

SYNTHESE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

TIVICAY (dolutégravir), inhibiteur de l'intégrase

Progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 en l'absence de résistance aux inhibiteurs d'intégrase au même titre que chez l'adulte et l'adolescent.

Intérêt clinique insuffisant chez les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 en présence de résistance aux inhibiteurs d'intégrase.

L'essentiel

- ▶ TIVICAY a une AMM en association à d'autres antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH chez les enfants à partir de 6 ans.
- ▶ C'est une option thérapeutique de 1^e ou de 2^e intention, en alternative aux inhibiteurs de protéase (IP), chez les enfants et adolescents infectés par le VIH-1 sans résistance aux produits de la classe des inhibiteurs d'intégrase.
- ▶ Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique.
- ▶ Une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.

Indications préexistantes*

TIVICAY a déjà l'AMM chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.

Stratégie thérapeutique

- Les trithérapies comprenant 2 inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) et 1 inhibiteur du protéasome en association au ritonavir (IP/r : darunavir/r, atazanavir/r ou lopinavir/r) sont privilégiées chez l'enfant
- Le dolutégravir fait partie des options préférentielles de 1^e ligne, chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI.
- **Place du médicament dans la stratégie thérapeutique**
- Chez les enfants (âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) infectés par le VIH-1 en l'absence de résistance à la classe des INI, TIVICAY est une option de 1^e ou de 2^e intention, en alternative aux IP, en raison de son importante efficacité immuno-virologique, de sa barrière génétique à la résistance élevée, de son profil de tolérance favorable et de sa maniabilité (une prise sans contrainte alimentaire).
- Chez les enfants et adolescents en présence de résistance à la classe des INI, TIVICAY n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Données cliniques

- L'efficacité et la tolérance du dolutégravir sont fondées sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative dont la population comportait 23 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans. Ils étaient précédemment traités par un antirétroviral pendant une durée médiane de 6 ans, mais naïfs de tout traitement

* Cette synthèse ne porte pas sur cette indication.

par inhibiteurs d'intégrase. Le dolutégravir a été associé à un traitement de fond optimisé constitué d'au moins 1 médicament actif.

- L'objectif principal était de sélectionner la dose de dolutégravir à utiliser en pédiatrie pour atteindre une exposition au dolutégravir similaire à celle obtenue chez les adultes naïfs d'antirétroviraux avec du dolutégravir 50 mg 1 fois/j et de déterminer la tolérance du dolutégravir en pédiatrie à 24 et 48 semaines. L'efficacité virologique (réduction de la charge virale ARN VIH-1) et immunologique (augmentation des CD4+) ont été évaluées comme critères de jugement secondaires.
- A l'inclusion, la charge virale médiane était de 5,0 log₁₀ copies/mL [2,9 – 7,0]. Le nombre médian de cellules CD4+ était de 645 cellules/mm³.
- La réponse virologique (charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL) observée chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans (61% à 24 semaines) a été inférieure à celle décrite dans la cohorte de patients âgés de 12 ans à 18 ans de cette même étude (70% à 24 semaine et 61% à 48 semaines) et chez les adultes prétraités dans l'étude SAILING (79% à 24 semaines et 71% à 48 semaines). En revanche, l'augmentation médiane des CD4+ (+209 cellules CD4+/mm³ soit un gain de +8%) a semblé plus élevée dans ce sous-groupe par rapport à la cohorte de patients plus âgés (12 à 18 ans).
- Le profil de tolérance dans la population pédiatrique est similaire à celui observé chez l'adulte et aucun nouveau signal n'a été identifié dans cette étude par rapport au profil de tolérance connu du dolutégravir.
- Ces données sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité clinique et la tolérance dans la population pédiatrique selon la tranche d'âge. On ne dispose d'aucune donnée clinique chez les enfants et adolescents naïfs de traitement, ou comparative à d'autres antirétroviraux.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par TIVICAY est :
 - **Important** dans le traitement des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 **en l'absence de résistance** à la classe des inhibiteurs d'intégrase.
 - **Insuffisant** pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 **en présence de résistance** à la classe des inhibiteurs d'intégrase, en l'absence de données permettant d'établir un schéma posologique dans ces situations cliniques.
- TIVICAY apporte une amélioration du service médical rendu** mineure (ASMR IV) dans la prise en charge des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, au même titre que chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.
- Avis concernant le remboursement en pharmacie de ville et à la prise en charge à l'hôpital :
 - **favorable**, dans le traitement des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 **en l'absence de résistance** à la classe des inhibiteurs d'intégrase et aux posologies de l'AMM.
 - **défavorable**, chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 **en présence de résistance** à la classe des inhibiteurs d'intégrase.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Ce document a été élaboré sur la base de l'avis de la Commission de la transparence du 11 octobre 2017 (CT-16237&16238) disponible sur www.has-sante.fr

* 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 collectivité.

** 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 »