

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2019

raltégravir

ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable

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

Laboratoire MSD FRANCE

Code ATC	J05AX08 (antirétroviral inhibiteur de l'intégrase)
Motif de l'examen	Inscription (nouvelle forme pharmaceutique adaptée à la l'extension d'indication dès la naissance jusqu'à 4 semaines)
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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) <u>dès la naissance jusqu'à 4 semaines</u>¹. »

¹ Cette indication correspond à la demande de prise en charge du laboratoire, elle est plus restreinte que l'indication d'AMM.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 18/10/2017 Extension chez les adolescents et enfants à partir de 2 ans : 25/02/2013 Extension chez les nourrissons à partir de 4 semaines : 22/08/2014 Extension d'indication dès la naissance jusqu'à 4 semaines : 23/03/2018
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

02 CONTEXTE

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 sécable 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.

Le raltégravir a obtenu en février 2013 une extension d'indication dans le traitement des enfants et adolescents à partir de l'âge de 2 ans, avec la mise à disposition de deux nouvelles présentations en comprimés à croquer adaptées à l'usage pédiatrique. La Commission avait considéré une amélioration du service médical rendu de niveau III dans la population des enfants prétraités et de niveau V chez les patients naïfs, comme chez les adultes (avis de la Commission du 6/11/2013)².

L'AMM en pédiatrie a été étendue le 22/08/2014, 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. La Commission avait considéré que le service médical rendu par ISENTRESS, granulés pour suspension buvable, était important dans l'indication de l'AMM uniquement chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association (avis de la Commission du 18/11/2015)³.

L'AMM en pédiatrie d'ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable a été étendue le 23/03/2018, aux nourrissons dès la naissance. Cette présentation est adaptée à l'utilisation du raltégravir dès la naissance, chez les enfants et nourrissons **de moins de 4 semaines, pesant de 3 à 25 kg**. Ce présent avis concerne cette modification de RCP.

La demande repose essentiellement sur les données de pharmacocinétiques issues d'étude de phase I, multicentrique, ouvert, non comparatif. Cette modification n'est pas de nature à modifier l'avis précédent de la Commission sur ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable.

Les recommandations américaines sur le traitement des nourrissons infectés par le VIH-1⁴ prennent en compte l'utilisation d'ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable dès la naissance.

² Avis de la Commission de la transparence du 6/11/2013 relatif aux spécialités ISENTRESS, comprimés à croquer 25 mg et 100 mg.

³ Avis de la Commission de la transparence du 18/11/2015 relatif à la spécialité ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable.

⁴ Brief What's New in the Guidelines Perinatal [Internet]. AIDSinfo. Disponible sur: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/brief-html/3/perinatal/224/whats-new-in-the-guidelines>.

Cette extension de population pédiatrique ne modifie pas sensiblement la population cible dans la mesure où l'AMM d'ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable était déjà restreinte en pédiatrie, chez les nourrissons à partir de 4 semaines.

A noter que pour les patients pesant entre 11 et 20 kg, cette présentation est un complément de gamme des autres présentations disponibles sous la forme de comprimés à croquer (à 25 et 100 mg) pour les enfants de 2 à 11 ans.

Une attention particulière doit être accordée aux instructions d'utilisation (adaptation des posologies en fonction du poids) afin de minimiser le risque d'exposition sous-optimale et de développement de résistance en raison de la faible barrière génétique du raltégravir, la posologie recommandée étant chez les nouveau-nés à terme :

- de la naissance à 1 semaine : une dose une fois par jour (les posologies recommandées sont basées sur une dose d'environ 1,5 mg/kg/dose) ;
- de 1 à 4 semaines : une dose deux fois par jour (les posologies recommandées sont basées sur une dose d'environ 3 mg/kg/dose).

L'utilisation d'ISENTRESS n'est pas recommandée chez les nouveau-nés prématurés (cf. rubrique 4.2 du RCP).

La demande de renouvellement d'inscription de l'ensemble de la gamme ISENTRESS déjà remboursable fait l'objet d'un avis distinct.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

03.1 Service Médical Rendu

La Commission considère que le service médical rendu par ISENTRESS 100 mg, granulés pour suspension buvable est important dans l'indication de l'AMM, uniquement chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM uniquement chez les enfants en impasse thérapeutique et en l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule et à au moins deux autres ARV pouvant être utilisés en association.

03.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.