



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 février 2008

TELZIR 700 mg, comprimés pelliculés – flacon de 60 comprimés – code CIP : 364063-9
TELZIR 50 mg/ml, suspension buvable – flacon de 225 ml – code CIP: 364064-5

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

Fosamprénavir (Inhibiteur de protéase, prodrogue de l'amprénavir)

Date de l'AMM : 12 juillet 2004 (procédure centralisée)
Extension d'indication en pédiatrie : 13 septembre 2007

Spécialités inscrites sur la liste sécurité sociale et collectivités

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Fosamprénavir, ester phosphate de calcium de l'amprénavir

1.2. Indication

« Telzir, associé à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux, est indiqué dans le traitement des patients adultes, **adolescents et enfants de 6 ans et plus**, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Chez les **adultes** modérément prétraités par antirétroviraux, Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été aussi efficace que l'association lopinavir / ritonavir.

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

L'utilisation de Telzir associé à de faibles doses de ritonavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement prétraités.

Chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (IP), le choix de Telzir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs. »

1.3. Posologie (dans l'extension d'indication)

Telzir ne doit être administré qu'avec de faibles doses de ritonavir (pour potentialiser la pharmacocinétique de l'amprénavir) et en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Il ne doit pas être administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir. Le résumé des Caractéristiques du produit du ritonavir doit par conséquent être consulté préalablement à tout début de traitement par Telzir.

- Enfants 6 à 11 ans (et pesant au moins 25 kg) et adolescents (âgés de 12 ans à 17 ans)
 - Le fosamprénavir sous forme de suspension buvable est recommandé chez l'enfant pour un meilleur ajustement posologique en fonction du poids corporel.
 - Dans cette population, la suspension buvable doit être prise avec de la nourriture afin d'améliorer l'acceptabilité du goût du médicament et l'observance (voir rubrique 5.2 du RCP)
 - Les recommandations pédiatriques relatives à l'administration du fosamprénavir sous forme de suspension buvable sont basées sur le poids corporel.
 - Enfants et adolescents de 25 à moins de 39 kg : la dose recommandée est de 18 mg/kg de fosamprénavir deux fois par jour associé au ritonavir à 3 mg/kg en solution buvable deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux. Les doses maximales de fosamprénavir et de ritonavir ne doivent pas excéder les doses respectives recommandées chez l'adulte.
 - Le schéma posologique de l'adulte (comprimés de fosamprénavir à 700 mg associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour) peut être prescrit chez l'enfant et l'adolescent si son poids est d'au moins 39 kg et qu'il peut avaler des comprimés entiers. Les capsules de ritonavir à 100 mg peuvent être prescrites chez l'enfant et l'adolescent prenant la suspension buvable de fosamprénavir s'il pèse au moins 33 kg et peut avaler les gélules entières.

Aucune recommandation posologique ne peut être faite chez les enfants de moins de 25 kg.

- Enfants de moins de 6 ans :

L'utilisation de Telzir associé au ritonavir n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans en raison d'un manque de données concernant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et la réponse antivirale.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2007)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
 J05 : Antiviraux à usage systémique
 J05A : Antiviraux à action directe
 J05AE : Inhibiteur de protéase
 J05AE07 : Fosamprénavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Les médicaments comparables sont constitués par les inhibiteurs de protéase ayant une indication chez l'enfant.

DCI	Spécialité	Forme pharma	Conditionnement	Indication
Ritonavir*	NORVIR	Capsule molle 100mg	B/336 et B/84	Adultes et enfants > 2 ans (<i>réservé en association avec IP</i>)
		Solution buv 80mg/ml	Flacons de 90 ml	
Indinavir**	CRIXIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	Adultes et enfants > 4 ans
		Gélule de 200 mg	B/360	
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180	
Nelfinavir	VIRACEPT	Cp pelliculé 250mg	B/ 300	Adultes et enfants > 3 ans
		Poudre 50mg/g	Flacon de 144 g	
Amprénavir***	AGENERASE	Capsule molle de 50mg	B/480	Adultes et enfants > 4 ans
		Solution buv de 15mg/ml	Flacon de 240 ml	
Lopinavir-ritonavir	KALETRA	Capsule molle 133.3/33.3mg	B/180	Adultes et enfants > 2 ans
		Cp pelliculé 200/50mg	B/120	
		Solution buv 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml	

Source : rapport P. YENI 2006

* utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres IP

** le ritonavir et l'indinavir ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables (risque de coliques néphrétiques, nécessité d'une hydratation abondante, même en 2 prises par jour à dose réduite en association avec ritonavir, effets rétinopie-like (xérodermie, ongles incarnés).

*** 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 des adolescents et enfants, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

➤ Efficacité chez les enfants (de plus de 6 ans) et les adolescents

Le développement du fosamprénavir (TELZIR) dans son extension d'indication en pédiatrie repose sur deux études de phase II non comparatives (APV20003 et APV29005), réalisées chez des patients (âgés de 2 à 18 ans) infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1), n'ayant jamais été traités par des Inhibiteurs de Protéase (IP) ou ayant été prétraités par des IP.

Le bénéfice clinique dans la tranche d'âge retenue par l'AMM (enfants âgés de plus de 6 ans et adolescents jusqu'à 18 ans) a principalement été apprécié dans l'étude APV29005 d'une durée de 48 semaines, ayant évalué le profil de pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'activité antivirale du fosamprénavir associé au ritonavir, administré en deux fois par jour et en association à des Inhibiteurs Nucléosidiques de la Transcriptase Inverse (INTI).

Vingt cinq patients âgés de 6 à 11 ans (dont la majorité ont reçu un traitement fosamprénavir/ritonavir selon le schéma 18/3 mg/kg deux fois par jour ou le schéma posologique de l'adulte en comprimés) et 29 patients âgés de 12 à 18 ans (dont la majorité ont reçu un traitement selon le schéma posologique de l'adulte) ont été inclus dans cette étude. Parmi ces patients, 27 (50 %) n'avaient jamais été traités par un IP, dont 9 n'avaient jamais été traités par des antirétroviraux et 27 (50 %) avaient été prétraités par un IP.

L'exposition préalable aux INTI était d'une durée médiane de 421 semaines chez les sujets n'ayant jamais été traités par IP et de 389 semaines chez les sujets prétraités par IP. La durée médiane d'exposition préalable aux IP était de 239 semaines. Les patients avaient à l'inclusion une médiane de charge virale de 4,6 log₁₀ copies/ml (dont 33 % avaient plus de 100 000 copies/ml à l'inclusion) et un pourcentage médian de CD4+ de 18 % (dont 39 % avaient moins de 15 % de CD4+ à l'inclusion).

Réponse virologique et immunologique à la semaine 24 (analyse intermédiaire) dans l'étude APV29005 (dans la tranche d'âge 6 – 18 ans)

	Patients naïfs d'IP	Patients prétraités par IP
Réponse virologique		
Charge virale < 400 copies/ml à S24	19/27	15/27
Charge virale < 50 copies/ml à S24	12/27	8/27
Réponse immunologique		
Valeur initiale médiane du taux de CD4 + en cellules/mm ³	262 (19 à 1265)	384 (19 à 1402)
Augmentation à S24	131 (50 %)	136 (35,4 %)

3.2. Tolérance

Le profil de sécurité d'emploi chez les enfants et les adolescents est fondé sur les données cliniques de deux études (APV29005 et APV20003) dans lesquelles 126 patients infectés par le virus du VIH-1, âgés de 2 à 18 ans ont reçu du fosamprénavir potentialisé par le ritonavir et associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Soixante dix pour cent des sujets ont été exposés au traitement pendant plus de 48 semaines.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans la population adulte. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les vomissements (34%), la diarrhée (22 %), la toux (19 %) et les céphalées (19 %).

La commercialisation de TELZIR est conditionnée par un plan de gestion du risque afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, notamment un risque potentiel de neutropénie et de mésusage (risque d'utilisation en monothérapie en cas de mauvaise tolérance au ritonavir), et d'obtenir des informations complémentaires sur la sécurité d'emploi à long terme dans la population pédiatrique.

3.3. Conclusion

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les enfants et les adolescents.

Dans la tranche d'âge retenue par l'AMM (adolescents et enfants de 6 ans et plus) et à la posologie adaptée à l'usage pédiatrique, l'efficacité immuno-virologique du fosamprénavir, administré en association à de faibles doses de ritonavir et en association à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, a été appréciée dans une étude de phase II non comparative (étude APV29005), réalisée chez des patients âgés de 2 à 18 ans infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1.

La réponse virologique (charge virale < 400 copies/ml à la semaine 24) a été de 19/27 parmi les patients n'ayant jamais été traités par des inhibiteurs de protéase et de 15/27 parmi les patients ayant été prétraités par des inhibiteurs de protéase. L'augmentation médiane du taux de CD4+ a été de 50 % (valeur initiale médiane 262 cellules/mm³) chez les patients n'ayant jamais été traités par des IP et de 35,4 % (valeur initiale médiane 384 cellules/mm³) chez les patients ayant été prétraités par des IP.

Globalement, la réponse immuno-virologique observée dans la population pédiatrique apparaît inférieure à celle observée chez l'adulte et semble être du même ordre¹ que celle décrite avec l'association fixe lopinavir/ritonavir.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans la population adulte.

Cependant, ces données sont actuellement limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans la population pédiatrique, notamment par rapport au lopinavir/ritonavir.

¹ EMEA. Scientific discussion. Procedure No. EMEA/H/C/000534/III/0018. London, 9 July 2007.

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.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Ces spécialités sont des médicaments de première et de deuxième intention.

En association à de faibles doses de ritonavir et à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses. Chez l'enfant, le seul IP potentialisé par le ritonavir disponible est l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA), indiquée chez l'enfant à partir de 2 ans.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (adolescents et enfants de 6 ans et plus), le fardeau est faible du fait d'un nombre 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 l'enfant et l'adolescent, pour qui les possibilités thérapeutiques, parmi les inhibiteurs de protéase, sont réduites.

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu du fosamprénavir (TELZIR) associé au ritonavir un impact sur la diminution de la morbi-mortalité par rapport à l'association lopinavir-ritonavir, dans la population des enfants et adolescents infectés par le VIH-1, et ce d'autant plus qu'une partie de cette population (enfants de 2 à 6 ans) n'est pas couverte par TELZIR.

La transposabilité des données expérimentales en vraie vie n'est pas assurée compte tenu de la documentation limitée de l'efficacité et de la tolérance dans la population pédiatrique, mais aussi du risque potentiel d'utilisation du fosamprénavir en monothérapie en cas de mauvaise tolérance au ritonavir.

En conclusion, il n'est pas attendu un intérêt de santé publique pour le fosamprénavir (TELZIR) dans cette extension d'indication.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- du nombre limité d'alternatives thérapeutiques en pédiatrie parmi les inhibiteurs de protéase,
- des profils d'efficacité immuno-virologique et de tolérance de l'association fosamprénavir/ritonavir qui semblent comparables à ceux de l'association fixe lopinavir/ritonavir (KALETRA),
- des profils de résistance différents entre l'association fosamprénavir/ritonavir et le lopinavir/ritonavir, ce qui pourrait favoriser l'administration alternative de ces deux produits en cas d'échec virologique.

La Commission considère que TELZIR, en association à de faibles doses de ritonavir, apporte une Amélioration du Service Médical Rendu mineure (ASM IV) dans la prise en charge des adolescents et enfants de 6 ans et plus, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

Les recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ont été actualisées (rapport juillet 2006)².

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

4.3.2. Place du fosamprénavir (TELZIR) dans la stratégie thérapeutique

Le fosamprénavir doit être administré avec de faibles doses de ritonavir et en association à d'autres médicaments antirétroviraux.

Compte tenu des données présentées, l'association fosamprénavir/ritonavir peut constituer une alternative au lopinavir/ritonavir (KALETRA), soit pour les enfants débutant un traitement, soit pour les enfants prétraités intolérants au lopinavir/ritonavir ou en échec virologique, dont le virus est sensible au fosamprénavir/ritonavir (test génotypique de résistance). Les profils de résistance différents entre le lopinavir/ritonavir et le fosamprénavir/ritonavir, pourraient favoriser l'administration alternative de ces deux produits en cas d'échec virologique.

Par rapport à l'association fixe lopinavir/ritonavir, l'administration du fosamprénavir est plus contraignante car il doit être associé obligatoirement à de faibles doses de ritonavir, ce qui nécessite l'administration de 2 spécialités avec un risque potentiel de mésusage (risque d'utilisation du fosamprénavir en monothérapie en cas de mauvaise tolérance au ritonavir).

4.4. Population cible

La population cible est représentée par les adolescents et enfants de 6 ans et plus, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Le nombre d'enfants infectés par le VIH, vivant en France, était estimé à environ 1 500 en 2005, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués³.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir TELZIR dans la population pédiatrique sera plus restreint car son utilisation est limitée aux adolescents et enfants de 6 ans et plus.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et aux posologies de l'AMM.

4.5.1. Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %

² Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

Annexe

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 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

Points forts

- En 2005, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France était estimé à environ 1 500.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH.
- Une centaine d'adolescents sont infectés 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 à l'enfant est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel.

Le groupe d'experts recommande :

- d'initier le traitement pour un seuil de CD4 de 15 p. 100, même en l'absence de tout symptôme clinique (AIIa). Pour certains experts, ce seuil peut être porté à 20 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans (BIII) ;
- de proposer une trithérapie en traitement initial 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 et pour le nelfinavir (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf en cas d'intolérance, de non-observance manifeste ou de choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII). La notion de « centre de référence accrédité » n'existant pas en France, contrairement à d'autres pays européens, une réflexion à ce sujet devrait être engagée ;
- 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) ;
- 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).

Quel traitement initial ?

- 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 (AIIa).

L'impossibilité à ingérer les différentes formes galéniques de lopinavir/r peut conduire à proposer le nelfinavir.

L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation et/ou si le nelfinavir a été choisi (AIIa). Le risque d'allergie grave à l'abacavir doit être pris en compte et anticipé avec l'enfant et sa famille.

- 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).