



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

10 Juin 2009

**PREZISTA 300 mg, comprimés pelliculés**

Flacon 120 comprimés (CIP : 378 318-4)

**PREZISTA 600 mg, comprimés pelliculés**

Flacon 60 comprimés (CIP : 393 140-8)

**Laboratoires JANSSEN-CILAG**

darunavir

code ATC : J05AE10

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM :

**PREZISTA 300 mg** : 12/02/2007, (rectificatif d'AMM du 25 novembre 2008)

**PREZISTA 600 mg** : 29 janvier 2009

Motif de la demande :

- PREZISTA® 300 mg: inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication suivante : « *PREZISTA®*, co-administré avec 100 mg de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) **chez les adultes prétraités** (rectificatif d'AMM du 25 novembre 2008), y compris les patients *lourdement prétraités* ».
- PREZISTA 600 mg : inscription sécurité sociale et collectivités en complément de PREZISTA 300 mg.

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

# 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

## 1.1. Principe actif

Darunavir

## 1.2. Indication

Nouveaux libellé d'indication incluant l'extension d'indication (PREZISTA 300 mg et 600 mg)

« PREZISTA, co-administré avec 100 mg de ritonavir est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) **chez les adultes prétraités**, y compris les patients lourdement prétraités.

Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et les profils de résistance 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 de PREZISTA ».

## 1.3. Posologie

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

PREZISTA doit toujours être administré par voie orale avec 100 mg de ritonavir 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 PREZISTA®.

### Adultes :

La dose recommandée de PREZISTA est de 600 mg deux fois par jour, administrée avec 100 mg de ritonavir 2 fois par jour à prendre au cours d'un repas. Le type d'aliment n'a pas d'influence sur l'exposition au darunavir.

### Enfants et adolescents :

L'utilisation de PREZISTA n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique.

### Personnes âgées :

L'information disponible est limitée dans cette population.

### Insuffisance hépatique :

Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B), cependant PREZISTA doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une insuffisance hépatique sévère pourrait entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance. C'est pourquoi PREZISTA ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C).

### Insuffisance rénale :

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

En cas d'oubli d'une dose de PREZISTA et/ou de ritonavir dans les 6 heures qui suivent l'horaire de la prise habituelle, les patients doivent être informés qu'ils doivent prendre dès

que possible la dose prescrite de PREZISTA et de ritonavir avec de la nourriture. Si l'oubli a été noté plus de 6 heures après l'horaire de la prise habituelle, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit poursuivre le schéma posologique habituel. Cette recommandation est basée sur la demi-vie de 15 heures du darunavir en présence de ritonavir et l'intervalle de dose recommandé d'environ 12 heures.

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2006)

J	: antiinfectieux généraux a usage systémique
J05	: antiviraux à usage systémique
J05A	: antiviraux à action directe
J05AE	: inhibiteurs de protéase
J05AE10	: darunavir

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### Médicaments de comparaison

#### **Inhibiteurs de protéase (IP) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes\***

- Indinavir : CRIXIVAN, gélules et comprimés pelliculés
- nelfinavir : VIRACEPT, comprimés pelliculés et poudre orale
- amprénavir : AGENERASE, capsules et solution orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE, gélules et comprimés pelliculés
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA, solution buvable et comprimés pelliculés,
- fosamprénavir : TELZIR, comprimés pelliculés et suspension buvable,
- 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.

#### **IP dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes lourdement prétraités :**

- tipranavir : APTIVUS, capsules molles, indiqué chez l'adulte

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

### 2.3. 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
- 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
- **2 INTI et 1 INNTI**  
emtricitabine – ténofovir – efavirenz : ATRIPLA, comprimés
- **Inhibiteur de fusion :**  
enfuvirtide FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable (patients en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de 3 classes antirétrovirales)
- **Inhibiteur de l'intégrase :**  
raltégravir : ISENTRESS, comprimé
- **Antagoniste du récepteur CCR5**  
maraviroc : CELSENTRI, comprimé

### 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1. Efficacité

Le dossier s'appuie sur les données suivantes :

- données de suivi à 96 et 144 semaines des études TMC114-C213 (POWER 1) TMC114-C202 (POWER 2) et TMC114-C215 (POWER 3), présentées lors de l'inscription dans l'indication initiale limitée au traitement des patients lourdement prétraités.
- résultats à 48 et 96 semaines d'une nouvelle étude TMC114-C214 (TITAN), ayant permis l'octroi de l'extension d'indication de PREZISTA aux patients prétraités. Les données à 96 semaines sont actuellement en cours d'évaluation à l'EMA.
- études complémentaires concernant d'autres spécialités et incluant des patients traités par le darunavir (Etudes DUET 1 & 2, BENCHMRK et TRIO).

**Les études cliniques démontrant l'efficacité de PREZISTA ont été réalisées avec la spécialité PREZISTA 300 mg.**

#### 3.1.1. Actualisation des données d'efficacité chez les patients lourdement prétraités

##### 3.1.1.1. Rappel des données déjà soumises à la Commission<sup>1</sup>

**POWER-1 et POWER-2** sont des essais de phase IIb, contrôlés, randomisés, comprenant une phase initiale de recherche de dose et une seconde phase au cours de laquelle tous les patients randomisés pour recevoir le traitement par PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir ont reçu la dose recommandée de 600/100 mg deux fois par jour.

Les patients infectés par le VIH-1 éligibles pour ces essais avaient échoué précédemment à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase (IP).

PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir en association à un traitement d'antirétroviraux optimisé a été comparé à un groupe contrôle recevant un/des IP sélectionné(s) par l'investigateur associé à un traitement optimisé comprenant au moins 2 INTI avec ou sans enfuvirtide.

**POWER 3** : des données complémentaires sur l'efficacité de PREZISTA co-administré avec le ritonavir (600/100 mg 2 fois par jour) associé à un traitement optimisé ont été obtenues chez des patients prétraités ayant un profil comparable et participant à l'essai non comparative TMC114-C215. Les critères d'inclusion étaient identiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables à celles des essais POWER 1 et POWER 2.

<sup>1</sup> Cf. avis de la CT du 4 juillet 2007 relatif à la demande initiale d'inscription de PREZISTA 300 mg chez les patients lourdement prétraités.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse à la 48<sup>ème</sup> semaine des données d'efficacité à la dose recommandée de 600 mg de PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir, 2 fois par jour, issues des essais POWER-1 et POWER-2 compilés ainsi que de l'essai POWER 3.

Tableau 1 : Résultats à la 48<sup>ème</sup> semaine des études POWER-1 et POWER-2 compilés ainsi que de l'essai POWER 3

	Données POWER 1 et POWER 2 compilées			POWER 3
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x2/j n=131	Contrôle n=124	Différence (IC 95%)	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg x 2/j n=334
<b>Caractéristiques à l'inclusion</b>				
ARN du VIH-1 plasmatique (moyenne)	4,61 log <sub>10</sub> copies/ml	4,49 log <sub>10</sub> copies/ml	-	4,58 log <sub>10</sub> copies/ml
Taux de CD4+ (médiane)	153 x 10 <sup>6</sup> cellules/l	163 x 10 <sup>6</sup> cellules/l	-	120 x 10 <sup>6</sup> cellules/l
<b>Résultats à 48 semaines</b>				
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/ml) <sup>a</sup>	- 1,69	- 0,37	1,32 (1,05 ; 1,58)	- 1,62
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 106/l) <sup>b</sup>	103	17	86 (57; 114)	105
Diminution ≥ 1 log <sub>10</sub> de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion <sup>c</sup>	81 (61,8%)	20 (16,1%)	45,7% (35,0%; 56,4%)	196 (58,7%)
ARN VIH < 400 copies/ml <sup>c</sup>	72 (55,0%)	18 (14,5%)	40,4% (29,8%; 51,1%)	183 (54,8%)
ARN VIH < 50 copies/ml <sup>c</sup>	59 (45,0%)	14 (11,3%)	33,7% (23,4%; 44,1%)	155 (46,4%)

<sup>a</sup> Analyse dans laquelle les patients qui ne terminent pas l'étude sont considérés comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément sont imputés d'un écart = 0

<sup>b</sup> Analyses avec données recueillies à la dernière observation (Last Observation Carried Forward)

<sup>c</sup> Imputations selon l'algorithme du délai de perte de réponse virologique (TLOVR : Time to Loss of Virological Response)

#### Conclusion sur ces études (rappel de l'avis de la CT du 4 juillet 2007) :

Dans l'analyse des données groupées des 2 études cliniques ouvertes POWER1 et POWER 2, PREZISTA (co-administré avec le ritonavir) a été plus efficace en termes de réponse virologique à 24 semaines qu'un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux chez les adultes lourdement prétraités ayant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/T/S, 84V ou 90M (70% versus 21% de patients présentant une diminution de la charge virale ≥ à 1 log<sub>10</sub> par rapport à l'inclusion).

Les résultats observés à 24 semaines sur les critères secondaires virologiques et immunologique (augmentation du taux de CD4+) ont été en faveur de PREZISTA (co-administré avec le ritonavir), notamment sur le pourcentage des patients avec une charge virale < 50 copies/ml (45% versus 12% avec un inhibiteur de protéase sélectionné).

Des données complémentaires d'efficacité virologique ont suggéré le maintien à 48 semaines de la réponse virologique obtenue à 24 semaines.

Cependant la Commission souligne le caractère critiquable de ces études du point de vue méthodologique :

- études de phase IIb de recherche de dose dont le protocole a été amendé en cours d'étude en études d'évaluation de l'efficacité (modification de l'objectif et du critère de jugement principal) et dont les résultats ont été secondairement poolés ;

- inclusion d'un nombre de patients relativement faible (131 patients dans le groupe PREZISTA et ne représentant environ que le quart des patients initialement inclus dans les 2 études).

Selon l'analyse regroupée des résultats à 24 semaines de 2 études non comparatives (POWER 3) :

- 66% (217/327) des patients avaient une diminution de la charge virale  $\geq 1 \log_{10}$  par rapport à l'inclusion

- 43% (141/327) de patients avaient une charge virale < 50 copies/ml.

La présence à l'inclusion de 3 mutations ou plus du gène de la protéase parmi les mutations (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, 184V ou L89V) a été associée à une diminution de la réponse virologique chez les patients traités par PREZISTA.

Sur 3 309 souches virales provenant d'isolats cliniques prélevés chez des patients infectés par le VIH et présentant une sensibilité diminuée à au moins un des inhibiteurs de protéase commercialisés (amprénavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir) a montré que les souches virales résistantes à la plupart des inhibiteurs de protéase sont restées sensibles au darunavir.

Le profil de tolérance a semblé comparable à celui des autres inhibiteurs de protéase dans le cadre des études de phase IIb et des 2 études non comparatives. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées, diarrhée, céphalées et hypertriglycéridémie.

Le profil d'interactions médicamenteuses de PREZISTA co-administré avec le ritonavir a semblé comparable à celui observé avec les autres inhibiteurs de protéase.

### 3.1.2. Données de suivi à 96 et 144 semaines des études POWER 1, 2 et POWER 3)

L'analyse des données à 96 et 144 semaines de traitement dans les trois études POWER a montré le maintien de l'efficacité antirétrovirale et du bénéfice immunologique.

Le tableau ci-dessous présente l'analyse à 96 et 144 semaines des données d'efficacité à la dose recommandée de 600 mg PREZISTA co-administré avec 100 mg de ritonavir, 2 fois par jour, issues des essais POWER-1 et POWER-2 compilés ainsi que de l'essai POWER 3.

Tableau 2 : Résultats aux 96<sup>ème</sup> et 144<sup>ème</sup> semaines des études POWER-1 et POWER-2 compilés ainsi que de l'essai POWER 3

	Données groupées POWER 1 et POWER 2		POWER 3
	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour n=131	Contrôle n=124	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour n=334
<b>Résultats à 96 semaines</b>			
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 106/l)	133	15	103
Diminution $\geq 1 \log_{10}$ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion	56%	10%	52%
ARN VIH < 50 copies/ml	39%	9%	42%
<b>Résultats à 144 semaines</b>			
Variation moyenne du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 106/l)	128	15	118
Diminution $\geq 1 \log_{10}$ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion	51%	10%	39%
ARN VIH < 50 copies/ml	37%	9%	32%

### 3.1.3. Nouvelles données cliniques chez les patients modérément prétraités

#### **Etude TITAN (TMC114-C214)<sup>2</sup>.**

##### Schéma et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée de phase III, randomisée, ouverte, d'une durée de 96 semaines, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (au seuil  $\delta = 12\%$ ) de PREZISTA (darunavir) co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) versus lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) chez des patients adultes infectés par le VIH-1 prétraités, naïfs de lopinavir.

Le traitement par darunavir/ritonavir devait être considéré comme non-inférieur au traitement par lopinavir/ritonavir si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence de la réponse virologique (proportion de patients avec une charge virale  $< 400$  copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine) entre les deux groupes était supérieure à  $-12\%$ .

Suite à la démonstration de la non-infériorité, l'établissement de la supériorité du darunavir/ritonavir en termes de réponse virologique à la 48<sup>ème</sup> semaine, était un des principaux objectifs secondaires. La supériorité devait être établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de la réponse virologique entre les deux groupes était supérieure à 0%.

##### Population de l'étude

Patients adultes ( $> 18$  ans) infectés par le VIH-1, sous traitement antirétroviral stable depuis au moins 12 semaines avant la sélection ou en interruption thérapeutique programmée depuis au moins 4 semaines, n'ayant jamais été exposés aux lopinavir, darunavir, tipranavir et enfuvirtide, ayant une charge virale ARN VIH-1 plasmatique  $> 1\ 000$  copies/ml. La sensibilité au lopinavir n'était pas requise pour l'éligibilité des patients.

Les patients co-infectés par une hépatite chronique B ou C pouvaient participer à l'essai si leur condition clinique était stable et ne nécessitait pas de traitement pendant la période de l'étude.

##### Traitements

Les patients éligibles ont reçu un traitement optimisé constitué d'au moins 2 antirétroviraux (INTI avec ou sans INNTI) et ont été randomisés (ratio 1:1) pour recevoir du darunavir/ritonavir (600/100 mg 2x/j) ou du lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2x/j).

La randomisation a été stratifiée selon le traitement de base optimisé reçu (avec ou sans INNTI) et la charge virale ( $<$  ou  $\geq 50\ 000$  copies/ml).

##### Critère principal de jugement

Le critère principal de jugement était défini par la proportion de patients avec une charge virale  $< 400$  copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine<sup>3</sup>.

##### Les principaux critères secondaires étaient :

- Proportion de patients avec une charge virale  $< 50$  copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine ;
- Proportion de patients avec une diminution de la charge virale d'au moins  $1,0 \log_{10}$  copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion ;
- Variation moyenne de la charge virale en  $\log_{10}$  à la 48<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion ;
- Variation (médiane) du taux de CD4+ à la 48<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion ;

---

<sup>2</sup> Madruga et al, Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. Lancet 2007b;370:49-58;

<sup>3</sup> A noter que le seuil de 50 copies/ml est le seuil d'indétectabilité à atteindre (objectif thérapeutique) selon les recommandations internationales.

## Résultats

Sur 785 patients sélectionnés, 595 ont été randomisés et traités (298 dans le groupe darunavir/ritonavir et 297 dans le groupe lopinavir/ritonavir).

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement à l'inclusion. L'âge moyen des patients était de 41 ans (majorité homme 78%) avec une ancienneté médiane de la pathologie de 9,1 ans (0,2 à 23,5).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude TITAN

Caractéristiques		Darunavir/ritonavir 600/100 mg 2x/j N = 298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2x/j N = 297
Charge virale log <sub>10</sub> (copies/mL) Moyenne (SD)		4,33 (0,785)	4,28 (0,808)
Nombre de patients avec CV ≥ 100 000 copies/mL, n(%)		56 (18,8)	50 (16,8)
Nombre de CD4+ (10 <sup>6</sup> /L), Médiane (étendue)		235 (3 ; 831)	230 (2 ; 1096)
Nombre de patients avec CD4+ < 200 x 10 <sup>6</sup> / L, n(%)		178 (60,5)	176 (59,7)
Nombre de patients avec CD4+ < 100 x 10 <sup>6</sup> / L, n(%)		55 (18,7)	54 (18,3)
<b>Traitements antirétroviraux antérieurs</b>			
Nombre d'INTI : ≥ 4, n (%)		156 (52,3)	151 (50,8)
Nombre d'INNTI : ≥ 1, n (%)		225 (75,5)	229 (77,1)
Nombre d'IP, n(%)	0	94 (31,5)	93 (31,3)
	1	108 (36,2)	115 (38,7)
	≥ 2	96 (32,2)	89 (30,0)
<b>Données phénotypiques et génotypiques à l'inclusion</b>			
Nombre de mutations de résistance primaire aux IP, médiane (étendue)		0,0 (0 ; 6)	0,0 (0 ; 6)
Nombre total de mutations de résistance primaire, médiane (étendue)		9,0 (3 ; 24)	9,0 (2 ; 22)
Index de résistance au DRV (FC), médiane (étendue)		0,60 (0,10 ; 37,40)	0,60 (0,1 ; 43,8)
Index de résistance au LPV (FC), médiane (étendue)		0,70 (0,40 ; 74,40)	0,80 (0,30 ; 74,50)

Les patients inclus dans cette étude étaient faiblement ou modérément prétraités.

A l'inclusion, 31% des patients étaient naïfs d'inhibiteurs de protéase (IP) et seuls 31% avaient été préalablement traités par 2 IP ou plus. Les principaux IP auxquels les patients ont été antérieurement exposés ont été l'indinavir (35%), le nelfinavir (28%) et le saquinavir (24%). Les tests phénotypiques et génotypiques préthérapeutiques, reflètent d'une manière générale un faible niveau de résistance aux IP : 82% des patients étaient sensibles à au moins 4 IP et 66% à tous les IP commercialisés.

Sur l'ensemble des patients randomisés et traités, 9 patients (2%) avaient un FC >10 (sensibilité diminuée) pour le darunavir et 58 patients (10%) avaient un FC >10 pour le lopinavir.

- Dans le groupe darunavir/ritonavir, 5 patients (2%) avaient un FC darunavir >10.

- Dans le groupe lopinavir/ritonavir, 29 patients (10%) avaient un FC lopinavir >10 et 2 % > 40.

Le traitement optimisé co-administré avec les traitements de l'étude était à base d'INTI dans la majorité des cas (90%). La majorité des patients a reçu 2 (69%) ou 3 (25%) INTI ; les trois combinaisons les plus fréquemment utilisées étant : emtricitabine et tenofovir (11%), lamivudine et zidovudine (10%) et lamivudine, ténofovir et zidovudine (12%).

Globalement, 25% (n=148) des patients randomisés ont arrêté le traitement, dont 7% (n=41) en raison de la survenue d'un événement indésirable et 6% (n=38) d'un échec virologique.



### Résultats à 48 semaines

Dans l'analyse per protocole, le pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine (critère principal de jugement) a été de 77% (211/274) dans le groupe darunavir/ritonavir versus 67,5% (189/280) dans le groupe lopinavir/ritonavir (différence = 9,5% ; IC 95% [2 -16.9]). La limite inférieure de l'IC à 95% de la différence de réponse entre les deux groupes de traitement a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12%), ce qui permet de conclure à la non-infériorité du darunavir co-administré avec du lopinavir par rapport au lopinavir/ritonavir. Dans l'analyse en ITT, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de traitement a été > 0 (en faveur de l'hypothèse de supériorité prédéfinie).

Tableau 4 : Analyse des données d'efficacité à 48 semaines de l'essai TITAN (analyse ITT).

Résultats à 48 semaines	Etude TITAN		
	Darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour + TO N=298	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois par jour + TO N=297	Différence entre les traitements (IC 95% de la différence)
ARN du VIH-1 < 400 copies/ml <sup>a</sup>	<b>228 (76,5%)</b>	<b>199 (67,0%)</b>	<b>9,5%</b> <b>(2,3; 16,7)<sup>b</sup></b>
ARN du VIH-1 < 50 copies/ml <sup>a</sup>	211 (70,8%)	179 (60,3%)	10,5% (2,9; 18,1) <sup>b</sup>
Variation moyenne de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion (log <sub>10</sub> copies/ml) <sup>c</sup>	-1,95	-1,72	-0,23 <sup>d</sup> (-0,44; -0,02) <sup>b</sup>
Diminution de la charge virale d'au moins 1,0 log <sub>10</sub> par rapport à l'inclusion (ITT ; TLOVR), n (%)	230 (77,2)	205 (69,0)	8,2 [1,0 ; 15,3]
<b>Réponse immunologique (variation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion (x10<sup>6</sup> /l)<sup>c</sup>)</b>			
médiane	88 (-232 ; 732)	81 (-463; 716)	
Moyenne (ET) <sup>d</sup>	94 (10,8)	105 (11,2)	[- 32 ; 11]

<sup>a</sup> Imputations selon l'algorithme TLOVR

<sup>b</sup> Basé sur une approximation normale de la différence dans le % de réponse

<sup>c</sup> NC=F

<sup>d</sup> analyse ANCOVA (incluant traitement et facteur de stratification : utilisation d'un INNTI dans le traitement optimal et charge virale à l'inclusion)

L'analyse des données selon un modèle de régression logistique (incluant traitement et facteur de stratification : utilisation d'un INNTI dans le traitement optimal et charge virale à l'inclusion) conforte la non-infériorité, avec une différence de réponse virologique (9.1 ; IC<sub>95%</sub> [1.9 ; 16.4]) statistiquement significative en faveur du groupe darunavir/ritonavir.

Les résultats sur le critère secondaire virologique (charge virale < 50 copies/ml) confortent également les résultats observés sur le critère principal.

La réponse immunologique (variation médiane du taux de CD4+) a été similaire dans les deux groupes de traitement.

Une analyse en sous-groupes sur le critère de réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) a été réalisée conformément au plan d'analyse statistique en fonction de différents critères. A noter que cette étude n'a pas été conçue pour permettre la réalisation d'une telle analyse avec une puissance statistique suffisante en raison de la faiblesse des effectifs considérés. Globalement, les résultats de cette analyse confortent la non-infériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir (tableau 5).

Tableau 5 : Analyse en sous-groupe des données d'efficacité à 48 semaines sur le critère de réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) (analyse ITT)\*.

Caractéristiques à l'inclusion	Darunavir/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour + TO		Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2 fois par jour + TO		Différence [IC 95%]
	N	répondeurs, n (%)	N	répondeurs, n (%)	
<b>Charge viral (copies/ml)</b>					
< 100 000	242	180 (74,4)	247	155 (62,8)	11,6 [3,4 ; 19,8]
≥ 100 000	56	31 (55,4)	50	24 (48,0)	7,4 [-11,9 ; 26,6]
<b>Taux de CD4+ (x10<sup>6</sup> /l)**</b>					
< 50	27	13 (48,1)	24	12 (50,0)	- 1,9 [- 30,0 ; 26,3]
[50 – 100 [	28	15 (53,6)	30	15 (50,0)	3,6 [- 22,7 ; 29,9]
[100 – 200 [	61	41 (67,2)	65	40 (61,5)	5,7 [-11,2 ; 22,6]
[200 – 350 [	97	75 (77,3)	88	58 (65,9)	11,4 [-1,5 ; 24,4]
≥ 350	81	64 (79,0)	88	52 (59,1)	19,9 [6,1 ; 33,7]
<b>Nombre de mutations de résistance primaire aux IP</b>					
0	199	139 (69,8)	204	137 (67,2)	2,7 [- 6,4 ; 11,8]
≥ 1	97	70 (72,2)	93	42 (45,2)	27,0 [13,5 ; 40,5]
<b>Traitement antérieur à base d'IP</b>					
0	94	67 (71,3)	93	70 (75,3)	- 4,0 [- 16,8 ; 8,8]
1	108	72 (66,7)	115	69 (60,0)	6,7 [- 6,0 ; 19,4]
≥ 2	96	72 (75,0)	89	40 (44,9)	30,1 [16,6 ; 43,6]
<b>Indexe de résistance au DRV (FC)</b>					
≤ 10	287	202 (70,4)	286	170 (59,4)	10,9 [3,2 ; 18,7]
> 10	5	3	4	2	-
<b>Indexe de résistance au LPV (FC)</b>					
≤ 10	263	184 (70,0)	261	164 (62,8)	7,1 [-1,0 ; 15,2]
> 10	29	21 (72,4)	29	8 (27,6)	44,8 [21,3 ; 68,3]

\* Cette analyse doit être interprétée avec précaution en raison de la faiblesse des effectifs considérés, ce qui ne permet pas de conclure avec une puissance statistique suffisante.

\*\* une analyse dichotomique (taux de CD4+ < 200 versus ≥ 200) aurait été plus pertinente pour cette variable d'intérêt en raison de la faiblesse des effectifs.

A noter que cette étude a comporté des patients avec une sensibilité diminuée au lopinavir à l'inclusion (10% avec un FC ≥ 10), suggérant une possible contribution à la différence d'efficacité observée selon l'analyse de la réponse en fonction de l'indexe de résistance au lopinavir (FC).

### Tolérance

Dans l'étude TITAN réalisée chez des patients modérément prétraités, le profil de tolérance du darunavir/ritonavir a été comparable à celui du lopinavir/ritonavir et des IP en général.

Dans l'ensemble, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la diarrhée (32% dans le groupe darunavir/ritonavir versus 42% dans le groupe lopinavir/ritonavir), des nausées (18% versus 21%), des rhinopharyngites (12% versus 11%), des céphalées (11% versus 7%) et des infections des voies respiratoires supérieures (10% versus 7%).

La majorité des événements indésirables (64%) était de grade 1 ou 2. La fréquence des événements indésirables rapportés conduisant à un arrêt de traitement a été similaire dans les deux groupes (20 patients [6,7%] dans chacun des deux groupes de traitement) ; les troubles gastro-intestinaux (2% dans chaque groupe), dont diarrhée (1% versus 2%) ont été les causes d'arrêt de traitement les plus fréquents.

L'incidence des événements indésirables graves a été similaire dans les deux groupes de traitement (9,4% versus 10,4%). Les événements indésirables graves les plus fréquents (>1% dans chaque groupe de traitement) ont été les infections et infestations (3% dans chacun des groupes) et les affections cardiaques (0% versus 2%).

Les rash (tous types confondus) sont apparus plus fréquemment dans le groupe darunavir/ritonavir (16,1%) que dans le groupe lopinavir/ritonavir (6,7%). Cependant, l'incidence des rash de grades 3 a été faible dans les deux groupes (0,7% versus 0%) et aucun rash de grade 4 n'a été rapporté au cours de l'étude. A noter que la survenue de rash avec darunavir, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, est un risque identifié dans le cadre du plan de gestion de risque.

Le tableau ci-dessous présente les événements indésirables de grades 2-4 les plus fréquents, possiblement liés au traitement, apparus au cours des 48 premières semaines de l'étude TITAN. Leur fréquence a été similaire dans les deux groupes de traitement, à l'exception de la diarrhée moins fréquente dans le groupe darunavir/ritonavir que dans le groupe lopinavir/ritonavir.

Tableau : Evénements indésirables de grades 2 - 4 les plus fréquents, possiblement liés au traitement par DRV/r (étude TITAN, semaine 48)

	Darunavir/ritonavir N=298	Lopinavir/ritonavir N=297
Diarrhée, n (%)	23 (7,7)	43 (14,7)
Nausée, n (%)	12 (4,0)	13 (4,4)
Hypertriglycémie, n (%)	16 (5,4)	24 (8,1)
Hypercholestérolémie, n (%)	9 (3,0)	13 (4,4)
Augmentation des triglycérides, n (%)	9 (3,0)	13 (4,4)
Augmentation du cholestérol, n (%)	8 (2,7)	4 (1,3)

Au total, 2 décès ont été observés dans le groupe darunavir/ritonavir et 3 dans le groupe lopinavir/ritonavir. Aucun décès n'a été considéré comme lié aux traitements de l'étude.

Globalement, cette étude n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu par rapport aux effets déjà observés dans les études précédentes (POWER) chez les patients lourdement prétraités (cf. RCP expérience clinique).

## **Conclusion**

### ➤ Efficacité chez les patients modérément prétraités (Etude TITAN)

L'efficacité clinique du darunavir (PREZISTA 300 mg) a été évaluée dans une étude contrôlée de phase III ouverte d'une durée de 96 semaines (TMC114-C214), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (seuil delta 12), et éventuellement la supériorité (objectif secondaire), du darunavir co-administré avec le ritonavir (600/100 mg deux fois par jour) sur le lopinavir/ritonavir (400/100 mg deux fois par jour) chez des patients adultes infectés par le VIH-1, prétraités et n'ayant jamais été exposés aux lopinavir, darunavir, tipranavir et enfuvirtide. Les deux groupes ont reçu un traitement optimisé constitué d'au moins 2 antirétroviraux (INTI avec ou sans INNTI). La charge virale d'ARN du VIH-1 plasmatique moyenne à l'inclusion était de 4,33 log<sub>10</sub> copies/ml et le taux de CD4+ médian à l'inclusion de 235 x 10<sup>6</sup> cellules/l (intervalle 3-831 x 10<sup>6</sup> cellules/l) dans le groupe darunavir/ritonavir.

La non-infériorité du darunavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir a été démontrée en termes de réponse virologique définie par le pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/mL à la 48<sup>ème</sup> semaine (critère principal de jugement) : 77% (211/274) dans le groupe darunavir/ritonavir versus 67,5% (189/280) dans le groupe lopinavir/ritonavir (différence = 9,5% ; IC 95% [2 -16,9] dans la population PP. Dans l'analyse en ITT, la limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux groupes de traitement a été > 0 (en faveur de l'hypothèse de supériorité prédéfinie). Cependant la quantité d'effet a été modeste (IC<sub>95%</sub> de la différence [2,3 ; 16,7]).

Les résultats sur le critère secondaire virologique (charge virale < 50 copies/ml) confortent ceux observés sur le critère principal, avec un taux de réponse de 70,8% (211/298) dans le

groupe darunavir/ritonavir versus 60,3% (179/297) dans le groupe lopinavir/ritonavir (différence 10.5% ; IC95% [2,9; 18,1]) dans l'analyse en ITT.

La réponse immunologique (augmentation médiane du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion) a été similaire dans les deux groupes de traitement (88 *versus* 81 cellules /  $\mu$ L).

➤ Tolérance

Le profil de tolérance de PREZISTA a été comparable à celui du lopinavir/ritonavir et des IP en général. Cette étude n'a pas mis en évidence d'effet indésirable inattendu par rapport aux effets déjà observés dans les études précédentes (POWER) chez les patients lourdement prétraités (cf RCP expérience clinique).

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

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

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux.

Il existe des alternatives médicamenteuses chez les patients prétraités, y compris les patients lourdement prétraités.

#### Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'indication (patients infectés par le VIH-1, chez les adultes prétraités, y compris les patients lourdement prétraités), 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 de PREZISTA sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, au vu des données disponibles, il est attendu des spécialités PREZISTA 300 mg et PREZISTA 600 mg, un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il est attendu un intérêt de santé publique pour les spécialités PREZISTA 300 mg et PREZISTA 600 mg. Cet intérêt est faible.

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

➤ PREZISTA 300 mg

#### Chez les patients lourdement prétraités

Les données de suivi à 96 et 144 semaines des études « POWER 1, POWER 2 et POWER 3 » confirment les données à 48 semaines ayant conduit à l'obtention de l'AMM initiale. Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de l'ASMR par rapport à l'avis précédent de la Commission (cf. avis de la CT du 7 juillet 2008).

### **Dans l'extension d'indication au patients modérément prétraités**

Au vu des données disponibles (étude TITAN), PREZISTA (darunavir) co-administré avec une faible dose de ritonavir, présente notamment les caractéristiques suivantes par rapport à KALETRA (lopinavir/ritonavir) :

- une efficacité virologique supérieure, cependant la quantité d'effet a été modeste,
- une efficacité immunologique similaire,
- un profil de tolérance lipidique et digestif comparable.

En conséquence, PREZISTA (darunavir), co-administré avec une faible dose de ritonavir, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes d'efficacité virologique par rapport à KALETRA dans la population des patients modérément prétraités.

#### ➤ **PREZISTA 600 mg**

L'AMM de PREZISTA 600 mg a été obtenue sur la base d'une étude de bioéquivalence versus PREZISTA 300 mg.

PREZISTA 600 mg est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à PREZISTA 300 mg (ASMR V).

La Commission souligne que cette spécialité contribuera à simplifier les modalités d'administration.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

#### **4.3.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH (en situation d'échec virologique)**

##### **4.3.1 - Prise en charge des personnes infectées par le VIH**

Prise en charge médicale des personnes infectées 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](http://www.sante.gouv.fr))

#### POINTS FORTS ( )

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm<sup>3</sup> (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).

\*

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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.

- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande en ce qui concerne les situations d'échec virologique :

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;
- d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
- de prendre en compte l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa) ;
- L'association de deux IP/r n'est pas recommandée (AII).
- Il n'est pas non plus recommandé d'« épargner » des antirétroviraux pour une utilisation ultérieure, mais de sélectionner les molécules ayant une activité prévisible certaine ou hautement probable.

#### **4.3.2 Place de la spécialité PREZISTA dans la stratégie thérapeutique**

PREZISTA peut-être utilisé, en fonction des antécédents thérapeutiques du patient et du profil génotypique et phénotypique des virus du patient (lorsqu'ils sont disponibles), en association à d'autres antirétroviraux, chez les adultes prétraités, y compris les patients lourdement prétraités.

#### **4.4. Population cible**

La population cible de PREZISTA correspond à la population des patients adultes prétraités, y compris lourdement prétraités, et dont les antécédents thérapeutiques et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux ont été évalués.

#### **Estimation de la population cible**

Le nombre de personnes séropositives vivant en France en 2007 est estimé à 140 000<sup>4</sup>. On estime qu'environ 30% de ces personnes ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge<sup>5</sup>. On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de personnes séropositives diagnostiquées en 2007. Il est cependant probable qu'une fraction de ces 98 000 personnes séropositives ne réponde pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux. Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement antirétroviral mais du fait de l'ignorance de leur séropositivité, elles ne peuvent pas bénéficier de traitement.

<sup>4</sup>UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur [http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008\\_Global\\_report.asp](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp) (consulté le 05/02/2009).

<sup>5</sup> Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

Par ailleurs, 86 485 personnes bénéficiaient de l'ALD pour infection à VIH fin 2007 pour le régime général de l'assurance maladie<sup>6</sup>. Compte tenu du fait qu'à la fin 2007, le régime général couvrait environ 88 % de la population vivant en France, on peut estimer à 98 000 le nombre de personnes prises en charge pour une infection à VIH à fin 2007, un chiffre donc tout à fait comparable à celui estimé ci-dessus, ce qui conforte dans la robustesse des estimations.

Parmi les personnes séropositives prises en charge en 2006, 82,8% recevaient un traitement par antirétroviraux, 11,3% n'en recevaient pas et 5,9% en avaient reçu un précédemment mais l'avaient arrêté. En conséquence, on peut estimer à 81 000 le nombre de patients traités en 2007.

L'objectif d'un traitement antirétroviral doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml. La stratégie thérapeutique en cours recommande une intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique lorsque la charge virale est supérieure à 500 copies/ml. En cas d'échec « modéré » (charge virale confirmée comprise entre 50 et 500 copies/ml), il est recommandé de modifier le traitement ou de le renforcer.

En 2007, 12% des patients traités depuis plus de 6 mois par multithérapie avaient une charge virale supérieure à 500 copies/ml et 23% une charge virale supérieure à 50 copies/ml (rapport Yéni 2008). En appliquant ces proportions aux 81 000 patients infectés par le VIH-1 et traités par antirétroviraux, on estime à 9 700 le nombre de patients avec une charge virale > 500 copies/ml et à 8 900 ceux avec une charge virale comprise entre 50 et 500 copies/ml.

**Sur ces bases, la population cible de PREZISTA chez les patients prétraités, y compris les lourdement prétraités, est comprise entre 9 700 et 18 600 patients.**

#### **4.5. Recommandations de la commission de la transparence**

##### ➤ PREZISTA 300 mg

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

##### ➤ PREZISTA 600 mg

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

4.5.1. Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

---

<sup>6</sup> Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. Points de repère 2008;20:1-8. Disponible sur : [http://www.ameli.fr/fileadmin/user\\_upload/documents/Points\\_de\\_repere\\_n\\_20.pdf](http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_20.pdf) (consulté le 14/05/2009).