

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29 octobre 2008

ZIAGEN 300 mg, comprimé pelliculé B/60

3610897 : 6 plaquette(s) thermoformée(s) PVC-Aluminium de 10 comprimé(s)

ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable FI 240 ml

3610905 : 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 240 ml avec fermeture de sécurité enfant avec pipette(s) doseuse(s) polypropylène

GLAXOSMITHKLINE

abacavir

Code ATC : J05AF06

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 8 juillet 1999 - Rectificatif du 29 février 2008

Sécurité Sociale et Collectivités

Motif de la demande : 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)

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 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. 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 (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

Posologie et mode d'administration

Rappel

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) :

Il est recommandé d'ajuster la posologie par tranche de poids pour les comprimés de Ziagen.

Enfants pesant au moins 30 kg : la posologie de l'adulte, de 300 mg deux fois par jour, devra être administrée.

Enfants pesant de 21 kg à 30 kg : un demi-comprimé de Ziagen le matin et un comprimé entier le soir.

Enfant pesant de 14 à 21 kg : un demi-comprimé de Ziagen deux fois par jour.

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

Ziagen est 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..RCP)

Réaction d'hypersensibilité (extrait RCP)

« Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez environ 5 % des patients traités par l'abacavir. Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital et ont parfois entraîné une évolution fatale, malgré la prise de précautions.

Des études ont montré que le portage de l'allèle HLA-B*5701 est associé à un risque significativement majoré de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. D'après les résultats de l'étude prospective CNA106030 (PREDICT-1), le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant de débiter le traitement, suivi de la non-prescription d'abacavir chez les patients porteurs de cet allèle, a réduit significativement l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir.

Dans des populations similaires à celles incluses dans l'étude PREDICT-1, il est estimé que 48% à 61% des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 développeraient une réaction d'hypersensibilité pendant leur traitement par l'abacavir, comparés à 0% à 4% des patients, non porteurs de cet allèle.

Ces résultats sont cohérents avec ceux des précédentes études rétrospectives.

Par conséquent, 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. L'abacavir ne doit pas être utilisé chez des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible, en tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance (voir rubrique 4.1 du RCP).

Chez tout patient traité par l'abacavir, le diagnostic clinique d'une suspicion de réaction d'hypersensibilité doit rester la base de toute décision clinique. Il est à noter que parmi les patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité cliniquement suspectée, certains ne portaient pas l'allèle HLA-B*5701. En conséquence, même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701, il est important d'interrompre définitivement le traitement par l'abacavir et de ne jamais réintroduire l'abacavir si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue sur la base de la situation clinique, du fait du risque de réaction grave, voire même fatale.

Un test épicutané a été utilisé en tant qu'outil de recherche dans l'étude PREDICT-1 mais n'a pas d'utilité dans la prise en charge clinique des patients. Par conséquent, il ne doit pas être utilisé en pratique clinique ».

Population cible pouvant bénéficier d'un traitement par abacavir

Indications d'utilisation (rappel)

Ziagen est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le VIH. 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. 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.

Place du produit dans la stratégie thérapeutique (rappel)

Les recommandations actuellement en vigueur pour la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIHⁱⁱ précisent qu'un traitement antirétroviral (ARV) doit être instauré chez les patients suivants :

- patients symptomatiques ou ayant moins de 200 lymphocytes CD4/mm³,
- patients asymptomatiques, dès que le taux de lymphocytes CD4 atteint 350/mm³ ;
- chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes CD4 supérieurs à 350/mm³, l'introduction d'un traitement antirétroviral peut s'envisager dans certaines circonstances (charge virale plasmatique élevée, baisse rapide des CD4, co-infection par le VHC ou le VHC...)

Il n'existe pas suffisamment de données permettant de recommander d'instaurer systématiquement un traitement antirétroviral chez des patients asymptomatiques ayant plus de 500 CD4/mm³.

En 2008, pour un premier traitement, il convient de recourir à une association de trois antirétroviraux (trithérapie), en faisant appel à l'un des schémas suivants :

- deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un inhibiteur de protéase (IP) potentialisé par le ritonavir (IP/r) ;
- deux INTI + un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Estimation de la population cible

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place dans la stratégie thérapeutique d'une part et des données disponibles d'autre part, la population cible a été estimée sur la base d'une estimation du nombre de personnes séropositives prises en charge et sous traitement antirétroviral en 2006. A été soustraite de cette population, celle des porteurs de

l'allèle HLA-B*5701. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2007. Les estimations ont été arrondies à la centaine près.

Le nombre de personnes séropositives en France à fin 2005 a été estimé à 134 000 [100 000 à 170 000].ⁱⁱⁱ En 2007, il est estimé à 140 000.^{iv} On estime qu'environ 30% des personnes séropositives vivant en France ne sont pas au courant de leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge.^v On peut dès lors estimer à 98 000 le nombre de séropositifs diagnostiqués en 2007. Il est cependant probable qu'une fraction de ces 98 000 séropositifs ne réponde pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux (ARV). Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement ARV mais qu'elles ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas bénéficier de traitement.

Le nombre de personnes infectées par le VIH prises en charge début 2005 est estimé à 88 000ⁱⁱ. Ce nombre a augmenté de 2.8% entre 2004 et 2005. En supposant que ce nombre continue d'augmenter au même rythme de 2.8% par an, on estime à 93 000 le nombre de séropositifs pris en charge en 2007.

Parmi les séropositifs pris en charge en 2006, 82,8% recevaient un traitement par ARV, 11,3% n'en recevaient pas et 5,9% en avaient reçu un précédemment mais l'avaient arrêté. En conséquence, on peut estimer à 77 000 le nombre de patients traités en 2007.

Selon une étude, observationnelle, multicentrique et hospitalière^{vi} incluant un échantillon représentatif de la population porteuse du VIH en France, la fréquence globale de HLA B*5701 dans cette population serait de 5,32% (IC 95% : 4,48 -6,30). En appliquant cette prévalence au nombre de patients sous ARV, on arrive à un nombre de 4100 patients. Ces patients ne doivent *a priori* pas être mis sous abacavir. On déduira dès lors ces patients de la population de séropositifs sous ARV, pour arriver à une population cible de **72 900** personnes pouvant bénéficier d'un traitement par abacavir en 2007.

Tendances futures

Il est probable que cette population augmente aux cours des prochaines années pour deux raisons :

- le nombre total de séropositifs augmente car la mortalité des patients séropositifs diminue en raison des progrès thérapeutique et ne « compense » pas l'incidence des nouvelles infections.
- on peut s'attendre à une augmentation du nombre de patients séropositifs traités dans la mesure où réduire la proportion des séropositifs non diagnostiqués par un meilleur ciblage du dépistage est un des objectifs de la loi de Santé Publique^{vii}.

Le service médical rendu par ces spécialités est important.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur les listes Sécurité sociale et collectivités selon les nouvelles conditions de prescription.

Conditionnement : ils sont adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %

ⁱ Rapport européen public d'évaluation (EPAR) Ziagen. Londres : EMEA 2008. Disponible sur <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Ziagen/H-252-PI-fr.pdf> (consulté le 16/10/2008).

ⁱⁱ Yeni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2008. Recommandations du groupe d'experts. Paris: Ministère de la Santé Ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative 2008. Disponible sur

<http://www.sante.gouv.fr/> (consulté le 20/09/2008).

- iii Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France – 10 ans de surveillance, 1996-2005. Mars 2007. Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2007/10ans_vih/index.html (consulté le 20/09/2008).
- iv UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008. Geneva: UNAIDS, 2008. Disponible sur http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp (consulté le 1/10/2008).
- v Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.
- vi Molina JM, Pialoux G, Raffi F, Force G, Girard PM, Verdon R, et al. A prospective epidemiological study to determine the prevalence of HLA-B* 5701 in French HIV-1 infected patients: EPI study. 11th European AIDS conference, 24-27 october 2007. Madrid.
- vii Ministère de la Santé. Indicateurs de suivi de l'atteinte des 100 objectifs du rapport annexé à la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/losp/rapport_indicateurs_drees.pdf (consulté le 16/10/2009).