

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
21 février 2018*****association fixe lopinavir et ritonavir*****KALETRA (80 mg + 20 mg)/ml, solution buvable**

Boîte de 2 flacons + 2 seringues de 2 ml (CIP : 34009 301 172 9 3)

Laboratoire ABBVIE

Code ATC	J05AR10 (Antiviraux pour le traitement des infections à VIH, associations)
Motif de l'examen	Inscription (nouvelle forme pharmaceutique adaptée à la l'extension d'indication <u>chez les jeunes enfants et nourrissons âgés de 14 jours à 2 ans</u>)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« KALETRA est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants <u>âgés de 14 jours et plus</u>, 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 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).»

SMR	Important dans l'extension d'indication <u>chez les jeunes enfants et nourrissons âgés de 14 jours à 2 ans)</u>
ASMR	Cette nouvelle présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations de KALETRA actuellement disponibles.
Comparateurs cliniquement pertinent	Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres antirétroviraux pouvant être utilisés comme 3 ^{ème} agent en association à 2 INTI : - INNTI : VIRAMUNE (névirapine) - INI : ISENTRESS (raltégravir)
ISP	Au même titre que les autres présentations disponibles, KALETRA, solution buvable, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez l'enfant de 14 jours à 2 ans, correspondant à l'extension d'indication du lopinavir/ritonavir, le choix de l'IP/r est préférentiellement le lopinavir/ritonavir (KALETRA). Le lopinavir/ritonavir, doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique.</p> <p>Le lopinavir/ritonavir est contre-indiqué chez les enfants de moins de 14 jours, en raison du risque particulier de toxicité dû aux quantités d'alcool et de propylène glycol contenues dans KALETRA. Par ailleurs, chez les jeunes enfants de 14 jours à 3 mois, sa prescription doit tenir compte des données pharmacocinétiques indiquant une exposition sous-optimale, avec un risque potentiel de suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance.</p> <p>Une attention particulière doit être accordée aux instructions d'utilisation (adaptation des posologies en fonction du poids et de la surface corporelle de l'enfant, tenir compte des fortes concentrations d'alcool et de propylène glycol) afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale ou de surdosage et de survenue de toxicité liées à aux excipients, en particulier pour des nourrissons et des jeunes enfants. (Cf. RCP : Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (Procédure centralisée) : 20 mars 2001 Rectificatif du 26 juillet 2017 : AMM nouvelle indication (<u>enfants de 14 jours à 2 ans</u>) et nouvelle présentation.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR Antiviraux pour le traitement des infections à VIH, associations J05AR10 Lopinavir et ritonavir

02 CONTEXTE

KALETRA (association fixe lopinavir/ritonavir) est un médicament de la classe des inhibiteurs de protéase (IP boosté par le ritonavir), actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé et de solution buvable, pour le traitement de l'infection par le VIH-1 en association à d'autres agents antirétroviraux, chez l'adulte, les adolescents et les enfants âgés de plus de deux ans.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), l'AMM en pédiatrie a été étendue le 26 juillet 2017, aux nourrissons et jeunes enfants à partir de 14 jours, avec la mise à disposition d'une nouvelle présentation contenant **deux flacons de 60 ml avec deux seringue-doseuses graduées pour administration orale de 2 ml**, plus adaptée aux enfants en bas âge par rapport à la **présentation actuelle contenant cinq flacons de 60 ml avec cinq seringue-doseuses pour administration orale de 5 ml**.

Le lopinavir/ritonavir est actuellement l'IP préférentiellement recommandé¹ chez l'enfant de moins de 24 mois. Cette variation d'AMM ne modifie pas sensiblement la population cible de KALETRA en pédiatrie déjà très restreinte en France (environ une dizaine d'enfants de moins de 2 ans serait concernée).

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités de la nouvelle présentation de KALETRA sous forme de solution buvable, en complément des autres présentations disponibles pour les adultes, les adolescents et les enfants âgés de plus de deux ans.

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« KALETRA[®] est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 14 jours et plus, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1).

¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

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 (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

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

Posologie

Population pédiatrique âgée de 14 jours et plus

La solution buvable est la forme recommandée chez l'enfant pour obtenir la posologie la plus précise, en fonction de la surface corporelle ou du poids. Cependant, s'il est jugé nécessaire de recourir à la forme orale solide pour des 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, KALETRA® 100 mg/25 mg, comprimé, peut être utilisé. 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 supérieure à 1,4 m². Les comprimés de KALETRA® sont administrés par voie orale et doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, cassés ou écrasés (voir RCP de KALETRA® 100 mg/25 mg, comprimé pelliculé).

Les quantités totales d'alcool et de propylène glycol contenues dans tous les médicaments administrés à des nourrissons, y compris dans KALETRA solution buvable, doivent être prises en compte afin d'éviter la toxicité induite par ces excipients (voir rubrique 4.4 du RCP).

Recommandations posologiques chez l'enfant âgé de 14 jours à 6 mois

Recommandations posologiques chez l'enfant de 2 semaines à 6 mois		
En fonction du poids (mg/kg)	En fonction de la surface corporelle (mg/m²)*	Fréquence
16/4 mg/kg (soit 0,2 ml/kg)	300/75 mg/m ² (soit 3,75 ml/m ²)	Administré deux fois par jour avec de la nourriture

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante : $SC(m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg) / 3600]}$

Il est recommandé que KALETRA ne soit pas administré en association avec l'éfavirenz ou la névirapine chez les patients de moins de 6 mois.

Posologie recommandée chez l'enfant de plus de 6 mois jusqu'à moins de 18 ans

Sans administration concomitante d'Efavirenz ou de Névirapine

Les tableaux suivants présentent les recommandations posologiques pour KALETRA® solution buvable en fonction du poids et de la surface corporelle.

Recommandations posologiques chez l'enfant en fonction du poids* > 6 mois à 18 ans		
Poids (kg)	Posologie deux fois par jour (en mg/kg)	Volume de solution buvable administré deux fois par jour avec de la nourriture (80 mg lopinavir/20 mg ritonavir par ml)**
7 à < 15 kg 7 à 10 kg > 10 à < 15 kg	12/3 mg/kg	1,25 ml 1,75 ml
≥ 15 à 40 kg 15 à 20 kg > 20 à 25 kg > 25 à 30 kg > 30 à 35 kg > 35 à 40 kg	10/2,5 mg/kg	2,25 ml 2,75 ml 3,50 ml 4,00 ml 4,75 ml
≥ 40 kg	Voir les recommandations posologiques chez l'adulte	

* Les recommandations posologiques en fonction du poids reposent sur des données limitées

** Le volume (en ml) de solution buvable représente la dose moyenne pour l'intervalle de poids

Recommandations posologiques chez l'enfant pour une posologie de 230/57,5 mg/m ² > 6 mois à < 18 ans	
Surface corporelle * (m ²)	Posologie deux fois par jour (en mg)
0,25	0,7 ml (57,5/14,4 mg)
0,40	1,2 ml (96/24 mg)
0,50	1,4 ml (115/28,8 mg)
0,75	2,2 ml (172,5/43,1 mg)
0,80	2,3 ml (184/46 mg)
1,00	2,9 ml (230/57,5 mg)
1,25	3,6 ml (287,5/71,9 mg)
1,3	3,7 ml (299/74,8 mg)
1,4	4,0 ml (322/80,5 mg)
1,5	4,3 ml (345/86,3 mg)
1,7	5 ml (402,5/100,6 mg)

* La surface corporelle peut être calculée grâce à l'équation suivante : $SC(m^2) = \sqrt{[taille (cm) \times poids (kg)] / 3600}$

Traitement concomitant : Efavirenz ou Névirapine

La posologie de 230/57,5 mg/m² peut être insuffisante pour certains enfants lors d'une co-administration avec de la névirapine ou de l'éfavirenz. Une augmentation de la dose de KALETRA[®] à 300/75 mg/m² est nécessaire chez ces patients. La dose recommandée de 533/133 mg soit 6,5 ml deux fois par jour ne doit pas être dépassée.

Enfants de moins de 14 jours et nouveaux-nés prématurés

KALETRA[®] solution buvable ne doit pas être administré aux nouveaux-nés avant qu'un âge post-menstruel (premier jour des dernières menstruations de la mère jusqu'à la naissance plus le temps écoulé depuis la naissance) de 42 semaines et qu'un âge post-natal d'au moins 14 jours n'aient été atteints (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

Chez les patients infectés par le VIH présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation d'environ 30 % de l'exposition au lopinavir a été observée, cependant un retentissement clinique n'est pas attendu (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. KALETRA[®] ne doit pas être administré à ces patients (voir rubrique 4.3 du RCP).

Insuffisance rénale

La clairance rénale du lopinavir et du ritonavir étant négligeable, des augmentations des concentrations plasmatiques ne sont pas attendues chez les patients insuffisants rénaux. Le lopinavir et le ritonavir étant fortement liés aux protéines plasmatiques, il est peu probable que ces médicaments soient éliminés par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Mode d'administration

KALETRA est administré par voie orale et doit toujours être pris au cours d'un repas (voir rubrique 5.2). La dose doit être administrée en utilisant la seringue pour administration orale de 2 ml ou de 5 ml correspondant au mieux au volume prescrit. »

05 BESOIN MEDICAL

Dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant de 14 jours à 24 mois, correspondant à l'extension d'indication du lopinavir/ritonavir (KALETRA) :

D'après le rapport Morlat¹

L'objectif général du traitement des enfants infectés par le VIH est le même que celui chez l'adulte, c'est-à-dire, la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme. L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multiéchec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4+ > 500/mm³.

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte.

Chez l'enfant de moins de 24 mois

Le traitement doit être proposé systématiquement et précocement (si possible dans les 15 jours). Le problème majeur est d'éviter le développement d'une forme précoce et sévère de l'infection. Le bénéfice d'une multithérapie précoce pour les 15 à 20 % de nourrissons à risque de forme sévère est cependant à mettre en balance avec les inconvénients potentiels d'une multithérapie précoce pour la majorité des nourrissons dont l'évolution de l'infection sera plus lente. En termes de rapport bénéfice/risque à cet âge de la vie, les difficultés thérapeutiques sont maximales, compte tenu du manque d'information sur la pharmacocinétique et la tolérance des molécules antirétrovirales. En outre, la plupart des nourrissons infectés naissent aujourd'hui de parents vivant dans des conditions de grande précarité matérielle, psychologique et administrative, le plus souvent responsables de l'échec de la prophylaxie maternelle. Ces grandes difficultés ne doivent pas influencer la décision d'un traitement sans délai. Toutefois elles compliquent singulièrement sa mise en œuvre, imposant un accompagnement social intensif et souvent une administration médicamenteuse très encadrée sous peine d'un échec assuré.

Le traitement une fois débuté ne doit pas être interrompu. Il est important de noter que la mise sous traitement précoce des enfants infectés oblige à recourir dès la première ligne thérapeutique à des molécules ne disposant pas d'AMM pour l'âge (en particulier le lopinavir/r).

Le groupe d'experts recommande de traiter tous les enfants le plus tôt possible après le diagnostic d'infection (impérativement dans les 2 premières semaines en cas de facteur de risque de progression), et de préparer la famille à l'acceptation du traitement pour ne pas le différer.

Instauration du traitement (choix préférentiels)

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en instauration de traitement, en faisant appel à l'un des schémas suivant :

- deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) + 1 inhibiteur de protéase boosté par ritonavir (IP/r) ;
- 2 INTI + 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI).

Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées. La faible barrière génétique des INNTI et du raltegravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant, et le recul très faible sur l'utilisation du dolutegravir chez l'enfant, justifient ce choix. Le choix de l'IP/r est préférentiellement le lopinavir/ritonavir (KALETRA), même s'il ne possède pas d'AMM dans cette tranche d'âge (AMM à partir de 2 ans). En revanche, le lopinavir/ritonavir reste contre-indiqué chez le nouveau-né prématuré.

Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique et non pas aux échecs de traitement comportant un IP/r. Dans ce cas, la nevirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans, le métabolisme particulier de l'efavirenz ne permettant pas d'obtenir à cet âge des concentrations fiables.

Concernant les INI, le raltégravir a désormais une AMM chez l'enfant âgé de plus de 4 semaines, avec une galénique en comprimés « à croquer » (pour l'enfant de poids ≥ 11 kg) et en suspension buvable. Le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltegravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'adhésion thérapeutique chez l'enfant. Cependant, le recours au raltégravir chez le jeune enfant pourrait être discuté dans certaines rares indications, en particulier lors du diagnostic de formes avancées de SIDA pédiatrique avec encéphalite liée au VIH pour lesquelles on souhaiterait obtenir un contrôle virologique particulièrement rapide. Enfin, son utilisation pourrait être proposée (hors AMM) en cas de tuberculose traitée par rifampicine (en alternative à l'efavirenz) compte tenu des interactions entre la rifampicine et les IP/r.

➤ **Couverture du besoin thérapeutique**

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique. A cet égard, la présentation de KALETRA en solution buvable adapté aux nourrissons et jeunes enfants à partir de 14 jours constitue une option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

KALETRA est le seul antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase indiqué chez les nourrissons et jeunes enfants de moins de 24 mois infectés par le VIH-1.

Les autres médicaments disposant d'une indication pédiatrique sont les ARV des autres classes pharmaco-thérapeutiques (cf. Tableau 1).

Tableau 1. Médicaments indiqués chez les nourrissons et jeunes enfants < 24 mois.

DCI (Spécialité)	Laboratoire	Age minimal dans l'AMM	Posologie selon l'AMM	
Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)				
Abacavir (ZIAGEN)	VIIV Healthcare	3 mois	Solution buvable (20 mg/mL) : 3 mois à 12 ans: 8 mg/kg x 2/j (maxi 300 mg x 2/j) Comprimés (300 mg) : 14-21 kg : ½ cp x 2/j	
Emtricitabine (EMTRIVA)	Gilead Sciences	4 mois	Solution buvable (10 mg/mL) 6 mg/kg x 1/j (maxi 240 mg/j)	
Didanosine (VIDEX)	Bristol-Myers Squibb	3 mois	Poudre pour solution buvable en flacon 2 g Comprimé à croquer ou orodispersible (25, 50, 100, 150 mg)	120 mg/m ² x 2/j ou 240 mg/m ² x 1/j
Lamivudine (EPIVIR)	VIIV Healthcare UK Limited (MAH)	3 mois	Sirop (10 mg/mL) 3 mois-12 ans : 4 mg/kg x 2/j (maxi 150 mg x 2/j) Comprimés (150mg) 14-21 kg : ½ cp à 150 mg x 2/j	
Zidovudine (RETROVIR)	VIIV Healthcare	Naissance	Solution buvable (100 mg/10mL) 4-8 kg : 12 mg/kg x 2/j 9-29 kg : 9 mg/kg x 2/j (maxi 300 mg x 2/j) Gélule 100 mg 8-13 kg : 1 gélule 100 mg x 2/j 14-21 kg : 1 gélule 100 mg matin + 2 gélules 100 mg soir	
Inhibiteur d'intégrase				
raltégravir (ISENTRESS)	MSD France	≥ 4 semaines	Granulés pour suspension buvable 3kg - 20kg : 1 à 5 ml selon le poids x 2/j	
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)				
Névirapine (VIRAMUNE)	Boehringer Ingelheim	2 mois	Sirop (10 mg/mL)	4 mg/kg x 1/j pendant 2 semaines puis 7 mg/kg x 2/j ^a

Ces médicaments ont tous un SMR important.

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres antirétroviraux pouvant être utilisés comme 3^{ème} agent en association à 2 INTI :

- INNTI : VIRAMUNE (névirapine)
- INI : ISENTRESS (raltégravir)

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

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

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
États-Unis	Oui (15/09/2000)	KALETRA® est un inhibiteur de protéase indiqué en combinaison avec d'autres agents antiviraux dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez les adultes et patients pédiatriques âgés de 14 jours et plus.
Australie	Oui (07/08/2001)	KALETRA® est indiqué dans le traitement de l'infection à VIH-1, en combinaison avec d'autres agents antiviraux chez les adultes et enfants âgés de 2 ans et plus.
Canada	Oui (09/03/2001)	KALETRA® (lopinavir/ritonavir) est indiqué en combinaison d'autres agents antiviraux lorsque le traitement est justifié dans l'infection à VIH-1
Japon	Oui (18/02/2009)	Infection à VIH

► **Prise en charge à l'étranger** : évaluation en cours en Allemagne et Espagne.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Plan d'investigation pédiatrique (PIP) pour KALETRA validé le 04/08/2011

L'extension d'indication de KALETRA dans la population pédiatrique âgée de 14 jours à 2 ans repose sur les 3 études cliniques suivantes :

- étude P1030 (NCT00038480) : étude de phase I/II, multicentrique (17 centres aux Etats-Unis, Brésil et Puerto Rico), de recherche de dose chez les enfants de moins de 6 mois ;
- étude P1060 (NCT00307151) : étude de phase II, randomisée, multicentrique (19 centres en Afrique et en Inde) dont l'objectif était de comparer les taux d'échec de traitement à 24 semaines entre les patients traités par une trithérapie à base d'un inhibiteur de protéase (IP) et ceux traités par une trithérapie à base d'un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI), chez des nourrissons âgés de 2 à 36 mois infectés par le VIH-1 et selon l'exposition au préalable à une dose unique de névirapine en prévention de la transmission mère-enfant ;
- étude CHER (NCT00102960) : étude de phase III randomisée, ouverte, réalisée en Afrique du Sud, dont l'objectif était de comparer le délai jusqu'à l'échec de la première ligne de traitement par ARV (LPV/r+ZDV+3TC) ou jusqu'au décès parmi 3 stratégies thérapeutiques comprenant (i) une initiation retardée, (ii) un traitement précoce d'une durée de 40 semaines ou (iii) un traitement précoce d'une durée de 96 semaines chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines.

Les résultats de ces études sont intégrés dans le RCP en vigueur (Rectificatif du 26 juillet 2017).

09.1 Données pharmacocinétiques

Selon le RCP en vigueur,

« La pharmacocinétique de KALETRA à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour a été étudiée chez 31 enfants âgés de 14 jours à 6 mois (étude P1030). La pharmacocinétique de KALETRA à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec la névirapine et de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour seul a été étudiée chez 53 enfants âgés de 6 mois à 12 ans. La posologie de KALETRA de 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine et le schéma thérapeutique à la posologie de 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine entraîne des concentrations plasmatiques de lopinavir comparables à celles obtenues chez les patients adultes ayant reçu la posologie 400/100 mg deux fois par jour sans névirapine.

C _{max} (µg/ml)	C _{min} (µg/ml)	ASC ₁₂ (µg•h/ml)
Cohorte d'âge ≥ 14 jours à < 6 semaines (N = 9) :		
5,17 (1,84)	1,40 (0,48)	43,39 (14,80)
Cohorte d'âge ≥ 6 semaines à < 6 mois (N = 18) :		
9,39 (4,91)	1,95 (1,80)	74,50 (37,87)
Cohorte d'âge ≥ 6 mois à < 12 ans (N = 53) :		
8,2 (2,9) ^a	3,4 (2,1) ^a	72,6 (31,1) ^a
10,0 (3,3) ^b	3,6 (3,5) ^b	85,8 (36,9) ^b
Adultes^c		
12,3 (5,4)	8,1 (5,7)	113,2 (60,5)

a. Traitement par Kaletra solution buvable 230/57,5 mg/m² deux fois par jour sans névirapine

b. Traitement par Kaletra solution buvable 300/75 mg/m² deux fois par jour avec névirapine

c. Traitement par Kaletra comprimés pelliculés 400/100 mg deux fois par jour à l'état d'équilibre »

Ces données montrent une exposition au LPV (C_{min} et AUC₁₂) plus faible chez les sujets plus jeunes que chez les sujets plus âgés. Une valeur supérieure à 1 µg/ml a été définie comme étant la C_{min} de LPV requise pour maintenir une activité antivirale optimale (~ 15 fois la CI50 pour une souche sauvage de VIH en présence de sérum humain). Dans l'étude P1030, 2/27 sujets (7,4%, un sujet dans chaque cohorte) avaient un taux de LPV < 1 µg/ml à la semaine 2. Une modélisation pharmacocinétique a estimé que 8% des sujets de moins de 3 mois pouvaient avoir un taux inférieur à 1 µg/ml avec une dose LPV/r de 300/75 mg/m². En outre, les résultats de l'étude P1030 et de modélisation PK montrent que l'exposition au LPV (C_{min} et AUC₁₂) est considérablement plus faible chez les sujets de < 3 mois².

Aussi, une mise en garde a été intégrée dans le RCP, sur le niveau d'exposition observé chez les jeunes enfants de 14 jours à 3 mois, inférieur à celui des adultes d'environ 35% pour l'ASC₁₂ et 75% pour la C_{min}, pouvant entraîner une suppression virologique inadéquate et l'émergence d'une résistance.

09.2 Efficacité

L'étude P1030 était une étude de recherche de dose, ouverte, évaluant le profil pharmacocinétique, la tolérance, la sécurité et l'efficacité de KALETRA solution buvable à une dose de 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² deux fois par jour plus deux INTI chez des nourrissons d'âge ≥ 14 jours à < 6 mois et infectés par le VIH-1.

Au total, 31 nourrissons ont été inclus dans l'étude :

- 10 dans la cohorte 1 de nourrissons âgés de ≥ 14 jours à < 6 semaines
- 21 dans la cohorte 2 de nourrissons âgés de ≥ 6 semaines à < 36 mois

La durée de traitement médiane était de 123 semaines (min-max : 2-252). Un total de 10 patients (32%) a arrêté le traitement avant la fin du suivi (3 patients de la cohorte 1 et 7 patients de la

² EPAR. EMA Assessment report. Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000368/WC500237871.pdf

cohorte 2. À l'inclusion dans la cohorte 1, la médiane (intervalle) de la charge virale était de 6,0 (4,7-7,2) log₁₀ copies/ml et la médiane (intervalle) du pourcentage de cellules T CD4+ était de 41 (16-59).

A la semaine 48, 22 patients (77,0%) ont eu une suppression virale (< 400 copies d'ARN HIV-1), dont 6 patients (60,0%) de la cohorte 1 et 16 patients (76,2%) de la cohorte 2.

Une augmentation du nombre et du pourcentage de lymphocytes T CD4+ ainsi qu'une diminution du pourcentage de lymphocytes T CD8+ par rapport à l'initiation ont été observées à 48 semaines.

L'étude P1060 était une étude de phase II, contrôlée, randomisée, évaluant un traitement par névirapine et un traitement par lopinavir/ritonavir chez des sujets âgés de 2 à 36 mois et infectés par le VIH-1, ayant (Groupe I) ou n'ayant pas (Groupe II) été exposés à la névirapine durant la grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant.

Le lopinavir/ritonavir était administré deux fois par jour à la dose de 16/4 mg/kg chez les sujets âgés de 2 mois à < 6 mois, 12/3 mg/kg chez les sujets ≥ 6 mois et < 15 kg, 10/2,5 mg/kg chez les sujets ≥ 6 mois et de ≥ 15 kg à < 40 kg, ou 400/100 mg chez les sujets ≥ 40 kg.

Le traitement par névirapine était de 160-200 mg/m² une fois par jour pendant 14 jours, puis 160-200 mg/m² toutes les 12 heures.

Les traitements des deux groupes incluaient aussi de la zidovudine 180 mg/m² toutes les 12 heures et de la lamivudine 4 mg/kg toutes les 12 heures. Le suivi médian était de 48 semaines dans le groupe I et 72 semaines dans le groupe II.

À l'inclusion, l'âge médian était de 0,7 ans, le taux médian de cellules T CD4+ était de 1147 cellules/mm³, le pourcentage médian de cellules T CD4+ était de 19% et la charge virale médiane était > 750 000 copies/ml.

Les échecs virologiques (charge virale plasmatique > 400 copies/ml à la semaine 24 ou un rebond virologique > 4000 copies/ml après la semaine 24) ont été moins fréquents avec le lopinavir/ritonavir qu'avec la navirapine (Tableau 1).

Tableau 1 : Résultats à la semaine 24 : étude P1060

	Groupe I		Groupe II	
	lopinavir/ritonavir (N = 82)	névirapine (N = 82)	lopinavir/ritonavir (N = 140)	névirapine (N = 147)
Échec virologique*	21,7%	39,6%	19,3%	40,8%
Différence [IC95%]	18,6 [3,7 ; 33,6]		21,5 [11,2 ; 31,8]	

*Taux d'échec global ajusté sur les strates d'âge (<12 mois et ≥ 12 mois).

A la semaine 24, 94/139 (68,0%) patients du groupe I ont eu une suppression virale (< 400 copies d'ARN HIV-1/mL). Dans le groupe 2, la proportion de patients ayant obtenu une suppression virale à 48 semaines a été de 84,9% (101/119) avec le LPV/r et de 75,0% (81/108) avec la NVP.

Une augmentation du pourcentage de lymphocytes T CD4+ a été observée dans les deux groupes de traitements (gain d'environ 15% à 48 semaines).

Parmi les 13 sujets en échec virologique dans le groupe lopinavir/ritonavir dont les données de résistance étaient disponibles, aucune résistance au lopinavir/ritonavir n'a été mise en évidence.

L'étude CHER était une étude de phase III, randomisée, ouverte, comparant 3 stratégies de traitement (un traitement différé jusqu'à progression clinique ou immunologique [ARV-R], un traitement immédiat pendant 40 semaines [ARV-40S] ou un traitement immédiat pendant 96 semaines [ARV-96S]) chez des enfants atteints d'une infection par le VIH-1 périnatale. Le traitement était à base de zidovudine plus lamivudine plus 300 mg de lopinavir/75 mg de ritonavir par m² deux fois par jour jusqu'à l'âge de 6 mois, puis 230 mg de lopinavir/57,5 mg de ritonavir par m² deux fois par jour.

L'objectif principal de l'étude était de comparer le délai jusqu'à l'échec de la première ligne de traitement ARV (en raison de la progression de la maladie clinique, virologique ou immunologique, ou de toxicités limitant le traitement) ou jusqu'au décès parmi les 3 groupes de traitement.

Un total de 58 patients ont été en échec de traitement ou sont décédés à 48 semaines (32/125 dans le groupe ARV-R, 13/143 dans le groupe ARV-40S et 13/143 dans le groupe ARV-96S - Tableau 22).

En comparaison au groupe ARV-R, le hazard ratio (HR) d'échec de traitement ou de décès a été de 0,319 (IC_{95%} [0,167 ; 0,609]) dans le groupe ARV-40S et de 0,332 (IC_{95%} [0,174 ; 0,633]) dans le groupe ARV-96S.

Tableau 2 : Patients en échec virologique ou décédés à 48 semaines dans la partie A (population ITT – étude CHER)

	ARV-R (n=125)	ARV-40S (n=143)	ARV-96S (n=143)
Echec de traitement ou décès, n (%)	32 (25,6)	13 (9,1)	13 (9,1)
Décès	21 (16,8)	9 (6,3)	7 (4,9)
Echec immunologique, CD4+ < 20% à S24	4 (3,2)	2 (1,4)	4 (2,8)
Echec clinique (CDC stade B ou C)	4 (3,2)	2 (1,4)	2 (1,4)
Echec virologique	3 (2,4)	0	0
Toxicité limitant le traitement	0	0	0

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues des études cliniques

Les données de tolérance sont issues des études P1030, P1060 et CHER réalisées chez des enfants âgés de ≥ 14 jours à < 6 mois et infectés par le VIH-1.

Les événements indésirables (EI) de grade grades ≥ 3 les plus fréquemment rapportés ont été la fièvre, la toux, des difficultés respiratoires, la diarrhée et les vomissements ; ainsi que les anomalies biologiques (diminution du nombre absolu de neutrophiles, l'augmentation des ALAT, la diminution de l'hémoglobine et l'augmentation des ASAT).

Globalement, le profil de tolérance a été cohérent avec celui connu dans la population pédiatrique plus âgée et les adultes, et les informations disponibles dans le RCP de la spécialité. Aucun nouveau signal n'a été rapporté dans ces études.

9.3.2 Données issues du plan de gestion de risque (PGR)

KALETRA, solution buvable, fait l'objet d'un PGR définissant les risques liés à son utilisation.

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité chez les prématurés de la solution orale de lopinavir/ritonavir ; - Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire se manifestant par des troubles auto-immuns tels que la Maladie de Graves ; - Dyslipidémie.
Risques importants potentiels	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de surdosage suite à une erreur médicamenteuse avec la solution buvable chez les patients âgés de 14 jours à 9 semaines et pesant moins de 3,8 kg ; - Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de protéases pour le VHC (telaprevir and boceprevir) ; - Allongement de l'espace QT à des doses supra thérapeutiques ; - Allongement de l'espace PR à des doses thérapeutiques.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> - Utilisation du KALETRA chez les personnes âgées ; - Tolérance d'une exposition chronique au propylène glycol et éthanol chez les patients âgés de 14 jours à 2 ans.

09.4 Résumé & discussion

Chez les nourrissons âgés de 14 jours à 2 ans, le profil d'efficacité et de tolérance du lopinavir/ritonavir (KALETRA, solution buvable) est fondé sur les résultats des études du programme de développement pédiatrique :

- une étude clinique de phase 1/2 de recherche de dose chez les enfants de moins de 6 mois (étude P1030)
- une étude clinique de phase II (étude P1060), contrôlée versus névirapine, randomisée, comparant le taux d'échec chez des enfants de 2 à 36 mois, selon l'exposition préalable à la névirapine durant la grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant,
- une étude clinique de phase III, ouverte, comparant 3 stratégies de traitement (un traitement différé, un traitement immédiat pendant 40 semaines ou un traitement immédiat pendant 96 semaines) chez des nourrissons âgés de 6 à 12 semaines présentant une infection périnatale par VIH-1 (étude CHER).

Globalement, la réponse immuno-virologique observée dans ces études apparaît du même ordre que celle décrite dans les autres cohortes de patients plus âgées, avec un profil de tolérance similaire. Dans l'étude clinique de phase II (étude P1060), contrôlée versus névirapine, les échecs virologiques ont été moins fréquents avec le lopinavir/ritonavir qu'avec la névirapine (20% contre 40%), avec un profil de tolérance comparable.

Les résultats de ces études confortent le lopinavir/ritonavir comme choix préférentiel de première ligne dans cette tranche d'âge, indépendamment de l'exposition préalable à la névirapine durant la grossesse pour prévenir la transmission mère-enfant.

Cependant, chez les jeunes enfants de 14 jours à 3 mois, les données pharmacocinétiques indiquent une exposition sous-optimale (exposition inférieure à celle des adultes d'environ 35% pour l'ASC12 et 75% pour la Cmin), avec un risque potentiel de suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance. (cf. RCP rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base l'expérience de son utilisation en pédiatrie et chez l'adulte, de sa maniabilité (coformulation en solution buvable), il est attendu un impact sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des enfants traités. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins. En conséquence, KALETRA (lopinavir/ritonavir), solution buvable, apporte une réponse au besoin médical identifié dans la population pédiatrique.

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 2015 : « Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts – sous la direction du Professeur Philippe Morlat » est décrit dans le tableau 3.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées chez l'enfant. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

Tableau 3 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-intection à l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		< 3 ans	3-6 ans	6-12 ans	> 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5 ‡
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltégravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutégravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; **à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles

Les recommandations américaines³, actualisées en avril 2017, intégrant l'indication du lopinavir/ritonavir (LPV/r) chez les enfants âgés de 14 jours à 2 ans ont été également prises en compte.

Place de KALETRA, solution buvable

Chez l'enfant de 14 jours à 2 ans, correspondant à l'extension d'indication du lopinavir/ritonavir, le choix de l'IP/r est préférentiellement le lopinavir/ritonavir (KALETRA). Le lopinavir/ritonavir, doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique.

Le lopinavir/ritonavir est contre-indiqué chez les enfants de moins de 14 jours, en raison du risque particulier de toxicité dû aux quantités d'alcool et de propylène glycol contenues dans KALETRA. Par ailleurs, chez les jeunes enfants de 14 jours à 3 mois, sa prescription doit tenir compte des données pharmacocinétiques indiquant une exposition sous-optimale, avec un risque potentiel de suppression virologique inadéquate et l'émergence de résistance.

Une attention particulière doit être accordée aux instructions d'utilisation (adaptation des posologies en fonction du poids et de la surface corporelle de l'enfant, tenir compte des fortes concentrations d'alcool et de propylène glycol) afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale ou de surdosage et de survenue de toxicité liées aux excipients, en particulier pour des nourrissons et des jeunes enfants. (Cf. RCP : Contre-indications, Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

³ AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection concernée par ces spécialités 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.
- ▶ En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve du respect des contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention.
- ▶ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques. KALETRA est le seul antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase indiqué chez les nourrissons et jeunes enfants de moins de 24 mois infectés par le VIH-1.

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- de la gravité et de la fréquence de l'infection par le VIH-1,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux, tout particulièrement en pédiatrie, avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés,
- des données disponibles qui montrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit les autres cohortes de patients plus âgées (2 à 18 ans) et chez l'adulte,
- du fait que KALETRA, en solution buvable, soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié, en raison de son importante efficacité immuno-virologique, de sa barrière génétique à la résistance élevée, de son profil de tolérance favorable, et de sa coformulation en solution buvable adaptée aux enfants en bas âge,

Au même titre que les autres présentations disponibles, KALETRA, solution buvable, est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la population pédiatrique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par KALETRA, solution buvable, est important dans l'extension d'indication aux enfants âgés de 14 jours à 2 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

- ▶ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette nouvelle présentation est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations de KALETRA actuellement disponibles.

011.3 Population cible

L'extension d'indication de KALETRA, solution buvable, aux enfants de 14 jours à 2 ans, ne modifie pas sensiblement la population cible de KALETRA en pédiatrie déjà restreinte en France.

Selon le rapport Morlat actualisé en 2015, environ 1 500 enfants sont infectés par le VIH en France, et le taux de nouvelles infections est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissance par an⁴. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants provenant de zones de forte endémie. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants.

Aucune donnée épidémiologique ne permet de préciser la population cible correspondant à l'extension d'indication de KALETRA.

En pratique, cette population ne devrait pas excéder une dizaine d'enfants par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

⁴ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

013 ANNEXE 1 : CHOIX PREFERENTIELS* SELON LES GUIDELINES AMERICAINES (GUIDELINES AIDSINFO, AVRIL 2017)

Infants, Birth to < 14 Days	2 NRTIs plus NVP
Children Aged ≥ 14 Days to < 2 Years	2 NRTIs plus LPV/r
Children Aged ≥ 2 Years to < 3 Years	2 NRTIs plus LPV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 3 Years to < 6 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus twice-daily DRV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 6 Years to <12 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Not Sexually Mature (SMR I–III)	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
	2 NRTIs plus once-daily DRV/r
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Sexually Mature (SMR IV or V)	2 NRTIs plus EVG/COBI
	Refer to Adult and Adolescent Guidelines

*Extrait du Tableau 7. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Se reporter aux guidelines pour plus de précisions.

LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; RAL = raltegravir; DTG = dolutegravir, EVG/COBI=elvitegravir/cobicistat