

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

AGENERASE 50 mg, capsule molle B/480

AGENERASE 150 mg, capsule molle B/240

AGENERASE 15 mg/ml, solution orale, flacon de 240 ml et 1 mesurette de 20 ml

Laboratoire GLAXOWELLCOME

Amprenavir

Date de l'AMM : 20 octobre 2000

Prescription initiale hospitalière annuelle

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Amprénavir

Originalité :

Il s'agit d'un nouvel inhibiteur de protéase indiqué en traitement de deuxième intention.

Propriétés pharmacodynamiques :

L'amprénavir est un inhibiteur compétitif de la protéase du VIH. Il bloque la capacité de la protéase virale à cliver les polyprotéines précurseurs nécessaires à la réplication virale.

Le profil de résistance observé en pratique clinique avec l'amprénavir est différent de celui observé avec les autres inhibiteurs de protéase. En cohérence avec les études *in vitro*, le développement d'une résistance à l'amprénavir durant son utilisation en traitement est, dans la plupart des cas, associé à la mutation I50V.

Cependant, en pratique clinique, on a pu également observer trois mécanismes possibles responsables du développement de résistances à l'amprénavir. Ceux-ci impliquent les mutations I54L/M ou V321+I47V ou, rarement, la mutation I84V. Chacun de ces quatre profils génotypiques produit des virus présentant une sensibilité réduite à l'amprénavir, une certaine résistance croisée au ritonavir, tout en restant sensible à l'indinavir, au nelfinavir et au saquinavir.

De nombreuses souches résistantes aux inhibiteurs de protéase *in vitro*, ainsi que des souches cliniques présentant des mutations multiples de résistance aux inhibiteurs de protéase restent sensibles à l'amprénavir.

Le nombre total des mutations de la protéase, quel que soit leur type, présentes au moment d'une modification du traitement, est également corrélé à la réponse au traitement chez des patients préalablement traités par inhibiteurs de protéase.

Poursuivre un traitement par inhibiteur de protéase pour lequel le patient est en échec augmente significativement le nombre de mutations clés entraînant des résistances aux inhibiteurs de protéase. Il est recommandé de suspendre précocement un traitement inefficace afin de limiter l'accumulation de multiples mutations qui peuvent être préjudiciables à un traitement de sauvetage ultérieur.

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'amprénavir en monothérapie du fait du risque d'apparition rapide de virus résistants.

Les résistances croisées entre l'amprénavir et les inhibiteurs de la transcriptase inverse sont peu probables, leurs cibles enzymatiques étant différentes.

Propriétés pharmacocinétiques et interactions médicamenteuses

L'amprénavir est principalement métabolisé au niveau hépatique par le cytochrome CYP3A4. Par conséquent, les médicaments qui utilisent cette même voie métabolique ou qui modifient l'activité du cytochrome CYP 3A4 peuvent entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques de l'amprénavir. De la même façon, l'amprénavir peut également modifier les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments qui suivent cette voie métabolique.

Inhibiteurs de protéase

Indinavir, saquinavir, nelfinavir : Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Ritonavir : En cas de co-administration chez l'adulte, les posologies de ces deux médicaments devront être réduites. Les schémas posologiques suivants : 600 mg d'amprénavir deux fois par jour + 100 mg de ritonavir deux fois par jour, sont utilisés dans la pratique clinique chez l'adulte. Aucune recommandation posologique ne peut être faite en cas d'administration d'Agenerase solution buvable avec un autre inhibiteur de protéase.

Inhibiteurs nucléosidiques

Zidovudine, lamivudine, abacavir: Aucun ajustement posologique de ces deux médicaments n'est nécessaire en cas de co-administration.

Inhibiteurs non nucléosidiques

Efavirenz : une diminution d'environ 40% des C_{max} , AUC et C_{min} de l'amprénavir a été observée lorsque l'efavirenz est associé à l'amprénavir chez l'adulte. Si efavirenz est co-administré avec amprénavir et ritonavir, des posologies réduites de ritonavir et d'amprénavir devront être utilisées.

La co-administration d'efavirenz avec amprénavir et saquinavir n'est pas recommandée.

(Se référer au résumé des caractéristiques du produit).

Indication :

Agenerase est indiqué, en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients adultes et des enfants âgés de plus de 4 ans infectés par le VIH-1, ayant déjà reçu un traitement avec inhibiteur de protéase. Le choix d'un traitement par Agenerase devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

Chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de protéase, Agenerase s'est révélé moins efficace que l'indinavir.

L'utilisation d'Agenerase n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement pré-traités par inhibiteurs de protéase.

Posologie :

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Les patients devront être informés de l'importance de se conformer à la posologie recommandée.

Agenerase est administré par voie orale et peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Agenerase est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants ou les adultes ne pouvant pas avaler les capsules. La solution buvable d'amprénavir a une biodisponibilité inférieure de 14 % à celle des capsules molles. De ce fait, les posologies d'Agenerase capsule molle et solution buvable ne sont pas transposables au mg équivalent.

Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus (poids corporel > 50 kg) : la posologie recommandée pour Agenerase capsule molle est de 1200 mg deux fois par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

Chez l'adulte, en cas de co-administration avec le ritonavir, il est recommandé de réduire la posologie d'amprénavir (600 mg deux fois par jour), avec administration de ritonavir à faibles doses (100 à 200 mg deux fois par jour). Si le traitement comprend de l'efavirenz, une attention particulière devra être portée aux interactions pharmacocinétiques, et les posologies des médicaments devront être adaptées en conséquence.

Enfants (4 à 12 ans) et patients pesant moins de 50 kg : la posologie recommandée d'Agenerase capsule molle est de 20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, sans excéder la dose maximale de 2400 mg par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

Patients de 4 ans et plus dans l'incapacité d'avaler des capsules : la posologie recommandée d'AGENERASE solution buvable est de 17 mg (1,1 ml) /kg trois fois par jour sans excéder la dose maximale de 2800 mg par jour, en association à d'autres antirétroviraux.

A ce jour, les interactions pharmacocinétiques entre Agenerase et de faibles doses de ritonavir ou d'autres inhibiteurs de protéase n'ont pas été étudiées chez les enfants. Par conséquent, de telles associations doivent être évitées chez les enfants.

Enfants de moins de 4 ans : Agenerase n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans.

Sujets âgés, Insuffisants rénaux, Insuffisants hépatiques : se référer au Résumé des Caractéristiques du produit

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique

A : Médicaments à action directe sur le virus
E : Inhibiteur de protéase
05 : Amprenavir

Classement dans la nomenclature ACP

J : Antiinfectieux
C5 : Sida
P1 : Antirétroviraux
P1-1 : Antiprotéase

J : Antiinfectieux
C3 : Infections virales
P1 : Antiviraux
P1-1 : Antiviraux indiqués principalement dans le traitement des
Infections liées au VIH
P1-1-1 : Antirétroviraux
B : Antiprotéases

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique (en association à d'autres antirétroviraux)

Médicaments de comparaison (inhibiteurs de protéase indiqués en 1^{ère} ou 2^{ème} intention)

CRIXIVAN 200 mg, 400 mg, gélules
FORTOVASE 200 mg, capsules molles
INVIRASE 200mg gélules
NORVIR 80 mg/ml, solution buvable
NORVIR 100 mg capsules molles
VIRACEPT 50 mg/g, poudre orale
VIRACEPT 250 mg, comprimés

Médicaments à même visée thérapeutique :

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :
RETROVIR, VIDEX, HIVID, EPIVIR, ZERIT, ZIAGEN (collectivités), COMBIVIR (association zidovudine et lamivudine)

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :
VIRAMUNE, SUSTIVA

Evaluation concurrentielle (posologies AMM)

- . Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment :
 - le premier en nombre de journées de traitement : VIRACEPT comprimés B/ 270

(données D.H.O.S. 2^{ème} trimestre 2000)

- le plus économique en coût de traitement journalier : CRIXIVAN 400 mg, gélules B/ 180
- le dernier inscrit : FORTAVASE 200 mg, capsules molles B/ 180

Sources : Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

I - Patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de protéase, mais préalablement traités par analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse (n = 504),

L'amprénavir s'est révélé moins efficace que l'indinavir, en association avec des analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Pourcentage de patients avec une charge virale VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines :

- 30% dans le bras amprénavir
- 46 % dans le bras indinavir (données manquantes ou arrêts prématurés de traitement considérés comme des échecs c'est-à-dire charge virale $\geq$ 400 copies/ml).

II - Patients préalablement traités par inhibiteurs de protéase

II-1 Essais d'un traitement de sauvetage après échec thérapeutique

- Etude comparant des stratégies de traitement comprenant :

Des associations incluant deux inhibiteurs de protéase versus une association incluant un inhibiteur de protéase et un placebo.

Les patients infectés par le VIH-1 ont reçu, au préalable, au moins 16 semaines de traitement par inhibiteur de protéase et ont une valeur de l'ARN VIH plasmatique $\geq$ 1000 copies/ml.

Critère principal d'efficacité : mesure de l'ARN VIH plasmatique < 200 copies/ml à 24 semaines.

Résultats obtenus dans les différents groupes :

- Abacavir/efavirenz/ adéfovir/amprénavir+ saquinavir= 34 % (n=116)
- Abacavir/efavirenz/ adéfovir/amprénavir + indinavir = 36 % (n=69)
- Abacavir/efavirenz/ adéfovir/amprénavir + nelfinavir = 34 % (n=139)
- Abacavir/efavirenz/ adéfovir/amprénavir + placebo = 23 % (n=157)

- Essai ouvert chez 101 patients lourdement prétraités (au moins 20 semaines avec IP) en impasse thérapeutique ayant reçu un traitement de sauvetage : Abacavir + amprénavir + efavirenz
A 48 semaines, 23 % des patients avaient une CV < 400 copies /ml.

II-2 Essai Narval (bénéfice virologique des traitements guidés par les tests de résistance)

541 patients en échec d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase et ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/ml ont été randomisés en trois bras, le changement de traitement était fondé soit sur les résultats

- du test phénotypique
- du test génotypique
- sur la base des données cliniques et thérapeutiques (bras contrôle).

En intention de traiter, la proportion de patients ayant une charge virale inférieure à 200 copies /ml aux semaines 12 et 24 était significativement plus élevée dans le bras génotype que dans le bras phénotype et le bras contrôle alors qu'elle n'était pas différente entre le bras phénotype et le bras contrôle .

Cet essai montre un bénéfice virologique à court terme lorsque le traitement est guidé par les tests de résistance.

III - Essais en pédiatrie

Chez des enfants n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de protéase, une diminution de la valeur médiane de la charge virale VIH-1 supérieure à 1 log₁₀ copies/ml et une amélioration du statut immunitaire (pourcentage de CD4) ont été rapportées à 24 semaines de traitement.

Les résultats préliminaires de deux études pédiatriques réalisées avec la solution buvable d'amprénavir et/ou les capsules molles chez 268 enfants lourdement prétraités, âgés de 2 à 18 ans, indiquent que l'amprénavir est un traitement antirétroviral efficace chez l'enfant.

Tolérance

Les effets indésirables imputés comme liés à Agenerase sont : troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées et paresthésies buccales ou péri-buccales.

La majorité des effets indésirables associés au traitement par Agenerase a été d'intensité légère à modérée, de survenue précoce et a rarement nécessité la modification du traitement. Pour beaucoup d'entre eux, l'imputabilité n'a pas pu formellement distinguer la responsabilité du traitement de celle de l'évolution de l'infection par le VIH et des traitements associés.

Les éruptions cutanées (érythémateuses ou maculopapulaires, avec ou sans prurit) ont été d'intensité légère à modérée. Un taux plus élevé d'éruptions cutanées a été rapporté lorsque amprénavir était associé à efavirenz.

Les symptômes liés à une redistribution anormale de la masse graisseuse ont été peu fréquents.

Des anomalies biologiques (élévation des transaminases, hypertriglycémie....) ainsi que des lipodystrophies n'ont été que peu fréquemment observées avec l'amprénavir.

Conclusion

Les données issues de plusieurs études cliniques indiquent que les traitements incluant de l'amprénavir peuvent s'avérer efficaces chez les patients préalablement traités par d'autres inhibiteurs de protéase. Les études de corrélation entre le profil de résistance virale et l'efficacité du traitement soutiennent l'intérêt des tests de résistance pour choisir le traitement le plus approprié.

L'utilisation de l'amprénavir n'a pas été suffisamment étudiée chez les patients lourdement pré-traités par inhibiteurs de protéase.

Service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important en traitement de 2^{ème} intention dans une population limitée .

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Agenerase présente les caractéristiques suivantes :

- un profil de résistance différent de celui des autres inhibiteurs de protéase permettant son utilisation chez des patients prétraités par inhibiteurs de protéase.
- un profil de tolérance avec des effets,
 - à court terme peu fréquents engendrant rarement un arrêt de traitement
 - semblant entraîner moins d'anomalies glucido- lipidiques et de lipodystrophies
- une possibilité de prise en charge des enfants infectés par le VIH à partir de l'âge de 4 ans par une forme galénique adaptée
- une efficacité limitée en 2^{ème} ou 3^{ème} intention chez les patients préalablement traités par d'autres inhibiteurs de protéase.
- une administration de 8 capsules au minimum par jour, (en association au ritonavir)

En conséquence AGENERASE capsule molle et AGENERASE solution orale représentent pour un groupe limité de patients une amélioration du service médical rendu modeste (niveau III) par rapport aux autres inhibiteurs de protéases .

Stratégie thérapeutique recommandée

Cet inhibiteur de protéase, de par son profil de résistance (résistances croisées limitées avec les autres antiprotéases), peut représenter une option thérapeutique dans certaines situations identifiées sur la base des données de résistance. Sur la base des données pharmacocinétiques l'association amprénavir 600 mg 2 fois/ jour et ritonavir 100 mg 2 fois/ jour est recommandée compte tenu de son impact sur l'amélioration potentielle de l'observance .

Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ mise à jour 2000 du rapport 1999 (Initiation d'un traitement antirétroviral - Gestion médicale d'un traitement virologiquement efficace - Recommandations en cas d'échec virologique)

Analyse des données épidémiologiques (Sources : Rapport Delfraissy 2000 et données DMI2 de la DHOS)

Selon les données épidémiologiques du rapport sur l'infection par le VIH :

- le nombre de personnes séropositives pour le VIH (VIH+) et prises en charge en France est estimé entre 81 000 et 102 800
- le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA est estimé (au 31 décembre 1999) à environ 21 000 à 23 000

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour l'année 2000 est de 1 566, contre environ 1 500 en 1999 et 1 800 en 1998. On observe donc pour la première année une stabilisation des nouveaux cas de SIDA.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des patients, les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS) pour le second trimestre 2000, indiquent que :

- 87,6% des patients VIH+ pris en charge à l'hôpital reçoivent un traitement
- 70,9% des patients traités sont sous trithérapie,
- 14,6% des patients traités sont sous quadrithérapie
- 2,2% des patients traités sont sous plus de 4 médicaments
- 49% des patients traités sont sous antiprotéase(s), dont 82% sous une antiprotéase et 18% sous deux antiprotéases
- 5,6% des patients sont en échec thérapeutique (taux de CD4 < 200 mm³ et charge virale > 30 000 copies/ml)

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%