

AVIS DE LA COMMISSION

30 juin 2004

FUZEON 90 mg/ml, poudre et solvant pour solution injectable
Boîte de 60 flacons de poudre pour solution injectable, 60 flacons de solvant,
60 seringues de 3 ml, 60 seringues de 1ml et 180 tampons alcoolisés

Laboratoires ROCHE

Enfuvirtide

Liste I

Prescription initiale hospitalière

Renouvellement non restreint

ATU de cohorte : 27 mars 2003

Date de l'AMM : 27 mai 2003

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat Général de la Commission de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Enfuvirtide

1.2. Originalité

Premier antirétroviral de la classe des inhibiteurs de fusion.

1.3. Indication

FUZEON est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1, exposés et en échec à un traitement comprenant au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes : inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités.

Pour déterminer une nouvelle association thérapeutique chez les patients en échec d'un traitement antirétroviral, une attention toute particulière doit être portée à l'histoire thérapeutique du patient ainsi qu'aux mutations associées aux différentes molécules. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles.

1.4. Posologie

Fuzeon doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

FUZEON doit être administré uniquement par injection sous-cutanée.

Adultes et Adolescents ≥ 16 ans : la dose de Fuzeon recommandée est de 90 mg deux fois par jour, en injection sous-cutanée dans la partie haute du bras, la face antérieure de la cuisse ou l'abdomen.

Sujets âgés : il n'y a pas de données chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

Enfants ≥ 6 ans et adolescents : les données disponibles ne concernent qu'un nombre très limité d'enfants et ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques pour FUZEON chez les enfants de moins de 6 ans.

Insuffisance rénale : il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 35 ml/min. Les données disponibles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 35 ml/min ou chez les patients dialysés.

Insuffisance hépatique : les données disponibles ne permettent pas d'établir des recommandations posologiques chez l'insuffisant hépatique.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

L'enfuvirtide appartient à la classe thérapeutique des inhibiteurs de fusion. C'est un inhibiteur du réarrangement structural de la gp41 du VIH-1, qui agit en se liant spécifiquement à cette protéine virale dans le milieu extracellulaire, bloquant ainsi la fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule cible, et empêchant l'ARN viral d'entrer dans la cellule cible. L'enfuvirtide ne nécessite pas d'activation intracellulaire.

Les données de résistance in vitro indiquent qu'il n'y a pas de résistances croisées entre T-20 et les autres antirétroviraux.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2003)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	Antiviraux à usage systémique
A	Antiviraux à action directe
X	Autre antiviraux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

L'enfuvirtide est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de fusion.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Il n'existe pas de comparateur chez ces patients multitraités en situation d'échec thérapeutique des autres classes d'antirétroviraux.

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Deux études de supériorité, contrôlées, randomisées, multicentriques ont été réalisées en ouvert chez des patients infectés par le VIH-1, pré-traités par antirétroviraux et en situation de multi-échecs thérapeutiques.

L'efficacité et la tolérance de l'enfuvirtide (90 mg sc 2x/j) associé à une thérapie antirétrovirale optimisée a été comparée à une thérapie antirétrovirale optimisée seule.

Les traitements optimisés (TO) composés de 3 à 5 antirétroviraux ont été sélectionnés en fonction de l'histoire thérapeutique du patient ainsi que de l'évaluation des résistances génotypique et phénotypique.

A l'inclusion, les patients, âgés de plus de 16 ans, avaient été déjà traités et/ou avaient une résistance documentée à chacune des 3 classes d'antirétroviraux (analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et inhibiteurs de protéase).

Leur traitement antirétroviral était inchangé depuis au moins 4 semaines. Leur charge virale (CV) était supérieure ou égale à 5000 copies/ml (à 2 mesures successives) avec une diminution inférieure ou égale à 1.0 log₁₀ entre les 2 mesures.

Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 vers le groupe enfuvirtide/TO (ENF/TO) ou vers le groupe TO seul (TO). La durée prévue du traitement était de 48 semaines.

Une stratification sur la charge virale (< 40 000 copies/ml ou ≥ 40 000 copies/ml) et sur l'introduction d'un nouvel antirétroviral dans le traitement optimisé a été effectuée.

Les patients du bras traitement optimisé avaient la possibilité, à partir de 8 semaines de traitement, de recevoir l'enfuvirtide en cas d'échec virologique défini par :

- une diminution de la charge virale inférieure à 0.5 log₁₀ copies/ml à 8 semaines par rapport à l'inclusion ou
- une diminution de la charge virale inférieure à 1 log copies/ml à 16 semaines par rapport à la valeur d'inclusion ou
- une diminution de plus de 2 log copies/ml par rapport à la valeur d'inclusion et un rebond de plus de 1 log₁₀ à 8 semaines.

Les patients en échec thérapeutique sous enfuvirtide étaient encouragés à poursuivre l'enfuvirtide avec une modification éventuelle du traitement optimisé.

Le critère principal d'efficacité était la variation de la charge virale (ARN viral plasmatique) à 24 semaines par rapport à l'inclusion.

Les critères secondaires comportaient :

- le pourcentage de patients ayant une diminution de la charge virale d'au moins 1 log₁₀
- le pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml,
- le pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml.

Une analyse poolée des données de ces deux études a évalué le maintien ou l'amélioration de la réponse au traitement à 48 semaines : CV < 50 copies/ml, 50 ≥ CV < 400 copies/ml ou diminution de la CV ≥ 1 log₁₀ copies/ml (≥ 400 copies/ml).

Les populations analysées ont été :

- en intention de traiter : patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et ayant eu au moins une mesure de la charge virale sous traitement
- en per protocole : patients ayant eu une observance d'au moins 85 % au traitement optimisé, sans violation majeure au protocole.

L'analyse cartographique des mutations a montré que les patients inclus présentaient des souches virales multi-résistantes.

Dans l'étude T20-301, les patients inclus avaient été traités pendant au moins 6 mois et/ou avaient une résistance documentée à chacune des 3 classes d'antirétroviraux, dont au moins deux inhibiteurs de protéase.

501 patients ont été randomisés : 332 patients ENF/TO, 169 patients TO seul

La durée médiane d'exposition aux antirétroviraux était de 7,1 années dans le groupe ENF/TO et de 7,3 années dans le groupe TO. Le nombre moyen d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 12 dans les deux groupes. 49,4% des patients du groupe ENF/TO avaient déjà été traités par plus de 5 IP et 39,4% des patients du groupe TO.

A l'inclusion, les traitements comportaient en moyenne 4 antirétroviraux.

La médiane de charge virale était de 5,2 log₁₀ copies/ml dans les deux groupes. La médiane du taux de CD4 était de 75,5 cellules/mm³ dans le groupe ENF/TO et de 87.0 cellules/mm³ dans le groupe TO.

37 patients (11,3%) du groupe ENF/TO, 18 patients (21,4%) du groupe TO et 6 patients (7,4%) randomisés dans le groupe TO ayant reçu de l'enfuvirtide ont arrêté prématurément le traitement.

Résultats à 24 semaines :

Critère de jugement	ENF/TO n=326	TO n=165	Différence (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)	p
Variation de la charge virale (log ₁₀ copies/ml)*	-1,696	-0,764	-0,933 (-1,271 - 0,594)	-	s
Charge virale < 50 copies/ml (% de patients)**	19,6	7,3	-	3,30 (1,70 - 6,39)	s
Charge virale < 400 copies/ml (% de patients)**	31,7	16,4	-	3,17 (1,96 - 5,13)	s
Variation de la charge virale ≥1 log ₁₀ copies/ml (% de patients)**	51,8	29,1	-	2,64 (1,77 - 3,95)	s
Variation du nombre de CD4 (cellules/mm ³)*	76,2	32,1	44,1 (22,5 - 65,8)	-	s

Population ITT : patients ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant au moins une valeur de la charge virale sous traitement

* Moyenne des moindres carrés

** Arrêt de traitement et donnée manquante sont considérés comme des échecs

Le pourcentage de patients en échec virologique à 24 semaines a été de 64,2% (106 patients) dans le groupe TO et de 41,7% (136 patients) dans le groupe ENF/TO. 81 patients du groupe TO ont reçu de l'enfuvirtide en plus du traitement optimisé.

Dans la population per protocole (excluant les violations majeures et les patients dont l'observance au TO a été inférieure à 85%), les résultats ont été comparables avec une différence de variation de charge virale de -1.132 log₁₀ copies/ml entre les deux groupes. Des résultats en faveur de l'association ENF/TO ont été observés dans chaque strate.

Dans l'étude T20-302, les patients inclus avaient été traités pendant au moins 3 mois et/ou avaient une résistance documentée à chacune des 3 classes d'antirétroviraux dont au moins un inhibiteur de protéase.

512 patients ont été randomisés : 341 patients ENF/TO, 171 patients TO seul

La durée médiane d'exposition aux antirétroviraux était de 7,6 années dans le groupe ENF/TO et de 7,4 années dans le groupe TO.

Le nombre médian d'antirétroviraux précédemment utilisés était de 12.

51,9% des patients du groupe ENF/TO avaient déjà été traités par plus de 5 inhibiteurs de protéase et 53,8% des patients du groupe TO.

A l'inclusion, la thérapeutique comportait en moyenne 4 antirétroviraux.

La médiane de charge virale était de 5,1 log₁₀ copies/ml dans les deux groupes. La médiane du taux de CD4 était de 98.0 cellules/mm³ dans le groupe ENF/TO et de 101.5 cellules/mm³ dans le groupe TO.

57 patients (17%) du groupe ENF/TO, 8 patients (14,5%) du groupe TO et 9 patients (7,9%) randomisés dans le groupe TO ayant reçu de l'enfuvirtide ont arrêté prématurément le traitement.

Résultats à 24 semaines :

Critère de jugement	ENF/TO n=335	TO n=169	Différence (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)	p
Variation de la charge virale (log ₁₀ copies/ml)*	-1,429	-0,648	-0,781 (-1,072 - 0,491)	-	s
Charge virale < 50 copies/ml (% de patients)**	12,2	5,3	-	2,62 (1,22 - 5,61)	s
Charge virale < 400 copies/ml (% de patients)**	28,4	13,6	-	2,74 (1,62 - 4,63)	s
Variation de la charge virale ≥ 1 log ₁₀ copies/ml (% de patients)**	42,7	20,7	-	3,01 (1,94 - 4,69)	s
Variation du nombre de CD4 (cellules/mm ³)*	65,5	38,0	27,5 (3,7 - 51,3)	-	s

Population ITT : patients ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant au moins une valeur de la charge virale sous traitement

* Moyenne des moindres carrés

** Arrêt de traitement et données manquantes sont considérés comme des échecs

Le pourcentage de patients en échec virologique à 24 semaines a été de 76.9% (130 patients) dans le groupe TO et de 49.3% (165 patients) dans le groupe enfuvirtide/TO. 114 patients du groupe TO ont reçu de l'enfuvirtide.

Dans la population per protocole (excluant les violations majeures et les patients dont l'observance au TO a été inférieure à 85%), les résultats ont été comparables avec une différence de variation de charge virale de -0.704 log₁₀ copies/ml entre les deux groupes. Des résultats en faveur de l'association ENF/TO ont été observés dans chaque strate.

Analyse poolée des résultats des études T20-301 et T20-302 à 48 semaines

Les données poolées des 995 patients randomisés dans les études T20-301 et T20-302 ont été analysées.

La médiane de charge virale initiale était de 5,2 log₁₀ copies/ml dans le groupe ENF/TO et de 5,1 log₁₀ copies/ml dans le groupe TO. La médiane du taux de CD4 initial était de 88.0 cellules/mm³ dans le groupe ENF/TO et de 97 cellules/mm³ dans le groupe TO.

176/661 patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe ENF/TO, 55/222 patients dans le groupe TO et 41/112 patients dans le groupe switch.

Résultats à 48 semaines :

Critère de jugement	ENF/TO n=661	TO n=334	Différence (IC 95%)	Odds ratio (IC 95%)	p
Variation de la charge virale (log ₁₀ copies/ml)*	-1,48	-0,63	-0,85 (-1,073 - 0,628)	-	s
Charge virale < 50 copies/ml (% de patients)**	18,3	7,8	-	2,77 (1,76 - 4,37)	s
Charge virale < 400 copies/ml (% de patients)**	30,4	12,0	-	3,45 (2,36 - 5,06)	s
Variation de la charge virale ≥ 1 log ₁₀ copies/ml (% de patients)**	37,4	17,1	-	3,02 (2,16 - 4,20)	s
Variation du nombre de CD4 (cellules/mm ³)*	91	45	46,4 (25,1 - 67,8)	-	s

Population ITT : patients ayant reçu au moins une dose de traitement, ayant au moins une valeur de la charge virale sous traitement

* Moyenne des moindres carrés

** Arrêt prématuré et échec virologique sont considérés comme des échecs

Un taux de CD4 > 200/mm³ a été observé chez 50,2% des patients du groupe ENF/TO et 35,9% des patients du groupe TO.

Le pourcentage de patients en échec virologique à 48 semaines a été de 77,8% (260/334) dans le groupe TO et de 52,3% (346/661) dans le groupe ENF/TO.

Le médiane du délai de survenue de l'échec virologique a été de 75 jours sous TO et de 224 jours sous ENF/TO.

A la 24^{ème} semaine, 58,3% (195/334) des patients du groupe TO recevaient ENF/TO. A la 48^{ème} semaine, 66,5% (222/334) des patients du groupe TO recevaient ENF/TO. 65,8% de ces patients (146/222) ont été en échec thérapeutique après l'adjonction d'enfuvirtide au traitement optimisé.

Le pourcentage d'événements cliniques liés à l'infection par le VIH après 24 semaines de traitement a été de 6,8% dans le groupe ENF/TO et de 4,8% dans le groupe TO. A 48 semaines, ce pourcentage a été de 8,93% dans le groupe ENF/TO et de 5,39% dans le groupe TO.

16 décès ont été observés parmi les patients sous ENF/TO, 5 décès dans le groupe TO et 2 décès dans le groupe switch.

L'étude des sensibilités génotypiques aux antirétroviraux associés à l'enfuvirtide a permis de décrire les pourcentages de patients répondeurs en fonction du nombre d'antirétroviraux (ARV) actifs dans le traitement optimisé :

Chez les patients ayant un taux plasmatique ARN HIV-1 < 400 copies/ml à 48 semaines :

Critère de jugement	ENF/TO n=661	TO n=334	Odds ratio	IC 95%	p
0 ARV actifs	8,0	0,0			s
1 ARV actif	28,9	7,4	5,10	2,22 - 11,70	s
≥ 2 ARV actifs	37,8	17,5	2,87	1,85 - 4,45	s

Chez les patients ayant un taux plasmatique RNA HIV1 < 50 copies/ml à 48 semaines :

Critère de jugement	ENF/TO n=661	TO n=334	Odds ratio	IC 95%	p
0 ARV actifs	3,5	0,0	-	-	-
1 ARV actif	17,5	3,2	6,52	1,95 - 21,81	s
≥ 2 ARV actifs	22,4	12,0	2,11	1,26 - 3,52	s

3.2. Effets indésirables

L'analyse de la tolérance a été réalisée sur les données issues des 663 patients des groupes ENF/TO et 334 patients des groupes TO observés au cours des études "pivot". 195 patients des groupes témoins ont reçu de l'enfuvirtide en plus du traitement optimisé. Les résultats ont été ajustés sur la durée d'exposition.

L'analyse des données de tolérance a été réalisée dans les groupes randomisés (ENF/TO, n=663 et TO, n=334) et chez tous les patients ayant reçu de l'enfuvirtide (ENF/TO + switch, n=892).

Les arrêts de traitement pour événement indésirable ont été observés chez 14% des patients sous ENF/TO, 11,6% des patients du groupe TO et 11,3% des patients du groupe switch.

L'incidence des événements considérés comme liés au traitement a été de 100,9 patients-année dans le groupe ENF/TO + switch et de 149,9 patients-année dans le groupe TO.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été :

- diarrhée, 27,6 pour 100 patients-année dans le groupe ENF/TO + switch et 62,9 pour 100 patients-année dans le groupe TO
- nausées, 20,2 pour 100 patients-année dans le groupe ENF/TO + switch et 46,3 pour 100 patients-année dans le groupe TO.

Une réaction au site d'injection (RSI) est survenue au moins une fois chez 98% des 663 patients. La majorité de ces patients a présenté une première réaction au cours de la première semaine d'administration. 4,4% des patients ont arrêté les injections d'enfuvirtide pour cause de RSI.

Une proportion plus élevée d'hyperéosinophilies (entre $0,7 \times 10^9/l$ et $1,4 \times 10^9/l$) liées au traitement a été observée dans le groupe ENF/TO + switch : 8,2% soit 10,6 pour 100 patients-année versus 1,8% soit 3,7 pour 100 patients-année dans le groupe TO. La proportion d'hyperéosinophilies supérieures à $1,4 \times 10^9/l$ a été la même dans les deux groupes (1,8 pour 100 patients-année). Ces hyperéosinophilies n'ont pas été associées à des signes cliniques d'hypersensibilité.

Six patients ont présenté une réaction systémique d'hypersensibilité attribuée à l'enfuvirtide au cours des 48 semaines de traitement. Trois de ces événements ont été considérés comme graves.

Une fréquence accrue de pneumopathies a été observée chez les patients traités par ENF/TO. 3,5% de pneumonies soit 6,7 pour 100 patients-année versus 0,3% soit 0,6 pour 100 patients-année dans le groupe TO. Trois décès sont survenus dans le groupe ENF/TO ; ces patients présentaient un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ et une infection opportuniste concomitante sévère.

Les incidences des infections bactériennes et des sepsis n'ont pas différé entre les traitements :

- infections bactériennes, 20,5% soit 17,8 pour 100 patients-année dans le groupe ENF/TO + switch, 9% soit 18,4 pour 100 patients-année dans le groupe TO.
- sepsis 1,8% soit 1,6 pour 100 patients-année dans le groupe ENF/TO versus 0,6% soit 1,2 pour 100 patients-année dans le groupe TO.

L'incidence des lymphadénopathies a été plus élevée dans le groupe ENF/TO + switch : 7,1 pour 100 patients-année versus 1,2 pour 100 patients-année dans le groupe TO.

3.3. Conclusion

Le nombre d'échecs virologiques et la charge virale des patients sous enfuvirtide ont été inférieurs à ceux observés dans le bras témoin. Le pourcentage de patients présentant une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) à 48 semaines a été 18,3% dans le groupe ENF/TO et de 7,8% dans le groupe TO. Une variation de la charge virale $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml a été observée chez 42,7% des patients du groupe ENF/TO et chez 20,7% des patients du groupe TO. Le pourcentage de patients en échec virologique à 48 semaines a été de 52,3% dans le groupe ENF/TO et de 77,8% dans le groupe TO.

L'efficacité virologique de l'enfuvirtide a été plus importante chez les patients présentant une sensibilité à au moins un antirétroviral associé.

L'administration sous cutanée de l'enfuvirtide a été source de réactions au site d'injection quasi-constants (98%) de sévérité modérée.

L'incidence plus élevée de lymphadénopathies dans le groupe ENF/TO est d'interprétation difficile. La participation d'un certain degré d'immunogénicité de l'enfuvirtide est possible.

Une fréquence plus élevée de pneumonies a été observée chez les patients sous enfuvirtide (6,7 pour 100 patients-année versus 0,6 pour 100 patients-année).

Une étude prospective observationnelle de tolérance évaluant l'incidence des pneumonies chez des patients initiant un traitement par FUZEON a débuté en novembre 2003. Il est prévu d'inclure 800 patients traités par Fuzéon et 2600 patients non exposés.

3.4. ATU de cohorte

Une ATU de cohorte a été octroyée le 27 mars 2003 et a pris fin le 8 septembre 2003. Dans le cadre de cette ATU, l'indication de Fuzéon était la suivante :

Fuzéon est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement des patients infectés par le VIH-1 chez l'adulte de plus de 16 ans et présentant le profil suivant :

- $CD4 \leq 100$ cellules/ mm^3 et charge virale $\geq 10\ 000$ copies/ml,
- en situation d'échec ou d'intolérance aux médicaments des trois classes antirétrovirales,
- pour lesquels il existe si possible au moins un autre médicament antirétroviral potentiellement efficace utilisable.

Compte tenu du profil de tolérance, il est recommandé d'arrêter Fuzéon au troisième mois de traitement si la diminution de la charge virale reste inférieure à $0.5 \log_{10}$ copies/ml par rapport à la valeur à l'initiation du traitement par Fuzéon.

197 patients ont été inclus au cours de cette période. 15% des patients ont été préalablement exposés à 5 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) ; 38% à 6 INTI, 39% à 7 INTI. 54% des patients ont été préalablement exposés à un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ; 41% à 2 INNTI. 22% des patients ont été préalablement exposés à 4 inhibiteurs de protéase (IP) ; 17% à 5 IP, 30% à 6 IP et 16% à 7 IP.

Le nombre moyen de molécules préalablement reçues par patient était de 12 : 6 INTI, 1,5 INNTI, 4,5 IP. La durée médiane d'exposition des patients aux traitements antirétroviraux antérieurs était de 103 mois (3 à 221 mois).

La valeur médiane du taux de lymphocytes CD4 était de 30 cellules/ mm^3 . La valeur médiane de la charge virale était de 162 000 copies/ml ($5,2 \log_{10}$ copies/ml).

A la date du 8 septembre, 71 fiches de suivi à un mois ont été envoyées à l'Unité ATU-VIH de Roche. Le nombre moyen de molécules associées au FUZEON est de 3,4. La valeur médiane du taux de lymphocytes CD4 est de 85 cellules/ mm^3 . La valeur médiane de la charge virale est de 31 900 copies/ml. Des réactions locales (douleur, induration, érythème, nodule) ont été observées dans 50 à 70% des cas. Aucun cas de pneumopathie n'a été déclaré.

Huit arrêts de traitement ont été notifiés au cours de cette ATU de cohorte. Vingt cinq événements indésirables dont 10 événements cutanés ont été rapportés chez 14 patients. Les événements ont justifié une hospitalisation chez deux patients : pancréatite (1 patient), aggravation de l'état général, diarrhée et déshydratation (1 patient).

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 infectés par le VIH en situation de multi-échec/multi-résistance, est élevé. Il n'existe pas dans cette situation précise d'alternative médicamenteuse à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

L'enfuvirtide, associé à au moins un antirétroviral encore actif sur le virus muté, apporte une amélioration du service médical rendu de niveau III en termes d'efficacité dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, exposés et en échec de traitements comprenant au moins un médicament de chacune des trois classes antirétrovirales (inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse), ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

Le contexte des multi-échecs thérapeutiques est habituellement celui :

- d'une charge virale supérieure à 50 000 copies/ml
- d'une antériorité thérapeutique importante (plus de 5 lignes thérapeutiques, utilisation de toutes les classes thérapeutiques)
- d'une multirésistance virale comportant 6 mutations ou plus liées aux inhibiteurs nucléosidiques, une mutation ou plus liée(s) aux inhibiteurs non nucléosidiques et 3 mutations majeures ou plus liées aux inhibiteurs de protéase.

Les objectifs du traitement consistent à :

- maintenir un niveau de lymphocytes T CD4 supérieur ou égal à 200/mm³ (ou au moins supérieur ou égal à 100/mm³),
- réduire d'au moins 1 log₁₀ la charge virale,
- prévenir la survenue d'infections opportunistes,
- empêcher la progression de la maladie VIH.

Les interventions possibles peuvent se discuter :

- introduction de familles ou de molécules nouvelles (telle que l'enfuvirtide) dans la thérapeutique
- association de plus de cinq molécules (mégathérapie)
- interruption relativement brève suivie d'une multithérapie de sauvetage.

4.4. Population cible

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

¹ D'après : *Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2002 sous la direction du Professeur Jean François Delfraissy*

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de SIDA est estimé à environ 1 600. Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par millions d'habitants est 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 modélisations 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).

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).

L'exploitation des données a permis d'évaluer le pourcentage de patients suivis à l'hôpital en fonction de leur charge virale au quatrième trimestre 2002 :

- 25% des patients ont une charge virale supérieure à 500 copies/ml, soit 17 000 à 20 000 patients
- 4,1% des patients sont en échec biologique majeur avec une charge virale plasmatique supérieure à 30 000 copies/ml et un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200 cellules/mm³.

L'étude Multivir (ANRS AC11) des tests génotypiques est réalisée dans les laboratoires de virologie français chez des patients ayant reçu les trois classes d'antirétroviraux, soit 20% des patients ayant une charge virale détectable, (soit 3 500 à 4 000 patients de la file hospitalière). Cette étude permet d'évaluer le pourcentage de patients gardant des possibilités thérapeutiques dans les trois classes d'antirétroviraux à 35-50%, dans une ou deux classes à 45-65% (soit 1 500 à 2 600 patients de la file hospitalière), dans aucune des classes à 2-3%.

L'extrapolation de ces données à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 1 500 à 4 000 patients la population cible d'une thérapie associant FUZEON.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

La Commission souhaite être informée des résultats de l'étude NV17751 - Prospective Observational Cohort Study of Pneumonia in Fuzeon-exposed and non-exposed Patients, initiée à la demande de l'EMEA et de la FDA.

La Commission demande un suivi prospectif de patients traités par Fuzéon[®], afin de décrire la population traitée, les modalités de prise en charge, les modalités d'utilisation et d'arrêt de traitement, l'évolution clinique et immuno-virologique des patients.

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.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%