



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 septembre 2015

KIVEXA 600 mg/300 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 365 728 4 3)

Laboratoire ViiV HEALTHCARE SAS

DCI	abacavir, lamivudine
Code ATC (2015)	J05AR02 (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	17/12/2004 (procédure centralisée) Décision de modification de l'AMM de la Commission Européenne du 26 mars 2013 (actualisation des données sur les affections auto-immunes et modification de l'annexe II avec ajout des mesures de minimisation du risque, telles que programme éducationnel dans cette annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle
Classement ATC	J : Antiinfectieux à usage systémique J05 : Antiviraux à usage systémique J05A : Antiviraux à action directe J05AR : Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances J05AR02 : lamivudine et abacavir

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/05/2010.

Dans son dernier avis de renouvellement du 27 avril 2011, la Commission a considéré que le SMR de KIVEXA restait important dans l'indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« KIVEXA est indiqué dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701, à moins qu'aucune autre alternative thérapeutique ne soit disponible chez ces patients, en tenant compte des antécédents thérapeutiques et des tests de résistance ».

03.2 Posologie

Chez l'adulte et l'adolescent, la posologie recommandée de Kivexa est d'un comprimé une fois par jour.

KIVEXA ne doit pas être administré aux adultes ou adolescents pesant moins de 40 kg, car Kivexa est une association fixe ne permettant pas de réduction de la posologie.

KIVEXA est un comprimé d'une association fixe et ne doit pas être prescrit chez les patients nécessitant un ajustement posologique. Chaque substance active (abacavir ou lamivudine) est disponible séparément au cas où une interruption du traitement ou un ajustement de la posologie de l'une des substances actives serait nécessaire. Dans ces deux cas, le médecin devra se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de chacun de ces médicaments.

Sujets âgés : Aucune donnée pharmacocinétique n'est actuellement disponible chez les patients âgés de plus de 65 ans. Chez le sujet âgé, une attention particulière devra être portée en raison de modifications liées à l'âge, telles qu'une diminution de la fonction rénale et une altération des paramètres hématologiques.

Insuffisance rénale : L'administration de Kivexa n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée n'étant disponible chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, l'administration de Kivexa n'est pas recommandée dans ce groupe de patients, à moins qu'elle ne soit jugée nécessaire. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée une surveillance étroite est nécessaire et un contrôle des concentrations plasmatiques d'abacavir est, si possible, recommandé (voir rubriques 4.4 et 5.2). Kivexa est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Kivexa chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données cliniques d'efficacité concernant KIVEXA. Des données relatives à l'association de KIVEXA à TIVICAY (dolutégravir) ont été publiées^{1,2,3}. Elles ont déjà été examinées par la Commission (cf. avis du 17 décembre 2014 de TRIUMEQ, association dolutégravir/abacavir/lamivudine).

04.2 Tolérance/Effets indésirables

- Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni de nouvelles études évaluant la tolérance^{4,5}.
- Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR/PBRER couvrant la période du 01/01/2009 au 31/12/2013).
- Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe). Elles concernent notamment les rubriques « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables ».

¹ Walmsley SL et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for treatment of HIV-1 infection. NEJM 2013;369(19):1807-18

² Raffi F et al. On behalf of the extended SPRING-2 study group. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomized, double-blind, non inferiority trial. Lancet Infect Dis 2013;13(11):927-35

³ Clotet B et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomized open-label phase 3b study. Lancet 2014;383:2222-31

⁴ Sax PE et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. J Infect Dis 2011;204(8):1191-1201

⁵ Moyle GJ et al. ASSERT team. 96 week results of abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine plus efavirenz in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults: ASSERT study. Antivir Ther 2013;18(7):905-13

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité, en particulier le risque de réaction d'hypersensibilité liée à l'abacavir.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), KIVEXA a fait l'objet d'environ 7 000 prescriptions en ville.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 27 avril 2011, la place de KIVEXA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 avril 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► L'infection par le VIH est une maladie grave qui entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et met en jeu le pronostic vital.

► Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

► KIVEXA reste un médicament de première intention (après vérification de l'absence de l'allèle HLA B*5701) en cas de virus dépourvu de mutations connues pour être associées à une résistance à l'abacavir.

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

► Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par KIVEXA reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

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

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe : Tableau des modifications de RCP

Dernier RCP évalué par la CT (24/10/2011)	RCP au 17/11/2014
4.3 Contre-indication	
Hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients du comprimé de Kivexa (...). Kivexa est contre-indiqué chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère.	Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. (...). Patients ayant une insuffisance hépatique sévère.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	
(...) (...) Les réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. Lors de la quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou un rash. (...) 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 l'abacavir. (...) • Conduite à tenir après une interruption du traitement par Kivexa Si le traitement par Kivexa a été interrompu quelle qu'en soit la raison et qu'une reprise du traitement est envisagée, le motif de l'arrêt doit être	(...) Bien qu'il ait été démontré que l'efficacité virologique d'un traitement antirétroviral réduise sensiblement le risque de transmission du VIH par voie sexuelle, un risque de transmission ne peut être exclu. Des précautions doivent être prises conformément aux recommandations nationales afin de prévenir toute transmission. (...) Les réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. Lors de la quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée. (...) Les symptômes liés à cette réaction d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Les symptômes disparaissent généralement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. (...) • Conduite à tenir après une interruption du traitement par Kivexa Si le traitement par un médicament contenant de l'abacavir a été interrompu quelle qu'en soit la raison et qu'une reprise du traitement par abacavir est envisagée, le motif de l'arrêt doit être clairement établi afin

clairement établi afin d'identifier si le patient avait présenté un des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité, quel que soit son statut HLA-B*5701. (...)

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide – mettant parfois en jeu le pronostic vital - ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par l'abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (rash**, fièvre, troubles gastro-intestinaux, respiratoires ou symptômes **constitutionnels** tels que léthargie et malaise) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était **un rash**. (...)**

(...)

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

(...)

Si la lamivudine est utilisée à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B, des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ~~de~~ médicaments ~~tels que Zeffix~~.

Si le traitement par Kivexa est interrompu chez des patients co-infectés par le ~~VHB~~, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit ~~d'un médicament tel que Zeffix~~).

(...) La co-administration de ~~ces deux~~ médicaments devra se faire avec ~~une~~ prudence ~~particulière~~ (voir rubrique 4.5).

d'identifier si le patient avait présenté un des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité, quel que soit son statut HLA-B*5701. (...)

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide – mettant parfois en jeu le pronostic vital - ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par l'abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée**, fièvre, troubles gastro-intestinaux, respiratoires ou symptômes **généraux** tels que léthargie et malaise) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était **une éruption cutanée**. (...)**
(...)

Patients atteints d'une hépatite chronique B ou C

(...)

Si la lamivudine est utilisée à la fois pour le traitement de l'infection par le VIH et par le virus de l'hépatite B (**VHB**), des informations supplémentaires sur l'utilisation de la lamivudine dans le traitement de l'hépatite B sont disponibles dans le Résumé des Caractéristiques du Produit ~~des~~ médicaments ~~contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB~~.

Si le traitement par Kivexa est interrompu chez des patients co-infectés par le **VHB**, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière de la fonction hépatique et des marqueurs de la réplication du VHB, l'interruption de la lamivudine pouvant entraîner une exacerbation sévère de l'hépatite (voir le Résumé des Caractéristiques du Produit ~~des~~ médicaments ~~contenant de la lamivudine et indiqués dans le traitement du VHB~~).

(...) La co-administration de médicaments ~~contenant de l'abacavir et de médicaments contenant de la ribavirine~~ devra se faire avec prudence (voir rubrique 4.5).

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...)

Ostéonécrose : ~~L'étiologie est~~ considérée comme multifactorielle (~~incluant~~ l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), ~~ependant~~ des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

(...)

~~Transmission du VIH : Les patients doivent être informés qu'à ce jour, il n'a pas été démontré de prévention du risque de transmission sexuelle ou sanguine du VIH sous traitement antirétroviral, y compris par Kivexa. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.~~

(...)

Kivexa ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

Syndrome de Restauration Immunitaire

(...) Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces évènements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.

Ostéonécrose

Bien que l'étiologie soit considérée comme multifactorielle (dont l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

(...)

(...)

Interactions médicamenteuses

Kivexa ne doit pas être pris avec un autre médicament contenant de la lamivudine ou un médicament contenant de l'emtricitabine.

L'association de la lamivudine et de la cladribine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Hypersensibilité à l'abacavir (voir également rubrique 4.4)

(...)

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou ~~un rash~~ (habituellement maculopapuleux ou urticarien), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni ~~rash~~.

(...)

Classe Organe	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		<i>Peu fréquent</i> : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocyto-pénie <i>Très rare</i> : érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquent</i> : réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i> : anorexie	
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées	<i>Fréquent</i> : céphalées, insomnie <i>Très rare</i> : des cas de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<i>Fréquent</i> : toux, symptomatologie nasale
Affections gastro-	<i>Fréquent</i> : nausées,	<i>Fréquent</i> : nausées,

Résumé du profil de sécurité

(...)

Hypersensibilité à l'abacavir (voir également rubrique 4.4)

(...)

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou **une éruption cutanée** (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une réaction sans fièvre ni **éruption cutanée**.

(...)

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe Organe	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique		<i>Peu fréquent</i> : neutropénie et anémie (toutes deux parfois sévères), thrombocyto-pénie <i>Très rare</i> : érythroblastopénie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquent</i> : réaction d'hypersensibilité	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i> : anorexie	
Affections du système nerveux	<i>Fréquent</i> : céphalées	<i>Fréquent</i> : céphalées, insomnie <i>Très rare</i> : des cas de neuropathie périphérique (ou paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		<i>Fréquent</i> : toux, symptomatologie nasale

intestinales	vomissements, diarrhée <i>Rare</i> : des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée <i>Rare</i> : élévation de l'amylase sérique. Des cas de pancréatite ont été rapportés	Affections gastro-intestinales	<i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, diarrhée <i>Rare</i> : des pancréatites ont été rapportées mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	<i>Fréquent</i> : nausées, vomissements, douleurs ou crampes abdominales, diarrhée <i>Rare</i> : élévation de l'amylase sérique. Des cas de pancréatite ont été rapportés
Affections hépatobiliaires		<i>Peu fréquent</i> : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) <i>Rare</i> : hépatite	Affections hépatobiliaires		<i>Peu fréquent</i> : élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) <i>Rare</i> : hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée (sans symptôme systémique) <i>Très rare</i> : érythème multiforme , syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée, alopecie	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée (sans symptôme systémique) <i>Très rare</i> : érythème polymorphe , syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell	<i>Fréquent</i> : éruption cutanée, alopecie <i>Rare</i> : angio-œdème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		<i>Fréquent</i> : arthralgie, troubles musculaires <i>Rare</i> : rhabdomyolyse	Affections musculo-squelettiques et systémiques		<i>Fréquent</i> : arthralgie, troubles musculaires <i>Rare</i> : rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> : fièvre, léthargie, fatigue	<i>Fréquent</i> : fatigue, malaise, fièvre	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Fréquent</i> : fièvre, léthargie, fatigue	<i>Fréquent</i> : fatigue, malaise, fièvre
Des cas d'acidose lactique, parfois fatale, associée habituellement à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4). (...) Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire.			<u>Description de certains effets indésirables</u> Des cas d'acidose lactique, parfois fatals, généralement associés à une hépatomégalie importante et à une stéatose hépatique, ont été observés après administration d'analogues nucléosidiques (voir rubrique 4.4). (...) Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des cas d'affections auto-immunes (telle que la maladie de Basedow) ont également été rapportés dans un contexte de restauration immunitaire ; toutefois, le délai de survenue rapporté varie davantage, et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement.		

(...)	(...) Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.
<u>Populations spécifiques</u> <i>Insuffisants hépatiques :</i> (...) <i>Insuffisants rénaux :</i> (...) Une diminution de la posologie est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatine < 50 ml/min.	<u>Populations spécifiques</u> <i>Insuffisance hépatique</i> (...) <i>Insuffisance rénale</i> (...) Kivexa n'est pas recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 50 ml/min, du fait de l'impossibilité de procéder aux ajustements posologiques nécessaires.