

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 30 octobre 2000 (JO du 24 novembre 2000)

CRIXIVAN 100 mg, gélule
180 gélules (CIP : 356 593-2)

CRIXIVAN 200 mg, gélule
360 gélules (CIP : 342 099-0)

CRIXIVAN 400 mg, gélule
90 gélules (CIP : 342 100-9)

CRIXIVAN 400 mg, gélule
180 gélules (CIP : 342 101-5)

Laboratoire MERCK SHARP & DOHME SP LTD

indinavir

Liste I
Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM :
CRIXIVAN 100 mg, gélule - 16/11/2000

CRIXIVAN 200 mg, 400 mg gélule - 04/10/1996

Date des rectificatifs d' AMM : 5/01/2005

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

indinavir

1.2. Indication

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 lithiase des voies urinaires doit être particulièrement pris en compte par rapport au bénéfice attendu d'un traitement par indinavir.

1.3. Posologie

CRIXIVAN doit être administré 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 CRIXIVAN est de 800 mg par voie orale toutes les 8 heures.

Enfants et adolescents (de 4 à 17 ans)

La posologie recommandée de 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 (voir tableau ci-dessous). Cette dose ne doit pas dépasser l'équivalent de la dose chez l'adulte de 800 mg toutes les 8 heures. Les gélules de CRIXIVAN ne devront être administrées qu'à des enfants capables d'avaler des gélules. CRIXIVAN n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 4 ans (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Dose (500 mg/m²) à administrer toutes les 8 heures en pédiatrie

Surface corporelle* en m ²	Dose de CRIXIVAN toutes les 8 heures (mg)
0,50	300
0,75	400
1,00	500
1,25	600
1,50	800

Recommandations générales d'administration

Les gélules doivent être avalées intactes.

Comme CRIXIVAN doit être pris toutes les 8 heures, un schéma d'administration pratique pour le patient doit être mis au point. Pour une absorption optimale, CRIXIVAN doit être administré sans aliment mais avec de l'eau 1 heure avant ou 2 heures après un repas. Sinon, CRIXIVAN peut être administré avec un repas léger pauvre en lipides.

Afin d'assurer un degré d'hydratation convenable, il est recommandé que les adultes boivent au moins 1,5 litres de liquide par 24 heures. Chez les enfants dont le poids est inférieur à 20

kg, il est également recommandé de boire au minimum 75 ml/kg/jour et chez les enfants de 20 à 40 kg, il convient de boire au moins 50 ml/kg/jour.

Chez les patients ayant présenté un ou plusieurs épisodes de lithiase des voies urinaires, il convient de recommander un apport hydrique adéquat. Il peut être envisagé d'interrompre temporairement le traitement (par exemple 1 – 3 jours) pendant l'épisode aigu de lithiase des voies urinaires, ou d'arrêter le traitement.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

CRIXIVAN 200 mg, 400 mg

Avis du 5 mars 1997 (inscription)

Globalement, l'indinavir utilisé en association avec un ou plusieurs analogues nucléosidiques permet une remontée importante du nombre de CD4 et une diminution importante de la charge virale notamment en trithérapie (indinavir/zidovudine/didanosine et indinavir/zidovudine et lamivudine).

En l'état actuel du dossier et en l'attente de la confirmation du bénéfice clinique, CRIXIVAN représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à la stratégie actuelle de prise en charge de cette pathologie en terme d'efficacité et de tolérance.

Avis du 23 mars 2000 (réévaluation)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis du 24 mai 2000 (réinscription)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Les résultats des essais cliniques versés à l'occasion de l'examen de cette demande de maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables confirment les données préliminaires et les espoirs mis dans ces spécialités. L'amélioration du service médical rendu importante (niveau II) attribuée lors de leur inscription est confirmée.

CRIXIVAN 100 mg

Avis du 6 février 2002 (inscription)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

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

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 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05 : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE

J05A : ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE
J05AE : INHIBITEURS DE PROTEASE
J05AE02 : Indinavir

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

atazanavir (REYATAZ gélules et poudre orale) : indication chez l'adulte
amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
fosamprénavir (TELZIR comprimés et suspension buvable) indication chez l'adulte
nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans
saquinavir (INVIRASE gélules) : indication chez l'adulte
saquinavir (FORTOVASE capsules) : indication chez l'adulte
lopinavir associé à ritonavir (KALETRA) chez l'adulte et enfant > 2 ans

ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antirétroviraux : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidique de la transcriptase inverse, inhibiteur de la fusion.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS
--

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier l'avis de la Commission n'a été déposée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Source IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005) :

Nombre de prescriptions : 18 000

Posologie journalière moyenne : 6 gélules par jour

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'infection par le VIH 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 de ces spécialités est élevé dans le cadre d'associations antirétrovirales.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

6.2. 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 - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents antirétroviraux à court et moyen terme ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer				
2 Inhibiteurs nucléosidiques (IN)	+	1 Inhibiteur non nucléosidique (INN)	ou	1 Inhibiteur de protéase (IP/r)
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou
Lamivudine ⁽¹⁾ ou Emtricitabine	+			

Abacavir ^{(2) (3)}			Saquinavir
Autres choix possibles			
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR)			

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.
- (2) Il existe des risques de survenue d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
- (5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.
- (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
- (7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

Les associations Ténofovir + abacavir + lamivudine, ténofovir + didanosine + lamivudine, ténofovir + didanosine + éfavirenz sont déconseillées.

b) Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles.

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de difficultés d'observance du traitement.

En cas de persistance d'une réplication virale au-delà de 5000 copies/ml à 3 mois, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant des dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule). Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de rebond de la charge virale après une période d'indéteçtabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée (> 5 0000 copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance. On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse (< 5 0000 copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de 2 log₁₀) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ ; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le changement de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement : 100 %