



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

23 mars 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 10 janvier 2006 (JO du 10 janvier 2006) et du 28 avril 2006 (JO du 28 avril 2006).

**INVIRASE 200 mg, gélule**  
**Flacon de 270 gélules (CIP : 342 084-3)**

**INVIRASE 500 mg, comprimé pelliculé**  
**Flacon de 120 comprimés pelliculés (CIP 365 940-3)**

**Laboratoire ROCHE**

mésylate de saquinavir

Code ATC : J05AE01 (Inhibiteurs de protéase : saquinavir)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date des AMM :

- INVIRASE 200 mg : 4 octobre 1996

- INVIRASE 500 mg : 25 mai 2005

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

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

### Indication thérapeutique

« 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 ».

### Posologie (Cf. RCP) :

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

## **Données d'utilisation**

### - Données IMS :

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour apparaître dans les panels de prescription dont nous disposons.

### - Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH<sup>1</sup> (base FHDH) :

D'après les données disponibles pour l'année 2008, INVIRASE représente environ 3.1 % des prescriptions d'antirétroviraux, quel que soit le statut des patients traités (naïfs ou prétraités). Cette fréquence n'était que de 0,9%, si on considère uniquement les patients naïfs de traitement.

## **Actualisation des données cliniques**

### Efficacité

Le laboratoire a fourni les résultats de 3 nouvelles études :

- Etude GEMINI<sup>2</sup>, étude de non infériorité versus KALETRA.
- Etude INEMA<sup>3</sup>, étude non comparative, prospective chez la femme enceinte
- Etude RAINBOW<sup>4</sup>, étude observationnelle en Allemagne.

Seule sera prise en compte l'étude Gemini, car les 2 autres études étaient non comparatives, observationnelles et une était présentée sous forme d'un poster.

### **Etude Gemini**

Il s'agissait d'une étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta = 12%), multicentrique, ouverte, randomisée, comparant l'efficacité et la tolérance de l'association saquinavir/ritonavir (INVIRASE/ritonavir, 1000 mg/100 mg, 2 fois par jour) à l'association lopinavir/ritonavir (KALETRA, 400 mg/100 mg, 2 fois par jour), chacune associée à l'emtricitabine/tenofovir, 200 mg/300 mg une fois par jour, chez 337 patients adultes infectés par le VIH 1, naïfs de traitement.

La non-infériorité du saquinavir/ritonavir par rapport au lopinavir/ritonavir, a été démontrée à 48 semaines en termes d'efficacité virologique définie comme le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml (critère principal de jugement) : 65 % dans le groupe

<sup>1</sup> Inserm U943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques n°16 (données de la base FHDH). COREVIH Ile-de-France, octobre 2009.

<sup>2</sup> Walmsley S, Avihingsanon A, Slim J et al. Gemini : a non inferiority study of saquinavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir as initial HIV-1 therapy in adults. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009, 50 (4) : 367-374

<sup>3</sup> Brunet-François C, Reliquet V, Bui-Phan et al. Saquinavir-based regimen for the prevention of vertical transmission of HIV-infection in pregnant women in a French Cohort. Poster European AIDS Clinical Society (EACS), 2009.

<sup>4</sup> Knechten H, Stephen C, Mosthaf FA et al. Safety and efficacy of a Saquinavir-containing antiretroviral Regimen in Previously ART-Naïve or Pretreated but Protease Inhibitor-naïve HIV Positive Patients. Infection 2010, 38:108-116.

saquinavir/ritonavir versus 62,1 % dans le groupe lopinavir/ritonavir (analyse *per protocole*) : différence entre les traitements de 3,46 %, IC<sub>95%</sub> [-8,1 ; 15]. Cette non-infériorité a été confirmée dans l'analyse ITT.

### Tolérance

La tolérance cardiovasculaire du saquinavir a fait l'objet d'une réévaluation par le CHMP.

En effet, les résultats d'une étude approfondie de l'intervalle QT/QTc (NP 21249) chez des volontaires sains ont démontré un allongement dose-dépendant des intervalles QT et PR avec la dose thérapeutique de 1000 mg de saquinavir potentialisé par du ritonavir 100 mg 2 fois par jour au 3<sup>e</sup> jour et ont indiqué un allongement maximal moyen de l'intervalle QT de 18,86 ms 12 heures après la prise de la dose, par comparaison à une prolongation de 12,18 ms 4 heures après la prise d'une dose unique de moxifloxacine 400 mg. Il n'a pas été observé d'allongement de l'intervalle QT > 500 ms ni de torsades de pointes dans cette étude. Des études portant spécifiquement sur l'intervalle QT avec d'autres inhibiteurs de la protéase n'ont pas montré un allongement de cette importance.

Au vu de ces données, le CHMP a décidé de procéder au réexamen<sup>5</sup> du rapport bénéfice/risque d'INVIRASE (cf. Annexe I). Le comité a conclu que le bénéfice reste supérieur aux risques dans l'indication actuellement autorisée pour INVIRASE. Le Comité a recommandé toutefois que les patients naïfs de traitement prennent une dose réduite d'INVIRASE au cours de la première semaine de traitement, par mesure de précaution.

Cet allongement significatif de l'espace QT impose d'autres précautions d'emploi (QT long congénital, co-administration avec des médicaments arythmogènes, co-administration avec des médicaments susceptibles d'augmenter notablement l'exposition au Saquinavir.

Les sections du Résumé des Caractéristiques du Produit modifiées en conséquence (cf. Annexe II) sont :

- 4.2 Posologie et mode d'administration
- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi
- 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

---

<sup>5</sup> Décision de la Commission Européenne, octroyée en date du 6 janvier 2011.

## Réévaluation du Service Médical Rendu :

Outre les nouvelles données cliniques fournies par le laboratoire, les données acquises de la science sur le VIH-1 et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte<sup>6</sup>.

Au total, ces données ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis de la CT du 18 janvier 2006) :

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux.

Toutefois, dans les dernières recommandations de prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH<sup>6</sup>. (Rapport YENI – 2010) l'utilisation du saquinavir en association au ritonavir a été actualisée. Les experts ne le recommandent plus parmi les choix préférentiel si on choisit un IP comme 3<sup>e</sup> agent. Les IP recommandés préférentiellement sont atazanavir, darunavir et lopinavir. Le saquinavir fait partie des autres choix possibles.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Au total, le service médical rendu par cette spécialité **reste important**.

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

Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%.

---

<sup>6</sup> Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr).

## ANNEXE I

### Motifs de la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'annexe II et de la notice

Considérant que,

- le comité a examiné la procédure de saisine, initiée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour INVIRASE (saquinavir) par la Commission européenne;
- le comité a examiné toutes les données d'efficacité et de sécurité précliniques et cliniques fournies par le TAMM concernant le risque cardiovasculaire que présente INVIRASE ;
- le comité a confirmé la preuve de la nature dose-dépendante de l'effet qu'induit INVIRASE sur la prolongation de l'intervalle QTc, suggérant une relation linéaire entre la concentration maximale et l'augmentation de l'intervalle QTc observée, et donc un risque accru de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmies pour les patients individuels pendant les phases d'exposition la plus élevée au produit, telles que la première semaine de traitement;
- le comité, prenant en compte les données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques obtenues chez des volontaires sains et chez des patients infectés par le VIH, a conclu en faveur d'une posologie initiale réduite à savoir 500/100 mg de saquinavir/ritonavir deux fois par jour) pendant la première semaine chez les patients naïfs de traitement débutant une thérapie par INVIRASE renforcé par du ritonavir;
- le CHMP a estimé que les informations sur le produit pour INVIRASE doivent détailler davantage les précautions à prendre pour l'utilisation en ce qui concerne la surveillance par ECG et renforcer la mise en garde indiquant que la dose recommandée d'INVIRASE ne doit pas être dépassée. Un plan de gestion des risques a été accepté pour INVIRASE, incluant une étude clinique visant à déterminer l'effet de la posologie modifiée du saquinavir/ritonavir (500/100 mg pendant la 1<sup>ère</sup> semaine, suivie de 1000/100 mg pendant la seconde semaine) sur l'intervalle QTc et les propriétés pharmacocinétiques chez les patients infectés par le VIH. L'augmentation de la fréquence de soumission des PSURs ramenée à une base annuelle a également été incluse dans le plan de gestion des risques,
- le comité a conclu, en conséquence, que le bénéfice reste supérieur aux risques dans l'indication thérapeutique actuellement autorisée pour INVIRASE.

## ANNEXE II

RCP du 28 Juillet 2010	Modification de RCP 6 Janvier 2011
<p><b><u>4. Données cliniques</u></b>  <b><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></b>            [...]  <b>Adultes et adolescents de plus de 16 ans :</b></p> <p><i>En association au ritonavir</i>            La posologie recommandée d'Invirase est de 1000 mg (2 comprimés pelliculés à 500 mg) deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux.            Les comprimés pelliculés d'Invirase doivent être avalés entiers et en même temps que le ritonavir pendant ou après le repas (voir rubrique 5.2).</p>	<p><b><u>4. Données cliniques</u></b>  <b><u>4.2 Posologie et mode d'administration</u></b>            [...]  <b>Adultes et adolescents de plus de 16 ans :</b></p> <p><i>En association au ritonavir</i>            La posologie recommandée d'Invirase est de 1000 mg (2 comprimés pelliculés à 500 mg) deux fois par jour avec du ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Pour les patients naïfs de traitement antirétroviral qui initient un traitement par Invirase/ritonavir, la dose initiale recommandée d'Invirase est de 500 mg (1 comprimé pelliculé de 500 mg) deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux pendant les 7 premiers jours de traitement. Après 7 jours, la dose recommandée d'Invirase est de 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour en association avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, pour les patients qui débutent un traitement avec Invirase immédiatement après l'arrêt d'un traitement avec un autre inhibiteur de protéase pris avec ritonavir ou immédiatement après l'arrêt d'une association d'antirétroviraux à base d'inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse, Invirase doit être initié et poursuivi à la posologie standard recommandée de 1000 mg deux fois par jour avec ritonavir 100 mg deux fois par jour.</p> <p>Les comprimés pelliculés d'Invirase doivent être avalés entiers et en même temps que le ritonavir pendant ou après le repas (voir rubrique 5.2).</p>
<p><b><u>4. Données cliniques</u></b>  <b><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></b>            [...]</p>	<p><b><u>4. Données cliniques</u></b>  <b><u>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u></b>            [...]  <b><i>Anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation :</i></b>            Des allongements dose-dépendants des espaces QT et PR ont été observés chez des volontaires sains recevant Invirase « boosté » par le ritonavir (voir rubrique 5.1). <b>L'utilisation concomitante d'Invirase « boosté » par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</b></p> <p>Compte tenu du fait que le degré d'allongement des espaces QT et PR augmente avec des</p>

concentrations croissantes de saquinavir, la dose recommandée d'Invirase « boosté » par le ritonavir ne doit pas être dépassée. Invirase à la dose de 2000 mg une fois par jour associé au ritonavir à la dose de 100 mg une fois par jour n'a pas été étudié par rapport au risque d'allongement de l'espace QT, et n'est pas recommandé. Les autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique d'Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être utilisés avec prudence.

Les femmes et les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets secondaires du produit sur l'espace QT et/ou PR.

• **Surveillance clinique :**

La réalisation d'électrocardiogrammes doit être envisagée avant l'instauration du traitement et pendant le suivi, notamment chez les patients prenant également des médicaments connus pour augmenter l'exposition au saquinavir (voir rubrique 4.5). Si des signes ou symptômes suggérant une arythmie cardiaque se produisent, une surveillance en continu de l'ECG doit être faite. Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté si des arythmies ou si un allongement de l'espace QT ou PR sont observés.

**Patients commençant un traitement avec Invirase « boosté » par le ritonavir :**

- Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement : les patients avec un espace QT > 450 msec ne doivent pas recevoir Invirase « boosté » par le ritonavir.
- Pour les patients avec un espace QT initial < 450 msec, il est recommandé de réaliser un ECG après environ 3 à 4 jours de traitement. Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté chez les patients présentant en cours de traitement un espace QT > 480 msec ou un allongement de cet espace > 20 msec par rapport à la valeur avant traitement.

**Patients stables avec Invirase « boosté » par le ritonavir et nécessitant la prise concomitante d'un médicament susceptible d'augmenter l'exposition au saquinavir,**

**Ou**

**Patients traités par un médicament susceptible d'augmenter l'exposition au saquinavir et nécessitant la prise concomitante d'un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir, lorsqu'il n'existe pas de traitement alternatif disponible et que les bénéfices**

**dépassent les risques :**

- Un ECG doit être réalisé avant l'initiation du traitement concomitant : les patients avec un espace QT > 450 msec ne doivent pas commencer le traitement concomitant (voir rubrique 4.5).
- Pour les patients avec un espace QT initial < 450 msec et débutant un traitement concomitant, un ECG doit être réalisé au cours du traitement. Pour les patients présentant ultérieurement un espace QT > 480 msec ou un allongement de cet espace > 20 msec par rapport à la valeur avant traitement, le médecin doit juger au mieux de la pertinence clinique d'arrêter soit Invirase « boosté » par le ritonavir soit le traitement concomitant, soit les deux.

**• Information essentielle pour le patient :**

*Les prescripteurs doivent s'assurer que les patients ont pleinement connaissance des informations suivantes à propos des anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation :*

- Les patients commençant un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être avertis du risque arythmogène associé à l'allongement des espaces QT et PR, et du fait qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe ou symptôme pouvant laisser soupçonner une arythmie cardiaque (palpitations, malaise, syncope).
- Les médecins doivent se renseigner à propos de tout antécédent familial connu de mort subite survenue à un jeune âge, ceci pouvant être évocateur d'un allongement congénital de l'espace QT.
- Les patients doivent être informés de l'importance de ne pas dépasser les doses recommandées.
- Le prescripteur doit rappeler à chaque patient (ou à chaque soignant s'occupant du patient) de lire la Notice fournie dans le conditionnement d'Invirase.

**Anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation** : Des allongements dose-dépendants des espaces QT et PR ont été observés chez des volontaires sains recevant Invirase « boosté » par le ritonavir (voir rubrique 5.1). Le degré de l'allongement des espaces QT et PR peut augmenter avec des concentrations croissantes de saquinavir. En conséquence, la dose recommandée d'Invirase/ritonavir ne doit pas être dépassée, et les

**Anomalies de la conduction cardiaque et de la repolarisation** : Des allongements dose-dépendants des espaces QT et PR ont été

<p>observés chez des volontaires sains recevant Invirase « boosté » par le ritonavir (voir rubrique 5.1). Le degré de l'allongement des espaces QT et PR peut augmenter avec des concentrations croissantes de saquinavir. En conséquence, la dose recommandée d'Invirase/ritonavir ne doit pas être dépassée, et les autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique d'Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante d'Invirase « boosté » par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il se peut que les femmes et les patients âgés soient plus sensibles aux effets du produit sur l'espace QT et/ou PR. Les patients commençant un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être avertis du risque arythmogène associé à l'allongement de l'espace QT et PR, et du fait qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe ou symptôme pouvant laisser soupçonner une arythmie cardiaque (palpitations, malaise, syncope). Un contrôle des électrocardiogrammes doit être envisagé, avant l'instauration du traitement et pendant le suivi, notamment chez les patients prenant également des médicaments connus pour augmenter l'exposition au saquinavir (voir rubrique 4.5). Si des signes ou symptômes suggérant une arythmie cardiaque se produisent, une surveillance continue de l'ECG doit être faite. Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté si des arythmies sont démontrées, ou si un allongement de l'espace QT ou PR se produit.</p>	<p><del>autres médicaments connus pour augmenter la concentration plasmatique d'Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être utilisés avec prudence. L'utilisation concomitante d'Invirase « boosté » par le ritonavir avec d'autres médicaments qui allongent l'espace QT et/ou PR est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Il se peut que les femmes et les patients âgés soient plus sensibles aux effets du produit sur l'espace QT et/ou PR. Les patients commençant un traitement par Invirase « boosté » par le ritonavir doivent être avertis du risque arythmogène associé à l'allongement de l'espace QT et PR, et du fait qu'ils doivent signaler à leur médecin tout signe ou symptôme pouvant laisser soupçonner une arythmie cardiaque (palpitations, malaise, syncope). Un contrôle des électrocardiogrammes doit être envisagé, avant l'instauration du traitement et pendant le suivi, notamment chez les patients prenant également des médicaments connus pour augmenter l'exposition au saquinavir (voir rubrique 4.5). Si des signes ou symptômes suggérant une arythmie cardiaque se produisent, une surveillance continue de l'ECG doit être faite. Invirase « boosté » par le ritonavir doit être arrêté si des arythmies sont démontrées, ou si un allongement de l'espace QT ou PR se produit.</del></p>
<p><b>5. Propriétés pharmacologiques</b>  <b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>  [...]  Dans cette étude, un allongement de l'espace PR &gt; 200 ms a également été observé chez 40 % et 47 % des sujets recevant respectivement Invirase/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour ou 1500/100 mg deux fois par jour à J3. Des allongements de l'espace PR &gt; 200 ms ont été observés chez 3% des sujets dans le groupe du comparateur actif (moxifloxacine) et 5% dans le bras placebo. La moyenne maximum des modifications de l'espace PR par rapport à la valeur à l'état initial avant traitement a été de 25 ms et de 34 ms dans les deux groupes traités respectivement par Invirase « boosté » par le ritonavir à 1000/100 mg deux fois par jour et 1500/100 mg deux fois par jour (voir également la rubrique 4.4).</p>	<p><b>5. Propriétés pharmacologiques</b>  <b>5.1. Propriétés pharmacodynamiques</b>  [...]  Dans cette étude, un allongement de l'espace PR &gt; 200 ms a également été observé chez 40 % et 47 % des sujets recevant respectivement Invirase/ritonavir 1000/100 mg deux fois par jour ou 1500/100 mg deux fois par jour à J3. Des allongements de l'espace PR &gt; 200 ms ont été observés chez 3 % des sujets dans le groupe du comparateur actif (moxifloxacine) et 5% dans le bras placebo. La moyenne maximum des modifications de l'espace PR par rapport à la valeur à l'état initial avant traitement a été de 25 ms et de 34 ms dans les deux groupes traités respectivement par Invirase « boosté » par le ritonavir à 1000/100 mg deux fois par jour et 1500/100 mg deux fois par jour (voir également la rubrique 4.4).</p>