



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

4 juillet 2007

PREZISTA 300 mg, comprimés pelliculés
Flacon 120 comprimés : 378 318-4

JANSSEN-CILAG

darunavir

Liste I
Prescription initiale hospitalière annuelle
Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 12/02/2007

AMM conditionnelle

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Darunavir

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouvel antirétroviral de la classe des inhibiteurs de la protéase du VIH-I

1.3. Indication

PREZISTA, co-administré avec 100 mg de ritonavir est indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase (IP).

Cette indication est basée sur les analyses à 24 semaines de la réponse virologique et immunologique issues de 2 essais contrôlés de phase II de recherche de dose ainsi que sur des données complémentaires issues d'études non contrôlées (voir rubrique 5.1 du RCP).

Lors de l'instauration du traitement par PREZISTA co-administré avec 100mg 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.

1.4. Posologie

Le traitement doit être instauré 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 600mg deux fois par jour, administrée avec 100mg de ritonavir 2 fois par jour et 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 du fait de l'absence de données de tolérance, d'efficacité et de pharmacocinétique dans les tranches d'âge.

Personnes âgées : L'information disponible est limitée dans cette population

Insuffisance hépatique : Le darunavir est métabolisé par voie hépatique. Une insuffisance hépatique sévère pourrait donc entraîner une augmentation de l'exposition au darunavir et une aggravation de son profil de tolérance.

C'est pourquoi PREZISTA doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh classe A) ou modérée (Child-Pugh classe B) et ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh classe C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

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 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.
(Cf. RCP)

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2006)

J	ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05	ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05A	ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE
J05AE	INHIBITEURS DE PROTEASE
J05A-E010	darunavir

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 chez les patients adultes lourdement prétraités :

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

Autres inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux chez les patients adultes*

- Indinavir : CRIXIVAN gélules,
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- amprenavir : AGENERASE capsules et solution orale
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- lopinavir associé au ritonavir : KALETRA capsule molle et solution buvable
- fosamprenavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution 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.

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

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Sans objet

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
- éfavirenz : 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

- 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)

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES
--

3.1. Efficacité

Le dossier clinique comporte :

- 2 études ouvertes* comparatives de phase II b : l'étude POWER 1 (TMC114-C213) et l'étude POWER 2 (TMC114-C202) chez des patients infectés par le VIH-1, pré-traités par au moins trois classes d'antirétroviraux. Les résultats des données regroupées des études ont été présentés et acceptés par l'EMA.

- 2 études non comparatives (études TMC114-C208 et TMC114-C215) chez des patients infectés par le VIH, pré-traités par au moins trois classes d'antirétroviraux. Les résultats des données regroupées des études ont été présentés (analyse POWER 3).

3.1.2 Etudes POWER 1 et POWER 2

3.1.3 Etudes TMC114-C208 et TMC114-C215 (analyse POWER 3) :

3.1.4 Analyse en sous-groupes des données regroupées des études POWER 1, POWER 2 et POWER 3 à 24 semaines.

3.1.2 Etudes POWER 1 et POWER 2

L'objectif initial des deux études était d'évaluer la relation dose-réponse de l'activité antivirale de 4 schémas posologiques de PREZISTA/ritonavir (400/100mg 1x/j, 400/100mg 2x/j, 800/100mg 1x/j, 600/100mg 2x/j), à 24 semaines, par rapport à un groupe comparateur comportant un inhibiteur de protéase, co-administré avec le ritonavir, afin de déterminer la dose à recommander.

Suite aux résultats intermédiaires chez les patients traités par PREZISTA, le protocole a été amendé et l'objectif principal est devenu la comparaison de l'efficacité de chaque schéma posologique de PREZISTA/ritonavir à celle du groupe comparateur (étude en ouvert randomisée).

- les patients du groupe traitement recevaient PREZISTA /ritonavir
- les patients du groupe comparateur recevaient le ou les inhibiteur(s) de protéase optimisé(s) sélectionné(s) co-administré(s) avec le ritonavir

Les patients du groupe traitement et du groupe comparateur recevaient en association un traitement de base optimisé**.

* à l'exception de la posologie qui n'était pas connue par l'investigateur

** les traitements (associés) d'antirétroviraux optimisés individuellement (TBO) ont été définis avant la randomisation et comprenaient au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques avec ou sans enfuvirtide (FUZEON)

Les 2 études ont été réalisées en 2 phases :

- une phase de recherche de dose dont l'objectif principal a été de comparer l'efficacité virologique de chaque schéma posologique (4 schémas posologiques de PREZISTA) à celle d'un groupe comparateur pendant une période de 24 semaines
- une phase de suivi (prévue à 48 semaines et portée à 144 semaines suite à un amendement du protocole) pendant laquelle les patients ayant reçu PREZISTA lors de la première phase de l'étude recevaient 2 fois par jour la dose recommandée 600 mg (déterminée à la fin de la phase de recherche de dose) associée à 100 mg de ritonavir.

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 (ou de 2 inhibiteurs de protéase) 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 comportant au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques avec ou sans enfuvirtide / FUZEON dans le traitement associé.

Critères d'inclusion :

Patients adultes, infectés par le VIH-1, prétraités par au moins 3 classes d'antirétroviraux, ayant reçu au moins un inhibiteur de protéase pendant au moins 3 mois, comportant un inhibiteur de protéase depuis au moins 8 semaines et exposés à plus de 2 inhibiteurs nucléosidiques 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/T/S, 84V ou 90M.

Traitements à l'étude :

Etude POWER 1 (N= 318) :

- groupes PREZISTA / ritonavir en association à un traitement de base optimisé (TBO).
dosage 400/100 mg 1 fois par jour : N= 64
dosage 800/100 mg 1 fois par jour : N= 63
dosage 400/100 mg 2 fois par jour : N= 63
dosage 600/100 mg 2 fois par jour : N= 65
- groupe comparateur IP/ritonavir N= 63

Etude POWER 2 (N= 278) :

- groupes PREZISTA / ritonavir en association à un traitement de base optimisé (TBO).
dosage 400/100 mg 1 fois par jour : N= (57)
dosage 800/100 mg 1 fois par jour : N=(56)
dosage 400/100 mg 2 fois par jour : N=(55)
dosage 600/100 mg 2 fois par jour : N= (57)
- groupe comparateur IP/ritonavir : N=(53)

La durée de traitement prévue était de 24 semaines. Une analyse complémentaire des résultats à 48 semaines a été réalisée chez les patients préalablement traités par PREZISTA/ ritonavir (600mg/100mg 2 fois/jour). Pendant cette phase de suivi, les patients ont été traités par la seule dose recommandée de PREZISTA / ritonavir (600mg/100mg 2 fois/jour).

Critère de jugement principal :

Le critère principal de jugement prévu initialement était la variation de la charge virale à la 24ème semaine par rapport à l'inclusion. Ce critère a été modifié par amendement.

Le critère principal de jugement retenu dans l'analyse a été le pourcentage de patients ayant une diminution de la charge virale \geq à 1 log₁₀ à la 24^{ème} semaine par rapport à l'inclusion.

Critères de jugement secondaires, notamment :

- Variation de la charge virale (CV) par rapport à l'inclusion,
- Variation du taux de CD4 par rapport à l'inclusion
- Pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml
- Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml

Caractéristiques des patients à l'inclusion dans les 2 études POWER 1 et POWER 2 :

Caractéristiques de la maladie à l'inclusion	POWER 1 N = 318	POWER 2 N = 278
Charge virale log ₁₀ (moyenne)	4,48	4,66
Taux de CD4/mm ³ (médiane)	179	106
Durée de l'infection à VIH (années), (moyenne)	11,6	13,2
Traitements antirétroviraux antérieurs, n (%)		
Nombre d'IP \geq 2, n (%)	307 (96,5)	271 (97,5)
Nombre d'INN \geq 1, n (%)	302 (95,0)	270 (97,1)
Nombre IN \geq 4, n (%)	304 (95,6)	263 (94,6)
Inhibiteurs de fusion : 1, n (%)	34 (10,7)	63 (22,7)
Données génotypiques		
Nombre de patients avec \geq 3 mutations de résistance primaire aux IP, n (%)	182 (66,2)	178 (56,0)
Nombre (médiane) de mutations de résistance primaire aux IP, médiane(intervalle)	3 (0 ; 6)	3 (0 ; 5)
Nombre (médiane) de mutations associées à la résistance aux IP, médiane(intervalle)	8 (0 ;13)	8 (1 ; 13)
Co-infection par l'hépatite B ou C		
Co-infectés n (%)	44 (13,9)	6 (2,2)

IN : inhibiteur nucléosidique INN : inhibiteur non nucléosidique IP : inhibiteur de protéase

La population incluse dans l'étude POWER 1 était à un stade moins avancé dans l'infection VIH 1 que celle incluse dans l'étude POWER 2.

Etude POWER 1 :

- 57 % à 70 % des patients avaient des résistances à tous les IP commercialisés ; 42 % à 50 % d'entre eux avaient au plus 1 médicament actif dans leur traitement associé optimisé.
- 66,7% des patients étaient résistants à l'inhibiteur de protéase sélectionné par l'investigateur dans le groupe comparateur.
- le pourcentage de patients résistants à tous les antirétroviraux sélectionnés par l'investigateur dans le traitement associé optimisé (TBO) était de 20,3 % dans le groupe PREZISTA /ritonavir 600/100 mg 2 fois/j et de 14,8 % dans le groupe comparateur.

Etude POWER 2 :

- 67 % à 77 % des patients avaient des résistances à tous les IP commercialisés; 52 % à 59 % d'entre eux avaient au plus 1 molécule active dans leur traitement associé optimisé.
- 78,8% des patients des patients étaient résistants à l'inhibiteur de protéase sélectionné par l'investigateur dans le groupe comparateur.

- le pourcentage de patients résistants à tous les antirétroviraux sélectionnés par l'investigateur dans le traitement associé optimisé (TBO) était de 27,3 % dans le groupe PREZISTA /ritonavir 600/100 mg2 fois/j et de 15,4 % dans le groupe comparateur.

Résultats (POWER 1 et POWER 2)

Les données des 2 études ont été regroupées et acceptées par l'EMEA ;

La comparaison « en intention de traiter » a porté sur le groupe PREZISTA/ritonavir, 600/100 mg 2 fois/jour (dose recommandée) et le groupe comparateur.

I - Critère principal de jugement : réponse au traitement à 24 semaines

Nombre et pourcentage de patients présentant une diminution de la charge virale ≥ 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion à 24 semaines :

Résultats à 24 semaines	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour N=131*	Comparateur (IP optimisé(s) sélectionné(s)/ritonavir) N=124*	Différence de traitement
Diminution ≥ 1 log₁₀ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion			
n (%) IC 95% (%)	92 (70%) (62 ; 78)	26 (21%) (14 ; 28)	49%** (39 ; 60)***

* Analyse du 24/09/05 groupe PREZISTA : N =65 (POWER 1) et 66 patients (POWER 2)
groupe comparateur : N = 63 (POWER 1)et 61 patients (POWER 1)

** p<0,001

*** intervalle de confiance de la différence observée entre les réponses exprimées en pourcentage de patients répondeurs

II - Critères secondaires : réponse au traitement à 24 semaines

- Variation de la charge virale (CV) par rapport à l'inclusion,
- Variation du taux de CD4 par rapport à l'inclusion
- Pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml
- Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml,

Résultats à 24 semaines	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour N=131*	Comparateur (IP optimisé(s) sélectionné(s)/ritonavir) N=124*	Différence de traitement
Variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml) (IC à 95 %)	- 1,89 (-2,11 ; -1,68)	- 0,48 (-0,65 ; -0,31)	-1,41 (-1,67 ; -1,14)**
Variation du taux de CD4/mm ³ par rapport à l'inclusion et (IC à 95 %)	92 (73 ; -112)	17(0 ; 35)	75 (49 ; 101)**
ARN VIH < 400 copies/ml n(%) IC 95% (%)	82 (63%) (54 ; 71)	23 (19%) 12 ; 25)	44% (33 ; 55)**
ARN VIH < 50 copies/ml n(%) IC 95% (%)	59 (45%) (37 ; 54)	15 (12%) (7 ; 18)	33% (23 ; 43)**

* Analyse du 24/09/05 groupe PREZISTA : N =65 (POWER 1) et 66 patients (POWER 2)
groupe comparateur : N = 63 (POWER 1)et 61 patients (POWER 1)

** intervalle de confiance de la différence observée entre les réponses exprimées en pourcentage de patients répondeurs

A 24 semaines l'efficacité virologique (pourcentage de patients ayant une diminution de la charge virale \geq à 1 log₁₀) du groupe PREZISTA a été supérieure à celle du groupe comparateur comprenant un ou deux IP optimisé(s) sélectionné(s) avec ou sans enfuvirtide inclus dans le traitement associé optimisé (70% versus 21%).

Les réponses virologiques et immunologique étudiées à 24 semaines sur les critères secondaires (variation de la charge virale et du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion, pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml et <50 copies/ml) ont été en faveur de PREZISTA.

Résultats à long terme :

Des données complémentaires d'efficacité virologique à 48 semaines chez les patients traités dans les groupes PREZISTA /ritonavir (600/100 mg 2 fois par jour) ont été fournies.

Les données des 2 études POWER 1 et POWER 2 ont été regroupées :

- le pourcentage de patients ayant une diminution de la charge virale \geq à 1 log₁₀ a diminué entre la 24^{ème} semaine [70 % (92/131)] et la 48^{ème} semaine [61 % (67/110)].
- le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml a été comparable à 24 semaines [45% (59/131)] et à 48 semaines [46 % (50/110)].

Des résultats intermédiaires à 72 semaines, fournis par la firme, ont été en faveur d'un maintien de l'efficacité virologique observée à 24 semaines en termes de pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml.

3.1.3 Etudes TMC114-C208 et TMC114-C215 (analyse POWER 3) :

2 études non comparatives (TMC114-C208 et TMC114-C215) ont été réalisées chez des patients infectés par le VIH, pré-traités par au moins trois classes d'antirétroviraux.

Ces études initialement conçues comme études d'extension des études POWER 1 et POWER 2 ont été élargies à de nouveaux patients. En raison du nombre limité de patients recrutés dans l'étude TMC114-C208 et de la similitude avec le protocole TMC114-C215, leurs résultats ont été combinés (analyse POWER 3).

Les critères d'inclusion des patients étant identiques et les caractéristiques à l'inclusion étaient comparables à celles des études POWER 1 et POWER 2. Les données des 2 études ont été regroupées.

Au total 460 patients ont été inclus. Seuls les 327 nouveaux patients inclus ayant reçu d'emblée PREZISTA / ritonavir au dosage 600/100 mg 2 fois par jour (associé à un traitement antirétroviral optimisé) ont fait l'objet de l'analyse POWER 3.

Résultats sur les critères suivants :

- critère principal de jugement : nombre et pourcentage de patients présentant une diminution de la charge virale \geq à 1 log₁₀ par rapport à l'inclusion à 24 semaines
- critères secondaires :
 - . Variation de la charge virale (CV) par rapport à l'inclusion,
 - . Variation du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion
 - . Pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml
 - . Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml

Résultats à 24 semaines	PREZISTA/ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour n=327
Diminution $\geq 1 \log_{10}$ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion n (%) IC 95% (%)	217 (66%) (61 ; 71)
Variation de la charge virale par rapport à l'inclusion (log ₁₀ copies/ml) IC 95% (%)	- 1,73 (-1,87 ; -1,58)
Variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion (x 10 ⁶ /l) et IC 95% (%)	80 (69 ; 90)
ARN VIH < 400 copies/ml n(%) IC 95% (%)	193 (59%) (54 ; 64)
ARN VIH < 50 copies/ml n(%) IC 95% (%)	141 (43%) (38 ; 48)

Des données complémentaires à 48 semaines suggèrent le maintien de la réponse virologique obtenue à 24 semaines :

- le pourcentage de patients ayant eu une diminution de la charge virale $\geq 1 \log_{10}$ par rapport à l'inclusion a été de 60,8 % (197/324)
- le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml a été de 45,1% (146/324)

3.1.4 Analyse en sous-groupes des données regroupées des études POWER 1, POWER 2 et POWER 3 à 24 semaines en termes de réponse virologique chez les patients des groupes PREZISTA /ritonavir 600/100 mg 2 fois par jour

Des sous groupes de patients ont été constitués a posteriori notamment en fonction :

- . du nombre de mutations associées à une diminution de la réponse virologique au darunavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, I84V ou L89V)
- . du nombre de mutations associées à une diminution de la réponse virologique aux inhibiteurs de protéase
- . de la co-infection par le virus de l'hépatite B ou C

- en fonction du nombre de mutations associées à une diminution de la réponse virologique au darunavir (mutations : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, I84V ou L89V)

Données regroupées des études POWER 1, POWER 2 et POWER 3 dans les groupes PREZISTA / ritonavir (600/100 mg, 2 fois par jour) : analyse per protocole

Nombre de mutations à l'inclusion (associées à une diminution de la réponse virologique au darunavir)*	Pourcentage de patients avec une diminution $\geq 1 \log_{10}$ N= 373	Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml N=373	Variation de la charge virale en log ₁₀ par rapport à l'inclusion
0-2	78% (213/274)	50% (138/274)	-2,1
3	45% (26/58)	22% (13/58)	-1,12
≥ 4	27% (11/41)	10% (4/41)	-0,46

* Nombre de mutations parmi la liste des mutations associées à une diminution de la réponse à PREZISTA / ritonavir (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, I84V ou L89V)

La présence à l'inclusion de 3 mutations ou plus parmi les mutations (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L ou M, G73S, L76V, I84V ou L89V) a été associée à une diminution de la réponse virologique à PREZISTA associé à 100 mg de ritonavir.

- en fonction du nombre de mutations associées à une diminution de la réponse virologique aux inhibiteurs de protéase :

Données regroupées des études POWER 1, POWER 2 et POWER 3 dans les groupes PREZISTA / ritonavir (600/100 mg, 2 fois par jour) : analyse per protocole

Nombre de mutations à l'inclusion (associées à une diminution de la réponse virologique aux inhibiteurs de protéase)*	Pourcentage de patients avec une diminution $\geq 1 \log_{10}$		Pourcentage de patients avec < 50 copies/ml	
	N	% (n)	N	% (n)
Total	377	67 (252)	377	42 (157)
<10	299	72 (215)	299	45 (136)
≥ 10	75	47 (35)	75	25 (19)

*mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de protéase selon la liste des mutations 2004 IAS (international Aid Society)-USA PI

A 24 semaines :

- 47 % des patients porteurs de souches virales présentant 10 mutations ou plus associées aux inhibiteurs de protéase avaient une diminution de la charge virale $\geq 1 \log_{10}$
- 25% des patients porteurs de souches virales présentant 10 mutations ou plus associées aux inhibiteurs de protéase avaient une charge virale < 50 copies/ml.

- en fonction de la co-infection par le virus de l'hépatite B ou C

Groupe/critère	Diminution $\geq \log_{10}$ de la charge virale		Charge virale < 50 copies/ml		Variation de la charge virale vs baseline, \log_{10}	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Patients non co-infectés	261	179 (68,6)	261	110 (42,2)	261	- 1,75 (1,297)
Co-infection évolutive par le virus de l'hépatite B ou C	3	3	3	1	3	- 2,80 (0,508)
Co-infection non-évolutive par le virus de l'hépatite B ou C	46	28 (60,9)	46	21 (45,7)	46	- 1,67(1,455)

La co-infection par le virus de l'hépatite B ou C n'a pas semblé avoir d'impact sur la réponse virologique à 24 semaines. Cependant le nombre de patients par groupe était limité.

3.2. Tolérance

Au cours des études cliniques, la tolérance du darunavir a été évaluée chez un nombre limité de patients traités par des médicaments avec de potentielles interactions médicamenteuses. La tolérance du darunavir n'a pas été évaluée chez les patients dont le traitement antirétroviral incluait des inhibiteurs non nucléosidiques.

Par conséquent, les données obtenues peuvent ne pas être complètement applicables à une utilisation plus générale du darunavir.

Les données sur la tolérance de PREZISTA 600 mg associé à 100 mg de ritonavir, deux fois par jour sont issues de 2 études de phase IIb et de 2 études en ouvert. Un total de 458 patients ont reçu un traitement à la dose recommandée (PREZISTA / ritonavir (600/100 mg, 2 fois par jour). Parmi eux, 40 % ont eu au moins un effet indésirable lié au traitement et 1 % ont arrêté le traitement à cause des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 2\%$), d'intensité de grade 2 ou plus ont été :

- diarrhée (2,6%)
- vomissements (2,2%)
- hypertriglycémie (2,0%).

Les effets indésirables tous grades confondus les plus fréquemment rapportés ont été : nausées (7,2%), diarrhée (6,6%) et céphalées (3,3%). Tous les autres effets indésirables ont été rapportés chez moins de 3% des patients.

Les anomalies biologiques de grade 3 ou 4 rapportées chez 2% ou plus des patients ont été :

- une augmentation des triglycérides (8,6%), de l'amylase pancréatique (6,6%), du cholestérol total (4,9%), de gamma-glutamyl-transférase (GGT) (3,8%), du temps de céphaline (3,6%), de la lipase pancréatique (3,5%), de l'alanine amino-transférase (ALAT) (2,4%), de l'aspartate amino-transférase (ASAT) (2,2%)
- une diminution du nombre de globules blancs (6,4%), des neutrophiles (4,7%), du nombre total absolu de neutrophiles (4,2%), des lymphocytes (3,8%).

Des éruptions cutanées sévères, incluant un syndrome de Stevens-Johnson (rare) ont été rapportés.

Le traitement par association d'antirétroviraux a été associé à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie) incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané facial et périphérique, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse rétro-cervicale (bosse de bison) (voir rubrique 4.4 du RCP).

Le traitement par association d'antirétroviraux a été également associé à des anomalies métaboliques telles que hypertriglycémie, hypercholestérolémie, résistance à l'insuline, hyperglycémie et hyperlactatémie.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez les patients ayant des facteurs de risques connus, à un stade avancé de l'infection par le VIH ou après une exposition au long cours à un traitement par association d'antirétroviraux. Leur fréquence de survenue n'est pas connue.

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.

Des cas d'augmentation des saignements spontanés ont été rapportés chez des patients hémophiles recevant des inhibiteurs de protéase (voir rubrique 4.4 du RCP)

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou celui de l'hépatite C

Chez les patients ayant reçu PREZISTA en association au ritonavir 600/100 mg/2, fois/j, l'augmentation des transaminases hépatiques a été plus fréquente chez les patients co-infectés que chez les patients ne présentant pas d'hépatite virale chronique.

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères. PREZISTA est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère et doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée.

Le profil de tolérance semble comparable à celui des autres inhibiteurs de protéase, observé dans les études de phase IIb.

3.3 Interactions médicamenteuses

Le darunavir (PREZISTA) et le ritonavir sont tous deux des inhibiteurs de l'isoforme CYP3A4. La co-administration de darunavir et de ritonavir avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 peut provoquer une augmentation de l'exposition systémique de ces médicaments, ce qui peut augmenter ou prolonger leur effet thérapeutique ou leurs effets indésirables.

PREZISTA co-administré à 100 mg de ritonavir ne doit pas être associé à des médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A4 et pour lesquels une augmentation de l'exposition systémique peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital (faible marge thérapeutique).

Plusieurs études d'interactions ont été réalisées avec des doses de darunavir inférieures à celle recommandée. Les effets sur les médicaments co-administrés peuvent par conséquent être sous-estimés et une surveillance clinique de la tolérance peut être indiquée.

Il n'est pas recommandé d'associer PREZISTA (co-administré avec le ritonavir) et le lopinavir/ritonavir (KALETRA) ou le saquinavir (INVIRASE). L'efficacité et la tolérance de PREZISTA (co-administré avec le ritonavir) n'ont pas été établies en association aux inhibiteurs de protéase suivants : fosamprénavir, nelfinavir et tipranavir).

Le profil d'interactions médicamenteuses de PREZISTA co-administré avec le ritonavir semble comparable à celui observé avec les autres inhibiteurs de protéase. Des données complémentaires doivent être fournies ultérieurement par la firme.

3.4 Résistance

La sélection *in vitro* de virus résistants au darunavir à partir du virus VIH-1 de type sauvage a été longue (jusqu'à 2 ans). Les virus sélectionnés ne parvenaient pas à se développer en présence de concentrations en darunavir supérieures à 220nM. Les virus sélectionnés dans ces conditions et montrant une diminution de la sensibilité au darunavir avaient 3 à 6 substitutions d'acides aminés dans le gène de la protéase.

L'identification des déterminants à l'origine de la diminution de la sensibilité au darunavir de ces virus est en cours d'étude.

La sélection *in vitro* de virus VIH-1 résistants au darunavir (valeurs de CE₅₀ multipliées d'un facteur 53 à 641 fois) à partir de 9 souches de VIH-1 présentant de multiples mutations associées à la résistance aux inhibiteurs de protéase a montré qu'un minimum de 8 mutations au darunavir sélectionnées *in vitro* étaient nécessaires à la protéase du VIH-1 pour rendre le virus résistant au darunavir (index de résistance ou fold change [FC] > 10).

Dans les études POWER 1, POWER 2 et POWER 3, chez les patients en échec virologique, les mutations de résistance au darunavir les plus fréquentes ont été les mutations :

- L33F, 147V et L89V dans 10 à 20 % des cas
- V32I et 154L dans plus de 20 % des cas

Résistance croisée :

Une analyse portant sur 3309 souches virales provenant d'isolats 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 :

- 90% de ces souches virales sont restées sensibles au darunavir, leur sensibilité étant diminuée de moins de 10 fois par rapport à la sensibilité d'une souche virale sauvage.
- la concentration efficace (CE_{50}) de darunavir mesurée pour ces 3309 souches, était inférieure à 10nM dans 78% des cas versus 0% à 32% des cas pour les autres inhibiteurs de protéase
- par ailleurs, les souches virales présentant jusqu'à 3 mutations primaires et/ou 8 mutations associées pour la résistance aux inhibiteurs de protéase sont restées sensibles au darunavir.

Ces résultats montrent que les souches virales résistantes à la plupart des inhibiteurs de protéase restent sensibles au darunavir.

3.5 Conclusion

Dans l'analyse regroupée 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 \geq à 1 log₁₀ 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 au plan 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 :

- 66% (217/327) des patients avaient une diminution de la charge virale \geq 1 log₁₀ 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 au niveau du gène de la protéase ou plus 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 3309 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 cliniques de phase IIb et de 2 études ouvertes 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.

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-1 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-1 est important. Dans la population correspondant à l'indication (patients infectés par le VIH-1, chez les adultes lourdement prétraités n'ayant pas répondu à plus d'un traitement comportant un inhibiteur 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 de PREZISTA sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Toutefois, au vu des données disponibles, il est attendu de PREZISTA un impact sur la diminution de la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1. Cet impact serait, au mieux, faible à l'échelle populationnelle.

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

Il existe une alternative médicamenteuse à cette spécialité dans la classe des inhibiteurs de protéase chez les patients lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase.

Le service médical rendu de cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En association à d'autres antirétroviraux, par rapport à un inhibiteur de protéase sélectionné (co-administré avec le ritonavir), PREZISTA (co-administré avec le ritonavir) a présenté les caractéristiques suivantes dans le cadre de 2 études cliniques de phase II b à 24 semaines de traitement et dont les résultats ont été poolés, :

- une efficacité virologique supérieure
- une tolérance comparable

Des données complémentaires d'efficacité virologique ont suggéré le maintien de la réponse virologique à 48 et à 72 semaines.

En l'attente des résultats d'une étude clinique de phase III en cours de finalisation, la Commission estime que PREZISTA, co-administré avec le ritonavir, en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité virologique 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/T/S, 84V ou 90M.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (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/mm³ (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).
- 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

*

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'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 (cf. tableau résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec thérapeutique):

- 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 plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;
- de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de 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) ;
- en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;
- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa)

Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Echec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	<p>Choix préférentiels</p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111,112]</p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs »)</p> <p><i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i></p> <p>2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r]+INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)</p>
INTI et INNTI et IP/r	<p>Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique)</p> <p><i>Choix IP/r</i>: actif selon le résultat du génotype de résistance :</p> <p>Surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r.</p>

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), comme un inhibiteur de protéase chez les adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase.

4.4. Population cible

La population cible de la spécialité PREZISTA correspond à la population des patients adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase et dont les antécédents thérapeutiques et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux ont été évalués.

Selon le rapport de l'Institut de veille sanitaire sur la surveillance du VIH / SIDA¹ entre 1996 et 2005 :

- le nombre de personnes séropositives en France fin 2005 a été estimé entre 100 000 et 170 000
- 98,4 % des personnes séropositives en 2005 étaient infectées par le virus VIH-1.

Il n'existe pas de données épidémiologiques relatives à la population des patients adultes lourdement prétraités ayant échoué à plus d'un traitement comportant un inhibiteur de protéase

Un analyse a été fournie par la firme pour estimer cette population. Il s'agit d'une analyse épidémiologique des populations en fonction des traitements et des échecs virologiques (rapport final de mars 2007 J.FICHO, D.COSTAGLIOLA – INSERM Transfert et INSERM UMR S 720) (analyse non publiée).

Les données analysées (incluant le 1^{er} semestre 2005) sont extraites de la base des Données Hospitalières Françaises recueillies avec le logiciel DMI 2 (base FHDH - French Hospital Database on HIV). Cette base inclut 44 819 patients infectés par le VIH-1 âgés de plus de 15 ans. Parmi ces patients, 83,7 % seraient traités par des antirétroviraux, soit 37 520 patients.

Un sous-groupe de patients traités par des antirétroviraux a notamment été sélectionné. Ce sous-groupe correspond à des patients en échec au traitement en cours et en échec à au moins un traitement comprenant un inhibiteur de protéase.

L'échec virologique était défini dans l'analyse de la base par l'un ou l'autre des événements suivants :

- patient dont la charge virale est toujours supérieure à 500 copies/ml 6 mois après l'initiation du traitement (échec « primaire »)
- patient avec charge virale < 500 copies/ml antérieurement et rebond avec 2 valeurs > 1000 copies/ml (« échec secondaire »)

Dans le sous-groupe ainsi défini, les 3 populations suivantes ont été identifiées :

-756 patients avec un échec documenté à un traitement comportant un inhibiteur de protéase avec en moyenne 2,3 inhibiteurs de protéase utilisés antérieurement. Il est à noter que 25 % des patients de cette population ont été traités par un seul traitement comportant un inhibiteur de protéase et qu'il convient donc de ne pas les intégrer dans la population cible.

¹ INVS- Lutte contre le VIH/SIDA et les infections sexuellement transmissibles en France -10 ans de surveillance 1996- 2005

- 345 patients avec 2 échecs documentés à un traitement comportant un inhibiteur de protéase avec une moyenne de 3,3 inhibiteurs de protéase utilisés antérieurement.

- 979 patients avec 3 échecs documentés ou plus à un traitement comportant un inhibiteur de protéase avec une moyenne de 5,1 inhibiteurs de protéase utilisés antérieurement.

En conséquence 1 890 patients soit 5 % des patients traités selon l'analyse de cette base sont susceptibles de bénéficier d'un traitement correspondant à l'indication de PREZISTA.

En admettant l'hypothèse que le pourcentage observé (5 %) dans la base FHDH des patients pris en charge et traités est extrapolable à l'ensemble des patients infectés par le VIH-1 et traités, la population des patients traités en médecine de ville et à l'hôpital, en échec virologique pour le traitement actuel et ayant été antérieurement en échec virologique de 2 traitements ou plus contenant un inhibiteur de protéase peut être estimée entre 4100 et 7 000 patients.

En conséquence, la population cible de la spécialité PREZISTA peut être estimée entre 4 100 et 7 000 personnes.

Il est à noter que la définition de l'échec virologique dans cette analyse ne correspond pas exactement à celle définie récemment dans le rapport 2006 de la « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick YENI », en effet l'échec virologique est actuellement défini à partir du seuil d'une charge virale plasmatique de 50 copies/ml (au lieu de 500 copies/ml dans l'analyse).

Par ailleurs l'échec virologique correspondant à la non-réponse au traitement défini par une réduction de la charge virale plasmatique de moins de 1 log₁₀ copies/ml, 1 mois après l'initiation du traitement, n'est pas pris en compte dans cette analyse.

En conséquence la définition de l'échec virologique dans cette analyse peut tendre à sous-estimer toutes les situations d'échec virologique correspondant à l'indication de PREZISTA ce qui pourrait entraîner une sous-estimation de la population cible. Cependant cette sous-estimation ne peut être évaluée en l'absence d'autres données.

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.

La Commission souhaite être destinataire des nouvelles données disponibles dans un délai de 18 mois afin de mieux préciser l'efficacité virologique et la tolérance clinique et biologique en termes comparatifs.

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

4.5.2. Taux de remboursement : 100%