

AVIS DE LA COMMISSION

24 janvier 2001

VITRAVENE 6,6 mg/ml, solution injectable (voie intraoculaire), flacon avec une aiguille filtrante et une seringue montée avec aiguille B/1

Laboratoires CIBA VISION OPHTALMICS

Fomivirsén sodique

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier, Prescription réservée aux spécialistes en ophtalmologie

Date de l'AMM : 29 juillet 1999 et modificatif 25 avril 2000

Motif : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principe actif :

Fomivirsén sodique

Originalité :

Il s'agit du deuxième antiviral en administration intraoculaire.

Propriétés pharmacodynamiques :

Le fomivirsén est un oligonucléotide phosphorothioate synthétisé pour inhiber la réplication du cytomégalo virus humain selon un mécanisme antisens.

Le fomivirsén a montré une puissante activité antivirale contre des isolats cliniques de CMV humains résistants au ganciclovir, au foscarnet et au cidofovir. Le mécanisme antisens et la cible d'action moléculaire du fomivirsén sont tout à fait différents de ceux des autres inhibiteurs de la réplication du CMV, qui agissent, quant à eux, en inhibant l'ADN polymérase virale.

Indication :

Traitement local de la rétinite à cytomégalo virus (CMV) chez des patients atteints du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

L'expérience avec ce médicament étant limitée, le fomivirsén ne doit être utilisé qu'en cas d'échec ou d'inadéquation des autres traitements.

Posologie :

Le traitement par Vitravene doit être administré par des ophtalmologues entraînés aux injections intravitréennes.

Vitravene est réservé à l'injection intravitréenne. Il est indispensable d'administrer, préalablement au traitement, une préparation topique classique, anesthésique et antimicrobienne, dans l'œil atteint. Le traitement par fomivirsén comprend une phase d'induction et une phase d'entretien. La posologie de chacune de ces deux périodes est fonction du traitement antérieur de la rétinite à CMV (CMVR). En cas de maladie de diagnostic récent, la dose recommandée est de 165 µg (0,025 ml). Elle est en revanche de 330 µg (0,05 ml) si l'affection a déjà été traitée dans le passé.

En cas d'inflammation intraoculaire grave, il est recommandé de suspendre le traitement le temps nécessaire pour que l'inflammation diminue.

Maladie de diagnostic récent

La phase d'induction du schéma posologique doit comporter trois injections intravitréennes hebdomadaires consécutives de 165 µg (0,025 ml). Une injection intravitréenne de 165 µg toutes les deux semaines constituera ensuite la posologie d'entretien.

Maladie déjà traitée dans le passé

Deux injections intravitréennes de 330 µg/g (0,05 ml) devront être administrées à deux semaines d'intervalle dans la phase d'induction. Le traitement d'entretien devra consister, quant à lui, en l'administration d'une injection intravitréenne de 330 µg toutes les 4 semaines.

Utilisation chez l'enfant et utilisation chez le sujet âgé : se référer au résumé des caractéristiques du produit

Méthodes d'injection : : se référer au résumé des caractéristiques du produit

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

S : Organes sensoriels
01 : Médicaments ophtalmiques
A : Anti-infectieux
D : Antiviraux
08 : Fomivirsén

Classement dans la nomenclature ACP

S : Ophtalmologie
S0P : Organe des sens
C6 : Autres pathologies oculo-palpébrales
P3-3 : Antiviraux

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Médicament de comparaison :

Dans le cadre d'un traitement de dernier recours, il n'existe aucun médicament comparable.

Médicaments à même visée thérapeutique :

- voie injectable : CYMEVAN 500 mg perfusion – FOSCAVIR injectable – VISTIDE perfusion (traitement de deuxième intention)
- voie orale : CYMEVAN 250 mg et 500 mg gélules (traitement d'entretien uniquement)
- implant oculaire : VITRASERT implant

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

III- 1- Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

1-1 efficacité

Les études cliniques ont porté sur 326 patients.

- Un essai clinique a comparé pendant 22 semaines minimum l'efficacité et la tolérance d'un traitement immédiat et d'un traitement retardé chez des patients dont la rétinite à CMV venait d'être diagnostiquée (n =30 patients évaluable).

- patients du groupe traitement immédiat : trois doses hebdomadaires de 165 µg (induction) suivies d'une dose de 165 µg toutes les deux semaines (entretien).
- patients du groupe traitement retardé :surveillance hebdomadaire pour suivre l'évolution de la maladie, en cas d'aggravation, ces patients pouvaient, en cas d'aggravation recevoir du fomivirsen selon le même schéma et aux mêmes doses que ceux faisant partie du groupe traitement immédiat.

Critère principal de jugement :

temps médian de progression de la rétinite (lecture en aveugle de photographies du fond d'œil)

Résultats :

- 71 jours dans le groupe traitement immédiat
- 13 jours dans le groupe traitement retardé (99 jours chez 5 patients du groupe retardé traité par fomivirsen)

Le délai médian de réponse au traitement est de 15 jours dans les deux groupes.

- Un essai clinique a comparé pendant une durée de 22 semaines minimum l'efficacité et la tolérance de deux schémas posologiques chez des patients atteints de rétinite à CMV évoluée (n = 50 évaluable).

- trois doses de 330 µg/semaine (induction) suivies de 330 µg (entretien) une fois toutes les deux semaines
- deux doses de 330 µg (aux jours 1, et jour 15) (induction), suivies de 330 µg toutes les quatre semaines (entretien).

Critère principal de jugement :

temps médian de progression de la rétinite (lecture en aveugle de photographies du fond d'œil)

Résultats

Le temps médian de progression de la rétinite à CMV a été de plus de 90 jours.

L'analyse en intention de traiter n'a montré aucune différence significative en ce qui concerne le temps médian d'évolution entre les deux schémas posologiques qu'il y ait eu ou non traitement oral concomitant par du ganciclovir.

1-2 Tolérance :

Compte tenu de son mode d'administration intravitréenne, les effets indésirables restent limités à l'œil traité. Les phénomènes oculaires les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$) sont :

- dose de 165 μg : anomalies de la vision, vision trouble, inflammation de la chambre antérieure, cataracte, douleur oculaire, augmentation de la pression intraoculaire, lésions rétinienne, lésions vitréennes.

- dose de 330 μg : anomalies de la vision, vision trouble, inflammation de la chambre antérieure, vision trouble, cataracte, hémorragie conjonctivale, douleur oculaire, corps flottants, augmentation de la pression intraoculaire, décollement rétinien, œdème rétinien, hémorragie rétinienne, uvéite, inflammation du vitré.

III- 2 Service médical rendu

Au cours de l'infection par le VIH, la rétinite à CMV, principale manifestation de l'infection à CMV chez ces patients est une maladie grave, chronique et qui en l'absence de traitement conduit le patient à la cécité.

Le rapport efficacité / effets indésirables est moyen.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de recours.

Il existe peu d'alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité en cas d'échec ou d'inadéquation des autres traitements est important.

III- 3 Amélioration du service médical rendu

Compte tenu du faible nombre de patients inclus dans les études et de l'absence d'essai comparatif, la place du fomivirsen est difficile à préciser.

Les données disponibles permettent de considérer son efficacité comme du même ordre que celle du ganciclovir, du foscarnet et du cidofovir, sa tolérance comme acceptable.

Ce traitement par voie intravitréenne expose le patient aux risques inhérents à la procédure d'injection intraoculaire. Son action se limite à l'œil traité (ne traite pas l'œil contro-latéral et les infections à CMV extra-oculaires).

La sévérité et la fréquence de certains effets indésirables (inflammation de la chambre antérieure - pigmentation rétinienne – perte de la vision périphérique) ont conduit l'agence Européenne à demandé à la firme de mettre en place un suivi pour l'évaluation de la sécurité à long terme.

Stratégie thérapeutique recommandée

Suite à l'introduction des trithérapies dans l'arsenal thérapeutique, l'incidence des rétinites à CMV a considérablement diminué chez les patients infectés par le VIH.

La stratégie thérapeutique utilisant la voie injectable est la suivante :

- traitement de première intention : ganciclovir (Cymevan) principalement par voie intravitréenne (même si cette voie d'administration ne figure pas dans l'AMM de cette spécialité).
- traitement de deuxième intention : foscarnet (Foscavir) ou cidofovir (Vistide)
- traitement de recours : fomivirsen (Vitravene) en cas d'échec ou d'inadéquation des autres traitements.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnement : Le conditionnement proposé est mal adapté à l'administration d'un très faible volume.

Une seringue préremplie, de volume adapté, devrait être mise à disposition.