

Avis de la Commission

20 février 2002

**ZIAGEN 300 mg, comprimés pelliculés (60)**

**ZIAGEN 20 mg/ml, solution buvable, flacon de 240 ml**

**Laboratoires GLAXOSMITHKLINE**

abacavir

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier

Date de l'AMM : 8 juillet 1999 rectificatif 24 octobre 2001

Spécialité inscrite sur la liste des Collectivités

Motif de la demande : Extension d'indication chez l'enfant à partir de 3 mois

## 1 - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1 Principe actif

abacavir

### 1.2 Originalité

Extention d'indication chez l'enfant à partir de 3 mois.

### 1.3 Indication

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

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

### 1.4 Posologie et mode d'administration :

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

#### Adultes et adolescents de plus de 12 ans

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

#### Enfants de 3 mois à 12 ans

La posologie recommandée est de 8 mg/kg deux fois par jour sans dépasser la dose journalière de 600 mg.

#### Enfants de moins de 3 mois

Pour cette tranche d'âge, les données disponibles sur l'utilisation de ZIAGEN sont très limitées

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

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

Insuffisance rénale, insuffisance hépatique, personnes âgées: se référer au RCP

## 2 - MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1 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

### 2.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Ce sont les inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse indiqués chez l'adulte et l'enfant :

- à partir de 3 mois :

didanosine (VIDEX) comprimés 25, 50, 100, 150 et 200 mg

lamivudine (EPIVIR) comprimés 150 mg, solution buvable 10 mg/ml

stavudine (ZERIT) gélules 15, 20, 30, 40 mg, poudre pour solution buvable 1 mg/ml

zidovudine (RETROVIR) gélules 100, 250 mg, comprimés 300 mg, solution buvable  
100 mg/10ml

- à partir de 12 ans :

association zidovudine, lamivudine = (COMBIVIR)

### 2.3 Médicaments à même visée thérapeutique( indiqués chez l'enfant)

- Inhibiteurs de la protéase :

indinavir (CRIVAN) à partir de 4 ans, ritonavir (NORVIR) à partir de 2 ans, saquinavir (FORTOVASE et INVIRASE) à partir de 16 ans, nelfinavir (VIRACEPT) à partir 3 ans, amprenavir (AGENERASE) à partir de 4 ans

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse :

névirapine(VIRAMUNE) à partir de 2 mois , efavirenz (SUSTIVA) à partir de 3 ans

### 3 – ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

#### 3.1 Efficacité

Le dossier clinique porte sur 387 enfants dont 128 non prétraités.

L'étude chez les enfants non prétraités a comparé 3 traitements :

- zidovudine (RETROVIR) + lamivudine(EPIVIR)
- abacavir (ZIAGEN) + zidovudine (RETROVIR)
- abacavir (ZIAGEN) + lamivudine (EPIVIR)

associés au nelfinavir (VIRACEPT) ou au placebo

Critères de jugement :

- pourcentage de patients avec charge virale inférieure (ou égale) à 50 copies/ml et 400 copies/ml à 24 semaines
- pourcentage de patients avec charge virale inférieure (ou égale) à 50 copies/ml et 400 copies/ml à 48 semaines

	zidovudine/ lamivudine (1) N=36	Abacavir/ zidovudine (2) N=45	Abacavir/ lamivudine (3) N=47	p 1 vs 2	p 1 vs 3	p 2 vs 3
N évaluable	36	43	45			
<b>24 semaines :</b>						
% ≤ 50 copies/ml	39 %	47 %	47 %	NS	NS	NS
% ≤ 400 copies/ml	44 %	70 %	73 %	S	S	NS
<b>48 semaines :</b>						
% ≤ 50copies/ml	28 %	42 %	53 %	NS	S	NS
% ≤ 400copies/ml	47 %	60 %	71 %	NS	S	NS

- (1) = zidovudine (RETROVIR) +lamivudine (EPIVIR)
- (2) = abacavir (ZIAGEN) + zidovudine (RETROVIR)
- (3) = abacavir (ZIAGEN) + lamivudine (EPIVIR)

Résultats :

A 48 semaines, le pourcentage d'enfants ayant une charge virale :

- $\leq 50$  copies/ml est plus important dans le groupe abacavir et lamivudine que dans le groupe zidovudine et lamivudine.
- $\leq 400$  copies/ml est plus important dans le groupe abacavir et lamivudine que dans le groupe zidovudine et lamivudine.

### **3.2 Effets indésirables**

Les réactions d'hypersensibilité chez l'enfant sont comparables à celles observées chez l'adulte à l'exception d'une incidence plus grande des éruptions cutanées et des troubles gastro-intestinaux (respectivement 81 % versus 67 % et 70 % versus 54 %).

Globalement, dans les études cliniques, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez 4 % des patients traités par l'abacavir. Certaines réactions sont graves en dépit du respect des précautions mises en œuvre (2 décès d'octobre 1998 à décembre 1998).

La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée.

D'autres signes et symptômes peuvent inclure des manifestations respiratoires à type de dyspnée, maux de gorge, ou toux, troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales, et peuvent conduire à une erreur entre un diagnostic d'hypersensibilité et d'affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite. Les autres signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés peuvent inclure : léthargie ou malaise, troubles ostéo-musculaires (myalgies, rarement myolyse, arthralgies).

Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Les symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement par Ziagen.

Les symptômes d'hypersensibilité apparaissent habituellement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir. Ces réactions peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement par Ziagen, avec une consultation tous les 15 jours.

Dans l'étude chez l'enfant, un décès, non imputable à une réaction d'hypersensibilité, est survenu dans le groupe abacavir (ZIAGEN) + zidovudine (RETROVIR) + nelfinavir (VIRACEPT).

### **3.3 Conclusion**

La Commission souligne l'apport du dossier clinique pédiatrique regroupant un nombre important d'enfants.

La tolérance est comparable chez l'enfant et l'adulte.

## 4 - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### **4.1 Service médical rendu**

L'infection par le VIH est une pathologie grave entraînant une dégradation de la qualité de vie et mettant en cause le pronostic vital.

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

En association avec d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.

Cette spécialité est un médicament de première ou deuxième intention.

Des alternatives médicamenteuses sont actuellement disponibles.

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

### **4.2 Place dans la stratégie thérapeutique**

Cf : Recommandations des groupes d'experts cliniciens et virologues (sous la direction du Professeur J.F. DELFRAISSY) : Prise en charge des personnes infectées par le VIH/ rapport 1999 - Infection par le VIH chez l'enfant : Diagnostic et stratégies d'utilisation des antirétroviraux.

Chez l'enfant, le choix des spécialités obéit aux mêmes règles que celles définies pour l'adulte en tenant compte des formes pédiatriques disponibles.

Cette spécialité représente une alternative intéressante aux analogues nucléosidiques dans les trithérapies actuellement préconisées chez l'enfant.

Elle élargit le choix des possibilités thérapeutiques au sein d'associations antirétrovirales chez l'enfant.

Compte tenu du risque de réaction d'hypersensibilité pouvant survenir à tout moment, les patients doivent être étroitement surveillés.

La Commission estime qu'une présentation complémentaire, en comprimé de faible dosage, serait nécessaire pour les enfants de 4 ans à 10 ans (à partir de 10 ans, la forme comprimé 300 mg peut être adaptée)

#### **4.3 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 la nouvelle indication et posologie de l'AMM.

**Conditionnement** : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.