

AVIS DE LA COMMISSION

2 juillet 2003

KALETRA, capsule molle (B/180)
(2 flacons de 90 capsules)
KALETRA, capsule molle (B/180)
(30 blisters de 6 capsules)
KALETRA, solution buvable 300 ml
(5 flacons de 60 ml)

Laboratoires ABBOTT FRANCE

lopinavir -ritonavir

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle

Date de l'AMM : 20 Mars 2001 (AMM dans des circonstances exceptionnelles)
rectificatif 12 novembre 2002 (levée des conditions précédentes)

Motif de la demande : Inscription Sécurité sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Association de lopinavir et ritonavir

1.2. Originalité

Première association de 2 inhibiteurs de protéase incluant :

- lopinavir : un nouvel inhibiteur de protéase
- ritonavir : inhibiteur de protéase qui augmente la biodisponibilité des inhibiteurs de protéase associés.

1.3. Indications

Kaletra est indiqué pour le traitement des adultes et des enfants âgés de plus de deux ans 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.

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.

Les données disponibles chez les patients multi-traités par des inhibiteurs de protéase sont limitées (Données au 12 novembre 2002).

Il existe peu de données sur le traitement de sauvetage chez les patients qui ont présenté un échec au traitement par Kaletra.

1.4. Posologie

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

Chez l'adulte et l'adolescent : la posologie recommandée est de trois capsules, deux fois par jour, à prendre au cours d'un repas. La solution orale est disponible pour les patients présentant des difficultés à avaler.

Chez l'enfant (âgé de 2 ans et plus) : Pour les enfants de surface corporelle de 1,3m² ou supérieure, la posologie recommandée de Kaletra est de trois capsules deux fois par jour à prendre au cours d'un repas. Pour les enfants avec une surface corporelle inférieure à 1,3m², l'administration de Kaletra solution buvable est recommandée.

La posologie recommandée est de 230/ 57,5 mg /m² 2 fois par jour au cours d'un repas jusqu'à un maximum de 400/100 mg 2 fois par jour. La posologie de 230/ 57,5 mg/m² pourrait être insuffisante chez certains enfants en cas d'association avec la névirapine ou l'efavirenz. Il est recommandé d'envisager une augmentation de la dose jusqu'à 300/ 75 mg /m² chez ces patients.

Tableau des recommandations posologiques chez l'enfant : se référer au RCP

Enfants de moins de 2 ans : l'usage de Kaletra n'est pas recommandé chez les enfants de moins de deux ans en raison des données limitées de sécurité et d'efficacité.

Insuffisance rénale et hépatique : se référer au RCP

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2003

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
05	:	Antiviraux à usage systémique
A	:	Antiviraux à action directe
E	:	Inhibiteurs de protéase
03	:	ritonavir
06	:	lopinavir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments de comparaison

Inhibiteurs de protéase dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- indinavir (CRIXIVAN gélules) : indication chez l'adulte et l'enfant > 4 ans
- saquinavir (FORTOVASE capsules molles et INVIRASE gélules) : indication chez l'adulte
- nelfinavir (VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 2 ans
- amprénavir (AGENERASE capsules et solution orale) : indication chez l'adulte et l'enfant ≥ 4 ans
- ritonavir (NORVIR capsules molles et solution buvable) : augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son usage fréquent en association avec ces médicaments depuis quelques années.

2.2.2 Evaluation concurrentielle

Le premier en nombre de journées de traitement : VIRACEPT comprimés pelliculés

Le plus économique en coût de traitement : non pertinent dans le cadre de traitements associés

Le dernier inscrit : AGENERASE capsule et solution orale (J.O. 07/07/2002)

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux
névirapine (VIRAMUNE) comprimés et solution buvable (à partir de 2 mois)

efavirenz (SUSTIVA) gélules et solution buvable (à partir de 3 ans)

- Inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :
abacavir (ZIAGEN comprimés et solution buvable : Réservés à l'usage hospitalier) -
didanosine (VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable) –
stavudine (ZERIT gélules et solution buvable) –
zalcitabine (HIVID comprimés) –
zidovudine (RETROVIR gélules et solution buvable et injectable) –
lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable) –
abacavir - lamivudine - zidovudine (TRIZIVIR comprimés : Réservé à l'usage hospitalier)
lamivudine - zidovudine (COMBIVIR comprimés).

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité chez l'adulte

3.1.1 Patients naïfs de tout traitement antirétroviral

Etude 1 :

- Etude comparative (essai d'équivalence) menée chez 653 patients recevant :

groupe 1 : (400 lopinavir /100 mg ritonavir) KALETRA 2 fois par jour : N=326

groupe 2 : nelfinavir (750 mg 3 fois par jour) VIRACEPT : N=327

en association à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse : stavudine et lamivudine.

Valeur initiale moyenne du taux de CD₄ : 259 cellules/mm³

Valeur initiale moyenne de la charge virale 4,9 log₁₀ copies/ml

- Critère de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines.

Des résultats complémentaires ont été fournis par la firme :

- . patients ayant une charge virale < 50 copies/ml à 48 semaines (S48)
- . patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à 60 semaines (S60)
- < 50 copies/ml à 60 semaines (S60)

- Résultats :

Pourcentage de patients en fonction de la charge virale à S48 et S60 :

Critère de jugement	nelfinavir N = 327	lopinavir/ritonavir N = 326	p
% < 400 copies/ml S48	63 %	75 %	< 0.001
% < 50 copies/ml S48	52 %	67 %	< 0.001

Critère de jugement	nelfinavir N = 327	lopinavir/ritonavir N = 326	p
% < 400 copies/ml S60	61 %	74 %	< 0.001
% < 50 copies/ml S60	52 %	64 %	< 0.001

Les résultats sont plus favorables dans le groupe (lopinavir/ritonavir) que dans le groupe nelfinavir.

La réponse virologique se maintient dans le groupe (lopinavir/ritonavir) à S96.

Les augmentations moyennes du taux de CD₄ par rapport aux valeurs initiales ont été de :

- 207 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir/ritonavir et de 195 cellules/mm³ dans le bras nelfinavir à S48
- 247 cellules/mm³ dans le groupe lopinavir/ritonavir et de 224 cellules/mm³ dans le bras nelfinavir à S60

- Emergence de mutation de résistance :

Aucune mutation de résistance à lopinavir n'a été rapportée à 96 semaines sur le gène de la protéase du virus chez les patients (N=51) dont la charge virale est détectable dans le groupe (lopinavir/ritonavir) .

Etude 2

Etude ouverte de phase II évaluant le maintien de la réponse virologique (résultats à 72 semaines de traitement) chez 89 patients.

Traitement initial pendant 48 semaines par plusieurs doses de (lopinavir/ritonavir) associé à 2 analogues nucléosidiques stavudine et lamivudine

Groupe 1 = doses de lopinavir/ritonavir (200/100- 400/100)

Groupe 2= doses de lopinavir/ritonavir (400/100- 400/200)

A 48 semaines tous les patients sont traités à la dose lopinavir/ritonavir de l'AMM (400/100)

Des résultats complémentaires ont été fourni par la firme à 204 semaines.

Réponse virologique à 72 semaines et 204 semaines (groupe1 et groupe 2):

	S 72 (n=89)	S 204 (n= 72)
% < 400 copies/ml	82%	71 %
% < 50 copies/ml	81%	70 %

3.1.2 Patients prétraités par des antirétroviraux

1 - Patients en échec d'une première trithérapie incluant 1 inhibiteur de protéase

Etude en ouvert chez 70 patients prétraités par un seul inhibiteur de protéase et naï fs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, évaluant la réponse virologique à deux posologies :

Groupe 1 (lopinavir / ritonavir 400/100 mg) : (N=36)

Groupe 2 (lopinavir / ritonavir 400/200 mg) : (N =34)

- Critère de jugement : pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml et < 50 copies/ml à 24 semaines, puis suivi à 72 semaines.
- Résultats à 24 semaines dans le groupe lopinavir / ritonavir 400/100 mg (posologie de l'AMM) :
75 % = Pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml
58 % = Pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/ml

Augmentation moyenne des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale :
174 cellules/mm³

La réponse virologique est maintenue à 72 semaines : 75 % des patients ont une charge virale < 400 copies/ml.

2 - Patients en échec prétraités par plusieurs inhibiteurs de protéase

- Etude en ouvert chez 57 patients prétraités par plusieurs inhibiteurs de protéase, naïfs aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse
- Critères de jugement :
Réponse virologique à deux posologies de lopinavir/ritonavir en association à efavirenz (SUSTIVA) à 24 semaines, puis suivi à 48 semaines en fonction du nombre de mutations sur le gène de la protéase.

Groupe 1 (lopinavir / ritonavir 400/100 mg) associé à efavirenz et 2 inhibiteurs nucléosidiques (N=29)

Groupe 2 (lopinavir / ritonavir 533/133 mg) associé à efavirenz et 2 inhibiteurs nucléosidiques (N=28)

Entre la semaine 24 et la semaine 48, les patients randomisés à la posologie 400 mg/100 mg ont été convertis à la posologie 533 mg/133 mg

- Résultats

Pourcentage de patients ayant une charge virale < 400 copies/ml à 48 semaines :

Groupe 1 = 59 %

Groupe 2 = 71 %

Augmentation moyenne des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale était de 94 cellules/mm³.

Réponse virologique à 24 semaines en fonction du nombre de mutations sur le gène de la protéase chez les patients < 400 copies/ml :

Nombre de mutations	% de réponse virologique
De 0 à 5	96 %
6 ou 7	76 %
8 ou plus	33 %

3.2 Efficacité chez l'enfant

Etude réalisée en ouvert évaluant la réponse virologique avec la forme solution buvable chez 100 enfants (de 6 mois à 12 ans) naïfs de tout traitement (N=44) prétraités (N=56).

2 groupes recevant pendant 3 semaines :

- 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m² de surface corporelle
- 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² de surface corporelle

Après les 3 semaines, tous les patients ont continué avec une posologie de 300/75 mg par m² de surface corporelle.

Résultats à 48 semaines :

Le pourcentage de patients avec une charge virale < 400 copies/ml est de :

- 84 % pour les patients naï fs d'antirétroviraux
- 75 % pour les patients prétraités

Augmentations moyennes des taux de CD₄ par rapport à la valeur initiale : 404 cellules/mm³ (naï fs) et 284 cellules/mm³ (prétraités).

3.2. Effets indésirables

Les effets indésirables du lopinavir sont de même nature que ceux observés avec les autres inhibiteurs de la protéase.

Au cours des essais cliniques menés chez 612 patients, l'arrêt du traitement suite à des effets indésirables s'est produit chez 4,5 % des patients naï fs et 9 % des patients pré-traités sur une période de 48 semaines.

3.3. Conclusion

L'association lopinavir/ritonavir a une puissante activité antivirale.

Des résultats complémentaires (postérieurs à ceux versés au dossier d'AMM) confirment le maintien de la réponse virologique chez les patients traités.

Les mutations de résistance au niveau de la protéase du VIH semblent peu fréquentes et aucune mutation n'a été mise en évidence après 96 semaines de traitement par l'association lopinavir/ritonavir chez les patients naï fs.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.

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

Cette spécialité est un médicament de première intention.

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

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans le cadre d'une polythérapie.

4.2 Amélioration du service médical rendu

KALETRA, 1^{ère} association fixe d'inhibiteurs de protéase, lopinavir et ritonavir, est en accord avec les pratiques actuelles qui utilise le ritonavir en « potentialisateur » d'inhibiteurs de protéase.

Cette association a les caractéristiques suivantes :

- une efficacité en terme de réponse virologique :
 - . supérieure à celle du nelfinavir (VIRACEPT) chez les patients naïfs
 - . maintenue chez les prétraités après 72 semaines
- un profil de résistance différent de celui des autres inhibiteurs :
 - . absence d'émergence de mutation au niveau de la protéase du VIH chez les patients naïfs
 - . impact limité des mutations sur le niveau de la réponse virologique chez des patients en échec d'une première ligne d'IP et en multi-échec
- un profil de tolérance similaire aux autres Inhibiteurs de protéase avec des effets indésirables essentiellement digestifs (diarrhées)
- une possibilité de prise en charge des enfants infectés par le VIH à partir de l'âge de 2 ans par une forme galénique adaptée
- une réduction du nombre d'unités de prise par jour par rapport à l'association d'un autre inhibiteur de protéase à ritonavir

En conséquence, dans le cadre d'un traitement associant des antirétroviraux :

- lopinavir/ritonavir (KALETRA) capsules molles présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase.

- lopinavir/ritonavir (KALETRA) solution buvable présente une amélioration du service médical rendu importante (niveau II) en terme d'efficacité par rapport aux autres inhibiteurs de protéase ayant une indication et une forme galénique adaptée à la pédiatrie.

A cette occasion, la Commission souligne l'intérêt de disposer d'un nouveau traitement bénéficiant d'une indication en pédiatrie et d'une forme galénique adaptée. De même, la forme solution buvable peut être utilisée chez des adultes ayant des difficultés à avaler.

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 du rapport 2002 et Recommandations en cas d'échec virologique

4.3. Population cible

Analyse des données épidémiologiques (Sources : Rapport Delfraissy 2000, données DMI2 de la DHOS; Institut National de Veille Sanitaire et BEH n°8/2002, n°24/2001, 47/2001 et 27/2002)

Le nombre de personnes vivantes atteintes de SIDA est compris (au 31 décembre 2001) entre 23 700 et 26 100.

Le nombre de nouveaux cas de SIDA pour :

- 1999 : 1 760
- 2000 : 1 683
- 2001 : 1 600

Les données de la Direction de l'Hospitalisation et de l'Offre de Soins (DHOS) pour le premier semestre 2001, indiquent que :

- 70,2% des patients traités reçoivent une trithérapie,
- 17,6 % des patients traités reçoivent une quadrithérapie
- 2,4% des patients traités reçoivent plus de 4 médicaments

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM.

4.4.1 Conditionnement :

Le conditionnement est adapté aux conditions de prescription

4.4.2 Taux de remboursement : 100 %