

AVIS DE LA COMMISSION

21 juillet 2004

TELZIR 700 mg, comprimés pelliculés, flacon de 60
TELZIR 50mg/ml suspension buvable flacon 225 ml

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

fosamprenavir calcium

Liste : liste I

Conditions de prescription et de délivrance :
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle
Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 12 juillet 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

fosamprenavir calcium

1.2. Originalité

Inhibiteur de protéase, le fosamprénavir est la prodrogue de l'amprénavir, principe actif de la spécialité AGENERASE.

1.3. Indications

TELZIR associé à de faibles doses de ritonavir et à d'autres antirétroviraux est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type I (VIH-1).

Chez les patients modérément prétraités par antirétroviraux, TELZIR associé à de faibles doses de ritonavir ne s'est pas montré aussi efficace que l'association lopinavir / ritonavir.

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.

1.4. Posologie

TELZIR ne doit être administré qu'avec de faibles doses de ritonavir (utilisé comme agent potentialisateur de la pharmacocinétique de l'amprénavir) et en association à d'autres médicaments antirétroviraux.

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

TELZIR (fosamprénavir) est une pro-droque de l'amprénavir et ne doit pas être co-administré avec d'autres médicaments contenant de l'amprénavir.

Tous les patients devront être informés de l'importance de bien respecter le schéma posologique recommandé.

Adultes (âgés de 18 ans et plus)

Chez les patients n'ayant jamais été traités par antirétroviraux et chez les patients prétraités, la posologie recommandée est de 700 mg de fosamprénavir deux fois par jour, associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour, et à d'autres antirétroviraux.

Il convient d'être prudent si les doses recommandées de fosamprénavir et de ritonavir décrites ci-dessus sont dépassées.

Enfants (< 12 ans) et adolescents âgés de 12 ans à 17 ans

La tolérance et l'efficacité de TELZIR associé au ritonavir n'ont pas encore été établies dans ces populations de patients. Par conséquent, tant que ces données ne sont pas disponibles, cette association ne doit pas être administrée chez les patients de cette tranche d'âge.

Insuffisant rénal et Insuffisant hépatique : se référer au RCP

TELZIR est également disponible sous forme de suspension buvable pour les adultes ne pouvant pas avaler des comprimés.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2004

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
E	:	Inhibiteurs de protéase
07	:	fosamprénavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
- indinavir (CRIXIVAN gélules) : indication chez l'adulte et l'enfant > 4 ans
- nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans
- saquinavir (INVIRASE gélules) : indication chez l'adulte
- saquinavir (FORTOVASE capsules) : indication chez l'adulte
- lopinavir associé à ritonavir (KALETRA) chez l'adulte et enfant > 2 ans
- ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, son utilisation est réservée à l'association avec ces médicaments depuis quelques années.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : KALETRA capsules

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de traitements associés

Les derniers inscrits : KALETRA capsules molles et solution buvable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :
abacavir (ZIAGEN comprimés et solution buvable) –
didanosine (VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable) –
stavudine (ZERIT gélules et solution buvable) –
zalcitabine (HIVID comprimés) –
zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable) –
lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable) –
abacavir - lamivudine - zidovudine (TRIZIVIR comprimés)-
lamivudine - zidovudine (COMBIVIR comprimés).

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux
névirapine (VIRAMUNE) comprimés et solution buvable (à partir de 2 mois)
efavirenz (SUSTIVA) gélules et solution buvable (à partir de 3 ans)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier clinique comporte notamment deux études comparatives :
.chez les patients naïfs de traitement (étude APV30002)
.chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (étude APV 30003)
et une étude non comparative chez des patients lourdement prétraités (APV40003)

Etude APV30002 (patients naïfs de traitement)

- Objectif : étude de non infériorité randomisée, ouverte comparant l'efficacité de fosamprénavir / ritonavir en 1 prise par jour au nelfinavir en 2 prises par jour et en association à 2 inhibiteurs nucléosidiques : lamivudine et abacavir
- les patients ont été répartis en 2 groupes :
Groupe 1 (N=322):
fosamprénavir (1400 mg)/ ritonavir (200 mg) en une prise par jour En association à abacavir (300 mg, deux fois par jour) et lamivudine (150 mg, deux fois par jour)
Groupe 2 (N=327):
nelfinavir (1250 mg) administré deux fois par jour en association à abacavir (300 mg, deux fois par jour) et lamivudine (150 mg, deux fois par jour).

A l'inclusion,

- le taux médian de CD4 était dans les deux bras de traitement de 170 cellules/mm³
- la médiane de la charge virale était de 4,78 log₁₀ (soit environ 50 000 copies/ml)

- Critère de jugement principal :
pourcentage de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines . La limite inférieure de l'intervalle de confiance a été fixée à -12 % (borne de non infériorité).
- Résultats sur les analyses en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP)

Pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml :

	Fosamprénavir/ ritonavir 1 prise/j % (n/N)	Nelfinavir 2 prises/jour % (n/N)	Différence Stratifiée	IC95%
Per Protocole	95 (215/226)	91 (215/237)	4%	(0%, 9%)
ITT (RD=F)	69 (221/322)	68 (221/327)	1%	(-6%,8%)

RD = rebond/arrêt
F= échec

A 48 semaines, la non infériorité de fosamprénavir/ritonavir en 1 prise par jour par rapport au nelfinavir en 2 prises par jour a été démontrée sur le pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml .

La démonstration de l'efficacité versus nelfinavir dans cette population a été fondée sur une étude en ouvert.

Une autre étude clinique est en cours de réalisation pour renforcer la démonstration de l'efficacité de ce médicament dans cette population.

Par prudence, pour une prise en charge thérapeutique optimale, une posologie de fosamprénavir/ritonavir en 2 prises par jour permettant une augmentation des concentrations résiduelles d'amprénavir est recommandée.

Etude APV30003 (patients modérément prétraités par inhibiteurs de protéase) :

- Objectif : étude de non infériorité randomisée, ouverte chez des patients modérément prétraités par des antirétroviraux en échec virologique (d'un ou deux inhibiteurs de protéase) comparant l'efficacité de :
 - . fosamprénavir associé à ritonavir 1 prise par jour
 - fosamprénavir associé à ritonavir 2 prises par jour
 - . lopinavir / ritonavir (2 prises par jour)
 en association à au moins un analogue nucléosidique

les patients sont répartis en 3 groupes :

Groupe 1 (N= 105):

fosamprénavir (1400 mg) et ritonavir (200 mg) 1 fois par jour

Groupe 2 (N= 107) :

fosamprénavir (700 mg) et ritonavir (100 mg) 2 fois par jour

Groupe 3 (N= 103) :

lopinavir 400 mg /ritonavir 100 mg (KALETRA) 2 fois par jour

- A l'inclusion,
Tous les patients avaient échappé à un traitement antérieur incluant un inhibiteur de protéase. La majorité des patients inclus était modérément prétraitée par antirétroviraux .

Les durées médianes d'exposition aux analogues nucléosidiques étaient de,
 . 257 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir/ ritonavir 2 fois par jour
 . 210 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir.

Les durées médianes d'exposition aux inhibiteurs de protéase étaient de,
 .149 semaines pour les patients recevant l'association fosamprénavir/ ritonavir deux fois par jour
 .130 semaines pour les patients recevant l'association lopinavir / ritonavir

- Critère de jugement principal : baisse de la charge virale de l'ARN VIH-1 mesurée par l'aire moyenne sous la courbe.
La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence de la charge virale entre les groupes 2 et 3 (groupes à 2 prises par jour) a été fixée à 0,5 $\log_{10}$

- Résultats en intention de traiter (ITT) et per protocole (PP) à 48 semaines :

Valeurs ($\log_{10}$ copies/ml) de baisse de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) moyenne exprimée par l'aire sous la courbe (AAUCMB), par strate de randomisation

Strate de charge virale Plasmatique (ARN VIH-1)	FOS/RTV 2 fois/jour N = 107 Moyenne (n)	LPV/RTV 2 fois/jour N = 103 Moyenne (n)	Différence moyenne (97,5 % IC) FOS/RTV 2 fois/jour versus LPV/RTV 2 fois/jour
(population en ITT)			
1000 à 10 000 copies/ml	-1,53 (41)	-1,43 (43)	-0,104 (-0,550 ; 0,342)
10 000 à 100 000 copies/ml	-1,59 (45)	-1,81 (46)	-0,216 (-0,213 ; 0,664)
> 100 000 copies/ml	-1,38 (19)	-2,61 (14)	-1,232 (0,512 ; 1,952)
<u>Population totale</u>			
ITT	-1,53 (105)	-1,76 (103)	0,244 (-0,047 ; 0,536)
Per protocole	-1,79 (72)	-1,95 (73)	0,153 (-0,163 ; 0,470)

FOS/RTV : fosamprénavir avec ritonavir
 LPV/RTV : lopinavir / ritonavir

Bien que, dans la population en per protocole la limite supérieure de l'intervalle de confiance (de la différence de la charge virale entre les 2 groupes) soit inférieure à la borne fixée, la non infériorité de fosamprénavir/ritonavir en 2 prises par jour par rapport à lopinavir/ritonavir n'est pas démontrée sur la baisse de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) moyenne à 48 semaines compte tenu du résultat obtenu dans la population en ITT.

- Etude APV 40003 (patients lourdement prétraités par inhibiteurs de protéase) :

Cette étude ouverte a analysé l'efficacité de fosamprénavir/ritonavir chez 148 patients dont 39 patients évaluable à 16 semaines :

13 patients en 1 prise par jour
26 patients en 2 prises par jour

Seuls 23 patients recevaient un inhibiteur de protéase à l'inclusion et associé au ritonavir chez 17 patients .

Le protocole de cette étude non-comparative et le faible effectif, rendent aléatoire l'interprétation des données.

Les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'association fosamprénavir / ritonavir chez les patients lourdement prétraités notamment par IP.

3.2 Résistance

Patients naïfs de traitement :

Une évaluation a été réalisée chez des patients en échec virologique ou en cours de réplication virale dans l'étude APV30002. Il n'y a pas eu d'apparition de résistance virale génotypique ni phénotypique à l'amprénavir chez 32 patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, et recevant 1400 mg de fosamprénavir associés à 200 mg de ritonavir une fois par jour.

Un pourcentage significativement plus élevé de patients traités par nelfinavir a développé des mutations primaires et/ou secondaires sur la protéase [nelfinavir : 27/54 (50 %)] ($p < 0,001$)

Patients prétraités par inhibiteur de protéase :

- Etude AVP30003

Le développement de résistance à l'amprénavir a été détecté sur des souches virales de patients prétraités par inhibiteur de protéase, en échec virologique ou en cours de réplication virale, et recevant :

. 1400 mg de fosamprénavir associé à 200 mg de ritonavir une fois par jour, ou
. 700 mg de fosamprénavir associé à 100 mg de ritonavir deux fois par jour.

Résultats :

Pourcentage de patients ayant acquis des mutations primaires et/ou secondaires sur la protéase :

58 % (19/33) dans le bras fosamprénavir / ritonavir
25 % (7/28) dans le bras lopinavir / ritonavir

Les mutations suivantes associées à une résistance à l'amprénavir se sont développées seules ou en association : V321, M461/L, 147V, 150V, 154L/M et 184V.

- Une analyse de la résistance génotypique de souches virales provenant de 1000 patients ayant une résistance virale sous traitement a été réalisée à la Pitié-Salpêtrière.
63.6% des souches intermédiaires/résistantes à lopinavir/ritonavir(KALETRA) restent sensibles à l'association amprénavir-ritonavir.

Amprénavir-ritonavir et lopinavir/ritonavir ont un profil de résistance très différent des autres IP avec respectivement 82% et 58% de souches sensibles après 5 lignes de traitement (au lieu de 20% de souches sensibles à indinavir et saquinavir boosté et moins de 10% pour nelfinavir)
Cependant, la corrélation, entre la résistance génotypique des souches virales et l'évolution en terme d'efficacité virologique en fonction de l'inhibiteur de protéase utilisé, n'est pas établie dans les données fournies.

Résistance croisée :

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de déterminer un seuil phénotypique cliniquement pertinent pour l'association fosamprénavir / ritonavir.

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

3.3 Effets indésirables

Le profil des effets indésirables a été similaire dans les 2 études que ce soit chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux (étude APV30002) ou chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase (posologie en deux prises par jour(étude APV30003).

La fréquence des effets indésirables a été calculée sur la base des effets indésirables d'intensité au minimum modérée (grade 2 ou plus).

Les effets indésirables, ayant un lien de causalité possible avec TELZIR, les plus fréquemment rapportés (survenus chez au moins 1 % des patients) au cours des deux études réalisées chez l'adulte ont été les suivants :

Classe organe	Effet indésirable	Fréquence
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, sensations vertigineuses	Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Diarrhée	Très fréquent ($\geq 1/10$)
	Selles molles, nausées, vomissements, douleurs abdominales	Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Eruption cutanée	Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)
<i>Troubles généraux et du site d'administration</i>	Fatigue	Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

3.2. Conclusion

Efficacité (réponse virologique) :

- dans l'étude réalisée chez des patients naïfs de traitement , l'efficacité de fosamprénavir (TELZIR) associé à ritonavir n'a pas été inférieure à celle de nelfinavir (VIRACEPT) sur le pourcentage de patients ayant une charge virale ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines
- dans l'étude réalisée chez des patients modérément prétraités par inhibiteurs de protéase, la non infériorité de l'efficacité de fosamprénavir (TELZIR) associé à ritonavir n'a pas été démontrée par rapport à celle de lopinavir/ritonavir (KALETRA) sur la baisse de la charge virale plasmatique (ARN VIH-1) moyenne exprimée par l'aire sous la courbe à 48 semaines.
- les données sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de l'association fosamprénavir / ritonavir chez les patients lourdement prétraités.
- aucune étude n'a été réalisée chez l'enfant.

Effets indésirables :

Le profil de tolérance a été comparable :

- à celui du nelfinavir (VIRACEPT) chez les patients naïfs de traitement
- à celui de lopinavir/ritonavir (KALETRA) chez les patients modérément prétraités par inhibiteurs de protéase

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.

Cette spécialité est un médicament de première et de deuxième intention.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses

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

4.2. Amélioration du service médical rendu

Chez les patients **adultes** naïfs de traitement, (fosamprénavir)TELZIR associé au ritonavir présente par rapport au nelfinavir (VIRACEPT) les caractéristiques suivantes :

- une efficacité non inférieure
- un profil de tolérance comparable
- un profil de résistance différent
- un schéma d'administration simplifié (4 comprimés au lieu de 9 comprimés par jour)

En conséquence chez les patients **adultes** naïfs de traitement, (fosamprénavir)TELZIR associé au ritonavir, présente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au nelfinavir (VIRACEPT) compte tenu de son profil de résistance plus favorable et de son schéma d'administration simplifié.

Chez les patients **adultes** modérément prétraités par inhibiteurs de protéase, (fosamprénavir)TELZIR associé au ritonavir présente les caractéristiques suivantes :

- un profil de résistance, différent de celui des autres inhibiteurs de protéase lui permettant d'être utilisé chez les patients prétraités par inhibiteurs de protéase
- un schéma d'administration simplifié par rapport à l'amprénavir (AGENERASE) (4 comprimés au lieu de 10 capsules par jour) de nature à favoriser l'observance et qui pourrait réduire les risques d'échec thérapeutique

En conséquence, et malgré l'absence d'étude comparative, la Commission estime que TELZIR présente une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) dans la stratégie actuelle de prise en charge de cette pathologie chez les patients **adultes** modérément prétraités par inhibiteurs de protéase.

Par ailleurs, la Commission souligne en l'état actuel du dossier que (fosamprénavir)TELZIR ne bénéficie pas d'indication en pédiatrie.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents ARV à court et moyen terme ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer				
2 IN	+	1 INN	ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir Lamivudine ⁽¹⁾ ou + ou Didanosine Emtricitabine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Autres choix possibles				
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR)				

(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.

(2) Il existe des risques de survenue d'événements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.

(3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.

(4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.

(5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'efavirenz.

(6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.

(7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de

simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

b) Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles.

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de difficultés d'observance du traitement.

En cas de persistance d'une réplication virale au-delà de 5 000 copies/ml à 3 mois, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant des dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule). Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de rebond de la charge virale après une période d'indéteçtabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée (> 5 0000 copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance. On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse (< 5 0000 copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de 2 log₁₀) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ ; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le changement de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

4.3.2 Place de TELZIR dans la stratégie thérapeutique

TELZIR fait partie des inhibiteurs de protéase utilisés dans le cadre d'associations d'antirétroviraux recommandées en première intention.

TELZIR peut être utilisé dans les situations d'échec thérapeutique, en particulier chez les patients modérément prétraités.

4.4. Population cible

Les données de surveillance établies à partir des fiches de notification reçues à l'Institut de Veille Sanitaire permettent d'estimer entre 23 700 et 26 100 le nombre de personnes vivantes atteintes du sida au 31 décembre 2001.

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ 1 600. Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par millions d'habitants est de 28,3 en France Métropolitaine et de 110,9 dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

La prévalence de l'infection par le VIH établie à partir de modélisations des enquêtes PREDAV et PREVAGEST serait de l'ordre de 70 000 à 127 000 cas. En 2001, 4 500 à 5 000 personnes ont découvert leur séropositivité (InVS, 2002). Selon les données les plus récentes, l'estimation du nombre de personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est de 67 000 à 80 000 (GTNDO, INSERM EMI 0214).

Le choix d'un traitement antirétroviral tient compte de nombreux facteurs liés au patient (évolutivité de l'infection, sensibilité génotypique, antériorité thérapeutique, observance attendue) et aux caractéristiques des médicaments antirétroviraux (effets indésirables, interactions pharmacocinétiques). La complexité de ce choix motive une approche pragmatique basée sur des données d'usage pour estimer la population cible de ces médicaments.

La Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (BDHF-Vih) issue du DMI2 comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 Centres d'informations et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH); les données de 40 235 patients inclus dans cette base (représentant environ 50% de la file hospitalière) ont été exploitées au cours de l'année 2002 par l'INSERM EMI 0214 (D. Costagliola - M. Mary-Krause).

Au 4^{ème} trimestre 2002 :

- 81% des patients infectés par le VIH sont traités
- environ 29% des patients reçoivent une thérapie antirétrovirale comportant un inhibiteur de protéase.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 20 500 à 37 000 patients la population cible des inhibiteurs de protéase.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à 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 l'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement :100 %