

**SYNTÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

# ISENTRESS (raltégravir), inhibiteur de l'intégrase

## Pas d'avantage clinique démontré chez les patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitements antirétroviraux

### L'essentiel

- ▶ ISENTRESS est désormais indiqué, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes naïfs de traitement.
- ▶ Son efficacité immuno-virologique est non-inférieure à celle de l'efavirenz, avec un profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre d'une trithérapie avec une combinaison fixe de ténofovir et d'emtricitabine.
- ▶ Le risque de sélection de variants résistants est important, car sa barrière génétique au développement de résistance est basse.
- ▶ En conséquence, sa prescription chez les patients naïfs doit être strictement limitée à des situations bien définies, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements.

### Indication préexistante

- ISENTRESS est déjà indiqué en association à d'autres médicaments antirétroviraux dans l'infection par le VIH-1 chez les adultes prétraités. Il conserve l'intérêt reconnu à son utilisation dans cette indication.
- La présente synthèse d'avis ne porte pas sur cette indication.

### Stratégie thérapeutique

- Selon les recommandations nationales sur la prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2010 disponible sur : <<http://www.sante-sports.gouv.fr/dossiers/sante/sida/rapports>>.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**  
**Patients naïfs** – La trithérapie de première ligne reste une association de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) avec un troisième médicament.
  - Les deux INTI de la trithérapie sont préférentiellement des associations fixes ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine.
  - Le troisième médicament est une antiprotéase (IP/r) ou un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI). Le raltégravir n'est pas recommandé de façon préférentielle comme troisième agent (risque important et rapide de sélection de variants résistants, absence de données sur la tolérance au long cours). Il est possible de l'utiliser dans certaines situations, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements.

### Données cliniques

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

- Le non-infériorité du raltegravir par rapport à l'efavirenz, en termes de réponse virologique définie par le pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine de traitement (critère principal), a été démontrée : 86,1 % (241/281) dans le groupe raltegravir versus 81,9 % (230/282) dans le groupe efavirenz (différence : +4,2 [-1,92 ; +10,32]). La réponse immunologique (augmentation médiane du taux de CD4+) a été de 189,1 [173,9 ; 204,3] 10<sup>6</sup> cellules/l dans le groupe raltegravir, versus 163,3 [148,2 ; 178,4] 10<sup>6</sup> cellules/l dans le groupe efavirenz (différence : 25,77 [4,37 ; 47,17]). Cette efficacité virologique et immunologique s'est maintenue à 96 semaines.
- Le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables a été de 3,6 % dans le groupe raltegravir et de 6,7 % dans le groupe efavirenz. Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 1\%$  à < 10 %) chez les patients recevant le raltegravir ont été : rêves anormaux, insomnie ; sensations vertigineuses, vertiges, céphalées ; distension abdominale, douleurs abdominales, diarrhée, flatulences, nausées, vomissements ; rash cutané ; asthénie, fièvre. Des augmentations des CPK de grade 2-4 ont également été rapportées.

## Intérêt du médicament

- Le service médical rendu\* par ISENTRESS est important.
- En raison de l'absence de démonstration de supériorité en terme d'efficacité virologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles et d'une barrière génétique au développement de résistance relativement basse, 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.
- Avis favorable au remboursement en ville et à la prise en charge à l'hôpital.

\* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

\*\* L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

