

Haute Autorité de santé
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 mars 2005

KIVEXA, comprimé B/30

Laboratoires GLAXOSMITHKLINE

lamivudine
abacavir

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle.
Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 17 décembre 2004

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'évaluation des actes et des produits de santé

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lamuvudine
abacavir

1.2. Originalité

KIVEXA est une association fixe des deux analogues nucléosidiques (abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg) permettant une simplification du schéma d'administration par rapport à la prise séparée des 2 analogues nucléosidiques :

- 1 comprimé par jour
au lieu de :

- 3 comprimés par jour : 1 comprimé lamivudine (EPIVIR) 300 mg et 2 comprimés abacavir (ZIAGEN) 300 mg
ou
- 4 comprimés par jour : 1 comprimé lamivudine (EPIVIR) 150 mg et 1 comprimé abacavir (ZIAGEN) 300 mg 2 fois par jour

chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans ne nécessitant pas d'ajustement posologique et d'un poids corporel supérieur ou égal à 40 kg.

1.3. Indications

KIVEXA est l'association fixe de deux analogues nucléosidiques (abacavir et lamivudine). Il est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

La démonstration du bénéfice de l'association abacavir / lamivudine administrée en une prise journalière dans le cadre d'un traitement antirétroviral repose essentiellement sur les résultats d'une étude réalisée chez des patients adultes pour la plupart asymptomatiques et n'ayant jamais été traités par antirétroviraux.

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 et l'adolescent à partir de 12 ans, la posologie recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

KIVEXA ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40kg, car KIVEXA est une association fixe (comprimé combiné) ne permettant pas de réduction de la posologie.

KIVEXA étant un comprimé d'une association fixe, il ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique.

Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou une diminution de la posologie de l'une des substances actives soit nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

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

Enfants : L'administration de KIVEXA n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique et personnes âgées : se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe sur le virus
F	:	Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse
30	:	Associations (Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

abacavir (ZIAGEN, comprimés et solution buvable)
didanosine (VIDEX, gélules et poudre pour suspension buvable)
emtricitabine (EMTRIVA) gélule et solution buvable
lamivudine (EPIVIR, comprimés et solution buvable)
stavudine (ZERIT, gélules et solution buvable)
zalcitabine (HIVID, comprimés)
zidovudine (RETROVIR, gélules et solutions buvable et injectable)
abacavir-lamivudine-zidovudine (TRIZIVIR, comprimés)
lamivudine-zidovudine (COMBIVIR, comprimés)

Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

tenofovir disoproxil (VIREAD) : en cours d'examen

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : EPIVIR comprimés

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de traitements associés

Le dernier inscrit : TRIZIVIR comprimé

2.3 Médicaments à même visée thérapeutique

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux

- névirapine (VIRAMUNE, comprimés et solution buvable, à partir de 2 mois)
- efavirenz (SUSTIVA, gélules et solution buvable, à partir de 3 ans)

Inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- atazanavir (REYATAZ) gélules : en cours d'examen
- indinavir (CRIXIVAN gélules)
- nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale)
- amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale)
- fosamprénavir (TELZIR) comprimé et suspension buvable
- saquinavir (INVIRASE gélules)
- saquinavir (FORTOVASE capsules)
- lopinavir associé à ritonavir (KALETRA)

- ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association avec ces médicaments depuis quelques années.

Inhibiteurs de fusion dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- enfuvirtide (FUZEON)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Une étude de pharmacocinétique a démontré la bioéquivalence entre le comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg et la prise séparée d'abacavir et lamivudine.

3.1 Efficacité

Le dossier clinique comporte 2 études pivots comparant l'efficacité d'abacavir en une prise par jour à celle de l'abacavir en 2 prises par jour en association à la lamivudine et à d'autres antirétroviraux :

- chez les patients n'ayant jamais reçus d'antirétroviraux (CNA 30021)
- chez les patients en échec de traitement antirétroviral (CAL30001)

2 études complémentaires ont été jointes au dossier.

3.1.1 Etudes Pivots

- Etude CNA 30021 de non infériorité chez les patients n'ayant jamais été traités par antirétroviraux

Cette étude contrôlée, en double aveugle multicentrique a comparé l'efficacité et la tolérance de :

- l'abacavir 600 mg en 1 prise/jour en association avec 300 mg de lamivudine une fois par jour (association non fixe) et efavirenz
- versus l'abacavir 300 mg deux fois par jour en association avec 300 mg de lamivudine une fois par jour, et efavirenz

pendant 48 semaines chez 770 patients adultes infectés par le VIH.

Ces patients n'avaient jamais été traités par antirétroviraux, ils étaient pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC) et avaient une charge virale >400 copies/ml et un taux de CD 4>50 cellules/mm³

44% des patients avec charge virale >100 000 copies/ml

31 % avec un taux de CD4<200 cellules/mm³.

- Groupe abacavir 1 prise par jour : abacavir (600 mg1/j) + placebo abacavir (2/j)+ lamivudine (300mg1/j) +efavirenz (600mg1/j) (N=384)
- Groupe abacavir 2 prises par jour : abacavir(300 mg 2/j) + placebo abacavir (1/j) + lamivudine (300mg1/j) +efavirenz (600mg1/j) (N=386)

Critère principal de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/ml à la semaine 48.

La limite inférieure de l'intervalle de la différence entre les 2 groupes a été fixée à -12 % pour conclure à la non infériorité entre les 2 traitements

Résultats à 48 semaines (population en ITT et per protocole) : Pourcentage de patients ayant une charge virale< 50 copies/ml

Schéma d'administration	Abacavir 1 prise par jour (N = 384)	Abacavir 2 prises par jour (N = 386)	Différence entre le 2 groupes (IC 95%)
Population ITT	253/384 (66 %)	261/386 (68%)	-1,7(-8,4 ;4,9)
≤ 100 000 copies /ml >100 000 copies /ml	141/217 (65%) 112/167 (67%)	145/217 (67%) 116/169 (69%)	-1,8 (610,8 ;7,1) -1,6 (-11,6 ;8,4)
Population per protocole	231/266 (87 %)	229/265 (86%)	0,4(-5,3 ; 6,2)

La non-infériorité du schéma en une prise par jour par rapport au schéma en deux prises par jour a été démontrée à 48 semaines.

Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale > 50 copies/ml) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement une prise par jour (10 %) et deux prises par jour (8 %).

Sur un petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique a été réalisée, un taux plus élevé de mutations associées aux analogues nucléosidiques a été observé dans le groupe abacavir une prise par jour (11/16 : 69 %) que dans le groupe abacavir deux prises par jour (5/15 : 33%) : $p < 0,05$. Cependant, les données limitées issues de cette étude ne permettent pas de tirer de conclusion définitive.

Les données à long terme (au delà de 48 semaines) sur l'utilisation de l'abacavir en une prise journalière unique restent actuellement limitées (163 patients du groupe abacavir (1 prise/jour) ont été suivis pendant au moins 72 semaines).

- Etude CAL 30001 de non infériorité en ouvert chez les patients prétraités par antirétroviraux :

L'étude a comparé 2 quadrithérapies incluant :

- l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg en 1 prise par jour
- versus abacavir 300 mg deux fois par jour et lamivudine 300mg

dans les deux groupes de traitement en association avec du ténofovir et un inhibiteur de protéase ou un inhibiteur non nucléosidique.

La durée de l'étude était de 48 semaines. Les 186 patients étaient modérément prétraités en échec virologique : 60 % des patients n'avaient pas de mutations TAMs (résistances sélectionnées par les analogues de la thymidine : zidovudine et stavudine) et avaient une charge virale > 1 000 copies/ml et un taux de CD4 > 50 cellules.

- Groupe 1: abacavir (600 mg)/lamivudine 300 mg + ténofovir + inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique (N=95)
13 % des patients préalablement traités par abacavir
63 % des patients préalablement traités par lamivudine

- Groupe 2: abacavir (300 mg 2/j) + lamivudine (300mg1/j) + ténofovir + inhibiteur de protéase ou inhibiteur non nucléosidique (N=91)
17 % des patients préalablement traités par abacavir
53 % des patients préalablement traités par lamivudine

Critère principal de jugement : à 24 et 48 semaines

Critère de jugement principal : baisse de la charge la charge virale mesurée par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe à 24 et 48 semaines

La limite supérieure de l'intervalle de la différence entre les 2 groupes a été fixée à 0,4 log₁₀ pour valider la non infériorité entre les 2 traitements.

Les données préliminaires à 24 semaines en ITT ont montré que l'efficacité dans le groupe 1 (abacavir (600 mg)/ lamivudine 300 mg en association fixe) n'avait pas été inférieure à celle du groupe 2 (abacavir deux prises par jour sur la base de réductions similaires de l'ARN-VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB) :

Groupe 1 = $-1,60 \log 10$

Groupe 2 = $-1,87 \log 10$

Différence entre les 2 groupes (groupe 1 – groupe 2) : 0,16 [IC 95 % : -0,06 ; 0,37].

Une analyse complémentaire des données à 24 semaines a été réalisée sur le pourcentage des patients ayant une charge virale (ARN VIH-I) < 50 copies/ml,

Groupe 1 : 57 %

Groupe 2 : 48 %

Différence entre les 2 groupes : 8,6 [IC 95 % : -5,9 ; 23,5]

La non-infériorité du schéma en une prise par jour avec l'association fixe a été démontrée par rapport au schéma en deux prises par jour, en analyse intermédiaire à 24 semaines.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude d'une part n'étaient que modérément prétraités, d'autre part présentaient un déséquilibre entre les deux groupes pour la charge virale (plus faible dans le groupe 1 à l'inclusion) et pour les arrêts de traitement (7 % dans le groupe 1 et 17% dans le groupe 2).

Les résultats à 48 semaines ne sont pas disponibles.

3.1.2 Etudes complémentaires réalisées avec l'association fixe (KIVEXA):

1 - Chez les patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux

Une étude ouverte (N=345) ayant comparé l'efficacité en 1 prise par jour de KIVEXA associé à efavirenz ou à tenofovir (étude ESS 30009)

Cette étude a été interrompue à 24 semaines suite aux taux d'échecs virologiques dans le groupe KIVEXA + ténofovir dont l'association n'est pas recommandée

2 - Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés

Une étude (étude ESS 30008) ouverte de non infériorité a comparé les associations :

- . abacavir 600mg /lamivudine 300 mg en 1 prise par jour associé à 1 inhibiteur de protéase ou 1 inhibiteur non nucléosidique chez 130 patients

- . abacavir 600 mg et lamivudine 300 mg en 2 prises par jour associé à 1 inhibiteur de protéase ou 1 inhibiteur non nucléosidique chez 130 patients

260 patients traités initialement par l'association abacavir et lamivudine (2 prises par jour) associée à 1 inhibiteur de protéase ou à 1 inhibiteur non nucléosidique en succès virologique (ayant une charge virale contrôlée < 400 copies/ml depuis au moins 3 mois) ont été inclus et randomisés dans l'essai.

La médiane de la charge virale à l'inclusion était de 1,73 log₁₀ copies/ml et la médiane du taux de lymphocytes CD4 était de 554 cellules/mm³.

Critère de jugement principal : pourcentage de patients répondeurs à 24 semaines (le non répondeur était défini par une charge virale plasmatique ≥ 1265 copies/ml mesurée par 2 analyses consécutives espacées de 2 à 4 semaines).

La limite inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les 2 groupes a été fixée à -12 % pour valider la non infériorité entre les 2 traitements

Résultats: Patients répondeurs à 24 semaines

Posologie	Abacavir 1 prise par jour (N = 130)	Abacavir 2 prises par jour (N = 130)	Différence entre le 2 groupes (IC 95%)
Population ITT	124 (95 %)	120 (92%)	-3,1 (-8,0 ;1,8)

Une analyse complémentaire des données à 24 semaines a été réalisée sur le pourcentage des patients ayant une charge virale (ARN VIH-I) < 50 copies/ml,

Groupe abacavir 1 prise par jour : 91 %
Groupe abacavir 2 prises par jour : 86 %,
Différence entre les 2 groupes : - 4,6 [-11,1 ; 1,9] IC 90 %).

La non-infériorité du schéma en une prise par jour avec l'association fixe a été démontrée, par rapport au schéma d'administration en deux prises par jour, en analyse intermédiaire à 24 semaines. Les résultats à 48 semaines ne sont pas disponibles.

3.2 Résistance

La résistance du VIH-1 à la lamivudine résulte de l'apparition de la mutation M184V proche du site actif de la transcriptase inverse virale. Cette mutation apparaît aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 ayant reçu un traitement antirétroviral contenant de la lamivudine.

Des souches VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été sélectionnées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques sur le codon de la transcriptase inverse : T1 (codons M184V, K65R, L74V et Y115F).

Des études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont montré que la résistance du virus à l'abacavir apparaissait relativement lentement. Cette diminution de sensibilité nécessite de multiples mutations pour atteindre un seuil de la C₅₀ huit fois supérieur (considéré comme cliniquement significatif) à celui observé avec une souche virale sauvage.

Les souches résistantes à l'abacavir peuvent également avoir une diminution de la sensibilité à la lamivudine, la zalcitabine, le ténofovir, l'emtricitabine et/ou la didanosine, tout en restant sensibles à la zidovudine et à la stavudine.

Les résistances croisées entre l'abacavir ou la lamivudine et les antirétroviraux d'autres classes (exemple : IP ou INNTI) sont peu probables. Une diminution de sensibilité à l'abacavir a été observée chez des patients ayant une réplication virale non contrôlée, préalablement traités par d'autres inhibiteurs nucléosidiques et présentant une résistance à ceux-ci.

Il est peu probable que des isolats cliniques présentant au moins trois mutations de résistance aux autres INTI soient encore sensibles à l'abacavir. Les résistances croisées induites par la mutation M184V sur la Transcriptase Inverse (TI) se limitent aux agents antirétroviraux de la classe des inhibiteurs nucléosidiques. La zidovudine, la stavudine, l'abacavir et le ténofovir conservent leur activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine. L'abacavir conserve son activité antirétrovirale sur les virus VIH-1 résistants à la lamivudine porteurs uniquement de la mutation M184V.

3.3 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec KIVEXA correspondent aux profils de tolérance connus pour l'abacavir et la lamivudine lorsque ceux-ci sont administrés séparément.

Les effets indésirables considérés comme pouvant être liés à l'abacavir ou à la lamivudine sont listés ci-après par système d'organe et par fréquence absolue. Les fréquences sont définies selon les catégories suivantes : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($< 1/10$ et $> 1/100$), peu fréquent ($< 1/100$ et $> 1/1000$), rare ($< 1/1000$ et $> 1/10\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Système / Organe	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		<i>Peu fréquent</i> : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocytopénie <i>Très rare</i> : aplasie érythrocytaire
Affections du système immunitaire	<i>Fréquent</i> : réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i> : anorexie	
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées	<i>Fréquent</i> : céphalées, insomnie <i>Très rare</i> : neuropathie périphérique (ou paresthésie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<i>Fréquent</i> : toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, diarrhée <i>Rare</i> : des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	<i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée <i>Rare</i> : élévation de l'amylase sérique , pancréatite
Affections hépatobiliaires		<i>Peu fréquent</i> : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) <i>Rare</i> : hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée (sans symptôme systémique) <i>Très rare</i> : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée, alopecie

Des cas d'acidose lactique parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4).

Les traitements par antirétroviraux ont été associés, chez les patients infectés par le VIH, à une redistribution de la masse grasse corporelle (lipodystrophie), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une augmentation de la masse grasse intra-abdominale et viscérale, une hypertrophie mammaire et une accumulation de la masse grasse rétro-cervicale (bosse de bison).

Réactions d'hypersensibilité

Les signes et symptômes associés à une hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été identifiés au cours des essais cliniques et lors du suivi après commercialisation. Les effets indésirables rapportés chez **au moins 10 % des patients** présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruptions cutanées (habituellement maculopapuleuses ou urticariennes).

Affections gastro-intestinales

Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs Abdominales, ulcérations buccales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dyspnée, toux, maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, insuffisance respiratoire.

Effets divers

Fièvre, léthargie, malaise, œdème,
lymphadénopathie, hypotension artérielle,
conjonctivite, anaphylaxie.

Affections du système nerveux et du système psychiatrique

Céphalées, paresthésie.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Lymphopénie.

Affections hépatobiliaires

Perturbations du bilan hépatique, hépatite,
Insuffisance hépatique.

Affections musculo- Squelettiques et systémiques

Myalgies, rarement myolyse, arthralgies, élévation
de la créatine phosphokinase.

Affections du rein et des voies urinaires

Elévation de la créatinine, insuffisance rénale.

Dans les études cliniques, une augmentation des réactions d'hypersensibilité a été constatée dans les groupes de patients à 1 prise par jour par rapport à ceux à 2 prises par jour dans les études pivots :

- étude CNA 30021 : 9 % versus 7%
- étude CAL 30001 : 9 % versus 4%

Des analyses complémentaires ont été fournies par la firme, notamment une analyse poolée des fréquences des réactions d'hypersensibilité retardée dans les différentes études utilisant abacavir à 1 prise et 2 prises par jour. Cette analyse conclut à une fréquence similaire de réactions d'hypersensibilité des 2 schémas d'administration.

Globalement dans les études cliniques réalisées avec 600 mg d'abacavir en une prise par jour, la fréquence des réactions d'hypersensibilité a été de 5 %.

Récapitulatif au 30 juin 2004 des nombre de cas notifiés de réaction d'hypersensibilité (essais cliniques et exposition après commercialisation)

	ZIAGEN	TRIZIVIR	KIVEXA	TOTAL
Total cas HSR	2 950	584	33	3 567
Cas HSR déclarations spontanées post-commercialisation	922	286	0	1 208
Cas HSR essais cliniques	2 028	298	33	2 359
Décès possiblement associé	24	6	0	30
Cas HSR survenus à la réintroduction	179	24	0	203
Cas HSR survenus à la réintroduction après une interruption du traitement pour des causes autres que HSR	4	4	0	8

Les symptômes d'hypersensibilité apparaissent habituellement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir mais peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement. Ils sont bien connus de prescripteurs.

Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement par l'abacavir, avec une consultation tous les 15 jours.

Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté a été une éruption cutanée. Chaque patient doit être averti de la possibilité de survenue d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.

La firme s'est engagée à :

- poursuivre le programme éducationnel initié lors de l'obtention de l'AMM de ZIAGEN et le programme d'investigation sur les réactions d'hypersensibilité (approche notamment génétique, immunologique)
- renforcer la surveillance des réactions d'hypersensibilité dans les PSURs

3.4 Conclusion

Par rapport au schéma d'administration à 2 prises par jour, la non infériorité de l'efficacité du schéma en 1 prise par jour a été démontrée :

- à 48 semaines chez les patients naïfs avec la prise de l'association abacavir et lamivudine (avec l'association non fixe)
- à 24 semaines, en analyse intermédiaire, chez des patients modérément prétraités et chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (avec l'association fixe abacavir/lamivudine : KIVEXA)

Les effets indésirables rapportés avec KIVEXA correspondent aux profils de tolérance connus pour l'abacavir et la lamivudine lorsque ceux-ci sont administrés séparément.

Globalement, dans les études cliniques réalisées avec 600 mg d'abacavir en une prise par jour, la fréquence des réactions d'hypersensibilité a été comparable à celle rapportée dans les études réalisées avec 300 mg d'abacavir en deux prises par jour.

La firme s'est engagée à fournir :

- les résultats 48 semaines des études chez les prétraités
- les données à plus long terme (>48 semaines) chez les patients naïfs de traitement et chez les prétraités
- les données comparatives sur les profils de résistance de l'administration en 1 prise et 2 prises par jour

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1 Service médical rendu

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

Cette spécialité vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients naïfs de traitement et modérément prétraités.

En termes de santé publique, le fardeau représenté par l'infection au VIH est important. Cependant, le traitement par KIVEXA ne concernant qu'une partie des patients (patients VIH+ traités par une association fixe d'abacavir et de lamivudine), le fardeau est modéré.

Dans cette pathologie, qui devient une maladie de plus en plus chronique, on peut considérer que l'observance stricte revêt une importance en termes de santé publique. Une non observance ou une observance sub-optimale est très probablement à l'origine d'une morbidité évitable. Toutefois, au vu des données disponibles, l'impact de KIVEXA sur l'observance n'est pas démontré.

De plus, on ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact de KIVEXA sur les critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. Le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose une vigilance particulière de cette association.

Ainsi, compte tenu des autres traitements actuellement disponibles, la diminution attendue de la morbi-mortalité, serait au mieux faible.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'Intérêt de santé publique pour la spécialité KIVEXA.

En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Cette spécialité est un médicament de première et deuxième intentions.

Il existe des alternatives médicamenteuses

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'une association d'antirétroviraux

4.2 Amélioration du service médical rendu

Par rapport à l'administration séparée des 2 spécialités ZIAGEN (abacavir) et lamivudine (EPIVIR):

- l'association non fixe d'abacavir et de lamivudine, en 1 prise par jour, a une efficacité virologique non inférieure à 48 semaines chez les patients naïfs
- l'association fixe d'abacavir et de lamivudine (KIVEXA) en 1 prise par jour a:
 - . une efficacité virologique non inférieure à 24 semaines ? en analyse intermédiaire chez des patients modérément prétraités et chez les patients prétraités virologiquement contrôlés
 - . un profil de tolérance comparable.

En conséquence, KIVEXA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités ZIAGEN (abacavir) et lamivudine (EPIVIR) administrées séparément chez les patients adultes et adolescents à partir de 12 ans ne nécessitant pas d'ajustement posologique et d'un poids corporel égal ou supérieur à 40 kg. Cependant, la Commission souligne que la simplification du schéma d'administration de KIVEXA (1 comprimé 1 fois par jour) devrait permettre d'améliorer l'observance par sa commodité d'emploi.

La Commission rappelle que les signes et symptômes associés à une hypersensibilité à l'abacavir sont connus des prescripteurs. Cependant, le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité impose une vigilance particulière (les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement, avec une consultation tous les 15 jours).

4.3 Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Prise en charge des personnes infectées par le VIH

D'après : Prise en charge des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2004 sous la direction du Professeur Jean-François Delfraissy - Juin 2004 - Médecine-Sciences Flammarion. (www.sante.gouv.fr)

a) Choix thérapeutique initial

L'objectif du premier traitement antirétroviral est de rendre la charge virale plasmatique indétectable au seuil le plus bas, le plus rapidement possible. Afin d'optimiser la réponse immunovirologique au cours des 6 premiers mois de traitement, il convient d'utiliser un traitement initial suffisamment puissant, en associant trois médicaments. Il est important de privilégier en première ligne des traitements d'administration simple et bien tolérés car les échecs d'un premier traitement résultent le plus souvent de défauts d'observance. Plusieurs combinaisons sont possibles (cf. tableau).

Le choix de l'association initiale ne repose pas exclusivement sur l'efficacité virologique mais doit aussi tenir compte de plusieurs facteurs, notamment ceux liés à la situation particulière de chaque patient :

- nature, intensité et fréquence des effets indésirables associés aux différents ARV à court et moyen terme ;
- existence de facteurs de risque cardiovasculaires ;
- perspective de procréation ;
- présence d'une co-infection par le VHC et/ou le VHB ;
- traitement antituberculeux ou tout autre traitement en cours susceptible d'interférer avec les antirétroviraux ;
- risque de résistance et de résistance croisée en cas d'échappement virologique ;
- observance

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer				
2 IN	+	1 INN	ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir ^{(2) (3)}		Efavirenz ⁽²⁾ ou Névirapine ^{(2) (3) (4) (5)}		Fosamprénavir ou Indinavir ou Lopinavir ou Saquinavir

Autres choix possibles

2 IN (voir ci-dessus) + nelfinavir
Stavudine + lamivudine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)
Zidovudine+ didanosine + [1 INN ou 1 IP/r] (voir ci-dessus)
Zidovudine+ lamivudine +abacavir (TRIZIVIR)

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée.
- (2) Il existe des risques de survenue d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit.
- (3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée.
- (4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose.
- (5) Pour certains, le rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz.
- (6) L'utilisation de nelfinavir impose une prise impérative avec un repas.
- (7) Si CV < 100 000 copies/ml. Constitue la seule trithérapie d'IN validée. Il convient de peser, d'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique et, d'autre part, les avantages d'une simplicité de prise, de l'absence de résistance de classe ou de multirésistance en cas d'échappement virologique, de la bonne tolérance à long terme, et l'absence d'interaction médicamenteuse significative.

Une modification de la combinaison d'antirétroviraux prescrite initialement peut se discuter en cas d'effets indésirables importants ou dans une stratégie de simplification. Les modifications ne doivent pas être trop fréquentes, ni se faire aux dépens de l'efficacité virologique.

b) Gestion d'une situation d'échec thérapeutique

La gestion d'une situation d'échec thérapeutique est loin d'être univoque. Schématiquement, elle dépend du niveau de la réplication, du statut immunologique, de l'importance de la résistance virale accumulée, de l'implication du patient et des options thérapeutiques encore possibles.

Plusieurs situations peuvent être caractérisées :

Échec d'un premier traitement

L'absence de réduction de la charge virale d'au moins 1 log₁₀, un mois après l'initiation du traitement, rend presque toujours compte de difficultés d'observance du traitement.

En cas de persistance d'une réplication virale au-delà de 5 000 copies/ml à 3 mois, il convient de se préoccuper de l'observance du patient vis-à-vis du traitement et/ou de rechercher une interaction médicamenteuse en s'aidant des dosages plasmatiques. Un test génotypique de résistance doit être réalisé si les concentrations plasmatiques d'antirétroviraux sont adéquates. Si celles-ci sont insuffisantes, il faut absolument renforcer l'adhésion ou adapter le traitement (optimiser les posologies, changer de molécule).

Dans certains cas, quand l'observance est bonne et les mutations de résistances limitées, une intensification thérapeutique (ajout d'un médicament antirétroviral par exemple) peut être envisagée.

En cas de rebond de la charge virale après une période d'indéteçtabilité, la conduite thérapeutique est la même que ci-dessus et l'intervention doit être rapide.

Échec survenant à un stade précoce de l'histoire thérapeutique

En cas de charge virale élevée (> 5 0000 copies/ml), il faut changer le traitement. Le choix du nouveau traitement devra se faire en s'appuyant sur un test génotypique de résistance. On peut envisager :

- de changer de famille thérapeutique (remplacer un IP par un INN en l'absence de résistance à cette classe et inversement) ;

- d'intensifier la thérapeutique en cas de réponse insuffisante ou de rebond récent ;
- de changer de molécule au sein d'une même classe thérapeutique en utilisant des molécules actives.

En cas de charge virale basse ($< 5\ 0000$ copies/ml), plusieurs attitudes sont possibles :

- le traitement est changé le plus souvent.
- le traitement pourra être maintenu : a) si la charge virale est stable et très réduite par rapport à la valeur initiale préthérapeutique (diminution de plus de $2\log_{10}$) ; b) si les CD4 sont supérieurs à $350/\text{mm}^3$; c) si le traitement ne contient pas d'INN. Cependant, toute augmentation de la charge virale devra faire procéder à un changement thérapeutique.

Échec survenant après au moins trois lignes de traitement

C'est la situation d'échec la plus fréquente. Le changement de traitement s'impose. Le type et le nombre de mutations de résistances seront des éléments clés pour déterminer les molécules à utiliser.

4.3.2 Place de KIVEXA dans la stratégie thérapeutique

KIVEXA fait partie des associations d'analogues nucléosidiques utilisés dans le cadre des traitements antirétroviraux recommandés en première intention.

KIVEXA constitue une possibilité thérapeutique avec une simplicité de prise mais un risque d'hypersensibilité (rare, potentiellement grave) lié à l'abacavir surtout en début de traitement.

KIVEXA peut être utilisé dans les situations d'échec thérapeutique, en particulier chez les patients modérément prétraités.

Malgré l'absence de données d'observance démontrées dans les études, il est à noter que l'ensemble de la littérature souligne l'impact positif de la simplification des schémas posologiques sur la réponse au traitement antirétroviral.

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 (56 700 à 103 000).
- 27% des patients traités reçoivent une trithérapie ou une quadrithérapie antirétrovirale comportant 2 analogues nucléosidiques.

L'extrapolation de ces données hospitalières à l'ensemble des patients infectés par le VIH permet d'estimer à environ 15 300 à 27 800 patients la population cible de cette association fixe de 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

4.4 Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement

Le conditionnement est adapté à 30 jours de traitement.

4.4.2 Taux de remboursement : 100 %