

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****doravirine**
PIFELTRO 100 mg,
Comprimés pelliculés
Nouvelle indication**Adopté par la Commission de la transparence le 6 juillet 2022**

1

→ VIH

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prise en charge des **adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg**, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), dans une **indication restreinte** aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH1).

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

Chez l'enfant et l'adolescent, 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.

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

Chez les adolescents, les recommandations françaises (Rapport Morlat 2018¹) préconisent l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un 3ème agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur d'intégrase [INI]) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'élvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un inhibiteur de protéase boosté, darunavir ou atazanavir.

Cependant, le traitement de première intention privilégie de plus en plus les INI comme schéma thérapeutique préférentiel selon les recommandations européennes récentes (2021)².

Place du médicament

Considérant les données disponibles chez l'adulte, lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :

- de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL,
- de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir,
- des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée ($> 100\ 000$ copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines),
- des données de pharmacocinétique permettant d'extrapoler à l'adolescent l'efficacité observée chez l'adulte,

la Commission considère que **PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique de deuxième intention**, chez les patients **adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg** infectés par le VIH-1, dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies /mL, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI.

PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, PIFELTRO (doravirine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

¹ Recommandations du groupe d'experts sur la prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Prise en charge des enfants et adolescents infectés par le VIH. Février 2018

² European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 11. (2021). Disponible en ligne : https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf

Motif de l'examen	Extension d'indication pédiatrique
Indication concernée	« PIFELTRO est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg , infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). »
SMR	IMPORTANT dans la population de l'AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'adolescent et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte, - des données disponibles (étude de phase I/II) chez l'adolescent âgé de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, - de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, tel que le dolutégravir, - des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée ($CV > 100\ 000$ copies/mL), <p>la Commission considère, comme chez l'adulte, que PIFELTRO (doravirine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).</p>
ISP	PIFELTRO (doravirine) n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne. Elles comprennent 2 inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI) + un troisième agent (1 inhibiteur de protéase [IP], 1 inhibiteur non nucléotidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de l'intégrase [INI]).</p> <p>Chez l'enfant et l'adolescent, 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.</p> <p>L'utilisation des antirétroviraux chez l'enfant et l'adolescent est largement extrapolée des résultats observés chez l'adulte.</p> <p>Chez les adolescents, les recommandations françaises (Rapport Morlat 2018¹) préconisent l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un 3ème agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou</p>

inhibiteur d'intégrase [INI]) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'elvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un inhibiteur de protéase boosté, darunavir ou atazanavir.

Cependant, le traitement de première intention privilégie de plus en plus les INI comme schéma thérapeutique préférentiel selon les recommandations européennes récentes (2021)².

Place du médicament

Considérant les données disponibles chez l'adulte, lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :

- de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL,
- de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir,
- des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée ($> 100\ 000$ copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines),
- des données de pharmacocinétique permettant d'extrapoler à l'adolescent l'efficacité observée chez l'adulte,

la Commission considère que **PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique de deuxième intention**, chez les patients **adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg** infectés par le VIH-1, dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies /mL, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI.

PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, PIFELTRO (doravirine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Population cible

La population cible de PIFELTRO (doravirine) chez les adolescents est estimée à **moins de 100 patients**.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indication	7
3. Posologie	7
4. Besoin médical¹	8
5. Comparateurs cliniquement pertinents	10
5.1 Médicaments	10
5.2 Comparateurs non médicamenteux	12
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	12
7. Rappel des précédentes évaluations	13
8. Analyse des données disponibles	14
8.1 Efficacité	15
8.2 Pharmacocinétique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg : étude de phase I/II (MK-1439-027 / IMPAACT 2014)	16
8.3 Qualité de vie	18
8.4 Tolérance	18
8.5 Données d'utilisation	20
8.6 Résumé & discussion	20
8.7 Programme d'études	21
9. Place dans la stratégie thérapeutique	21
10. Conclusions de la Commission	23
10.1 Service Médical Rendu	23
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	24
10.3 Population cible	24
11. Autres Recommandations de la Commission	25
12. Informations administratives et réglementaires	26
13. Annexes	27

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique de PIFELTRO (doravirine) 100 mg, comprimés pelliculés, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « PIFELTRO est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des **adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg**, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) » suite à une modification de l'AMM en date du 7 avril 2022.

Cette modification d'AMM a été obtenue sur la base de données de bioéquivalence pharmacocinétiques avec les doses administrées chez l'adulte. **A noter que, conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.**

Pour rappel, la doravirine est un antirétroviral (ARV) appartenant à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), disposant d'une AMM pour le traitement de l'infection par le VIH-1, en association à d'autres ARV et administré en une prise journalière par voie orale. La doravirine a été développée en forme libre (PIFELTRO) ou en association fixe avec 2 INTI : le ténofovir disoproxil fumarate et la lamivudine (DELSTRIGO).

Chez l'adulte, la Commission de la Transparence avait considéré lors de sa précédente évaluation (avis du 3 avril 2019⁴) :

- un service médical rendu (SMR) important dans la population de l'AMM **restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée,**
- une absence d'amélioration du 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 (VIH1), compte tenu :
 - de la démonstration de la non-infériorité de la doravirine (INNTI) par rapport au darunavir/ritonavir (IP) ou à l'éfavirenz (ATRIPLA) en termes d'efficacité immuno-virologique après 96 semaines de traitement, chez des patients naïfs sans antécédent de mutation de résistance à la doravirine, aux INNTI et aux médicaments associés,
 - de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué,
 - de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir,
 - des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée (CV > 100 000 copies/mL).

Le 24 février 2022, PIFELTRO (doravirine) a obtenu une opinion favorable du CHMP dans une extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg, objet du présent avis⁵.

³ Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMA/CPMP/EWP/633/02). EMA. EMA addendum Guidance effective 01 May 2014. (2014). <https://www.ema.europa.eu/en/paediatrics-regulatoryprocedural-guidance>

⁴ Avis de la Commission de la Transparence du 3 avril 2019 relatif à la spécialité PIFELTRO. Disponible en ligne sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17495_PIFELTRO_PIC_INS_Avis2_CT17495.pdf

⁵ Publication de la décision de la Commission Européenne non publiée.

2. Indication

« PIFELTRO est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des **adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg**, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). »

3. Posologie

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

Posologie

La dose recommandée est d'un comprimé de 100 mg à prendre une fois par jour par voie orale avec ou sans nourriture.

Adaptation de la posologie

Si PIFELTRO est co-administré avec la rifabutine, un comprimé de PIFELTRO à 100 mg doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle) (voir rubrique 4.5 du RCP).

La co-administration de doravirine avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A n'a pas été évaluée, mais une diminution des concentrations de doravirine est attendue. Si la co-administration avec d'autres inducteurs modérés du CYP3A (par exemple, dabrafénib, lésinurad, bosentan, thioridazine, nafcilline, modafinil, éthyle de telotristat) ne peut pas être évitée, un comprimé de 100 mg de PIFELTRO doit être pris deux fois par jour (à environ 12 heures d'intervalle).

Oubli de dose

Si un patient oublie de prendre une dose de PIFELTRO dans les 12 heures suivant l'heure de prise habituelle, le patient doit la prendre dès que possible et poursuivre le traitement selon son horaire habituel de prise. Si l'oubli d'une dose par le patient est de plus de 12 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit prendre la dose suivante à son horaire habituel de prise. Le patient ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La doravirine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance rénale terminale et chez les patients sous dialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie de doravirine n'est nécessaire chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe Child-Pugh A) ou modérée (classe Child-Pugh B). La doravirine n'a pas été étudiée chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe Child-Pugh C). Il n'est pas connu si l'exposition à la doravirine augmente chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, il convient d'être prudent lorsque la doravirine est administrée à des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de PIFELTRO chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 35 kg n'ont pas été établies.

Mode d'administration

PIFELTRO doit être pris une fois par jour, par voie orale, avec ou sans nourriture et avalé en entier (voir rubrique 5.2 du RCP). »

4. Besoin médical¹

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

Environ 1 000 enfants et adolescents infectés par le VIH vivent en France.

L'objectif d'un traitement antirétroviral (ARV), quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/mL et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³. Ces schémas thérapeutiques permettent d'augmenter la survie, de réduire les infections opportunistes et les complications liées à l'infection par le VIH et d'améliorer la qualité de vie. En effet, la mortalité due au VIH/SIDA a chuté de 51 % au cours des 20 dernières années, passant de la 8^{ème} cause de mortalité en 2000 à la 19^{ème} cause en 2019⁶.

Six classes de médicaments anti-VIH de mécanismes d'action différents sont disponibles pour la prise en charge des patients infectés par le VIH : inhibiteurs nucléosidiques/tidiques de la transcriptase inverse (INTI), inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), inhibiteurs de protéase (IP), inhibiteurs de fusion (IF), inhibiteurs d'intégrase (INI), les inhibiteurs d'entrée (antagonistes du récepteur CCR5 et inhibiteur d'attachement au lymphocyte T CD4).

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

Population pédiatrique

Chez l'enfant et l'adolescent, 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.

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

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

Chez les adolescents, les recommandations françaises (Rapport Morlat 2018¹) préconisent l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un 3^{ème} agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur d'intégrase [INI]) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'elvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un inhibiteur de protéase boosté, darunavir ou atazanavir.

⁶ OMS. Les 10 principales causes de mortalité. 9 décembre 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Consulté le 30/06/2022].

Cependant, le traitement de première intention privilégie de plus en plus les INI comme schéma thérapeutique préférentiel selon les recommandations européennes récentes (2021)².

Couverture du besoin thérapeutique

Tous les antiviraux approuvés chez l'adulte pour le traitement de l'infection par le VIH ne sont pas disponibles pour la population pédiatrique.

De ce fait, il y a encore un besoin important de disposer de nouveaux antiviraux avec des profils de tolérance et de résistance améliorés pour la population pédiatrique.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

La doravirine est un nouvelle INNTI utilisé comme 3ème agent dans le cadre d'une trithérapie avec 2 INTI.

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les autres médicaments utilisés comme 3ème agent en association à 2 INTI et actuellement recommandés en première ligne chez l'adolescent de plus de 12 ans :

- 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 INNTI (rilpivirine),
- 2 INTI (ténofovir / emtricitabine) + 1 IP/ritonavir (darunavir/ritonavir),
- 2 INTI (ténofovir/ emtricitabine) + 1 INI (dolutégravir, elvitégravir, raltégravir),
- 2 INTI (abacavir / lamivudine) + 1 INI (dolutégravir).

5.1 Médicaments

Tableau I. Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adolescent de plus de 12 ans comme 3ème agent ou en association fixe

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* iden- tique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI						
EDURANT Rilpivirine <i>Janssen-Cilag</i>	Oui	≥ 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/ml d'ARN du VIH-1.	06/12/2017 (renouvellement)	Important	Sans objet.	Oui
ODEFSEY Rilpivirine + Emtricitabine + TAF	Oui	≥12 ans et ≥ 35 kg, dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une	14/12/2016 (inscription)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui

<i>Gilead Sciences</i>		charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1				
------------------------	--	--	--	--	--	--

Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI

TIVICAY dolutégravir <i>Viiv Healthcare</i>	Non	≥ 4 semaines et ≥ 3 kg	07/07/2021 (extension d'indication)	Important	ASMR II dans la prise en charge des enfants âgés de 4 semaines à moins de 6 ans et pesant au moins de 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.	Oui
ISENTRESS Raltégravir <i>MSD France</i>	Non	≥ 4 semaines	17/04/2019 (renouvellement)	Important	Sans objet.	Oui
GENVOYA Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabine + TAF <i>Gilead Sciences</i>	Non	≥ 6 ans et ≥ 25 kg	25/07/2018 (extension d'indication)	Important	ASMR V	Oui
TRIUMEQ Dolutégravir + Abacavir + Lamivudine <i>Viiv Healthcare</i>	Non	≥ 12 ans et ≥ 40 kg	17/12/2014 (inscription)	Important	ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui

Inhibiteur de protéase (IP)

PREZISTA Darunavir <i>Janssen-Cilag</i>	Non	≥ 3 ans et ≥ 15 kg	19/09/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet	Oui
--	-----	--------------------	-----------------------------	-----------	------------	-----

*classe pharmaco-thérapeutique

5.2 Comparsateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de PIFELTRO (doravirine) sont les médicaments actuellement recommandés en première ligne chez les adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg comme 3ème agent ou en association fixe :

- Les trithérapies à base d'INNTI : EDURANT, ODEFSEY
- Les trithérapies à base d'INI : GENVOYA, ISENTRESS, TIVICAY, TRIUMEQ
- Les trithérapies à base d'IP/r : PREZISTA

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité PIFELTRO (doravirine) dispose d'une AMM aux Etats-Unis :

« PIFELTRO is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 35 kg:

- *with no prior antiretroviral treatment history; OR*
- *to replace the current antiretroviral regimen in those who are virologically suppressed (HIV-1 RNA less than 50 copies per mL) on a stable antiretroviral regimen with no history of treatment failure and no known substitutions associated with resistance to doravirine »*

→ Prise en charge

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

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (demande de prise en charge à venir)	
Allemagne	Oui	Celle de l'AMM
Pays-Bas	Non (demande de prise en charge à venir)	
Belgique	Non (absence de demande de prise en charge)	
Espagne	Non (demande de prise en charge à venir)	
Italie	Non (demande de prise en charge à venir)	

7. Rappel des précédentes évaluations

Date de l'avis	3 avril 2019 Inscription
Indication	« PIFELTRO est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »
SMR	« IMPORTANT dans la population de l'AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée. »
ASMR	<p>« Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de la démonstration de la non-infériorité de la doravirine (INNTI) par rapport au darunavir/ritonavir (IP) ou à l'éfavirenz (ATRIPLA) en termes d'efficacité immuno-virologique après 96 semaines de traitement, chez des patients naïfs sans antécédent de mutation de résistance à la doravirine, aux INNTI et aux médicaments associés, - de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué, - de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir, - des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée (CV > 100 000 copies/mL), la Commission considère que PIFELTRO n'apporte pas d'amélioration du 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 (VIH1). »
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>« Lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies/mL, – de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, telles que le dolutégravir et le bictégravir, – des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines), <p>la Commission considère que PIFELTRO est une option thérapeutique de deuxième intention, chez les patients adultes infectés par le VIH-1, dont la charge virale est $\leq 100\ 000$ copies /mL, sans preuve</p>

antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI. PIFELTRO est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, PIFELTRO n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse. »

8. Analyse des données disponibles

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique. Seules les données de pharmacocinétique (PK) peuvent être utilisées pour extrapoler à l'enfant l'efficacité observée chez l'adulte.

Aussi, l'extension d'indication de PIFELTRO (doravirine) aux adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg est fondée sur les résultats d'**une étude clinique de phase I/II (MK-1439 / IMPAACT 2014) réalisée en ouvert**, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'administration de PIFELTRO (association libre : doravirine) et de DELSTRIGO (association fixe : doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil fumarate 100/300/300 mg) une fois par jour chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au minimum 35 kg, infectés par le VIH-1.

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétique et des données observées chez l'adulte. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale de la doravirine a déjà été démontrée chez l'adulte, cette étude clinique n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de la doravirine chez l'adolescent de plus de 12 ans.

L'étude a comporté 2 cohortes de patients selon le traitement évalué (association libre ou fixe de doravirine) :

- cohorte 1 : Analyse de la pharmacocinétique et de la tolérance de PIFELTRO chez 10 patients, dont 9 ayant reçu une dose de la forme libre de la doravirine à 100 mg en prise unique, en association à un traitement antirétroviral stable composé d'un inhibiteur d'intégrase (INI) et de deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI). Aucune autre dose de doravirine n'a été administrée et les patients ont poursuivi leur traitement antirétroviral habituel après la prise de doravirine ;
- cohorte 2 : Analyse de la pharmacocinétique, de la tolérance et de l'efficacité de DELSTRIGO chez 45 patients recevant la doravirine en association fixe, DELSTRIGO, une fois par jour pendant 96 semaines. La cohorte 2 a été constituée après validation des données de pharmacocinétique et de sécurité de la cohorte 1.

Le présent dossier expose les résultats intermédiaires (date de cut-off : 30/09/2020) de la cohorte 1 (correspondant à la doravirine en association libre) et de la cohorte 2 (correspondant à l'association fixe doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil fumarate) ayant permis de déterminer le schéma posologique et d'étendre l'AMM de PIFELTRO aux enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg.

8.1 Efficacité

8.1.1 Données chez l'adulte : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 03/04/2019)

Chez les patients naïfs (études DRIVE-AHEAD [P018] et DRIVE-FORWARD [P021])

Dans l'étude [P018], les patients ont été randomisés pour recevoir PIFELTRO (n=363) en une fois par jour ou darunavir 800 mg boosté au ritonavir (n=383) en une fois par jour, chacun en association d'1 prise par jour d'emtricitabine/ténofovir disoproxil (FTC/TDF : TRUVADA) ou d'abacavir/lamivudine (ABC/3TC : KIVEXA) au choix de l'investigateur. Les traitements pouvaient être pris sans contrainte alimentaire (avec ou sans repas). Dans l'étude [P021], les patients ont été randomisés pour recevoir DELSTRIGO (n=364) en une fois par jour ou ATRIPLA (n=364), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion ont été comparables entre les groupes : âge moyen de 33 à 35 ans, majorité d'hommes (environ 85%), charge virale $\leq 100\ 000$ copies/mL chez environ 80% des patients. La majorité des patients avait un niveau de CD4 > 200 cellules/mm³ (85,8% dans l'étude [P018] et 87,6% dans l'étude [P021]) et n'avait pas d'antécédent de stade SIDA (90,5% dans l'étude [P018] et 86,4% dans l'étude [P021]). Environ 90% des patients avaient reçu TRUVADA comme INTI de l'association dans l'étude P018.

A 48 semaines, la non-infériorité (au seuil prédéfini de 10%) en termes de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) de la doravirine + 2 INTI par rapport aux comparateurs (darunavir/ritonavir [DRV/r] ou ATRIPLA) a été démontrée dans les populations FAS et confirmée dans les populations PP :

- Dans la population FAS :
 - PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 83,8% (321/383) versus 79,9% (306/383) ; différence de 3,9% [-1,59 ; 9,42].
 - DELSTRIGO versus ATRIPLA : 84,3% (307/364) versus 80,8% (294/364) ; différence de 3,5%, IC95% [-1,95 ; 9,03].
- Dans la population PP :
 - PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 89,5% (316/353) versus 87,4% (298/341) ; différence de 2,1% [-2,73 ; 6,93].
 - DELSTRIGO versus ATRIPLA : 89,3% (302/338) versus 85,8% (291/339) ; différence de 3,6% [-1,36 ; 8,48].

Les échecs virologiques ont été comparables entre PIFELTRO et DRV/r dans l'étude P018 (5% [19/383] versus 6,3% [24/383]) et plus fréquents avec DELSTRIGO qu'avec ATRIPLA dans l'étude P021 (6% [22/364] versus 3% [14/364]).

Dans les deux études, la supériorité de la doravirine (DELSTRIGO ou PIFELTRO) par rapport au DRV/r ou à ATRIPLA n'a pas été démontrée à 48 semaines (borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence < 0). La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation moyenne des CD4+ depuis l'inclusion) a été également comparable entre la doravirine (DELSTRIGO ou PIFELTRO) et ses comparateurs :

- PIFELTRO versus DRV/r (chacun + TRUVADA ou KIVEXA) : 193 versus 186 cellules/mm³.
- DELSTRIGO versus ATRIPLA : +198 versus +188 cellules/mm³.

Les données à 96 semaines et les analyses en sous-groupes, notamment selon les facteurs de stratification à l'inclusion, sont cohérentes avec ceux de l'analyse principale dans la plupart des sous-groupes. Cependant, les données sont très limitées chez les patients ayant avec facteurs pronostics péjoratifs (CV $> 100\ 000$ copies/mL, niveau de CD4 < 200 cellules/mm³ ou stade SIDA) et les femmes, ce qui ne peut pas de conclure avec certitude dans ces sous-groupes où les taux de réponses

apparaissent plus faibles. A noter que les taux de succès virologique à 96 semaines pour les patients ayant une charge virale >100 000 copies/mL ont été d'environ 70% dans chacun des groupes de traitement. Les données sont aussi très limitées chez patients co-infectés VHB et/ou VHC.

Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (Essai DRIVE-SHIFT [P024])

Au total, 673 patients (450 dans le groupe DELSTRIGO versus 223 dans le groupe maintien du traitement initial) ont été randomisés dans cette étude. Parmi eux, 670/673 (99,5%) ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population FAS (447 patients dans le groupe DELSTRIGO pendant 48 semaines et 223 dans le groupe maintien du traitement initial pendant 24 semaines) et environ 9% des patients (8,9% versus 9,4%) ont interrompu le traitement à 48 semaines. La majorité des patients randomisés recevait un traitement initial à basse d'IP boosté par le ritonavir (70% ; principalement DRV 36%, ATV 21% et LPV 13%) ou à base d'INNTI (24% : principalement EFV 17%) ; et les 2 INTI de l'association étaient principalement le TDF/FTC [TRUVADA] (72%). La majorité des patients (63%) ne recevait pas de traitement hypolipédiant.

Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 43 ans, majorité d'hommes (environ 85 %), charge virale ≤ 40 copies/mL chez environ 98% des patients, nombre moyen de CD4+ de 665 cellules/mm³ (médiane 633 cellules/mm³) dans le groupe DELSTRIGO versus 650 cellules/mm³ (médiane 625 cellules/mm³) dans le groupe maintien du traitement initial.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de -8%), en termes de maintien du contrôle virologique (CV ≤ 50 copies d'ARN VIH-1 /ml), du changement pour DELSTRIGO pendant 48 semaines par rapport au maintien du traitement initial pendant 24 semaines (IP/ritonavir ou elvitégravir/cobicistat essentiellement) a été démontrée dans les populations FAS : 90,8% versus 94,6%, différence de - 3,8 [IC_{95%} : - 7,9 ; 0,310].

Les résultats relatifs à l'efficacité virologique en analyse per protocole n'ont pas été fournis par le laboratoire.

La supériorité du changement pour DELSTRIGO par rapport à la poursuite du traitement initial (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée (borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence < 0).

8.1.2 Données chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg : étude de phase I/II (MK-1439-027 / IMPAACT 2014) – cohorte 1

Aucune étude clinique d'efficacité n'est disponible dans la population ciblée par l'extension d'indication. L'efficacité est extrapolée des données cliniques chez l'adulte.

8.2 Pharmacocinétique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg : étude de phase I/II (MK-1439-027 / IMPAACT 2014)

L'extension d'indication de PIFELTRO (doravirine) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg est fondée sur l'analyse des résultats intermédiaires de l'étude MK-1439 / IMPAACT 2014, de phase I/II, multicentrique et non comparative.

- Pour la cohorte 1 : Le critère de jugement principal de la pharmacocinétique était la concentration plasmatique de doravirine (AUC_{0-inf}). Le critère de jugement principal de la tolérance incluait les événements indésirables de grades ≥ 3 , les EI graves liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement et les décès.

- Pour la cohorte 2 : Le critère de jugement principal était la tolérance évaluée jusqu'à la semaine 24 qui incluait les événements indésirables (quel que soit le grade, de grades ≥ 3 , graves liés au traitement, ayant entraîné l'arrêt du traitement et les décès). Les critères de jugement secondaires incluaient le profil pharmacocinétique de l'association fixe, l'efficacité virologique aux semaines 24, 48 et 96, la réponse immunologique et la tolérance.

Cohorte 1

Un total de 9 patients (2 filles et 7 garçons) âgés de 12 à moins de 18 ans a été inclus avec un âge médian de 15 ans (min-max : 12 ;16) et un poids médian de 48,7 kg (min-max : 40,3 ; 90,8). Les patients étaient tous infectés par le VIH-1 et virologiquement contrôlés par une trithérapie à base de dolutégravir ou RAL + 2 INTI.

L'analyse pharmacocinétique de la doravirine aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conformes aux valeurs cibles (ASC0-24h ; C24h) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Les expositions ont été comparées aux données collectées chez l'adulte et n'ont pas révélé de différence cliniquement pertinente.

Selon le RCP : « Les expositions moyennes à la doravirine observées chez 54 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, ayant reçu de la doravirine ou de la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil dans l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027) ont été similaires à celles observées chez les adultes après l'administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil (cf. Tableau ci-dessous). »

Tableau II. Pharmacocinétique de la doravirine à l'état d'équilibre après administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg

Paramètres*	Doravirine†
ASC0-24 ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	16,4 (24)
Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	1,03 (16)
C24 ($\mu\text{g/mL}$)	0,379 (42)

*Présentés sous forme de moyenne géométrique (%CV: coefficient géométrique de variation)

†D'après l'analyse pharmacocinétique de population (n=54)

Abréviations : ASC=aire sous la courbe ; Cmax=concentration maximale; C24=concentration à 24 heures

Cohorte 2

Au total, 45 patients ont été inclus dans la cohorte 2 dont deux patients naïfs de traitement et ont tous reçu au moins une dose de DELSTRIGO (dci) ; 97,8% (n=44/45) avaient complété l'analyse principale à 24 semaines, avec une patiente ayant interrompu le traitement à cause de la survenue d'une grossesse 8 semaines après le début du traitement.

Un total de 45 patients (dont une majorité de filles – 57,8%) âgés de 12 à moins de 18 ans a été inclus avec un âge médian de 15 ans (min-max : 12 ;17) et un poids médian de 51,6 kg (min-max : 45,1 ; 79,8) ; 43 patients (95,6%) étaient virologiquement contrôlés avec un taux d'ARN VIH-1 < 40 copies/mL et un nombre de lymphocytes T CD4 >700 cellules/mm³. Seuls 2 patients étaient naïfs de traitement ARV avec des taux d'ARN VIH-1 > 500 000 copies/mL et un nombre de cellules CD4 de 99 cellules/mm³.

D'après le RCP (données poolées cohorte 1 et cohorte 2) : « Les expositions moyennes à la doravirine observées chez 54 patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, ayant reçu de la doravirine ou de la doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil dans l'étude IMPAACT 2014 (Protocole 027) ont été similaires à celles observées chez les adultes après l'administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil. Les expositions à la lamivudine et au ténofovir observées chez les sujets pédiatriques après l'administration de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil ont été similaires à celles observées chez les adultes après administration de lamivudine et de ténofovir disoproxil (Tableau ci-dessous). »

Tableau III. Pharmacocinétique de la doravirine, lamivudine et ténofovir à l'état d'équilibre après administration de doravirine ou de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil chez des patients pédiatriques infectés par le VIH âgés de 12 à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg

Paramètres*	Doravirine†	Lamivudine‡	Ténofovir‡
ASC0-24 (µg•h/mL)	16,4 (24)	11,3 (28)	2,55 (14)
Cmax (µg/mL)	1,03 (16)	2,1 (24)	0,293 (37)
C24 (µg/mL)	0,379 (42)	0,0663 (55)	0,0502 (9)

*Présentés sous forme de moyenne géométrique (%CV: coefficient géométrique de variation)

†D'après l'analyse pharmacocinétique de population (n=54)

‡D'après l'analyse pharmacocinétique intensive (n=10)

Abréviations : ASC=aire sous la courbe ; Cmax=concentration maximale; C24=concentration à 24 heures

Efficacité

Réponse virologique

Après 24 semaines de traitement, 95,3% (41/43) des patients virologiquement contrôlés sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) d'après l'analyse « snapshot » établie par la FDA. Chez les deux patients naïfs de traitement, 50% avaient un ARN VIH-1 < 50 copies/mL et la virémie plasmatique VIH-1 moyenne, exprimée en Log10 copies/mL, a diminué de -2,6 entre le début de l'étude et la semaine 24.

Réponse immunologique

La réponse immunologique à 24 semaines (variation du taux de lymphocytes T CD4 + par rapport à l'inclusion) a été de -1,9% (IC95% : [-3,2, -0,7]) pour les 43 patients virologiquement contrôlés. Pour les 2 patients naïfs de traitement, le nombre de cellules CD4 a augmenté à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (variation de +7,3% ; IC95% : [-7,6, 23,1]).

8.3 Qualité de vie

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

8.4 Tolérance

8.4.1 Données chez l'adulte : Rappel des conclusions de la Commission (Avis du 03/04/2019)

Le profil général de tolérance de la doravirine a été globalement comparable à celui du darunavir/ritonavir et plus favorable que celui de l'association fixe éfavirenz/emtricitabine/ténofovir disoproxil (ATRIPLA). L'incidence des EI graves considérés liés au traitement rapporté dans ces études a été faible dans les différents groupes de traitement à 48 et 96 semaines ainsi que les arrêts de traitement

en raison d'une survenue d'EI lié au traitement. Les effets indésirables liés à la doravirine les plus fréquemment rapportés ont été les affections gastro-intestinales (nausée, diarrhée), les affections du système nerveux (vertiges, maux de tête et somnolence) et les affections psychiatriques (rêves anormaux, insomnie) ; l'incidence de ces EI ayant été comparable avec le darunavir/ritonavir et plus faible qu'avec l'éfavirenz. Le profil de tolérance neuropsychiatrique de la doravirine a été plus favorable que celui de l'éfavirenz, principalement sur la survenue de vertiges, troubles du sommeil et troubles neurologiques (co-critères de jugement principal). Cependant cette analyse ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de cette évaluation puisque ces EI neuropsychiatriques sont bien connus avec l'éfavirenz et ne permet pas de situer la doravirine par rapport à la rilpivirine ayant un profil de tolérance neuropsychiatrique plus favorable, actuelle option de 1ère ligne dans la classe des INNTI. Des hyperbilirubinémies, majoritairement d'intensité modérée à faible (grades 1 et 2) et transitoires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients traités par doravirine (en association libre ou fixe) que par les comparateurs.

8.4.2 Données chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg : étude de phase I/II (MK-1439-027 / IMPAACT 2014)

Cohorte 1

Parmi les 9 patients inclus dans la cohorte 1, 4 patients (44 %) ont rapporté au moins un événement indésirable (EI), dont aucun n'a été jugé grave ou de grade ≥ 3 . Les EI les plus souvent rapportés ont été : l'augmentation de l'aspartate aminotransférase (n=2), diarrhée (n=1), une diminution de neutrophiles (n=1) et une augmentation de la phosphatase alcaline sanguine, de glucose sanguin et du phosphore sanguin (n=1). Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption du traitement. Aucun EI grave et aucun décès n'ont été signalés au cours de l'étude.

Cohorte 2

Parmi les 45 patients inclus dans la cohorte 2, 100 % ont rapporté au moins un événement indésirable (EI) entre l'inclusion et la semaine 24. Un EI grave a été rapporté chez un patient (2,3%) et un EI de grade 3 a été rapporté chez 9 patients (20%).

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 20\%$) chez les patients ont été : une diminution du DFG (n=19 ; 42,2%), l'augmentation de l'ALAT (n=18 ; 40%), l'augmentation de l'ASAT (n=12 ; 26,7%), l'augmentation de la créatinine sanguine (n=12 ; 26,7%) et une diminution du dioxyde de carbone (n=9 ; 20%). Aucun patient n'a eu d'EI qui a entraîné une interruption du traitement et aucun décès n'a été signalé au cours de l'étude.

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

Le résumé des risques du PGR de PIFELTRO (doravirine) a été actualisé (version 2.2 en date du 15/12/2021) et est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Sécurité pendant la grossesse

8.4.4 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni un PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 30 août 2020 au 29 août 2021. Durant cette période, l'exposition à PIFELTRO (doravirine) a été estimée à 1 549

patients dans le cadre d'essais cliniques et l'exposition cumulée à PIFELTRO (doravirine) a été estimée à 10 279 patients-année. Aucune mise à jour importante relative à la tolérance n'a été rapportée.

8.4.5 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

La sécurité de la doravirine en tant que composant de doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil a été évaluée chez 45 patients pédiatriques infectés par le VIH-1, virologiquement contrôlés ou naïfs de traitement, âgés de 12 à moins de 18 ans, jusqu'à la semaine 48 dans le cadre d'une étude en ouvert (IMPAACT 2014 (Protocole 027)). Le profil de sécurité chez les sujets pédiatriques a été similaire à celui observé chez les adultes. »

8.5 Données d'utilisation

A titre indicatif, les données de vente GERS (ville et hôpital) de PIFELTRO (doravirine) indiquées dans la population adulte sont présentées ci-dessous :

Tableau IV. Données de vente GERS – Ville et hôpital (unités vendues) de 2019 à 2021 de PIFELTRO (doravirine)

	2019	2020	2021
Total ville	662	5 954	10 729
Total hôpital	6 450	39 690	62 910

8.6 Résumé & discussion

L'extension d'indication de PIFELTRO (doravirine) chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg est fondée sur les résultats d'une étude de phase I/II non comparative (étude MK-1439-027 / IMPAACT 2014) dont la population était composée de deux cohortes :

- Une cohorte 1 ayant inclus 9 patients dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de la doravirine. Le critère de jugement principal de la pharmacocinétique était la concentration plasmatique de doravirine (AUC_{0-inf}). Le critère de jugement principal de la tolérance incluait les événements indésirables de grades ≥ 3 , les EI graves liés au traitement ayant entraîné l'arrêt du traitement et les décès.
- Une cohorte 2 ayant inclus 45 patients dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de la doravirine en association fixe avec la lamivudine et le ténofovir disoproxil (DELSTRIGO). Le critère de jugement principal était la tolérance évaluée jusqu'à la semaine 24 qui incluait les événements indésirables (quel que soit le grade, de grades ≥ 3 , graves liés au traitement, ayant entraîné l'arrêt du traitement et les décès). Les critères de jugement secondaires incluaient le profil pharmacocinétique de l'association fixe, l'efficacité virologique aux semaines 24, 48 et 96, la réponse immunologique et la tolérance.

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH³, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Au total, l'analyse pharmacocinétique de la doravirine aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conformes aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Le nombre d'adolescents exposés à la doravirine au cours de l'étude clinique

est très limité. A ce jour, les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique (données exploratoires) suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire entre l'adulte et l'adolescent.

Compte tenu des données disponibles très limitées reposant sur l'extrapolation des résultats observés précédemment chez l'adulte et dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact de PIFELTRO (doravirine) en termes de réduction de la morbi-mortalité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux options thérapeutiques actuelles de première ligne (INI [dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir], IP/r [darunavir/ritonavir], ou INNTI [rilpivirine]) disponibles chez l'adolescent de 12 à 18 ans.

En conséquence, PIFELTRO (doravirine), comme chez l'adulte, n'est pas susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin médical identifié chez l'adolescent âgé de 12 à 18 ans.

8.7 Programme d'études

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

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Indication : enfants âgés de 4 semaines à moins de 12 ans et pesant moins de 45 kg, infectés par le VIH-1		
NCT04375800 MK-1439-066	Etude de Phase II pour évaluer la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité de DELSTRIGO et de PIFELTRO chez des enfants âgés de 4 semaines à 12 ans, pesant moins de 45 kg, infectés par le VIH-1.	2026

8.7.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

9. Place dans la stratégie thérapeutique

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

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.

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

Chez les adolescents, les recommandations françaises (Rapport Morlat 2018¹) préconisent l'association de 2 inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTI) à un 3ème agent (inhibiteur de protéase [IP], inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou inhibiteur d'intégrase [INI]) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'elvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un inhibiteur de protéase boosté, darunavir ou atazanavir.

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

Tableau V. Recommandations relatives au choix du traitement initial (en l'absence de co-infection par le virus de l'hépatite B ou de tuberculose)

Recommandations		≥ 12 ans
Traitement préférentiel	Association d'INTI	ABC*+3TC ou FTC+TAF (≥35 kg) ‡
	3 ^{ème} agent	DTG ou EVG/cobi (≥35 kg) ou RPV‡* (≥35 kg) ou DRV/r ou ATV/r
Alternatives	Association d'INTI	3TC (ou FTC) + ZDV ABC* + ZDV (intérêt chez le nourrisson et/ou l'enfant dont l'observance est incertaine)
	3 ^{ème} agent (par ordre de préférence)	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; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; EVG = elvitegravir; cobi = cobicistat; RPV=rilpivirine

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

**à discuter en première ligne dans certaines situations exceptionnelles

‡ sous forme combinée avec elvitegravir/cobicistat ou rilpivirine

‡*si CV < 5 log10 copies/ml

Les recommandations françaises en vigueur (2018) et les recommandations européennes plus récentes (octobre 2021) de l'European AIDS Clinical Society (EACS)² n'intègrent donc pas les nouveaux antirétroviraux disponibles depuis 2018, notamment la doravirine chez l'adolescent (AMM non disponible à ces dates) ; ces recommandations sont présentées en annexes.

Cependant, le traitement de première intention privilégie de plus en plus les INI comme schéma thérapeutique préférentiel selon les recommandations européennes récentes (2021)².

Place de PIFELTRO (doravirine) dans la stratégie thérapeutique

Considérant les données disponibles chez l'adulte, lorsqu'une stratégie de traitement avec INNTI est envisagée, compte tenu :

- de l'absence de comparaison de la doravirine à la rilpivirine, molécule actuellement recommandée en première ligne lorsqu'un INNTI est indiqué et que la charge virale est ≤ 100 000 copies/mL,
- de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, tel que le dolutegravir,
- des incertitudes sur l'efficacité de la doravirine chez les patients ayant une charge virale élevée (> 100 000 copies/ml), sous population dans laquelle il a été observé un faible niveau de succès virologique (environ 70% à 96 semaines),
- des données de pharmacocinétique permettant d'extrapoler à l'adolescent l'efficacité observée chez l'adulte,

la Commission considère que PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique de deuxième intention, chez les patients adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg infectés par le VIH-1, dont la charge virale est ≤ 100 000 copies /mL, sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI.

PIFELTRO (doravirine) est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et la prescription de la rilpivirine non approuvée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, PIFELTRO (doravirine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique actuelle des patients en échec virologique et des patients dont le virus est résistant aux autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

10. Conclusions de la Commission

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

10.1 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- La spécialité PIFELTRO (doravirine) vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg.
- Sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité observées chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL ; sans preuve antérieure ou actuelle de résistance aux INNTI et aux autres antirétroviraux associés, conformément aux critères d'inclusion dans les études.
- Il existe des alternatives thérapeutiques à cette spécialité.
- Cette spécialité est une option thérapeutique lorsqu'un INNTI est indiqué et que la prescription de la rilpivirine est non appropriée, notamment pour des raisons d'interaction médicamenteuse.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu de :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical de disposer de nouveaux antirétroviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance et d'interactions médicamenteuse améliorés,
- des données disponibles chez l'adulte montrant un profil d'efficacité et de tolérance relativement satisfaisants ; et des données de pharmacocinétique permettant d'extrapoler à l'adolescent l'efficacité et la tolérance observées chez l'adulte,
- du fait que PIFELTRO (doravirine) n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié en l'absence de comparaison aux options thérapeutiques actuelles de 1^{ère} ligne à base d'INNTI (rilpivirine) ou d'INI (dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir) ayant déjà démontré un meilleur profil d'efficacité et/ou de tolérance par rapport aux comparateurs des études (éfavirenz ou darunavir/ritonavir),
- de l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies actuellement disponibles,
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

PIFELTRO (doravirine), n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PIFELTRO (doravirine) est important uniquement chez les patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu'un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée.

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'indication AMM restreinte aux patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 100 %

10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'adolescent et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte,
- des données disponibles (étude de phase I/II) chez l'adolescent âgé de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de la faible barrière génétique de la doravirine, dans un contexte où il existe des alternatives thérapeutiques, notamment dans la classe des INI avec une barrière génétique élevée, tel que le dolutégravir,
- des incertitudes sur son efficacité chez les patients ayant une charge virale élevée (CV > 100 000 copies/mL),

la Commission considère, comme chez l'adulte, que PIFELTRO (doravirine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, et pesant au moins 35 kg, infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

10.3 Population cible

La population cible de PIFELTRO (doravirine) correspond aux adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et 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 non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).

Selon le rapport Morlat actualisé en 2018¹, 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 an.

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg.

Cette population est vraisemblablement restreinte (inférieure à 100 patients) compte tenu :

- **du pourcentage assez faible de patients concernés (adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans et pesant au moins 35 kg, infectés par le virus VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)) et,**

- de sa place restreinte dans la stratégie thérapeutique (patients ayant une charge virale faible $\leq 100\ 000$ copies/mL, lorsqu' un INNTI est indiqué et que l'utilisation de la rilpivirine n'est pas appropriée).

11. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

12. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 13 avril 2022. Date d'examen et d'adoption : 6 juillet 2022.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Non
Présentation concernée	PIFELTRO 100 mg, comprimés pelliculés – Flacon B/30 (CIP : 4009 301 613 4 0)
Demandeur	MSD France
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 22 novembre 2018 Date des rectificatifs et teneur : Extension d'indication chez les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg (décision CE du 07/04/2022)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH)
Code ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AG Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse J05AG06 Doravirine

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

13. Annexes

Tableau VI. Options favorisées et alternatives de première ligne chez les adolescents infectés par le VIH – Recommandations EACS de prise en charge des adolescents de plus de 12 ans (Octobre 2021)²

Recommandations	Association d'INTI		3ème agent	
	Options favorisées	Alternatives	Options favorisées	Alternatives
Chez les adolescents de 12 ans et plus	ABC ¹ + 3TC ² TAF ³ + XTC ⁴	TDF + XTC ⁴	BIC ⁵ DTG	DRV/b EFV ⁶ RAL ⁶ RPV ⁶

ABC : Abacavir ; BIC : Bictégravir ; DRV/b : Darunavir + booster ; DTG : Dolutégravir ; EFV : Efavirenz ; RAL : Raltégravir ; RPV : Rilpivirine ; TAF : Ténofovir alafénamide ; XTC : 3TC ou FTC (emtricitabine) ; ZDV : Zidovudine

1 : L'abacavir ne doit pas être prescrit chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*57:01.

2 : Pour les patients présentant une charge virale supérieure à 100,000 copies/mL, l'ABC + 3TC ne devraient pas être combinés avec l'éfavirenz comme 3ème agent

3 : En Europe, le TAF est commercialisé uniquement en combinaison avec le FTC chez les patients de plus de 12 ans et pesant au moins 35 kg

4 : XTC indique des circonstances où le FTC ou le 3TC peuvent être utilisés indifféremment

5 : BIC est l'option de première ligne de préférence chez les adultes infectés par le VIH. A ce jour, il n'est pas autorisé pour les patients âgés de moins de 18 ans, mais peut-être considéré chez les 12 – 18 ans après discussion multidisciplinaire

6 : Du fait de la mauvaise observance rapportée chez les adolescents, les inhibiteurs de protéases boostés représentent l'alternative de préférence pour les 3èmes agents grâce à leur haute barrière de résistance