

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

22 juin 2016

*stavudine***ZERIT 20 mg, gélules**

Boîte de 56 (CIP : 34003 341 332 3 7)

ZERIT 30 mg, gélules

Boîte de 56 (CIP : 34003 341 335 2 7)

ZERIT 40 mg, gélules

Boîte de 56 (CIP : 34003 341 337 5 6)

ZERIT 200 mg, poudre pour suspension orale

Flacon de 200 ml (CIP : 34003 341 338 1 7)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC (2016)	J05AF04 (inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Zerit est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients adultes, et des patients pédiatriques âgés de plus de 3 mois (gélules) ou dès la naissance (poudre pour solution buvable) infectés par le VIH, uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent pas être utilisés. La durée du traitement par Zerit doit être la plus courte possible.»

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	Date initiale : 8 mai 1996
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classement ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AF inhibiteurs de la transcriptase inverse nucléosidiques et nucléotidiques J05AF04 stavudine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter 30/10/2010 (JO du 24/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de ZERIT était important dans l'indication de son AMM.

Dans le cadre du renouvellement quinquennal de l'EMA et faisant suite à l'analyse des données de pharmacovigilance, les rubriques « Indications thérapeutiques » et « Posologie et mode d'administration » ont été modifiées (rectificatif du RCP du 20 avril 2011). Les 2 rubriques ont été modifiées afin d'indiquer que la durée d'utilisation de ces spécialités doit être la plus courte possible et lorsqu'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques (avis de la Commission du 10 juillet 2013) .

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Zerit est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des patients adultes, et des patients pédiatriques âgés de plus de 3 mois (gélules) ou dès la naissance (poudre pour solution buvable) infectés par le VIH, uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent pas être utilisés. La durée du traitement par Zerit doit être la plus courte possible. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les résultats d'une méta-analyse Cochrane¹ qui a confirmé l'efficacité de la stavudine.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 24 juin 2009 au 23 juin 2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées, notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » (Cf. annexe).

Il est ainsi précisé qu'un « traitement par la stavudine est associé à plusieurs effets indésirables graves, tels qu'une acidose lactique, une lipoatrophie et une polyneuropathie, pour lesquels le mécanisme potentiel sous-jacent est la toxicité mitochondriale ».

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2015), ZERIT a fait l'objet d'environ 1000 prescriptions.

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

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le traitement des patients adultes, et des patients pédiatriques âgés de plus de 3 mois (gélules) ou dès la naissance (poudre pour solution buvable) infectés par le VIH, uniquement quand d'autres antirétroviraux ne peuvent pas être utilisés et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte².

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de la protéase (IP)
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5 (anti-CCR5)

Depuis 2013, le rapport Morlat ne recommande plus la stavudine et préconise, comme premier traitement antirétroviral une trithérapie associant deux INTI et un IP/r ou un INNTI ou un INI.

¹ Spaulding A, Rutherford GW, Siegfried N. Stavudine or zidovudine in three-drug combination therapy for initial treatment of HIV infection in antiretroviral-naïve individuals. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD008651.

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Actualisation 2014 du rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

ZERIT ne doit plus faire l'objet d'instauration de traitement mais peut garder un intérêt chez les patients pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées. La durée d'utilisation de ces spécialités doit être la plus courte possible.

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 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave entraînant une dégradation sévère de la qualité de vie et mettant en jeu 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 est important uniquement chez les patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques appropriées.
- ▶ ZERIT ne fait pas partie des options thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge du VIH mais peut garder un intérêt chez les patients virologiquement contrôlés n'ayant pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses. Cependant, la balance bénéfique/risque de ZERIT moins favorable que d'autres alternatives lui confère une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ZERIT reste important uniquement lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

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.

Ancien RCP	RCP actuel
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à <i>Pneumocystis carinii</i>. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire (voir rubrique 4.4).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.</p> <p><i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois de traitement par association d'antirétroviraux. A titre d'exemples on peut noter : les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes disséminées et/ou localisées, et les pneumopathies à <i>Pneumocystis carinii</i>. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.</p> <p>4.8 Effets indésirables</p> <p><i>Syndrome de Restauration Immunitaire</i> : Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).</p>