

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
18 novembre 2015

Raltégravir

ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable
B/ 60 sachets avec 2 seringues doseuses (CIP : 34009 279 463 6 3)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC (2015)	J05AX08 (antirétroviral inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Inscription (nouvelle forme pharmaceutique adaptée à la l'extension d'indication <u>chez les jeunes enfants et nourrissons âgés de 4 semaines à 2 ans</u>)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents, les enfants, <u>les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids compris entre 3 et < 20 kg</u> ».

SMR	Important dans l'indication de l'AMM, uniquement chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.
ASMR	<u>Chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans,</u> Au vu des données disponibles, la Commission considère que ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association. <u>Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg :</u> Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.
Place dans la stratégie thérapeutique	<u>Chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans,</u> Les données concernant l'utilisation d'ISENTRESS sous forme de granulés pour suspension buvable sont actuellement très limitées. Pour ce groupe d'enfants, cette nouvelle formulation de raltégravir peut être considérée comme une option thérapeutique dans des circonstances spéciales, en particulier comme produit d'association pour les patients multirésistants dont la sensibilité du virus VIH au raltégravir aura été préalablement testée. 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 actifs est impérative. <u>Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg :</u> Cette présentation est un complément de gamme des autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale des spécialités ISENTRESS : 20 décembre 2007 AMM nouvelle indication et nouvelle présentation : 22 août 2014	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2015 J J05 J05A J05AX J05AX08	Anti-infectieux généraux à usage systémique antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux raltégravir

02 CONTEXTE

Le raltégravir (ISENTRESS) était initialement disponible sous forme de comprimé sécable à 400 mg (AMM depuis 2007), pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte en association à d'autres agents antirétroviraux.

Dans le cadre du programme d'investigation pédiatrique (PIP), le raltégravir a obtenu en février 2013 une AMM pour le traitement des enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans, avec la mise à disposition de deux nouvelles présentations en comprimés à croquer adaptées à l'usage pédiatrique. Cette extension d'indication a été examinée par la Commission de la Transparence en novembre 2013 pour l'ensemble de la gamme ISENTRESS (comprimés sécables à 400 mg et comprimés à croquer à 25 et 100 mg)¹. La CT a attribué une amélioration du service médical rendu de niveau III (modérée) dans la population des enfants prétraités et de niveau V (absence d'ASMR) chez les patients naïfs à l'instar des niveaux d'ASMR octroyés chez les patients adultes.

L'AMM en pédiatrie a été étendue le 22 août 2014, aux nourrissons et jeunes enfants à partir de 4 semaines, avec la mise à disposition d'une nouvelle présentation (**ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable**).

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités de la nouvelle présentation d'ISENTRESS sous forme de suspension buvable.

Cette nouvelle présentation est adaptée à l'utilisation du raltégravir chez les nourrissons et jeunes enfants à partir de 4 semaines et pesant entre 3 kg et < 20 kg. A noter que pour les patients pesant entre 11 et 20 kg, cette présentation est un complément de gamme des autres présentations disponibles sous la forme de comprimés à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

¹ Cf Avis de la Commission de la transparence du 6 novembre 2013 relatif aux spécialités ISENTRESS, comprimés à croquer 25 mg et 100 mg. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>

03 INDICATION(S) THERAPEUTIQUE(S)

« ISENTRESS est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, les adolescents, les enfants, **les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids compris entre 3 et < 20 kg** (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP) ».

04 POSOLOGIE

« ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Les formulations n'étant pas bio-équivalentes, ni les granulés pour suspension buvable ni les comprimés à croquer ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg (voir rubrique 5.2 du RCP). Les granulés pour suspension buvable et les comprimés à croquer n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

Jeunes enfants et nourrissons à partir de 4 semaines

A partir de l'âge de 4 semaines et d'un poids de 3 kg, la dose est fonction du poids, comme indiqué dans le tableau ci-dessous. Les patients peuvent continuer à prendre les granulés pour suspension buvable tant que leur poids est inférieur à 20 kg.

Les patients pesant entre 11 et 20 kg peuvent prendre soit les granulés pour suspension buvable, soit les comprimés à croquer, comme indiqué dans le tableau ci-dessous (voir rubrique 5.2 du RCP). Se référer aux RCP européens des comprimés à croquer pour des informations additionnelles sur la posologie.

Tableau 1 : Posologie recommandée* d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable et comprimés à croquer, chez les enfants de moins de 25 kg

Poids corporel (Kg)	Volume (dose de suspension) à administrer	Nombre de comprimés à croquer
De 3 kg à moins de 4 kg	1 mL (20 mg) 2 fois par jour	
De 4 kg à moins de 6 kg	1,5 mL (30 mg) 2 fois par jour	
De 6 kg à moins de 8 kg	2 mL (40 mg) 2 fois par jour	
De 8 kg à moins de 11 kg	3 mL (60 mg) 2 fois par jour	
De 11 kg à moins de 14† kg	4 mL (80 mg) 2 fois par jour	3 x 25 mg 2 fois par jour
De 14 kg à moins de 20† kg	5 mL (100 mg) 2 fois par jour	1 x 100 mg 2 fois par jour
De 20 kg à moins de 25 kg		1,5 x 100 mg‡ 2 fois par jour
* La posologie recommandée en fonction du poids pour les comprimés à croquer et la suspension buvable est basée sur une dose d'environ 6 mg/kg administrée deux fois par jour (voir rubrique 5.2 du RCP).		
† Pour un poids compris entre 11 et 20 kg, l'une ou l'autre formulation peut être utilisée.		
‡ Le comprimé à croquer de 100 mg peut être divisé en deux doses égales de 50 mg. Cependant, casser le comprimé doit être évité lorsque cela est possible.		

Après l'administration du volume requis de la suspension de raltégravir à l'aide de la seringue de 5 mL, le reste du médicament en suspension ne doit pas être réutilisé et doit être jeté (voir rubrique 6.6).

Les rendez-vous médicaux prévus pour les patients doivent être respectés car la posologie d'ISENTRESS doit être ajustée à la croissance de l'enfant.

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à 400 mg pour une utilisation chez les adultes, les adolescents et les enfants d'un poids minimum de 25 kg et capables d'avaler un comprimé. Le comprimé à croquer peut être utilisé chez les patients pesant au moins 25 kg mais ne pouvant pas avaler un comprimé. Se référer aux RCP européens des comprimés à croquer et du comprimé à 400 mg pour des informations additionnelles sur la posologie. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Dans le cadre du traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'enfant de 4 semaines à 24 mois, correspondant à l'extension d'indication du raltégravir (ISENTRESS) :

D'après le rapport Morlat 2013

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.

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).

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).

Le choix préférentiel des deux INTI de l'association doit reposer si possible sur des molécules à barrière génétique élevée. L'association zidovudine + abacavir est actuellement le premier choix chez les nourrissons de moins de 24 mois. Le risque de survenue d'une hypersensibilité à l'abacavir justifie la recherche systématique du groupe HLA-B5701 avant sa prescription. Les associations zidovudine+lamivudine ou abacavir+lamivudine sont des alternatives.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées. Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire entre IP/r et INNTI, la faible barrière génétique des INNTI au développement de résistance dans un contexte de fréquentes difficultés d'observance au début du traitement chez l'enfant justifie le choix des IP/r en première ligne. 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 incluant 2 INTI et 1 INNTI doit être réservée aux très rares situations de certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique. Dans ce cas, le choix préférentiel de l'INNTI repose sur la névirapine (AMM à partir de 2 mois).

Prise en charge de l'échec thérapeutique

Une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante. Le risque de sélection de virus résistant dépend alors directement du choix des molécules. Comme déjà évoqué, un traitement incluant un INNTI conduira inmanquablement à une résistance à cette classe, incluant même, en cas de réplication prolongée, une résistance aux nouvelles molécules (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une faible barrière génétique à la résistance. Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes de résistance antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation.

Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient.

➤ Intérêt et limites du raltégravir (ISENRESS)

Le raltégravir est le seul inhibiteur de l'intégrase (INI) disposant d'une AMM en pédiatrie (avant l'âge de 12 ans). Il est actif sur les sur le VIH-1 et VIH-2 et sur les souches résistantes aux 3 classes thérapeutiques les plus utilisés (INTI, INNTI, IP).

Cette molécule garde tout son intérêt comme produit d'association pour les patients résistants aux autres antirétroviraux. En ce qui concerne les patients naïfs, en raison de sa faible barrière génétique au développement de résistance (caractérisée par le développement rapide de mutations en cas de réplication virale persistante) 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, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements².

➤ 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 nouvelle formulation de raltégravir (ISENRESS 100 mg, granulés en solution buvable adaptés aux nourrissons et jeunes enfants à partir de 4 semaines et pesant entre 3 kg et < 20 kg) constitue une option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant, en particulier dans les situations de multirésistance.

² Cf Avis de la Commission de la transparence du 3 novembre 2010 relatif à la spécialité ISENRESS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/isentress_-_ct-8568.pdf

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

ISENTRESS est le seul antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase 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 2**).

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

DCI (Spécialité)	Laboratoire	Âge 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	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	120 mg/m ² x 2/j ou 240 mg/m ² x 1/j
			Comprimé à croquer ou orodispersible (25, 50, 100, 150 mg)	
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	
linhibiteur de protéase boosté par ritonavir (IP/r)				
Lopinavir + ritonavir (KALETRA)	ABBVIE LTD	> 2 ans*	Solution buvable (80 mg + 20 mg)/ml) 10/2,5mg/kg 2 fois par jour	
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

*mais actuel traitement de référence (hors AMM) chez l'enfant de moins de 24 mois, en association à d'autres ARV.

Ces médicaments ont tous un SMR important (ASMR : sans objet)

06.2 Autres technologies de santé

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
Union Européenne	Oui	Procédure centralisée – AMM identique
Suisse	Non enregistré	
Etats-Unis	Oui	Indication approuvée : “ISENTRESS® is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in patients 4 weeks of age and older. The use of other active agents with ISENTRESS is associated with a greater likelihood of treatment response [see Clinical Studies (14)].”
Australie	Non enregistré	
Canada	Non enregistré	
Japon	Non enregistré	

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Mai 2015	oui	Dans le périmètre de l'AMM
Autriche	-	Non	-
Belgique	-	Non	-
Danemark	-	Non	-
Espagne	-	Non	-
Etats-Unis*	19 novembre 2014	Oui	-
Italie	-	Non	-
Pays-bas	-	Non	-
Portugal	-	Non	-
Royaume-Uni	-	Non	-
Suède	-	Non	-

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

2 avril 2008 (motif de l'examen)	ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés (Primo-inscription)
Indication	« 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 des patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours. Cette indication repose sur des données de tolérance et d'efficacité à 24 semaines issues de 2 études en double aveugle, contrôlées versus placebo, chez des patients prétraités. »
SMR (libellé)	important
ASMR (libellé)	ISENTRESS en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte une amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité virologique 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).
3 novembre 2010 (motif de l'examen)	ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés (Extension de l'indication aux patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral + Actualisation des données d'efficacité et de tolérance chez les patients adultes prétraités)
Indication	« 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. »
SMR (libellé)	important
ASMR (libellé)	<u>Patients naïfs de traitement</u> En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes 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. <u>Patients prétraités</u> 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 transparence (cf. avis du 2 avril 2008 ; ASMR III [modérée]).
6 novembre 2013 (motif de l'examen)	ISENTRESS comprimés pelliculés (400 mg) et comprimés à croquer (25 mg et 100 mg) (Extension de l'indication pour les comprimés 400 mg aux enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans) + Inscription des comprimés à croquer 25 mg et 100 mg (chez l'enfant et l'adolescent de plus de 2 ans)
Indication	« En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans. »
SMR (libellé)	important
ASMR (libellé)	<u>Adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs de traitement</u> En raison de l'absence de démonstration de supériorité en termes 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 (comprimés à 25, 100 et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et des enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. <u>Adolescents et enfants à partir de 2 ans prétraités</u> La Commission considère que : - ISENTRESS 25 et 100 mg, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apporte, - ISENTRESS 400 mg, en association à un traitement antirétroviral optimisé, conserve, une amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients 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) et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.
22 octobre 2013 (motif de l'examen)	ISENTRESS comprimés pelliculés (400 mg) et comprimés à croquer (25 mg et 100 mg) (Renouvellement d'inscription)
Indication	« En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans. »
SMR (libellé)	important
ASMR (libellé)	Sans objet

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de raltégravir à la population pédiatrique est fondée sur une étude multicentrique de phase I/II en ouvert (IMPAACT P1066), dont l'objectif principal était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes. L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (réponses virologique et immunologique) à 24 et 48 semaines du raltégravir administré à la dose finale déterminée. Cette étude a inclus six cohortes de patients (tableau 3).

³ guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)

Tableau 3 : Présentation générale de l'étude clinique IMPAACT P1066 (Merck P022)

Etude (protocole)	Patients : N = 126 (total) N = 96 (dose finale)	Forme galénique Posologie
IMPAACT (P1066) Phase I/II Étude de dose multicentrique Internationale ouverte non comparative	Cohorte I : 12-18 ans*	
	N = 71 (total) N = 59 (dose finale)	Comprimés pelliculés 400mg 2/jour
	Cohorte IIA : 6-12 ans > 25kg*	
	N = 16 (total) N = 4 (dose finale)	Comprimés pelliculés 400 mg 2/jour
	Cohorte IIB : 6-12 ans < 25 kg*	
	N = 18 (total) N = 13 (dose finale)	Comprimés à croquer Posologie poids-dépendante (maximum 300 mg 2/jour)
	Cohorte III : 2-6 ans*	
	N = 21 (total) N = 20 (dose finale)	Comprimés à croquer Posologie poids-dépendante (maximum 300 mg 2/jour)
	Cohorte IV : 6 mois-2 ans	
	N = 14 (total = dose finale)	Granulés pour suspension buvable Posologie poids-dépendante
	Cohorte V : 4 semaines-6 mois	
	N = 12 (total = dose finale)	Granulés pour suspension buvable Posologie poids-dépendante

Note : N (total) = correspond à tous les patients inclus dans la cohorte et traités par ISENTRESS®, quelle que soit la dose d'ISENTRESS® administrée.

N (dose finale) = correspond à tous les patients ayant reçu ISENTRESS® à la posologie finale retenue pour chaque cohorte (posologie correspond à celle mentionnée dans le RCP d'ISENTRESS® pour la population pédiatrique).

* Cohorte non concernée par ce dossier.

Pour les cohortes IV et V, l'échec virologique n'était pas un critère d'inclusion.

Les résultats des cohortes I et IIA (correspondant aux enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans) et des cohortes IIB et III (correspondant aux enfants âgés de 2 à 12 ans) ont été évalués par la Commission de la Transparence (avis du 6 novembre 2013) lors de la demande conjointe :

- d'extension de l'indication d'ISENTRESS comprimé pelliculé 400 mg aux enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans,
- d'inscription d'ISENTRESS comprimés à croquer 25 mg et 100 mg chez les enfants âgés de 2 à 12 ans.

Le présent dossier expose les résultats des deux dernières cohortes (cohorte IV : 6 mois à 2 ans ; cohorte V : 4 semaines à 6 mois), traités par ISENTRESS® 100 mg, granulés pour suspension buvable, ayant permis d'étendre l'AMM du raltégravir aux enfants âgés de 4 semaines à 2 ans.

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel de la conclusion de la Commission (avis du 6 novembre 2013) sur les résultats des cohortes I à III (correspondant aux enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans).

« Dans la population retenue par l'AMM (enfants de 2 à 18 ans), le raltégravir a été évalué dans une étude non comparative, (IMPAACT) chez 126 enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 prétraités mais en échec virologique à au moins un précédent traitement

(charge virale > 1000 copies/ml). Les patients pesant plus de 25 kg recevaient la formulation en comprimé à 400 mg et ceux âgés de 2 à 11 ans et pesant plus de 12 kg recevaient la formulation en comprimés à croquer. Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

Les résultats portent sur 96 sur les 126 patients inclus, ayant reçu la dose recommandée du raltégravir.

A l'inclusion, la charge virale (ARN VIH-1) était en moyenne de 4,3 [2,7 -6] $\log_{10}$ copies/ml soit comprise entre 4 000 et 50 000 copies/mL chez 60,4% des patients et > 100 000 copies/ml chez 8%. Le nombre médian de cellules CD4+ était de 481 [0 – 2361] et le pourcentage médian de CD4+ était de 23,3% [0 – 44]. La majorité des patients était prétraitée par des IP (83%) ou des INNTI (78%).

A 48 semaines de traitement, une diminution d'au moins 1 $\log_{10}$ de la charge virale ARN VIH-1 ou une charge virale < 400 copies/mL a été obtenue chez 78,9% des patients et une charge virale ARN < 50 copies/mL a été obtenue chez 56,7% des patients. La variation moyenne du nombre de CD4+/mm³ a été de +155,7 cellules CD4+/mm³ soit un gain de +4,6% par rapport à l'inclusion.

Globalement, la réponse immuno-virologique observée à la semaine 48 dans la population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans apparaît donc du même ordre que celle décrite chez les adultes prétraités en échec et résistants à au moins un produit des trois classes d'ARV les plus utilisés (IP, IN, INN).

Bien que les données cliniques du raltégravir chez l'enfant et l'adolescent prétraité soient limitées, le profil de sécurité dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez l'adulte prétraité (cf. tableau 4).

On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les enfants et adolescents

- naïfs de traitement.
- comparative à d'autres antirétroviraux ».

Les niveaux d'efficacité comparés à ceux observés dans les principales études réalisées chez chez l'adulte (BENCHMRK, STARTMRK) et chez l'enfant d'au moins 2 ans (IMPAACT) sont résumés à titre indicatif dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résultats du raltégravir dans les principales études réalisées chez l'adulte (BENCHMRK, STARTMRK) et chez l'enfant d'au moins 2 ans (IMPAACT) sur les critères d'efficacité virologique (Charge Virale < 400 copies / ml) et immunologique (Evolution du taux de CD4+)

Analyses combinées des études – résultats observés chez les patients des groupes raltegravir	Résultats à 24 semaines		Résultats à 48 semaines	
	Charge virale < 400 copies/ml % (n/N)	Evolution moyenne du taux de CD4 cellules/mm ³ [IC 95%]	Charge virale < 400 copies/ml % (n/N)	Evolution moyenne du taux de CD4 cellules/mm ³ [IC 95%]
Etudes BENCHMRK 1 et 2 <i>Adultes prétraités en échec et résistant à au moins un produit des classes d'ARV (IP, IN, INN) Raltegravir + TO*</i>	75,1% (347/462)	+84 [75 - 93]	71,9% (332/462)	+109,4 [87,90-120,9]
Etudes STARTMRK 1 et 2 <i>Adultes naïfs de traitement ATV ayant une CV > 5 000 copies / ml Raltegravir + TO*</i>	92,8% (259/279)	+143,5 [129,6-157,5]	90,0% (252/281)	+189,1 [173,9-204,3]
Etudes IMPAACT <i>Enfants ≥ 2 ans prétraités en échec Raltegravir + TO*</i>	66,3% (63/95)	+119,0 [74,9 - 163,1]	73,3% (66/90)	+155,7 [108,3-203,1]

*TO = traitement de base optimisé

9.1.2 Efficacité chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à 2 ans

L'étude IMPAACT P1066 (tableau 1) incluait également des nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou dans le cadre du traitement périnatal de l'infection par le VIH.

Un total de 27 patients a été recruté (dont 18 sur trois sites en Afrique du sud, 5 aux Etats-Unis, 2 au Brésil, 1 en Argentine et 1 au Botswana) et 26 ont été traités par le raltégravir à la dose finale recommandée de 6 mg/kg 2 fois par jour (cohorte IV : 14 patients ; cohorte V : 12 patients). Parmi ces patients, 23 ont complété au moins 24 semaines de traitement (cohorte IV : 14 patients ; cohorte V : 9 patients), 21 ont complété la visite de 48 semaines (cohorte IV : 14 patients ; cohorte V : 7 patients) et 6 ont abandonné avant cette date, dont 3 arrêts de traitement (cohorte IV : 1 arrêt ; cohorte V : 2 arrêts).

Les caractéristiques à l'inclusion sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)

Caractéristiques des patients	N = 26
Données démographiques	
Age (semaines), médiane [intervalle]	28 [4 – 100]
Sexe masculin	65 %
Origine ethnique	
Caucasien	8 %
Noir	85 %
Classification clinique VIH CDC, n (%)	
A	38%
B ou C	23 %
Charge virale (ARN VIH-1) plasmatique (log10 copies/mL), moyenne [intervalle]	5,7 [3,1 - 7]
Nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³), médiane [intervalle]	1 400 [31 – 3 648]
Pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	18,6 % [3,3 – 39,3]
ARN VIH-1 >100 000 copies/mL	69 %
Utilisation antérieure d'ARV par classe*	
INNTI	73%
INTI	46%
IP	19%
Durée médiane de traitement ARV antérieur (mois)	6 (0-89)
Nombre médian d'ARV antérieurs administrés	1 (1 – 4)

*L'échec virologique n'était pas un critère d'inclusion.

Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé constitué d'au moins 2 médicaments actifs dans la majorité des cas (environ 50% ≥ 3 médicaments actifs associés), dont le lopinavir/ritonavir chez deux tiers des patients (Tableau 6).

Tableau 6 : Traitements concomitants

Patient avec au moins un traitement concomitant	26 (100)
INTI	26 (100)
▪ Lamivudine	26 (100)
▪ Abacavir	19 (73,1)
▪ Stavudine	2 (7,7)
▪ Didanosine	3 (11,5)
▪ Zidovudine	7 (26,9)

INNTI	1 (3,8)
▪ Nevirapine	1 (3,8)
IP	17 (65,4)
Lopinavir/ritonavir	17 (65,4)

Efficacité

Les résultats d'efficacité sont présentés dans le tableau 7

Tableau 7 : Résultats d'efficacité aux semaines 24 et 48 de l'étude IMPAACT P1066 (patients âgés de 4 semaines à moins de 2 ans)

	Semaine 24	Semaine 48
Réponse		
Diminution ≥ 1 log10 de l'ARN VIH (ou ARN VIH < 400 copies/mL) par rapport à l'inclusion	20/22 (90,9%)	17/20 (85%)
ARN VIH <400 copies/mL	14/22 (63,6%)	14/20 (70%)
ARN VIH <50 copies/mL	9/21 (42,9%)	10/19 (52,6%)
Evolution moyenne des CD4 par rapport à l'inclusion: cellules/mm3 [IC 95%]	+ 500 [238 – 6763]	+ 492 [86 – 898]
Evolution relative des CD4 (%) par rapport à l'inclusion	+ 7,5% [4,2 – 10,9]	+ 7,8% [3,9 – 11,6]
Echec virologique		
Non répondeur	0	0
Rebond virologique	0	4
Nombre de génotype disponible*	0	2

* Un patient a eu une mutation à la position 155

09.2 Tolérance/Effets indésirables

9.2.1 Rappel de l'avis précédent de la Commission (avis du 6 novembre 2013) sur les résultats des cohortes I à III (correspondant aux enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans).

« L'évaluation de la tolérance est basée sur l'étude IMPAACT, à 24 et 48 semaines, dont la population comportait 126 enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH 1 et pré-traités, et en ayant reçu au moins une dose de raltégravir.

Pour rappel, parmi eux, seuls 96 patients ont reçu la dose finale correspondant à la posologie retenue dans le RCP du raltégravir.

A 48 semaines, 87,3% (110/126) des patients recevant du raltégravir (en association à un traitement optimisé) ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 10%) ont été les « troubles respiratoires, thoraciques et du médiastin » (dont toux [44,4%], congestion nasale [21,4%], douleur oro-pharyngée [19%], rhinorrhée [24,6%] et bronchospasme [9,5%]), les « troubles gastro-intestinaux » (douleur abdominale [10,3%], diarrhées [14,3%], nausées [13,5%], vomissement [22,2%]) et les « infections et les infestations » [50%]).

Un patient a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice, comportement anormal et insomnie ; un patient a eu une éruption cutanée allergique grave de Grade 2 liée au médicament.

Un patient a eu des anomalies des examens biologiques liées au médicament et considérées comme graves : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.

Au total les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par raltégravir ont été comparables à ceux observés lors des études cliniques avec le raltégravir chez l'adulte ».

9.2.2 Tolérance chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à 2 ans.

Le profil de sécurité d'emploi est fondé sur les données de l'étude IMPAACT, à 24 et 48 semaines, dont la population comportait 26 **nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à 2 ans**, infectés par le VIH 1 et ayant reçu au moins une dose de raltégravir selon le schéma recommandé par l'AMM.

A 48 semaines, tous les patients recevant du raltégravir (en association à un traitement optimisé) ont eu au moins un événement indésirable (EI).

Les EI les plus fréquemment rapportés sont rapportés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Etude IMPAACT - Evénements indésirables cliniques (tous grades) par cohorte (incidence ≥ 15% dans au moins une cohorte) à 48 semaines

	Cohorte IV N = 14	Cohorte V N = 12	Total N = 26
	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patients ayant eu au moins un EI clinique	14 (100)	12 (100)	26 (100)
Diarrhée	6 (42,9)	6 (50)	12 (46,2)
Vomissements	4 (28,6)	2 (16,7)	6 (23,1)
Fièvre	6 (42,9)	5 (41,7)	11 (42,3)
Gastroentérite	3 (21,4)	2 (16,7)	5 (19,2)
Otite moyenne aigue	4 (28,6)	2 (16,7)	6 (23,1)
Rhinopharyngite	5 (35,7)	3 (25)	8 (30,8)
Retard de croissance	2 (14,3)	2 (16,7)	4 (15,4)
Toux	8 (57,1)	7 (58,3)	15 (57,7)
Dyspnée	3 (21,4)	1 (8,3)	4 (15,4)
Congestion nasale	4 (28,6)	8 (66,7)	12 (46,2)
Rhinorrhée	4 (28,6)	5 (41,7)	9 (34,6)
Rash	3 (21,4)	7 (58,3)	10 (35,5)
Rash généralisé	0 (0,0)	2 (16,7)	2 (7,7)

La majorité des EI a été d'intensité faible à modéré (grade 1 ou 2). L'incidence des EI graves a été de 30,8% (dont 3,8% considérés par l'investigateur comme probablement ou certainement lié au raltégravir).

Un patient a présenté un rash allergique grave de Grade 3 lié au médicament, ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Les EI graves sont survenus pendant le traitement sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Etude IMPAACT - Evénements indésirables cliniques graves par cohorte (incidence > 0% dans au moins une cohorte) à 48 semaines

	Cohorte IV N = 14	Cohorte V N = 12	Total N = 26
	n (%)	n (%)	n (%)
Nombre de patients ayant eu au moins un EI clinique grave	6 (42,9)	2 (16,7)	8 (30,8)
<i>Anémie</i>	1 (7,1)	-	1 (3,8)
<i>Abcès abdominal</i>	1 (7,1)	-	1 (3,8)
<i>Pneumopathie à <i>Pneumocystis jirovecii</i></i>	-	1 (8,3)	1 (3,8)
<i>Hypoglycémie</i>	1 (7,1)	-	1 (3,8)
<i>Hypokaliémie</i>	1 (7,1)	-	1 (3,8)
<i>Asthme</i>	1 (7,1)	-	1 (3,8)
<i>Dyspnée</i>	2 (14,3)	-	2 (7,7)
<i>Rash érythémateux</i>	-	1 (8,3)	1 (3,8)
<i>Choc hypovolémique</i>	-	1 (8,3)	1 (3,8)

Globalement, le profil de tolérance a été similaire à celui observé dans la population âgée d'au moins 2 ans.

9.2.3 Données issues du plan de gestion de risque

ISENTRESS, 100 mg, granulés pour suspension buvable, fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à son utilisation.

Risques importants identifiés :

- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS)
- Résistance médicamenteuse
- Interaction médicamenteuse avec la rifampicine et d'autres inducteurs forts de l'UGT1A1
- Variabilité pharmacocinétique (PK) et impact sur,
 - la pharmacodynamie (PD)
 - les éruptions cutanées graves
 - les interactions avec des antiacides contenant du magnésium et / ou de l'aluminium

Risques importants potentiels :

- Tumeurs malignes
- Augmentation des enzymes hépatiques,
- Lipodystrophie / mauvaise répartition des graisses,
- Augmentation des CPK avec des manifestations cliniques ; myopathie, rhabdomyolyse,
- Dépression, idées suicidaires, comportements suicidaires,
- Erreurs médicamenteuses liées à la substitution potentiel des formulations pédiatriques par les comprimés non à croquer (comprimés de formulations pédiatriques et les comprimés non à croquer ne sont pas bioéquivalents).

Informations manquantes :

- Exposition potentielle pendant la grossesse
- Données de sécurité à long terme
- Populations étudiées
- Populations insuffisamment étudiées / pas étudiées :
- Exposition chez les nouveau-nés de moins de 4 semaines d'âge
- Exposition chez les patients âgés

- Exposition chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère

Aucune mesure de minimisation des risques complémentaire à celles du RCP n'a été mise en place concernant les risques importants identifiés ou potentiels.

09.3 Résumé & discussion

Aucune étude comparative n'a été réalisée chez les nourrissons, enfants et les adolescents.

Chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à 2 ans, le profil d'efficacité et de tolérance du raltégravir est fondé sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (étude IMPAACT P1066) du programme de développement pédiatrique dont la population comportait 26 patients âgés de 4 semaines à 2 ans (dont 18 inclus sur trois sites en Afrique du sud). Tous les patients étaient précédemment traités par un antirétroviral, en prophylaxie pour la prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant (PTME) et/ou dans le cadre du traitement périnatal de l'infection par le VIH. La majorité des patients était prétraitée par des INNTI (73%) et des INI (46%) ; et seul 19% étaient prétraités par des IP/r.

A l'inclusion, la majorité des patients (69%) avait une charge virale plasmatique élevée (ARN VIH-1 > 100 000 copies/mL. Le nombre médian de cellules CD4+ était de 1400 [31 – 3648] et le pourcentage médian de CD4+ était de 18,6% [3,3 – 39,3].

Le raltégravir était administré sous forme de granulés pour suspension buvable, sans tenir compte de la prise d'aliments, associé à un traitement de fond optimisé constitué d'au moins 2 médicaments actifs dans la majorité des cas (environ 50% ≥ 3 médicaments actifs associés), dont le lopinavir/ritonavir chez deux tiers des patients.

A 48 semaines de traitement, une diminution d'au moins 1 log₁₀ de la charge virale ARN VIH-1 a été obtenue chez 85% des patients et une charge virale ARN < 50 copies/mL a été obtenue chez 52,6% des patients. La variation moyenne du nombre de CD4+/mm³ a été de +492 cellules CD4+/mm³ soit un gain de +7,8% par rapport à l'inclusion.

Globalement, la réponse immuno-virologique observée à la semaine 48 **chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines à moins de 2 ans** apparaît donc du même ordre que celle décrite dans les autres cohortes de patients plus âgées (2 à 18 ans) de l'étude IMPAACT, avec un profil de tolérance similaire.

Cependant, ces données sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité et la tolérance de ce produit dans cette population.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans, correspondant à l'extension d'indication du raltégravir :

Les données concernant l'utilisation d'ISENTRESS sous forme de granulés pour suspension buvable sont actuellement très limitées. Pour ce groupe d'enfants, cette nouvelle formulation de raltégravir peut être considérée comme une option thérapeutique dans des circonstances spéciales, en particulier comme produit d'association pour les patients multirésistants dont la sensibilité du virus VIH au raltégravir aura été préalablement testée.

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 actifs est impérative.

Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg :

Cette spécialité est un complément de gamme des autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

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 des données cliniques très limitées, des incertitudes sur la pharmacocinétique et du risque important de développement de résistance en cas d'échec en raison de sa barrière génétique relativement basse.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de recours chez les enfants en impasse thérapeutique en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.
- ▀ Il existe peu d'alternatives thérapeutiques.

▀ Intérêt de santé publique :

Le poids sur la santé publique de l'infection par le VIH-1 est important. Celui porté par la population des enfants de plus de 4 semaines et dont le poids est compris entre 3 et 20 kilos est faible, compte tenu de l'effectif restreint des enfants concernés.

La réduction de la morbi-mortalité liée à l'infection par le VIH et le développement de traitements adaptés aux enfants correspondent à des besoins de santé publique, inscrits dans le Plan national de lutte contre le VIH/SIDA et les IST 2010-2014, ainsi que dans le règlement (CE) n° 1901/2006 du Parlement européen et du Conseil du 12 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage pédiatrique.

L'impact du raltégravir est difficile à quantifier en raison du fait du faible effectif de la cohorte étudiée. L'impact sur la qualité de vie n'a pas été étudié. Il n'est pas attendu d'impact du raltégravir sur l'organisation des soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact sur la santé publique pour ISENTRESS dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ISENTRESS, granulés pour suspension buvable, est important dans l'indication de l'AMM uniquement chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, uniquement chez les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et ayant un poids compris entre 3 et < 20 kg, en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez l'enfant de 4 semaines à 2 ans,

Au vu des données disponibles, la Commission considère que ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

Chez l'enfant à partir de 2 ans et pesant moins de 20 kg :

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'ISENTRESS disponibles sous la forme de comprimé à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

011.3 Population cible

L'indication d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable, correspond aux **enfants infectés par le VIH-1 âgés de 4 semaines et pesant entre 3 et < 20 kg.**

D'après le rapport Morlat 2013, le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500. 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.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser la proportion d'enfants âgés de plus de 4 semaines, et pesant entre 3 et < 20 kg, correspondant à la population cible d'ISENTRESS sous forme de granulés pour suspension buvable.

Cette population est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (nourrissons et jeunes enfants âgés de 4 semaines et pesant entre 3 et < 20 kg, multirésistants et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association).

Au total, la population cible d'ISENTRESS, granulés pour suspension buvable, dans cette indication serait inférieur à 10 nourrissons et jeunes 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.