

AVIS DE LA COMMISSION

28 janvier 2004

INVIRASE 200 mg
flacon de 270 gélules

Laboratoires ROCHE

mésylate de saquinavir

Liste I
Prescription hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 20 août 1998 rectificatifs 12 novembre 2001 et 9 juillet 2003

Motif de la demande : modification de la posologie et actualisation du schéma d'administration (association systématique au ritonavir / NORVIR)

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mésylate de saquinavir

1.2. Originalité

Il s'agit d'une actualisation

- du schéma d'administration (en association au ritonavir)
- de la posologie (10 gélules en 2 prises/j au lieu de 9 gélules en 3 prises/j).

L'association au ritonavir est une pratique médicale initiée en 1999 (cf. rapport DELFRAISSY 12 juillet 1999 sur la prise en charge de personnes infectées par le VIH)

L'association du ritonavir à faible dose (100 mg 2 fois/j) au saquinavir permet d'augmenter de façon importante la concentration maximale de l'inhibiteur de protéase, ce qui permet de réduire la dose ou la fréquence des prises de saquinavir.

INVIRASE doit être utilisé en association au ritonavir. En effet la mauvaise biodisponibilité orale d'INVIRASE limite son efficacité et expose au risque de sélection de variants viraux résistants et de résistance croisée avec les autres inhibiteurs de protéase.

1.3. Indications

Invirase est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

Invirase doit être donné uniquement en association avec le ritonavir et avec d'autres médicaments antirétroviraux.

1.4. Posologie

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

Adultes et adolescents de plus de 16 ans.

En association au ritonavir

La posologie recommandée est de 1000 mg (5 gélules à 200 mg) deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Les gélules d'Invirase doivent être avalées telles quelles et prises en même temps que le ritonavir dans les 2 heures suivant un repas.

Pour les posologies recommandées des autres agents antirétroviraux utilisés en association thérapeutique, se référer au résumé des caractéristiques de ces spécialités.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe sur le virus
E	:	Inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience
01	:	saquinavir

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 avec posologie adulte) :

- indinavir (CRIXIVAN gélules) : indication chez l'adulte et l'enfant > 4 ans (2 gélules 3 fois/j)
- nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant \geq 2 ans (3 comprimés 3 fois/j ou 5 comprimés 2 fois/j)
- amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant \geq 4 ans (4 capsules 2 fois/j)
- saquinavir (FORTOVASE capsules molles) : indication chez l'adulte (6 capsules 3 fois/j ou 5 capsules 2 fois/j en association au ritonavir)

- lopinavir associé à ritonavir (KALETRA) chez l'adulte et enfant > 2 ans (3 capsules 2 fois/j)

- 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 avec ces médicaments depuis quelques années.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : VIRACEPT comprimés pelliculés

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

Le dernier inscrit : KALETRA capsule et solution buvable (J.O. 18 /11/03)

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 (à partir de 2 mois)

efavirenz (SUSTIVA) gélules et solution buvable (à partir de 3 ans)

- 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) –
- stavudine (ZERIT gélules et solution buvable) –
- zalcitabine (HIVID comprimés) –
- zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable) –
- lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable) –
- abacavir - lamivudine - zidovudine (TRIZIVIR comprimés)
- lamivudine - zidovudine (COMBIVIR comprimés).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité et tolérance

Dans le cadre de l'actualisation du schéma d'administration en association systématique au ritonavir, une étude ouverte a été réalisée comparant :

saquinavir capsule-(FORTOVASE) + ritonavir (1000/100 mg 2 fois/j) - (N=148)
à
indinavir gélule-(CRIXIVAN) + ritonavir (800/100 mg 2 fois/j) - (N=158)

associés à d'autres antirétroviraux.

L'étude a été réalisée avec FORTOVASE et non INVIRASE. FORTOVASE est la forme de saquinavir qui a une meilleure biodisponibilité.

- Critère de jugement : incidence des échecs virologiques à 48 semaines

Résultats sur la population en ITT (Risque relatif de l'échec au traitement indinavir+ritonavir par rapport à saquinavir+ritonavir) selon 3 analyses statistiques :

- Population ayant pris au moins une dose de traitement
- Population sous le même traitement pendant 48 semaines
- Population excluant les patients ayant eu un changement de traitement (considéré comme un échec au traitement)

	Risque relatif indinavir/ritonavir versus saquinavir/ritonavir	IC 95 %
Population ayant pris au moins une dose de traitement	1	[0,7-1,6]
Population sous le même traitement pendant 48 semaines	1,2	[0,6-2,4]
Population excluant les patients ayant eu un changement de traitement (considéré comme un échec au traitement)	1,6	[1,1-2,2]

L'association de saquinavir et de ritonavir a montré une incidence inférieure d'échecs virologiques à celle du groupe indinavir/ritonavir dans la seule population où le changement de traitement par rapport au traitement attribué était considéré comme un échec virologique.

- L'incidence des effets indésirables était un critère secondaire. Les patients du groupe indinavir / ritonavir ont présenté un risque accru d'effets indésirables ainsi que des effets indésirables de grade 3 et/ou 4 (41 % dans le bras indinavir / ritonavir contre 24 % dans le bras saquinavir / ritonavir ; p=0,002).

3.2. Effets indésirables

Rappel :

Les évènements indésirables, issus d'une étude pivot qui comprenait un groupe traité par INVIRASE seul (n = 327), ont été listés ci-dessous. Elle inclut les évènements indésirables (légers, modérés et sévères) observés avec une incidence > 2 % et qui ont été jugés comme liés au saquinavir par les investigateurs.

Effets indésirables d'intensité légère, modérée ou sévère survenant avec une fréquence supérieure ou égale à 2 % sont les suivants (Très fréquent (≥ 10 %) ; fréquent (> 1 % et < 10 %) :

Système Organe-classe	Effets indésirables
Troubles du système nerveux Fréquent	Céphalées, neuropathie périphérique, engourdissement des extrémités, parasthésie, étourdissements
Troubles gastro-intestinaux Très fréquent Fréquent	Diarrhées, nausées, Ulcération de la muqueuse buccale, gêne abdominale, vomissements, douleurs abdominales, flatulence
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés fréquent	Rash, prurit
Troubles musculo-squelettiques, du tissu conjonctif et des os Fréquent	Douleurs
Troubles généraux et accidents lié au site d'administration Fréquent	Fatigue, asthénie, fièvre

Effets indésirables issus des essais cliniques où FORTOVASE était utilisé en association au ritonavir :

La tolérance de FORTOVASE (1000 mg deux fois par jour) en association à une faible dose de ritonavir (100 mg deux fois par jour) a été étudiée chez 148 patients pendant au moins 48 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez ces patients recevant un traitement par inhibiteur de protéase boosté associé à d'autres antirétroviraux étaient : nausées, diarrhées, fatigue, vomissements, flatulence et douleurs abdominales.

Les effets indésirables d'une sévérité de grade 3 et 4, qui ont été considérés comme étant au moins possiblement liés à FORTOVASE, ou d'intensité et/ou de lien de causalité au traitement inconnu, et qui sont apparus à une fréquence d'au moins 2% dans l'étude pivot (n=148) étaient : les nausées (4,1 %), les vomissements (2%), l'anémie (2%) et la fatigue (2%).

3.3. Conclusion

L'étude réalisée avec FORTOVASE a confirmé l'efficacité de l'association du saquinavir (INVIRASE) et du ritonavir (NORVIR) à la posologie de 1 000/100 mg deux fois par jour.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'une association à d'autres antirétroviraux.

4.2. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après le Rapport 2002 sous la direction du Professeur Jean François Delfraissy concernant la prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts.

Il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dans les situations suivantes :

- chez les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à $200/\text{mm}^3$ ou présentant une infection opportuniste majeure, une autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993, ou des symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC.
- chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur ou égal à $350/\text{mm}^3$ et supérieur à $200/\text{mm}^3$. Le choix du moment optimal doit être individualisé pour chaque patient en tenant compte notamment de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4,

du niveau de charge virale plasmatique (en particulier lorsqu'elle est supérieure à 100 000 copies/ml), des traitements éventuellement associés, de la disponibilité du patient à entreprendre le traitement et de son adhésion prévisible.

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable en 3 à 6 mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments.

Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antirétrovirale intrinsèque mais également du nombre de prises et du nombre d'unités par prise, par rapport au rythme de vie du patient, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la tolérance quotidienne, et de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.

Les échecs d'un premier traitement résultant le plus souvent de défauts d'observance, il faut privilégier en première ligne des traitements puissants dont l'observance est simple. La nature du premier traitement peut cependant être plus ou moins rapidement modifiée en cas de mauvaise tolérance et/ou observance.

Chez les patients pris en charge à un stade avancé de la maladie (SIDA, CD4 inférieur à 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml), il est recommandé de commencer une trithérapie comportant un IP (associé à du ritonavir faible dose), voire de proposer une quadrithérapie initiale.

INVIRASE doit toujours être prescrit en association avec le ritonavir, à faible dose, en utilisant plutôt INVIRASE, mieux supporté que FORTOVASE au plan digestif.

Chez les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieurs à 200/mm³, plusieurs options thérapeutiques sont possibles :

- association de 2 IN + 1 IP,
- association de 2 IN + 1 INN,
- association de 3 IN.

Il convient de tenir compte de situations cliniques particulières au cas par cas, à la fois pour le choix du moment d'initiation du traitement et pour celui des molécules (co-infection VHC ou VHB, tuberculose, grossesse ou désir de grossesse, existence de facteurs de risques cardiovasculaires).

La simplification du régime thérapeutique est fréquemment demandée par les patients et/ou proposée par les médecins, avec les objectifs suivants :

- diminuer la complexité du traitement pour une meilleure qualité de vie,
- favoriser l'observance thérapeutique afin de réduire les risques d'échec thérapeutique,
- épargner la classe thérapeutique substituée,
- maintenir une efficacité immuno-virologique identique à celle du schéma thérapeutique antérieur à la simplification.

Cette simplification thérapeutique consiste à substituer tout ou partie du régime antirétroviral du patient. Plusieurs simplifications thérapeutiques ont été proposées :

- prise unique quotidienne,
- traitement compact associant 2 ou 3 molécules dans un seul comprimé,
- diminution du nombre global de comprimés quotidiens pour certains IP, lorsqu'ils sont associés au ritonavir à faible dose.

Il n'est pas recommandé de simplifier le traitement avec une molécule ayant entraîné préalablement un effet indésirable grave (par exemple antécédent d'hypersensibilité à l'abacavir) ou pour laquelle une résistance est documentée dans l'histoire thérapeutique (par exemple antécédent de monothérapie ou de bithérapie par IN).

La simplification thérapeutique est possible chez les patients traités par inhibiteur de protéase (IP), lorsque la charge virale est indétectable depuis plus de 6 mois, en remplaçant l'IP par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine.

Une autre modification thérapeutique vise à prévenir ou réduire les complications à long terme, notamment cardiovasculaires. Les études de relais d'IP par la névirapine ou l'abacavir ont montré une amélioration des paramètres lipidiques, avec toutefois peu d'améliorations cliniques objectives des manifestations de lipodystrophie.

Cette simplification doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique que biologique.

4.3 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.

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ à 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).

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 sont traités
- environ 29% des patients reçoivent 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.

Dont acte.