



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 juin 2017

lamivudine et zidovudine

COMBIVIR 150 mg / 300 mg

Boîte de 60 comprimés pelliculés (CIP : 34009 346 627 1 3)

Laboratoire ViiV HEALTHCARE SAS

Code ATC	J05AR01 (Inhibiteurs de la transcriptase réverse nucléosidiques et nucléotidiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« COMBIVIR est indiqué dans le cadre d'associations anti-rétrovirales pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale 18 mars 1998 (procédure centralisée) Rectificatif le 10/05/2016 (cf. 04.2)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2005 J Anti infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR Antiviraux utilisés en association pour le traitement des infections à VIH J05AR01 zidovudine et lamivudine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 04/05/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 23 mai 2012, la Commission a considéré que le SMR de COMBIVIR était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« COMBIVIR est indiqué dans le cadre d'associations anti-rétrovirales pour le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 01/12/2009 au 30/11/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». (cf. RCP en vigueur)

Les principales informations de tolérance ayant donné lieu à des modifications du RCP ont été les suivantes :

- Mise à jour de l'information relative au syndrome de restauration immunitaire (IRIS) – risque de maladies auto-immunes chez les patients traités par association d'antirétroviraux ;
- Suppression de la mise en garde sur la lipodystrophie et ajout d'une mise en garde sur la lipoatrophie,
- Ajout de la lipoatrophie comme effet indésirable;
- Mise à jour de l'information sur le dysfonctionnement mitochondrial suite à une exposition in utero, notamment avec la zidovudine,
- Ajout de données concernant l'expérience acquise avec la lamivudine et la zidovudine au cours de la grossesse ;

► Les risques importants mentionnés dans la version 5 du PGR sont :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels identifiés	• Toxicité mitochondriale chez les nourrissons exposés in-utéro et lors de la période périnatale • Risque à long terme de cancérogénicité
Informations manquantes	Aucun

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

➤ Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2016), COMBIVIR a fait l'objet de 1 152 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

➤ Données de ventes présentées par le laboratoire

Les données de ventes issues du GERS concernant COMBIVIR® et ses génériques sont résumées dans le tableau suivant :

	2011	2012	2013*	2014	2015
Total : Lamivudine/zidovudine 150/300 mg, comprimé pelliculé (spécialité de référence + génériques)	67 987	54 241	44 512	31 735	24 779
<u>Ventes ville</u>	46 223	38 587	31 329	23 073	18 765
<i>Spécialité de référence :</i> Combivir®	46 223	38 587	27 652	16 076	12 477
<i>Génériques</i>			3 677	6 997	6 288
<u>Ventes hôpital</u>	21 764	15 654	13 183	8 662	6 014
<i>Spécialité de référence :</i> Combivir®	21 764	15 654	12 207	1 795	780
<i>Génériques</i>			976	6 867	5 234

* Pour les génériques : données uniquement à partir de mars 2013

** Pour COMBIVIR et ses génériques : données uniquement jusqu'à avril 2016.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 23 mai 2012, la place de COMBIVIR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée. Elle est :

- **chez l'adulte naïf**, une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI).
La zidovudine en combinaison fixe avec la lamivudine (COMBIVIR), associé à un 3^{ème} agent, ne fait plus partie des options recommandées en première intention, sauf dans des cas particuliers (femme enceinte, encéphalite VIH).
- **chez l'adulte prétraité**, un « bilan d'échec » doit être réalisé avant l'instauration d'un nouveau traitement antirétroviral. Le choix du nouveau traitement est orienté par les causes de l'échec virologique rencontrées. L'évaluation doit porter sur l'historique médicamenteux complet, l'observance, les dosages plasmatiques des antirétroviraux, la recherche d'effets indésirables graves, le profil génotypique de résistance.
- **chez l'enfant et l'adolescent**, les associations incluant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées. Les 2 INTI recommandés en première intention sont : abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine.

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013 (actualisation 2014, 2015, 2017). Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS.
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 4/5
Avis 1

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 23 mai 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'infection par le VIH est une maladie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et met en jeu 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 est important en association à d'autres antirétroviraux.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.
- ▀ Cette spécialité ne fait pas partie des options thérapeutiques recommandées en première intention dans la prise en charge du VIH, sauf dans des populations limitées (femme enceinte, enfant et adolescent ou encéphalite à VIH), du fait de l'existence d'une toxicité importante notamment mitochondriale liée à la zidovudine. Une surveillance hématologique est recommandée.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COMBIVIR reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▀ Taux de remboursement proposé : 100 %

▀ Conditionnements :

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.