

AVIS DE LA COMMISSION

6 février 2002

VIRACEPT 250 mg, comprimé pelliculé, flacon de 300

Laboratoires PRODUITS ROCHE

Mésylate de nelfinavir

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière

Date de l'AMM : 5 mars 2001 - Rectificatif 16 octobre 2001

Motif de la demande :

- nouveau schéma d'administration possible en 2 prises par jour (5 comprimés 2 fois par jour) au lieu de 3 prises par jour (3 comprimés 3 fois par jour) chez les patients âgés de plus de 13 ans
- inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités du conditionnement en B/300

1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1 Principe actif

mésylate de nelfinavir

1.2 Originalité

Un nouveau schéma d'administration est possible en 2 prises par jour (5 comprimés soit 1250 mg 2 fois par jour) au lieu de 3 prises par jour (3 comprimés soit 750 mg 3 fois par jour) chez les patients adultes et adolescents âgés de plus de 13 ans.

1.3 Indication

nelfinavir (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 pré-traités par inhibiteurs de protéase, le choix d'un traitement par nelfinavir (VIRACEPT) devra prendre en compte les résultats individuels des tests de résistance virale du patient et les traitements antérieurs.

1.4 Posologie :

Les comprimés pelliculés de nelfinavir (VIRACEPT) sont administrés par voie orale et ingérés avec des aliments.

Patients âgés de plus de 13 ans : la posologie recommandée pour nelfinavir (VIRACEPT) comprimés pelliculés est de 1 250 mg (cinq comprimés de 250 mg) deux fois par jour ou de 750 mg (trois comprimés de 250 mg) trois fois par jour par voie orale.

Patients âgés de 3 à 13 ans : la posologie initiale recommandée pour les enfants est de 25 à 30mg/kg de poids corporel trois fois par jour. Pour les enfants incapables de prendre les comprimés, nelfinavir (VIRACEPT) être administré sous forme de poudre orale.

La dose recommandée de nelfinavir (VIRACEPT) comprimés pelliculés à **administrer trois fois par jour, chez les enfants âgés de 3 à 13 ans** est la suivante :

<u>Poids corporel (kg)</u> <u>pelliculés</u>	<u>Nombre de comprimés</u>
18 à < 23	2
≥ 23	3

(Prescription initiale de VIRACEPT par un médecin expérimenté dans la prise en

charge de l'infection par le VIH).

2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1 Classement dans la classification ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Antiviraux à action directe
E : Inhibiteurs de protéase du virus de l'immunodéficience
04 : nelfinavir

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2 .1 Médicaments de comparaison (inhibiteurs de protéase)

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

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 -FORTOVASE 200 mg, capsules molles
B/ 180

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

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)

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

L'efficacité et la tolérance de la posologie en deux prises par jour (1250 mg x2/j) ont été comparées à celles de la posologie en 3 prises par jour (750 mg x 3/j) dans une étude incluant

3.1 Efficacité

- 1^{er} groupe : nelfinavir 1250 mg 2 fois/j, stavudine (30-40 mg deux fois par jour) et lamivudine (150mg trois fois par jour).

Durée : 48 semaines 2 prises/jour

Proportion de patients avec un taux d'ARN viral sous le seuil de quantification

Proportion de patients avec un taux d'ARN viral en dessous de la quantification à 48^{ème} semaine :

	VIRACEPT	VIRACEPT
	2 prises/jour	3 prises/jour
< 400 copies/ml	135/200 (68 %)	146/206 (71 %)
< 50copies/ml	114/200 (57 %)	125/206 (61 %)

Cette étude ne montre aucune différence statistiquement significative entre nelfinavir (VIRACEPT) 1250 mg 2 fois/j et nelfinavir (VIRACEPT) 750 mg 3 fois/j en terme d'efficacité chez des patients essentiellement naï fs d'antirétroviraux.

Les analyses génotypiques et phénotypiques des patients en échec virologique dans les deux groupes ne sont pas mentionnées.

Pharmacocinétique :

La posologie en deux prises par jour a conduit à des concentrations plasmatiques maximales significativement plus élevées que celles obtenues avec la posologie en 3 prises par jour. De petites différences, statistiquement non significatives ont été observées pour les autres paramètres pharmacocinétiques, sans tendance en faveur de nelfinavir (VIRACEPT) 1250 mg 2 fois/j versus nelfinavir (VIRACEPT) 750 mg 3 fois/j.

3.2 Effets indésirables

Le principal effet indésirable est la diarrhée : 18 % dans le groupe nelfinavir 1250 mg/j en 2 prises et 14 % dans le groupe nelfinavir 750 mg/j en 3 prises.

Aucune différence importante dans l'innocuité ou la tolérance n'a été observée entre les groupes de traitement en deux prises par jour et en trois prises par jour.

3.3 Conclusion

L'efficacité et la tolérance du nelfinavir 1250 mg/j en 2 prises sont comparables à celles du nelfinavir 750 mg/j en 3 prises dans le cadre de la trithérapie utilisée dans l'étude.

4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

4.1 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.

4.2 Amélioration du service médical rendu

En raison du risque élevé de mutations et d'apparition de résistance, l'observance des antirétroviraux représente un enjeu important dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

La simplification du mode d'administration est une des priorités des traitements au long cours.

En conséquence, dans le cadre d'une trithérapie, bien que le nouveau schéma d'administration inclut un nombre supérieur de comprimés par jour (10 au lieu de 9)

VIRACEPT comprimé pelliculé, seul inhibiteur de protéase en traitement de première intention administré en 2 prises/j, représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport au VIRACEPT comprimé nu.

4.3 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/ mise à jour 2000 du rapport 1999 (Initiation d'un traitement antirétroviral - Gestion médicale d'un traitement virologiquement efficace - Recommandations en cas d'échec virologique

4.4 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)

4.5 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 en B/300 est adapté au seul schéma d'administration : 2 prises/j de 5 comprimés.

Taux de remboursement : 100%