|  |  |
| --- | --- |
| abacavir  | **PHARMACODYNAMIE** |

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (code ATC : J05AF06).

***Mécanisme d'action :***

L'abacavir est un INTI. C'est un puissant inhibiteur sélectif, actif sur le VIH-1 et VIH-2. L'abacavir est métabolisé au niveau intracellulaire en son métabolite actif, le carbovir 5'-triphosphate (TP). 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 lamivudine et la stavudine.

***Résistance in vitro :***

Des souches 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 (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). In vitro, la résistance du virus à l'abacavir apparaît relativement lentement, nécessitant de multiples mutations pour atteindre une augmentation cliniquement significative de la CE50 par rapport à celle observée avec un virus sauvage.

***Résistance in vivo (patients n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux) :***

Dans des essais cliniques pivots, les isolats provenant de la plupart des patients ayant présenté un échec virologique sous traitement contenant de l'abacavir ont montré par rapport à l'inclusion, soit l'absence de mutations émergentes liées à un INTI (45 %), soit uniquement la sélection de la mutation M184V ou M184I (45 %). La fréquence globale de sélection des mutations M184V ou M184I était élevée (54 %), alors que la sélection des mutations L74V (5 %), K65R (1 %) et Y115F (1 %) était moins fréquente. L'introduction de la zidovudine dans le traitement antirétroviral a montré une réduction de la fréquence de sélection des mutations L74V et K65R en présence d'abacavir (avec zidovudine : 0/40 ; sans zidovudine : 15/192, 8 %).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Traitement  | Abacavir + Combivir(1)  | Abacavir + lamivudine + INNTI  | Abacavir + lamivudine + IP (ou IP/ritonavir)  | Total  |
| Nombre de sujets  | 282  | 1094  | 909  | 2285  |
| Nombre d'échecs virologiques  | 43  | 90  | 158  | 306  |
| Nombre de génotypes en cours de traitement  | 40 (100 %)  | 51 (100 %)(2)  | 141 (100 %)  | 232 (100 %)  |
| K65R  | 0  | 1 (2 %)  | 2 (1 %)  | 3 (1 %)  |
| L74V  | 0  | 9 (18 %)  | 3 (2 %)  | 12 (5 %)  |
| Y115F  | 0  | 2 (4 %)  | 0  | 2 (1 %)  |
| M184V/I  | 34 (85 %)  | 22 (43 %)  | 70 (50 %)  | 126 (54 %)  |
| TAMs(3)  | 3 (8 %)  | 2 (4 %)  | 4 (3 %)  | 9 (4 %)  |

(1)  Combivir est une association fixe de lamivudine et de zidovudine.

(2)  Inclut trois échecs non virologiques et quatre échecs virologiques non confirmés.

(3)  Nombre de sujets avec au moins une mutation associée aux analogues de la thymidine (TAM).

Des TAM peuvent être sélectionnées lorsque les analogues de la thymidine sont associés à l'abacavir. Dans une méta-analyse de six essais cliniques, il a été montré que les TAM n'étaient pas sélectionnées avec des traitements contenant de l'abacavir sans zidovudine (0/127) mais qu'elles étaient sélectionnées au cours de traitements contenant l'abacavir et la zidovudine, analogue de la thymidine (22/86, 26 %).

***Résistance in vivo (patients préalablement traités par antirétroviraux) :***

Une réduction cliniquement significative de la sensibilité à l'abacavir a été démontrée sur des isolats cliniques de patients ayant une réplication virale non contrôlée. Ces patients étaient préalablement traités et résistants à d'autres inhibiteurs nucléosidiques. Dans une méta-analyse de 5 essais cliniques comprenant 166 sujets pour lesquels l'abacavir était ajouté en intensification de traitement, 123 (74 %) avaient la mutation M184V/I, 50 (30 %) avaient la mutation T215Y/F, 45 (27 %) avaient la mutation M41L, 30 (18 %) avaient la mutation K70R, 25 (15 %) avaient la mutation D67N. La mutation K65R était absente, et les mutations L74V et Y115F étaient peu fréquentes (<= 3 %). Une analyse par un modèle de régression logistique sur la valeur prédictive du génotype (ajustée aux valeurs à l'inclusion de la charge virale plasmatique ARN VIH-1 [ARNv], du taux de lymphocytes CD4+, et du nombre et de la durée des traitements antirétroviraux précédents) a montré une réponse réduite à la semaine 4 lorsqu'au moins 3 mutations associées à une résistance aux INTI étaient présentes (p = 0,015) et à la semaine 24 lorsqu'au moins 4 mutations étaient présentes (p <= 0,012). De plus, l'insertion en position 69 ou la mutation Q151M, habituellement associée aux mutations A62V, V75I, F77L et F116Y, entraîne un haut niveau de résistance à l'abacavir.

|  |  |
| --- | --- |
| Mutation sur la transcriptase inverse à l'inclusion  | Semaine 4 (N = 166)  |
| N  | Variation de l'ARNv (log10 c/ml) : valeur moyenne  | Pourcentage de patients avec ARNv < 400 copies/ml  |
| Aucune  | 15  | - 0,96  | 40 %  |
| M184V isolée  | 75  | - 0,74  | 64 %  |
| Une seule mutation liée aux INTI  | 82  | - 0,72  | 65 %  |
| Deux mutations liées aux INTI  | 22  | - 0,82  | 32 %  |
| Trois mutations liées aux INTI  | 19  | - 0,30  | 5 %  |
| Au moins quatre mutations liées aux INTI  | 28  | - 0,07  | 11 %  |

***Résistance phénotypique et résistance croisée :***

La résistance phénotypique à l'abacavir nécessite l'association de la mutation M184V avec au moins une autre mutation sélectionnée par l'abacavir, ou l'association de la mutation M184V avec de multiples TAM. Une résistance phénotypique croisée à d'autres INTI avec les seules mutations M184V ou M184I est limitée. La zidovudine, la didanosine, la stavudine et le ténofovir maintiennent leurs activités antirétrovirales sur ces variants du VIH-1. La présence de la mutation M184V avec la mutation K65R donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, le ténofovir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation L74V donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir, la didanosine et la lamivudine. La présence de la mutation M184V avec la mutation Y115F donne lieu à une résistance croisée entre l'abacavir et la lamivudine. Les algorithmes de résistance actuellement recommandés doivent être suivis pour une utilisation appropriée de l'abacavir.

Les résistances croisées entre l'abacavir et les antirétroviraux d'autres classes, par exemple les IP ou les INNTI, sont peu probables.

***Expérience clinique :***

La démonstration du bénéfice de Abacavir est principalement basée sur les résultats d'études conduites chez des patients adultes, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux et traités selon un schéma posologique en 2 prises par jour, en association à la zidovudine et à la lamivudine.

*Administration d'abacavir selon un schéma posologique en 2 prises par jour :*

* Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :
Chez les patients adultes traités par l'abacavir en association à la lamivudine et la zidovudine, 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).
L'association abacavir-lamivudine-zidovudine a été comparée à l'association indinavir-lamivudine-zidovudine chez des patients adultes, au cours d'une étude randomisée, en double aveugle, double placebo. En raison du taux élevé de sorties d'essai prématurées (42 % des patients à la semaine 48), aucune conclusion définitive n'a pu être établie quant à l'équivalence de ces deux associations de traitements à la semaine 48. Bien qu'un effet antiviral similaire ait été observé entre le schéma d'associations contenant l'abacavir et celui contenant l'indinavir, en termes de pourcentage de patients ayant une charge virale indétectable (<= 400 copies/ml ; analyse en intention de traiter [ITT] : 47 % vs 49 % ; analyse type « per protocol » : 86 % vs 94 %, pour les associations contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir), les résultats ont été en faveur de l'association contenant de l'indinavir, particulièrement dans le groupe de patients ayant une charge virale initiale élevée (> 100 000 copies/ml ; ITT : 46 % vs 55 % ; analyse type « per protocol » : 84 % vs 93 %, pour les traitements contenant respectivement de l'abacavir et de l'indinavir).
Essai CNA30024 : 654 patients infectés par le VIH, n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux, ont été randomisés dans un essai multicentrique contrôlé, en double aveugle afin de recevoir soit de l'abacavir (300 mg, 2 fois par jour), soit de la zidovudine (300 mg, 2 fois par jour), tous deux en association à la lamivudine (150 mg, 2 fois par jour) et à l'efavirenz (600 mg, 1 fois par jour). La durée du traitement en double aveugle a été d'au moins 48 semaines. Dans la population en intention de traiter (ITT), 70 % des patients du groupe abacavir et 69 % des patients du groupe zidovudine ont obtenu, à la 48e semaine, une réponse virologique avec une charge virale (ARN VIH-1) <= 50 copies/ml (point estimé pour la différence entre les traitements : 0,8 [- 6,3 ; 7,9] IC 95 %). Dans l'analyse " per protocol ", la différence entre les deux bras de traitement était plus perceptible : 88 % des patients dans le groupe abacavir, par rapport à 95 % des patients dans le groupe zidovudine (point estimé pour la différence entre les traitements : - 6,8 [- 11,8 ; - 1,7] IC 95 %). Toutefois, les deux analyses restaient compatibles avec la conclusion d'une non-infériorité entre les deux bras de traitement.
Essai ACTG5095 : cet essai randomisé (1:1:1), en double-aveugle, contrôlé versus placebo, réalisé chez 1147 patients adultes infectés par le VIH-1 et n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, a comparé 3 schémas thérapeutiques : l'association zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC), abacavir (ABC), efavirenz (EFV) ; l'association ZDV/3TC/EFV et l'association ZDV/3TC/ABC. Après une période de suivi médiane de 32 semaines, la trithérapie comportant les 3 nucléosides ZDV/3TC/ABC s'est révélée inférieure aux 2 autres bras sur le plan virologique, indépendamment de la charge virale à l'inclusion (< ou > 100 000 copies/ml) : 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC, 16 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV et 13 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV se sont avérés en échec virologique (ARN - HIV > 200 copies/ml). A la semaine 48, la proportion de sujets ayant une charge virale (ARN - VIH) < 50 copies/ml était respectivement de 63 %, 80 % et 86 % dans les bras ZDV/3TC/ABC, ZDV/3TC/EFV et ZDV/3TC/ABC/EFV. Le Comité de suivi des données de tolérance de l'étude (DSMB) a dès lors décidé d'arrêter le bras ZDV/3TC/ABC en raison du nombre plus élevé de sujets en échec virologique. Les 2 autres bras ont été poursuivis en maintenant l'aveugle. Après une période de suivi médiane de 144 semaines, 25 % des sujets du bras ZDV/3TC/ABC/EFV et 26 % des sujets du bras ZDV/3TC/EFV se sont avérés en échec virologique. Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 bras en ce qui concerne le délai de survenue du premier échec virologique (p = 0,73, log-rank test). Dans cette étude, l'ajout d'ABC à l'association ZDV/3TC/EFV n'a pas amélioré l'efficacité de manière significative.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|        |        | ZDV/3TC/ABC  | ZDV/3TC/EFV  | ZDV/3TC/ABC/EFV  |
| Échec virologique(ARN - VIH > 200 copies/ml)  | 32 semaines  | 26 %  | 16 %  | 13 %  |
| 144 semaines  | -  | 26 %  | 25 %  |
| Succès virologique(ARN - VIH < 50 copies/ml)  | 48 semaines  | 63 %  | 80 %  | 86 %  |

* Enfants n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :
Une étude pédiatrique comparant des associations de NRTIs administrées en ouvert (associés au nelfinavir ou au placebo, en aveugle) a montré qu'une proportion plus importante d'enfants traités par abacavir et lamivudine (71 %) ou abacavir et zidovudine (60 %) avait une charge virale (ARN VIH-1) <= 400 copies/ml à 48 semaines, par rapport à ceux traités par lamivudine et zidovudine (47 % ; p = 0,09 - analyse en intention de traiter). De même, des proportions plus élevées d'enfants traités par des associations contenant de l'abacavir avaient une charge virale (ARN VIH-1) <= 50 copies/ml à 48 semaines (respectivement 53 %, 42 % et 28 %, p = 0,07).
* Patients prétraités par antirétroviraux :
Chez les patients adultes peu exposés à un traitement antirétroviral, l'ajout de l'abacavir au traitement antirétroviral antérieur a entraîné un bénéfice modeste sur la réduction de la charge virale (baisse médiane : 0,44 log10 copies/ml à 16 semaines). 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 Abacavir 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 l'abacavir.

*Administration d'abacavir selon un schéma posologique en 1 prise par jour :*

* Adultes n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux :
Le schéma posologique d'abacavir en 1 prise par jour est supporté par les résultats d'une étude contrôlée, multicentrique, en double aveugle (CNA30021), réalisée sur 48 semaines chez 770 patients adultes, infectés par le VIH et n'ayant jamais reçu d'antirétroviraux. Ces patients, pour la plupart asymptomatiques (stade A de la classification CDC) étaient randomisés afin de recevoir soit 600 mg d'abacavir 1 fois par jour, soit 300 mg d'abacavir 2 fois par jour, en association avec 600 mg d'efavirenz et 300 mg de lamivudine administrés 1 fois par jour. Une réponse clinique similaire a été observée avec les deux schémas posologiques d'abacavir (point estimé pour la différence entre les traitements : - 1,7 [- 8,4 ; 4,9] IC 95 %). Ces résultats permettent de conclure, avec un intervalle de confiance à 95 %, que la vraie différence ne serait pas supérieure à 8,4 % en faveur du schéma posologique 2 fois par jour. Cette différence potentielle est suffisamment faible pour conclure à la non-infériorité du schéma en 1 prise par jour par rapport au schéma en 2 prises par jour.
Globalement, l'incidence des échecs virologiques (charge virale > 50 copies/ml) a été faible et similaire dans les deux groupes de traitement en 1 prise et en 2 prises par jour (respectivement : 10 % et 8 %). Sur le petit échantillon de patients pour lesquels une analyse génotypique a été réalisée, une tendance en faveur d'un taux plus élevé de mutations associées aux INTI a été observée dans le groupe de traitement en 1 prise par jour versus 2 prises par jour. 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 administré en une prise journalière restent actuellement limitées.
* Patients prétraités par antirétroviraux :
Dans l'étude CAL30001, 182 patients prétraités par antirétroviraux, en échec virologique, ont été randomisés et ont reçu un traitement pendant 48 semaines soit par l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg en 1 prise par jour, soit par abacavir 300 mg 2 fois par jour + lamivudine 300 mg 1 fois par jour, dans les deux cas en association au ténofovir et à un IP ou un INNTI. Les résultats indiquent que le groupe association fixe n'était pas inférieur au groupe abacavir 300 mg 2  fois par jour, sur la base de réductions similaires de la charge virale ARN VIH-1 mesurées par l'évolution de l'aire moyenne sous la courbe (AAUCMB, respectivement - 1,65 log10 copies/ml versus - 1,83 log10 copies/ml [- 0,13 ; 0,38] IC 95 %). Les proportions de patients avec une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/ml (50 % versus 47 %) et < 400 copies/ml (54 % versus 57 %) étaient également similaires dans chaque groupe (population en intention de traiter : ITT). Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence car les patients inclus dans cette étude n'étaient que modérément prétraités, avec un déséquilibre entre les deux groupes de traitement pour la charge virale à l'inclusion.
Dans l'étude ESS30008, 260 patients en succès virologique sous un traitement de première intention contenant 300 mg d'abacavir et 150 mg de lamivudine (tous deux administrés deux fois par jour) associés à un IP ou un INNTI, ont été randomisés afin de poursuivre ce schéma posologique, ou de changer pour l'association fixe abacavir/lamivudine, associé à un IP ou un INNTI, pendant 48 semaines. Les résultats indiquent que, sur la base des pourcentages de patients ayant une charge virale (ARN VIH-1) < 50 copies/ml, le groupe association fixe est associé à une réponse virologique similaire (non-infériorité) à celle observée avec le groupe abacavir + lamivudine (respectivement 90 % et 85 %, [- 2,7 ; 13,5] IC 95 %).
* Informations supplémentaires :
La tolérance et l'efficacité de Abacavir en association avec les différents traitements antirétroviraux disponibles n'ont pas encore été évaluées de façon exhaustive (en particulier en association aux INNTI).
L'abacavir pénètre au niveau du liquide céphalorachidien (LCR) avec réduction de la charge virale à ce niveau (cf Pharmacocinétique). Cependant, aucun effet sur les performances neuropsychologiques n'a été observé lorsque Abacavir a été administré chez des patients atteints d'encéphalopathie liée au VIH.