

**AVIS DE LA COMMISSION**

21 juillet 2004

**ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculé**

**B/60**

**ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable**

**Fl 240 ml**

**Laboratoires GlaxoSmithKline**

Abacavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle (15 mai 2003)

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 8 juillet 1999, 27 juin 2001, 25 juillet 2002, 19 mars 2003

Inscrit aux collectivités par arrêté du 31 janvier 2000 (JO du 6 février 2000)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Abacavir

### 1.2. Indication

Ziagen est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La démonstration du bénéfice de Ziagen est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, en association à la lamivudine et la zidovudine.

### 1.3. Posologie

Ziagen doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

*Adultes et adolescents de plus de 12 ans* : La posologie recommandée de Ziagen est de 300 mg (un comprimé) deux fois par jour.

*Enfants de 3 mois à 12 ans* : La posologie recommandée est de 8 mg/kg deux fois par jour, sans dépasser la dose journalière de 600 mg.

*Enfants de moins de 3 mois* : Pour cette tranche d'âge, les données disponibles sur l'utilisation de Ziagen sont très limitées.

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

*Insuffisance rénale* : Aucun ajustement posologique de Ziagen n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cependant, l'administration de Ziagen doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

*Insuffisance hépatique* : L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Chez des patients ayant une insuffisance hépatique légère, une recommandation posologique précise n'est pas possible du fait d'une importante variabilité de l'imprégnation plasmatique d'abacavir (AUC). Les données de tolérance clinique disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique sont très limitées. Ces patients devront être étroitement surveillés du fait de l'éventuelle augmentation de l'imprégnation plasmatique.

Il n'existe pas de données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère. L'utilisation de l'abacavir n'est pas recommandée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, sauf si cette utilisation s'avère nécessaire et, dans ce cas, les patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance. L'abacavir est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

*Personnes âgées* : Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

### 1.4. Propriétés pharmacodynamiques

L'abacavir est un inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (IN). C'est un agent antiviral sélectif actif sur le VIH-1 et VIH-2 et également efficace sur des souches VIH-1 ayant une sensibilité réduite à la zidovudine, la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine, la névirapine.

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC

|    |                                                     |
|----|-----------------------------------------------------|
| J  | Antiinfectieux généraux à usage systémique          |
| 05 | Antiviraux à usage systémique                       |
| A  | Antiviraux à action directe                         |
| F  | Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides |
| 06 | Abacavir                                            |

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) :

|                            |          |                        |
|----------------------------|----------|------------------------|
| zidovudine (AZT)           | Rétrovir | 1 cp à 300 mg x 2/j    |
| didanosine (ddl)           | Videx    | 1 gél. à 400 mg x 1/j  |
| zalcitabine (ddC)          | Hivid    | 1 gél. à 0,75 mg x 3/j |
| stavudine (d4T)            | Zérit    | 1 gél. à 40 mg x 2/j   |
| lamivudine (3TC)           | Epivir   | 1 gél. à 150 mg x 2/j  |
| ténofovir disoproxil (TNV) | Viread   | 1 cp à 300 mg x 1/j    |

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antirétroviraux

## 3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1 Patients naïfs de traitement antirétroviral

L'étude CNAB3014 de non-infériorité, ouverte, randomisée, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association Combivir (zidovudine 300 mg + lamivudine 150 mg 2x/j)/abacavir 300 mg 2x/j versus Combivir/indinavir 800 mg 3x/j chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral. A l'inclusion, la charge virale des patients était supérieure ou égale à 5 000 copies/ml ; le nombre de lymphocytes T CD4 était supérieur ou égal à 100/mm<sup>3</sup>.

342 patients ont été randomisés : abacavir (ABC)/Combivir (COM) (n=169), indinavir (IDV)/COM (n=173).

Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients ayant une charge virale inférieure à 400 copies/ml à 48 semaines.

La médiane du taux de lymphocytes T CD4 à l'inclusion était de 331 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe ABC/COM et de 299 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe IDV/COM.  
Les médianes des taux plasmatiques ARN HIV-1 étaient respectivement de 4,78 log<sub>10</sub> copies/ml et de 4,82 log<sub>10</sub> copies/ml.

Deux types d'analyses ont été réalisées :

Analyse en intention de traiter : patients ayant pris au moins une dose de traitement ; un arrêt ou un changement de traitement était considéré comme un échec

#### Résultats à 48 semaines

| Critères de jugement                                    | ABC/COM (n=164) | IDV/COM (n=165) | Différence (IC 95%) |
|---------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|---------------------|
| Charge virale < 400 copies/ml<br>nombre de patients (%) | 109 (66%)       | 82 (50%)        | 16,6 (6,0 - 27,2)   |
|                                                         | 74/106 (70%)*   | 49/100 (49%)*   | 20,8 (7,7 - 33,9)   |
|                                                         | 35/58 (60%)**   | 33/65 (51%)**   | 9,6 (-7,9 - 27,1)   |
| Charge virale < 50 copies/ml<br>nombre de patients (%)  | 99 (60%)        | 83 (50%)        | 9,6 (-1,1 - 20,2)   |
|                                                         | 71/106 (67%)*   | 53/100 (53%)*   | 14,0 (0,7 - 27,2)   |
|                                                         | 28/58 (48%)**   | 30/65 (46%)**   | 2,1 (-15,6 - 19,8)  |

Stratification selon la charge virale à l'inclusion : \* 5 000 à 100 000 copies/ml ; \*\* > 100 000 copies/ml  
Borne d'équivalence 15%

Analyse per protocole : patients sous traitement randomisé à 48 semaines, hors violations majeures

#### Résultats à 48 semaines

| Critère de jugement                                     | ABC/COM (n=126) | IDV/COM (n=99) | Différence (IC 95%) |
|---------------------------------------------------------|-----------------|----------------|---------------------|
| Charge virale < 400 copies/ml<br>nombre de patients (%) | 107 (85%)       | 82 (83%)       | 1,3 (-8,4 - 10,9)   |
|                                                         | 74/79 (94%)*    | 49/57 (86%)*   | 7,7 (-2,8 - 18,2)   |
|                                                         | 33/47 (70%)**   | 33/42 (79%)**  | -8,4 (-26,4 - 9,7)  |
| Charge virale < 50 copies/ml<br>nombre de patients (%)  | 99 (79%)        | 82 (81%)       | -3,6 (-13,8 - 6,6)  |
|                                                         | 72/80 (90%)*    | 52/60 (87%)*   | 3,3 (-7,5 - 14,2)   |
|                                                         | 27/46 (59%)**   | 30/41 (73%)**  | -14,5 (-34,1 - 5,2) |

Stratification selon la charge virale à l'inclusion : \* 5 000 à 100 000 copies/ml ; \*\* > 100 000 copies/ml  
Borne d'équivalence 15%

34/164 patients (21%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe ABC/COM et 62/165 patients (38%) dans le groupe IDV/COM. 19 patients (12%) ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe ABC/COM et 22 patients (13%) dans le groupe IDV/COM.

Le pourcentage de patients ayant rapporté un effet indésirable lié au traitement a été de 66% (108/164) sous ABC/COM et de 86% (142/165) sous IDV/COM. 10 patients ont eu des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.

L'observance a été meilleure sous ABC/COM : 72% des patients dans le groupe ABC/COM versus 45% dans le groupe IDV/COM ont déclaré avoir suivi strictement leur traitement, ou n'avoir oublié en moyenne qu'une prise de leur traitement par semaine au cours du dernier mois.

## Conclusion

L'efficacité du traitement ABC/COM n'a pas été inférieure à celle du traitement IDV/COM. Chez les patients dont la charge virale à l'inclusion était supérieure à 100 000 copies/ml, les pourcentages de charges virales inférieures à 400 copies/ml et inférieures à 50 copies/ml observés sous traitement randomisé à 48 semaines ont été respectivement de 70% et 59% dans le groupe ABC/COM et de 79% et 73% dans le groupe IDV/COM (analyse per protocole).

L'étude CNAF3007 de supériorité, multicentrique, ouverte, randomisée, a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association Combivir/abacavir (COM/ABC) et de l'association Combivir/nelfinavir 750 mg 3x/j (COM/NFV) chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral. A l'inclusion, la charge virale des patients était de 1 000 à 500 000 copies/ml.

195 patients ont été randomisés : COM/ABC (n=98), COM/NFV (n=97).

La médiane du taux de lymphocytes T CD4 à l'inclusion était de 387 cellules/mm<sup>3</sup> dans le groupe COM/ABC et de 449/mm<sup>3</sup> dans le groupe COM/NFV (p<0,004). Le taux de CD4 était inférieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> chez 26% des patients du groupe COM/ABC et 7% du groupe COM/NFV. Le taux de lymphocytes T CD4 se situait entre 200 et 350 cellules/mm<sup>3</sup> respectivement chez 15% et 23% des patients.

Les médianes des charges virales étaient respectivement de 4,2 log<sub>10</sub> et de 4,1 log<sub>10</sub> copies/ml ; 93% et 90% des patients avaient une charge virale inférieure à 100 000 copies/ml.

Le critère principal était le pourcentage de patients dont la charge virale était inférieure à 50 copies/ml à 48 semaines.

## Résultats :

| Critère de jugement                                                                 | COM/ABC<br>n=95          | COM/NFV<br>n=91          | Différence<br>(IC 95%)           | p        |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------|
| Charge virale < 50 copies/ml                                                        | 54 (57%)<br>50/63 (79%)* | 53 (58%)<br>52/65 (80%)* | -1% (-16 - 13)<br>-1% (-15 - 13) | ns<br>ns |
| Variation du nombre de CD4<br>(cellules/mm <sup>3</sup> ) par rapport à l'inclusion | +110*                    | +130*                    | 20                               | ns       |

Analyse en ITT : changement, arrêt de traitement et données manquantes sont considérés comme des échecs

\* per protocole : patients sous traitement randomisé, excluant les patients ayant une charge virale à l'inclusion inférieure à 1 000 copies/ml

L'analyse de la tolérance a été réalisée chez les 188 patients ayant reçu au moins une dose de traitement.

Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 10% des patients : nausées et vomissements (40%) sous COM/ABC ; diarrhée (47%), nausées et vomissements (33%), inconfort abdominal voire douleur (11%) sous COM/NFV.

Au moins un effet indésirable limitant le traitement a été observé dans 17% des cas sous COM/ABC et 25% des cas sous COM/NFV : troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques (leucopénie, anémie).

Une hypercholestérolémie (cholestérol total à jeun > 7,35 mmol/l) a été observée chez 38% (35/92) des patients du groupe COM/NFV et 7% (7/96) des patients sous COM/ABC ; Parmi ces patients, 33 patients du groupe COM/NFV et 3 patients du groupe COM/ABC avaient une cholestérolémie normale à l'inclusion.

Une hypertriglycéridémie (> 4,5 mmol/l) a été observée chez 63% des patients (58/92) sous COM/NFV et 48% des patients (46/96) sous COM/ABC ; parmi ces patients, 34 patients du

groupe COM/NFV et 29 patients du groupe COM/ABC avaient une triglycémie normale à l'inclusion.

Quatre patients du groupe COM/ABC ont eu une possible réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.

### Conclusion

L'analyse des données d'efficacité n'a pas montré de différence entre le groupe COM/NFV et le groupe COM/ABC à 48 semaines de traitement chez des patients naïfs dont la charge virale à l'inclusion était inférieure à 100 000 copies/ml.

### **3.1.2 Patients pré-traités - modification d'une trithérapie associant deux IN et un IP**

L'étude CNA30017 de non-infériorité, ouverte, multicentrique, a évalué la tolérance et l'efficacité de l'association de deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (IN) avec l'abacavir chez des patients traités depuis au moins 6 mois par deux IN et un inhibiteur de protéase (IP), dont le taux plasmatique d'ARN VIH-1 indétectable depuis le début du traitement antirétroviral (ART) était inférieur à 50 copies/ml au moment de l'inclusion.

211 patients ont été randomisés en deux groupes : poursuite du traitement en cours (IN/IP 106 patients) ; substitution de l'IP par l'abacavir, 300 mg 2x/j (IN/ABC 105 patients).

Le critère d'évaluation principal était l'échec thérapeutique à 48 semaines, défini par :

- l'échec virologique (taux plasmatique d'ARN VIH-1 supérieur à 400 copies/ml lors de deux évaluations consécutives),
- ou l'arrêt prématuré du traitement.

A l'inclusion, la durée médiane de traitement antirétroviral (ART) et le temps médian d'exposition aux IP étaient de 20 mois dans chaque groupe. La plupart des patients avaient commencé leur traitement ART par une trithérapie avec IP (90 % dans le groupe IN/ABC, 87% dans le groupe IN/IP). L'association d'inhibiteurs de la transcriptase inverse (IN) la plus prescrite était lamivudine/zidovudine (respectivement 65% et 68%). L'inhibiteur de protéase (IP) le plus prescrit était l'indinavir (respectivement 69% et 52%).

### Résultats

| Critère de jugement                                               | IN/ABC (n=104)        | IN/IP (n=103)         |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Echec thérapeutique                                               | 12 (12%)              | 24 (23%)              |
| Charge virale 400 copies/ml                                       | 95 (91%)<br>90 (87%)* | 92 (89%)<br>76 (74%)* |
| Charge virale < 50 copies/ml                                      | 94 (90%)<br>89 (86%)* | 88 (85%)<br>72 (70%)* |
| Augmentation médiane du nombre de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> ) | 26<br>28**            | 13<br>45**            |

Population en ITT : patients randomisés, ayant reçu au moins une dose de traitement ; les données manquantes sont considérées comme des échecs

\* ITT : changement ou arrêt de traitement sont considérés comme des échecs

\*\* sous traitement : patients dont les données ont été collectées sous traitement randomisé

Borne de non infériorité 15%

La différence entre les pourcentages d'échecs thérapeutiques a été de 11,8% (IC 95% : 1,54-21,95).

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment rapportés ont été des nausées, malaises, asthénie, lipodystrophies et céphalées. Une incidence plus élevée de nausées, malaises et d'asthénie a été observée sous IN/IP. Le nombre d'événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement a été plus important sous IN/IP que sous IN/ABC (14 versus 8). Des symptômes liés à une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir ont été rapportés chez 2 patients.

La diminution de la cholestérolémie a été en moyenne de -0,5 mmol/l dans le groupe IN/ABC et de -0,02 mmol/l dans le groupe IN/IP. Une diminution de la triglycéridémie de -0,80 mg/dl a été observée dans le groupe IN/ABC; une augmentation de 0,04 mg/dl a été observée dans le groupe IN/IP.

Les pourcentages de patients ayant déclaré prendre toutes les doses de traitement ou omettre moins d'une dose par semaine étaient de 91% dans le groupe INTI/ABC et de 76% dans le groupe INTI/IP à la 48<sup>ème</sup> semaine.

### Conclusion

L'analyse des données a montré que l'efficacité du traitement IN/ABC à 48 semaines n'a pas été inférieure à celle observée chez les patients ayant maintenu la trithérapie antérieure associant IN/IP.

### **3.1.3 Données sur la résistance du VIH à l'abacavir**

#### **a. Résistance induite par l'abacavir**

La résistance sélectionnée dépend des autres antirétroviraux associés à l'abacavir. L'étude in vitro de la fréquence de sélection des mutations induites par l'abacavir a montré que seule l'association de 2 mutations ou plus entraînait une diminution de la sensibilité à l'abacavir. La sélection de TAMs "thymidine associated mutations" n'est observée que lorsqu'un analogue de la thymidine est associé à l'abacavir.

#### **b. Mutations associées à la résistance du VIH à l'abacavir**

L'efficacité virologique de l'abacavir a été étudiée sur des virus résistants aux Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase reverse.

Dans l'étude NARVAL conduite par l'ANRS, 541 patients en échec d'un traitement comportant un IP et ayant une charge virale supérieure à 1000 copies/ml ont été randomisés en trois groupes selon les règles de décision de changement de traitement : résultats du test phénotypique (n=190), résultats du test génotypique (n=192) ou données cliniques et thérapeutiques (n=159). A l'inclusion, le nombre médian d'antirétroviraux déjà reçus était de 7 : 4 NRTIs (87% des patients), 2 IP (67% des patients), NNRTI (26% des patients). La réponse virologique (diminution moyenne de l'ARN VIH plasmatique) des patients a été étudiée en fonction des antirétroviraux reçus et des résistances phénotypiques et génotypiques observées.

Une analyse multivariée a montré que l'introduction de l'abacavir chez les patients n'en n'ayant jamais reçu était un des facteurs prédictifs de bonne réponse virologique. L'étude de la résistance génotypique à l'abacavir a permis de définir un seuil de résistance "possible" (4 mutations) et un seuil de résistance "certaine" (5 mutations).

L'analyse de l'évolution clinique de patients en échec virologique après exposition aux 3 classes d'antirétroviraux, réalisée sur un suivi de quatre ans (de 1998 à 2001) à partir de la base DMI2, a mis en évidence le bénéfice clinique et immuno-virologique de l'introduction de

l'abacavir, du ténofovir, de l'amprénavir (associé au ritonavir) et du lopinavir (associé au ritonavir).

Dans une cohorte de 2317 patients (CHU Pitié-Salpêtrière), les résistances génotypiques des souches virales de patients ayant une réplication virale persistante ont été analysées.

La sensibilité des virus aux différents analogues nucléosidiques a été étudiée selon l'algorithme de l'ANRS AC11 en fonction des antécédents thérapeutiques.

L'abacavir conserve une sensibilité de 85% après 2 lignes thérapeutiques et une sensibilité de 50% au-delà de 8 lignes. Environ 50% des patients restent sensibles au ddl, d4T et AZT jusqu'à 2 lignes thérapeutiques et 20% après 7 lignes thérapeutiques.

### **3.2. Tolérance**

#### **3.2.1 Réaction d'hypersensibilité**

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité retardée (HSR) avaient été observées chez environ 4% des patients traités par l'abacavir. Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité avaient menacé le pronostic vital et parfois même entraîné une évolution fatale.

Ces réactions d'hypersensibilité survenant habituellement au cours des 6 premières semaines de traitement sont caractérisées par des manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. Dans la quasi-totalité des cas, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne). D'autres signes et symptômes peuvent survenir : signes et manifestations respiratoires, troubles gastro-intestinaux, léthargie ou malaise, troubles ostéo-musculaires.

Ce risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose une vigilance particulière de ce médicament.

Il existe un recul de 4 ans pour apprécier la tolérance de Ziagen et de 2,5 ans pour Trizivir. Les données cumulatives des notifications de cas d'HSR survenus sous Ziagen et Trizivir au 30 juin 2003 ont rapporté :

- une exposition au cours des essais cliniques de 36 702 patients, 2 316 notifications d'HSR (incidence de 6,3%), 8 décès possiblement reliés à cet effet indésirable,
- une exposition après commercialisation de 433 916 patients, 1 070 notifications spontanées d'HSR (2,5/1 000 patients/année), 19 décès possiblement reliés à cet effet indésirable.

A ce jour, il existe une bonne connaissance des manifestations d'HSR dues à l'abacavir. Une information adaptée comportant une mise en garde des patients et de l'ensemble des professionnels de santé sur le risque de réaction d'hypersensibilité a été mise en place.

Au fur et à mesure des rapports périodiques de sécurité, on note une tendance à la baisse des notifications spontanées des HSR à l'abacavir ; le nombre de décès potentiellement liés à la prise d'abacavir est très faible (décès attribués en majorité à une erreur ou un retard de diagnostic, ou faisant suite à une réintroduction).

Evolution du nombre de déclarations spontanées d'HSR survenues sous abacavir depuis janvier 2002 :

| Déclarations spontanées                    | janv. - juin 2002 | juil. - déc. 2002 | déc. - juin 2003 |
|--------------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| Exposition post-marketing (patients-année) | 65 000            | 71 700            | 76 216           |
| Cas HSR (taux pour 1 000 patients-année)   | 108 (1,7)         | 104 (1,5)         | 97 (1,3)         |
| Cas HSR survenus à la réintroduction (%)   | 11 (10%)          | 9 (9%)            | 9 (9%)           |
| Décès possiblement associés (%)            | 2 (2%)            | 3 (3%)            | 1 (1%)           |

### 3.2.2 Etudes post-AMM chez des patients prétraités

L'étude de A. Carr, ouverte, randomisée, a évalué l'évolution de la lipodystrophie observée chez des patients sous thérapie antirétrovirale stable et bien tolérée comprenant stavudine ou zidovudine depuis au moins 8 semaines.

A l'inclusion, les patients avaient une charge virale inférieure à 400 copies depuis au moins 3 mois et présentaient une lipoatrophie périphérique de la face, des bras, des jambes ou des fesses.

111 patients ont été randomisés : substitution de la stavudine ou de la zidovudine par abacavir (n=54), maintien du régime antérieur (n=57).

Les durées médianes de traitement antirétroviral (ART) étaient de 67 mois (maintien du régime) et de 65 mois (substitution par abacavir); les temps médians d'exposition aux IN étaient respectivement de 65 et de 58 mois. Les thérapies antirétrovirales comportaient un IP chez 35/56 patients (maintien du régime) et 28/50 patients (substitution par abacavir). L'IP le plus prescrit était l'indinavir (23% et 18%). Les IN les plus prescrits étaient stavudine (82% versus 88%) et lamivudine (82% versus 80%).

Le critère principal était la variation moyenne de surface de la masse grasse située au niveau des membres (bras et jambe) mesurée par DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry) à 24 semaines.

L'évolution de la lipoatrophie périphérique était évaluée à l'examen clinique par les investigateurs.

Les patients ont été suivis jusqu'à 104 semaines. La substitution de la stavudine ou de la zidovudine par l'abacavir a été réalisée après 24 semaines de traitement chez 23 patients du groupe d4T/AZT.

Après 24 semaines de traitement, les variations de surface de la masse grasse sous cutanée des membres ont différé entre les deux groupes ; une augmentation de la masse grasse a été observée dans le groupe abacavir.

Les pourcentages de patients ayant une charge virale inférieure à 50 copies/ml à 24 semaines ne sont pas différents entre les deux groupes : 18% dans le groupe abacavir et 23% dans le groupe maintien de la thérapie.

Après 104 semaines, une augmentation de la masse grasse des membres de 1,26 kg a été observée dans le groupe abacavir (n=35) et de 0,49 kg dans le groupe maintien de la thérapie (n=36).

Les mesures métaboliques (acide lactique, glucose, lipides) n'ont pas été différentes entre les deux groupes.

#### Conclusion

Les variations de la masse grasse corporelle périphérique mesurées par méthode radiographique ont différé entre les deux groupes de traitement ; cependant ces variations n'ont pas eu de traduction clinique et/ou métabolique.

L'étude prospective de T. Garcia-Benayas a évalué l'évolution de l'hyperlactatémie et de la lipoatrophie observées sous thérapie antirétrovirale comprenant la stavudine après substitution de cet antirétroviral par l'abacavir. 146 sujets infectés par le VIH et traités depuis plus de 12 mois par une association d'antirétroviraux incluant la stavudine et se plaignant de lipoatrophie ont été inclus dans cette étude. Les patients avaient une charge virale inférieure à 50 copies/ml et un taux de lymphocytes T CD4 supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup> à l'inclusion.

Le traitement par stavudine a été remplacé par l'abacavir chez 49 patients ; le traitement antirétroviral antérieur a été maintenu chez 63 patients. Les taux de lactates et la lipodystrophie (bioimpédance, anthropométrie) ont été évalués à 48 semaines. L'analyse a porté sur 112 patients ; les patients en échec thérapeutique ou intolérants au traitement ont été exclus de l'analyse.

Résultats :

| Critère de jugement                      | Substitution par abacavir<br>n=49 |             | Régime stavudine<br>n=63 |             |
|------------------------------------------|-----------------------------------|-------------|--------------------------|-------------|
|                                          | Inclusion                         | 48 semaines | Inclusion                | 48 semaines |
| Lactates sériques (mmol/l)*              | 2,5 ± 1                           | 1,6 ± 0,5   | 2,4 ± 0,7                | 2,1 ± 0,6   |
| Hyperlactatémie (> 2,2 mmol/l)**         | 59                                | 16,7        | 50                       | 46,7        |
| Masse grasse totale (kg)                 | 13,1 ± 5,1                        | 13,5 ± 6,4  | 13,7 ± 5,5               | 12,7 ± 5,0  |
| Charge virale < 50 copies/ml**           | 100                               | 96          | 98                       | 96          |
| Taux de CD4 (cellules/mm <sup>3</sup> )* | 540 ± 286                         | 572 ± 256   | 630 ± 299                | 611 ± 278   |

\* Moyenne ± sd

\*\* Pourcentage de patients

A 48 semaines, les pourcentages de patients dont la charge virale était inférieure à 50 copies/ml et les taux de lymphocytes T CD4 inférieurs à 200 cellules/mm<sup>3</sup> n'ont pas différé entre les deux groupes de traitement.

### Conclusion

Les taux de lactates sériques des patients chez lesquels le traitement par stavudine a été substitué par l'abacavir ont été inférieurs à ceux observés dans le groupe maintenu sous stavudine à 48 semaines.

L'étude de la répartition des graisses après substitution de l'IP par l'abacavir réalisée chez 34 patients n'a pas montré de régression importante des paramètres étudiés (masse grasse, masse maigre, périmètres du bras, de la cuisse, de la jambe, replis cutanés).

### **3.3. Conclusion**

L'association de l'abacavir à deux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (zidovudine et lamivudine) a été efficace chez des patients naïfs de traitement dont la charge virale était inférieure à 100 000 copies/ml.

Chez des patients dont la charge virale était indétectable sous l'association de deux IN et d'un IP, le maintien de l'efficacité clinique de la trithérapie a été observée 48 semaines après substitution de l'inhibiteur de protéase par l'abacavir.

L'étude des données de résistance du VIH à l'abacavir a montré la persistance de la sensibilité du virus à l'abacavir après plusieurs lignes de traitement.

Les manifestations d'hypersensibilité et leurs signes avant-coureurs sont désormais bien connus. Les données recueillies depuis la commercialisation confirment que cette réaction allergique apparaît dans l'immense majorité des cas pendant les 6 premières semaines de traitement, voire au cours des 6 premiers mois de traitement et rarement au delà. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement avec une consultation tous les 15 jours.

Des anomalies du métabolisme lipidique peuvent être associés aux antirétroviraux. Une amélioration des paramètres lipidiques a été observée chez des patients pré-traités par 2 IN + IP après substitution de l'IP par l'abacavir.

L'acidose lactique et les lipoatrophies sont des complications des traitements par les inhibiteurs nucléosidiques ; ces effets indésirables observés sous IN dépendent de la molécule, du nombre et du type d'IN associés et de la durée cumulée d'exposition à l'ensemble des IN.

L'acidose lactique est plus souvent rencontrée lors de l'association stavudine/didanosine.

Les études de substitution effectuées afin de réduire ces complications ont permis d'observer :

- une amélioration radiographique de la masse grasse périphérique lente et de faible amplitude après substitution de la stavudine ou de la zidovudine par l'abacavir,
- une diminution du taux de lactates après substitution de la stavudine par l'abacavir.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

L'affection concernée par ces spécialités 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 niveau de Service Médical Rendu par ces spécialités est important.

### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

La Commission considère que l'apport thérapeutique de ZIAGEN dans la prise en charge des patients infectés par le VIH reste important.

Eu égard aux données sur la résistance du VIH à l'abacavir, ZIAGEN apporte, en association à d'autres antirétroviraux, une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la prise en charge des patients infectés par le VIH, en particulier des patients prétraités.

### **4.3. Place dans la stratégie thérapeutique**

#### **4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH**

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](http://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 ARV 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

| <b>Options à préférer</b>                                                                                                                                                                                       |          |                                                                                |           |                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2 IN</b>                                                                                                                                                                                                     | <b>+</b> | <b>1 INN</b>                                                                   | <b>ou</b> | <b>1 IP/r</b>                                                                                |
| Zidovudine <sup>(1)</sup><br><i>ou</i><br>Ténofovir + Lamivudine <sup>(1)</sup><br><i>ou</i><br>Didanosine + Emtricitabine<br><i>ou</i><br>Abacavir <sup>(2) (3)</sup>                                          |          | Efavirenz <sup>(2)</sup><br><i>ou</i><br>Névirapine <sup>(2) (3) (4) (5)</sup> |           | Fosamprénavir<br><i>ou</i><br>Indinavir<br><i>ou</i><br>Lopinavir<br><i>ou</i><br>Saquinavir |
| <b>Autres choix possibles</b>                                                                                                                                                                                   |          |                                                                                |           |                                                                                              |
| 2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir<br>Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)<br>Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)<br>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'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.

## 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 répllication, 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 log<sub>10</sub>, 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 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 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 log<sub>10</sub>) ; b) si les CD4 sont supérieurs à 350/mm<sup>3</sup> ; 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.

## **4.3.2 Place de ZIAGEN dans la stratégie thérapeutique**

ZIAGEN fait partie des IN utilisés dans le cadre d'associations d'antirétroviraux recommandées en première intention.

ZIAGEN peut être utilisé dans les situations d'échec thérapeutique décrites plus haut.

ZIAGEN fait partie des antirétroviraux qui gardent généralement une efficacité chez les patients en échec thérapeutique après au moins trois lignes de traitement.

#### **4.4. Population cible**

Les données de surveillance établies à partir des fiches de notification reçues à l'Institut de Veille Sanitaire permettent d'estimer entre 23 700 et 26 100 le nombre de personnes vivantes atteintes du sida au 31 décembre 2001.

Pour l'année 2001, le nombre de nouveaux cas de sida est estimé à environ 1 600. Entre octobre 2000 et septembre 2001, l'incidence des nouveaux cas notifiés par millions d'habitants est de 28,3 en France Métropolitaine et de 110,9 dans les Départements et Territoires d'Outre-Mer. Plus des trois quarts des cas de sida diagnostiqués n'ont pas bénéficié d'un traitement antirétroviral préalable.

La prévalence de l'infection par le VIH établie à partir de modélisations des enquêtes PREDAV et PREVAGEST serait de l'ordre de 70 000 à 127 000 cas. En 2001, 4 500 à 5 000 personnes ont découvert leur séropositivité (InVS, 2002). Selon les données les plus récentes, l'estimation du nombre de personnes infectées par le VIH et bénéficiant d'une prise en charge hospitalière est de 67 000 à 80 000 (GTNDO, INSERM EMI 0214).

Le choix d'un traitement antirétroviral tient compte de nombreux facteurs liés au patient (évolutivité de l'infection, sensibilité génotypique, antériorité thérapeutique, observance attendue) et aux caractéristiques des médicaments antirétroviraux (effets indésirables, interactions pharmacocinétiques). La complexité de ce choix motive une approche pragmatique basée sur des données d'usage pour estimer la population cible de ces médicaments.

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).

Au 4<sup>ème</sup> trimestre 2002, 81 % des patients infectés par le VIH sont traités ; environ 90 % des patients reçoivent une thérapie antirétrovirale comportant un nRTI.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 50 000 à 90 000 patients la population cible des inhibiteurs nucléosidiques 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.

##### **4.5.1 Conditionnement**

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.

##### **4.5.2 Taux de remboursement : 100%**