

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 avril 2011

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans par arrêté du 27 décembre 2004 (JO du 7 janvier 2005)

TRIZIVIR, comprimé pelliculé
60 comprimés en plaquette (CIP : 361 092-8)

ViiV healthcare SAS

Zidovudine 300 mg, lamivudine 150 mg, abacavir 300 mg

Code ATC : J05AR04 (Antiviraux pour le traitement des infections VIH / associations)

Liste I
Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 28 décembre 2000 – rectificatif 29 novembre 2010

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

Indication

« TRIZIVIR est indiqué dans le traitement des patients adultes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Cette association fixe remplace les trois substances actives (abacavir, lamivudine et zidovudine) utilisées séparément aux mêmes dosages. Il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine pendant les 6 à 8 premières semaines de traitement.

Le choix de cette association fixe devrait être basé non seulement sur des critères potentiels d'adhésion au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.

La démonstration du bénéfice de TRIZIVIR est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients à un stade non avancé de la maladie, n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux. Chez les patients avec une charge virale élevée (supérieure à 100 000 copies/ml), le choix de ce traitement doit faire l'objet d'une attention particulière.

Avant de débuter 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 Trizivir"). 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

Chez l'adulte (≥ 18 ans) : la posologie recommandée de TRIZIVIR est d'un comprimé deux fois par jour.

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

Si une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des substances actives de TRIZIVIR est nécessaire, chaque substance active (abacavir, lamivudine et zidovudine) est disponible séparément (Cf. RCP).

Mises en garde : notamment,

Il est recommandé d'administrer séparément l'abacavir, la lamivudine et la zidovudine chez les patients ayant une atteinte de la fonction rénale (clairance de la créatinine $\leq$ à 50 ml/min), en se référant au résumé des caractéristiques de chacun des médicaments. TRIZIVIR ne doit pas être administré chez les patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal.

Un ajustement posologique de la zidovudine peut se révéler nécessaire chez les patients ayant un taux d'hémoglobine < 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou un taux de neutrophiles $< 1,0 \times 10^9/l$ (Cf. RCP). Dans ces conditions, l'administration séparée de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée ;

Quel que soit leur statut HLA-B*5701, les patients chez qui une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée au cours du traitement DOIVENT immédiatement arrêter leur traitement par Trizivir.

Trizivir, ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (ex. : Ziagen), ne doit jamais être réadministré chez les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité.

Données de prescription :

- Données IMS : ces spécialités ont fait l'objet d'un très faible nombre de prescriptions qui ne permet pas l'analyse qualitative des données.
- Base de données Hospitalière Française sur l'infection à VIH1 (French Hospital Database on HIV /FHDH)
D'après les données disponibles pour l'année 2008, environ 4% des patients naïfs et prétraités sous traitement antirétroviral recevaient une trithérapie comportant 3 INTI dont 0,3% chez les patients naïfs de traitement.

Actualisation des données cliniques

Le laboratoire a fourni de nouvelles données d'efficacité et de sécurité d'emploi de TRIZIVIR chez les patients naïfs de traitement et prétraités dans le cadre de l'administration de l'association fixe TRIZIVIR.

Cependant TRIZIVIR n'est plus recommandé en premier traitement antirétroviral (patients naïfs de traitement)².

Par ailleurs :

- la simplification d'une première trithérapie efficace avec un IP par une association de 3 INTI n'est pas recommandée².
- les stratégies visant à privilégier l'usage d'antirétroviraux dits « neuro-actifs »³ apportent un bénéfice supplémentaire sur le plan virologique mais n'ont pas encore fait preuve de leur efficacité en termes de bénéfice cognitif (d'après le rapport 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, sous la direction du Professeur Patrick YENI²).

En conséquence, seules peuvent être prises en compte les données entrant dans le cadre des recommandations 2010 sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH², chez les patients adultes prétraités en échec virologique.

Les données fournies par le laboratoire dans ce contexte concernent 1 étude de cohorte chez des patients lourdement prétraités en cas de multi résistance⁴ publiée en 2005.

Cette étude n'est pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent de la Commission du 29 octobre 2008.

Aucune étude récente n'a été fournie par le laboratoire.

Tolérance

« Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement de l'infection par le VIH avec l'abacavir, la zidovudine et la lamivudine, pris séparément ou en association. Les effets indésirables associés à ces molécules sont donc attendus (cf. RCP) ».

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

² Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr).

³ la lamivudine et la zidovudine diffusent dans le liquide céphalo-rachidien : cf. RCP

⁴ Latham V. et al. Adherence to trizivir and tenofovir as a simplified salvage regimen is associated with suppression of viraemia and a decreased cholesterol. JAC 2005 Jul;56(1):186-9. Epub 2005 May 23.

L'analyse globale des données de tolérance à travers les différentes études⁵ et les données de pharmacovigilance⁶ présentées par la firme ne modifie pas le profil de sécurité d'emploi connu de TRIZIVIR, en particulier le risque de réaction d'hypersensibilité liée à l'abacavir (cf. Avis CT)⁷.

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

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 dans des situations particulières.

Place dans la stratégie thérapeutique :

TRIZIVIR ne doit plus être choisi en première intention. En effet par rapport aux associations préférentiellement recommandées de 2INTI+IP et 2INTI+INNTI, sa puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée et son utilisation justifie une surveillance virologique rapprochée.

- Chez les patients prétraités, cette spécialité garde un intérêt chez les patients en échec virologique dans des populations limitées.

En effet le bénéfice de cette association de nucléosides dépendra de la nature et de la durée du traitement antérieur qui a pu être à l'origine de la sélection de souches mutantes du VIH-1 présentant une résistance croisée à l'abacavir, la lamivudine ou la zidovudine.

Le choix de cette association sera fondé sur l'efficacité attendue et le risque lié à la prise de ces trois analogues nucléosidiques (après vérification de l'absence de l'allèle HLA B*5701).

⁵ The DAD study Group. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. N England JMed 2007 ; 356:1723-35

⁶ PSURs (2005 - 2008) rapports internationaux périodiques relatifs aux réactions d'hypersensibilité et au risque cardiovasculaire

⁷ 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).

- En cas de co-prescription d'un traitement antituberculeux , TRIZIVIR peut être une alternative aux associations recommandées (après vérification de l'absence de l'allèle HLA B*5701). En effet la rifampicine est un puissant inducteur enzymatique diminuant les concentrations plasmatiques des IP et des INNTI.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le service médical rendu par cette spécialité reste important.

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

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 100 %