



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{er} février 2012

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 21 décembre 2006 (JO du 05 janvier 2007)

APTIVUS 250 mg, capsule molle
1 flacon de 120 capsules molles (CIP : 369 252-4)

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM France

tipranavir

Code ATC : J05AE09 (Inhibiteur de protéase)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. 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 octobre 2005 Rectificatif : 05 octobre 2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indication thérapeutique :

« 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP). »

Principales modifications apportées au paragraphe « Posologie » du RCP :

- Population pédiatrique :
 - Enfants âgés de moins de 12 ans :
 - « La sécurité et l'efficacité d'APTIVUS capsules chez les enfants âgés de 2 à 12 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée ».
 - « La sécurité et l'efficacité d'APTIVUS chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible ».
- Patients âgés :
 - « D'une façon générale, la prudence s'impose lors de l'administration et du suivi d'APTIVUS chez les patients âgés, chez qui la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, les maladies concomitantes ou les thérapeutiques associées sont plus fréquentes. »

Données de prescription :

Données IMS :

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescription dont on dispose.

Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH¹ (base FHDH) :

D'après les données disponibles résumées dans le tableau suivant, APTIVUS est très peu prescrit parmi les antirétroviraux quel que soit le statut du patient.

Il existe quelques patients naïfs qui sont traités par APTIVUS.

	2001		2007		2008		2009		2010	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Patients traités par APTIVUS	3	0,0	419	0,8	287	0,5	206	0,4	143	0,3
Total patients*	43 043	100,0	52 362	100,0	53 597	100,0	49 111	100,0	39 817	100,0

* Total patients traités suivis dans la base de données.

Analyse des données cliniques :

Le laboratoire a fourni une étude² rétrospective comparant l'efficacité et la sécurité de tipranavir/ritonavir et darunavir/ritonavir chez des patients prétraités. Cette étude présentait des faiblesses méthodologiques, notamment un faible nombre de patients inclus et une absence de randomisation.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la transparence.

Les données de pharmacovigilance disponibles (PSURs couvrant la période du 1^{er} janvier 2008 au 31 décembre 2010) ont été prises en compte et ne modifient pas le profil de tolérance du médicament.

¹ Inserm U943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques (données de la base FHDH). juin 2011.

² Antoniou T, Raboud JM, Diong C, Su D, Dewhurst N, Buckley V, Kovacs C, Rachlis A, Brunetta J, Smith G, Gough K, Fletcher D, Loutfy MR. Virologic and immunologic effectiveness of tipranavir/ritonavir (TPV/r)- versus darunavir/ritonavir (DRV/r)-based regimens in clinical practice. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic). 2010 Nov-Dec;9(6):382-9.

Les données³ acquises de la science sur l'infection par le VIH-1 et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence du 10 mars 2010.

Réévaluation du 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.

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

Dans les dernières recommandations de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH (Rapport YENI – 2010), l'utilisation du tipranavir est recommandée en cas de situation de multirésistance en association à deux molécules complètement actives.

Le choix de ces deux autres molécules doit se faire au cas par cas parmi les molécules suivantes : l'étravirine, le raltégravir, le maraviroc, l'enfuvirtide ou avec un ou plusieurs inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse.

Conformément à son RCP, APTIVUS est un traitement de dernier recours chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase lorsqu'il n'y a plus d'alternative thérapeutique.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

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

³ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr