



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

18 janvier 2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 30 octobre 2000 (JO du 14 avril 2001).

INVIRASE 200 mg

flacon de 270 gélules (CIP : 342 084-3)

Laboratoires ROCHE

mésylate de saquinavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 4 octobre 1996, rectificatifs : 10 septembre 2002, 9 juillet 2003, 27 janvier 2004 et 17 décembre 2004.

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mésylate de saquinavir

1.2. 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.

1.3. 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.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission des 8, 22 janvier et 19 février 1997

Compte tenu d'une part :

- de son bénéfice clinique important paraissant cependant inférieur à celui constaté avec le ritonavir,
- de sa faible incidence dans l'induction de résistances,
- de son profil de tolérance favorable avec un faible taux d'interactions médicamenteuses

et d'autre part :

- de son effet modéré sur les marqueurs biologiques,
- de sa faible biodisponibilité.

INVIRASE représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de cette pathologie en terme d'efficacité et de tolérance.

Avis de la Commission du 27 septembre 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

Le saquinavir est prescrit en association avec le ritonavir, à faible dose, en utilisant plutôt INVIRASE, mieux supporté que FORTOVASE au plan digestif.

Avis de la Commission du 28 janvier 2004

Actualisation du schéma d'administration (association systématique au ritonavir / NORVIR) et modification de la posologie.

Dont acte.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

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

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. 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
- nelfinavir : VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale, indication chez l'adulte et l'enfant \geq 3 ans
- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale, indication chez l'adulte et l'enfant \geq 4 ans
- saquinavir : FORTOVASE capsules molles, indication chez l'adulte
- lopinavir associé à ritonavir : KALETRA, indication chez l'adulte et enfant > 2 ans
- fosamprenavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable, indication chez l'adulte
- 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 avec ces médicaments.

3.3. 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 gélule et solution 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 : 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 pour suspension injectable)

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune donnée clinique nouvelle susceptible de modifier le précédent avis n'a été fournie par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Les conditions de prescription et de distribution ne permettent pas de disposer de données concernant l'utilisation de la spécialité à partir du panel EPPM.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du 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.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

6.2.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH

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)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents antirétroviraux à court et moyen terme ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;

- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer			
2 Inhibiteurs nucléosidiques (IN)	+	1 Inhibiteur non nucléosidique (INN)	ou 1 Inhibiteur de protéase (IP/r)
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}	Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Autres choix possibles			
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir ⁽⁶⁾ Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR) ⁽⁷⁾			

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.
- (2) Il existe des risques de survenue d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
- (5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.
- (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
- (7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

Les associations Ténofovir + abacavir + lamivudine, ténofovir + didanosine + lamivudine, ténofovir + didanosine + éfavirenz sont déconseillées.

b) 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, rend 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 patient vis-à-vis 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'indéteçtabilité, 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 (> 5 000 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 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 (< 5 000 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 log₁₀) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ ; 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.

6.2.2. Place de INVIRASE dans la stratégie thérapeutique

INVIRASE fait partie des inhibiteurs de protéase utilisés dans le cadre d'associations d'antirétroviraux recommandées en première intention.

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

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

6.3.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

6.3.2. Taux de remboursement :100%