



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 janvier 2008

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 4 mai 2002 (J.O. du 19 septembre 2003)

COMBIVIR, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 346 627-1)

Laboratoire GlaxoSmithKline

lamivudine (150mg) et zidovudine (300mg)

Code ATC : J05AF30 (inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques)

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle.

Dates de l'A.M.M. : 18 mars 1998 ; rectificatif publié 31 octobre 2007

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

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé.

Indications Thérapeutiques :

COMBIVIR est indiqué dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Posologie :

La prescription initiale doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Adulte et adolescent de plus de 12 ans :

- La posologie recommandée de COMBIVIR est d'un comprimé deux fois par jour. COMBIVIR peut être pris au cours ou en dehors des repas.
- Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des deux substances actives de COMBIVIR est nécessaire, chaque substance active (lamivudine ou zidovudine) est disponible sous forme de comprimé, gélule ou de solution buvable.

Insuffisance rénale :

- En cas d'insuffisance rénale, les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance. Aussi, comme leur posologie doit être adaptée, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 50 ml/min, en se référant au résumé des caractéristiques du produit de chacun de ces médicaments.

Insuffisance hépatique :

- Chez le patient cirrhotique, des données limitées suggèrent qu'une accumulation de zidovudine peut apparaître chez les patients insuffisants hépatiques en raison d'une diminution de la glucuroconjugaison.
- Chez les patients avec insuffisance hépatique modérée à sévère, les données montrent que les paramètres pharmacocinétiques de la lamivudine ne sont pas significativement altérés en cas d'atteinte hépatique.
- Cependant, en cas d'insuffisance hépatique sévère, il est recommandé d'administrer séparément la lamivudine et la zidovudine, en raison d'un éventuel ajustement posologique de la zidovudine, en se référant au résumé des caractéristiques du produit de chacun de ces médicaments.

Ajustement posologique recommandé chez le patient présentant une mauvaise tolérance hématologique :

- Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou un taux de neutrophiles < $1,0 \times 10^9/l$.

Dans ce cas, une diminution de la posologie de la zidovudine est nécessaire et l'administration séparée de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chaque spécialité pharmaceutique.

Sujet âgé :

- Aucune donnée spécifique n'est disponible. Cependant, chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques liées à l'âge.

Données de prescriptions : Cette spécialité est trop faiblement prescrite pour apparaître dans les panels de prescription.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni des nouvelles données. Seules ont été prises en compte les données en rapport avec l'indication et référencées ci dessous (réf.^{1,2,3}). Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Les données acquises de la science sur la pathologie concernée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte (réf.⁴). Elles ne donnent pas lieu à modification de l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important dans les indications de l'A.M.M.

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

Les recommandations du groupe d'experts (sous la direction du Professeur P.YENI) concernant la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH ont été actualisées (rapport juillet 2006).

Les paragraphes suivants sont joints en annexe :

- Points forts d'un traitement antirétroviral
- Choix d'un premier traitement antirétroviral et Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique (cf. tableaux)

Conditionnement : Il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100%

1 Pozniak A., Gallant J., DeJesus E., Arribas J., Gazzard B. tenofovir DF, emtricitabine and efavirenz versus fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral treatment-naïve patients *Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43;5:535-9

2 De Jesus E., Herrera G., Teofilo E., Gerstoft J., Buendia C.B., Brand J.D., Brothers C.H., Hernandez J., Castillo S.A., Bonny T., Lanier E.R., Scott T.R. *Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults*. *Clinical Infectious Diseases* 2004;39 :2038-46.

3 Gulick R.M., Ribaudo H.J., Shikuma C.M., Lalama C., Schackman B.R., Meyer W.A., Acosta E.P., Schouten J., Squires K.E., and all., for the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) 5095 Study Team. *Three- vs four-drug antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. A randomized controlled trial*. *JAMA*, August 16, 2006-Vol 296, N° 7.

4 Yéni P. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts.
<http://www.anrs.fr/index.php/article/articleview/1386/1/316>

Annexe

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH

D'après : 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)

POINTS FORTS (*)

- La mise en route d'un traitement antirétroviral doit être préparée par un travail multidisciplinaire pour optimiser l'adhésion au traitement (AIII).
- L'objectif du traitement antirétroviral est d'atteindre et de maintenir une charge virale indétectable (< 50 copies/ml) et un chiffre de lymphocytes CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ (A).
- Il n'y a pas de bénéfice à arrêter un traitement antirétroviral. Chez un patient en succès thérapeutique, les interruptions de traitement sont suivies d'un rebond de la réplication du VIH et d'une baisse des lymphocytes CD4, d'autant plus rapide que le nadir des lymphocytes CD4 est plus bas (AIIa).
- La persistance d'une réplication virale (charge virale > 500 copies/ml) sous traitement expose au risque d'accumulation de mutations de résistance, ce qui diminue les chances d'efficacité du traitement ultérieur (AIIb) et a un impact négatif sur les lymphocytes CD4 (AIIa).
- Les situations d'échec virologique doivent faire l'objet de discussions pluridisciplinaires (AIII). L'avis d'une équipe expérimentée VIH est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées (AIII).

Le groupe d'expert recommande :

- en ce qui concerne le premier traitement antirétroviral (cf. tableau Associations à utiliser préférentiellement et autres associations possibles) :

– chez les patients symptomatiques (infection opportuniste majeure, autre affection de la catégorie C ou symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC 1993), de débiter un traitement antirétroviral le plus rapidement possible en tenant compte du traitement de l'infection opportuniste et des interactions éventuelles (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant moins de 200 lymphocytes $\text{CD4}/\text{mm}^3$, de débiter un traitement antirétroviral sans délai (AIIa) ;

– chez les patients asymptomatiques ayant plus de 200 lymphocytes $\text{CD4}/\text{mm}^3$:
a) d'envisager le traitement antirétroviral dès que le taux de lymphocytes CD4 devient inférieur à $350/\text{mm}^3$ (AIIa) ;

*

I Gradation des recommandations :

A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé

B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire

C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

2 Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés

II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle

III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture

b : données présentées dans un congrès

scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

b) en général, de ne pas introduire de traitement antirétroviral chez les patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 350/mm³, sauf en cas de charge virale supérieure à 100 000 copies/ml (AIIa) ;

– de recourir à l'un des deux schémas de trithérapie suivants : 2 INTI + 1 IP/r ou 2 INTI + 1 INNTI (Ala). En ce qui concerne les trithérapies avec IP/r : (abacavir ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + (fosamprénavir/r ou lopinavir/r ou saquinavir/r) (Ala). En ce qui concerne les trithérapies avec INNTI : (abacavir ou didanosine ou ténofovir ou zidovudine) + (emtricitabine ou lamivudine) + efavirenz (Ala) ;

• en ce qui concerne la gestion d'un premier traitement efficace :

– de n'envisager un changement de traitement que lorsque la charge virale est inférieure à 50 copies/ml depuis au moins 6 mois (AIII) et de ne pas incorporer dans un traitement de substitution, de médicament connu pour avoir déjà entraîné un effet indésirable ou vis-à-vis duquel une résistance est documentée(Ala) ;

– si la simplification d'une première trithérapie avec IP efficace est souhaitée pour des raisons de tolérance et/ou d'observance : a) d'envisager une association de 2 INTI + 1 INNTI, active sur le plan virologique et susceptible d'améliorer les paramètres lipidiques (Ala) b) de ne pas utiliser une association de 3 INTI chez des patients ayant des antécédents d'échec à des traitements comprenant des INTI (Ala). Cela ne peut être envisagé, au cas par cas, que chez des patients n'ayant jamais eu d'échec thérapeutique antérieur, lorsque les avantages escomptés semblent l'emporter sur le risque de moindre puissance antirétrovirale (BIa) ; c) de ne pas utiliser l'association de 1 INNTI + 1 IP chez des patients n'ayant pas d'effet indésirable du traitement en cours (Ala) ;

– de ne pas avoir recours aux traitements intermittents, qu'ils soient à durée fixe ou guidés par les lymphocytes CD4, en dehors du cadre d'essais thérapeutiques (Ala) ;

• en ce qui concerne les situations d'échec virologique (cf. tableau résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec thérapeutique):

– quelle que soit la situation d'échec (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échecs), de viser l'objectif d'atteindre et de maintenir une charge virale plasmatique inférieure à 50 copies/ml (AIII) ;

– d'analyser l'échec virologique en évaluant la situation clinique, le niveau des lymphocytes CD4 et de la charge virale plasmatique, l'observance, la tolérance et les interactions médicamenteuses possibles (AIII) ;

– de prendre en compte, pour optimiser le choix du nouveau traitement antirétroviral, l'ensemble de l'historique thérapeutique et de réaliser un test génotypique sous traitement (AIIa). Les résultats d'éventuels tests antérieurs (AIII) et, lorsqu'ils sont disponibles, de dosages pharmacologiques seront également pris en compte (BIII) ;

– en l'absence de mutations de résistance sous traitement, d'évaluer et d'optimiser en priorité l'observance, en s'aidant des dosages pharmacologiques (BIII) ;

– d'associer au moins deux nouveaux médicaments actifs, dont idéalement l'un appartenant à une classe thérapeutique non encore utilisée (AIIa)

+ IP/r ou Combivir® + IP/r peut donc être recommandée en première intention. Ces associations devraient être incluses dans les trousseaux prévues à cet effet (BIIb).

Choix d'un premier traitement antirétroviral

Associations à utiliser préférentiellement :

Associations à utiliser préférentiellement :

			Commentaires ⁽¹⁾
Trithérapie avec IP			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Fosamprénavir/r ⁽²⁾ Lopinavir/r ⁽²⁾ Saquinavir/r ⁽²⁾	Abacavir + lamivudine : Kivexa® Ténofovir + emtricitabine : Truvada® Zidovudine + lamivudine : Combivir® Fosamprévanir/r : 700/100 mg x 2 Lopinavir/r : 400/100 mg x 2 Saquinavir/r : 1000/100 mg x 2
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Elavirenz	L'introduction conjointe d'abacavir et d'un INNTI expose au risque de ne pas permettre l'identification du médicament responsable en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'un syndrome d'hypersensibilité

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II du rapport

(2) Deux essais randomisés en cours (fosamprénavir / versus lopinavir/r et saquinavir/r versus lopinavir/r permettront dans un avenir proche de mieux positionner ces trois IP.

Autres associations possibles :

Autres associations possibles :			
Trithérapie avec IP			Commentaires ⁽¹⁾
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Abacavir Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Atazanavir/r ⁽²⁾ Indinavir/r	
Trithérapie avec INNTI			
(choisir un médicament dans chaque colonne)			
Didanosine Ténofovir Zidovudine	Lamivudine Emtricitabine	Névirapine	

Trithérapie d'INTI			
Zidovudine	Lamivudine	Abacavir	
			L'association de ces 3 INTI existe en formulation fixe (Trizivir®), offre l'avantage d'une simplicité de prise (1 cp 2 fois par jour), mais ne doit être utilisée qu'en cas de contre-indication à l'utilisation des IP et des INNTI et si la CV est inférieure à 100 000 copies/ml

- (1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 4-II du rapport
- (2) Absence d'AMM en France pour l'atazanavir en premier traitement. Un essai comparant atazanavir/r et lopinavir/r est en cours.

Résumé des stratégies thérapeutiques proposées face à un échec virologique

Echec virologique et/ou résistance à	Traitements habituellement recommandés
INTI et INNTI	2 INTI (choisis sur génotype) + IP/r (absence d'essais cliniques)
INTI et IP/r	Choix préférentiels 2 INTI (choisis sur génotype) + [ATV/r ou FPV/r ou LPV/r], selon génotype [111,112] 2 INTI (choisis sur génotype) + INNTI (à condition que les 2 INTI choisis soient « pleinement actifs ») <i>Alternative (surtout au-delà du 2^e échec)</i> 2 INTI (choisis sur génotype) + [LPV/r ou FPV/r]+INNTI (nécessité de dosage pharmacologique)
INTI et INNTI et IP/r	Enfuvirtide + IP/r ± INTI (selon génotypes actuel et antérieurs et historique) <i>Choix IP/r</i> : actif selon le résultat du génotype de résistance : Surtout TPV/r ou DRV/r si résistance certaine ou possible aux autres IP/r.