



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

27 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 14 avril 2006 (JO du 31/01/2008)

**VIRAMUNE 200 mg, comprimé**

**B/60 (CIP : 346 114-4)**

**B/14 (CIP : 394 129-8)**

**Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE**

nevirapine anhydre

Code ATC : J05AG01 (Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 05/02/1998

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

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique.

## Caractéristiques du médicament

### Indication thérapeutique :

« VIRAMUNE est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1.

L'expérience acquise avec VIRAMUNE concerne majoritairement des traitements en association avec des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse. Le choix d'un traitement à la suite d'un traitement par VIRAMUNE doit être basé sur l'expérience clinique et les tests de résistance. »

### Posologie

- « Patients âgés de 16 ans et plus

La posologie recommandée de VIRAMUNE est d'un comprimé à 200 mg par jour pendant les 14 premiers jours (cette phase initiale doit être respectée, car elle semble réduire la fréquence des éruptions cutanées) puis d'un comprimé à 200 mg deux fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

- Patients âgés de moins de 16 ans (adolescents)

Les comprimés de VIRAMUNE dosés à 200 mg, selon la posologie décrite ci-dessus, conviennent aux enfants les plus grands, notamment les adolescents, de moins de 16 ans et pesant plus de 50 kg ou dont la surface corporelle est supérieure à 1,25 m<sup>2</sup> selon la formule de Mosteller. Pour les enfants de ce groupe d'âge pesant moins de 50 kg ou dont la surface corporelle est inférieure à 1,25 m<sup>2</sup>, VIRAMUNE est disponible sous forme de suspension buvable dont la posologie peut être ajustée en fonction du poids ou de la surface corporelle (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit de VIRAMUNE 50 mg/5 ml suspension buvable).

VIRAMUNE peut être pris avec ou sans nourriture. »

Insuffisance rénale - Insuffisance hépatique - Patients âgés : se référer au RCP

### Recommandations pour la prise en charge thérapeutique :

« En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période initiale de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, la posologie de VIRAMUNE ne doit pas être augmentée tant que les troubles cutanés persistent. Les cas isolés d'éruption cutanée doivent être étroitement surveillés. La posologie de 200 mg une fois par jour de VIRAMUNE ne doit pas être poursuivie au-delà d'une durée de 28 jours ; après cette période un traitement alternatif devra être envisagé en raison d'un possible risque de sous-exposition et de résistance.

Tout traitement par VIRAMUNE interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines ».

### Mise en garde spéciales et précaution d'emploi (cf. RCP):

**« Les 18 premières semaines du traitement par VIRAMUNE constituent une période critique nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell) et d'hépatite /insuffisance hépatique sévères.**

Le risque de réactions hépatiques ou de réactions cutanées est plus grand au cours des 6 premières semaines de traitement. Cependant, le risque de développer une réaction hépatique demeure au-delà de cette période, et la surveillance doit être poursuivie à intervalle régulier. Le sexe féminin et un taux de CD4 élevé (> 250/mm<sup>3</sup> chez les femmes adultes et > 400/mm<sup>3</sup> chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par VIRAMUNE sont associés à un risque plus élevé d'événements indésirables hépatiques si le

patient a une charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 détectable -c'est-à-dire une concentration  $\geq 50$  copies/ml - à l'instauration du traitement par VIRAMUNE. Etant donné que des cas d'hépatotoxicité sévères et menaçant le pronostic vital ont été observés lors des essais contrôlés et non contrôlés conduits principalement chez des patients avec une charge virale plasmatique du VIH-1 supérieure ou égale à 50 copies/ ml, le traitement par VIRAMUNE ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 250 cellules/mm<sup>3</sup> ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à 400 cellules/mm<sup>3</sup> dont la charge virale plasmatique d'ARN du VIH-1 est détectable, à moins que le bénéfice attendu ne dépasse le risque potentiel.

**Dans certains cas, l'atteinte hépatique a progressé malgré l'arrêt du traitement. Les patients présentant des signes ou des symptômes d'hépatite, une réaction cutanée sévère ou des réactions d'hypersensibilité doivent arrêter de prendre VIRAMUNE et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par VIRAMUNE ne doit pas être réintroduit à la suite de réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3 du RCP).**

**La posologie recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période initiale de 14 jours (voir rubrique 4.2 du RCP) ».**

## Données d'utilisation

### Données de prescription

Cette spécialité n'est pas suffisamment prescrite pour apparaître dans les panels de prescription dont nous disposons.

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

D'après les données disponibles pour l'année 2008, 72,2% des patients (naïfs et prétraités) sous traitement antirétroviral recevaient une trithérapie comportant 2 INTI (associés à un IP pour 45,8% et associés à un INNTI pour 26,4%).

Parmi les patients recevant une combinaison d'antirétroviraux, 11% recevaient un traitement comportant de la névirapine. Cette fréquence était de 4,1 % (3,7% en association à la bithérapie ténofovir/emtricitabine et 0,4% en association à la bithérapie abacavir/lamivudine) si l'on considère uniquement les patients naïfs de traitement, c'est-à-dire en première ligne.

## Actualisation des données cliniques

- Efficacité

Les données fournies par le laboratoire ont été les suivantes :

- chez les patients naïfs de traitement antirétroviral :
- **Etude ARTEN (1100.1470)** de phase IIIb, d'une durée de 3 ans, multicentrique, randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité virologique et la tolérance de névirapine (NVP) versus atazanavir/ritonavir (ATZ/r) dans le cadre d'une trithérapie avec l'association ténofovir (TDF) + emtricitabine (FTC), chez 576 patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement (étude en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament).
- **Suivi à 3 ans de l'étude 2NN (1100.1454)** : phase d'extension de l'étude 2NN (multicentrique de grande échelle, randomisée) en ouvert ayant pour objectif de comparer l'efficacité antivirale et la tolérance de la névirapine versus l'éfavirenz (chacun associé à la lamivudine et la stavudine) entre les semaines 49 et 144, chez 567 patients ayant participé à l'étude 2NN. Une réponse durable pendant au moins 3 ans a pu être documentée par cette étude. L'équivalence avec une marge de 10 % a été démontrée entre VIRAMUNE 200 mg deux fois par jour et éfavirenz en ce qui concerne l'échec thérapeutique (les résultats de cette étude sont intégrés dans le RCP).
- chez les patients adultes prétraités

<sup>1</sup> Inserm U943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques n°16 (données de la base FHDH). COREVIH Ile-de-France, octobre 2009.

- **Etude NEFA<sup>2</sup>** : suivi de 3 ans en ouvert, comparant l'efficacité du remplacement d'un IP par névirapine, éfavirenz ou abacavir chez 460 patients séropositifs présentant une CV < 200 copies/mL depuis au moins 6 mois et pré-traités par l'association de 2 INTI et un IP.
- **Etude SIROCCO<sup>3</sup>** de phase IV, contrôlée versus comparateur actif, en groupes parallèles, d'une durée de 52 semaines, évaluant l'effet sur les lipides (LDLc à jeûn) du remplacement d'éfavirenz par névirapine, chez 37 patients avec dyslipidémie.
- **Etude Shouten et al<sup>4</sup>** évaluant l'effet du remplacement d'éfavirenz par névirapine en termes d'efficacité et de sécurité d'emploi, chez 384 patients déjà pré-traités par éfavirenz et ayant développé une toxicité sous ce produit.
- **Etude QUALVI<sup>5</sup>**, de phase IV, observationnelle, prospective, évaluant chez 239 patients infectés par le VIH avec une CV < 500 copies/mL traités par au moins une trithérapie ne comportant pas un INNTI, l'effet du remplacement pour une thérapie comportant un INNTI (névirapine ou éfavirenz) sur la qualité de vie.

- Tolérance

L'analyse globale des données de tolérance à travers les différentes études<sup>6,7</sup> et les données de pharmacovigilance présentées par la firme ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de la névirapine, en particulier le risque d'atteintes cutanées et hépatiques graves, nécessitant une surveillance étroite des patients afin de déceler l'éventuelle survenue de réactions cutanées sévères, menaçant le pronostic vital (y compris des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et de syndrome de Lyell) ou d'hépatite / insuffisance hépatique sévères.

Le RCP mentionne qu'au cours d'études cliniques, VIRAMUNE a été associé à une augmentation du HDL-cholestérol et à une amélioration globale du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol. Cependant, en l'absence d'études spécifiques menées sur le rôle éventuel de VIRAMUNE dans la modification du risque cardio-vasculaire chez les patients infectés par le VIH, l'impact clinique de ces résultats n'est pas connu. Le choix des antirétroviraux doit être principalement guidé par leur efficacité antivirale.

En conclusion, les nouvelles données présentées ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis du 8 novembre 2006).

<b>Réévaluation du service médical rendu</b>
--

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.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (Cf. RCP).

<sup>2</sup> Martinez E et al. Three-year follow-up of protease inhibitor-based regimen simplification in HIV-infected patients. AIDS (Philadelphia) 2007 21:367-369.

<sup>3</sup> Parienti JJ et al. Efavirenz to nevirapine switch in HIV-1-infected patients with dyslipidémie: a randomized, controlled study. HIV/AIDS, CID 2007:45 (15 July), 263-266

<sup>4</sup> Schouten JT et al. Substitution of nevirapine because of efavirenz toxicity in AIDS clinical trials groups A5095. HIV/AIDS. CID 2010:50 (1 March), 787-791

<sup>5</sup> Potard V et al. Better health-related quality of life after switching from a virologically effective regimen to a regimen containing efavirenz or nevirapine. AIDS Care, 2010 Jan;22(1):54-61.

<sup>6</sup> Wit F.W.N.M. et al. Discontinuation of nevirapine because of hypersensitivity reactions in patients with prior treatment experience, compared with treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. HIV/AIDS. CID 2008:46 (15 March), 933-940

<sup>7</sup> Mocroft A et al. Risk of discontinuation of nevirapine due to toxicities in antiretroviral-naïve and -experienced HIV-infected patients with high and low CD4 T-cells counts. Antiretroviral therapy 12:325-333

Place dans la stratégie thérapeutique<sup>7</sup>

**Dans le cadre d'un premier traitement chez des patients naïfs, VIRAMUNE n'est pas inclus dans les associations à utiliser préférentiellement.** Le choix de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse –INNTI- (c'est-à-dire entre efavirenz et névirapine) dans le cadre d'une trithérapie avec 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI), repose préférentiellement sur l'efavirenz. VIRAMUNE est inclus dans les autres associations possibles.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité **reste important** dans l'indication de l'AMM.

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

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 100%