



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 octobre 2017

Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017

dolutégravir

TIVICAY 50 mg, comprimé pelliculé

Flacon/30 (CIP : 34009 277 146 3 4)

TIVICAY 25 mg, comprimé pelliculé

Flacon/30 (CIP : 34009 300 854 6 2)

TIVICAY 10 mg, comprimé pelliculé

Flacon/30 (CIP : 34009 300 854 4 8)

Laboratoire VIIV HEALTHCARE SAS

Code ATC	J05AX12 (antiviraux inhibiteur de l'intégrase)
Motifs de l'examen	Inscription pour les comprimés à 10 et 25 mg Extension d'indication pour les comprimés à 50 mg
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« 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 à partir de 6 ans. »

SMR	- <u>Important</u> 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. - <u>Insuffisant</u> 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.
ASMR	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.
ISP	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 et l'adolescent, - du fait que TIVICAY 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), au même titre que chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, TIVICAY est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.
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</u>, correspondant à l'extension d'indication du dolutégravir : 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.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 16/01/2014 Date de l'extension d'indication : 23/02/2017	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.	
Classification ATC	2016 J J05 J05A J05AX J05AX12	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antiviraux à usage systémique Antiviraux à action directe Autres antiviraux Dolutégravir

02 CONTEXTE

La spécialité TIVICAY (dolutégravir) est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs d'intégrase (INI), actuellement disponible sous forme de comprimé à 50 mg et est indiquée, 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.

Son AMM est désormais élargie au traitement des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

Le présent dossier concerne donc une demande :

- de modification des conditions d'inscription (extension d'indication) pour les comprimés à 50 mg,
- d'inscription de deux nouveaux dosages (comprimés pelliculés à 25 et 10 mg), adaptés aux enfants.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« 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 à partir de 6 ans.** »

04 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 50 mg (un comprimé) une fois par jour par voie orale.

Tivicay 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 50 mg (un comprimé) 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).

L'administration concomitante de Tivicay et de certains médicaments doit être évitée dans cette population (par ex. : éfavirenz, névirapine, tipranavir/ritonavir ou rifampicine). Voir les rubriques 4.4 et 4.5. du RCP

Adolescents âgés de 12 ans et plus

Chez les adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 40 kg) infectés par le virus VIH-1 sans résistance aux inhibiteurs d'intégrase, la dose recommandée de dolutégravir est de 50 mg une fois par jour. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les adolescents.

Enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans

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, la dose recommandée de dolutégravir est déterminée en fonction du poids de l'enfant. En cas de résistance aux inhibiteurs d'intégrase, les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants. Les recommandations posologiques en fonction du poids corporel sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Recommandations posologiques en pédiatrie

Poids corporel (kg)	Dose
de 15 à moins de 20	20 mg une fois par jour (dose prise sous forme de deux comprimés de 10 mg)
de 20 à moins de 30	25 mg une fois par jour
de 30 à moins de 40	35 mg une fois par jour (dose prise sous forme d'un comprimé de 25 mg plus un comprimé de 10 mg)
40 ou plus	50 mg une fois par jour

Les recommandations posologiques spécifiques au comprimé de 10 mg, telles que définies dans le tableau 1, doivent être suivies. Par conséquent, la dose journalière unique de 50 mg ne doit pas être administrée sous forme de cinq comprimés de 10 mg (voir rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL^{1,2}

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

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.

¹ CMIT. Infection à VIH. ECN.PILLY 2016 ; 2015 : pp 197-212

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts –Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

L'objectif d'un traitement antirétroviral, 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.

Six classes de médicaments anti-VIH, de mécanismes d'action différents, sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion, inhibiteurs d'intégrase (INI) et les antagonistes du récepteur CCR5 (AMM chez l'adulte uniquement).

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

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

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

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

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

Chez l'enfant, les trithérapies incluant 2 INTI + 1 IP sont privilégiées (contrairement aux recommandations faites pour l'adulte). La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes, à la date de publication des recommandations, sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

Chez l'enfant de plus de 24 mois, le groupe d'experts recommande de traiter tous les enfants le plus tôt possible après le diagnostic d'infection (impérativement dans les 2 premières semaines en cas de facteur de risque de progression).

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 immanquablement 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.

➤ Couverture du besoin médical

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

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Actuellement, chez l'enfant, la stratégie thérapeutique repose sur une trithérapie associant 2 INTI + 3^{ème} agent. La liste des médicaments pouvant être associées à 2 INTI est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Médicaments utilisés en association à 2 médicaments de la classe des INTI chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans.

Nom de spécialité DCI Laboratoire	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT (Motif)	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
Inhibiteur de l'intégrase (INI)						
ISENTRESS* Raltégravir MSD	Oui	≥ 4 semaines	22 octobre 2014 (renouvellement)	Important	-	Oui
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI)						
SUSTIVA Efavirenz Bristol-Myers Squibb	Non	> 3 mois et > 3,5 kg	2 mars 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
VIRAMUNE Névirapine Boehringer Ingelheim	Non	> 3 mois et > 3,5 kg	3 février 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
Inhibiteur de protéase (IP)						
TELZIR Fosamprenavir ViiV Healthcare	Non	≥ 6 ans	20 janvier 2016 (renouvellement)	Important	-	Oui
KALETRA Lopinavir, ritonavir Abbvie	Non	≥ 2 ans	5 février 2014 (renouvellement)	Important	-	Oui
PREZISTA Darunavir Janssen-Cilag	Non	≥ 3 ans et ≥ 15 kg	16 mars 2016 (modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui
REYATAZ Atazanavir Bristol-Myers Squibb	Non	≥ 3 mois et ≥ 5 kg	23 septembre 2015 (renouvellement)	Important	-	Oui
Inhibiteur de fusion						
FUZEON Enfuvirtide Roche	Non	≥ 6 ans	23 septembre 2015 (renouvellement)	Important	-	Oui

CPT = classe pharmaco-thérapeutique

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

Pour rappel, les antirétroviraux pouvant être utilisés en association à un troisième agent (tableau 2) chez les enfants âgés de 6 ans à 12 ans sont :

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

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

06.2 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 2).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/ Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
UE	Oui (23/02/2017)	Indication de l'AMM
Canada	Oui (3/02/2017)	Indication de l'AMM
Etats-Unis	Evaluation en cours	Indication de l'AMM
Japon	Non	NA

Prise en charge à l'étranger :

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/ Evaluation en cours	Périmètres (Indications) et condition(s) particulières
Royaume-Uni	Oui	Remboursement dans son indication AMM
Allemagne		
Pays-Bas		
Espagne	Evaluation en cours	NA
Italie		
Belgique		

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de l'examen)	28/05/2014 TIVICAY 50 mg, comprimés pelliculés (Primo-inscription)
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 et adolescents à partir de 12 ans. »
SMR (libellé)	Important chez les patients naïfs et chez les patients prétraités.
ASMR (libellé)	« 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) : 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).

Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir : 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. »

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Conformément aux recommandations sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétiques peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication du dolutégravir aux enfants de 6 ans à moins de 12 ans est fondée sur une étude multicentrique non comparative de phase I/II (étude P1093, étude en cours), 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 adulte),
- enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIA, comprimé adulte),
- enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte IIB, formulation pédiatrique),
- 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 (correspondant aux adolescents âgés de ≥ 12 ans et < 18 ans) ont été évalués par la Commission de la Transparence (avis du 28 mai 2014) lors de la demande d'inscription de la spécialité TIVICAY⁴.

Le présent dossier expose les résultats de la cohorte (cohorte IIA : ≥ 6 ans et < 12 ans), ayant permis d'étendre l'AMM du dolutégravir aux enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans.

Le laboratoire a également fourni les résultats d'efficacité et de tolérance actualisés de la 48^{ème} semaine de la cohorte I (données chez l'adolescent ≥ 12 ans et < 18 ans).

09.1 Efficacité

9.1.1 Rappel de la conclusion de l'avis précédent de la Commission (avis du 28 mai 2014) chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 18 ans

9.1.1.1 « Patients adultes naïfs de traitement antirétroviral, infecté par le VIH »

Chez des adultes infectés par le VIH-1, naïfs de traitement antirétroviral, TIVICAY (dolutégravir) a été évalué dans trois études de phase III, contrôlées versus comparateurs actifs, randomisées, en double aveugle (étude SPRING-2 : TIVICAY versus ISENTRESS et étude SINGLE : TIVICAY versus ATRIPLA) ou en ouvert (étude FLAMINGO : TIVICAY versus PREZISTA/r).

Dans l'étude SPRING-2, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY (n=411) une fois par jour ou ISENTRESS (n=411) deux fois par jour en association à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (TRUVADA ou KIVEXA). Dans l'étude SINGLE, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY en association à KIVEXA une fois par

³ Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)

⁴ Avis de la Commission du 28 mai 2014. Site HAS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13530_TIVICAY_PIC_Avis2_CT13530.pdf [accédé le 17/07/2017]

jour (n=414) ou ATRIPLA (n=419) 1 fois par jour. Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge médian de 35 à 37 ans, majorité d'homme (environ 85 %), charge virale $\leq 100\,000$ copies/mL chez 70 % des patients et nombre médian de CD4+ à l'inclusion d'environ 360 cellules/mm³. Plus de 80% des patients étaient au stade A (asymptomatique) de l'infection.

Dans l'étude FLAMINGO les patients ont reçu, en ouvert, TIVICAY (n=242) une fois par jour et PREZISTA/ritonavir (n=242) une fois par jour en association à TRUVADA ou KIVEXA. Les caractéristiques démographiques et cliniques étaient similaires dans les deux groupes : âge médian de 34 ans, majorité d'hommes (85 %), charge virale médiane de 4,48 log₁₀ copies/mL (charge virale $\leq 100\,000$ copies/ml pour 75 % des patients) et nombre médian de CD4+ de 400 cell/mm³.

Sur la réponse virologique à 48 semaines dans la population PP et dans la population ITT-E, la non infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA/r a été démontrée :

- TIVICAY versus ISENTRESS : 90 % versus 88 % ; différence de + 1,6 % ; IC95% [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,5 % [-2,2 ; 7,1]) ;
- TIVICAY versus PREZISTA/r : 91 % versus 84 % ; différence de +7,4 [1,4 ; 13,3] (ITT-E : 90% versus 83%; +7,1 % [0,9 ; 13,2]).

La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée dans l'étude SPRING-2.

La supériorité de TIVICAY sur PREZISTA/r (analyse prévue au protocole) a été démontrée dans l'étude FLAMINGO (borne inférieure de l'IC95% > 0). Cependant, cette supériorité est à interpréter avec précaution compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

La non infériorité de TIVICAY + KIVEXA par rapport à ATRIPLA a été démontrée dans l'étude SINGLE dans la population PP et dans la population ITT-E : 90% versus 81% ; différence de +8,7 % ; IC95% [+3,9 ; +13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; + 7,4 % [2,5 ; 12,3]). La supériorité de TIVICAY sur ATRIPLA (analyse prévue au protocole) a été démontrée.

Cependant, il est à noter qu'ATRIPLA n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/ml) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois ». Aussi, cette étude ne peut être considérée comme transposable à la pratique.

Au total, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral et en association à deux INTI, TIVICAY (dolutégravir) est non-inférieur à ISENTRESS (raltégravir) et à PREZISTA/r (darunavir/ritonavir) en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement.

9.1.1.2 Patients adultes prétraités, infectés par le VIH

Chez les patients prétraités TIVICAY a été évalué dans trois études de phase III, dont deux randomisées contrôlées, en double aveugle (SAILING versus raltégravir et VIKING-4 versus placebo) et une non contrôlée (VIKING-3).

Adultes prétraités en échec virologique, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase

L'étude SAILING a comparé l'efficacité de TIVICAY, une fois/j, versus ISENTRESS deux fois/j chez des patients prétraités mais n'ayant jamais reçu d'inhibiteur d'intégrase. Au total 715 patients (mITT-E) ont été inclus dans l'étude SAILING (354 dans le groupe TIVICAY versus 361 dans le groupe ISENTRESS).

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients, à l'inclusion, étaient comparables entre les deux groupes : âge médian de 42 et 43 ans, majorité d'homme (environ 70 %), charge virale médiane comparable (avec près de 70 % avec une charge virale $\leq 50\,000$ copies/ml) et nombre médian de CD4+ à l'inclusion d'environ 200 cellules/mm³. Près de la moitié des patients

étaient au stade SIDA de l'infection, résistants à au moins 3 classes d'ARV (46 % dans le groupe TIVICAY et 50 % dans le groupe ISENTRESS). Les traitements optimisés reçus au cours de l'étude ont été similaires dans les deux groupes.

La non-infériorité en termes de réponse virologique à 48 semaines (charge virale < 50 copies/ml) de TIVICAY par rapport à ISENTRESS a été démontrée dans la population PP avec 73% de réponse dans le groupe TIVICAY versus 66% dans le groupe ISENTRESS ; différence + 7,5 %, IC95% [0,6 ; 14,3]), et dans la population mITT-E (71 % versus 64% ; différence + 7,4 % [0,7 ; 14,2]). La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) chez les patients prétraités, naïfs d'inhibiteur de l'intégrase, a été démontrée dans cette étude (borne inférieure de IC95% de la différence > 0).

La réponse immunologique a été comparable dans les deux groupes avec une augmentation du nombre de Ly CD4+ de 144 cellules/mm³ dans le groupe TIVICAY et de 137 cellules/mm³ dans le groupe ISENTRESS.

Adultes prétraités en échec virologique, présentant des résistances aux INI et à au moins deux autres classes d'ARV

Au total, 183 patients ont été inclus dans l'étude non comparative VIKING-3 et 30 patients dans l'étude randomisée VIKING-4 (14 groupe TIVICAY et 16 groupe placebo). Les caractéristiques des patients étaient comparables entre les groupes de traitement de l'étude VIKING-4 et VIKING-3 : âge médian de 48-49 ans, prédominance d'homme (80 %). La proportion de patients ayant une charge virale > 50 000 copies/ml était plus faible dans l'étude VIKING-4 (14 % dans le groupe TIVICAY, 28 % dans le groupe placebo) que dans l'étude VIKING-3 (33 %).

TIVICAY, associé au traitement initial du patient, a diminué la charge virale moyenne entre la valeur initiale et le 8^{ème} jour :

- VIKING-3 : -1,43 log₁₀ copies/ml (IC 95% [-1,52; -1,34]), p < 0,001.
- VIKING-4 : -1,06 log₁₀ copies/ml dans le groupe TIVICAY comparé à + 0,10 log₁₀ copies/ml dans le groupe placebo et quel que soit le profil de mutation comparé au groupe placebo (ITT-E, différence -1,16 ; IC95% [-1,52 ; - 0,80] ; p < 0,001). Seules les mutations de type Q148 associées à au moins deux mutations secondaires semblent diminuer la réponse au traitement (-0,64 log₁₀ copies/ml dans le groupe dolutégravir).

La réponse virologique à 24 semaines n'a été décrite que dans l'étude VIKING-3 avec 63 % (126/183) des patients ayant une charge virale < 50 copies/ml. Ce pourcentage de réponse a été variable, en cas de mutation primaire aux INI et selon la catégorie de résistance documentée. L'activité antivirale du dolutégravir a été moins importante chez les patients au profil de résistance aux INI du type Q148 que chez les patients au profil de résistance non Q148 (incluant les mutations primaires N155H, Y143C/H/R). Le rapport d'analyse à la semaine 24 de VIKING-4 n'a pas été présenté.

9.1.1.3 Patients adolescents > 12 ans, infectés par le VIH

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. »

9.1.2 Données chez les enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans

Un total de 23 patients (16 aux USA, 4 en Afrique du sud et 3 en Thaïlande) a été inclus et a reçu les posologies suivantes de dolutégravir :

- 70 mg/jour (35 mg deux fois par jour) : n = 1 patient ;
- 50 mg/jour : n = 5 patients ;
- 35 mg/jour : n = 6 patients ;
- 25 mg/jour : n = 8 patients ;
- 20 mg/jour : n = 3 patients.

A la semaine 24, 1 patient avait interrompu l'étude.

Les caractéristiques à l'inclusion sont résumées dans le tableau 3. A l'inclusion, tous les patients étaient en échec de leur précédent traitement antirétroviral ou en arrêt de traitement.

Tableau 3 : Etude P1093 – Caractéristiques des patients à l'inclusion

	Dolutégravir ~1 mg/kg une fois/j + traitement de fond optimisé
	Cohorte IIA (de 6 à < 12 ans) N=23
Age médian, années [Min - Max]	10 [6 - 11]
Sexe, n (%)	
Masculin	16 (70)
Féminin	7 (30)
Poids moyen, kg [Min - Max]	30 [18 - 54]
Origine ethnique, n (%)	
Africaine ou Afro-américaine	12 (52)
Asiatique	3 (13)
Natif d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique	1 (4)
Caucasienne	4 (17)
Plus d'une origine	1 (4)
Inconnu	2 (9)
Charge virale médiane, log₁₀ copies/mL [Min - Max]	5,0 [2,9 - 7,0]
Nombre médian de cellules CD4+, cellules/mm³ [Min - Max]	645 [9 - 1 700]
Pourcentage médian de cellules CD4+, % [Min - Max]	24 [< 1 - 44]
Catégorie C selon la classification du CDC ou stade 3, n (%)	6 (26)
Précédent traitement antirétroviral, n (%)	
Inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI)	18 (78)
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)	11 (48)
Inhibiteurs de protéase (IP)	14 (61)
Inhibiteurs de fusion	0
Durée médiane depuis le précédent traitement ARV, années	6,16
Traitement concomitant antirétroviral ≥ 1, n (%)	23 (100)
INTI	
ténofovir disoproxil fumarate	11 (48)
lamivudine	10 (44)
emtricitabine	9 (39)
zidovudine	4 (17)
abacavir	3 (13)
didanosine	2 (9)
stavudine	1 (4)
IP	
atazanavir/ritonavir	6 (26)
lopinavir/ritonavir	5 (22)
darunavir/ritonavir	4 (17)

INNTI	
efavirenz	2 (9)

➤ Efficacité virologique et immunologique (critères secondaires)

A la semaine 24, une réponse virologique (charge virale ARN < 50 copies/mL) a été obtenue chez 61% des patients (14/23).

Le tableau 4 résume les résultats d'efficacité virologique et immunologique observés dans les cohortes I et IIA.

Tableau 4 : Réponse virologique (diminution de la charge virale ARN) et immunologique (augmentation des CD4) du traitement chez les patients âgés de 6 ans et plus (Etude P1093)

	Dolutégravir ~1 mg/kg une fois par jour + traitement de fond optimisé	
	Cohorte I (de 12 ans à < 18 ans) (n = 23)	Cohorte IIA (de 6 ans à < 12 ans) N=23
ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 24 semaines, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
ARN VIH-1 < 50 copies/ml à 48 semaines, n (%)	14 (61 %)	-
ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 24 semaines, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
ARN VIH-1 < 400 copies/ml à 48 semaines, n (%)	17 (74 %)	-
Absence de réponse virologique	6	3
Nombre de cellules CD4+		
- Variation médiane par rapport aux valeurs initiales, cellules/mm3	84 ^a	209 ^b
- Variation médiane par rapport aux valeurs initiales, en pourcentage	5 % ^a	8 % ^b

^a Résultats observés à la semaine 48 sur la base de 22 sujets

^b Résultats observés à la semaine 24 sur la base de 21 sujets

Trois patients (13%) ont eu un échec virologique⁵ à la semaine 24 et un patient supplémentaire après la semaine 24 (semaine 32). Un patient avait des données virologiques manquantes. Parmi les 4 patients en échec virologique (17%), 1 a présenté une émergence de mutation de résistance aux inhibiteurs de protéase et aux INTI.

09.2 Tolérance

9.2.1 Rappel de la conclusion de l'avis précédent de la Commission (avis du 28 mai 2014) chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

« 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 céphalée, rhinopharyngite et insomnie. L'incidence des arrêts de

⁵ 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).

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. »

9.2.2 Tolérance chez les enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans (cohorte IIA à la semaine 24)

Parmi les 23 patients inclus, 22 patients (96%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été : la toux (52%), la congestion nasale (30%), les éruptions cutanées (30%), les lésions cutanées (22%) et la diarrhée (22%) (Tableau 5).

Tableau 5 : Etude P1093 – Incidence des événements indésirables (EI), classés par grade de sévérité (incidence ≥ 3 patients) – Cohorte IIA

	Grades				Total N = 23 n (%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
Au moins un EI	6 (26)	14 (61)	2 (9)	0 (0)	22 (96)
Toux	12 (52)	0	0	0	12 (52)
Congestion nasale	5 (22)	2 (9)	0	0	7 (30)
Eruption cutanée	4 (17)	3 (13)	0	0	7 (30)
Lésion cutanée	4 (17)	1 (4)	0	0	5 (22)
Diarrhée	3 (13)	2 (9)	0	0	5 (22)
Adénopathie	4 (17)	0	0	0	4 (17)
Pyrexie	3 (13)	1 (4)	0	0	4 (17)
Rhinorrhée	3 (13)	1 (4)	0	0	4 (17)
Prurit	3 (13)	1 (4)	0	0	4 (17)
Teigne tondante microscopique	2 (9)	2 (9)	0	0	4 (17)
Dermatite atopique	1 (4)	3 (13)	0	0	4 (17)
Céphalée	2 (9)	1 (4)	0	0	3 (13)
Douleur oropharyngée	2 (9)	1 (4)	0	0	3 (13)

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été de 35% (8/23) (cf. Tableau 6).

Tableau 6 : Etude P1093 – Incidence des événements indésirables (EI) liés au traitement, classés par grade de sévérité – Cohorte IIA

Classes de systèmes d'organes (SOC)	Grades				Total N = 23 n (%)
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
Au moins un EI lié au traitement	6 (26,1)	2 (8,7)	0	0	8 (34,8)
Affections gastro-intestinales	0	1 (4,3)	0	0	1 (4,3)
Diarrhée	0	1 (4,3)	0	0	1 (4,3)
Investigations	5 (21,7)	1 (4,3)	0	0	6 (26,1)
Augmentation des ALAT	2 (8,7)	0	0	0	2 (8,7)
Augmentation des PAL	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Diminution de la natrémie	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Augmentation de la natrémie	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Diminution de l'hémoglobine	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Augmentation des lipases	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Diminution des neutrophiles	0	1 (4,3)	0	0	1 (4,3)

Affections psychiatriques	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Insomnie initiale	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Toux	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)
Congestion nasale	1 (4,3)	0	0	0	1 (4,3)

La majorité des EI a été d'intensité faible à modérée (grade 1 ou 2). Trois patients (13%) ont présenté au moins un EI grave : agression et comportement anormal de grade 3 (n=1), détresse respiratoire de grade 1 (n=1), pneumonie de grade 3 (n=1). Aucun de ces EI graves n'a été considéré comme étant lié au traitement par l'investigateur. Aucun EI de grade 4 et aucun décès n'ont été rapportés dans cette cohorte.

9.2.3 Résumé du profil de tolérance

Selon le RCP en vigueur,

« Le profil de sécurité est basé sur les données poolées des études cliniques de phase IIb et de phase III menées chez 1222 patients naïfs de traitement antirétroviral, 357 patients préalablement traités par antirétroviraux et non exposés à des inhibiteurs d'intégrase et 264 patients en échec d'un traitement antérieur comprenant un inhibiteur d'intégrase (y compris avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase). 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 %).

Le profil de sécurité observé a été similaire dans les différentes populations traitées mentionnées ci-dessus.

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 (Tableau 7).

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 7 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes (MedDRA)	Fréquence (tout grade)	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
	Peu fréquent	Syndrome de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4)**
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
	Fréquent	Rêves anormaux
	Fréquent	Dépression
	Peu fréquent	Idées suicidaires ou 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 gastrointestinales	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Diarrhée
	Fréquent	Vomissements
	Fréquent	Flatulences
	Fréquent	Douleur abdominale haute
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Gêne abdominale
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée
	Fréquent	Prurit

Affections musculosquelettiques et systémiques	Peu fréquent	Arthralgie
	Peu fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Elévation de l'alanine aminotransférase (ALAT) et/ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT)
	Fréquent	Elévation de la créatine phosphokinase (CPK)

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

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).

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 (telle que la maladie de Basedow) 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).

Population pédiatrique

Sur la base des données disponibles limitées concernant les enfants et les adolescents (âgés de 6 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 15 kg), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte. »

9.2.4 Plan de gestion des risques (PGR)

TIVICAY fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR) définissant les risques liés à son utilisation. Les risques et actions mises en place dans le PGR n'ont pas été modifiés dans le cadre de l'extension d'indication.

Le PGR mentionne notamment les risques importants identifiés suivants : réactions d'hypersensibilité, troubles hépatiques, interaction médicamenteuse avec le dofetilide, résistance médicamenteuse, et dépression (incluant idées suicidaires ou tentative de suicide, en particulier chez les patients ayant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique).

09.3 Résumé & discussion

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.

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.

09.4 Programme d'études

L'étude multicentrique non comparative de phase II P1093 présentée dans ce dossier est actuellement toujours en cours et définira la posologie de TIVICAY dans les autres cohortes pédiatriques (cohorte IIB et III correspondant aux enfants de 2 à 12 ans et cohorte IV et V correspondant aux nourrissons et enfants de 6 semaines à 2 ans). Le rapport final est attendu pour l'année 2020.

010.1 Stratégie thérapeutique

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 2015 :« 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 8.

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r (darunavir/r, atazanavir/r ou lopinavir/r) sont privilégiées chez l'enfant. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement et le manque de données suffisantes sur l'utilisation du dolutégravir en première ligne chez l'enfant justifie ce choix.

A noter que le dolutégravir (DTG) ne possédait pas encore l'indication chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans à la date de publication du rapport du groupe d'experts français.

Tableau 8 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-intection à l'hépatite B ou de tuberculose)

Age		< 3 ans	3-6 ans	6-12 ans	> 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine) ABC + 3TC (ou FTC) 3TC (ou FTC) + ZDV			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	LPV/r	LPV/r	ATV/r LPV/r	DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	Pas d'alternative			
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	NVP RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	EFV NVP DRV/r** RAL**	TDF + FTC (ou 3TC) si Tanner 4-5 ‡ EFV ou LPV/r NVP DTG RAL**

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 = dolutégravir; ATV = atazanavir.

*en l'absence d'HLA B57*01 (qui doit être recherché avant toute prescription d'ABC) ; ‡ association TDF/FTC à privilégier chez l'adolescent en cas de charge virale > 100000 copies/ml ; **à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles

Source : Morlat P et al.

Les recommandations américaines⁶, actualisées en avril 2017, intégrant l'indication du dolutégravir chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans ont été également prises en compte. Le dolutégravir (DTG) fait partie des options préférentielles de première ligne, chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 18 ans, dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI (cf. annexe 1).

010.2 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

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 :

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

⁶ AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

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.

En cas de résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, 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.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

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.

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

▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

- o de la gravité et de la fréquence de l'infection par le VIH-1,
- o du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux, tout particulièrement en pédiatrie, avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés,
- o des données disponibles qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'adolescent,
- o du fait que TIVICAY 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),

au même titre que chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, TIVICAY est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

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

- **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.
- **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.

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 enfants âgés de 6 à 12 ans

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 enfants et les adolescents infectés par le VIH-1 avec résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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.

011.3 Population cible

Selon le rapport Morlat actualisé en 2015, environ 1 500 enfants sont infectés par le VIH en France, et le taux de nouvelles infections est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissance par an⁷. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. 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.

Cette population est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés (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).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

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

⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

Infants, Birth to < 14 Days	2 NRTIs plus NVP
Children Aged ≥ 14 Days to < 2 Years	2 NRTIs plus LPV/r
Children Aged ≥ 2 Years to < 3 Years	2 NRTIs plus LPV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 3 Years to < 6 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus twice-daily DRV/r
	2 NRTIs plus RAL
Children Aged ≥ 6 Years to <12 Years	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Not Sexually Mature (SMR I–III)	2 NRTIs plus ATV/r
	2 NRTIs plus DTG
	2 NRTIs plus once-daily DRV/r
	2 NRTIs plus EVG/COBI
Adolescents Aged ≥ 12 Years and Sexually Mature (SMR IV or V)	Refer to Adult and Adolescent Guidelines

*Extrait du Tableau 7. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Se reporter aux guidelines pour plus de précisions.

LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV/r = atazanavir/ritonavir; DRV/r = darunavir/ritonavir; RAL = raltegravir; DTG = dolutegravir, EVG/COBI=elvitegravir/cobicistat