



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

7 JUILLET 2021

dolutégravir
TIVICAY 5 mg, comprimé dispersible

Nouvelle indication
et
Mise à disposition d'une nouvelle présentation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans l'extension d'indication au traitement **des enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg** infectés par le VIH-1 **sans résistance** à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

Avis défavorable au remboursement pour une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, en l'absence de données permettant d'établir un schéma posologique dans ces situations.

Avis favorable au remboursement de la nouvelle présentation TIVICAY (dolutégravir) 5 mg comprimé dispersible chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans dans les mêmes conditions que les présentations déjà inscrites.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge des enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins de 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne. Elles comprennent 2 inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un troisième agent (1 inhibiteur de protéase [IP], 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de l'intégrase [INI]).

Le traitement de première intention chez les enfants naïfs de traitement privilégie de plus en plus les INI ou les IP boostés avec 2 INTI comme schémas thérapeutiques préférés à partir de 2 semaines.

Place du médicament

Considérant :

- les données disponibles chez l'adulte et les données limitées chez l'enfant,
- l'importante efficacité immuno-virologique du dolutégravir et sa barrière génétique à la résistance élevée ainsi que,
- son profil de tolérance favorable et sa maniabilité (une prise sans contrainte alimentaire),

la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir) constitue une option thérapeutique de première ou deuxième intention, en alternative aux IP chez les enfants (âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg) infectés par le virus VIH-1 **sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase**. Il doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique. Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.

En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour établir un schéma posologique pour l'utilisation du dolutégravir dans la population pédiatrique (cf. RCP). TIVICAY (dolutégravir) n'a donc pas de place dans cette situation chez l'enfant et l'adolescent.

► **Recommandations particulières**

La Commission souligne que l'utilisation du dolutégravir dès le premier mois de vie est une avancée significative dans le traitement optimal du VIH. Elle regrette que la plupart des antirétroviraux soient réservés aux enfants à partir de 6 ans ou à partir de 2 ans pour certains, alors qu'actuellement l'infection à VIH chez l'enfant est la conséquence d'une transmission au cours de la grossesse et qu'un traitement antirétroviral doit être discuté dès la naissance.

| | |
|---------------------------------------|---|
| Motif de l'examen | Extension Inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique |
| Indication concernée | TIVICAY (dolutégravir) est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg. |
| SMR | <p>► Chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg (extension d'indication)</p> <p>IMPORTANT dans l'extension d'indication au traitement des enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.</p> <p>INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, en l'absence de données permettant d'établir un schéma posologique dans ces situations.</p> <p>► Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)</p> <p>La mise à disposition de cette nouvelle présentation n'est pas de nature à modifier l'appréciation du niveau de SMR (IMPORTANT) par rapport aux présentations déjà inscrites chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans.</p> |
| ASMR | <p>► Chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg (extension d'indication)</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité immunovirologique importante avec une barrière génétique au développement de résistance élevée, - des données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans, - de la rareté de ses interactions médicamenteuses, - de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire), - de la rareté des options thérapeutiques anti-VIH chez les enfants au cours de leur première année de vie, options constituées de molécules anciennes dont la plupart ne sont que peu ou pas utilisées chez l'adulte, pouvant être mal tolérées et avec un risque accru de développement de résistance ce qui limite le choix des options ultérieures, <p>la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir) 5 mg comprimé dispersible, en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prise en charge des enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins de 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.</p> <p>► Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)</p> <p>Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés pelliculés dosés à 10, 25 et 50 mg de dolutégravir déjà inscrites. Cette présentation peut être utilisée chez les sujets ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés.</p> |
| ISP | TIVICAY (dolutégravir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>Considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les données disponibles chez l'adulte et les données limitées chez l'enfant, - l'importante efficacité immunovirologique du dolutégravir et sa barrière génétique à la résistance élevée ainsi que, - son profil de tolérance favorable et sa maniabilité (une prise sans contrainte alimentaire), |

| | |
|-------------------------|---|
| | <p>la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir) constitue une option thérapeutique de première ou deuxième intention, en alternative aux IP chez les enfants (âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique. Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.</p> <p>En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour établir un schéma posologique pour l'utilisation du dolutégravir dans la population pédiatrique (cf. RCP). TIVICAY (dolutégravir) n'a donc pas de place dans cette situation chez l'enfant et l'adolescent.</p> |
| Population cible | 10 à 20 nouveaux cas par an. |
| Recommandations | <ul style="list-style-type: none"> ▶ Demandes de données La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative <i>versus</i> autres traitements standards (étude ODYSSEY). ▶ Autres demandes La Commission souligne que l'utilisation du dolutégravir dès le premier mois de vie est une avancée significative dans le traitement optimal du VIH. Elle regrette que la plupart des antirétroviraux soient réservés aux enfants à partir de 6 ans ou à partir de 2 ans pour certains, alors qu'actuellement l'infection à VIH chez l'enfant est la conséquence d'une transmission au cours de la grossesse et qu'un traitement antirétroviral doit être discuté dès la naissance. |

Il s'agit de l'évaluation de deux demandes :

- l'inscription de la spécialité TIVICAY (dolutégravir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans **l'extension d'indication pédiatrique** : « TIVICAY est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et **les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg** » et;
- l'inscription d'une nouvelle présentation adaptée à l'usage pédiatrique.

Le dolutégravir est un antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs de l'intégrase (INI). Il empêche la multiplication du virus en inhibant l'enzyme intégrase qui permet l'intégration de l'ADN proviral à l'ADN cellulaire. C'est la classe la plus récente des ARV et comporte actuellement quatre autres représentants : le raltégravir, premier INI mis sur le marché qui dispose d'une AMM chez l'adulte et l'enfant ; suivi par l'elvitégravir qui est indiqué uniquement chez l'adulte ; plus récemment le bictégravir et le cabotégravir qui disposent d'une AMM uniquement chez le patient adulte naïf ou virologiquement contrôlé sans antécédent d'échecs ou de résistances. Par rapport aux premiers représentants de la classe (raltégravir et elvitégravir), le dolutégravir a l'avantage d'avoir une barrière génétique plus élevée et conserve une activité sur certaines souches résistantes aux autres INI. Par ailleurs, le dolutégravir a l'avantage de ne pas nécessiter l'adjonction d'un potentialisateur pharmacologique contrairement à l'elvitégravir et aux inhibiteurs de protéase. Il représente à ce jour, une option préférentielle dans la stratégie de prise en charge de l'adulte et l'enfant quel que soit le stade de l'infection selon les recommandations nationales et internationales. Les deux derniers INI (bictégravir et cabotégravir) n'ont pas démontré d'avantage clinique par rapport au dolutégravir.

TIVICAY (dolutégravir) est actuellement disponible sous forme de comprimé pelliculé dosé à 10 mg, 25 mg et 50 mg.

Dans son avis du 28 mai 2014 relatif à la demande d'inscription, la Commission de la Transparence a considéré que le Service Médical Rendu (SMR) par TIVICAY (dolutégravir) était **important** chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans naïfs et prétraités et que l'Amélioration du Service Médical Rendu était mineure (**ASMR IV**), en association à d'autres antirétroviraux, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) et était modérée (**ASMR III**), en association à un traitement de fond optimisé chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir¹.

Dans le cadre de sa demande d'extension chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans atteints d'une infection par le VIH, la Commission de la Transparence a considéré que le SMR par TIVICAY (dolutégravir) était **important** chez les patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase et **insuffisant** chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, et que l'ASMR était mineure (**ASMR IV**), en association à d'autres antirétroviraux, chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase².

Le 11 janvier 2021, TIVICAY (dolutégravir) a obtenu une nouvelle extension d'indication pédiatrique chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg, objet du présent avis.

De plus, le présent avis concerne aussi la demande d'inscription sécurité sociale et collectivités d'une nouvelle présentation de TIVICAY (dolutégravir) sous forme de comprimé dispersible dosé à 5 mg, adaptée à la population pédiatrique dans l'indication de l'AMM.

¹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 28 mai 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase

² Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 11 octobre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801228/fr/tivicay-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase

02 INDICATION

« TIVICAY est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et **les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg.** »

03 POSOLOGIE

« TIVICAY doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie
Adultes

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La posologie recommandée de dolutégravir est de 30 mg (six comprimés dispersibles de 5 mg) une fois par jour par voie orale.

Le dolutégravir doit être administré deux fois par jour dans cette population en cas de prise concomitante avec certains médicaments (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir rubrique 4.5 du RCP.

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase (confirmée ou cliniquement suspectée)

La posologie recommandée de dolutégravir est de 30 mg (six comprimés dispersibles de 5 mg) deux fois par jour.

D'après une modélisation, en cas de résistance documentée incluant une mutation Q148 avec au moins 2 mutations secondaires au niveau G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, une augmentation de posologie peut être envisagée chez des patients ayant un nombre limité d'options thérapeutiques (moins de 2 médicaments actifs) en raison de résistances aux différentes classes (voir rubrique 5.2 du RCP).

La décision d'utiliser dolutégravir chez ces patients est basée sur le profil de résistance aux inhibiteurs d'intégrase (voir rubrique 5.1 du RCP).

Adolescents, enfants et nourrissons âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg

Patients infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

La posologie recommandée de dolutégravir est déterminée en fonction du poids et de l'âge (voir Tableau 1 et rubrique 5.2 du RCP).

Tableau 1 : Recommandations posologiques en pédiatrie pour les comprimés dispersibles

| Poids corporel (kg) | Dose |
|---------------------|-------------------------|
| de 3 à moins de 6 | 5 mg une fois par jour |
| de 6 à moins de 10 | |
| < 6 mois | 10 mg une fois par jour |
| ≥ 6 mois | 15 mg une fois par jour |
| de 10 à moins de 14 | 20 mg une fois par jour |
| de 14 à moins de 20 | 25 mg une fois par jour |
| 20 ou plus | 30 mg une fois par jour |

En tant qu'alternative et selon les préférences, la dose peut être divisée équitablement en 2 doses, avec une dose prise le matin et une dose prise le soir (voir Tableau 2 et rubrique 5.2 du RCP).

Tableau 2 : Recommandations posologiques alternatives en pédiatrie pour les comprimés dispersibles

| Poids corporel (kg) | Dose |
|---------------------|--------------------------|
| de 3 à moins de 6 | --- |
| de 6 à moins de 10 | |
| < 6 mois | 5 mg deux fois par jour |
| ≥ 6 mois | 10 mg deux fois par jour |
| de 10 à moins de 14 | 10 mg deux fois par jour |
| de 14 à moins de 20 | 15 mg deux fois par jour |
| 20 ou plus | 15 mg deux fois par jour |

Patients infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase

Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents, les enfants et les nourrissons résistants aux inhibiteurs d'intégrase.

Comprimés pelliculés

Tivicay est disponible sous forme de comprimés dispersibles pour les patients âgés de 4 semaines et plus et pesant au moins 3 kg, ou pour les patients pour lesquels les comprimés pelliculés ne sont pas appropriés. Tivicay est disponible sous forme de comprimés pelliculés pour les patients âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 14 kg. Les patients peuvent changer de formulation entre les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés. Cependant, la biodisponibilité des comprimés dispersibles et des comprimés pelliculés n'est pas comparable ; ils ne sont donc pas interchangeables, sur une base de milligramme à milligramme (voir rubrique 5.2 du RCP). Par exemple, la dose adulte recommandée pour les comprimés dispersibles est de 30 mg contre 50 mg pour les comprimés pelliculés. Les patients qui changent de formulation entre les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés doivent suivre les recommandations posologiques spécifiques à la formulation.

Omission de doses

En cas d'oubli d'une dose de TIVICAY, le patient doit prendre TIVICAY dès que possible s'il reste plus de 4 heures avant la dose suivante. S'il reste moins de 4 heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise et le patient doit simplement poursuivre son traitement habituel.

Sujets âgés

Les données concernant l'utilisation de dolutégravir chez les patients âgés de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (ClCr < 30 mL/min, non dialysés). Il n'y a pas de données disponibles chez les sujets dialysés, cependant, aucune différence pharmacocinétique n'est attendue dans cette population (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh grade A ou B). Il n'y a pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh grade C) ; le dolutégravir doit par conséquent être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité du dolutégravir chez les enfants âgés de moins de 4 semaines ou pesant moins de 3 kg n'ont pas encore été établies. Les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents, les enfants et les nourrissons

résistants aux inhibiteurs d'intégrase. Les informations actuellement disponibles sont présentées aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 du RCP mais aucune posologie ne peut être préconisée.

Mode d'administration

Voie orale.

TIVICAY peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). En présence d'une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, TIVICAY doit être préférentiellement pris avec de la nourriture pour augmenter l'exposition (en particulier chez les patients porteurs de mutations Q148) (voir rubrique 5.2 du RCP). Les comprimés dispersibles peuvent être dispersés dans l'eau potable ou avalés entiers avec de l'eau potable.

Lorsqu'ils sont dispersés, la quantité d'eau dépendra du nombre de comprimés prescrits. Le(s) comprimé(s) doit(vent) être entièrement dispersé(s) avant d'être avalé(s). Cependant, les comprimés ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. La dose de médicament doit être administrée dans les 30 minutes suivant la préparation. Si la dose a été préparée depuis plus de 30 minutes, la dose doit être éliminée et une nouvelle dose doit être préparée. Des instructions détaillées pour la dispersion du comprimé sont fournies dans la notice (voir les instructions d'utilisation étape par étape).

Si les comprimés sont avalés en entiers, les patients ne doivent pas avaler plus d'un comprimé à la fois afin de réduire le risque d'étouffement. »

04 BESOIN MEDICAL^{3,4}

L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.

L'objectif d'un traitement antirétroviral (ARV), quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. En effet, la mortalité due au VIH/SIDA a chuté de 51 % au cours des 20 dernières années, passant de la 8^{ème} cause de mortalité en 2000 à la 19^{ème} cause en 2019⁵.

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 nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI), les inhibiteurs d'entrée (antagonistes du récepteur CCR5 et inhibiteur d'attachement au lymphocyte T CD4).

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques recommandés en première ligne comprennent une trithérapie avec 3 agents hautement actifs associant de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI) ou une bithérapie à base de dolutégravir + lamivudine (DOVATO)⁶.

► Population pédiatrique

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.

³ Prise 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

⁴ Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH (février 2018). Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/02/experts-vih_pediatrie.pdf

⁵ OMS. Les 10 principales causes de mortalité. 9 décembre 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Consulté le 12/05/2021].

⁶ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 10.1. Octobre 2020.

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

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

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte).

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.

Concernant les INI, la faible barrière génétique du raltégravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'observance thérapeutique chez l'enfant. Compte tenu de sa simplicité de schéma posologique (une prise par jour) et de sa barrière génétique plus élevée, le dolutégravir, disposant désormais d'une AMM à partir de 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg, peut être utilisé en première ligne⁷.

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.

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.

Le nouveau traitement doit associer de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- **le dolutégravir** qui reste généralement actif, avec un doublement de la dose journalière (50 mg x2/j chez l'adulte), en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'élvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- le maraviroc, si absence de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.

Couverture du besoin thérapeutique

⁷ PENTA. PENTA HIV first and second line antiretroviral treatment guidelines 2019.

Tous les antirétroviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique. **De ce fait, il y a encore un besoin important de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.**

A cet égard, TIVICAY (dolutégravir) qui dispose d'une AMM chez l'enfant (désormais dès l'âge de 4 semaines), participe à la couverture de ce besoin thérapeutique identifié chez l'enfant.

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TIVICAY (dolutégravir) dans son extension d'indication chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans sont les médicaments utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 médicaments de la classe des INTI. La liste des médicaments pouvant être associés à 2 INTI est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1. Médicaments utilisés en association à 2 médicaments de la classe des INTI chez les enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans.

| NOM (DCI) <i>Laboratoire</i> | CPT* Identique Oui/non | Indication | Date de l'avis CT (Motif) | SMR | ASMR | Prise en charge Oui/Non |
|---|------------------------------|-------------------------|------------------------------|-----------|----------|----------------------------|
| Inhibiteur d'intégrase (INI) | | | | | | |
| ISENTRESS (raltégravir) <i>MSD France</i> | Oui | ≥ 4 semaines | 17 avril 2019 (RI) | Important | - | Oui |
| Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) | | | | | | |
| SUSTIVA (efavirenz) <i>Bristol-Myers Squibb</i> | Non | ≥ 3 mois et > 3,5 kg | 2 mars 2016 (RI et EI) | Important | - | Oui |
| VIRAMUNE (névirapine) <i>Boehringer Ingelheim et ses génériques</i> | Non | Naissance | 3 février 2016 (RI) | Important | - | Oui |
| INTELENCE (etravirine) <i>Janssen-Cilag</i> | Non | ≥ 2 ans | 4 novembre 2020 (EI) | Important | III et V | Oui |
| Inhibiteur de protéase (IP) | | | | | | |
| KALETRA (lopinavir + ritonavir) <i>Abbvie Ltd</i> | Non | ≥ 14 jours | 12 décembre 2018 (RI) | Important | - | Oui |
| PREZISTA (darunavir) <i>Janssen-Cilag</i> | Non | ≥ 3 ans et ≥ 15 kg | 19 septembre 2018 (RI) | Important | - | Oui |
| Antagonistes du récepteur CCR5 | | | | | | |
| CELSENTRI (maraviroc) <i>ViiV Healthcare SAS</i> | Non | ≥ 2 ans et ≥ 10 kg | 25 juillet 2018 (RI) | Important | - | Oui |

*classe pharmaco-thérapeutique

Pour rappel, les antirétroviraux pouvant être utilisés en association à un troisième agent (tableau 1) chez les enfants sont :

- Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) :
 - ZIAGEN (abacavir),
 - VIDEX (didanosine),
 - EMTRIVA (emtricitabine),
 - EPIVIR (lamivudine),
 - RETROVIR (zidovudine),
 - VIREAD (ténofovir disoproxil fumarate)

- Associations fixes de 2 INTI :
 - KIVEXA (abacavir – lamivudine),
 - COMBIVIR (zidovudine – lamivudine) et ses génériques.

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les médicaments utilisés comme troisième agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 médicaments de la classe des INTI (tableau 1).

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM aux Etats-unis

La spécialité TIVICAY (dolutégravir) dispose d'une AMM aux États-unis avec un libellé superposable : « *TIVICAY and TIVICAY PD are a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) integrase strand transfer inhibitor (INSTI) indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults (treatment-naïve or -experienced) and in pediatric patients (treatment-naïve or -experienced but INSTI- naïve) aged at least 4 weeks and weighing at least 3 kg.* »

► Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

| Pays | PRISE EN CHARGE | |
|-------------|---|---|
| | Oui / Non / En cours Si non | Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte |
| Royaume-Uni | En cours | AMM |
| Allemagne | En cours | AMM |
| Pays-Bas | En cours | AMM |
| Belgique | En cours | AMM |
| Espagne | Non (absence de demande de prise en charge) | - |
| Italie | Non (absence de demande de prise en charge) | - |

07 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| | |
|---|---|
| Date de l'avis (motif de la demande) | 28 mai 2014 (inscription) |
| Indication | TIVICAY (dolutégravir) est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans. |
| SMR (libellé) | Le service médical rendu par TIVICAY (dolutégravir) dans l'indication « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et l'adolescent à partir de 12 ans » est important chez les patients naïfs de tout traitement antirétroviral et chez les patients prétraités en échec d'un précédent traitement. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | - Patients naïfs de traitement antirétroviral Dans cette population, il est actuellement recommandé d'utiliser de façon préférentielle deux INTI associés soit à un INNTI (efavirenz surtout, la rilpivirine |

| | |
|--|--|
| | <p>uniquement chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL), soit à un IP (darunavir, atazanavir). Les INI actuellement disponibles (raltégravir ou elvitégravir) ne font partie des options préférentielles de première ligne.</p> <p>L'incidence des troubles neuro-psychiatriques chez les patients traités par l'efavirenz et la faible barrière génétique des INNTI (efavirenz et rilpivirine), une seule mutation étant suffisante pour conduire à la résistance, pourrait inciter à utiliser préférentiellement le dolutégravir à la place d'un INNTI.</p> <p>Par rapport aux autres INI, la facilité de prise du dolutégravir (une prise quotidienne) et sa meilleure barrière génétique par rapport au raltégravir (ISENTRESS) devrait voir le dolutégravir le remplacer. La nécessité d'un booster et la faible barrière génétique de l'elvitégravir [STRIBILD], limite l'intérêt de cette molécule.</p> <p>En revanche le dolutégravir perd son avantage d'une prise quotidienne en cas virus résistant aux INI (raltégravir, elvitégravir), mais sensible au dolutégravir.</p> <p>- Patients prétraités (en échec virologique)</p> <p>Dans ces circonstances, le traitement est fonction du génotype de résistance du virus.</p> <p>Chez les patients prétraités et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI, le dolutégravir devrait être préféré au raltégravir en raison de sa meilleure facilité de prise et sa meilleure barrière génétique.</p> <p>L'elvitégravir [STRIBILD] n'a pas démontré d'efficacité dans ces situations et n'est pas recommandé.</p> <p>En revanche, il semble prématuré de préférer, en raison d'un plus faible effet sur le cholestérol, le dolutégravir à un IP (notamment le darunavir) dans cette situation en raison de la barrière génétique élevée des IP. Selon le rapport Morlat, le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r en deux prises quotidiennes de 600 mg ; plus rarement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs dont le dolutégravir.</p> <p>Le dolutégravir a aussi démontré son efficacité chez les patients prétraités en impasse thérapeutique dont le virus est sensible au dolutégravir, et représente de ce fait une option thérapeutique de choix chez ces patients.</p> |
| <p>ASMR (libellé)</p> | <p><u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</u></p> <p>La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) par rapport au raltégravir (ISENTRESS) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).</p> <p><u>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</u></p> <p>La Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.</p> |
| <p>Etudes demandées</p> | <p>Sans objet.</p> |
| <p>Date de l'avis (motif de la demande)</p> | <p>11 octobre 2017 (extension d'indication)</p> |
| <p>Indication</p> | <p>TIVICAY (dolutégravir) est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans.</p> |
| <p>SMR (libellé)</p> | <p>- Important dans l'extension d'indication au traitement des enfants âgés de 6 à 12 ans infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.</p> |

| | |
|--|---|
| | - 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 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, en l'absence de données permettant d'établir un schéma posologique dans ces situations cliniques. |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <u>Chez les enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 15 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, correspondant à l'extension d'indication du dolutégravir :</u> Pour ce groupe d'enfants, considérant les données disponibles chez l'adulte et les données limitées chez l'enfant, TIVICAY constitue une option thérapeutique de première ou deuxième 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). TIVICAY doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique. Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire. <u>En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase</u> , les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir dans la population pédiatrique (cf. RCP). TIVICAY n'a pas de place dans cette situation clinique chez l'enfant et l'adolescent. |
| ASMR (libellé) | Compte tenu : - des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité immuno-virologique importante, - de la barrière génétique au développement de résistance élevée observée chez l'adulte - de la facilité d'emploi (une prise sans contrainte alimentaire), - des données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'adolescent, au même titre que chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir), en association à d'autres antirétroviraux, 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. |
| Etudes demandées | Sans objet. |

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁸, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques (PK) peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication du dolutégravir aux enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg est fondée sur une étude multicentrique non comparative de phase I/II (étude P1093), dont l'objectif principal était de définir les posologies permettant d'obtenir un profil pharmacocinétique comparable à celui des adultes. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la tolérance et l'efficacité (réponses virologique et immunologique) à 24 et 48 semaines du dolutégravir administré à la dose finale déterminée.

L'étude a comporté 6 cohortes de patients pédiatriques définies selon les âges :

- adolescents ≥ 12 ans et < 18 ans (Cohorte I, comprimé pelliculé),
- enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIA, comprimé pelliculé),
- enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIB, formulation pédiatrique),

⁸ Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique 13/34
Avis version définitive

- enfants ≥ 2 ans et < 6 ans (Cohorte III, formulation pédiatrique),
- enfants ≥ 6 mois et < 2 ans (Cohorte IV, formulation pédiatrique),
- nourrissons ≥ 6 semaines et < 6 mois (Cohorte V, formulation pédiatrique).

Les résultats des cohortes I et IIA (correspondant aux adolescents âgés de ≥ 12 ans et < 18 ans et aux enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans) ont été évalués par la Commission de la Transparence, lors des demandes d'inscription des spécialités TIVICAY (dolutégravir)^{9,10}.

Le présent dossier expose les résultats des cohortes des nourrissons et des enfants âgés de moins de 6 ans, ayant permis d'étendre l'AMM du dolutégravir (DTG) chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg.

Le laboratoire a également fourni des données PK et de tolérance issues d'une étude de phase II/III (étude ODYSSEY, en cours), d'efficacité et de tolérance, multicentrique, contrôlée, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative *versus* traitement standard, stratifiée selon le traitement INTI reçu. Les sous-études PK ont été conduites sur une population de 99 patients et avaient pour objectif de fournir des données de PK et de tolérance pour différents dosages et formulations du DTG selon les différentes catégories de poids de la population pédiatrique.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etude P1093 (ING112578) : rappel des données spécifiques chez les adolescents et les enfants âgés de 6 ans et plus

► Conclusion de l'avis de la CT du 28 mai 2014 chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans

« Dans la population retenue par l'AMM (enfants de 12 à 18 ans), le dolutégravir a été évalué dans une étude non comparative de phase I/II, chez 23 enfants et adolescents âgés de 12 à 18 ans infectés par le VIH-1 prétraités mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase.

L'analyse intermédiaire comprend uniquement la Cohorte I (23 patients de 12 à 18 ans) jusqu'aux 24 semaines. A la semaine 24, 16 adolescents sur 23 (70 %) traités par TIVICAY une fois/jour (35 mg : n = 4, 50 mg : n = 19) associé à un traitement de fond optimisé avaient une charge virale < 50 copies/ml. Quatre sujets étaient en échec virologique, aucun n'ayant eu une résistance aux INI lors de l'échec virologique. Dans cette étude, la dose orale de 50 mg de TIVICAY 1 fois/jour engendrait une exposition comparable à celle observée chez des adultes ayant reçu une dose de 50 mg de dolutégravir par voie orale une fois/jour.

Bien que les données cliniques du dolutégravir 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 et comparative à d'autres antirétroviraux. »

► Conclusion de l'avis de la CT du 11 octobre 2017 chez les enfants âgés de 6 à 12 ans

« Chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans le profil d'efficacité et de tolérance du dolutégravir est fondé sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (étude P1093/ING112578) du programme de développement pédiatrique dont la population comportait 23 patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans (poids moyen 30 kg [18 – 54]). Ils étaient précédemment traités par un antirétroviral pendant une durée médiane de 6 ans, mais naïfs de tout traitement par inhibiteurs d'intégrase. Le dolutégravir était administré sous forme de comprimé, associé à un traitement de fond optimisé constitué d'au moins 1 médicament actif.

⁹ Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 28 mai 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1748396/fr/tivicay-50-mg-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase

¹⁰ Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 11 octobre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2801228/fr/tivicay-dolutegravir-inhibiteur-de-l-integrase

L'objectif principal de cette étude était de sélectionner la dose de dolutégravir à utiliser en pédiatrie pour atteindre une exposition au dolutégravir similaire à celle obtenue chez les patients adultes naïfs d'ARV avec du dolutégravir 50 mg 1 fois/j et de déterminer la sécurité d'emploi et 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 également été évaluées comme critères de jugement secondaires.

A l'inclusion, la charge virale plasmatique médiane (\log_{10} copies/mL [min - max]) était de 5,0 [2,9 – 7,0]. Le nombre médian de cellules CD4+ (cellules/mm³ [Min - Max]) était de 645 [9 – 1700] et le pourcentage médian de CD4+ (% [min - max]) était de 24 [<1 – 44].

A 24 semaines de traitement, une charge virale ARN VIH-1 < 50 copies/mL a été obtenue chez 14 patients (61%) et une charge virale ARN < 400 copies/mL a été obtenue chez 18 patients (78%). Quatre sujets étaient en échec virologique, 1 a eu une résistance aux IP et aux INTI lors de l'échec virologique. La variation moyenne du nombre de CD4+/mm³ a été de +209 cellules CD4+/mm³ soit un gain de +8% par rapport à l'inclusion.

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) apparaît inférieure à celle décrite dans la cohorte de patients âgés de 12 ans à 18 ans (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+ semble plus élevée dans ce sous-groupe par rapport à la cohorte de patients plus âgés (12 à 18 ans).

Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans les études pédiatriques, de méthodologie similaire, avec les médicaments de comparaison.

Le profil de tolérance dans la population pédiatrique est similaire à celui observé chez l'adulte.

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,
- comparative à d'autres antirétroviraux.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées chez l'enfant, et sur la base de l'expérience clinique chez l'adulte, il est attendu un impact sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie des patients traités.

En conséquence, TIVICAY apporte une réponse au besoin médical identifié. »

8.1.2 Données spécifiques chez les enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans : étude P1093 (ING112578)

► Rappel de la méthodologie de l'étude P1093 (ING112578)

| | |
|--------------------------------------|--|
| Référence | Phase I/II, Multi-Center, Open-Label Pharmacokinetic, Safety, Tolerability and Antiviral Activity of Dolutegravir (GSK1349572), a Novel Integrase Inhibitor, in Combination Regimens in HIV-1 Infected Infants, Children and Adolescents |
| Clinicaltrials.gov | N° d'enregistrement : NCT01302847 |
| Objectif principal de l'étude | <ol style="list-style-type: none"> 1. Déterminer pour chaque formulation du DTG le dosage adapté chez les nourrissons, les enfants et les adolescents pour obtenir une exposition similaire au DTG 50 mg administré une fois par jour chez l'adulte. 2. Démontrer la bonne tolérance du DTG chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 à 24 et 48 semaines. 3. Évaluer la PK du DTG en association à un traitement de fond optimisé (TFO) lors d'un traitement chez les nourrissons, les enfants et les adolescents infectés par le VIH-1, naïfs et prétraités, et déterminer la dose de DTG nécessaire |

| | |
|---|---|
| | pour atteindre les valeurs cibles de C24h et d'ASC0-24h dans cette population. |
| Type de l'étude | Étude de phase I/II de pharmacocinétique, de tolérance et d'efficacité, multicentrique, non contrôlée, en ouvert. |
| Date et durée de l'étude | Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 20/04/2011 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 12/12/2019 Etude conduite dans 34 centres dans 9 pays (pas de centre en France) |
| Principaux critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Nourrissons, enfants et adolescents âgés de ≥ 4 semaines à < 18 ans ; - Infection confirmée par le VIH-1 ; - Naïfs de traitement antirétroviral (ARV) ou ayant déjà reçu un traitement ARV ; les patients ayant déjà reçu un traitement ARV devaient recevoir un TFO contenant au moins 1 ARV pleinement actif. |
| Principaux critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Résistance ou exposition connue à un inhibiteur de l'intégrase (INI) ; - Présence de toute infection opportuniste active définissant le SIDA ; - Signe de pancréatite ; - Toxicité hépatique ; - Traitement par un agent immunosuppresseur systémique chronique ou par un interféron systémique ; - Toute toxicité de laboratoire de grade 4 connue ou de grade 3 spécifiée 30 jours avant l'inclusion dans l'étude. |
| Schéma de l'étude | <p>Les patients ont initialement été inclus dans des cohortes spécifiques à l'âge pour évaluer différentes formulations, comme indiqué ci-dessous :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cohorte I : adolescents âgés de ≥ 12 à < 18 ans (comprimé pelliculé) ; - Cohorte IIA : enfants ≥ 6 à < 12 ans (comprimé pelliculé) ; - Cohorte IIB : enfants ≥ 6 à < 12 ans (granulés pour suspension) ; - Cohortes III : enfants ≥ 2 à < 6 ans (granulés pour suspension) ; - Cohorte III-DT : enfants ≥ 2 à < 6 ans (comprimé dispersible) ; - Cohorte IV : enfants ≥ 6 mois à < 2 ans (granulés pour suspension) ; - Cohorte IV-DT : enfants ≥ 6 mois à < 2 ans (comprimé dispersible) ; - Cohorte V-DT : nourrissons ≥ 4 semaines à < 6 mois (comprimé dispersible). <p>Chaque cohorte a été recrutée en 2 phases séquentielles : phases 1 et 2 (la seule exception a été la cohorte IIB qui n'a été recrutée que pour la phase 1).</p> <p>A la phase 1, les patients ont suivi un échantillonnage PK intensif et ont été surveillés pour la sécurité et la tolérance du DTG ; après 4 semaines, la dose a été acceptée ou rejetée. Une fois qu'une dose de traitement était acceptée, l'inscription à la phase 2 était possible.</p> <p>A la phase 2, les patients ont été suivis pendant 48 semaines et évalués pour les paramètres PK et la tolérance. Après la semaine 48 de l'étude, tous les patients des phases 1 et 2 pouvaient poursuivre le traitement par DTG lors du suivi à long terme et pouvaient rester dans l'étude pendant environ 3 années supplémentaires (144 semaines supplémentaires de suivi, pour un total de 192 semaines sur l'ensemble de l'étude).</p> |
| Traitements étudiés | <p><u>Les patients ont tous reçu le DTG. Selon leur âge à l'inclusion et la cohorte dans laquelle ils étaient inclus les patients recevaient :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - DTG, comprimé pelliculé, 10 mg, 25 mg ou 50 mg ; - DTG, granulés pour suspension, 1,6 mg/mL de suspension ; - DTG, comprimé dispersible, 5 mg. <p><u>Traitement de fond optimisé (TFO) :</u></p> <p>Pour les patients inclus à la phase 1, le traitement par DTG a été ajouté à un traitement ARV stable et non efficace, à un traitement ARV récemment initié ou en monothérapie, selon le statut ARV du patient.</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>Tous les schémas ARV devaient contenir au moins 1 ARV pleinement actif et 1 ARV supplémentaire en plus du DTG.</p> <p>Les ARV non autorisés pour les patients aux phases 1 et 2 comprenaient le RAL, l'EVG, le BIC et d'autres INI. L'ETR était autorisé dans le TFO uniquement s'il était co-administré avec LPV/r ou DRV/r. Le traitement par NVP devait être interrompu 14 jours avant le début du DTG.</p> |
| Critère de jugement principal | Evaluation du profil pharmacocinétique du dolutégravir. |
| Critères de jugement secondaires | <ul style="list-style-type: none"> - Efficacité : réponse virologique évaluée à la semaine 24 et à la semaine 48 - Tolérance |
| Méthode d'analyse des résultats | <p><u>Analyses de PK</u></p> <p>En ce qui concernait les paramètres PK, dans les versions de protocole 1 à 4, l'ASC0-24h était considérée comme le paramètre cible principal et la C24h le paramètre cible secondaire.</p> <p><u>Analyse de l'efficacité</u></p> <p>L'évaluation de la réponse virologique à 24 semaines et à 48 semaines était basée sur la concentration d'ARN du VIH-1 (copies/mL) et était calculée selon l'algorithme Snapshot. Les patients ont été classés en échec virologique s'ils n'avaient pas de données sur l'ARN du VIH-1 dans l'intervalle de temps de l'analyse Snapshot (24 semaines et 48 semaines).</p> <p><u>Population d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Population all treated (AT)</i> : tous les patients exposés au DTG à n'importe quelle dose ; - <i>Population de tolérance AT</i> : tous les patients qui ont pris au moins une dose de DTG et dont la tolérance est jugée évaluable selon le protocole ; - <i>Population de tolérance PD</i> : sous-ensemble de patients de la population AT qui ont commencé le DTG aux doses proposées indiquées ; - <i>Population d'efficacité PD</i> : sous-ensemble de patients de la population AT qui ont commencé le DTG aux doses proposées indiquées et qui ont été recrutés au moins 24 semaines avant une date limite d'efficacité convenue. |

Résultats :

► Effectifs

Un total de 74 patients (4 aux USA, 55 en Afrique dont 25 au Zimbabwe, 8 Brésil et 7 en Thaïlande) a été inclus dans les trois cohortes III-DT (**enfants ≥ 2 à < 6 ans**), IV-DT (**enfants ≥ 6 mois à < 2 ans**), V-DT (**nourrissons ≥ 4 semaines à < 6 mois**) :

- cohorte III-DT : n = 26 ;
- cohorte IV-DT : n = 25 ;
- cohorte V-DT : n = 23.

► Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients étaient de sexe masculin dans les cohortes III-DT (15/26 ; 57,7 %) et V-DT (12/23 ; 52,2 %) et de sexe féminin dans la cohorte IV-DT (16/25 ; 94 %)

Le pourcentage de patients ayant une charge virale (CV) $\geq 100\ 000$ copies/mL a été de 30,8 % (8/26), 52 % (13/25) et 39,1 % (9/23) respectivement pour les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT. La majorité des patients à l'inclusion avait un taux de CD4+ ≥ 500 cellules/mm³ (81,8 % [21/26], 100 % [25/25] et 100 % [23/23] respectivement pour les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT) ou un pourcentage de CD4 > 14 % (80,8 % [21/26], 96,0 % [24/25] et 95,7 % [22/23] respectivement pour les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT).

La plupart des patients avait reçu un traitement antérieur à base d'un INTI, un IP (sauf darunavir) ou un INNTI. Aucun patient n'avait reçu un traitement antérieur à base d'un inhibiteur de fusion ou d'un INI (critère de non-inclusion) (tableau 1).

Tableau 1. Antécédents de traitement antirétroviral dans l'étude P1093

| ≥1 schéma ARV antérieur | Cohorte III-DT (N = 26) | Cohorte IV-DT (N = 25) | Cohorte V-DT (N = 23) |
|--|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| INTI, n | 21 | 20 | 21 |
| Durée médiane (min ; max) du traitement ARV antérieur, jours | 784 (71 ; 2173) | 133 (5 ; 674) | 21 (2 ; 171) |
| INNTI, n | 10 | 12 | 13 |
| Durée médiane (min ; max) du traitement ARV antérieur, jours | 861 (497 ; 1521) | 321 (32 ; 674) | 110 (31 ; 171) |
| IP, n | 16 | 19 | 18 |
| Durée médiane (min ; max) du traitement ARV antérieur, jours | 810 (71 ; 2173) | 56 (5 ; 664) | 18 (2 ; 39) |
| IF, n | 0 | 0 | 0 |
| Durée médiane (min ; max) du traitement ARV antérieur, jours | 0 | 0 | 0 |

IF = inhibiteur de fusion ; INTI = inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse ; INNTI = inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse ; IP = inhibiteur de protéase

Dans la population étudiée (cohortes III-DT, IV-DT et V-DT), les traitements antirétroviraux concomitants associés au dolutégravir ont été majoritairement l'association fixe abacavir/lamivudine (KIVEXA) (24,3 % [18/74]) et zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) (18,9 % [14/74]). Environ un tiers des patients (37,8 %) ont reçu un IP/r (principalement l'association lopinavir/ritonavir) en association au dolutégravir (tableau 2).

Tableau 2. Traitement antirétroviral concomitant au dolutégravir dans l'étude P1093

| Antirétroviraux, n (%) | Cohortes III-DT, IV-DT et V-DT (N = 74) |
|---|--|
| 2 INTI | |
| abacavir/lamivudine (KIVEXA) | 18 (24,3) |
| zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) | 14 (18,9) |
| lamivudine, zidovudine | 7 (9,5) |
| abacavir, lamivudine | 6 (8,1) |
| abacavir, emtricitabine | 3 (4,1) |
| stavudine, lamivudine | 1 (1,4) |
| 2 INTI + 1 IP/r | |
| lamivudine, zidovudine, lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 5 (6,8) |
| abacavir/lamivudine (KIVEXA), lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 4 (5,4) |
| zidovudine/lamivudine (COMBIVIR), lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 3 (4,1) |
| abacavir, lamivudine, lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 2 (2,7) |
| stavudine, lamivudine, lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 2 (2,7) |
| 1 INTI + 1 IP/r | |
| lamivudine, lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 1 (1,4) |
| tenofovir disoproxil fumarate, lopinavir/ritonavir (KALETRA) | 1 (1,4) |
| 1 INTI + 1 INNTI + 1 IP/r | |
| lamivudine, éfavirenz, ritonavir, darunavir | 1 (1,4) |

INTI = inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse ; INNTI = inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse ; IP/r = inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir

► Analyse pharmacocinétique

L'analyse pharmacocinétique du dolutégravir, comprimés dispersibles, aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conforme aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH (cf. rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques du RCP).

► Efficacité virologique et immunologique (critères secondaires) (Population d'efficacité PD)

Les résultats d'efficacité (tableau 3) incluent les patients qui ont reçu les doses recommandées de dolutégravir une fois par jour en comprimés dispersibles. A la semaine 48, une réponse virologique (charge virale ARN < 50 copies/mL) a été obtenue chez 64,3 % (27/42) des patients :

- 8/11 dans la cohorte III-DT,

- 10/11 dans la cohorte IV-DT,
- 9/20 dans la cohorte V-DT.

Une charge virale ARN < 400 copies/mL a été obtenue chez 83,3 % (35/42) des patients.

Dix-neuf patients ont eu un échec virologique¹¹. Un patient avait des données virologiques manquantes. Parmi eux, seuls 2 patients dans la cohorte III-DT ont eu une émergence de mutation de résistances aux INI.

La variation médiane du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion a été de +295 cellules CD4+/mm³ (cohorte III-DT), -341 cellules/mm³ (cohorte IV-DT) et +721 cellules/mm³ (cohorte V-DT), soit un gain d'environ +9 % dans les cohortes III-DT et V-DT et une diminution de -0,1 % dans la cohorte IV-DT par rapport à l'inclusion.

Le tableau 2 résume les résultats d'efficacité virologique et immunologique observés dans les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT.

Tableau 3. Réponse virologique et immunologique à 48 semaines selon les cohortes (cut-off du 12 décembre 2019 – étude P1093)

| Réponse virologique | Cohorte III-DT (N = 11) | | Cohorte IV-DT (N = 11) | | Cohorte V-DT (N = 20) | |
|---|----------------------------|--------------|---------------------------|---------------|--------------------------|---------------|
| | n/N (%) | IC95% | n/N (%) | IC95% | n/N (%) | IC95% |
| ARN VIH < 50 copies/mL ^{a, b} | 8/11 (72,7) | [39 ; 94] | 10/11 (90,9) | [58,7 ; 99,8] | 9/20 (45) | [23,1 ; 68,5] |
| ARN VIH < 400 copies/mL ^b | 8/11 (72,7) | [39 ; 94] | 10/11 (90,9) | [58,7 ; 99,8] | 17/20 (85) | [62,1 ; 96,8] |
| Réponse immunologique (variation par rapport à l'inclusion) | Médiane (n) | (Q1 ; Q3) | Médiane (n) | (Q1 ; Q3) | Médiane (n) | (Q1 ; Q3) |
| Taux de CD4 (cellules/mm ³) | 295 (11) | (-58 ; 813) | -341 (10) | (-449 ; -1) | 721 (18) | (-179 ; 972) |
| Pourcentage de CD4 | 9,4 (11) | (3,8 ; 15,2) | -0,1 (10) | (-5,7 ; 6,9) | 8,7 (18) | (2,7 ; 10,8) |

Q1 ; Q3 = Premier et troisième quartiles, respectivement.

^a Les résultats de < 200 copies/mL des tests ARN du VIH-1 utilisant un LLOD (Lower limit of detection) de 200 copies/mL ont été censurés à > 50 copies/mL dans cette analyse

^b L'algorithme snapshot a été utilisé dans les analyses

8.1.3 Données d'efficacité actualisées de l'étude P1093 dans la population pédiatrique (4 semaines à 18 ans)

Globalement, la réponse virologique à 48 semaines dans la population pédiatrique (4 semaines à 18 ans) a été de 65,2 % (43/66) avec une CV < 50 copies/mL et 80,3 % (53/66) avec une CV < 400 copies/mL. La réponse immunologique à 48 semaines (variation médiane du nombre de CD4+/mm³ par rapport à l'inclusion) a été de +184 cellules CD4+/mm³, soit un gain d'environ +8 % par rapport à l'inclusion.

La réponse immuno-virologique semble variable selon la tranche d'âge ; cependant, ces données reposent sur des effectifs très limités et ne permettent pas de conclure de façon précise (tableau 4).

Tableau 4. Résultats globaux à la semaine 48 selon les cohortes d'âge (date de cut-off au 12 décembre 2019) – étude P1093 (ING ING112578)

¹¹ Echec virologique défini « par une diminution de la charge virale < 1 log₁₀ copies/mL à la 12^{ème} semaine ou après sauf si la charge virale était ≤ 400 copies/mL, ou par des niveaux plasmatiques > 400 copies/mL à la 24^{ème} semaine ou après, sur deux mesures consécutives espacées d'au moins une semaine à 4 semaines).

| | Cohorte I (N = 19) | Cohorte IIA (N = 5) | Cohorte III-DT (N = 11) | Cohorte IV-DT (N = 11) | Cohorte V-DT (N = 20) | Total |
|---|-----------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Réponse virologique n/N % [IC95%] | | | | | | |
| ARN VIH < 50 copies/mL ^{a, b} | 12/19 63,2 [38,4 ; 83,7] | 4/5 80 [28,4 ; 99,5] | 8/11 72,7 [39 ; 94] | 10/11 90,9 [58,7 ; 99,8] | 9/20 45 [23,1 ; 68,5] | 43/66 65,2 [52,4 ; 76,5] |
| ARN VIH < 400 copies/mL ^b | 14/19 73,7 [48,8 ; 90,9] | 4/5 80 [28,4 ; 99,5] | 8/11 72,7 [39 ; 94] | 10/11 90,9 [58,7 ; 99,8] | 17/20 85 [62,1 ; 96,8] | 53/66 80,3 [68,7 ; 89,1] |
| Réponse immunologique médiane (Q1 ; Q3) (variation par rapport à l'inclusion) | | | | | | |
| Taux de CD4 (cellules/mm ³) | 84 (-23 ; 225) | 373 (167 ; 387) | 295 (-58 ; 813) | -341 (-449 ; -1) | 721 (-179 ; 972) | 184 (-179 ; 665) |
| Pourcentage de CD4 | 6 (0 ; 11) | 9 (8,2 ; 11) | 9,4 (3,8 ; 15,2) | -0,1 (-5,7 ; 6,9) | 8,7 (2,7 ; 10,8) | 8 (0,4 ; 11) |

Q1, Q3= Premier et troisième quartiles, respectivement.

^a Les résultats < 200 copies/mL des tests sur ARN du VIH-1 utilisant une limite inférieure de détection de 200 copies/mL ont été censurés à > 50 copies/mL dans cette analyse

^b L'algorithme Snapshot a été utilisé dans les analyses

Au cut-off du 30 avril 2019, 36 cas d'échecs virologiques ont été observés dans toutes les cohortes d'âge, les tranches de poids et des formulations galéniques : 18/36 (50 %) chez des enfants et des adolescents ≥ 6 ans, 6/36 (17 %) chez les enfants de 2 à < de 6 ans et de 12/36 (33 %) cas chez les enfants < 2 ans. Au cut-off du 12 décembre 2019, 1 seul cas supplémentaire d'échec virologique a été identifié : un patient de la cohorte V-DT a eu un échec virologique à la semaine 24.

08.2 Résistance au traitement

Selon le RCP en vigueur : « Chez les patients pédiatriques ayant des antécédents d'échec de traitement, mais naïfs à la classe des inhibiteurs d'intégrase, la substitution G118R associée aux inhibiteurs d'intégrase a été observée chez 5/159 patients traités par dolutégravir, administré en association avec un traitement de fond choisi par l'investigateur. Parmi ces cinq participants, 4 présentaient des substitutions supplémentaires associées à l'intégrase comme suit : L74M, E138E/K, E92E/Q et T66I. Quatre des 5 participants ayant développé la substitution G118R avaient des données phénotypiques disponibles. Le FC du dolutégravir (indice de résistance (« fold change ») par rapport au virus de type sauvage) pour ces quatre participants variait de 6 à 25 fois. »

08.3 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue les études P1093 et ODYSSEY dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

08.4 Tolérance

8.4.1 Données issues des études cliniques

8.4.1.1 Rappel des données de tolérance chez les adolescents âgés de 12 à 18 ans

« Tolérance »

Les données de tolérance reposent sur les résultats à court et moyen terme des essais cliniques à 24, 48 et 96 semaines de traitement.

L'incidence des événements indésirables considérés comme liés aux traitements a été :

- comparable entre les groupes dolutégravir et raltégravir dans les études SPRING-2 (30 % TIVICAY versus 29 % ISENTRESS) et SAILING (20 % TIVICAY versus 23 % ISENTRESS) ; et de l'ordre de 25 % chez les patients traités par TIVICAY deux fois/j dans l'étude VIKING-3.
- moins importante avec TIVICAY+KIVEXA qu'avec ATRIPLA dans l'étude SINGLE (44 % versus 67 %).

- moins importante avec TIVICAY qu'avec PREZISTA/r dans l'étude FLAMINGO (33 % *versus* 48 %).

Les événements indésirables les plus fréquents (> 10 %) chez les patients traités par TIVICAY ont été : nausée, diarrhée et céphalées, rhinopharyngite et insomnie. L'incidence des arrêts de traitement pour événements indésirables liés au traitement a été faible (de 2 à 3 %) dans tous les groupes traités avec dolutégravir. La fréquence d'événements indésirables graves considérés comme liés au traitement a été très faible (<1 %) : 2 réactions d'hypersensibilité, 2 cas d'hépatotoxicité, 1 arythmie, 1 tentative de suicide, 1 myosite associée à une insuffisance rénale aigue, 1 prurit de grade 3 associé à un rash de grade 2 et 1 éruption de grade 3 associée à une hyperbilirubinémie de grade 3 et à une augmentation de l'ALAT de grade 2.

Dans l'ensemble des populations prétraitées, le profil de tolérance du dolutégravir a été globalement comparable à celui observé chez les patients naïfs de traitement antirétroviral.

Globalement, le profil de tolérance du dolutégravir a été similaire à celui du raltégravir et meilleur que celui de PREZISTA/r et d'ATRIPLA. »

8.4.1.2 Rappel des données de tolérance chez les enfants de 6 ans à 12 ans

« Le profil de tolérance dans la population pédiatrique est similaire à celui observé chez l'adulte. 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,
- comparative à d'autres antirétroviraux. »

8.4.1.3 Données de tolérance spécifiques chez les enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans (population tolérance PD)

Le profil de tolérance est fondé sur les données de l'étude P1093, dont la population comportait 74 enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans infectés par le VIH-1, réparties en 3 cohortes :

- cohorte III-DT : n = 26 enfants âgés de ≥2 à <6 ans ;
- cohorte IV-DT : n = 25 enfants âgés de ≥6 mois à <2 ans ;
- cohorte V-DT : n = 23 nourrissons âgés de ≥4 semaines à <6 mois.

► Etude P1093

La majorité des enfants (77 % ; 57/74) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) de grade 1 (léger) ou 2 (modéré) (tableau 5). La proportion de patient ayant eu au moins un EI de grade 3 ou plus a été de 16,2 % (12/74) et aucun n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur.

Au total, 9 (12,2 %) patients ont eu un événement indésirable grave (EIG) (3/26 dans la cohorte III-DT, 4/25 dans la cohorte IV-DT et 2/23 dans la cohorte V-DT), dont 2 patients ayant eu un EIG considéré comme lié au traitement (2 cas d'IRIS¹² dans les cohortes III-DT et IV-DT). Aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'un EIG.

Deux patients sont décédés suite à un EI considéré comme non lié au traitement par dolutégravir (1 patient dans la cohorte III-DT et 1 patient dans la cohorte IV-DT).

Les EI les plus fréquents ont été : la toux (37,8 % ; 28/74), la rhinorrhée (24,3 % ; 18/74), la pyrexie (25,7 % ; 19/74), la diarrhée (23,0 % ; 17/74), la congestion nasale (17,6 % ; 13/74) et les vomissements (24,3 % ; 18/74).

¹² IRIS : *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*

Tableau 5. Evénements indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 5 patients) (Date de cut-off du 30 avril 2019)

| | Cohorte III-DT (N = 26) | Cohorte IV-DT (N = 25) | Cohorte V-DT (N = 23) |
|---|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Total, n (%) | 19 (73,1) | 20 (80,0) | 18 (78,3) |
| Toux | 15 (57,7) | 12 (48,0) | 11 (47,8) |
| Rhinorrhée | 6 (23,1) | 8 (32,0) | 4 (17,4) |
| Pyrexie | 7 (26,9) | 7 (28,0) | 5 (21,7) |
| Diarrhée | 5 (19,2) | 10 (40,0) | 2 (8,7) |
| Congestion nasale | 6 (23,1) | 3 (12,0) | 4 (17,4) |
| Vomissements | 6 (23,1) | 8 (32,0) | 4 (17,4) |
| Rash | 4 (15,4) | 2 (8,0) | 5 (21,7) |
| Diminution de l'appétit | 2 (7,7) | 4 (16,0) | 2 (8,7) |
| Gastroentérite | 1 (3,8) | 4 (16,0) | 2 (8,7) |
| Papule | 2 (7,7) | 2 (8,0) | 2 (8,7) |
| Otite moyenne | 2 (7,7) | 3 (12,0) | 1 (4,3) |
| Inflammation pharyngée | 2 (7,7) | 4 (16,0) | 1 (4,3) |
| Infection des voies respiratoires supérieures | 3 (11,5) | 3 (12,0) | 0 (0) |

► Etude ODYSSEY

Les données de tolérance limitées (n = 19 patients) issues de l'étude ODYSSEY sont cohérentes avec celles de l'étude P1093. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été mis en évidence.

8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TIVICAY (dolutégravir) en date du 30 avril 2019 (version 16.2) est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | - Réactions d'hypersensibilité - Troubles hépatobiliaires - Dépression (y compris idées et comportements suicidaires, en particulier chez les patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique) |
| Risques importants potentiels | - Eruption cutanée grave (DAIDS Grade 3 ou 4) - Anomalies du tube neural |
| Informations manquantes | - Utilisation chez les personnes âgées - Utilisation pendant la grossesse / l'allaitement - Données de sécurité à long terme |

8.4.3 Données issues des PSUR

Les données du dernier rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR du 17 septembre 2020) couvrant la période du 17 janvier 2020 au 16 juillet 2020 ont porté sur un total de 6 321 patients ayant reçu le dolutégravir dans le cadre des études cliniques. L'exposition post-commercialisation à TIVICAY (dolutégravir) au cours de la période couverte par ce PSUR a été estimée à 299 439 patients-années.

Au cours de la période couverte par ce PSUR, plusieurs actions ont été conduites dans l'Union Européenne (UE) pour des raisons de tolérance, notamment :

- 27 juillet 2020 (avis du CHMP) : variations de type II pour mettre à jour la section 4.6 Fécondité, grossesse et allaitement du RCP, avec des informations sur le risque potentiel d'anomalies du tube neural.
- 8 avril 2020 : variations de type II pour mettre à jour les sections 4.3 Contre-indications et 4.5 Interactions des RCP. Les sections 4.3 ont été mises à jour pour étendre la contre-indication existante afin d'inclure d'autres substrats du transporteur de cations organiques 2 avec des fenêtres thérapeutiques étroites, et en particulier la fampridine (ou dalfampridine) et de supprimer la référence au dofétilide qui n'est plus autorisé dans l'UE. Les sections 4.5 Interactions ont été mises à jour pour avertir du

risque de convulsions avec la co-administration du DTG avec la fampridine et pour supprimer les produits qui ne sont plus autorisés dans l'UE.

- 23 juillet 2020 : variations soumises pour mettre à jour les informations sur le produit pour ajouter les effets sur le poids et les paramètres métaboliques dans les sections 4.4 et 4.8 du RCP, et dans la notice d'information destinée aux patients.

Depuis le début de la commercialisation et jusqu'au 31 mars 2020, l'exposition post-commercialisation à TIVICAY (dolutégravir) a été estimée à environ 1 591 521 patients-années.

8.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus sévère, observé chez un seul patient, a été une réaction d'hypersensibilité caractérisée notamment par une éruption cutanée et une atteinte hépatique sévère (voir rubrique 4.4). Les effets indésirables les plus fréquents apparus sous traitement ont été des nausées (13 %), une diarrhée (18 %) et des céphalées (13 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables considérés comme étant au moins possiblement reliés au dolutégravir sont listés par classe de systèmes d'organes et fréquence.

Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 4 : Effets indésirables

| Classe de systèmes d'organes (MedDRA) | Fréquence (tout grade) | Effets indésirables |
|---|------------------------|---|
| Affections du système immunitaire | Peu fréquent | Hypersensibilité (voir rubrique 4.4 du RCP) |
| | Peu fréquent | Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)** |
| Affections psychiatriques | Fréquent | Insomnie |
| | Fréquent | Rêves anormaux |
| | Fréquent | Dépression |
| | Fréquent | Anxiété |
| | Peu fréquent | Idées suicidaires*, tentative de suicide* *en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique. |
| Affections du système nerveux | Très fréquent | Céphalées |
| | Fréquent | Sensations vertigineuses |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent | Nausées |
| | Très fréquent | Diarrhées |
| | Fréquent | Vomissements |
| | Fréquent | Flatulences |
| | Fréquent | Douleur abdominale haute |
| Affections hépatobiliaires | Fréquent | Élévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) |
| | Peu fréquent | Hépatite |
| | Rare | Insuffisance hépatique aiguë, augmentation de la bilirubine*** |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquent | Éruption cutanée |
| | Fréquent | Prurit |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Peu fréquent | Arthralgie |
| | Peu fréquent | Myalgie |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Fatigue |
| Investigations | Fréquent | Élévation de la créatine phosphokinase (CPK) |

**voir ci-dessous « Description de certains effets indésirables ».

***en association avec une augmentation des transaminases.

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par dolutégravir puis une stabilisation a été observée pendant 48 semaines. Une variation moyenne de 9,96 µmol/L par rapport à l'inclusion a été observée à l'issue des 48 semaines de traitement. Les augmentations de créatinine observées étaient comparables quels que soient les traitements de fond. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire.

Infection concomitante par le virus de l'hépatite B ou C

Des patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C ont été autorisés à participer aux études de phase III, sous réserve que les valeurs à l'inclusion des tests de la fonction hépatique aient été inférieures ou égales à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN). Globalement, le profil de sécurité chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C était similaire à celui observé chez les patients non co-infectés par le virus de l'hépatite B ou C, bien que les taux d'anomalies des ASAT et ALAT aient été plus élevés dans le sous-groupe de patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au sein de tous les groupes de traitement. Des élévations des tests de la fonction hépatique compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été observées chez certains sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par dolutégravir, en particulier chez ceux dont le traitement contre l'hépatite B avait été arrêté (voir rubrique 4.4 du RCP).

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. Des maladies auto-immunes (telles que la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées ; toutefois, le délai de survenue rapporté est plus variable et les manifestations cliniques peuvent survenir plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peuvent survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

Sur la base des données disponibles issues des études en cours P1093 (ING112578) et ODYSSEY (201296) chez 172 nourrissons, enfants et adolescents (âgés de 4 semaines et plus, à moins de 18 ans et pesant au moins 3 kg), ayant reçu les doses recommandées de comprimés dispersibles ou de comprimés pelliculés une fois par jour, il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte. »

8.4.5 Autres informations

Sans objet.

08.5 Données d'utilisation

Sans objet.

08.6 Résumé & discussion

Chez les nourrissons et les enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans le profil d'efficacité et de tolérance du dolutégravir est fondé sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative

(étude P1093/ING112578) du programme de développement pédiatrique dont la population comportait 74 patients (4 aux USA, 55 en Afrique dont 25 au Zimbabwe, 8 Brésil et 7 en Thaïlande) inclus dans 3 cohortes : III-DT (**26 enfants ≥ 2 à < 6 ans**), IV-DT (**25 enfants ≥ 6 mois à < 2 ans**) et V-DT (**23 nourrissons ≥ 4 semaines à < 6 mois**).

Les patients étaient précédemment traités par un ARV, mais naïfs de tout traitement par inhibiteurs d'intégrase (INI). Le dolutégravir a été administré sous forme de comprimé dispersible, associé à un traitement de fond optimisé (TFO) comportant au moins 1 ARV pleinement actif et 1 ARV supplémentaire en plus du dolutégravir.

L'objectif principal de cette étude était de sélectionner la dose de dolutégravir à utiliser en pédiatrie pour atteindre une exposition au dolutégravir similaire à celle obtenue chez les patients adultes naïfs d'ARV avec du dolutégravir 50 mg 1 fois/j et de déterminer la sécurité d'emploi et 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 du nombre de CD4+) ont également été évaluées comme critères de jugement secondaires.

A l'inclusion, le pourcentage de patients ayant une charge virale (CV) de $\geq 100\ 000$ copies/mL a été de 30,8 % (8/26), 52 % (13/25) et 39,1 % (9/23) respectivement pour les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT. La majorité des patients avait un taux de CD4+ ≥ 500 cellules/mm³ (81,8 % [21/26], 100 % [25/25] et 100 % [23/23]) ou un pourcentage de CD4 > 14 % (80,8 % [21/26], 96,0 % [24/25] et 95,7 % [22/23]) respectivement pour les cohortes III-DT, IV-DT et V-DT.

Dans la population étudiée, les traitements antirétroviraux concomitants associés au dolutégravir ont été majoritairement l'association fixe abacavir/lamivudine (KIVEXA) (24,3 % [18/74]) et zidovudine/lamivudine (COMBIVIR) (18,9 % [14/74]). Environ un tiers des patients (37,8 %) a reçu un IP/r (principalement l'association lopinavir/ritonavir) en association au dolutégravir.

A 48 semaines de traitement, une CV ARN VIH-1 < 50 copies/mL a été obtenue chez 27 patients (64,3 %), soit :

- 8/11 dans la cohorte III-DT,
- 10/11 dans la cohorte IV-DT,
- 9/20 dans la cohorte V-DT.

Une CV ARN < 400 copies/mL a été obtenue chez 83,3 % (35/42) des patients.

Dix-neuf patients ont eu un échec virologique. Un patient avait des données virologiques manquantes. Parmi eux, seuls 2 patients dans la cohorte III-DT ont eu une émergence de mutation de résistances aux INI.

La variation médiane du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de +295 cellules/mm³ (cohorte III-DT), -341 cellules/mm³ (cohorte IV-DT) et +721 cellules/mm³ (cohorte V-DT), soit un gain d'environ +9 % dans les cohortes III-DT et V-DT et une diminution de -0,1 % dans la cohorte IV-DT par rapport à l'inclusion.

Globalement, la réponse virologique à 48 semaines dans la population pédiatrique (4 semaines à 18 ans) a été de 65,2 % (43/66) avec une CV < 50 copies/mL et 80,3 % (53/66) avec une CV < 400 copies/mL. La réponse immunologique à 48 semaines (variation médiane du nombre de CD4 par rapport à l'inclusion) a été de +184 cellules CD4+/mm³, soit un gain d'environ +8 % par rapport à l'inclusion.

La réponse immuno-virologique a semblé variable selon la tranche d'âge ; cependant, ces données reposent sur des effectifs très limités et ne permettent pas de conclure de façon précise.

Le profil de tolérance dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Aucun nouveau signal n'a été identifié dans cette étude par rapport au profil de tolérance connu du dolutégravir.

A noter que dans la population totale de l'étude P1093, des mutations (substitution G118R) pouvant conférer une résistance aux INI ont été rapportés chez 5/159 patients ayant des antécédents d'échec de traitement, mais naïfs à la classe des INI, traités par le dolutégravir en association à un TFO. Quatre des 5 patients ayant développé la substitution G118R avaient des données phénotypiques disponibles. L'indice de résistance (ou « *fold change* ») du dolutégravir par rapport au virus de type sauvage pour ces quatre patients variait de 6 à 25 fois. L'émergence de résistance au dolutégravir dans la population pédiatrique semble plus préoccupante que celle observée dans les études cliniques chez l'adulte ayant des antécédents d'échecs de traitements antirétroviraux mais naïfs d'inhibiteurs d'intégrase (étude SAILING). En conclusion, les 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 :

- comparative à d'autres antirétroviraux,
- naïfs de traitement,
- prétraités et ayant des antécédents d'échec et/ou de résistance aux INI, situation dans laquelle des doses supérieures de dolutégravir doivent être utilisées (50 mg deux fois par jour) chez l'adulte, doses qui n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique. Le RCP en vigueur précise que : « les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents, les enfants et les nourrissons résistants aux inhibiteurs d'intégrase. »

A noter qu'une étude comparative de phase II/III (ODYSSEY) *versus* les autres traitements standards est actuellement en cours, dont les résultats sont attendus au 4^{ème} trimestre 2021. La Commission souhaite être destinataire des résultats de cette étude.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance limitées chez le nourrisson, l'enfant et l'adolescent mais tenant compte de l'expérience de son utilisation chez l'adulte, TIVICAY (dolutégravir) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité immunovirologique, sa barrière génétique de résistance très élevée et son profil de tolérance favorable. Ainsi, il est attendu un impact sur la morbi-mortalité, sur la qualité de vie et sur le parcours de soins et de vie des patients traités.

08.7 Programme d'études

8.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Etudes cliniques interventionnelles

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|--|---|---|
| Indication 1 : chez l'enfant et l'adolescent | | |
| IMPAACT P1093 | Phase I/II, multicentrique, ouverte sur la pharmacocinétique, l'innocuité, la tolérance et l'activité antivirale du dolutégravir (GSK1349572), un nouvel inhibiteur de l'intégrase, dans des régimes combinés chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le VIH-1. | Fin de l'étude : Q1 2023 Résultats intermédiaires (semaine 48) : Q1 2022 |
| IMPAACT P1093 et P2019 (TRIUMEQ) | Étude sur le dolutégravir chez les patients atteints du VIH-1 ayant terminé les études IMPAACT P1093 et P2019 Étude de phase I/II sur la pharmacocinétique, l'innocuité et la tolérance de l'ABC/DTG/3TC chez les patients infectés par le VIH âgées de moins de 12 ans. | Résultats disponibles : Q2 2023 |
| PENTA-20 | ODYSSEY : Essai randomisé d'un traitement antirétroviral à base de dolutégravir par rapport à un traitement standard chez des enfants infectés par le VIH commençant un traitement de première intention ou passant à un traitement de deuxième intention. | Rapports disponibles : Q4 2021 |
| Indication 2 : chez l'adulte | | |
| TANGO | Evaluer chez des patients adultes infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de TAF associé à IP, INI, INNTI, la non-infériorité du changement (switch) pour la bithérapie DTG + 3TC en association fixe, par rapport à la poursuite du traitement d'origine, en termes de pourcentage de maintien du contrôle virologique à 48 semaines de traitement. <u>Schéma de l'étude :</u> Phase III, randomisée, multicentrique, groupe parallèle, non-infériorité, en double aveugle | Résultats disponibles (semaine 200): Q1 2022 |

| | | |
|----------------------|---|--|
| SALSA | Démontrer l'efficacité à S48 du switch vers la bithérapie DTG + 3TC en association fixe une fois par jour vs le maintien du traitement ARV en cours chez des patients VIH-1 prétraités et contrôlés. <u>Schéma de l'étude :</u> Phase III, randomisée, multicentrique, groupe parallèle, non-infériorité | Résultats disponibles (semaine 48) : Q3 2021 |
| GEMINI 1 et GEMINI 2 | Démontrer la non-infériorité à S48 semaines de traitement de la bithérapie en association libre de DTG + 3TC par rapport à la trithérapie en association libre de DTG + TDF/FTC pour le traitement de l'infection à VIH-1 chez des patients naïfs de traitement antirétroviral. <u>Schéma de l'étude :</u> Phase III, randomisée, multicentrique, groupe parallèle, non-infériorité | Résultats disponibles (semaine 144) : Q4 2020 <i>Soumission pour publication en cours</i> |

Etudes observationnelles

| Nom de l'étude | Schéma de l'étude | Disponibilité des données |
|--------------------------|--|--|
| CARAVEL (DOVATO) | Étude observationnelle, non interventionnelle, prospective, multicentrique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité virologique et le maintien de la réponse virologique de DOTAVO chez des patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou pré-traités par ARV et contrôlés virologiquement, en pratique courante, en France, avec une période d'observation de 3 ans. | Fin de l'étude : Q4 2024 |
| DOLOMITE (DOLUTEGRAVIR) | Étude de phase IV visant à étudier les effets du DTG sur la grossesse et son issue chez les femmes exposées avant la conception. Etude en collaboration avec la cohorte européenne EPPICC (Data from the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration) | Fin de l'étude : Q2 2023 Résultats intermédiaires : Q3 2021 |
| OPERA (DOVATO) | Caractérisation des patients, schémas thérapeutiques et efficacité virologique chez les patients initiant DOVATO | Date de troisième publication planifiée : Q1 2022 |
| COMBINE-2 (Dolutegravir) | Etude espagnole visant à évaluer l'efficacité en vie réelle d'une bithérapie composée d'un inhibiteur de l'intégrase (DTG) et d'un inhibiteur de la reverse transcriptase (3TC ou RPV) | Date de publication prévue : Q4 2022 |
| URBAN (DOVATO) | Étude de phase IV, dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité virologique et le maintien de la réponse virologique de DOTAVO chez des patients adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement ou pré-traités par ARV, en pratique courante en Allemagne | Date de publication planifiée : Q4 2021 |

8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE⁴

Chez l'adolescent et l'enfant

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 2015 et 2018 : « Prise en charge médicale des personnes vivants avec le VIH - Recommandations du groupe d'experts – sous la direction du Professeur Philippe Morlat » est décrit dans le tableau 1.

Malgré quelques particularités pédiatriques d'utilisation des antirétroviraux, les objectifs généraux sont les mêmes que chez l'adulte, notamment dans l'obtention d'une charge virale plasmatique durablement indétectable (CV < 50 copies/ml). Cependant, la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, et la correction ou prévention des comorbidités.

Le groupe d'experts rappelle les choix limités d'antirétroviraux avant l'âge de 12 ans, et la nécessité de la mise à disposition de formes galéniques adaptées à la population pédiatrique, et globalement une meilleure connaissance des molécules, de leur biodisponibilité chez l'enfant et de leurs moindres EI.

Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible. Il est recommandé que le délai d'instauration soit porté à un minimum de 4 semaines en cas d'infection neuroméningée à cryptocoque ou à *Mycobacterium tuberculosis*.

Choix du traitement initial

Les recommandations relatives au choix du traitement initial en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose sont synthétisées dans le tableau 4.

Chez l'enfant de moins de 12 ans, trois associations d'INTI sont utilisables : abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine ; avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte (efficacité, tolérance et résistance). En association aux deux INTI de la trithérapie, un 3^{ème} agent doit être ajouté, il peut venir de trois classes différentes suivantes : IP, INNTI et INI.

- Chez l'enfant de moins de 6 ans, le recours à un IP/r sera privilégié par rapport aux INNTI et aux INI ; en dessous de l'âge de 3 ans, lopinavir/r est préférentiellement recommandé ; tandis que chez l'enfant plus grand, le darunavir/r (à partir de 3 ans) et l'atazanavir/r (à partir de l'âge de 6 ans) seront privilégiés par rapport au lopinavir/r, compte tenu de leur mode d'administration plus simple et de leur meilleure tolérance à court, moyen et long terme.
- Une combinaison comportant un INNTI, qui peut être plus facile à prendre pour l'enfant, doit être réservée à de très rares situations. Dans ce cas, la névirapine est le seul INNTI à disposer d'une AMM en-dessous de l'âge de 3 ans. Au-delà de cet âge, le groupe d'experts recommande qu'en cas de trithérapie de première ligne associant un INNTI, l'efavirenz soit privilégié comme 3^{ème} agent. L'étravirine dispose d'une présentation galénique permettant son administration chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans ; son utilisation est toutefois restreinte aux situations d'échec thérapeutique aux INNTI.
- Concernant les INI, le groupe d'experts considère que la faible barrière génétique du raltégravir incite à lui préférer en première ligne une IP/r compte tenu du risque élevé de difficultés d'observance thérapeutique chez l'enfant. Compte tenu de sa simplicité de schéma posologique (une prise par jour) et de sa barrière génétique plus élevée, le groupe d'experts recommande le dolutégravir en première ligne à partir de l'âge de 6 ans.

A noter que le dolutégravir n'avait pas encore l'AMM chez les patients âgés de 6 ans ou moins au moment de la publication des recommandations.

Tableau 4 : Choix du traitement initial chez les enfants et les adolescents

| Age | | < 3 ans | 3-6 ans | 6-12 ans | > 12 ans |
|-------------------------|------------------------|--------------------|---------|-----------------------|-------------------------------------|
| Traitement préférentiel | Association d'INTI | ABC + 3TC (ou FTC) | | | ABC* + 3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡ |
| | 3 ^{ème} agent | LPV/r | DRV/r | DRV/r ou ATV/r ou DTG | DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* |

| | | | | |
|--------------|--|---|---------------------------------|----------------------------|
| | | | | (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r |
| Alternatives | Association d'INTI | 3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) | | |
| | 3 ^{ème} agent (par ordre de préférence) | NVP** ou RAL*** | LPV/r EFV ou NVP** ou RAL*** | RAL*** EFV ou LPV/r |

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ;

**éviter l'association NVP avec ABC

***à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles (voir texte)

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡*si CV < 5 log10 copies/ml

Prise en charge de l'échec virologique

Le nouveau traitement doit associer de préférence un inhibiteur de protéase potentialisé par le ritonavir (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- le **dolutégravir** qui reste généralement actif, avec un doublement de la dose journalière (50 mg x2/j chez l'adulte)¹³, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'elvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- le maraviroc, si absence de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.

Selon les recommandations pédiatriques de 2019 du PENTA, compte tenu de sa simplicité de schéma posologique (une prise par jour) et de sa barrière génétique élevée, le dolutégravir, disposant désormais d'une AMM à partir de 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg, peut être utilisé en première ligne⁷.

Place de TIVICAY (dolutégravir) dans la stratégie thérapeutique :

Considérant :

- les données disponibles chez l'adulte et les données limitées chez l'enfant,
- l'importante efficacité immuno-virologique du dolutégravir et sa barrière génétique à la résistance élevée ainsi que,
- son profil de tolérance favorable et sa maniabilité (une prise sans contrainte alimentaire),

la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir) constitue une option thérapeutique de première ou deuxième intention, en alternative aux IP chez les enfants (âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg) infectés par le virus VIH-1 **sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase**. Il doit être administré en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Son utilisation doit être guidée par un test de résistance génotypique. Par ailleurs et conformément aux risques identifiés dans le PGR, une surveillance des troubles psychiatriques chez l'enfant est nécessaire.

¹³ Doses non étudiées dans la population pédiatrique. Le RCP en vigueur précise que : « les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents, les enfants et les nourrissons résistants aux inhibiteurs d'intégrase. »

En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour établir un schéma posologique pour l'utilisation du dolutégravir dans la population pédiatrique (cf. RCP). TIVICAY (dolutégravir) n'a donc pas de place dans cette situation chez l'enfant et l'adolescent.

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

010.1 Service Médical Rendu

► **Chez l'enfant âgé de 4 semaines ans à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg (extension d'indication)**

► L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.

► Cette spécialité vise à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.

► En association à d'autres agents antirétroviraux, son rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il n'est pas établi faute de données en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de première ou deuxième intention chez les patients sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase. Il n'a pas de place en cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase en raison de données insuffisantes pour établir un schéma posologique chez l'enfant et l'adolescent.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité et de la fréquence de l'infection par le VIH-1,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux, tout particulièrement en pédiatrie, avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés,
- des données disponibles qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans,
- du fait que TIVICAY (dolutégravir) soit susceptible d'apporter une réponse au besoin médical identifié, 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),

TIVICAY (dolutégravir) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TIVICAY (dolutégravir) est :

- **Important** dans l'extension d'indication au traitement des enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.
- **Insuffisant** pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale au regard des alternatives disponibles chez les enfants âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, en l'absence de données permettant d'établir un schéma posologique dans ces situations.

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 dans l'extension d'indication au traitement des patients âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase et aux posologies de l'AMM.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des

collectivités chez les patients âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

► **Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)**

La mise à disposition de cette nouvelle présentation n'est pas de nature à modifier l'appréciation du niveau de SMR (IMPORTANT) par rapport aux présentations déjà inscrites chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans.

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 de la nouvelle présentation TIVICAY (dolutégravir) 5 mg comprimé dispersible chez les adultes et les enfants à partir de 6 ans dans les mêmes conditions que les présentations déjà inscrites.

► **Taux de remboursement proposé : 100 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

► **Chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg (extension d'indication)**

Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte qui démontrent une efficacité immunovirologique importante avec une barrière génétique au développement de résistance élevée,
- des données de pharmacocinétique disponibles chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans,
- de la rareté de ses interactions médicamenteuses,
- de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire),
- de la rareté des options thérapeutiques anti-VIH chez les enfants au cours de leur première année de vie, options constituées de molécules anciennes dont la plupart ne sont que peu ou pas utilisées chez l'adulte, pouvant être mal tolérées et avec un risque accru de développement de résistance ce qui limite le choix des options ultérieures,

la Commission considère que TIVICAY (dolutégravir) 5 mg comprimé dispersible, en association à d'autres antirétroviraux, apporte une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) dans la prise en charge des enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins de 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

► **Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)**

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations en comprimés pelliculés dosés à 10, 25 et 50 mg de dolutégravir déjà inscrites. Cette présentation peut être utilisée chez les sujets ayant des difficultés à avaler les comprimés pelliculés.

010.3 Population cible

► **Chez l'enfant âgé de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg (extension d'indication)**

La population cible de TIVICAY (dolutégravir), dans cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants infectés par VIH âgés d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg.

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 efficace.

La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants provenant de zones de forte endémie.

Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants.

Aucune donnée épidémiologique ne permet de préciser la population cible correspondant à l'extension d'indication de TIVICAY (dolutégravir).

Cette population est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés (enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins 3 kg, infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase).

► **Chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (complément de gamme)**

L'inscription de ce complément de gamme n'est pas de nature à modifier l'appréciation de la population cible.

011 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► **Autres demandes**

La Commission souligne que l'utilisation du dolutégravir dès le premier mois de vie est une avancée significative dans le traitement optimal du VIH. Elle regrette que la plupart des antirétroviraux soient réservés aux enfants à partir de 6 ans ou à partir de 2 ans pour certains, alors qu'actuellement l'infection à VIH chez l'enfant est la conséquence d'une transmission au cours de la grossesse et qu'un traitement antirétroviral doit être discuté dès la naissance.

► **Demandes de données**

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'étude comparative *versus* autres traitements standards (étude ODYSSEY).

| | |
|---|---|
| Calendrier d'évaluation | Date de validation administrative* : 7 avril 2021 Date d'examen et d'adoption : 7 juillet 2021 |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers) | Non |
| Expertise externe | Oui |
| Présentations concernées | <u>TIVICAY 5 mg, comprimé dispersible</u> B/60 comprimés dispersibles – Flaçon (PEHD) (CIP : 34009 302 203 0 6) |
| Demandeur | ViiV Healthcare SAS |
| Listes concernées | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2) |
| AMM | Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none"> - 23/02/2017 : extension d'indication chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et mise à disposition de 2 nouveaux dosages (10 mg et 25 mg). - 11/01/2021 : extension d'indication aux enfants âgés de 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg et mise à disposition d'une nouvelle forme pharmaceutique : comprimé dispersible dosé à 5 mg |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Renouvellement non restreint. |
| Code ATC | J Anti-infectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AJ Inhibiteurs de l'intégrase J05AJ03 Dolutégravir |

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire