



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

APTIVUS 100mg/ml solution buvable
395 883.8 : flacon 95 ml B/1 flacon

Laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM

Tipranavir

Code ATC : J05AE09

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière. Renouvellement non restreint.
Médicament de prescription réservée à certains spécialistes : médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.
Médicament inscrit sur la liste « rétrocession » (J.O. 22 septembre 2009).

Date de l'AMM : 23 juin 2009

Procédure centralisée.

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1.1. Principe actif

Tipranavir

1.2. Indication

« APTIVUS 100 mg/ml solution buvable, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les enfants de 2 à 12 ans lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase. APTIVUS doit être utilisé uniquement dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Cette indication est basée sur les résultats d'une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité d'emploi et l'efficacité d'APTIVUS solution buvable chez des enfants, principalement prétraités, âgés de 2 à 12 ans.

Lors de l'instauration du traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention.

Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation d'APTIVUS.

Lors de l'initiation du traitement, les combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au traitement par APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises en compte ».

1.3. Posologie

«APTIVUS doit toujours être administré avec du ritonavir à faible dose en tant que booster pharmacocinétique, et en association avec 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 en ce qui concerne 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. APTIVUS solution buvable co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture.

APTIVUS/ritonavir ne doit pas être utilisé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

La posologie recommandée pour les enfants (âgés de 2 à 12 ans) est de 375 mg/m² d'APTIVUS co-administré avec 150 mg/m² de ritonavir, deux fois par jour. Les posologies pédiatriques ne doivent pas excéder 500 mg/200 mg.

Dose d'APTIVUS/ritonavir (375 mg/m ² d'APTIVUS + 150 mg/ m ² de NORVIR)				
Surface corporelle (m ²)	Dose d'APTIVUS® (mg)	Volume d'APTIVUS® (ml)	Dose de ritonavir (mg)	Volume de ritonavir (ml)
0,37 – 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 – 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 – 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 – 0,58	200	2	79	1
0,59 – 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 – 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 – 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 – 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 – 0,84	300	3	119	1,5
0,85 – 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 – 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 – 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 – 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 – 1,11	400	4	159	2
1,12 – 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 – 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 – 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 – 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

Des posologies de ritonavir inférieures à 150 mg/m² deux fois par jour, ne doivent pas être utilisées, car elles pourraient altérer le profil d'efficacité de l'association.

Il n'est pas recommandé d'utiliser APTIVUS chez l'enfant de moins de 2 ans compte tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité et l'efficacité.

APTIVUS est disponible sous forme de capsules molles pour les adultes et les adolescents à partir de 12 ans (veuillez vous référer au RCP correspondant pour obtenir plus de détails). Les patients traités par APTIVUS et arrivant à l'âge de 12 ans doivent passer à la forme capsule.

Passage d'APTIVUS solution buvable à APTIVUS capsules : APTIVUS solution buvable n'est pas interchangeable avec APTIVUS capsules. En comparaison avec la solution buvable l'exposition au tipranavir est plus faible lors de l'administration d'une même dose avec les capsules. Cependant, les enfants précédemment traités par APTIVUS solution buvable et qui arrivent à l'âge de 12 ans, doivent passer à la forme capsule, en raison notamment du profil de sécurité plus favorable des capsules. Il est à noter que le passage de la forme solution buvable à la forme capsule d'APTIVUS peut être associé à une diminution de l'exposition. Par conséquent, chez les patients passant d'APTIVUS solution buvable à APTIVUS capsules à l'âge de 12 ans, une étroite surveillance de la réponse virologique à leur traitement antiviral est recommandée

Insuffisance hépatique

Tipranavir est métabolisé par voie hépatique. 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 est contre- indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C).

Insuffisance rénale (CF ;RCP) »

Mises en garde mentionnés dans le RCP des formes solution buvable et capsules molles :
« APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas d'hépatites cliniques et de décompensation hépatique, dont certains cas ont été fatals. Ces cas sont généralement survenus chez des patients infectés par le VIH à un stade avancé de leur maladie, prenant de façon concomitante de nombreux médicaments. Une attention particulière devra être portée lors de l'administration d'APTIVUS/ritonavir à des patients présentant des anomalies des enzymes hépatiques ou avec des antécédents d'hépatite ».

« Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant APTIVUS ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle d'APTIVUS ne peut être exclu ».

« APTIVUS, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de saignement en raison d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'antécédents médicaux autres, ou chez ceux recevant des traitements connus pour augmenter le risque de saignement tels que les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants, ou chez ceux qui prennent de la vitamine E. Les patients prenant APTIVUS solution buvable ne doivent prendre aucun supplément en vitamine E ».

« Le traitement par APTIVUS co-administré avec le ritonavir à faible dose et d'autres agents antirétroviraux, entraîne des augmentations des triglycérides et du cholestérol total dans le plasma. Le dosage des triglycérides et du cholestérol doit être réalisé avant l'instauration et pendant le traitement par le tipranavir. Les augmentations de lipides liées au traitement doivent être prise en charge en clinique de manière appropriée ».

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05 : Antiviraux à usage systémique
J05A : Antiviraux à action directe
J05AE : Inhibiteurs de la protéase
J05AE09 : Tipranavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Il n'existe pas d'autre inhibiteur de la protéase spécifiquement indiqué dans le traitement de l'enfant infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1) lourdement prétraité chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Les inhibiteurs de la protéase indiqués dans le traitement de l'enfant infecté par le VIH-1 et prétraité sont :

DCI	Spécialité	Forme pharma	Conditionnement	Indication chez l'enfant/adolescent
<i>Indiqués chez des enfants prétraités par des antirétroviraux, en association à d'autres traitements antirétroviraux</i>				
Indinavir*	CRIXIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	≥ 4 ans
		Gélule de 200 mg	B/360	
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180	
Nelfinavir	VIRACEPT	Cp pelliculé 250mg	B/ 300	≥ 3 ans
		Poudre 50mg/g	Flacon de 144 g	
Fosamprénavir**	TELZIR	Cp pelliculés	Flacon de 60 cp	≥ 6 ans
		Suspension buv	Flacon de 225 ml	
Lopinavir-ritonavir	KALETRA	Solution buvable 80mg/20mg/ml	Flacon de 60 ml	> 2 ans
		Capsule molle 133.3/33.3mg	B/180	
		Cp pelliculé 100/25mg	B/60	> 2 ans et < 40 kg
		Cp pelliculé 200/50mg	B/120	≥ 40 kg
Darunavir	PREZISTA	Cp pelliculé 75mg	Flacon de 480 cp	≥ 6 ans et ≥ 20 kg
		Cp pelliculé 150mg	Flacon de 240 cp	
		Cp pelliculé 300mg	Flacon de 120 cp	
		Cp pelliculé 600mg	Flacon de 60 cp	

* le ritonavir et l'indinavir ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables.

** 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 de l'enfant infecté par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1) prétraité.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Dossier clinique

3.1.1. Etude de phase I/IIa (1182.14) - Descriptif

Le dossier clinique comporte une étude non comparative de phase I/IIa randomisée évaluant la tolérance du tipranavir/ritonavir (TPV/r)¹ chez l'enfant et l'adolescent.

Objectif :

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance du tipranavir, co-administré avec ritonavir (TPV/r) selon 2 schémas posologiques, associé à un traitement de base optimisé.

¹ [Salazar JC, Cahn P, Yogev R, et al. PACTG 1051/BI Study Team. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. AIDS. 2008;22:1789–1798.](#)

L'étude a été réalisée simultanément chez les enfants et les adolescents (62 enfants de 2 à <12 ans et 53 adolescents de 12 ans et plus), infectés par le VIH-1 et principalement prétraités par des antirétroviraux pendant une durée de 48 semaines avec possibilité d'étendre la période de traitement jusqu'à 100 semaines.

Traitements :

Les enfants et adolescents ont été randomisés en 2 groupes parallèles et ont reçu l'un des schémas posologiques suivants pendant 4 semaines :

- 1^{er} groupe : tipranavir 290 mg/m² + ritonavir 115 mg/m², 2 fois par jour (N=58)

- 2^{ème} groupe : tipranavir 375 mg/m² + ritonavir 150 mg/m², 2 fois par jour (N=57)

Tipranavir/ritonavir (TPV/r) était associé à un traitement de fond optimisé (test de résistance génotypique au préalable) constitué d'au moins deux antirétroviraux n'appartenant pas à la famille des inhibiteurs de protéase dont 63,5 % à base de 2 inhibiteurs nucléosidiques et 14,3% à base de 3 inhibiteurs nucléosidiques .

Tous les patients (enfants et adolescents) débutaient leur traitement avec la solution buvable. Après 4 semaines de traitement, les adolescents traités à une posologie équivalente au schéma posologique de l'adulte (500/200mg 2 fois/jour) pouvaient changer de forme galénique et continuaient leur traitement avec la forme capsule molle.

Un analyse intermédiaire a été réalisée après 4 semaines de traitement. En fonction des résultats de tolérance d'efficacité et de pharmacocinétique, observés, une des deux doses de TPV/r devait être sélectionnée pour la poursuite de l'étude dans les 2 groupes jusqu'à 48 semaines.

La durée initiale de traitement était de 48 semaines.

Une stratification a été réalisée en fonction de l'âge : [2 < 6 ans], [6 <12 ans] et [12 - 18 ans].

Critère principal de jugement à la semaine 48 :

Le critère principal de jugement était un critère de tolérance (effets indésirables et modifications des valeurs biologiques par rapport à la date de la randomisation)

Critères secondaires de jugement à la semaine 48,

- Pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/ml
- Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à la randomisation
- Délai d'échec au traitement (perte ou absence de réponse virologique, arrêt du traitement à l'étude par manque d'efficacité ou survenue d'un événement indésirable, patients perdus de vue et ajout d'un nouvel antirétroviral dans le TBO sans rapport avec une intolérance)
- Evaluation de l'observance
- Données pharmacocinétiques

A la semaine 100, une analyse complémentaire a été réalisée, les résultats concernaient notamment les critères suivants :

- Pourcentage de patients ayant une réduction de la CV $\geq 1 \log_{10}$ à la semaine 48 et 100
- Pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/ml et 50 copies/ml à la semaine 48 et 100
- Variation moyenne du taux de CD4 par rapport à la randomisation
- Délai d'échec au traitement de la semaine 48 à la semaine 100 (perte ou absence de réponse virologique, arrêt du traitement à l'étude par manque d'efficacité ou survenue d'un événement indésirable, patients perdus de vue et ajout d'un nouvel antirétroviral dans le TBO sans rapport avec une intolérance)
- Incidence des effets indésirables
- Données pharmacocinétiques

Critères d'inclusion :

- Garçons et filles de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1
- Charge virale > 1500 copies/ml
- Valeurs biologiques ne dépassant pas le grade 1 sauf pour les gamma GT, le cholestérol et les triglycérides (grade 2).

Répartition des patients à la randomisation :

	TPV solution buvable		TPV solution buvable et capsule molle	Total
	2 - < 6 ans	6 - < 12 ans	12 - 18 ans	
Patients randomisés (FAS*)	25	37	53	115

*Full analysis set

Caractéristiques des enfants de 2 à <12 ans à l'inclusion en fonction des groupes de traitement :

	TPV solution buvable		
	2 - < 6 ans (n = 25)	6 - < 12 ans (n = 37)	2 - < 12 ans (n = 62)
Age moyen [ans]	4,1 (± 1,1)	9,5 (± 1,4)	
Garçons	15	22	37 (59,7)
Filles	10	15	25 (40,3)
Taux médian de CD4* [cellules/mm ³]	795 [115 – 2 578]	398 [24 – 1 689]	600 [24 – 2 578]
Charge virale médiane [ARN VIH log ₁₀ copies/ml]	5,0 [3,3 – 5,6]	4,6 [3,5 – 6,0]	4,8 [3,3 – 6,0]

Population des enfants de 2 à <12 ans :

Les enfants étaient infectés par le VIH-1, 50,7 % d'entre eux étaient au stade C SIDA de la classification CDC², 96,8% des enfants étaient prétraités par des antirétroviraux, 37,1% avaient une charge virale supérieure à 5 log₁₀ copies/ml (>100 000 copies/ml).

Le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 3 chez les enfants de 2 à < 6 ans et de 8 chez les enfants de 6 à < 12 ans, 36,5% des enfants avaient des virus résistants à tous les inhibiteurs de protéase (60,3% à l'atazanavir, 42,9% au lopinavir/ritonavir. Cinquante trois enfants / 62 ont terminé l'étude à 48 semaines.

3.1.2. Pharmacocinétique

La bioéquivalence n'a pas été démontrée entre les 2 formes galéniques d'APTIVUS solution buvable et capsules molles. La biodisponibilité de la solution buvable était supérieure à celle de la forme capsules molles.

Les résultats obtenus avec la solution buvable ne peuvent pas être extrapolés aux capsules molles. En conséquence, la solution buvable n'est pas indiquée chez l'adulte.

Il n'y a pas d'ajustement de dose prévu lors du passage de la forme solution buvable à la forme capsule molle chez l'adolescent.

² Classification CDC de 1994 de sévérité clinique et immunologique de l'infection par le VIH de l'enfant ; la catégorie C correspond aux symptômes sévères (infection opportuniste, infections bactériennes sévères répétées, encéphalopathie, lymphome du cancer, cachexie). Le découpage en classes d'âge de cette classification est différent de celui de l'étude car les enfants de 12 ans sont inclus dans la classe des 6 à 12 ans.

3.1.3. Efficacité chez l'enfant de 2 à <12 ans

Lors de l'analyse intermédiaire à 4 semaines après l'inclusion de chaque patient, la plus faible dose de TPV/r (TPV 290 mg/m² + RTV 115 mg/m² 2 fois/jour) a été sélectionnée. Cependant à la date où le « switch » a été instauré, tous les patients du groupe forte dose TPV/r (375 mg/m² + 150 mg/m² 2 fois par jour) avaient déjà atteints les 48 semaines de traitement, il n'y a pas eu de « switch » pour ces patients du groupe forte dose, excepté pour 4 patients .

- Résultats en fonction de la dose utilisée :

Contrairement à la première analyse à 4 semaines, après 48 semaines de traitement les résultats concernant les deux groupes de traitement (faible dose et forte dose) chez les 115 patients ont été non significatifs avec un profil de tolérance satisfaisant. En conséquence pendant la phase de suivi jusqu'à 100 semaines, tous les patients ont été traités avec la forte dose.

A 48 semaines dans toute la population de l'étude (enfants et adolescents), 45,6% (26/57) des patients avaient une charge virale < 400 copies/ml dans le groupe forte dose versus 39,7% (23/58) dans le groupe faible dose (NS), 35,1% (20/57) des patients avaient une charge virale < 50 copies/ml dans le groupe forte dose versus 34,5% (20/58) dans le groupe faible dose (NS).

Une meilleure réponse virologique a été observée chez les patients ayant le « genotypic inhibitory quotient » (GIQ)* le plus élevé.

(*moyenne géométrique de la concentration résiduelle minimale de tipranavir /nombre de mutations au tipranavir à l'inclusion (les patients avec le plus grand nombre de mutations ont les valeurs de GIQ les plus faibles).

Après obtention des données à 48 semaines, la population a été séparée en 4 quartiles en fonction de la valeur du quotient :

-Q1 correspond au 1er quart de patients ayant les valeurs les plus basses du quotient

-Q4 correspond au dernier quart de patients ayant les valeurs les plus élevées du quotient

Une meilleure réponse virologique a été obtenue dans le quartile Q4 (valeurs des quotients les plus élevées) correspondant plus particulièrement pour la population cible d'APTIVUS (nombre élevé de mutations au tipranavir à l'inclusion) à un traitement à plus forte dose.

GIQ* quartiles	<400 copies/ml (n /N)	<50 copies/ml (n /N)
Q1 (0.56-7.19)	2 /25	1/25
Q2 (7.23-13.50)	13 /25	11/25
Q3 (13.68-38.61)	15/26	13/26
Q4 (39.29-215.38)	17/25	14/25

- Résultats en fonction de la tranche d'âge :

Réponse virologique et immunologique des enfants âgés de 2 à <12 ans :

Critère d'évaluation	Résultat à 48 semaines			Résultat à 100 semaines (analyse complémentaire)		
	2 < 6 ans (n=25)*	6 < 12 ans (n=37)**	Total (n=62)	2 < 6 ans (n=25)	6 < 12 ans (n=37)	Total (n=62)
Patients avec charge virale < 400 copies/ml n(%)	18	13	31 (50,0)	14	11	25 (40,3)
Patients avec charge virale < 50 copies/ml n(%)	13	13	26 (41,9)	12	11	23 (37,1)
Réduction médiane de la charge virale par rapport à la valeur initiale (log ₁₀ copies/ml)	- 2,67	- 0,98	-2,06	- 2,67	- 1,24	-
Variation du taux de CD4+ par rapport à la valeur initiale (lymphocytes/mm ³)	+ 323	+ 143	+167	+294	+121	-
Gain médian, par rapport à la valeur initiale, du % de lymphocytes CD4+	7%	5 %	5 %	6%	4%	-

* faible dose : n=13 - forte dose :n=12

**faible dose : n= 19 - forte dose :n=18

A 48 semaines, 50% (31/62) des patients ont obtenu une charge virale < 400 copies/ml et 41,9% (26/62) des patients ont obtenu une charge virale < 50 copies/ml.

- Résultats en fonction du nombre de mutations du virus pour le tipranavir

Réponse virologique à 48 semaines chez les enfants âgés de 2 à <12 ans :

Nombre de mutations	2 < 6 ans (n=25)	6 < 12 ans (n=38)
Patients avec charge virale < 400 copies/ml :		
0 mutation	6/7	1/4
1 à 3 mutations	9/13	10/16
4 à 10 mutations	3/5	3/18
Patients avec charge virale < 50 copies/ml :		
0 mutation	4/7	1/4
1 à 3 mutations	7/13	10/16
4 à 10 mutations	2/5	3/18

- Résultats en fonction du score de sensibilité génotypique (GSS)³

Le score de sensibilité génotypique représente la somme des médicaments actifs du traitement associé (TBO) :

- SSG=0 soit une résistance du virus aux traitements associés
- SSG = 0,25 à 1 soit une résistance du virus partielle aux traitements associés
- SSG = 1,25 à 2,25 soit des traitements associés actifs

Réponse virologique en fonction du SSG à 48 semaines:

Nombre de patients ayant une réponse virologique en fonction du SSG à 48 semaines	TPV/r solution buvable	
	2 - < 6 ans (n = 25)	6 - < 12 ans (n = 38)
CV < 400 copies/ml		
SSG 0,00	7/10	7/17
SSG 0,25 – 1,00	4/6	5/14
SSG 1,25 – 2,25	7/9	2/7
CV < 50 copies/ml		
SSG 0,00	4/10	7/17
SSG 0,25 – 1,00	3/6	5/14
SSG 1,25 – 2,25	6/9	2/7

Dans le sous-groupe des enfants ayant le tipranavir/r comme seul traitement considéré comme actif (SSG =0), 7/10 enfants de 2 à < 6 ans ont obtenu une charge virale <400 copies/ml et 4/10 enfants de 2 à < 6 ans ont obtenu une charge virale <50 copies/ml.

3.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la fièvre qui ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.

Pour rappel, dans le cadre des essais cliniques RESIST réalisés chez l'adulte, les effets indésirables relatifs à l'hépatotoxicité, l'hyperlipidémie, les saignements et les éruptions cutanées ont été plus fréquemment observés chez les patients traités par APTIVUS/ritonavir que chez les patients traités dans le groupe comparateur (inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir associé à un traitement de base optimisé). La significativité clinique de ces observations n'a pas encore été complètement explorée.

Les effets indésirables modérés ou sévères les plus fréquemment rapportés dans l'analyse à 48 semaines sont les suivants chez l'enfant de 2 à 12 ans:

Nombre total d'enfants âgés de 2 à <12 ans	62
Effets indésirables [n (%)]	
Diarrhée	4 (6,5)
Vomissements	3 (4,8)
Nausées	3 (4,8)
Douleur abdominale ¹	3 (4,8)
Fièvre	4 (6,5)
Eruption cutanée ²	4 (6,5)

3 « Le GSS (*genotypic sensitivity score*)³ représente la somme des médicaments actifs selon l'algorithme utilisé et présents dans un régime thérapeutique. La prédictivité de ce score pour la réponse thérapeutique a été montrée dans plusieurs essais." (Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI - www.sante.gouv.fr)

Augmentation de la gammaglutamyltransférase	4 (6,5)
Augmentation des ALAT	2 (3,2)
Anémie	2 (3,2)

¹ Douleurs abdominales (N = 1), la dysphagie (N = 1) et la gêne épigastrique (N = 1)

² Eruption cutanée : éruption médicamenteuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, érythème, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse et urticaire.

Environ 30% des enfants ont eu au moins un événement indésirable grave (25,2% à S48 et 30,4% à S100).

Une évaluation des saignements, des hépatites et des éruptions cutanées a été réalisée chez les enfants de 2 à 12 ans :

-la fréquence des saignements (épistaxis, hématomes, gingivorragies, hématochézies, ménorragies, diarrhées hémorragiques) a augmenté chez les enfants de 2 à 12 ans entre la semaine 48 (6,5 % des patients) et la semaine 100 (11,3 % des patients)

-la fréquence de événements suivants : l'élévation des ALAT et/ou ASAT, l'hyperbilirubinémie et les tests anormaux de la fonction hépatique, a été chez les enfants de 2 à 12 ans, de 11,3 % à la semaine 48 et de 14,5% à la semaine 100.

-la fréquence des éruptions cutanées (éruptions cutanées sans précision, éruptions papuleuses, éruptions maculeuses, éruptions maculo-papuleuses, urticaires) rapportée a été de 22,6 % à la semaine 48 et de 27,4% à la semaine 100.

3.1.5. Interactions médicamenteuses

(Extrait RCP)

« 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 avec d'autres traitements antirétroviraux. Les études d'interaction médicamenteuse n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Le tipranavir est un substrat, inducteur et inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A du système du cytochrome P450. Lors de son administration avec le ritonavir à la dose recommandée, il se produit une inhibition marquée de cette enzyme. 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 (cf. RCP) ».

3.1.6. Résistance

(Extrait RCP)

« Une série d'analyses de régression multi-variée regroupant toutes les études cliniques (réalisées chez l'adulte), portant sur les génotypes déterminés à l'inclusion et au cours du traitement, a montré que 16 acides aminés ont été associés à la diminution de la sensibilité au tipranavir et/ou à une diminution de la réponse virologique au bout de 48 semaines : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V. Les isolats cliniques ayant une sensibilité au tipranavir diminuée d'un facteur ≥ 10 , présentaient des mutations associées au tipranavir au nombre de huit ou plus. Lors des essais cliniques de Phase II et de Phase III, les génotypes obtenus en cours de traitement chez 276 patients ont démontré que les principales mutations émergentes sous APTIVUS sont L33F/I/V, V82T/L et I84V. L'association de ces trois mutations est généralement nécessaire pour une réduction de la sensibilité ».

3.2. Conclusion

Chez les enfants de 2 à 12 ans, la pharmacocinétique, l'efficacité immuno-virologique et la tolérance du tipranavir administré en association au ritonavir et à d'autres antirétroviraux ont été évaluées dans une étude de phase I/IIa non comparative réalisée chez 62 enfants

majoritairement prétraités (96,8%) ayant une charge virale >1 500 copies/ml. APTIVUS solution buvable n'est pas indiqué chez l'adulte.

La population incluse dans l'étude était à un stade évolué de la maladie, à l'inclusion, 50,7 % des patients étaient au stade C SIDA de la classification CDC et 37,1% avaient une charge virale supérieure à 5 log₁₀ copies/ml (>100 000 copies/ml). Le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 3 chez les enfants de 2 à < 6 ans et de 8 chez les enfants de 6 à < 12 ans, 36,5% des enfants avaient des virus résistants à tous les inhibiteurs de protéase (60,3% à l'atazanavir, 42,9% au lopinavir/ritonavir).

Après 48 semaines de traitement les résultats concernant les deux groupes de traitement (faible dose et forte dose) étaient non significatifs. La posologie forte dose TPV/r (375 mg/m² + 150 mg/m² 2 fois par jour) a été retenue par l'EMA bien que les données soient limitées.

L'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients ayant obtenu :

- une charge virale < 400copies/ml a été de 50% (31/62) à 48 semaines et de 40,3% (25/62) à 100 semaines (critère secondaire)
- une charge virale < 50 copies/ml a été de 41,9% (26/62) à 48 semaines et de 37,1% (23/62) à 100 semaines(critère secondaire)

Les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la fièvre qui ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.

APTIVUS est co-administré avec le ritonavir à dose plus élevée que celles utilisées avec les autres inhibiteurs de protéase. Par ailleurs la solution buvable a une teneur élevée en Vitamine E. et induit une exposition au tipranavir plus élevée lors de l'administration de la solution buvable en comparaison à la forme capsules.

Le profil de tolérance de la solution buvable est moins favorable que celui de la forme capsules.

Chez l'enfant APTIVUS co-administré avec le ritonavir solution buvable n'est pas bien toléré.

APTIVUS peut être une alternative en dernier recours dans une population très limitée chez les enfants ayant des virus multi-résistants aux autres inhibiteurs de protéase notamment au lopinavir/ritonavir (KALETRA) solution buvable chez les enfants de 2 à 6 ans .

La forme solution buvable est adaptée à l'usage pédiatrique.

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.

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

Il existe peu d'alternatives thérapeutiques appartenant à la classe des inhibiteurs de protéase chez l'enfant prétraité. Le tipranavir est le seul inhibiteur de protéase indiqué chez les enfants lourdement prétraités n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population correspondant à l'indication (enfants de 2 à 12 ans, lourdement prétraités

ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase, uniquement en association et chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques), le fardeau est faible du fait d'un nombre plus restreint de patients concernés par rapport à la population totale des enfants 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.

APTIVUS solution buvable présente une forme galénique adaptée au traitement de l'infection par le VIH chez l'enfant. Compte tenu du faible nombre d'alternatives thérapeutiques disponibles chez les enfants, au vu des données disponibles d'efficacité, de tolérance et du profil de résistance d'APTIVUS, il est attendu un impact modéré d'APTIVUS sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH chez l'enfant.

En conclusion, il est attendu un intérêt de santé publique faible pour APTIVUS dans son indication chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

La forme galénique d'APTIVUS est une présentation bien adaptée à l'usage pédiatrique.

Elle représente un intérêt notamment chez l'enfant de 2 à 6 ans permettant de traiter de très jeunes enfants résistants au KALETRA, seul autre inhibiteur de protéase présenté sous forme de solution buvable pour les moins de 6 ans.

Cette spécialité co-administrée avec le ritonavir n'est pas bien tolérée chez l'enfant âgé de 2 à 12 ans lourdement prétraité et ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase. Cependant compte tenu de son efficacité immuno-virologique modérée et de son profil de résistance particulier, cette solution buvable de tipranavir, peut être indiquée en association à d'autres antirétroviraux dans une population n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

En conséquence APTIVUS solution buvable, co-administré avec le ritonavir, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité dans la prise en charge des enfants âgés de 2 à 12 ans lourdement prétraités, ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des enfants infectés par le VIH

D'après : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

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
- Prise en charge de l'échec thérapeutique

4.3.2. Place de la spécialité APTIVUS dans la stratégie thérapeutique chez les patients lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques :

APTIVUS co-administré avec le ritonavir et, associé à d'autres antirétroviraux constitue une alternative thérapeutique notamment chez des enfants de 2 à 6 ans lourdement prétraités ayant des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

4.4. Population cible

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués⁴.

Les données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants lourdement prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir APTIVUS ne sont pas disponibles.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁵, 81 % des enfants infectés par le VIH seraient prétraités et le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 425 patients).

En pratique, le nombre d'enfants susceptibles de recevoir APTIVUS solution buvable sera plus restreint car son utilisation est limitée aux patients âgés de 2 à <12 ans, lourdement prétraités, ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase et n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Selon avis d'expert, moins de 200 enfants multi-traités seraient susceptibles de bénéficier d'un traitement par APTIVUS dont 50 enfants âgés de 2 à 6 ans.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

La Commission de la Transparence souhaite que le laboratoire sollicite une demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

4.5.1. Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁴ Ministère de la Santé. Rapport 2008. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH » sous la direction du Pr Patrick Yeni. Epidémiologie. Disponible sur : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/03_Epidemiologie.pdf (consulté le 29/12/2009).

⁵ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> (consultée le 13/10/09).

Annexes

Annexe 1 : 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 2008 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

Points forts (*)

- En 2008, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France reste estimé à environ 1 500. De nombreux adolescents arrivent aujourd'hui à l'âge adulte dans une situation clinique et psychologique souvent bonne.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH. La plupart des enfants nouvellement diagnostiqués sont toutefois nés à l'étranger dans des pays de forte endémie.
- Une centaine d'adolescents est infectée 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 est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel de chaque enfant.

Le groupe d'experts recommande :

- de proposer un traitement antirétroviral à tous les enfants de moins de 12 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie (A1). L'abstention thérapeutique dans cette tranche d'âge reste possible sous strictes conditions ;
- d'initier le traitement pour les enfants plus âgés à un seuil de CD4 de 25 p. 100 (1 à 3 ans) ou 20 p. 100 (au-delà de 3 ans) (AIIa), sous réserve qu'ils soient peu ou asymptomatiques ;
- de privilégier initialement une trithérapie 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 (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf intolérance, non-observance manifeste ou choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII) ;

* 1 Gradation des recommandations :

- A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

2 Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès

scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

- 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).

Choix du traitement initial (rappel)

- 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 (lopinavir/r quel que soit l’âge ou fosamprénavir/r après 6 ans) (AIIa). L’association abacavir + lamivudine est privilégiée si l’enfant est capable d’ingérer la co-formulation (AIIa). Le risque de survenue d’une hypersensibilité à l’abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLAB57*01 avant sa prescription. La lamivudine est à éviter en cas de risque élevé de mauvaise observance au traitement.
- 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). Chez le nouveau-né dont la charge virale est élevée, une association de trois INTI et d’un INNTI (névirapine) est alors recommandée.

Prise en charge de l’échec thérapeutique

Comme l’ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d’enfants sont cliniquement asymptomatiques, sans déficit immunitaire, mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante et souvent la présence de mutations de résistance aux antirétroviraux.

Il n’y a aucune donnée permettant de recommander chez l’enfant une attitude différente de celle définie chez l’adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d’échec, la place du génotype de résistance et le choix des associations de deuxième ligne (ou plus).

Comme chez l’adulte, une réplication virale, même faible, peut conduire à l’émergence de mutations de résistance. À l’inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d’épuisement du capital thérapeutique disponible.

Avant d’envisager un changement de traitement, il est essentiel de s’assurer de la bonne observance du traitement, d’effectuer des dosages d’antirétroviraux et de prendre connaissance de l’historique thérapeutique et des génotypes antérieurs, à l’instar de ce qui est recommandé chez l’adulte dans cette situation.

Le recours aux molécules ne disposant pas de l’AMM pédiatrique est ici souvent indispensable. Même après plusieurs lignes thérapeutiques et un long passé d’échec virologique, l’objectif reste d’atteindre une charge virale indétectable, en s’aidant de l’interprétation du génotype de résistance, du recours optimisé aux nouvelles molécules, y compris celles encore non commercialisées si nécessaire.

Les causes de l’échec et les façons d’y remédier – problème d’observance en premier lieu – doivent être soigneusement évaluées avant d’instaurer une nouvelle ligne thérapeutique.