

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
22 octobre 2014

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 25 juin 2014
a fait l'objet d'une audition le 15 octobre 2014*

ISENTRESS, comprimé pelliculé 400 mg

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400938308488)

Renouvellement conjoint

ISENTRESS, comprimé à croquer 25 mg

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400926992408)

ISENTRESS, comprimé à croquer sécable 100 mg

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400926992576)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	raltégravir
Code ATC (année)	J05AX08 (antiviraux inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (européenne)	AMM initiale : 20 décembre 2007
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	J J05 J05A J05AX J05AX08	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux raltégravir
----------------	--------------------------------------	---

02 CONTEXTE

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 04/11/2008 par arrêté du 29/10/2008 (JO du 04/11/2008).

ISENTRESS (raltégravir) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI).

Son AMM initiale était restreinte au 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 (avis de la CT du 2 avril 2008). Ses indications ont été par la suite élargies aux patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs (avis de la CT du 3 novembre 2010), puis aux adolescents et aux enfants à partir de 2 ans (avis de la CT 6 novembre 2013).

Le SMR a été qualifié d'important dans les indications de l'AMM dans les différents avis de la Commission.

Le présent dossier concerne le renouvellement de l'inscription de ISENTRESS comprimé pelliculé 400 mg.

L'extension d'indication aux adolescents et enfants à partir de 2 ans, ainsi que l'inscription de nouvelles présentations en comprimés à croquer à 25 et 100 mg, ont fait l'objet d'un avis favorable récent par la Commission de la transparence (avis de la CT 6 novembre 2013).

Rappel des avis précédents de la Commission

Date de l'avis	2 avril 2008 (Inscription sécurité sociale et collectivités)
Indication	<i>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.</i>
SMR	<i>Important</i>
ASMR	<i>Amélioration du Service Médical Rendu modérée (ASMR III)</i>

Date de l'avis	3 novembre 2010 (Actualisation des données d'efficacité et de tolérance du raltégravir chez les patients adultes prétraités avec une charge virale détectable sous traitement (AMM initiale). ET Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans une extension d'indication)
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	Important
ASMR	Chez les patients naïfs de traitement « 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 pas 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. 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).

Date de l'avis	6 novembre (Extension d'indication aux adolescents et enfants à partir de 2 ans pour les comprimés à 400 mg. Inscription pour les comprimés à croquer à 25 et 100 mg)
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 adolescents et enfants à partir de 2 ans »
SMR	Malgré les données cliniques limitées chez l'enfant et l'adolescent, la Commission considère que le service médical rendu par ISENTRESS est important dans l'indication de l'AMM chez les <u>adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs ou prétraités</u>, sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte.
ASMR	<u>Chez les 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 immuno-virologique 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, 100mg et 400 mg), en association à d'autres antirétroviraux, n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des adolescents et enfants à partir de 2 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement. <u>Chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans prétraités</u> La Commission considère que :

	- <i>ISENTRESS 25 mg et 100 mg, en association à un traitement antirétroviral optimisé, apportent une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à <18 ans, 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.</i> - <i>ISENTRESS 400 mg, en association à un traitement antirétroviral optimisé, conserve une amélioration du service médical rendu modérée (niveau III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux enfants et adolescents prétraités âgés de 2 à <18 ans, 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.</i>
--	--

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« 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 adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP) ».

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Chez les patients naïfs

Depuis le précédent dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence en 2010 (cf. avis de la Commission du 3 novembre 2010), les nouvelles données cliniques sur l'efficacité et la tolérance du raltégravir chez les patients adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement, reposent sur :

- le suivi à 240 semaines de l'étude clinique pivot de phase III STARTMRK qui a fait l'objet d'une variation de l'AMM^{1,2}. Le suivi à 240 semaines de l'étude STARTMRK montre la persistance de l'efficacité immuno-virologique d'ISENRESS, accompagné d'un profil de résistance et de tolérance compatible avec les résultats antérieurement connus (Cf. annexe 2. RCP Rubrique 5.1. Propriétés pharmacodynamiques).
- une méta-analyse³, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité relative (virologique et immunologique) des principales stratégies antirétrovirales dans le traitement de première ligne des patients naïfs comprenant 2 INTI en association avec le raltégravir, l'efavirenz ou un Inhibiteur de Protéase (IP) boosté parmi lesquels : atazanavir boosté par ritonavir (ATV/r), darunavir boosté par ritonavir (DRV/r), fosamprenavir boosté par ritonavir (FPV/r) ou lopinavir boosté par ritonavir (LPV/r). Cette méta-analyse montre que le raltégravir est au moins aussi efficace que les stratégies intégrant un IP/r avec une rapidité de décroissance de la CV plus importante avec le raltégravir. Mais en l'absence de comparaison directe raltégravir versus IP/r, ces données doivent être validées dans des études cliniques contrôlées. Il est noté qu'une comparaison directe raltégravir *versus* darunavir boosté et *versus* atazanavir boosté chez le patient naïf a été réalisée aux Etats-Unis (étude non disponible au moment de l'évaluation du dossier)⁴.
- les résultats d'une étude ayant montré la non-infériorité du dolutégravir (nouvel INI) *versus* le raltégravir (SPRING II)^{5,6}.

4.1.2 Chez les patients adultes prétraités

Depuis le précédent dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence en 2010, les nouvelles données cliniques d'efficacité et de tolérance du raltégravir chez les patients infectés par le VIH-1 et préalablement traités par un traitement ARV reposent sur :

- un suivi à 5 ans (240 semaines) des études pivots de phase III BENCHMRK 1 et 2, dont les résultats à 96 semaines (intégrés au RCP. Cf annexe 2) ont été évalués par la Commission lors de la demande d'actualisation des données d'efficacité et de tolérance d'ISENRESS

¹ Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox J L, Yazdanpanah Y, Saag M S., Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1 infected patients: final five-year results from STARTMRK. J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 63:77-85

² Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. 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.

³ Vieira M C, Kumar R N. et Jansen J P. Comparative effectiveness of efavirenz, protease inhibitors, and raltegravir-based regimens as first-line treatment for HIV-infected adults: a mixed treatment comparison. HIV Clin Trials 2011; 12 : 175-185.

⁴ Lien internet sur clinical trial :

<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811954?term=%22darunavir%22+and+%22raltegravir%22+and+%22atazanavir%22&rank=2>

⁵ Raffi F, Rachlis A, Stellbrink H-J et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority, SPRING-2 study. Lancet 2013; 381: 735-43.

⁶ Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, Albrecht H et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from the randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13(11):927-35.

dans l'indication initiale (cf. avis de la Commission de la Transparence du 3 novembre 2010). Le suivi à 156 et à 240 semaines montre la persistance de l'efficacité immuno-virologique d'ISENRESS, avec un profil de résistance et de tolérance compatible avec les résultats antérieurement connus. A 240 semaines, 42,2% (IC95% : [35,8 ; 48,9%]) des patients de l'étude BENCHMRK 1 et 41,3% (IC95% : [34,9 ; 48,0]) de l'étude BENCHMRK 2, ont eu une charge virologique < 50 copies d'ARN VIH/mL. La variation moyenne par rapport à l'inclusion du taux de lymphocytes CD4+ était de + 193,6 dans l'étude BENCHMRK 1 et de + 172,1 cellules/mm³ dans l'étude BENCHMRK 2. En termes de résistance, la proportion de patients traités par le raltégravir en échec virologique ayant une mutation de l'acide aminé 143,148 ou 155 était de 62,3% (48/77) dans l'étude BENCHMRK 1 et de 57,7% (41/71) dans l'étude BENCHMRK 2.

- un suivi à 96 semaines de l'étude française de phase II ANRS TRIO⁷, qui montre l'efficacité et la tolérance d'un traitement antirétroviral comprenant le raltégravir (400 mg 2 fois par jour), ou le darunavir/ritonavir, ou l'étravirine (et si possible, un traitement optimisé pouvant comporter des INTIs ou l'enfuvirtide), chez des patients infectés par le VIH, infectés par des virus multi-résistants et en échec virologique.
- des données à 48 semaines de l'étude de stratégie thérapeutique, SPIRAL⁸, chez des patients infectés par le VIH-1 et traités par inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir (IP/r) et virologiquement contrôlés (CV ARN VIH-1 < 50 copies/mL) durant au moins 6 mois, qui montrent l'efficacité et la tolérance (amélioration lipidique) du remplacement (« switch ») de l'IP/r par du raltégravir.
- les résultats à 48 semaines de l'étude SAILING⁹ ayant montré la non-infériorité du dolutégravir (nouvel inhibiteur d'intégrase) *versus* le raltégravir chez les patients prétraités, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase. Les échecs virologiques ont été plus fréquents avec le raltégravir qu'avec le dolutégravir dans cette étude, de même que l'apparition d'une résistance génotypique ou phénotypique aux INI.

04.2 Tolérance

Les données issues des études cliniques, ainsi que les données de pharmacovigilance présentées par le laboratoire (PSUR couvrant la période du 26 mars 2010 au 26 septembre 2012) ne modifient pas le profil de tolérance connu du raltégravir.

La tolérance du raltégravir reste globalement bonne mais des effets indésirables graves ont été rapportés de façon rare : éruption cutanée, syndrome d'hypersensibilité, myosite et rhabdomyolyse, dépression.

Depuis le précédent dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence (cf. avis de la Commission du 3 novembre 2010), les principales modifications du RCP pour des raisons de tolérance sont intégrées dans le tableau présenté en annexe (RCP rubrique 4.8 Effets indésirables).

⁷ Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trials. *J Acquir Defic Syndr*, 2012; 59: 489-493.

⁸ Martinez E, Larrousse M, Llibre J M., Gutierrez F, Saumoy M, Antela A, *et al.* Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24:1697–1707.

⁹ Cahn P, L Pozniak A L, Mingrone H *et al.* Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet*. 2013; 382:700–08

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Les données sur l'utilisation d'ISENRESS en pratique courante rapportées dans ce dossier sont issues :

- des informations de la base de données française sur l'infection par le VIH (FHDH) présentées dans le Retour d'Information Clinico-Epidémiologique (RICE) publié par l'unité INSERM 943 (FHDH-French Hospital Database on HIV)¹⁰.
- de l'étude observationnelle prospective française RACING (Recueil de données sur la prise en charge de patients VIH-1 traités par une association d'Antirétroviraux Comportant l'inhibiteur d'Intégrase : raltégravir) mise en place par le laboratoire MSD.

4.3.1 Données de la base FHDH

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

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

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

L'effectif total de la cohorte est de 137 787 patients, dont plus de 122 000 patients vus au moins une fois entre le 1^{er} janvier 1992 et le 31 décembre 2010, et en moyenne pendant 85 mois (médiane = 67 mois).

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

Ce rapport montre que sur l'ensemble des patients suivis en 2011 (n = 46 499), 7 188 (15%) sont traités par du raltégravir (ISENRESS).

Sur l'ensemble des patients traités par des ARV en 2011 (n = 42068), 2 865 (6,8%) sont traités par du raltégravir en trithérapie avec 2 INTI et 999 (2,3%) en bithérapie avec un autre agent. Les combinaisons contenant du raltégravir les plus souvent rencontrées sont :

- emtricitabine/ténofovir/raltégravir : 2 025 (4,8%)
- lamivudine/abacavir/raltégravir : 660 (1,6%)
- étravirine/darunavir ritonavir/raltégravir : 428 (1,0%)
- darunavir ritonavir/raltégravir : 416 (1,0%)

Le raltégravir est majoritairement prescrit chez les patients prétraités (96% des cas). Parmi les patients naïfs recevant un traitement antirétroviral (2647 patients), seuls 281 (11%) sont traités par du raltégravir.

4.3.2 Etude observationnelle française RACING (cf. en annexe 3 : Résumé du rapport d'étude)

L'étude Racing est une étude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique qui a permis de recueillir des données sur la prise en charge de 480 patients infectés par le VIH-1 ayant été traités par une association d'antirétroviraux comportant du raltégravir.

¹⁰ Unité INSERM 943 FHDH-French Hospital Database on HIV). Retour d'Information Clinico-Epidémiologique (RICE). Février 2013. <http://www.ccde.fr/fold/fl-1356007065-945.pdf>

Cette étude décrit les caractéristiques de patients pour lesquels un traitement par raltégravir a été instauré entre janvier et septembre 2010, ainsi que l'évolution sur 24 mois de leurs paramètres immuno-virologiques, le développement de résistance ainsi que leur qualité de vie.

Elle a montré que la majorité des patients (86,3%) qui bénéficiaient de l'instauration d'un traitement par du raltégravir étaient des patients prétraités (dont 31,6% en « échec » au traitement définie par une charge virale ≥ 50 copies/mL et 54,7% virologiquement contrôlés [charge virale < 50 copies/mL]). Ces données indiquent que le raltégravir est majoritairement prescrit chez les patients prétraités en particulier dans le cadre de la gestion des échecs thérapeutiques et surtout dans le cadre des stratégies d'optimisation thérapeutique « switch » chez des patients virologiquement contrôlés par un traitement ARV en cours comprenant un inhibiteur de protéase (IP/r).

Une majorité des patients présentait des comorbidités, en particulier cardiovasculaires : 64,6% d'entre eux avaient au moins un antécédent et/ou un facteur de risque cardiovasculaire (dont tabagisme actif [34%], dyslipidémie [28%], HTA [16%], sédentarité [15%]) et 65,8% des patients recevaient des traitements associés (dont psychotropes [22,2%], hypolipémiants [20,1%], antihypertenseurs [16,9%], médicaments en prophylaxie des infections opportunistes [14,4%]).

Lors de l'instauration du traitement, la posologie prescrite était conforme à l'AMM dans 92,5% des cas (800 mg/j en deux fois par jour). Les ARV associés au raltégravir étaient en majorité une association avec 2 INTI (59,7% des cas). Le Genotypic Sensibility Score (GSS¹¹) était disponible pour 303 patients. Parmi eux, 78,2% avaient un score GSS ≥ 2 , indiquant que le raltégravir était majoritairement prescrit en association avec au moins 2 autres principes actifs (ARV pour lesquels le patient avait une sensibilité génotypique).

Environ 80% (388/480) des patients poursuivaient leur traitement par raltégravir après 2 ans de suivi.

En termes d'efficacité immuno-virologique, il a été observé des niveaux d'efficacité satisfaisants après deux ans de suivi, sur l'ensemble des patients inclus pour lesquels des données sur la charge virale étaient disponibles à la fin du suivi (24 mois) :

- une réponse virologique (CV < 50 copies/mL) chez 87,2% (355/407) des patients (IC95% = [84,0% ; 90,5%]) :
 - 94,2% (49/52) des patients naïfs de traitement ARV à l'inclusion.
 - 94,3% (217/230) des patients prétraités virologiquement contrôlés (dont la CV était < 50 copies d'ARN-VIH /mL) à l'inclusion.
 - 71,2% (89/125) des patients prétraités en « échec virologique » (dont la CV était > 50 copies d'ARN-VIH/mL) à l'inclusion.
- un gain significatif de CD4 par rapport à la visite d'inclusion : + 108 cellules/mm³ (IC95% : [86-129]) :
 - + 261 cellules/mm³ (IC95% : [209-312]) chez les patients naïfs de traitement ARV à l'inclusion (N=55),
 - + 48 cellules/mm³ (IC95% : [20-76]) chez les patients prétraités virologiquement contrôlés à l'inclusion (N=229),
 - + 150 cellules/mm³ (IC95% : [114-186]) chez les patients prétraités en « échec virologique » à l'inclusion (N=123).
- un faible nombre de survenue de mutations au raltégravir (9 patients)
- un délai médian d'échappement au traitement ARV contenant le raltégravir de 1 an (349 jours) chez les patients ayant présenté un échec virologique après une réponse virologique.

¹¹ Le Score GSS traduit le nombre de principes actifs, correspondant au nombre de médicaments ARV associés au raltégravir auxquels la souche virale du patient a montré une sensibilité génotypique. Le raltégravir n'a pas été pris en compte pour déterminer le score. GSS 0 = aucune molécule active ; GSS 1 = une molécule active ; GSS ≥ 2 = au moins deux molécules actives.

En termes de qualité de vie, les deux questionnaires spécifiques à la fatigue (FIS) et à l'impact des effets indésirables sur la qualité de vie (HIS) ont montré une amélioration de la qualité de vie au cours du suivi.

Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence en raison d'un risque de biais inhérents à la méthodologie de l'étude, notamment les biais de sélection des patients, de suivi et d'information. Par ailleurs, l'analyse de la réponse immuno-virologique ne prenant en compte que les patients sous raltégravir à la fin du suivi à 24 mois et pour lesquels des données sur la charge virale étaient disponibles, induit une surestimation de l'efficacité en vie réelle, car l'arrêt du traitement ou l'absence de données sur la charge virale à 24 mois pourrait être expliquée par un échec du traitement. Aucune méthode générale de remplacement des données manquantes n'a été appliquée dans l'analyse statistique.

Le profil de tolérance à 2 ans reste conforme à celui décrit dans l'AMM du raltégravir.

En conclusion, les nouvelles données disponibles depuis le précédent dossier déposé auprès de la Commission de la Transparence en 2010 confortent le rapport efficacité/tolérance antérieurement démontré pour ISENTRESS, chez les patients adultes naïfs de traitement ou prétraités. Elles ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité et de tolérance du raltégravir dans les indications de l'AMM.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur le VIH et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹² :

Chez l'adulte naïf de traitement

Les recommandations actuelles sont de proposer un traitement antirétroviral (ARV) efficace à toutes les personnes vivant avec le VIH, y compris précocement après la contamination et/ou quand le nombre de CD4 reste $> 500/\text{mm}^3$, ceci en raison des bénéfices en termes de réduction de la morbi-mortalité et du risque de transmission du VIH.

Le premier traitement ARV (patients naïfs) doit faire appel à une trithérapie associant deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) et un troisième agent pouvant être un inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir (IP/r), un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) ou un inhibiteur de l'intégrase (INI), le choix se faisant parmi un nombre limité d'associations dont l'efficacité, la tolérance et la simplicité d'emploi ont été bien validées.

Trithérapie avec un INI comme 3^{ème} agent.

L'utilisation du raltégravir est possible en initiation de traitement ARV chez le patient naïf mais ne fait pas partie des associations préférentielles de première ligne (cf. annexe 1). L'elvitégravir et le dolutégravir n'ont pas été intégrés dans la stratégie thérapeutique en raison d'une commercialisation postérieure à la publication des recommandations 2013. Néanmoins, l'elvitégravir/cobicistat (en association fixe dans STRIBILD)¹³ et le dolutégravir (TIVICAY)¹⁴ sont cités comme étant des alternatives à considérer en raison de « leur efficacité et de leur bonne tolérance ».

¹² Cf. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2013. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNRS et de l'ANRS. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf

¹³ Cf. Avis de la Commission de la transparence du 6 novembre 2013 relatif à la spécialité STRIBILD. Disponible sur le site de la HAS. <http://www.has-sante.fr/>

¹⁴ Cf. avis de la Commission de la transparence du 28 mai 2014 relatif à la spécialité TIVICAY (disponible sur le site de la HAS. <http://www.has-sante.fr/>

Chez le sujet adulte prétraité en situation d'échec virologique

Avec les ARV actuellement disponibles, l'objectif de contrôler la réplication virale (CV < 50 copies/ml) peut être atteint dans la majorité des cas, y compris chez les personnes avec un long historique ARV et la présence de mutations de résistance à plus d'une classe. Il convient de privilégier, chaque fois que possible, les associations évaluées dans des essais thérapeutiques. La situation optimale est celle où l'on peut construire un schéma thérapeutique comportant trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé.

Peut être considéré comme actif, un ARV :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), à deux autres ARV actifs à choisir parmi : un INI (raltégravir, dolutégravir), l'étravirine, le maraviroc, l'enfuvirtide, un ou plusieurs INTI. (cf. Rapport Morlat 2013 pour plus de précisions sur le choix de ces molécules).

Chez le sujet adulte virologiquement contrôlé

Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique (CV < 50 copies/mL), une optimisation thérapeutique peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique.

Les changements qui peuvent être recommandés sont :

- Changement d'un INTI : la majorité des associations antirétrovirales actuelles comportent deux INTI et un 3^{ème} agent. Les INTI de première génération exposent à une plus grande toxicité et peuvent donc être remplacés par des INTI plus récents, disponibles en associations fixes en un seul comprimé ;
- Changement du 3^{ème} agent : lorsque le 3^{ème} agent est un IP/r, il peut être modifié en cas d'intolérance, ou en prévention de la toxicité à long-terme, soit :
 - o par un changement de l'IP/r : le darunavir/r et l'atazanavir/r ont, par rapport aux IP/r plus anciens, une plus grande simplicité de prise et une meilleure tolérance digestive. En l'absence d'échec antérieur à un traitement comportant un IP/r, il est facile de substituer un ancien IP/r par le DRV/r ou l'ATV/r.
 - o par remplacement de l'IP/r par un INNTI : evafirenz, névirapine ou rilpivirine ont l'avantage de simplifier le traitement, notamment en termes de nombre de comprimés, d'améliorer la tolérance. Il est indispensable de vérifier que les INTI qui seront associés à l'INNTI restent pleinement actifs (analyse du passé thérapeutique, recherche de réplication virale sous INNTI et analyse ou ré-analyse des génotypes de résistance disponibles).
 - o par remplacement de l'IP/r par le raltégravir : la substitution de l'IP/r par le raltégravir permet aussi de simplifier le régime thérapeutique en cours, d'améliorer la tolérance (lipidique), mais nécessite deux prises par jour et impose, comme pour les INNTI, de s'assurer de l'absence de mutations de résistance aux INTI pris par le patient et d'absence de résistance au raltégravir (celle-ci pouvant être présente même en l'absence de traitement antérieur par ce produit), en raison du risque d'échec virologique observé lorsque les ARV associés ne sont pas pleinement actifs.

Dans tous les cas, il convient de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque.

Place de ISENTRESS dans la stratégie thérapeutique

La place du raltégravir (ISENTRESS) est actualisée en tenant compte des données disponibles et de l'arrivée sur le marché de nouveaux antirétroviraux (elvitégravir et dolutégravir) appartenant à la même classe thérapeutique (inhibiteurs d'intégrase) qui n'ont pas été intégrés dans la stratégie thérapeutique en raison d'une commercialisation postérieure à la publication des recommandations 2013.

ISENTRESS (raltégravir) est le premier représentant de la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il constitue une option thérapeutique de choix pour les patients prétraités en échec de leur traitement antirétroviral et parfois résistants aux trois classes les plus utilisées (INTI, INNTI ou IP). En revanche chez les patients naïfs, en raison d'un développement rapide de mutations en cas de réplication virale persistante (faible barrière génétique) et de l'absence de démonstration de supériorité immuno-virologique par rapport aux alternatives thérapeutiques, son utilisation était restreinte 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 traitements¹⁵.

Sur la base des résultats de l'étude observationnelle RACING et de la base de donnée FHDH, la Commission note que le raltégravir était majoritairement prescrit chez les patients prétraités en majorité dans le cadre des stratégies d'optimisation thérapeutique chez des patients virologiquement contrôlés, notamment le remplacement d'un IP/r par du raltégravir. La Commission rappelle qu'il n'est recommandé d'envisager le remplacement de l'IP/r par le raltégravir qu'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, en raison du risque d'échec virologique observé lorsque les ARV associés ne sont pas pleinement actifs.

Sur la base des données des études SPRING II^{5,6} et SAILING⁹, le dolutégravir (nouvel inhibiteur de l'intégrase [INI]) devrait être préféré au raltégravir lorsque l'instauration d'un traitement à base d'un INI est envisagée chez le patient naïf ou prétraité (patient en échec), en raison de sa barrière génétique au développement de résistance plus élevée. Par ailleurs, le dolutégravir est plus simple d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir). En revanche, l'elvitégravir (en association fixe dans STRIBILD), nouvel INI ayant une barrière génétique faible et qui nécessite d'être pharmacologiquement renforcé (boosté par le cobicistat), n'offre aucun avantage par rapport au raltégravir en dépit de sa forme combinée en trithérapie en dose quotidienne.

¹⁵ Cf Avis de la Commission de la transparence du 3 novembre 2010 relatif à la spécialité ISENTRESS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/isentress_-_ct-8568.pdf

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 3 novembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ L'infection par le VIH est une pathologie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important en association à d'autres antirétroviraux.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.
- ▀ Il existe des alternatives médicamenteuses.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ISENTRESS 400 mg reste important dans les indications de l'AMM.

L'extension d'indication aux adolescents et enfants à partir de 2 ans, ainsi l'inscription de nouvelles présentations en comprimés à croquer à 25 et 100 mg, ont fait l'objet d'un avis favorable récent par la Commission de la transparence (cf. avis du 6 novembre 2013).

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

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

05.2 Recommandations de la Commission :

▀ **Conditionnement**

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

Annexe 1 : Options recommandées pour l'initiation d'un premier traitement antirétroviral (Extrait du rapport MORLAT 2013. Pages 82-83).

A) Choix préférentiels – (présentation sans ordre de préférence)

2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Disponible en un comprimé/j Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Uniquement si CV < 5 log copies/mL Précaution si CD4 < 200/mm ³ Prise au cours d'un repas
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	efavirenz 600 mg x 1	AI	Efavirenz à ne pas prescrire à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min.
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	AI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif

B) Autres choix possibles (présentation sans ordre préférentiel)

2 INTI	INNTI		Commentaires
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	rilpivirine 25 mg x 1	BII	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Précaution si CD4 < 200/mm ³ Prise au cours d'un repas
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	névirapine 400 mg/j	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Si CD4 < 250/mm ³ pour les femmes et < 400/mm ³ pour les hommes
2 INTI	IP/r		
ténofovirDF/ emtricitabine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Surveillance rénale rapprochée. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	lopinavir/r 400/100 mg x 2	BI	Précaution si risque cardiovasculaire élevé
abacavir/ lamivudine 1 cp/j	darunavir/r 800/100 mg x 1	BIII	
2 INTI	INI		
ténofovirDF/emtricitabine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Surveillance rénale. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses 2 prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir
abacavir/lamivudine 1 cp/j	raltégravir 400 mg x 2	BI	Raltégravir rarement source d'interactions médicamenteuses Deux prises quotidiennes Coût élevé du raltégravir

Annexe 2 : COMPARAISON pour ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés

RCP du 25/02/2013

vs

RCP du 26/03/2010

Légende des couleurs utilisées pour comparer les textes :

- Dans la colonne de gauche figure le RCP du 26/03/2010

- Dans la colonne de droite figure le RCP du 25/02/2013

Les différences entre les deux textes sont indiquées par le surlignage :

En jaune, les passages de texte qui diffèrent d'une version à l'autre ;

En vert, les passages qui n'ont pas de correspondant dans l'autre version (ajouts ou suppressions) ;

En gris, les différences de mise en forme uniquement (texte identique).

La police bleue indique les paragraphes déplacés.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT
ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés.	ISENTRESS 400 mg, comprimés pelliculés.
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium). Excipient : chaque comprimé contient 26,06 mg de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de raltégravir (sous forme de sel de potassium). Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 26,06 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE	3. FORME PHARMACEUTIQUE
Comprimé pelliculé.	Comprimé pelliculé.

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
Comprimé ovale, rose, portant l'impression "227" sur une face.	Comprimé ovale, rose, portant l'impression "227" sur une face.
4. DONNEES CLINIQUES	4. DONNEES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques	4.1 Indications thérapeutiques
ISENRESS 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).	ISENRESS 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 adultes, adolescents et enfants à partir de 2 ans (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2).
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. ISENRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARVs) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1). 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). <u>Posologie</u> <i>Adultes</i> La posologie d'ISENRESS 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). Il est déconseillé de croquer, écraser ou couper les comprimés. <i>Sujets âgés</i> Les informations concernant l'utilisation d'ISENRESS chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population. <u>Enfants et adolescents</u> 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).	Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. <u>Posologie</u> ISENRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARVs) actifs (voir rubriques 4.4 et 5.1). <i>Adultes</i> La posologie recommandée est de 400 mg (un comprimé), deux fois par jour. [← cf page suivante] [← cf page suivante « population pédiatrique »] <u>Enfants et adolescents</u> La posologie recommandée est de 400 mg deux fois par jour pour les adolescents de 12 ans et plus, et pour les enfants âgés de 6 à 11 ans pesant au moins 25 kg. ISENRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer pour les

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
<i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i> 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). <i>[cf page précédente →]</i> <u>Mode d'administration</u> Voie orale. <i>[cf page précédente →]</i>	enfants de 2 à 11 ans. La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. Les formulations n'étant pas bioéquivalentes, ne pas remplacer les comprimés à croquer par le comprimé à 400 mg (voir rubrique 5.2). Les comprimés à croquer n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents infectés par le VIH. <i>Sujets âgés</i> Les informations concernant l'utilisation du raltégravir chez le sujet âgé sont limitées (voir rubrique 5.2). ISENTRESS devra donc être utilisé avec prudence dans cette population. <i>Insuffisance rénale</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux (voir rubrique 5.2). <i>Insuffisance hépatique</i> Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité d'emploi et l'efficacité du raltégravir 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). <i>Population pédiatrique</i> La sécurité d'emploi et l'efficacité du raltégravir chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de données disponibles. <u>Mode d'administration</u> Voie orale. Les comprimés d'ISENTRESS 400 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments. Il est déconseillé de croquer, écraser ou couper les comprimés à 400 mg.
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en rubrique 6.1.
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sexuelle ou par voie sanguine. Des précautions adaptées doivent être maintenues. Globalement, une variabilité inter et intra individuelle importante de la pharmacocinétique du raltégravir a été observée (voir rubriques 4.5 et 5.2).	Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux actuels ne guérissent pas l'infection par le VIH et qu'ils n'ont pas démontré leur capacité à prévenir le risque de transmission du VIH par voie sexuelle ou par voie sanguine. Des précautions adaptées doivent être maintenues. Globalement, une variabilité inter et intra individuelle importante de la pharmacocinétique du raltégravir a été observée (voir rubriques 4.5 et 5.2).

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
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 actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1). Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil). 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 4.2 et 5.2). Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas d'aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé. Les données sur l'utilisation du raltégravir chez les patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC) sont très limitées. Il y a un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C, traités par une association antirétrovirale. <u>Ostéonécrose</u> L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir. <u>Syndrome de restauration immunitaire</u> Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (anciennement appelé <i>Pneumocystis carinii</i>). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.	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 actifs afin de réduire le risque d'échec virologique et le développement de résistance (voir rubrique 5.1). Chez les patients naïfs de traitement, les données issues de l'étude clinique menée avec le raltégravir sont limitées à son utilisation en association avec deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil). <u>Insuffisance hépatique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité du raltégravir 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 4.2 et 5.2). Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique préexistant y compris une hépatite chronique, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique en cas de traitement par des associations antirétrovirales et doivent être surveillés selon les pratiques habituelles. En cas d'aggravation des problèmes hépatiques chez ces patients, une interruption ou un arrêt du traitement doit être envisagé. Il y a un risque plus élevé d'effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals chez les patients atteints d'une hépatite B ou C, traités par une association antirétrovirale. <u>Ostéonécrose</u> L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir. <u>Syndrome de restauration immunitaire</u> Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à <i>Pneumocystis jiroveci</i> (anciennement appelé <i>Pneumocystis carinii</i>). Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
ISENTRESS doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé (voir rubrique 4.5). Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés ; cependant, la relation entre ces effets et ISENTRESS n'a pas été établie. ISENTRESS doit être utilisé 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 4.8). Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant ISENTRESS + darunavir <i>versus</i> les patients recevant ISENTRESS sans darunavir ou le darunavir sans ISENTRESS (voir rubrique 4.8). ISENTRESS contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou	Rifampicine ISENTRESS doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'uridine diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration d'ISENTRESS avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 4.5). Myopathie et rhabdomyolyse Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. ISENTRESS doit être utilisé 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 4.8). Réactions cutanées et d'hypersensibilité sévères Des réactions cutanées sévères, mettant potentiellement en jeu le pronostic vital, voire fatales ont été rapportées chez des patients prenant ISENTRESS, en association dans la plupart des cas avec des médicaments susceptibles d'entraîner de telles réactions. Celles-ci incluent des cas de syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyse épidermique toxique. Des réactions d'hypersensibilité ont également été rapportées et ont été caractérisées par une éruption cutanée, des symptômes généraux et parfois par des dysfonctionnements d'organes, y compris une insuffisance hépatique. ISENTRESS et les autres médicaments suspectés doivent être interrompus immédiatement dès la survenue de signes ou symptômes de réactions cutanées sévères ou de réactions d'hypersensibilité tels que (mais pas exclusivement) : éruption cutanée sévère, éruption cutanée avec fièvre, malaise général, fatigue, douleur musculaire ou articulaire, phlyctènes, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angio-œdème. L'état clinique, y compris les aminotransférases hépatiques, devront être surveillés et un traitement médical approprié devra être initié. Un retard dans l'arrêt du traitement par ISENTRESS ou d'un des autres médicaments suspectés après l'apparition d'une éruption cutanée sévère peut mettre en jeu le pronostic vital. Réactions cutanées Des cas d'éruption cutanée ont été plus fréquemment rapportés chez les patients prétraités recevant une association comportant ISENTRESS + darunavir <i>versus</i> les patients recevant ISENTRESS sans darunavir ou le darunavir sans ISENTRESS (voir rubrique 4.8). Des cas de dépression, incluant des idées et des comportements suicidaires, ont été rapportés particulièrement chez des patients avec antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. ISENTRESS doit être utilisé avec prudence chez les patients avec antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique. Lactose

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.	ISENTRESS comprimé pelliculé contient du lactose. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
Les études <i>in vitro</i> montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu qu'ISENTRESS modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P. Sur la base des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1. Bien que les études <i>in vitro</i> aient indiqué que le raltégravir n'est pas un inhibiteur des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 and 2B7, une étude clinique a suggéré la possibilité d'un certain niveau d'inhibition de l'UGT1A1 <i>in vivo</i> sur la base des effets observés sur la glucuronidation de la bilirubine. Cependant, compte tenu de son amplitude, il semble peu probable que cet effet entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement importantes. Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Les informations suivantes concernant les interactions médicamenteuses sont basées sur les valeurs des moyennes géométriques ; l'effet pour un patient donné ne peut pas être prédit avec précision. <u>Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u> Dans les études d'interactions médicamenteuses, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du ténofovir, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone ou du midazolam. <u>Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir</u> Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, ISENTRESS doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est	Les études <i>in vitro</i> montrent que le raltégravir n'est pas un substrat des enzymes du cytochrome P450 (CYP), qu'il n'a pas d'effet inhibiteur sur les CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A, ni d'effet inducteur sur le CYP3A4, et qu'il n'inhibe pas le transport médié par la glycoprotéine P. Sur la base de ces données, il n'est pas attendu qu'ISENTRESS modifie la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats de ces enzymes ou de la glycoprotéine P. Sur la base des études <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, le raltégravir est principalement métabolisé par glucuronidation médiée par l'UGT1A1. Bien que les études <i>in vitro</i> aient indiqué que le raltégravir n'est pas un inhibiteur des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) 1A1 and 2B7, une étude clinique a suggéré la possibilité d'un certain niveau d'inhibition de l'UGT1A1 <i>in vivo</i> sur la base des effets observés sur la glucuronidation de la bilirubine. Cependant, compte tenu de son amplitude, il semble peu probable que cet effet entraîne des interactions médicamenteuses cliniquement importantes. Une variabilité inter et intra individuelle importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Les informations suivantes concernant les interactions médicamenteuses sont basées sur les valeurs des moyennes géométriques ; l'effet pour un patient donné ne peut pas être prédit avec précision. <u>Effet du raltégravir sur la pharmacocinétique d'autres médicaments</u> Dans les études d'interactions médicamenteuses, le raltégravir n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'étravirine, du maraviroc, du ténofovir, des contraceptifs hormonaux, de la méthadone ou du midazolam. Dans certaines études, la co-administration d'ISENTRESS avec le darunavir a entraîné une légère diminution de la pharmacocinétique du darunavir ; le mécanisme de cet effet est inconnu. Cependant, l'effet du raltégravir sur les concentrations plasmatiques du darunavir ne semble pas être cliniquement significatif. <u>Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du raltégravir</u> Le raltégravir étant principalement métabolisé par l'UGT1A1, ISENTRESS doit être utilisé avec prudence en cas de co-administration avec de puissants inducteurs de l'UGT1A1 (comme la rifampicine). La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques du raltégravir ; l'impact sur l'efficacité du raltégravir n'est pas connu. Cependant, si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé chez l'adulte. Il n'y a pas de données pour guider la co-administration d'ISENTRESS avec la rifampicine chez les patients âgés de moins de 18

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010

pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée d'ISENRESS.

La co-administration d'ISENRESS avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le ténofovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le ténofovir, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le ténofovir a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

Chez les sujets sains, la co-administration d'ISENRESS avec l'oméprazole augmente les concentrations plasmatiques du raltégravir. Les effets de l'augmentation du pH gastrique sur l'absorption du raltégravir chez les patients infectés par le VIH étant mal connus, ISENRESS ne doit pas être utilisé avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique (tels que les inhibiteurs de la pompe à protons et les antagonistes des récepteurs H2), à moins que cette association ne puisse être évitée.

Tableau 1
Interactions : données pharmacocinétiques

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
atazanavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑41 % raltégravir C _{12h} ↑77 % raltégravir C _{max} ↑24 % (Inhibition de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENRESS.

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013

ans (voir rubrique 4.4). L'effet d'autres inducteurs enzymatiques puissants (tels que la phénytoïne et le phénobarbital) sur l'UGT1A1 n'est pas connu. Des inducteurs moins puissants (tels que : éfavirenz, névirapine, étravirine, rifabutine, glucocorticoïdes, millepertuis, pioglitazone) peuvent être utilisés avec la dose recommandée d'ISENRESS.

La co-administration d'ISENRESS avec des médicaments connus pour être des inhibiteurs puissants de l'UGT1A1 (tels que l'atazanavir) peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Des inhibiteurs moins puissants de l'UGT1A1 (tels que indinavir, saquinavir) peuvent également augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, mais dans une moindre mesure, comparé à l'atazanavir. De plus, le ténofovir peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir, cependant, le mécanisme de cet effet est inconnu (voir tableau 1). Dans les études cliniques, une grande partie des patients recevait un traitement de fond optimisé comportant l'atazanavir et/ou le ténofovir, deux médicaments entraînant des augmentations de la concentration plasmatique du raltégravir. Le profil de sécurité d'emploi observé chez ces patients recevant l'atazanavir et/ou le ténofovir a généralement été comparable au profil de sécurité d'emploi des patients ne recevant pas ces médicaments. Aucune adaptation posologique n'est donc nécessaire.

La co-administration d'ISENRESS avec des agents qui augmentent le pH gastrique (tels qu'oméprazole et famotidine) peut augmenter le taux d'absorption du raltégravir et causer une augmentation des concentrations plasmatiques du raltégravir (voir tableau 1). Les profils de sécurité d'emploi dans le sous-groupe des patients en essais de phase III prenant des inhibiteurs de la pompe à proton ou des antagonistes des récepteurs H2 étaient comparables à ceux qui ne prenaient pas ces antiacides. Par conséquent, aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire avec la prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antagoniste des récepteurs H2.

Toutes les études d'interaction ont été conduites chez l'adulte.

Tableau 1
Interactions : données pharmacocinétiques chez l'adulte

Médicaments par classe thérapeutique	Interaction (mécanisme, si connu)	Recommandations concernant la co-administration
ANTIRETROVIRAUX		
<i>Inhibiteurs de la protéase (IP)</i>		
Atazanavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑41 % raltégravir C _{12h} ↑77 % raltégravir C _{max} ↑24 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENRESS.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010			ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013		
tipranavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓24 % raltégravir C _{12h} ↓55 % raltégravir C _{max} ↓18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.		(Inhibition de l'UGT1A1)	
			Tipranavir/ritonavir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓24 % raltégravir C _{12h} ↓55 % raltégravir C _{max} ↓18 % (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.
<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i>			<i>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</i>		
Efavirenz (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓36% raltégravir C _{12h} ↓21% raltégravir C _{max} ↓36% (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.	Efavirenz (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓36% raltégravir C _{12h} ↓21% raltégravir C _{max} ↓36% (Induction de l'UGT1A1)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.
Etravirine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓10 % raltégravir C _{12h} ↓34 % raltégravir C _{max} ↓11 % (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑10 % étravirine C _{12h} ↑17 % étravirine C _{max} ↑4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou l'étravirine.	Etravirine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓10 % raltégravir C _{12h} ↓34 % raltégravir C _{max} ↓11 % (Induction de l'UGT1A1) étravirine ASC ↑10 % étravirine C _{12h} ↑17 % étravirine C _{max} ↑4 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou l'étravirine.
<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>			<i>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)</i>		
Ténofovir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑49 % raltégravir C _{12h} ↑3 % raltégravir C _{max} ↑64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓10 % ténofovir C _{12h} ↓13 % ténofovir C _{max} ↓23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le ténofovir disoproxil fumarate.	Ténofovir (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑49 % raltégravir C _{12h} ↑3 % raltégravir C _{max} ↑64 % (Mécanisme d'interaction non connu) ténofovir ASC ↓10 % ténofovir C _{12h} ↓13 % ténofovir C _{max} ↓23 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le ténofovir disoproxil fumarate.
<i>Inhibiteurs de CCR5</i>			<i>Inhibiteurs de CCR5</i>		
Maraviroc (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓37 % raltégravir C _{12h} ↓28 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le maraviroc			

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010		
	raltégravir C _{max} ↓33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓14 % maraviroc C _{12h} ↓10 % maraviroc C _{max} ↓21 %	
ANTIBIOTIQUES		
Actifs sur les mycobactéries		
Rifampicine (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓40 % raltégravir C _{12h} ↓61 % raltégravir C _{max} ↓38 % (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques d'ISENTRESS. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé (voir rubrique 4.4).
SEDATIFS		
Midazolam (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓8 % midazolam C _{max} ↑3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le midazolam. Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.
ANTIULCEREUX		

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés- RCP du 25/02/2013		
Maraviroc (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↓37 % raltégravir C _{12h} ↓28 % raltégravir C _{max} ↓33 % (Mécanisme d'interaction non connu) maraviroc ASC ↓14 % maraviroc C _{12h} ↓10 % maraviroc C _{max} ↓21 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le maraviroc
ANTIBIOTIQUES		
Actifs sur les mycobactéries		
Rifampicine (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↓40 % raltégravir C _{12h} ↓61 % raltégravir C _{max} ↓38 % (Induction de l'UGT1A1)	La rifampicine réduit les concentrations plasmatiques d'ISENTRESS. Si la co-administration avec la rifampicine ne peut être évitée, un doublement de la dose d'ISENTRESS peut être envisagé (voir rubrique 4.4).
SEDATIFS		
Midazolam (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	midazolam ASC ↓8 % midazolam C _{max} ↑3 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou le midazolam. Ces résultats montrent que le raltégravir n'est pas un inducteur ou un inhibiteur du CYP3A4, et que le raltégravir n'est donc pas supposé modifier la pharmacocinétique des médicaments qui sont des substrats du CYP3A4.
ANTIULCEREUX		
Oméprazole (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑37 % raltégravir C _{12h} ↑24 % raltégravir C _{max} ↑51 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010		
Oméprazole (raltégravir 400 mg dose unique)	raltégravir ASC ↑212 % raltégravir C _{12 h} ↑46 % raltégravir C _{max} ↑315 %	La co-administration d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'autres médicaments antiulcéreux peut augmenter les concentrations plasmatiques du raltégravir. Ne pas utiliser ISENTRESS avec des médicaments qui augmentent le pH gastrique à moins que cela ne puisse être évité.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
éthinyloestradiol norelgestromine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinyloestradiol ASC ↓2 % éthinyloestradiol C _{max} ↑1 % norelgestromine ASC ↑14 % norelgestromine C _{max} ↑29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
ANALGESIQUES OPIACES		
Méthadone (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C _{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou la méthadone
4.6 Grossesse et allaitement		
<u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. ISENTRESS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. <i>Registre des grossesses sous antirétroviraux</i> Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration d'ISENTRESS par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre.		

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés- RCP du 25/02/2013		
Famotidine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	raltégravir ASC ↑44 % raltégravir C _{12 h} ↑6 % raltégravir C _{max} ↑60 % (solubilité accrue)	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS.
CONTRACEPTIFS HORMONAUX		
Ethinylestradiol Norelgestromine (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	éthinyloestradiol ASC ↓2 % éthinyloestradiol C _{max} ↑1 % norelgestromine ASC ↑14 % norelgestromine C _{max} ↑29 %	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou les contraceptifs hormonaux (à base d'œstrogène ou de progestérone)
ANALGESIQUES OPIACES		
Méthadone (raltégravir 400 mg deux fois par jour)	méthadone ASC ↔ méthadone C _{max} ↔	Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour ISENTRESS ou la méthadone
4.6 Fécondité, grossesse et allaitement		
<u>Grossesse</u> Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation du raltégravir chez la femme enceinte. Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine n'est pas connu. ISENTRESS ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. <i>Registre des grossesses sous antirétroviraux</i> Pour suivre les conséquences, chez la mère et le fœtus, d'une administration d'ISENTRESS par inadvertance chez les patientes enceintes, un registre des grossesses sous antirétroviraux a été mis en place. Les médecins sont encouragés à inscrire les patientes dans ce registre. En règle générale, lorsqu'il est décidé d'utiliser des agents antirétroviraux chez la femme		

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
<u>Allaitement</u> Il n'est pas établi que le raltégravir soit excrété dans le lait maternel humain. Toutefois, le raltégravir est excrété dans le lait des rates allaitantes. Chez des rates ayant reçu une dose de 600 mg/kg/jour, la concentration moyenne de substance active dans le lait a été environ 3 fois plus élevée que celle dans le plasma maternel. L'allaitement est déconseillé au cours du traitement par ISENTRESS. Il est, par ailleurs, déconseillé aux mères infectées par le VIH d'allaiter leurs nourrissons afin d'éviter un risque de transmission post-natale du VIH.	enceinte pour traiter des infections par le VIH et ainsi diminuer le risque de transmission verticale du VIH vers le nouveau-né, les données animales ainsi que l'expérience clinique chez la femme enceinte doivent être prises en compte afin de définir la sécurité d'emploi chez le fœtus. <u>Allaitement</u> Il n'est pas établi que le raltégravir soit excrété dans le lait maternel humain. Toutefois, le raltégravir est excrété dans le lait des rates allaitantes. Chez des rates ayant reçu une dose de 600 mg/kg/jour, la concentration moyenne de substance active dans le lait a été environ 3 fois plus élevée que celle dans le plasma maternel. L'allaitement est déconseillé au cours du traitement par ISENTRESS. En règle générale, il est recommandé que les mères infectées par le VIH n'allaitent pas leurs bébés, afin d'éviter la transmission du VIH. <u>Fécondité</u> Il n'y a pas eu d'effet sur la fécondité chez des rats et des rates ayant reçu des doses allant jusqu'à 600 mg/kg/jour, ce qui correspond à une exposition trois fois supérieure à la dose recommandée chez l'homme
4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets d'ISENTRESS sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des sensations vertigineuses pouvant avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par ISENTRESS (voir rubrique 4.8).	Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets du raltégravir sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, des sensations vertigineuses pouvant avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportées chez certains patients au cours du traitement par ISENTRESS (voir rubrique 4.8).
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables
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, qui sont décrites ci-après. Dans les deux études cliniques randomisées menées chez des patients prétraités, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée en association avec un traitement de fond optimisé (TO) chez 462 patients, comparativement à 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 représenté 708 patient-années dans le groupe traité par	<u>Résumé du profil de sécurité d'emploi</u> 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 adultes prétraités et d'une étude clinique de phase III menée chez des patients adultes naïfs de traitement, telles que décrites ci-après. Dans les deux études cliniques randomisées menées chez des patients prétraités, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée en association avec un traitement de fond optimisé (TO) chez 462 patients, comparativement à 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 représenté 708 patient-années dans le groupe traité par ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 244 patient-années dans le groupe recevant le

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010

ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 244 patient-années dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée versus comparateur actif menée chez des patients naïfs de traitement, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée en association avec une combinaison fixe d'emtricitabine 200 mg (+) ténofovir 245 mg chez 281 patients, *versus* 282 patients traités par l'éfavirenz (EFV) 600 mg (au coucher) en association avec l'emtricitabine (+) ténofovir. Pendant le traitement en double aveugle, le suivi total a représenté 480 patients-années dans le groupe ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 463 patients-années dans le groupe éfavirenz 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 de traitement, 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'éfavirenz plus emtricitabine (+) ténofovir.

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec ISENTRESS (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux) sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Tout effet incluant au moins un effet indésirable grave est identifié par une croix (†). Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché du médicament sont indiqués en italiques. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables ISENTRESS (seul ou en association avec d'autres ARV)
Infections et infestations	peu fréquent	herpès génital†, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	peu fréquent	papillome cutané
Affections	peu fréquent	anémie†, anémie par carence en fer, douleur

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013

placebo.

Dans l'étude multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée versus comparateur actif menée chez des patients naïfs de traitement, la dose recommandée de 400 mg deux fois par jour a été utilisée en association avec une combinaison fixe d'emtricitabine 200 mg (+) ténofovir 245 mg chez 281 patients, *versus* 282 patients traités par l'éfavirenz (EFV) 600 mg (au coucher) en association avec l'emtricitabine (+) ténofovir. Pendant le traitement en double aveugle, le suivi total a représenté 1 104 patients-années dans le groupe ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et 1 036 patients-années dans le groupe éfavirenz 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 de traitement, les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 5,0 % chez les patients traités par ISENTRESS plus emtricitabine (+) ténofovir et de 10,0 % chez les patients traités par l'éfavirenz plus emtricitabine (+) ténofovir.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés par les investigateurs comme étant en rapport avec ISENTRESS (seul ou en association avec d'autres antirétroviraux) sont listés ci-dessous par classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables ISENTRESS (seul ou en association avec d'autres ARV)
Infections et infestations	peu fréquent	herpès génital, folliculite, gastro-entérite, herpès simplex, infection à virus herpès, zona, grippe, abcès d'un ganglion lymphatique, molluscum contagiosum, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires hautes
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)	peu fréquent	papillome cutané
Affections hématologiques et du système lymphatique	peu fréquent	anémie, anémie par carence en fer, douleur d'un ganglion lymphatique, lymphodénopathies, neutropénie.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010			ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013		
hématologiques et du système lymphatique		d'un ganglion lymphatique, lymphodénopathies, neutropénie			thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire [†] , hypersensibilité médicamenteuse [†] , hypersensibilité	Affections du système immunitaire	peu fréquent	syndrome de restauration immunitaire, hypersensibilité médicamenteuse, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	peu fréquent	anorexie, cachexie, perte d'appétit, diabète, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie	Troubles du métabolisme et de la nutrition	fréquent peu fréquent	perte d'appétit, cachexie, diabète, dyslipidémie, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperlipidémie, hyperphagie, augmentation de l'appétit, polydipsie, mauvaise répartition des graisses
Affections psychiatriques	fréquent	rêves anormaux, insomnie	Affections psychiatriques	fréquent	rêves anormaux, insomnie, cauchemars, comportement anormal ^s , dépression
	peu fréquent	troubles mentaux [†] , tentative de suicide [†] , anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, cauchemars, crise de panique, troubles du sommeil		peu fréquent	troubles mentaux, tentative de suicide, anxiété, état confusionnel, humeur dépressive, dépression majeure, insomnie de milieu de nuit, modifications de l'humeur, crise de panique, troubles du sommeil, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)
	indéterminé	idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique)			
Affections du système nerveux	fréquent	sensation vertigineuse, céphalées	Affections du système nerveux	fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, hyperactivité psychomotrice ^s
	peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements		peu fréquent	amnésie, syndrome du canal carpien, troubles cognitifs, troubles de l'attention, sensation vertigineuse posturale, dysgueusie, hypersomnie, hypoesthésie, léthargie, troubles de la mémoire, migraine, neuropathie périphérique, paresthésie, somnolence, céphalée de tension, tremblements, mauvaise qualité du sommeil
Affections oculaires	peu fréquent	altération de la vision	Affections oculaires	peu fréquent	altération de la vision
Affections de l'oreille et du labyrinthe	fréquent	vertige	Affections de l'oreille et du labyrinthe	fréquent	vertige
	peu fréquent	acouphènes		peu fréquent	acouphènes
			Affections cardiaques	peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale,

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010			ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013		
Affections cardiaques	peu fréquent	palpitations, bradycardie sinusale, extrasystoles ventriculaires			extrasystoles ventriculaires
Affections vasculaires	peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension	Affections vasculaires	peu fréquent	bouffées de chaleur, hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	peu fréquent	dysphonie, épistaxis, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements	Affections gastro-intestinales	fréquent	distension abdominale, douleur abdominale, diarrhées, flatulence, nausées, vomissements, dyspepsie
	peu fréquent	gastrite [†] , gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale		peu fréquent	gastrite, gêne abdominale, douleur abdominale haute, sensibilité abdominale, gêne ano-rectale, constipation, sécheresse buccale, gêne épigastrique, duodénite érosive, éructation, reflux gastro-œsophagien, gingivite, glossite, odynophagie, pancréatite aiguë, ulcère peptique, hémorragie rectale
Affections hépato-biliaires	peu fréquent	hépatite [†] , stéatose hépatique	Affections hépato-biliaires	peu fréquent	hépatite, stéatose hépatique, hépatite alcoolique, insuffisance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	rash [†]	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	fréquent	rash
	peu fréquent	acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipo-atrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodémie		peu fréquent	acné, alopecie, dermatite acnéiforme, peau sèche, érythème, lipoatrophie faciale, hyperhidrose, lipoatrophie, lipodystrophie acquise, lipo-hypertrophie, sueurs nocturnes, prurigo, prurit, prurit généralisé, rash maculaire, rash maculopapuleux, rash prurigineux, lésions cutanées, urticaire, xérodémie, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS)
	indéterminé	syndrome de Stevens-Johnson	Affections musculo-squelettiques et systémiques	peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite, rhabdomyolyse
Affections musculo-squelettiques et systémiques	peu fréquent	arthralgies, arthrite, dorsalgie, douleur du flanc, douleur musculo-squelettique, myalgie, cervicalgie, ostéopénie, douleur aux extrémités, tendinite	Affections du rein et des voies urinaires	peu fréquent	insuffisance rénale, néphrite, lithiase rénale, nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle
Affections du rein et des	peu fréquent	insuffisance rénale [†] , néphrite, lithiase rénale,	Affections des organes	peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie,

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010			ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013		
voies urinaires		nycturie, kystes rénaux, altération de la fonction rénale, néphrite tubulo-interstitielle	de reproduction et du sein		symptômes de la ménopause
Affections des organes de reproduction et du sein	peu fréquent	dysfonction érectile, gynécomastie, symptômes de la ménopause	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, masse sous-maxillaire , œdème périphérique, douleur
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	fréquent peu fréquent	asthénie, fatigue, fièvre gêne thoracique, frissons, œdème de la face, augmentation du tissu adipeux, sensation de nervosité, malaise, œdème périphérique, douleur	Investigations	fréquent peu fréquent	augmentation ALAT, lymphocytes atypiques, augmentation ASAT , augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée, augmentation du taux d'amylase pancréatique sanguine numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, albuminémie diminuée, amylasémie augmentée , bilirubinémie augmentée , cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase sanguine augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, lipoprotéines de basse densité diminuées , lipoprotéines de basse densité augmentées, plaquettes diminuées, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués
Investigations	fréquent peu fréquent	augmentation ASAT /ALAT, lymphocytes atypiques, augmentation du taux de triglycérides sanguins, lipase augmentée numération des neutrophiles absolus diminuée, phosphatase alcaline sanguine augmentée, albuminémie diminuée, bilirubinémie augmentée , amylasémie augmentée , cholestérolémie augmentée, créatininémie augmentée, glycémie augmentée, azote uréique du sang augmenté, créatine phosphokinase sanguine augmentée, glycémie à jeun augmentée, présence de glucose dans l'urine, lipoprotéines de haute densité augmentées, lipoprotéines de basse densité diminuées , lipoprotéines de basse densité augmentées, plaquettes diminuées, globules rouges : recherche positive dans l'urine, tour de taille augmenté, prise de poids, globules blancs diminués	Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	peu fréquent	surdose accidentelle
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	peu fréquent	surdose accidentelle [†]	[§] Un patient pédiatrique a eu des effets indésirables de Grade 3 liés au médicament : hyperactivité psychomotrice et comportement anormal, ce patient a eu également des insomnies .		
[†] Comprend au moins un effet indésirable grave [‡] Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les					

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
associations comportant ISENTRESS + darunavir <i>versus</i> les associations contenant ISENTRESS sans darunavir ou darunavir sans ISENTRESS. Les éruptions cutanées, considérées par l'investigateur comme liées au médicament, se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patient-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant ISENTRESS en association avec 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. Des anomalies biologiques des créatine phosphokinases (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par ISENTRESS. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés ; cependant, la relation entre ces effets et ISENTRESS n'est pas établie. 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). 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). <i>Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C</i>	Description de certains effets indésirables Des cas de cancers ont été rapportés chez les patients prétraités et chez les patients naïfs de traitement recevant ISENTRESS en association avec 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. Des anomalies biologiques des créatine phosphokinases (CPK) de grade 2-4 ont été observées chez des sujets traités par ISENTRESS. Des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés. 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). 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). Pour chacun des effets indésirables cliniques suivants, il y a eu au moins un évènement grave : herpès génital, anémie, syndrome de reconstitution immunitaire, dépression, troubles mentaux, tentative de suicide, gastrite, hépatite, insuffisance rénale, surdosage accidentel. Dans les études cliniques chez des patients prétraités, des éruptions cutanées, quelle que soit leur imputabilité au médicament, ont été plus fréquemment observées avec les associations comportant ISENTRESS + darunavir par rapport aux associations contenant ISENTRESS sans darunavir ou darunavir sans ISENTRESS. Les éruptions cutanées considérées par l'investigateur comme liées au médicament se sont produites à des taux similaires. Les taux d'éruptions cutanées ajustés en fonction de l'exposition (toutes causes confondues) ont été respectivement de 10,9, 4,2 et 3,8 pour 100 patient-années (PA) ; les taux correspondants pour les éruptions cutanées liées au médicament ont été respectivement de 2,4, 1,1 et 2,3 pour 100 PA. Les éruptions cutanées observées dans les études cliniques ont été d'intensité légère à modérée et n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4). <i>Patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou de l'hépatite C</i>

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
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'ISENRESS 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 bien que dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients présentant 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 constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des sujets co-infectés traités par ISENTRESS versus 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres sujets recevant ISENTRESS. Chez les patients naïfs de traitement, 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 constatées chez respectivement 17 %, 28 % et 17 % des sujets co-infectés traités par ISENTRESS versus 6 %, 6 % et 3 % de tous les autres sujets recevant ISENTRESS.	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'ISENRESS 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 bien que dans les deux groupes de traitement, les taux d'anomalies des ASAT/ALAT aient été quelque peu supérieurs dans le sous-groupe de patients présentant une hépatite B et/ou C concomitantes. A la semaine 96, 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 constatées chez respectivement 29 %, 34 % et 13 % des sujets co-infectés traités par ISENTRESS versus 11 %, 10 % et 9 % de tous les autres sujets recevant ISENTRESS. Chez les patients naïfs de traitement, à la semaine 240 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 constatées chez respectivement 22 %, 44 % et 17 % des sujets co-infectés traités par ISENTRESS versus 13 %, 13 % et 5 % de tous les autres sujets recevant ISENTRESS. Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de la surveillance après la mise sur le marché du médicament mais n'ont pas été rapportés comme étant liés au médicament lors des essais cliniques randomisés de phase III (protocoles 018, 019 et 021) : thrombocytopénie, idées suicidaires, comportement suicidaire (en particulier chez les patients avec antécédent de maladie psychiatrique), insuffisance hépatique, syndrome de Stevens-Johnson, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), rhabdomyolyse. <u>Population pédiatrique</u> Le raltégravir a été étudié chez 126 patients prétraités, enfants et adolescents de 2 à 18 ans, infectés par le VIH-1, en association avec d'autres agents antirétroviraux dans l'étude IMPAACT P1066 (voir rubriques 5.1 et 5.2). Sur les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée d'ISENRESS. Chez ces 96 enfants et adolescents, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables liés au médicament ont été comparables à ceux observés chez l'adulte jusqu'à la semaine 48. 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 présenté une anomalie des examens biologiques liée au médicament et considérée comme grave : ASAT Grade 4 et ALAT Grade 3.
4.9 Surdosage	4.9 Surdosage

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage d'ISENTRESS. En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS peut être dialysable.	Aucune information spécifique n'est disponible concernant le traitement d'un surdosage d'ISENTRESS. En cas de surdosage, les mesures habituelles devront être mises en œuvre, c'est-à-dire l'élimination du produit non absorbé du tube digestif, l'instauration d'une surveillance clinique (y compris électrocardiographique) et la mise en route d'un traitement symptomatique si nécessaire. Il faut prendre en compte le fait que le raltégravir utilisé en clinique se présente sous forme de sel de potassium. On ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable.
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, autres antirétroviraux, code ATC : J05AX08. <u>Mécanisme d'action</u> Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale. <u>Activité antivirale in vitro</u> Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI_{50} allant de 5 à 12 nM. <u>Résistance</u> La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous 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	Classe pharmacothérapeutique : antiviral à usage systémique, autres antirétroviraux, code ATC : J05AX08. <u>Mécanisme d'action</u> Le raltégravir est un inhibiteur de l'intégrase du VIH, actif contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1). Le raltégravir inhibe l'activité catalytique de l'intégrase, une enzyme codée par le VIH nécessaire à la réplication virale. L'inhibition de l'intégrase empêche l'insertion covalente, ou intégration, du génome du VIH dans le génome de la cellule hôte. Les génomes du VIH qui ne s'intègrent pas ne peuvent pas donner lieu à la production de nouvelles particules virales infectieuses, et par conséquent l'inhibition de l'intégration empêche la propagation de l'infection virale. <u>Activité antivirale in vitro</u> Dans des cultures de cellules lymphoïdes T humaines infectées par une lignée cellulaire adaptée (le variant H9IIIB du VIH-1), le raltégravir, à des concentrations de 31 ± 20 nM, a inhibé la réplication du VIH-1 de 95 % (CI_{95}) par rapport à une culture non traitée infectée par le virus. Par ailleurs, le raltégravir a inhibé la réplication virale dans des cultures de cellules mononucléaires du sang périphérique humain activées par un mitogène, infectées par divers isolats cliniques primaires de VIH-1, incluant des isolats de 5 sous-types non B et des isolats résistants aux inhibiteurs de la transcriptase inverse et aux inhibiteurs de protéase. Dans un essai d'infection sur un seul cycle de réplication, le raltégravir a inhibé l'infection de 23 isolats du VIH représentant 5 sous-types non B et 5 formes recombinantes circulantes, avec des CI_{50} allant de 5 à 12 nM. <u>Résistance</u> La plupart des virus isolés, chez les patients en échec sous 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

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010			ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés- RCP du 25/02/2013		
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. <u>Expérience clinique</u> La démonstration de l'efficacité d'ISENTRESS est basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études en cours, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 96 semaines d'une étude randomisée en cours, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. <u>Efficacité</u> <u>Patients prétraités</u> BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques en cours, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluent la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients 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 (INTIs, INNTIs, IPs). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance génotypique et phénotypique à l'inclusion. Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARVs a été utilisé dans le TO. <i>Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines</i> 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 2.			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. <u>Expérience clinique</u> La démonstration de l'efficacité d'ISENTRESS est basée sur l'analyse des données à 96 semaines de deux études en cours, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2, Protocoles 018 et 019) menées chez des patients adultes prétraités infectés par le VIH-1 et sur l'analyse des données à 240 semaines d'une étude randomisée en cours, en double aveugle, contrôlée versus comparateur actif (STARTMRK, Protocole 021) menée chez des patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement. <u>Efficacité</u> <u>Traitement des patients adultes prétraités</u> BENCHMRK 1 et BENCHMRK 2 (essais multicentriques en cours, randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo) évaluent la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour versus placebo, en association à un traitement de fond optimisé (TO), chez des patients 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 (INTIs, INNTIs, IPs). Avant la randomisation, les TO ont été déterminés par l'investigateur sur la base des antécédents thérapeutiques du patient ainsi que des résultats des tests de résistance génotypique et phénotypique à l'inclusion. Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre les groupes recevant ISENTRESS 400 mg deux fois par jour et le placebo. Les patients ont été préalablement exposés à un nombre médian de 12 antirétroviraux pendant une durée médiane de 10 ans. Un nombre médian de 4 ARVs a été utilisé dans le TO. <i>Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines</i> 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 2.		
Tableau 2 Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96			Tableau 2 Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96		
BENCHMRK 1 et 2 combinés			BENCHMRK 1 et 2 combinés		
48 semaines			48 semaines		
96 semaines			96 semaines		

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010					ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013				
Paramètre	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)	Paramètre	48 semaines		96 semaines	
						ISENRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (n = 462)	Placebo + TO (n = 237)	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour + TO (N = 462)	Placebo + TO (N = 237)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH					Pourcentage de patients avec ARN-VIH				
Tous les patients [†]	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)	Tous les patients [†]	72 (68 ; 76)	37 (31 ; 44)	62 (57 ; 66)	28 (23 ; 34)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]					Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN-VIH > 100.000 copies/ml	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)	ARN-VIH > 100.000 copies/ml	62 (53 ; 69)	17 (9 ; 27)	53 (45 ; 61)	15 (8 ; 25)
≤ 100.000 copies/ml	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)	≤ 100.000 copies/ml	82 (77 ; 86)	49 (41 ; 58)	74 (69 ; 79)	39 (31 ; 47)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)	Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	61 (53 ; 69)	21 (13 ; 32)	51 (42 ; 60)	14 (7 ; 24)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)	> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	80 (73 ; 85)	44 (33 ; 55)	70 (62 ; 77)	36 (25 ; 48)
> 200 cellules/mm ³	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)	> 200 cellules/mm ³	83 (76 ; 89)	51 (39 ; 63)	78 (70 ; 85)	42 (30 ; 55)
Score de sensibilité (GSS) [§]					Score de sensibilité (GSS) [§]				
0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 56)	5 (1 ; 13)	0	52 (42 ; 61)	8 (3 ; 17)	46 (36 ; 56)	5 (1 ; 13)
1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)	1	81 (75 ; 87)	40 (30 ; 51)	76 (69 ; 83)	31 (22 ; 42)
2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)	2 et plus	84 (77 ; 89)	65 (52 ; 76)	71 (63 ; 78)	56 (43 ; 69)
Pourcentage de patients avec ARN-VIH					Pourcentage de patients avec ARN-VIH				
Tous les patients [†]	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)	Tous les patients [†]	62 (57 ; 67)	33 (27 ; 39)	57 (52 ; 62)	26 (21 ; 32)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]					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	48 (40 ; 56)	16 (8 ; 26)	47 (39 ; 55)	13 (7 ; 23)
≤ 100.000 copies/ml	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)	≤ 100.000 copies/ml	73 (68 ; 78)	43 (35 ; 52)	70 (64 ; 75)	36 (28 ; 45)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)	Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	50 (41 ; 58)	20 (12 ; 31)	50 (41 ; 58)	13 (6 ; 22)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)	> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	67 (59 ; 74)	39 (28 ; 50)	65 (57 ; 72)	32 (22 ; 44)
> 200 cellules/mm ³	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)	> 200 cellules/mm ³	76 (68 ; 83)	44 (32 ; 56)	71 (62 ; 78)	41 (29 ; 53)
Score de sensibilité (GSS) [§]					Score de sensibilité (GSS) [§]				
0	45 (35 ; 54)	3 (0 ; 11)	41 (32 ; 51)	5 (1 ; 13)	0	45 (35 ; 54)	3 (0 ; 11)	41 (32 ; 51)	5 (1 ; 13)
1	67 (59 ; 74)	37 (27 ; 48)	72 (64 ; 79)	28 (19 ; 39)	1	67 (59 ; 74)	37 (27 ; 48)	72 (64 ; 79)	28 (19 ; 39)
2 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)	2 et plus	75 (68 ; 82)	59 (46 ; 71)	65 (56 ; 72)	53 (40 ; 66)
Variation moyenne du taux de CD4					Variation moyenne du taux de CD4				
(IC à 95 %), cellules/mm ³					(IC à 95 %), cellules/mm ³				

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010					ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013				
Tous les patients [†]	109 121)	(98 ; 45 (32 ; 57)	123 137)	(110 ; 49 (35 ; 63)	(IC à 95 %), cellules/mm³				
Caractéristiques à l'inclusion [‡]					Tous les patients [†]	109 121)	(98 ; 45 (32 ; 57)	123 137)	(110 ; 49 (35 ; 63)
ARN-VIH > 100.000 copies/ml	126 144)	(107 ; 36 (17 ; 55)	140 165)	(115 ; 40 (16 ; 65)	Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
≤ 100.000 copies/ml	100 115)	(86 ; 49 (33 ; 65)	114 131)	(98 ; 53 (36 ; 70)	ARN-VIH > 100.000 copies/ml	126 144)	(107 ; 36 (17 ; 55)	140 165)	(115 ; 40 (16 ; 65)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	121 142)	(100 ; 33 (18 ; 48)	130 156)	(104 ; 42 (17 ; 67)	≤ 100.000 copies/ml	100 115)	(86 ; 49 (33 ; 65)	114 131)	(98 ; 53 (36 ; 70)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	104 119)	(88 ; 47 (28 ; 66)	123 144)	(103 ; 56 (34 ; 79)	Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	121 142)	(100 ; 33 (18 ; 48)	130 156)	(104 ; 42 (17 ; 67)
> 200 cellules/mm ³	104 129)	(80 ; 54 (24 ; 84)	117 143)	(90 ; 48 (23 ; 73)	> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	104 119)	(88 ; 47 (28 ; 66)	123 144)	(103 ; 56 (34 ; 79)
Score de sensibilité (GSS) [§]					> 200 cellules/mm ³	104 129)	(80 ; 54 (24 ; 84)	117 143)	(90 ; 48 (23 ; 73)
0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (-0 ; 31)	Score de sensibilité (GSS) [§]				
1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)	0	81 (55 ; 106)	11 (4 ; 26)	97 (70 ; 124)	15 (-0 ; 31)
2 et plus	125 (105 ; 144)	76 (48 ; 103)	134 (108 ; 159)	90 (57 ; 123)	1	113 (96 ; 130)	44 (24 ; 63)	132 (111 ; 154)	45 (24 ; 66)
[†] 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. [‡] Pour l'analyse selon les facteurs de pronostic, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages de patients inférieurs aux seuils de 400 et de 50 copies/ml. Pour la variation moyenne des taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échecs virologiques. [§] 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.					[†] 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. [‡] Pour l'analyse selon les facteurs de pronostic, les échecs virologiques ont été reportés en pourcentages de patients inférieurs aux seuils de 400 et de 50 copies/ml. Pour la variation moyenne des taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échecs virologiques. [§] 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.				
Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales plasmatiques < 50									

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
copies/ml chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (données manquantes = échec). 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 puissant. <i>Switch par raltégravir</i> Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/ml, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité. Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir <i>versus</i> 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (données manquantes = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4. <i>Patients naïfs de traitement</i> L'étude STARTMRK (étude en cours, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> comparateur actif) évalue la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale d'ISENRESS 400 mg deux fois par jour <i>versus</i> éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) ténofovir chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ($\leq$ 50 000 copies/ml et > 50 000 copies/ml) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif). Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe ISENRESS 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher. <i>Analyse des résultats à 48 semaines et à 96 semaines</i> Concernant le critère d'efficacité principal, le pourcentage (%) de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml à la semaine 96 a été de 228/281 (81,1 %) dans le groupe traité par ISENRESS et de 222/282 (78,7 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (ISENRESS - éfavirenz) a été de 2,4 %, avec un IC à 95 % de (-4,3 ; 9,0), ce qui démontre qu'ISENRESS est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de <i>p</i> pour la non-infériorité < 0,001). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 96) chez les patients de l'étude STARTMRK	Le traitement par raltégravir a permis d'obtenir des charges virales plasmatiques < 50 copies/ml chez 61,7 % des patients à la semaine 16, chez 62,1 % des patients à la semaine 48 et chez 57,0 % à la semaine 96 (données manquantes = échec). 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 puissant. <i>Switch par raltégravir</i> Les études SWITCHMRK 1 et 2 (Protocoles 032 et 033) visaient à évaluer des patients infectés par le VIH recevant un traitement efficace (ARN VIH lors de la sélection < 50 copies/ml, schéma thérapeutique stable depuis plus de trois mois) composé de lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg, deux comprimés deux fois par jour, plus au moins 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, qui ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour poursuivre le traitement par lopinavir (+) ritonavir, 2 comprimés deux fois par jour (n = 174 et n = 178 respectivement) ou remplacer le lopinavir (+) ritonavir par le raltégravir 400 mg deux fois par jour (n = 174 et n = 176 respectivement). Les patients ayant des antécédents d'échec virologique n'ont pas été exclus et le nombre de traitements antirétroviraux antérieurs n'était pas limité. Ces études ont été interrompues après l'analyse primaire d'efficacité à 24 semaines car la non-infériorité du raltégravir versus lopinavir (+) ritonavir n'a pas été démontrée. Dans ces deux études, à la semaine 24, une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml a été maintenue chez 84,4 % des patients du groupe raltégravir <i>versus</i> 90,6 % du groupe lopinavir (+) ritonavir (données manquantes = échec). Pour ce qui est du besoin d'administrer le raltégravir avec deux autres agents antirétroviraux actifs, voir la rubrique 4.4. <i>Traitement des patients adultes naïfs de traitement</i> L'étude STARTMRK (étude en cours, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée <i>versus</i> comparateur actif) évalue la sécurité d'emploi et l'activité antirétrovirale d'ISENRESS 400 mg deux fois par jour <i>versus</i> éfavirenz 600 mg au coucher, en association avec l'emtricitabine (+) ténofovir chez des patients infectés par le VIH naïfs de traitement ayant une charge virale supérieure à 5 000 copies/ml. La randomisation a été stratifiée en fonction de la charge virale ARN VIH lors de la sélection ($\leq$ 50 000 copies/ml et > 50 000 copies/ml) et du statut VHB ou VHC (positif ou négatif). Les données démographiques des patients (sexe, âge et origine ethnique) et leurs caractéristiques à l'inclusion étaient comparables entre le groupe ISENRESS 400 mg deux fois par jour et le groupe éfavirenz 600 mg au coucher. <i>Analyse des résultats à 48 semaines et à 240 semaines</i> Concernant le critère primaire d'efficacité, le pourcentage (%) de patients ayant obtenu une charge virale ARN VIH inférieure à 50 copies/ml à la semaine 48 a été de 241/280 (86,1 %) dans le groupe traité par ISENRESS et de 230/281 (81,9 %) dans le groupe traité par l'éfavirenz. La différence entre les traitements (ISENRESS - éfavirenz) a été de 4,2 %, avec un IC à 95 % de (-1,9 ; 10,3), ce qui démontre qu'ISENRESS est non-inférieur à l'éfavirenz (valeur de <i>p</i> pour la non-infériorité < 0,001). A la semaine 240, la

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010

recevant la dose recommandée d'ISENRESS de 400 mg deux fois par jour.

Tableau 3
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 96

Etude STARTMRK	48 semaines		96 semaines	
	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
Paramètre				
Pourcentage de patients ayant un				
ARN VIH < 50 copies/ml (IC à 95 %)				
Tous patients [†]	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	81 (76 ; 86)	79 (73 ; 83)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/ml	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	89 (83 ; 94)	90 (84 ; 95)
≤ 100 000 copies/ml	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	91 (84 ; 96)	89 (82 ; 94)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	80 (59 ; 93)	86 (68 ; 96)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)
> 200 cellules/mm ³	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	93 (87 ; 96)	93 (87 ; 97)
Sous-type viral Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	89 (83 ; 93)	90 (84 ; 93)
Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	95 (85 ; 99)	88 (75 ; 96)
Variation moyenne du taux de CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm³				
Tous patients [†]	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	240 (220 ; 259)	225 (206 ; 244)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/ml	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	253 (224 ; 282)	257 (229 ; 286)
≤ 100 000 copies/ml	180 (160 ; 199)	134 (115 ; 153)	223 (197 ; 249)	191 (168 ; 214)

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013

différence entre les traitements (ISENRESS - éfavirenz) a été de 9,5 %, avec un IC à 95 % de (1,7 ; 17,3). Le tableau 3 présente les résultats (semaine 48 et semaine 240) chez les patients de l'étude STARTMRK recevant la dose recommandée d'ISENRESS de 400 mg deux fois par jour.

Tableau 3
Résultats d'efficacité aux semaines 48 et 240

Etude STARTMRK	48 semaines		240 semaines	
	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)	ISENRESS 400 mg 2 fois/jour (n = 281)	Efavirenz 600 mg au coucher (n = 282)
Paramètre				
Pourcentage de patients ayant un				
ARN VIH < 50 copies/ml (IC à 95 %)				
Tous patients [†]	86 (81 ; 90)	82 (77 ; 86)	71 (65 ; 76)	61 (55 ; 67)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/ml	91 (85 ; 95)	89 (83 ; 94)	70 (62 ; 77)	65 (56 ; 72)
≤ 100 000 copies/ml	93 (86 ; 97)	89 (82 ; 94)	72 (64 ; 80)	58 (49 ; 66)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	84 (64 ; 95)	86 (67 ; 96)	58 (37 ; 77)	77 (58 ; 90)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	89 (81 ; 95)	86 (77 ; 92)	67 (57 ; 76)	60 (50 ; 69)
> 200 cellules/mm ³	94 (89 ; 98)	92 (87 ; 96)	76 (68 ; 82)	60 (51 ; 68)
Sous-type viral Clade B	90 (85 ; 94)	89 (83 ; 93)	71 (65 ; 77)	59 (52 ; 65)
Non clade B	96 (87 ; 100)	91 (78 ; 97)	68 (54 ; 79)	70 (54 ; 82)
Variation moyenne du taux de CD4 (IC à 95 %) ; cellules/mm³				
Tous patients [†]	189 (174 ; 204)	163 (148 ; 178)	374 (345 ; 403)	312 (284 ; 339)
Caractéristiques à l'inclusion [‡]				
ARN VIH > 100 000 copies/ml	196 (174 ; 219)	192 (169 ; 214)	392 (350 ; 435)	329 (293 ; 364)
≤ 100 000 copies/ml	180 (160 ; 199)	134 (115 ; 153)	350 (312 ; 388)	294 (251 ; 337)

ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010					ISENRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013				
	200)	153)	249)	215)		200)	153)	388)	337)
Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	222 (164 ; 280)	223 (178 ; 269)	Taux de CD4 ≤ 50 cellules/mm ³	170 (122 ; 218)	152 (123 ; 180)	304 (209 ; 399)	314 (242 ; 386)
> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	260 (229 ; 291)	233 (200 ; 266)	> 50 et ≤ 200 cellules/mm ³	193 (169 ; 217)	175 (151 ; 198)	413 (360 ; 465)	306 (264 ; 348)
> 200 cellules/mm ³	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	229 (200 ; 258)	219 (192 ; 247)	> 200 cellules/mm ³	190 (168 ; 212)	157 (134 ; 181)	358 (321 ; 395)	316 (272 ; 359)
Sous-type viral clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	243 (220 ; 266)	227 (206 ; 248)	Sous-type viral clade B	187 (170 ; 204)	164 (147 ; 181)	380 (346 ; 414)	303 (272 ; 333)
Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	221 (182 ; 261)	220 (169 ; 271)	Non clade B	189 (153 ; 225)	156 (121 ; 190)	332 (275 ; 388)	329 (260 ; 398)
† Les données manquantes 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 sont présentés avec l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. ‡ Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages de patients ayant un taux inférieur à 50 et à 400 copies/ml. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique. Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles. ISENTRESS et l'émtricitabine ont été administrés avec l'émtricitabine (+) ténofovir.					† Les données manquantes 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 sont présentés avec l'intervalle de confiance (IC) à 95 %. ‡ Pour l'analyse selon les facteurs pronostiques, les échecs virologiques ont été reportés pour les pourcentages de patients ayant un taux inférieur à 50 et à 400 copies/ml. Pour la variation moyenne du taux de CD4, la valeur à l'inclusion a été reportée en cas d'échec virologique. Notes : Les analyses sont basées sur toutes les données disponibles. ISENTRESS et l'émtricitabine ont été administrés avec l'émtricitabine (+) ténofovir.				
					Population pédiatrique IMPAACT P1066 est une étude multicentrique de phase I/II en ouvert pour évaluer le profil pharmacocinétique, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du raltégravir chez les enfants infectés par le VIH. 126 enfants et adolescents prétraités de 2 à 18 ans ont été inclus dans cette étude. Les patients étaient stratifiés par âge, incluant les adolescents en premier, puis ensuite les enfants plus jeunes. Les patients recevaient soit la formulation en comprimé à 400 mg (patients âgés de 6 à 18 ans), soit la formulation en comprimés à croquer (patients âgés de 2 à 11 ans). Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé. La phase initiale de recherche de dose incluait une évaluation pharmacocinétique intensive. La sélection de la dose était basée sur l'obtention d'une exposition plasmatique et d'une concentration résiduelle comparables à celles observées chez l'adulte, ainsi que d'une sécurité d'emploi acceptable à court terme. Après sélection de la dose, d'autres patients ont été inclus pour évaluer la sécurité d'emploi à long terme, la tolérance et l'efficacité. Parmi les 126 patients, 96 ont reçu la dose recommandée d'ISENRESS (voir rubrique 4.2)				

Tableau 4
Caractéristiques à l'inclusion et résultats d'efficacité aux semaines 24 and 48
IMPAACT P1066

	Population avec la dose finale	
Paramètre	N=96	
Demographie		
Age (années), médiane [intervalle]	13 [2 – 18]	
Sexe masculin	49 %	
Race		
Caucasien	34 %	
Noir	59 %	
Caractéristiques à l'inclusion		
Plasma ARN-VIH-1 (log ₁₀ copies/ml), moyenne [intervalle]	4,3 [2,7 - 6]	
nombre de cellules CD4 (cellules/mm ³), médiane [intervalle]	481 [0 – 2 361]	
pourcentage de CD4, médiane [intervalle]	23,3 % [0 – 44]	
ARN-VIH-1 > 100 000 copies/ml	8 %	
VIH CDC catégorie B ou C	59 %	
Avant utilisation ARN par classe		
INNTI	78 %	
IP	83 %	
Réponse	Semaine 24	Semaine 48
diminution ≥ 1 log ₁₀ de l'ARN VIH par rapport à l'inclusion ou <400 copies/mL	72 %	79 %
ARN VIH <50 copies/mL	54 %	57 %
augmentation moyenne des cellules CD4 (%) depuis l'inclusion	119 cellules/mm ³	156 cellules/mm ³

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
	(3,8 %) (4,6 %) L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ISENTRESS dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).
5.2 Propriétés pharmacocinétiques	5.2 Propriétés pharmacocinétiques
<u>Absorption</u> Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t_{max} d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C_{max} du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La C_{12h} du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente de manière légèrement moins que proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients infectés par le VIH. En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C_{max} et une légère accumulation au niveau de la C_{12h}. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie. ISENTRESS peut être administré au cours ou en dehors des repas. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de doses multiples de raltégravir après des repas modérément riches en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C_{12h} a augmenté de 66 % et la C_{max} de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C_{max} d'un facteur 2 et la C_{12h} d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la C_{max} respectivement de 46 % et de 52 % ; la C_{12h} est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun. Globalement, une variabilité importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la C_{12h} était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la C_{12h} était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de	<u>Absorption</u> Il a été démontré chez les volontaires sains ayant reçu des doses uniques de raltégravir par voie orale à jeun, que le raltégravir est rapidement absorbé avec un t_{max} d'environ 3 heures après administration. L'ASC et la C_{max} du raltégravir augmentent proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La C_{12h} du raltégravir augmente proportionnellement à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 800 mg et elle augmente de manière légèrement moins que proportionnelle à la dose sur l'intervalle de doses allant de 100 mg à 1600 mg. La proportionnalité par rapport aux doses administrées n'a pas été établie chez les patients infectés par le VIH. En cas d'administration deux fois par jour, l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint rapidement dans un délai d'environ 2 jours. On note peu ou pas d'accumulation au niveau de l'ASC et de la C_{max} et une légère accumulation au niveau de la C_{12h}. La biodisponibilité absolue du raltégravir n'a pas été établie. ISENTRESS peut être administré au cours ou en dehors des repas. Dans les études pivots de sécurité d'emploi et d'efficacité chez les patients infectés par le VIH, le raltégravir a été administré au cours ou en dehors des repas. L'administration de doses multiples de raltégravir après des repas modérément riches en graisses n'a pas eu d'incidence cliniquement significative sur l'ASC du raltégravir (augmentation de 13 % par rapport à l'administration à jeun). La C_{12h} a augmenté de 66 % et la C_{max} de 5 % après un repas modérément riche en graisses comparé à l'administration à jeun. L'administration du raltégravir après un repas riche en graisses a multiplié approximativement l'ASC et la C_{max} d'un facteur 2 et la C_{12h} d'un facteur 4,1. L'administration du raltégravir après un repas pauvre en graisses a diminué l'ASC et la C_{max} respectivement de 46 % et de 52 % ; la C_{12h} est restée globalement inchangée. L'administration avec la nourriture semble accroître la variabilité pharmacocinétique par rapport à l'administration à jeun. Globalement, une variabilité importante a été observée dans la pharmacocinétique du raltégravir. Dans les études BENCHMRK 1 et 2, le coefficient de variation (CV) de la variabilité inter-individuelle de la C_{12h} était de 212 % et le CV de la variabilité intra-individuelle de la C_{12h} était de 122 %. Les sources de variabilité peuvent inclure des différences d'administration au regard de la nourriture et de l'utilisation concomitante de

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
médicaments. <u>Distribution</u> Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM. Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau. <u>Métabolisme et élimination</u> La demi-vie d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une phase α plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarké, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. Le principal produit circulant a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1. <i>Polymorphisme de l'UGT1A1</i> Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C_{12h} a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique. <u>Populations particulières</u> <u>Enfants</u>	médicaments. <u>Distribution</u> Le raltégravir est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 83 % sur l'intervalle de concentrations de 2 à 10 µM. Le raltégravir traverse facilement la barrière placentaire chez le rat, mais ne pénètre pas de manière notable dans le cerveau. Dans deux études chez des patients infectés par le VIH-1 ayant reçu 400 mg de raltégravir deux fois par jour, le raltégravir a été décelé facilement dans le liquide céphalorachidien. Dans la première étude (n = 18), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 5,8 % (écart de 1 à 53,5 %) de la concentration plasmatique correspondante. Dans la seconde étude (n = 16), la concentration médiane dans le liquide céphalorachidien représentait 3 % (écart de 1 à 61 %) de la concentration plasmatique correspondante. Ces proportions médianes étaient environ 3 à 6 fois inférieures à celles de la fraction non liée de raltégravir dans le plasma. <u>Biotransformation et excrétion</u> La demi-vie d'élimination terminale du raltégravir est d'environ 9h, avec une phase α plus courte (environ 1h) représentant la majeure partie de l'ASC. Après administration d'une dose orale de raltégravir radiomarké, environ 51 % et 32 % de la dose sont éliminés respectivement dans les fèces et dans l'urine. Dans les fèces, seul le raltégravir a été retrouvé, dont la majeure partie proviendrait de l'hydrolyse du glucuronide du raltégravir sécrété dans la bile tel qu'observé dans les études précliniques. Deux composants, à savoir le raltégravir et le glucuronide du raltégravir, ont été détectés dans l'urine, représentant environ respectivement 9 % et 23 % de la dose. Le principal produit circulant a été le raltégravir, qui a représenté environ 70 % de la radioactivité totale ; la radioactivité plasmatique restante a été représentée par le glucuronide du raltégravir. Des études utilisant des inhibiteurs chimiques sélectifs d'une isoforme et des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) exprimées par l'ADNc montrent que l'UGT1A1 est la principale enzyme responsable de la formation du glucuronide du raltégravir. Les données indiquent donc que le principal mécanisme de clairance du raltégravir chez l'homme est une glucuronidation médiée par l'UGT1A1. <i>Polymorphisme de l'UGT1A1</i> Dans une étude comparant 30 sujets de génotype *28/*28 à 27 sujets de génotype sauvage, le rapport des moyennes géométriques (IC à 90 %) des ASC a été de 1,41 (0,96 ; 2,09) et le rapport des moyennes géométriques de la C_{12h} a été de 1,91 (1,43 ; 2,55). Des adaptations posologiques ne sont pas nécessaires chez les sujets ayant une activité UGT1A1 réduite due à un polymorphisme génétique. <u>Populations particulières</u> <u>Population pédiatrique</u> Dans une étude de comparaison de formulation chez des adultes volontaires sains, la biodisponibilité orale du comprimé à croquer a été supérieure à celle du comprimé à 400 mg. Dans cette étude, l'administration d'un comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses a conduit en moyenne à une diminution de 6 % de l'ASC, à une

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés- RCP du 25/02/2013																														
La pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudiée chez l'enfant. Sujets âgés Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 71 ans, dont quelques sujets (8) âgés de plus de 65 ans). Sexe, origine ethnique et IMC Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC). Insuffisance rénale La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure ISENTRESS peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse. Insuffisance hépatique Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).	diminution de la Cmax de 62 %, et une augmentation de 188 % de la C12h comparé à l'administration à jeun. L'administration du comprimé à croquer lors d'un repas riche en matières grasses n'influence pas la pharmacocinétique du raltégravir d'une façon cliniquement significative et le comprimé à croquer peut être administré sans tenir compte de l'alimentation. Le tableau 5 montre les paramètres pharmacocinétiques du comprimé à 400 mg (6 à 18 ans) et du comprimé à croquer (2 à 11 ans). Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques du raltégravir IMPAACT P1066 Après administration des posologie de la rubrique 4.2 <table><tr><th>Age</th><th>Formulation</th><th>Posologie</th><th>N†</th><th>Moyenne géométrique (%CV) ASC0-12hr (µM*h)</th><th>Moyenne géométrique (%CV) C12h (nM)</th></tr><tr><td>12 à 18 ans</td><td>comprimé de 400 mg</td><td>400 mg deux fois/j, indépendamment du poids‡</td><td>11</td><td>15,7 (98 %)</td><td>333 (78 %)</td></tr><tr><td>6 à 11 ans</td><td>comprimé de 400 mg</td><td>400 mg deux fois/j, patients ≥25 kg</td><td>11</td><td>15,8 (120 %)</td><td>246 (221 %)</td></tr><tr><td>6 à 11 ans</td><td>comprimé à croquer</td><td>Posologie en fonction du poids,</td><td>10</td><td>22,6 (34 %)</td><td>130 (88 %)</td></tr><tr><td>2 à 5 ans</td><td>comprimé à croquer</td><td>Posologie en fonction du poids,</td><td>12</td><td>18,0 (59 %)</td><td>71 (55 %)</td></tr></table> † Nombre de patients avec des données de pharmacocinétique intensive à la dose finale recommandée. ‡ Dans cette tranche d'âge les patients ont reçu environ une dose de 8 mg/kg pendant la phase de pharmacocinétique intensive ce qui correspondait aux objectifs de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi. Après examen des profils individuels, et la prise d'une dose moyenne de 390 mg, la dose recommandée de 400 mg a été sélectionnée pour cette tranche d'âge. La pharmacocinétique du raltégravir chez l'enfant de moins de 2 ans n'a pas été établie. Sujets âgés Il n'y a pas eu d'effet cliniquement significatif de l'âge sur la pharmacocinétique du raltégravir sur l'étendue des âges étudiés (19 à 71 ans, dont quelques sujets (8) âgés de plus de 65 ans). Sexe, origine ethnique et IMC	Age	Formulation	Posologie	N†	Moyenne géométrique (%CV) ASC0-12hr (µM*h)	Moyenne géométrique (%CV) C12h (nM)	12 à 18 ans	comprimé de 400 mg	400 mg deux fois/j, indépendamment du poids‡	11	15,7 (98 %)	333 (78 %)	6 à 11 ans	comprimé de 400 mg	400 mg deux fois/j, patients ≥25 kg	11	15,8 (120 %)	246 (221 %)	6 à 11 ans	comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids,	10	22,6 (34 %)	130 (88 %)	2 à 5 ans	comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids,	12	18,0 (59 %)	71 (55 %)
Age	Formulation	Posologie	N†	Moyenne géométrique (%CV) ASC0-12hr (µM*h)	Moyenne géométrique (%CV) C12h (nM)																										
12 à 18 ans	comprimé de 400 mg	400 mg deux fois/j, indépendamment du poids‡	11	15,7 (98 %)	333 (78 %)																										
6 à 11 ans	comprimé de 400 mg	400 mg deux fois/j, patients ≥25 kg	11	15,8 (120 %)	246 (221 %)																										
6 à 11 ans	comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids,	10	22,6 (34 %)	130 (88 %)																										
2 à 5 ans	comprimé à croquer	Posologie en fonction du poids,	12	18,0 (59 %)	71 (55 %)																										

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
	Il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante liée au sexe, à l'origine ethnique ou à l'indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte. <i>Insuffisance rénale</i> La clairance rénale du médicament inchangé est une voie mineure d'élimination. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance rénale sévère et les sujets sains (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'on ne sait pas dans quelle mesure le raltégravir peut être dialysable, il conviendra d'éviter l'administration avant une séance de dialyse. <i>Insuffisance hépatique</i> Le raltégravir est éliminé principalement par glucuronidation dans le foie. Chez l'adulte, il n'y a eu aucune différence pharmacocinétique cliniquement importante entre les patients avec une insuffisance hépatique modérée et les sujets sains. L'effet de l'insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du raltégravir n'a pas été étudié (voir rubriques 4.2 et 4.4).
5.3 Données de sécurité précliniques	5.3 Données de sécurité précliniques
Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité et de toxicité sur le développement ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme. <u>Potentiel mutagène</u> Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne <i>in vitro</i> (Ames), les tests d'élution alcaline <i>in vitro</i> à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. <u>Potentiel cancérogène</u> Une étude de cancérogénèse conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Ces néoplasies ont pu être provoquées par le dépôt et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors du gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que ces effets soient peu pertinents par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives. <u>Toxicité pour le développement</u> Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité	Des études précliniques de toxicologie incluant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, de toxicité sur le développement, et de toxicité juvénile, ont été conduites avec le raltégravir, chez les souris, les rats, les chiens et les lapins. Des effets à des niveaux d'exposition dépassant suffisamment les niveaux d'exposition clinique n'ont pas révélé de risques particuliers chez l'homme. <u>Potentiel mutagène</u> Aucun potentiel mutagène ou génotoxique n'a été observé dans les tests de mutagenèse microbienne <i>in vitro</i> (Ames), les tests d'élution alcaline <i>in vitro</i> à la recherche d'une cassure de l'ADN et les tests d'aberrations chromosomiques <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>. <u>Potentiel cancérogène</u> Une étude de cancérogénèse conduite chez la souris n'a montré aucun potentiel cancérogène. Aux plus fortes doses, 400 mg/kg/jour pour les femelles et 250 mg/kg/jour pour les mâles, l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Chez le rat, des tumeurs (carcinome à cellules squameuses) du nez/rhino-pharynx ont été observées à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour chez les femelles et 300 mg/kg/jour chez les mâles. Ces néoplasies ont pu être provoquées par le dépôt et/ou l'aspiration du médicament par la muqueuse du nez/rhino-pharynx lors du gavage, entraînant une irritation et une inflammation chroniques ; il est probable que ces effets soient peu pertinents par rapport à l'utilisation clinique habituelle. A la dose sans effet toxique (NOAEL) l'exposition systémique était comparable à celle obtenue avec la dose clinique de 400 mg deux fois par jour. Les études standards de génotoxicité pour évaluer les effets mutagènes et clastogènes ont été négatives. <u>Toxicité pour le développement</u>

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h} (voir rubrique 4.6). Ces résultats n'ont pas été observés chez les lapins.	Aucun effet tératogène n'a été observé avec le raltégravir au cours des études de toxicité sur le développement chez le rat et le lapin. Une légère augmentation de l'incidence de côtes surnuméraires a été observée chez les petits de rates exposées au raltégravir à environ 4,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h}. Aucun effet sur le développement n'a été observé à 3,4 fois l'exposition humaine, obtenue à 400 mg deux fois par jour, sur la base de l'ASC_{0-24h} (voir rubrique 4.6). Ces résultats n'ont pas été observés chez les lapins.
6. DONNEES PHARMACEUTIQUES	6. DONNEES PHARMACEUTIQUES
6.1 Liste des excipients	6.1 Liste des excipients
<u>Comprimé nu</u> - cellulose microcristalline - lactose monohydraté - phosphate de calcium dibasique anhydre - hypromellose 2208 - poloxamère 407 - stéaryl fumarate de sodium - stéarate de magnésium <u>Pelliculage</u> - alcool polyvinylique - dioxyde de titane (E 171) - polyéthylène glycol 3350 - talc - oxyde de fer rouge (E 172) - oxyde de fer noir (E 172)	<u>Comprimé nu</u> - Cellulose microcristalline - Lactose monohydraté - Phosphate de calcium dibasique anhydre - Hypromellose 2208 - Poloxamère 407 - Stéaryl fumarate de sodium - Stéarate de magnésium <u>Pelliculage</u> - Alcool polyvinylique - Dioxyde de titane (E-171) - Polyéthylène glycol 3350 - Talc - Oxyde de fer rouge (E-172) - Oxyde de fer noir (E-172)
6.2 Incompatibilités	6.2 Incompatibilités
Sans objet.	Sans objet.
6.3 Durée de conservation	6.3 Durée de conservation
30 mois.	30 mois.

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
6.4 Précautions particulières de conservation	6.4 Précautions particulières de conservation
Pas de précautions particulières de conservation.	Pas de précautions particulières de conservation.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur
Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène. 2 conditionnements sont disponibles : 1 flacon de 60 comprimés et une boîte contenant 3 flacons de 60 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.	Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon sécurité enfant en polypropylène. 2 conditionnements sont disponibles : 1 flacon de 60 comprimés et 3 flacons de 60 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
6.6 Précautions particulières d'élimination	6.6 Précautions particulières d'élimination
Pas d'exigences particulières.	Pas d'exigences particulières.
7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni
8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE	8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
EU/1/07/436/001 EU/1/07/436/002	EU/1/07/436/001 EU/1/07/436/002

ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 26/03/2010	ISENTRESS 400 mg comprimés pelliculés - RCP du 25/02/2013
9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION	9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION
Date de première autorisation : 20 décembre 2007 Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2008	Date de première autorisation : 20 décembre 2007 Date du dernier renouvellement : 20 décembre 2008
10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE	10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) http://www.ema.europa.eu	Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site de l'Agence Européenne des Médicaments http://www.ema.europa.eu

1
2

1
2

ANNEXE 3 : **RESUME DU RAPPORT DE L'ETUDE FRANÇAISE RACING (EXTRAIT DU RAPPORT D'ETUDE _ VERSION N°7 DU 14 AVRIL 2014_ PAGES 11 -13)**

TITRE DE L'ETUDE	Recueil de données sur la prise en charge de patients VIH-1 traités par une association d'Antirétroviraux Comportant l'inhibiteur d'Intégrase raltégravir
COMITE SCIENTIFIQUE	Dr E. Billaud : Infectiologie - Hôtel Dieu, Nantes, Coordonateur Dr J.P. Viard : Infectiologie - Hôpital Necker, Paris, Dr P. Puglièse : Infectiologie - Hôpital de l'Archet, Nice Dr A.G. Marcelin : Virologie - Hôpital La Pitié-Salpêtrière, Paris Dr V. Julien : Pharmacologie - Hôpital Cochin, Paris Dr I. Poizot-Martin : CHU Sainte Marguerite, Marseille Dr B. Spire : Observatoire Régional de la Santé, PACA
TYPE D'ETUDE	Etude observationnelle, longitudinale, prospective et multicentrique, en France.
METHODOLOGIE	<u>Objectif Principal</u> : L'objectif principal de cette étude observationnelle était de décrire en situation « réelle » les profils et l'évolution de patients infectés par le VIH-1 et traités par une association d'antirétroviraux (qui était strictement à la discrétion du médecin observateur) comportant le raltégravir jusqu'à 24 mois après l'instauration du traitement par raltégravir. Cela comprenait la description : • Des profils de patients : démographique, clinique, immuno-virologique, biologique, thérapeutique et génotypique ; • De l'évolution immuno-virologique des patients durant la période d'observation. <u>Objectif Secondaire</u> : Les objectifs secondaires étaient de décrire : • La tolérance clinico-biologique. • Le délai d'échappement au traitement par raltégravir chez les patients répondeurs. • Les facteurs prédictifs associés à la réponse virologique. • La durée de la réponse virologique chez les patients répondeurs. • Les schémas thérapeutiques. • Les modalités de suivi des patients. • L'adhésion au traitement.

- La qualité de vie des patients.

Population :

Investigateurs : Médecins spécialistes prenant en charge des patients infectés par le VIH.

Patients : Agés de 18 ans ou plus, infectés par le VIH-1, chez qui un traitement raltégravir a été décidé et initié depuis moins de 30 jours au moment de l'inclusion.

Critères d'éligibilité :

- Patient âgé d'au moins 18 ans ;
- Patient infecté par le VIH-1 ;
- Patient pour lequel un traitement par raltégravir a été décidé puis initié depuis moins de 30 jours au moment de l'inclusion dans l'étude ;
- Patient ayant été informé de l'étude oralement et par écrit (note d'information) et n'ayant pas d'objections à ce que les données le concernant fassent l'objet d'un traitement informatique.

Les patients remplissant un des ou les deux critères suivants ne pouvaient pas participer à cette étude :

- Patient participant à un essai clinique évaluant le raltégravir;
- Patient dont l'initiation d'un traitement par raltégravir date de plus de 30 jours

Evaluation de l'exposition :

L'étude était intégrée dans le cadre des soins et du suivi habituel des patients. Aucune procédure supplémentaire n'a été imposée à la prise en charge usuelle des patients. Le traitement ARV était de la seule responsabilité du médecin.

Critères de jugement :

Profil des patients à l'inclusion
 Evolution immuno-virologique à 24 mois
 Développement de résistance
 Délai d'échappement
 Modalité de traitement
 Arrêt et modification de traitement
 Facteur prédictifs de la réponse virologique
 Qualité de vie
 Tolérance

	<u>Effectif nécessaire :</u> En retenant une hypothèse de patients répondeurs à une association antirétrovirale incluant le raltégravir à 2 ans de 50 %, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 385 pour obtenir des résultats avec un risque alpha de 5 % et un intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). Afin de tenir compte de la proportion de dossiers inexploitable sur le critère principal, estimée à 20 %, l'étude prévoyait d'inclure environ 480 patients.
DEROULEMENT DE L'ETUDE	<u>Recrutement des investigateurs :</u> Afin d'éviter un « effet centre » et d'assurer au mieux la représentativité nationale, certains critères méthodologiques ont été mis en place : • Limiter le nombre de patients inclus par centre investigateur à 3 patients par centre • Proposer l'étude à partir d'une liste exhaustive de médecins prenant en charge le VIH • Inclure les Départements d'Outre-Mer (Guyane, Guadeloupe et Martinique) Ainsi, le nombre de médecins acceptant de participer à l'étude a été estimé entre 150 et 200. Au total, 167 centres ont été ouverts et 136 ont été actifs. <u>Inclusion des patients</u> Au total 482 patients ont été inclus entre le 23 janvier (premier patient inclus) et le 5 octobre 2010 (dernier patient inclus), et 480 analysés : Deux patients ont été exclus des analyses parce que l'ancienneté du traitement raltégravir était supérieure à 30 jours. La dernière visite saisie a eu lieu le 25 février 2013.
PRINCIPAUX RESULTATS	<u>Caractéristiques des patients à l'inclusion :</u> Au total 480 patients ont été analysés : 66 (13,7 %) patients naïfs de tout traitement à l'inclusion. 263 (54,8 %) patients contrôlés (patients prétraités et ayant une charge virale (CV) < 50 copies/ml). 151 (31,5 %) patients en échec thérapeutique (patients prétraités avec une CV ≥ 50 copies/ml). <u><i>Patients naïfs de tout traitement à l'inclusion</i></u> Les principales caractéristiques de ces patients étaient les suivantes : Âge moyen 43 ± 12 ans, 74 % d'hommes.

Ancienneté du VIH : $2,8 \pm 4,7$ ans.

Charge virale moyenne : 320 969 copies/ml (58,5 % une CV comprise entre 50 et 100 000 copies/ml et 40,0 % une CV $\geq 100\,000$ copies/ml).

Taux de CD4 moyen : 309 ± 194 (31 % avaient un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³).

Score GSS=1 chez 13,5 % des patients et ≥ 2 chez 86,5 % des patients.

Co-infection VHB chez 7,6 % des patients et VHC chez 6,1 %.

Classe CDC C chez 19,7 % des patients.

Evènement classant SIDA en cours chez 15,2 % des patients.

Facteur(s) de risque cardiovasculaire chez 53 % des patients.

Autres traitements hors ARV chez 60,6 % des patients.

Caractéristiques du traitement ARV à l'inclusion : FTC/TDF chez 47,9 % des patients et DRV/r chez 16,2 % des patients, TDF chez 5,1 % et NORVIR chez 5,1%. Les autres traitements associés concernaient moins de 5 % des patients.

Patients prétraités et une CV < 50 copies/ml à l'inclusion

Les principales caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

Âge moyen 47 ± 10 ans.

65 % d'hommes.

Ancienneté du VIH : $13,0 \pm 7,0$ ans.

Charge virale moyenne : 30 ± 11 copies/ml.

Taux de CD4 moyen : 598 ± 277 (5 % avaient un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³)

Score GSS=0 chez 3,9 % des patients, GSS=1 chez 23,6 % des patients et ≥ 2 chez 72,4 % des patients.

Co-infection VHB chez 5,7 % des patients et VHC chez 15,6 %.

Classe CDC C chez 30,7 % des patients.

Evènement classant SIDA en cours chez 7,3 % des patients.

Facteur(s) de risque cardiovasculaire chez 68,5 % des patients.

Lipodystrophie 47,7 % des patients.

Autres traitements hors ARV chez 70,0 % des patients.

Ancienneté des traitements ARV : 9,8 ans.

Nombre moyen [IC95 %] de traitements ARV reçu avant l'inclusion : 7,1 [6,7 ; 7,6].

Lignes de traitement ARV à l'inclusion : 2 INTI + IP (62,7 %), 2 INTI + INNTI (16,7 %), 3 INTI (5,3 %), 1 INTI+IP+INNTI (3,0 %), autres (12,2 %).

Patients prétraités et une CV ≥ 50 copies/ml à l'inclusion

Les principales caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

Âge moyen 47 ± 10 ans.

57 % d'hommes.

Ancienneté du VIH : $11,6 \pm 7,5$ ans.

Charge virale moyenne : 85 492 copies/ml ; 86,8 % des patients avaient une CV $< 100\,000$ copies/ml et 13,2 % une CV $\geq 100\,000$ copies/ml.

Taux de CD4 moyen : 382 ± 254 (21 % avaient un taux de CD4 ≤ 200 cellules/mm³).

Score GSS=0 chez 4,0 % des patients, GSS=1 chez 15,3 % des patients et ≥ 2 chez 80,6 % des patients.

Co-infection VHB chez 9,9 % des patients et VHC chez 12,6 %.

Classe CDC C chez 29,1 % des patients.

Evènement classant SIDA en cours chez 15,2 % des patients.

Facteur(s) de risque cardiovasculaire chez 61,6 % des patients.

Lipodystrophie chez 26,7 % des patients.

Autres traitements hors ARV chez 60,7 % des patients.

Ancienneté des traitements ARV : 8,9 ans.

Nombre moyen [IC95 %] de traitements ARV reçu avant l'inclusion : 7,2 [6,5 ; 7,9].

Lignes de traitement ARV à l'inclusion : FTC/DTF chez 20,8 % des patients, DRV/r chez 16,0 %, 3TC/ABC chez 8,0 %, TMC125 chez 10,8 %, TDF chez 5,7 %, et NORVIR chez 5,1 %. Les autres traitements associés concernaient moins de 5 % des patients.

Critère principal : Evolution immuno-virologique au cours du suivi

Patients naïfs de tout traitement à l'inclusion

Taux de patients avec une CV < 50 copies /ml

à M6 : 78,0 % [IC95% : 67,4 ; 88,5]

à M24 : 94,2 % [IC95% : 87,9 ; 100,6].

Taux de patients ayant une CV < 50 copies /ml parmi les patients toujours sous raltégravir à M24

à M6: 96,1 % [IC95% : 93,3 ; 98,9]

à M24 : 94,2 % [IC95% : 87,9 ; 101,8].

Le Taux de CD4 de l'ensemble des patients a augmenté au cours du suivi, de 309 ± 194 à V0 à 464 ± 277 à M6 (+148 [IC95% : 103 ; 193] cellules/mm³, $p < 0,001$) puis à 588 ± 289 (+261 [IC95% : 209 ; 312] cellules/mm³, $p < 0,001$) à M24.

Le taux de CD4 des patients sous raltégravir a augmenté au cours du suivi de 298 ± 184 à V0 à 474 ± 278 à M6 (+173 [IC95% : 118 ;

229] cellules/mm³, p<0,001) puis à 610±294 à M24 (+285 [IC95% : 220 ; 350] cellules/mm³, p<0,001)

Patients prétraités et une CV < 50 copies/ml à l'inclusion

Taux de patients avec une CV < 50 copies /ml

à M6 : 93,0 % [IC95% : 89,6 ; 94,4]

à M24 : 94,3 % [IC95% : 91,4 ; 97,3]

Taux de patients ayant une CV < 50 copies /ml parmi les patients toujours sous raltégravir à M24

à M6 : 95,4 % [92,4 ; 98,3].

à M24 : 96,1 % [93,3 ; 98,9].

Le taux de CD4 de l'ensemble des patients a augmenté légèrement au cours du suivi de 598±277 à V0 à 619±265 à M6 (+19 [IC95% -4 ; 41] cellules/mm³, p<0,001) puis à 650±300 à M24 (+48 [IC95% 20 ; 76] cellules/mm³, p<0,001)

Le taux de CD4 des patients sous raltégravir a augmenté légèrement au cours du suivi de 600±281 à V0 à 628±273 à M6 (+25 [IC95% 1 ; 48] cellules/mm³, p=0,001) puis à 653±307 à M24 (+49 [IC95% 16 ; 82] cellules/mm³, p=0,001)

Patients prétraités et une CV ≥ 50 copies/ml à l'inclusion

Taux de patients avec une CV < 50 copies /ml

à M6 : 69,7 % [IC95% : 61,5 ; 78,0]

à M24 : 71,2 % [IC95% : 63,3 ; 79,1]

Taux de patients toujours ayant une CV < 50 copies /ml parmi les patients toujours sous raltégravir à M24

à M6 : 75,0% [IC95% 66,2 ; 83,8

à M24 : 77,7 % [IC95% 69,2 ; 86,1].

Le taux de CD4 de l'ensemble des patients a augmenté au cours du suivi de 382±254 à V0 à 486±284 à M6 (+91 [IC95% 62 ; 120] cellules/mm³, p<0,001) puis à 549±288 à M24 (+150 [IC95% 114 ; 186] cellules/mm³, p<0,001)

Le taux de CD4 des patients sous raltégravir a augmenté au cours du suivi de 392±268 à V0 à 93±171 (+93 [IC95% 58 ; 128] cellules/mm³, p<0,001) puis à 567±274 à M24 (+151 [IC95% 111 ; 191] cellules/mm³, p<0,001)

Critères secondaires :

Développement de résistance

Sur l'ensemble des patients de l'étude, 9 patients ont présenté une mutation de résistance au raltégravir.

Délai d'échappement

Sur l'ensemble des patients de l'étude ayant une CV ≥ 50 copies/ml à l'inclusion, 43 patients ont eu un échappement virologique après avoir

	eu une réponse sous raltégravir. Le délai d'échappement sous raltégravir était de 354 ± 208 jours (médiane 349 jours). Modalité de traitement Le raltégravir a été prescrit à la dose recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) soit 800 mg/j. Environ 90,0 % des patients ont reçu raltégravir en deux prises de 400 mg au cours du suivi. Arrêt et modification de traitement Le raltégravir a été arrêté sans reprise chez 27,3 % des patients naïfs, 15,2 % des patients prétraités avec une CV < 50 copies/ml à l'inclusion, et chez 22,5 % des patients prétraités avec une CV $\geq$ 50 copies/ml à l'inclusion. La principale raison d'arrêt du raltégravir était l'échec virologique (selon le profil du patient respectivement 16,7 %, 25,0 %, et 29,4 % des cas) ou un effet indésirable (respectivement, 16,7 %, 32,5 %, et 26,5 % des cas). Facteur prédictifs de la réponse virologique Le seul facteur prédictif de la réponse virologique significatif mis en évidence était le niveau de CV à l'inclusion ($\leq$ 100 000 ou > 100 000 copies/ml). Qualité de vie Les deux questionnaires spécifiques (FIS, HIS) ont montré globalement une amélioration significative de la qualité de vie au cours du suivi. Tolérance Le profil de tolérance (Evènement indésirables et paramètres biologiques) dans cette étude a été comparable avec celui attendu lorsque le raltégravir est associé à d'autres ARV. 19,8 % des patients ont présenté au moins un EI lié au raltégravir. Les EI suivants : arthralgie, asthénie, céphalées, hépatite cytolitique, insomnie, myalgie, nausée, vertige ont été rapportés chez moins de 2 % des patients. Ces EIs ont conduit à l'arrêt du raltégravir chez 4,2 % des patients (principalement céphalées et myalgie).
CONCLUSION	L'étude RACING a permis d'observer les pratiques cliniques en vie réelle de prise en charge des patients infectés par le VIH ayant bénéficié d'une initiation par raltégravir au cours de l'année 2010. Cette étude a montré que dans la majorité des cas, l'utilisation du raltégravir était conforme au résumé des caractéristiques du produit (RCP). D'autre part, le profil efficacité/tolérance semble similaire à celui observé dans les essais cliniques. Il en a été de même en ce qui concerne l'efficacité immuno-virologique quel que soit le profil des patients traités (naïfs ou prétraités). De plus, le nombre de développement de résistance a été faible. Enfin, cette étude a montré amélioration significative de la qualité de vie des patients, à la fois sur la fatigue et la gêne ressentie observée dès le 6ème mois de traitement.