

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

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)

ISENTRESS, comprimé pelliculé 400 mg

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400938308488)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	raltégravir
Code ATC (2012)	J05AX08 (antiviraux inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Inscription pour les comprimés à croquer à 25 et 100 mg Extension d'indication pour les comprimés à 400 mg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« 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	<p>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.</p>
ASMR	<p><u>Chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs de traitement</u></p> <p>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.</p> <p><u>Chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans prétraités</u></p> <p>La Commission considère que :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. - 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Le raltégravir (ISENTRESS) est un inhibiteur de l'intégrase qui constitue une option thérapeutique de choix pour les patients prétraités en échec de leur traitement antirétroviral et parfois résistants à l'ensemble des classes disponibles. En revanche chez les patients naïfs, en raison de sa faible barrière génétique au développement de résistance (caractérisée par le développement rapide de mutations en cas de réplication virale persistante) et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, son utilisation doit être limitée à un petit nombre de patients pour lesquels l'utilisation des autres médicaments en première ligne n'est pas possible, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements.</p> <p>Aussi, en association à 2 antirétroviraux actifs dont la sensibilité du virus VIH aura été préalablement testée, il constitue comme chez l'adulte, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 <u>chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans</u>.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure centralisée)	AMM initiale : 20 décembre 2007 AMM nouvelle indication : 25 février 2013
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classification ATC (2012)	J J05 J05A J05AX J05AX08	Anti-infectieux généraux à usage systémique antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux raltégravir
---------------------------	--------------------------------------	---

02 CONTEXTE

La spécialité ISENTRESS est actuellement disponible sous forme de comprimé à 400 mg et est indiquée, en association à d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1), chez les patients adultes (naïfs ou prétraités).

Dans le cadre d'une procédure européenne centralisée, les spécialités ISENTRESS ont obtenu une extension d'indication le 25 février 2013 pour le traitement des enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans (naïfs ou prétraités).

Le présent dossier concerne donc une demande :

- de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) pour les comprimés à 400 mg,
- d'inscription de deux nouveaux dosages (comprimés à croquer à 25 et 100 mg)

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1), chez des patients adultes, **adolescents et chez les enfants à partir de 2 ans** ».

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Associé avec d'autres agents antirétroviraux (ARVs) actifs, la posologie recommandée d'ISENTRESS est de 400 mg (un comprimé), 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.

ISENTRESS est également disponible sous la forme de comprimé à croquer pour les 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. ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{1,2}

Chez l'enfant, l'objectif général du traitement antirétroviral est le même que chez l'adulte, c'est-à-dire, la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multiéchec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

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 nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase et les antagonistes du récepteur CCR5 (AMM chez l'adulte uniquement).

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées chez le sujet naïf, en faisant appel à l'un des schémas suivants :

- 2 INTI + 1 IP ;
- 2 INTI + 1 INNTI.

Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection au VIH et d'améliorer la qualité de vie.

Instauration du traitement dans la population pédiatrique (choix préférentiels chez le sujet naïf)

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte.

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). Bien que d'efficacité virologique intrinsèque probablement similaire entre IP et INNTI, la faible barrière génétique des INNTI au développement de résistance dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement chez l'enfant justifie le choix des IP en première ligne. Une combinaison incluant 2 INTI et 1 INNTI doit être réservée aux situations de grande certitude quant à l'adhésion de l'enfant et de sa famille au projet thérapeutique.

Prise en charge de l'échec thérapeutique dans la population pédiatrique

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

¹Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT. Disponible sur www.sante.gouv.fr

² CMIT. Antirétroviraux. In E. PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2012 : pp 82-91

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

➤ **Intérêt et limites du raltégravir**

Le raltégravir est le seul inhibiteur de l'intégrase (INI) commercialisé dans l'indication du traitement par le VIH. Il est actif sur les sur le VIH-1 et VIH-2 et sur les souches résistantes aux 3 classes thérapeutiques les plus utilisés (INTI, INNTI, IP).

Cette molécule garde tout son intérêt comme produit d'association pour les patients résistants aux autres antirétroviraux. En ce qui concerne les patients naïfs, en raison de sa faible barrière génétique au développement de résistance (caractérisée par le développement rapide de mutations en cas de répllication virale persistante) et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immunovirologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, son utilisation doit être limitée à un petit nombre de patients pour lesquels l'utilisation des autres médicaments en première ligne n'est pas possible, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements³.

En raison d'un risque élevé d'émergence de mutations de résistance en cas d'échec virologique, l'association au raltégravir d'au moins 2 antirétroviraux actifs est impérative.

➤ **Couverture du besoin thérapeutique**

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. Il y a encore un besoin important de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

A cet égard, ISENTRESS constitue une nouvelle option thérapeutique à ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant et l'adolescent, en particulier dans les situations d'échec thérapeutique.

³ 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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

ISENTRESS est le seul médicament antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase disposant d'une AMM en pédiatrie.

Autres antirétroviraux utilisés en association dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'enfant et l'adolescent naïfs ou prétraités :

DCI	Spécialité Laboratoire	Forme pharmaceutique	indication
<u>Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) en association à d'autres antirétroviraux</u>			
abacavir	ZIAGEN VIV Healthcare	Comprimé pelliculé (300 mg)	>12 ans et ≥ 14kg
		Solution buvable (20 mg/ml)	> 3 mois - 12 ans ou < 14kg
Didanosine	VIDEX BMS	Comprimé à croquer ou dispersible (25, 50, 100, 150 mg)	> 3 mois et < 6 ans
		Poudre pour solution buvable (2 g)	> 3 mois
		Gélule gastro-résistante (125, 200, 250, 400 mg)	> 6 ans
emtricitabine	EMTRIVA Gilead Sciences	Gélule (200 mg)	> 33 kg
		Solution buvable (10 mg/mL)	> 4 mois
lamivudine	EPIVIR VIV Healthcare	Comprimé pelliculé (150, 300 mg)	> 3 mois
		Solution buvable (10 mg/ mL)	
zidovudine	RETROVIR VIV Healthcare	Comprimé pelliculé (300 mg)	> 3 mois
		Gélule (100, 250 mg)	
		Solution buvable (100 mg/ 10 mL)	> 3 mois - 12 ans
abacavir+lamivudine	KIVEXA VIV Healthcare	Comprimé pelliculé	12 ans et > 40kg
zidovudine+lamivudine	COMBIVIR VIV Healthcare	Comprimé pelliculé	≥ 14kg
<u>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) en association à d'autres antirétroviraux</u>			
efavirenz	SUSTIVA BMS	Gélule (200 mg)	≥ 3 ans et > 13kg
		Comprimé pelliculé (50, 100, 200 mg)	
		Solution buvable (30 mg/mL)	
névirapine	VIRAMUNE Boehringer Ingelheim	Comprimé pelliculé (200 mg)	2 mois
		Solution buvable	

Inhibiteurs de protéase en association à d'autres antirétroviraux			
fosamprenavir	TELZIR VIV Healthcare	Comprimé pelliculé	≥ 6 ans
		Suspension buvable	
lopinavir/ritonavir	KALETRA ABBOTT	Capsule molle (133,33/33.3 mg)	> 2 ans
		Solution buvable (80/20 mg/mL)	
		Comprimé pelliculé (100/25 mg)	> 2 ans et < 40 kg
		Comprimé pelliculé (200/50 mg)	≥ 40 kg
nelfinavir	VIRACEPT Roche	Comprimé pelliculé (250 mg)	≥ 3 ans
		Poudre orale (50 mg/g)	
danuravir	PREZISTA Janssen Cilag	Comprimé pelliculé (75, 150, 300, 600 mg)	≥ 6 ans et ≥ 20kg
tipranavir	APTIVUS Boehringer Ingelheim	Capsule molle (250 mg)	>12 ans
		Solution buvable (100 mg/ml)	≥ 2 ans et ≤ 12 ans
Inhibiteurs de fusion en association à d'autres antirétroviraux			
enfuvirtide	FUZEON Roche	Poudre et solvant pour solution injectable (90 mg/ml)	> 6 ans

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	OUI/NON Si non pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Espagne	En cours	
Royaume-Unis	En cours	
Suisse	En cours	
Italie	En cours	
Allemagne	oui	Pas de restriction
Canada	Oui pour une province En cours pour les autres	Pas de restriction

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande d'inscription, le laboratoire a fourni un dossier clinique comportant une étude pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) réalisée chez des patients pédiatriques en échec thérapeutique : étude IMPAACT [*International Maternal, Pediatric, Adolescent AIDS Clinical Trials* – P1066 (Merck P022)] ayant permis l'extension d'indication du raltégravir à l'ensemble de la population pédiatrique (patients naïfs ou prétraités).

A noter que, conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁴, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale du raltégravir a déjà été démontrée chez l'adulte, l'étude IMPAACT n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'activité antivirale du raltégravir chez l'enfant.

08.1 Efficacité

L'objectif principal de l'étude IMPAACT était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes. L'objectif secondaire était d'évaluer la tolérance et l'efficacité (réponses virologique et immunologique) à 24 et 48 semaines du raltégravir administré à la dose finale déterminée.

Critères d'inclusion, notamment :

- enfants et adolescents infectés par le VIH-1, d'âge > 2 ans et < 19 ans.
- en échec virologique (charge virale > 1000 copies/ml) à au moins un précédent traitement ARV.

Les patients ayant reçu un traitement antérieur avec un autre antirétroviral de la classe des inhibiteurs de l'intégrase ne pouvaient être inclus dans cette étude.

Traitements

Un total de 126 enfants et adolescents a été inclus dans l'étude, répartis en cohortes (I, IIA, IIB, III) selon l'âge de la manière suivante :

Cohortes	Age / Poids	Forme galénique	Nombre de patients inclus N= 126
Cohorte I	12-18 ans	Comprimé pelliculé	N= 71
Cohorte IIA	6-12 ans / > 25kg	Comprimé pelliculé	N= 16
Cohorte IIB	6-12 ans / < 25kg	Comprimé à croquer	N= 18
Cohorte III	2-6 ans	Comprimé à croquer	N= 21

L'étude s'est déroulée en deux étapes séquentielles :

- étape 1 (phase de recherche de dose finale) : évaluation intensive de la pharmacocinétique et de la tolérance à court terme.
- étape 2 : évaluation de la tolérance et de l'efficacité de la dose finale retenue.

Les patients inclus lors des étapes 1 et 2 ont été suivis jusqu'à 48 semaines avec une évaluation de l'efficacité à 24 semaines et à 48 semaines de traitement. Les patients entraient ensuite dans une période de suivi au long court (pendant 4 ans).

⁴guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMEA/CPMP/EWP/633/02)

Critère principal de jugement de l'efficacité : réponse immuno-virologique à 24 et 48 semaines du raltégravir administré à la dose finale déterminée.

- réponse virologique :

- pourcentage de patients ayant une diminution d'au moins 1 log₁₀ de la charge virale ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion, ou ayant une charge virale < 400 copies/mL, à 24 semaines et à 48 semaines, dans la population ayant reçu la dose finale de raltégravir.
- pourcentage de patients avec une charge virale < 50 copies/mL.

- réponse immunologique :

- augmentation du taux de CD4+ par rapport à l'inclusion.

Résultats

Parmi les 126 patients inclus, 96 ont reçu la dose recommandée du raltégravir.

Sur la base des données pharmacocinétiques collectés, les recommandations de posologies adaptées aux différents groupes d'âge ont été établies comme suit :

- chez le sujet âgé de 6 à 18 ans avec un poids > 25 kg : posologie fixe de 400 mg, deux fois par jour.
- chez l'enfant âgé de 2 à 11 ans avec un poids >12 kg : posologie adaptée au poids de 6 mg/kg, sans dépasser 300 mg, deux fois par jour avec le comprimé à croquer.

Résultats d'efficacité en termes de réponse immuno-virologique (population avec dose finale, N= 96)

L'âge moyen des patients était de 13 ans [2 - 18] et 49% était des hommes. A l'inclusion, les patients avaient une charge virale (ARN VIH-1) moyenne de 4,3 [2,7 -6] log₁₀ copies/ml ; dont 60,4% avec une charge virale comprise entre 4 000 et 50 000 copies/mL et seul 8% avait une charge virale > 100 000 copies/ml. Le nombre médian de CD4+ était de 481 [0 – 2361] cellules/mm³ et le pourcentage médian de CD4+ de 23,3% [0 – 44]. La majorité des patients était prétraitée par des IP (83%) ou des INNTI (78%).

A 24 semaines, 71,6% (IC95% [61,4 ; 80,4]) des patients traités à la dose finale (N=96) ont eu une diminution d'au moins 1 log₁₀ de leur charge virale ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou une charge virale < 400 copies/mL. Le pourcentage de patients ayant eu une charge virale ARN < 50 copies/mL a été de 53,7%. La variation moyenne du nombre de CD4+/mm³ a été de +119,0 cellules (soit un gain de +3,8 % par rapport à l'inclusion).

A 48 semaines, le pourcentage de patients traités à la dose finale (N = 96) ayant eu une diminution d'au moins 1 log₁₀ de leur charge virale ARN VIH-1 par rapport à l'inclusion ou ayant eu une charge virale <400 copies/mL a été de 78,9 % (IC95% [69 ; 86,8]) ; et le pourcentage de patients avec une charge virale ARN < 50 copies/mL a été de 56,7%. La variation moyenne du nombre de CD4+/mm a été de +155,7 cellules CD4+/mm³ (soit un gain de +4,6% par rapport à l'inclusion).

Les niveaux d'efficacité comparés à ceux observés dans les principales études réalisées chez l'adulte sont résumés à titre indicatif dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats du raltégravir dans les principales études réalisées chez l'adulte (BENCHMRK^{5,6,7,8}, STARTMRK^{9,10,11}) et chez l'enfant (IMPAACT) sur les critères d'efficacité virologique (Charge Virale < 400 copies / ml) et immunologique (Evolution du taux de CD4+).

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

*TO = traitement de base optimisé

08.2 Tolérance/Effets indésirables

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

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

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

⁵ Ces deux études ont été présentées lors du premier dépôt auprès de la Commission de la Transparence et reprises dans son avis d'inscription ISENTRESS[®] du 2 avril 2008, avec les résultats à 16 et à 24 semaines, et lors de l'actualisation des données d'efficacité et de tolérance à 48 et à 96 semaines évaluée par la Commission de la Transparence dans son avis du 3 novembre 2010

⁶ Ces deux études ont été présentées lors du dépôt auprès de la Commission de la Transparence et reprise dans son avis relatif à l'extension d'indication de ISENTRESS[®] du 3 novembre 2010

⁷ Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008; 359:339–354.

⁸ Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H et al. Long-Term Efficacy and Safety of Raltegravir Combined with Optimized Background Therapy in Treatment- Experienced Patients with Drug-Resistant HIV Infection: Week 96 Results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III Trials. Clinical Infectious Diseases 2010;50:605–12

⁹ Cooper DA, Steigbigel RT, Gatell JM, et al. Subgroup and resistance analyses of raltegravir for resistant HIV-1 infection. NEJM 2008; 359:355–365

¹⁰ Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin, 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 Sep 5;374(9692):796-806

¹¹ Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007;46:125–33.

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

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

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

08.3 Résumé & discussion

Dans la population retenue par l'AMM (enfants de 2 à 18 ans), le raltégravir a été évalué dans une étude non comparative, (IMPAACT) chez 126 enfants et adolescents âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 prétraités mais en échec virologique à au moins un précédent traitement (charge virale > 1000 copies/ml). Les patients pesant plus de 25 kg recevaient la formulation en comprimé à 400 mg et ceux âgés de 2 à 11 ans et pesant plus de 12 kg recevaient la formulation en comprimés à croquer. Le raltégravir était administré avec un traitement de fond optimisé.

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

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

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

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

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

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

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

08.4 Programme d'études

Une étude est également en cours chez les nourrissons âgés de 4 semaines à 6 mois avec une forme granulés pour suspension buvable mieux adaptée. Ses résultats seront soumis en 2014.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le raltégravir (ISENRESS) est un inhibiteur de l'intégrase qui constitue une option thérapeutique de choix pour les patients prétraités en échec de leur traitement antirétroviral et parfois résistants à l'ensemble des classes disponibles. En ce qui concerne les patients naïfs, en raison de sa faible

barrière génétique au développement de résistance (caractérisée par le développement rapide de mutations en cas de réplication virale persistante) et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immuno-virologique par rapport aux alternatives thérapeutiques disponibles, son utilisation doit être limitée à un petit nombre de patients pour lesquels l'utilisation des autres médicaments en première ligne n'est pas possible, notamment chez les patients à haut risque cardiovasculaire ou pour réduire le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients recevant d'autres traitements¹².

Aussi, en association à 2 antirétroviraux actifs dont la sensibilité du virus VIH aura été préalablement testée, il constitue comme chez l'adulte, une option thérapeutique pour le traitement de l'infection par le VIH-1 **chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans.**

010 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

010.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection concernée par ces spécialités entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▶ En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est :
 - important chez l'enfant et l'adolescent prétraités,
 - et mal établi chez l'enfant et l'adolescent naïfs de traitement.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

▶ Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'infection VIH-1 est important. Dans la population correspondant à l'extension d'indication (enfants et adolescents prétraités par des ARV, à partir de l'âge de 2 ans), le fardeau est faible du fait d'un nombre restreint d'enfants concernés par rapport à la population totale des patients atteints par le VIH en France.

La réduction de la morbi-mortalité liée au SIDA correspond à un besoin de santé publique, en particulier chez l'enfant, pour qui les possibilités thérapeutiques restent réduites.

Les données disponibles ne permettent pas de quantifier l'impact supplémentaire d'ISENTRESS par rapport aux alternatives existantes sur la morbi-mortalité des enfants traités. En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas quantifiable. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

La transposabilité des données à la pratique courante est discutable, en particulier du fait du faible effectif d'enfants inclus dans l'étude de phase II et de l'hétérogénéité de leur profil.

En conclusion, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour le raltégravir (ISENTRESS), dans cette indication.

En conséquence, 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 adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs ou prétraités, sur la base des données cliniques disponibles chez l'adulte.

¹²Cf 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

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 des spécialités :

- ISENTRESS comprimés à croquer 25 mg, 100 mg dans les indications et aux posologies de l'AMM,
- ISENTRESS comprimé pelliculé 400 mg, dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement : 100 %

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans naïfs de traitement

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.

Chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans prétraités

La Commission considère que :

- 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.
- 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.

010.3 Population cible

La population cible d'ISENTRESS, dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants et aux adolescents infectés par VIH-1, âgés de 2 à 18 ans, naïfs ou prétraités (patients en échec virologique).

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace¹.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française¹³, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser le nombre d'enfants et adolescents prétraités, en échec virologique, susceptibles de recevoir ISENTRESS.

En pratique le nombre d'enfants et adolescents susceptibles de recevoir un traitement par ISENTRESS sera vraisemblablement plus restreint compte tenu du pourcentage assez faible de patients qui seraient plus particulièrement éligibles pour ce traitement (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 IN, un INN et à plus d'un IP et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule).

En Conclusion :

Chez l'enfant et l'adolescent, la population cible d'ISENTRESS pourrait être estimée à moins de 500 patients.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnements :** Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> .