

# Dolutégravir 10 mg pédiatrique comprimés dispersibles sécables

---

## *Mémoire sur la mise en application*

*Juillet 2021*



## Acronymes

|                      |   |
|----------------------|---|
| <b>1L</b>            | Première ligne  |
| <b>2L</b>            | Deuxième ligne  |
| <b>3L</b>            | Troisième ligne   |
| <b>3TC</b>           | Lamivudine  |
| <b>4 en 1</b>        | Abacavir/lamivudine/lopinavir/ritonavir                               |
| <b>ABC</b>           | Abacavir  |
| <b>GTAA</b>          | Groupe de travail sur les approvisionnements en ARV                   |
| <b>TAR</b>           | Traitement antirétroviral   |
| <b>ARV</b>           | Antirétroviral  |
| <b>AZT</b>           | Zidovudine  |
| <b>EVVIH</b>         | Enfants vivants avec le VIH   |
| <b>DRV/r</b>         | Darunavir/ritonavir   |
| <b>CD</b>            | Comprimé dispersible  |
| <b>DTG</b>           | Dolutégravir  |
| <b>EFV</b>           | Éfavirenz   |
| <b>CP</b>            | Comprimé pelliculé  |
| <b>CDF</b>           | Combinaison à dose fixe   |
| <b>Fonds mondial</b> | Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme |
| <b>ITBI</b>          | Inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase                        |
| <b>LPV/r</b>         | Lopinavir/ritonavir   |
| <b>INNTI</b>         | Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse            |
| <b>INTI</b>          | Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse                |
| <b>NVP</b>           | Névirapine  |
| <b>pDTG</b>          | Comprimés DTG 10 mg pédiatrique dispersibles sécables                 |
| <b>PEPFAR</b>        | President's Emergency Plan for AIDS Relief                            |
| <b>IP</b>            | Inhibiteur de protéase  |
| <b>PC</b>            | Pharmacocinétique   |
| <b>PPPA</b>          | Par personne et par an  |
| <b>RAL</b>           | Raltégravir   |
| <b>RIF</b>           | Rifampicine   |
| <b>SRA</b>           | Autorité stricte de réglementation des médicaments                    |
| <b>TB</b>            | Tuberculose   |
| <b>TLD</b>           | Ténofovir/lamivudine/dolutégravir                                     |
| <b>US FDA</b>        | Food and Drug Administration des États-Unis                           |
| <b>OMS</b>           | Organisation mondiale de la Santé                                     |

Pour toute question relative aux comprimés de DTG 10 mg pédiatrique dispersibles sécables, veuillez-vous adresser à Shaun McGovern ([shaun.mcgovern@clintonhealthaccess.org](mailto:shaun.mcgovern@clintonhealthaccess.org)).

# Sommaire

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| Résumé .....                      | 3  |
| Contexte.....                     | 4  |
| Avantages cliniques du pDTG.....  | 5  |
| Alternatives.....                 | 7  |
| Transition .....                  | 8  |
| Questions fréquemment posées..... | 10 |

## Résumé

La CHAI a élaboré le présent mémorandum pour présenter des informations aux programmes nationaux de lutte contre le VIH qui envisagent d'utiliser des comprimés dispersibles sécables de dolutégravir (DTG) 10 mg pédiatrique (pDTG), une nouvelle formulation générique du DTG recommandée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en tant que traitement antirétroviral (TAR) de première ligne (1L) de choix pour les enfants vivants avec le VIH (EVVIH) d'au moins 4 semaines et pesant entre 3 à 20 kg.

Le pDTG constitue également une formulation optimale pour le DTG utilisé en deuxième ligne (2L) chez les plus jeunes EVVIH en cas d'échec confirmé d'un traitement 1L basé sur un schéma thérapeutique n'incluant pas le DTG (par exemple un traitement à base de le lopinavir/ritonavir (LPV/r), névirapine (NVP), ou d'éfavirenz (EFV)).

## Messages clés

- ◆ L'OMS recommande d'utiliser le DTG en tant que traitement 1L de choix pour tous les adultes, adolescents et enfants de plus de 4 semaines.
- ◆ Une nouvelle formulation de DTG 10 mg en comprimé dispersible sécable a été approuvée par l'autorité stricte de régulation des médicaments (SRA) et devrait être disponible à partir du deuxième trimestre 2021 dans les pays.
- ◆ Cette nouvelle formulation permettra aux enfants d'avoir accès au DTG, à condition qu'ils pèsent au moins 3 kg et au maximum 20 kg, et d'appliquer le schéma thérapeutique 1L de choix par l'OMS à tous les EVVIH.
- ◆ Pour les enfants pesant 20 kg ou plus, le comprimé pelliculé (CP) monothérapie de DTG 50 mg est recommandé en association avec l'ABC + 3TC. Pour les enfants dont le poids est de 30 kg ou plus, une combinaison à dose fixe (CDF) de TLD est recommandée.
- ◆ La transition vers le DTG pédiatrique pour enfant permettra d'harmoniser les traitements pour les enfants et les adultes, de simplifier les plans d'ordonnancement et d'approvisionnement, et de diminuer les coûts des traitements pour les enfants tout en leur offrant le meilleur traitement disponible afin d'améliorer le déroulement et les résultats du traitement.

## Contexte

L'optimisation antirétrovirale (ARV) est d'une importance capitale pour tous les pays ayant l'ambition d'atteindre les objectifs de la stratégie accélérée Fast-Track 2030 visant à faire en sorte que 95 % des nourrissons et enfants puissent avoir accès à un traitement qui procure les meilleurs résultats. Si des progrès ont été réalisés avec près d'un million d'EVVIH suivent désormais un TAR, l'objectif de suppression de la charge virale à hauteur de 95 % ne pourra pas être atteint si les patients n'ont pas accès à un traitement plus efficace avec des formulations adaptées à leur âge.

Depuis 2013, l'OMS recommandait des schémas thérapeutiques à base de LPV/r pour tous les EVVIH de moins de 3 ans ; cependant, la disponibilité limitée d'une formulation adaptée à cette tranche d'âge a été un obstacle à leur utilisation. Les directives 2018 de l'OMS en matière de traitement antirétroviral et la note d'orientation politique consécutive de l'OMS de juillet 2020 recommandent désormais l'utilisation de schémas thérapeutiques à base de DTG comme traitement 1L de choix pour tous les enfants de 4 semaines et plus<sup>1</sup>. Les essais cliniques réalisés chez les adultes ont révélé que le DTG, lorsqu'il est utilisé en 1L et en 2L, permettait d'atteindre des taux de suppression de la charge virale supérieurs à ceux obtenus avec les inhibiteurs de protéase (IP). La disponibilité d'une formulation dispersible permet désormais aux jeunes enfants d'avoir accès à ce médicament puissant sous une formulation qui facilite sa prise. Le pDTG est mieux toléré que le LPV/r, offre une meilleure barrière génétique à la résistance (ce qui constitue un avantage distinct par rapport aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)) et ne nécessite qu'une seule prise quotidienne (le LPV/r et la NVP exigent deux prises par jour). Le comprimé dispersible de pDTG est également plus agréable à avaler lorsqu'il est dispersé dans de l'eau avec à son parfum crémeux à la fraise, tandis que les formulations de LPV/r, que l'on trouve essentiellement sous forme de sirop et dans une moindre mesure sous forme de petites pilules ou de granules, ont un goût amer.

**Tableau 1** : Schémas thérapeutiques 1L de choix pour les enfants, OMS 2020

| Population                          | Schéma thérapeutique 1L privilégié | Schéma thérapeutique 1L alternatif                     |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|
| Enfants<br>(> 4 semaines et ≥ 3 kg) | ABC + 3TC + DTG                    | ABC + 3TC + (LPV/r ou RAL)<br>TAF + (3TC ou FTC) + DTG |
| Nouveau-nés                         | AZT + 3TC + RAL                    | AZT + 3TC + NVP  |

La publication de cette nouvelle recommandation a coïncidé avec le dépôt par deux fabricants de médicaments génériques, Viatris (anciennement Mylan) et Macleods, d'une demande d'approbation réglementaire du pDTG auprès de la Food and Drug Administration des États-Unis (US FDA). Au 19 novembre 2020 (Viatris<sup>2</sup>) et au 16 mars 2021 (Macleods<sup>3</sup>) ont obtenu une approbation provisoire de l'autorité de régulation américaine (FDA). Compte tenu de l'approbation obtenue par Viatris et des recommandations actuelles, les procédures d'approvisionnement peuvent être initiées et les premiers pays à passer commande seraient susceptibles d'être livrés au début du deuxième trimestre 2021, tandis que les pays dépendant du Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme (le Fonds mondial), du PEPFAR ou de fonds nationaux pour l'achat d'ARV, pourraient être livrés après le deuxième trimestre 2021. Cette nouvelle formulation générique permet aux EVVIH d'au moins 4 semaines et de moins de 20 kg d'avoir enfin accès au DTG. La note d'orientation politique de 2020 de l'OMS fait pour la première fois état d'une posologie de DTG adaptée aux enfants pesant moins de 20 kg (voir le

<sup>1</sup> [Note d'orientation politique de l'OMS de juillet 2020](#)

<sup>2</sup> [Viatris DTG 10 mg Dispersible, noté Lettre d'approbation provisoire de la FDA américaine.](#)

<sup>3</sup> [Macleods DTG 10 mg Dispersible, noté Lettre d'approbation provisoire de la FDA américaine.](#)

Tableau 3). Si l'enfant pèse plus de 20 kg, une combinaison abacavir + lamivudine (ABC + 3TC) sera associée à un comprimé monothérapie de DTG 50 mg. S'il pèse plus de 30 kg, une combinaison à dose fixe (CDF) tenofovir/3TC/DTG (TLD) est recommandée.

**Tableau 2** : Formulations à base de DTG pour tous les enfants à partir de 4 semaines

| Poids            | Formulation recommandée par l'OMS  |
|------------------|--|
| < 20 kg          | Comprimé ABC/3TC (120/60 mg) dispersible bithérapie + <b>comprimé dispersible sécable de DTG 10 mg</b> |
| De 20 à 24,9 kg* | Comprimé ABC/3TC (120/60 mg) dispersible bithérapie + comprimé de DTG 50 mg monothérapie               |
| De 25 à 29,9 kg  | Comprimé ABC/3TC (600/300 mg) bithérapie + comprimé de DTG 50 mg monothérapie                          |
| ≥ 30 kg          | Combinaison à dose fixe TDF/3TC/DTG (300/300/50 mg)  |

\* Le changement de traitement pour le DTG 50 mg à partir de 20 kg ne doit être envisagé qu'à condition que l'enfant soit capable d'avaler des comprimés entiers.

**Tableau 3** : Posologie recommandée par l'OMS pour le comprimé dispersible sécable de DTG 10 mg

| Poids                     | Posologie quotidienne recommandée | Nombre de comprimés par jour |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------------------|
| de 3 kg à moins de 6 kg   | 5 mg en une fois par jour         | 0,5                          |
| de 6 kg à moins de 10 kg  | 15 mg en une fois par jour        | 1,5                          |
| de 10 kg à moins de 14 kg | 20 mg en une fois par jour        | 2                            |
| de 14 kg à moins de 20 kg | 25 mg en une fois par jour        | 2,5                          |

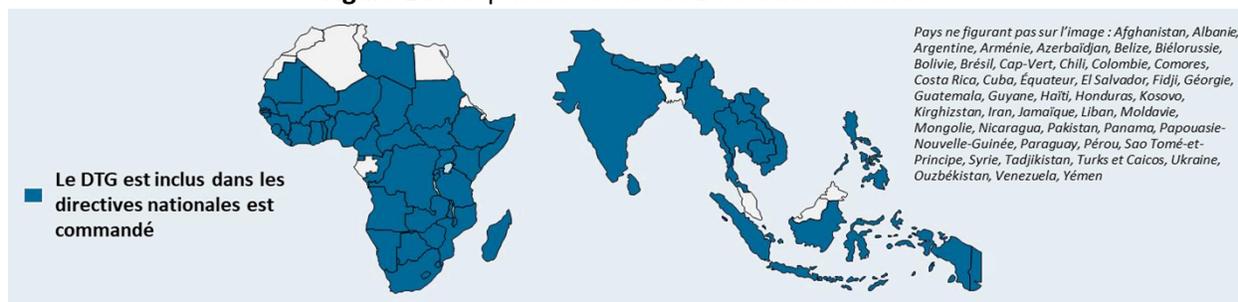
**Tableau 4** : Posologie recommandée par l'OMS pour le comprimé ABC/3TC 120/60 dispersible sécable

| Poids                     | Nombre de comprimés par jour |
|---------------------------|------------------------------|
| de 3 kg à moins de 6 kg   | 1                            |
| de 6 kg à moins de 10 kg  | 1,5                          |
| de 10 kg à moins de 14 kg | 2                            |
| de 14 kg à moins de 20 kg | 2,5                          |

## Avantages cliniques du pDTG

Concernant les adultes, les schémas thérapeutiques contenant des INNTI ont prévalu sur les TAR 1L dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires. Au cours des deux dernières années, de nombreux pays ont adopté le DTG – un inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) – sous la forme d'une CDF de TLD à raison d'une prise par jour pour le traitement en 1L des adultes (et des adolescents susceptibles d'en bénéficier). Cela offre aux programmes une importante possibilité d'améliorer les résultats cliniques, la qualité de vie des patients et l'observance thérapeutique, de limiter le passage à des traitements en 2L plus coûteux et moins bien tolérés, et d'accélérer les progrès nationaux vers les objectifs 95-95-95.

Figure 1 : Adoption et achat de DTG dans le monde<sup>4</sup>



Nous sommes actuellement à un tournant où les EVVIH peuvent enfin profiter des mêmes opportunités et avantages que ceux offerts aux adultes. L'accès au pDTG permettra d'harmoniser les schémas thérapeutiques pour les adultes et les enfants afin de simplifier les recommandations en matière de traitement, et de réduire le risque de posologie inappropriée et de rupture de stock

Plusieurs essais cliniques en phase 3 chez les adultes confirment que les résultats obtenus avec le DTG sont supérieurs ou égaux à ceux obtenus avec les INNTI, les IP et les autres ITBI dans presque tous les domaines pertinents mesurés. Les avantages attendus pour les enfants et les programmes sont notamment les suivants :

#### Effacité et utilisation

- Une efficacité démontrée avec une réponse virologique égale, et dans la plupart des cas supérieure, à celle obtenue avec les INNTI et les IP utilisés en comparaison (selon l'essai ODYSSEY chez les enfants).
- Une résistance accrue aux INNTI qui implique un abandon des schémas thérapeutiques à base d'EFV ou de NVP ; les patients n'ayant pas été préalablement exposés au DTG, presque tous seront porteurs d'un virus sensible au DTG.
- Le DTG offre une barrière génétique à la résistance élevée qui lui confère un avantage significatif sur les INNTI. Les enfants et adolescents qui ont des difficultés à respecter le traitement bénéficieront d'une « marge de tolérance » supplémentaire grâce au schéma thérapeutique à base de DTG.
- Le DTG est plus polyvalent puisqu'il peut être utilisé en deuxième et troisième ligne.
- La formulation dispersible du DTG permet même aux plus jeunes nourrissons de bénéficier d'un TAR optimal sans qu'une chaîne du froid ne soit requise et en évitant les inconvénients d'un sirop.

**Remarque :** Des précautions doivent malgré tout être prises dans certaines situations (par exemple, en cas d'utilisation concomitante avec d'autres médicaments, tels que la rifampicine (RIF) contre la tuberculose (TB) ou des anticonvulsifs). Consultez la section FAQ pour plus de détails.

#### Tolérance

- Le DTG présente moins d'effets secondaires et est mieux toléré que le LPV/r qui est susceptible de provoquer des diarrhées, de l'hyperlipidémie ainsi qu'une diminution de la densité osseuse.
- Ses effets secondaires neuropsychiatriques sont moins importants que ceux de l'EFV.
- Pendant toute la durée de l'essai IMPAACT P1093, aucun enfant n'a abandonné le traitement à base de comprimés dispersibles de DTG en raison d'une intolérance ou d'une toxicité.

#### Amélioration de l'observance thérapeutique

- Le DTG ne nécessite qu'une seule prise quotidienne alors que le LPV/r doit être pris en deux fois.

<sup>4</sup> [Prévision du APWG de la demande au troisième trimestre 2020 \(septembre 2020\).](#)

- L'administration du comprimé dispersible de DTG est plus facile que celle des formulations de LPV/r.
- Une fois dispersé dans l'eau, son parfum crémeux à la fraise est plus agréable que le goût amer du LPV/r.
- En raison de sa forme dispersible, le DTG est plus facile à administrer une fois dispersé dans un petit volume d'eau potable.

### Économies

- Le pDTG permet de faire des économies considérables par rapport aux autres formulations pour enfant alternatives.<sup>5</sup> Pour un enfant pesant entre 10 et 13,9 kg, le coût par patient et par an (pppa) de l'ABC+3TC+DTG (10 mg) est d'environ 117 USD, alors qu'il s'élève à 365 USD pour l'ABC/3TC/LPV/r (4 en 1), ce qui représente une économie de 248 USD par patient et par an.

**Tableau 5 : Comparaison du coût annuel des traitements (USD, départ-usine)**

| Produit   | 3 - 5,9 kg | 6 - 9,9 kg | 10 - 13,9 kg | 14 -19,9 kg |
|---|------------|------------|--------------|-------------|
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + comprimé dispersable/sécable de DTG (10 mg) | 49 \$      | 88 \$      | 117 \$       | 146 \$      |
| Granules en gélule d'ABC/3TC/LPV/r (60/30/40/10 mg) « 4 en 1 »                                    | 183 \$     | 274 \$     | 365 \$       | 456 \$      |
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + petites pilules de LPV/r (40/10 mg)         | 223 \$     | 334 \$     | 445 \$       | 557 \$      |
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + granules de LPV/r (40/10 mg)                | 262 \$     | 393 \$     | 524 \$       | 655 \$      |

\* Sur la base des prix mondiaux de référence des ARV en novembre 2020 et de la posologie publiée par l'OMS

### Alternatives

En 2021, la CDF d'ABC+3TC+LPV/r (4 en 1) sous une forme granulée sera également susceptible d'être approuvée par l'Autorité stricte de réglementation des médicaments (SRA). Bien que cette solution n'offre pas tous les avantages du DTG présentés plus haut, il s'agit malgré tout d'une meilleure option que les formulations de LPV/r en granules et petites pilules disponibles actuellement pour les EVVIH pesant moins de 20 kg. Le produit 4 en 1 sera d'abord fabriqué par Cipla et fait actuellement l'objet d'un examen par l'US FDA.

Étant donnée l'introduction imminente de ces produits pédiatriques sur le marché, chaque pays devrait réfléchir sur les implications de l'arrivée de ces produits (voir ci-dessous) en gardant avant tout à l'esprit que l'objectif principal reste de rendre rapidement accessible le DTG. Conformément aux recommandations de l'OMS poussant à privilégier les TAR à base de DTG pour les schémas thérapeutiques en 1L, le LPV/r 4 en 1 doit être utilisé en parallèle des formulations actuelles en petites pilules ou granules de LPV/r en tant qu'option alternative lorsque les nourrissons et les jeunes enfants ne tolèrent pas le DTG.

<sup>5</sup>[Annonce d'un accord de tarification Unitaid-CHAI pDTG \(novembre 2020\)](#)

## Transition

La mise en œuvre des dernières recommandations de l'OMS nécessitera toujours de prendre soigneusement en compte les schémas thérapeutiques existants, ainsi que les délais nécessaires à l'introduction et au passage à l'échelle des nouvelles formulations.

Pour parvenir à une adoption large et rapide du pDTG tout en abandonnant en douceur les schémas thérapeutiques moins efficaces, les décideurs doivent définir une stratégie et un plan de mise en œuvre susceptibles d'inclure les mesures suivantes :



**Détermination d'un calendrier de transition vers le pDTG.** Les programmes devraient élaborer une stratégie d'introduction priorisant les schémas thérapeutiques privilégiés par l'OMS et prendre des mesures proactives visant à remplacer le traitement des patients sous des schémas thérapeutiques moins efficaces, tels que ceux incluant la NVP ou le LPV/r, par un TAR à base de DTG. Ils doivent également tenir compte des implications et des exigences d'une telle transition sur le plan des politiques, des orientations techniques et guidances, de la chaîne d'approvisionnement et des budgets. Des outils d'aide à la planification et à la mise en œuvre sont disponibles pour le pDTG sur la [page de la CHAI contenant une boîte à outils pour l'introduction de nouveaux médicaments contre le VIH](#). Leur objectif doit consister à remplacer les traitements de tous les patients placés sous d'anciens schémas thérapeutiques par un traitement à base de pDTG. Une telle approche a l'avantage d'introduire un protocole simple, d'éviter les critères et listes de contrôle complexes, et de contourner éventuellement certaines exigences, telles que celles liées à la charge virale, qui auront pour effet de fragmenter et retarder le processus de transition. Elle permet aux programmes de communiquer aux patients et aux soignants des messages et des conseils identiques, cohérents et clairs sur l'administration du DTG et ses effets secondaires.



**Détermination des stocks existants dans chaque pays et des commandes en cours.** Dans le cadre de la détermination du calendrier d'introduction du nouveau produit, chaque pays disposant de stocks de petites pilules ou de granules de LPV/r devrait prévoir d'utiliser ces stocks afin d'éviter tout gaspillage à l'occasion de la transition vers les nouvelles formulations. Lorsque de nouveaux TAR plus efficaces, tels que ceux à base de pDTG, sont disponibles dans un pays, il peut être préférable d'assurer une transition rapide vers des produits optimaux plutôt que de chercher à épuiser les stocks d'un produit moins efficace. Par exemple, concernant les schémas thérapeutiques à base de NVP, les gros acheteurs tels que le PEPFAR ont précisé que les stocks pouvaient ne plus être utilisés afin que les enfants puissent bénéficier d'un traitement plus efficace. La CHAI propose de nombreux outils d'aide à la transition dans sa [boîte à outils pour l'introduction de nouveaux produits](#), tels que [l'outil simple de la CHAI](#), pour aider les programmes à planifier et à évaluer les stratégies d'introduction progressive de plusieurs nouveaux schémas thérapeutiques pour les enfants.



**Surveillance de la disponibilité des produits chez les fabricants.** Les programmes nationaux ont intérêt à rester à l'écoute des informations sur le marché, telles que les informations actualisées publiées par le Groupe de travail sur les approvisionnements en

ARV (GTAA), pour être au courant des éventuels problèmes de capacité rencontrés dans l'approvisionnement en nouveaux et anciens produits. Étant donné l'offre d'approvisionnement importante de DTG pour les traitements 1L des adultes et du format simplifié du produit par rapport aux récents traitements pédiatriques commercialisés, le pDTG ne devrait pas faire face à des problèmes d'approvisionnement. La planification des approvisionnements devrait également tenir compte des délais d'exécution des commandes afin de minimiser le risque de rupture de stock. Le GTAA publie des informations actualisées à [cette adresse](#) où figurent également les coordonnées des personnes à contacter.



**Prévisions et élaboration de programmes d'approvisionnement** Ces estimations doivent tenir compte de l'épuisement progressif des stocks existants de produits alternatifs, et ils peuvent prévoir le remplacement des commandes de LPV/r et de traitements à base d'INNTI par des commandes de pDTG. Les programmes devraient travailler en étroite collaboration avec les organismes nationaux responsables des approvisionnements afin de s'assurer de l'adéquation des programmes d'approvisionnement et des stratégies de mise en œuvre. Tous les programmes nationaux sont invités à partager avec le GTAA leurs prévisions d'approvisionnement en formulations pour enfant afin de garantir une bonne coordination et s'assurer que les fabricants sont prêts à répondre à la demande.



**Conception et diffusion de messages clés et d'outils de travail pour les cliniciens, les groupes de patients et de soignants, et le personnel travaillant dans des établissements hospitaliers.** Une transition en douceur vers le pDTG suppose que les programmes prévoient et élaborent des outils contribuant à l'optimisation du traitement. Ces ressources clés peuvent comprendre des mémorandums sur les produits contenant leurs principales caractéristiques ainsi que leurs modalités d'utilisation, des outils de travail comme des affiches présentant des algorithmes graphiques permettant de décider si un patient peut passer au nouveau traitement, et des formations permettant de garantir une adoption efficace du nouveau produit. Il est également important que le pDTG soit entièrement intégré à des systèmes existants de gestion des commandes et de rapport, ainsi qu'aux systèmes d'information sur les patients. La CHAI et les partenaires développent actuellement un large ensemble d'outils dédiés à l'introduction du pDTG, et tous sont disponibles dans la boîte à outils pour l'introduction de nouveaux médicaments contre le VIH de la CHAI [à cette adresse](#).



**Suivi actif de l'adoption du produit et la mise en œuvre d'actions ciblées pour promouvoir son adoption en cas de besoin.** Les programmes nationaux devraient élaborer un programme de suivi complet, surveiller l'évolution de l'adoption du produit et ses schémas d'utilisation, et contribuer à l'ajustement des programmes d'approvisionnement en conséquence.



**Mise en place d'un système de pharmacovigilance efficace capable de suivre les résultats chez les patients.** Les systèmes nationaux devraient surveiller les effets indésirables, les résistances, les toxicités et les échecs thérapeutiques associés au produit, conformément aux recommandations de l'OMS.

## Questions fréquemment posées à propos du pDTG

### 1. *Qu'est-ce que la pDTG ?*

Le comprimé dispersible sécable DTG 10 mg pédiatrique (pDTG) est une nouvelle formulation générique du DTG permettant aux EVVIH d'au moins 4 semaines et pesant entre 3 à 20 kg de bénéficier d'un TAR.

### 2. *Quels sont les avantages du pDTG ?*

Les avantages du pDTG sont les suivants : une barrière génétique à la résistance plus élevée que celle des INNTI, des effets secondaires et des interactions médicamenteuses minimales, une administration plus simple du médicament par rapport au LPV/r, une observance thérapeutique renforcée et une suppression plus rapide de la charge virale.

### 3. *Quand le pDTG devrait-il être disponible ?*

Deux fabricants de médicaments génériques, Viartis (anciennement Mylan) et Macleods, ont déposé une demande d'approbation réglementaire pour le pDTG auprès de l'US FDA. Au 19 novembre 2020 (Viartris) et au 16 mars 2021 (Macleods) ont obtenu une approbation provisoire de l'autorité de régulation américaine (FDA). Compte tenu de l'approbation obtenue par Viartis et des recommandations actuelles, les procédures d'approvisionnement peuvent être initiées et les premiers pays à passer commande seraient susceptibles d'être livrés au début du deuxième trimestre 2021, tandis que les pays dépendant du Fonds mondial, du PEPFAR ou de fonds nationaux pour l'achat d'ARV, pourront être livrés après le deuxième trimestre 2021.

### 4. *Quelle est l'efficacité du pDTG par rapport au LPV/r ?*

Bien qu'il y ait eu des études comparant l'efficacité du DTG au LPV/r chez les adultes, [l'essai ODYSSEY](#) est le premier à examiner si les combinaisons de traitements à base de dolutégravir sont efficaces et sûres pour les enfants vivant avec le VIH (EVHIV). [Avec les résultats présentés à la CROI](#), ODYSSEY a constaté que les régimes à base de DTG étaient supérieurs aux traitements standards, y compris les régimes à base de LPV/r, chez les PVVIH pesant au moins 14 kg. Les enfants sous DTG étaient moins susceptibles d'éprouver un échec du traitement que ceux sous EFV, LPV/r ou ATV/r. On estime que 14% des enfants prenant du DTG ont connu un échec thérapeutique à 96 semaines, contre 22% des enfants sous schémas standards.

### 5. *Comment le pDTG est-il toléré par rapport au LPV/r ?*

Le pDTG présente moins d'inconvénients en termes d'effets secondaires et est mieux toléré que le LPV/r qui est susceptible de provoquer des diarrhées, de l'hyperlipidémie ainsi qu'une diminution de la densité osseuse. Les données sur les effets secondaires [présentées à la CROI](#) sur l'essai ODYSSEY sont rassurantes. En particulier, une prise de poids excessive n'a pas été observée avec le DTG (comme observé dans certains essais chez l'adulte) et les taux de lipides sanguins étaient inférieurs à ceux des bras témoins. Il y avait 65 effets secondaires graves (35 enfants) dans le bras DTG contre 46 (42) dans le bras schémas standards dont 2 décès contre 3 décès ; 119 (73 enfants) événements indésirables de stade  $\geq 3$  dans le bras DTG vs 135 (88) dans le bras schémas standards.

### 6. *Le pDTG est-il plus pratique que le LPV/r ?*

Le pDTG ne nécessite qu'une seule prise quotidienne alors que le LPV/r doit être pris en deux fois. Le comprimé dispersible de pDTG est plus facile à avaler que le comprimé LPV/r, et il est également plus facile à administrer que les formulations en petites pilules ou granules. Par ailleurs, une fois dispersé

dans l'eau, son parfum crémeux à la fraise est plus agréable que le goût amer du LPV/r., ce qui améliore l'observance thérapeutique.

**7. Quelle est la différence de prix entre le pDTG et le LPV/r ?**

Le pDTG permet de faire des économies considérables par rapport aux formulations alternatives; le nouvel accord des prix avec Viartis et Macleods entraînant un coût de 4,50 \$ / bouteille de 90 comprimés (départ usine). Pour un enfant pesant de 10 à 13,9 kg, le coût pppa pour l'ABC+3TC+DTG (10 mg) est d'environ 117 USD.

**Tableau 6 : Comparaison du coût annuel des traitements (USD, départ-usine)\***

| Produit   | 3 - 5,9 kg | 6 - 9,9 kg | 10 - 13,9 kg | 14 - 19,9 kg |
|---|------------|------------|--------------|--------------|
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + comprimé dispersable/sécable de DTG (10 mg) | 49 \$      | 88 \$      | 117 \$       | 146 \$       |
| Granules en gélule d'ABC/3TC/LPV/r (60/30/40/10 mg) « 4 en 1 »                                    | 183 \$     | 274 \$     | 365 \$       | 456 \$       |
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + petites pilules de LPV/r (40/10 mg)         | 223 \$     | 334 \$     | 445 \$       | 557 \$       |
| ABC/3TC (comprimé dispersable/sécable de 120/60 mg) + granules de LPV/r (40/10 mg)                | 262 \$     | 393 \$     | 524 \$       | 655 \$       |

\* Sur la base des prix mondiaux de référence des ARV en novembre 2020 et de la posologie publiée par l'OMS

**8. Comment le pDTG doit-il être administré ?**

Les formulations dispersibles de pDTG permettent aux enfants de boire le médicament dispersé dans un petit volume d'eau, ce qui facilite son administration et leur évite de devoir avaler plusieurs cachets, petites pilules ou granules. Les soignants devront être informés qu'il convient d'ajouter la posologie recommandée de pDTG dans 5 ml [1 cuillère à café] (pour un demi-comprimé à un comprimé et demi) ou dans 10 ml [2 cuillères à café] (pour deux comprimés à deux comprimés et demi) d'eau potable, de mélanger la solution jusqu'à ce que le ou les comprimés se désagrègent, et d'administrer ensuite le médicament à l'enfant. Si les comprimés ne se dissolvent pas (c'est-à-dire s'ils forment des grumeaux), remuer la solution tout en ajoutant lentement une quantité supplémentaire d'eau jusqu'à ce qu'ils se dissolvent. S'il reste du médicament dans la tasse après l'administration de la solution, les soignants doivent ajouter 5 ml [1 cuillère à café] d'eau supplémentaire dans la tasse, remuer et la donner à l'enfant. Cela permet de s'assurer que l'enfant reçoit la dose complète. Répéter l'opération si un médicament reste dans la tasse. En principe, l'enfant doit boire toute la solution immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent.

**9. Les comprimés dispersibles d'ABC/3TC 120/60 mg et le pDTG peuvent-ils être dispersés et administrés ensemble à partir de la même solution ?**

Oui, DTG 10 mg comprimés peuvent être dispersés et administrés dans la même solution d'eau potable que l'ABC/3TC 120/60 mg comprimés dispersibles. Suivre les directives de la posologie en fonction du poids pour le DTG 10 mg et l'ABC/3TC 120/60 mg afin de déterminer le nombre exact de comprimés pour chaque médicament à donner à l'enfant. Lors de l'administration conjointe de DTG 10 mg comprimés dispersibles avec des comprimés dispersibles ABC/3TC 120/60 mg, il faut utiliser entre 10-20 ml (2-4 cuillères à café). Suivre les mêmes étapes d'administration comme celles décrites dans la FAQ n° 8 pour s'assurer que l'enfant reçoit la dose complète. Dans tous les scénarios, il est important de s'assurer que tous les comprimés sont correctement dissous, tout en évitant de grands volumes d'eau car il sera difficile de s'assurer que toute la dose entière est consommée ; ceci permet d'éviter des débordements.

**10. *Le DTG 10 mg comprimés peut-il être dispersé et administré dans des liquides autres que l'eau (comme du jus de fruits ou du lait maternel) ou dans des aliments (comme du yaourt ou de la bouillie) ?***

En principe, le pDTG doit être mélangé à de l'eau pure. Cependant, si l'enfant ne parvient pas à prendre le pDTG avec de l'eau, le pDTG (et ABC/3TC) pourra éventuellement être mélangé avec d'autres liquides, tels que du lait ou du jus de fruits, ou un aliment, tels qu'un yaourt ou une bouillie. Si vous utilisez ces autres types de liquides ou des aliments, respectez les mêmes recommandations en matière de volumes que celles décrites dans la FAQ n° 8 et la FAQ n° 9 pour vous assurer que l'enfant avale toute la dose de médicament.

**11. *Dans quel délai les enfants doivent-ils avaler la solution de pDTG (s'ils ne peuvent pas tout boire en une seule fois) ?***

Les soignants devront être informés que l'enfant doit boire la solution immédiatement ou dans les 30 minutes qui suivent.

**12. *Quels sont les effets secondaires du DTG ?***

Les essais cliniques (tels que l'essai IMPAACT P1093), au cours desquels aucun participant n'a abandonné le traitement à base de pDTG en raison d'effets indésirables, suggèrent que le pDTG est bien toléré par les EVVIH. Les effets indésirables constatés ont été imputés aux ARV utilisés en association avec le DTG. Comme avec tous les ARV, des effets secondaires sont possibles en cas de traitement avec du pDTG. Celui-ci peut causer des insomnies, de la fatigue et des maux de tête. La prise de poids s'est révélée être un effet secondaire courant du DTG 50 mg chez les adultes. L'essai ODYSSEY n'a trouvé aucune incidence sur une prise de poids excessive chez les enfants ; bien qu'il n'y ait aucune preuve actuelle suggérant un problème de prise de poids chez les enfants, il doit être surveillé régulièrement. Des cas d'augmentation de glycémie consécutive à la prise de DTG ont également été signalés chez les adultes ayant suivi un TAR. Les symptômes associés, tels que la polyurie et la polydipsie, doivent également être surveillés régulièrement. Il est important de signaler tous les effets secondaires et indésirables aux unités nationales de pharmacovigilance

**13. *Comment le pDTG doit-il être utilisé chez les EAVIH également atteints de tuberculose ?***

Le DTG interagit avec la Rifampicine utilisée contre la tuberculose, et les niveaux de DTG présents dans le sang s'en trouvent réduits. La posologie de pDTG pour les enfants atteints de TB et traités avec de la Rifampicine doit être le double de la posologie quotidienne habituelle pendant toute la durée du traitement contre la tuberculose (une dose le matin et une dose le soir). Cette posologie a fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de l'essai ODYSSEY en cours portant sur la formulation en comprimé pelliculé de DTG 50 mg, et il a été démontré qu'elle ne présentait pas de risque chez les EVVIH de plus de 6 ans et 20 kg. Le traitement des EVVIH de moins de 6 ans sous Rifampicine doit être conforme aux directives nationales de chaque pays. En outre les soignants doivent respecter les directives locales pour décider à quel moment un enfant qui a terminé sa thérapie contre la TB doit revenir à une posologie standard administrée en une fois par jour.

**14. *Les enfants présentant une situation stable sous d'autres schémas thérapeutiques doivent-ils changer de traitement et passer au DTG ?***

L'OMS suggère que tous les enfants de plus de 4 semaines pesant entre 3 à 20 kg pour lesquels une suppression de la charge virale a été constatée changent de traitement pour bénéficier du pDTG et de ses avantages, tels que soulignés dans ce document.

*15. Une mesure de la charge virale de charge viral est nécessaire avant de changer le traitement d'un patient pour du pDTG ?*

Chaque pays fixera ses propres directives en fonction de la disponibilité des tests de mesure de la charge virale. Bien que l'OMS recommande une surveillance régulière de la charge virale, ses mesures ne sont pas obligatoires pour passer à un schéma thérapeutique optimal. Lorsque des tests de charge virale sont disponibles, le traitement des enfants de plus de 4 semaines pesant entre 3 à 20 kg pour lesquels une suppression de la charge virale a été constatée devrait être remplacé par un traitement à base de pDTG. Le test doit avoir été effectué moins de 12 mois avant, sinon un nouveau test de charge viral est recommandé. Cependant, selon les recommandations de l'OMS, l'accès au pDTG ne doit pas être conditionné à une mesure de la charge virale.

*16. Quelles sont les interactions entre le DTG et les médicaments couramment prescrits ?*

Les inducteurs métaboliques sont susceptibles de diminuer les concentrations plasmatiques du DTG. Cela concerne notamment certains anticonvulsifs, tels que la phénytoïne ou le phénobarbital. L'administration conjointe de ces anticonvulsifs avec le DTG n'est pas recommandée. Il sera nécessaire de consulter un spécialiste pour avoir son avis ou d'envisager de substituer le DTG par de l'EFV à titre de traitement alternatif. La RIF diminue les niveaux de DTG, et son administration conjointe n'est pas recommandée dans le cadre d'une posologie standard. Les études cliniques suggèrent de doubler la posologie de DTG pour les enfants traités avec de la RIF contre la TB. Les médicaments contenant du fer, de l'aluminium, du magnésium et du calcium se lient au DTG et en réduisent l'absorption. En cas d'administration conjointe, le DTG doit être pris en mangeant pour faciliter son absorption, ou les deux médicaments doivent être pris à des moments différents (à 6 heures d'intervalle).

*17. Quelles sont les différences de posologie entre les comprimés dispersibles et les comprimés pelliculés de DTG ?*

La biodisponibilité des comprimés dispersibles est supérieure à celle des comprimés pelliculés (CP). Par exemple, une dose de 50 mg en CP sera plus ou moins équivalente à une dose de 30 mg (3 CD de 10 mg) en comprimé dispersible. S'il est nécessaire de passer d'une formulation à l'autre, il faudra s'assurer que la posologie de DTG est appropriée, en particulier pour les enfants plus âgés. Le CP de 10 mg du laboratoire à l'origine du traitement (ViiV) et le comprimé dispersible de 10 mg ne sont **PAS** interchangeables.

*18. Comment la posologie du pDTG a-t-elle été déterminée ?*

L'absorption et le métabolisme du médicament chez les enfants dépendent de nombreux facteurs, notamment leur croissance et leur développement qui sont mesurés par leur poids, leur surface corporelle et leur âge. La détermination précise d'une posologie sans risque et efficace de tout médicament, quel que soit le patient, exige une bonne compréhension des paramètres pharmacocinétiques (PC) du médicament (c.-à-d., comment l'organisme agit sur le médicament) grâce à des essais PC. En général, ces essais portent d'abord sur les adultes avant d'être réalisés chez les enfants pour déterminer une posologie adaptée à différents âges/poids et atteindre les mêmes niveaux que chez les adultes. Deux essais internationaux randomisés de pharmacocinétique conduits chez les enfants (ODYSSEY et IMPAACT P1093) ont permis de fournir des données relatives à l'innocuité et à la posologie du pDTG chez les enfants.

*19. Pourquoi la posologie du pDTG passe-t-elle d'un demi-comprimé à un comprimé et demi entre la tranche de 3 à 6 kg et la tranche de 6 à 10 kg ?*

Le métabolisme du médicament chez les jeunes enfants change beaucoup avec l'âge. Les études PC du pDTG chez les enfants ont montré des niveaux de médicament très variables chez les enfants de 6 mois à 2 ans et de 2 à 6 ans, certains d'entre eux ayant des niveaux inférieurs aux niveaux cibles déterminés dans les essais sur les adultes. Pour cette raison, un dosage plus élevé a été étudié pour ces catégories d'âges afin de déterminer la posologie nécessaire pour atteindre les niveaux de médicament cibles chez tous les enfants participant à l'étude. Les tranches de poids correspondant à ces catégories d'âges sont les suivantes : 6 à 10 kg, 10 à 14 kg et 14 à 20 kg.