



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 février 2012

VIRAMUNE 100 mg, comprimé à libération prolongée

Flacon de 90 comprimés (CIP : 2189875)

VIRAMUNE 400 mg, comprimé à libération prolongée

Boîte de 30 comprimés (CIP : 2189898)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

névirapine 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) : 16 septembre 2011

Motif de la demande : Inscription sécurité sociale et collectivités en complément des formulations de névirapine à libération immédiate : VIRAMUNE 200 mg, comprimé (B/14 et B/60) et VIRAMUNE 50 mg/ 5 ml, solution buvable (Flacon 240 ml).

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

névirapine anhydre

1.2. Indication

VIRAMUNE 100 mg

« VIRAMUNE 100 mg est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adolescents et des enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP) ».

VIRAMUNE 400 mg

« VIRAMUNE 400 mg est indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et des enfants âgés de trois ans et plus et en mesure d'avaler des comprimés, infectés par le VIH-1 (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP) ».

VIRAMUNE 100 mg et 400 mg

« Les comprimés à libération prolongée ne sont pas adaptés à la période d'initiation de 14 jours chez les patients débutant un traitement par la névirapine.

Les autres formulations de névirapine, telles que les comprimés à libération immédiate ou la suspension buvable doivent être utilisées (voir rubrique 4.2 du RCP).

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 (voir rubrique 5.1 du RCP) ».

1.3. Posologie

VIRAMUNE doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le traitement de l'infection par le VIH.

Adultes (VIRAMUNE 400 mg)

La posologie recommandée de VIRAMUNE pour les patients initiant un traitement par la névirapine est d'un comprimé à libération immédiate de 200 mg une fois 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 libération prolongée de 400 mg une fois par jour, en association à au moins deux agents antirétroviraux.

Les patients qui prennent déjà VIRAMUNE à libération immédiate deux fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux peuvent le remplacer par VIRAMUNE 400 mg comprimés à libération prolongée une fois par jour en association avec d'autres antirétroviraux, sans période d'initiation de traitement avec VIRAMUNE à libération immédiate.

VIRAMUNE doit être associé à au moins deux antirétroviraux supplémentaires. Pour les traitements administrés de façon concomitante, il est nécessaire de suivre les doses recommandées par les fabricants.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 12 heures suivant l'heure de prise qui était prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli a été constaté plus de 12 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Population pédiatrique

- Enfants âgés de trois ans et plus et adolescents

VIRAMUNE 100 mg

Les comprimés à libération prolongée de VIRAMUNE peuvent être administrés en fonction du poids ou de la surface corporelle du patient (SC).

La période d'initiation du traitement doit être effectuée avec VIRAMUNE comprimés à 200 mg ou VIRAMUNE suspension buvable à 50 mg/5 ml (les 14 premiers jours). Tous les patients pédiatriques doivent commencer le traitement à la dose de 150 mg/m² (calculée en utilisant la formule de Mosteller) ou 4 mg/kg de poids corporel, administrée une fois par jour pendant les 14 premiers jours. Cette période d'initiation du traitement doit être respectée, car il a été observé qu'elle réduisait la fréquence des éruptions cutanées. La période d'initiation du traitement n'est pas nécessaire si le patient reçoit déjà un traitement chronique de VIRAMUNE comprimés à 200 mg ou VIRAMUNE suspension buvable, deux fois par jour.

Traitement d'entretien une fois par jour par VIRAMUNE comprimés à libération prolongée (après la période d'initiation).

Les doses orales recommandées pour les patients pédiatriques sur la base de leur poids de ou de leur surface corporelle sont décrites dans le tableau ci-dessous. La dose pédiatrique recommandée en fonction du poids corporel dépend de l'âge du patient, les doses recommandées étant différentes pour les enfants âgés de 3 ans à < 8 ans et pour ceux âgés de 8 ans ou plus.

Tableau 2 : Doses pédiatriques recommandées après la période d'initiation

SC (m ²)	Intervalle de poids pour les patients < 8 ans	Intervalle de poids pour les patients ≥ 8 ans	Dose de VIRAMUNE comprimé à libération prolongée (mg)
0,58 - 0,83	12,5 - 17,8	17,9 - 31,2	200 (2 x 100 mg)
0,84 - 1,16	17,9 - 24,9	31,3 - 43,7	300 (3 x 100 mg)
≥ 1,17	25 et plus	43,8 et plus	400 (1 x 400 mg)

$$\text{Formule de Mosteller : SC (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (Kg)}}{3600}}$$

Le poids ou la surface corporelle de tous les patients pédiatriques doit être vérifié fréquemment afin de déterminer si une adaptation posologique est nécessaire.

VIRAMUNE doit être associé à au moins deux antirétroviraux supplémentaires. Pour les traitements administrés de façon concomitante, il est nécessaire de suivre les doses recommandées par les fabricants.

Si l'oubli d'une dose est constaté dans les 12 heures suivant l'heure de prise qui était prévue, le patient doit prendre la dose oubliée dès que possible. Si cet oubli est constaté plus de 12 heures après l'heure de prise prévue, le patient doit prendre sa prochaine dose à l'heure habituelle.

Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour toutes les tranches d'âge pour une administration en deux fois par jour (cf RCP).

VIRAMUNE 400 mg

Conformément aux doses pédiatriques recommandées, VIRAMUNE 400 mg comprimés à libération prolongée peut également être administré chez les enfants, selon le schéma de prise de l'adulte, si ceux-ci :

- sont ≥ 8 ans et pèsent 43,8 kg ou plus
- sont < 8 ans et pèsent 25 kg ou plus
- ont une surface corporelle de $1,17 \text{ m}^2$ ou plus selon la formule de Mosteller.

Des comprimés à libération prolongée dosés à 100 mg sont également disponibles pour les patients pédiatriques âgés de trois ans et plus.

➤ Enfants âgés de moins de trois ans

La sécurité et l'efficacité de VIRAMUNE comprimés à libération prolongée n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 3 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Une suspension buvable à libération immédiate est disponible pour les patients âgés de moins de 3 ans et pour toutes les autres tranches d'âge (cf RCP).

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique

Pour tous les patients, la dose totale quotidienne à n'importe quel moment du traitement ne doit pas dépasser 400 mg. Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre VIRAMUNE tous les jours conformément à la prescription.

En cas de survenue d'une éruption cutanée au cours de la période d'initiation de 14 jours à la dose de 200 mg une fois par jour, les patients ne doivent pas débiter le traitement avec VIRAMUNE comprimés à libération prolongée tant que les éruptions cutanées persistent. Les cas d'éruption cutanée isolée doivent être étroitement surveillés (RCP rubrique 4.4). La posologie d'initiation du traitement de 200 mg une fois par jour de VIRAMUNE à libération immédiate 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 névirapine interrompu pendant plus de sept jours doit être réinstauré à la posologie initiale recommandée comprenant la période d'initiation de 2 semaines par VIRAMUNE à libération immédiate.

Pour les manifestations de toxicité du produit nécessitant l'interruption du traitement par VIRAMUNE, voir RCP (rubrique 4.4 du RCP).

Populations particulières (voir RCP) : Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique, Patients âgés.

Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée doivent être administrés avec une boisson et ne doivent pas être coupés ou mâchés. VIRAMUNE peut être pris avec ou sans nourriture.

1.4. Mise en garde spéciales et précautions d'emploi (cf. RCP)

VIRAMUNE doit être administré en association à au moins deux autres agents antirétroviraux (RCP, rubrique 5.1).

VIRAMUNE ne doit pas être utilisé comme seul traitement antirétroviral étant donné qu'un antirétroviral utilisé en monothérapie peut conduire à une résistance virale.

Les 18 premières semaines du traitement par névirapine 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 graves.

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 ($> 250/\text{mm}^3$ chez les femmes adultes et $> 400/\text{mm}^3$ chez les hommes adultes) lors de l'initiation du traitement par névirapine 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 ≥ 50 copies/ml - à l'instauration du traitement par névirapine. Étant donné que des cas d'hépatotoxicité graves 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 névirapine ne doit pas être instauré chez les femmes adultes avec un taux de CD4 supérieur à $250 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ ou chez les hommes adultes avec un taux de CD4 supérieur à $400 \text{ cellules}/\text{mm}^3$ 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 la névirapine et doivent consulter immédiatement un médecin. Le traitement par névirapine ne doit pas être réintroduit à la suite de réactions sévères hépatiques, cutanées ou d'hypersensibilité (voir rubrique 4.3).

La dose recommandée doit être strictement respectée, en particulier au cours de la période d'initiation de 14 jours (RCP, rubrique 4.2).

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	Antiviraux à usage systémique
J05A	Médicaments à action directe sur le virus
J05AG	Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
J05AG01	Névirapine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

- Autres présentations de VIRAMUNE (à libération immédiate)

DC	Spécialité	Indication
Névirapine anhydre	VIRAMUNE 200 mg, comprimé (B/14 et B/60)	Névirapine est indiqué en association à d'autres médicaments anti-rétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1.
	VIRAMUNE 50 mg/ 5 ml, solution buvable (Flacon 240 ml)	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.

- Autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
 - SUSTIVA : efavirenz
 - INTELENCE : étravirine

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres médicaments indiqués dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Deux études cliniques, contrôlées de non-infériorité, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la névirapine à libération prolongée (NVP LP) par rapport à la formulation à libération immédiate (NVP), chez des patients adultes infectés par le VIH-1 :

- une étude pivot (VERxVE 1100.1486)¹ de phase III, en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer sur 48 semaines (avec une phase d'extension de 144 semaines) l'efficacité et la tolérance de NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) par rapport à NVP (2 prises de 200 mg par jour) chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement et ayant une charge virale $\geq$ 1000 copies/ml. Conformément aux recommandations actuelles d'utilisation de la névirapine, les patients inclus devaient avoir un nombre de CD4 > 50 et < 400 cellules/ μ l chez les hommes, > 50 et < 250 cellules/ μ l chez les femmes. Avant la randomisation, les patients ont reçu une période d'initiation du traitement de 14 jours (200 mg de NVP). Les traitements à l'étude étaient associés à un traitement de base constitué de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (emtricitabine 200 mg + ténofovir 300 mg en combinaison fixe, soit 1cp/j).
- une étude de phase IIIb (TRANxITION 1100.1526)², ouverte, dont l'objectif était d'évaluer sur 24 semaines, le remplacement de la NVP (2 prises de 200 mg/j) par la NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) chez des patients infectés par le VIH-1 virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/ml) par une trithérapie comportant la NVP pendant au moins 18 semaines.

Une troisième étude pédiatrique (1100.1518) de phase I, croisée (cross-over), ouverte, a évalué les propriétés pharmacocinétiques et la tolérance de la NVP LP (200 à 400 mg, une prise par jour) chez des enfants de plus de 3 ans ($3 \text{ à } < 18$ ans). Les patients inclus devaient être sous traitement par NVP (comprimé ou suspension buvable) depuis au moins 18 semaines, avoir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml à l'inclusion) et un taux de CD4 stable selon l'investigateur.

Les caractéristiques des patients inclus dans ces études sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques des patients (études VERxVE, TRANxITION, et pédiatrique 1100.1518)

	Etude VERxVE 1100.1486 (48 semaines)		Etude TRANxITION 1100.1526 (24 semaines)		Etude 1100.1518 (enfants, 21 jours)
Groupes de traitement*	NVP LP	NVP	NVP-NVP LP	NVP	NVP-NVP LP
N	505	506	295	148	83
% Hommes	85,3	85,2	82,7	86,5	44,7
Age (ans)**	38,3 $\pm$ 9,7	38,0 $\pm$ 9,7	47,3 $\pm$ 9,6	47,6 $\pm$ 9,8	3 - <18 ans
CD4 (cellules/mm ³)**	229,6 $\pm$ 81,4	227,6 $\pm$ 81,4	557,7 $\pm$ 213,2	569,7 $\pm$ 215,6	977 $\pm$ 425
Pathologie classant SIDA (%)	5,9	5,1	25,1	20,3	48,2

*NVP = névirapine, NVP LP = névirapine à libération prolongée, NVP-NVP LP = relais de la NVP à la NVP LP

**moyenne $\pm$ écart-type

¹ GATHE J, ANDRADE-VILLANUEVA J, SANTIAGO S et al. Efficacy and safety of nevirapine extended-release once daily versus nevirapine immediate-release twice daily in treatment-naïve HIV-1 infected patients. Antivir Ther. 2011; 16(5):759-69.

² ARASTEH K, WARD D, PLETTENBERG A et al. Twenty-four-week efficacy and safety of switching virologically suppressed HIV-1-infected patients from nevirapine immediate release 200 mg twice daily to nevirapine extended release 400 mg once daily (TRANxITION). HIV medicine. 2011. In press.

3.1. Efficacité

Dans les deux études (VERxVE et TRANxITION), le critère principal d'efficacité était la réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/mL, calculée selon l'algorithme *Time to Loss of Virologic Response* (TLOVR).

Les critères secondaires incluaient, notamment la diminution moyenne de la charge virale, le délai avant échec virologique et la réponse immunologique (augmentation des CD4).

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence de réponse virologique entre NVP LP et NVP est supérieure aux seuils de non-infériorité de -10% dans l'étude VERxVE et -12% dans l'étude TRANxITION.

- Dans l'étude VERxVE réalisée chez des patients adultes naïfs de traitement, la non-infériorité de la NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) par rapport à la NVP (2 prises de 200 mg/j) a été démontrée en termes d'efficacité virologique après 48 semaines de traitement (analyse *Per Protocole*) : 81,4% (395/485) versus 76,7% (369/481), soit une différence de 4,4% [-0,7 ; 9,5].
- Dans l'étude TRANxITION réalisée chez des patients adultes virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/ml) par une trithérapie comportant de la NVP pendant au moins 18 semaines, la non-infériorité du relais de la NVP (2 prises de 200 mg/j) à la NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) par rapport à la poursuite du traitement par NVP a été également démontrée en termes de maintien de l'efficacité virologique (charge virale < 50 copies/ml) après 24 semaines de traitement (analyse *PP*) : 93,5% (274/293) versus 92,5% (136/147), soit une différence de 1,0% [-4,3 ; 6,3].

Les résultats de l'analyse ITT confortent la non-infériorité dans les deux études (tableau 2).

Dans l'étude pédiatrique (Etude 1100.1518), les concentrations plasmatiques résiduelles de NVP LP observées chez les enfants de plus de 3 ans ont été similaires à celles observées chez les adultes. Le contrôle de la charge virale (< 50 copies/ml) a été maintenu pendant la courte durée de l'étude (21 jours) chez 98,7% des patients.

Tableau 2 : Efficacité (études VERxVE 1100.1486, TRANxITION 1100.1526, et 1100.1518), analyse ITT

	Etude VERxVE 1100.1486 (48 semaines)		Etude TRANxITION 1100.1526 (24 semaines)		Etude 1100.1518 (enfants, 21 jours)
Groupes de traitement*	NVP LP	NVP	NVP-NVP LP	NVP	NVP-NVP LP
N	505	506	295	148	83
Patients avec charge virale <50 copies/ml (%)	81,0	75,9	93,6	92,6	98,7
Différence [IC 95%]	4,9 [-0,1 ; 10,0]		1,0 [-4,3 ; 6,2]		-
Diminution moyenne de la charge virale (log ₁₀)	2,9	2,8	-	-	-
Augmentation moyenne des CD4 (cellules/mm ³)	192	181	39	32	-
Délai avant échec virologique (Hazard Ratio [IC 95%])	0,80 [0,63 ; 1,02]		0,88 [0,42 ; 1,86]		-
C _{moy} (ng/ml)	3 433	4 465	-		4 160

*NVP = névirapine, NVP LP = névirapine à libération prolongée, NVP-NVP LP = relais de la NVP à la NVP LP

3.2. Tolérance (cf. RCP)

Dans les différentes études, le profil de tolérance a été similaire entre la névirapine à libération prolongée (NVP LP) et la formulation à libération immédiate (NVP), en particulier l'incidence des événements indésirables d'intérêt tels que les éruptions cutanées, les affections hépatobiliaires et les arrêts de traitement pour événement indésirable (tableau 3).

Tableau 3 : Tolérance (études VERxVE 1100.1486, TRANxITION 1100.1526, et 1100.1518)

Patients N	Etude VERxVE 1100.1486 (48 semaines)		Etude TRANxITION 1100.1526 (24 semaines)		Etude 1100.1518 (enfants, 21 jours)	
Groupe de traitement*	NVP LP	NVP	NVP-NVP LP	NVP-NVP	NVP-NVP LP	NVP
N	505	506	295	148	83	83
Evénements indésirables (EI)						
- Tout grade	87,7	89,3	75,6	60,1	46,9	28,2
- Grade 3,4	14,5	18,0	3,7	4,1	1,2	0
EI lié au traitement						
- Tout grade	19,8	24,3	11,9	2,0	12,0	11,8
- Grade 3,4	5,0	6,9	0,3	1,4	0	0
Eruptions cutanées						
- Tout grade	5,7	4,9	0,7	0	4,8	2,4
- Grade 3,4	0,4	0,6	0	0	0	0
Affections hépatobiliaires						
- Tout grade	1,8	3,8	0	0	0	0
- Grade 3,4	1,4	2,6	0	0	0	0
Arrêt du fait						
- d'un EI	6,3	8,9	0,3	0	0	0
- d'une éruption cutanée	1,8	2,4	0	0	0	0
- d'une affection hépatobiliaire	1,8	2,8	0	0	0	0

*NVP = névirapine, NVP LP = névirapine à libération prolongée, NVP-NVP LP = relais de la NVP à la NVP LP

Globalement, le profil de tolérance observé dans ces études avec la névirapine à libération prolongée est conforme aux effets attendus et décrit dans le RCP. Aucun nouvel effet indésirable n'est apparu avec la NVP LP par rapport à ceux ayant déjà été identifiés avec la formulation à libération immédiate (NVP).

L'expérience acquise depuis la mise sur le marché de la névirapine montre que les effets indésirables les plus graves sont les cas de syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell, les cas graves d'hépatite/insuffisance hépatique et les réactions cutanées avec éosinophilie et symptômes généraux (éruptions cutanées accompagnées de symptômes généraux tels que fièvre, arthralgie, myalgie, lymphadénopathie, ainsi que d'atteintes viscérales telles qu'hépatite, éosinophilie, granulocytopenie et atteinte rénale). Les 18 premières semaines de traitement constituent une période critique qui nécessite une surveillance étroite des patients (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.3. Conclusion

Deux études cliniques, contrôlées, de non-infériorité, ont comparé l'efficacité et la tolérance de la névirapine à libération prolongée (NVP LP) par rapport à la formulation à libération immédiate (NVP), chez des patients adultes infectés par le VIH-1.

Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/mL, calculée selon l'algorithme *Time to Loss of Virologic Response* (TLOVR).

- Dans l'étude VERxVE (étude 1100.1486) réalisée chez 1011 patients adultes naïfs de traitement, la non-infériorité (marge de non-infériorité = -10%) de la NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) par rapport à la NVP (2 prises de 200 mg/j) a été démontrée en termes d'efficacité virologique après 48 semaines de traitement (analyse *Per Protocole*) : 81,4% (395/485) dans le groupe NVP LP versus 76,7% (369/481) dans le groupe NVP, soit une différence de 4,4% [-0,7 ; 9,5].
- Dans l'étude TRANxITION (étude 1100.1526) réalisée chez 443 patients adultes virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/ml) par une trithérapie comportant de la NVP pendant au moins 18 semaines, la non-infériorité (marge de non-infériorité = -12%) du relais de la NVP (2 prises de 200 mg/j) à la NVP LP (400 mg, soit 1cp /j) par rapport à la poursuite du traitement par NVP a été également démontrée en termes de maintien de l'efficacité virologique (charge virale < 50 copies/ml) après 24 semaines de traitement (analyse *PP*) : 93,5% (274/293) versus 92,5% (136/147), soit une différence de 1,0% [-4,3 ; 6,3].

Une troisième étude pédiatrique (étude 1100.1518) de phase I, croisée (cross-over), ouverte, a évalué les propriétés pharmacocinétiques et la tolérance de la NVP LP (200 à 400 mg, en une prise par jour) chez des enfants de plus de 3 ans (3 à < 18 ans), sous traitement par NVP (comprimé ou suspension buvable) depuis au moins 18 semaines, ayant une charge virale contrôlée (< 50 copies/ml à l'inclusion) et un taux de CD4 stable. Les concentrations plasmatiques résiduelles de NVP LP observées chez les enfants de plus de 3 ans ont été similaires à celles observées chez les adultes. Le contrôle de la charge virale (< 50 copies/ml) a été maintenu pendant la courte durée de l'étude (21 jours) chez 98,7% des patients.

Globalement, le profil de tolérance observé dans ces études avec la névirapine à libération prolongée est similaire à celui observé avec les présentations à libération immédiate.

Les données de ces études 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.

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.

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).

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Intérêt de Santé Publique Attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de VIRAMUNE LP sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie.

D'autre part, au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact de VIRAMUNE LP sur la morbi-mortalité liée à l'infection VIH-1 par rapport aux autres présentations de VIRAMUNE existantes.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités VIRAMUNE LP.

Le service médical rendu par ces spécialités est important dans l'indication de l'AMM.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En dépit de la simplification du schéma d'administration comparée à la formulation de névirapine à libération immédiate (VIRAMUNE 200 mg, comprimé et VIRAMUNE 50 mg/ 5 ml, solution buvable), compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, la Commission considère que les spécialités VIRAMUNE LP (400 mg et 100 mg, comprimé) n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1. Dans cette indication, elles constituent un complément de gamme.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Prise en charge des personnes infectées par le VIH³

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

Une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\,000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats intermédiaires de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\,000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le 3^{ème} agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes. Il est recommandé d'utiliser préférentiellement :

- si on choisit un IP/ritonavir comme 3^{ème} agent : atazanavir/r, darunavir/r ou lopinavir/r
- si on choisit un INNTI comme 3^{ème} agent : efavirenz

Place de VIRAMUNE dans la stratégie thérapeutique

La névirapine (VIRAMUNE) fait partie des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Dans le cadre d'un premier traitement chez des patients naïfs, la névirapine n'est pas incluse dans les associations à utiliser préférentiellement. Le choix de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (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.

La névirapine est incluse dans les autres associations possibles.

La formulation de névirapine à libération prolongée (VIRAMUNE LP) permet de construire un schéma thérapeutique en prise quotidienne unique.

³ Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur www.sante.gouv.fr.

4.4. Population cible

D'après le rapport Yéni 2010, le nombre de personnes infectées par le VIH a pu être estimé à 152 000 en 2008. Le nombre de patients pris en charge a augmenté de 4% par an depuis 2006, portant à 93 911, au 31 décembre 2009, le nombre de patients en ALD (Affection Longue durée), au titre du VIH dans le cadre du régime général qui couvre environ 88% de la population. En extrapolant les données du régime général à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à 110 000 personnes en 2010.

Le pourcentage de patients traités parmi les patients suivis s'élevant à 88,8% en 2010⁴, on peut estimer que 97 700 personnes reçoivent un traitement antirétroviral.

Les patients qui bénéficieront de la formulation à libération prolongée sont les mêmes que ceux qui bénéficient actuellement de la formulation à libération immédiate.

Selon la base de donnée FHDH⁴, la proportion de patients sous traitement antirétroviral ayant reçu en 2010 de la névirapine s'élève à 10,2% des patients suivis. En extrapolant ce pourcentage à l'ensemble des patients bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH (110 000 personnes en 2010), on peut estimer à environ 11 000 le nombre de patients traités par névirapine en 2010.

Par ailleurs, sur la base des ventes en 2011 exprimées en journées de traitement de VIRAMUNE à libération immédiate (3 771 630 journées de traitement), on peut estimer à environ 10 000 le nombre de patients traités par VIRAMUNE en 2011, un chiffre donc tout à fait comparable à celui estimé ci-dessus, ce qui conforte dans la robustesse des estimations.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

⁴ FHDH - ANRS CO4. Retour d'Informations Clinico-Épidémiologiques. Juin 2011. <http://www.ccde.fr>