



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

25 mai 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 18 octobre 2004 (JO du 29 octobre 2004)

**ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculé**  
**B/60 : 6 plaquettes de 10 comprimés (CIP : 361 089-7)**

**ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable**  
**flacon avec pipette doseuse (CIP : 361 090-5)**

**ViiV healthcare SAS**

abacavir

Code ATC : J05AF06 (Antiviraux à action directe / Inhibiteur de la transcriptase réverse nucléoside)

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint

Date des AMM (Procédure centralisée) :

ZIAGEN 20 mg/ml solution buvable : AMM initiale : 8 juillet 1999 - Rectificatif 10 mai 2010

ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculé : AMM initiale : 8 juillet 1999 - Rectificatif 10 mai 2010

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

## Caractéristiques du médicament :

### Indication thérapeutique :

« 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 adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour.

Avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique. Le dépistage est également recommandé avant de réintroduire l'abacavir chez des patients dont le statut HLA-B\*5701 n'est pas connu, et qui ont précédemment toléré l'abacavir (voir "Conduite à tenir après une interruption du traitement par Ziagen"). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez ces patients, en tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance. »

### Posologie :

#### Forme comprimés

##### *Adultes et adolescents (âgés de plus de 12 ans) :*

La posologie recommandée de Ziagen est de 600 mg par jour. Cette dose peut être administrée soit sous la forme de 300 mg (un comprimé) deux fois par jour, soit sous la forme de 600 mg (2 comprimés) une fois par jour

##### *Enfants (âgés de moins de 12 ans) :*

L'obtention d'un dosage précis avec la forme comprimé étant difficile à obtenir, un surdosage pharmacocinétique peut survenir. En conséquence, ces patients devront faire l'objet d'une étroite surveillance de la tolérance.

##### Enfants pesant :

- au moins 30 kg : 300 mg deux fois par jour
- de 21 kg à 30 kg : un demi-comprimé de Ziagen le matin et un comprimé entier le soir.
- de 14 à 21 kg : un demi-comprimé de Ziagen deux fois par jour.

#### Forme solution buvable :

Ziagen est également disponible sous forme de solution buvable pour les enfants âgés de plus de trois mois et qui pèsent moins de 14 kg ou pour les patients pour lesquels la forme comprimé n'est pas appropriée. (cf posologie solution buvable).

## Données de prescription :

- Données IMS : Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

- Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH<sup>1</sup> (French Hospital Database on HIV /FHDH)

D'après les données disponibles pour l'année 2008, 72,2% des patients naïfs et prétraités sous traitement antirétroviral recevaient une trithérapie comportant 2 INTI (associés à un IP : 45,8% et associés à un INNTI 26,4%).

Parmi les patients naïfs et prétraités recevant une combinaison d'antirétroviraux, 25 % recevaient un traitement comportant de l'abacavir.

Cette base de données ne permet pas de distinguer si l'abacavir est administré sous la forme d'une association fixe ou en association libre.

Néanmoins, il est mentionné qu'environ seulement 2% des prescriptions correspondent à une combinaison d'antirétroviraux associant l'abacavir à d'autres antiviraux n'appartenant pas aux associations fixes KIVEXA et TRUVADA.

- Etude post-inscription :

Une étude post-inscription concernant Ziagen a été demandée par la DGS (demande inscrite dans l'avenant CEPS du 01/10/04). Le libellé de la demande était le suivant :

« Le laboratoire s'est engagé auprès de la DGS à réaliser en application de l'article 6 de l'Accord Cadre, l'étude : « description des patients traités et conséquences immuno-virologiques et cliniques sur une durée pertinente à définir avec le Comité scientifique, dans le cadre d'une analyse de bases de données ».

En juillet 2010, la Commission a complété cette demande de données actualisées, sur les conséquences immuno-virologiques de ce traitement chez les patients avec des charges virales élevées, sur sa tolérance cardio-vasculaire et le respect des tests HLA pour initier le traitement.

Le laboratoire a adressé en février 2011 un rapport de résultats d'une seconde étude observationnelle concernant les patients ayant débuté un traitement par abacavir + lamivudine en association fixe ou non entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2007 et dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

Près de 13 000 patients atteints par le VIH ont consulté au moins une fois dans l'un des sept centres participants au cours de la période d'éligibilité (du 01/01/2004 au 31/12/2007). Un total de 1 704 patients naïfs d'abacavir (mais pas de lamivudine), ayant initié pour la première fois un traitement par abacavir + lamivudine (en association fixe ou non), a été analysé.

L'âge moyen de ces 1 704 patients était de 43.5 ans et le sex-ratio était de 2.2 hommes pour 1 femme. L'ancienneté du diagnostic d'infection à VIH était de 8.7 ans (médiane) et près d'un tiers des patients (27.8%) étaient au stade SIDA (stade CDC C) avant l'instauration du traitement. Une co-infection hépatique était retrouvée chez 24.1% des patients, principalement par le VHC seul (17.7%). Les patients étaient naïfs d'ARV dans 23.9% des cas, prétraités avec charge virale indétectable dans 40.8% des cas et prétraités avec charge virale détectable dans 35.3% des cas.

Chez les patients naïfs d'ARV, la charge virale était indétectable<sup>2</sup> pour aucun d'entre-eux et >5 log pour 32.7%.

<sup>1</sup> Inserm U943. Retour d'informations clinico-épidémiologiques n°16 (données de la base FHDH). COREVIH Ile-de-France, octobre 2009.

<sup>2</sup> La définition de la charge virale indétectable était < 50 copies/ml pour tous les centres sauf pour le centre de Paris pour lequel le seuil était de 200 copies/ml.

Pour les CD4, le taux moyen était de 399 /mm<sup>3</sup> (médiane = 355) : 21.9% des patients avaient des CD4 < 200 ; 25.1% entre 200 et 350 ; 19.1% entre 350 et 500 et 28.9% supérieurs à 500.

Les patients prétraités ont reçu en moyenne 4 lignes d'antirétroviraux avant de recevoir pour la première fois une ligne de traitement comprenant l'association abacavir et lamivudine. La dernière ligne de traitements comportait le plus souvent 3 molécules différentes (85% des cas) : 2 INTI + 1 IP/Boosté (42%), 2 INTI + 1 INNTI (30%), 2 INTI + 1 IP (8%).

Pour les patients naïfs, la ligne de traitements incluant abacavir et lamivudine était le plus souvent une trithérapie (89%) et les 3 principales combinaisons de classes d'ARV étaient 2 INTI + 1 IP/Boosté (46%), 3 INTI (21%) et 2 INTI + 1 INNTI (19%).

Plus de trois patients sur quatre ont reçu une association fixe en première initiation d'abacavir et lamivudine (57% sous Kixeva et 22% sous Trizivir). Les autres patients ont été traités par Ziagen + Epivir (20%) et un faible nombre par Ziagen + Combivir (2%).

De 2004 à 2007, la part des associations fixes a augmenté : un peu plus de la moitié des patients étaient sous association fixe en 2004, alors qu'en 2007, ces associations fixes concernaient la quasi-totalité des patients (95%), Kixeva étant privilégié (87%) par rapport à Trizivir (8%).

Le succès virologique a été défini comme une charge virale indétectable, estimée 6 mois après l'initiation de l'association abacavir +lamivudine (ABC+3TC) et chaque année suivant l'initiation.

A un an, 48.3% des 1704 patients présentent une charge virale indétectable, 11.2% ont une charge virale détectable, 13.6% ont été perdus de vue, 3.7% présentent des données manquantes sur la charge virale et 23.2% ont arrêté l'association.

Ces données sont conformes avec les résultats de l'essai ACTG 5202. Mais le pourcentage de perdus de vue (19.2% à 1 an) doit rendre très prudente l'interprétation des résultats.

La restitution d'un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup> définissait la réponse immunologique au traitement. Cette analyse a été effectuée sur l'ensemble des patients, y compris ceux ayant été inclus avec un taux de CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>.

A 1 an, 27.8% des patients avaient un taux de CD4 > 500 /mm<sup>3</sup>, pour 31.7% ce taux était inférieur ou égal à 500, 23.2% avaient arrêté leur traitement et 17.4% étaient perdus de vue ou présentaient des données manquantes.

Par ailleurs, cette étude ne permet pas de vérifier si le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 a été effectivement réalisé avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir (cette variable n'ayant pas été recueillie dans la base).

Au cours de l'étude, 68 diagnostics relatifs à des événements cardiovasculaires ont été portés et ont concerné 58 patients de la cohorte (3.4%). Le taux d'incidence de survenue d'événements cardio-vasculaires est de 23 / 1 000 PA.

En moyenne, l'événement cardio-vasculaire est survenu 17 mois après l'initiation de l'association ABC+3TC (dans la première année de traitement pour 45% des cas) et 88% des patients ont été exposés aux IP avant l'apparition de l'événement.

Un événement majeur est apparu pour 21 patients (1.2%), soit un taux d'incidence de 8 / 1 000 PA : 13 patients ont présenté un infarctus du myocarde (2 patients naïfs et 10 patients prétraités, soit un taux d'incidence de 5 / 1000 PA), dont 1 cas fatal.

Sur l'ensemble de la cohorte, 4 décès liés à un événement cardio-vasculaire sont survenus au cours du suivi (dont un décès par infarctus du myocarde chez un patient traité par ABC+3TC) sur un total de 27 décès enregistrés durant le suivi parmi les patients traités.

Au cours de l'étude, 33% des patients ont arrêté l'association ABC+3TC (565 arrêts). Les taux de maintien sous l'association ABC+3TC étaient les suivants : 81.8% à 6 mois, 75.7% à un an, 66.9% à 2 ans, 58.2% à 3 ans et 52.1% à 4 ans, les patients étant restés en moyenne 9.4 mois sous cette association (médiane = 5 mois).

Les motifs d'arrêts les plus fréquents ont été l'intolérance au traitement (41.4%) (dont syndrome d'hypersensibilité (12.2% des cas), effets secondaires digestifs (5.5%), toxicité

hépatique (2.8%), effets secondaires cutanés (2.3%), l'échec immuno-virologique (20.2%) et par décision du patient (17.9%).

Conclusion :

Chez les patients traités par abacavir et lamivudine, ce sont les associations fixes qui sont maintenant préférentiellement utilisées.

En termes d'évolution immuno-virologique, parmi l'ensemble des patients ayant initié un traitement par l'association ABC+3TC, 48.3% présentaient, à 1 an, une charge virale indétectable et 27.8% un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>.

Le taux d'incidence d'événement cardio-vasculaire majeur a été de 8 / 1 000 PA.

(cf. en annexe l'avis du groupe ISPEP sur les résultats de l'étude post-inscription ZIAGEN /Rapport définitif de décembre 2010)

### Actualisation des données cliniques

Depuis son inscription sur les listes des spécialités remboursables, l'abacavir a fait l'objet d'études cliniques principalement dans le cadre d'associations fixes.

Le laboratoire a fourni notamment des nouvelles données comparatives d'efficacité et de sécurité d'emploi chez les patients non prétraités dans le cadre de l'administration de l'association fixe KIVEXA incluant l'abacavir (lamivudine/abacavir) versus TRUVADA (association fixe : emtricitabine/ténofovir).

- Efficacité chez les patients adultes non prétraités :

Etude HEAT<sup>3</sup> : Dans l'étude HEAT, la non-infériorité de KIVEXA par rapport à TRUVADA, en association avec lopinavir/ritonavir (KALETRA), a été démontrée à 48 semaines en termes d'efficacité virologique définie comme le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml, que ce soit dans la population globale ou dans les groupes de patients avec une CV < ou ≥ à 100 000 copies/ml.

Etude A5202<sup>4</sup> :

L'étude ACTG 5202 a montré dans une analyse intermédiaire en sous-groupe, chez les patients avec une CV initiale ≥ 100 000 copies/ml, un risque d'échec virologique<sup>5</sup> (critère principal de jugement) plus élevé dans le groupe KIVEXA que dans le groupe TRUVADA (Hazard Ratio : 2,33 , IC<sub>95%</sub> [1,46 ; 3,72]). Chez les patients avec une CV initiale < 100 000 copies/ml, il n'a pas été montré de différence entre TRUVADA et KIVEXA en termes de risque d'échec virologique.

Par ailleurs, il n'a pas été observé de différence entre les 2 groupes sur la réponse virologique définie comme une CV ≤50 copies/ml à S48 (critère secondaire) chez les patients avec une CV initiale ≥ 100 000 copies/ml (80 % dans le groupe TRUVADA versus 75 % dans le groupe KIVEXA).

Ces nouvelles études confirment l'efficacité des 2 associations fixes KIVEXA et TRUVADA qui sont actuellement des traitements recommandés chez les patients naïfs.

Ces données ont été prises en compte dans l'actualisation des recommandations en vigueur (rapport annuel sous la direction du Professeur YENI de 2010)<sup>6</sup> qui préconisent néanmoins l'utilisation préférentielle de TRUVADA par rapport à KIVEXA chez le patient naïf de traitement « si la charge virale est ≥ 100 000 copies/ml, en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou éfavirenz (SUSTIVA) ».

<sup>3</sup> Kimberly Y. Smith et al (HEAT study). Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. AIDS 2009, 23:1547-1556

<sup>4</sup> Paul E. Sax et al ( A5202 study). Abacavir-Lamivudine versus Tenofovir-Emtricitabine for Initial HIV-1 Therapy. N Engl J Med 2009;361:2230-40

<sup>5</sup> Echec défini comme une CV > 1 000 copies/ml à la semaine 16 ou après la semaine 16 et avant la semaine 24, ou défini comme une CV > 200 copies/ml à la semaine 24 ou ultérieurement.

<sup>6</sup> Yeni P. Rapport 2010. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Disponible sur [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr).

- Efficacité chez les enfants :

Le suivi de l'étude PENTA 5<sup>7</sup> chez des enfants non prétraités a comparé 3 traitements :

- lamivudine(EPIVIR) + zidovudine (RETROVIR) : N= 36
  - abacavir (ZIAGEN) + zidovudine (RETROVIR) :N=44
  - abacavir (ZIAGEN) + lamivudine (EPIVIR) : N=46
- associés avec le nelfinavir (VIRACEPT) ou à un placebo.

A 5 ans de suivi le pourcentage d'enfants ayant une charge virale  $\leq 50$  copies/ml est plus important dans le groupe abacavir +lamivudine que :

- dans le groupe lamivudine + zidovudine : 34/38 versus 10/31
- dans le groupe abacavir + zidovudine : 34/38 versus 9/36.

- Tolérance :

L'analyse globale des données de tolérance à travers les différentes études et les données de pharmacovigilance<sup>8</sup> présentées par la firme ne modifient pas le profil de sécurité d'emploi connu de ZIAGEN, en particulier le risque de réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir (cf. Avis CT)<sup>9</sup>.

La tolérance cardiovasculaire de l'abacavir et plus particulièrement la mise en évidence dans certaines études ou cohortes d'un sur-risque d'infarctus du myocarde (IDM) avec ce produit a fait l'objet d'une réévaluation par le CHMP.

Le CHMP a conclu à l'absence de robustesse des données fournies sur la tolérance cardiovasculaire de l'abacavir et a retenu la mention suivante (chapitre 4.4 du RCP) :

« Des études observationnelles ont montré une association entre l'infarctus du myocarde et la prise d'abacavir.

Les sujets étudiés étaient principalement des patients préalablement traités par antirétroviraux. Les données issues des essais cliniques ont mis en évidence un nombre limité d'infarctus du myocarde et ne permettent pas d'exclure une légère augmentation de ce risque.

Dans l'ensemble, les données disponibles, issues des cohortes observationnelles et des essais randomisés, présentent un manque de cohérence dans leurs résultats, et de fait ne permettent ni de confirmer ni de réfuter un lien de causalité entre le traitement par abacavir et le risque d'infarctus du myocarde.

A ce jour, aucun mécanisme biologique expliquant une éventuelle augmentation de ce risque n'a été identifié.

La prescription de ZIAGEN doit s'accompagner de mesures visant à réduire tous les facteurs de risque modifiables (par exemple : tabagisme, hypertension et hyperlipidémie) ».

Ces données ne donnent pas lieu à modification des conclusions de l'avis précédent de la Commission de la Transparence (avis de la CT du 29 octobre 2008).

**Réévaluation du 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 est important en association à d'autres antirétroviraux.

<sup>7</sup> Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children AIDS 2007, 21:947-955

<sup>8</sup> PSURs (2005 - 2008) rapports internationaux périodiques relatifs aux réactions d'hypersensibilité et au risque cardiovasculaire

<sup>9</sup> Avis de la Commission de la Transparence relatif à la Modification du RCP, demandant la réalisation d'un test de dépistage génétique avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir (dépistage de l'allèle HLA-B5701)\_ Avis de la CT du 29 octobre 2008 (Avis 1\_CT5498).

## **Place dans la stratégie thérapeutique**

### **Chez l'adulte**

Chez les patients non porteurs de l'allèle HLA B\*5701 :

#### **En traitement initial :**

(D'après le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur Patrick YENI<sup>5</sup>)

- Rappel : L'abacavir en association fixe : abacavir/lamivudine (KIVEXA) et ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) doivent être utilisées préférentiellement dans une première trithérapie, en association à un troisième agent de type inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir ou un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse. L'utilisation préférentielle de TRUVADA par rapport à KIVEXA est préconisée chez le patient naïf de traitement si la charge virale est  $\geq 100\ 000$  copies/mL, en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou éfavirenz (SUSTIVA)

#### **- L'abacavir (ZIAGEN) en association libre :**

En traitement initial notamment en cas de nécessité de diminution de la posologie de l'une des substances actives dans l'association fixe KIVEXA (notamment adultes ou adolescents pesant moins de 40kg, patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min).

L'abacavir est préférentiellement prescrit chez l'adulte et l'adolescent en cas d'échec virologique sur la base notamment des résultats des tests génotypiques de résistance : l'abacavir peut être utilisé en cas de changement d'inhibiteurs nucléosidiques.

### **Chez l'enfant :**

#### **En traitement initial :**

- Les associations de 2 inhibiteurs nucléosidiques abacavir/lamivudine (KIVEXA), zidovudine/abacavir ou zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) et d'un inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir (KALETRA) quel que soit l'âge ou fosamprénavir (TELZIR) à partir de 6 ans sont recommandées afin de minimiser la sélection précoce de virus résistant en cas d'échec à la mise en route du traitement.

- En choix alternatif : une association de 2 inhibiteurs nucléosidiques et d'un inhibiteur non nucléosidique sous réserve d'une bonne observance et tolérance en début de traitement.

#### **En cas d'échec virologique :**

L'objectif reste d'atteindre une charge virale indétectable en s'aidant de l'interprétation des génotypes de résistance, du recours éventuel aux nouvelles spécialités. Les recommandations ne sont pas différentes de celles préconisées chez l'adulte dans le choix des associations de 2<sup>ème</sup> ligne (ou plus).

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM selon les conditions de prescription.

Conditionnements : Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %

## Annexe

### AVIS DU GROUPE ISPEP

#### SUR LES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE POST-INSCRIPTION ZIAGEN

RAPPORT DÉFINITIF DE DECEMBRE 2010

**PROTOCOLE :** ETUDE ZEN : Patients de la base Nadis traités par abacavir (Ziagen®), données cliniques et immuno-virologiques  
**VERSION :** Rapport final de décembre 2010  
**SPECIALITE :** Ziagen®  
**LABORATOIRE :** GlaxoSmithKline  
**DATE AVIS :** 04/02/2010 (avec demande de résultats complémentaires) + 07/07/2010

### I. RAPPEL DE LA DEMANDE

L'étude post-inscription sur la spécialité Ziagen® a été demandée par la DGS et cette demande a été inscrite dans l'avenant CEPS du 01/10/04. Le libellé de la demande est le suivant :

« Le laboratoire s'est engagé auprès de la DGS à réaliser en application de l'article 6 de l'Accord Cadre, l'étude : « description des patients traités et conséquences immuno-virologiques et cliniques sur une durée pertinente à définir avec le Comité scientifique, dans le cadre d'une analyse de bases de données ». »

Le protocole de cette étude a été validé en juin 2007. Une première analyse a été menée à partir de la base de données Nadis de données historiques de patients séropositifs au VIH, naïfs d'abacavir et ayant débuté un premier traitement par abacavir entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 30 juin 2008. Les données provenaient du dossier médical informatisé de 7 centres hospitaliers français<sup>10</sup>, spécialisés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Son objectif principal était de décrire les patients traités par Ziagen® (abacavir) en présentant les conséquences immuno-virologiques et cliniques de ce traitement sur une durée de 12 mois et son objectif secondaire était de décrire les profils génotypiques et leur évolution.

Le laboratoire a soumis un premier rapport de résultats en décembre 2009. Des compléments d'information ont été alors demandés sur la description des conséquences immuno-virologiques et cliniques du traitement par Ziagen (un nombre important de données étaient non renseignées). Les éléments complémentaires adressés en mai 2010 par le laboratoire n'ont pas permis de répondre de manière satisfaisante aux questions posées. Aussi, en juillet 2010, la Commission a réitéré son souhait de pouvoir disposer de données actualisées, lors de la réinscription de cette spécialité, sur les conséquences immuno-virologiques de ce traitement chez les patients avec des charges virales élevées, sur sa tolérance cardio-vasculaire et le respect des tests HLA pour initier le traitement.

Suite à cette demande, le laboratoire a adressé en février 2011 un rapport de résultats d'une seconde étude observationnelle (patients ayant débuté un traitement par abacavir+lamivudine en association fixe ou non entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2007) dont les principaux résultats sont présentés ci-dessous.

<sup>10</sup> Fort de France, Marseille, Nantes, Nice, Paris (Pitié/Necker), Toulouse et Tourcoing

## **II.COMMENTAIRES METHODOLOGIQUES**

Le rapport actualisé comporte toujours des taux de perdus de vue et de données manquantes importants, grevant de manière importante les résultats sur l'évolution des patients traités par l'association ABC+3TC et ne permet pas d'analyser l'évolution des paramètres immuno-virologiques et biologiques de ces patients.

Concernant les événements cardio-vasculaires, l'analyse s'est appuyée sur une recherche textuelle, ayant vraisemblablement sous-estimé le nombre de ces événements.

Aussi, au vu du taux important de sujets perdus de vue et de données manquantes sur les paramètres biologiques et immuno-virologiques, il n'a pas été possible de décrire précisément l'évolution immuno-virologique de ces patients en utilisant la base NADIS de 2003 à 2008.

Il est à noter également que la réalisation du test HLA n'était pas une variable recueillie dans la base (l'avis de la Commission de la transparence a été rendu en octobre 2008, alors que la fin du suivi dans l'étude était fin juin 2008 et le remboursement du test non encore effectif à cette date).

## **III. PRINCIPAUX RÉSULTATS PRÉSENTÉS**

### **1. DESCRIPTION DES PATIENTS TRAITÉS À L'INCLUSION**

Près de 13 000 patients atteints par le VIH ont consulté au moins une fois dans l'un des sept centres participants au cours de la période d'éligibilité (du 01/01/2004 au 31/12/2007). Un total de 1 704 patients naïfs d'abacavir (mais pas de lamivudine), ayant initié pour la première fois un traitement par abacavir + lamivudine (en association fixe ou non), a été analysé.

L'âge moyen de ces 1 704 patients était de 43.5 ans et le sex-ratio était de 2.2 hommes pour 1 femme.

L'ancienneté du diagnostic d'infection à VIH était de 8.7 ans (médiane) et près d'un tiers des patients (27.8%) étaient au stade SIDA (stade CDC C) avant l'instauration du traitement.

Une co-infection hépatique était retrouvée chez 24.1% des patients, principalement par le VHC seul (17.7%).

Les patients étaient naïfs d'ARV dans 23.9% des cas, prétraités avec charge virale indétectable dans 40.8% des cas et prétraités avec charge virale détectable dans 35.3% des cas.

La charge virale à l'instauration du traitement était renseignée pour 1620 patients (95.1%) et le taux de CD4 pour 1619 patients (95.0%).

Chez les patients naïfs d'ARV, la charge virale était indétectable<sup>11</sup> pour aucun d'entre-eux et >5 log pour 32.7%.

Pour les CD4, le taux moyen était de 399 /mm<sup>3</sup> (médiane = 355) : 21.9% des patients avaient des CD4 < 200 ; 25.1% entre 200 et 350 ; 19.1% entre 350 et 500 et 28.9% supérieurs à 500.

Chez les patients naïfs, le taux moyen (et médian) de CD4 était de 239 /mm<sup>3</sup> : 32.7% présentaient des CD4 < 200, 32.7% entre 200 et 350, 11.1% entre 350 et 500 et 4.4% plus de 500.

À l'instauration, les données manquantes sur les résultats des analyses biologiques sont fréquentes (de 21% à 80% selon les paramètres étudiés). Pour les cas renseignés, les anomalies de grade 3-4 sont peu fréquentes. Pour le cholestérol total, 38.5% des patients présentent une anomalie de grade 1-2 et 3.6% de grade 3-4.

Les patients prétraités ont reçu en moyenne 4 lignes d'antirétroviraux avant de recevoir pour la première fois une ligne de traitement comprenant l'association abacavir et lamivudine et 42.3% avaient déjà eu 4 lignes ou plus de traitements avant l'instauration de l'association. La

---

<sup>11</sup> La définition de la charge virale indétectable était < 50 copies/ml pour tous les centres sauf pour le centre de Paris pour lequel le seuil était de 200 copies/ml.

dernière ligne de traitements comportait le plus souvent 3 molécules différentes (85% des cas). Les combinaisons les plus fréquemment prescrites étaient : 2 INTI + 1 IP/Boosté (42%), 2 INTI + 1 INNTI (30%), 2 INTI + 1 IP (8%).

Pour les patients naïfs, la ligne de traitements incluant abacavir et lamivudine était le plus souvent une trithérapie (89%) et les 3 principales combinaisons de classes d'ARV étaient 2 INTI + 1 IP/Boosté (46%), 3 INTI (21%) et 2 INTI + 1 INNTI (19%).

Plus de trois patients sur quatre ont reçu une association fixe en première initiation d'abacavir et lamivudine (57% sous Kixeva® et 22% sous Trizivir®). Les autres patients ont été traités par Ziagen® + Epivir® (20%) et un faible nombre par Ziagen® + Combivir® (2%).

De 2004 à 2007, la part des associations fixes a augmenté : un peu plus de la moitié des patients étaient sous association fixe en 2004, alors qu'en 2007, ces associations fixes concernaient la quasi-totalité des patients (95%), Kixeva® étant privilégié (87%) par rapport à Trizivir® (8%).

L'analyse des caractéristiques des patients par centre montre des profils de patients différents en termes de présence d'une co-infection, de première ligne de traitements prescrite et de statut naïf/prétraités avec charge virale détectable ou non. Un centre présentait une forte proportion de patients non analysés du fait d'une charge virale manquante à l'initiation d'ABC+3TC pour les patients prétraités.

## **2. DEVENIR DES PATIENTS SOUS ZIAGEN**

### **2.1 EVOLUTION IMMUNO-VIROLOGIQUE**

#### 2.1.1 Succès virologique

Le succès virologique a été défini comme une charge virale indétectable, estimée 6 mois après l'initiation de l'association ABC+3TC et chaque année suivant l'initiation.

A un an, 48.3% des 1704 patients présentent une charge virale indétectable, 11.2% ont une charge virale détectable, 13.6% ont été perdus de vue, 3.7% présentent des données manquantes sur la charge virale et 23.2% ont stoppé l'association.

Les résultats actualisés semblent confirmer les données récentes (essai ACTG 5202) qui ont montré une moindre efficacité virologique chez les sujets avec des charges virales élevées : 46.3% des patients naïfs avec  $CV \leq 5$  log sont en succès virologique à un an versus 39.1% des patients naïfs avec  $CV > 5$  log. Mais le pourcentage de perdus de vue (19.2% à 1 an) doit rendre très prudente l'interprétation des résultats.

Par ailleurs, les résultats sur la charge virale à plus long terme ne peuvent être pris en compte, du fait d'un nombre de patients perdus de vue trop important.

#### 2.1.2 Taux de CD4 supérieur à 500

La restitution d'un taux de CD4  $> 500/mm^3$  définissait la réponse immunologique au traitement. Cette analyse a été effectuée sur l'ensemble des patients, y compris ceux ayant été inclus avec un taux de CD4  $> 500/mm^3$ .

A 1 an, 27.8% des patients avaient un taux de CD4  $> 500/mm^3$ , pour 31.7% ce taux était inférieur ou égal à 500, 23.2% avaient stoppé leur traitement et 17.4% étaient perdus de vue ou présentaient des données manquantes. Comme pour l'évolution en termes de charge virale, les résultats à plus long terme ne peuvent être pris en compte du fait d'un nombre trop important de patients perdus de vue.

## 2.2 EVOLUTION DES DONNEES GENOTYPIQUES VIRALES

Le laboratoire n'a pas fourni de résultats sur ce point (un changement d'algorithme est intervenu en cours d'étude et le génotype pouvait être manquant à l'instauration du traitement par Ziagen).

## 2.3 EVENEMENTS CARDIO-VASCULAIRES

Au cours de l'étude, 68 diagnostics relatifs à des événements cardiovasculaires ont été portés et ont concerné 58 patients de la cohorte (3.4%). Le taux d'incidence de survenue d'événements cardio-vasculaires est de 23 / 1 000 PA.

En moyenne, l'événement cardio-vasculaire est survenu 17 mois après l'initiation de l'association ABC+3TC (dans la première année de traitement pour 45% des cas) et 88% des patients ont été exposés aux IP avant l'apparition de l'événement.

Un événement majeur est apparu pour 21 patients (1.2%), soit un taux d'incidence de 8 PA : 13 patients ont présenté un infarctus du myocarde (2 patients naïfs et 10 patients prétraités, soit un taux d'incidence de 5 PA), dont 1 cas fatal.

Sur l'ensemble de la cohorte, 4 décès liés à un événement cardio-vasculaire sont survenus au cours du suivi (dont un décès par infarctus du myocarde chez un patient traité par ABC+3TC) sur un total de 27 décès enregistrés durant le suivi parmi les patients traités.

## 2.4 AUTRES EVENEMENTS CLINIQUES

Près de 3% des patients ont présenté un événement classant SIDA de stade A, 1.3% un événement de stade B et 2.4% un événement de stade C.

## 2.5 BILANS BIOLOGIQUES

Les données manquantes, malgré la demande de la Commission d'effectuer du monitoring sur ces paramètres, sont trop fréquentes pour pouvoir interpréter leur évolution (le pourcentage de données manquantes varie de 21.4% pour les ALAT et ASAT à 47.8% pour le cholestérol total).

Cependant, parmi les patients ayant des données renseignées et normales à l'instauration du traitement, 49% ont vu leur valeur de cholestérol total passer à des valeurs anormales. Ce pourcentage est de 35% pour le LDL-cholestérol et de 30% pour les Gamma-GT.

## 2.6 ARRETS DU TRAITEMENT ABC+3TC

Le temps de suivi de l'ensemble des patients de l'étude est de 2 636 patients-années. Au cours de l'étude, 33% des patients ont arrêté cette association ABC+3TC (565 arrêts). La proportion d'arrêt est de 36% pour les patients naïfs, de 42% pour les patients prétraités avec charge virale détectable à l'initiation du traitement et de 24% chez les patients prétraités avec charge virale indétectable à l'initiation.

Les taux de maintien sous l'association ABC+3TC étaient les suivants : 81.8% à 6 mois, 75.7% à un an, 66.9% à 2 ans, 58.2% à 3 ans et 52.1% à 4 ans.

Les patients sont restés en moyenne 9.4 mois sous cette association (médiane = 5 mois). 22% des arrêts sont intervenus dans le premier mois de traitement. Par ailleurs, 18% des patients ont été traités entre 1 et 2 ans et 12% au moins 2 ans.

Les motifs d'arrêts ont été les suivants (par ordre de fréquence) :

- intolérance (41.4%) : syndrome d'hypersensibilité (12.2% des cas), effets secondaires digestifs (5.5%), toxicité hépatique (2.8%), effets secondaires cutanés (2.3%), etc.
- échec immuno-virologique (20.2%)
- décision du patient (17.9%)
- autre motif (5.7%)
- ajustement (5.1%) pour suspension thérapeutique programmée, grossesse...
- décès du patient (4.8%)
- non observance (2.5%)
- simplification (2.5%)

Le plus souvent, l'arrêt de traitement a concerné les 2 produits de l'association (72%), moins souvent une seule molécule (28%, dont ABC dans 87.5% des cas). Les motifs d'arrêts de l'association diffèrent selon le statut des patients :

Lorsque l'arrêt a concerné les 2 molécules de l'association, 68.3% n'ont pas repris cette association sur la ligne de traitements suivante. Les motifs d'arrêts étaient différents selon la molécule : échec immuno-virologique le plus souvent pour le 3TC et intolérance pour l'ABC.

### **3. DONNEES ISSUES DE LA PREMIERE ANALYSE (rapport de résultats de décembre 2009)**

Le premier rapport de résultats de décembre 2009 (première analyse effectuée à partir de la base NADIS) comportait certaines informations complémentaires qui n'ont pas été réactualisées dans le rapport de février 2011).

Le mode de contamination était hétérosexuel pour près de la moitié des patients (44.5%), homosexuel pour 27.9%, toxicomanie IV pour 12.8%, bisexuel pour 5.3% et inconnu dans 4.7% des cas.

Les motifs de mise sous traitement étaient les suivants : 13.1% des patients étaient naïfs de tout ARV, 26.4% en échec immuno-virologique de la ligne de traitements précédente, 30.6% avaient eu un changement de traitement pour intolérance de la ligne de traitements précédente et 29.9% ont eu un changement de ligne de traitements pour un autre motif (notamment, un ajustement thérapeutique (27.3%), une simplification thérapeutique (21.3%), la décision du patient (19.3%) ou une non-observance (10.4%).

Chez les patients prétraités, au sein de la ligne de traitements antérieure, les associations de spécialités les plus fréquemment retrouvées étaient : 3TC+AZT+NVP (7.2%), 3TC+AZT+LPV+RTV (5.8%), 3TC+D4T+NVP (5.0%), 3TC+AZT+EFV (3.6%), 3TC+AZT+NFV (3.6%).

Pour les patients en échec immuno-virologique de la ligne de traitements précédente, 79.5% étaient sous trithérapie et 17.3% sous quadrithérapie ou plus. Les principales combinaisons de classes d'ARV étaient 2 INTI + 1 IP/Boosté (62.7%), 2 INTI + 1 INNTI (7.7%) et 3 INTI (6.8%). Les 3 principales combinaisons de spécialités étaient ABC+DDIO+LPV+RTV (9.5%), ABC+ATV+RTV+TDF (8.6%) et ABC+LPV+RTV+TDF (6.4%).

Pour les patients en intolérance de la ligne de traitements précédente, la quasi-totalité (94.9%) étaient sous trithérapie et les 3 principales combinaisons de classes d'ARV étaient : 2 INTI + 1 IP/Boosté (50.2%), 2INTI + 1 INNTI (26.7%) et 3 INTI (11.0%). Les 3 principales combinaisons de spécialités étaient ABC+3TC+NVP (14.5%), ABC+3TC+LPV+RTV (11.0%) et ABC+3TC+ATV+RTV (8.2%).

Le premier rapport précisait également que 442 patients (52.9%) avaient eu un génotypage du VIH : 23.8% des patients naïfs, 40.4% des patients en intolérance, 54.6% des patients ayant un autre motif d'arrêt et 80.5% des patients en échec immuno-virologique.

Cette analyse avait été réalisée pour la totalité des patients selon l'algorithme ANRS-AC11 (juillet 2008) : 16% des patients présentaient une résistance certaine à l'abacavir (7.2%) ou une résistance possible (8.8%). Seulement 1 patient naïf avait un virus résistant à l'abacavir. La recherche de l'allèle HLA-B\*5701 a été effectuée chez 7 patients seulement : cette recherche a été positive dans 2 cas et négative dans les 5 autres cas.

### **IV. CONCLUSION**

Chez les patients traités par abacavir et lamivudine, ce sont les associations fixes qui sont maintenant préférentiellement utilisées.

En termes d'évolution immuno-virologique, parmi l'ensemble des patients ayant initié un traitement par l'association ABC+3TC, 48.3% présentaient, à 1 an, une charge virale indétectable et 27.8% un taux de CD4 > 500/mm<sup>3</sup>.

Les taux importants de sujets perdus de vue et de données manquantes ne permettent pas de prendre en compte les résultats à plus long terme.

Par ailleurs, cette étude ne permet pas de vérifier si le dépistage de l'allèle HLA-B\*5701 a été effectivement réalisé avant de débiter un traitement contenant de l'abacavir (cette variable n'ayant pas été recueillie dans la base).

Aussi, au vu du taux important de sujets perdus de vue et de données manquantes sur les paramètres biologiques et immuno-virologiques, il n'a pas été possible de décrire précisément l'évolution immuno-virologique de ces patients en utilisant la base NADIS de 2003 à 2008.