

Avis de la Commission

27 septembre 2000

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de trois ans
par arrêté du 21 octobre 1997 - (J.O. du 30 octobre 1997)

INVIRASE 200 mg. gélules (270)

Laboratoires **PRODUITS ROCHE**

saquinavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 4 octobre 1996 et modificatifs 12 mai 1998, 25 février 1999, 8 avril 1999

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Saquinavir.

Indication :

Invirase, en association avec d'autres agents antirétroviraux, est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1.

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 enfants de plus de 16 ans :

La posologie recommandée en association avec des analogues nucléosidiques est de 600 mg d'Invirase trois fois par jour, administrée dans les 2 heures suivant le repas.

Ajustement de la posologie :

Invirase *en association* : en cas de toxicité pouvant être liée à Invirase, le traitement par Invirase devra être arrêté. Il n'est pas recommandé d'administrer des doses d'Invirase inférieures à 600 mg trois fois par jour.

Interaction avec NORVIR(ritonavir)

Le ritonavir inhibe considérablement le métabolisme du saquinavir, entraînant une forte augmentation des concentrations plasmatiques du saquinavir. Lors de traitement par cette association, des doses supérieures à 400 mg 2 fois par jour soit de ritonavir, soit de saquinavir ont été associées à une augmentation des réactions indésirables.

Mise en garde spéciale et précautions particulières d'emploi

Vu la biodisponibilité limitée et/ou variable d'Invirase, le risque d'un traitement insuffisant doit être envisagé. C'est pourquoi une attention particulière sera portée à l'ensemble du régime thérapeutique anti-VIH.

II - RAPPEL DES CONDITIONS D'INSCRIPTION ET DES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

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.

III- MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (1999)

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicaments à action directe sur le virus
E	:	Inhibiteurs de la protéase
01	:	Saquinavir

Classement dans la nomenclature ACP

J	:	Antiinfectieux		
C5	:	Sida	C3	: Infections virales
P1	:	Antirétroviraux	P1	: Antiviraux
P1-2	:	Antiprotéases		

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- CRIXIVAN 200 mg, 400 mg, gélules
- NORVIR 80 mg/ml, solution buvable
- NORVIR capsules molles (en cours)
- VIRACEPT 50 mg/g, poudre orale
- VIRACEPT 250 mg, comprimés
- FORTOVASE 200 mg, capsules molles

Médicaments à même visée thérapeutique :

Ce sont tous les antirétroviraux actuellement remboursables, indiqués dans la prise en charge du Sida.

-Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :

RETROVIR, VIDEX, HIVID, EPIVIR, ZERIT, ZIAGEN (collectivités), COMBIVIR (association RETROVIR et EPIVIR)

-Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

VIRAMUNE, SUSTIVA

Évaluation concurrentielle chez l'adulte

Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-18 du code de la Sécurité Sociale, et notamment :

- le premier en nombre de journées de traitement :
VIRACEPT comprimés, CRIXIVAN gélules (données Direction des Hôpitaux, 1^{er} trimestre 2000)
- le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
VIRACEPT comprimés
- le dernier inscrit :
VIRACEPT

Sources : Journal Officiel.

IV - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Conditions réelles d'utilisation

INVIRASE n'est pas suffisamment prescrit pour apparaître dans les panels de prescription.

Selon la Direction des Hôpitaux, les données du 1^{er} trimestre 2000 indiquent que les 7 combinaisons les plus prescrites sont des trithérapies :

ZERIT/EPIVIR/CRIXIVAN - ZERIT/EPIVIR/VIRACEPT
RETROVIR/EPIVIR/VIRACEPT
RETROVIR/EPIVIR/VIRAMUNE - RETROVIR/EPIVIR/CRIXIVAN
RETROVIR/EPIVIR/SUSTIVA
EPIVIR/ZERIT/VIRAMUNE.

Actualisation du dossier clinique

- Des études complémentaires réalisées en ouvert ont été menées pour évaluer l'efficacité de l'association INVIRASE / NORVIR dans le cadre de traitements associés :
 - 2 études chez des patients naïfs ou prétraités par analogues nucléosidiques
 - 2 études chez des patients prétraités par un inhibiteur de protéase en échec virologique (charge virale plasmatique >5000 copies/ml)

Ces études ont confirmé l'intérêt de l'utilisation de deux inhibiteurs de protéase dans le cadre d'une association multiple permettant de réduire la posologie et/ou le nombre de prises quotidiennes.

- *En ce qui concerne la tolérance :*

- des nouveaux cas de diabète ou d'hyperglycémie, ou d'aggravation de diabète préexistant chez des patients traités par des anti-protéases ont été rapportés
- chez certains patients, sous association d'antirétroviraux (y compris pour les traitements comportant un inhibiteur de protéase), on observe une redistribution de la masse grasse corporelle.

Réévaluation du service médical rendu

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

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport bénéfice/risque est élevé.

Cette spécialité est un médicament de première intention dans le seul cas où il est associé au NORVIR.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Stratégie thérapeutique recommandée

La place respective de chaque antirétroviral dans la stratégie de prise en charge du Sida est, en l'état actuel des données, difficile à préciser.

Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/rapport 1999 (Initiation d'un traitement antirétroviral - Gestion médicale d'un traitement virologiquement efficace - Recommandations en cas d'échec virologique) :

Les essais thérapeutiques et l'expérience clinique conduisent à recommander en traitement initial, une association de 2 inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur de protéase, avec comme alternative une trithérapie initiale comportant 2 inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur non nucléosidique de transcriptase inverse.

Plus récemment, les résultats préliminaires d'études en cours suggèrent qu'une association comportant 3 inhibiteurs nucléosidiques pourrait également représenter une alternative pour le traitement de première intention

Place des inhibiteurs de protéase dans les traitements antirétroviraux :

Parmi les inhibiteurs de protéase, CRIVAN, VIRACEPT, NORVIR et FORTOVASE donnent des résultats similaires sur le plan antiviral bien que n'ayant pas tous été comparés entre eux. Aucune étude comparative ne permet de recommander préférentiellement tel ou tel inhibiteur de protéase en première ligne.

L'utilisation de 2 inhibiteurs de protéase, dans le cadre d'une association multiple, est parfois proposée en première intention. Son intérêt essentiel repose sur une potentialisation pharmacocinétique permettant de réduire la posologie et/ou le nombre de prises.

En effet, l'association NORVIR et INVIRASE a confirmé dans plusieurs études son intérêt potentiel en terme d'activité antivirale et a l'avantage d'une administration biquotidienne.

Il n'est pas recommandé d'utiliser INVIRASE sauf en association avec NORVIR.

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.

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.

Conditionnement : il est adapté à la posologie mentionnée dans l'AMM. En revanche, il serait souhaitable, dans le cadre de son utilisation en co-prescription, avec NORVIR, de disposer d'un conditionnement complémentaire de 60 ou 120 gélules.

Taux de remboursement : 100%