



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1<sup>er</sup> juillet 2015

### TRIZIVIR, comprimé pelliculé

60 comprimés en plaquette (CIP : 34009 361 092 8 5)

Laboratoire VIIV HEALTHCARE SAS

|                      |                                                                                                                          |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                  | zidovudine 300 mg, lamivudine 150 mg, abacavir 300 mg                                                                    |
| Code ATC (2014)      | J05AR04 (Antiviraux pour le traitement des infections VIH / associations                                                 |
| Motif de l'examen    | <b>Renouvellement de l'inscription</b>                                                                                   |
| Liste concernée      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                                                                   |
| Indication concernée | <b>« Traitement des patients adultes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ». Cf. Rubrique 03.1.</b> |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM (procédure centralisée)                                      | Date initiale 28 décembre 2000;<br><br>Rectificatifs et teneur 26/03/2013, 23/05/2013 et 25/04/2014                                                                                                                                                       |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I<br>Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle                                                                                                                                                                                |
| Classement ATC                                                   | J : Anti-infectieux généraux à usage systémique<br>J05 : Antiviraux à usage systémique<br>J05A : Antiviraux à action directe<br>J05AR : Antiviraux pour le traitement des infections au VIH, combinaisons<br>J05AR04 : zidovudine, lamivudine et abacavir |

## 02 CONTEXTE

---

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter à compter du 07/01/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 06/04/2011, la Commission a considéré que le SMR de TRIZIVIR était important dans l'indication.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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 doses. 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 (voir rubrique 4.4 du RCP). Le choix de cette association fixe devrait être fondé non seulement sur des critères potentiels d'adhésion au traitement, mais aussi et surtout sur l'efficacité attendue et le risque liés à la prise de ces trois analogues nucléosidiques.

La démonstration du bénéfice de Trizivir est principalement fondée 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Au vu des données disponibles, il apparaît que la suppression virologique obtenue avec l'association fixe de ces trois nucléosides peut être inférieure à celle obtenue avec d'autres multithérapies incluant notamment des inhibiteurs de la protéase boostés ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse ; en conséquence, l'utilisation de Trizivir doit uniquement être envisagée dans certaines circonstances (par exemple en cas de co-infection VIH-tuberculose).

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. 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) ».

### 03.2 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).

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a réalisé aucune nouvelle étude clinique avec l'association abacavir, lamivudine, zidovudine.

Une recherche bibliographique a permis d'identifier 2 nouvelles revues Cochrane, portant sur la triple combinaison d'INTI dont l'abacavir<sup>1,2</sup>.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant les périodes du 01 Janvier 2009 au 31 décembre 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission (21 novembre 2012), des modifications de RCP ont été réalisées, notamment sur les rubriques « effets indésirables », « mises et garde spéciales et précautions d'emploi » (cf. Annexe 1).

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), TRIZIVIR a fait l'objet de 2 430 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la pathologie Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du « 6 avril 2011 », la place de TRIZIVIR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

---

<sup>1</sup> Shey MS et al. Co-formulated abacavir-lamivudine-zidovudine for initial treatment of HIV infection and AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD005481. DOI: 10.1002/14651858.CD005481.pub3

<sup>2</sup> Cruciani M et al. Abacavir-based triple nucleoside regimens for maintenance therapy in patients with HIV. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD008270. DOI: 10.1002/14651858.CD008270.pub2

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 6 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité vise 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 et après vérification de l'absence de l'allèle HLA B\*5701.
- ▶ Cette spécialité ne fait pas partie des options thérapeutiques de première ligne dans la prise en charge du VIH. En effet par rapport aux associations préférentiellement recommandées (2 INTI + un troisième agent : 1 IP, 1 INNTI ou 1 INI), sa puissance antirétrovirale est moindre en cas de charge virale VIH élevée et son utilisation justifie une surveillance virologique rapprochée. Cette spécialité garde un intérêt dans des populations très limitées, en cas de virus dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à l'abacavir, la lamivudine et à la zidovudine.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIZIVIR reste important dans l'indication de l'AMM.**

### 05.2 Recommandations de la Commission

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

**▶ Taux de remboursement proposé : 100 %**

#### **▶ Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

**Annexe 1 : Date et teneur synthétique des rectificatifs survenus depuis la dernière évaluation par la Commission de la transparence (Cf. RCP en vigueur pour plus de précisions)**

- Depuis la dernière évaluation par la Commission de Transparence du 21 novembre 2012, le RCP de la spécialité Trizivir a été modifié par les décisions de la commission européenne en date du 26 mars 2013 et en date du 23 mai 2013. Les différences entre le RCP du 22/05/2012 et le RCP du 26/03/2013 sont signalées par le **surlignage jaune**.
- Les différences entre le RCP du 22/05/2012 et le RCP du 23/05/2013 sont signalées par le **surlignage orange**.

Suite à l'opinion CHMP du 25 avril 2014, la modification suivante a été mise en œuvre ; la décision de la commission européenne devant être mise à jour dans les 12 mois.

- Les différences entre le RCP du 22/05/2012 et le RCP du 25/04/2014 sont signalées par le **surlignage vert**.

Seules les rubriques suivantes ont été modifiées :

- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi,
- 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction,
- 4.8 Effets indésirables

ont été modifiées et sont développées dans ce comparatif (Cf. Annexe 4).

Il s'agit des modifications suivantes :

**4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Alinea. « **Syndrome de Restauration immunitaire** »: Ajout de la phrase : **Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et peut être de plusieurs mois après l'initiation du traitement.**

Alinea. « **Autres** »:

**L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).**

**Transmission : Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission.**

**4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction : Ajout de l'interaction suivante :**

| <b>CYTOTOXIQUES</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                      |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cladribine/Lamivudine</b> | <b>Interaction non étudiée.</b><br><br>In vitro, la lamivudine inhibe la phosphorylation intracellulaire de la cladribine, entraînant un risque potentiel de perte d'efficacité de la cladribine en cas d'association de ces deux molécules en pratique clinique. Des données cliniques sont également en faveur d'une possible interaction entre la lamivudine et la cladribine. | Par conséquent, l'utilisation concomitante de lamivudine et de cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). |

**- 4.8 Effets indésirables**

Alinea. « **Syndrome de Restauration immunitaire** »: Ajout de la phrase : **Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4).**