

AVIS DE LA COMMISSION

10 décembre 2003

TRIZIVIR, comprimé pelliculé
B/60

Laboratoires GlaxoSmithKline

Zidovudine 300 mg, lamivudine 150 mg, abacavir 300 mg

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle (15 mai 2003)

Renouvellement non restreint

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 28 décembre 2000, 27 juin 2001, 25 juillet 2002,
19 mars 2003

Inscrit aux collectivités par arrêté du 3 mars 2001 (JO du 16 mai 2001)

Motif de la demande : inscription Sécurité Sociale

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principes actifs

Zidovudine, lamivudine, abacavir

1.2. Originalité

Association fixe de trois inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

1.3. 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.

1.4. 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 : Aucun ajustement posologique d'abacavir n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Les concentrations de lamivudine et de zidovudine sont augmentées en raison d'une diminution de leur clairance et une adaptation posologique de ces médicaments peut être nécessaire. Il est donc 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.

Insuffisance hépatique : Trizivir est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Personnes âgées : Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée sur une éventuelle altération de la fonction rénale et des modifications des paramètres hématologiques, liées à l'âge.

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 inférieur à 9 g/dl (5,59 mmol/l) ou un taux de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/l$. 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.

1.5. Propriétés pharmacodynamiques

L'abacavir, la lamivudine et la zidovudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et puissants inhibiteurs sélectifs des virus VIH-1 et VIH-2.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2002-1)

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 (inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosides)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Trithérapies associant les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse suivant :

Association fixe zidovudine/lamivudine (300 mg/150 mg)		Combivir	1 cp x 2/j
zidovudine (ZDV)	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	
abacavir (ABC)	Ziagen	1 cp à 300 mg x 2/j	
ténofovir disoproxil (TNV)	Viread	1 cp à 300 mg x 1/j	

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Trithérapies d'antirétroviraux :

- 2 IN + 1 IP
- 2 IN + 1 INN
- 3 IN

IN	Inhibiteur nucléosidiques de la transcriptase inverse
INN	Inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse
IP	Inhibiteur de protéase

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

3.1.1 Patients naï fs 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/mm³.

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

Le critère principal de jugement choisi 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/mm³ dans le groupe ABC/COM et de 299 cellules/mm³ dans le groupe IDV/COM.

Les médianes des taux plasmatiques ARN HIV-1 étaient respectivement de 4,78 log₁₀ copies/ml et de 4,82 log₁₀ 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

Critères de jugement	ABC/COM (n=164)	IDV/COM (n=165)	Différence (IC 95%)
Charge virale < 400 copies/ml 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 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

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

35/164 patients (21%) ont arrêté le traitement prématurément dans le groupe ABC/COM et 62/165 patients (38%) dans le groupe IDV/COM. 17 patients (10%) ont arrêté le traitement pour effets indésirables dans le groupe ABC/COM et 23 patients (14%) 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 présenté 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.

L'étude ACTG5095 multicentrique, randomisée, double-aveugle a comparé trois thérapies antirétrovirales chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement antirétroviral.

- deux trithérapies,
 - association fixe zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/abacavir (ABC) 2x/j + placebo
 - association fixe ZDV/3TC 2x/j + Efavirenz (EFV) 600 mg 1x/j + placebo
- et une quadrithérapie associant ZDV/3TC/ABC 2x/j + EFV 600 mg 1x/j + placebo.

Chaque traitement comportait la prise de 7 comprimés par jour.

A l'inclusion, les patients avaient une charge virale supérieure ou égale à 400 copies/ml. La randomisation a été stratifiée sur la valeur de l'ARN VIH-1 à l'inclusion (< 100 000 ; 100 000 copies/ml).

En cas d'intolérance au traitement, la substitution d'un antirétroviral par un autre antirétroviral de même classe pharmacothérapeutique était autorisée en cours d'étude.

Le critère principal de jugement était le délai de survenue du premier échec virologique défini par une charge virale ≥ 200 copies/ml à partir de la 16^{ème} semaine de traitement. L'arrêt prématuré de l'étude était planifié en cas de supériorité d'une des trois thérapies.

Après une médiane de suivi de 32 semaines, l'analyse intermédiaire des échecs virologiques et de leurs délais de survenue a montré que la trithérapie ZDV/3TC/ABC était inférieure aux deux autres thérapies.

Au vu de ces résultats, le comité indépendant de revue des dossiers a décidé en février 2003 d'arrêter prématurément le bras ZDV/3TC/ABC de l'étude et de comparer les données du bras ZDV/3TC/ABC aux données groupées des deux autres bras.

Au moment de l'analyse, 1136 patients sur 1147 patients évaluable avaient débuté le traitement randomisé ; 34 patients (9%) du groupe ZDV/3TC/ABC et 57 patients (8%) du groupe réunissant les deux autres bras ont arrêté le traitement.

Le taux de CD4 moyen était de $238/\text{mm}^3$ dans le groupe ZDV/3TC/ABC et de $241/\text{mm}^3$ dans le groupe réunissant les données des deux autres bras. Dans les deux groupes, la charge virale moyenne était de $4.9 \log_{10}$ copies/ml et 42% des patients avaient une charge virale $\geq 100\,000$ copies/ml.

167 patients étaient en échec virologique : 82 (21%) dans le bras ZDV/3TC/ABC et 85 (10%) dans le bras des données groupées. A 48 semaines, le délai de survenue de ces échecs a été plus court dans le bras ZDV/3TC/ABC et dans les deux strates (charge virale $< 100\,000$ copies/ml, $\geq 100\,000$ copies/ml).

conclusion

L'étude, débutée en mars 2001, est en cours. L'analyse comparative des 3 bras permettra de clarifier le rôle éventuel de la quadrithérapie dans l'efficacité supérieure du bras des données groupées.

Il faut noter que 74% des patients sous AZT/3TC/ABC ont eu une charge virale inférieure à 200 copies/ml à 48 semaines versus 89% dans le bras des données groupées.

La méthodologie double-aveugle double-placebo ne permet pas d'évaluer le retentissement sur l'efficacité clinique d'une meilleure observance attendue avec l'association fixe AZT/3TC/ABC.

Le critère d'échec virologique choisi n'est pas le critère habituellement utilisé.

3.1.2 Patients pré-traités - simplification de trithérapies antirétrovirales

L'étude prospective suisse (M. Opravil) de supériorité, ouverte, randomisée, a évalué l'efficacité et la tolérance d'une trithérapie antirétrovirale comportant un IP versus un traitement simplifié associant abacavir (300 mg) et lamivudine-zidovudine (150mg/300mg), deux fois par jour chez des patients infectés par le VIH.

Les patients inclus étaient traités par une trithérapie antirétrovirale associant deux NRTI et un IP et avaient une charge virale inférieure à 400 copies/ml depuis plus de six mois. Ces patients ne présentaient pas la mutation de la transcriptase reverse du codon 215.

La randomisation était stratifiée sur la durée antérieure de non détectabilité de la charge virale à l'inclusion (≤ 9 mois ou > 9 mois).

A l'inclusion, la charge virale des patients était inférieure à 50 copies/ml.

La thérapie antirétrovirale antérieure a été poursuivie chez 79 patients ; le traitement antirétroviral antérieur a été substitué par la trithérapie nucléosidique chez 84 patients. Ce régime a été remplacé par la triple association abacavir-lamivudine-zidovudine neuf mois

avant la fin de l'étude. L'IP le plus prescrit dans le groupe trithérapie maintenu était l'indinavir (52%).

Un changement thérapeutique était possible chez les patients intolérants au traitement et chez les patients en échec virologique.

Le critère principal était le nombre de patients en échec virologique (charge virale supérieure à 400 copies/ml à 2 mesures successives) à 84 semaines.

La durée médiane de traitement antirétroviral (ART) a été de 27 mois dans le groupe trithérapie antérieure et de 21 mois dans le groupe ZDV/3TC/ABC. Les temps médians d'exposition aux IP ont été respectivement de 20 et 18 mois. A l'inclusion, les IN les plus prescrits ont été zidovudine et stavudine.

Les médianes des taux de lymphocytes T CD4 étaient de 513/mm³ et 512/mm³.

Résultats : Analyse en intention de traiter (patients randomisés, ayant pris au moins une dose de traitement).

Critère de jugement	Maintien Trithérapie N=79	ZDV/3TC/ABC N=84	p
Charge virale > 400 copies/ml (%)	5 (6)	13 (15)	ns
Echec du traitement (%)	25 (32)	22 (26)	ns
Arrêt prématuré du traitement	23	9	s
EI *	16	6	s
Arrêt du traitement/perdu de vue	12	5	-
Décès	0	1	-
Echec virologique**	2	12	s
Echec virologique à J0	0	1	-

Echec du traitement = échec virologique, changement de traitement, patient perdu de vue

* Effet indésirable ayant entraîné un changement thérapeutique (d'au moins un antirétroviral)

** échec virologique survenu sous traitement randomisé

9 des 13 patients en échec virologique dans le groupe ZDV/3TC/ABC avaient reçu antérieurement une mono ou une bithérapie comprenant la zidovudine. 7 de ces patients ont reçu un nouveau régime comprenant un IP.

Les arrêts prématurés de traitement pour effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe maintien de la trithérapie antérieure (16 patients) que dans le groupe substitution (6 patients), principalement pour intolérance digestive et lipodystrophie.

65 effets indésirables liés au traitement ont été rapportés chez 34 patients du groupe maintien de la trithérapie et 66 effets indésirables liés au traitement chez 38 patients du groupe ZDV/3TC/ABC.

Les dosages du cholestérol total et des triglycérides non à jeun ont montré une diminution de la médiane des cholestérolémies (-35 mg/dl) et de la médiane des triglycéridémies (-43 mg/dl) dans le groupe ZDV/3TC/ABC. Les valeurs à l'inclusion étaient respectivement de 214 mg/dl et de 157 mg/dl.

conclusion

L'analyse en intention de traiter ne montre pas de différence sur les échecs au traitement entre les deux trithérapies. Il faut remarquer que les échecs virologiques sous traitement randomisé ont été plus fréquents dans le groupe traitement simplifié que dans le groupe traitement maintenu (14% versus 2.5%) ; les arrêts de traitement pour effets indésirables ont été plus fréquents dans le groupe maintenu que dans le groupe AZT/3TC/ABC (16 patients versus 6 patients).

L'étude AZL30002 multicentrique de non-infériorité, ouverte, randomisée compare l'efficacité et la tolérance de l'association fixe Trizivir versus le maintien d'une trithérapie antirétrovirale antérieure.

Les patients étaient traités par l'association de deux inhibiteurs de la transcriptase inverse (IN) et un inhibiteur de protéase (IP), trois IN ou de deux IN et un INN depuis au moins 24 semaines avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml depuis l'initiation du traitement et une charge virale < 50 copies/ml dans les 14 jours précédant l'inclusion dans l'étude.

Un changement thérapeutique était possible chez les patients intolérants au traitement et chez les patients en échec virologique (charge virale ≥ 400 copies/ml à 2 mesures consécutives).

219 patients ont été randomisés : Trizivir (n=111), maintien de la trithérapie (n=108).

Le critère principal de l'étude était l'échec au traitement défini par une charge virale > 400 copies/ml à 2 mesures successives ou l'arrêt prématuré du traitement à 48 semaines.

La durée médiane du dernier traitement antirétroviral (ART) a été plus longue dans le groupe Trizivir; les temps médians d'exposition ont été de 27 mois versus 24 mois dans le groupe maintien de la trithérapie.

La plupart des patients avaient débuté leur traitement antirétroviral par deux IN et un IP (62 % dans le groupe Trizivir, 63% dans le groupe maintien de la trithérapie) ; l'association Combivir/indinavir a été la plus fréquente (21%). 19% des patients étaient traités par l'association de deux IN et d'un INN et 17% par l'association de trois IN dans les deux groupes.

A l'inclusion, la médiane du taux de CD4 était de 482/mm³ dans le groupe Trizivir et de 504 dans le groupe maintien de la trithérapie.

Résultats

Critère de jugement nombre de patients (%)	Trizivir n=106	Maintien Trithérapie n=103	Différence (IC 95%)
Echec du traitement	23 (21,6)	23 (22,3)	1,2 (-10,1 - 12,5)
Arrêt du traitement	21 (20)	22 (21)	-
Effets indésirables†	16 (15)	16 (16)	-
Charge virale < 50 copies/ml	79 (75) 74/79* (94)	71 (69) 66/73* (90)	- -

Borne d'équivalence 15%

ITT patients ayant reçu au moins une dose de traitement ; les données manquantes sont considérées comme des échecs

* sous traitement: patients sous traitement randomisé, hors violations majeures

† Arrêt de traitement pour effet indésirable

La variation médiane du nombre de lymphocytes T CD4 a été de +26 cellules/mm³ dans les deux groupes.

20% des patients ont arrêté prématurément le traitement dans le groupe Trizivir, 21% dans le groupe maintien de la trithérapie. Les pourcentages d'arrêts de traitement pour effets indésirables ont été respectivement de 15% et de 16%.

Des effets indésirables liés au traitement ont été observés chez 35% des patients sous Trizivir et 29% lors du maintien de la trithérapie antérieure, principalement : malaise et fatigue (10%), réaction d'hypersensibilité (10%), nausées et vomissements (6%), diarrhée (5%) sous Trizivir ; lipodystrophie (9%), diarrhée (7%) lors du maintien de la trithérapie antérieure.

Les effets indésirables les plus fréquents limitant le traitement ont été des réactions d'hypersensibilité sous Trizivir, des manifestations de lipodystrophie et des événements gastro-intestinaux lors du maintien de la trithérapie.

La mesure de l'observance par un questionnaire d'autoévaluation (24 items) n'a pas montré de différence entre les deux groupes.

Conclusion

L'analyse de cette étude ouverte montre que l'efficacité du traitement par Trizivir n'a pas été inférieure à celle du maintien d'une trithérapie antérieure comportant un inhibiteur de protéase.

3.2. Tolérance

3.2.1 Réaction d'hypersensibilité

Lors de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché, la prescription et la dispensation des spécialités contenant de l'abacavir (Ziagen et Trizivir) avaient été restreintes à l'hôpital en raison des effets indésirables et notamment de réactions d'hypersensibilité.

La sortie de la réserve hospitalière vers un statut de prescription initiale hospitalière annuelle s'est accompagnée d'une évaluation des effets indésirables observés sur des périodes de 6 mois. Une information adaptée a été mise en place comportant une mise en garde des patients et de l'ensemble des professionnels de santé sur le risque de 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 avaient parfois entraîné une évolution fatale.

Ces réactions d'hypersensibilité survenant habituellement au cours des 6 premières semaines de traitement sont caractérisées par la survenue de 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, des troubles gastro-intestinaux, léthargie ou malaise, troubles ostéo-musculaires.

Ce risque de survenue d'un syndrome d'hypersensibilité impose une vigilance particulière de cette association, qui doit être de préférence prescrite sous la forme de l'association Combivir/Ziagen en début de traitement pour la surveillance de la tolérance immédiate.

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, effet indésirable principalement rapporté avec cet antirétroviral.

On note au fur et à mesure des rapports périodiques de sécurité plutôt une tendance à la baisse du nombre de notifications de cas d'HSR et un nombre de décès potentiellement liés très faible (en majorité dus 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 survenu à la réintroduction (%)	11 (10%)	9 (9%)	9 (9%)
Décès possiblement associés (%)	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)

3.2.2 Etude post-AMM chez des patients naïfs

L'étude ESS40002 ouverte, randomisée a évalué l'évolution des paramètres lipidiques au cours de traitement associant Combivir/abacavir (COM/ABC), Combivir/nelfinavir (COM/NFV) ou stavudine/lamivudine/nelfinavir (d4T/3TC/NFV) chez des patients infectés par le VIH, naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale entre 1000 et 200 000 copies/ml et un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 50/mm³ à l'inclusion.

Le critère principal de jugement était la variation par rapport à l'inclusion du LDL-cholestérol à jeun après 96 semaines de traitement.

261 patients ont été randomisés. 49 % des patients ont arrêté prématurément l'étude.

Les moyennes des taux de LDL cholestérol ont augmenté dans les groupes COM/NFV et d4T/3TC/NFV par rapport à l'inclusion ; 99 à 119 mg/dl sous COM/NFV, 100 à 129 mg/dl sous d4T/3TC/NFV. Un pourcentage plus important de patients ont eu des valeurs hors normes de LDL cholestérol dans ces deux groupes : respectivement 43% et 41% ont un taux de LDL cholestérol > 130 mg/dl (8% sous COM/ABC) ; 14 et 13 % ont un taux de LDL > 160 mg/dl (0% sous COM/ABC).

L'analyse des réponses en termes de charge virale < 400 copies/ml, < 50 copies/ml et de variation des CD4 n'a pas montré de différence entre les deux groupes à 96 semaines.

3.3. Conclusion

L'observance est un des facteurs essentiels du succès d'un traitement antirétroviral ; à ce titre, la commodité d'emploi du Trizivir, qui facilite la vie du patient infecté par le VIH, mérite d'être soulignée. D'autres trithérapies présentent une efficacité immuno-virologique intrinsèque supérieure. La qualité de l'observance rencontrée avec la prise de Trizivir pourrait dans une certaine mesure compenser cette différence d'efficacité virologique.

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.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'affection concernée par cette spécialité 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 cette spécialité est élevé chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et dont la charge virale n'est pas supérieure à 100 000 copies/ml.

Ce rapport peut apparaître élevé lors de simplifications thérapeutiques chez des patients dont la charge virale est indétectable sous trithérapie comportant un inhibiteur de protéase.

Il existe des alternatives médicamenteuses à cette spécialité.

Le niveau de Service Médical Rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

En améliorant la qualité de vie des patients par sa commodité d'emploi, l'association fixe TRIZIVIR apporte une amélioration du service médical rendu de niveau IV chez certains patients naïfs de traitement et lors de simplifications thérapeutiques chez des patients pré-traités dont la charge virale est indétectable sous trithérapie comportant un inhibiteur de protéase.

Le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose une vigilance particulière de cette association.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Il est recommandé de débiter un traitement antirétroviral dans les situations suivantes :

- chez les patients ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³ ou présentant une infection opportuniste majeure, une autre affection de la catégorie C de la classification CDC 1993, ou des symptômes marqués ou récidivants de la catégorie B de la classification CDC.
- chez les patients asymptomatiques ayant un nombre de lymphocytes T CD4 inférieur ou égal à 350/mm³ et supérieur à 200/mm³. Le choix du moment optimal doit être individualisé pour chaque patient en tenant compte notamment de la pente de décroissance des lymphocytes T CD4, du niveau de charge virale plasmatique (en particulier lorsqu'elle est supérieure à 100 000 copies/ml), des traitements éventuellement associés, de la disponibilité du patient à entreprendre le traitement et de son adhésion prévisible.

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable en 3 à 6 mois. Cela suppose d'utiliser un traitement suffisamment puissant, ce qui est rendu possible par l'association d'au moins trois médicaments.

Le choix du traitement doit tenir compte non seulement de son efficacité antirétrovirale intrinsèque mais également du nombre de prises et du nombre d'unités par prise, par rapport au rythme de vie du patient, de la possibilité d'effets indésirables graves particuliers, de la tolérance quotidienne, et de la possibilité d'interactions pharmacocinétiques importantes.

Les échecs d'un premier traitement résultant le plus souvent de défauts d'observance, il faut privilégier en première ligne des traitements puissants dont l'observance est simple. La

nature du premier traitement peut cependant être plus ou moins rapidement modifiée en cas de mauvaise tolérance et/ou observance.

Chez les patients pris en charge à un stade avancé de la maladie (SIDA, CD4 inférieur à 200/mm³ et/ou charge virale plasmatique supérieure à 100 000 copies/ml), il est recommandé de commencer une trithérapie comportant un IP (associé à du ritonavir faible dose), voire de proposer une quadrithérapie initiale.

Chez les patients asymptomatiques avec des CD4 supérieurs à 200/mm³, plusieurs options thérapeutiques sont possibles :

- association de 2 IN + 1 IP,
- association de 2 IN + 1 INN,
- association de 3 IN.

Il convient de tenir compte de situations cliniques particulières au cas par cas, à la fois pour le choix du moment d'initiation du traitement et pour celui des molécules (co-infection VHC ou VHB, tuberculose, grossesse ou désir de grossesse, existence de facteurs de risques cardiovasculaires).

La simplification du régime thérapeutique est fréquemment demandée par les patients et/ou proposée par les médecins, avec les objectifs suivants :

- diminuer la complexité du traitement pour une meilleure qualité de vie,
- favoriser l'observance thérapeutique afin de réduire les risques d'échec thérapeutique,
- épargner la classe thérapeutique substituée,
- maintenir une efficacité immuno-virologique identique à celle du schéma thérapeutique antérieur à la simplification.

Cette simplification thérapeutique consiste à substituer tout ou partie du régime antirétroviral du patient. Plusieurs simplifications thérapeutiques ont été proposées :

- prise unique quotidienne,
- traitement compact associant 2 ou 3 molécules dans un seul comprimé,
- diminution du nombre global de comprimés quotidiens pour certains IP, lorsqu'ils sont associés au ritonavir à faible dose.

Il n'est pas recommandé de simplifier le traitement avec une molécule ayant entraîné préalablement un effet indésirable grave (antécédent d'hypersensibilité à l'abacavir) ou pour laquelle une résistance est documentée dans l'histoire thérapeutique (antécédent de monothérapie ou de bithérapie par IN).

La simplification thérapeutique est possible chez les patients traités par inhibiteur de protéase (IP), lorsque la charge virale est indétectable depuis plus de 6 mois, en remplaçant l'IP par l'abacavir, l'éfavirenz ou la névirapine.

Une autre modification thérapeutique vise à prévenir ou réduire les complications à long terme, notamment cardiovasculaires.

Les études de relais d'IP par la névirapine ou l'abacavir ont montré une amélioration des paramètres lipidiques, avec toutefois peu d'améliorations cliniques objectives des manifestations de lipodystrophie.

Cette simplification doit s'accompagner d'un suivi rapproché tant sur le plan clinique que biologique.

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2002 sous la direction du Professeur Jean François Delfrayssy

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^{ème} trimestre 2002, 81% des patients infectés par le VIH sont traités, 58% des patients sont sous trithérapie (3 IN, 1IP+2 IN, 2 IN+1 INN), sachant que 15% des patients sont sous une trithérapie associant 3 IN.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 8000 à 15 000 patients la population cible d'une trithérapie associant trois nucléosidiques.

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

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

4.5.2 Taux de remboursement : 100%