

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
5 février 2014

KALETRA 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé

B/60 1 (CIP : 34009 384 420 1 4)

KALETRA 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé

B/120 (CIP : 34009 494 096 4 8)

KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml, solution buvable

B/5 flacons de 60 ml (CIP : 34009 356 681 9 6)

Laboratoire ABBVIE

DCI	lopinavir/ritonavir
Code ATC (2013)	J05AR10 (Antiviraux pour le traitement des infections à VIH, associations)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Kaletra est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Procédure centralisée : KALETRA 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé : 18/03/2008 KALETRA 200 mg/50 mg, comprimé pelliculé : 27/06/2006 KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml, solution buvable : 20/03/2001 KALETRA fait l'objet d'un plan de gestion des risques (dernière version : édition 6, août 2012)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle	
Classement ATC	2013 J J05 J05A J05AR J05AR10	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Antiviraux pour le traitement des infections à VIH, associations lopinavir et ritonavir

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités KALETRA, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 27/05/2009 (avis publié au JO du 25/08/2009).

Dans son avis du 27/05/2009 les conclusions de la commission concernant KALETRA ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM. »
- « KALETRA fait partie des inhibiteurs de protéase à associer préférentiellement lors d'un premier traitement antirétroviral comportant un inhibiteur de protéase.»
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et posologies de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« KALETRA est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Chez les patients naïfs

Le laboratoire a fourni 1 étude clinique et 1 méta-analyse sur l'efficacité et la tolérance du lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) chez les patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement :

- González-García et al.¹ : étude randomisée, ouverte, évaluant l'efficacité et la tolérance du traitement par LPV/RTV 800/200 mg une fois par jour par rapport à LPV/RTV 400/100 mg deux fois par jour, en association avec le ténofovir (300 mg une fois par jour) et l'emtricitabine (200 mg une fois par jour), chez 664 patients naïfs de traitement antirétroviral (cf RCP, rubrique 5.1 propriétés pharmacodynamiques). La non-infériorité du LPV/RTV administré à la dose de 800 mg/200 mg en une prise par jour par rapport au LPV/RTV administré à la même dose en deux prises par jour a été démontrée en termes de patients répondeurs à 96 semaines (charge virale <50 copies/ml).

- Hermes et al.² : méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du LPV/RTV chez des femmes infectées par le VIH-1 (992 patientes incluses dans ces études). La plupart des études (10/11) ont été menées chez des femmes naïves de traitement antirétroviral. Il n'est pas apparu de différence d'efficacité quelle que soit la catégorie d'âge ou d'IMC entre femmes en termes de proportion de patients avec une charge virale <50 copies/ml à 48 semaines. Par ailleurs il n'est pas apparu non plus de différence d'efficacité entre homme et femme sur ce même critère.

4.1.2 Chez les patients prétraités

Le laboratoire a fourni 1 étude clinique et 1 étude observationnelle sur l'efficacité et la tolérance du lopinavir/ritonavir chez les patients infectés par le VIH-1 et prétraités par des antirétroviraux :

- Zajdenverg et al.³ : étude randomisée, ouverte, comparant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'activité antirétrovirale de l'administration en une prise par jour et deux prises par jour du lopinavir/ritonavir en comprimé en association avec 2 INTIs chez 599 patients ayant une charge virale détectable malgré un traitement antiviral en cours (cf RCP, rubrique 5.1 propriétés pharmacodynamiques). La non-infériorité du LPV/RTV administré à la dose de 800 mg/200 mg en une prise par jour par rapport au LPV/RTV administré à la même dose en deux prises par jour a été démontrée en termes de patients répondeurs à 48 semaines (charge virale <50 copies/ml).

- Rudin et al.⁴ : étude observationnelle d'un sous-groupe d'enfants traités par lopinavir/ritonavir et initialement inclus dans l'étude « Swiss Mother and Child HIV Cohort Study ». L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance à long terme du LPV/RTV chez des enfants infectés par le VIH-1. Les données de 70 enfants ont été analysées (17 naïfs d'IP et 53 prétraités par un IP). A 48 semaines, 66% des patients (87% des patients naïfs d'IP et 59% de ceux prétraités par un IP) avaient une charge virale indétectable (charge virale <50 copies/ml).

¹ González-García J, Cohen D, Johnson M et al. Short communication: Comparable safety and efficacy with once-daily versus twice-daily dosing of lopinavir/ritonavir tablets with emtricitabine + tenofovir DF in antiretroviral-naïve, HIV type 1-infected subjects: 96 week final results of the randomized trial M05-730. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2010;26:841-5.

² Hermes A, Squires K, Fredrick L et al. Meta-analysis of the safety, tolerability, and efficacy of lopinavir/ritonavir-containing antiretroviral therapy in HIV-1-infected women. *HIV Clin Trials*. 2012;13:308-23

³ Zajdenverg R, Podsadecki TJ, Badal-Faesens S et al. Similar safety and efficacy of once- and twice-daily lopinavir/ritonavir tablets in treatment-experienced HIV-1-infected subjects at 48 weeks. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;54:143-51.

⁴ Rudin C, Wolbers M, Nadal D et al. Long-term safety and effectiveness of lopinavir/ritonavir in antiretroviral-experienced HIV-1-infected children. *Arch Dis Child*. 2010;95:478-81.

4.1.3 Chez les femmes enceintes

Le laboratoire a fourni une revue de la littérature⁵ qui a inclus 10 articles (9 études) et dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du lopinavir/ritonavir en traitement de la femme enceinte infectée par le VIH-1 et chez le nouveau-né (Données analysées de 2675 femmes enceintes).

- Dans 4 études, plus de 80% des femmes présentaient une charge virale inférieure au seuil défini par les investigateurs (< 200 copies/ml dans 2 études et <400 copies/ml dans les 2 autres études), lors de l'accouchement. En revanche dans une cinquième étude, seules 64% des femmes avaient une charge virale <300 copies/ml lors de l'accouchement. Pour les autres études ces données n'étaient pas renseignées ou le seuil défini par les investigateurs était nettement supérieur à 400 copies/ml et par conséquent non pertinent.

- La fréquence des prématurés variait entre 8,3% et 25,0% et celle des grands prématurés entre 0% et 5%. Les nouveaux nés de poids faible représentaient entre 11,0% et 20,3% des naissances. Enfin, le nombre d'enfants mort-nés était de 1% à 5%.

- Le pourcentage de transmission mère-enfant de l'infection était compris entre 0% et 3,3% (évaluation de la transmission à différents moments suivant les études : à la naissance/à 6 semaines)

4.1.4 Etudes post-AMM

Le 20 octobre 2003, la CEPS avait demandé au laboratoire de mettre en place une étude post-inscription sur une population représentative des patients traités par Kaletra®, en conditions réelles de prescription, et sur le long terme. Cette étude devait permettre de décrire les modalités de prescription de Kaletra et les patients traités, d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé de la population concernée en termes de morbidité, ainsi que sur la résistance aux anti-rétroviraux et de décrire la stratégie thérapeutique et l'utilisation de soins et services de santé.

En réponse à la demande du CEPS, le laboratoire a réalisé deux études dont les protocoles ont été validés : la première portant sur les conditions d'utilisation et le suivi des patients à partir de la base FHDH (données 2003-2006) et la seconde (étude EOLE), réalisée auprès de laboratoires virologiques français, portant spécifiquement sur la résistance aux antirétroviraux (données 2007-2009).

Les résultats intermédiaires de la première étude ont été intégrés à l'avis de renouvellement d'inscription de Kaletra du 27/05/2009. Les résultats définitifs de ces études ont été adressés à la HAS et ont fait l'objet d'une expertise en 2010 ayant conclu qu'ils n'étaient pas de nature à modifier l'avis antérieur de la CT. De plus, du fait de leur ancienneté et des modifications dans la stratégie thérapeutique intervenus depuis, les résultats de ces études ne seront pas détaillés dans cet avis.

Au total, ces données cliniques ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité du lopinavir/ritonavir, chez les patients adultes naïfs de traitement ou prétraités, dans les indications de l'AMM.

04.2 Tolérance

Les données issues des études cliniques^{1,2,3,4}, ainsi que les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire (PSUR couvrant la période du 1^{er} octobre 2009 au 30 septembre 2012) ne modifient pas le profil de tolérance connu de KALETRA.

Aucun nouveau signal n'a été identifié, ni ajouté à la dernière édition (août 2012) du PGR.

Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

⁵ Pasley MV, Martinez M, Hermes A et al. Safety and Efficacy of Lopinavir/Ritonavir during Pregnancy: A Systematic Review. AIDS Rev. 2013;15:38-48.

04.3 Données d'utilisation

Les données sur l'utilisation de KALETRA en pratique courante rapportées dans ce dossier sont issues des informations de la base de données française sur l'infection par le VIH (FHDH) présentées dans le Retour d'Information Clinico-Epidémiologique (RICE) publié par l'unité INSERM 943 (FHDH-French Hospital Database on HIV)⁶.

La base de données hospitalière française sur l'infection par le VIH (FHDH ANRS CO4) est une cohorte hospitalière (69 hôpitaux et/ou services), ayant inclus des patients depuis 1989.

Les principaux critères d'inclusion des patients dans la base sont :

- infection par le VIH-1 ou le VIH-2,
- âge > 15 ans,
- patient suivi dans un centre participant,
- patient ayant donné un consentement éclairé par écrit.

L'effectif total de la cohorte est de 143 217 patients, dont plus de 127 195 patients vus au moins une fois entre le 1er janvier 1992 et le 31 décembre 2011, et en moyenne pendant 88 mois (médiane = 69 mois).

Les données ci-dessous correspondent à celles publiées dans le Retour d'Information Clinico-Epidémiologique (RICE) de Février 2013 rapportant les résultats du suivi jusqu'au 31 décembre 2011.

Ce rapport montre que sur l'ensemble des patients suivis en 2011 (n = 46 502), 41 003 étaient traités par des ARV (88,2%), dont 5 017 d'entre eux (10,8%) étaient traités par du lopinavir/ritonavir.

Les combinaisons contenant du lopinavir/ritonavir les plus souvent rencontrées sont :

- emtricitabine/ténofovir/ lopinavir/ritonavir : 1 940 (4,6%)
- lamivudine/abacavir/ lopinavir/ritonavir : 759 (1,8%)
- zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir : 629 (1,5%)
- lopinavir/ritonavir : 340 (0,8%)

Le lopinavir/ritonavir est majoritairement prescrit chez les patients prétraités (95% des cas).

Parmi les patients naïfs recevant un traitement antirétroviral (2650 patients), 269 (10,2%) sont traités par du lopinavir/ritonavir.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte⁷.

Depuis la dernière évaluation par la Commission le 27/05/2009, la place de KALETRA dans la stratégie thérapeutique a été modifiée⁷.

De nombreux antirétroviraux sont disponibles dans 6 classes médicamenteuses :

- Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI)
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)
- Inhibiteurs de protéase (IP)
- Inhibiteurs de fusion (IF)
- Antagonistes du récepteur CCR5
- Inhibiteurs de l'intégrase (INI)

⁶ Unité INSERM 943 FHDH-French Hospital Database on HIV). Retour d'Information Clinico-Epidémiologique (RICE). Février 2013. http://www.ccde.fr/_fold/fl-1364308704-649.pdf

⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

➤ Traitement antirétroviral chez l'adulte

Traitement antirétroviral chez le sujet naïf :

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées chez le sujet naïf, en faisant appel à l'un des schémas suivant :

- 2 INTI + 1 IP ;
- 2 INTI + 1 INNTI.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténofovir/emtricitabine (TRUVADA) ou abacavir/lamivudine (KIVEXA).

TRUVADA doit être préféré si la charge virale plasmatique est $\geq 100\,000$ copies/ml en particulier en cas d'association avec atazanavir/ritonavir (REYATAZ) ou efavirenz (SUSTIVA) en raison du risque d'échec virologique plus élevé avec KIVEXA dans cette sous population (résultats de l'étude ACTG A5202).

Lorsque la CV est $< 100\,000$ copies/ml, le choix entre KIVEXA et TRUVADA peut être fait au cas par cas et doit tenir compte d'éléments comme : co-infection VHB, insuffisance rénale.

TRUVADA doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale ou de risque de survenue d'insuffisance rénale. KIVEXA ne peut être utilisé que chez des sujets non porteurs de l'allèle HLA B*5701.

Le 3ème agent doit être préférentiellement un IP/ritonavir ou un INNTI. Il n'y a pas d'argument décisif pour privilégier le recours à l'une ou l'autre de ces 2 classes.

Il est recommandé d'utiliser préférentiellement atazanavir/r ou darunavir/r si on choisit un IP/r comme 3e agent. Le lopinavir est coformulé avec le ritonavir (200/50 mg ou 100/25 mg par comprimé). La dose standard chez l'adulte est de 400/100 mg deux fois par jour. Un schéma en une prise par jour (800/200 mg x 1) a également eu l'autorisation de mise sur le marché (AMM), un essai ayant montré que ce schéma a la même efficacité immunovirologique que le schéma conventionnel, même si sa tolérance digestive (diarrhée) est significativement moins bonne.

En conclusion, si la trithérapie initiée comporte un IP/r alors les associations recommandées sont :

- ténofovir/emtricitabine + (atazanavir/r ou darunavir/r)
- abacavir/lamivudine + atazanavir/r

Le lopinavir/ritonavir ne fait plus partie des options préférentielles en traitement de première intention dans cette indication.

Optimisation du traitement antirétroviral

Lorsqu'une personne prenant un traitement ARV est en succès virologique (CV inférieure au seuil de quantification), que ce soit après une première ligne d'ARV, ou un traitement de relais, une optimisation thérapeutique peut lui être proposée. Le but est d'améliorer la qualité de vie, favoriser l'observance sur le long terme et ainsi prévenir la survenue d'un échec virologique.

L'optimisation recouvre les notions de réduction du nombre de prises et/ou du nombre total de comprimés quotidiens, la correction d'effets indésirables en rapport avec l'un des ARV du traitement en cours, la prévention d'une toxicité à long terme des ARV, ou encore la gestion du risque éventuel d'interactions médicamenteuses.

Elle concerne aussi les personnes prenant des médicaments ARV ne correspondant plus aux standards actuels d'efficacité, tolérance et simplicité, même si cette situation devient rare.

Lorsque le 3e agent est un IP/r, il peut être modifié en cas d'intolérance, ou en prévention de la toxicité à long terme.

Le darunavir/r et l'atazanavir/r ont, par rapport aux IP/r plus anciens, une plus grande simplicité de prise (1/jour, moindre nombre de comprimés, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive. En l'absence d'échec antérieur à un traitement comportant un IP/r, il est facile de substituer un ancien IP/r par le darunavir/r ou l'atazanavir/r. L'utilisation d'atazanavir sans ritonavir peut aussi être envisagée, à la dose de 400 mg/j. L'objectif est d'améliorer la tolérance du traitement par le retrait du ritonavir (hyperbilirubinémie, troubles digestifs, hyperlipémie).

Le lopinavir/ritonavir ne fait plus partie des options préférentielles en traitement de première intention dans cette indication.

Prise en charge des situations d'échec virologiques

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de répllication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la répllication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies /mL et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Le lopinavir/ritonavir reste un traitement de première intention dans cette indication après la réalisation des tests génotypiques de résistance.

Traitement antirétroviral chez la femme enceinte

Il est recommandé chez une femme :

- recevant un traitement avant d'être enceinte, de le poursuivre s'il est efficace et bien toléré, sauf s'il comporte un médicament contre-indiqué durant la grossesse (cas de l'efavirenz avant 14 SA),
- d'utiliser, sauf cas particuliers, une trithérapie associant deux INTI et un IP associé au ritonavir faible dose,
- de prescrire comme INTI de première intention l'association de zidovudine + lamivudine, ou bien de ténofovir + emtricitabine, l'abacavir pouvant aussi être utilisée en l'absence d'allèle HLA B5701,
- de prescrire un IP/r, en privilégiant le lopinavir, l'atazanavir ou le darunavir

Le lopinavir/ritonavir reste un traitement de première intention dans cette indication.

➤ Traitement antirétroviral chez l'enfant

À tous les âges et quels que soient les paramètres immunovirologiques initiaux le choix préférentiel est l'association de deux INTI et d'un IP/r. Le lopinavir/r est l'IP/r privilégié avant l'âge de 6 ans du fait de sa présentation galénique adaptée, de l'existence de données chez le nouveau-né, du recul par rapport à son utilisation pédiatrique. En revanche, cette molécule est contre-indiquée chez le nouveau-né prématuré. Après l'âge de 6 ans, le lopinavir/r ou l'atazanavir/r peuvent être proposés.

Le lopinavir/ritonavir reste un traitement de première intention dans cette indication (AMM à partir de 2 ans).

En conclusion, malgré une efficacité immunovirologique du lopinavir/ritonavir, comparable aux derniers IP/r (atazanavir/r ou darunavir/r), ces derniers présentent une plus grande simplicité de prise (1/jour, moindre nombre de comprimés, moindre dose de ritonavir) et une meilleure tolérance digestive, par conséquent chez le sujet naïf et/ou lors de l'optimisation du traitement antirétroviral, le lopinavir/ritonavir ne fait plus partie des options préférentielles en traitement de première intention.

Le lopinavir/ritonavir conserve son intérêt et sa place chez la femme enceinte, l'enfant et l'adolescent, et chez les patients prétraités après la réalisation des tests génotypiques de résistance.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 27/05/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu 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 est important en association à d'autres antirétroviraux
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses
- ▮ Traitement de première intention

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KALETRA reste important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement : 100%**

05.2 Recommandations de la Commission

▮ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.