

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide

BIKTARVY**30 mg/120 mg/15 mg et
50 mg/200 mg/25 mg,****comprimé pelliculé**

Extension d'indication et inscription d'une nouvelle présentation dans une nouvelle indication

Adopté par la Commission de la transparence le 10 mai 2023

- VIH
- Adulte/ Enfant (à partir de 2 ans et de 14 kg)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis**Avis favorable au remboursement de :**

- BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé dans « le traitement des enfants et des adolescents, pesant au moins 25 kg, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. »
- BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. »

**Place dans la
stratégie thé-
rapeutique**

La Commission considère que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), au même titre que chez l'adulte, est une nouvelle option de première intention dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, chez les enfants et les adolescents, pesant au moins 14 kg, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Dans cette population, il représente une alternative aux trithérapies à base de dolutégravir (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI), en raison des profils d'efficacité et de tolérance comparables, ainsi que d'une barrière génétique de résistance supérieure à celle des INI de première génération (raltégravir et elvitégravir).

	<p>Cependant, d'après le RCP : « un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu, et une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. »</p> <p>Par ailleurs, compte-tenu du risque d'interactions médicamenteuses, BIKTARVY est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose traités par rifampicine (bictégravir étant un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1).</p> <p>La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, BIKTARVY 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 de l'intégrase.</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> – BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé dans « le traitement des enfants et des adolescents, pesant au moins 25 kg, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. » – BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. »
Intérêt de santé publique (ISP)	<p>Ces spécialités ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>Pas de progrès dans la stratégie thérapeutique actuelle.</p> <p>BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé chez l'enfant pesant au moins 25 kg (extension d'indication) : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte et l'adolescent, – des données disponibles (étude non comparative, avec un faible échantillon) chez l'enfant pesant au moins 25 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, – de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire), <p>la Commission considère comme chez l'adulte que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des enfants pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.</p> <p>BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg (inscription d'une nouvelle présentation) : Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte et l'adolescent,

	<ul style="list-style-type: none"> – des données disponibles (étude non comparative, avec un faible échantillon) chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte, – de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire), <p>la Commission considère que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.</p>
Population cible	Moins de 100 patients.
Recommandations particulières	<p>La Commission souligne que la mise à disposition de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) sous une forme galénique orodispersible est fortement attendue. En effet, un risque de fausse route ne peut être écarté avec une forme comprimé pelliculé, en particulier chez les jeunes enfants âgés de 2 ans à 6 ans et pesant moins de 25 kg ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires.</p> <p>Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de développement d'une spécialité à base de bictégravir sous forme libre, permettant d'optimiser le schéma antirétroviral des patients atteints d'une infection par le VIH, intolérants ou résistants à l'un des composants de l'association fixe BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide).</p>

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	7
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité et de pharmacocinétique	11
3.3 Profil de tolérance	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	22
5.3 Service Médical Rendu	22
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Autres recommandations de la Commission	26

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 – Mai 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication (enfants pesant au moins 25 kg) Inscription d'une nouvelle présentation dans une nouvelle indication (enfants d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg)
DCI (code ATC) Présentations concernées*	bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (J05AR20) BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 301 530 3 1) – Plaquette PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène de 30 comprimés (CIP : 34009 302 284 2 5) – 3 plaquettes PVC polyéthylène polychlorotrifluoroéthylène de 30 comprimés (CIP : 34009 302 284 3 2) BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 625 1 1)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	GILEAD SCIENCES
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : – BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé « BIKTARVY est indiqué pour le traitement des enfants et des adolescents, pesant au moins 25 kg , infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. » – BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé « BIKTARVY est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les patients pédiatriques âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir. »
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 21/06/2018 Date de l'extension d'indication en pédiatrie : 21/11/2022 Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) annuelle. Renouvellement non restreint.
Posologie dans l'indication évaluée	BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé Patients adultes et pédiatriques pesant au moins 25 kg : un comprimé de 50 mg/ 200 mg/ 25 mg à prendre une fois par jour. BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé Enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg : un comprimé de 30 mg/ 120 mg/ 15 mg à prendre une fois par jour.

	« Comprimé pelliculé en forme de bâtonnet, de couleur rose, portant, sur une face, l'inscription « BVY » et une barre de sécabilité sur l'autre face. Chaque comprimé mesure environ 14 mm × 6 mm. La barre de sécabilité permet seulement de faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une trithérapie en association fixe composée de : <ul style="list-style-type: none"> – 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : l'emtricitabine (FTC) et le ténofovir alafénamide (TAF), prodrogue du ténofovir ; – 1 inhibiteur de l'intégrase (INI) de seconde génération : le bictégravir (BIC).
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➔ Pays Bas, Allemagne : Prise en charge ou en cours d'évaluation ➔ Royaume Uni : AMM en cours d'examen ➔ AMM aux Etats-Unis (7 octobre 2021) avec un libellé superposable : <p>BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé indiqué dans « <i>le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les adultes et les enfants pesant au moins 14 kg qui n'ont pas d'antécédents de traitement antirétroviral ou pour remplacer le régime antirétroviral actuel chez ceux qui ont une suppression virologique (ARN du VIH-1 inférieur à 50 copies par mL) par un régime antirétroviral stable sans antécédents d'échec thérapeutique et sans substitutions connues associées à une résistance aux composants individuels de BIKTARVY</i> ».</p>
Autres indications de l'AMM	BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50mg/200 mg/25 mg est également indiqué dans « traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir » (cf. RCP pour le libellé d'indication de l'AMM).
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg dans l'indication suivante « traitement de l'infection par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (avis du 05/09/2018).
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 10 mai 2023. – Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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 France¹.

2.2 Prise en charge actuelle

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 2019¹.

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 recommandées 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 2018³) préconisent l'association de 2 INTI à un 3^{ème} agent (IP, INNTI ou INI) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'elvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un IP 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

¹ 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 26/04/2023].

² European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 11.1 (2022). Disponible sur : https://www.eacsociety.org/media/guide-lines-11.1_final_09-10.pdf [Consulté le 26/04/2023].

³ 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

→ Traitements médicamenteux

Tableau I: Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Inhibiteur d'Intégrase (INI), seul ou en association avec 2 INTI				
TIVICAY (dolutégravir) ViiV Healthcare	Chez les enfants âgés ≥ 4 semaines et ≥ 3 kg infectés par le VIH-1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.	07/07/2021 (extension d'indication et inscription)	Important (ISP)	ASMR II , enfants < 6 ans ASMR V (Complément de gamme)
ISENTRESS (raltégravir) MSD France	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 dès la naissance.	17/04/2019 (inscription) Important	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites
GENVOYA (elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide) Gilead Sciences	Traitement du 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, chez les enfants âgés ≥ 6 ans et ≥ 25 kg pour lesquels l'utilisation d'autres traitements n'est pas possible en raison de toxicités.	25/07/2018 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des enfants âgés de 6 à moins de 12 ans
TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) ViiV Healthcare	Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les patients adultes et pédiatriques pesant de 14 kg à moins de 25 kg chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701.	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation	En cours d'évaluation
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI				
DELSTRIGO (doravirine/ lamivudine/ ténofovir disoproxil) MSD France	Traitement des adolescents âgés ≥ 12 ans et ≥ 35 kg , infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir et ayant présenté des toxicités qui empêchent l'utilisation d'autres traitements qui ne contiennent pas de fumarate de ténofovir disoproxil.	06/07/2022 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge 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 INNTI
PIFELTRO (doravirine) MSD France	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 INNTI.	06/07/2022 (extension d'indication)	Important	ASMR V dans la stratégie de prise en charge 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 INNTI
EDURANT (rilpivirine) Janssen-Cilag	Patients âgés ≥ 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 et extension d'indication)	Important	Sans objet
ODEFSEY (rilpivirine/ emtricitabine/ ténofovir alafénamide) Gilead Sciences	Adolescents âgés ≥ 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

	charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1.			
SUSTIVA (efavirenz) <i>Bristol-Myers Squibb</i>	En association avec d'autres antirétroviraux dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de 3 mois et plus et pesant au moins 3,5 kg.	02/03/2016 (renouvellement et extension d'indication)	Important	ASMR V dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1 chez les enfants de 3 mois à 3 ans et pesant plus de 3,5 kg
VIRAMUNE (névirapine) <i>Boehringer Ingelheim France</i>	En association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tout âge infectés par le VIH-1.	03/02/2016 (renouvellement)	Important	Sans objet

Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) seuls ou en association à dose fixes

VIREAD et ses génériques (ténofovir disoproxil fumarate) <i>Gilead Sciences</i>	Traitement de l'infection par le VIH-1 des patients pédiatriques âgés de 2 à moins de 6 ans et de plus de 6 ans (dans le cas où la forme galénique solide n'est pas adaptée) présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.	03/10/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet
TRUVADA (emtricitabine/ ténofovir disoproxil) <i>Gilead Sciences</i>	Traitement des adolescents infectés par le VIH 1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans.	13/12/2017 (extension d'indication)	Important	ASMR V par rapport à l'utilisation des formes libres (VIREAD ou EMTRIVA) en association à d'autres antirétroviraux dans la population pédiatrique « adolescents infectés par le VIH 1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans »
ZIAGEN et ses génériques (abacavir) <i>ViiV Healthcare</i>	En association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le VIH chez l'adulte et l'enfant.	01/07/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet
COMBIVIR et ses génériques (lamivudine/ zidovudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Dans le cadre d'associations antirétrovirales pour le traitement de l'infection par le VIH. Enfant ≥ 14 kg	21/06/2017 (renouvellement)	Important	Sans objet
KIVEXA (abacavir/ lamivudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans.	16/09/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet
RETROVIR (zidovudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le VIH.	04/11/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet
EMTRIVA (emtricitabine) <i>Gilead Sciences</i>	En association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus infectés par le VIH-1.	23/09/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet

EPIVIR et ses génériques (lamivudine) ViiV Healthcare	Dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le VIH, chez l'adulte et l'enfant .	23/09/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet
---	---	--------------------------------	-----------	------------

Inhibiteur de protéase (IP)

KALETRA (lopinavir /ritonavir) Abbvie	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de 14 jours et plus , infectés par le VIH-1. Chez les patients infectés par le VIH-1 et déjà traités par des inhibiteurs de protéase, le recours au KALETRA devrait être basé sur les résultats des tests individuels de résistance virale et sur l'historique du traitement des patients.	12/12/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet
PREZISTA (darunavir) Janssen-Cilag	Co-administré avec une faible dose de ritonavir, est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement de l'infection par le VIH1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge ≥ 3 ans et ≥ 15 kg	19/09/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet
REYATAZ (atazanavir) Bristol-Myer Squibb	Co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué, en association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de 6 ans ou plus .	23/09/2015 (renouvellement)	Important	Sans objet

Antagoniste du récepteur CCR5

CELSENTRI (maraviroc) ViiV Healthcare	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 à tropisme détecté uniquement CCR5 chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant (âgé de 2 ans ou plus et pesant au moins 10 kg) , prétraités par des antirétroviraux.	25/07/2018 (renouvellement)	Important	Sans objet
---	--	--------------------------------	-----------	------------

→ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 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.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par des traitements qui sont efficaces sur la réplication du virus mais n'en permettent pas l'éradication. Leur tolérance et l'émergence de résistance sur le long terme restent préoccupantes.

Aussi, il persiste encore un besoin médical à disposer de nouveaux antiviraux avec des profils d'efficacité, de tolérance, de résistance et d'interactions médicamenteuses améliorés.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁴, 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.

La demande de prise en charge par la solidarité nationale de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé indiqué dans le traitement du VIH-1 chez des enfants et des adolescents, pesant au moins 25 kg et de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé dans le traitement du VIH-1 chez des enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg repose sur une étude de phase II/III GS-US-380-1474 non comparative, multicentrique, multi-cohortes, d'une durée de 48 semaines, réalisée chez 122 enfants dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité et la tolérance de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, une fois par jour chez les enfants et les adolescents de plus de 6 ans pesant au moins 25 kg et à faible dose, 30 mg/120 mg/15 mg une fois par jour chez les enfants d'au moins 2 ans et pesant de 14 à moins de 25 kg infectés par le VIH-1.

L'étude a comporté 4 cohortes de patients selon l'âge et le poids des patients.

L'étude a été réalisée en deux phases :

- Phase A : une évaluation des paramètres pharmacocinétiques à la semaine 2 ou à la semaine 4 chez seulement une petite partie des cohortes (Cohorte 1 : n=24 ; Cohorte 2 : n=25 ; Cohorte 3 : n=12), puis une étude de recherche de doses ;
- Phase B : inclusion de patients supplémentaires, évaluation de l'efficacité et de la tolérance.

3.2 Synthèse des données d'efficacité et de pharmacocinétique

3.2.1 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (avis du 5 septembre 2018)⁵

« Les données d'efficacité et la tolérance de BIKTARVY, association fixe de 2 INTI, l'emtricitabine (FTC) et le ténofovir alafénamide (TAF) et d'un nouvel INI, bictégravir (BIC) reposent sur 5 études de phase III :

- 2 études de phase III de non-infériorité, contrôlées versus comparateurs actifs (2 INTI + 1 INI), randomisées, double aveugle, réalisées chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral et ayant un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 ml/min (études 1489) et ≥ 30 ml/min (étude 1490) ;
- 3 études de non-infériorité contrôlées versus comparateur actif (études de switch), randomisées, double aveugle ou ouverte, réalisées chez des patients adultes virologiquement contrôlés

⁴ 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-regulatoryproceduralguidance>

⁵ Avis de la Commission de la Transparence de BIKTARVY du 05/09/2018 : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17014_BIKTARVY_PIC_AVIS2_CT17014.pdf

et ayant un débit de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 ml/min (études 1844, 1878 et 1961 réalisée spécifiquement chez des femmes).

Efficacité

Chez les patients naïfs (études [1489] et [1490])

Dans l'étude 1489, les patients ont été randomisés pour recevoir BIKTARVY (n=316), en une fois par jour, avec ou sans repas, ou TRIUMEQ (n=315), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans l'étude 1490, les patients ont été randomisés pour recevoir BIKTARVY (n=327), en une fois par jour, avec ou sans repas, ou TIVICAY + DESCOVY (n=330), en une fois par jour, avec ou sans repas.

Dans les deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 34 à 37 ans, majorité d'homme (environ 90 %), charge virale $\leq 100\,000$ copies/mL chez plus de 80 % des patients. Le nombre moyen de CD4+ à l'inclusion d'environ 460 cellules/mm³ et environ 10 % avaient un niveau de CD4 < 200 cellules/mm³. La majorité des patients (environ 90 %) était asymptomatique.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 12 %) en termes de succès virologique (CV < 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) à 48 semaines de BIKTARVY par rapport à TRIUMEQ ainsi que par rapport à TIVICAY + DESCOVY a été démontrée dans les populations FAS :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ : 92,4 % versus 93 % ; différence de -0,6 % ; IC_{95%} [-4,8 ; 3,6]
- BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 89,4 % versus 92,9 % ; différence de -3,5 % ; IC_{95%} [-7,9 ; 1,0].

La non-infériorité a été confirmée dans les populations PP et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Dans les deux études, la supériorité de BIKTARVY sur TRIUMEQ ou TIVICAY associé à DESCOVY (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée.

La réponse immunologique à 48 semaines (augmentation des CD4+ en nombre de cellules/mm³ depuis l'inclusion) a été également comparable entre BIKTARVY et ses comparateurs :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ : 233 versus 229 ;
- BIKTARVY versus TIVICAY + DESCOVY : 180 versus 201.

L'efficacité virologique de BIKTARVY a été également évaluée dans les différents sous-groupes randomisés à l'inclusion (âge, sexe, origine ethnique, région, charge virale, taux de CD4+). La non-infériorité en termes de succès virologique du BIKTARVY versus ses comparateurs n'a pu être démontrée chez les patients dont la charge virale à l'inclusion était >100 000 copies /mL, chez les patients dont le niveau de CD4+ était < 200 cellules /mm³ et chez les patients peu observants (niveau d'observance < 95 %). Cependant, les études n'ont pas été dimensionnées pour établir la non-infériorité dans ces populations.

Chez les patients prétraités virologiquement contrôlés (études [1844], [1878] et [1961])

Dans l'étude 1844, réalisée en double aveugle, les patients étaient prétraités par un traitement antirétroviral à base de 2 INTI + INI (TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA) depuis au moins 3 mois avant l'inclusion et étaient randomisés pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=282) ou poursuivre leur traitement initial (n=281).

Dans l'étude 1878, réalisée en ouvert, les patients prétraités par un traitement antirétroviral à base de 2 INTI + 1 IP boosté depuis au moins 6 mois avant l'inclusion étaient randomisés pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=290) ou poursuivre leur trithérapie initiale à base d'IP (n=287).

Dans ces deux études, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 45 à 46 ans, majorité d'hommes (environ 88 %), charge virale contrôlée chez presque 98 % des patients et le nombre moyen de CD4+ à l'inclusion était supérieur à 650 cellules/mm³.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4 %) en termes d'échec virologique (CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1 /mL) du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial (TRIUMEQ ou TIVICAY+KIVEXA et maintien de l'IP) a été démontrée à 48 semaines dans les populations FAS :

- BIKTARVY versus TRIUMEQ ou TIVICAY + KIVEXA : 1,1 % versus 0,4 % ; différence de 0,7 % ; IC_{95%} [-1,0 ; 2,8] ;
- BIKTARVY versus maintien de l'IP : 1,7 % versus 1,7 % ; différence de 0 % ; IC_{95%} [-2,5 ; 2,5].

La non-infériorité a été confirmée dans les populations PP et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Dans l'étude 1844, la variation du nombre de CD4+ à 48 semaines par rapport à l'inclusion a été de -31 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus +4 cellules/mm³ chez ceux maintenus sous TRIUMEQ ou TIVICAY+ KIVEXA. Dans l'étude 1878, la variation du nombre de CD4+ par rapport à l'inclusion a été de +25 cellules/mm³ chez les patients ayant changé pour BIKTARVY versus aucune chez ceux maintenus ayant poursuivi leur trithérapie à base d'IP.

Enfin, l'étude 1961 a été réalisée chez des femmes prétraitées par un traitement antirétroviral à base d'atazanavir boosté (ATV/r) + TRUVADA ou GENVOYA ou STRIBILD et virologiquement contrôlées depuis au moins 12 semaines. Elles ont été randomisées pour changer de traitement vers BIKTARVY (n=234) ou poursuivre leur traitement initial (n=236). A l'inclusion, les caractéristiques démographiques et cliniques des patientes à l'inclusion étaient comparables entre les deux groupes : âge moyen de 40 ans et charge virale indétectable (< 50 copies/mL) chez la quasi-totalité des patientes (environ 99,4 %). Le taux moyen de CD4+ à l'inclusion était de 725 cellules/mm³.

La non-infériorité (au seuil prédéfini de 4 %), en termes d'échec virologique (CV ≥ 50 copies d'ARN VIH-1 /mL), du changement pour BIKTARVY par rapport au maintien du traitement initial a été démontrée à 48 semaines : 1,7 % chez les patientes sous BIKTARVY versus 1,7 % chez les patientes ayant maintenu leur traitement initial ; différence de 0 % ; IC_{95%} [-2,9 ; 2,9]). Ces résultats ont été confirmés par l'analyse PP (1,8 % versus 1,8 % ; différence de 0 % ; IC_{95%} [-3 ; 3]) et par les analyses de sensibilité imputant les données manquantes.

Patients co-infectés VHB/VIH

Un total de 8 patients naïfs (étude [1490]), 8 patients prétraités (étude [1878]) et 5 patientes prétraitées (étude [1961]), co-infectés VIH/VHB, ont été traités par BIKTARVY. Ce faible nombre de patients limite donc les conclusions dans ce sous-groupe.

Résistance

Les résultats in vitro et des études cliniques suggèrent une barrière génétique à la résistance du bictégravir relativement élevée. Parmi les patients naïfs et prétraités en échec virologique inclus dans l'analyse finale de résistance à 48 semaines :

- Aucun patient naïf (0/8) traité par BIKTARVY, aucun (0/2) traité par TRIUMEQ et aucun (0/3) par TIVICAY + DESCOVY (0/3) n'a développé de mutation de résistance.
- Aucun patient prétraité (0/3) ayant changé pour BIKTARVY, aucun patient prétraité (0/1) maintenu sous TRIUMEQ ou TIVICAY+KIVEXA et aucun patient ayant maintenu sa trithérapie initiale à base d'IP (0/3) n'a développé de mutation de résistance.

- Aucune patiente prétraitée (0/1) ayant changé pour BIKTARVY n'a développé de mutation de résistance et une patiente maintenue sous GENVOYA (1/2), a développé 1 mutation de résistance (M184M/I/V). »

3.2.2 Données chez les enfants et les adolescents âgés à partir de 2 ans et pesant au moins 14 kg : étude GS-US-380-1474

L'extension d'indication et l'inscription d'une nouvelle présentation pédiatrique de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) sont fondées sur l'analyse des résultats de l'étude GS-US-380-1474, de phase II/III, non comparative, multicentrique.

Le critère de jugement principal était la mesure des paramètres pharmacocinétiques suivants de l'association fixe bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide : ASC_{tau} (aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps pendant l'intervalle de dosage) et C_{tau} (concentration observée du médicament à la fin de l'intervalle posologique). Le deuxième critère de jugement principal était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance de l'association fixe bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 50 mg/200 mg/25 mg et 30 mg/120 mg/15mg jusqu'à la semaine 24.

Les critères de jugement secondaires incluaient notamment :

- l'efficacité immuno-virologique : réponse virologique aux semaines 24 et 48 et la réponse immunologique (variation du taux de cellules CD4+ par rapport à l'inclusion) aux semaines 24 et 48 ;
- la sécurité et la tolérance (tous les EI survenus jusqu'à la semaine 24) ;
- la palatabilité et l'acceptabilité (semaines 4, 24 et 48).

Cohortes 1 et 2 (âge de ≥ 6 à < 18 ans et poids ≥ 25 kg) :

Les patients étaient âgés de 12 à <18 ans pesant ≥ 35 kg dans la cohorte 1 (n=50), et de 6 à < 12 ans pesant ≥ 25 kg dans la cohorte 2 (n=50). Tous les patients ont reçu par voie orale un comprimé par jour de BIKTARVY 50 mg/200 mg/25 mg sans contrainte alimentaire jusqu'à la semaine 48.

Parmi les 100 patients inclus dans ces cohortes, 99,0 % (99/100) ont terminé le traitement à l'étude dans la phase principale (48 semaines) et ont intégré la phase d'extension. Parmi eux, 59 % étaient des filles, avec des âges médians de 15 ans (min-max : 12-17) dans la cohorte 1 et de 10 ans (min-max : 6-11) dans la cohorte 2. A l'inclusion, tous les patients avaient une charge virale (ARN VIH) < 50 copies/mL.

Dans les cohortes 1 et 2, les paramètres PK chez l'enfant sont comparables à ceux chez l'adulte si l'intervalle de confiance à 90 % du ratio enfants/adultes est compris entre 70 % et 143 %.

Tableau II: Paramètres pharmacocinétiques bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 50 mg/200 mg/25 mg dans la cohorte 1 (moyenne géométrique des moindres carrés)

Paramètres	ASC _{tau} (h*ng/mL)			C _{tau} (ng/mL)		
	Cohorte 1 (N=24)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (%; 90% IC)	Cohorte 1 (N=24)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (%; 90% IC)
Bictégravir	105170,03	98429,96	106,85 (96,77 ; 117,98)	2106,83	2453,01	85,89 (73,75 ; 100,02)
Emtricitabine	13267,48	11789,47	112,54 (102,46 ; 123,61)	62,25	89,89	69,25 (61,55 ; 77,92)
Ténofovir Alafénamide	266,71	194,64	137,03 (106,93 ; 175,60)	251,06	227,18	110,51 (84,10 ; 145,21)

* Cohorte historique : GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878

Tableau III: Paramètres pharmacocinétiques bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 50 mg/200 mg/25 mg dans la cohorte 2 (moyenne géométrique des moindres carrés)

Paramètres	ASCtau (h*ng/mL)			Ctau (ng/mL)		
	Cohorte 2 (N=25)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (% , 90% IC)	Cohorte 2 (N=25)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (% , 90% IC)
Bictégravir	114328,29	98429,96	116,15 (103,88 ; 129,88)	1920,36	2453,01	78,29 (63,39 ; 96,68)
Emtricitabine	16772,47	11789,47	142,27 (127,33 ; 158,96)	85,42	89,89	95,03 (69,93 ; 129,14)
Ténofovir alafénamide	340,96	194,64	175,18 (135,61 ; 226,28)	386,07	227,18	169,94 (119,75 ; 241,15)

* Cohorte historique : GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878

Cohorte 3 (âge ≥ 2 ans et poids ≥ 14 à < 25 kg) :

Un total de 22 patients âgés de plus de 2 ans pesant entre 14 et 25 kg, ont reçu par voie orale un comprimé par jour de BIKTARVY 30 mg/120 mg/15 mg sans contrainte alimentaire jusqu'à la semaine 48.

Les patients avaient un âge médian de 6 ans (min-max : 3 - 9) et un poids initial médian de 18,7 kg (min-max : 14,1 - 24,1), 50 % étaient des filles. Sur les 22 patients de l'étude, 11 sont passés du comprimé dosé à 30 mg/120 mg/15 mg au comprimé à dose adulte 50 mg/200 mg/25 mg, tous les patients sont allés au bout de la phase principale.

Les paramètres PK chez l'enfant sont comparables à ceux de l'adulte si l'intervalle de confiance à 90% du ratio enfants/adultes⁶ est compris entre 50 % et 200 %.

Tableau IV: Paramètres pharmacocinétiques bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide 30 mg/120 mg/15 mg dans la cohorte 3 (moyenne géométrique des moindres carrés)

Paramètres	ASCtau (h*ng/mL)			Ctau (ng/mL)		
	Cohorte 3 (N=12)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (% , 90% IC)	Cohorte 3 (N=12)	Cohorte historique*	Ratio enfants/adultes (% , 90% IC)
Bictégravir	105891,98	98429,96	107,58 (96,73 ; 119,65)	1604,83	2453,01	65,42 (49,09 ; 87,19)
Emtricitabine	14708,44	11789,47	124,76 (111,79 ; 139,23)	74,25	89,89	82,60 (47,69 ; 143,07)
Ténofovir alafénamide	281,67	194,64	144,71 (114,94 ; 182,20)	392,76	227,18	172,89 (139,83 ; 213,76)

* Cohorte historique: GS-US-380-1489, GS-US-380-1490, GS-US-380-1844, GS-US-380-1878

La Cmax moyenne du bictégravir et l'exposition à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (AUC et/ou Cmax), obtenues chez 50 enfants âgés de 6 à < 12 ans (≥ 25 kg) et chez 22 enfants ≥ 2 ans (≥ 14 à < 25 kg) étaient généralement plus élevées que les expositions chez les adultes.

⁶ % Moyenne géométrique des moindres carrés enfants/adultes

Effacité

Réponse virologique aux semaines 24 et 48

Après 24 semaines de traitement, dans la cohorte 1 et 2, 90,9 % (41/43) des patients sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) d'après l'analyse « snapshot » établie par la FDA. Dans la cohorte 3, 90,9 % des patients (parties A et B) (IC_{95%} : [70,8 ; 98,9]) ont eu un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL en utilisant l'algorithme d'instantané défini par la FDA.

Après la semaine 48 de traitement, 98 % des patients des cohortes 1 et 2 ont eu une CV < 50 copies/mL selon une analyse « snapshot », 1 patient de la cohorte 1 qui a eu une CV > 50 copies/mL et 1 patient de la cohorte 2 qui a arrêté le traitement prématurément en raison d'un EI. Dans la cohorte 3 partie A, 91,7 % (IC_{95%} : [61,5 ; 99,8]) des patients ont eu un ARN du VIH-1 < 50 copies/mL en utilisant l'algorithme défini par la FDA.

Réponse immunologique aux semaines 24 et 48

La réponse immunologique aux semaines 24 et 48 (variation moyenne (ET) du nombre de lymphocytes T CD4 + par rapport à l'inclusion) a été :

- + 14 cellules/mm³ (± 190,4) dans la cohorte 1 (poids corporel ≥ 35 kg),
- - 24 cellules/mm³ (± 237,7) dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 25 kg),
- - 126 cellules/mm³ (± 264,2) dans la cohorte 3 (poids corporel ≥ 14 et < 25 kg).

La réponse immunologique à 48 semaines (variation moyenne (ET) du nombre de lymphocytes T CD4 + par rapport à l'inclusion) a été de :

- - 22 cellules/mm³ (± 164,2) dans la cohorte 1 (poids corporel ≥ 35 kg),
- - 40 cellules/mm³ (± 158,8) dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 25 kg),
- - 94 cellules/mm³ (± 212,3) dans la cohorte 3 (poids corporel ≥ 14 et < 25 kg).

Tableau V : Variation moyenne (± ET) du taux de lymphocytes CD4+ par rapport à l'inclusion, %

	Cohorte 1 (N = 50)	Cohorte 2 (N = 50)	Cohorte 3 (N=22)
Semaine 24	0,4% (± 3,75)	0,8% (± 3,55)	0,2% (± 4,42)
Semaine 48	0,5% (± 3,41)	0,2% (± 3,80)	0,8% (± 3,7)

Palatabilité des comprimés

Dans les cohortes 1 et 2, aucun patient n'a signalé d'insatisfaction à l'égard de l'appétence du comprimé bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide (« Goût du produit normal ») ou de son acceptabilité en termes de forme et de taille (« Forme et taille acceptables ») à l'inclusion et à la semaine 4.

Dans la cohorte 3, la majorité des patients ont eu une évaluation neutre (« peut-être bon ou peut-être mauvais/ne pouvait pas y goûter ») ou positive (« bon » ou « super bon ») au départ (90,9 %, 20 patients sur 22) et à la semaine 24 (89,5 %, 17 sujets sur 19). La majorité des patients ont eu une réponse neutre ou positive d'acceptabilité pour la facilité de déglutition, la forme et la taille lorsque le médicament à l'étude a été avalé entier au départ, semaines 4, 24 et 48.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude GS-US-380-1474.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Données chez l'adulte : rappel des conclusions de la Commission (avis du 05 septembre 2018)⁵

« Le profil de tolérance à 48 semaines a été globalement favorable. Les effets indésirables liés au traitement par BIKTARVY les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, la diarrhée et les céphalées. D'autres EI du type fatigue, vertiges, insomnie et rêves anormaux ont été rapportés à une fréquence moindre. La fréquence d'EI graves considérés comme liés au traitement par BIKTARVY a été faible (<1 %). Les effets rénaux, notamment l'augmentation de la créatininémie et la diminution du DFGe à 48 semaines ont été limités et comparables avec TRIUMEQ. Ces effets rénaux ont été légèrement supérieurs chez les patients ayant changé pour BIKTARVY que chez les patients ayant maintenu leur trithérapie à base d'IP. L'évolution moyenne de la DMO de la hanche et de la colonne vertébrale après 48 semaines de traitement a été comparable entre BIKTARVY et TRIUMEQ. Sur le plan lipidique, l'évolution des paramètres biologiques a été comparable entre les différents groupes de traitement et la majorité des anomalies rapportées a été de grades 1 et 2. Des anomalies modérées et transitoires des paramètres biologiques hépatiques ont été plus fréquentes chez les patients contrôlés virologiquement lors du changement pour BIKTARVY (élévation des transaminases) et chez les patients naïfs ou prétraités sous BIKTARVY (hyperbilirubinémies sauf lorsque BIKTARVY était comparé au maintien d'une IP). L'étude [1961] réalisée exclusivement sur les femmes prétraitées et virologiquement contrôlées n'a pas mis en évidence de signal de tolérance supplémentaire. »

3.3.1.2 Données chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 40 kg : étude GS-US-380-1474

Au moment de l'extraction des données, la durée médiane d'exposition était de 193,0 (156,4 ; 197,9) semaines pour les cohortes 1 et 2 et de 99,5 (73,9 ; 108,1) semaines pour la cohorte 3. Le traitement a été interrompu chez 1 patient pour cause d'EI de grade 2 (insomnie et anxiété) considérés par l'investigateur comme liés au traitement.

Les EI les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$ des patients) dans les cohortes 1, 2 et 3 ont été les infections des voies respiratoires supérieures (31 patients, 31 %), la toux (16 patients, 16 %), rhinopharyngite (12 patients, 12 %), céphalées (12 patients, 12 %). Dans la cohorte 3, on retrouve aussi la diarrhée (3 patients, 13,6 %) et les vomissements (3 patients, 13,6 %).

Aucun décès lié au traitement n'a été rapporté dans les cohortes 1, 2 et 3 au cours de l'étude.

Toxicité rénale

Pour la cohorte 1 et 2, des augmentations par rapport aux valeurs initiales de la créatinine sérique ont été observées à la semaine 1 et jusqu'à la semaine 204 et sont restées dans les valeurs normales pour cette population. Pour la cohorte 3, des augmentations par rapport aux valeurs initiales de la créatinine sérique ont été observées à la semaine 4 et se sont stabilisées après la semaine 8.

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

Le résumé des risques du PGR de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) a été actualisé (version 4.0) en date du 14/07/2022 et est présenté dans le tableau ci-dessous.

Risque important identifié	Aucun
Risque important potentiel	Aucun
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none">- Tolérance au cours de la grossesse et de l'allaitement- Tolérance à long-terme chez les enfants entre ≥ 2 et < 6 ans

3.3.3 Données issues des PSUR

Le dernier PSUR publié couvre la période du 07 août 2021 au 06 février 2022. Jusqu'à la fin de la période couverte par ce PSUR, 4 142 patients ont été exposés à BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) au cours des essais cliniques. L'information produit concernant la prise de poids et le risque d'effets indésirables rénaux a été mise à jour à la demande du TGA (*Therapeutic Goods Administration*) en Australie. Aucun nouveau risque important n'a été identifié pendant la période couverte par ce PSUR.

3.3.4 Données issues du RCP

« Population pédiatrique

La sécurité de BIKTARVY a été évaluée chez 50 adolescents infectés par le VIH-1, âgés de 12 à < 18 ans et pesant ≥ 35 kg jusqu'à la semaine 96 (phase principale de 48 semaines et phase d'extension de 48 semaines), chez 50 enfants âgés de 6 à < 12 ans et pesant ≥ 25 kg jusqu'à la semaine 96 (phase principale de 48 semaines et phase d'extension de 48 semaines), et chez 22 enfants âgés de ≥ 2 ans et pesant ≥ 14 à < 25 kg jusqu'à la semaine 24 dans le cadre d'une étude clinique en ouvert (GS-US-380-1474). Dans cette étude, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les sujets pédiatriques âgés de 2 ans et plus vivant avec le VIH-1 par rapport aux sujets adultes vivant avec le VIH-1. Les données relatives à la densité minérale osseuse n'ont pas été recueillies dans cette étude. Des réductions de la DMO de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ≥ 4 % ont été rapportées chez des patients pédiatriques recevant d'autres produits contenant du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines (voir rubrique 4.4 du RCP). »

3.4 Données d'utilisation

A titre indicatif, les données de vente GERS (ville et hôpital) de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) indiqué dans la population adulte sont présentées ci-dessous :

Tableau VI: Données de vente GERS ville et hôpital de 2020 à 2022 de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide)

	2020	2021	2022
Nombre de boîtes de 30 comprimés vendues en ville	190 829	236 678	228 173
Nombre de boîtes de 90 comprimés vendues en ville	-	1 136	20 772
Nombre d'UCD (comprimés) vendus à l'hôpital	1 096 620	1 258 320	1 485 420

3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins

La présentation de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'améliorer la commodité d'emploi des enfants infectés par le VIH-1 et pesant de 14 kg à moins de 25 kg.

3.6 Programme d'études

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Données de la cohorte 4 de l'étude GS-US-380-1474	<p>Evaluation de comprimés orodispersibles de BIC/FTC/TAF 15/60/7,5 mg chez des enfants virologiquement contrôlés de plus de 2 ans et pesant entre 14 kg et 25 kg qui ne peuvent pas avaler des comprimés pelliculés.</p> <p>Evaluation de comprimés orodispersibles de BIC/FTC/TAF 7,5/30/3,75 mg chez des enfants de plus d'un mois, prétraités ou naïfs et pesant entre 10 kg et 14 kg.</p> <p>Evaluation de comprimés orodispersibles de BIC/FTC/TAF 3,75/15/1,88 mg chez des enfants de plus d'un mois, prétraités ou naïfs et pesant entre 6 kg et 10 kg.</p> <p>Evaluation de comprimés orodispersibles de BIC/FTC/TAF 1,88/7,5/0,94 mg, chez des enfants de plus d'un mois, prétraités ou naïfs et pesant entre 3 kg et 6 kg.</p>	T4 2023

4. Discussion

La demande d'extension d'indication de **BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg**, comprimé pelliculé pour traiter les enfants et des adolescents pesant au moins 25 kg ainsi que l'inscription d'un nouveau dosage pédiatrique **BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg** comprimé pelliculé chez les enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des INI, à l'emtricitabine ou au ténofovir est fondée sur les résultats de pharmacocinétique, de sécurité et de tolérance des cohortes 1 et 2 et 3 de l'étude de phase II/III, GS-US-380-1474, non comparative, multicentrique.

L'étude GS-US-380-1474 a comporté 4 cohortes de patients selon l'âge et le poids des patients sur deux phases : les paramètres pharmacocinétiques (PK) et la sécurité à court terme ont été évalués à la semaine 2 ou à la semaine 4 chez un petit nombre de patients (phase A). Après confirmation de ces données, les patients ont reçu leur dose respective de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) jusqu'à la semaine 48 (phase B).

Les données de la cohorte 1 et 2 concernent l'extension d'indication de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg et les données de la cohorte 3 concernent l'inscription de la nouvelle forme pharmaceutique BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg.

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH², 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.

Dans l'étude GS-US-380-1474, la C_{max} moyenne du bictégravir et les expositions à l'emtricitabine et au ténofovir alafénamide (ASC et/ou C_{max}), obtenues chez 50 enfants âgés de 6 à < 12 ans (≥ 25 kg) ayant reçu une dose de 50 mg/200 mg/25 mg de BIC/FTC/TAF et chez 22 enfants âgés ≥ 2 ans (≥ 14 à < 25 kg) ayant reçu une dose de 30 mg/120 mg/15 mg de BIC/FTC/TAF, ont été dans l'ensemble supérieures aux expositions chez les adultes (cf. RCP en vigueur). A ce jour, bien que les résultats d'efficacité soient des critères d'évaluation secondaires, ces données sont cohérentes avec le maintien de la suppression virologique chez les enfants traités avec les doses proposées de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide).

En termes de tolérance, dans cette étude, aucun nouvel effet indésirable n'a été observé chez les enfants âgés de 2 ans et plus vivant avec le VIH-1 par rapport aux patients adultes vivants avec le VIH-1. Les données relatives à la densité minérale osseuse n'ont pas été recueillies dans cette étude. Des réductions de la DMO de la colonne vertébrale et de l'ensemble du corps à l'exception de la tête ≥ 4 % ont été rapportées chez des enfants recevant d'autres produits contenant du ténofovir alafénamide pendant 48 semaines. Aucun nouveau risque important n'a été identifié pendant la période couverte par le dernier PSUR couvrant la période du 7 août 2021 au 6 février 2022. L'information produit concernant la prise de poids et le risque d'effets indésirables rénaux a été mise à jour à la demande du TGA (*Therapeutic Goods Administration*) en Australie.

Compte tenu des données disponibles 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 BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 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.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne. Elles comprennent 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 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 enfants, les recommandations françaises (Rapport Morlat 2018⁷) préconisent l'association de 2 INTI à un 3ème agent (IP, INNTI ou INI) en initiation de traitement, préférentiellement le dolutégravir, l'elvitégravir/cobicistat, la rilpivirine ou un IP boosté, darunavir ou atazanavir.

⁷ 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.

Le choix du traitement initial chez l'enfant selon les recommandations européennes de l'EACS 2022⁸, les recommandations américaines de l'AIDS 2023⁹ et les recommandations de l'OMS 2021¹⁰ sont décrites dans le tableau suivant.

Tableau VII: Recommandations relatives au choix du traitement préférées et alternatives de première ligne chez les enfants vivant avec le VIH (EACS, DHHS, OMS)

Recommandations	Age	≥ 1 mois - <3 ans	≥ 3 ans - <6 ans	≥ 6 - < 12 ans	≥ 12 ans	
Européennes (EACS 2022)	Traitement préférentiel					
	Association d'INTI	ABC + 3TC		ABC + 3TC TAF +(3TC ou FTC)		
	3ème agent	DTG			BIC DTG	
	Alternatives					
	Association d'INTI	ZDV + 3TC TDF + 3TC	TDF + (3TC ou FTC) ZDV + (3TC ou FTC)	TDF + (3TC ou FTC)		
3ème agent	LPV/r NVP RAL	DRV/r EFV LPV/r NVP RAL	DRV/r EFV EVG/c RAL	DRV/b EFV RAL RPV		
Américaines (AIDS 2023)	Traitement préférentiel					
	Association d'INI et 2 INTI	DTG + 2 INTIs (Pour les enfants ≥ 4 semaines et ≥ 3 kg)	BIC ou DTG + 2 INTIs (Pour les enfants ≥ 2 ans ≥ 14 kg)			
OMS (2021)	Traitement préférentiel					
	Association d'INI et 2 INTI	DTG + ABC + 3TC	DTG + ABC + 3TC		DTG + TDF + 3TC (ou FTC)	

3TC = lamivudine ; ABC = abacavir ; DRV/r = darunavir/ritonavir ; DTG = dolutégravir ; EFV = efavirenz ; EVG = elvitegravir ; FTC = emtricitabine ; LPV /r= lopinavir/ritonavir ; NVP = nevirapine ; RAL = raltegravir ; RPV = rilpivirine ; TAF = ténofovir alafénamide ; TDF = ténofovir disoproxil fumarate ; BIC = Bictégravir ; ZDV = zidovudine ; RAL = raltegravir.

Place de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), au même titre que chez l'adulte, est une nouvelle option de première intention dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1, chez les enfants et les adolescents, pesant au moins 14 kg, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve

⁸ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 11.1. October 2022. Disponible sur : <https://www.eacso-ciety.org/guidelines/eacs-guidelines/> [Consulté le 26/04/2023].

⁹ Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. April 2023. Disponible sur : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-arv/whats-new> [Consulté le 26/04/2023].

¹⁰ Recommandation de l'OMS. Disponible sur : [Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/consolidated-guidelines-on-hiv-prevention-testing-treatment-service-delivery-and-monitoring-recommendations-for-a-public-health-approach)

actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Dans cette population, il représente une alternative aux trithérapies à base de dolutégravir (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI), en raison des profils d'efficacité et de tolérance comparables, ainsi que d'une barrière génétique de résistance supérieure à celle des INI de première génération (raltégravir et elvitégravir). Cependant, d'après le RCP : « un risque potentiel de néphrotoxicité résultant d'une exposition chronique à de faibles doses de ténofovir dans le cadre du traitement par le ténofovir alafénamide ne peut être exclu, et une surveillance de la fonction rénale est recommandée chez tous les patients, selon l'appréciation clinique. »

Par ailleurs, compte-tenu du risque d'interactions médicamenteuses, BIKTARVY est contre-indiqué chez les patients atteints de tuberculose traités par rifampicine (bictégravir étant un substrat du CYP3A et de l'UGT1A1).

La Commission rappelle qu'en l'absence d'AMM et de données, BIKTARVY 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 de l'intégrase.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP sont les traitements listés dans le Tableau I.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Chez l'enfant pesant au moins 25 kg (extension d'indication)

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- La spécialité BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez des patients pesant > 25kg infectés par le VIH-1.
- Sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité observées chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 1ère intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 montrant un profil d'efficacité, de tolérance et de résistance comparable au TRIUMEQ ;
- du fait que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-

mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies à base de dolutégravir actuellement disponibles (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI) ;

- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;

BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 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 BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, est important uniquement dans le traitement des enfants pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement des enfants pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir et aux posologies de l'AMM.

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.3.2 Chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg (inscription d'une nouvelle présentation)

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- La spécialité BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé, vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez des patients pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le VIH-1.
- Sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité observées chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- 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 montrant un profil d'efficacité, de tolérance et de résistance comparable au TRIUMEQ ;
- du fait que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), n'apporte pas de réponse au besoin médical identifié en l'absence d'impact supplémentaire attendu sur la morbi-

mortalité et/ou sur la qualité de vie par rapport aux stratégies à base de dolutégravir actuellement disponibles (TRIUMEQ ou TIVICAY + 2 INTI) ;

- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins ;

BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 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 BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15mg, comprimé pelliculé, est important uniquement dans le traitement des enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités uniquement dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 100 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Chez l'enfant pesant au moins 25 kg (extension d'indication)

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte et l'adolescent,
- des données disponibles (étude non comparative, avec un faible échantillon) chez l'enfant pesant au moins 25 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire),

la Commission considère comme chez l'adulte que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 50 mg/200 mg/25 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des enfants pesant au moins 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

5.4.2 Chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg (inscription d'une nouvelle présentation)

Compte tenu :

- des données d'efficacité et de tolérance très limitées chez l'enfant et reposant quasi exclusivement sur une extrapolation des résultats observés chez l'adulte et l'adolescent,
- des données disponibles (étude non comparative, avec un faible échantillon) chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte,
- de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire),

la Commission considère que BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) 30 mg/120 mg/15 mg, comprimé pelliculé, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle des enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

5.5 Population cible

5.5.1 Chez l'enfant pesant au moins 25 kg (extension d'indication)

La population cible de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) de cette nouvelle indication pédiatrique correspond aux enfants et des adolescents pesant au moins 25 kg, infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

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

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

Cette population est vraisemblablement restreinte (inférieure à 100 patients) compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés : enfants pesant au moins 25 kg, infectés par le virus VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

5.5.2 Chez l'enfant pesant de 14 kg à moins de 25 kg (inscription d'une nouvelle présentation)

La population cible de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) de cette nouvelle spécialité correspond aux enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).

Le nombre d'enfants vivant en France infectés par le VIH est estimé à environ 1 500, et chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

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

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

Il n'existe pas de données épidémiologiques récentes chez les enfants âgés d'au moins de 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg.

Cette population est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés : enfants âgés d'au moins 2 ans et pesant de 14 kg à moins de 25 kg, infectés par le virus VIH-1 sans preuve actuelle ou antérieure de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir.

5.6 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

La Commission souligne que la mise à disposition de BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide) sous une forme galénique orodispersible est fortement attendue. En effet, un risque de fausse route ne peut être écarté avec une forme comprimé pelliculé, en particulier chez les jeunes enfants âgés de 2 ans à 6 ans et pesant moins de 25 kg ou les enfants ayant des difficultés de déglutition et des troubles alimentaires.

Par ailleurs, la Commission regrette l'absence de développement d'une spécialité à base de bictégravir sous forme libre, permettant d'optimiser le schéma antirétroviral des patients atteints d'une infection par le VIH, intolérants ou résistants à l'un des composants de l'association fixe BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide).