

AVIS DE LA COMMISSION

8 décembre 2004

REYATAZ 150 mg, gélules B/60

REYATAZ 200 mg, gélules B/60

REYATAZ 50 mg/1,5 g, poudre orale, flacon de 180 g

Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB

Atazanavir

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 02 mars 2004 rectificatif du 19 juillet 2004

AMM octroyée sous conditions exceptionnelles compte tenu du manque de données sur l'efficacité à long terme et sur la tolérance

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Atazanavir

1.2. Originalité

Nouvel inhibiteur de protéase indiqué chez les patients adultes prétraités.

1.3. Indications

REYATAZ est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte prétraité par des antirétroviraux

Chez les patients prétraités par des antirétroviraux, la démonstration de l'efficacité est basée sur une étude comparant REYATAZ 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour à l'association lopinavir/ritonavir, chaque bras étant associé au ténofovir.

Sur la base des données virologiques et cliniques disponibles, aucun bénéfice n'est attendu chez les patients ayant des souches virales multi-résistantes aux inhibiteurs de protéase (> 4 mutations).

Le choix d'un traitement par REYATAZ devrait prendre en compte les résultats des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

1.4. Posologie

Le traitement devra être débuté par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'infection par le VIH

Adultes : la dose recommandée de REYATAZ est 300 mg une fois par jour associée à 100 mg de ritonavir une fois par jour avec de la nourriture.

Le ritonavir agit en potentialisant la pharmacocinétique d'atazanavir.

En cas d'administration avec de la didanosine, il est recommandé de prendre la didanosine 2 heures après REYATAZ associé au ritonavir (combinaison prise avec de la nourriture).

Nourrissons, enfants et adolescents : l'efficacité et la tolérance de REYATAZ n'ont pas été établies dans cette population.

Patients ayant une insuffisance rénale : aucune adaptation posologique n'est nécessaire

Patients ayant une insuffisance hépatique : REYATAZ associé au ritonavir n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, REYATAZ associé au ritonavir doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

REYATAZ ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

REYATAZ poudre orale est destiné patients qui ne peuvent pas avaler les gélules (6 cuillères-mesure/j)

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Antiviraux à action directe
E : Inhibiteurs de protéases
08 : Atazanavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

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

- amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
- indinavir (CRIXIVAN gélules) : indication chez l'adulte et l'enfant > 4 ans
- nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans
- saquinavir (INVRASE gélules) : indication chez l'adulte
- saquinavir (FORTOVASE capsules) : indication chez l'adulte
- lopinavir associé à ritonavir (KALETRA) chez l'adulte et enfant > 2 ans

- ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : KALETRA capsules

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

Les derniers inscrits : KALETRA capsules molles et solution buvable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

lamivudine (EPMIR comprimés et solution buvable)
abacavir - lamivudine - zidovudine (TRIZIVIR comprimés)
lamivudine - zidovudine (COMBIVIR comprimés)

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

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1 Efficacité

Une étude de non infériorité (étude 045) a été réalisée chez des patients adultes prétraités pour évaluer l'efficacité et la tolérance des 3 traitements suivants:

Groupe 1 : atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg 1 fois/ j (N=119)
Groupe 2 : combinaison fixe (lopinavir/ritonavir : 400/100mg 2 fois/ j (N=123)
Groupe 3 : atazanavir 400 mg associé au saquinavir 1200 mg 1 fois/ j (N=115)

Ces traitements d'une durée de 48 semaines étaient associés au ténofovir et à un inhibiteur nucléosidique choisi selon les résultats des tests phénotypiques de résistance à l'inclusion.

A l'inclusion :

La population était modérément pré-traitée :

- valeur initiale moyenne des taux de CD4 = 337 cellules/mm³

- valeur initiale moyenne des taux d'ARN-VIH : 4,4 log₁₀ copies/ml .

(25 % seulement des patients avaient une charge virale supérieure à 4 log₁₀ copies/ml)

- 34% des patients recevaient un inhibiteur de protéase

- 63% à 67% des patients avaient moins de 4 mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase

Critère de jugement principal : différence entre les groupes 1 et 2 et 1 et 3 de la diminution moyenne de la charge virale par rapport aux valeurs initiales.

La différence a été exprimée en différence moyenne pondérée au cours des 24 et 48 semaines.

La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de la différence des diminutions moyennes de la charge virale entre les groupes a été fixée à 0,5 log₁₀.

- 3.1.1 Résultats sur le critère principal de jugement à 24 et 48 semaines:
(population per protocole)

Valeurs (\log_{10} copies/ml) de la réduction moyenne de la charge virale plasmatique

baisse moyenne de la charge virale plasmatique ARN VIH (en \log_{10} copies/ml)	ATV300/RTV Groupe 1	LPV/RTV Groupe 2	ATV400/SQV Groupe 3	ATV300/RTV LPV/RTV Différence Moyenne pondérée	ATV400/SQV LPV/RTV Différence Moyenne pondérée
					<i>Non Infériorité non démontrée</i>
à 24 semaines	- 1,86 (N= 112/120)	- 1.89 (N=110/123)	- 1,52 (N= 93/115)	(IC : 97.5%) 0.14 (-0.09, 0.37)	(IC : 97.5%) 0,31 (-0.07, 0.55)
à 48 semaines	- 1,93 (N= 90/120)	- 1.87 (N= 99/123)	- 1,55 (N= 79/115)	(IC : 97.5%) 0.13 (-0.12, 0.39)	(IC : 97.5%) 0.33 (-0.07, 0.60)

ATV =atazanavir - RTV =ritonavir - LPV = lopinavir - SQV = saquinavir

A 48 semaines, l'analyse prenant en compte la dernière donnée disponible, la diminution de la charge virale avec l'association atazanavir + ritonavir a été non inférieure à celle de l'association lopinavir + ritonavir (différence entre les groupes de 0,11 \log_{10} copies/ml dans un IC 97,5% de [-0,15, 0,36]).

Résultats en fonction du nombre de mutations sur le gène de la protéase à l'inclusion (réduction moyenne de la charge virale plasmatique par rapport aux valeurs initiales):

Deux types d'analyse ont évalué dans les groupes 1 et 2 la variation du taux d'ARN-VIH plasmatique par rapport aux valeurs initiales, en tenant compte des mutations génotypiques suivantes à l'inclusion :

. 1^{er} analyse : patients présentant les mutations génotypiques 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 et 90

- chez les patients ayant moins de 4 de ces mutations
- chez les patients ayant au moins 4 de ces mutations

. 2^{ème} analyse : patients présentant les mutations génotypiques 10, 46, 54, 82, 84 et 90 qui confèrent une résistance importante aux inhibiteurs de protéase :

- chez les patients ayant moins de 4 mutations
- chez les patients ayant au moins 4 de ces mutations

Chez les patients ayant moins de 4 mutations (quel que soit le groupe de mutations observé) il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité virologique entre le groupe 1 « atazanavir associé au ritonavir » et le groupe 2 « lopinavir/ritonavir ».

En revanche :

- chez les patients ayant 4 mutations ou plus parmi les suivantes 10, 20, 24, 32, 33, 36, 46, 48, 50, 54, 63, 71, 73, 82, 84 et 90, les résultats ont été significativement en faveur du groupe 2 lopinavir/ritonavir

- chez les patients ayant 4 mutations ou plus des plus spécifiques des inhibiteurs de protéase 10, 46, 54, 82, 84, et 90, le faible nombre de patients ne permet pas de comparer les groupes de traitement.

3.1.2 Résultats sur des critères d'évaluation secondaires : pourcentages de répondeurs avec une charge virale < 400 copies / ml et < 50 copies / ml à 48 semaines

Résultats:

Selon l'analyse en intention de traiter,

1- Les pourcentages de patients avec une charge virale VIH inférieure à 400 copies/ml - ont été de :

- 53 % dans le bras atazanavir + ritonavir
- 54 % dans le bras lopinavir + ritonavir

2- Les pourcentages de patients avec une charge virale VIH inférieure à 50 copies/ml ont été de :

- 36 % dans le bras atazanavir + ritonavir
- 42 %, dans le bras lopinavir + ritonavir

Selon l'analyse per protocole,

1- Les pourcentages de patients avec une charge virale VIH inférieure à 400 copies/ml ont été de :

- 55 % dans le bras atazanavir + ritonavir
- 56 % dans le bras lopinavir + ritonavir

2- Les pourcentages de patients avec une charge virale VIH inférieure à 50 copies/ml ont été de :

- 40 % dans le bras atazanavir + ritonavir
- 46 %, dans le bras lopinavir + ritonavir

Les augmentations moyennes des taux de CD4 par rapport aux valeurs initiales ont été de 110 cellules/mm³ dans les bras atazanavir + ritonavir contre 121 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir+ ritonavir.

3.2 Résistance

Les données comparatives sur la résistance versus lopinavir/ritonavir chez les patients prétraités sont issues de l'étude de non infériorité décrite ci-dessus.

Chez les patients en échec virologique, une résistance à l'atazanavir a été décrite sur 100 isolats de patients considérés en échec virologique sous un traitement comprenant soit atazanavir, soit atazanavir + ritonavir, soit atazanavir + saquinavir. Sur 60 isolats de patients traités soit par atazanavir, soit par atazanavir + ritonavir, 18(30%) ont présenté la mutation 150L.

Aucun bénéfice n'est attendu avec l'atazanavir associé au ritonavir chez les patients ayant des souches virales multi-résistantes aux inhibiteurs de protéase (≥ 4 mutations).

3.3 Effets indésirables

Les traitements antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse rétro-cervicale (bosse de bison).

Les traitements antirétroviraux ont été associés à des anomalies métaboliques telles que : hypertriglycémie, hypercholestérolémie, insulino-résistance, hyperglycémie et hyperlactatémie.

Les données de sécurité et de tolérance d'atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour sont limitées, dans la mesure où cette association n'a été évaluée que chez 119 patients dans l'étude 045, selon un schéma thérapeutique incluant également du ténofovir à la dose de 300 mg une fois par jour et un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

3.3.1 Comparaison des profils de tolérance d'atazanavir 300 mg et d' atazanavir 400 mg :

Les effets indésirables ont été comparables chez les patients ayant reçu atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour et chez ceux ayant reçu atazanavir 400mg une fois par jour, à l'exception de l'ictère et d'élévations des taux de bilirubine totale rapportés plus fréquemment chez les patients recevant atazanavir associé au ritonavir.

Parmi les patients ayant reçu atazanavir 400 mg une fois par jour ou atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg une fois par jour, les effets indésirables fréquemment rapportés (≥ 10 %) toutes sévérités confondues ont été : nausées (24%), céphalées (10%) et ictère (10%)

3.3.2 Comparaison des profils de tolérance d'atazanavir + ritonavir et de lopinavir+ritonavir:

- Anomalies du métabolisme lipidique

Changement moyen (%) des paramètres lipidiques de l'inclusion à la semaine 48:

	ATV300/RTV (%)	LPV/RTV (%)	ATV400/SQV (%)
Cholestérol total*	- 8	+6	-4
Cholestérol LDL	-10	+1	-3
Cholestérol HDL	-7	+2	+4
Triglycérides*	- 4	+30	-14

* ATV/RTV vs LPV/RTV: p <0.005

Dans le groupe atazanavir (ATV300/RTV), les taux de cholestérol total, de cholestérol LDL et des triglycérides ont diminué par rapport à l'inclusion.

Par rapport au changement moyen des paramètres lipidiques observé dans le groupe lopinavir (LPV/RTV), il existe une différence significative en faveur du groupe atazanavir (ATV300/RTV) sur le cholestérol total et les triglycérides.

Le pourcentage de patients ayant fait l'objet d'une prescription d'hypolipémiant a été moins important dans le groupe atazanavir (ATV300/RTV) que dans le groupe lopinavir (LPV/RTV).

Tolérance gastro-duodénale

La diarrhée a été moins fréquente dans le groupe atazanavir que dans le groupe lopinavir (21 % versus 46 %)

Élévation de la bilirubine totale

L'anomalie biologique la plus fréquemment rapportée chez les patients ayant reçu atazanavir et au moins un inhibiteur nucléosidique, a été une élévation de la bilirubine totale dans 84% des cas. Des augmentations de la bilirubine totale de grade 3 ou 4 ont été notées chez 33% des patients (28% de grade 3, 5% de grade 4). Ces élévations ont porté majoritairement sur la bilirubine non conjuguée.

Parmi les patients traités par atazanavir 300 mg une fois par jour associé à 100 mg de ritonavir une fois par jour, 49% ont eu une élévation de la bilirubine totale de grade 3-4 versus moins de 1% dans le groupe lopinavir et ritonavir.

L'hyperbilirubinémie n'a conduit à aucune interruption de traitement. Elle n'a entraîné une diminution des doses d'atazanavir que chez 9 % des patients.

Chez les patients ayant reçu atazanavir 300 mg associé au ritonavir 100 mg, la fréquence des ictères a été de 16%. L'ictère est survenu de quelques jours à quelques mois après le début du traitement.

3.4 Conclusion

En termes d'efficacité virologique et de profil de résistance :

l'atazanavir associé au ritonavir n'a pas été moins efficace sur la charge virale que l'association lopinavir/ritonavir chez les patients modérément prétraités par inhibiteur de protéase, porteurs de souches virales résistantes aux inhibiteurs de protéase avec moins de 4 mutations.

En termes de tolérance :

- . les hyperbilirubinémies libres chez les patients traités par atazanavir associé au ritonavir ont été très fréquentes mais sans conséquence clinique
- . la tolérance lipidique de cette association a été plus favorable que celle de lopinavir / ritonavir avec une diminution du cholestérol total et des triglycérides sans conséquence favorable démontrée sur le risque cardiovasculaire.
- . la fréquence de la diarrhée est moindre que sous lopinavir / ritonavir

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients modérément prétraités.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'infection au VIH est important. Cependant, dans l'indication concernée (patients séropositifs modérément pré-traités), il est modéré.

Compte tenu des limites des thérapeutiques disponibles et de la morbi-mortalité de l'infection à VIH sur le territoire français, on peut considérer que le besoin thérapeutique est insuffisamment couvert.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de REYATAZ sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

Au vu des données disponibles, la diminution attendue de la morbi-mortalité, compte tenu des thérapeutiques actuelles, ne peut être que faible.

L'avantage observé sur les anomalies du métabolisme lipidique doit être confirmé sur des critères de morbi-mortalité cardiovasculaire avant de pouvoir être apprécié. Par ailleurs, la question de l'apparition de résistances chez les patients prétraités reste posée.

Dans une affection qui devient de plus en plus souvent chronique, il faut néanmoins souligner l'importance de pouvoir disposer, pour certaines formes de la maladie, d'un médicament mieux toléré que ses comparateurs et susceptible de faciliter l'observance.

En conséquence, la spécialité REYATAZ a un impact de santé publique attendu et cet impact est faible.

Le service médical rendu par cette spécialité chez les patients adultes modérément prétraités dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux est important.

4.2 Amélioration du service médical rendu

Par rapport à l'association lopinavir/ritonavir, l'atazanavir associé au ritonavir présente notamment les caractéristiques suivantes :

- une efficacité virologique non inférieure dans une population de patients modérément prétraités par inhibiteur de protéase, porteurs de souches virales résistantes aux inhibiteurs de protéase (avec moins de 4 mutations)
- une meilleure tolérance digestive (moindre incidence de la diarrhée) et un schéma d'administration simplifié (en 1 prise au lieu de 2) de nature à favoriser l'observance
- un profil de tolérance lipidique plus favorable

En conséquence, l'atazanavir associé au ritonavir représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en termes de tolérance et de commodité d'emploi par rapport au lopinavir/ritonavir chez les patients modérément prétraités.

En l'état actuel du dossier, la Commission souligne que l'atazanavir associé au ritonavir n'est pas indiqué chez les patients naïfs de traitement ni en pédiatrie.

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Stratégie thérapeutique chez les patients prétraités

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

Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

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

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

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

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

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

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée (> 50 000 copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance. On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;

- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse (< 50 000 copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de $2 \log_{10}$) ; b) si les CD4 sont supérieurs à $350/\text{mm}^3$; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

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

Parmi les inhibiteurs de protéase, les molécules qui restent les plus actives sont l'amprénavir, le lopinavir et le tipranavir(ATU) pharmacologiquement potentialisées par le ritonavir qui permet d'augmenter leurs concentrations résiduelles. Pour apprécier le pouvoir antirétroviral potentiel des IP, il convient de prendre en compte non seulement le type de mutations mais aussi leur nombre.

La combinaison de deux IP stimulées par le ritonavir peut être utilisée dans ce cadre. Cependant, compte tenu des interactions fréquentes entre les IP, ce type de combinaison nécessite d'être contrôlé par des dosages plasmatiques. Il est préférable de recourir à des combinaisons déjà évaluées sur le plan pharmacologique.

4.3.2 Place de l'atazanavir associé au ritonavir dans la stratégie thérapeutique

La place de ce nouvel inhibiteur de protéase associé au ritonavir se situerait préférentiellement chez les patients adultes modérément prétraités par inhibiteur de protéase ayant une charge virale peu élevée et porteurs de souches virales résistantes aux inhibiteurs de protéase avec moins de 4 mutations.

L'atazanavir associé au ritonavir pourrait se substituer à un inhibiteur non nucléosidique ou un inhibiteur de protéase, notamment chez les patients présentant une altération importante des paramètres lipidiques.

4.4 . Population cible

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

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida a été estimé à environ 1 600.

Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par million d'habitants a été de 28,3 en France Métropolitaine et de 110,9 dans les

Départements et Territoires d'Outre-Mer. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

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

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

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

Au 4^{ème} trimestre 2002 :

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

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

4.5 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics chez les patients adultes prétraités à la posologie de l'AMM.

La Commission souhaite que le laboratoire mette en place un suivi à long terme des patients traités par REYATAZ en situation réelle de prescription.

Pour cette étude, il conviendrait notamment de décrire :

- la population traitée par REYATAZ (données socio-démographiques, histoire de la maladie, traitements antérieurs, bilan virologique et lipidique)
- les modalités d'utilisation de REYATAZ (posologies, traitements associés, place dans la stratégie thérapeutique, commutations entre anti-rétroviraux)
- l'évolution clinique et biologique des patients (CD4, charge virale...)
- la tolérance clinique et biologique (lipidémie..)
- la fréquence et les causes des arrêts de traitement

4.5.1 Conditionnement :

Le conditionnement des gélules en B/60 du dosage 150 mg est adapté aux conditions de prescription

Le conditionnement des gélules en B/60 du dosage 200 mg est adapté chez l'adulte uniquement en cas d'association à efavirenz (SUSTIVA) : cf. AMM

Le conditionnement de la poudre orale est adapté à 20 jours de traitement

4.5.2. Taux de remboursement : 100%