



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 mars 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 30/10/2005 (JO 15 juin 2007)

NORVIR 80 mg/ml, solution buvable
flacon de 90 ml avec gobelet doseur B/5 : 341 786-4

Laboratoire ABBOTT France

Ritonavir

Code ATC : J05AE03 (Inhibiteur de protéase)

liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM (procédure centralisée) :

NORVIR 80 mg/ml, solution buvable : 26/08/1996

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

Renouvellement conjoint :

NORVIR 100 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 1 flacon de 30 (CIP : 344 075-1)

Date de l'AMM : 25/01/2010

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

Indication Thérapeutique :

« NORVIR est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH-1 (adultes et enfants de 2 ans et plus) ».

Posologie : cf. RCP

Données d'utilisation

Selon les données IMS (CMA novembre 2010), la spécialité NORVIR 100 mg, comprimé pelliculé a fait l'objet de 5 000 prescriptions. Le faible nombre de prescription ne permet pas une analyse qualitative.

La spécialité NORVIR 80 mg/ml, solution buvable, n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescriptions dont nous disposons.

Données de prescription fournies par le laboratoire¹

- NORVIR est utilisé dans 99,8% en tant que potentialisateur d'autres inhibiteurs de la protéase (IP) et à 0,02% comme agent rétroviral (uniquement en renouvellement chez des patients dont la trithérapie a été initiée il y a plusieurs années et qui continuent de recevoir NORVIR).
- NORVIR est associé à la majorité des IP. L'atazanavir (REYATAZ) reste l'un des seuls IP qui est parfois prescrit non associé au ritonavir : il représente 94% de l'utilisation d'un IP sans NORVIR.

Actualisation des données cliniques

Efficacité

Le ritonavir (NORVIR) est le plus souvent utilisé à faible dose comme potentialisateur pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de la protéase (IP).

Les spécialités co-administrées avec une faible dose de ritonavir dans le traitement de l'infection par le VIH, inscrites dans les 5 dernières années et les études évaluées par la Commission de la Transparence dans le cadre de ces inscriptions sont les suivantes :

- PREZISTA (darunavir) : avis de la Commission du 4 juillet 2007 (étude POWER 1, 131 patients - POWER 2, 124 patients - essai POWER 3, 334 patients) ; 10 juin 2009 (étude ARTEMIS, 689 patients - étude TITAN, 595 patients) et 2 décembre 2009 (étude DELPHI, 80 patients) ;
- APTIVUS (tipranavir) : avis de la Commission du 12 avril 2006 (études RESIST 1 et RESIST 2, 1 159 patients) et du 10 mars 2010 (étude 1182.14, 115 patients) ;
- REYATAZ (atazanavir) : avis de la Commission du 11 juin 2008 (étude de bioéquivalence, 44 patients), 8 juillet 2009 (étude CASTLE AI424-138, 883 patients) et du 22 septembre 2010 (études post-inscription : étude YSATIS 578 patients et étude à partir de la base FHDH - 27 757 patients retenus).

Tolérance

L'analyse des données internationales de tolérance (PSUR) a mis en évidence de nouveaux risques ayant conduit à une actualisation du Résumé des Caractéristiques du Produit :

Mises à jour d'octobre 2006

- Mises en garde : paragraphe sur le risque d'hépatotoxicité suite à la prise de tipranavir avec 200 mg de ritonavir

Mises à jour de janvier 2008

- Interactions médicamenteuses :
 - ajout d'un paragraphe sur l'inhibition de l'activité du CYP3A4
 - ajout rosuvastatine et bupropion.
 - ajout d'everolimus à la liste des immunosuppresseurs
 - ajout de vincristine et vinblastine à la liste des anti-cancéreux

¹ Source NADIS S2 2010. Panel hospitalier regroupant les données sur 11 000 patients infectés par le VIH

- Précautions d'emploi :
 - ajout de l'allongement de l'intervalle PR.
- Données pharmacologiques :
 - ajout de l'allongement de l'intervalle QT.
- Contre-indications :
 - ajout de l'interaction avec le voriconazole
 - ajout d'ergonovine et methylergonovine

Mises à jour de mars 2009

- Contre-indications :
 - ajout de blonanserin, salmeterol et sildenafil utilisés dans le traitement de l'HTA
 - ajout de St. John's Wort, de la lovastatine et de la simvastatine.
- Précautions d'emploi : changement de « Pneumocystis carinii pneumonia » par « Pneumocystis jiroveci pneumonia ».

Réévaluation du Service Médical Rendu

La Commission rappelle qu'en France le ritonavir (NORVIR) n'est recommandé dans la prise en charge du VIH qu'en tant que potentialisateur de la pharmacocinétique d'autres inhibiteurs de protéase (IP) et qu'il n'est plus recommandé pour ses propriétés d'inhibiteur de protéase. Dans le cadre de cette utilisation, les nouvelles études ayant évalué NORVIR comme potentialisateur d'autres IP ont été prises en compte par la Commission de la Transparence lors de l'inscription de ces spécialités².

Les données acquises de la science sur l'infection par le VIH et ses modalités de prise en charge ont été également prises en compte³.

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 8 novembre 2006) :

L'infection par le VIH est une pathologie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

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

Ces spécialités sont des médicaments de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important**.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

• Conditionnements :

La solution buvable est conditionnée sous forme de 5 flacons de 90 ml. Selon la firme, un conditionnement de NORVIR de 1 flacon de 90 ml est en cours d'enregistrement à l'EMA, pour répondre à la demande de la Commission de la Transparence.

Le conditionnement de NORVIR comprimé pelliculé est adapté à une durée de traitement d'un mois dans le cadre d'une administration en tant que potentialisateur d'un IP à la posologie de 100 mg ou 200 mg par jour.

• Taux de remboursement : 100 %

² Avis de la commission de la transparence relatifs aux spécialités PREZISTA (darunavir), RAYATAZ (atazanavir) et APTIVUS (tipranavir).

³ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr).