

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

Date d'examen et d'adoption par la Commission : 25 juillet 2018

**emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et fumarate de ténofovir
disoproxil**

STRIBILD 150 mg/150 mg/200 mg/245 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 274 264 5 2)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR09 (Antiviraux pour le traitement des infections VIH en association)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« STRIBILD est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les <u>adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans</u> , pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF)»

Avis défavorable à la prise en charge dans l'indication concernée

SMR	<u>Insuffisant</u> pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans cette extension d'indication.
ASMR	Sans objet.
ISP	STRIBILD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette extension d'indication en raison : - des données de pharmacocinétiques disponibles montrant une surexposition importante liée à l'utilisation de la forme adulte, ce qui expose à un risque de toxicités rénale et osseuse cette population en croissance, - de l'existence de GENVOYA, ayant la même composition à la différence de la forme de ténofovir, suggérant un meilleur profil de tolérance notamment rénal et phospho-calcique, - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance en particulier pour le dolutégravir.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 24 mai 2013 Rectificatif d'AMM (extension d'indication de 12 à < 18 ans) : 19/10/2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière
Classification ATC	2018 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR Antiviraux pour le traitement des infections VIH en association J05AR09 Emtricitabine, ténofovir disoproxil, elvitégravir et cobicistat

02 CONTEXTE

STRIBILD est une trithérapie dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) initialement indiquée chez les adultes et adolescents à partir de 18 ans, et désormais élargie au traitement **des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans** et pesant au moins 35 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicité.

Le présent avis concerne la demande d'inscription de cette spécialité sur les listes Sécurité Sociale et Collectivités dans cette extension d'indication. Pour rappel, cette spécialité a obtenu un SMR important et une ASMR V (avis du 21 octobre 2015)¹ dans le traitement du VIH chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

Cette spécialité est constituée de l'association fixe de 4 molécules, en un comprimé par jour :

- une molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase : elvitégravir (EVG),
- un potentialisateur pharmacocinétique (dépourvu d'activité antirétrovirale), cobicistat (COBI), permettant d'augmenter la ½ vie d'élimination d'elvitégravir et de l'utiliser en une prise unique quotidienne.
- deux inhibiteurs nucléo(sidiques)/(tidiques) de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le **ténofovir disoproxil fumarate (TDF)**.

A noter que dans cette tranche d'âge, l'AMM est restreinte en dernier recours, au traitement des enfants et adolescents pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

¹ STRIBILD. Avis de la Commission du 21 octobre 2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13638_STRIBILD_PIC_MCI_Avis3_CT13638.pdf [accédé le 10/07/2018]

STRIBILD est également indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, pesant au moins 35 kg, infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD, et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil (TDF). »

04 POSOLOGIE

« Adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Si le patient oublie de prendre une dose de STRIBILD et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre STRIBILD dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de STRIBILD et s'en aperçoit plus de 18 heures après, et que l'heure de la dose suivante est proche, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée mais simplement poursuivre le traitement normalement.

Si le patient vomit dans l'heure suivant la prise de STRIBILD, il doit prendre un autre comprimé.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune donnée permettant d'établir une recommandation sur la posologie chez les patients âgés de plus de 65 ans n'est disponible (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). STRIBILD doit être administré avec précaution aux patients âgés (voir rubrique 4.4 du RCP).

Adultes insuffisants rénaux

Le traitement par STRIBILD ne doit pas être initié chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Voir rubrique 4.4 du RCP pour l'initiation du traitement par STRIBILD chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 90 mL/min.

Le traitement par STRIBILD doit être interrompu si la clairance de la créatinine diminue en dessous de 50 mL/min lors du traitement par STRIBILD car cela nécessite d'adapter l'intervalle posologique pour l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil, ce que ne permet pas l'association fixe (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP). Voir rubrique 4.4 du RCP pour les patients dont la clairance de la créatinine diminue en dessous de 70 mL/min lors du traitement par STRIBILD.

Patients pédiatriques insuffisants rénaux

L'utilisation de STRIBILD n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques âgés de moins de 18 ans insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de STRIBILD n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh A) ou modérée (score de Child-Pugh B). STRIBILD n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C). Par conséquent, l'utilisation de STRIBILD n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Si STRIBILD est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le virus de l'hépatite B (VHB), ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe d'exacerbation de l'hépatite (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de STRIBILD chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2 du RCP). »

05 BESOIN MEDICAL^{2,3}

L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital. De plus, environ 15 % des enfants séropositifs développeront une forme évolutive précoce et sévère souvent associée à une encéphalopathie.

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. Une des principales questions de la prise en charge est désormais centrée sur l'efficacité à long terme des traitements, ainsi que sur leur impact bénéfique ou délétère sur les nombreux organes ou systèmes cellulaires (cerveau, rein, foie, os, métabolisme lipidique, endothélium vasculaire..) concernés par les effets directs ou indirects de l'infection.

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 (CV) plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes T 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 suivants :

- 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)

Tout enfant infecté par le VIH-1 doit recevoir un traitement antirétroviral le plus tôt possible. Dans certaines situations ce traitement est à instaurer sans délai dans les 2 semaines à savoir :

- chez tous les enfants de moins de 24 mois afin d'éviter le développement d'une forme évolutive précoce et sévère avec encéphalopathie ;
- chez les enfants symptomatiques (CDC B ou C) ;
- chez les enfants asymptomatiques ou peu symptomatiques (CDC N ou A) :
 - o ayant des CD4 < 750/mm³ (20 %) entre 2 et 3 ans et < 500/mm³ (20 % entre 3 et 5 ans)
 - o ou < 200/mm³ (15 %) après 5 ans.

Deux associations d'INTI (abacavir/lamivudine ou emtricitabine/TAF) ainsi que trois autres associations alternatives d'INTI (lamivudine/zidovudine, emtricitabine/zidovudine ou

² Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts- Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH – sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Février 2018

³ CMIT. Infection à VIH. ECN.PILLY 2016 ; 2015 : pp 197-212

abacavir/zidovudine) sont recommandées avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

La prise en charge de l'échec thérapeutique

Comme l'ont montré quelques études observationnelles, une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire, mais en échec virologique avec une réplication virale persistante. Il n'y a aucune donnée permettant de recommander chez l'enfant une attitude différente de celle définie chez l'adulte, en ce qui concerne les critères virologiques d'échec, la place du génotype de résistance pour le choix des associations de deuxième ligne (ou plus). 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 multi résistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. A l'adolescence, il convient d'être particulièrement vigilant lors de la prescription des molécules à barrière génétique faible.

Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de bien identifier la/ les cause(s) de l'échec, dont la principale est liée à des défauts d'observance qu'il faut analyser, pour mettre en œuvre des dispositifs permettant d'améliorer l'observance du traitement. Il est nécessaire d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des résultats des génotypes de résistance antérieurs (interprétés selon l'algorithme en cours). Le recours aux médicaments ne disposant pas de l'AMM pédiatrique est ici souvent indispensable bien que, depuis 2010 et 2013, pour un certain nombre de molécules de 2e ligne, l'âge d'utilisation figurant dans l'AMM a été abaissé.

➤ Couverture du besoin médical

Tous les antivaux 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 antivaux avec des profils d'efficacité, de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

06 COMPAREURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les molécules associées à doses fixes dans STRIBILD, à l'exception de l'élvitégravir sont disponibles dans les spécialités suivantes :

- VIREAD⁴, comprimé pelliculé et granulé : ténofovir disoproxil fumarate
- EMTRIVA⁵ gélule et solution buvable : emtricitabine
- TRUVADA⁶, comprimé pelliculé : associations à doses fixes d'emtricitabine 200 mg/ténofovir disoproxil fumarate 245 mg
- TYBOST⁷, comprimé pelliculé : cobicistat 150 mg (Non commercialisée en France).

⁴ VIREAD (ténofovir disoproxil fumarate), analogue nucléotidique. Avis de la commission de la transparence du 2 octobre 2002. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct021223.pdf>

⁵ EMTRIVA (emtricitabine), analogue nucléosidique. Avis de la commission de la transparence du 28 avril 2004. Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031564.pdf>

⁶ TRUVADA (emtricitabine /ténofovir disoproxil fumarate), analogues nucléotidiques.

Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032255.pdf>

⁷ TYBOST (cobicistat), potentialisateur d'antirétroviral. Avis de la Commission de la transparence du 7 mai 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1742475/fr/tybost-cobicistat-potentialisateur-d-antiretroviral

Tableau 1 : Forme libre présente en association dans STRIBILD

Nom de spécialité DCI Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
VIREAD Tenofovir DF Gilead Sciences	Oui	≥ 2 ans	06/11/2013 (Extension d'indication)	Important	V ¹	Oui
EMTRIVA Emtricitabine Gilead Sciences	Oui	≥ 2 mois	31/03/2010 (Renouvellement)	Important	-	Oui
TRUVADA Emtricitabine/TDF Gilead Sciences	Oui	≥ 12 ans	13 décembre 2017 (Extension d'indication)	Important	V ³	Oui
TYBOST Cobicistat Gilead Sciences	Oui	≥ 10 ans	07/05/2014 (Inscription)	Insuffisant	-	Non

CPT = classe pharmaco-thérapeutique

Tableau 2 : Médicaments indiqués chez les enfants et adolescents âgés de 12 ans ou plus.

Nom de spécialité DCI Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)						
ZIAGEN Abacavir GlaxoSmithKline	Oui	≥ 3 mois	7 juin 2017 (Modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui
EPIVIR Lamivudine Viiv Healthcare	Oui	≥ 3 mois	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
EMTRIVA Emtricitabine Gilead Sciences	Oui	≥ 4 mois	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
RETROVIR Zidovudine Viiv Healthcare	Oui	naissance	4 novembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
3^{ème} agent						
Inhibiteur de protéase (IP)						
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	≥ 6 ans	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
KALETRA Lopinavir/ritonavir AbbVie	Non	≥ 14 jours	21 février 2018 (Extension d'indication)	Important	V ²	Oui
Inhibiteur de l'intégrase (INI)						
TIVICAY Dolutégravir Viiv Healthcare	Oui	≥ 6 ans	11 octobre 2017 (Extension d'indication)	Important	IV ¹	Oui
ISENTRESS Raltégravir MSD	Oui	≥ 4 semaines et ≥ 3 kg	6 décembre 2017 (Inscription)	Important	V ²	Oui
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)						

SUSTIVA Efavirenz <i>Boehringer</i>	Non	≥ 3 ans et ≥ 3,5 kg	2 mars 2016 (Renouvellement + EI)	Important	V ¹	Oui
VIRAMUNE Névirapine <i>Boehringer</i>	Non	≥ 2 mois (3 forme LP)	3 février 2016 (Renouvellement)	Important	-	Oui
EDURANT Rilpivirine <i>Janssen-Cilag</i>	Non	≥ 12 ans	6 décembre 2017 (Renouvellement)	Important	-	Oui
Associations						
GENVOYA Emtricitabine/cobicistat /elvitégravir/ TAF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	≥ 12 ans et ≥ 35 kg	2 mars 2016 (Inscription)	Important	V ¹	Oui
TRIUMEQ dolutégravir/ abacavir/ lamivudine <i>Viiv healthcare</i>	Oui	≥ 12 ans et ≥ 40 kg	17 décembre 2014 (Inscription)	Important	V ³	Oui
COMBIVIR Zidovudine/lamivudine <i>Viiv healthcare</i>	Oui	≥ 14 kg	21 juin 2017 (Renouvellement)	Important	-	Oui
ODEFSEY Rilpivirine/emtricitabine TAF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	≥ 12 ans et ≥ 35 kg	14 décembre 2016 (Inscription)	Important	V ¹	Oui
SYM TUZA Darunavir/cobicistat/ emtricitabine/TAF <i>Janssen</i>	Oui	≥ 12 ans et ≥ 40 kg	11 juillet 2018 (inscription)	Insuffisant	-	Non
TRUVADA Emtricitabine/TDF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	≥ 12 ans	13 décembre 2017 (Extension d'indication)	Important	V ³	Oui
DESCOVY Emtricitabine/TAF <i>Gilead Sciences</i>	Oui	≥ 12 ans et ≥ 35 kg	7 juin 2017 (Inscription)	Important	V ¹	Oui
KIVEXA Abacavir/lamivudine <i>Viiv healthcare</i>	Oui	≥ 25 kg	8 février 2017 (Modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui

CPT = classe pharmaco-thérapeutique

* boosté par le ritonavir

¹ dans la prise en charge

² par rapport aux autres présentations de la spécialité

³ par rapport à l'utilisation des formes libre

Conclusion

STRIBILD étant un traitement de dernier recours chez les enfants et adolescents de 12 à 18 ans, ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de ténofovir, les comparateurs cliniquement pertinents de STRIBILD sont les trithérapies à base de TDF indiqués en derniers recours chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans :

TRUVADA (TDF + emtricitabine) ou [VIREAD (TDF) + EMTRIVA (emtricitabine)] +

- o 1 IP /ritonavir : PREZISTA/r, REYATAZ/r, KALETRA,
- o 1 INI : ISENTRESS, TIVICAY
- o 1 INNTI : EDURANT, SUSTIVA, VIRAMUNE

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

07.1 AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui /Non/Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
Europe	Oui	NA
États-Unis	Oui (2012)	STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans, pesant au moins 35 kg, naïfs de traitement ou prétraités et contrôlés virologiquement (charge virale < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1) après au moins 6 mois de traitement antirétroviral, sans antécédent d'échec de traitement et sans mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.

07.2 Prise en charge à l'étranger

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres et conditions particulières
Royaume-Uni	Septembre 2013	Oui	Patients non éligibles à EFAVIRENZ ou à un autre traitement de première ou deuxième ligne suite à une toxicité, une intolérance ou un problème d'observance et décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire spécialisée dans le VIH
Ecosse	Août 2013	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne	Octobre 2017		
Belgique	Février 2014		
Irlande	Décembre 2013		
Grèce	Mai 2014		
Danemark	Octobre 2017		
Finlande			
Norvège			
Suède			
Canada	2013 à 2015 (selon la province)		Critères de remboursement différents selon la province
Espagne	-	Evaluation en cours	NA
Italie			
Pays-Bas			

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	6 novembre 2013 (inscription)
Indication	STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.
SMR	- Important chez les patients « naïfs de tout traitement antirétroviral et infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD ». - Insuffisant chez les patients prétraités y compris chez ceux « infectés par une souche de VIH 1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois antirétroviraux contenus dans STRIBILD », compte tenu de l'absence de données cliniques dans cette population de patients.
ASMR	En dépit d'une simplification du schéma d'administration, compte-tenu de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité immuno-virologique par rapport aux trithérapies de première ligne, de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir et de la nécessité d'une surveillance néphrologique accrue et des possibles interactions liés au cobicistat qui en constituent les limites actuelles, la Commission considère que STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 naïfs de tout traitement antirétroviral.
Place dans la stratégie thérapeutique	Chez les patients naïfs, en raison de la simplicité d'utilisation (1cp/j) et de la démonstration d'une efficacité immuno-virologique comparable à celle des traitements de référence, avec une bonne tolérance à court et moyen terme, STRIBILD représente une alternative satisfaisante sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et d'une bonne observance du traitement en raison de la barrière génétique basse. Ces deux derniers éléments associés aux possibles interactions liés au cobicistat, devraient limiter son usage en première intention. STRIBILD est proposé comme une nouvelle modalité thérapeutique en alternative à la trithérapie ISENTRESS + TRUVADA, lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, <u>uniquement chez le patient naïf de traitement antirétroviral</u>. Chez les patients prétraités (libellé AMM « patients infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD »), en l'absence de données cliniques, la Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la prise en charge actuelle.

Date de l'avis	21 octobre 2015 (Modification des conditions d'inscription suite au changement de libellé des indications de l'AMM)
Indication	STRIBILD est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes âgés de 18 ans et plus, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.
SMR	Important
ASMR	STRIBILD n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) en comparaison aux autres trithérapies avec inhibiteur de l'intégrase (INI) recommandées dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement antirétroviral ou infectés par une souche de VIH-1 dépourvue de mutation connue pour être associée à une résistance à aucun des

	trois agents antirétroviraux contenus dans STRIBILD.
Place dans la stratégie thérapeutique	Compte tenu : - de la toxicité rénale et sur le métabolisme phospho-calcique (liée au fumarate de ténofovir disoproxil), - de la faible barrière génétique de résistance de l'élvitégravir et de l'absence de démonstration de supériorité en termes d'efficacité par rapport aux autres INI disponibles (dolutégravir, raltégravir), et de la nécessité d'y adjoindre un potentialisateur pharmacocinétique, le cobicistat, - du potentiel élevé d'interactions médicamenteuses lié au cobicistat, - de l'existence d'alternatives thérapeutiques, dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance et d'interactions médicamenteuses, la Commission considère que, dans l'indication de l'AMM, la spécialité STRIBILD représente une option thérapeutique de deuxième intention. Il doit être utilisé sous surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phospho-calcique. De plus, une bonne observance du traitement est recommandée en raison de la barrière génétique basse.

09 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 peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de STRIBILD aux enfants de 12 ans à moins de 18 ans s'appuie sur une étude de phase II/III (étude GS-US-236-0112), non comparative, réalisée chez des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans infectés par le VIH-1.

Le laboratoire a également fourni des données cliniques relatives à l'utilisation de TRUVADA (FTC/TDF) chez les adolescents de 12 à moins de 18 ans à savoir :

- 3 études portant sur l'emtricitabine en association à d'autres antirétroviraux : FTC-202, FTC-203 et FTC-211 ;
- 2 études portant sur le ténofovir disoproxil fumarate en association à d'autres antirétroviraux : GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352.

Ces données ont été évaluées par la Commission dans le cadre des demandes d'inscription des formes libres (VIREAD⁹ et EMTRIVA¹⁰) ainsi que lors de la demande d'extension d'indication de TRUVADA¹¹ chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans .

09.1 Rappel de la conclusion de l'avis précédent de la Commission (avis du 21 octobre 2015) chez l'adulte

« Les données d'efficacité et de tolérance de STRIBILD dans l'indication de l'AMM reposent sur 6 études :

⁸ Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02)

⁹ VIREAD (ténofovir disoproxil fumarate), analogue nucléotidique. Avis du 6 novembre 2013. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT2892_VIREAD_PIC_EI_Avis2_CT12891&12892.pdf

¹⁰ EMTRIVA (emtricitabine), analogue nucléotidique. Avis du 31 mars 2010. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/emtriva_-_ct-6887_2010-04-23_10-18-11_197.pdf

¹¹ TRUVADA (emtricitabine/ténofovir disoproxil), analogue nucléotidique. Avis du 13 décembre 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16410_TRUVADA_PIC_EI_pediatrie12ans_Avis2_CT16410.pdf

- deux études de phase III, contrôlées versus comparateur actif (GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103), réalisées chez des patients naïfs, dont les résultats à 96 semaines ont été évalués par la Commission lors de la demande d'inscription de STRIBILD (cf. rubrique 9.1 Conclusion avis de la Commission du 6 novembre 2013).
- trois études de phase IIIb (études GS-US-236-0115, GS-US-236-0121 et GS-US-236-0123) réalisées chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans STRIBILD.

Aucune étude n'a comparé STRIBILD aux autres trithérapies à base d'inhibiteurs de l'intégrase : raltégravir, dolutégravir.

Les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 ont démontré la non-infériorité de STRIBILD versus une trithérapie à base d'INNTI + 2 INTI (ATRIPLA : association fixe d'éfavirenz + emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) ou versus une trithérapie à base d'IP + 2 INTI (atazanavir boosté par le ritonavir + l'association fixe d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil) en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 et 96 semaines de traitement.

Les données de suivi à 144 semaines montrent la persistance de l'efficacité immuno-virologique de STRIBILD. A 144 semaines, le pourcentage de réponse virologique (analyse ITT) a été de 80% dans l'étude 102 (versus 75% chez les patients traités par ATRIPLA) et 78% dans l'étude 103 (versus 75% chez les patients traités par atazanavir/r). L'augmentation moyenne des CD4+ par rapport à l'inclusion a été de 321 cellules/mm³ dans l'étude 102 (versus 300 cellules/mm³ chez les patients traités par ATRIPLA) et de 280 cellules/mm³ dans l'étude 103 (versus 293 cellules/mm³ chez les patients traités par atazanavir/r).

Dans l'étude GS-US-236-0115 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'IP/r (essentiellement darunavir et atazanavir), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour STRIBILD par rapport au maintien du traitement initial à base d'IP/r, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,3% (265/267) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (117/118) dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,1% ; IC 95% [-2,1% ; 3,7%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de répondeurs à 48 semaines de 93,8% (272/290) versus 87,1% (121/139) (différence 6,7% ; IC 95% [0,4% ; 13,7%]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 40 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 32 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'IP (différence 8 cellules/mm³, IC 95% [-29 ; 44]).

Dans l'étude GS-US-236-0121 réalisée chez des patients traités et contrôlés par une trithérapie à base d'INNTI (essentiellement ATRIPLA), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour STRIBILD par rapport au maintien du traitement initial à base d'INNTI, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,3% (267/269) dans le groupe STRIBILD versus 99,2% (123/1124) dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,1% ; IC 95% [-2,1% ; 3,5%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT, avec un pourcentage de répondeurs à 48 semaines de 93,4% (271/290) versus 88,1% (126/143) (différence 5,3% ; IC 95% [-0,5 % ; 12,0 %]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 56 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD versus 58 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial à base d'INNTI (différence -2 cellules/mm³, IC 95% [-35 ; 32]).

Une étude de phase IIIb (étude GS-US-236-0123) a évalué l'efficacité du remplacement d'un traitement avec la trithérapie raltégravir + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir DF) par STRIBILD pendant 48 semaines, chez 48 patients infectés par le VIH-1, contrôlés virologiquement. Compte tenu du nombre limité de patients inclus, cette étude n'est pas pertinente dans le cadre de cette évaluation. Aussi, la stratégie de remplacement d'une trithérapie à base de l'association raltégravir + TRUVADA (emtricitabine/ténofovir DF) par STRIBILD chez des patients virologiquement contrôlés ne peut être validée avec les données disponibles.

En conclusion, les nouvelles données présentées confirment l'efficacité immuno-virologique de STRIBILD avec un profil de résistance et de tolérance compatible avec les résultats

antérieurement connus. Dans les différentes études, STRIBILD a été non inférieur aux comparateurs étudiés avec un profil de tolérance satisfaisant. En revanche, les effets rénaux et musculo-squelettiques connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil seul semblent légèrement augmentés avec le comprimé de STRIBILD probablement en raison d'un effet potentialisateur du cobicistat, et devront faire l'objet de nouvelles évaluations dans le cadre du PGR. Les données de résistance reflètent une barrière génétique relativement basse de la résistance à l'élvitégravir, avec un risque de sélection de variants résistants en cas d'échec virologique plus important et plus rapide qu'avec un traitement comportant un inhibiteur de protéase associé au ritonavir. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

Les données restent encore très limitées chez la femme (seulement 10% de l'effectif des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, ainsi que les sujets à un stade avancée de l'infection par le VIH-1 (stade SIDA ou patients symptomatiques) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limitent les conclusions dans ces populations de patients. »

09.2 Efficacité chez les enfants âgés de ≥ 12 ans

9.2.1 Méthodologie de l'étude GS-US-236-0112

	Étude GS-US-236-0112
Objectif et méthode	Etude de phase II/III, non comparative, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance d'un traitement par STRIBILD (EVG/COBI/FTC/TDF) d'une durée de 48 semaines administré chez des patients de 12 à moins de 18 ans infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement antirétroviral. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'activité antirétrovirale à 48 semaines.
Cadre et lieu de l'étude	19 centres répartis dans 3 pays (États-Unis, Afrique du Sud et Thaïlande) Période : 06/12/2012 au 09/12/2015
Principaux critères d'inclusion	Patients infectés par le VIH : - Patients âgés de 12 ans jusqu'à < 18 ans - Charge virale ≥ 1000 copies/mL - Taux de CD4 > 100 cellules/mm³ - Poids ≥ 35 kg - DFG ≥ 90 ml/min/ 1,73 m² (calculé avec la formule de Schwartz) - Génotype sensible au FTC et au TDF
Principaux critères de non inclusion	- Événement classant SIDA diagnostiqué dans les 30 jours précédents la visite d'inclusion - Prétraités par un ARV - Toute maladie médicale ou psychiatrique grave ou active qui, à partir de l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec le traitement du patient l'évaluation ou la conformité au protocole - Sous thérapies immunosuppressives ou agents chimio thérapeutiques dans les 3 mois suivant l'inclusion ou pendant l'étude
Traitement étudié	Traitement par STRIBILD par voie orale une fois par jour au cours des repas pendant 48 semaines.
Schéma de l'étude	50 patients naïfs de traitement antirétroviral ont été répartis en deux groupes pour recevoir : - Groupe A (N = 14) : traitement par STRIBILD par voie orale une fois par jour pendant 48 semaines chez qui le critère de jugement principal était le profil pharmacocinétique au 10^{ème} jour de traitement. - Groupe B (N = 36) : traitement par STRIBILD par voie orale une fois par jour pendant 48 semaines chez qui le critère de jugement principal était la tolérance à 48 semaines. Le critère secondaire (efficacité) a été évalué dans les deux groupes à la 24^{ème} et à la 48^{ème} semaine.

Critères de jugement	Critères de jugement principaux
	<i>Pharmacocinétique</i> - ASC_{max}, C_{tau} et C_{max} pour COBI, FTC et TFV - C_{tau} et C_{max} pour EVG <i>Tolérance</i> - Evénements indésirables (EI), EI cliniques, EI biologiques, EI d'intérêts, interactions médicamenteuses (IM), ECG, stade de Tanner, et signes vitaux.
	Critères de jugement secondaires : Efficacité - CV < 50 copies/mL à 24 et à 48 semaines (selon la FDA snapshot approche) - CV < 400 copies/ml à 24 et à 48 semaines (selon la FDA snapshot approche) - Evolution de la CV (log10 copies/mL) à 24 et à 48 semaines par rapport à l'inclusion - Evolution et taux des CD4 (cellules/mm³) à 24 et à 48 semaines par rapport à l'inclusion - CV < 20, <50, et <400 copies/mL à 24 et à 48 semaines (selon les analyses : missing = failure [M=F] et missing = excluded [M=E])

9.2.2 Données chez l'enfant et l'adolescent ≥ 12 ans et < 18 ans

Au total, 50 patients ont été inclus dans 19 centres (7 aux USA, 7 en Afrique du Sud et 5 en Thaïlande), dont 14 inclus dans la partie A de l'étude et 36 dans la partie B, 15 (30%) étaient des femmes et l'âge moyen des patients était de 15 ans (12 à 17 ans).

Le taux médian de CD4 à l'inclusion était de 402 cellules/μL (133 à 734 cellules/μL) et le pourcentage médian de CD4 était 20,2% (4,5 à 41,1%). La charge virale médiane à l'inclusion était de 4,55 log10 copies/mL (3,18 à 5,73 log10 copies/mL).

L'analyse principale a été réalisée sur les données de la population en ITT (N=50 patients). L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques a été faite dans le groupe A chez 14 patients après la 10^{ème} prise quotidienne.

► Pharmacocinétique (critère de jugement principal)

Les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants de 12 ans à moins de 18 ans ont été comparés de manière indirecte aux données chez l'adulte provenant des précédentes études.

Les paramètres pharmacocinétiques évalués (ASC_{tau}, C_{max} et C_{tau}) apparaissent comme globalement plus élevés chez l'enfant et l'adolescent de 12 à moins de 18 ans que chez l'adulte pour tous les composants de STRIBILD, à l'exception de la C_{tau} de l'emtricitabine qui était plus faible (Tableau 3).

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques

Paramètres PK	Moyenne*		Ratio des moyennes [IC 90%]
	Etude GS-US-236-0112 (n=14)	Groupe de référence (n=419 pour EVG et TFV, n=483 pour COBI, n=61 pour FTC**)	
elvitegravir (EVG)			
ASC _{tau} (ng.h/mL)	28 529,11	21 896,87	130,29 [104,79-162,00]
C _{max} (ng/mL)	2 390, 01	1 689,04	141,50 [116,06-172,52]
C _{tau} (ng/mL)***	410,08	387,42	105,85 [69,99-160,09]
cobicistat (COBI)			
ASC _{tau} (ng.h/mL)	9 200,48	8 728,69	105,41 [78,12-142,22]
C _{max} (ng/mL)	1 275,17	1 178,59	108,20 [84,00-139,36]

C_{tau} (ng/mL)***	18,93	17,72	106,86 [65,92-173,21]
emtricitabine (FTC)			
ASC_{tau} (ng.h/mL)	14 508,95	12 106,32	119,85 [103,27-139,08]
C_{max} (ng/mL)	2 124,40	1 813,97	117,11 [100,69-136,21]
C_{tau} (ng/mL)***	98,48	104,44	94,29 [78,77-112,88]
ténofovir (TFV)			
ASC_{tau} (ng.h/mL)	4 281,03	3 114,36	137,46 [121,01-156,14]
C_{max} (ng/mL)	409,41	313,05	130,78 [110,31-155,05]
C_{tau} (ng/mL)***	83,83	68,21	122,89 [109,33-138,14]

*Moyenne géométrique des moindres carrés

**62 pour la C_{max}

***La concentration résiduelle prédosée (C_{tau}).

► Efficacité virologique et immunologique (critères secondaires)

Aux semaines 24 et 48 (analyse ITT, approche FDA snapshot), la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été de 88% (44/50) et une CV < 400 copies/mL a été obtenue chez 47 patients (94%) à la semaine 24 et 46 (92%) patients à la semaine 48.

Le taux de CD4+ moyen à la 24^{ème} semaine a été de 577 ± 216 cellules/mm³ contre 399 ± 128 cellules/mm³ à l'inclusion, soit une variation moyenne de 178 ± 165 cellules/mm³. A la semaine 48, le taux de CD4+ moyen a été de 628 ± 281 cellules/mm³, soit une variation moyenne de 229 ± 245 cellules/mm³. A la semaine 96, pour un échantillon de 15 sujets, le taux de CD4+ moyen a été de 775 ± 406 cellules/mm³, soit une variation moyenne de 323 ± 354 cellules/mm³.

A l'inclusion, le pourcentage moyen en CD4+ était de 20,9% ± 7,2%. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage de CD4+ a été de 28,1% ± 7,6%, soit une variation moyenne de 7,4% ± 4,7% par rapport à l'inclusion. A la 48^{ème} semaine, le pourcentage de CD4+ a été de 28,9% ± 7,5% soit une variation moyenne de 8,1% ± 5,3 par rapport à l'inclusion.

09.3 Résistance

Dans l'étude GS-US-236-0112, réalisée chez des adolescents de 12 à moins de 18 ans naïfs de traitement antirétroviral, sur les 6 patients non contrôlés virologiquement, 3 patients ayant eu un rebond virologique (6%) ont réalisé un test de résistance à la 48^{ème} semaine. Aucune mutation de résistance génotypique ou phénotypique n'a été observée chez ces trois patients.

Le faible nombre de données pour l'analyse de la résistance ne permet pas une interprétation robuste de ces résultats.

09.4 Qualité de vie

Le laboratoire n'a pas fourni de données de qualité de vie.

09.5 Tolérance

9.5.1 Tolérance chez les enfants âgés de ≥ 12 ans et < 18 ans

Au cours de l'étude, parmi les 50 patients inclus, 45 patients (90%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été : les infections des voies respiratoires (28%), les céphalées (24%), les vomissements (18%), la diarrhée (14%), les nausées (14%), la déficience en vitamine D (12%), l'acné (12%) et les pharyngites (10%).

Dix patients (20%) ont eu un EI lié au traitement. Les EI liés à STRIBILD les plus fréquents ont été : les céphalées (8%), les nausées (6%), la diarrhée (4%), les vomissements (4%), les vertiges (4%) et les douleurs abdominales (2%).

Aucun patient n'a arrêté l'étude en raison d'un EI et aucun EI sévère lié à STRIBILD n'a été rapporté. Trois EI biologiques de grades 3 ou 4 ont été rapportés chez 2 patients à savoir :

- augmentation des ASAT (grade 3) + augmentation de la créatine phosphokinase (grade 4)
- augmentation de la créatine phosphokinase (grade 3)

► Événements indésirables d'intérêt spécifique :

Tolérance osseuse :

Aucune fracture n'a été rapportée à la 48^{ème} semaine.

La tolérance osseuse a notamment été évaluée par le suivi de la densité minérale osseuse (DMO) du rachis et du TBLH (Total Body Less Head - corps entier sans la tête) aux 24 et 48^{ème} semaines.

Une diminution de la DMO du rachis $\geq 4\%$ a été rapportée pour 21,3% des patients à la semaine 24 et 15,2% à la semaine 48. Au niveau du TBLH, une diminution de la DMO $\geq 4\%$ a été rapportée pour 2% des patients à la semaine 24 et pour 4,2% à la semaine 48.

Tolérance rénale :

Aucun cas de tubulopathie rénale proximale ou de syndrome de Fanconi n'a été signalé. Une atteinte rénale aiguë sévère considérée comme non liée à STRIBILD a été rapportée.

La médiane du DFG_e à l'inclusion a été de 139,5 [128,0 ; 161,0] mL/min/1,73 m². Dès la deuxième semaine de traitement, une diminution du DFG_e de -15 [-21,0 ; -3,0] mL/min/1,73 m² par rapport à l'inclusion a été observée. Cette diminution a semblé rester stable notamment à la 24^{ème} semaine avec une diminution du DFG_e de -14 [-25,0 ; -1,0] mL/min/1,73 m² et de -15 [-29,5 ; -8,0] mL/min/1,73 m² à la 48^{ème} semaine par rapport à l'inclusion.

9.5.2 Résumé du Profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés et dont la relation au traitement par STRIBILD a été considérée comme possible ou probable au cours des études cliniques menées chez des patients adultes naïfs de tout traitement étaient des nausées (16 %) et des diarrhées (12 %) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 menées sur 144 semaines).

Le profil de sécurité d'emploi de STRIBILD chez les patients adultes virologiquement contrôlés provenant des études GS-US-236-0115, GS-US-236-0121 et GS-US-236-0123 correspond au profil de sécurité d'emploi de STRIBILD observé chez les patients adultes naïfs de tout traitement jusqu'à la semaine 48. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec STRIBILD au cours des études cliniques menées chez des patients adultes virologiquement contrôlés étaient : nausées (3 % dans l'étude GS-US-236-0115 et 5 % dans l'étude GS-US-236-0121) et fatigue (6 % dans l'étude GS-US-236-0123).

De rares cas d'effets indésirables de type insuffisance rénale, atteinte rénale et des événements peu fréquents de tubulopathie rénale proximale (y compris syndrome de Fanconi), entraînant parfois des anomalies osseuses (pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures), ont été rapportés chez des patients recevant du fumarate de ténofovir disoproxil. Il est

recommandé de surveiller la fonction rénale chez les patients recevant STRIBILD (voir rubrique 4.4 du RCP).

L'arrêt du traitement par STRIBILD chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB peut être associé à une exacerbation aiguë sévère de l'hépatite (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec STRIBILD lors des études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, ainsi que les effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et de fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation, sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous par classe de systèmes d'organes et fréquence la plus élevée qui ait été observée. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. On distingue les effets indésirables très fréquents (cas rapportés $\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ou rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des effets indésirables associés à STRIBILD d'après les études cliniques de phase 3 GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103 et des effets indésirables du traitement à base d'emtricitabine et fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux lors d'études cliniques et après commercialisation

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique :</i>	
Fréquent :	neutropénie ¹
Peu fréquent :	anémie ^{1,2}
<i>Affections du système immunitaire :</i>	
Fréquent :	réaction allergique ¹
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</i>	
Très fréquent :	hypophosphatémie ^{1,3}
Fréquent :	hyperglycémie ¹ , hypertriglycéridémie ¹ , diminution de l'appétit
Peu fréquent :	hypokaliémie ^{1,3}
Rare :	acidose lactique ¹
<i>Affections psychiatriques :</i>	
Fréquent :	insomnie, rêves anormaux
Peu fréquent :	idées suicidaires et tentative de suicide (chez les patients présentant des antécédents de dépression ou de maladie psychiatrique), dépression
<i>Affections du système nerveux :</i>	
Très fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales :</i>	
Très fréquent :	diarrhées, vomissements, nausées
Fréquent :	élévation de l'amylase, y compris de l'amylase pancréatique ¹ , élévation de la lipase sérique ¹ , douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, distension abdominale ¹ , flatulences
Peu fréquent :	pancréatite ¹
<i>Affections hépatobiliaires :</i>	
Fréquent :	augmentation des transaminases ¹ , hyperbilirubinémie ¹
Rare :	stéatose hépatique ¹ , hépatite ¹
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané :</i>	
Très fréquent :	Rash
Fréquent :	éruption vésiculo-bulleuse ¹ , éruption pustuleuse ¹ , éruption maculopapuleuse ¹ , prurit ¹ , urticaire ¹ , dyschromie cutanée (augmentation de la pigmentation) ^{1,2}
Peu fréquent :	angioœdème ¹
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques :</i>	
Très fréquent :	élévation de la créatine kinase ¹
Peu fréquent :	rhabdomyolyse ^{1,3} , faiblesse musculaire ^{1,3}
Rare :	ostéomalacie (se manifestant par des douleurs osseuses et pouvant dans de rares cas favoriser la survenue de fractures) ^{1,3,5} , myopathie ^{1,3}
<i>Affections du rein et des voies urinaires :</i>	
Fréquent :	élévation de la créatininémie ⁴

Fréquence	Effet indésirable
Peu fréquent :	insuffisance rénale ⁴ , tubulopathie rénale proximale, y compris syndrome de Fanconi acquis ⁴ , protéinurie
Rare :	nécrose tubulaire aiguë ¹ , néphrite (y compris néphrite interstitielle aiguë) ^{1,5} , diabète insipide néphrogénique ¹
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration :</i>	
Très fréquent :	asthénie ¹
Fréquent :	douleur ¹ , fatigue

¹ Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur STRIBILD, mais il a été identifié lors d'études cliniques ou après commercialisation pour l'emtricitabine ou le fumarate de ténofovir disoproxil en association avec d'autres antirétroviraux.

² Les anémies ont été fréquentes et les dyschromies cutanées (augmentation de la pigmentation) ont été très fréquentes lors de l'administration d'emtricitabine à des patients pédiatriques.

³ Cet effet indésirable peut survenir à la suite d'une tubulopathie rénale proximale. En dehors de cette situation, il n'est pas considéré comme étant associé de manière causale au fumarate de ténofovir disoproxil.

⁴ Voir rubrique 4.8, Description de certains effets indésirables particuliers pour plus de précisions.

⁵ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine ou du fumarate de ténofovir disoproxil mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes ou des études cliniques menées sur l'emtricitabine chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, ni lors des études cliniques randomisées contrôlées menées sur le fumarate de ténofovir disoproxil ou dans le cadre du programme d'accès étendu au fumarate de ténofovir disoproxil. La catégorie de fréquence a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors des études cliniques randomisées contrôlées (n = 1 563) ou au fumarate de ténofovir disoproxil dans les études cliniques randomisées contrôlées et dans le cadre du programme d'accès étendu (n = 7 319).

Description de certains effets indésirables particuliers

Insuffisance rénale

La tubulopathie rénale proximale s'est généralement résolue ou améliorée après l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Cependant, chez certains patients, la diminution de la clairance de la créatinine ne s'est pas totalement résolue malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil. Les patients présentant un risque d'insuffisance rénale (comme les patients présentant déjà des facteurs de risque rénaux, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou ceux recevant un traitement concomitant par des médicaments néphrotoxiques), présentent un risque plus élevé de récupération incomplète de la fonction rénale malgré l'arrêt du fumarate de ténofovir disoproxil (voir rubrique 4.4 du RCP).

Dans les études cliniques menées avec STRIBILD pendant 144 semaines, 13 (1,9 %) sujets du groupe STRIBILD (n = 701) et 8 (2,3 %) sujets du groupe ATV/r+FTC/TDF (n = 355) ont interrompu la prise du traitement de l'étude en raison d'un effet indésirable au niveau rénal. Parmi ces interruptions, 7 dans le groupe STRIBILD et 1 dans le groupe ATV/r+FTC/TDF se sont produites au cours des 48 premières semaines. Les types d'effets indésirables observés avec STRIBILD au niveau rénal correspondent à ceux déjà observés avec le fumarate de ténofovir disoproxil. Chez quatre (0,6 %) sujets ayant reçu STRIBILD, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie proximale ayant mené à l'interruption de STRIBILD au cours des 48 premières semaines. Aucun cas supplémentaire de tubulopathie rénale proximale n'a été signalé entre la semaine 48 et la semaine 144. Deux des quatre sujets avaient une insuffisance rénale (c'est-à-dire une clairance de la créatinine estimée inférieure à 70 mL/min) à l'inclusion. Chez ces 4 sujets, les analyses biologiques évocatrices d'une tubulopathie proximale se sont améliorées, sans conséquences cliniques, dès l'interruption de STRIBILD. Cependant, elles ne sont redevenues complètement normales chez aucun des sujets. Chez trois (0,8 %) sujets ayant reçu le traitement ATV/r+FTC/TDF, les analyses biologiques ont évoqué une tubulopathie rénale proximale ayant mené à l'interruption du traitement ATV/r+FTC/TDF après la semaine 96 (voir rubrique 4.4 du RCP).

Il a été démontré que le cobicistat contenu dans STRIBILD provoque une diminution de la clairance de la créatinine estimée, due à l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Dans les études GS-US-236-0102 et GS-US-236-0103, des diminutions de la clairance de la créatinine estimée se sont produites précocement après l'instauration du traitement par STRIBILD, après quoi elles se sont stabilisées. Au bout de

144 semaines de traitement, la variation moyenne du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) selon la formule de Cockcroft-Gault était de $-14,0 \pm 16,6$ mL/min pour STRIBILD, $-1,9 \pm 17,9$ mL/min pour EFV/FTC/TDF et $-9,8 \pm 19,4$ mL/min pour ATV/r+FTC/TDF.

Interactions avec la didanosine

STRIBILD ne doit pas être administré avec d'autres agents antirétroviraux. Cependant, en cas d'initiation de STRIBILD chez des patients prenant de la didanosine ou en cas d'arrêt de STRIBILD et de passage à un traitement comprenant de la didanosine, il peut survenir une courte période durant laquelle des taux plasmatiques mesurables de didanosine et de ténofovir peuvent être observés. Il convient alors de noter que la co-administration du fumarate de ténofovir disoproxil avec la didanosine n'est pas recommandée car elle entraîne une augmentation de 40 à 60 % de l'exposition systémique à la didanosine pouvant augmenter le risque d'effets indésirables liés à la didanosine. Dans de rares cas, des pancréatites et des acidoses lactiques, parfois fatales, ont été rapportées.

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).

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. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Ostéonécrose

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4 du RCP).

Population pédiatrique

Études avec STRIBILD

La sécurité d'emploi de STRIBILD a été évaluée pendant 48 semaines chez 50 patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de 12 à moins de 18 ans, naïfs de tout traitement, lors d'une étude clinique en ouvert (GS-US-236-0112, voir rubrique 5.1). Dans cette étude, le profil de sécurité de STRIBILD était similaire à celui observé chez les adultes (voir rubrique 4.8, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*). Parmi les 50 patients pédiatriques ayant reçu STRIBILD, l'augmentation moyenne de la DMO entre l'inclusion et la semaine 48 était de + 0,68 % pour le rachis lombaire et de + 0,77 % pour l'ensemble du corps sans la tête. La variation moyenne des Z-scores de la DMO (ajustés en fonction de la taille et de l'âge) entre l'inclusion et la semaine 48 était de -0,09 pour le rachis lombaire et de -0,12 pour l'ensemble du corps sans la tête.

Études avec l'emtricitabine

L'évaluation des effets indésirables associés à l'emtricitabine est basée sur les résultats de trois études pédiatriques (n = 169) réalisées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 4 mois à 18 ans traités par l'emtricitabine en association avec d'autres agents antirétroviraux, naïfs de tout traitement (n = 123) ou ayant reçu un traitement antérieur (n = 46). En plus des effets indésirables observés chez les adultes, une anémie (9,5 %) et une dyschromie cutanée (31,8 %) ont été observées plus fréquemment lors des études cliniques réalisées chez les patients pédiatriques que chez les adultes (voir rubrique 4.8 du RCP, *Tableau récapitulatif des effets indésirables*).

Études avec le fumarate de ténofovir disoproxil

L'évaluation des effets indésirables associés au fumarate de ténofovir disoproxil est basée sur deux études randomisées (études GS-US-104-0321 et GS-US-104-0352) réalisées chez 184 patients pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) infectés par le VIH-1, ayant reçu pendant 48 semaines en association avec d'autres agents antirétroviraux, un traitement comprenant le fumarate de ténofovir disoproxil (n = 93) ou par un placebo/comparateur actif (n = 91) (voir rubrique 5.1 du RCP). Les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil étaient comparables à ceux observés dans les études cliniques avec le fumarate de ténofovir disoproxil chez l'adulte (voir rubrique 4.8 du RCP, Tableau récapitulatif des effets indésirables).

Des diminutions de la DMO ont été observées chez les patients pédiatriques. Chez les adolescents infectés par le VIH-1 (âgés de 12 à moins de 18 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets ayant reçu du fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets ayant reçu un placebo. Chez les enfants infectés par le VIH-1 (âgés de 2 à 15 ans), les Z-scores de la DMO observés chez les sujets dont le traitement a été changé pour le fumarate de ténofovir disoproxil étaient plus bas que ceux observés chez les sujets qui ont poursuivi leur traitement par stavudine ou zidovudine (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

Dans l'étude GS-US-104-0352, 89 patients pédiatriques avec un âge médian de 7 ans (intervalle : 2 à 15 ans) ont été exposés au fumarate de ténofovir disoproxil pendant une durée médiane de 313 semaines. Quatre des 89 patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables évocateurs d'une tubulopathie rénale proximale. Sept patients ont présenté des valeurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé comprises entre 70 et 90 ml/min/1,73 m². Parmi eux, deux patients ont présenté une diminution cliniquement significative du DFG estimé au cours du traitement qui s'est améliorée après l'arrêt du traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil.

Les données de sécurité d'emploi actuellement disponibles chez les enfants âgés de moins de 12 ans sont insuffisantes. L'utilisation de STRIBILD n'est pas recommandée dans cette population (voir rubrique 4.2 du RCP).

Autres populations particulières

Personnes âgées

STRIBILD n'a pas été étudié chez les patients âgés de plus de 65 ans. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une réduction de la fonction rénale. L'administration de STRIBILD à des patients âgés devra donc se faire avec une prudence particulière (voir rubrique 4.4 du RCP).

Patients présentant une insuffisance rénale

Le fumarate de ténofovir disoproxil pouvant provoquer une toxicité rénale, il est recommandé de surveiller étroitement la fonction rénale chez les adultes présentant une insuffisance rénale traités par STRIBILD (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2 du RCP). L'utilisation de STRIBILD n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques insuffisants rénaux (voir rubriques 4.2 et 4.4 du RCP).

Exacerbation de l'hépatite après l'arrêt du traitement

Chez les patients infectés par le VIH et co-infectés par le VHB, des manifestations cliniques et biologiques de l'hépatite ont été observées après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP). »

9.5.3 Plan de gestion des risques (PGR)

Une synthèse des différentes activités de pharmacovigilance et de minimisation des risques prévues dans le plan de gestion des risques est présentée dans le tableau ci-dessous.

Risques	
Risques identifiés importants	Toxicité rénale
	El osseux liés à une tubulopathie rénale proximale ou une diminution de la densité osseuse
	Idées suicidaires ou tentatives de suicide chez les patients présentant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique
Informations manquantes	Tolérance à long terme chez les adolescents
	Tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes

09.6 Résumé & discussion

Le profil d'efficacité et de tolérance de STRIBILD (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir disoproxil fumarate) chez l'adolescent de 12 à moins de 18 ans est fondé sur les résultats d'une étude de phase II/III non comparative (étude GS-US-236-0112) dont la population était divisée en deux parties :

- une partie 1 comportant 14 patients de 12 à moins de 18 ans naïfs de traitement antirétroviral afin d'évaluer les critères pharmacocinétiques au 10^{ème} jour,
- une partie 2 comportant 36 patients de 12 à moins de 18 ans naïfs de traitement antirétroviral afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité de STRIBILD à 48 semaines.

Les objectifs principaux de l'étude étaient d'évaluer le profil pharmacocinétique de STRIBILD ainsi que d'évaluer la tolérance à 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.

STRIBILD était administré sous forme de comprimé, 1 fois par jour au cours d'un repas.

L'âge médian des patients était de 16 ans pour un poids moyen de 56,4± 12,3 kg. A l'inclusion, la charge virale plasmatique (CV) médiane était de 4,55 log₁₀ [3,18 ; 5,73] copies/mL. Le nombre moyen (cellules/mm³ ± Écart-type) et médian de cellules CD4+ (cellules/mm³ [Min - Max]) étaient respectivement de 399 ± 127,6 cellules/mm³ et de 402 [133 ; 734] cellules/mm³.

À la semaine 48, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été de 88% (44/50) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 229 ± 245,3 cellules/mm³ soit une augmentation du pourcentage moyen en CD4 de 8,1% ± 5,3%.

Le profil de tolérance à 48 semaines a été globalement favorable ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été les infections des voies respiratoires (28%), les céphalées (24%), les vomissements (18%), la diarrhée (14%), les nausées (14%), la déficience en vitamine D (12%), l'acné (12%) et les pharyngites (10%).

On note aussi une diminution du DFGe par rapport à l'inclusion de -15 mL/min/1,73m² à la 2^{ème} semaine, de -14 mL/min/1,73m² à la 24^{ème} semaine et de -15 mL/min/1,73m² à la 48^{ème} semaine. Une modeste augmentation de la DMO a aussi été observée.

Toutefois, tous les paramètres plasmatiques (ASCtau, Cmax et Ctau) ont été plus élevés chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans que chez l'adulte pour tous les composants de STRIBILD à l'exception d'une concentration résiduelle (Ctau) plus faible de l'emtricitabine. Cette surexposition conduit à s'interroger sur une potentielle toxicité. On ne dispose à ce jour d'aucune donnée permettant d'affirmer l'innocuité d'une sur-exposition plasmatique de cet ordre liée à

l'utilisation de la dose adulte de STRIBILD chez les enfants et adolescent de 12 à moins de 18 ans $\geq$ 35 kg.

De plus, des expositions plus élevées peuvent se produire de manière chronique en présence d'autres facteurs (intrinsèques et extrinsèques) qui pourraient conduire à une augmentation plus importante des paramètres plasmatiques.

Aussi, au regard d'un faible effectif sur lequel ont porté les analyses et de la faible durée d'exposition, ces données sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité clinique et la tolérance chez les enfants et adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact de STRIBILD en termes de réduction de la morbi-mortalité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux autres trithérapies disponibles chez l'enfant et l'adolescent de 12 à moins de 18 ans. En conséquence, STRIBILD n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

09.7 Programme d'études

Plusieurs études issues du PGR sont en cours ou à venir il s'agit des études :

- GS-EU-236-0141 visant à recueillir des informations sur l'efficacité des mesures de minimisation du risque rénal pour STRIBILD, sur les facteurs pouvant être associés au risque de tubulopathie rénale proximale et de la réversibilité de la tubulopathie rénale proximale
- Une analyse du registre de grossesse sous antirétroviraux visant à documenter les risques d'anomalies congénitales chez les patients exposés à des médicaments anti-VIH, y compris sous STRIBILD
- Une surveillance de la réversibilité en cas de tubulopathie rénale dans les essais cliniques visant à recueillir des informations sur la réversibilité des paramètres rénaux chez les patients adultes et enfants qui ont arrêté le TDF en raison d'une tubulopathie rénale dans les essais cliniques à base de TDF.

D'autres études portant sur l'efficacité et la tolérance de STRIBILD sont en cours, notamment :

- GS-US-236-1294 de phase 4 observationnelle visant à évaluer l'efficacité, la tolérance de STRIBILD chez des adultes infectés par le VIH-1 au Mexique.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le choix du traitement initial selon le rapport d'expert de 2013, actualisé en 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 7.

La prescription d'un test génotypique de résistance est nécessaire au moment du diagnostic de l'infection (sans pour autant retarder le début du traitement), compte tenu de la possibilité d'une résistance primaire du virus transmis par la mère ou acquise lors de la prophylaxie périnatale ; il est aussi indispensable chez des enfants provenant de zones d'endémie et déjà exposés à un traitement antirétroviral.

- Choix des médicaments pour le traitement initial :

Deux associations d'INTI (abacavir/lamivudine ou emtricitabine/TAF) ainsi que trois autres associations alternatives d'INTI (lamivudine/zidovudine, emtricitabine/zidovudine ou abacavir/zidovudine) sont recommandées avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

Le ténofovir disoproxil fumarate (tenofovir DF) a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du tenofovir DF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention avant l'âge de 12 ans soit limitée aux situations de co-infection par le virus de l'hépatite B).

Le ténofovir alafénamide (TAF) est une nouvelle prodrogue du ténofovir dotée d'une efficacité antivirale similaire et d'une tolérance rénale et osseuse meilleure par rapport au tenofovir DF dans les essais réalisés chez l'adulte. Cependant, le TAF semble montrer un moins bon profil de tolérance lipidique.

Concernant le choix du 3^{ème} agent chez les enfants et adolescents d'au moins 12 ans, les inhibiteurs de protéase (darunavir ou atazanavir) boostés par le ritonavir, les inhibiteurs d'intégrase (dolutégravir ou elvitégravir associé au cobicistat) ainsi que la rilpivirine (inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) sont à privilégier en association aux deux INTI. Le darunavir et l'atazanavir sont les IP de choix au regard d'un mode d'administration plus simple, d'une meilleure tolérance et de la possibilité d'un boost par le ritonavir. L'utilisation des INNTI est à réserver aux situations très particulières d'observance incertaine et non comme une alternative à un échec aux IP/r.

L'élvitégravir associé à un « boost » de cobicistat au TAF et à l'emtricitabine dans une combinaison en une prise par jour peut être proposé en 1^{ère} ligne chez l'enfant âgé de plus de 12 ans de plus de 35 kg comme évoqué précédemment. A noter cependant que la barrière génétique faible du VIH-1 vis-à-vis de l'élvitégravir incite à une grande prudence dans son utilisation en cas de facteurs de risque de mauvaise observance thérapeutique. Enfin, il faut garder à l'esprit que le recours à la combinaison TAF/emtricitabine/elvitégravir/cobicistat expose à un risque d'interactions médicamenteuses (notamment en lien avec le cobicistat), qu'il faudra prendre en compte en cas de prescription concomitante d'autres médicaments.

Tableau 6 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-infection à l'hépatite B ou de tuberculose)

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 (≥ 35kg) ‡
	3 ^{ème} agent	LPV/r	DRV/r	DRV/r ou ATV/r ou DTG	DTG ou EVG/cobi (≥ 35kg) ou RPV ‡* (≥ 35kg) 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; TAF = tenofovir alafenamide; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutégravir; EVG = elvitégravir; cobi = cobicistat; ATV = atazanavir; RPV = rilpivirine

* 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

‡ sous forme combinée avec elvitégravir/cobicistat ou rilpivirine

‡* Si CV < 5 log10 copies/mL

Place de STRIBILD dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que STRIBILD n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique dans cette extension d'indication en raison :

- des données de pharmacocinétiques disponibles montrant une surexposition importante liée à l'utilisation de la forme adulte, ce qui expose à un risque de toxicités rénale et osseuse cette population en croissance,
- de l'existence de GENVOYA, ayant la même composition à la différence de la forme de ténofovir, suggérant un meilleur profil de tolérance notamment rénale et phospho-calcique,
- de l'existence d'alternatives thérapeutiques, notamment dans cette classe thérapeutique des INI, telles que le dolutégravir et le raltégravir, ayant un meilleur profil de tolérance, d'interactions médicamenteuses et de résistance en particulier pour le dolutégravir.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 Service Médical Rendu

► 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.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► Il s'agit d'un traitement de dernière intention.

► 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 comparable à celui décrit chez l'adulte et l'adolescent, mais avec des incertitudes sur la toxicité dans cette population en raison d'une sur-exposition plasmatique liée à l'utilisation de la dose adulte de STRIBILD chez les enfants et adolescents de 12 à moins de 18 ans > 25 kg
- de l'absence de démonstration d'un impact sur morbi-mortalité et la qualité de vie par rapport aux autres trithérapies ne comportant pas de ténofovir et n'exposant pas à un risque majoré d'atteinte rénale et phosphocalcique.

STRIBILD n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette extension d'indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par STRIBILD est insuffisant dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'enfant et l'adolescent âgés de 12 à moins de 18 ans.

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 dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Sans objet.

011.3 Population cible

Sans objet.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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