



AVIS

19 octobre 2005

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 28 juin 2000 (JO du 7 juillet 2000)

VIDEX 125 mg, gélule gastro-résistante

**plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 gélule(s) :
353 742-7**

VIDEX 200 mg, gélule gastro-résistante

**plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 gélule(s) :
353 743-3**

VIDEX 250 mg, gélule gastro-résistante

**plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 gélule(s) :
353 745-6**

VIDEX 400 mg, gélule gastro-résistante

**plaquette(s) thermoformée(s) PVC polyéthylène aluminium-ACLAR de 30 gélule(s) :
353 727-8**

Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB

didanosine

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM: 22 février 2000

**VIDEX 125 mg, gélule gastro-résistante - VIDEX 200 mg, gélule gastro-résistante -
VIDEX 250 mg, gélule gastro-résistante - VIDEX 400 mg, gélule gastro-résistante :**

Date de l'AMM: 5 mai 1992

**VIDEX 25 mg comprimé à croquer ou dispersible - VIDEX 50 mg comprimé à croquer
ou dispersible - VIDEX 100 mg, comprimé à croquer ou dispersible - VIDEX 150 mg,
comprimé à croquer ou dispersible -**

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Renouvellement conjoint :

VIDEX 25 mg, comprimé à croquer ou dispersible

1 flacon(s) polyéthylène de 60 comprimé(s) : 343 708-0

VIDEX 50 mg, comprimé à croquer ou dispersible

1 flacon(s) polyéthylène de 60 comprimé(s) : 343 709-7

VIDEX 100 mg, comprimé à croquer ou dispersible

1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimé(s) avec fermeture de sécurité enfant : 343 735-8

VIDEX 150 mg, comprimé à croquer ou dispersible

1 flacon(s) polyéthylène haute densité (PEHD) de 60 comprimé(s) avec fermeture de sécurité enfant : 343 736-4

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

didanosine

1.2. Indication

VIDEX est indiqué, en association avec d'autres agents rétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH.

1.3. Posologie

VIDEX 125 mg, gélule gastro-résistante - VIDEX 200 mg, gélule gastro-résistante - VIDEX 250 mg, gélule gastro-résistante - VIDEX 400 mg, gélule gastro-résistante :

Voie orale

VIDEX doit être administré, à jeun, au moins 2 heures avant ou après un repas, en raison d'une diminution d'absorption en présence d'aliments (voir 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Videx, gélule gastro-résistante peut être administré en une ou deux prises par jour (voir 5.1 Propriétés pharmacodynamiques).

- chez l'adulte :

La dose quotidienne recommandée dépend du poids du patient :

* Pour les patients de 60 kg ou plus : 400 mg par jour

* Pour les patients de moins de 60 kg : 250 mg par jour

Les schémas d'administration sont décrits dans le tableau suivant pour l'ensemble des dosages disponibles de Videx, gélule gastro-résistante.

Poids du patient	Dose totale journalière	Correspondant à
≥ 60 kg	400 mg	1 gélule à 400 mg en 1 prise par jour ou 2 gélules à 200 mg en 2 prises par jour
< 60 kg	250 mg	1 gélule à 250 mg en 1 prise par jour ou 2 gélules à 125 mg en 2 prises par jour

- chez l'enfant de plus de 6 ans :

L'utilisation de Videx, gélule gastro-résistante n'a pas été étudiée spécifiquement chez l'enfant. La dose quotidienne recommandée (déterminée à partir de la surface corporelle) est de 240 mg/m²/jour (180 mg/m²/jour en association avec la zidovudine).

- chez l'enfant de moins de 6 ans :

Ce médicament est contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route, dans la mesure où les gélules ne peuvent être ouvertes.
D'autres formulations de Videx plus adaptées sont disponibles.

VIDEX 25 mg comprimé à croquer ou dispersible - VIDEX 50 mg comprimé à croquer ou dispersible - VIDEX 100 mg, comprimé à croquer ou dispersible - VIDEX 150 mg, comprimé à croquer ou dispersible -

Voie orale

VIDEX doit être administré au moins 30 minutes avant un repas, en raison d'une diminution d'absorption de la didanosine en présence d'aliments (voir 5.2).

Les différents dosages de VIDEX comprimé peuvent être administrés en une ou deux prises par jour (voir 5.1).

Lors de chaque administration, 2 comprimés de VIDEX au minimum doivent être pris afin de fournir une quantité d'antiacide suffisante et d'éviter la dégradation en milieu acide de la didanosine.

- chez l'adulte

La dose quotidienne recommandée dépend du poids du patient.

Doses moyennes recommandées chez l'adulte

Poids du patient	2 prises / jour * (dose,mg)	1 prise / jour ** (dose,mg)
³ 60 kg	200	400
< 60 kg	125	250

* De façon à fournir au patient une quantité d'antiacide suffisante, 2 comprimés au minimum doivent être pris lors de chaque administration d'une dose (ex. la dose de 400 mg administrée en 2 prises par jour correspond à la prise deux fois par jour de 2 comprimés de 100 mg ; chaque prise est espacée d'environ 12 heures).

** De façon à fournir au patient une quantité d'antiacide suffisante, 2 comprimés au minimum doivent être pris lors de chaque administration d'une dose [ex. la dose journalière unique de 400 mg correspond à la prise de 2 cp de 150 mg + 1 cp 100 mg, la dose journalière unique de 250 mg correspond à la prise de : 1cp de 150mg + 1 cp de 100 mg] (voir 5.1).

- chez l'enfant

La dose quotidienne recommandée, déterminée à partir de la surface corporelle, est de 240 mg/m²/jour (180 mg/m²/jour en association avec la zidovudine) en une ou deux prises.

Doses moyennes recommandées chez l'enfant

	Surface corporelle (m ²)	Dose totale journalière (mg/jour)	2 prises / jour (comprimé , mg)	1 prise / jour (comprimé , mg)
240 mg/m ² /jour	0,5	120	50 + 25	100 + 25
	1,0	240	100 + 25	100 + 150
	1,5	360	150 + 25	150 + 150 + 50
180 mg/m ² /jour	0,5	90	25 + 25	50 + 50
	1,0	180	50 + 50	150 + 25
	1,5	270	100 + 50	150 + 100 + 25

- chez l'enfant de moins de 3 mois

L'expérience clinique est insuffisante pour déterminer une adaptation posologique.

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

Videx gélule :

Avis de la Commission du 29 mars 2000 (Videx gélule)

Le service médical rendu est important.

VIDEX gélule gastro-résistante (125 mg- 200 mg- 250 mg- 400 mg) représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV) par rapport à VIDEX comprimés pour suspension buvable (25 mg - 50 mg – 100mg –150 mg – 200 mg) en terme de facilité d'emploi.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologies de l'AMM.

Videx comprimé :

Avis de la Commission du 13 mai 1992 (inscription coll.)

Proposition d'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

Avis de la Commission du 8 janvier 1997 (inscription sécu soc.)

Compte tenu notamment de son bénéfice clinique en terme d'efficacité (en monothérapie ou en association) par rapport à la zidovudine, VIDEX représente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) par rapport à l'AZT.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM de la forme comprimés pour suspension buvable et de la forme poudre pour solution buvable.

Avis de la Commission du 27 septembre 2000 (réinscription)

Le service médical rendu est important.

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

Avis de la Commission des 10 décembre 1999 et 23 mars 2000 (réévaluation)

Le niveau de service médical rendu est important pour ces spécialités.

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
J05AF02	: DIDANOSINE

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)
stavudine (ZERIT gélules et solution buvable)
zalcitabine (HIVID comprimés)
zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable)
lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable)
emtricitabine (EMTRIVA gélule et solution buvable)

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

ténofovir disoproxil (VIREAD comprimés pelliculés) : patients adultes naïfs et prétraités

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

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

4. 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 : 3 000

Posologie journalière moyenne : 1 cp ou gélule 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)}	+ Lamivudine ⁽¹⁾ ou Emtricitabine	Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir
Autres choix possibles				
2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir ⁽⁶⁾ 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) ⁽⁷⁾				

(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 réplication 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'indéteçtabilité, 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 (> 5 000 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 ou 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 (< 5 000 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 les indications et posologies de l'AMM.

6.3.1 Conditionnement : Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

6.3.2 Taux de remboursement : 100%