

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

APTIVUS 250 mg capsules molles B/120
369 252.4 : B/120 capsules molles - flacon

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

Tipranavir

Code ATC : 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 : 25 octobre 2005

Date de l'extension d'indication aux adolescents âgés de 12 ans et plus : 23 juin 2009

Procédure centralisée

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tipranavir

1.2. Indication

« 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

« 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 (en particulier en ce qui concerne les rubriques contre-indications, mises en garde et effets indésirables). »

« 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.

Il 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 (voir rubrique 4.4 pour les mesures de précaution chez les adolescents).

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.

Compte tenu des données limitées d'efficacité et de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les adolescents une surveillance étroite de la réponse virologique et de la tolérance est particulièrement nécessaire chez ce groupe de patients.

Enfants âgés de moins de 12 ans

Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'APTIVUS capsule chez les enfants âgés de moins de 12 ans. De plus, un ajustement approprié des doses chez l'enfant de moins de 12 ans ne peut pas être effectué avec APTIVUS capsules. APTIVUS solution buvable est disponible pour les enfants âgés entre 2 et 12 ans (veuillez vous référer au RCP correspondant pour obtenir plus de détails).

Les enfants précédemment traités par APTIVUS solution buvable et qui arrivent à l'âge de 12 ans, doivent passer à la forme capsule, en raison notamment du profil de sécurité plus favorable des capsules.

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 mentionnés dans le RCP des formes capsules molles et solution buvable :

« 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. »

« 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. »

« 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. »

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 la protéase
 J05AE09 : Tipranavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas d'autre inhibiteur de la protéase spécifiquement indiqué dans le traitement de l'adolescent 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.

Les inhibiteurs de la protéase indiqués dans le traitement de l'adolescent infecté par le VIH-1 et prétraité sont :

DCI	Spécialité	Forme pharma	Conditionnement	Indication chez l'enfant/adolescent
<i>Indiqué chez des adolescents prétraités par des antirétroviraux, en association à d'autres traitements antirétroviraux</i>				
Indinavir*	CRIXIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	≥ 4 ans
		Gélule de 200 mg	B/360	
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180	
Nelfinavir	VIRACEPT	Cp pelliculé 250mg	B/ 300	≥ 3 ans
		Poudre 50mg/g	Flacon de 144 g	
Fosamprénavir**	TELZIR	Cp pelliculés	Flacon de 60 cp	≥ 6 ans
		Suspension buv	Flacon de 225 ml	
Lopinavir-ritonavir	KALETRA	Solution buv 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml	> 2 ans
		Capsule molle 133.3/33.3mg	B/180	
		Cp pelliculé 100/25mg	B/60	> 2 ans et < 40 kg
		Cp pelliculé 200/50mg	B/120	≥ 40 kg
Saquinavir	INVIRASE	Gélule de 100 mg	B/ 270	≥ 16 ans
		Cp pelliculé 500mg	Flacon de 120 cp	
Darunavir	PREZISTA	Cp pelliculé 75mg	Flacon de 480 cp	≥ 6 ans et ≥ 20 kg
		Cp pelliculé 150mg	Flacon de 240 cp	
		Cp pelliculé 300mg	Flacon de 120 cp	
		Cp pelliculé 600mg	Flacon de 60 cp	

* le ritonavir et l'indinavir ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables.

** le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'adolescent infecté par le VIH-1 et prétraité.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1. Etude de phase I/IIa (1182.14) - Descriptif

Le dossier clinique comporte une étude non comparative de phase I/IIa randomisée évaluant la tolérance du tipranavir/ritonavir (TPV/r)¹ chez l'enfant de 2 à < 12 ans et l'adolescent de 12 à 18 ans.

Objectif :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance du tipranavir, co-administré avec ritonavir (TPV/r) selon 2 schémas posologiques et associé à un traitement de base optimisé (TBO). L'étude a été réalisée simultanément chez les enfants et les adolescents (62 enfants de 2 à <12 ans et 53 adolescents de 12 ans et plus), infectés par le VIH-1 et principalement prétraités par des antirétroviraux pendant une durée de 48 semaines avec possibilité d'étendre la période de traitement jusqu'à 100 semaines.

Traitements :

Les enfants et les adolescents ont été randomisés en 2 groupes parallèles et ont reçu l'un des schémas posologiques suivants pendant 4 semaines :

- 1^{er} groupe : tipranavir 290 mg/m² + ritonavir 115 mg/m², 2 fois par jour (N=58)
- 2^{ème} groupe : tipranavir 375 mg/m² + ritonavir 150 mg/m², 2 fois par jour (N=57)

Tipranavir/ritonavir (TPV/r) était associé à un traitement de fond optimisé (test de résistance génotypique au préalable) constitué d'au moins deux antirétroviraux n'appartenant pas à la famille des inhibiteurs de protéase dont 63,5 % à base de 2 inhibiteurs nucléosidiques et 14,3% à base de 3 inhibiteurs nucléosidiques.

Tous les patients (enfants et adolescents) débutaient leur traitement avec la solution buvable. A partir de 4 semaines de traitement, les adolescents traités à une posologie équivalente au schéma posologique de l'adulte (TPV/r 500/200mg 2 fois/jour) pouvaient passer de la solution buvable à la capsule molle (29 patients sont passé de la forme solution buvable à la forme capsule molle dont 28 à la semaine 4 et 1 après la semaine 48).

Une analyse intermédiaire a été réalisée à partir de 4 semaines de traitement. En fonction des résultats de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique observés, une des deux doses de TPV/r devait être sélectionnée pour la poursuite de l'étude dans les 2 groupes jusqu'à 48 semaines.

La durée initiale de traitement était de 48 semaines.

Une stratification a été réalisée en fonction de l'âge : [2 < 6 ans], [6 <12 ans] et [12 - 18 ans].

Critère principal de jugement à la semaine 48 :

Le critère principal de jugement était un critère de tolérance (effets indésirables et modifications des valeurs biologiques par rapport à la date de la randomisation).

Critères secondaires de jugement à la semaine 48 notamment,

- pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/ml
- variation moyenne du taux de CD4 par rapport à la randomisation

¹ Salazar JC, Cahn P, Yegorov R, et al. PACTG 1051/BI Study Team. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. AIDS. 2008;22:1789-1798.

- délai d'échec au traitement (perte ou absence de réponse virologique, arrêt du traitement à l'étude par manque d'efficacité ou survenue d'un événement indésirable, patients perdus de vue et ajout d'un nouvel antirétroviral dans le TBO sans rapport avec une intolérance)
- évaluation de l'observance
- données de pharmacocinétique

A la semaine 100, une analyse complémentaire a été réalisée. Les résultats concernaient notamment les critères suivants :

- pourcentage de patients ayant une réduction de la CV $\geq 1 \log_{10}$ à la semaine 48 et 100
- pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/ml et 50 copies/ml à la semaine 48 et 100
- variation moyenne du taux de CD4 par rapport à la randomisation
- délai d'échec au traitement de la semaine 48 à la semaine 100 (perte ou absence de réponse virologique, arrêt du traitement à l'étude par manque d'efficacité ou survenue d'un événement indésirable, patients perdus de vue et ajout d'un nouvel antirétroviral dans le TBO sans rapport avec une intolérance)
- incidence des effets indésirables
- données de pharmacocinétique

Critères d'inclusion :

- garçons et filles de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1
- charge virale > 1500 copies/ml
- valeurs biologiques ne dépassant pas le grade 1 sauf pour les gamma GT, le cholestérol et les triglycérides (grade 2).

Répartition des patients à la randomisation :

	TPV solution buvable		TPV solution buvable et capsule molle	Total
	2 - < 6 ans	6 - < 12 ans	12 - 18 ans	
Patients randomisés	25	37	53	115

Caractéristiques des adolescents âgés de 12 à 18 ans en fonction de la forme galénique :

	TPV solution buvable N=24	TPV capsules molles N=29
Age moyen [ans]	14,4 ($\pm 1,7$)	15,1 ($\pm 1,7$)
Garçons	14/24	14/29
Filles	10/24	15/29
Taux médian de CD4* [cellules/mm ³]	208 [2-650]	330 [12-593]
Charge virale médiane [ARN VIH log ₁₀ copies/ml]	5,1 [3,0-6,1]	4,6 [3,0-6,8]

Population des adolescents âgés de 12 à 18 ans :

La quasi totalité des adolescents (24/24 dans le groupe solution buvable et 28/29 dans le groupe capsule molle) étaient prétraités par des antirétroviraux, 8/29 patients avaient une charge virale supérieure à 5 log₁₀ copies/ml ($>100\,000$ copies/ml) dans le groupe capsule molle.

Parmi les patients âgés de 13 à 18 ans, 43,2% (19/44) d'entre eux étaient au stade C SIDA de la classification CDC².

² Classification CDC de 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant ; la catégorie C correspond aux symptômes sévères (infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome du cancer, cachexie). Le découpage en classes d'âge de cette classification est différent de celui de l'étude car les enfants de 12 ans sont inclus dans la classe des 6 à 12 ans.

Le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés par les 53 adolescents de 12 à 18 ans était de 10 (4 pour les inhibiteurs de protéase) et 65,4% (34/52) des adolescents avaient des virus résistants à tous les inhibiteurs de protéase (75,0% à l'atazanavir, 65,4% au lopinavir/ritonavir).

Treize patients/24 du groupe solution buvable et 22 patients/29 du groupe capsule molle ont terminé l'étude à 48 semaines.

3.1.2. Pharmacocinétique

La bioéquivalence n'a pas été démontrée entre les 2 formes galéniques d'APTIVUS solution buvable et capsules molles. La biodisponibilité de la solution buvable était supérieure à celle de la forme capsules molles. Il n'y a pas d'ajustement de dose prévu lors du passage de la forme solution buvable à la forme capsule molle chez l'adolescent.

3.1.3. Efficacité chez les adolescents de 12 ans et plus

Lors de l'analyse intermédiaire à 4 semaines après l'inclusion de chaque patient, la plus faible dose de TPV/r (TPV 290 mg/m² + RTV 115 mg/m² 2 fois/jour) a été sélectionnée. Cependant à la date où le « switch » a été instauré, tous les patients du groupe forte dose TPV/r (375 mg/m² + 150 mg/m² 2 fois par jour) avaient déjà atteint les 48 semaines de traitement, il n'y a pas eu de « switch » pour ces patients du groupe forte dose, excepté pour 4 patients.

- Résultats en fonction de la dose utilisée :

Contrairement à la première analyse à 4 semaines, après 48 semaines de traitement les résultats concernant les deux groupes de traitement (faible dose et forte dose) chez les 115 patients étaient non significatifs avec une tendance en termes de réponse immunologique et virologique en faveur de la forte dose TPV/r (375 mg/m² + 150 mg/m² 2 fois par jour) avec un profil de tolérance satisfaisant. En conséquence pendant la phase de suivi jusqu'à 100 semaines, tous les patients ont été traités avec la forte dose.

A 48 semaines dans toute la population de l'étude (enfants et adolescents), 45,6% (26/57) des patients avaient une charge virale < 400 copies/ml dans le groupe forte dose versus 39,7% (23/58) dans le groupe faible dose (NS), 35,1% (20/57) des patients avaient une charge virale < 50 copies/ml dans le groupe forte dose versus 34,5% (20/58) dans le groupe faible dose (NS).

Une meilleure réponse virologique a été observée chez les patients ayant le « genotypic inhibitory quotient » (GIQ)* le plus élevé.

(*moyenne géométrique de la concentration résiduelle minimale de tipranavir /nombre de mutations au tipranavir à l'inclusion (les patients avec le plus grand nombre de mutations ont les valeurs de GIQ les plus faibles).

Après obtention des données à 48 semaines, la population a été séparée en 4 quartiles en fonction de la valeur du quotient :

-Q1 correspond au 1er quart de patients ayant les valeurs les plus basses du quotient

-Q4 correspond au dernier quart de patients ayant les valeurs les plus élevées du quotient

Une meilleure réponse virologique a été obtenue dans le quartile Q4 (valeurs des quotients les plus élevées) correspondant plus particulièrement pour la population cible d'APTIVUS (nombre élevé de mutations au tipranavir à l'inclusion) à un traitement à plus forte dose.

GIQ* quartiles	<400 copies/ml (n /N)	<50 copies/ml (n /N)
Q1 (0.56-7.19)	2 /25	1/25
Q2 (7.23-13.50)	13 /25	11/25
Q3 (13.68-38.61)	15/26	13/26
Q4 (39.29-215.38)	17/25	14/25

- Résultats en fonction de la forme pharmaceutique :

Réponse virologique et immunologique des patients âgés de 12 à 18 ans

Critère d'évaluation	Résultat à 48 semaines			Résultat à 100 semaines (analyse complémentaire)		
	TPV solution buvable (n = 24)	TPV capsule molle (n= 29)	Total (n = 53)	TPV solution buvable (n = 24)	TPV capsule molle (n= 29)	Total (n = 53)
Patients avec charge virale < 400 copies/ml n(%)	8/24	9/29	17/53 (32,1)	6/24	7/29	13/53 (24,5)
Patients avec charge virale < 50 copies/ml n(%)	6/24	8/29	14/53 (26,4)	5/24	6/29	11/53 (20,8)
Réduction médiane de la charge virale par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml)	- 0,37	-0,79	-	- 0,18	- 0,41	-
Variation du taux de CD4+ par rapport à la valeur initiale (lymphocytes/mm3)	+ 21	+ 39	-	+ 12	+ 45	-
Gain médian, par rapport à la valeur initiale, du % de lymphocytes CD4+	1 %	3 %	-	1 %	0 %	-

A 48 semaines, dans le sous-groupe traité par la forme capsules molles, 9/29 patients ont obtenu une charge virale < 400 copies/ml et 8/29 patients ont obtenu une charge virale < 50 copies/ml.

- Résultats en fonction du nombre de mutations du virus pour le tipranavir :

Réponse virologique à 48 semaines chez les patients âgés de 12 à 18 ans

Nombre de mutations	12-18 ans (n=52)
Patients avec charge virale < 400 copies/ml :	
0 mutation	2/5
1 à 3 mutations	8/16
4 à 10 mutations	7/31
Patients avec charge virale < 50 copies/ml :	
0 mutation	0/5
1 à 3 mutations	7/16
4 à 10 mutations	6/31

- Résultats en fonction du score de sensibilité génotypique (GSS)³

Le score de sensibilité génotypique représente la somme des médicaments actifs du traitement associé (TBO) :

- SSG=0 soit une résistance du virus aux traitements associés
- SSG = 0,25 à 1 soit une résistance partielle du virus aux traitements associés
- SSG = 1,25 à 2,25 soit des traitements associés actifs

Réponse virologique en fonction du SSG à 48 semaines chez les patients de 12 à 18 ans :

3 « Le GSS (*genotypic sensitivity score*)³ représente la somme des médicaments actifs selon l'algorithme utilisé et présents dans un régime thérapeutique. La prédictivité de ce score pour la réponse thérapeutique a été montrée dans plusieurs essais." (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)

	TPV solution buvable et capsule molle (n = 52)
CV < 400 copies/mL	
SSG 0,00	6/24 (25,0)
SSG 0,25 – 1,00	9/20 (45,0)
SSG 1,25 – 2,25	2/8 (25,0)
CV < 50 copies/mL	
SSG 0,00	5/24 (20,8)
SSG 0,25 – 1,00	8/20 (40,0)
SSG 1,25 – 2,25	0/8 (0,0)

Dans le sous-groupe des adolescents n'ayant que le tipranavir/r comme seul traitement considéré comme actif (SSG = 0,00), 6/24 adolescents ont eu une charge virale <400 copies/ml et 5/24 adolescents ont eu une charge virale <50 copies/ml.

3.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la pyrexie qui ont été rapportés plus fréquemment chez les patients de 12 ans et plus.

Pour rappel, dans le cadre des essais cliniques RESIST réalisés chez l'adulte, les effets indésirables relatifs à l'hépatotoxicité, l'hyperlipidémie, les saignements et les éruptions cutanées ont été plus fréquemment observés chez les patients traités par APTIVUS/ritonavir que chez les patients traités dans le groupe comparateur (inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir associé à un traitement de base optimisé). La significativité clinique de ces observations n'a pas encore été complètement explorée.

Les effets indésirables modérés ou sévères les plus fréquemment rapportés dans l'analyse à 48 semaines sont les suivants chez l'adolescent de 12 à 18 ans traité par APTIVUS capsule molle :

Nombre total d'enfants âgés de 12 à 18 ans	n=28 (TPV capsule molle)
Effets indésirables (n)	
Augmentation des ALAT	4/28
Vomissements	3/28
Eruption cutanée ¹	3/28
Douleur abdominale ²	2/28
Nausées	2/28
Insomnie	2/28

¹ Le terme éruption cutanée comprend un ou plusieurs des termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, érythème, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse et urticaire.

² Comprend douleur abdominale (N=1) et dyspepsie (N=1)

Environ 26% des adolescents traités par APTIVUS capsule molle ont eu au moins un événement indésirable sévère (7/28 patients à S48 et 8/29 patients à S100).

Une évaluation des saignements, des hépatites et des éruptions cutanées a été réalisée chez les adolescents de 12 à 18 ans (sous groupe capsules molles) :

- la fréquence des saignements (épistaxis, hématomes, gingivorragies, hématochézies, ménorragies, diarrhées hémorragiques) est restée stable entre la semaine 48 (4/28 patients) et la semaine 100 (4/29 patients).

- les événements suivants : l'élévation des ALAT et/ou ASAT, l'hyperbilirubinémie et les tests anormaux de la fonction hépatique ont été observés chez 5/28 patients à la semaine 48 et chez 6/29 patients à la semaine 100.

- les éruptions cutanées (éruptions cutanées sans précision, éruptions papuleuses, éruptions maculeuses, éruptions maculo-papuleuses, urticaires) ont été rapportés chez 9/28 patients à la semaine 48 et chez 12/29 patients à la semaine 100.

3.1.5. Interactions médicamenteuses

(Extrait RCP)

« Le profil d'interaction d'APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est complexe et nécessite une attention particulière spécialement lors de l'association avec d'autres traitements antirétroviraux. Les études d'interaction médicamenteuse n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le tipranavir est un substrat, inducteur et inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A du système du cytochrome P450. Lors de son administration avec le ritonavir à la dose recommandée, il se produit une inhibition marquée de cette enzyme. La co-administration d'APTIVUS avec le ritonavir à faible dose et les agents principalement métabolisés par le CYP3A peut provoquer une modification des concentrations plasmatiques du tipranavir ou des autres agents, pouvant ainsi altérer leurs effets thérapeutiques et augmenter leurs effets indésirables. »

3.1.6. Résistance

(Extrait RCP)

« Une série d'analyses de régression multi-variée regroupant toutes les études cliniques (*réalisées chez l'adulte*), portant sur les génotypes déterminés à l'inclusion et au cours du traitement, a montré que 16 acides aminés ont été associés à la diminution de la sensibilité au tipranavir et/ou à une diminution de la réponse virologique au bout de 48 semaines : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V. Les isolats cliniques ayant une sensibilité au tipranavir diminuée d'un facteur ≥ 10 , présentaient des mutations associées au tipranavir au nombre de huit ou plus. Lors des essais cliniques de Phase II et de Phase III, les génotypes obtenus en cours de traitement chez 276 patients ont démontré que les principales mutations émergentes sous APTIVUS sont L33F/I/V, V82T/L et I84V. L'association de ces trois mutations est généralement nécessaire pour une réduction de la sensibilité. »

3.2. Conclusion

Chez les adolescents de 12 à 18 ans, la pharmacocinétique, l'efficacité immuno-virologique et la tolérance du tipranavir administré en association au ritonavir et à d'autres antirétroviraux ont été évalués dans une étude de phase I/IIa non comparative réalisée chez 53 patients (29 patients traités par capsules molles) majoritairement prétraités (96,6%) ayant une charge virale $>1\ 500$ copies/ml.

La population incluse dans l'étude était à un stade évolué de la maladie, 19 des 44 patients âgés de 13 à 18 ans (43,2%) étaient au stade C SIDA de la classification CDC, 8 des 29 patients âgés de 12 à 18 ans traités par capsule molle avaient une charge virale supérieure à $5\ \log_{10}$ copies/ml ($>100\ 000$ copies/ml).

Pour les 53 patients âgés de 12 à 18 ans, le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 10 et 65,4% avaient des virus résistants à tous les inhibiteurs de protéase (75,0% à l'atazanavir, 65,4% au lopinavir/ritonavir).

Après 48 semaines de traitement les résultats concernant les deux groupes de traitement (faible dose et forte dose) ont été non significatifs.

L'efficacité virologique d'APTIVUS capsule molle en termes de nombre de patients montre :

- une charge virale < 400 copies/ml qui a été de 9/29 patients à 48 semaines et de 7/29 patients à 100 semaines (critère secondaire)

- une charge virale < 50 copies/ml qui a été de 8/29 patients à 48 semaines et de 6/29 patients à 100 semaines (critère secondaire)

Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la pyrexie qui ont été rapportés plus fréquemment que chez l'adulte.

Le tipranavir est associé à du ritonavir à dose plus élevée que celles associées avec les autres inhibiteurs de protéase.

Compte tenu de son efficacité, de son profil de tolérance et de son profil complexe d'interactions médicamenteuses, APTIVUS est indiqué en dernier recours dans une population limitée aux adolescents ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase, avec prise en compte des combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au tipranavir.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

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

Il existe des alternatives médicamenteuses mais peu nombreuses au sein des inhibiteurs de protéase.

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

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

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication (adolescents âgés de 12 ans et plus, 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'adolescent âgés de 12 ans et plus.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.1. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des caractéristiques suivantes :

- une réponse immuno-virologique modérée
- un profil d'interactions médicamenteuses complexe
- une tolérance clinique et biologique médiocre
- un profil de résistance particulier

APTIVUS capsules molles en association à d'autres antirétroviraux est indiqué chez les adolescents lourdement prétraités en dernière ligne de traitement.

En conséquence, la Commission considère que la spécialité APTIVUS capsules molles, co-administré avec le ritonavir n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) dans la prise en charge des adolescents lourdement prétraités, ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des enfants et des adolescents infectés par le VIH

D'après : 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)

Les paragraphes suivants, concernant la prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH, sont joints en annexe :

- points forts d'un traitement antirétroviral
- choix d'un premier traitement antirétroviral
- Prise en charge de l'échec thérapeutique

4.3.2. Place de la spécialité APTIVUS dans la stratégie thérapeutique chez les adolescents lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques :

APTIVUS co-administré avec le ritonavir et, associé à d'autres antirétroviraux constitue une alternative thérapeutique chez les adolescents de 12 ans et plus lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

4.3. Population cible

Rappel : le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués⁴.

Les données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'adolescents lourdement prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir APTIVUS ne sont pas disponibles.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁵, 81 % des enfants infectés par le VIH seraient prétraités et le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 425 patients).

Selon avis d'expert, le nombre d'adolescents susceptibles de recevoir APTIVUS en capsules molles serait de l'ordre de **40 patients**.

⁴ Ministère de la Santé. Rapport 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » sous la direction du Pr Patrick Yeni. Épidémiologie. Disponible sur : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/03_Epidemiologie.pdf (consulté le 29/12/2009).

⁵ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> (consultée le 13/10/09).

4.4. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

4.4.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.4.2. Taux de remboursement : 100%.

Annexes

Annexe 1 : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.

Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

D'après : 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)

Points forts (*)

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une centaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un « handicap » psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs, atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (AI). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25 p. 100 (1 à 3 ans) ou 20 p. 100 (au-delà de 3 ans) (AIIa), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques ;
- de privilégier initialement une trithérapie associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (AIIa) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII) ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (AIII) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (AIII) ;

* 1 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

2 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.

– de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (AIII).

Choix du traitement initial (Rappel)

- Choix préférentiel : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (lopinavir/r quel que soit l'âge ou fosamprénavir/r après 6 ans) (AIIa). L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation (AIIa). Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLAB57*01 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.
- Choix alternatif : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa). Chez le nouveau-né dont la charge virale est élevée, une association de trois INTI et d'un INNTI (névirapine) est alors recommandée.

Prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux.

Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus).

Comme chez l'adulte, une réplication virale, même faible, peut conduire à l'émergence de mutations de résistance. 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 antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation.

Le recours aux molécules ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable. Même après plusieurs lignes thérapeutiques et un long passé d'échec virologique, l'objectif reste d'atteindre une charge virale indétectable, en s'aidant de l'interprétation du génotype de résistance, du recours optimisé aux nouvelles molécules, y compris celles encore non commercialisées si nécessaire.

Les causes de l'échec et les façons d'y remédier – problème d'observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant d'instaurer une nouvelle ligne thérapeutique.