



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

17 avril 2019

*raltégravir*

**ISENTRESS 400 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400938308488)

**ISENTRESS 25 mg, comprimé à croquer**

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400926992408)

**ISENTRESS 100 mg, comprimé à croquer sécable**

Flacon de 60 comprimés (CIP : 3400926992576)

**ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable**

B/ 60 sachets avec 2 seringues doseuses (CIP : 34009 279 463 6 3)

**ISENTRESS 600 mg, comprimé pelliculé**

B/60 (CIP : 34009 301 040 0 2)

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	<b>J05AX08 (antirétroviral inhibiteur de l'intégrase)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« ISENTRESS® est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (voir rubriques 4.2, 4.4, 5.1 et 5.2 du RCP). »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	AMM initiale (Procédure centralisée) : <ul style="list-style-type: none"><li>- ISENTRESS 400 mg : 20 décembre 2007</li><li>- ISENTRESS 25 mg et 100 mg, comprimés à croquer : 25/02/2013</li><li>- ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable : 22/08/2014</li><li>- ISENTRESS 600 mg, comprimés : 13/07/2017</li></ul>
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2017 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Autres antiviraux J05AX08 raltégravir

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du date 04/11/2013.

Renouvellement conjoint des présentations :

- ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable, B/ 60 sachets avec 2 seringues doseuses (CIP : 34009 279 463 6 3) inscrite le 31/05/2016 (JO du 31/05/2016)
- ISENTRESS 600 mg, comprimé pelliculé, B/60 (CIP : 34009 301 040 0 2) inscrite le 13/03/2018 (JO du 13/03/2018)

Le raltégravir (ISENTRESS) est le premier représentant des antirétroviraux 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, en deux prises par jour.

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).

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 22 octobre 2014, la Commission a considéré que le SMR d'ISENTRESS restait important dans les indications de l'AMM.

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.

En 2017, une AMM a été attribuée à une nouvelle présentation 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 (avis de la CT du 6 décembre 2017). 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'ISENRESS 400 mg.

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

Par ailleurs, l'AMM en pédiatrie a été étendue le 23 mars 2018 aux nourrissons **de moins de 4 semaines**, permettant d'étendre la prise en charge à l'ensemble de la population, avec la mise à disposition d'une nouvelle présentation adaptée à cette population. **Cette variation de RCP fera l'objet d'un avis distinct.** Elle ne modifie pas sensiblement la population cible d'ISENRESS en pédiatrie déjà restreinte en France.

Le présent dossier concerne la demande de renouvellement d'inscription sur la liste Sécurité Sociale.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« ISENRESS® est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (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 adultes

Les nouvelles données cliniques reposent essentiellement sur :

- L'essai ACTG 5257 (étude de phase III)<sup>1</sup> chez des patients naïfs, randomisé, ouvert, ayant montré une équivalence (marge d'équivalence : IC 97,5% de la différence entre -10% et +10%) entre raltégravir (400 mg 2 fois par jour), atazanavir/ritonavir (300/100 mg 1 fois par jour) et darunavir/ritonavir (800/100 mg 1 fois par jour) en termes d'efficacité virologique.
- Une analyse post-hoc de l'essai STARTMRK sur la restauration immunitaire<sup>2</sup>.
- L'essai ANRS 12 180 reflète TB (essai de phase II)<sup>3</sup>, non comparatif, réalisé chez des patients co-infectés VIH et ayant une tuberculose,

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de la Commission sur le profil d'efficacité du raltégravir.

---

<sup>1</sup> Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, Ofotokun I, Na LH, Godfrey C, et al. Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial. *Annals of internal medicine*. 2014;161(7):461-71.

<sup>2</sup> Serrano-Villar S, Zhou Y, Rodgers AJ, Moreno S. Different impact of raltegravir versus efavirenz on CD4/CD8 ratio recovery in HIV-infected patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2017;72(1):235-9.

<sup>3</sup> Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2014;14(6):459-67.

## 04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Les données présentées par le laboratoire, issues des études cliniques<sup>4,5,6,7,8</sup> et des études observationnelles<sup>9,10,11,12,13,14</sup> ; ainsi que les données de pharmacovigilance (notamment PSUR couvrant la période du 27 mars 2017 au 26 septembre 2017), 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.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

► Risques identifiés ou potentiels suivis dans le PGR européen associé à l'AMM d'ISENTRESS :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Syndrome inflammatoire de la reconstitution immunitaire</li><li>• Développement de résistances</li><li>• Interactions médicamenteuses :<ul style="list-style-type: none"><li>- Rifampicine</li><li>- Inducteurs puissants UGT1A1</li><li>- Anti-acides contenant des cations métalliques</li></ul></li><li>• Etendue de la variabilité pharmacocinétique et impact, le cas échéant, sur la pharmacodynamie</li><li>• Eruptions cutanées graves</li><li>• Augmentation des créatinines phosphokinases avec manifestations cliniques : myopathies, rhabdomyolyses</li></ul>
--------------------------------------	---

<sup>4</sup> Ofotokun I, Na LH, Landovitz RJ, Ribaud HJ, McComsey GA, Godfrey C, et al. Comparison of the metabolic effects of ritonavir-boosted darunavir or atazanavir versus raltegravir, and the impact of ritonavir plasma exposure: ACTG 5257. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60(12):1842-51.

<sup>5</sup> Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaud HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. The Journal of infectious diseases. 2015;212(8):1241-9.

<sup>6</sup> Brown TT, Moser C, Currier JS, Ribaud HJ, Rothenberg J, Kelesidis T, et al. Changes in Bone Mineral Density After Initiation of Antiretroviral Treatment With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine Plus Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, or Raltegravir. The Journal of infectious diseases. 2015;212(8):1241-9.

<sup>7</sup> Silva EF, Charreau I, Gourmel B, Mourah S, Kalidi I, Guillon B, et al. Decreases in inflammatory and coagulation biomarkers levels in HIV-infected patients switching from enfuvirtide to raltegravir: ANRS 138 substudy. The Journal of infectious diseases. 2013;208(6):892-7.

<sup>8</sup> Macias J, Mancebo M, Merino D, Tellez F, Montes-Ramirez ML, Pulido F, et al. Changes in Liver Steatosis After Switching From Efavirenz to Raltegravir Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;65(6):1012-9.

<sup>9</sup> Haggblom A, Lindback S, Gisslen M, Flamholz L, Hejdeman B, Palmberg A, et al. HIV drug therapy duration; a Swedish real world nationwide cohort study on InfCareHIV 2009-2014. PloS one. 2017;12(2):e0171227.

<sup>10</sup> Elzi L, Erb S, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. AIDS (London, England). 2017;31(13):1853-8.

<sup>11</sup> Hoffmann C, Welz T, Sabranski M, Kolb M, Wolf E, Stellbrink HJ, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients. HIV medicine. 2017;18(1):56-63.

<sup>12</sup> Penafiel J, de Lazzari E, Padilla M, Rojas J, Gonzalez-Cordon A, Blanco JL, et al. Tolerability of integrase inhibitors in a real-life setting. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2017;72(6):1752-9.

<sup>13</sup> Madeddu G, De Socio GV, Ricci E, Quirino T, Orofino G, Carenzi L, et al. Muscle symptoms and creatine phosphokinase elevations in patients receiving raltegravir in clinical practice: Results from the SCOLTA project long-term surveillance. International journal of antimicrobial agents. 2015;45(3):289-94.

<sup>14</sup> Lepik KJ, Yip B, Ulloa AC, Wang L, Toy J, Akagi L, et al. Adverse drug reactions to integrase strand transfer inhibitors. AIDS (London, England). 2018;32(7):903-12.

<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumeurs malignes</li> <li>• Augmentation des enzymes hépatiques</li> <li>• Dépression, idées suicidaires, comportements suicidaires</li> <li>• Erreurs médicamenteuses liées à <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des substitutions potentielles de la formulation pédiatrique à la formulation 400 mg (ces deux formulations ne sont pas bioéquivalentes)</li> <li>- Substitution d'un comprimé par un autre</li> </ul> </li> </ul> <p>Erreur potentielle de dose chez les nouveaux nés</p>
<b>Manque d'information</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolérance de raltégravir 1 200 mg (2 comprimés de 600 mg) chez la femme enceinte</li> <li>• Tolérance pendant l'allaitement</li> <li>• Tolérance chez le prématuré (&lt;37 semaines de gestation), ou chez le nouveau-né ayant un faible poids (&lt;2 000 grammes)</li> <li>• Tolérance chez les personnes âgées</li> <li>• Tolérance chez les patients insuffisants hépatiques sévères</li> </ul>

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel été 2018), le nombre de prescriptions des spécialités ISENTRESS est estimé à 10 434.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

### 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 compte<sup>15,16,17</sup>.

Depuis les dernières évaluations par la Commission (22 octobre 2014, 18 novembre 2015 et 6 décembre 2017), la place d'ISENTRESS dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Le raltégravir conserve sa place dans la prise en charge de l'infection par le VIH. Compte tenu de sa barrière génétique à la résistance 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.

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. Cependant, 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.

**Chez l'enfant de moins de 2 ans**, les données concernant l'utilisation d'ISENTRESS sous forme de granulés pour suspension buvable sont actuellement très limitées. Pour ce groupe d'enfants, le raltégravir peut être considérée comme une option thérapeutique dans des circonstances

<sup>15</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Initiation d'un premier traitement antirétroviral – sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Avril 2018

<sup>16</sup> Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts- Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH – sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Février 2018

<sup>17</sup> Saag MS et al., Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults – 2018 Recommendations of the international antihiv society-USA panel, JAMA.2018; 320 (4) : 379-396

spéciales, en particulier comme produit d'association pour les patients multirésistants dont la sensibilité du virus VIH au raltégravir aura été préalablement testée.

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

**Chez la femme enceinte**, la Commission rappelle que compte tenu des données récentes de risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1er trimestre de la grossesse, et en l'attente de données complémentaires, les précautions (information et prescription d'une contraception) concernant les femmes en âge de procréer doivent être rappelées. Un effet classe ne pouvant être exclu, lorsque la prescription d'un inhibiteur de l'intégrase (incluant raltégravir) est souhaitable pour une femme en âge de procréer et dans l'attente de données complémentaires, celle-ci doit être informée du risque potentiel de malformation du tube neural. Il est également nécessaire de prescrire une méthode contraceptive efficace à ces femmes.

**La Commission rappelle que le profil pharmacocinétique différent ne permet pas de remplacer les granulés par les comprimés.**

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents (22 octobre 2014, 18 novembre 2015 et 6 décembre 2017) 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.
- ▮ Ces spécialités visent 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.
- ▮ Ces spécialités entrent 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 reste important dans l'indication de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable au maintien de 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 %**

### 05.2 Recommandations de la Commission

#### ▮ Conditionnements

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