

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

dolutégravir/abacavir/lamivudine

**TRIUMEQ 5 mg/60 mg/
30 mg,****comprimé dispersible****Extension d'indication****Adopté par la Commission de la transparence le 11 septembre 2024**

- VIH
- Enfant âgé d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 14 kg
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans « le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 25 kg, non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à l'une des classes des antirétroviraux représentées dans l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine, à savoir les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse »

Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère que la trithérapie abacavir/lamivudine (KIVEXA) + dolutégravir (TIVICAY) fait partie des options thérapeutiques préférentielles recommandées dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. La spécialité TRIUMEQ (association fixe abacavir/lamivudine + dolutégravir), au même titre que chez l'adulte et l'adolescent, permet donc une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez l'enfant âgé d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg, naïf ou prétraité, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) de l'association fixe.</p> <p>Conformément à l'AMM, les spécialités contenant de l'abacavir ne doivent être utilisées que chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701.</p> <p>Etant donné que les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents présentant une résistance à la classe des INI, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).</p>
Service médical rendu (SMR)	<p>IMPORTANT uniquement dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 25 kg, non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à l'une des classes des antirétroviraux représentées dans l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine, à savoir les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse.</p>

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>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 de phase I/II) chez l'enfant pesant de 6 kg à moins de 14 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'adolescent, – de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire), <p>la Commission considère que TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe chez les enfants âgés d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg infectés par le VIH-1 non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse.</p>
Population cible	Moins de 100 patients.
Autres demandes	La Commission regrette que l'AMM limite l'indication aux enfants pesant au moins 6 kg, ce qui exclut les enfants de 3 mois pesant moins de 6 kg, et peut être source de confusion par rapport à prise séparée des deux INTI (abacavir/lamivudine) et du dolutégravir disposant d'une AMM à partir de 4 semaines et au moins 3 kg.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	8
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité et de pharmacocinétique	10
3.2.1 Données chez l'adulte et l'adolescent : rappel des conclusions de la Commission (avis du 17 décembre 2014) ²	10
3.2.2 Données chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 40 kg : rappel des conclusions de la Commission (avis du 10 mai 2023)	11
3.2.3 Données chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg : étude IMPAACT 2019	12
3.3 Profil de tolérance	15
3.3.1 Données issues des études cliniques	15
3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)	17
3.3.3 Données issues des PSUR	17
3.3.4 Données issues du RCP	17
3.4 Données d'utilisation	18
3.5 Modification du parcours de soins	18
3.6 Programme d'études	18
4. Discussion	18
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	19
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	19
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Demande de données	22
5.7 Autres recommandations de la Commission	23

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 – Septembre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication (enfants âgés d'au moins 3 mois pesant au moins 6 kg à moins de 14 kg)
Précisions	Cet avis concerne uniquement l'extension d'indication pédiatrique dans la tranche d'âge de 3 mois et plus, et de poids compris entre 6 et 14 kg.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « TRIUMEQ est indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez les enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 25 kg (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). Avant de débuter un traitement contenant de l'abacavir, le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 doit être réalisé chez tout patient infecté par le VIH, quelle que soit son origine ethnique (voir rubrique 4.4 du RCP). L'abacavir ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701. »
DCI (code ATC) Présentation concernée	dolutégravir, abacavir, lamivudine (J05AR13) TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimés dispersibles – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 90 comprimés + 1 godet doseur (CIP : 34009 302 665 3 3)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	ViiV Healthcare SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 02/09/2014 AMM initiale de TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé indiqué dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg. Date de rectificatif (procédures centralisées) : 23/07/2020 : Mise à jour du RCP concernant la sécurité et la tolérance avec un risque d'apparition d'anomalies du tube neural avec les régimes contenant du dolutégravir d'après l'analyse intermédiaire de l'étude TSEPAMO ; 20/02/2023 : – Extension d'indication de la spécialité TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé aux enfants pesant de 25 kg à moins de 40 kg ; – Enregistrement d'un nouveau dosage associé à une nouvelle forme pharmaceutique : TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30mg, comprimés dispersibles et extension d'indication aux enfants pesant de 14 kg à moins de 25 kg ; 27/05/2024 : – Extension d'indication aux enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg à moins de 14 kg. Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Prescription initiale hospitalière annuelle. – Renouvellement non restreint.

Posologie dans l'indication évaluée	Poids corporel (kg)	Dose
	TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible	
	De 6 à moins de 10 kg	15 mg/180 mg/90 mg une fois par jour (dose prise sous forme de trois comprimés dispersibles de 5 mg/60 mg/30 mg)
	De 10 à moins de 14 kg	20 mg/240 mg/120 mg une fois par jour (dose prise sous forme de quatre comprimés dispersibles de 5 mg/60 mg/30 mg)
Pour plus de précision, se référer au RCP		
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'une trithérapie en association fixe composée de : – 2 inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) : la lamivudine et l'abacavir ; – 1 inhibiteur de l'intégrase (INI) : le dolutégravir.	
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : → Royaume-Uni, Allemagne, Pays Bas, Belgique, Espagne et Italie Prise en charge en cours d'évaluation dans la population de l'AMM. → AMM aux Etats-Unis Les spécialités TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé et TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible disposent d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 30 mars 2022 dans l'indication suivante ¹ : « TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg et TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg sont indiqués pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques pesant au moins 10 kg. » Le 15 juin 2023, la FDA a approuvé TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes et les patients pédiatriques âgés d'au moins 3 mois et pesant au moins 6 kg.	
Rappel des évaluations précédentes	La CT a évalué TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dans l'indication suivante « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg » et lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (avis de la CT du 17/12/2014 ²). Après réévaluation du profil de tolérance, à la suite d'une actualisation de l'AMM de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine), concernant le risque potentiel de malformation congénitale en cas de traitement par dolutégravir au moment de la conception et au 1 ^{er} trimestre de la grossesse, la CT a maintenu ses précédentes conclusions en termes de SMR et d'ASMR (avis de la CT du 22/09/2021 ³). Dans sa demande d'extension d'indication pédiatrique, TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) indiqué dans le « traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant de 14 kg à moins de 40 kg, ne doit pas être utilisé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 (voir rubrique 4.4 et 5.1 du RCP) », la	

¹ « TRIUMEQ and TRIUMEQ PD are indicated for the treatment of HIV-1 infection in adults and in pediatric patients weighing at least 10 kg ». Disponible sur : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215413s000lbl.pdf [Consulté le 19/08/2024].

² HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TRIUMEQ. 17 décembre 2014. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TRIUMEQ \(dolutégravir/abacavir/lamivudine\), association fixe d'antirétroviraux \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-triumeq) [Consulté le 19/08/2024].

³ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TRIUMEQ. 22 septembre 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TRIUMEQ \(abacavir/dolutégravir sodique/lamivudine\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-devices-medicaux/avis-de-la-commission-de-la-transparence/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-triumeq) [Consulté le 19/08/2024].

	CT lui a octroyé un SMR important et une ASMR V (avis de la CT du 10/05/2023 ⁴).
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 : 11 septembre 2024. – Contributions de parties prenantes : 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 France⁵.

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 2019⁵.

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 de l'intégrase (INI), les inhibiteurs d'entrée (antagonistes du récepteur CCR5 et inhibiteur d'attachement au lymphocyte T CD4).

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques recommandés en première ligne comprennent une trithérapie avec 3 agents hautement actifs associant de 2 INTI (ténofovir/emtricitabine ou abacavir/lamivudine) à un 3^{ème} agent (1 IP ou 1 INNTI ou 1 INI) ou une bithérapie à base de dolutégravir + lamivudine (DOVATO)⁶.

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.

⁴ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TRIUMEQ. 10 mai 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TRIUMEQ \(abacavir/dolutégravir sodique/lamivudine\) - VIH \(has-sante.fr\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

⁵ OMS. Les principales causes de mortalité. 9 décembre 2020. Disponible sur : [Les 10 principales causes de mortalité \(who.int\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

⁶ European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines Version 12.0 (October 2023). Disponible sur : [EACS Guidelines | EAC Society](#) [Consulté le 19/08/2024].

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

Chez les enfants et les adolescents, le traitement de première intention privilégie de plus en plus les INI comme schéma thérapeutique préférentiel selon les recommandations européennes récentes (2023)⁶.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation (tranche d'âge de 3 mois et plus, et de poids compris entre 6 et 14 kg) :

Tableau 1. 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 d'au moins 4 semaines ou plus et pesant au moins 3 kg infectés par le VIH1 sans résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase.	07/07/2021 (EI et inscription)	Important (ISP)	ASMR II , enfants < 6 ans ASMR V (Complément de gamme)
ISENTRESS (raltégravir) MSD France	En association avec d'autres médicaments anti-rétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 dès la naissance .	17/04/2019 (RI)	Important	Sans objet
Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) seul ou en association avec 2 INTI				
SUSTIVA (efavirenz) Bristol-Myers Squibb	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 (RI + EI)	Important	ASMR V
VIRAMUNE et ses génériques (névirapine) Boehringer Ingelheim	En association à d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes, adolescents et enfants de tous âges infectés par le VIH-1.	03/02/2016 (RI)	Important	Sans objet
Inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) seuls ou en association à dose fixes				
ZIAGEN et ses génériques (abacavir) ViiV Healthcare	En association à d'autres agents antirétroviraux, pour le traitement des patients infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) chez l'adulte et l'enfant .	07/07/2017 (MCI)	Important	Sans objet
RETROVIR (zidovudine) ViiV Healthcare	Dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'adulte et de l'enfant infectés par le VIH.	04/11/2015 (RI)	Important	Sans objet
EMTRIVA (emtricitabine) Gilead Sciences	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 (RI)	Important	Sans objet
EPIVIR et ses génériques (lamivudine) ViiV Healthcar	Dans le cadre d'associations antirétrovirales, pour le traitement de l'infection par le VIH, chez l'adulte et l'enfant .	23/09/2015 (RI)	Important	Sans objet
Inhibiteur de protéase boosté par ritonavir (IP/r)				

<p>KALETRA (lopinavir /ritonavir) Abbvie</p>	<p>KALETRA 100 mg/25 mg et 200 mg/50 mg, comprimés pelliculés :</p> <p>« KALETRA est indiqué en association avec d'autres médicaments antirétroviraux pour le traitement des adultes, des adolescents et des enfants âgés de plus de deux ans infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (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. »</p> <p>KALETRA (80 mg + 20 mg) /ml, solution buvable :</p> <p>« KALETRA est indiqué 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 virus de l'immunodéficience humaine (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. »</p>	<p>12/12/2018 (RI)</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>
--	--	----------------------------	------------------	-------------------

Inhibiteur de protéase boosté par ritonavir (IP/r)

<p>CELSENTRI (maraviroc) ViiV Healthcare</p>	<p>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.</p>	<p>25/07/2019 (RI)</p>	<p>Important</p>	<p>Sans objet</p>
--	--	----------------------------	------------------	-------------------

EI = extension d'indication ; MCI = modification des conditions d'inscription ; RI = renouvellement d'inscription

➔ 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 VIH⁷, 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 TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible indiqué dans le traitement du VIH-1 chez les enfants d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg, repose sur une étude clinique (IMPAACT 2019⁸) de phase I/II non comparative, réalisée en ouvert, dont l'objectif principal était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de TRIUMEQ (association fixe : dolutégravir/abacavir/lamivudine) une fois par jour chez les enfants pesant au moins 6 kg à moins de 40 kg, infectés par le VIH-1.

L'efficacité est extrapolée à partir des seules données de pharmacocinétique et des données observées chez l'adulte. Ainsi, dans la mesure où l'activité antivirale de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine (TRIUMEQ) a déjà été démontrée chez l'adulte, cette étude clinique n'a pas pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de TRIUMEQ chez l'enfant pesant au moins 6 kg.

L'étude a comporté 5 cohortes de patients selon les tranches de poids : ≥ 6 kg à 10 kg, ≥ 10 kg à 14 kg, ≥ 14 à < 20 kg, ≥ 20 à < 25 kg et ≥ 25 kg. Le présent dossier expose les résultats à la semaine 48 (date de *cut-off* : 31/05/2022) de l'étude IMPAACT 2019 ayant permis de déterminer le schéma posologique et d'étendre l'AMM de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) aux enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg.

Le laboratoire a également fourni 5 autres études qui ne seront pas détaillées dans le présent avis pour les raisons suivantes :

- ➔ Les études de phase I/II (ODYSSEY / PENTA-20 et P1093) ont évalué la pharmacocinétique, la tolérance de l'efficacité du dolutégravir en association à d'autres antirétroviraux chez des enfants et des adolescents. Par ailleurs, ces deux études ont déjà été analysés par la Commission lors de l'évaluation de la spécialité TIVICAY (dolutégravir)^{9,10} ;
- ➔ Les études (ARROW, PENTA-13 et PENTA-15) ont évalué les paramètres pharmacocinétiques, l'efficacité et la tolérance de l'association abacavir + lamivudine selon un schéma d'administration en une prise 2 fois par jour par rapport à un schéma en une prise 1 fois par jour chez des enfants et des nourrissons infectés par le VIH-1.

⁷ EMA. Guideline on the Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection (EMEA/CPMP/EWP/633/02). Revision 3. (2016). Disponible sur : [Clinical development of medicinal products for treatment of HIV infection - Scientific guideline | European Medicines Agency \(EMA\) \(europa.eu\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

⁸ Brooks KM et al; IMPAACT 2019 Study Team. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of dispersible and immediate-release abacavir, dolutegravir, and lamivudine tablets in children with HIV (IMPAACT 2019): week 24 results of an open-label, multicentre, phase 1-2 dose-confirmation study. *Lancet HIV*. 2023 Aug;10(8):e506-e517.

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 7 juillet 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TIVICAY \(dolutégravir sodique\) \(VIH pédiatrique\) \(has-sante.fr\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

¹⁰ HAS. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TIVICAY. 22 septembre 2021. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - TIVICAY \(dolutégravir sodique\) \(has-sante.fr\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

3.2 Synthèse des données d'efficacité et de pharmacocinétique

3.2.1 Données chez l'adulte et l'adolescent : rappel des conclusions de la Commission (avis du 17 décembre 2014)²

« Chez les patients naïfs de traitement :

Les données cliniques de l'évaluation de TRIUMEQ reposent principalement sur l'essai de phase III SINGLE, appartenant au programme de développement clinique de TIVICAY (dolutégravir) et ayant étudié l'association libre de cette spécialité avec KIVEXA. Les résultats obtenus pour les sous-groupes des études SPRING-2 et FLAMINGO ayant reçu aussi cette association libre constituent un support pour son évaluation. L'ensemble de ces études cliniques a été précédemment évalué par la Commission de la transparence lors de l'évaluation de la spécialité TIVICAY.

Dans l'étude **SINGLE**, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY en association à KIVEXA une fois par jour (n = 414) ou ATRIPLA (n = 419) 1 fois par jour. La non-infériorité de TIVICAY + KIVEXA par rapport à ATRIPLA a été démontrée dans la population PP et dans la population ITT-E : 90 % versus 81 % ; différence de +8,7 % ; IC_{95%} [3,9 ; 13,4] (ITT-E : 88 % versus 81 % ; + 7,4 % [2,5 ; 12,3]). La supériorité de TIVICAY sur ATRIPLA (analyse prévue au protocole) a été démontrée.

Cependant, il est à noter qu'ATRIPLA n'a pas d'AMM en Europe dans le traitement de l'infection du VIH-1 chez le sujet naïf. Son AMM européenne est restreinte aux sujets « adultes contrôlés virologiquement (avec une charge virale < 50 copies/mL) par une association d'antirétroviraux en cours depuis plus de trois mois ». Aussi, cette étude ne peut être considérée comme transposable à la pratique.

Dans l'étude **SPRING-2**, les patients ont reçu, en double aveugle, TIVICAY (n = 411) une fois par jour ou ISENTRESS (n = 411) deux fois par jour en association à deux inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidique de la transcriptase inverse (TRUVADA ou KIVEXA). Dans l'étude **FLAMINGO** les patients ont reçu, en ouvert, TIVICAY (n = 242) une fois par jour ou PREZISTA/r (n = 242) une fois par jour en association à TRUVADA ou KIVEXA.

Sur la réponse virologique à 48 semaines dans la population PP et dans la population ITT-E, la non-infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA/r a été démontrée :

- TIVICAY versus ISENTRESS : 90 % versus 88 % ; différence de + 1,6 % ; IC_{95%} [-2,7 ; 5,9] (ITT-E : 88 % versus 85 % ; +2,5 % IC_{95%} [-2,2 ; 7,1]) ;
- TIVICAY versus PREZISTA/r : 91 % versus 84 % ; différence de +7,4 IC_{95%} [1,4 ; 13,3] (ITT-E : 90 % versus 83 % ; +7,1 % [0,9 ; 13,2]).

La supériorité de TIVICAY sur ISENTRESS (analyse prévue au protocole) n'a pas été démontrée dans l'étude SPRING-2.

La supériorité de TIVICAY sur PREZISTA/r (analyse prévue au protocole) a été démontrée dans l'étude FLAMINGO (borne inférieure de l'IC_{95%} > 0). Cependant, cette supériorité est à interpréter avec précaution compte-tenu du caractère ouvert de l'étude.

Dans les deux études FLAMINGO et SPRING-2, l'analyse en sous-groupes a confirmé la non-infériorité de TIVICAY par rapport à ISENTRESS et PREZISTA quel que soit le traitement associé (TRUVADA ou KIVEXA) et la charge virale à l'inclusion.

Au total, chez les patients naïfs de traitement antirétroviral et en association à deux INTI (KIVEXA ou TRUVADA), TIVICAY (dolutégravir) est non-inférieur à ISENTRESS (raltégravir) et à PREZISTA/r (darunavir/ritonavir) en termes de réponse virologique à 48 semaines de traitement.

Chez les patients prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :

L'efficacité de TRIUMEQ a été extrapolée à partir des données d'efficacité déjà connues pour ses composants (TIVICAY et KIVEXA) car aucune donnée clinique n'est disponible pour son association (libre ou fixe) dans cette population. Etant donné que la posologie recommandée de dolutégravir est de 50 mg deux fois par jour chez les patients présentant une résistance à la classe des inhibiteurs d'intégrase, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).

Résistance

En termes de résistance, les résultats des études *in vitro* et des études cliniques avec TIVICAY montrent que la barrière génétique à la résistance du dolutégravir est plus élevée que celle du raltégravir et de l'éfavirenz.

Parmi les patients en échec virologique et inclus dans l'analyse de la résistance :

- à 96 semaines, aucun patient (0/22) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 5/29 (soit 17 %) dans le groupe ISENTRESS (SPRING-2) ;
- à 96 semaines, aucun patient (0/25) n'a développé au moins une mutation de résistance dans le groupe TIVICAY versus 7/25 (soit 28 %) dans le groupe ATRIPLA (SINGLE) ; à 144 semaines aucune nouvelle mutation de résistance n'a été observée ;
- à 48 semaines, aucun patient (0/2 dans chaque groupe) n'a développé au moins une mutation de résistance dans les groupes TIVICAY et PREZISTA/r (FLAMINGO). Le profil de résistance de l'abacavir et la lamivudine sont bien connus et ne sont pas susceptibles de changer lors de leur association avec le dolutégravir. »

3.2.2 Données chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 40 kg : rappel des conclusions de la Commission (avis du 10 mai 2023)

« L'extension d'indication de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 50 mg/600 mg/300 mg, comprimé pelliculé, chez les enfants pesant de 25 kg à moins de 40 kg, ainsi que l'inscription d'une nouvelle forme pédiatrique, TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 25 kg, sont fondées sur une étude de phase I/II non comparative (étude IMPAACT 2019) dont la population était composée de trois cohortes en fonction du poids : la cohorte 1 ayant inclus 15 enfants pesant de ≥ 14 à < 20 kg, la cohorte 2 ayant inclus 10 enfants pesant de ≥ 20 à < 25 kg et la cohorte 3 ayant inclus 11 enfants pesant de ≥ 25 kg. L'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine. Le critère de jugement principal de la pharmacocinétique comprenait les mesures des paramètres suivants : la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24h (ASC_{0-24h}), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la concentration plasmatique à 24h (C_{24h}). Les critères secondaires comprenaient notamment l'efficacité immuno-virologique (réponses virologique et immunologiques aux semaines 24 et 48), la sécurité et la tolérance (tous les EI survenus jusqu'à la semaine 48), l'acceptabilité et palatabilité du traitement à l'étude déclarée par les aidants à la semaine 48 et les mutations de résistance aux ARV (génotypiques et phénotypiques) au moment de l'échec virologique.

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

Au total, l'analyse pharmacocinétique de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conformes aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Le nombre d'enfants exposés à l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine au cours de l'étude clinique est très limité. A ce jour, les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique (données exploratoires) suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire entre l'adulte et l'enfant. »

3.2.3 Données chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg : étude IMPAACT 2019

L'extension d'indication pédiatrique de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg est fondée sur l'analyse des résultats de l'étude IMPAACT 2019, de phase I/II, multicentrique et non comparative.

Le critère de jugement principal était la mesure des paramètres pharmacocinétiques suivants : mesure de la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24h (ASC_{0-24h}), de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et de la concentration plasmatique à 24h (C_{24h}) pour l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine (TRIUMEQ) collectées à la semaine 1. A noter que les objectifs pour la C_{24h} sont disponibles uniquement pour le dolutégravir.

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 48) ;
- la palatabilité et l'acceptabilité du traitement à l'étude déclarée par le parent/tuteur aux semaines 4, 12, 24 et 48 ;
- les mutations de résistance aux ARV (génotypiques et phénotypiques) au moment de l'échec virologique chez les enfants présentant un échec virologique sous traitement par dolutégravir/abacavir/lamivudine en comprimé pelliculé ou dispersibles.

La durée moyenne d'exposition au traitement antérieur était d'environ 50 semaines, quelle que soit la catégorie de poids.

→ Cohorte 1 (poids de ≥ 6 à < 10 kg)

Un total de 9 patients (5 filles et 4 garçons) ayant un poids corporel compris entre 8 et 10 kg a été inclus avec un âge médian de 1,3 ans (min-max : 0,98 – 2,02) et un poids médian de 9,2 kg (min-max : 8,15 – 9,58). Les patients étaient tous infectés par le VIH-1 et majoritairement (6/9 patients) traités par un schéma comprenant un inhibiteur de protéase (IP) et un inhibiteur d'intégrase (INI). Trois patients étaient naïfs de tout traitement antirétroviral.

Les patients de la cohorte 1 ont tous reçu la forme comprimé dispersible de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dosé à 5 mg/60 mg/30 mg, 3 fois par jour, soit une dose quotidienne de 15 mg/180 mg/90 mg.

L'analyse pharmacocinétique de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine (TRIUMEQ) aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conforme aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Les expositions ont été comparées aux données collectées chez l'adulte et n'ont pas révélé de différence cliniquement pertinente.

Tableau 2. Pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine à l'état d'équilibre après administration de TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH pesant de 6 kg à moins de 10 kg

Paramètres	Dolutégravir† [Valeur cible]	Abacavir† [Valeur cible]	Lamivudine† [Valeur cible]
ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	75,9 (34) [35,1 – 134]	17,7 (34) [6,3 – 50,4]	10,7 (46) [6,3 – 26,5]
C _{max} (µg/mL)	7,40 (28) [-]*	7,30 (20) [-]*	2,29 (40) [-]*
C ₂₄ (µg/mL)	0,91 (68) [0,67 – 2,97]	0,003 (128) [-]*	0,055 (39) [-]*

* : valeur non disponible, selon le rapport d'étude clinique

→ Cohorte 2 (poids de ≥ 10 à < 14 kg)

Un total de 12 patients (5 filles et 7 garçons) ayant un poids corporel compris entre 10 et 13 kg a été inclus avec un âge médian de 3,5 ans (min-max : 1,51 – 4,51) et un poids médian de 12,9 kg (min-max : 10,26 – 13,80). Les patients étaient tous infectés par le VIH-1 et majoritairement (10/12 patients) traités par un schéma comprenant un IP et un INI. Deux patients étaient prétraités par un schéma comprenant un INTI et un INI.

Les patients de la cohorte 2 ont tous reçu la forme comprimé dispersible de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dosé à 5 mg/60 mg/30 mg, 4 fois par jour, soit une dose quotidienne de 20 mg/240 mg/120 mg.

L'analyse pharmacocinétique de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine (TRIUMEQ) aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conforme aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Les expositions ont été comparées aux données collectées chez l'adulte et n'ont pas révélé de différence cliniquement pertinente.

Tableau 3. Pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine à l'état d'équilibre après administration de TRIUMEQ 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH pesant de 10 kg à moins de 14 kg

Paramètres	Dolutégravir† [Valeur cible]	Abacavir† [Valeur cible]	Lamivudine† [Valeur cible]
ASC ₀₋₂₄ (µg•h/mL)	91,0 (36) [35,1 – 134]	19,8 (51) [6,3 – 50,4]	14,2 (24) [6,3 – 26,5]
C _{max} (µg/mL)	8,85 (21) [-]*	8,36 (44) [-]*	3,55 (19) [-]*
C ₂₄ (µg/mL)	1,22 (77) [0,67 – 2,97]	0,005 (127) [-]*	0,046 (48) [-]*

* : valeur non disponible, selon le rapport d'étude clinique

Au total, selon le RCP en vigueur : « Des données pharmacocinétiques sont disponibles pour l'abacavir et la lamivudine chez les enfants et les adolescents recevant les doses recommandées des formulations en solution buvable et en comprimé. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés chez l'adulte. Chez les enfants et les adolescents pesant de 6 kg à moins de 14 kg, les expositions attendues (ASC_{0-24h}) aux doses recommandées d'abacavir et de lamivudine avec les comprimés dispersibles de TRIUMEQ se situent dans la plage d'exposition attendue des composants individuels, d'après la simulation et la modélisation pharmacocinétique de population. »

Efficacité

Réponses virologiques aux semaines 24 et 48 (population traitée)

Après 24 semaines de traitement, 77,8 % (7/9) des patients de la cohorte 1 (poids corporel ≥ 6 et < 10 kg) et 91,7 % (7/9) des patients de la cohorte 2 (poids corporel ≥ 10 et < 14 kg) sont restés virologiquement contrôlés (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) d'après l'analyse « snapshot » établie par la FDA. Après 48 semaines de traitement, les proportions de patients sous contrôle virologique (ARN du VIH-1 < 50 copies/mL) ont été de :

- 77,8 % (13/15) dans la cohorte 1 (poids corporel ≥ 6 et < 10 kg),
- 66,7 % (8/12) dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 10 et < 14 kg).

Réponses immunologiques aux semaines 24 et 48 (population traitée)

La réponse immunologique à 24 semaines (variation moyenne [IC_{95%}] du nombre de lymphocytes T CD4 + par rapport à l'inclusion) a été de :

- -312,0 [-813,0 ; 48,5] dans la cohorte 1 (poids corporel ≥ 6 et < 10 kg),
- -202,0 [-378,0 ; -39,0] dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 10 et < 14 kg).

La réponse immunologique à 48 semaines (variation moyenne [IC_{95%}] du nombre de lymphocytes T CD4 + par rapport à l'inclusion) a été de :

- -245,5 [-1326,5 ; 66,0] dans la cohorte 1 (poids corporel ≥ 6 et < 10 kg),
- -306,5 [-523,0 ; 217,0] dans la cohorte 2 (poids corporel ≥ 10 et < 14 kg).

Résultats du génotype et du phénotype

Le test de résistance du VIH-1 (génotype et/ou phénotype) n'était pas un prérequis pour l'inclusion dans l'étude. L'étude a enregistré toute présence connue de M184V à partir de tests antérieurs.

Les patients ayant des mutations de résistance M184V antérieures connues ont eu des visites de suivi supplémentaires jusqu'à la semaine 24 afin de permettre un suivi virologique plus étroit. Quatre patients ayant déjà reçu un traitement antirétroviral avaient une mutation de résistance M184V documentée avant le début de l'étude. Ces 4 patients ont eu une charge virale indétectable (< 50 copies/mL) à la semaine 24 et à la semaine 48.

Echec virologique confirmé

Les patients en échec virologique confirmé ont été définis dans l'étude comme ceux ayant obtenu deux mesures consécutives de la charge virale ARN VIH-1 plasmatique ≥ 200 copies/mL. Pour les patients naïfs de traitement, les deux mesures consécutives devaient provenir d'échantillons prélevés à la semaine 24 de l'étude ou après. Pour les patients non naïfs de traitement, les deux mesures consécutives devaient provenir d'échantillons prélevés à n'importe quel moment après l'inclusion.

Un patient de la cohorte 1 était en échec virologique suspecté à la semaine 24, confirmé 3 semaines plus tard. A l'inclusion, ce patient possédait une mutation L74I entraînant une résistance à certains ARV. En restant dans l'étude, à la semaine 48, la charge virale ARN VIH-1 est descendue à 76 copies/mL. Aucune donnée phénotypique ou génotypique n'a pu être obtenue au moment de l'échec virologique confirmé.

Acceptabilité de TRIUMEQ sous forme de comprimés dispersibles d'après les aidants (semaine 48)

L'acceptabilité a été mesurée à la semaine 4, 12, 24 et 48, par la satisfaction vis-à-vis du nombre de comprimés dispersibles, la quantité d'eau à utiliser et la quantité de médicament liquide à avaler. Pour chacune de ces composantes, l'utilisation des comprimés dispersibles a été jugée majoritairement acceptable à la semaine 48.

Palatabilité pour les comprimés dispersibles d'après les aidants (semaine 48)

A la semaine 48 :

- Dans la catégorie des enfants pesant entre 10 et 14 kg, 36,4 % des aidants ont déclaré que l'enfant avait pris le médicament facilement par lui-même, tandis que 45,5 % des enfants ont nécessité une aide mais sans être forcés. Tous les aidants ont déclaré que la palatabilité de DTG/ABC/3TC était très bonne, bonne ou moyenne d'après l'expression faciale du patient lorsqu'il prenait le médicament.
- Parmi les enfants ayant un poids corporel compris entre 6 et 10 kg, tous les aidants ont indiqué que le patient prenait TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible avec de l'aide mais sans être forcés. Aucun aidant n'a signalé une mauvaise expression faciale du patient lors de la prise du médicament.

Ces résultats sont considérés comme reflétant la palatabilité de DTG/ABC/3TC puisque la plupart des enfants (36/46 [78,3 %]) qui ont commencé à prendre des comprimés dispersibles sont restés sous comprimé dispersible pendant toute l'étude.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans le protocole de l'étude IMPAACT.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 Données chez l'adulte et l'adolescent : rappel des conclusions de la Commission (avis du 17 décembre 2014)

« Les données cliniques de tolérance disponibles avec TRIUMEQ sont limitées.

Les études de phase III du programme de développement clinique de TIVICAY chez le patient naïf de traitement antirétroviral ont montré un profil de tolérance favorable de l'association libre TIVICAY + KIVEXA. Pour les deux études SPRING-2 et FLAMINGO, les données de tolérance observées dans les sous-groupes de patients ayant reçu l'association libre TIVICAY + KIVEXA sont comparables à celles observées dans l'analyse principale de chaque étude.

Globalement, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$), liés à l'association libre TIVICAY + KIVEXA, ont été : nausées (11 %), insomnies (7 %), céphalées et sensations vertigineuses (6 % chacun), diarrhées et fatigue (5 % chacun).

La fréquence des événements indésirables graves liés au traitement était très faible pour l'association libre ($\leq 1\%$) ainsi que pour ses comparateurs.

D'après le RCP, « Les effets indésirables observés avec l'association dolutégravir + abacavir/lamivudine dans une analyse des données poolées issues des études cliniques de phase IIb à IIIb ont été généralement cohérents avec les profils d'effets indésirables observés avec chaque composant

individuel (dolutégravir, abacavir et lamivudine). Quel qu'il soit l'effet indésirable observé, aucune différence n'a été observée entre la forme combinée et les composants individuels en termes de sévérité. »

3.3.1.2 Données chez les enfants pesant de 14 kg à moins de 40 kg : rappel des conclusions de la Commission (avis du 10 mai 2023)

Dans cette étude un des objectifs a été d'évaluer le profil de tolérance à 48 semaines de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dans ses formes comprimés pelliculés et comprimés dispersibles.

Tableau 4. Résumé des EI jusqu'à la semaine 48 selon la catégorie de poids à l'inclusion (Population traitée)

	≥14 à <20 kg (N=15) n (%)	≥20 à <25 kg (N=10) n (%)	≥25 kg (N=11) n (%)
Investigations	13 (86,7)	10 (100,0)	9 (81,8)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	5 (33,3)	1 (10,0)	4 (36,4)
Infections et infestations	6 (40,0)	3 (30,0)	2 (18,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	4 (26,7)	0	0
Troubles du système sanguin et lymphatique	3 (20,0)	0	3 (27,3)
Troubles gastro-intestinaux	2 (13,3)	2 (20,0)	0
Troubles généraux et conditions du site d'administration	2 (13,3)	1 (10,0)	0
Troubles du système nerveux	3 (20,0)	2 (20,0)	1 (9,1)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	1 (6,7)	0	1 (9,1)
Troubles hépatobiliaires	0	1 (10,0)	1 (9,1)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	0	0	1 (9,1)
Troubles cardiaques	0	1 (10,0)	0
Troubles oculaires	0	1 (10,0)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (6,7)	0	0
Troubles psychiatriques	0	1 (10,0)	0
Troubles rénaux et urinaires	1 (6,7)	0	0

3.3.1.3 Données chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg : étude IMPAACT 2019

Dans cette étude un des objectifs a été d'évaluer le profil de tolérance à 48 semaines de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dans sa forme comprimé dispersible :

Tableau 5. Résumé des EI jusqu'à la semaine 48 par SOC, selon la catégorie de poids à l'inclusion (Population traitée)

	≥6 à <10 kg (N=9) n (%)	≥10 à <14 kg (N=12) n (%)
Investigations	7 (77,8)	9 (75,0)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	6 (66,7)	7 (58,3)
Infections et infestations	3 (33,3)	7 (58,3)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	5 (55,6)	2 (16,7)

Troubles du système sanguin et lymphatique	3 (33,3)	1 (8,3)
Troubles gastro-intestinaux	3 (33,3)	1 (8,3)
Troubles généraux et conditions du site d'administration	2 (22,2)	3 (25,0)
Troubles du système nerveux	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	2 (22,2)	1 (8,3)
Troubles hépatobiliaires	0	0
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	1 (11,1)	0
Troubles cardiaques	0	0
Troubles oculaires	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	0	0
Troubles psychiatriques	0	0
Troubles rénaux et urinaires	0	0

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

Le résumé des risques du Plan de gestion des Risques (PGR) de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) a été actualisé (version 22.1 du 27 mai 2024) et est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risque important identifié	ABC : Réactions d'hypersensibilité
Risque important potentiel	Anomalies de fermeture du tube neural
Information manquante	Utilisation pendant la grossesse/ l'allaitement

3.3.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni un PSUR (*Periodic Safety Update Report*) couvrant la période du 17 janvier 2021 au 16 janvier 2023. Durant cette période, l'exposition cumulée à TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) a été estimée à 1 334 342 patients. Aucune mise à jour importante relative à la tolérance n'a été rapportée. À noter que les données rapportées dans ce rapport sont celles survenues chez les adultes, elles n'ont pas été collectées chez les enfants.

3.3.4 Données issues du RCP

« Population Pédiatrique

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de TRIUMEQ dans la population pédiatrique. Chaque composant de TRIUMEQ a été étudié individuellement chez les nourrissons, les enfants et les adolescents.

Sur la base des données disponibles chez les nourrissons, les enfants et les adolescents traités avec du dolutégravir en association avec d'autres antirétroviraux, il n'y a pas eu d'autres problèmes de sécurité identifiés que ceux observés dans la population adulte.

Les formulations individuelles de l'abacavir et de la lamivudine ont été étudiées séparément et en association, associé à un traitement antirétroviral, chez des patients pédiatriques infectés par le VIH, naïfs de tout traitement antirétroviral, et préalablement traités par des antirétroviraux (les données disponibles sur l'utilisation de l'abacavir et de la lamivudine chez le nourrisson de moins de trois mois

sont limitées). Aucun type d'effet indésirable supplémentaire n'a été observé par rapport à ceux observés dans la population adulte. »

3.4 Données d'utilisation

À titre indicatif, les données de vente GERS (ville et hôpital) de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) indiqué dans la population adulte, adolescent et enfant sont présentées ci-dessous :

Tableau 6. Données de vente GERS – Ville et hôpital (unités vendues) de 2020 à 2023 de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) (comprimés pelliculés 50 mg/600 mg/300 mg et comprimés dispersibles 5 mg/60 mg/30 mg)

	2020	2021	2022	2023
UCD en ville	173 080	154 045	140 875	133 289 (dont 14 UCD de comprimés dispersibles 5 mg/60 mg/30 mg)
UCD en hôpital	948 630	802 860	599 460	528 000 (dont 450 UCD de comprimés dispersibles 5 mg/60 mg/30 mg)

3.5 Modification du parcours de soins

La présentation de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible est susceptible d'améliorer la commodité d'emploi des enfants infectés par le VIH-1 et pesant de 6 kg à moins de 14 kg.

3.6 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

L'extension d'indication de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg, est fondée sur une étude de phase I/II non comparative (étude IMPAACT 2019) dont la population était incluse dans deux cohortes en fonction du poids : la cohorte 1 ayant inclus 9 enfants pesant de ≥ 6 à < 10 kg et la cohorte 2 ayant inclus 12 enfants pesant de ≥ 10 à < 14 kg.

Dans cette population, l'âge médian des patients était de 1,4 ans dans la cohorte 1 et de 3,6 ans pour la cohorte 2. Au total, 18 patients avaient déjà reçu un traitement antirétroviral antérieur à l'étude, composé d'une association d'IP et INTI pour la plupart des patients. Trois patients étaient naïfs de traitement dans la catégorie de poids 6 à 10 kg. La durée médiane d'exposition était de 47 semaines dans la cohorte 1 et 48 semaines dans la cohorte 2.

L'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique, l'efficacité et la tolérance de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine. Le critère de jugement principal de la pharmacocinétique comprenait les mesures des paramètres suivants : la moyenne géométrique de l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps de 0 à 24h (ASC_{0-24h}), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et la concentration plasmatique à 24h (C_{24h}). Les critères secondaires comprenaient notamment l'efficacité immuno-virologique (réponses virologique et immunologiques aux semaines 24 et 48), la sécurité et la tolérance (tous les EI survenus jusqu'à la semaine 48), l'acceptabilité et palatabilité du traitement à

l'étude déclarée par les aidants à la semaine 48 et les mutations de résistance aux ARV (génotypiques et phénotypiques) au moment de l'échec virologique.

Conformément aux recommandations européennes sur le développement clinique des médicaments destinés au traitement du VIH⁷, aucune étude d'efficacité n'est requise chez les enfants car l'efficacité peut être extrapolée à partir des données d'efficacité de l'adulte à condition que l'exposition soit similaire dans ce groupe d'âge pédiatrique.

Au total, l'analyse pharmacocinétique de l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine aux schémas posologiques de l'AMM a montré une exposition plasmatique conformes aux valeurs cibles (ASC_{0-24h} ; C_{24h}) et similaire à celle de l'adulte infecté par le VIH. Le nombre d'enfants exposés à l'association dolutégravir/abacavir/lamivudine au cours de l'étude clinique est très limité. A ce jour, les résultats d'efficacité recueillis dans l'étude de pharmacocinétique (données exploratoires) suggèrent un profil d'efficacité et de tolérance similaire entre l'adulte et l'enfant.

Compte tenu des données disponibles très limitées reposant sur l'extrapolation des résultats observés précédemment chez l'adulte et l'adolescent, et dans le cadre de l'amélioration de la prise en charge globale de ces patients, il n'est pas attendu d'impact de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) en termes de réduction de la morbi-mortalité et/ou d'amélioration de la qualité de vie par rapport aux options thérapeutiques actuelles de première ligne (INI [dolutégravir, raltégravir, elvitégravir, bictégravir], IP/r [darunavir/ritonavir], ou INNTI [rilpivirine]) disponibles chez l'enfant âgé d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg.

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 2018^{Erreur ! Signet non défini.}) 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. Le choix du traitement initial chez l'enfant selon les recommandations européennes (EACS 2023⁶), américaines (AIDS 2024)¹¹ et OMS daté de 2021¹², est décrit dans le tableau suivant :

¹¹ Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. June 2024. Disponible sur : [What's New in the Pediatric Guidelines | NIH \(hiv.gov\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

¹² Recommandation de l'OMS. Disponible sur : [Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach \(who.int\)](#) [Consulté le 19/08/2024].

Tableau 7. 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)		
	3 ^{ème} agent	DTG			BIC DTG	
	Alternatives					
	Association d'INTI	ZDV + 3TC TDF + 3TC	TDF + (3TC ou FTC) ZDV + (3TC ou FTC)	TDF + (3TC ou FTC)		
3 ^{ème} 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)	

Place de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) dans la stratégie thérapeutique

La Commission considère que la trithérapie abacavir/lamivudine (KIVEXA) + dolutégravir (TIVICAY) fait partie des options thérapeutiques préférentielles recommandées dans la prise en charge des patients infectés par le VIH. La spécialité TRIUMEQ (association fixe abacavir/lamivudine + dolutégravir), au même titre que chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant pesant 14 kg et plus, permet donc une simplification thérapeutique lorsque la prescription de cette trithérapie est envisagée chez l'enfant âgé d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg, naïf ou prétraité dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI et aux deux INTI (abacavir et lamivudine) de l'association fixe.

Conformément à l'AMM, les spécialités contenant de l'abacavir ne doivent être utilisées que chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701.

Etant donné que les données sont insuffisantes pour recommander une dose de dolutégravir chez les enfants et les adolescents présentant une résistance à la classe des INI, l'utilisation de TRIUMEQ n'est pas recommandée chez ces patients (Cf. RCP).

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) sont les traitements listés dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

5.3 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- La spécialité TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg.
- Sur la base de l'extrapolation des données d'efficacité observées chez l'adulte, le rapport efficacité/effets indésirables est important chez les patients non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux INI et aux INTI.
- Il existe des alternatives médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de première 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 chez l'adulte et l'adolescent montrant un profil d'efficacité et de tolérance relativement satisfaisants,
- du fait que TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine), 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 à l'association non fixe d'abacavir (ZIAGEN), de lamivudine (EPIVIR) et de dolutégravir (TIVICAY),
- de l'absence d'impact attendu sur l'organisation des soins,

TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 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 TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, est important uniquement dans le traitement des enfants âgés d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg infectés par le VIH-1 non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, 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 âgés d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg infectés par le VIH-1 non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse 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

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 de phase I/II) chez l'enfant pesant de 6 kg à moins de 14 kg infecté par le VIH, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance comparable à celui décrit chez l'adulte et l'adolescent,
- de sa bonne tolérance, de sa bonne palatabilité et de sa facilité d'administration (une prise sans contrainte alimentaire),

la Commission considère que TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) 5 mg/60 mg/30 mg, comprimé dispersible, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe chez les enfants âgés d'au moins 3 mois pesant de 6 kg à moins de 14 kg infectés par le VIH-1 non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase et aux inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse.

5.5 Population cible

La population cible de TRIUMEQ (dolutégravir/abacavir/lamivudine) correspond aux enfants pesant de 6 kg à moins de 14 kg infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) dépourvue de toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse (INTI).

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 pesant de 6 kg à moins de 14 kg.

Cette population est vraisemblablement très restreinte (inférieure à 100 patients) compte tenu du pourcentage assez faible de patients concernés (enfants âgés d'au moins 3 mois et pesant de 6 kg à moins de 14 kg, infectés par le virus VIH-1, non porteurs de l'allèle HLA-B*5701 et sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à l'une des classes des antirétroviraux représentées dans l'association fixe dolutégravir/abacavir/lamivudine, à savoir les inhibiteurs d'intégrase et les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse).

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnement

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

→ Autres demandes

La commission regrette que l'AMM limite l'indication aux enfants pesant au moins 6 kg, ce qui exclut les enfants de 3 mois pesant moins de 6 kg, et peut être source de confusion par rapport à prise séparée des deux INTI (abacavir/lamivudine) et du dolutégravir disposant d'une AMM à partir de 4 semaines et au moins 3 kg.