



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 décembre 2007

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 19 septembre 2002 (JO du 12 février 2003)

VIRACEPT 50 mg/g, poudre orale
Flacon de 144 g (CIP : 346 169-3)

VIRACEPT 250 mg, comprimé pelliculé
Flacon de 300 (CIP : 357 596-5)

Laboratoire ROCHE

Mésylate de nelfinavir

Liste I

Médicaments soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

Code ATC : J05AE04

Date de l'AMM : 22/01/1998

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

Indications Thérapeutiques :

VIRACEPT® est indiqué, en association avec d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 ans et plus.

Chez les patients prétraités par inhibiteurs de la protéase (IP), le choix d'un traitement par nelfinavir devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

Posologie cf. RCP

Données de prescription :

Compte tenu du faible nombre de prescription, VIRACEPT ne figure pas dans le panel de prescription DOREMA.

Unités vendues en ville de VIRACEPT depuis 2002 (boîtes)

	2002	2003	2004	2005	2006
VIRACEPT 250 mg, cpr (300)	8 890	27 146	22 148	17 950	14 160
VIRACEPT 50 mg/ g, pdre orale	1 310	1 014	592	548	490

Données fournies par la firme (source : GERS, CM nov.)

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte. Elles ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'A.M.M.

Stratégie thérapeutique

Les recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ont été actualisées (rapport juillet 2006).

Les paragraphes suivants sont joints en annexe :

- points forts d'un traitement antirétroviral
- choix d'un premier traitement antirétroviral et Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Place de VIRACEPT (nelfinavir) dans la stratégie thérapeutique

La place de VIRACEPT est actuellement limitée selon les recommandations 2006.

En effet, dans le cadre d'un premier traitement antirétroviral, le groupe d'expert recommande de ne plus utiliser les premières trithérapies avec IP qui reposaient sur des IP non potentialisés par le ritonavir . Le nelfinavir, dont l'aire sous la courbe ne peut pas être augmentée par le ritonavir ne doit plus être utilisé, compte tenu des autres options actuellement disponibles.

Cependant chez l'enfant, l'impossibilité à ingérer les différentes formes galéniques de lopinavir/r (taille des gélules, goût du sirop) peut conduire à proposer le nelfinavir. La puissance intrinsèque du nelfinavir est moindre que celle du lopinavir/r. Sa variabilité inter- et intraindividuelle justifie une surveillance des taux sériques. Enfin, la poudre pour suspension buvable est d'utilisation difficile.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'A.M.M.

Conditionnements (Rappel) :

La commission rappelle que le conditionnement en B/300 est adapté au seul schéma d'administration : 2 prises/j de 5 comprimés (Cf. avis de la CT du 6 février 2002).

Taux de remboursement : 100%

Annexe

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

D'après : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

POINTS FORTS

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- en ce qui concerne le premier traitement antirétroviral (cf. tableau Associations à utiliser préférentiellement et autres associations possibles) :

– chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), de débiter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes $\text{CD4}/\text{mm}^3$, de débiter un traitement antirétroviral sans délai (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant plus de 200 lymphocytes $\text{CD4}/\text{mm}^3$:

a) d'envisager le traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à $350/\text{mm}^3$ (AIIa) ;

b) en général, de ne pas introduire de traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à $350/\text{mm}^3$, sauf en cas de charge virale supérieure à $100\,000$ copies/ml (AIIa) ;

– de recourir à l'un des deux schémas de trithérapie suivants : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (AIIa). En ce qui concerne les trithérapies avec IP/r : (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + (fosamprénavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r) (AIIa). En ce qui concerne les trithérapies avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (AIIa) ;

- en ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace :

– de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII) et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée (AIIa) ;

- si la simplification d'une première trithérapie avec IP efficace est souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala) ; b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (Bla) ; c) de ne pas utiliser l'association de 1 INNTI + 1 IP chez des patients n'ayant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Ala) ;
- de ne pas avoir recours aux traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, en dehors du cadre d'essais thérapeutiques (Ala) ;

• en ce qui concerne les situations d'échec virologique (cf. tableau résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec thérapeutique):

- quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;

- d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;

- de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (Alla). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;

- en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;

- d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (Alla)

Choix d'un premier traitement antirétroviral

Associations à utiliser préférentiellement :

Associations à utiliser préférentiellement :			Commentaires ⁽¹⁾
Trithérapie avec IP			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Fosamprénavir/r ⁽²⁾ Lopinavir/r ⁽²⁾ Saquinavir/r ⁽²⁾	Abacavir + lamivudine : Kivexa® Ténofovir + emtricitabine : Truvada® Zidovudine + lamivudine : Combivir® Fosamprévanir/r : 700/100 mg x 2 Lopinavir/r : 400/100 mg x 2 Saquinavir/r : 1000/100 mg x 2
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Elavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité

- (1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II du rapport
- (2) Deux essais randomisés en cours (fosamprenavir / versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

Autres associations possibles :

Trithérapie avec IP			Commentaires ⁽¹⁾
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Atazanavir/r ⁽²⁾ Indinavir/r	
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Névirapine	
Trithérapie d'INTI			
Zidovudine	Lamivudine	Abacavir	L'association de ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

- (1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II du rapport
- (2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours.

Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Echec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	Choix préférentiels 2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111,112] 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r]+INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r</i> : actif selon le résultat du génotype de résistance : Surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r.