

AVIS DE LA COMMISSION

11 septembre 2002

SUSTIVA 30 mg/ml, solution buvable
Flacon 180 ml B/1

Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB

efavirenz

Liste I
Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 18 octobre 2001

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Secrétariat de la Commission : AFSSAPS – Unité de la Transparence

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

efavirenz

1.2. Originalité

Nouvelle forme pharmaceutique sous forme de solution buvable.

1.3. Indications

SUSTIVA solution buvable est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 ans et plus, qui ne peuvent avaler les gélules.

SUSTIVA n'a pas été suffisamment étudié chez les patients à un stade avancé de la maladie VIH, notamment chez les patients dont les taux de CD4 sont < 50 cellules/mm³ ou dont les traitements antérieurs à base d'antiprotéases ont échoué. Bien qu'aucune résistance croisée entre efavirenz et les antiprotéases n'ait été documentée, on ne dispose pas actuellement de données suffisantes sur l'efficacité des associations thérapeutiques comportant une antiprotéase utilisée après l'échec des traitements incluant SUSTIVA.

1.4. Posologie

Traitement antirétroviral concomitant : SUSTIVA doit être pris en association avec d'autres médicaments antirétroviraux.

SUSTIVA peut être pris avec ou sans nourriture.

Afin d'améliorer la tolérance des effets indésirables affectant le système nerveux, il est recommandé de prendre le médicament au coucher pendant les deux à quatre premières semaines de traitement et chez les patients continuant à ressentir ces symptômes.

Le traitement devra être initié par un médecin ayant l'expérience de la prise en charge des patients infectés par le VIH.

Adultes : La posologie recommandée de SUSTIVA associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec ou sans antiprotéase est de 24 ml par voie orale en une seule prise quotidienne.

Adolescents et enfants (de 3 à 17 ans) : Associée à une antiprotéase et/ou à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, la posologie de SUSTIVA recommandée pour les patients âgés de 3 à 17 ans est décrite dans le tableau ci-après. Les gélules de SUSTIVA ne doivent être administrées qu'aux enfants capables de les avaler. SUSTIVA n'a pas été étudié de manière adéquate chez les enfants de moins de 3 ans, ni chez ceux pesant moins de 13 kg.

Posologie pédiatrique à administrer en dose quotidienne unique :

Poids corporel kg	SUSTIVA solution buvable (30 mg/ml) Dose (ml)	
	Enfants de 3 à < 5 ans	Adultes et enfants Agés de 5 ans ou plus
13 à < 15	12	9
15 à < 20	13	10
20 à < 25	15	12
25 à < 32,5	17	15
32,5 à < 40	-	17
≥ 40	-	24

A poids égal (en mg), SUSTIVA solution buvable est moins biodisponible que les gélules SUSTIVA. Les recommandations posologiques ont été modifiées pour tenir compte de cette différence de biodisponibilité.

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J : Anti-infectieux généraux à usage systémique
05 : Antiviraux à usage systémique
A : Médicaments à action directe sur le virus
X : Autres antiviraux

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

efavirenz (SUSTIVA) gélules à partir de 3 ans

névirapine (VIRAMUNE) 200 mg comprimés et solution buvable à partir de 2 mois

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse indiqués chez l'adulte et l'enfant :

- à partir de 3 mois :

abacavir (ZIAGEN) comprimés 300 mg, solution buvable (uniquement aux Collectivités)

didanosine (VIDEX) comprimés 25, 50, 100, 150 mg - poudre pour solution orale 2 g et 4 g (uniquement aux Collectivités)

lamivudine (EPIVIR) comprimés 150 mg, solution buvable 10 mg/ml

stavudine (ZERIT) gélules 15, 20, 30, 40 mg, poudre pour solution buvable 1 mg/ml

zidovudine (RETROVIR) gélules 100, 250 mg, comprimés 300 mg, solution buvable 100 mg/10ml.

- à partir de 12 ans :
association zidovudine, lamivudine = (COMBIVIR)

Inhibiteurs de la protéase :
amprénavir (AGENERASE) à partir de 4 ans indinavir (CRIXIVAN) à partir de 4 ans,
nelfinavir (VIRACEPT) à partir 3 ans, ritonavir (NORVIR) à partir de 2 ans,
saquinavir (FORTOVASE et INVIRASE) à partir de 16 ans,

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Etude clinique

L'étude présentée dans le dossier initial de la forme gélule, chez 57 enfants de 3 à 16 ans (prétraités par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et nelfinavir), a été complétée par des résultats à 48 semaines.

Un groupe supplémentaire de 19 enfants a reçu une forme sirop 20 mg/ml. Les résultats sont évalués à 32 semaines.

La posologie évaluée dans cette étude de efavirenz sirop est équivalente à une dose de 600 mg d'efavirenz gélule (ajustée en fonction de la surface corporelle calculée sur le poids).

Résultats :

	GROUPE GELULES à 48 semaines N=57	GROUPE SIROP à 32 semaines N= 19
< 400 copies/ml	34/57	12/18
< 50 copies/ml	30/57	3/10

3.2. Effets indésirables

Chez l'enfant

Diarrhée : groupe gélule : 39 %
 groupe sirop : 32 %

Effets indésirables neurologiques (vertiges et troubles du sommeil) :

 groupe gélule : 18 %
 groupe sirop : 16 %

Aucun enfant n'a eu de symptômes sévères ni d'interruption de traitement en raison de symptômes affectant le système nerveux.

Au plan de la tolérance neurologique, il est rappelé dans le RCP :

Troubles psychiatriques :

Des effets indésirables graves de type psychiatrique ont été rapportés chez des patients traités par efavirenz.

Dans des études contrôlées portant sur 1 008 patients recevant un traitement antirétroviral contenant efavirenz pendant une durée moyenne de 1,6 ans et sur 635 patients recevant un traitement antirétroviral témoin pendant une durée moyenne de 1,3 ans, la fréquence des effets psychiatriques spécifiques graves chez les patients recevant d'efavirenz ou le traitement témoin a été respectivement de :

dépression sévère (1,6% versus 0,6%),
idée suicidaire (0,6% versus 0,3%),
tentative de suicide non fatale (0,4% versus 0%),
comportement agressif (0,4% versus 0,3%),
réactions paranoï des (0,4% versus 0,3%)
réactions maniaques (0,1% versus 0%).

Autres effets indésirables : sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, troubles de la concentration et perturbation des rêves. Ces effets indésirables fréquemment rapportés par les patients recevant 600 mg/jour d'efavirenz au cours d'études cliniques :

-19, 4 % : symptômes d'intensité modérée
- 2 % : symptômes d'intensité sévère.

3.3. Conclusion

Les taux de réponse virologique obtenus dans les groupes gélule à 48 semaines et sirop à 32 semaines sont comparables. Ils sont du même ordre que ceux obtenus chez l'adulte.

Compte tenu des variations de biodisponibilité selon l'âge, il y a un risque d'atteindre des taux sériques :

- insuffisants chez les 3- 5 ans qui absorbent très mal
- trop importants chez le grand enfant et l'adulte

En conséquence, il est nécessaire de mesurer les concentrations plasmatiques 15 jours après le début du traitement notamment chez les enfants de moins de 5 ans

Compte tenu du faible recul et du nombre peu important de patients inclus dans l'essai pédiatrique, des données complémentaires à plus long terme doivent être fournies sur l'efficacité, la tolérance neurologique et la biodisponibilité.

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été mise en place en décembre 2000.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première intention en association avec d'autres agents antirétroviraux.

Des alternatives médicamenteuses sont actuellement disponibles.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette nouvelle forme pharmaceutique, solution buvable, représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en terme de commodité d'emploi chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte ne pouvant avaler des gélules par rapport à efavirenz (SUSTIVA) gélules.

A l'occasion de l'examen de ce dossier, la Commission souligne à nouveau l'intérêt qu'elle porte à la mise à disposition de présentations adaptées à l'enfant .

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Cf : Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues (sous la direction du Professeur J.F. DELFRAISSY) : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ du rapport 1999 (Recommandations en cas d'échec virologique)

4.4. Population cible

Analyse des données épidémiologiques (Sources : Rapport Delfraissy 2000, données DMI2 de la DHOS; Institut National de Veille Sanitaire et BEH n°8/2000, n°24/2001 et 47/2001)

Le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA est compris (au 30 juin 2001) entre 23 200 et 25 500.

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour :

- 1999 : 1 760
- 2000 : 1 683
- 2001 : 800 cas environ au premier semestre

Les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins pour le premier semestre 2001, indiquent que :

- 70,2% des patients traités reçoivent une trithérapie,
- 17,6 % des patients traités reçoivent une quadrithérapie
- 2,4% des patients traités reçoivent plus de 4 médicaments

La population des enfants (0-15 ans) infectés par le VIH est au maximum de 100 personnes.

Seule une proportion limitée d'adulte bénéficie de la forme solution buvable.

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'indication et posologie de l'AMM.

4.5.1 Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%