



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

12 avril 2006

APTIVUS 250 mg, capsule molle

Flacon 120 capsules : 369 252-4

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH

tipranavir

liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 25/10/2005

AMM octroyée sous conditions exceptionnelles compte tenu du manque de données long terme (48 semaines) pour les 2 essais de phase III sur l'efficacité et la tolérance

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Tipranavir

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH-I (inhibiteur non peptidique).

1.3 Indications

APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association à d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

Cette indication est basée sur les résultats de deux essais de phase III, conduits chez des patients lourdement prétraités (ayant reçu auparavant en médiane 12 antirétroviraux) présentant des virus résistants aux inhibiteurs de la protéase (voir les détails du profil de résistance à l'inclusion des patients infectés par le VIH dans la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

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.

1.3. Posologie

APTIVUS doit toujours être administré avec du ritonavir à faible dose en tant que « booster » pharmacocinétique et en association à 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 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.

Adultes :

La dose recommandée d'APTIVUS est de 500 mg, co-administrée avec 200 mg de ritonavir (ritonavir à faible dose), deux fois par jour.

Nourrissons, enfants et adolescents : La tolérance et l'efficacité d'APTIVUS dans cette population n'ont pas encore été établies

Les capsules molles d'APTIVUS, co-administrées avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises avec de la nourriture.

Insuffisance hépatique :

Tipranavir est métabolisé par le foie. 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 ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées.

Insuffisance rénale : cf. le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP).

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J : ANTIINFECTIONNELS GÉNÉRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
J05 : ANTIVIRAUX À USAGE SYSTÉMIQUE
J05A : ANTIVIRAUX À ACTION DIRECTE
J05AE : INHIBITEURS DE PROTÉASE

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 avec posologie adulte* :

- 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 ≥ 3 ans
- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale, indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
- saquinavir : FORTOVASE capsules molles, indication chez l'adulte
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules, indication chez l'adulte et l'adolescent
- lopinavir associé à ritonavir : KALETRA, indication chez l'adulte et enfant > 2 ans
- fosamprenavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable, indication chez l'adulte
- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte

- ritonavir : NORVIR capsules molles et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.

* les indications de ces inhibiteurs de protéase ne sont pas superposables à celle de la spécialité APTIVUS

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

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

- Inhibiteurs non nucléosidiques (INN) de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

- névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable
- efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable

- Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

- ténofovir : VIREAD comprimés

- Inhibiteurs nucléosidiques (IN) 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
- emtricitabine : EMTRIVA gélules et solution 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 : KIVEXA comprimés
- abacavir - lamivudine - zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- lamivudine - zidovudine : COMBIVIR comprimés.

- Inhibiteur nucléosidique (IN) et nucléotidique de la transcriptase inverse

emtricitabine – ténofovir : TRUVADA comprimés

- Inhibiteur de fusion :

enfuvirtide (FUZEON pour suspension injectable)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1 Efficacité

Le dossier clinique comporte 2 études comparatives (RESIST-1 et RESIST-2) chez des patients VIH positifs pré-traités par les trois classes d'antirétroviraux. Les résultats des 2 études ont été présentées sous forme poolée.

Ces études ont évalué, en association à d'autres antirétroviraux (traitement de base optimisé*), l'efficacité et la tolérance d'APTIVUS co-administré avec le ritonavir à faible dose par rapport à celles d'un comparateur comportant un inhibiteur de protéase co-administré avec le ritonavir à faible dose.

Avant la randomisation, ont été réalisées :

- une analyse génotypique des virus de tous les patients et une interprétation de leur sensibilité aux antirétroviraux .
- une sélection de l'inhibiteur de protéase optimal comparatif parmi l'amprénavir, l'indinavir, le lopinavir ou le saquinavir en fonction du génotype du virus et du passé thérapeutique de chaque patient,
- une optimisation du traitement associé (TBO/ traitement de base optimisé) défini pour chaque patient sur la base des tests de résistance génotypique et des antécédents du patient (avec ou sans enfuvirtide / FUZEON dans le traitement associé).

Lors de la randomisation, une stratification a été réalisée par sous groupes de patients : en fonction :

- du nombre d'antirétroviraux actifs dans le traitement associé de base optimisé (TBO) avec ou sans enfuvirtide
- de la sensibilité ou de la résistance à l'inhibiteur de protéase inclus dans le groupe comparateur

*Les traitements (associés) de base optimisés individuellement (TBO) ont été définis avant la randomisation et ont permis d'obtenir des groupes comparables dans les 2 études, au regard du nombre d'antirétroviraux actifs sélectionnés parmi les inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques et l'enfuvirtide (FUZEON).

Critères d'inclusion :

Patients adultes, infectés par le VIH-1, prétraités par les 3 classes d' antirétroviraux dont au moins 2 inhibiteurs de protéase et en échec d'un traitement contenant un inhibiteur de protéase au moment de l'entrée dans l'étude avec :

- une charge virale $\geq 1\,000$ copies/ml (3 log₁₀ copies/ml).
- un profil génotypique : patients ayant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V ou 90M et pas plus de 2 mutations clés parmi les codons 33, 82, 84 ou 90.

Traitements à l'étude :

- Groupes APTIVUS (N=582) :

APTIVUS a été co-administré avec le ritonavir à faible dose (500mg/200 mg, deux fois par jour), en association à un traitement de base optimisé (TBO).

- Groupes comparateurs (N=577) :

Le traitement comparateur a comporté un inhibiteur de protéase (défini individuellement) co-administré avec le ritonavir à faible dose en association à un TBO.

L'inhibiteur de protéase a été sélectionné parmi le saquinavir, l'amprénavir, l'indinavir ou le lopinavir/ritonavir, avant la randomisation en fonction du génotype du virus et du passé thérapeutique de chaque patient.

La durée de traitement prévue était de 48 semaines (la Commission de la Transparence a évalué les résultats intermédiaires à 24 semaines).

Après la 8^{ème} semaine, les patients des groupes comparateurs présentant une réponse virologique initiale insuffisante (selon un critère prédéfini par le protocole) avaient la possibilité d'arrêter le traitement et de le remplacer par APTIVUS/ritonavir dans une étude de suivi à long terme.

Critère de jugement principal :

Critère composite défini par le pourcentage de patients présentant une diminution confirmée de la charge virale ≥ 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement à 48 semaines.

Critères de jugement secondaires :

Variation de la charge virale (CV) par rapport à l'inclusion,

Pourcentage de patients avec une charge virale indétectable (< 400 et < 50 copies/ml),

Evaluation de la restauration immunitaire (nombre de lymphocytes CD4)

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

1159 patients ont été inclus dans l'analyse intermédiaire des 2 études à 24 semaines.

- Les taux médians plasmatiques d'ARN du VIH-1 étaient de 4,83 log₁₀ copies/ml (intervalle : 2,34 - 6,52) et de 4,82 log₁₀ copies/ml (intervalle 2,01 – 6,76 log₁₀ copies/ml) dans le groupe comparateur.
- Les taux médians de CD4 du groupe APTIVUS à l'inclusion étaient de 155 cellules/mm³ (intervalle : 1-1893 cellules/mm³) et de 158 cellules/mm³ (intervalle :1-1184 cellules/mm³) dans le groupe comparateur.
- Les patients avaient été prétraités par 6 inhibiteurs nucléosidiques, 1 inhibiteur non nucléosidique et 4 inhibiteurs de protéase (valeurs médianes)
- 12% des patients avaient été préalablement traités par enfuvirtide (FUZEON)

- 55,7% des patients ont eu un TBO incluant au moins deux antirétroviraux actifs et 32,4 %, un seul antirétroviral actif. L'enfuvirtide (FUZEON) était associé chez 27,1% dans le groupe APTIVUS et 22,2 % dans le groupe comparateur.

- Les patients présentaient des isolats du VIH-1 avec en moyenne 16 mutations sur le gène de la protéase dont 3 mutations primaires du gène de la protéase (valeur médiane) parmi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V et L90M.
La majorité des patients avaient des mutations associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et aux inhibiteurs non nucléosidiques.

Résultats :

I – Critère principal de jugement : réponse au traitement à 24 semaines (résultats intermédiaires compilés des essais RESIST-1 et RESIST-2) chez les patients pré-traités.

La réponse au traitement est présentée dans le tableau ci-dessous pour l'ensemble de la population (selon l'utilisation d'enfuvirtide ou non)

Nombre et pourcentage de patients présentant une diminution confirmée de la charge virale $\geq$ à 1 log10 par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement à 24 semaines :

Essais RESIST-1 et RESIST-2	APTIVUS		COMPARATEUR*		p
	n (%)	N	n (%)	N	
Population totale					
ITT	240 (41,2)	582	109 (18,9)	577	< 0,0001
PP	166 (44,7)	371	81 (22,5)	360	< 0,0001
-avec enfuvirtide	92 (58,2)	158	33 (25,8)	128	< 0,0001
-sans enfuvirtide	148 (34,9)	424	76 (16,9)	449	< 0,0001

ITT : Population en intention de traiter

PP : Per protocole (r= ritonavir)

* Comparateur inhibiteur de protéase : lopinavir/r 400/100 mg deux fois/jour (n=290), indinavir/r 800/100 mg deux fois/jour (n=20), saquinavir/ritonavir 1000/100 mg deux fois/jour ou 800/200 mg deux fois/jour (n=118), amprénavir/ritonavir 600/100 mg deux fois/jour (n=149)

Les résultats à 24 semaines en termes de réponse virologique sur le critère principal de jugement ont été en faveur d'APTIVUS dans la population totale : l'efficacité virologique du groupe APTIVUS a été statistiquement supérieure à celle du groupe comparateur (un inhibiteur de protéase sélectionné) avec ou sans enfuvirtide inclus dans le traitement associé.

Les résultats à 24 semaines en termes de réponse virologique sur le critère principal de jugement ont été les suivants :

- en fonction du traitement antirétroviral associé

L'efficacité virologique du groupe APTIVUS a été meilleure lorsque le traitement de base associé comportait au moins un antirétroviral auquel le virus était génotypiquement sensible.

- en fonction de l' inhibiteur de protéase sélectionné dans le groupe comparateur :

Dans les sous-groupes définis en fonction de l'inhibiteur de protéase sélectionné dans le groupe comparateur (patients porteurs de souches virales sensibles ou résistantes à l'inhibiteur de protéase sélectionné) :

. L'efficacité virologique d'APTIVUS a été statistiquement supérieure à celle des comparateurs (population totale :patients porteurs de souches sensibles et résistantes à l'inhibiteur de protéase sélectionné)

. L'efficacité virologique d'APTIVUS a été statistiquement supérieure à celle des comparateurs chez les patients porteurs de souches résistantes à l'inhibiteur de protéase sélectionné.

. L'efficacité virologique d'APTIVUS n'a pas été statistiquement supérieure à celle des comparateurs chez les patients porteurs de souches virales sensibles à l'inhibiteur de protéase sélectionné.

II - Critères secondaires de jugement

Les résultats en termes de réponse virologique et immunologique sur les critères secondaires ont été, à 24 semaines, en faveur d'APTIVUS : l'efficacité virologique et immunologique du groupe APTIVUS a été statistiquement supérieure à celle des comparateurs, incluant l'inhibiteur de protéase optimisé sélectionné, dans la population totale sur les critères suivants :

- le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml a été respectivement de 34,2% versus 14,9% ($p<0,0001$)
- le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml a été de 23,9% versus 9,4% ($p<0,0001$).
- la variation médiane de l'ARN du VIH- 1 entre l'inclusion et la dernière valeur à la 24ème semaine, était de -0,80 log10 copies/ml chez les patients recevant APTIVUS/ritonavir versus -0,25 log10 copies/ml ($p<0,0001$).
- la variation médiane du taux de CD4+ entre l'inclusion et la dernière valeur à la 24ème semaine était de +34 cellules/mm3 versus +4 cellules/mm3 ($p<0,0001$).

Des analyses ont évalué l'efficacité virologique selon le nombre de mutations primaires aux inhibiteurs de protéase présentes à l'inclusion (tout changement au niveau des codons de la protéase 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 et 90).

Les taux de réponse ont été diminués si des mutations primaires aux inhibiteurs de protéase au nombre de 5 ou plus étaient présentes.

3.2 Effets indésirables

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec tipranavir/ritonavir ont été des troubles gastro-intestinaux (46,9 % des patients) à type de diarrhée (23,6 %), nausées (15,2 %), vomissements (7,7 %), et douleurs abdominales (5,8 %).

Les autres événements indésirables rapportés chez plus de 5 % des patients ont été les infections du tractus respiratoires haut (16,5 %), la fièvre (9,3 %), de l'asthénie (9,1 %), les céphalées (8,6 %), les infections pulmonaires (7,9 %), les infections virales herpétiques (7,8 %), les infections à Candida (7,4 %), la toux (5,9 %) et les éruptions cutanées (5,3 %).

Les effets indésirables suivants ont été plus fréquemment observés chez les patients inclus dans les groupes APTIVUS que dans les groupes comparateurs : hépatotoxicité, hyperlipidémie, saignements et éruptions cutanées (cf. RCP).

Hépatotoxicité : La fréquence des élévations de transaminases a été plus élevée avec APTIVUS qu'avec les comparateurs.

Après 24 semaines de suivi, la fréquence des anomalies des ALAT et/ou d'ASAT de grade 3 ou 4 a été plus élevée dans le groupe APTIVUS (6,2%) que dans le groupe comparateur (2,5%).

Hyperlipidémie : Des élévations de triglycérides de grade 3 ou 4 sont survenues plus fréquemment dans le groupe APTIVUS (20,8%) que dans le groupe comparateur (11,2%).

17,7 % des patients sont sortis d'essai dans le groupe APTIVUS (dont 17% pour effets indésirables et 3,8% pour échec virologique) versus 60,1% dans le groupe comparateur (dont 8,5% pour effets indésirables et 39,5% pour échec virologique).

Patients co-infectés par l'hépatite B ou C : Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'APTIVUS co-administré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées. APTIVUS doit être utilisé avec prudence chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C. APTIVUS ne devra être utilisé dans cette population de patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

Les traitements par association d'antirétroviraux tels que les traitements contenant un inhibiteur de protéase sont associés, chez certains patients, à une redistribution de la masse grasse corporelle, incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse au niveau rétrocervical (bosse de bison).

Les inhibiteurs de protéase sont également associés à des anomalies métaboliques telles qu'hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline et hyperglycémie.

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association aux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître (cf. RCP).

3.3 Interactions Médicamenteuses

Le profil d'interactions médicamenteuses 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 (notamment les inhibiteurs de protéase).

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 altérer leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables. La co-administration d'APTIVUS, et du ritonavir à faible dose, et des substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A est contre-indiquée (cf. RCP).

3.4 Résistance

Les isolats cliniques ayant une sensibilité au tipranavir diminuée d'un facteur ≥ 10 , ont présenté des mutations associées au tipranavir au nombre de 8 ou plus.

Les génotypes obtenus dans les études cliniques (Phase II et Phase III), chez 276 patients en cours de traitement par APTIVUS, ont montré que les principales mutations émergentes sont L33F/I/V, V82T/L et I84V. L'association de ces trois mutations entraîne généralement une réduction de la sensibilité.

3.5 Conclusion

Dans les 2 études cliniques RESIST-1 et RESIST-2, par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), APTIVUS (co-administré avec le ritonavir) a été plus efficace dans la population totale en termes de réponse virologique et immunologique à 24 semaines dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

Cependant, l'efficacité virologique dans le groupe APTIVUS n'est pas statistiquement supérieure à celle du groupe comparateur chez les seuls patients porteurs de souches virales sensibles à l' inhibiteur de protéase présélectionné.

L'efficacité virologique du groupe APTIVUS a été meilleure lorsque le traitement d'antirétroviraux associé comportait au moins un antirétroviral auquel le virus était génotypiquement sensible (par exemple enfuvirtide).

L'efficacité virologique a été diminuée lorsque les mutations primaires aux inhibiteurs de protéase étaient présentes au nombre de 5 ou plus.

L' hyperlipidémie et la cytolysé hépatique ont été plus fréquents chez les patients inclus dans les groupes APTIVUS que dans les groupes comparateurs.

APTIVUS ne devra être utilisé chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

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 d'autres antirétroviraux.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité, associée à d'autres antirétroviraux chez les patients adultes infectés par le VIH-I chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase est important.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important.

Dans la population correspondant à l'indication (patients infectés par VIH –1, lourdement prétraités et ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase), le fardeau est modéré 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 et compte tenu des limites des thérapeutiques disponibles.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact d'APTIVUS sur les critères de morbi-mortalité. Toutefois, au vu des données disponibles, il est attendu d'APTIVUS un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH qui serait au mieux faible. Il n'est pas attendu d'impact sur la qualité de vie.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il est attendu un intérêt de santé publique pour APTIVUS. Cet intérêt est faible.

Il n'existe pas dans cette situation précise d'alternative médicamenteuse à cette spécialité chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), APTIVUS (co-administré avec le ritonavir) a présenté les caractéristiques suivantes dans le cadre des 2 études cliniques RESIST-1 et RESIST-2 à 24 semaines :

- une efficacité virologique supérieure
- un profil de tolérance hépatique et lipidique moins favorable

En conséquence, dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant :

- des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase,
- un profil génotypique incluant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V ou 90M et pas plus de 2 mutations clés parmi les codons 33, 82, 84 ou 90,

APTIVUS, co-administré avec le ritonavir en association uniquement à d'autres antirétroviraux incluant au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est génotypiquement sensible, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 - Prise en charge des personnes infectées par le VIH (Echec majeur/multi-échec thérapeutique)

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

Le contexte est habituellement celui :

- d'une charge virale élevée supérieure à 30 000 copies/ml ;
- d'une antériorité thérapeutique importante (> 5 lignes thérapeutiques ; utilisation de toutes les classes thérapeutiques
- d'une multi-résistance virale définie par une résistance à plusieurs molécules de chacune des classes thérapeutiques.

Le contexte immunologique peut varier de l'immunodépression modérée avec des lymphocytes CD4 supérieurs à 200/mm³, sévère avec des CD4 inférieurs à 200/mm³, voire très sévère avec des CD4 inférieurs à 100/mm³,

Les priorités sont de :

- maintenir ou rétablir un niveau de lymphocytes CD4 supérieur ou égal à 200/mm³, ou au moins supérieur ou égal à 100/mm³ ;
- réduire d'au moins 1 log₁₀ la charge virale ;
- prévenir la survenue d'infections opportunistes et empêcher la progression clinique de la maladie VIH.

Les interventions possibles peuvent se discuter.

Dans cette situation de multi-échec thérapeutique, assortie d'une multirésistance virologique, il n'existe ni solution simple, ni garantie d'un résultat virologique significatif.

Plusieurs études ont montré que la réponse virologique, en présence de situation de multirésistance, était d'autant meilleure que l'on combinait plusieurs molécules actives, qu'il s'agisse de nouvelles classes thérapeutiques (enfuvirtide), de nouveaux inhibiteurs de protéase (tipranavir) ou de molécules ayant conservé une activité antirétrovirale dans une classe déjà utilisée.

Toutes les molécules nouvelles ou en cours de développement montrent que leur puissance antirétrovirale est optimale lorsque l'on peut leur associer des molécules auxquelles le virus est encore sensible.

L'implication majeure des thérapeutes, qui doivent connaître les différents mécanismes d'échappement, et des patients qui doivent toujours avoir à l'esprit les objectifs du traitement et l'importance de l'observance, sont les meilleurs garants de la prévention de ces situations d'échec.

Dans une situation d'échec sévère, il faut à tout prix éviter de compromettre une nouvelle molécule en l'utilisant en situation de quasi-monothérapie. La nouvelle combinaison proposée devrait au minimum associer deux nouvelles molécules actives.

4.3.2 Place de la spécialité APTIVUS dans la stratégie thérapeutique

APTIVUS peut-être utilisé, en fonction du profil génotypique des virus du patient, comme un inhibiteur de protéase chez les adultes lourdement prétraités en multi-échec, ayant des virus multi-résistants aux autres inhibiteurs de protéase.

APTIVUS doit être associé à d'autres antirétroviraux incluant au moins un antirétroviral auquel le virus du patient est génotypiquement sensible.

4.4. Population cible

La population cible de la spécialité APTIVUS correspond à la population des patients adultes lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase et dont les antécédents thérapeutiques et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux ont été évalués.

La prévalence de l'infection par le VIH est estimée en 2003 à 97 000 personnes [IC :61 000 - 176 000] (BEH n°11 :2005).

Selon la Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH issue du DMI2 au 1^{er} semestre 2004 (D. Costagliola - M. Mary-Krause INSERM U 720), environ 80 % des personnes prises en charge entrant dans la file hospitalière seraient traitées.

En admettant l'hypothèse que le pourcentage observé dans la base DMI2 des patients pris en charge et traités est extrapolable à l'ensemble des patients infectés par le VIH, la population des patients traités en médecine de ville et à l'hôpital peut être estimée entre 48 000 et 140 800 personnes.

Selon avis d'expert, 5 % des patients traités seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement par APTIVUS soit 2 400 à 7 000 personnes.

La population cible de la spécialité APTIVUS peut être estimée entre 2 400 et 7 000 personnes.

4.5. 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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %