



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

3 novembre 2010

ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé
Boîte de 60 comprimés (CIP : 383 084-8)

Laboratoire MSD-CHIBRET

raltégravir
Code ATC : J05AX08

Liste I

Prescription initiale hospitalière annuelle réservée aux « médecins expérimentés dans la prise en charge du VIH ». Renouvellement non restreint

Date de l'AMM initiale : 20/12/2007
AMM européenne centralisée conditionnelle.

Rectificatifs d'AMM :

- 14 juillet 2009 : Transformation du statut conditionnel de l'AMM en AMM définitive.
- 9 septembre 2009 : Variation « patient naïf »
- 26 mars 2010 : Variation intégrant les données à 96 semaines des études d'inscription chez les patients prétraités.

Motif de la demande :

- Actualisation des données d'efficacité et de tolérance du raltégravir chez les patients adultes prétraités avec une charge virale détectable sous traitement (AMM initiale).
- Inscription sécurité sociale et collectivités dans l'extension d'indication aux patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral.

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Raltégravir

1.2. Originalité

Il s'agit du premier antirétroviral appartenant à la nouvelle classe des inhibiteurs de l'intégrase.

1.3. Indication

Nouveau libellé incluant l'extension d'indication au traitement des patients naïfs

« ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les patients adultes.

Cette indication repose sur des données de sécurité d'emploi et d'efficacité issues de 2 études en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients prétraités et sur une étude en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif, chez des patients naïfs de traitement (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

1.4. Posologie

« Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

ISENTRESS doit être utilisé en association à d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). L'utilisation du raltégravir chez les patients naïfs de traitement repose sur les données d'une étude dans laquelle il a été co-administré avec deux INTI (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Posologie

Adultes

La posologie d'ISENTRESS recommandée est de 400 mg, deux fois par jour, à prendre au cours ou en dehors des repas. L'impact de la nourriture sur l'absorption du raltégravir est variable (voir rubrique 5.2 du RCP). Il est déconseillé de croquer, écraser ou couper les comprimés.

Sujets âgés

Les informations concernant l'utilisation d'ISENTRESS chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2 du RCP). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population.

Enfants et adolescents

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez l'enfant de moins de 16 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ISENTRESS n'ont pas été établies chez les patients ayant des troubles hépatiques sévères sous-jacents. ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Mode d'administration

Voie orale. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC

J	: anti-infectieux généraux a usage systémique
J05	: antiviraux à usage systémique
J05A	: antiviraux a action directe
J05AX	: autres antiviraux
J05AX08	: raltégravir

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre antirétroviral appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Autres antirétroviraux utilisés en association dans le traitement de l'infection par le VIH chez les patients naïfs ou prétraités :

Inhibiteur de fusion :

- enfuvirtide 90 mg/ml :FUZEON, poudre et solvant pour suspension injectable (patients en échec à au moins un traitement parmi IP, INNTI et INTI, ou présentant une intolérance aux traitements précédemment cités).

Inhibiteurs de protéase (IP) :

- amprénavir : AGENERASE capsules et solution orale
- atazanavir : REYATAZ gélules ou poudre orale, indiqué chez l'adulte
- darunavir : PREZISTA, comprimés pelliculés
- fosamprénavir : TELZIR comprimés pelliculés et solution buvable,
- indinavir : CRIXIVAN gélules,
- lopinavir / ritonavir : KALETRA comprimé et solution buvable
- nelfinavir :VIRACEPT comprimés pelliculés et poudre orale
- ritonavir : NORVIR comprimé et solution buvable, augmente la biodisponibilité de la majorité des inhibiteurs de protéase, ce qui explique son utilisation uniquement en association à ces médicaments.
- saquinavir mésylate : INVIRASE gélules
- tipranavir 250 mg : APTIVUS, capsules molles (patients lourdement pré-traités).

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI):

- efavirenz : SUSTIVA gélules et solution buvable
- névirapine : VIRAMUNE comprimés et solution buvable

Inhibiteur nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI) :

- ténofovir : VIREAD comprimés

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

- abacavir : ZIAGEN comprimés et solution buvable
- didanosine : VIDEX gélules et poudre pour suspension buvable
- emtricitabine : EMTRIVA gélules et solution buvable
- lamivudine : EPIVIR comprimés et solution buvable
- stavudine : ZERIT gélules et solution buvable
- zidovudine : RETROVIR gélules et solution buvable et injectable
- abacavir / lamivudine : KIVEXA comprimés
- abacavir / lamivudine / zidovudine : TRIZIVIR comprimés
- zidovudine / lamivudine : COMBIVIR comprimés

Inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la transcriptase inverse

- emtricitabine / ténofovir : TRUVADA comprimés

Association de 2 INTI et 1 INNTI

- emtricitabine – ténofovir – efavirenz : ATRIPLA comprimés

Antagoniste du récepteur CCR5

- maraviroc : CELSENTRI, comprimé.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier comporte les données suivantes :

- Données à 48 et 96 semaines des études *BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (Protocoles 018 et 019)* dont les résultats à 24 semaines ont été présentés lors de la demande d'inscription dans l'indication initiale limitée au traitement des patients prétraités.
- Données à 48 et 96 semaines d'une nouvelle étude (étude *STARTMRK*), ayant permis l'octroi de l'extension d'indication aux patients naïfs. L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité et la tolérance du raltégravir *versus* l'efavirenz (*SUSTIVA*), dans le cadre d'une trithérapie avec la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir (*TRUVADA*), chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement.
- Etudes complémentaires (*SWITCHMRK 1 et 2, Protocoles 032 et 033*) évaluant chez des patients virologiquement contrôlés lors d'un traitement par l'association lopinavir/ritonavir (*KALETRA*), le remplacement du lopinavir/ritonavir par le raltégravir (situation hors AMM).

3.1. Efficacité

3.1.1. Actualisation des données d'efficacité chez les patients prétraités

3.1.1.1. Rappel des données à 24 semaines des études BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (Conclusion de la CT du 2 avril 2008)¹

« L'efficacité et la tolérance d'ISENTRESS 400 mg 2 fois par jour en association à un traitement optimisé (TO) chez des patients infectés par le VIH-1, pré-traités par antirétroviraux et résistants à au moins un produit des classes d'antirétroviraux (IP, IN, INN) ont été évaluées dans le cadre de deux études de phase III, *BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2*. Une analyse combinée de ces deux études à 24 semaines a été réalisée.

Après 24 semaines de traitement, l'efficacité virologique en termes de pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml (critère principal) a été supérieure dans le groupe *ISENTRESS + TO* par rapport au groupe placebo + TO :

- Etude *BENCHMRK 1 (P0018)*: 76,1% versus 46,39%, $p < 0,001$
- Etude *BENCHMRK 2 (P0019)*: 76,1% versus 41,2%, $p < 0,001$
- Analyse combinée (*BENCHMRK 1 et 2*): 75% versus 40%, $p < 0,001$.

L'analyse des critères secondaires virologiques et immunologiques (notamment, pourcentage de patients avec une charge virale <50 copies/ml et variation du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion) confirme les résultats observés sur le critère principal.

Les seules données d'efficacité virologique disponibles à plus long terme (48 semaines) sont issues de l'étude *P005 (phase II)* : elles ont suggéré le maintien de la réponse virologique à 48 semaines. Néanmoins, compte-tenu de la méthodologie de l'étude (étude recherche de dose) et du faible nombre de patients traités à la posologie de l'AMM ($n=30$), ces résultats doivent être interprétés avec prudence dans l'attente des résultats à 48 semaines des études pivots *BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2*.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés (>10% des patients) ont été : diarrhée, nausée, céphalée et fièvre.

Un taux plus élevé de cancers a été observé dans le groupe *ISENTRESS* que dans le groupe placebo : 19/758 patients (2,5%) versus 5/323 (1,5%), RR 1,2 [0,4 ; 4,1]). Ces données sont insuffisantes pour se prononcer sur l'éventualité que l'utilisation d'ISENTRESS puisse être associée au risque de développer un cancer.

¹ Cf. avis de la Commission de la Transparence du 2 avril 2008 relatif à la demande initiale d'inscription d'ISENTRESS chez les patients prétraités (ISENTRESS 400 mg_avis_2_CT 5359).

Un haut niveau de résistance a été observé en présence de 2 mutations ou plus parmi les mutations au niveau des acides aminés suivants : 155 (N155 modifié en H), 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase.

Ces données relatives à la résistance suggèrent une faible barrière génétique d'ISENTRESS face à la sélection de mutations qui devront faire l'objet de nouvelles évaluations, notamment à long terme ».

3.1.1.2. Données à 48 semaines et à 96 semaines des études BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2

L'analyse des données à 48 et 96 semaines de traitement dans les deux études BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 a montré le maintien de l'efficacité virologique et du bénéfice immunologique. Les résultats combinés des essais BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (semaine 48 et semaine 96) chez les patients traités à la dose recommandée d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour sont présentés dans le tableau 1. Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique en termes de pourcentage de patients avec une charge virale inférieure à 400 copies/ml.

Tableau 1 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

BENCHMRK 1 et 2 combinés	48 semaines		96 semaines	
	ISENTRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	ISENTRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
Paramètre				
Patients ayant une charge virale < 400 copies/ml, % [IC 95%] [†]	72 [68 ; 76]	37 [31 ; 44]	62 [57 ; 66]	28 [23 ; 34]
Patients ayant CV < 50 copies/ml, % [IC 95%] [†]	62 [57 ; 67]	33 [27 ; 39]	57 [52;62]	26 [21 ; 32]
Caractéristiques à l'inclusion‡				
ARN-VIH > 100.000 copies/ml	48 [40 ; 56]	16 [8 ; 26]	47 [39 ; 55]	13 [7 ; 23]
ARN-VIH ≤ 100.000 copies/ml	73 [68 ; 78]	43 [35 ; 52]	70 [64 ; 75]	36 [28 ; 45]
Score de sensibilité (GSS) §				
0	45 [35 ; 54]	3 [0 ; 11]	41 [32 ; 51]	5 [1 ; 13]
1	67 [59 ; 74]	37 [27 ; 48]	72 [64 ; 79]	28 [1 ; 39]
2 et plus	75 [68 ; 82]	59 [46 ; 71]	65 [56 ; 72]	53 [4 ; 66]
Evolution du taux de CD4 vs inclusion : moyenne (cellules/mm ³) [IC 95%]	109 [98 ; 121]	45 [32 ; 57]	123 [110 ; 137]	49 [35 ; 63]

† Les sorties d'étude sont comptabilisées comme des échecs : les patients qui ont arrêté prématurément l'étude sont considérés comme des échecs à partir de cet arrêt.

Les pourcentages de patients ayant répondu avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % sont reportés.

§ Le Score de Sensibilité Génotypique (GSS) a été défini par le nombre total d'ARVs du traitement de fond optimisé (TO) auquel la souche virale du patient a montré une sensibilité génotypique sur la base des tests de résistance génotypique. L'utilisation de l'enfuvirtide dans le TO chez les patients naïfs d'enfuvirtide a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

De même, l'utilisation du darunavir chez les patients naïfs de darunavir a été comptabilisée comme 1 molécule active du TO.

Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un traitement de fond optimisé (TO) ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif (selon le GSS).

3.1.2. Efficacité chez les patients naïfs de traitement (extension d'indication)

Le dossier clinique s'appuie sur les données à 48 et 96 semaines d'une étude de phase III (étude *STARTMRK – Protocole 021*)² ayant permis l'obtention de l'AMM dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) chez les patients adultes naïfs de traitement antirétroviral.

Schéma et objectifs de l'étude

Il s'agit d'une étude contrôlée de phase III, d'une durée de 240 semaines (étude en cours), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (au seuil delta = 12%) du raltégravir (ISENTRESS) *versus* l'efavirenz (SUSTIVA), dans le cadre d'une trithérapie avec la combinaison fixe emtricitabine/ténofovir (TRUVADA), chez des patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement et ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml.

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence de réponse virologique (proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine) entre ISENTRESS et efavirenz était supérieure à -12%.

Critères d'inclusion

Patients adultes (> 18 ans) infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ARV et ayant une charge virale ARN VIH-1 plasmatique ≥ 5 000 copies/ml.

Les patients co-infectés par une hépatite chronique B ou C pouvaient participer à l'essai si leur condition clinique était stable et ne nécessitait pas de traitement pendant la période de l'étude.

Traitements

Les patients éligibles ont été randomisés, après stratification sur la charge virale (≤ 50 000 et > 50 000 copies/ml) et la co-infection par l'hépatite chronique B et/ou C, pour recevoir en double aveugle :

- ISENTRESS 400 mg 2 fois par jour (en respectant environ 12 heures d'intervalle entre les prises, sans tenir compte des repas) ou ;
- efavirenz (SUSTIVA) comprimé à 600 mg en une prise, à distance des repas et de préférence au coucher.

Les traitements étaient associés à une combinaison fixe de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil et de 200 mg d'emtricitabine en une prise par jour (TRUVADA 1cp/jour).

Critère de jugement de l'efficacité

Le critère principal d'efficacité était la réponse virologique définie par la proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine.

Les critères secondaires étaient, notamment :

- Proportion de patients avec une charge virale < 400 copies/mL
- Réponse immunologique (évolution du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion)

Caractéristiques des patients inclus

Au total, 566 patients ont été randomisés, 282 dans le groupe ISENTRESS et 284 dans le groupe efavirenz. Parmi les patients randomisés, 563 (99,5%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population en ITT (281 dans le groupe ISENTRESS et 282 dans le groupe efavirenz).

Les caractéristiques démographiques et médicales des patients étaient similaires dans les deux groupes de traitement à l'inclusion. L'âge moyen des patients était de 37,2 ans (18-64 ans : 99% ; homme : 81,3%). La majorité (80%) des patients était infectée par le sous-type B du VIH-1 et environ 7 % étaient co-infectés par l'hépatite chronique B ou C.

La charge virale ARN VIH-1 plasmatique moyenne à l'inclusion était de 5 log₁₀ copies/ml (dont 53 % avec une charge virale > 100 000 copies/ml) et le taux de CD4+ médian de 207,1 x 10⁶ cellules/l.

² Lennox JL, Dejesus E, Lazzarin A, *et al*; for the STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 796-806

Résultats à 48 et 96 semaines

Dans l'analyse *per protocole*, le pourcentage de patients ayant une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine (critère principal de jugement) a été de 87,1% (230/264) dans le groupe ISENTRESS versus 81,8% (224/274) dans le groupe efavirenz (différence = 5,3% ; IC 95% [-0,8 ; 11,5]). La limite inférieure de l'IC à 95% de la différence de réponse entre les deux groupes de traitement a été supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini (-12%), ce qui permet de conclure à la non-infériorité d'ISENTRESS par rapport à l'efavirenz. L'analyse en ITT conforte la non-infériorité (tableau 2). Les résultats à 96 semaines ont montré un maintien de l'efficacité virologique et immunologique.

Tableau 2 : Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96 (analyse en ITT)

Principaux critères de jugement	Groupes de traitement*		
	ISENTRESS (N = 281)	Efavirenz (N = 282)	Différence [IC 95%]
Analyse à 48 semaines**			
Patients ayant CV < 50 copies/ml, n (%)	241 (86,1)	230 (81,9)	+4,2 (-1,92 ; +10,32)
Patients ayant une charge virale < 400 copies/ml, n (%)	252 (90,0)	241 (85,8)	4,1 [-1,28 ; 9,68]
Evolution du taux de CD4 vs inclusion moyenne (cellules/mm ³) [IC 95%]	189,1 [173,9 – 204,3]	163,3 [148,2 – 178,4]	25,77 [4,37 ; 47,17]
Analyse à 96 semaines			
Patients ayant CV < 50 copies/ml, n (%)	228 (81,1)	222 (78,7%)	+4,2 (-1,92 ; +10,32)
Patients ayant une charge virale < 400 copies/ml, n (%)	240 (85,4)	229 (81,2)	4,1 [- 2,0 ; 10,4]
Evolution du taux de CD4 vs inclusion moyenne (cellules/mm ³) [IC 95%]	239,6 [219,8 ; 259,4]	224,8 [205,8 ; 243,9]	14,8 [-12,7 ; 42,2]

* Les deux groupes recevaient un traitement de base composé d'une combinaison fixe de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil et de 200 mg d'emtricitabine, en une prise par jour.

** l'analyse a été réalisée sur 280 patients dans le groupe ISENTRESS et 281 dans le groupe efavirenz.

Les analyses en sous-groupe selon les facteurs pronostiques (charge virale et taux de CD4 à l'inclusion, co-infection VHB/VHC) ont montré des taux de réponse similaires et confortent la non-infériorité d'ISENTRESS par rapport à l'efavirenz.

3.1.3. Autres données : Switch par raltégravir chez des patients contrôlés virologiquement

Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à démontrer, chez des patients infectés par VIH-1 et contrôlés par un protocole thérapeutique incluant le lopinavir/ritonavir (KALETRA), que le remplacement du lopinavir/ritonavir par le raltégravir (ISENTRESS) permettait une amélioration du profil lipidique (hypothèse de supériorité) tout en maintenant une efficacité antirétrovirale comparable (hypothèse de non-infériorité seuil delta = 12).

Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus le lopinavir/ritonavir n'a pas été démontrée (la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence entre les deux traitements étant supérieure à - 12% dans les 2 études) :

- Dans l'étude SWITCHMRK 1, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml a été maintenue chez 139/172 (80.8%) patients du groupe raltégravir et 152/174 (87.4%) patients du groupe lopinavir/ritonavir. La différence entre les deux groupes (raltégravir – lopinavir/ritonavir) a été de -6,6% [-14,4 ; 1,2].

- Dans l'étude SWITCHMRK 2, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml a été maintenue chez 154/175 (88.0%) patients du groupe raltégravir et 167/178 (93.8%) patients du groupe lopinavir/ritonavir. La différence entre les deux groupes a été de -5,8% [-12,2 ; 0,22].

Les résultats de ces deux études, ayant fait l'objet d'une publication³, ne permettent pas de valider cette stratégie thérapeutique.

3.2. Tolérance (expérience clinique)

Le profil de sécurité d'emploi d'ISENTRESS est basé sur les données de sécurité combinées de deux études cliniques de phase III menées chez des patients prétraités et d'une étude clinique de phase III menée chez des patients naïfs de traitement.

Dans les deux études cliniques menées chez des patients prétraités, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée en association à un TO chez 462 patients versus 237 patients recevant un placebo en association au TO. Au cours de la phase en double aveugle de l'étude, la totalité du suivi a été 708 patient-années dans le groupe traité par ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 244 patient-années dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'étude versus comparateur actif menée chez des patients naïfs de traitement, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée chez 281 patients *versus* 282 patients traités par l'efavirenz (EFV) 600 mg (au coucher), en association à une combinaison fixe d'emtricitabine 200 mg (+) ténofovir 245 mg. Au cours de la phase en double aveugle de l'étude, la totalité du suivi a été de 480 patients-années dans le groupe ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 463 patients-années dans le groupe efavirenz 600 mg au coucher.

Dans l'analyse combinée des patients prétraités, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 3,9 % chez les patients traités par ISENTRESS + TO et de 4,6 % chez les patients traités par placebo + TO. Chez les patients naïfs, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 3,6 % chez les patients traités par ISENTRESS plus emtricitabine (+) ténofovir et de 6,7 % chez les patients traités par l'efavirenz plus emtricitabine (+) ténofovir.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 1\%$ à $< 10\%$) chez les patients recevant ISENTRESS ont été :

- Affections psychiatriques : rêves anormaux, insomnie
- Affections du système nerveux : sensation vertigineuse, vertige, céphalées
- Affections gastro-intestinales : distension abdominale, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, nausées, vomissements
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané : rash
- Troubles généraux : asthénie, fatigue, fièvre
- Investigations biologiques : augmentation ASAT/ALAT, lymphocytes atypiques, augmentation du taux de triglycérides sanguins et des lipases.

Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant ISENTRESS en association à d'autres agents antirétroviraux. Les types et les incidences de cancers spécifiques étaient ceux attendus dans une population hautement immunodéprimée. Dans ces études, le risque de développement d'un cancer a été comparable dans les groupes recevant ISENTRESS et dans ceux qui recevaient les traitements comparateurs.

Sur le plan musculaire, des anomalies biologiques des CPK de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par ISENTRESS. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. Il est recommandé d'utiliser ISENTRESS avec prudence chez les patients ayant des antécédents de myopathie ou de rhabdomyolyse ou présentant des facteurs de risque tels que la prise de médicaments connus pour entraîner de tels effets (voir rubrique 4.4 du RCP).

Des cas d'ostéonécroses ont été rapportés, particulièrement chez les patients ayant des facteurs de risque avérés : une maladie VIH avancée ou un traitement par des associations d'antirétroviraux pendant une longue période. La fréquence de ces cas n'est pas connue (voir rubrique 4.4 du RCP).

Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C

³ Eron JJ, Young B, Cooper DA et al. Switch to a raltegravir-based regimen versus continuation of a lopinavir-ritonavir-based regimen in stable HIV-infected patients with suppressed viraemia (SWITCHMRK 1 and 2): two multicentre, double-blind, randomised controlled trials. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):396-407. Epub 2010 Jan 12.

Les patients prétraités (n = 114/699 soit 16 %, VHB = 6 %, VHC = 9 %, VHB + VHC = 1 %) et naïfs de traitement (n = 34/563 soit 6 %, VHB = 4 %, VHC = 2 %, VHB + VHC = 0,2 %) avec une hépatite B et/ou C chronique active (mais pas aiguë) étaient autorisés à participer aux essais cliniques de phase III sous réserve que les valeurs initiales des tests de la fonction hépatique soient ≤ 5 fois la limite supérieure de la normale. Généralement, le profil de sécurité d'emploi d'ISENTRESS chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C a été comparable à celui observé chez les patients sans co-infection par le virus de l'hépatite B et/ou C. Cependant, dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT ont été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients ayant une hépatite B et/ou C concomitantes. Des anomalies biologiques de Grade 2 ou plus, représentant une aggravation du grade par rapport aux valeurs initiales des ASAT, des ALAT ou de la bilirubinémie totale, ont été plus fréquentes chez les patients ayant une hépatite B et/ou C concomitantes.

3.3. Résistance

La plupart des virus isolés, chez les patients en échec au raltégravir, avaient un haut niveau de résistance au raltégravir résultant de l'émergence de 2 mutations ou plus. La plupart présentaient une mutation au niveau de l'acide aminé 155 (N155 modifié en H), de l'acide aminé 148 (Q148 modifié en H, K ou R) ou de l'acide aminé 143 (Y143 modifié en H, C, ou R), ainsi qu'une ou plusieurs mutations supplémentaires de l'intégrase (par exemple L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). Les mutations diminuent la sensibilité virale au raltégravir et la présence de mutations supplémentaires accroît la diminution de sensibilité au raltégravir. Les facteurs qui réduisent la probabilité de développer une résistance comprennent une charge virale faible à l'inclusion et l'utilisation d'autres agents antirétroviraux actifs. Des données préliminaires indiquent qu'il y a un risque potentiel d'apparition de résistances croisées entre le raltégravir et les autres inhibiteurs de l'intégrase .

Le raltégravir a une barrière génétique à la résistance relativement basse. Par conséquent, chaque fois que possible, le raltégravir doit être associé à deux autres agents antirétroviraux actifs⁴ afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (cf. rubrique 4.4 du RCP. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

3.4. Conclusion

Chez les patients infectés par le VIH-1 prétraités (AMM initiale), les données d'efficacité et de tolérance du raltégravir ont été actualisées. Chez les patients infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral (extension d'indication) des données à 96 semaines d'une étude en cours ont été analysées.

- Chez les patients infectés par le VIH-1 prétraités avec une charge virale détectable sous traitement (AMM initiale).

Deux études contrôlées contre placebo, randomisées, double aveugle (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 Protocoles 018 et 019) ont évalué l'efficacité du raltégravir (400 mg deux fois par jour) versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients prétraités infectés par le VIH, âgés de 16 ans et plus, avec une résistance documentée à au moins 1 médicament de chacune des 3 classes d'antirétroviraux (INTI, INNTI, IP). Les résultats à 24 semaines ont été analysés dans l'avis précédent de la Commission de la transparence⁵.

L'analyse des nouvelles données à 48 et 96 semaines de traitement a montré le maintien de l'efficacité virologique et du bénéfice immunologique. Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales plasmatiques < 50 copies/ml chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (données manquantes = échec).

⁴ Doit être considéré comme actif, un antirétroviral appartenant à une classe non encore utilisée ou appartenant à une classe déjà utilisée mais dont le(s) génotype(s) de résistance actuel (et cumulé) montre(nt) l'absence de résistance ou de résistance possible à cet antirétroviral (cf. rapport Yéni 2010).

⁵ Cf. avis de la Commission de la transparence du 2 avril 2008 (ISENTRESS _Avis 2 _CT 5359)

Chez certains patients un rebond viral a été observé entre la semaine 16 et la semaine 96. Les facteurs associés à l'échec comprenaient une charge virale élevée à l'inclusion et un TO ne comprenant pas au moins un agent anti-rétroviral actif.

- Chez les patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral. (extension d'indication)

L'efficacité clinique du raltégravir (400 mg 2 fois par jour) a été évaluée dans une étude contrôlée de phase III (étude *STARTMRK* Protocole 021), randomisée, double aveugle, d'une durée de 240 semaines (étude en cours), dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité (au seuil delta = 12%) versus l'efavirenz (600 mg x 1/jour), dans le cadre d'une trithérapie avec la combinaison fixe de 300 mg de fumarate de ténofovir disoproxil et de 200 mg d'emtricitabine (TRUVADA 1cp/jour), chez des patients infectés par le VIH-1 (> 18 ans), naïfs de traitement avec une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml.

La non-infériorité du raltégravir par rapport à l'efavirenz en termes de réponse virologique définie par le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48^{ème} semaine de traitement (critère principal de jugement) a été démontrée : 86,1% (241/281) dans le groupe raltégravir *versus* 81,9 % (230/282) dans le groupe efavirenz (différence = +4,2 [-1,92 ; +10,32]).

La réponse immunologique (augmentation médiane du taux de CD4+) a été de 189,1 [173,9–204,3] 10⁶ cellules/l versus 163,3 [148,2 – 178,4] cellules/l (différence = 25,77 [4,37 ; 47,17]).

Les résultats à 96 semaines ont montré un maintien de l'efficacité virologique et immunologique.

➤ Tolérance

L'actualisation des données sur la sécurité d'emploi du raltégravir indique un profil de tolérance satisfaisant, avec notamment la suppression de la mise en garde sur le risque carcinologique. Les effets indésirables observés dans les études ont été essentiellement d'intensité modérée à faible et ont rarement entraîné des interruptions de traitement.

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 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. Cette spécialité garde tout son intérêt comme produit d'association pour les patients résistants aux autres antirétroviraux. Dans ce cadre les données d'efficacité et tolérance à long terme présentées (96 semaines de recul) sont rassurantes.

En ce qui concerne les patients naïfs, en raison du risque de sélection de variants résistants et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, son utilisation doit être limitée à un petit nombre de patients pour lesquels l'utilisation des autres médicaments en première ligne n'est pas possible.

Il existe des alternatives médicamenteuses.

Intérêt de santé publique attendu

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Celui représenté par les patients naïfs de traitement débutant un traitement de première ligne est faible du fait de leur nombre restreint.

Il existe un besoin de thérapeutique médicamenteuse identifiée comme priorité de santé publique de réduire la morbi-mortalité liée au SIDA*.

On ne dispose pas d'éléments permettant d'estimer directement l'impact d'ISENTRESS sur des critères de morbi-mortalité ou de qualité de vie. De plus, au vu des données disponibles (non infériorité de la spécialité ISENTRESS par rapport à l'efavirenz sur la

charge virale à 48 semaines chez les patients naïfs, barrière génétique à la résistance relativement basse d'ISENTRESS), il n'est pas attendu, pour cette spécialité par rapport aux autres traitements existants, d'impact sur la diminution de la morbi-mortalité totale (liée à l'infection VIH-1, cardiovasculaire) chez les patients naïfs.

En conclusion, compte tenu des données disponibles, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité ISENTRESS dans cette extension d'indication (aux patients naïfs de traitement).

*Programme national de lutte contre le VIH-SIDA. DGS/DHOS 2005-2008 et Loi de santé publique 2004 (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique)

Le service médical rendu par cette spécialité est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

➤ Chez les patients naïfs

En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse (risque de sélection de variants résistants) qui devrait limiter son utilisation en première ligne dans cette population, la Commission considère qu'ISENTRESS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement.

➤ Chez les patients prétraités

Les nouvelles données présentées ne sont de nature à modifier l'appréciation de l'amélioration du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la transparence⁶.

ISENTRESS conserve l'intérêt reconnu à son utilisation, en association à un traitement antirétroviral optimisé, dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

- D'après le rapport 2010 sous la direction du Professeur Patrick YENI (www.sante.gouv.fr) : « Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH - Recommandations du groupe d'experts »⁷.

➤ Chez les patients naïfs

Choix du premier traitement antirétroviral

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)

Une trithérapie de première ligne reste une association de 2 INTI avec un 3^{ème} agent.

Le choix des 2 INTI de la trithérapie repose préférentiellement sur les associations fixes ténéfovir/emtricitabine (TDF/FTC) ou abacavir/lamivudine (ABC/3TC).

⁶ Cf. avis de la Commission de la Transparence du 2 avril 2008 relatif à la demande initiale d'inscription d'ISENTRESS chez les patients prétraités (ISENTRESS 400 mg_avis 2_CT 5359).

⁷ Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr). Version préliminaire du rapport 2010 (Edition spéciale « AIDS 2010 (Vienne, 18-23 juillet 2010) »).

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

Le raltégravir n'est pas recommandé de façon préférentielle comme 3^{ème} agent pour les raisons suivantes :

- Le raltégravir n'a pas été comparé à un IP/r et n'a pas été évalué avec des INTI autres que l'association TDF/FTC.
- Le risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique est plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un IP/r
- Par ailleurs, on manque encore de données sur la tolérance au long cours.

Il est possible de l'utiliser dans certaines situations, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements.

➤ **Chez les patients prétraités**

En ce qui concerne les situations d'échec virologique (notamment en cas de multirésistance), le raltégravir fait partie des options thérapeutiques de choix. Il doit être considéré comme un produit pleinement actif chez tous les patients naïfs de la classe des inhibiteurs de l'intégrase. En raison d'un risque élevé d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique, l'association au raltégravir d'au moins 2 antirétroviraux actifs⁸ est impérative.

➤ **Switch par raltégravir chez des patients contrôlés virologiquement**

Cette stratégie ne doit être utilisée que dans des circonstances particulières car elle ne peut être validée avec les données disponibles.

En ce qui concerne la simplification d'une première trithérapie comportant un IP/r chez des patients virologiquement contrôlés, il n'est recommandé, d'envisager le remplacement de l'IP/r par le raltégravir uniquement en cas de complications (troubles métaboliques) ou dans le cadre de la gestion des interactions médicamenteuses. Dans ces situations il faudra de plus s'assurer que les médicaments associés sont pleinement actifs en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient.

4.4. Population cible

➤ Estimation de la population cible des patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement

Au vu des indications d'utilisation du produit et de sa place dans la stratégie thérapeutique d'une part et des données disponibles d'autre part, la population cible a été estimée sur la base du nombre de personnes naïves, prises en charge pour une infection à VIH. L'estimation de la population cible a été faite pour l'année 2008.

Le nombre de personnes séropositives vivant en France en 2008 est estimé à 152 000 (entre 135 000 et 170 000) personnes à la fin 2008. On estime qu'environ 30% de ces personnes ignorent leur séropositivité et par conséquent ne peuvent pas être prises en charge⁹. On peut dès lors estimer à 106 000 le nombre de personnes séropositives diagnostiquées en 2008. Il est cependant probable qu'une fraction de ces 106 000 personnes séropositives ne répond pas aux critères d'instauration d'un traitement par antirétroviraux. Inversement, on peut supposer qu'un certain nombre de personnes infectées par le VIH ont atteint un stade de la maladie qui justifierait d'un traitement antirétroviral mais du fait de l'ignorance de leur séropositivité, elles ne peuvent pas bénéficier de traitement.

Par ailleurs, 89 911 personnes bénéficiaient de l'ALD pour infection à VIH fin 2008 pour le régime général de l'assurance maladie¹⁰. Compte tenu du fait que le régime général couvre

⁸ Doit être considéré comme actif, un antirétroviral appartenant à une classe non encore utilisée ou appartenant à une classe déjà utilisée mais dont le(s) génotype(s) de résistance actuel (et cumulé) montre(nt) l'absence de résistance ou de résistance possible à cet antirétroviral.

⁹ Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. HIV Med. 2008;9 Suppl 2:6-12.

¹⁰ Païta M, Weill A. Les personnes en affection de longue durée au 31 décembre 2007. Points de repère 2008;20:1-8. Disponible sur : http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Points_de_repere_n_20.pdf (consulté le 14/05/2009).

environ 88 % de la population vivant en France, on peut estimer, fin 2008, à 102 000 le nombre de personnes prises en charge pour une infection à VIH.

Selon la base de données hospitalière française¹¹ le pourcentage de patients naïfs de traitement débutant un traitement en première ligne était de 3,7% (1430/38481) des patients suivis en 2008. En appliquant ce pourcentage aux 102 000 personnes prises en charge pour une infection à VIH fin 2008, on peut estimer à environ 3 800 le nombre de patients adultes naïfs débutant une première ligne de traitement en 2008.

En pratique, le nombre de patients susceptibles de recevoir le raltégravir dans le cadre d'une trithérapie de première ligne sera très restreint compte tenu du nombre limité de patients éligibles pour ce traitement selon les recommandations en vigueur¹².

➤ Actualisation de la population cible chez les patients prétraités

La population cible de la spécialité ISENTRESS est qualitativement identique à l'avis d'inscription. Elle correspond à la population des patients adultes prétraités avec une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).

La population cible d'ISENTRESS est ajustée à environ 8500 patients incidents à partir des nouvelles données épidémiologiques publiées¹² :

Personnes séropositives vivant en France	152 000
Personnes prises en charge	102 000
Patients traités (85 %)	86 700
Patients traités avec CV > 50 copies/ml (17%)	14 739
Patients résistants à un INTI, INNTI et plus d'un IP (58%)	8 548

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

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

4.5.1. Conditionnement : adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 100 %

¹¹ Costagliola D. Epidémiologie clinique et traitement de l'infection à VIH. Retour d'informations clinico-épidémiologiques. N°16, octobre 2009. Paris : Inserm. Disponible sur : <http://www.ccdde.fr/fold/fi-1256586820-617.pdf> (consulté le 2/08/2010).

¹² Yéni P. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts (www.sante.gouv.fr). Version préliminaire du rapport 2010 (Edition spéciale « AIDS 2010 (Vienne, 18-23 juillet 2010) »).