



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

18 janvier 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans, par tacite reconduction.

**CRIXIVAN 100 mg, gélule**

**Boîte de 180 gélules (CIP : 356 593-2)**

**CRIXIVAN 200 mg, gélule**

**Boîte de 360 gélules (CIP : 342 099-0)**

**CRIXIVAN 400 mg, gélule**

**Boîte de 90 gélules (CIP : 342 100-9)**

**Boîte de 180 gélules (CIP : 342 101-5)**

**Laboratoires MSD**

indinavir

Code ATC : J05AE02 (Inhibiteurs de la protéase)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Dates des AMM (procédures centralisées) :

CRIXIVAN 200 mg et 400 mg : 04/10/1996

CRIXIVAN 100 mg : 16/11/2000

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

Indication thérapeutique :

« 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»

Posologie : cf. RCP

Données de prescription :

Ces spécialités ne sont pas suffisamment prescrites pour apparaître dans les panels de prescription dont on dispose.

*Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH<sup>1</sup> (base FHDH) :*

En 2010, 35 724 patients étaient suivis et recevaient un traitement antirétroviral. Parmi eux, 20 972 recevaient un IP (58,7%) et seulement 82 (0,3%) étaient traités par CRIXIVAN.

Actualisations des données cliniques

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques.

Les données de tolérance fournies par le laboratoire couvrent la période du 13/09/2005 au 12/09/2009. Une mise en garde sur le risque d'ostéonécrose a été rajoutée. Il s'agit d'un effet classe des inhibiteurs de la protéase. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, la toxicité urinaire à type de lithiase urinaire est majeure (10% des patients). Des modifications de RCP ont été faites sur le risque de complications associées aux lithiases urinaires (insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite, néphrite interstitielle, parfois associée à des dépôts de cristaux d'indinavir).

Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques chez l'adulte et/ou depuis la commercialisation de CRIXIVAN ont été intégrés dans le RCP sous la forme d'un tableau.

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIXIVAN
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	augmentation du volume globulaire moyen (VGM), diminution des polynucléaires neutrophiles
	Inconnu	augmentation des saignements spontanés chez les patients hémophiles, anémie y compris anémie hémolytique aiguë, thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).
Affections du système immunitaire	Inconnu	réactions anaphylactoïdes.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Inconnu	cas de diabète ou d'hyperglycémie, ou aggravation de diabète préexistant, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, modification de la masse grasse corporelle (lipomatose, lipoatrophie) (voir rubrique 4.4).
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalées, étourdissements
	Fréquent	insomnie, hypoesthésie; paresthésie
	Inconnu	paresthésies buccales.
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie
	Fréquent	flatulence, sécheresse de la bouche, régurgitation acide
	Inconnu	hépatites, y compris des cas d'insuffisance hépatique, pancréatite.

<sup>1</sup> INSERM 943. Base disponible sur [http://www.ccd.e.fr/main.php?main\\_file=fl-1309261997-456.html](http://www.ccd.e.fr/main.php?main_file=fl-1309261997-456.html)

Classes de systèmes d'organe	Fréquence	Effets indésirables CRIVAN
Affections hépato-biliaires	Très fréquent	hyperbilirubinémie isolée asymptomatique, augmentation des ALAT et ASAT
	Inconnu	anomalies de la fonction hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	rash, sécheresse de la peau
	Fréquent	prurit
	Inconnu	rash comprenant érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson, vascularites d'hypersensibilité, alopecie, hyperpigmentation, urticaire, ongles de pieds incarnés et/ou périonyxis.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	myalgie
	Inconnu	myosites, rhabdomyolyses, augmentation des CPK, ostéonécrose (voir rubrique 4.4).
Affections du rein et des voies urinaires	Très fréquent	hématurie, protéinurie, cristallurie
	Fréquent	lithiase des voies urinaires, dysurie
	Inconnu	lithiase des voies urinaires, dans quelque cas avec insuffisance rénale ou insuffisance rénale aiguë, pyélonéphrite, néphrite interstitielle, parfois associée à des dépôts de cristaux d'indinavir. Chez certains patients, la néphrite interstitielle a persisté après l'arrêt de l'indinavir, insuffisance rénale, défaillance rénale, leucocyturie (voir rubrique 4.4).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	asthénie/fatigue, altération du goût, douleurs abdominales.

#### Réévaluation du Service Médical Rendu :

L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation sévère de la qualité de vie et mettant en jeu le pronostic vital.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

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

## Stratégie thérapeutique<sup>2</sup>

**Chez l'adulte et l'enfant** dans le cadre d'une trithérapie, les spécialités CRIXIVAN ont une place très restreinte pour la prise en charge des patients, notamment en raison de leur toxicité urinaire importante (lithiases urinaires chez 10% des patients).

CRIXIVAN n'est plus cité parmi les options préférentielles recommandées. Il peut être une alternative intéressante en cas d'encéphalite VIH en raison de sa bonne diffusion cérébrale.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans l'indication de l'AMM. Cependant, la balance bénéfice/risque du CRIXIVAN moins favorable que d'autres alternatives lui confère une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

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

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100 %

---

<sup>2</sup>Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts  
Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/publications-et-documentation.html>