

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 30 octobre 2000 (JO du 31 mars 2001)

EPIVIR 10 mg/ml, solution buvable
1 flacon 240 ml (CIP: 341 451-2)

EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé
1 flacon de 60 comprimés (CIP : 341 452-9)

Laboratoire GSK

Lamivudine

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : :

EPIVIR 10 mg/ml, solution buvable - 08/08/1996

EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé - 08/08/1996

EPIVIR 300 mg, comprimé pelliculé - 15/11/2001

Date des derniers rectificatifs d' AMM : 17/12/2004

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

Renouvellement conjoint :

EPIVIR 300 mg, comprimé pelliculé
1 flacon de 30 comprimés (CIP: 358 488-1)

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lamivudine

1.2. Indications

Epivir 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'enfant.

1.3. Posologie

EPIVIR 10 mg/ml, solution buvable

EPIVIR 150 mg, comprimé pelliculé

EPIVIR 300 mg, comprimé pelliculé

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

Adultes et adolescents de plus de 12 ans : La posologie recommandée d'Epivir est de 300 mg par jour.

Cette dose peut être administrée soit en deux prises journalières de 150 mg (15 ml) chacune, soit en une prise journalière unique de 300 mg (30 ml) (voir rubrique 4.4). Le comprimé à 300 mg ne peut être utilisé que dans le cadre d'une prise journalière unique.

Les patients passant de deux prises à une prise par jour devront prendre un comprimé à 150 mg - une dose de 150 mg (15 ml) deux fois par jour, le jour précédant le changement de posologie, puis un comprimé à 300 mg - une dose de 300 mg (30 ml) le matin suivant. Les patients préférant une prise unique le soir devront, le jour du changement de posologie uniquement, prendre un comprimé à 150 mg - 150 mg (15 ml) le matin, puis un comprimé à 300 mg - 300 mg (30 ml) le même soir. Pour les patients revenant à une posologie de deux prises par jour : prendre normalement le comprimé à 300 mg - une dose de 300 mg (30 ml) le jour avant le changement de posologie, puis un comprimé à 150 mg - une dose de 150 mg (15 ml) deux fois par jour le jour suivant.

Enfants :

Enfants de 3 mois à 12 ans : La posologie recommandée d'Epivir est de 4 mg/kg, 2 fois/jour, sans dépasser la dose journalière de 300 mg.

Enfants de moins de 3 mois : Les données limitées actuellement disponibles sont insuffisantes pour proposer une recommandation posologique dans cette tranche d'âge (voir rubrique 5.2).

Epivir est également disponible sous forme de solution buvable.

Epivir est également disponible sous forme de comprimé.

Epivir peut être pris au cours ou en dehors des repas.

Insuffisance rénale et insuffisance hépatique : cf RCP.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

EPIVIR 150mg et 10mg/ml :

Avis du 9 octobre 1996

EPIVIR associé à l'AZT représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à l'AZT (en monothérapie) dans le cadre des traitements associés actuellement préconisés dans la stratégie thérapeutique de cette pathologie.

Avis du 4 novembre 1998

L'efficacité d'EPIVIR a été démontrée chez l'enfant sur des critères cliniques et biologiques en association avec d'autres antirétroviraux. La tolérance est bonne.

EPIVIR représente une amélioration du service médical rendu importante de niveau II dans la stratégie thérapeutique de l'infection au VIH chez l'enfant.

Avis du 3 mars 2000

Réévaluation du service médical rendu :

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : important.

Avis du 27 septembre 2000

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

EPIVIR 300 mg :

Avis du 06 février 2002

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

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 est une des priorités des traitements au long cours.

Lamivudine 150 mg x 2 (EPIVIR) et Lamivudine 300 mg (EPIVIR) administrés en une prise/jour sans contrainte par rapport aux repas permettent une simplification des modalités d'administration.

En conséquence, dans le cadre des traitements associés, la nouvelle présentation en 300 mg de lamivudine(EPIVIR) représente,

- une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport aux autres analogues nucléosidiques nécessitant 2 ou 3 prises/jour
- une absence d'amélioration du service médical rendu par rapport à didanosine (VIDEX) en 1 prise/jour.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J : ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05 : ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J05A : ANTIVIRAUX A ACTION DIRECTE
J05AF : INHIBITEURS DE LA TRANSCRIPTASE REVERSE NUCLEOSIDES ET NUCLEOTIDES
J05AF05 : Lamivudine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

abacavir (ZIAGEN comprimés et solution buvable)
didanosine (VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable)
stavudine (ZERIT gélules et solution buvable)
zalcitabine (HIVID comprimés)
zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable)
emtricitabine (EMTRIVA gélule et solution buvable)

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antirétroviraux : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, inhibiteurs de la protéase, inhibiteurs de la fusion.

4 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES/ REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle donnée clinique susceptible de modifier l'avis de la Commission n'a été déposée par la firme.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Source IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2005) :

Nombre de prescriptions : 6 000

Posologie journalière moyenne : 1, 7 cp par jour

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est élevé dans le cadre d'associations antirétrovirales.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents antirétroviraux à court et moyen terme ;

- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer				
2 Inhibiteurs nucléosidiques (IN)	+	1 Inhibiteur non nucléosidique (INN)	ou	1 Inhibiteur de protéase (IP/r)
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Autres choix possibles				
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus) Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR)				

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.
- (2) Il existe des risques de survenue d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
- (5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'efavirenz.
- (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
- (7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

Les associations Ténofovir + abacavir + lamivudine, ténofovir + didanosine + lamivudine, ténofovir + didanosine + éfavirenz sont déconseillées.

b) Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles.

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de difficultés d'observance du traitement.

En cas de persistance d'une répllication virale au-delà de 5000 copies/ml à 3 mois, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant des dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule). Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de rebond de la charge virale après une période d'indétectabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée (> 5 0000 copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance.

On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;
- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse (< 5 0000 copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de 2 log₁₀) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm³ ; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le changement de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et posologie de l'AMM.

Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement : 100 %