

AVIS DE LA COMMISSION

21 mars 2001

TRIZIVIR 300/150/300 mg, comprimés pelliculés
(B/60)

Laboratoire GLAXOWELLCOME

Zidovudine
Lamivudine
Abacavir

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM centralisée : 28 décembre 2000

Motif de la demande : inscription Collectivités

I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Principes actifs :

Zidovudine
Lamivudine
Abacavir

Originalité :

Il s'agit de la première association fixe sous forme de comprimé composé de 3 analogues nucléosidiques : zidovudine à la dose de 300 mg (exploitée dans la spécialité RETROVIR), lamivudine à la dose de 150 mg (exploitée dans la spécialité EPIVIR) et abacavir (exploitée dans la spécialité ZIAGEN) à la dose de 300 mg.

Pharmacocinétique :

Une bioéquivalence a été démontrée entre TRIZIVIR et la co-administration abacavir 300 mg comprimé – lamivudine 150 mg comprimé – zidovudine 300 mg comprimé.

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 un critère d'adhésion potentiel au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et sur le risque lié à 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 (> 100 000 copies/ml), le choix de ce traitement doit faire l'objet d'une attention particulière.

Posologie :

La prescription doit être faite par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

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.

Insuffisance rénale, Insuffisance hépatique et Personnes âgées : se référer au résumé des caractéristiques du produit.

Ajustement posologique recommandé chez les patients ayant une mauvaise tolérance hématologique : 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 < $1,0 \times 10^9$.

Comme l'ajustement posologique de TRIZIVIR n'est pas possible, l'administration séparée de l'abacavir, de la lamivudine et de la zidovudine est recommandée, en se référant au résumé des caractéristiques de chacun de ces médicaments.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC (2000)

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
F	:	Inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides
30	:	Associations

Classement dans la nomenclature ACP

J	:	Antiinfectieux
C5	:	Sida
P1	:	Antirétroviraux
P1-1	:	Nucléosides et dérivés
J	:	Antiinfectieux
C3	:	Infections virales
P1	:	Antiviraux
P1-1	:	Antiviraux indiqués principalement dans le traitement des infections liées au VIH
P1-1-1	:	Antirétroviraux
a)	:	Nucléosidiques et dérivés

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique (inhibiteurs nucléosidiques)

- RETROVIR (zidovudine)
- EPIVIR (lamivudine)

- ZIAGEN (abacavir)
- COMBIVIR (zidovudine et lamivudine)

Médicaments à même visée thérapeutique

Antirétroviraux : inhibiteurs nucléosidiques, inhibiteurs non nucléosidiques et inhibiteurs de protéase.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Les données d'efficacité et de tolérance versées ne correspondent pas à des données directes relatives à la spécialité TRIZIVIR mais à celles d'association des trois principes actifs (abacavir, lamivudine et zidovudine) pris séparément ou à celles de l'association zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) et abacavir.

Efficacité

1. Chez le patient naïf

Deux études ont été réalisées :

1.1. L'association abacavir-lamivudine-zidovudine a été comparée à l'association lamivudine-zidovudine, chez 173 patients. La proportion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml), à 48 semaines, est de 61% pour la trithérapie versus 6% pour la bithérapie.

1.2. Une autre étude incluant 562 patients, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, l'association Combivir-abacavir a montré un effet antiviral équivalent à celui de l'association Combivir-indinavir :

- à 24 semaines : le pourcentage de patients dont la charge virale < 400 copies/ml est de 66% versus 65%
- à 48 semaines :
 - en raison du pourcentage élevé de sortie d'essai (42% des patients), aucune conclusion ne peut être affirmée quant à l'équivalence de ces deux associations, bien qu'un effet antiviral similaire ait été observée (pourcentage de patients dont la charge virale < 400 copies/ml : 47% versus 49%).
 - dans le sous-groupe des patients ayant une charge virale initiale > 100 000 copies/ml, les résultats ont été en faveur de l'association contenant de l'indinavir (charge virale < 400 copies/ml : 46% versus 55%).

2. Chez le patient prétraité

Deux études (185 et 52 patients) ont été conduites chez des patients prétraités par une bithérapie : lamivudine et zidovudine. L'abacavir ou un placebo ont été ajoutés au traitement initial.

L'efficacité de l'adjonction de l'abacavir a été démontrée à 48 semaines (dans l'essai incluant 185 patients, pourcentage de patients dont la charge virale < 400 copies/ml : 25% dans le groupe abacavir versus 5% dans le groupe placebo).

Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'utilisation de TRIZIVIR chez les patients lourdement prétraités, chez les patients en échec des autres traitements, ni chez les patients à un stade avancé de la maladie (taux de CD4 < 50/mm³).

Tolérance

Des effets indésirables ont été rapportés lors du traitement avec l'abacavir, la zidovudine et la lamivudine, pris séparément ou en association, chez au moins 5% des malades : nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, fièvre, léthargie, fatigue, douleurs ou crampes abdominales, troubles musculaires, toux, éruptions cutanées, malaise et anorexie.

Des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir ont été observées chez environ 4% des patients, généralement durant les 6 premières semaines de traitement.

Les symptômes fréquemment observés sont une fièvre, une éruption cutanée, des vomissements, une diarrhée, des douleurs abdominales, une fatigue sévère ou une sensation de malaise général. Les réactions d'hypersensibilité peuvent s'accompagner de symptômes respiratoires (dyspnée, pharyngite ou toux).

En cas de survenue de réactions d'hypersensibilité, l'abacavir doit être immédiatement arrêté et ne pas être réintroduit.

Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en cause le pronostic vital.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité/effets indésirables chez des patients à un stade non avancé de la maladie ou n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux est important.

Cette spécialité est un traitement de première intention.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

Par rapport à une administration simultanée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine ou d'abacavir et de COMBIVIR (zidovudine/lamivudine), TRIZIVIR, association fixe de ces trois principes actifs, présente les caractéristiques suivantes :

- une efficacité et une tolérance du même ordre
- une simplification du traitement, deux comprimés par jour, facilitant l'observance.

En conséquence, TRIZIVIR représente une amélioration du service médical rendu mineure (niveau IV), principalement chez les patients adultes à un stade non avancé de la maladie ou n'ayant jamais ou peu reçu d'antirétroviraux, et ayant répondu favorablement à la prise séparée des trois principes actifs.

Stratégie thérapeutique recommandée

Compte tenu du risque lié à l'utilisation de ces trois molécules et notamment aux réactions d'hypersensibilité liées à l'abacavir (cf. Communiqué de l'AFSSAPS), il est recommandé de démarrer le traitement par la prise séparée d'abacavir, de lamivudine et de zidovudine. La spécialité TRIZIVIR ne peut être utilisée que 6 à 8 semaines après le démarrage du traitement.

Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ mise à jour 2000 du rapport 1999 (Initiation d'un traitement antirétroviral - Gestion médicale d'un traitement virologiquement efficace - Recommandations en cas d'échec virologique)

La sévérité des effets indésirables concernant l'abacavir (ZIAGEN), réactions d'hypersensibilité et manifestations respiratoires, ont motivé la diffusion d'un Communiqué de presse de l'AFSSAPS, le 11 août 2000.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

Le conditionnement est adapté.