisées avec les autres INNTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de 3 mutations ou plus diminuant la sensibilité virale à cette molécule.

De très rares cas d'éruption sévère dont des syndromes de Lyell et des syndromes de DRESS ou hypersensibilité sévère (rash, éosinophilie et plus ou moins associées adénopathie, hépatite, néphrite interstitielle, maladie pulmonaire interstitielle) ont été rapportés dans un délai de 3 à 6 semaines après le début de l'étravirine, renforçant les précautions de surveillance nécessaires à l'instauration du traitement. Les prescripteurs doivent être informés que l'incidence des éruptions cutanées a été plus élevée chez les patients de sexe féminin (cf. RCP).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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.
- ▶ Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▶ En association à un inhibiteur de protéase boosté et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention chez des patients prétraités par des antirétroviraux.
- ▶ Il existe peu d'alternatives médicamenteuses à ces spécialités chez les enfants et adolescents prétraités dans les autres classes d'antirétroviraux.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
 - Compte tenu :
 - de la gravité et de la fréquence de l'infection par le VIH-1, de son caractère transmissible,
 - de la fréquence des résistances,

- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux, 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 favorable, et donc un impact attendu sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients traités en raison de son activité sur les souches virales résistantes aux autres classes thérapeutiques les plus utilisées,
- d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie, et sur la rupture de la chaîne de transmission du VIH avec virus multirésistant, du fait de la réduction de la charge virale, INTELENCE (étravirine) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INTELENCE (étravirine), comprimés à 25, 100 et 200 mg, co-administré avec un inhibiteur de protéase boosté et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, est important dans l'extension d'indication de l'AMM chez les enfants âgés de 2 à 6 ans.

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 dans l'extension d'indication pédiatrique (2 à 6 ans) et aux posologies de l'AMM.

► **Taux de remboursement : 100%**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans démontrant son efficacité immuno-virologique dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez des patients prétraités,
- des données disponibles (étude de phase I/II) chez les enfants à partir de 2 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans,

la Commission considère, comme chez l'adulte et les enfants à partir de 6 ans, que la spécialité INTELENCE (étravirine) en association à un inhibiteur de protéase boosté et à un traitement antirétroviral optimisé :

- apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants prétraités âgés de 2 à <6 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales ayant des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule ;
- n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) chez les patients prétraités sans mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de la protéase.

011.3 Population cible

La population cible d'INTELENCE (étravirine), dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants infectés par VIH-1 prétraités par des antirétroviraux (patients en échec virologique), âgés de 2 à 6 ans.

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 efficace.

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).

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir INTELENCE (étravirine).

En pratique le nombre d'enfants et adolescents susceptibles de recevoir un traitement par INTELENCE (étravirine) sera vraisemblablement plus restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à <18 ans, ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et porteurs de souches virales présentant des mutations de résistance aux INNTI et aux IP et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule).

En conclusion :

Chez l'enfant et l'adolescent, la population cible d'INTELENCE (étravirine) pourrait être estimée à moins de 500 patients. Aussi, la population cible dans cette nouvelle indication pédiatrique (enfants de 2 à 6 ans) ne devrait pas modifier sensiblement la population cible globale d'INTELENCE (étravirine), déjà très restreinte en pédiatrie.

012 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 4 novembre 2020
Parties prenantes / expertise externe	Non
Présentations concernées	INTELENCE 100 mg, comprimé B/120 (CIP : 34009 387 426 0 2) INTELENCE 200 mg, comprimé B/60 (CIP : 34009 219 466 9 7) INTELENCE 25 mg, comprimé B/120 (CIP : 34009 268 876 2 9)
Demandeur	JANSSEN-CILAG
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 28 août 2008 Extension d'indication en pédiatrie à partir de 6 ans : 6 mars 2013 Extension d'indication en pédiatrie de 2 à 6 ans : 28 avril 2020 Plan de gestion des Risques (PGR) européen
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Rétrocession Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH). Renouvellement non restreint
Code ATC	J05AG04 Etravirine

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> .