



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

APTIVUS 250 mg, capsule molle

Flacon 120 capsules (CIP : 369 252-4)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

Tipranavir

J05AE09

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Renouvellement non restreint.

Médicament de prescription réservée à certains spécialistes : médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

Date de l'AMM : (procédure centralisée)

25/10/2005 : AMM octroyée sous conditions exceptionnelles compte tenu du manque de données à long terme pour les 2 essais de phase III sur l'efficacité et la tolérance.

22/04/2008 : levée des conditions précédentes.

Derniers rectificatifs de l'AMM pris en compte : 23 juin 2009

Motif de la demande : Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données et à une modification du libellé de l'indication thérapeutique

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tipranavir

1.2. Indication

- Ancien libellé :

« APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association à d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

Cette indication est basée sur les résultats de deux essais de phase III, conduits chez des patients lourdement prétraités (ayant reçu auparavant en médiane 12 antirétroviraux) présentant des virus résistants aux inhibiteurs de la protéase (voir les détails du profil de résistance à l'inclusion des patients infectés par le VIH dans la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Lors de l'instauration du traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et l'analyse des profils de mutations 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 d'APTIVUS.

- Nouveau libellé :

« APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase. APTIVUS doit être utilisé uniquement dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Cette indication est basée sur les résultats de deux essais de phase III, conduits chez des patients adultes lourdement prétraités (ayant reçu auparavant en médiane 12 antirétroviraux) présentant des virus résistants aux inhibiteurs de la protéase, et sur les résultats d'un essai de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'APTIVUS chez des patients adolescents le plus souvent prétraités, âgés de 12 à 18 ans.

Lors de l'instauration du traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et l'analyse des profils de mutations 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 d'APTIVUS. Lors de l'initiation du traitement, les combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises en compte. »

1.3. Posologie (Cf. RCP)

« APTIVUS doit toujours être administré avec du ritonavir à faible dose en tant que booster pharmacocinétique, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par APTIVUS».

« APTIVUS doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

APTIVUS capsules molles, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture.

APTIVUS/ritonavir ne doit pas être utilisée chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral.

Adultes et adolescents à partir de 12 ans

La dose recommandée d'APTIVUS est de 500 mg, co-administrée avec 200 mg de ritonavir (ritonavir à faible dose), deux fois par jour.

Des doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne devront pas être utilisées, en raison du risque d'altération du profil d'efficacité de l'association.

Patients âgés

Les études cliniques conduites avec APTIVUS n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s'ils répondaient différemment par rapport aux sujets plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Tipranavir est métabolisé par voie hépatique. Une insuffisance hépatique peut donc entraîner une augmentation de l'exposition au tipranavir, et une aggravation de son profil de tolérance. Par conséquent, APTIVUS doit être utilisé avec précaution, et avec une surveillance accrue, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A). APTIVUS est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C).

Insuffisance rénale (cf.RCP)

Mises en garde mentionnées dans le RCP :

« APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas d'hépatites cliniques et de décompensation hépatique, dont certains cas ont été fatals. Ces cas sont généralement survenus chez des patients infectés par le VIH à un stade avancé de leur maladie, prenant de façon concomitante de nombreux médicaments. Une attention particulière devra être portée lors de l'administration d'APTIVUS/ritonavir à des patients présentant des anomalies des enzymes hépatiques ou avec des antécédents d'hépatite. Une surveillance accrue des taux d'ALAT/ASAT doit être envisagée chez ces patients. »

« Le traitement par APTIVUS co-administré avec le ritonavir à faible dose et d'autres agents antirétroviraux, entraîne des augmentations des triglycérides et du cholestérol total dans le plasma. Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être réalisé avant l'instauration et pendant le traitement par le tipranavir. Les augmentations de lipides liées au traitement doivent être prise en charge en clinique de manière appropriée. »

« Des éruptions cutanées légères à modérées telles que des éruptions urticariennes, des éruptions maculo-papuleuses et une photosensibilité ont été rapportées chez des patients recevant APTIVUS, coadministré avec le ritonavir à faible dose ».

- Nouvelle mise en garde :

« Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant APTIVUS ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle d'APTIVUS ne peut être exclu. »

APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de saignement en raison d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'antécédents médicaux autres, ou chez ceux recevant des traitements connus pour augmenter le risque de saignement tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, ou chez ceux qui prennent de la vitamine E. En se basant sur les valeurs limites d'exposition disponibles d'après les essais cliniques, il est recommandé de ne pas co-administrer chez des patients une dose de vitamine E journalière supérieure à 1200 UI. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	Antiviraux à usage systémique
J05A	Antiviraux à action directe
J05AE	Inhibiteurs de protéase
J05AE09	Tipranavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

. Il n'existe pas d'autre inhibiteur de la protéase spécifiquement indiqué dans le traitement de l'adulte infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1) lourdement prétraité chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

. Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes prétraités*

- indinavir : CRIVAN, gélules et comprimés pelliculés
- nelfinavir : VIRACEPT, comprimés pelliculés et poudre orale
- amprénavir : AGENERASE, capsules et solution orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE, gélules et comprimés pelliculés
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA, solution buvable et comprimés pelliculés,
- fosamprénavir : TELZIR, comprimés pelliculés et suspension buvable,
- atazanavir : REYATAZ, gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés, indiqué chez l'adulte
- ritonavir : NORVIR associé à un IP comme booster

* les indications de ces inhibiteurs de protéase ne sont pas superposables à celle de la spécialité APTIVUS

3.2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'adulte infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1) prétraités.

3. RAPPEL DE L'AVIS DE LA COMMISSION du 12 avril 2006

Service médical rendu :

Le service médical rendu par cette spécialité est important

Amélioration du service médical rendu :

Par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), APTIVUS (co-administré avec le ritonavir) a présenté les caractéristiques suivantes dans le cadre des 2 études cliniques RESIST-1 et RESIST-2 à 24 semaines :

- une efficacité virologique supérieure
- un profil de tolérance hépatique et lipidique moins favorable

En conséquence, dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant :

- des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase,
- un profil génotypique incluant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V ou 90M et pas plus de 2 mutations clés parmi les codons 33, 82, 84 ou 90,

APTIVUS, co-administré avec le ritonavir en association uniquement à d'autres antirétroviraux incluant au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est génotypiquement sensible, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique.

4. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Depuis le dernier examen du dossier par la Commission de la Transparence (12 avril 2006), 2 mentions complémentaires ont été ajoutées à l'indication initiale dans le RCP:

- « Il doit être utilisé uniquement dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques ».
- « Lors de l'initiation du traitement, les combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises en compte. »

Les nouvelles données fournies par le laboratoire concernent :

- les résultats compilés des études pivots RESIST1 et RESIST2 en termes d'efficacité et de tolérance à 48 semaines, 96 et 156 semaines
- les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation d'APTIVUS
- les interactions médicamenteuses et le profil de résistance.

Les études pivots RESIST 1 et 2 ont comparé APTIVUS/ritonavir (TPV/r) associé à d'autres antirétroviraux (traitement de base optimisé - TBO)* à un inhibiteur de la protéase /ritonavir (IPC/r) plus TBO chez des patients VIH positifs pré-traités.

Dans le protocole des 2 études pivots RESIST, il était prévu qu'en cas d'échec virologique confirmé les patients du groupe comparateur IPC/r avaient la possibilité de quitter le programme RESIST à partir de la 8^{ème} semaine de traitement en raison d'une réponse virologique insuffisante ou d'un échec virologique et être inclus dans une autre étude où les patients recevaient TPV/r. En conséquence, il a été observé une forte différence en termes de durée d'exposition entre les deux groupes TPV/r et IPC/r à 96 semaines et 156 semaines. A 96 semaines, 382 patients/ 746 étaient encore traités dans le groupe TPV/r et 135 patients/746 dans le groupe IPC/r. Le profil des patients traités n'était plus comparable dans les 2 groupes de traitement.

La médiane de la durée d'exposition a été de 672 jours (96 semaines) dans le groupe TPV/r et de 173 jours (environ 25 semaines) dans le groupe IPC/r.

Cette forte différence de durée d'exposition constitue un biais méthodologique ne permettant donc pas de tirer des conclusions sur les données de suivi à 96 et 156 semaines.

Ces données ne seront pas analysées dans cet avis. Par ailleurs, elles n'ont pas été intégrées dans le RCP de la spécialité.

Seules les données à 48 semaines de traitement seront développées ci-après avec rappel des résultats observés à 24 semaines (analyse intermédiaire).

4.1 Efficacité

* Les TBO ont été définis avant la randomisation et ont permis d'obtenir des groupes comparables dans les 2 études, au regard du nombre d'antirétroviraux actifs sélectionnés parmi les inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques et l'enfuvirtide (FUZEON).

Le laboratoire a fourni les données de suivi à 48 semaines des 2 études comparatives (RESIST-1 et RESIST-2).

APTIVUS/ritonavir en association à d'autres antirétroviraux (traitement de base optimisé - TBO)* versus un inhibiteur de la protéase /ritonavir plus TBO chez des patients VIH positifs pré-traités par trois classes d'antirétroviraux. Les résultats de ces 2 études ont été compilés.

Critère de jugement principal :

Critère composite défini par le pourcentage de patients présentant une diminution confirmée de la charge virale \geq à 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement à 48 semaines (critère antérieurement utilisé dans les essais cliniques).

Critères de jugement secondaires notamment :

- Pourcentage de patients avec une charge virale indétectable (< 400 et < 50 copies/ml) à 48 semaines.
- Variation de la charge virale (CV) par rapport à l'inclusion à 48 semaines.
- Evaluation de la restauration immunitaire (nombre de lymphocytes CD4) à 48 semaines.

Traitements :

- Groupe APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose (500 mg/200 mg, deux fois par jour), en association avec un traitement de base optimisé (TBO) individuellement et défini pour chaque patient sur la base des tests de résistance génotypique et des antécédents du patient.
- Groupe comparateur : IP boosté par le ritonavir (défini individuellement) en association avec le TBO. L'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir était sélectionné parmi le saquinavir, l'amprénavir, l'indinavir ou le lopinavir/ritonavir.

Actualisation des caractéristiques des patients à l'inclusion :

1483 patients randomisés dans l'analyse poolée des 2 études à 48 semaines (groupe APTIVUS :N=746 – groupe comparateur :N=737)

Rappel : 1159 patients au moment de l'analyse intermédiaire des 2 études à 24 semaines (inclusion toujours en cours au moment de l'analyse intermédiaire).

- Les taux plasmatiques médians d'ARN du VIH-1 étaient de 4,79 log₁₀ copies/ml [2,34-6,52 log₁₀] et de 4,80 log₁₀ copies/ml [2,01-6,76 log₁₀] dans le groupe comparateur.
- Les taux médians de CD4 du groupe APTIVUS (TPV/r) étaient de 158 cellules/mm³ [1-1893] et de 166 cellules/mm³ [1-1184] dans le groupe comparateur.
- Les patients avaient été prétraités par 6 inhibiteurs nucléosidiques, 1 inhibiteur non nucléosidique et 4 inhibiteurs de protéase (valeurs médianes).
- 67 % de virus des patients étaient résistants et 22% étaient potentiellement résistants à l'IP comparateur présélectionné.
- 10% des patients avaient été préalablement traités par enfuvirtide (FUZEON)
- L'enfuvirtide (FUZEON) était associé chez 22,7% dans le groupe APTIVUS et 18,3 % dans le groupe comparateur.
- Les patients présentaient des isolats du VIH-1 avec une médiane de 16 mutations sur le gène de la protéase et une médiane de 3 mutations primaires du gène de la protéase (valeur médiane) parmi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V et L90M.
La majorité des patients avaient des mutations associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et aux inhibiteurs non nucléosidiques.

* Les TBO ont été définis avant la randomisation et ont permis d'obtenir des groupes comparables dans les 2 études, au regard du nombre d'antirétroviraux actifs sélectionnés parmi les inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques et l'enfuvirtide (FUZEON).

Résultats :

- Critère principal de jugement : réponse au traitement à 48 semaines (résultats compilés des essais RESIST-1 et RESIST-2) chez les patients pré-traités sans manifestation d'échec au traitement (= critère composite).

La réponse au traitement est présentée dans le tableau ci-dessous pour l'ensemble de la population (selon l'utilisation d'enfuvirtide ou non)

Nombre et pourcentage de patients présentant une diminution confirmée de la charge virale \geq à 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement à 24 semaines (analyse intermédiaire) et à 48 semaines pour la population totale :

Essais RESIST-1/RESIST-2	TPV/r		Comparateur		p
	n (%)	N	n (%)	N	
24 semaines –(ITT) analyse intermédiaire	240 (41,2)	582	109 (18,9)	577	< 0,0001
48 semaines (ITT)	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	< 0,0001
- avec enfuvirtide	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	< 0,0001
- sans enfuvirtide	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	< 0,0001

Les pourcentages de patients ayant une diminution confirmée de la charge virale

\geq à 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement étaient :

- de 41,2% (240/582 patients) lors de l'analyse intermédiaire à 24 semaines dans le groupe TPV/r versus 18,9% (109/577 patients) dans le groupe comparateur.
- de 34,2%(255/746) à 48 semaines dans le groupe TPV/r versus 15,5% (114/737) dans le groupe comparateur.

L'efficacité virologique du groupe APTIVUS a été supérieure à celle du groupe comparateur avec ou sans enfuvirtide inclus dans le traitement associé.

La réponse au traitement à 48 semaines est présentée dans le tableau ci-dessous pour l'ensemble de la population selon l'IP administré dans le traitement comparateur :

Nombre et pourcentage de patients présentant une diminution confirmée de la charge virale \geq à 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement à 48 semaines en fonction des IP administrés dans le traitement comparateur :

	TPV/r		Comparateur ¹		p
	n (%)	N	n (%)	N	
Réponse au traitement					
LPV/r présélectionné					
Résistant	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	< 0,0001
Sensible	56 (41,5)	135	37 (31,9)	116	NS

APV/r présélectionné					
Résistant	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	< 0,0001
Sensible	18 (37,5)	48	11 (23,9)	46	NS
SQV/r présélectionné					
Résistant	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	< 0,0001
Sensible	35 (39,8)	88	14 (15,4)	91	0,0001
IDV/r présélectionné					
Résistant	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
Sensible	2 (20,0)	10	0 (0,0)	4	NS

[†] Comparateur inhibiteur de protéase : lopinavir/r (LPV/r) 400/100 mg deux fois/jour (n=358), indinavir/r (IDV/r) 800/100 mg deux fois/jour (n=23), saquinavir/ritonavir (SQV/r) 1000/100 mg deux fois/jour ou 800/200 mg deux fois/jour (n=162), amprénavir/ritonavir (APV/r) 600/100 mg deux fois/jour (n=194)

Sensible = patients sensibles ou possiblement résistants

L'efficacité virologique d'APTIVUS à 48 semaines a été supérieure à celle des comparateurs chez les patients porteurs de souches résistantes à l'inhibiteur de protéase sélectionné.

Chez les patients porteurs de souches virales sensibles aux inhibiteurs de protéase du bras comparateur, il n'a pas été montré qu'APTIVUS était supérieur à ces inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir.

La réponse virologique au traitement par APTIVUS à 48 semaines était meilleure lorsque le traitement de base comportait un antirétroviral pour lequel le virus était génotypiquement sensible (par exemple enfuvirtide).

- Critères secondaires de jugement (résultats compilés des 2 études) à 24 semaines et 48 semaines :

Critères secondaires	S24 – analyse intermédiaire (n=1159)		S48 (n=1483)	
	TPV/r (582)	Comparateur (n=577)	TPV/r (n=746)	Comparateur (n=737)
ARN du VIH-1 < 400 copies/ml (%)	34,2	14,9	30,4	13,8
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml (%)	23,9	9,4	22,8	10,2
ARN du VIH-1 (variation médiane depuis l'inclusion - log10 copies/ml)	-0,80	-0,25	-0,64	-0,22
	S24 – analyse intermédiaire (n=1159)		S48 (n=1467)	
	TPV/r (582)	Comparateur (n=577)	TPV/r (n=740)	Comparateur (n=727)
taux de CD4+ (variation médiane depuis l'inclusion - cellules/mm ³)	+34	+4	+24	+4

Les résultats en termes de réponse virologique et immunologique sur les critères secondaires ont été en faveur d'APTIVUS à 48 semaines.

Ces résultats sont du même ordre que ceux obtenus lors de l'analyse intermédiaire à 24 semaines (sans test statistique).

4.2. Tolérance

Rappel : Dans le cadre des études cliniques RESIST1 et 2, les événements indésirables concernant l'hépatotoxicité, l'hyperlipidémie, les saignements et les éruptions cutanées ont été observés à une fréquence plus élevée chez les patients traités dans le groupe APTIVUS/ritonavir que chez les patients traités dans le groupe comparateur à 24 semaines.

Hépatotoxicité :

Après 48 semaines de suivi, la fréquence des anomalies des ALAT et/ou d'ASAT de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe APTIVUS (10%) que dans le bras comparateur (3,4%).

Rappel : Lors de l'analyse intermédiaire à 24S, la fréquence des anomalies des ALAT et/ou ASAT de grade 3 ou 4 était de 6,2% dans le groupe APTIVUS et de 2,5% dans le groupe comparateur.

Hyperlipidémie :

Après 48 semaines de suivi, la fréquence des élévations de triglycérides de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe APTIVUS (25,2%) que dans le groupe comparateur (15,6%).

Rappel : Lors de l'analyse intermédiaire à 24S, la fréquence des élévations des triglycérides de grade 3 ou 4 était de 20,8% dans le groupe APTIVUS et de 11,2% dans le groupe comparateur

Saignements :

Un risque plus élevé de saignements a été observée dans le groupe APTIVUS que dans le groupe comparateur le risque relatif à 24 semaines était de 1,98 (95% IC=1,03 ; 3,80). A 48 semaines, le risque relatif a diminué à 1,27 (95% IC=0,76 ; 2,12). Il n'y a eu aucun signe d'événement hémorragique et aucune différence au niveau des paramètres de la coagulation entre les groupes de traitement.

« Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients ayant été traités par APTIVUS ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant dans certains cas le rôle d'APTIVUS ne peut être exclu ».

Une lettre adressée aux professionnels de santé le 28 juillet 2006 a mentionné que 14 cas d'hémorragies intracrâniennes (HIC), dont 8 cas fatals, ont été rapportés à Boehringer Ingelheim parmi les 6840 patients infectés par le VIH-1 recevant APTIVUS au cours des essais cliniques.

(<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-de-sante/Information-concernant-le-risque-de-survenue-d-hemo...>)

Eruptions cutanées :

Après 48 semaines de suivi, la fréquence des éruptions cutanées a été comparable entre le groupe APTIVUS/ritonavir (16,3%) et le groupe comparateur (12,5%). Aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson ni de syndrome de Lyell n'a été rapporté dans le programme de développement clinique d'APTIVUS.

Rappel : Lors de l'analyse intermédiaire à 24S, la fréquence des événements indésirables de type cutané était de 11,4% dans le groupe APTIVUS versus 9,8% dans le groupe comparateur.

Les autres événements indésirables rapportés avec tipranavir/ritonavir chez plus de 5 % des patients sont présentés ci-dessous à 24 semaines (rappel) et à 48 semaines :

Événements indésirables de grade 1 à 4	TPV/r 24S (N=582) analyse intermédiaire	TPV/r 48S (N = 749*)	Comparateur 48S (N = 737)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patients ayant eu au moins un événement indésirable de grade 1 à 4	-	680 (90,8)	604 (82,0)
Diarrhées	137 (23,6)	219 (29,2)	165 (22,4)
Nausées	88 (15,2)	151 (20,2)	113 (15,3)

Vomissements	45 (7,7)	92 (12,3)	66 (9,0)
Douleurs abdominales	34 (5,8)	70 (9,3)	46 (6,2)
Fièvre	58 (9,3)	104 (13,9)	66 (9,0)
Fatigue	53 (9,1)	90 (12,0)	77 (10,4)
Toux	34 (5,9)	72 (9,6)	40 (5,4)
Céphalées	50 (8,6)	106 (14,2)	65 (8,8)
Effets indésirables de grade 1 à 4	-	366 (48,9)	225 (30,5)
Evénements indésirables graves	-	156 (20,8)	116 (15,7)
Effets indésirables graves	-	23 (3,1%)	5 (0,7)

* trois patients non randomisés mais traités par TPV/r

Cinq cent trente et un patients /746 (71,2%) ont été traités pendant 48 semaines dans le groupe TPR/r et 291/737 (39,5%) dans le groupe comparateur.

- deux cent quinze patients /746 (28,8%) ont arrêté prématurément leur traitement dans le groupe TPR/r dont 8,7% pour événements indésirables et 12,5 % pour changement de traitement

- quatre cent quarante six patients /737 (60,5%) ont arrêté prématurément leur traitement dans le groupe comparateur

La médiane d'exposition au traitement est de 384 jours dans le bras TPV/r et de 173 jours dans le bras IPC/r.

Rappel : Lors de l'analyse intermédiaire à 24S, 16,7 % des patients sont sortis d'essai avant ou à la semaine 24 dans le groupe APTIVUS versus 57,3 % dans le groupe comparateur

Au cours de l'étude à 48 semaines, 31 décès sont survenus :18 dans le groupe APTIVUS versus 13 dans le groupe comparateur.

Patients co-infectés par l'hépatite B ou C : Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'APTIVUS co-administré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées. APTIVUS doit être utilisé avec prudence chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C. APTIVUS ne devra être utilisé dans cette population de patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

Les traitements par association d'antirétroviraux tels que les traitements contenant un inhibiteur de protéase sont associés, chez certains patients, à une redistribution de la masse grasse corporelle, incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétro-cervical (bosse de bison).

Les inhibiteurs de protéase sont également associés à des anomalies métaboliques telles qu'hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline et hyperglycémie

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Chez les patients infectés par le VIH et 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 (cf.RCP).

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue.

4.3. Interactions médicamenteuses

Le profil d'interactions médicamenteuses a été mis à jour dans le RCP pour inclure notamment le risque d'interactions avec : l'atazanavir, certains anticonvulsivants (carbamazépines, phénobarbital, et la phénytoïne), la buprénorphine, la naloxone, l'oméprazole, la digoxine, la trazodone, et le bupropion. Le midazolam et le métoprolol sont contre-indiqués avec le tipranavir (cf RCP).

4.4. Résistance

Extrait du RCP : actualisation des données de résistance au tipranavir à 48 semaines

« Analyses de la résistance au tipranavir chez les patients pré-traités

Les taux de réponse à APTIVUS/ritonavir dans les essais RESIST ont été évalués en fonction du génotype et du phénotype pour le tipranavir à l'inclusion. Les relations entre la sensibilité phénotypique au tipranavir à l'inclusion, les mutations primaires aux IP, les mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90, les mutations associées à la résistance au tipranavir, et la réponse au traitement par APTIVUS/ritonavir ont été évaluées.

A noter que les patients des essais RESIST avaient à l'inclusion un profil de mutation spécifique, comportant au moins une mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les codons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, et pas plus de deux mutations aux codons 33, 82, 84 ou 90.

Les observations suivantes ont été faites :

- Mutations primaires aux IP :

Les taux de réponse étaient supérieurs dans le groupe APTIVUS/ritonavir par rapport au groupe comparateur IP/ritonavir que les patients aient ou pas de l'enfuvirtide dans leur traitement associé.

- Mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90 :

Une diminution de la réponse virologique a été observée chez les patients dont les souches virales comportaient deux mutations ou plus au niveau des codons 33, 82, 84 et 90 de la protéase du VIH et qui n'avaient pas initié un traitement par enfuvirtide.

- Mutations associées à la résistance au tipranavir :

Des diminutions prolongées de la charge virale du VIH-1 jusqu'à la 48ème semaine ont été observées chez des patients recevant APTIVUS/ritonavir et débutant l'enfuvirtide.

Diminution moyenne de la charge virale à la 48ème semaine par rapport à l'inclusion, en fonction du score de mutation au tipranavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide chez les patients de RESIST.

	Avec enfuvirtide	Sans enfuvirtide *
Score de mutation au TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Tous les patients	-2,0	-1,0

* Inclus les patients qui n'ont pas reçu d'enfuvirtide et ceux qui étaient préalablement traités par enfuvirtide et l'ont continué

** Mutations sur la protéase du VIH aux positions L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V

ENF Enfuvirtide ; TPV/r Tipranavir/ritonavir

4.5. Conclusion

Des données complémentaires à 48 semaines disponibles uniquement chez l'adulte issues des études pivots RESIST 1 et RESIST 2 ont été fournies par le laboratoire.

De même que lors de l'analyse intermédiaire à 24 semaines, -APTIVUS (co-administré avec le ritonavir) a été plus efficace que le traitement comparateur en termes de réponse virologique à 48 semaines dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir). L'efficacité virologique a été supérieure à celle du comparateur chez les patients porteurs de souches résistantes à l'inhibiteur de protéase sélectionné. Elle n'a pas été supérieure à celle du groupe comparateur chez les seuls patients porteurs de souches virales sensibles à l'inhibiteur de protéase présélectionné.

- les résultats observés en termes de réponse virologique et immunologique sur les critères secondaires ont été supérieurs dans le groupe APTIVUS à ceux observés dans le groupe comparateur à 48 semaines

La fréquence des événements indésirables à 48 semaines, de grade 1 à 4 et en particulier gastro-intestinaux, fièvre, fatigue, toux, céphalées) et celle des événements indésirables suivants (hépatotoxicité, hyperlipidémie, saignements) ont été supérieures dans le groupe APTIVUS à celles du groupe comparateur.

Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients ayant été traités par APTIVUS ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant dans certains cas,, le rôle d'APTIVUS ne peut être exclu.

APTIVUS est associé au ritonavir à dose plus élevée que celle utilisée avec les autres inhibiteurs de protéase.

APTIVUS ne devra être utilisé chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

Le profil d'interactions médicamenteuses d'APTIVUS, co-administré avec le ritonavir est complexe et nécessite une attention particulière spécialement lors de l'association avec d'autres traitements antirétroviraux.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les données de vente d'APTIVUS issues du panel GERS (cumul annuel en octobre 2009) sont les suivantes :

- 2 026 flacons B/120 (en ville),
- 301 440 capsules (à l'hôpital).

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose (IMS –EPPM).

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

En association au ritonavir et à d'autres médicaments antirétroviraux., le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

Le tipranavir est le seul inhibiteur de protéase indiqué chez les adultes lourdement prétraités n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication (adultes lourdement prétraités ayant des virus multi- résistants aux inhibiteurs de protéase, uniquement en association et chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques), le fardeau est faible du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez les patients en échec thérapeutique et résistants aux traitements actuels.

Au vu des données disponibles d'efficacité et de tolérance, l'impact d'APTIVUS sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH serait au mieux faible.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour APTIVUS dans son indication chez l'adulte.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

6.2. Amélioration du service médical rendu

APTIVUS capsules molles en association à d'autres antirétroviraux est indiqué chez les adultes lourdement prétraités en dernière ligne de traitement compte tenu des caractéristiques suivantes confirmées par les données de suivi à 48 semaines :

- une réponse immuno-virologique modérée avec un profil de résistance spécifique
- une tolérance clinique et biologique médiocre
- un profil d'interactions médicamenteuses complexe notamment avec les autres antirétroviraux rendant son maniement particulièrement délicat.

En conséquence, la Commission considère que la spécialité APTIVUS, co-administrée avec le ritonavir et d'autres médicaments antirétroviraux, n'apporte plus d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge thérapeutique actuelle des patients adultes lourdement prétraités, ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

6.3. Place dans la stratégie thérapeutique

6.3.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH en échec virologique¹

Points forts

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 > 500/mm³ (A).

¹ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI » (www.sante.gouv.fr).

- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées. (A III)

Le groupe d'experts recommande² :

En ce qui concerne les situations d'échec virologique :

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs) de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
- d'analyser l'échec en évaluant la situation clinique, le niveau de CD4 et de la charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
- de prendre en compte l'historique thérapeutique pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa) ;
- lorsqu'au plus un médicament reste actif et que le nombre de CD4 est inférieur à 200/mm³, de tenter d'optimiser le traitement avec les médicaments en cours ou déjà utilisés, en augmentant éventuellement les doses d'IP et en s'aidant de dosages pharmacologiques (AIII) ;
- de ne pas interrompre le traitement, pour quelque durée que ce soit (AIIa).

6.3.2. Place de la spécialité APTIVUS dans la stratégie thérapeutique

APTIVUS peut-être utilisé, en fonction du profil génotypique des virus du patient, comme un inhibiteur de protéase chez les adultes lourdement prétraités en multi-échec, ayant des virus multi-résistants aux autres inhibiteurs de protéase chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

APTIVUS doit être associé à d'autres antirétroviraux incluant au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est génotypiquement sensible.

6.4. Population cible

Le nombre de personnes séropositives vivant en France en 2007 est estimé à 140 000³. On estime qu'environ 30% de ces personnes ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge⁴. On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de personnes séropositives diagnostiquées en 2007. Il est cependant probable qu'une fraction de ces 98 000 personnes séropositives ne réponde pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux.

2 Gradation des recommandations :

A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
 B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
 C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé

3 UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp (consulté le 05/02/2009).

4 Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement antirétroviral mais du fait de l'ignorance de leur séropositivité, elles ne peuvent pas bénéficier de traitement.

Par ailleurs, 86 485 personnes bénéficiaient de l'ALD pour infection à VIH fin 2007 pour le régime général de l'assurance maladie⁵. Compte tenu du fait qu'à la fin 2007, le régime général couvrait environ 88 % de la population vivant en France, on peut estimer à 98 000 le nombre de personnes prises en charge pour une infection à VIH à fin 2007, un chiffre donc tout à fait comparable à celui estimé ci-dessus, ce qui conforte dans la robustesse des estimations.

Parmi les personnes séropositives prises en charge en 2006, 82,8% recevaient un traitement par antirétroviraux, 11,3% n'en recevaient pas et 5,9% en avaient reçu un précédemment mais l'avaient arrêté. En conséquence, on peut estimer à 81 000 le nombre de patients traités en 2007.

L'objectif d'un traitement antirétroviral doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml. La stratégie thérapeutique en cours recommande une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml. En cas d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est recommandé de modifier le traitement ou de le renforcer.

En 2007, 12% des patients traités depuis plus de 6 mois par polythérapie avaient une charge virale supérieure à 500 copies/ml et 23% une charge virale supérieure à 50 copies/ml (rapport Yéni 2008). En appliquant ces proportions aux 81 000 patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux, on estime à 9 700 le nombre de patients avec une charge virale > 500 copies/ml et à 8 900 ceux avec une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml.

L'indication de tipranavir étant limitée aux patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques, cette population est surestimée.

A titre indicatif, en 2008 sur les 34 016 patients infectés et traités de la base INSERM⁶, 239 patients étaient traités par le tipranavir. En extrapolant ce résultat aux 81 000 patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux, on estime que 567 patients étaient traités par APTIVUS

5 Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. Points de repère 2008;20:1-8. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_20.pdf (consulté le 14/05/2009).

6 INSERM, Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques n° 16 octobre 2009. Disponible sur : <http://www.ccde.fr/fold/fl-1256658847-705.pdf> (consulté le 09/03/2010)