

AVIS DE LA COMMISSION

6 février 2002

CRIXIVAN 100 mg, gélules (180)

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

Conformément à la recommandation de la Commission, le laboratoire demande l'inscription de cette spécialité sur la liste des médicaments remboursables.

Suite à cette demande, l'avis de la Commission du 21 novembre 2001 est modifié selon le texte ci-après.

AVIS DE LA COMMISSION

21 novembre 2001

6 février 2002

Nouvel examen

CRIXIVAN 100 mg, gélules (180)

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME-CHIBRET

sulfate d'indinavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 16 novembre 2000

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 B CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

1.1 Principe actif :

sulfate d'indinavir

1.2 Originalité :

Nouvelle présentation adaptée à l'enfant d'indinavir (CRIXIVAN) actuellement commercialisé en 200 mg et 400 mg gélule.

1.3 Indication :

indinavir (CRIXIVAN) est indiqué en association avec les antirétroviraux analogues des nucléosides dans le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 4 ans et plus, atteints d'une infection par le VIH-1. Chez les adolescents et les enfants, le risque accru de lithiases des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir.

1.4 Posologie :

indinavir (CRIXIVAN) doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

D'après les données actuelles de pharmacodynamie, l'indinavir doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux. Lorsque l'indinavir est administré en monothérapie, des virus résistants se développent rapidement.

Adultes

La posologie recommandée de indinavir (CRIXIVAN) est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Enfants

La posologie recommandée de indinavir (CRIXIVAN) chez les patients âgés de 4 à 17 ans est de 500 mg/m² (ajustement de la dose en fonction de la surface corporelle calculée [SC], basée sur la taille et le poids), administré par voie orale, toutes les 8 heures. Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules. indinavir (CRIXIVAN) n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 4 ans.

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

2.1 Classement dans la classification ATC 2000

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Antiviraux à action directe
E : Inhibiteurs de protéase
02 : Indinavir

2.2 Médicaments de comparaison de la même classe pharmaco-

2.2.1 Médicaments de comparaison (inhibiteurs de protéase)

indinavir 200 mg, 400 mg gélules - CRIXIVAN 200 mg, 400 mg, gélules (adulte)
nelfinavir 50 mg/g, poudre orale - VIRACEPT 50 mg/g, poudre orale (enfant et adulte)
nelfinavir comprimés (« nu ») - VIRACEPT 250 mg, comprimés (« nu ») (enfant et adulte)
ritonavir 80 mg/ml, solution buvable - NORVIR 80 mg/ml, solution buvable (enfant et adulte)
ritonavir 100 mg capsules molles - NORVIR 100 mg capsules molles (enfant et adulte)
saquinavir 200 mg, capsules molles - FORTOVASE 200 mg, capsules molles (adulte)
saquinavir 200mg gélules - INVIRASE 200mg gélules (adulte)

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Médicaments de comparaison :

le premier en nombre de journées de traitement :
nelfinavir comprimés (« nu ») VIRACEPT comprimés B/ 270
(données D.H.O.S. 2^{ème} trimestre 2000)

le plus économique en coût de traitement
non pertinent dans les traitements en association

le dernier inscrit :
saquinavir 200 mg, capsules molles - FORTAVASE 200 mg, capsules molles B/
180

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique (adulte ± enfant):

Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :
zidovudine (RETROVIR), didanosine (VIDEX), zalcitabine (HIVID), lamivudine (EPIVIR), stavudine

(ZERIT®) association zidovudine et lamivudine (COMBIVIR)
association zidovudine, lamivudine et abacavir (TRIZIVIR)
abacavir (ZIAGEN) agréé à l'usage des Collectivités.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :
Névirapine(VIRAMUNE), efavirenz (SUSTIVA)

3 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1 Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Adulte : (Rappel)

- efficacité du Crixivan sur les marqueurs biologiques (charge virale et taux de CD4) : les effets sont plus prononcés chez les patients traités par l'association CRIXIVAN avec 2 analogues nucléosidiques que chez les patients traités par Crixivan seul.
- une réduction plus importante de la probabilité de survenue d'un événement SIDA ou de décès chez les patients traités par une trithérapie (un inhibiteur de protéase et 2 analogues nucléosidiques) que chez les patients traités par une bithérapie d'analogues nucléosidiques

Enfants et adolescents :

Deux essais cliniques non comparatifs ont regroupé 41 patients (essai 068 : n =25 et essai ACTG : n=16) âgés de 4 à15 ans n'ayant pas été traités préalablement par un inhibiteur de protéase.

Traitement : indinavir (CRIXIVAN) à la posologie de 500 mg/m² associé à la stavudine (ZERIT) et à la lamivudine (EPIVIR).

Critère de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/ml et 50 copies/ml et augmentation des lymphocytes CD4 à la 24^{ème} ou la 60^{ème} semaine.

Pourcentage de patients ayant une charge < à 400 copies/ml et 50 copies/ml à la 24^{ème} et 60^{ème} semaine et augmentation moyenne des CD4

Etude	Durée	% de patients < 400 copies/ml	% de patients < 50 copies/ml	Augmentation Moyenne des CD4
068	24	61 (41;81	48(27;68)	242
068	60	56 (37;76)	36(17;55)	
ACTG	24	56 (41;81)	50 (26;75)	73
ACTG	16			

CRIXIVAN est généralement bien toléré. Chez les enfants, le profil de tolérance apparaît similaire à celui des adultes; à l'exception d'une fréquence plus élevée des lithiases des voies urinaires.

3.2 Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et 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 efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention.

Des alternatives médicamenteuses sont actuellement disponibles.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

3.3 Amélioration du service médical rendu

indinavir (CRIXIVAN) bénéficie d'une nouvelle indication en pédiatrie qui s'intégrera dans les traitements d'antirétroviraux associés.

Il faut tenir compte de la nécessité d'un apport hydrique important (2litres /jour) afin d'assurer un degré d'hydratation convenable. La présentation en gélule et le mode d'administration en 3 prises par jour devraient limiter son utilisation chez l'enfant.

En conséquence indinavir (CRIXIVAN) 100 mg gélules représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux inhibiteurs de protéase ne bénéficiant pas d'indication en pédiatrie, saquinavir (FORTOVASE et INVIRASE).

3.4 Place dans la stratégie thérapeutique

Cf : Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues (sous la direction du Professeur J.F. DELFRAISSY) : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ rapport 1999 - Infection par le VIH chez l'enfant : Diagnostic et stratégies d'utilisation des antirétroviraux.

Chez l'enfant, le choix des spécialités obéit aux mêmes règles que celles définies pour l'adulte en tenant compte des formes pédiatriques disponibles.

3.5 Population cible

Analyse des données épidémiologiques (Sources : Rapport Delfraissy 2000, données DMI2 de la DHOS; Institut National de Veille Sanitaire et BEH n°8/2000 et n° 24/2001)

Selon les données épidémiologiques sur l'infection par le VIH :

- le nombre de personnes séropositives pour le VIH (VIH+) et prises en charge en France est estimé entre 81 000 et 102 800
- le nombre de personnes atteintes de SIDA est estimé (au 31 décembre 2000) à environ 22 500 à 24 800

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour l'année 2000 est de 1 683, contre environ 1 760 en 1999. On observe une stabilisation du nombre des nouveaux cas de SIDA.

En ce qui concerne la prise en charge thérapeutique des patients, les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS) pour le second semestre 2000, indiquent que :

- 86,8% des patients VIH+ pris en charge à l'hôpital reçoivent un traitement
- 70,4% des patients traités sont sous trithérapie,
- 15,8% des patients traités sont sous quadrithérapie
- 2,3% des patients traités sont sous plus de 4 médicaments

Par ailleurs, 5,6% des patients sont en échec thérapeutique (taux de CD4 < 200 mm³ et charge virale > 30 000 copies/ml).

3.6 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 l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement :100%