

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
6 décembre 2017

Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017

raltégravir

ISENTRESS 600 mg, comprimé pelliculé
B/60 (CIP : 34009 301 040 0 2)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	J05AX08 (antiviraux inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kg.»

SMR	Important
ASMR	ISENTRESS 600 mg est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'ISENTRESS actuellement disponibles.
ISP	ISENTRESS 600 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du VIH.
Place dans la stratégie thérapeutique	ISENTRESS 600 mg 1 fois par jour permet une simplification thérapeutique par rapport à ISENTRESS 400 mg deux fois par jour chez les patients adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés par un traitement initial à base d'ISENTRESS 400 mg. Dans ces conditions, compte tenue de la barrière génétique à la résistance du raltégravir relativement faible, il faudra 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 au raltégravir ne sont pas pleinement actifs. Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir. Par ailleurs, il est préférable de réaliser un dosage de la concentration résiduelle du raltégravir avec cette nouvelle présentation afin de s'assurer qu'elle est au-dessus de la concentration de 45 nmol, considérée comme étant efficace.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	13/07/2017 (procédure centralisée)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 J J05 J05A J05AX J05AX08	Anti-infectieux généraux à usage systémique antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux raltégravir

02 CONTEXTE

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

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

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) pour l'ensemble de la gamme ISENTRESS (comprimés pelliculés à 400 mg et inscription de deux nouveaux dosages en comprimés à croquer à 25 et 100 mg). L'AMM en pédiatrie a été étendue le 22 août 2014, aux nourrissons et jeunes enfants à partir de 4 semaines, avec la mise à disposition d'une nouvelle présentation (ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable), examinée par la Commission le 18 novembre 2015.

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

Le présent dossier concerne la demande d'inscription sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités d'un nouveau dosage d'ISENTRESS 600 mg sous forme de comprimé pelliculé en 1 prise par jour, chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kg.

Cette nouvelle présentation en 1 prise par jour est un complément de gamme qui permet une simplification thérapeutique par rapport à ISENTRESS 400 mg en deux prises par jour chez les patients adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés par un traitement initial à base d'ISENTRESS 400 mg.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les adultes et les enfants pesant au moins 40 kg. »

04 POSOLOGIE

Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH. ISENTRESS doit être utilisé en association avec d'autres agents antirétroviraux (ARV) actifs.

Adultes et population pédiatrique

Chez les adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), la posologie recommandée est de 1 200 mg (deux comprimés de 600 mg) une fois par jour pour les patients naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour.

Autres formulations et dosages disponibles

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimés à 400 mg à la posologie de un comprimé deux fois par jour chez les adultes ou enfants et adolescents pesant au moins 25 kg, infectés par le VIH. Le comprimé à 400 mg ne doit pas être utilisé pour le schéma posologique à 1 200 mg en une prise par jour (se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du 400 mg).

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer pour les enfants pesant au moins 11 kg, et sous la forme de granulés pour suspension buvable pour les jeunes enfants et les nourrissons à partir de 4 semaines et pesant au moins 3 kg et moins de 20 kg. Se référer aux RCP des comprimés à croquer et des granulés pour suspension buvable pour des informations additionnelles sur la posologie.

La posologie maximale pour le comprimé à croquer est de 300 mg deux fois par jour. Les formulations ayant des profils pharmacocinétiques différents, ni les comprimés à croquer ni les granulés pour suspension buvable ne doivent être remplacés par le comprimé à 400 mg ou le comprimé à 600 mg (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés à croquer et les granulés pour suspension buvable n'ont pas été étudiés chez les adultes ou les adolescents (de 12 à 18 ans) infectés par le VIH.

Sujets âgés

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

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée. La sécurité 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 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du raltégravir chez les nourrissons âgés de moins de 4 semaines n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. ISENTRESS 600 mg, comprimés pelliculés ne doit pas être utilisé chez les enfants pesant moins de 40 kg.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés d'ISENTRESS 600 mg peuvent être administrés avec ou sans aliments, à la dose de 1 200 mg en une prise par jour. Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou coupés en raison de changements attendus dans le profil pharmacocinétique.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

L'AMM a été obtenue sur la base d'une étude de phase III (étude ONCEMRK), contrôlée, randomisée et double aveugle, réalisée chez de patients infectés par le VIH-1, âgés de plus de 18 ans dont la charge virale était supérieure ou égale à 1 000 copies/mL et naïfs de traitement antirétroviral.

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du raltégravir 1 200 mg une fois par jour versus raltégravir 400 mg deux fois par jour, chacun en co-administration avec l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil (TRUVADA) en 1 cp/jour.

Le critère principal de jugement de l'efficacité était la proportion de patients ayant une charge virale (CV) ARN VIH < 40 copies/mL à la semaine 48.

La non-infériorité d'ISENTRESS 600 mg sur ISENTRESS 400 mg était établie si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence de réponse virologique entre les deux groupes était supérieure à -10% dans la population FAS (*Full Analysis Set*), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une mesure du critère principal étudié.

Une analyse complémentaire sur le critère principal (analyse post-hoc) a été réalisée à la demande de l'EMA dans la population per protocole (PP), définie par l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement sans violation majeure au protocole.

Résultats (Tableau 1)

Dans l'analyse FAS, le pourcentage de patients ayant une charge virale < 40 copies/mL a été de 88,9% (472/531) dans le groupe ISENTRESS 600 mg contre 88,3% (235/266) dans le groupe ISENTRESS 400 mg, soit une différence absolue de 0,5% (IC 95% = [-4,2% ; 5,2%]). La marge inférieure de l'IC95% étant supérieure à la marge de non infériorité prédéfinie de -10%, la non-infériorité d'ISENTRESS 600 mg par rapport à ISENTRESS 400 mg a été démontrée. La non-infériorité a été confirmée dans l'analyse Per Protocole : 93,2% (455/488) contre 91,3% (232/254) ; différence absolue de 1,9% (IC 95% = [-2,3% ; 6,0%]).

Tableau 1. Etude ONCEMRK – Résultats d'efficacité à 48 semaines

Critères	Méthode d'analyse des données manquantes ¹	ISENTRESS 600 mg	ISENTRESS 400 mg	Différence
Réponse virologique		n/N (%)	n/N (%)	% [IC 95%]
CV < 40 copies/mL	NC = F	472/531 (88,9)	235/266 (88,3)	0,5 [-4,2 ; 5,2]
	Per protocole	455/488 (93,2)	232/254 (91,3)	1,9 [-2,3 ; 6,0]
CV < 40 copies/mL	OF	472/501 (94,2)	235/251 (93,6)	0,5 [-3,1 ; 4,2]
CV < 50 copies/mL	NC = F	477/531 (89,8)	240/266 (90,2)	-0,4 [-4,9 ; 4,0]
Réponse virologique par sous-groupes stratifiés				
CV ≤ 100 000 copies/mL à l'inclusion	OF	348/358 (97,2)	173/177 (97,7)	-0,5 [-3,2 ; 3,1]
CV > 100 000 copies/mL à l'inclusion		124/143 (86,7)	62/74 (83,8)	2,9 [-6,5 ; 14,1]
Réponse immunologique		Moyenne [IC 95%]	Moyenne [IC 95%]	Moyenne [IC 95%]
Variation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la 48 ^{ème} semaine (cellules/mm ³)	OF	232 [215 ; 249]	234 [213 ; 255]	-2,1 [-31 ; 27]

Population FAS (Full Analysis Set) = ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement et disposant d'au moins une mesure du critère principal étudié. OF : Méthode Observed Failure, les patients ayant arrêté prématurément le traitement étaient considérés comme en échec de traitement, les autres patients ayant des données manquantes étaient écartés de l'analyse.

NC = F : Méthode Non Completer (NC) = Failure (F), définie par la FDA comme étant l'approche « Snapshot ».

- o Selon cette approche, étaient considérés contrôlés les patients :
 - Traités en double insu,
 - Dont les mesures de l'ARN-VIH respectaient les conditions de mesures définies dans l'essai,
 - Et qui avaient une charge virale < 40 copies/mL aux semaines 48 et 96.
- o Les patients considérés en échec virologique étaient ceux dont la charge virale était supérieure ou égale à 40 copies/mL ou ceux sans données virologiques à la suite de l'arrêt intermittent ou de l'interruption prématurée de l'essai.

La réponse virologique a été maintenue à 96 semaines dans les deux groupes de traitement. Dans la population FAS, la proportion de patients ayant une charge virale < 40 copies/mL a été de 81,5% (433/531) dans le groupe ISENTRESS 600 mg contre 80,1% (213/266) dans le groupe ISENTRESS 400 mg, soit une différence absolue de 1,5% [-4,4% ; 7,3%].

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Dans l'étude ONCEMRK :

Le pourcentage de patients ayant rapporté au moins un événement indésirable (EI) a été comparable entre les deux groupes de traitement à 48 semaines (82,7% dans le groupe ISENTRESS 600 mg contre 86,8% dans le groupe ISENTRESS 400 mg) et à 96 semaines (90,2% contre 93,2%). L'incidence des effets indésirables liés au traitement a été également comparable entre les deux groupes de traitement à 48 semaines (24,5% contre 25,6%) et à 96 semaines (26% contre 26,7%). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées, les nausées et la diarrhée. Les EI graves ont été moins fréquents dans le groupe ISENTRESS 600 mg que dans le groupe ISENTRESS 400 mg à 48 semaines (5,8% contre 9,4%) et à 96 semaines (9,2% contre 15,8%). Cependant, l'incidence des EI graves considérés par l'investigateur comme liés au traitement à l'étude a été faible (0,2% contre 0,8%) ainsi que les arrêts de traitement en raison d'un EI (0% contre 0,8%). Deux décès (0,4%) ont été rapportés dans le groupe ISENTRESS 600 mg et 1 (0,4%) dans le groupe ISENTRESS 400 mg, et n'ont pas été considérés comme liés au traitement par l'investigateur.

L'incidence des EI biologiques (augmentation des lipases, de la bilirubinémie, des CPK, des ALAT et des ASAT) a été également comparable entre les deux groupes de traitement à 48 semaines (7% contre 11,3%) et à 96 semaines (10,5% contre 13,2%) ; et ont été rarement considérés comme liés au traitement à l'étude (1,5% dans les deux groupes à 48 semaines et 1,3% contre 2,3% à 96 semaines). L'augmentation des CPK a été l'EI biologique lié au traitement le plus fréquemment rapporté, chez 5/531 patients (0,9%) dans le groupe ISENTRESS 600 mg et 3/266 (1,1%) dans le groupe ISENTRESS 400 mg.

Globalement, les données de l'étude ONCEMRK n'ont pas mis en évidence de préoccupation particulière par rapport au profil de tolérance connu du raltégravir. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le raltégravir (fréquence de 5 % ou plus) sont les céphalées, les nausées et les douleurs abdominales. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés sont des syndromes de restauration immunitaire et des éruptions cutanées graves. Depuis la commercialisation du raltégravir 400 mg deux fois par jour, des cas de myopathie et de rhabdomyolyse ont été rapportés (cf. RCP pour plus de précisions sur le profil de tolérance du raltégravir).

05.3 Plan de Gestion des risques

Les risques identifiés ou potentiels suivis dans le Plan de gestion des risques (PGR) européen associé à l'AMM d'ISENTRESS 600 mg sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2. Risques identifiés ou potentiels suivis dans le PGR européen associé à l'AMM d'ISENTRESS 600 mg

Risques importants identifiés	• Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire • Développement de résistances • Interactions médicamenteuses : - Rifampicine - Inducteurs puissants UGT1A1 - Anti-acides contenant des cations métalliques • Etendue de la variabilité pharmacocinétique et impact, le cas échéant, sur la pharmacodynamie • Eruptions cutanées graves • Augmentation des créatinines phosphokinases avec manifestations cliniques : myopathies, rhabdomyolyses
Risques importants potentiels	• Tumeurs malignes • Augmentation des enzymes hépatiques • Dépression, idées suicidaires, comportements suicidaires • Erreurs médicamenteuses liées à - Des substitutions potentielles de la formulation pédiatrique à la formulation 400 mg (ces deux formulations ne sont pas bioéquivalentes) - Substitution d'un comprimé par un autre • Erreur potentielle de dose chez les nouveaux nés
Manque d'information	• Tolérance de raltégravir 1 200 mg (2 comprimés de 600 mg) chez la femme enceinte • Tolérance pendant l'allaitement • Tolérance chez le prématuré (<37 semaines de gestation), ou chez le nouveau-né ayant un faible poids (<2000 grammes) • Tolérance chez les personnes âgées • Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques sévères

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5.

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne, comprenant 2 INTI + 1 troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (fumarate de ténofovir disoproxil / emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

Place d'ISENTRESS 600 mg :

Le raltégravir (ISENTRESS) est le premier représentant de la classe des INI, disponible pour le traitement de l'infection par le VIH en deux prises par jour. Par rapport aux autres INI actuellement disponibles, 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, en raison de sa barrière génétique au développement de résistance plus élevée. En revanche, l'elvitégravir (en association fixe dans STRIBILD ou GENVOYA), 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 unique quotidienne.

ISENTRESS 600 mg 1 fois par jour permet une simplification thérapeutique par rapport à ISENTRESS 400 mg deux fois par jour chez les patients adultes et les enfants (pesant au moins 40 kg), naïfs de traitement ou virologiquement contrôlés par un traitement initial à base d'ISENTRESS 400 mg.

Dans ces conditions, compte tenue de la barrière génétique à la résistance du raltégravir relativement faible, il faudra 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 au raltégravir ne sont pas pleinement actifs. Une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir.

Par ailleurs, il est préférable de réaliser un dosage de la concentration résiduelle du raltégravir avec cette nouvelle présentation afin de s'assurer qu'elle est au-dessus de la concentration de 45 nmol, considérée comme étant efficace.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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, sous réserve d'une bonne observance du traitement en raison de la faible barrière génétique à la résistance du raltégravir.
- ▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

▮ Intérêt de santé publique

Compte tenu de l'absence de démonstration sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie ou de l'observance, modification de l'organisation des soins), ISENTRESS 600 mg n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle du VIH.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par ISENTRESS 600 mg est important dans l'indication de l'AMM.

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

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

ISENTRESS 600 mg est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations d'ISENTRESS actuellement disponibles.

07.3 Population cible

La population cible d'ISENTRES est constituée par les patients adultes et adolescents (pesant au moins 40 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), naïfs de traitement ou les patients virologiquement contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour.

La population cible pourrait être estimée à environ 15 000 patients naïfs. Cette population pourrait augmenter dans les prochaines années en fonction des efforts de dépistage car elle ne prend pas en compte la proportion, encore élevée (20%), de personnes infectées par le VIH en France qui ignorent leur séropositivité.

Cette estimation ne prend pas en compte les patients prétraités contrôlés par un traitement initial d'ISENTRESS 400 mg deux fois par jour, dépourvus de mutation connue pour être associée à une résistance au raltégravir, qui pourraient bénéficier d'une simplification thérapeutique.

A titre indicatif, selon les données de vente du GERS (CMA ville et hôpital), 2 448 840 unités d'ISENTRESS 400 mg ont été vendues à l'hôpital et 125 179 boîtes d'ISENTRES 400 mg ont été vendues en ville en 2016, ce qui représente un total d'environ 14 000 patients traités par ISENTRESS 400 mg (1cp x2/j) en 2016 (patients naïfs et prétraités).

08 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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