

AVIS DE LA COMMISSION

15 septembre 2004

VIRACEPT 625 mg, comprimés pelliculés
Boîte de 120

Laboratoires ROCHE

mésylate de nelfinavir

Liste I

Date de l'AMM : 28 avril 2004

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint.

Motif de la demande : inscription Sécurité sociale et Collectivités

.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

mésylate de nelfinavir

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouveau dosage permettant chez les patients âgés de 3 ans et plus et dont le poids corporel est supérieur à 22 kg, la prise quotidienne de : 4 comprimés en 2 prises, au lieu de 10 comprimés en 2 prises ou 9 comprimés en 3 prises avec la présentation actuelle de VIRACEPT en 250 mg.

1.3. Indications

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

1.4. Posologie

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

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

Patients âgés de plus de 13 ans : la posologie recommandée pour VIRACEPT 625 mg comprimés pelliculés est de 1250 mg (deux comprimés de 625 mg) deux fois par jour par voie orale.

Une posologie alternative de 750 mg (trois comprimés de 250 mg) trois fois par jour de VIRACEPT 250 mg, comprimés pelliculés peut être recommandée.

Patients âgés de 3 à 13 ans : la posologie initiale recommandée pour ces patients est de 50 à 55 mg/kg deux fois par jour.

Pour les enfants et les adolescents d'un poids corporel dépassant 22kg, deux comprimés de VIRACEPT 625 mg comprimés pelliculés doivent être pris en deux fois par jour.

Pour les patients dont le poids corporel est inférieur ou égal à 22 kg, VIRACEPT 250 mg, comprimés pelliculés ou VIRACEPT poudre orale peuvent être administrés. Pour les enfants et les adolescents incapables de prendre des comprimés, VIRACEPT peut être administré sous forme de poudre orale (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de VIRACEPT poudre orale).

(pour des informations sur la posologie, se reporter aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de VIRACEPT 250 mg, comprimés pelliculés et de VIRACEPT 50 mg/g poudre orale).

2. MÉDICAMENTS DE COMPARAISON

2.1. Classement ATC (2004)

J	:	Anti-infectieux à usage systémique
J05	:	Antiviraux à usage systémique
J05A	:	Antiviraux à action directe
J05AE	:	Inhibiteurs de protéase
J05AE04	:	nelfinavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (Inhibiteurs de protéase) dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

nelfinavir 50 mg/g, poudre orale - VIRACEPT 50 mg/g, poudre orale
nelfinavir comprimés pelliculés - VIRACEPT 250 mg, comprimés pelliculés
amprénavir 50 mg, 150 mg capsules molles - AGENERASE 50 mg, 150 mg, capsules molles
amprénavir 15 mg/mL solution buvable - AGENERASE 15 mg/mL, solution buvable
indinavir 200 mg, 400 mg gélules - CRIXIVAN 200 mg, 400 mg, gélules
lopinavir et ritonavir capsules molles - KALETRA, capsules molles
lopinavir et ritonavir solution buvable - KALETRA, solution buvable
saquinavir 200 mg, capsules molles - FORTOVASE 200 mg, capsules molles
saquinavir 200mg gélules - INVIRASE 200mg gélules

ritonavir 80 mg/mL, solution buvable - NORVIR 80 mg/mL, solution buvable
ritonavir 100 mg capsules molles - NORVIR 100 mg capsules molles
Le ritonavir augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase.
(Le nelfinavir (VIRACEPT) est utilisé sans ritonavir).

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement :
lopinavir et ritonavir, capsules molles - KALETRA capsules molles
Le plus économique en coût de traitement :
non pertinent dans les traitements en association

Les derniers inscrits :
Lopinavir et ritonavir, capsules molles et solution buvable – KALETRA
capsules molles et solution buvable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse :
abacavir (ZIAGEN), didanosine (VIDEX), lamivudine (EPIVIR), stavudine (ZERIT),
zalcitabine (HIVID), zidovudine (RETROVIR), association zidovudine et lamivudine
(COMBIVIR), association zidovudine, lamivudine et abacavir (TRIZIVIR)
ténofovir disoproxil (VIREAD)

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :
efavirenz (SUSTIVA), névirapine (VIRAMUNE).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

La bioéquivalence entre VIRACEPT 250 mg et VIRACEPT 625 mg a été démontrée.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité sur le nelfinavir n'a été déposée depuis l'avis du 2 octobre 2002 (VIRACEPT 250 mg et VIRACEPT 50mg/g)

3.2. Effets indésirables

Le dossier comporte une étude d'acceptabilité et de tolérance digestive. En raison de faiblesses méthodologiques, les résultats de tolérance digestive ne permettent pas de conclure à une différence entre les formulations VIRACEPT 250 mg et VIRACEPT 625 mg.

Le profil de tolérance de VIRACEPT 625 mg comprimés semble comparable à celui de VIRACEPT 250 mg comprimés. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors des essais cliniques réalisés avec VIRACEPT 250 mg comprimé ont été des diarrhées, des flatulences, des nausées et des éruptions cutanées.

L'expérience après commercialisation de VIRACEPT 250 mg comprimés et VIRACEPT 50 mg/g poudre orale ne montre pas d'éléments susceptibles de modifier le profil de tolérance précédemment décrit pour le nelfinavir (VIRACEPT).

3.3 Conclusion

Les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence de différence en termes d'efficacité et de tolérance entre VIRACEPT 625 mg et VIRACEPT 250 mg.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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.

Cette spécialité est un médicament de première et de deuxième intentions.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'une association avec d'autres antirétroviraux.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette spécialité n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à VIRACEPT 250 mg comprimés .

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après : « Prise en charge des personnes infectées par le VIH » - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean François Delfraissy :

Le nelfinavir (VIRACEPT) doit être utilisé en association à d'autres antirétroviraux sans ritonavir.

Le nelfinavir (VIRACEPT) peut être utilisé en première intention et chez les patients pré-traités dans le cadre des multithérapies. Sont utilisation nécessite :

- le strict respect d'une prise biquotidienne (1 250 mg x 2) en association avec une prise alimentaire (350 kcal). Le non-respect de cette disposition expose à un risque élevé d'échec virologique. Il faut donc renoncer à l'utilisation du nelfinavir chez les patients ne pouvant la suivre ;
- Le contrôle des concentrations plasmatiques résiduelles, du fait d'une importante variabilité interindividuelle, l'objectif étant une concentration résiduelle de la somme nelfinavir + métabolite actif > 1 000 ng / mL.

(Se référer au rapport complet (éditeur : Médecine – Sciences Flammarion)

4.4. Population cible

Les données de surveillance établies à partir des fiches de notification reçues à l'Institut de Veille Sanitaire permettent d'estimer entre 23 700 et 26 100 le nombre de personnes vivantes atteintes du sida au 31 décembre 2001.

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ 1 600. Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par million d'habitants est de 28,3 en France Métropolitaine et de 110,9 dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

La prévalence de l'infection par le VIH établie à partir de modélisations des enquêtes PREDAV et PREVAGEST serait de l'ordre de 70 000 à 127 000 cas. En 2001, 4 500 à 5 000 personnes ont découvert leur séropositivité (InVS, 2002). Selon les données les plus récentes, l'estimation du nombre de personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est de 67 000 à 80 000 (GTNDO, INSERM EMI 0214).

Le choix d'un traitement antirétroviral tient compte de nombreux facteurs liés au patient (évolutivité de l'infection, sensibilité génotypique, antériorité thérapeutique, observance attendue) et aux caractéristiques des médicaments antirétroviraux (effets indésirables, interactions pharmacocinétiques). La complexité de ce choix motive une approche pragmatique basée sur des données d'usage pour estimer la population cible de ces médicaments.

La Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (BDHF-Vih) issue du DMI2 comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 Centres d'informations et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH); les données de 40 235 patients inclus dans cette base (représentant environ 50% de la file hospitalière) ont été exploitées au cours de l'année 2002 par l'INSERM EMI 0214 (D. Costagliola - M. Mary-Krause).

Au 4^{ème} trimestre 2002 :

- 81% des patients infectés par le VIH sont traités
- environ 29% des patients reçoivent une thérapie antirétrovirale comportant un inhibiteur de protéase.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 20 500 à 37 000 patients la population cible des inhibiteurs de protéase.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%