

A G E N C E

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION1^{er} décembre 1999**ZIAGEN 300 mg. comprimés pelliculés (60)****ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable, flacon de 240 ml****Laboratoires GLAXO WELLCOME**

Suite aux observations du Laboratoire, l'avis du 3 novembre 1999 est modifié selon le texte ci-après

A G E N C E

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION3 novembre 19991^{er} décembre 1999**ZIAGEN 300 mg, comprimés pelliculés (60)****ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable, flacon de 240 ml****Laboratoires GLAXO WELLCOME**

abacavir

Liste 1

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 8 juillet 1999

Caractéristiques 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

Principe actif :

abacavir.

Originalité:

Il s'agit d'un nouvel analogue nucléosidique de la transcriptase inverse.

Propriétés pharmacodynamiques

L'abacavir est un analogue nucléosidique, inhibiteur de la transcriptase inverse. C'est un agent antiviral sélectif actif sur le VIH-1 et VIH-2 et également efficace sur des souches VIH-1 ayant une sensibilité réduite à la zidovudine, la lamivudine, la zalcitabine, la didanosine ou la névirapine. Les études réalisées *in vitro* ont démontré que son mécanisme d'action sur le VIH est lié à une inhibition enzymatique, par blocage de l'élongation de la chaîne d'ADN au niveau de la transcriptase inverse et interruption du cycle de réplication virale. Une activité synergique a été démontrée *in vitro* lorsque l'abacavir est associé à la névirapine ou à la zidovudine. Un effet additif a été observé lors de l'association de l'abacavir avec la didanosine, la zalcitabine, la lamivudine et la stavudine.

Des souches de VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été sélectionnées *in vitro* et sont associées à des modifications génotypiques spécifiques dans la région du codon de la transcriptase inverse: RT (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Les études réalisées *in vitro* et *in vivo* montrent que la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement. Cette diminution de sensibilité nécessite de multiples mutations pour atteindre un seuil d' IC_{50} huit fois supérieur (considéré comme cliniquement significatif) à celui observé avec une souche virale sauvage. Les souches résistantes à l'abacavir montrent également une diminution de la sensibilité à la lamivudine, la zalcitabine et/ou la didanosine, tout en restant sensibles à la zidovudine et à la stavudine.

Les résistances croisées entre l'abacavir et les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont peu probables. Chez les patients ayant une réplication virale non contrôlée, préalablement traités par d'autres inhibiteurs nucléosidiques et présentant une résistance à ceux-ci, une diminution de la sensibilité à l'abacavir a été observée. Par ailleurs, il est peu probable que des isolats présentant au moins trois mutations de résistance aux autres inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, soient encore sensibles à l'abacavir.

Pharmacocinétique

L'abacavir est rapidement et bien absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir chez l'adulte est d'environ 83%.

Les concentrations plasmatiques de l'abacavir ne sont pas modifiées par la prise de nourriture, même si l'absorption est retardée et la C_{max} diminuée. Ziagen peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

Après administration intraveineuse, le volume apparent de distribution est d'environ 0,8

litre/kg. Ceci indique que l'abacavir pénètre librement dans les tissus.

Les études réalisées chez les patients infectés par le VIH ont montré une bonne pénétration de l'abacavir dans le LCR. Cependant aucun effet sur les performances neuropsychologiques n'a été observé lorsque ZIAGEN a été administré chez des patients atteints d'encéphalopathie liée au VIH.

L'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 h.

Indications thérapeutiques :

ZIAGEN est indiqué, en association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients adultes infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).

La démonstration du bénéfice de ZIAGEN est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, en association à la lamivudine et la zidovudine.

Posologie et mode d'administration :

ZIAGEN doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

ZIAGEN 300 mg

La posologie recommandée de ZIAGEN chez l'adulte est de 300 mg (un comprimé) deux fois par jour.

ZIAGEN 20 mg/ml

La posologie recommandée de ZIAGEN chez l'adulte est de 15 ml (300 mg) deux fois par jour.

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

ZIAGEN est disponible sous forme de solution buvable pour les patients pour lesquels la forme comprimé n'est pas appropriée.

Insuffisance rénale : aucun ajustement posologique de Ziagen n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale. Cependant, l'administration de ZIAGEN doit être évitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale au stade terminal.

Insuffisance hépatique: l'abacavir est principalement métabolisé au niveau hépatique. Aucune adaptation posologique de Ziagen n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère. En l'absence de données disponibles chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'administration de Ziagen devra être évitée. Ziagen est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Personnes âgées: aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J : Antiinfectieux généraux à usage systémique

05 : Antiviraux à usage systémique

A : : Médicaments à action directe sur le virus

F : Nucléosides et nucléotides

06 : Abacavir

Classement dans la nomenclature ACP

J : Antiinfectieux

C5 : Sida

P1 : Antirétroviraux

P1-1 : Nucléosides et dérivés

J : Antiinfectieux

C3 : Infections virales

P1 : Antiviraux

Pi-1 : Antiviraux indiqués principalement dans le traitement des infections liées au VIH

P1-1-1 : Antirétroviraux

1) : Nucléosidiques et dérivés

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique:

RETROVIR - HIVID - VIDEX - ZERIT- EPIVIR - COMBIVIR (association RETROVIR et EPIVIR)

Médicaments à même visée thérapeutique

NORVIR -INVIRASE - FORTOVASE - CRIXIVAN - VIRACEPT

VIRAMUNE

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

L'efficacité et la tolérance de ZIAGEN ont été étudiées dans de nombreux essais chez le patient naïf , chez le patient prétraité en monothérapie et en association à d'autres antirétroviraux.

Les critères d'efficacité utilisés sont la charge virale et le nombre de CD4.

Chez les patients naïfs :

- En monothérapie:

ZIAGEN a permis d'obtenir une forte réduction de la charge virale et une augmentation du nombre de CD4

- En association

Chez des patients recevant comme premier traitement antirétroviral ZIAGEN en association à EPIVIR et à RETROVIR, la proportion de patients ayant une charge virale indétectable (< 400 copies/ml) était de 70 %, avec une élévation simultanée du nombre de lymphocytes CD4 (analyse en intention de traiter à 48 semaines).

Dans une étude à 48 semaines chez des patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, l'association ZIAGEN, EPIVIR et RETROVIR a montré un effet antiviral équivalent à celui de l'association CRIVAN, EPIVIR et RETROVIR.

Chez les patients prétraités :

Chez les patients peu exposés à un traitement antirétroviral, l'adjonction de ZIAGEN au traitement antirétroviral antérieur a entraîné un bénéfice modeste sur la réduction de la charge virale. Chez les patients lourdement prétraités par les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'efficacité de l'abacavir est très faible.

Le bénéfice lié à l'addition de Ziagen dans une nouvelle association de traitement dépendra de la nature et de la durée du traitement antérieur qui a pu être à l'origine de la sélection de souches mutantes du VIH-1 présentant une résistance croisée à ZIAGEN

La tolérance et l'efficacité de Ziagen en association avec les différents traitements antirétroviraux disponibles n'ont pas encore été évaluées de façon exhaustive (en particulier en association aux inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse).

Les effets indésirables suivants, apparus avec une fréquence d'au moins 10 % chez les patients, sont probablement liés au traitement par Ziagen : nausées, vomissements, léthargie, fatigue. D'autres effets indésirables ont été communément rapportés : fièvre, céphalée, diarrhée et anorexie. En général, les effets indésirables ont été transitoires et n'ont pas nécessité de modification du traitement. La majorité d'entre eux a été d'intensité faible à modérée.

Dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez environ 3 % des patients traités par l'abacavir. Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital, voire entraîné une évolution fatale, malgré la prise de précautions. Ces réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. Chez la quasi totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculo-papuleuse ou urticarienne).

Les symptômes apparaissent habituellement au cours des six premières semaines de traitement par abacavir (délai médian d'apparition : 11 jours), sachant que ces réactions peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant les 2 premiers mois de traitement par ZIAGEN, avec une

consultation tous les 15 jours

Service médical rendu

Le SIDA est une pathologie grave mettant en cause le pronostic vital.

L'efficacité de ZIAGEN a été démontrée essentiellement en association aux analogues nucléosidiques

Des alternatives thérapeutiques sont actuellement utilisées.

ZIAGEN occupe une place essentielle dans le cadre des associations de traitements actuellement préconisées dans la stratégie thérapeutique de cette maladie.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

Amélioration du service médical rendu

ZIAGEN présente les caractéristiques suivantes:

- une efficacité très marquée sur les paramètres biologiques - une tolérance satisfaisante à l'exception des réactions d'hypersensibilité, - un risque d'induction de résistances avec d'autres analogues nucléosidiques - une commodité d'emploi en deux prises par jour

En conséquence, dans la stratégie thérapeutique de cette maladie, ce nouvel analogue nucléosidique représente un apport thérapeutique important. dans la mesure où les réactions d'hypersensibilité devraient être bien maîtrisées par les prescripteurs (survenue attendue et traitement surveillé)

Stratégie thérapeutique recommandée

Cette spécialité représente une alternative aux analogues nucléosidiques dans les trithérapies actuellement préconisées dans la prise en charge de cette pathologie.

ZIAGEN nécessite une vigilance particulière en raison des réactions d'hypersensibilité qui peuvent survenir chez environ 3% des patients au cours des premières semaines de traitement.

En cas d'arrêt de ZIAGEN pour ce motif, le risque de décès en cas de réintroduction contre-indique formellement et définitivement toute nouvelle administration de ce produit.

Les prescripteurs doivent s'assurer que les patients ont eu pleinement connaissance des informations suivantes concernant la réaction d'hypersensibilité :

Les patients doivent être informés du risque de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir pouvant entraîner une réaction susceptible de menacer le pronostic vital, voire d'entraîner un décès.

Les patients doivent être informés de l'importance d'une prise régulière de ZIAGEN.

Les patients développant des signes ou symptômes possiblement liés à une réaction d'hypersensibilité doivent immédiatement contacter leur médecin.

Il faut demander à chaque patient de lire la Notice incluse dans la boîte de ZIAGEN. Une

carte de mise en garde est également incluse dans cette boîte. Il convient d'informer les patients qu'il est important de retirer cette carte et de la conserver sur eux en permanence.

Afin d'éviter toute reprise du traitement par ZIAGEN, il sera demandé aux patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité de restituer les comprimés ou la solution buvable restants de ZIAGEN à la pharmacie.

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité dont les symptômes sont difficiles à reconnaître dans le contexte de l'infection par le VIH, cet antirétroviral pourrait être réservé:

- en traitement de 1ère intention chez des patients ne présentant pas de symptômes pouvant être confondus avec ceux d'une réaction d'hypersensibilité.
- en traitement de 2ème intention en cas de résistance induite par d'autres analogues nucléosidiques

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 toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.