



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 juin 2008

ZERIT 15 mg, gélules

B/56 : code CIP 341 330-0

ZERIT 20 mg, gélules

B/56 : code CIP 341 332-3

ZERIT 30 mg, gélules

B/56 : code CIP 341 335-2

ZERIT 40 mg, gélules

B/56 : code CIP 341 337-5

ZERIT 1 mg/ml, poudre pour suspension orale

Flacon de 200 ml : code CIP 341 338-1

Laboratoires BRISTOL MYERS SQUIBB

stavudine

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 08 mai 1996

Date des derniers rectificatifs d'AMM : 20 janvier 2005 – 7 juin 2007

Motif de la demande : inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Stavudine

1.2. Indications

Rappel de l'indication initiale :

« ZERIT est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients adultes et enfants de plus de 3 mois infectés par le VIH. »

Nouvelle indication (incluant les nouveaux nés et le nourrisson de moins de 3 mois) :

« ZERIT est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients infectés par le VIH. »

1.3. Posologie dans l'extension d'indication (solution buvable)

Adolescents, enfants, nourrissons et nouveaux nés : la dose recommandée est de :

Poids du patient	Posologie de ZERIT
De la naissance à 13 jours	0,5 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures)
A partir de 14 jours et si poids < 30 kg	1 mg/kg deux fois par jour (toutes les 12 heures)
≥ 30 kg	Posologie adulte

La réduction de posologie chez les nouveaux nés de 0 à 13 jours repose sur des valeurs moyennes d'étude et peut ne pas prendre en compte les variations individuelles liées à la maturation de la fonction rénale. Des recommandations de posologie ne sont pas disponibles pour les nouveaux nés d'âge gestationnel < 37 semaines.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2007

J : anti-infectieux généraux à usage systémique
J05 : antiviraux à usage systémique
J05A : antiviraux à action directe
J05AF : inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques
J05AF04 : stavudine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison (chez le nourrisson de moins de 3 mois)

Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) :

RETROVIR (zidovudine) 100 mg/10 ml, solution buvable

2.2.2 Médicaments à même visée thérapeutique

VIRAMUNE (névirapine) à partir de l'âge de 2 mois.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier de demande d'extension est constitué de 2 études cliniques chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois :

- une étude ouverte randomisée (Etude AI455-094) évaluant l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de la stavudine dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH (*indication thérapeutique non obtenue*) et chez le nouveau-né jusqu'à la 6^{ème} semaine.

- une étude évaluant la pharmacocinétique et la tolérance de la stavudine en association à la didanosine (VIDEX) et au nelfinavir (VIRACEPT) chez le nouveau-né pendant 4 semaines après la naissance.

3.1 Pharmacocinétique

Etude AI455-094

Objectif : évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de ZERIT dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH et chez le nouveau-né jusqu'à la 6^{ème} semaine.

Méthodologie : étude ouverte, randomisée selon 4 bras (stavudine, didanosine, stavudine + didanosine, zidovudine).

Critère d'inclusion : Aucune restriction dans l'inclusion n'a été appliquée en termes de poids à la naissance ou de durée de gestation.

Traitement : Les mères ont débuté le traitement de l'étude entre la 34^{ème} et 36^{ème} semaine de grossesse et recevaient jusqu'à l'accouchement le traitement randomisé. Les nouveau-nés non allaités ont poursuivi le traitement dans le même groupe que leur mère jusqu'à la 6^{ème} semaine de vie à la posologie suivante :

- stavudine : 1 mg/kg/prise x2/jour (N=91)
- didanosine : 120 mg/m²/dose x2/j ;
- stavudine : 1 mg/kg/prise x2/jour + didanosine : 120 mg/m²/dose x2/j
- zidovudine : 4 mg/kg/prise x2/j.

Les enfants ont été suivis 6 mois après leur naissance. Les sérologies VIH ont été prélevées à la naissance puis à la 6^{ème}, 12^{ème} et 24^{ème} semaine.

Critère principal d'évaluation : Le critère principal de jugement était le taux de transmission materno-fœtale à 6 mois, correspondant au nombre d'enfants infecté sur le nombre de couples mères enfants traités.

Cette étude sans puissance statistique suffisante n'a pas permis de recommander ZERIT dans la prévention de la transmission materno-fœtale du VIH.

Etude HIV-NAT 0007

Objectif : évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de la stavudine en association à la didanosine (VIDEX) et au nelfinavir (VIRACEPT) à 3 doses différentes pendant 4 semaines après la naissance chez 8 nouveaux nés. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 4 mois.

Conclusion

Ces études ont permis de déterminer la posologie de ZERIT chez le nouveau-né. L'exposition totale à la stavudine est comparable chez les adolescents, les enfants et les nouveaux nés > 14 jours (recevant une dose de 2 mg/kg/jour) et chez les adultes (recevant une dose de 1 mg/kg/jour).

3.2 Tolérance :

Les effets indésirables et les anomalies biologiques graves rapportés chez des patients d'âge compris entre la naissance et l'adolescence recevant la stavudine au cours d'essais cliniques, ont été généralement similaires en type et en fréquence à ceux observés chez l'adulte. Cependant, les neuropathies périphériques cliniquement importantes sont moins fréquentes.

Dans l'étude AI455-094, la période de suivi de la tolérance était de 6 mois, ce qui est insuffisant pour noter des données à long terme sur les effets indésirables neurologiques et la toxicité mitochondriale.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en cause le pronostic vital.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Absence d'amélioration du service médical rendu dans l'extension d'indication chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

La Commission prend note de l'extension d'indication de ZERIT poudre pour suspension orale chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique¹

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes infectées par le VIH (rapport YENI) ont été publiées en 2006 ; ces recommandations sont actuellement en cours d'actualisation pour 2008. Les publications récentes sont en faveur d'un traitement par trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques et un inhibiteur de protéase dès le diagnostic d'infection à VIH chez l'enfant, c'est à dire pour certains dès les premières semaines de vie.

¹ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2006, recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr P. Yeni

En association à d'autres antirétroviraux, lorsque le traitement par zidovudine (RETROVIR) est non recommandé (en cas d'intolérance, et/ou en l'absence d'alternative), le traitement par la stavudine (ZERIT) constitue un choix possible.
La stavudine (ZERIT) n'est pas recommandée en première intention.

4.4. Population cible (chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois)

La population cible est représentée par les nouveaux nés et les nourrissons de moins de 3 mois, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Le nombre d'enfants infectés par le VIH, vivant en France, était estimé à environ 1 500 en 2005. Chaque année en France, 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués ².

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 l'extension de l'indication.

Conditionnement (forme solution buvable) : le conditionnement est adapté à la posologie du nouveau-né à partir de l'âge de 14 jours.

Taux de remboursement : 100%

² Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)