



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 novembre 2005

VIDEX 2 g, poudre pour solution buvable en flacon de verre (237 ml)
1 flacon (CIP: 367 415-3)

Laboratoire BRISTOL - MYERS SQUIBB

didanosine

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 15 avril 2005

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et collectivités

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

didanosine

1.2. Originalité

Il s'agit d'un nouveau conditionnement de VIDEX 2g flacon (237 ml) permettant une reconstitution de la solution dans le flacon d'origine (présentation actuelle de VIDEX 2g en flacon de 118 ml).

1.3. Indications

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

1.4. Posologie

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).

Posologie

VIDEX poudre pour solution buvable peut être administré en une ou deux prises par jour (voir 5.1).

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)*
≥ 60 kg	200	400
< 60 kg	125	250

* la dose totale journalière peut être administrée en une seule prise (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)
240 mg/m ² /jour	0,5	120
	1,0	240
	1,5	360
180 mg/m ² /jour	0,5	90
	1,0	180
	1,5	270

* en une ou deux prises par jour, voir section 6.6.

Chez l'enfant de moins de 3 mois :

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

Adaptation Posologique : cf RCP

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. 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

2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 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)

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

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

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : lamivudine (3TC) -EPIVIR

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de traitements associés

Le dernier inscrit : VIREAD (JO du 18/08/2005)

Médicaments à même visée thérapeutique

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

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune nouvelle donnée clinique n'a été déposée par la firme.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

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

Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH. Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est élevé dans le cadre d'associations antirétrovirales.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Cette nouvelle présentation de VIDEX 2g en flacon (237 ml) n'apporte pas d'ASMR par rapport à la présentation actuellement agréée à l'usage des collectivités VIDEX 2g en flacon de 118 ml.

4.3. 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 ⁽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'événements 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 5 000 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 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.

4.4. Population cible

La population cible de VIDEX est la population adulte infectée par le VIH (que ces patients aient ou non développés le SIDA) et relevant d'un traitement par inhibiteur nucléosidique.

La prévalence de l'infection par le VIH estimée au sein de l'AC23 de l'ANRS est, fin 2003, d'environ 100 000 patients [IC :] 61 000 – 176 000]. (*Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004*).

La Base de Données Hospitalière Française sur l'infection à VIH (BDHF-Vih) issue du DMI2 comprend les données de 62 hôpitaux répartis dans 29 Centres d'informations et de soins de l'immunodéficience humaine (CISIH); les données de 40 235 patients inclus dans cette base (représentant environ 50% de la file hospitalière) ont été exploitées au cours de l'année 2002 par l'INSERM EMI 0214 (D. Costagliola - M. Mary-Krause).

Selon cette base de données au 4^{ème} trimestre 2002 :

- 81% des patients infectés par le VIH sont traités
- 71% des patients infectés reçoivent un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 43 000 à 125 000 patients la population cible de cet inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse.

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 à la posologie de l'AMM.

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription et de délivrance.

Taux de remboursement : 100%