

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

Réunion n° 12 du 8 janvier 1997

Réunion n° 13 du 22 janvier 1997

INVIRASE 200 mg, gélules flacon (270) (1)

Lab. ROCHE REGISTRATION LTD

saquinavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 4 octobre 1996

Caractéristiques de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités

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

Principe actif

Cette spécialité a pour principe actif le saquinavir.

Originalité

Il s'agit d'un principe actif original appartenant à la famille des antiprotéases.

Propriétés pharmacodynamiques

Le mécanisme d'action des antiprotéases est différent de celui des analogues nucléosidiques.

La protéinase du VIH clive spécifiquement les précurseurs viraux protéiniques dans les cellules infectées, étape essentielle de la formation de particules virales matures, infectieuses. Ces précurseurs contiennent un site de clivage reconnu uniquement par la protéinase du VIH et certaines protéinases virales étroitement apparentées. Par sa conception, le saquinavir est un pseudo-peptide, analogue structural de ces sites de clivage. De ce fait, le saquinavir s'adapte exactement dans les sites actifs des protéinases du VIH-1 et du VIH-2, se comportant comme un inhibiteur sélectif et réversible de ces protéinases, *in vitro*. Son affinité pour les protéinases humaines est environ 50 000 fois plus faible.

A la différence des analogues nucléosidiques, le saquinavir agit directement sur sa cible enzymatique virale. Il ne nécessite pas d'activation métabolique. Cela étend son efficacité potentielle aux cellules au repos.

Des études sur cultures cellulaires infectées par le VIH-1 montrent que le saquinavir, en association double et triple avec différents inhibiteurs de la transcriptase réverse (zidovudine, zalcitabine, didanosine), produit un effet antiviral additif ou synergique, sans augmentation de la cytotoxicité.

Le phénomène de résistance croisée entre saquinavir et les inhibiteurs de la transcriptase réverse est peu probable, leur cible enzymatique étant différente. Ainsi, les souches de VIH résistantes à la zidovudine sont sensibles au saquinavir, et inversement, les souches résistantes au saquinavir sont sensibles à la zidovudine.

Le saquinavir a la particularité d'induire peu de résistance *in vitro* et *in vivo*.

Pharmacocinétique

Le saquinavir a une faible biodisponibilité due à la fois à une absorption incomplète et à un important effet de premier passage hépatique. Chez huit volontaires sains ayant reçu une dose de 600 mg de saquinavir après un repas copieux, la biodisponibilité absolue moyenne a été de 4 %.

La présence d'aliments augmente le délai d'obtention des concentrations maximales et augmente nettement les concentrations plasmatiques maximales. Par conséquent, INVIRASE doit être pris dans les 2 heures suivant un repas.

Le saquinavir se lie fortement aux protéines plasmatiques (98 % environ).

Le saquinavir est métabolisé par le cytochrome P450, l'isoenzyme CYP3A4 étant responsable de plus de 90 % de ce métabolisme hépatique.

Indications thérapeutiques

INVIRASE, en association avec des analogues nucléosidiques antirétroviraux, est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le VIH-1 ayant un déficit immunitaire évolutif ou à un stade avancé.

(1) Cet avis prend en compte les données existantes lors de son examen par la Commission de la transparence. Des précisions postérieures ont été publiées en octobre 1997 dans le document « Traitement de l'infection à VIH-1 antirétroviraux : prescription, dispensation et prise en charge », collection VIH/SIDA du ministère de l'emploi et de la solidarité qu'il reste recommandé de consulter.

Le bénéfice clinique de l'association Invirase-zalcitabine sur la progression de la maladie à VIH et sur la survie a été confirmé dans une étude contrôlée ayant inclus des patients qui avaient reçu un traitement prolongé par la zidovudine. Des études cliniques sont en cours pour confirmer le bénéfice clinique du saquinavir en association avec d'autres agents anti-rétroviraux.

Posologie

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. Pour des doses recommandées d'analogues nucléosidiques associés : se référer au résumé des caractéristiques de ces spécialités.

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.

II. - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Médicaments à action directe sur le virus
X : Autres antiviraux
06 : Saquinavir

Classement dans la nomenclature ACP

J : Anti-infectieux
C5 : sida
P1 : Antiviraux
P1-2 : Antiprotéases
C3 : Infections virales
P1 : Antiviraux

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

RETROVIR, HIVID, VIDEX, ZERIT, EPIVIR, NORVIR, CRIXIVAN

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Il existe deux médicaments directement comparables : NORVIR et CRIXIVAN.

III. - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique comporte notamment une étude chez environ 1 000 patients prétraités par l'AZT à un stade d'immunosuppression modérée comparant l'association saquinavir/zalcitabine à la zalcitabine en monothérapie pendant au moins 48 semaines.

En terme d'efficacité, les critères de jugement étaient le délai d'apparition d'une infection opportuniste et le nombre de décès.

Dans le groupe associant le saquinavir à la zalcitabine, il a été constaté une réduction de la progression clinique de 53 % (diminution du risque de présenter un événement classé sida ou de décéder) et de la mortalité de 72 % par rapport au groupe zalcitabine en monothérapie.

Dans cette même étude, il a été constaté un effet modéré sur la diminution de la charge virale et sur l'augmentation du taux de CD4 dans le groupe associant le saquinavir à la zalcitabine par rapport au groupe zalcitabine en monothérapie. Cependant, il est à noter que la zalcitabine utilisée en monothérapie n'est pas actuellement considérée comme un comparateur pertinent.

Une étude évaluant l'efficacité comparative de traitements associant d'autres antirétroviraux est en cours de réalisation. En ce qui concerne la tolérance, les principaux effets indésirables sont les diarrhées, les nausées, les céphalées.

Le saquinavir n'accroît pas la toxicité des analogues nucléosidiques.

Les interactions médicamenteuses sont peu nombreuses, ce qui facilite l'observance.

Service médical rendu

Le sida est une pathologie grave mettant en cause le pronostic vital.

L'efficacité d'INVIRASE a été démontrée en association à la zalcitabine sur des critères biologiques et cliniques chez des patients ayant un déficit immunitaire évolutif ou à un stade avancé.

Des alternatives thérapeutiques sont actuellement utilisées.

INVIRASE occupe une place essentielle dans le cadre des traitements associés actuellement préconisés dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

La bithérapie est recommandée dès l'initiation d'un traitement antirétroviral (généralement 2 analogues nucléosidiques ou 1 analogue nucléosidique + une antiprotéase).

La trithérapie permet d'obtenir une activité antivirale plus importante par rapport aux bithérapies (généralement 2 analogues nucléosidiques + une antiprotéase).

La survenue de résistances est moins fréquente et retardée en cas d'association de nucléosides aux antiprotéases.

Amélioration du service médical rendu

Compte tenu d'une part :

- de son bénéfice clinique important paraissant cependant inférieur à celui constaté avec le ritonavir (NORVIR) ;
- de sa faible incidence dans l'induction de résistances,

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.

Stratégie thérapeutique recommandée

La place respective de chaque antirétroviral dans la stratégie de prise en charge du sida est difficile à déterminer.

INVIRASE s'intègre dans les protocoles préconisés associant actuellement une antiprotéase à un ou 2 analogues nucléosidiques (bithérapie-trithérapie).

La monothérapie n'est plus recommandée.

Compte tenu de ses caractéristiques spécifiques, notamment de la faible incidence des résistances induites, INVIRASE peut être préférentiellement utilisé en tant qu'antiprotéase de 1^{re} intention chez certains malades dans le cadre des traitements associés actuellement préconisés.

Analyse des données épidémiologiques en fonction des caractéristiques de la maladie.

L'incidence cumulative (depuis le début de l'épidémie) des cas de sida en France est de 41 058 cas au 31 mars 1996.

A cette date, le nombre de sujets atteints du sida en vie est de l'ordre de 16 000 à 18 000 sujets.

Incidence annuelle : le nombre de nouveaux cas de sida a augmenté de 7,8 % de 1993 à 1994 puis est restée stable (6 000 nouveaux cas en 1995).

La prévalence des sujets séropositifs serait de l'ordre de 150 000 sujets.

Selon la mission sida, 55 000 patients infectés par le VIH seraient suivis à l'hôpital par an. Parmi eux :

- 28,3 % : 15 500 au stade sida ;
- 23,1 % : 12 700 avec $CD4 < 200 \text{ mm}^3$;
- 19,3 % : 10 615 avec $200 < CD4 < 350$;
- 14,4 % : 8 000 avec $350 < CD4 < 500$;
- 14,9 % : 8 200 avec $CD4 > 500$.

Recommandations de la Commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement de cette spécialité est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %.