

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

13 décembre 2017

*Date d'examen par la Commission : 6 décembre 2017****emtricitabine, ténofovir disoproxil*****TRUVADA 200 mg/245 mg, comprimé pelliculé**

Flacon de 30 (CIP : 34009 365 656 3 0)

Laboratoire GILEAD SCIENCES

Code ATC	J05AR03 (association d'antirétroviraux)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	« Truvada est indiqué pour le 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 <u>âgés de 12 à moins de 18 ans</u> ».

SMR	Important dans l'extension d'indication, en l'absence d'autre alternative thérapeutique, dans la population des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, dont la sensibilité du VIH au ténofovir a été établie et en l'absence d'insuffisance rénale.
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de l'absence d'étude clinique spécifique avec TRUVADA dans l'indication de l'AMM, - des données cliniques concernant l'utilisation des formes libres (VIREAD ou EMTRIVA) en association à d'autres antirétroviraux dans la population pédiatrique, qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui observé chez l'adulte, <p>la Commission considère que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 ».</p>
ISP	TRUVADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>Chez l'enfant, d'autres INTI peuvent être utilisés en première ligne. En effet, l'utilisation de TRUVADA en particulier dans cette population est limitée par la toxicité rénale et osseuse du ténofovir DF. Dans l'indication de l'AMM, il constitue, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, <u>une option thérapeutique uniquement en l'absence d'autre alternative, chez l'adolescent au stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5, dont la sensibilité du VIH au ténofovir a été établie et en l'absence d'insuffisance rénale</u>. Les résistances croisées avec les autres INTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcritage inverse, l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale aux molécules de l'association.</p> <p>Dans tous les cas, la prescription de TRUVADA dans la population pédiatrique nécessite une approche multidisciplinaire et une surveillance appropriée pendant le traitement (cf. RCP : contre-indications, mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 21/02/2005 (procédure centralisée) Date l'extension d'indication : 23 mars 2017
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint.
Classification ATC	2016 J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AR Antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH, association de substances J05AR03 ténofovir disoproxil et emtricitabine

02 CONTEXTE

TRUVADA est une association fixe de deux antirétroviraux, l'**emtricitabine [FTC]** (analogue nucléosidique) et le **ténofovir disoproxil fumarate [TDF]** (analogue nucléotidique), disposant d'une AMM en Europe dans le traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte depuis 2005.

Les deux principes actifs de TRUVADA sont également disponibles en formes libres pour le traitement des adultes, adolescents et des enfants infectés par le VIH-1 :

- la spécialité EMTRIVA (emtricitabine) dispose d'une AMM depuis le 24 octobre 2003 et est indiquée dans le traitement **des enfants infectés par le VIH-1 âgés de 4 mois et plus**,
- la spécialité VIREAD (ténofovir disoproxil fumarate) dispose d'une AMM depuis le 5 février 2002 pour le traitement des adultes et a obtenu une extension d'indication le 22 novembre 2012 pour le traitement «**des enfants âgés de 2 à 18 ans présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention**».

Le 23 mars 2017, TRUVADA a obtenu une AMM pour le 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**».

Cette AMM est fondée sur les données cliniques évaluant les formes libres de l'association :

- 3 études portant sur l'emtricitabine en association à d'autres antirétroviraux : FTC-202, FTC-203 et FTC-211 ;
- 2 études portant sur le ténofovir disoproxil fumarate en association à d'autres antirétroviraux : TDF-321 et TDF-352).

Ces données ont été évaluées par la Commission dans le cadre des demandes d'inscription des formes libres (cf. rubrique : Rappel des avis précédent concernant les spécialités VIREAD et EMTRIVA).

Aucune étude clinique n'a évalué l'association des formes libres (emtricitabine + ténofovir DF) ou l'association fixe TRUVADA dans la population d'adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« *Traitement de l'infection par le VIH-1 :*

Truvada est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Truvada est également indiqué pour le 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 (voir rubrique 5.1 du RCP).

Prophylaxie pré-exposition (PrEP) :

Truvada, associé à des pratiques sexuelles à moindre risque, est indiqué en prophylaxie pré-exposition pour réduire le risque d'infection par le VIH-1 par voie sexuelle chez les adultes à haut risque de contamination (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). »

04 POSOLOGIE

Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg : un comprimé, une fois par jour.

Populations particulières

- Patients pédiatriques insuffisants rénaux :

L'utilisation de Truvada n'est pas recommandée chez les patients pédiatriques infectés par le VIH-1 âgés de moins de 18 ans et insuffisants rénaux (voir rubrique 4.4 du RCP).

- Insuffisance hépatique :

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

- Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de Truvada chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Cf. RCP pour plus de précisions sur les recommandations posologiques dans les autres indications.

05 BESOIN MEDICAL^{1,2}

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

Chez l'enfant, l'objectif général du traitement antirétroviral est le même que chez l'adulte, c'est-à-dire, la réduction durable de la charge virale en dessous du seuil de détection le plus bas possible, seul garant de l'absence de sélection de mutation de résistance et d'une efficacité virologique, immunologique et clinique à long terme.

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

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

L'objectif d'un traitement antirétroviral, quelle que soit la situation (première ligne, lignes ultérieures, y compris après multi-échec) doit être l'obtention et le maintien d'une charge virale plasmatique < 50 copies/ml et un nombre de lymphocytes CD4 > 500/mm³.

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

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

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

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

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

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

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

Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

Le ténofovir disoproxil fumarate a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du TDF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention soit limitée (en dehors des situations de co-infection par le virus de l'hépatite B) aux adolescents ayant un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5, et sans insuffisance rénale pré-existante (clairance de la créatinine < 90 ml/min). Chez ces adolescents, l'association tenofovir DF/emtricitabine sera privilégiée en première ligne à l'association abacavir + lamivudine en cas de charge virale ≥ 5 log copies/ml.

Prise en charge de l'échec thérapeutique dans la population pédiatrique

Une proportion significative d'enfants est cliniquement asymptomatique, sans déficit immunitaire mais en « échec virologique » avec une réplication virale persistante. Le risque de sélection de virus résistant dépend alors directement du choix des molécules. Comme déjà évoqué, un traitement incluant un INNTI conduira immanquablement à une résistance à cette classe, incluant même, en cas de réplication prolongée, une résistance aux nouvelles molécules (étravirine). Ces résistances peuvent aussi concerner les INTI, en premier lieu la lamivudine qui a elle aussi une faible barrière génétique à la résistance. Comme chez l'adulte, une réplication virale même faible peut conduire à l'émergence de virus résistants. À l'inverse, le changement prématuré de traitement peut aboutir rapidement à une situation de multirésistance virale et d'épuisement du capital thérapeutique disponible. Avant d'envisager un changement de traitement, il est essentiel de s'assurer de la bonne observance du traitement, d'effectuer des dosages d'antirétroviraux et de prendre connaissance de l'historique thérapeutique et des génotypes de résistance antérieurs, à l'instar de ce qui est recommandé chez l'adulte dans cette situation.

Les facteurs associés à une plus grande chance de succès virologique du nouveau traitement sont une charge virale modérément élevée (< 30 000 copies/mL), un taux de CD4 élevé, l'utilisation d'un inhibiteur de protéase potentialisé par ritonavir, l'utilisation d'une nouvelle classe d'antirétroviraux non antérieurement reçue par le patient.

➤ **Intérêt et limites du ténofovir DF (TDF)**

Le ténofovir est seul analogue nucléotidique commercialisé dans l'indication du traitement par le VIH. Il fait partie des INTI préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement antirétroviral chez l'adulte, quel que soit le niveau initial de la ligne de traitement. Outre son activité sur le VIH, le ténofovir inhibe également la réplication du VHB et représente une molécule de choix dans le traitement du VHB et de la co-infection VIH-VHB.

Les données actuelles indiquent que cet antirétroviral est globalement bien toléré. Il est néanmoins associé à une néphrotoxicité, en particulier au niveau tubulaire proximal, à l'origine de rares syndromes de fanconi. Des facteurs de risque d'altération de la fonction rénale sous ténofovir ont été identifiés, en particulier l'existence d'une insuffisance rénale préalable et la co-prescription d'une molécule néphrotoxique, qui font préférer dans ces cas d'autres molécules ARV. Par ailleurs, une diminution de la densité minérale osseuse a été constatée chez les patients recevant un traitement par ténofovir. Les mécanismes ne sont pas clairs et sembleraient impliquer une perte rénale tubulaire de phosphate induisant une résorption osseuse accrue.

Avant sa prescription, il faut s'assurer de l'intégrité de la fonction rénale, la surveiller régulièrement avec recherche au moins tous les 6 mois d'une tubulopathie (clairance créatinine, uricémie, phosphatémie, glucosurie).

Du point de vue de la résistance, le ténofovir présente une barrière génétique de résistance élevée. La mutation K65R sur le gène de la transcriptase inverse est à l'origine d'un haut niveau de résistance au ténofovir de même que l'insertion T69S. En revanche, la mutation Q151M, responsable de résistance croisée à l'ensemble des inhibiteurs nucléosidiques, n'impacte pas l'activité du ténofovir. D'autres résistances entraînent une résistance phénotypiquement significative lorsqu'au moins 6 d'entre elles sont sélectionnées.

➤ **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. Dans la population présentant une résistance ou des toxicités aux INTI, le besoin est mal couvert.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TRUVADA sont les médicaments à même visée thérapeutique, pouvant être proposés au même stade de la stratégie et destinés à la même population, à la date de l'évaluation.

Il s'agit des formes libres de l'association (association EMTRIVA et VIREAD).

A noter que DESCOVY peut être utilisé chez l'adolescent naïf de traitement ou contrôlé virologiquement, en cas d'impossibilité de prescrire les médicaments de première intention n'exposant pas à un risque d'atteinte rénale et osseuse et en l'absence d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine estimée < 30 µmol/min)³. L'efficacité de DESCOVY n'a pas été démontrée chez des patients présentant une résistance aux INTI, il n'est donc pas considéré comme un comparateur cliniquement pertinent.

³ Cf. Avis de la CT du 17/06/2017 relatif à la spécialité DESCOVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2774120/fr/descovy-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EMTRIVA emtricitabine Gilead Sciences	Oui	Traitement de l'infection par VIH des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus.	31/03/ 2010	Important	NR	Oui
VIREAD tenofovir DF Gilead Sciences	Oui	Traitement de l'infection par VIH des adultes, des enfants et des adolescents présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention.	6/11/2013	Important	ASMR V	Oui

Pour rappel, les INTI recommandés en première intention, en association à un troisième agent, chez les enfants et adolescents sont montrés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
ZIAGEN abacavir ViiV Healthcare	Oui	Traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH).	21/07/2004	Important	ASMR III	Oui
KIVEXA abacavir + lamivudine GlaxoSmithKline	Oui	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 25 kg.	27/04/2011	Important	NR	Oui
EPIVIR lamivudine GlaxoSmithKline	Oui	Traitement de l'infection par le VIH, chez l'adulte et l'enfant.	31/03/2010	Important	NR	Oui
RETROVIR zidovudine ViiV Healthcare	Oui	Traitement de l'infection par VIH chez l'adulte et l'enfant.	18/01/ 2012	Important	NR	Oui
COMBIVIR zidovudine + lamivudine ViiV Healthcare	Oui	Traitement de l'infection par VIH chez l'adulte et l'enfant.	23/05/ 2012	Important	NR	Oui
EMTRIVA emtricitabine Gilead Sciences	Oui	Traitement de l'infection par VIH des adultes et des enfants âgés de 4 mois et plus.	31/03/ 2010	Important	NR	Oui

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

TRUVADA étant un traitement de dernier recours chez les adolescents, « présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention », les comparateurs cliniquement pertinents sont les formes libres de l'association (association EMTRIVA et VIREAD).

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Oui (date)/Non/Evaluation en cours	Indications et condition(s) particulières
USA	Oui	TRUVADA is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adults and pediatric patients weighing at least 17 kg.
Canada	Non	

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Rappel des avis précédent concernant les formes libres de l'association (VIREAD et EMTRIVA)

08.1 VIREAD 245 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	<u>6 novembre 2013</u> : Extension d'indication chez l'adolescent à partir de 12 ans
Indication	« Traitement des adolescents infectés par le VIH 1, présentant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention et âgés de 12 à moins de 18 ans. »
Données cliniques	<p><u>Efficacité</u></p> <p>« Une étude randomisée, double aveugle (GS-US-104-0321), a comparé le ténofovir (245 mg par voie orale une fois par jour) au placebo, tous deux associés à un traitement de base optimisé selon le génotype chez 97 patients âgés de 12 à 17 ans. Ces patients infectés par le VIH-1 étaient en échec du traitement antirétroviral actuel (charge virale >1 000 copies/ml) et naïfs de ténofovir. La charge virale médiane était de 4,66 log₁₀ copies/ml et le nombre de lymphocytes T CD4 médian était de 370 /mm³. Le traitement de base optimisé était composé de 3 à 5 antirétroviraux dont 3 antirétroviraux dans 66,7% des cas.</p> <p>A la 24^{ème} semaine, la variation de la charge virale (critère principal) n'était pas statistiquement différente entre le groupe ténofovir (moyenne -1,246 log₁₀ copies/ml ; médiane : -1,580 log₁₀ copies/ml) et le groupe placebo; (moyenne -1,346 log₁₀ copies/ml ; médiane : -1,549 log₁₀ copies/ml). Il en était de même pour la variation de la charge virale à la 48^{ème} semaine, le délai avant échec virologique et la variation des lymphocytes CD4+.</p> <p>Une étude randomisée, ouverte (GS-US-104-0352), a comparé la poursuite de la zidovudine (ZDV) ou de la stavudine (d4T) à leur substitution par du ténofovir chez 97 patients âgés de 2 à 15 ans, infectés VIH-1 sous traitement antirétroviral stable (charge virale < 400 copies/ml) incluant ZDV ou d4T et ayant une clairance à la créatinine ≥ 80 ml/min/1,73 m². Les médicaments évalués étaient associés à un traitement antirétroviral hautement actif. Les patients traités par le ténofovir recevaient une dose de 6,53 mg/kg/j (maximum de 245 mg/j) sous forme de granulés (si poids ≤ 37 kg) ou un comprimé à 245 mg par jour (si poids >37 kg). L'objectif principal était une non infériorité (seuil delta = 15%) en termes de maintien de la suppression virologique (charge virale < 400 copies/ml) à la 48^{ème} semaine de traitement. Les patients inclus d'âge moyen 7 ans, recevaient ZDV ou d4T depuis au moins 12 semaines. La majorité était traitée par trithérapie incluant 1 autre INTI (98,9% ; plus fréquemment lamivudine ou emtricitabine) et 1 IP (94,4% ; plus fréquemment lopinavir/ritonavir). A l'inclusion, la charge virale était <50 copies/ml chez 79,4% des patients et <400 copies/ml chez 96,9%. Le nombre</p>

	<p>de lymphocytes T CD4 moyen était de 1167 cellules/ mm³ (médiane : 1 095 cellules/mm³) et le pourcentage moyen de CD4 était de 33,5%.</p> <p>Dans l'analyse per protocole, une charge virale < 400 copies/ml à la 48ème semaine a été observée chez 83% (39/47) des patients du groupe ténofovir versus 91,5% (43/47) du groupe d4T/ZDV, soit une différence moyenne de -8,5%, IC95 [-21,9 ; 4,9]. L'hypothèse de non infériorité n'est pas validée puisque la borne inférieure de l'intervalle de confiance est inférieure à la limite de -15% fixée pour la non infériorité.</p> <p>Dans l'analyse ITT, une charge virale < 400 copies/ml à la 48ème semaine a été observée chez 83,3% (40/48) des patients du groupe ténofovir versus 91,8% (45/49) du groupe d4T/ZDV soit une différence moyenne de -8,5%, IC95 [-21,5 ; 4,5]. Une charge virale < 50 copies à la 48ème semaine a été observée chez 70,8% vs 85,7% (différence -14,9%, IC95 [-31,0 ; 1,3]).</p> <p>Chez les patients participant à la phase d'extension non comparative de 192 semaines et tous traités par ténofovir, une charge virale < 400 copies/ml a été observée chez 84,6% (66/78) des patients à 96 semaines et chez 80,6% (54/67) à 144 semaines. La proportion de patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 144 semaines a été 67,2% (45/67). »</p> <p><u>Tolérance</u></p> <p>« D'une manière générale, les effets indésirables observés chez les patients pédiatriques ayant reçu le ténofovir ont été comparables à ceux observés chez l'adulte.</p> <p>Comme chez l'adulte, des effets rénaux en lien avec une tubulopathie rénale proximale ont été observés chez les enfants infectés par le VIH-1, âgés de 2 à < 12 ans dans l'étude clinique GS-US-104-0352. Des baisses de densité minérale osseuse ont également été observées dans les études cliniques chez l'enfant et l'adolescent.</p> <p>Le RCP mentionne qu'il « existe des incertitudes quant aux effets à long terme de la toxicité rénale et osseuse. De plus, le caractère réversible de la toxicité rénale ne peut être totalement établi. Par conséquent, une approche multidisciplinaire est recommandée afin d'évaluer de façon adéquate et au cas par cas le rapport bénéfice/risque du traitement, de décider de la surveillance appropriée pendant le traitement (notamment la décision d'arrêter le traitement) et de considérer la nécessité d'une supplémentation. »</p>
<p>SMR (libellé)</p>	<p>« Important »</p>
<p>ASMR (libellé)</p>	<p>« Au vu des données disponibles, la Commission considère que les spécialités VIREAD n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge des patients âgés de 2 à 18 ans infectés par le VIH-1 et prétraités par antirétroviraux. »</p>
<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>« Le ténofovir (VIREAD) est un analogue nucléotidique actif sur le VIH et le VHB, qui fait partie des inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH ou le VHB et de co-infection VIH-VHB chez l'adulte.</p> <p>Dans l'infection par VIH-1 sans co-infection VHB, d'autres INTI peuvent être utilisés chez l'enfant et l'adolescent. En effet, l'utilisation du VIREAD en particulier dans cette population est limitée par sa toxicité rénale et osseuse et l'insuffisance de la documentation de son efficacité clinique. Conformément à l'AMM, il constitue, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, une option thérapeutique uniquement chez les enfants et adolescents à partir de l'âge de 6 ans ayant une résistance aux INTI ou des toxicités empêchant l'utilisation de médicament de première intention. Les résistances croisées avec les autres INTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcritage inverse, l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale à cette molécule.</p> <p>Dans l'infection par le VHB sans co-infection VIH-1 les traitements sont insuffisamment validés chez l'enfant (hors AMM) et doivent être prescrits dans le cadre de protocoles par une équipe spécialisée capable d'assurer un suivi adapté. VIREAD est le premier médicament possédant l'indication spécifique</p>

du traitement de l'adolescent atteint d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée. Néanmoins, malgré une efficacité chez l'adolescent qui semble similaire à celle de l'adulte, son utilisation dans cette population en croissance doit prendre en compte le risque de toxicité rénale et osseuse.

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

08.2 EMTRIVA 200 mg

Date de l'avis (motif de la demande)	<u>28 avril 2004</u> (Inscription)
Indication	<p>« EMTRIVA est indiqué en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement des adultes et des enfants infectés par le VIH-1.</p> <p>Cette indication est basée sur des études conduites chez des patients naïfs de traitement antirétroviral et des patients prétraités ayant une charge virale contrôlée. On ne dispose d'aucune expérience de l'utilisation d'EMTRIVA chez des patients en échec de leur traitement en cours ou en échec de plusieurs lignes de traitement antirétroviral.</p> <p>Le recours à un nouveau traitement chez des patients pour lesquels un traitement antirétroviral antérieur a échoué, devra s'appuyer sur l'analyse rigoureuse des profils de mutations associés aux différents médicaments ainsi que des antécédents thérapeutiques de chaque patient. Des tests de résistance pourront, le cas échéant, se révéler utiles. »</p>
Données cliniques	<p>« <u>Efficacité</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - dans les études réalisées chez les patients naïfs et prétraités virologiquement contrôlés, l'efficacité d'EMTRIVA n'a pas été inférieure à celle de la lamivudine (EPIVIR). - dans une étude chez les patients naïfs, l'emtricitabine (EMTRIVA), associé à la didanosine et à l'efavirenz a montré une efficacité supérieure à celle de la stavudine (ZERIT) en association aux mêmes antirétroviraux. <p>Cette trithérapie était recommandée chez les patients naïfs de traitement en 1999, ce qui n'est plus le cas en 2003 en raison du risque élevé de complications sévères.</p> <p><u>Résistance</u> :</p> <p>Une résistance du VIH-1 à l'emtricitabine (EMTRIVA) s'est développée en particulier par modifications au niveau du codon 184. Cette mutation est commune aux résistances observées avec la lamivudine (EPIVIR)</p> <p><u>Tolérance</u></p> <p>Le profil de tolérance est similaire à celui de la lamivudine (EPIVIR)</p> <p><u>Cinétique et de modalités d'administration</u></p> <p>De même que son comparateur, lamivudine (EPIVIR), l'emtricitabine (EMTRIVA) est administré en 1 prise par jour. »</p>
SMR (libellé)	« Important »
ASMR (libellé)	<p>« Dans le cadre d'une association d'antirétroviraux, EMTRIVA présente les caractéristiques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une efficacité non inférieure, en termes de réponse virologique, à celle de la stavudine (ZERIT) et de la lamivudine (EPIVIR) chez les patients naïfs et les prétraités virologiquement contrôlés, - un profil de résistance comparable à celui de la lamivudine (EPIVIR) - un profil de tolérance similaire à la celui de lamivudine (EPIVIR) - de même que la lamivudine (EPIVIR) : <ul style="list-style-type: none"> o un schéma d'administration en une prise par jour

Place dans la stratégie thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> ○ une possibilité de prise en charge des nourrissons et enfants infectés par le VIH par une forme galénique adaptée <p>En conséquence, chez les adultes et les enfants (à partir de 4 mois) naïfs ou prétraités virologiquement contrôlés, les spécialités EMTRIVA gélules et solution buvable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport à la lamivudine (EPIVIR comprimés et solution buvable) en association à d'autres antirétroviraux. »</p>
	Traitement de première intention

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données présentées par le laboratoire sont celles ayant évalué les différents composants pris séparément :

- 3 études portant sur l'emtricitabine en association à d'autres antirétroviraux : FTC-202, FTC-203 et FTC-211 ;
- 2 études portant sur le ténofovir disoproxil fumarate en association à d'autres antirétroviraux : TDF-321 et TDF-352).

Ces données ont été évaluées par la Commission dans le cadre des demandes d'inscription des formes libres (VIREAD et EMTRIVA) (cf. Rubrique 08.).

Aucune étude clinique n'a évalué l'association des formes libres (ténofovir DF + emtricitabine) ou l'association fixe TRUVADA dans la population d'adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.

09.1 Efficacité

Selon le RCP en vigueur,

« Aucune étude clinique n'a été réalisée avec TRUVADA dans la population pédiatrique.

L'efficacité de TRUVADA a été établie à partir d'études réalisées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés seuls en association à d'autres antirétroviraux.

Études avec l'emtricitabine

Chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 4 mois, la majorité des patients prenant de l'emtricitabine ont atteint ou ont maintenu une suppression virologique complète pendant 48 semaines (89% ont atteint un taux \leq 400 copies/ml de l'ARN du VIH 1 et 77 % ont atteint un taux \leq 50 copies/ml de l'ARN du VIH 1).

Études avec le fumarate de ténofovir disoproxil

Dans l'étude GS-US-104-0321, 87 patients infectés par le VIH-1 prétraités, âgés de 12 à < 18 ans, ont reçu pendant 48 semaines soit du fumarate de ténofovir disoproxil (n = 45) soit un placebo (n = 42), en association avec un traitement de base optimisé. En raison des limitations de l'étude, le bénéfice du fumarate de ténofovir disoproxil par rapport au placebo n'a pas été démontré sur la base des taux plasmatiques d'ARN du VIH-1 à la semaine 24. Un bénéfice est toutefois attendu chez les adolescents sur la base de l'extrapolation des données obtenues chez l'adulte et des données pharmacocinétiques comparatives (voir rubrique 5.2 du RCP). »

Dans l'étude GS-US-104-0352, 97 patients prétraités âgés de 2 à < 12 ans présentant une suppression virale stable avec des protocoles de traitement contenant de la stavudine ou de la zidovudine ont été randomisés de manière à soit recevoir du fumarate de ténofovir disoproxil à la place de la stavudine ou de la zidovudine (n = 48), soit poursuivre le protocole de traitement initial (n = 49) pendant 48 semaines. À la semaine 48, 83% des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 92% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml. La différence observée en

termes de proportion de patients ayant conservé un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48 était principalement influencée par le nombre plus élevé d'arrêts de traitement dans le groupe recevant le fumarate de ténofovir disoproxil. Lorsque les données manquantes étaient exclues, 91% des patients du groupe de traitement par le fumarate de ténofovir disoproxil et 94% des patients du groupe de traitement par la stavudine ou la zidovudine présentaient des taux d'ARN du VIH-1 < 400 copies/ml à la semaine 48. »

Cf. RCP pour plus de précisions sur les études cliniques avec l'emtricitabine (EMTRIVA) et le ténofovir disoproxil (VIREAD).

09.2 Tolérance/Effets indésirables

Le profil de tolérance de TRUVADA dans la population pédiatrique a été établi à partir d'études réalisées avec l'emtricitabine et le fumarate de ténofovir disoproxil administrés seuls en association à d'autres antirétroviraux.

9.2.1 Selon le RCP en vigueur

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

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

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

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

9.2.2 Plan de gestion des risques (PGR)

Les risques importants identifiés dans le cadre du PGR sont :

- développement de résistance,
- toxicité rénale et osseuse (TDF),
- interaction avec la didanosine (TDF)
- pancréatite (TDF)

09.3 Résumé & discussion

Aucune étude clinique n'a évalué l'association des formes libres (emtricitabine + ténofovir DF) ou l'association fixe TRUVADA dans la population d'adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans.

L'efficacité et la tolérance sont extrapolées des données cliniques concernant l'utilisation des formes libres (VIREAD ou EMTRIVA) en association à d'autres antirétroviraux dans la population pédiatrique, qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui observé chez l'adulte.

Ces données sont actuellement très limitées et ne permettent pas de conclure avec certitude sur l'efficacité clinique et la tolérance de TRUVADA dans la population pédiatrique.

Dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact de TRUVADA en termes de réduction de la morbi-mortalité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport à l'utilisation séparée des différents composants de l'association. En conséquence, TRUVADA n'apporte pas de réponse au besoin médical mal couvert identifié.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Stratégie thérapeutique

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

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

Trois associations d'INTI (abacavir+zidovudine, abacavir+lamivudine, lamivudine+zidovudine) sont utilisables avec un certain nombre d'avantages et d'inconvénients à prendre en compte.

Le ténofovir disoproxil fumarate (DF) a une AMM pour les enfants âgés de 2 à 18 ans, pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible. Compte tenu des interactions du ténofovir DF avec le métabolisme phosphocalcique (susceptible d'avoir un retentissement encore insuffisamment évalué sur la minéralisation osseuse et peut-être la croissance de l'enfant) et de sa potentielle néphrotoxicité à moyen/long terme, le groupe d'experts propose que son utilisation en première intention soit limitée (en dehors des situations de co-infection par le virus de l'hépatite B) aux adolescents ayant un stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5, et sans insuffisance rénale pré-existante (clairance de la créatinine < 90 ml/min). Chez ces adolescents, l'association ténofovir DF/emtricitabine sera privilégiée en première ligne à l'association abacavir + lamivudine en cas de charge virale ≥ 5 log copies/ml.

Tableau 1 : Choix du traitement initial chez l'enfant. Recommandations (en l'absence de co-intection à l'hépatite B ou de tuberculose)

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

ZDV = zidovudine; ABC = abacavir; 3TC = lamivudine; FTC = emtricitabine; LPV/r = lopinavir/ritonavir; ATV = atazanavir/ritonavir; DRV = darunavir/ritonavir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate; NVP = nevirapine; RAL = raltegravir; EFV = efavirenz; DTG = dolutegravir; ATV = atazanavir.

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

010.2 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Pour rappel chez l'adulte, le ténofovir disoproxil fumarate (TDF) et l'emtricitabine (FTC) font partie des inhibiteurs de la transcriptase reverse nucléosidiques et nucléotidiques (INTI) préférentiels dans le choix d'une première ligne de traitement en cas d'infection par le VIH chez l'adulte.

TRUVADA permet une simplification thérapeutique par rapport à la prise séparée des deux composants de l'association dans le cadre d'une trithérapie avec d'autres antirétroviraux.

Chez l'enfant, d'autres INTI peuvent être utilisés en première ligne. En effet, l'utilisation de TRUVADA en particulier dans cette population est limitée par la toxicité rénale et osseuse du ténofovir DF. Dans l'indication de l'AMM, il constitue, en association à d'autres médicaments antirétroviraux, une option thérapeutique uniquement en l'absence d'autre alternative, chez l'adolescent au stade de développement pubertaire de Tanner de 4/5, dont la sensibilité du VIH au ténofovir a été établie et en l'absence d'insuffisance rénale. Les résistances croisées avec les autres INTI étant possibles, il conviendra, avant sa prescription de vérifier par un génotypage de la transcriptase inverse, l'absence de mutations diminuant la sensibilité virale aux molécules de l'association.

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

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

011.1 Service Médical Rendu

Chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans, infectés par le VIH 1, présentant une résistance ou des toxicités aux INTI empêchant l'utilisation des agents de première intention.

- ▶ L'infection par le VIH entraîne une dégradation sévère de la qualité de vie et engage le pronostic vital.
- ▶ Ces spécialités visent à prévenir et/ou corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH.
- ▶ En association à d'autres agents antirétroviraux, le rapport efficacité/effets indésirables est important, sous réserve d'une surveillance de la fonction rénale et du métabolisme phosphocalcique.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques, notamment les formes libres de l'association.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de derniers recours, lorsque l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible.

▶ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence et de la gravité de l'infection concernée,
- du besoin médical dans la population pédiatrique présentant une résistance ou des toxicités aux INTI,
- de l'absence de données cliniques permettant d'apprécier l'impact supplémentaire de TRUVADA en termes d'efficacité, de tolérance et d'observance par rapport à l'utilisation des formes libres (VIREAD ou EMTRIVA),

en l'état actuel des données, TRUVADA n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans cette indication.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par TRUVADA est important dans l'extension d'indication, en l'absence d'autre alternative thérapeutique, dans la population des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans, dont la sensibilité du VIH au ténofovir a été établie, en l'absence d'insuffisance rénale. »

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

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de l'absence d'étude clinique spécifique avec TRUVADA dans l'indication de l'AMM,
- des données cliniques concernant l'utilisation des formes libres (VIREAD ou EMTRIVA) en association à d'autres antirétroviraux dans la population pédiatrique, qui suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui observé chez l'adulte,

la Commission considère que TRUVADA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (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 ».

011.3 Population cible

Selon le rapport Morlat actualisé en 2015, environ 1 500 enfants sont infectés par le VIH en France, et le taux de nouvelles infections est de l'ordre de 9 pour 1 million de naissance par an⁴. Actuellement, quasiment tous les enfants infectés en France bénéficient ou ont bénéficié d'un traitement efficace.

Chaque année 10 à 20 nouveaux cas sont diagnostiqués. La grande majorité des nouveaux diagnostics d'infection sont effectués chez des enfants provenant de zones de forte endémie. Parfois ces enfants ont déjà été traités dans leur pays d'origine et sont porteurs de virus multirésistants.

Par extrapolation à partir d'une étude sur le devenir à l'adolescence des enfants suivis dans l'enquête périnatale française⁵, le pourcentage d'enfants prétraités ayant une charge virale > 1000 copies/ml pourrait être estimé à 35 % (soit environ 500 patients).

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

Cette population est vraisemblablement très restreinte compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés (adolescent à partir de 12 ans, infectés par le virus VIH-1 sans résistance au ténofovir, et pour lesquels l'utilisation d'autres INTI n'est pas possible). Cette population ne devrait pas excéder une dizaine de patients par an.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement :

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

⁴ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH – Recommandations du groupe d'experts – Actualisation 2015 du rapport 2013 sous la direction du Professeur MORLAT et sous l'égide du CNS et de l'ANRS.

⁵ DOLLFUS C. Devenir à l'adolescence des patients VIH après transmission mère-enfant. Communication disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI06/CP/cp2-Dollfus.pdf> (consultée le 13/10/09).