

Avis de la Commission

18 décembre 2002

SUSTIVA 600 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 30

Laboratoires BRISTOL-MYERS-SQUIBB

efavirenz

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 22 août 2002

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

Nouveau dosage (600 mg) et nouvelle forme galénique d'efavirenz présenté en comprimé pelliculé.

1.3. Indication

SUSTIVA 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.

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 l'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 (cf. Effets indésirables).

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 et adolescents de plus de 40 kg : la posologie recommandée de SUSTIVA associé à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse avec ou sans une antiprotéase est de 600 mg par voie orale en une seule prise quotidienne.

Les comprimés pelliculés d'éfavirenz ne conviennent pas aux enfants pesant moins de 40 kg. L'éfavirenz est disponible pour ces patients sous forme de gélules.

Insuffisance rénale et pathologies hépatiques : Se référer au RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2002

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Médicament à action directe sur le virus
G	:	Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse
03	:	efavirenz

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison : (Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse)

efavirenz (SUSTIVA) gélules 50 mg, 100 mg, 200 mg et solution buvable à partir de 3 ans (en cours d'inscription)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
névirapine (VIRAMUNE) 200 mg comprimés et solution buvable (à partir de 2 mois)

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse :
abacavir (ZIAGEN) (Réservé à l'usage hospitalier) - didanosine (VIDEX) - stavudine (ZERIT) - zalcitabine (HIVID) - zidovudine (RETROVIR) - lamivudine (EPIVIR) (abacavir -lamivudine- zidovudine)TRIZIVIR (Réservé à l'usage hospitalier) (lamivudine- zidovudine) COMBIVIR.

- Inhibiteurs de protéase :
indinavir (CRIXIVAN), ritonavir (NORVIR), saquinavir (FORTOVASE et INVIRASE), nelfinavir (VIRACEPT), amprénavir (AGENERASE)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude de pharmacocinétique a validé la bioéquivalence de la forme gélule (200 mg x 3) et de la forme comprimé (600mg).

3.2. Effets indésirables

Au plan de la tolérance neurologique (cf. 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 neurologiques :

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 à sévère (dont 2 % de symptômes d'intensité sévère).

Ces symptômes neurologiques peuvent survenir plus fréquemment lorsque l'efavirenz est pris en association avec de la nourriture.

Conclusion

Compte tenu de la mauvaise tolérance neuro-psychique, le résumé des caractéristiques du produit sensibilise spécifiquement les prescripteurs à l'apparition possible de troubles neuropsychiatriques chez les malades traités par efavirenz.

Une étude évaluant la corrélation entre la survenue des effets neuropsychiatriques et les taux plasmatiques d'efavirenz devrait être achevée en 2003.

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

La prise d'un comprimé à 600 mg à la place de 3 gélules à 200 mg en une prise/jour devrait contribuer à une meilleure observance chez les enfants (de poids corporel ³ 40 kg), les adolescents et les adultes.

En raison du risque élevé de mutations et d'apparition de résistance, l'observance des antirétroviraux représente un enjeu important dans la prise en charge de l'infection par le VIH. La simplification du mode d'administration des traitements au long cours est un des éléments contribuant à une meilleure observance (cf.4.3).

Cette nouvelle présentation représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) en terme de commodité d'emploi par rapport à SUSTIVA gélule 200 mg chez les enfants (de poids corporel ³ 40 kg), les adolescents et les adultes.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique 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 2002 (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°8/2002, n°24/2001, 47/2001 et 27/2002)

Le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA est compris (au 31 décembre 2001) entre 23 700 et 26 100.

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour :

- 1999 : 1 760
- 2000 : 1 683
- 2001 : 1 600

Les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS) 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

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.

Il est rappelé qu'une adaptation posologique est nécessaire pour certains malades. En conséquence la présentation en gélules de 200 mg doit être maintenue sur le marché pour répondre aux prescriptions des malades nécessitant une dose journalière inférieure à 600 mg.

4.5.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.5.2 Taux de remboursement : 100%