



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

25 juin 2008

KALETRA 100/25 mg comprimés pelliculés B/60

ABBOTT France

Lopinavir/ritonavir

Liste I

Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint

Date de l'AMM : 18 mars 2008

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

lopinavir-ritonavir

1.2. Originalité

Il s'agit d'un complément de gamme : un nouveau dosage de la spécialité KALETRA en comprimé pelliculé dosé à 100mg de lopinavir et 25 mg de ritonavir.

1.3. Indication

KALETRA est indiqué pour le traitement des enfants âgés de plus de deux ans et des adultes infectés par le VIH-1, en association avec d'autres antirétroviraux.

L'expérience clinique de KALETRA est issue principalement de son utilisation chez les patients naïfs de traitement antirétroviral. Les données disponibles chez les patients multi-traités par des inhibiteurs de protéase sont limitées. Il existe peu de données sur le traitement de sauvetage chez les patients qui ont présenté un échec au traitement par KALETRA.

Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au KALETRA devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients.

1.4. Posologie

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

KALETRA comprimé doit être avalé en entier sans être ni mâché, ni coupé, ni broyé.

Enfants de moins de 2 ans : l'usage n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux ans en raison des données insuffisantes de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 5.1).

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : la posologie adulte de KALETRA comprimé (400/100 mg, deux fois par jour) peut être utilisée chez les enfants pesant 40 kg ou plus ou ayant une surface corporelle (SC)* de plus de 1,4 m².

Chez les enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle (SC)* entre 0,5 et 1,4 m² et capables d'avaler des comprimés, se référer aux tableaux de recommandations posologiques ci-dessous.

Chez les enfants ne pouvant pas avaler des comprimés, veuillez vous reporter au RCP de KALETRA solution buvable.

Avant de prescrire KALETRA 100/25 mg comprimé chez les jeunes enfants, il faut s'assurer de leur capacité à avaler des comprimés entiers. Si un enfant n'est pas capable d'avaler correctement un comprimé de KALETRA, il faut prescrire la forme solution buvable.

Le tableau ci-dessous contient des recommandations posologiques pour KALETRA 100/25 mg comprimé, reposant sur la surface corporelle (SC)*.

Recommandations posologiques chez l'enfant	
Surface corporelle (m ²)	Nombre recommandé de comprimés à 100/25 mg deux fois par jour
≥ 0,5 à < 0,9	2 comprimés (= 200/50 mg)
≥ 0,9 à < 1,4	3 comprimés (=300/75 mg)
≥ 1,4	4 comprimés (= 400/100 mg)

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante :

$$SC (m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg) / 3600]}$$

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée de KALETRA comprimé est de 2 comprimés dosés à 200 mg/50mg deux fois par jour administrés au cours ou en dehors d'un repas.

La solution buvable est disponible pour les patients qui ne peuvent pas prendre la forme comprimé.

(Cf. RCP)

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J05	Antiviraux à usage systémique
J05A	Antiviraux à action directe
J05AE	Inhibiteurs de protéase
J05AE03	ritonavir
J05AE06	lopinavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments de comparaison

KALETRA est le seul médicament associant un inhibiteur de protéase (lopinavir) au ritonavir.

Les médicaments comparables sont constitués par les inhibiteurs de protéase ayant une indication chez l'enfant :

DCI	Spécialité	Forme pharma	Conditionnement	Age
Ritonavir* et **	NORVIR	Capsule molle 100mg	B/336 et B/84	Adultes et enfants > 2 ans (<i>réserve en association avec IP</i>)
		Solution buv 80mg/ml	FI de 90 ml	
Indinavir**	CRIXIVAN	Gélule de 100 mg	B/180	Adultes et enfants > 4 ans
		Gélule de 200 mg	B/360	
		Gélule de 400 mg	B/90 et B/180	
Nelfinavir	VIRACEPT	Cp pelliculé 250mg	B/ 300	Adultes et enfants > 3 ans
		Poudre 50mg/g	FI de 144 g	
Amprénavir	AGENERAS E	Capsule molle de 50mg	B/480	Adultes et enfants > 4 ans
		Solution buv de 15mg/ml	FI de 240 ml	
Fosamprénavir***	TELZIR	Cp pelliculé Suspension buvable	B/60 FI 225 ml	Adultes et enfants > 6 ans

Source : rapport P. YENI 2006

* utilisé à faible dose, comme booster, en association à d'autres IP

** le ritonavir et l'indinavir ne sont plus recommandés en raison de leurs effets indésirables

*** le fosamprénavir est une prodrogue de l'amprénavir, à laquelle il se substitue.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les autres antirétroviraux indiqués dans le traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Une étude pharmacocinétique a comparé la biodisponibilité du comprimé pelliculé 100/25 mg à celle du comprimé pelliculé actuellement commercialisé 200/50 mg.

Caractéristiques de la population :

Adultes (n = 45)

36 hommes et 9 femmes. Age moyen 39 ans

Schéma de l'étude : ouverte, randomisée, chez 45 adultes, conduite sur 3 périodes selon un schéma cross-over .

Les patients ont été randomisés en 3 groupes en fonction des régimes thérapeutiques A, B et C.

	Régime thérapeutique A	Régime thérapeutique B	Régime thérapeutique C
Dose de LPV/ritonavir	Dose unique de 4 comprimés à 100/25 mg (roses)	Dose unique de 4 comprimés à 100/25 mg (jaunes pales)	Dose unique de 2 comprimés à 200/50 mg (jaunes)

Les paramètres pharmacocinétiques observés sur les 2 dosages ont permis de conclure à la bioéquivalence des présentations : 100/25 mg et 200/50 mg comprimé pelliculé.

3.2. Tolérance

Aucune étude de tolérance n'a été réalisée avec le comprimé de KALETRA dosé à 100mg/25mg ;

Rappel (autres formes galéniques)

Chez les enfants de deux ans et plus, le profil de tolérance est similaire à celui observé chez les adultes.

Effets indésirables fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) rapportés chez les enfants au cours des études cliniques :

Infections et infestations : infection virale

Affections du système nerveux : trouble du goût

Affections gastro-intestinales : constipation, vomissement, pancréatite

Affections hépatobiliaires : hépatomégalie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruption cutanée, peau sèche

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : fièvre

Modifications biologiques (Grade 3 ou 4) : augmentation du temps de céphaline activé, hypoglobulinémie, numération plaquettaire basse, hypernatrémie, hyperkaliémie, hypercalcémie, hyperbilirubinémie, augmentation des SGOT/ASAT, SGPT/ALAT, augmentation du cholestérol total, hyperamylasémie, hyperuricémie, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie, neutropénie

Expérience après commercialisation

Des cas d'hépatite, et de rares cas d'ictères, ont été rapportés chez des patients traités par KALETRA en présence ou absence de facteurs de risque identifiables d'hépatite.

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe ont été rapportés.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue.

3.3. Conclusion

La bioéquivalence des 2 formes comprimés pelliculés 100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg a été démontrée.

Chez les enfants de deux ans et plus, le profil de tolérance devrait être similaire à celui observé chez les adultes.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage 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 de cette spécialité, associée à d'autres antirétroviraux est important.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH est important. Dans la population susceptible de bénéficier de KALETRA 100/25mg comprimé, le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint de patients concernés par rapport à la population totale des patients atteints du VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (programme national de lutte contre le VIH-SIDA 2005-2008).

Les données disponibles ne permettent pas d'attendre de KALETRA 100m/25mg comprimé un impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité par rapport à la prise en charge actuelle par les autres formes disponibles de KALETRA.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour KALETRA 100/25 mg comprimé.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'un traitement associant d'autres antirétroviraux.

4.2. Amélioration du service médical rendu

KALETRA 100/25 mg, comprimé pelliculé n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à KALETRA solution buvable.

La Commission souligne que cette spécialité, sans contrainte par rapport aux repas et sans précaution particulière de conservation, contribuera à simplifier les modalités d'administration.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes infectées par le VIH (rapport YENI) ont été publiées en 2006 ; ces recommandations sont actuellement en cours d'actualisation pour 2008.

4.3.1 Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH

D'après : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

Points forts*

- En 2005, le nombre d'enfants infectés par le VIH vivant en France était estimé à environ 1 500.
- Chaque année en France, 10 à 20 nouveau-nés sont diagnostiqués comme infectés par le VIH.
- Une centaine d'adolescents est infectée chaque année par voie sexuelle.
- L'essentiel des connaissances dans le traitement de l'enfant reste extrapolé de l'expérience du traitement des adultes.
- Chez l'enfant, l'infection par le VIH continue de constituer un " handicap " psychologique du fait de l'importance de la stigmatisation sociale. Les psychothérapies individuelles, les groupes de parole et l'exercice en commun d'activités de loisirs entre enfants séropositifs atténuent leur souffrance psychique et celle de leur famille
- L'annonce du diagnostic à l'enfant est fondée sur le principe d'une information progressive en fonction de l'âge et du contexte individuel.

Le groupe d'experts recommande :

- d'initier le traitement pour un seuil de CD4 de 15 p. 100, même en l'absence de tout symptôme clinique (AIIa). Pour certains experts, ce seuil peut être porté à 20 p. 100 pour les enfants de 1 à 3 ans (BIII) ;
- de proposer une trithérapie en traitement initial associant deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et un IP/r (AIIa) ;
- de réaliser un dosage sanguin de certains antiviraux, notamment pour les molécules utilisées hors AMM et pour le nelfinavir (BIIa) et chez les patients dont le virus présente des mutations de résistance aux IP (AIIa) ;
- de ne pas interrompre le traitement, sauf en cas d'intolérance, de non-observance manifeste ou de choix du patient, hors protocole spécifique de recherche (BIIa) ;
- de prendre en charge les enfants infectés dans un centre spécialisé (AIII). La notion de " centre de référence accrédité " n'existant pas en France, contrairement à d'autres pays européens, une réflexion à ce sujet devrait être engagée ;
- d'inciter l'industrie pharmaceutique à poursuivre la recherche de formulations galéniques adaptées aux besoins des enfants (AIII) ;
- d'aborder précocement les questions de sexualité chez l'adolescent infecté (AIII) ;
- de renforcer les actions de prévention sur le VIH/Sida auprès des jeunes, notamment dans le cadre scolaire, et de mieux faire connaître l'existence du dispositif de dépistage anonyme et gratuit (AIII).

Quel traitement initial ?

- Choix préférentiel : à tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux : association de deux INTI (abacavir + lamivudine ou zidovudine + abacavir ou zidovudine + lamivudine) et d'un IP/r (AIIa).

L'impossibilité à ingérer les différentes formes galéniques de lopinavir/ritonavir peut conduire à proposer le nelfinavir.

L'association abacavir + lamivudine est privilégiée si l'enfant est capable d'ingérer la co-formulation et/ou si le nelfinavir a été choisi (AIIa). Le risque d'allergie grave à l'abacavir doit être pris en compte et anticipé avec l'enfant et sa famille.

- Choix alternatif : association de deux INTI et d'un INNTI sous réserve de l'assurance stricte d'une bonne observance dès le début du traitement (BIIa).

* Gradation des recommandations :

- A : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau élevé
- B : Données disponibles justifiant une recommandation de niveau intermédiaire
- C : Données disponibles insuffisantes pour justifier une recommandation

Niveaux de preuve : type de données utilisées dans les recommandations :

- I a, b : Au moins un essai clinique randomisé ; méta-analyses d'essais randomisés
- II a, b : Essais cliniques non randomisés ; cohortes ou études cas-contrôle ; méta-analyses de cohortes ou d'études cas-contrôle
- III : Analyses d'experts sur la base d'autres données disponibles

- a : données publiées dans un journal scientifique avec comité de lecture
- b : données présentées dans un congrès scientifique avec comité de sélection et disponibles sous forme de résumé.

4.3.2 Prise en charge des adultes infectés par le VIH

Compte tenu du caractère probablement exceptionnel de la prescription de ce nouveau dosage chez l'adulte, la stratégie thérapeutique chez l'adulte ne sera pas détaillée ci-après : Cf : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)

4.4. Population cible

Chez l'enfant

La population cible est représentée par les enfants de 2 ans et plus, infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine de Type 1 (VIH-1).

Le nombre d'enfants infectés par le VIH, vivant en France, était estimé à environ 1 500 en 2005, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués¹.

En pratique, le nombre d'enfants susceptibles de recevoir KALETRA dans la population pédiatrique sera plus restreint car son utilisation est limitée aux jeunes enfants pesant moins de 40 kg ou ayant une surface corporelle comprise entre 0,5 et 1,4 m² et capables d'avaler des comprimés.

Chez l'adulte

KALETRA comprimé 100 mg/25mg ne devrait être prescrit chez l'adulte qu'à titre exceptionnel, c'est à dire chez les patients qui devraient bénéficier d'un ajustement posologique correspondant exactement au dosage du comprimé 100 mg/25mg.

Les données épidémiologiques permettant d'estimer la taille de cette population ne sont pas disponibles.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

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

4.5.2. Taux de remboursement : 100%

¹ Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts - Rapport 2006 sous la direction du Professeur Patrick YENI - (www.sante.gouv.fr)