

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
25 juillet 2018

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

emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide

GENVOYA 150 mg/150 mg/200 mg/10 mg, comprimé pelliculé

Boîte de 30 (CIP : 34009 300 377 3 7)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR18 (Antiviraux pour le traitement des infections VIH en association)
Motifs de l'examen	Extension d'indication Autre : mise à jour des données cliniques chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« GENVOYA est indiqué pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir, comme suit : • chez <u>les enfants âgés de 6 ans et plus</u> et pesant au moins 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités. »

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

SMR	Important dans l'extension d'indication
ASMR	Prenant en compte : - l'absence d'étude clinique spécifique dans la population de l'AMM, - les données de pharmacocinétique disponibles montrant une surexposition importante liée à l'utilisation de la forme adulte, ce qui expose à un risque potentiel important de toxicités rénale et osseuse cette population en croissance, - le potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liées au cobicistat et de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégravir, - 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, la Commission considère que GENVOYA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans.
ISP	GENVOYA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	GENVOYA constitue une option thérapeutique de dernière intention, dans le traitement de l'infection par le virus VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INI, à FTC ou à TFV, chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, pesant au moins 25 kg, pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités. Dans tous les cas, la prescription de GENVOYA dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf. RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).
Recommandations	La Commission attire l'attention sur le risque important de mésusage du fait de la place très restreinte de GENVOYA dans la stratégie thérapeutique des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, infectés par le VIH-1.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 19/11/2015 Rectificatif d'AMM (extension d'indication de 6 à < 12 ans) : 08/12/2017
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 J05AR18 emtricitabine, cobicistat, elvitégravir et ténofovir alafénamide

02 CONTEXTE

GENVOYA 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 12 ans, et désormais élargie au traitement **des enfants âgés de 6 ans et plus** et pesant au moins 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités.

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 2 mars 2016)¹ dans le traitement du VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 35 kg, dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni une actualisation des résultats d'efficacité et de tolérance à 48 semaines chez l'adolescent ≥ 12 ans et < 18 ans.

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

- une molécule de la classe des inhibiteurs d'intégrase (INI) : elvitégravir (EVG),
- un potentialisateur pharmacocinétique dépourvu d'activité antirétrovirale, le cobicistat (COBI), permettant d'augmenter la $\frac{1}{2}$ 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 alafénamide (TAF) nouvelle pro-drogue du tenofovir**, qui a été développé pour diminuer la toxicité rénale et osseuse observée avec le ténofovir disoproxil fumarate [TDF].

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

¹ Avis de la Commission du 2 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14810_GENVOYA_PIC_INS_Avis2_CT14810.pdf [accédé le 22/06/2018]

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« GENVOYA est indiqué pour le traitement du virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir, comme suit :

- chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 35 kg ;
- **chez les enfants âgés de 6 ans et plus et pesant au moins 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités.** »

04 POSOLOGIE

«Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Posologie

Adultes et patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus, pesant au moins 25 kg.

Un comprimé à prendre une fois par jour avec de la nourriture.

Si le patient oublie de prendre une dose de GENVOYA et s'en aperçoit dans les 18 heures suivant l'heure de prise habituelle, il doit prendre GENVOYA dès que possible, avec de la nourriture, et poursuivre le traitement normalement. Si un patient oublie de prendre une dose de GENVOYA et s'en aperçoit plus de 18 heures après, 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 GENVOYA, il doit prendre un autre comprimé.

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de GENVOYA n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de GENVOYA n'est nécessaire chez les adultes ou les adolescents (âgés d'au moins 12 ans et pesant au moins 35 kg) présentant une clairance de la créatinine (ClCr) estimée ≥ 30 mL/min.

Aucune donnée n'est disponible pour émettre des recommandations de posologie chez les enfants âgés de moins de 12 ans présentant une insuffisance rénale.

Le traitement par GENVOYA ne doit pas être initié chez les patients présentant une ClCr estimée < 30 mL/min car les données disponibles concernant l'utilisation de GENVOYA chez cette population sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Le traitement par GENVOYA doit être interrompu chez les patients dont la ClCr estimée diminue en dessous de 30 mL/min au cours du traitement (voir rubriques 5.1 et 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de GENVOYA chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou pesant < 25 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Genvoya doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec de la nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé pelliculé ne doit pas être croqué ou écrasé. Pour les patients incapables d'avaler le comprimé entier, celui-ci peut être coupé en deux et les deux moitiés prises l'une après l'autre, permettant ainsi la prise de la totalité de la dose.»

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

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

- o ou < 200/mm³ (15 %) après 5 ans.

L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte. Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI chez l'enfant de 6 jusqu'à 12 ans. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement justifie ce choix. Toutefois l'obtention récente pour le dolutégravir d'une AMM chez l'enfant entre 6 et 12 ans a fait évoluer ce choix depuis les précédentes recommandations car cet inhibiteur d'intégrase a une meilleure barrière génétique que les autres INI (elvitégravir et raltégravir) et une galénique facile d'utilisation. Deux associations d'INTI (abacavir/lamivudine ou abacavir/emtricitabine) 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.

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 multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. À 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 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

Actuellement, chez l'enfant, la stratégie thérapeutique repose sur une trithérapie associant 2 INTI + 3^{ème} agent (un IP, un INI ou un INNTI). La liste des médicaments recommandés chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1 : Médicaments recommandés chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans.

Nom de spécialité DCI <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis CT	SMR	ASMR	Prise en charge Oui/Non
Inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI)						

ZIAGEN Abacavir <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	≥ 3 mois	7 juin 2017 (Modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui
EPIVIR Lamivudine <i>Viiv Healthcare</i>	Oui	≥ 3 mois	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
EMTRIVA Emtricitabine <i>Gilead Sciences</i>	Oui	≥ 4 mois	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
RETROVIR Zidovudine <i>Viiv Healthcare</i>	Oui	naissance	4 novembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
3^{ème} agent						
Inhibiteur de protéase (IP)						
PREZISTA* Darunavir <i>Janssen-Cilag</i>	Non	≥ 3 ans et ≥ 15 kg	16 mars 2016 (Modification des conditions d'inscription)	Important	-	Oui
REYATAZ* Atazanavir <i>Bristol-Myers Squibb</i>	Non	≥ 6 ans	23 septembre 2015 (Renouvellement)	Important	-	Oui
KALETRA Lopinavir/ritonavir <i>AbbVie</i>	Non	≥ 14 jours	21 février 2018 (Extension d'indication)	Important	V ¹	Oui
Inhibiteur de l'intégrase (INI)						
TIVICAY Dolutégravir <i>Viiv Healthcare</i>	Oui	≥ 6 ans	11 octobre 2017 (Extension d'indication)	Important	IV ²	Oui
ISENTRESS Raltegravir <i>MSD</i>	Oui	≥ 4 semaines et ≥ 3 kg	6 décembre 2017 (Inscription)	Important	V ¹	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 ²	Oui
VIRAMUNE Névirapine <i>Boehringer</i>	Non	≥ 2 mois (3 forme LP)	3 février 2016 (Renouvellement)	Important	-	Oui

CPT = classe pharmaco-thérapeutique

* boosté par le ritonavir

¹ par rapport aux autres présentations de la spécialité

² dans la prise en charge

06.1 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

GENVOYA étant un traitement de derniers recours chez les patients de 6 à moins de 12 ans pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger

Pays	AMM	
	Oui/Non/Evaluation en cours	Indications et conditions particulières
USA	Oui (25/09/2017)	GENVOYA est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et chez les enfants et adolescents pesant au moins 25 kg, naïfs de traitement ou en remplacement d'un traitement anti-rétroviral chez les patients virologiquement contrôlés (charge virale < 50 copies/ml d'ARN du VIH-1) après au moins 6 mois de traitement antirétroviral, sans antécédents d'échec de traitement et sans mutation connue pour être associée à une résistance à un des trois agents antirétroviraux contenus dans GENVOYA.
Canada	Non	-
Europe	Oui (08/12/2017)	-

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	Décembre 2017	Oui	Indication de l'AMM
Allemagne			
Pays-Bas			
Danemark			
Finlande			
Norvège			
Suède			
Irlande			
Grèce			
Belgique	Aout 2016	Oui	Indication de l'AMM
Espagne	-	Evaluation en cours	NA
Canada	-	Non	-
Ecosse			
Italie			

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	2 mars 2016 (Inscription)
Indication	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
SMR	Important
ASMR	GENVOYA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).
Place dans stratégie thérapeutique	Lorsqu'une stratégie de traitement avec inhibiteur d'intégrase est envisagée, compte tenu : - du risque potentiel important de toxicité rénale et sur le métabolisme phosphocalcique (lié au ténofovir alafénamide), 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 liées 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 GENVOYA est une option thérapeutique de deuxième intention.

En comparaison à la spécialité STRIBILD (fumarate de ténofovir disoproxil /emtricitabine/elvitégravir/cobicistat), GENVOYA représente une alternative satisfaisante en raison d'un profil d'efficacité et de tolérance comparable, avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et osseuse dont la persistance à long terme et l'impact sur la réduction du risque de fractures et de néphrotoxicité (insuffisance rénale et tubulopathie proximale, y compris syndrome de Fanconi) reste à démontrer.

Chez l'adolescent et les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine estimée ≥ 30 mL/min), en raison du risque potentiel important de néphrotoxicité et de retentissement sur la minéralisation osseuse, voire sur la croissance de l'enfant, GENVOYA représente une option thérapeutique uniquement en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse. Elle doit être utilisée 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 VIH, si l'exposition au médicament chez l'adulte et l'enfant est similaire et supposée avoir la même efficacité, les seules données de pharmacocinétique peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de GENVOYA aux enfants de 6 ans à moins de 12 ans est fondée sur une étude de phase II/III (étude GS-US-292-0106), non comparative ouverte, dont les objectifs principaux étaient d'évaluer son profil pharmacocinétique et sa tolérance. L'un des objectifs secondaires était d'évaluer l'activité antirétrovirale de cette spécialité à 48 semaines.

L'étude a comporté 2 cohortes de patients pédiatriques définies selon les âges :

- adolescents ≥ 12 ans et < 18 ans (Cohorte I)
- enfants ≥ 6 ans et < 12 ans (Cohorte II)

Les résultats de la cohorte I (correspondant aux adolescents âgés de ≥ 12 ans et < 18 ans) à 24 semaines ont été évalués par la Commission de la Transparence (avis du 2 mars 2016) lors de la demande d'inscription de la spécialité GENVOYA⁴.

Le présent dossier expose les résultats de la cohorte II (≥ 6 ans et < 12 ans) ayant permis d'étendre l'AMM de GENVOYA 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 Rappel de la conclusion de la Commission

⁴ Avis de la Commission du 2 mars 2016. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14810_GENVOYA_PIC_INS_Avis2_CT14810.pdf [accédé le 22/06/2018]

L'avis précédent de la Commission, en date du (avis du 2 mars 2016) chez l'adulte et l'adolescent âgé de 12 à moins de 18 ans stipulait que :

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

- deux études de phase III, contrôlées versus STRIBILD (GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111), réalisées chez des patients adultes naïfs (> 18 ans et présentant une fonction rénale adéquate),
- une étude de phase IIb (étude GS-US-292-0109), ouverte, réalisée chez des patients prétraités en succès virologique et dépourvus de mutation de résistance à l'un des agents contenus dans GENVOYA et présentant une fonction rénale adéquate,
- trois études de tolérance dans des populations particulières, dont une étude de phase II/III non comparative (GS-US-292-0106) réalisée chez l'adolescent naïf (12 à < 18 ans, poids $\geq$ 35 kg, et présentant une fonction rénale adéquate), une étude chez les adultes insuffisants rénaux (étude GS-US-292-0112) et une étude chez les patients adultes co-infectés par le VIH-1 et le VHB (étude 1249).

Aucune étude n'a comparé GENVOYA aux autres trithérapies à base d'INI (ISENRESS, TIVICAY, TRIUMEQ) et/ou ne comportant pas du TDF.

Les études réalisées chez les patients adultes naïfs ont démontré la non-infériorité de GENVOYA versus STRIBILD en termes de réponse virologique (charge virale < 50 copies d'ARN VIH-1/mL) après 48 semaines de traitement :

- analyse PP : 97,8% versus 98,0% dans l'étude 104 (différence = 0,1%, IC95% [-2,2 ; 2,1]) et 97,2% versus 95,4% dans l'étude 111 (différence = 1,6%, IC95% [-1,1 ; 4,4]).
- analyse ITT (FAS) : 93,1% versus 92,4% dans l'étude 104 (différence 1,0% [-2,6 ; 4,5]) et 91,6% versus 88,5% dans l'étude 111 (différence 3,1% [-1,0 ; 7,1]).

L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 230 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA et de 211 cellules/mm³ chez les patients traités par STRIBILD (données groupées des deux études).

Dans l'étude réalisée chez des patients adultes virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de TDF (STRIBILD, ATRIPLA ou d'atazanavir/ritonavir + TDF/FTC), l'analyse PP a démontré la non-infériorité du changement pour GENVOYA par rapport au maintien du traitement initial à base de TDF, sur le critère principal de jugement défini par la réponse virologique (charge virale < 50 copies/mL) à 48 semaines : 99,1% dans le groupe GENVOYA versus 98,9% dans le groupe maintien du traitement initial (différence 0,3% ; IC 95% [-1,0% ; 1,6%]). Ce résultat a été confirmé dans l'analyse ITT (FAS), avec un pourcentage de réponse virologique à 48 semaines de 97,2% versus 93,1% (différence 4,1% ; IC 95% [1,6% ; 6,7%]). L'augmentation moyenne des CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 35 cellules/mm³ chez les patients traités par GENVOYA versus 24 cellules/mm³ chez les patients ayant maintenu leur traitement initial (différence 11 cellules/mm³, IC 95% [-8 ; 29]).

Dans l'étude réalisée chez des adolescents naïfs, la réponse observée parmi les 23 patients ayant complété au moins 24 semaines de traitement (91,3 % [21/23]) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 (212 $\pm$ 144 cellules/mm³) semblent similaires aux taux de réponse chez les adultes naïfs de traitement.

Le profil de tolérance a été globalement satisfaisant dans les différentes études, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été les nausées, la diarrhée et les céphalées et la fatigue. Dans les études réalisées chez les patients adultes naïfs, le profil de tolérance a été comparable à celui de STRIBILD. Les effets rénaux (notamment augmentation de la créatinémie et diminution du DFG_e) et musculo-squelettiques (diminution de la DMO) connus avec le fumarate de ténofovir disoproxil (TDF) ont été légèrement améliorés avec le ténofovir alafénamide (TAF), mais l'incidence des fractures a été comparable entre les deux groupes de traitement (GENVOYA 1,3% [n=11] ; et STRIBILD 1,7% [n=15]). Chez les patients virologiquement contrôlés, les variations de la DMO au niveau de la hanche (+1,5% versus -0,3%) et du rachis (+1,6% versus -0,4%) ont été également plus favorables dans le groupe ayant changé pour GENVOYA que dans le groupe

ayant maintenu le traitement initial à base de FTC/TDF plus un 3^{ème} agent, mais les fractures ont été plus fréquentes dans le groupe GENVOYA (2,1% [n=20] versus 1,7% [n=8]). Des augmentations des paramètres lipidiques (cholestérol total, cholestérol LDL, HDL direct et triglycérides) ont été plus fréquentes avec GENVOYA chez les patients naïfs (versus STRIBILD) et chez les patients virologiquement contrôlés ayant changé pour GENVOYA indépendamment du traitement antérieur à base de TDF.

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 ou un inhibiteur de l'intégrase tel que le dolutégravir. De plus, la résistance est croisée entre l'élvitégravir et le raltégravir.

En conclusion, les données présentées montrent un profil général d'efficacité, de tolérance et de résistance de GENVOYA compatible avec les résultats antérieurement connus pour STRIBILD, mais avec une moindre altération à court terme (48 semaines) des marqueurs biologiques de la fonction rénale et musculo-squelettique (lié au remplacement du TDF par le TAF). Un risque potentiel important de néphrotoxicité et de toxicité osseuse liés au TAF a été identifié et fera l'objet d'un suivi dans le cadre du PGR. Une augmentation des paramètres lipidiques a été plus fréquemment rapportée avec GENVOYA qu'avec STRIBILD et devra faire l'objet d'un suivi particulier. A noter que l'efficacité et la tolérance ont été étudiées de façon très limitée chez les patients adolescents et patients présentant une insuffisance rénale (ClCr < 80 ml/min), ainsi que chez la femme (seulement 15% des effectifs des études), les sujets âgés de plus de 65 ans, les sujets à un stade avancé de la maladie (stade SIDA ou taux de CD4 < 200, patients symptomatiques), les sujets avec une charge virale élevée (> 100 000 copies/mL) et les sujets infectés par le VIH-1 de sous-type non B ou co-infectés par le VHC/VHB, ce qui limite les conclusions dans ces populations de patients.

Les données disponibles ne permettent pas de situer GENVOYA par rapport à un autre régime sans ténofovir, en particulier chez les patients insuffisants rénaux ou ayant des facteurs de risque rénal⁵ et de fragilité osseuse ou de fracture⁶. »

09.2 Efficacité

9.2.1 Chez l'enfant de 6 ans et plus

9.2.1.1 Méthodologie de l'étude GS-US-292-0106

	Étude GS-US-292-0106
Objectif et méthode	Etude de phase II/III non comparative en ouvert, multicentrique et multicohorte (2), dont les objectifs principaux étaient d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance d'un traitement par GENVOYA durant 24 semaines (EVG/COBI/FTC/TAF) chez des adolescents naïfs âgés de 12 à moins de 18 ans (cohorte 1) et chez des enfants prétraités contrôlés âgés de 6 à moins de 12 ans (cohorte 2) infectés par le VIH-1. Un des objectifs secondaires était d'évaluer l'activité antirétrovirale à 48 semaines.
Cadre et lieu de l'étude	Cohorte 1 10 centres répartis dans 4 pays (Afrique du Sud, États-Unis, Ouganda et Thaïlande) Période : 06/05/2013 au 10/08/2015

⁵ Facteurs de risque rénal (selon rapport Morlat 2015, Prise en Charge des Personnes Vivants avec le VIH) : Age > 50 ans, Sexe féminin, Origine ethnique (africaine ou antillaise), Hypertension artérielle, Diabète, Dyslipidémie, Taux de CD4 < 200, Exposition à l'indinavir, atazanavir, au ténofovir ou aux AINS.

⁶ Facteurs de risque de fragilité osseuse ou de fracture (rapport Morlat 2015) : antécédent de fracture sévère basse énergie (extrémité supérieure de l'humérus ou du fémur, fémur distal, vertèbres, bassin, 3 côtes au moins simultanément, tibia proximal), corticothérapie prolongée, facteurs de risque de chute, IMC < 20 kg/m², homme de plus de 60 ans ou femme ménopausée avec T score ≤ -2,5 ou un FRAX score en l'absence d'ostéodensitométrie ≥ 20%.

	Cohorte 2 5 centres répartis dans 3 pays (États-Unis, Ouganda et Thaïlande) Période : 06/05/2013 au 20/04/2016
Principaux critères d'inclusion	Communs aux deux cohortes : • Lymphocytes T CD4+ > 100/μL • DFGe > 90 mL/min/1,73 m² (calculé avec la formule de Schwarz) • ECG normal • Transaminases hépatiques ≤ 5 fois la normale • Fonction hématologique normale
	Cohorte 1 : • Adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans • Pesant au moins 35 kg • Charge virale (CV) ≥ 1 000 copies/ml au dépistage • Génotype sensible au FTC, EVG et TFV • Naïfs d'ARV
	Cohorte 2 : • Enfants âgés de 6 à moins de 12 ans • Pesant au moins 25 kg • CV < 50 copies/ml depuis plus de 6 mois sans aucune résistance à EVG/COBI/FTC/TAF
Principaux critères de non inclusion	• Nouveau cas SIDA dans les 30 jours précédents le screening • Coinfection au virus de l'hépatite C et/ou B • Hypersensibilité à l'une des molécules constituant GENVOYA, d'un métabolite ou d'un excipient de la formulation • Traitement par des immunosuppresseurs ou par une chimiothérapie les 3 derniers mois avant le screening • Toute maladie 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
Traitement étudié	Traitement par GENVOYA par voie orale une fois par jour au cours des repas pendant 48 semaines.
Schéma de l'étude	73 patients ont été répartis en deux groupes en ITT : - Cohorte 1 (N = 50) : adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans naïfs d'ARV - Cohorte 2 (N = 24) : enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, prétraités et virologiquement contrôlés Cohorte 1 <i>Phase A</i> - <u>Objectifs principaux</u> : Evaluer le profil pharmacocinétique à l'équilibre de EVG et du TAF et confirmer la dose de l'association fixe EVG/COBI/FTC/TAF à administrer à des patients adolescents naïfs de traitement antirétroviral. <i>Phase B</i> - <u>Objectif principal</u> : Evaluer la tolérance de l'association fixe EVG/COBI/FTC/TAF à 24 semaines. - <u>Objectifs secondaires</u> : Evaluer la tolérance et l'activité antirétrovirale de l'association fixe EVG/COBI/FTC/TAF à 48 semaines. Cohorte 2 <i>Phase A</i> <u>Objectifs principaux</u> : - Evaluer le profil pharmacocinétique de EVG et du TAF chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg prétraités et virologiquement contrôlés, - Evaluer la tolérance de l'association fixe EVG/COBI/FTC/TAF à 24 semaines. <u>Objectifs secondaires</u> : - Evaluer l'activité antirétrovirale du switch vers EVG/COBI/FTC/TAF à 48 semaines, - Evaluer la pharmacocinétique du COBI et du FTC, - Evaluer la tolérance de l'association fixe EVG/COBI/FTC/TAF à 48 semaines.
Critères de jugement	Cohorte 1

	<u>Pharmacocinétique</u> (critère de jugement principal) : exploration des paramètres PK de l'association fixe E/C/F/TAF et de la concentration intracellulaire du ténofovir diphosphate. <u>Tolérance</u> (critères de jugement principal à 24 semaines et secondaire à 48 semaines) : Evénements indésirables (EI), anomalies biologiques, EI d'intérêts (tolérance osseuse et rénale), examens physiques, stade de Tanner et signes vitaux. <u>Critères d'efficacité</u> : (critères secondaires) - 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/μL) à 24 et à 48 semaines par rapport à l'inclusion - CV <50, et <400 copies/mL à 24 et à 48 semaines (selon les analyses : missing = failure [M=F] et missing = excluded [M=E]) Cohorte 2 <u>Pharmacocinétique</u> (critère de jugement principal) : évaluation des paramètres PK des 5 analytes (TAF, EVG, COBI, FTC et TFV) dont : AUClast, AUCtau, Clast, Cmax, Ctau, CL/F, t1/2, Tlast, Tmax, Vz/F et Az <u>Tolérance</u> (critère de jugement principal) : événements indésirables (EI), anomalies biologiques, EI d'intérêts (tolérance osseuse et rénale), examens physiques, stade de Tanner et signes vitaux. <u>Critères d'efficacité</u> : (critères de jugement secondaires) - CV < 50 copies/mL à 24 et 48 semaines (selon la FDA snapshot approche) - CV < 400 copies/mL à 24 et 48 semaines (selon les analyses : missing = failure [M=F] et missing = excluded [M=E]) - Evolution et taux des CD4 (cellules/μL) à 24 et 48 semaines par rapport à l'inclusion
--	---

9.2.1.2 Actualisation des données d'efficacité chez l'adolescent ≥ 12 ans et < 18 ans

À la semaine 24, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été 90% (45/50) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 a été de 191 ± 175 cellules/mm³ soit une augmentation moyenne de 7,7% $\pm$ 4,8%.

A la semaine 48, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été de 92% (46/50) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 a été de 224 ± 170 cellules/mm³ soit une augmentation moyenne de 9,3% $\pm$ 5,2%.

L'actualisation des données à la 48^{ème} semaine conforte les résultats observés à 24 semaines de traitement.

9.2.1.3 Données chez l'enfant ≥ 6 ans et < 12 ans

Un total de 23 enfants (14 filles et 9 garçons) âgés de 6 à moins de 12 ans (âge moyen de 10 ans, poids moyen de 31,6 kg) infectés par le VIH, prétraités et virologiquement contrôlés (CV < 50 copies/mL) depuis plus de 6 mois sans aucune mutation de résistance à E/C/F/TAF, a été inclus dans la cohorte 2.

Le taux médian de CD4 à l'inclusion était de 969 cellules/mm³ et le pourcentage moyen de CD4 était de 39,6%. La charge virale médiane à l'inclusion était inférieure à 50 copies/mL pour tous les enfants inclus.

Tous les 23 patients étaient précédemment traités par une association de deux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI) à savoir la lamivudine (82,6%), l'abacavir

(60,9%), la zidovudine (52,2%) ou le TDF (8,7%). Concernant le troisième agent, 11 patients (47,8%) étaient traités par un inhibiteur non-nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) à savoir par l'evafirenz pour 30,4% des patients ou de la nevirapine pour 17,4% des patients ; 5 patients (21,7%) ont reçu un inhibiteur de protéase (IP) à savoir du lopinavir/ritonavir pour 4 patients et 1 sujet de l'atazanavir/ritonavir ; 2 patients (8,7%) étaient traités par un inhibiteur de l'intégrase (INI) à savoir le raltégravir.

Seules les données à 24 semaines ont été fournies par le laboratoire.

► Paramètres pharmacocinétiques (critère de jugement principal)

Les paramètres pharmacocinétiques chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ont été comparés aux données chez l'adulte provenant des études (Tableau 2) :

- GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 pour la comparaison du TAF et du TDF
- GS-US-292-0102 pour le COBI et pour le FTC

Les paramètres pharmacocinétiques évalués (AUC_{tau} , C_{max} et C_{tau}) apparaissent comme globalement plus élevés chez l'enfant de 6 à moins de 12 ans et ≥ 25 kg que chez l'adulte pour tous les composants de GENVOYA, à l'exception de la C_{tau} de l'elvitégravir qui était plus faible.

Les expositions plasmatiques (AUC_{tau}) ont augmenté de 70,7% pour le TAF, de 52,2% pour le TFV, de 34,1% pour l'EVG, de 57,7% pour le COBI et de 75,0% pour le FTC.

Tableau 2 : Comparaison des paramètres PK chez les enfants de 6 à 12 ans >25kg (cohorte 2, phase A)

Paramètres PK	Enfants		Adultes		Ratio Moyenne géométrique des moindres carrés enfants/adultes [IC 90%]
	N	Moyenne géométrique des moindres carrés	N	Moyenne géométrique des moindres carrés	
Ténofovir alafénamide (TAF)					
AUC _{last} (h*ng/mL)	23	304,29	539	178,30	170,66 [146,50 – 198,81]
C _{max} (ng/mL)	23	263,13	539	144,88	181,61 [146,42 – 225,26]
Ténofovir (TFV)					
AUC _{1au} (h*ng/mL)	23	432,05	841	283,86	152,21 [142,26 – 162,84]
C _{max} (ng/mL)	23	25,58	841	14,79	172,99 [161,08 – 185,79]
C _{tau} (ng/mL)	23	14,76	841	10,30	143,25 [132,30 – 155,10]
Cobicistat (COBI)					
AUC _{1au} (h*ng/mL)	20	14 155,75	19	8 975,72	157,71 [125,79 – 197,73]
C _{max} (ng/mL)	23	1 778,41	19	1 400,19	127,01 [97,64 – 165,21]
C _{tau} (ng/mL)	23	29,12	18	17,01	171,21 [94,71 – 309,51]
Emtricitabine (FTC)					
AUC _{1au} (h*ng/mL)	22	20 261,93	19	11 576,55	175,03 [159,57 – 191,98]
C _{max} (ng/mL)	23	3 294,50	19	2 014,35	163,55 [145,11 – 184,34]
C _{tau} (ng/mL)	23	111,77	19	89,11	125,42 [107,40 – 146,47]
Elvitégravir (EVG)					
AUC _{tau} (h*ng/mL)	22	28892,09	19	21553,74	134,05 [103,86 – 173,00]

C_{max} (ng/mL)	23	2822,28	19	1997,55	141,29 [115,31 - 173,12]
C_{tau} (ng/mL)	23	211,82	19	247,71	85,51 [55,01 – 132,92]

► Efficacité virologique et immunologique (critères secondaires)

Dans la cohorte 2 (enfants de 6 à 12 ans), 24 semaines après le début du traitement, 100% des patients ont maintenu une CV < 50 copies/mL. Les taux de CD4+ moyen à la 24^{ème} semaine ont été de 816 ± 175,2 cellules/mm³ contre 966 ± 201,7 cellules/mm³ à l'inclusion, soit une diminution moyenne de 150 ± 164,6 cellules/mm³ par rapport à l'inclusion. Le taux de CD4+ moyen à la 32^{ème} semaine a été de 900 ± 237,7 cellules/mm³ soit une diminution moyenne d'environ 79 ± 176 cellules/mm³ par rapport à l'inclusion.

A l'inclusion, le pourcentage moyen en CD4+ était de 39,6% ± 5,32%. A la 24^{ème} semaine, le pourcentage de CD4+ a été de 38,1% ± 5,71% soit une diminution de 1,5% par rapport à l'inclusion. A la 32^{ème} semaine le pourcentage de CD4+ a été de 38,7% ± 5,22% soit une diminution d'environ 1,2 % par rapport à l'inclusion.

09.3 Qualité de vie

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

09.4 Tolérance chez l'enfant de 6 ans et plus

9.4.1 Actualisation des données de tolérance chez l'adolescent ≥ 12 ans et < 18 ans

Au cours de l'étude, parmi les 50 patients inclus dans la cohorte 1, 42 patients (84%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été : les infections des voies respiratoires (32%), la diarrhée (26%), les nausées (24%), les céphalées (20%) et les douleurs abdominales (16%).

Dix-huit patients (36%) ont présenté un EI lié au traitement dont 1 sévère. Les EI liés à GENVOYA les plus fréquents ont été : les nausées (20%), les douleurs abdominales (12%), les vomissements (10%), les douleurs abdominales supérieures (6%), la diarrhée (6%), les somnolences (6%), les vertiges (4%) et les céphalées (4%).

► Événements indésirables d'intérêt spécifique

Tolérance osseuse :

Deux fractures ont été rapportées chez deux patients mais aucune n'a été considérée comme liée à l'administration de GENVOYA.

A l'inclusion la médiane de la DMO du rachis était de 0,78 g/cm² [0,68 ; 0,94]. La variation de la médiane à la 24^{ème} semaine a été de 1,25 % [-0,96 ; 4,11] et de 3,26 % [0,81 ; 7,05] à la 48^{ème} semaine.

A la 24^{ème} semaine, 3 patients (6,4%) avaient une diminution de la DMO du rachis ≥ 4% par rapport à l'inclusion. A la 48^{ème} semaine, 1 patient (2,1%) avait une diminution de la DMO du rachis ≥ 4% par rapport à l'inclusion.

Tolérance rénale :

Aucun cas de tubulopathie (incluant le syndrome de Fanconi) n'a été rapporté. Un cas de rétention urinaire de grade 2 non lié à GENVOYA a été observé.

La médiane du DFG_e à l'inclusion était de 156,0 [129,0 ; 185,0] mL/min/1,73 m².

Dès la première semaine de traitement, une diminution du DFG_e a été observée à savoir une diminution de -13 [-26,0 ; 0,0] mL/min/1,73 m². Cette diminution a semblé s'intensifier à savoir à la semaine 24, une diminution de -15 [-30,0 ; 0,0] mL/min/1,73 m² jusqu'à une diminution de -19,5

[-34,0 ; -2,5] mL/min/1,73 m² à la 48^{ème} semaine.
Il n'a pas été observé de variation significative de la créatinine.

Modifications des paramètres lipidiques :

Les variations des paramètres lipidiques à la 24^{ème} et 48^{ème} semaine sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Etude GS-US-292-0106 – variations des paramètres lipidiques à S24 et 48 (cohorte 1)

	GENVOYA			
	N	Médiane	Q1	Q3
Cholestérol total (mg/dL)				
A l'inclusion	47	131	116	148
Variation à la 24 ^{ème} semaine	44	25	9	37
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	25	15	42
LDL Cholestérol (mg/dL)				
A l'inclusion	47	81	68	99
Variation à la 24 ^{ème} semaine	45	10	0	26
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	16	6	30
HDL Cholestérol (mg/dL)				
A l'inclusion	47	36	32	40
Variation à la 24 ^{ème} semaine	44	7	1	14
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	11	4	17
Ratio Cholestérol Total/HDL				
A l'inclusion	47	3,68	3,28	4,17
Variation à la 24 ^{ème} semaine	44	-0,22	-0,58	0,25
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	-0,32	-0,71	0,09
Triglycérides (mg/dL)				
A l'inclusion	47	84	69	113
Variation à la 24 ^{ème} semaine	44	15	-12	40
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	9	-9	41
Glucose (mg/dL)				
A l'inclusion	48	81	77	85
Variation à la 24 ^{ème} semaine	44	5	-2	9
Variation à la 48 ^{ème} semaine	44	1	-5	8

9.4.2 Tolérance chez les enfants âgés de ≥ 6 ans et < 12 ans

Parmi les 23 patients inclus (cohorte II à la semaine 24), 17 patients (73,9%) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI). Les EI les plus fréquents ont été : les infections des voies respiratoires (30,4%), les douleurs abdominales (26,1%), les vomissements (21,7%), la déficience en vitamine D (13,0%), la rhinite allergique (8,7%) et les céphalées (13,0%).

Neuf patients (39%) ont présenté un EI lié au traitement. Les EI liés à GENVOYA les plus fréquents ont été les douleurs abdominales et les vomissements, chacun chez 4 patients (17,4%)

► Evénements indésirables d'intérêt spécifique

Tolérance osseuse:

La tolérance osseuse a été évaluée sur 21 enfants inclus dans la phase A de la cohorte 2 notamment en analysant la variation de la DMO rachis et TBLH et au travers des Z-scores standard rachis et TBLH (Total Body Less Head - corps entier sans la tête) avec et sans ajustement en fonction de l'âge et de la taille. A la 24^{ème} semaine, 2 enfants ont eu une DMO du rachis diminuée d'au moins 4% à savoir de 5,3% et 6,5%. Concernant le corps entier sans la tête, aucun patient n'a eu de diminution d'au moins 4% de la DMO à la 24^{ème} semaine.

A la 24^{ème} semaine, une augmentation de la DMO médiane par rapport à l'inclusion a été observée au niveau du rachis (d'environ 4,15% [-2,42 ; 7,25], soit 0,58 g/cm²) et au niveau du TBLH (augmentation d'environ 1,16% [0,00 ; 3,76], soit 0,66 g/cm²).

Une fracture, considérée comme non liée au traitement a été observée ; et 3 déficiences (13%) en Vit D ont été rapportées au cours de l'étude dont une a été jugée comme liée à GENVOYA.

Tolérance rénale:

L'effet de GENVOYA sur la fonction rénale a été évalué par la variation du DFGe et de la créatininémie. Il a été observé une diminution moyenne de 9,9 mL/min/1,73m² du DFGe à la 4^{ème} semaine et de 6,5 mL/min/1,73m² à la 24^{ème} semaine. Une augmentation de la créatininémie de 0,04 mg/dL par rapport à la médiane à l'inclusion a été observée à la 4^{ème} semaine, restant stable jusqu'à la 24^{ème} semaine. Aucun cas d'insuffisance rénale, de tubulopathie proximale ou de syndrome de Fanconi n'a été observé.

Modifications des paramètres lipidiques:

Les variations des paramètres lipidiques à la 24^{ème} semaine sont présentées dans le tableau 4. Il a été observé une augmentation du cholestérol total et du LDL cholestérol.

Tableau 4 : Etude GS-US-292-0106 – variations des paramètres lipidiques à S24 (cohorte 2)

	GENVOYA			
	N	Médiane	Q1	Q3
Cholestérol total (mg/dL)				
A l'inclusion	22	171	153	186
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	4	-5	25
LDL Cholestérol (mg/dL)				
A l'inclusion	22	103	84	125
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	10	-1	28
HDL Cholestérol (mg/dL)				
A l'inclusion	22	57	47	67
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	-2	-12	6
Ratio Cholestérol Total/HDL				
A l'inclusion	22	2,96	2,60	3,35
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	0,34	0,01	0,62
Triglycérides (mg/dL)				
A l'inclusion	22	91	70	128
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	-8	-29	26
Glucose (mg/dL)				
A l'inclusion	21	81	76	84
Variation à la 24 ^{ème} semaine	22	1	-5	4

HDL: High-density lipoprotein

LDL: Low-density lipoprotein

9.4.3 Résumé du profil de tolérance selon le RCP en vigueur

« Résumé du profil de sécurité d'emploi

L'évaluation des effets indésirables repose sur les données de sécurité issues de l'ensemble des études de phases 2 et 3 au cours desquelles 2 396 patients ont reçu GENVOYA. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des études cliniques jusqu'à 144 semaines étaient des nausées (11 %), des diarrhées (7 %) et des céphalées (6 %) (données combinées issues des études cliniques de phase 3 GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 menées chez 866 patients adultes naïfs de tout traitement recevant GENVOYA).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables figurant dans le tableau 5 sont présentés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) et peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$).

Tableau 5 : liste des effets indésirables

Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent :	anémie ¹
<i>Affections psychiatriques</i>	
Fréquent :	rêves anormaux
Peu fréquent :	dépression ²
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquent :	céphalées, sensations vertigineuses
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent :	nausées
Fréquent :	diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, flatulences
Peu fréquent :	dyspepsie
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquent :	rash
Peu fréquent :	angioedème ^{1,3} , prurit
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquent :	fatigue

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

² Cet effet indésirable n'a pas été observé lors des études cliniques de phase 3 menées sur GENVOYA, mais il a été identifié lors d'études cliniques avec l'elvitégravir en association avec d'autres antirétroviraux.

³ Cet effet indésirable a été identifié dans le cadre de la pharmacovigilance depuis la commercialisation de l'emtricitabine mais n'a pas été observé lors des études cliniques randomisées contrôlées menées chez des adultes, ou lors des études cliniques menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH avec l'emtricitabine. La catégorie de fréquence « peu fréquent » a été estimée d'après un calcul statistique basé sur le nombre total de patients exposés à l'emtricitabine lors de ces études cliniques (n = 1 563).

Description de certains effets indésirables particuliers

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).

Modifications de la créatinine sérique

Le cobicistat augmente la créatinine sérique en raison de l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine, sans effet sur la fonction glomérulaire rénale. Au cours des études cliniques menées avec GENVOYA, des augmentations de la créatinine sérique se sont produites pendant les 2 premières semaines du traitement et se sont stabilisées jusqu'à la semaine 144. Chez les

patients naïfs de tout traitement, une modification moyenne de $0,04 \pm 0,12$ mg/dL ($3,5 \pm 10,6$ µmol/L) par rapport à la valeur à l'initiation du traitement a été observée après 144 semaines de traitement. Les augmentations moyennes par rapport aux valeurs à l'initiation du traitement étaient moindres dans le groupe traité par GENVOYA que dans le groupe traités par 150 mg d'élvitégravir/150 mg de cobicistat/200 mg d'emtricitabine/245 mg de ténofovir disoproxil (sous forme de fumarate) (E/C/F/TDF) à la semaine 144 (différence -0,04 ; $p < 0,001$).

Modifications des paramètres biologiques lipidiques

Dans les études menées chez des patients naïfs de tout traitement, des augmentations par rapport à l'initiation du traitement ont été observées dans les deux groupes de traitement à la semaine 144 pour les paramètres lipidiques mesurés à jeun : le cholestérol total, le cholestérol LDL et HDL direct et les triglycérides. L'augmentation médiane de ces paramètres entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été plus importante dans le groupe traité par GENVOYA que dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p < 0,001$ pour la différence entre les groupes de traitement pour les mesures à jeun du cholestérol total, du cholestérol LDL et HDL direct et des triglycérides). La variation médiane (Q1, Q3) du ratio entre cholestérol total et cholestérol HDL entre l'initiation du traitement et la semaine 144 a été de 0,2 (-0,3 ; 0,7) dans le groupe traité par GENVOYA et de 0,1 (-0,4 ; 0,6) dans le groupe traité par E/C/F/TDF ($p = 0,006$ pour la différence entre les groupes de traitement).

Population pédiatrique

La sécurité de GENVOYA a été évaluée sur 48 semaines chez les patients adolescents infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement, âgés de 12 à < 18 ans, pesant ≥ 35 kg ($n = 50$), et chez les enfants virologiquement contrôlés âgés de 8 à < 12 ans, pesant > 25 kg ($n = 23$), au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0106). Le profil de sécurité d'emploi observé chez les patients pédiatriques ayant reçu un traitement par GENVOYA a été similaire à celui observé chez l'adulte.

Autres populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale

La sécurité de GENVOYA chez 248 patients infectés par le VIH-1, naïfs de tout traitement ($n = 6$), ou virologiquement contrôlés ($n = 242$) et présentant une insuffisance rénale légère à modérée (débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule de Cockcroft-Gault [DFGe_{CG}] : 30 - 69 mL/min) a été évaluée sur 144 semaines au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-0112). Le profil de sécurité d'emploi de GENVOYA chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée a été similaire à celui observé chez les patients présentant une fonction rénale normale (voir rubrique 5.1 du RCP).

Patients co-infectés par le VIH et le VHB

La sécurité de GENVOYA a été évaluée chez 72 patients co-infectés par le VIH et le VHB recevant un traitement pour le VIH au cours d'une étude clinique en ouvert (GS-US-292-1249), jusqu'à la semaine 48, au cours de laquelle les patients sont passés d'un autre traitement antirétroviral (qui comprenait du fumarate de ténofovir disoproxil [TDF] pour 69 des 72 patients) à GENVOYA. En se basant sur ces données limitées, le profil de sécurité d'emploi de GENVOYA chez les patients co-infectés par le VIH et le VHB était similaire à celui observé chez les patients infectés uniquement par le VIH-1. »

9.4.4 Plan de gestion des risques (PGR)

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

Risques	
Risques identifiés importants	Exacerbation de l'hépatite post-traitement chez les patients co-infectés VIH-1/VHB
Risques potentiels importants	Idées suicidaires ou tentatives de suicide chez les patients présentant un antécédent de dépression ou de maladie psychiatrique
	Toxicité rénale
	Evénements osseux dus à une tubulopathie rénale proximale potentielle / diminution de la densité minérale osseuse (DMO)
	Effets oculaires (uvéite postérieure)
	Utilisation concomitante de médicaments dont la co-administration avec GENVOYA (E/C/F/TAF) est contre-indiquée
	Surdosage en ténofovir après administration concomitante accidentelle d'un médicament contenant du TDF avec GENVOYA (E/C/F/TAF)
Informations manquantes	Tolérance à long terme chez les adultes et les enfants
	Tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes
	Tolérance chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère
	Tolérance chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (score CPT C)
	Tolérance chez les patients atteints de troubles de la conduction cardiaque
	Tolérance chez les patients co-infectés par le VHC
	Développement de résistances à long terme
	Interactions médicamenteuses

09.5 Résumé & discussion

Le profil d'efficacité et de tolérance du GENVOYA (elvitégravir/cobicistat/emtricitabine/ténofovir alafénamide) chez l'enfant est fondé sur les résultats d'une étude de phase II/III non comparative (étude GS-US-292-0106) dont la population était composée de deux cohortes :

- une cohorte 1 comportant 50 patients de 12 à moins de 18 ans, dont les données à 24 semaines ont été analysées par la Commission de la transparence (avis du 2 mars 2016 lors de l'inscription de la spécialité GENVOYA). Les données actualisées à 48 semaines sont présentées dans ce dossier.
- une cohorte 2 comportant 24 patients âgés de 6 à moins de 12 ans prétraités et contrôlés virologiquement depuis 6 mois et ne présentant aucune mutation de résistance à un des composant de GENVOYA, dont les résultats à 24 semaines ont permis l'extension d'indication aux enfants de 6 à 12 ans (objet du présent avis).

Les objectifs principaux de l'étude étaient d'évaluer le profil pharmacocinétique de l'elvitégravir (EVG) et du ténofovir alafénamide (TAF) ainsi que d'évaluer la tolérance de GENVOYA 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.

► **Actualisation à 48 semaines des données chez l'adolescent de 12 à < 18 ans (cohorte 1, avis du 2 mars 2016)**

Les patients de la cohorte 1 étaient tous naïfs de traitement antirétroviral.

Pour rappel, à la semaine 24, la réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) a été de 90 % (45/50) et l'augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 24 a été de 191 ± 175 cellules/mm³ soit 7,7% $\pm$ 4,8%. L'actualisation des données à la 48^{ème} semaine conforte les résultats observés à 24 semaines de traitement, avec une réponse virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) de 92 % (46/50) et une augmentation moyenne du taux de CD4+ entre l'inclusion et la semaine 48 de 224 ± 170 cellules/mm³, soit 9,3% $\pm$ 5,2%. Toutefois, la toxicité observée à 48 semaines apparaît plus importante que celle observée à 24 semaines. En effet, la toxicité rénale semble majorée au cours du temps au regard d'une diminution du DFG_e. Concernant les paramètres lipidiques, on note une augmentation du LDL cholestérol entre la 24 et la 48^{ème} semaine.

► **Extension d'indication chez l'enfant âgé de 6 à moins de 12 ans (cohorte 2)**

Les patients de la cohorte 2 étaient prétraités et virologiquement contrôlés. GENVOYA était administré sous forme de comprimé, 1 fois par jour au cours d'un repas.

L'âge médian de la cohorte 2 était de 10 ans pour un poids médian de 30,5 kg. À l'inclusion, la charge virale plasmatique (CV) de tous les patients était contrôlée (ARN VIH-1 < 50 copies/mL) depuis au moins 6 mois. Le nombre moyen (cellules/mm³ $\pm$ Écart-type) et médian de cellules CD4+ (cellules/mm³ [Min - Max]) était respectivement de $966 \pm 201,7$ cellules/mm³ et de 969 [603 ; 1421] cellules/mm³ ; et le pourcentage moyen (% $\pm$ Écart-type) et médian de CD4+ (% [min - max]) était respectivement de $39,6 \pm 5,32$ cellules/mm³ et de 38,8 [30,4 ; 50,9] cellules/mm³.

Après 24 semaines de traitement, 100% des patients ont maintenu une CV < 50 copies/mL. Les taux de CD4 moyen à la 24^{ème} semaine ont été de $816 \pm 175,2$ cellules/mm³ contre $966 \pm 201,7$ cellules/mm³ à l'inclusion ; et le pourcentage médian de CD4 de 37,5% [33,3 ; 41,6] contre 38,8% [36,1 ; 44,3] à l'inclusion, soit une diminution de 2,1%. Les données à 48 semaines ne sont pas disponibles.

Le profil de tolérance à 24 semaines a été globalement favorable et en accord avec les résultats antérieurement rapportés dans la cohorte plus âgée et chez l'adulte ; les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été les douleurs abdominales, les vomissements et les infections respiratoires. On note aussi une diminution du DFG_e de 9,9 mL/min/1,73m² à la 4^{ème} semaine et de 6,5 mL/min/1,73m² à la 24^{ème} semaine ainsi qu'une augmentation des paramètres lipidiques (cholestérol total et LDL cholestérol). Une modeste augmentation de la DMO a aussi été observée.

Toutefois, tous les paramètres plasmatiques (AUC_{tau}, C_{max} et C_{tau}) ont été plus élevés chez l'enfant de 6 à moins de 12 ans que chez l'adulte pour tous les composants de GENVOYA à l'exception d'une concentration résiduelle (C_{tau}) plus faible de l'elvitégravir. Cette surexposition conduit à s'interroger sur une toxicité potentielle. 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 GENVOYA chez les enfants de 6 à moins de 12 ans > 25 kg. De plus, des expositions encore 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 a 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 âgés de 6 à moins de 12 ans.

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact de GENVOYA 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 de 6 à 12 ans.

En conséquence, GENVOYA n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié chez l'enfant âgé de 6 à moins de 12 ans.

09.6 Programme d'études

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

- GS-US-292-0104 et GS-US-292-0111 visant à évaluer la tolérance de GENVOYA versus STRIBILD, pendant 2 ans chez les patients adultes infectés par le VIH-1 naïfs de traitement antirétroviral ;
- Une étude non clinique in vitro dont l'objectif est d'obtenir des informations sur des interactions médicamenteuses potentielles entre le TAF et les inhibiteurs de la xanthine oxydase.
- Un registre de grossesse sous antirétroviraux dont l'objectif est de collecter des informations sur le risque de malformations congénitales chez les patients exposés aux antirétroviraux, y compris GENVOYA, pendant la grossesse.

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

- GS-FR-292-4043 et GS-DE-292-1912 de phase 4 observationnelles visant à évaluer l'efficacité, la tolérance de GENVOYA chez des adultes infectés par le VIH-1, respectivement en France et en Allemagne.
- GS-US-292-1823 de phase 3b randomisée en ouvert évaluant le bénéfice du switch d'un traitement par ABC/3TC + 3^{ème} agent vers GENVOYA chez des patients adultes VIH-1 virologiquement contrôlés.
GS-US-292-1825 de phase 3b ouverte évaluant la sécurité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'efficacité de GENVOYA chez des patients hémodialysés.
- GS-US-292-1826 de phase 3b randomisée en ouvert évaluant le bénéfice d'un switch d'un traitement de TRUVADA vers GENVOYA chez des patients âgés de 60 ans infectés par le VIH-1.
- GS-KR-292-2056 observationnelle de phase 4 évaluant l'efficacité et la tolérance de GENVOYA en Corée.
- GS-US-292-1824 de phase 3b évaluant le switch vers GENVOYA chez des patients virologiquement contrôlés avec des mutations archivées aux INTI : M184V/M184I.

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 6.

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 :

Les trithérapies comprenant 2 INTI et 1 IP/r sont privilégiées par rapport à deux INTI et un INNTI chez l'enfant de 6 jusqu'à 12 ans. La faible barrière génétique des INNTI et du raltégravir dans un contexte de fréquentes difficultés d'adhésion au début du traitement justifie ce choix. Toutefois l'obtention récente pour le dolutégravir d'une AMM chez l'enfant entre 6 et 12 ans a fait évoluer ce choix depuis les précédentes recommandations car cet inhibiteur d'intégrase a une meilleure barrière génétique que les autres INI (elvitégravir et raltégravir) et une galénique facile d'utilisation. Deux associations d'INTI (abacavir/lamivudine ou abacavir/emtricitabine) 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 l'enfant de 6 à moins 12 ans, les inhibiteurs de protéases boostés par le ritonavir ou le dolutégravir (inhibiteur d'intégrase) 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. De même, dans cette population, le dolutégravir est maintenant indiqué en première ligne en raison d'une récente AMM et des données pharmacocinétique chez l'enfant de l'étude IMPAACT P1093.

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 = elvitegravir; 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 elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡* Si CV < 5 log10 copies/mL

Place de GENVOYA dans la stratégie thérapeutique

GENVOYA constitue une option thérapeutique de dernière intention, dans le traitement de l'infection par le virus VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INI, à FTC ou à TFV, chez les enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, pesant au moins 25 kg, pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités.

Dans tous les cas, la prescription de GENVOYA dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf. RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

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 de cette spécialité 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 surexposition plasmatique liée à l'utilisation de la dose adulte de GENVOYA chez les enfants de 6 à moins de 12 ans > 25 kg ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la 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.

GENVOYA 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 GENVOYA est important dans le traitement de l'infection à VIH-1 chez l'enfant âgé de 6 à moins de 12 ans.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'extension d'indication et aux posologies de l'AMM.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'absence d'étude clinique spécifique dans la population de l'AMM,
- les données de pharmacocinétique disponibles montrant une surexposition importante liée à l'utilisation de la forme adulte, ce qui expose à un risque potentiel important de toxicités rénale et osseuse cette population en croissance,

- le potentiel élevé d'interactions médicamenteuses liées au cobicistat et de la faible barrière génétique de résistance de l'elvitégavir,
- 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,

la Commission considère que GENVOYA n'apporte pas d'amélioration de service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans.

011.3 Population cible

Selon le rapport Morlat actualisé en 2018, environ 1 000 enfants et adolescents sont infectés par le VIH en France, et le taux de nouvelles infections est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissances par an¹. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Chaque année, moins de 10 nouveau-nés naissent infectés par le VIH-1. 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.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁷, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/mL pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

Aucune donnée épidémiologique ne permet de préciser la population cible correspondant à l'extension d'indication de GENVOYA.

Cette population est vraisemblablement très restreinte (inférieure à 10 patients) compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés (enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et pesant au moins 25 kg, infectés par le virus VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir et pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités).

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

La Commission attire l'attention sur le risque important de mésusage du fait de la place très restreinte de GENVOYA dans la stratégie thérapeutique des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans, infectés par le VIH-1

⁷ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf>