



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

2 JUIN 2021

fostemsavir

RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

► Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La prise en charge du VIH est bien codifiée et fait l'objet de recommandations nationales et internationales. Les combinaisons thérapeutiques recommandés en première ligne comprennent une trithérapie avec 3 agents hautement actifs associant 2 inhibiteurs nucléos(t)idiques de la transcriptase inverse [INTI] + un troisième agent (1 inhibiteur de protéase [IP], 1 inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse [INNTI] ou 1 inhibiteur de l'intégrase [INI]) ou une bithérapie à base de dolutégravir + lamivudine (DOVATO).

Chez les patients en échec virologique avéré, le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées. Sauf cas particulier, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques. Le schéma

thérapeutique optimal comporte trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé. Les ARV pouvant être considérés comme actifs sont ceux appartenant à une classe non encore utilisée ou appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulé permet(tent) de penser que cet ARV est actif.

L'introduction d'un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif n'est pas recommandé, car cela conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. Après un changement de traitement antirétroviral pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la charge virologique (CV) et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Place du médicament

RUKOBIA (fostemsavir) est une option de dernier recours, en association à d'autres antirétroviraux appropriés, pour le traitement des patients ayant une infection à VIH-1 multirésistant et pour lesquels les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique.

Parmi les autres traitements disposant d'une AMM en dernier recours comme RUKOBIA (fostemsavir), on distingue la spécialité TROGARZO (ibalizumab), récemment évaluée par la Commission. Il s'administre par voie IV, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) qui a l'avantage de s'administrer par voie orale. Dans certains cas, ces deux médicaments ont été utilisés en association dans les études cliniques (TMB-301 [42,5 % des patients] et BRIGHTE [cohorte B : 15 % des patients]).

► Recommandations particulières

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multi-échec, la Commission préconise la restriction de la prescription de RUKOBIA (fostemsavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	RUKOBIA (fostemsavir) est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.
SMR	IMPORTANT
ASMR	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de son activité antivirale contre le VIH-1 résistant aux médicaments antirétroviraux actuellement approuvés, - des données cliniques limitées (étude BRIGHTE) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ayant montré une activité virologique précoce importante sur une période de 8 jours en monothérapie fonctionnelle, avec une réduction de la charge virale (CV) <i>versus</i> placebo de $-0,625 \log_{10}$ copies/mL (soit une division par 4,22 de la CV en une semaine), - du maintien de cet effet jusqu'au moins la 96^{ème} semaine, permettant ainsi à 60 % des patients d'avoir une CV indétectable à cette échéance, - des données de suivi à long terme de cette étude (jusqu'à 96 semaines), rassurantes en termes de réponse immunologique et de tolérance du fostemsavir en association au traitement de fond optimisé, - du besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique, <p>la Commission de la Transparence considère que RUKOBIA (fostemsavir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.</p>
ISP	RUKOBIA (fostemsavir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique .
Place dans la stratégie thérapeutique	RUKOBIA (fostemsavir) est une option de dernier recours, en association à d'autres antirétroviraux appropriés , pour le traitement des patients ayant une infection à VIH-1 multirésistant et pour lesquels les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique. Parmi les autres traitements disposant d'une AMM en dernier recours comme RUKOBIA (fostemsavir), on distingue la spécialité TROGARZO (ibalizumab), récemment évaluée par la Commission. Il s'administre par voie IV, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) qui a l'avantage de s'administrer par voie orale. Dans certains cas, ces deux médicaments ont été utilisés en association dans les études cliniques (TMB-301 [42,5 % des patients] et BRIGHTE [cohorte B : 15 % des patients]).
Population cible	Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque moins de 1 % des patients ont des virus résistants à tous les INTI et IP. Par extrapolation, la population des patients « adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif », ne peut être déterminée avec précision mais ne devrait pas excéder une centaine de patients par an en France .
Recommandations	<p>► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge</p> <p>Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multi-échec, la Commission préconise la restriction de la prescription de RUKOBIA (fostemsavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> <p>► Autres demandes</p> <p>Considérant l'activité virologique sur les souches résistantes aux autres antiviraux disponibles, la Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient infecté par le VIH-1 multirésistant en impasse thérapeutique pour lesquels les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique sans disposer du fostemsavir. Cet avis tient</p>

compte de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie et de l'apport de fostemsavir dans la stratégie thérapeutique.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de RUKOBIA (fostemsavir) 600 mg, comprimé à libération prolongée, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

RUKOBIA (fostemsavir) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée le 4 février 2021 dans l'indication : « en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

Le fostemsavir est une prodrogue sans activité antivirale significative qui est hydrolysée en une forme active, le temsavir. Le temsavir se lie directement à la glycoprotéine 120 (gp 120), sous-unité de la glycoprotéine d'enveloppe 160 (gp160) du VIH-1 et inhibe de façon sélective l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4 des lymphocytes T, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection (inhibiteur d'attachement dirigé contre le virus).

Il appartient donc à la classe des inhibiteurs d'entrée, au même titre que le CELSENTRI (maraviroc, inhibiteur du CCR5), le FUZEON (enfuvirtide ou T-20 inhibiteur de fusion) et le TROGARZO (ibalizumab, anticorps monoclonal humanisé de l'immunoglobuline G de type 4, inhibiteur du VIH-1 dirigé contre le domaine 2 des CD4). Comme le TROGARZO (ibalizumab), RUKOBIA (fostemsavir) est un médicament de dernier recours réservé aux adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif avec les médicaments disponibles (AMM superposable)¹.

En France, RUKOBIA (fostemsavir) a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis le 31 octobre 2019. A ce jour, 17 patients ont bénéficié de cette ATU nominative. Une ATU de cohorte a été attribuée à RUKOBIA (fostemsavir) le 1^{er} février 2021. Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021, 23 patients dont 14 patients provenant de l'ATU nominative et 9 nouveaux patients ont pu bénéficier de ce programme.

02 INDICATIONS

RUKOBIA (fostemsavir) est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

03 POSOLOGIE

« RUKOBIA (fostemsavir) **doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.**

Posologie

La dose recommandée est de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de fostemsavir, il doit prendre la dose manquée dès qu'il s'en souvient, à moins qu'il soit presque temps de prendre la dose suivante. Dans ce cas, la dose

¹ Cf. Avis de la Commission de la Transparence relatif à TROGARZO (ibalizumab). 13 mai 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3184445/fr/trogarzo-ibalizumab

oubliée doit être sautée et la dose suivante doit être prise selon l'horaire habituel. Le patient ne doit pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale ou chez les patients en hémodialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2 du RCP).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de fostemsavir chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.2 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Voie orale.

Fostemsavir peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé à libération prolongée doit être avalé en entier avec de l'eau, sans être mâché, écrasé ou divisé. »

04 BESOIN MEDICAL

L'infection par le VIH est une maladie grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital par suite de complications.

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 2019².

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

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

En situation d'échec virologique, il est recommandé :

- de construire un schéma thérapeutique comportant si possible trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,

² OMS. Les 10 principales causes de mortalité. 9 décembre 2020. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Consulté le 12/05/2021].

- d'obtenir à nouveau et maintenir une CV < 50 copies/mL, quelle que soit la situation d'échec,
- de ne pas introduire un nouveau traitement ne comportant qu'un seul médicament actif,
- de ne pas interrompre un traitement ARV incomplètement efficace, même si aucune option thérapeutique nouvelle ne semble pouvoir être envisagée,
- en cas de réplication virale faible (CV < 200 copies/mL), de corriger autant que possible les causes de l'échec virologique et de ne changer le traitement ARV qu'en cas de persistance de la réplication virale, surtout si celle-ci augmente et se rapproche du seuil de 200 copies/mL et si le patient reçoit un traitement comportant un INNTI ou un INI,
- en cas d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL), de modifier rapidement le traitement ARV,
- en choisissant le nouveau traitement au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire associant cliniciens, virologues et pharmacologues.

Les molécules les plus récentes, qu'elles appartiennent à de nouvelles classes ou à des classes préexistantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

Chez les patients virologiquement contrôlés :

Lorsqu'une personne sous traitement ARV est en succès virologique (CV < 50 copies/mL), une optimisation thérapeutique peut lui être proposée dans le but d'améliorer sa qualité de vie, de diminuer la toxicité potentielle au long cours d'un médicament, de favoriser l'observance sur le long terme et ainsi de prévenir la survenue d'un échec virologique. Dans tous les cas, il convient de prendre en compte l'antériorité thérapeutique en termes de résistance et de tolérance avant de changer un traitement quelle qu'en soit la raison, intolérance, simplification ou réduction de l'impact des facteurs de risque.

Couverture du besoin médical

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. Par ailleurs, la population infectée par le VIH vieillissant, la prévalence des comorbidités augmente, exposant en particulier ces patients souvent polymédiqués à des interactions médicamenteuses en particulier avec les potentialisateurs pharmacocinétiques³.

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

³ Alice Ranzani, MD et al. Burden of Exposure to Potential Interactions Between Antiretroviral and Non-Antiretroviral Medications in a Population of HIV-Positive Patients Aged 50 Years or Older. J Acquir Immune Defic Syndr 2018;78:193–201

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de RUKOBIA (fostemsavir) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie que lui donc en dernier recours. A ce jour, seule la spécialité TROGARZO (ibalizumab) dispose d'une AMM superposable :

Tableau 1. Médicaments indiqués en dernier recours chez les patients adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / En cours
Inhibiteur d'attachement dirigé contre le domaine 2 des CD4						
TROGARZO (ibalizumab) <i>Theratechnologies International Limited</i>	Non	TROGARZO est indiqué, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.	13/05/2020	Important (avec un ISP)	Compte tenu : - de son activité virologique contre le VIH-1 résistant aux médicaments antirétroviraux actuellement approuvés, - des données cliniques limitées (étude TMB-301) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) mais ayant montré une activité virologique précoce importante, avec une réponse immuno-virologique et un profil de tolérance favorables à 25 semaines de traitement dans un contexte où l'ibalizumab est utilisé en association à un traitement de fond optimisé, - du recul limité en termes de maintien de l'efficacité et concernant la tolérance à long terme, la Commission considère que TROGARZO (ibalizumab), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.	Oui

A titre indicatif, les antirétroviraux utilisés dans la prise en charge de l'infection VIH sont rappelés ci-après.

Les trithérapies actuellement recommandées dans la prise en charge de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), chez l'adulte naïf de traitement, sont :

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

Tableau 2. Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3^{ème} agent ou en association fixe.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), seul ou en association avec 2 INTI						
EDURANT (rilpivirine) <i>Janssen- Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par VIH-1 chez des patients âgés de 12 ans ou plus naïfs de traitement antirétroviral ayant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1.	Date du RI : 06/12/2017	Important (sans un ISP)	Sans objet	Oui
			Date de l'inscription : 09/05/2012	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à l'efavirenz chez les patients adultes naïfs avec une charge virale ≤ 100 000 copies/mL.	
ODEFSEY (rilpivirine + emtricitabine + TAF) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des INNTI, au ténofovir ou à l'emtricitabine et présentant une charge virale ≤ 100 000 copies/mL d'ARN du VIH-1	Date de l'inscription : 14/12/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
DELSTRIGO (doravirine + lamivudine + TDF) <i>MSD France</i>	Non	Traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des INNTI, à la lamivudine ou au ténofovir.	Date de l'inscription : 03/04/2019	Important chez les patients avec CV faibles ≤ 100 000 copies/mL (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui

PIFELTRO (doravirine) MSD France	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 sans preuve antérieure ou actuelle de résistance à la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI).	Date de l'inscription : 03/04/2019	Important chez les patients avec CV faibles ≤ 100 000 copies/mL (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI						
TIVICAY (dolutégravir) ViiV Healthcare	Non	Traitement de l'infection par VIH, chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 6 ans, chez les patients naïfs et prétraités	Date de l'inscription : 28/05/2014	Important (sans un ISP)	<u>Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutégravir :</u> ASMR III en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique. <u>Chez les patients naïfs de traitement antirétroviral ou prétraités, dont le virus ne possède pas de mutation de résistance aux inhibiteurs de l'intégrase (INI) :</u> ASMR IV par rapport au raltégravir (ISENTRESS®) en raison d'une efficacité immuno-virologique non inférieure à celle du raltégravir, avec une barrière génétique au développement de résistance plus élevée et une meilleure facilité d'emploi que le raltégravir (une monoprise versus deux prises par jour pour le raltégravir).	Oui
ISENTRESS (raltégravir) MSD France	Non	En association avec d'autres agents antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1)	Date du RI : 17/04/2019	Important (avec un ISP)	Sans objet.	Oui
			Date de l'inscription : 02/04/2008	Important (avec un ISP)	ASMR III en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge d'une population limitée aux patients adultes prétraités ayant une charge virale détectable sous traitement antirétroviral en cours et une résistance confirmée par des tests génotypiques et phénotypiques à au moins un inhibiteur nucléosidique (IN), un inhibiteur non nucléosidique (INN) et à plus d'un inhibiteur de protéase (IP).	
GENVOYA (elvitégravir + cobicistat + emtricitabine + TAF)	Non	Traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 35 kg) infectés par le VIH-1 dépourvu de toute mutation connue pour être associée à une	Date de l'inscription : 02/03/2016	Important (sans un ISP)	ASMR V dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1.	Oui

<i>Gilead Sciences</i>		résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir				
TRIUMEQ (dolutégravir + abacavir + lamivudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	Traitement de l'infection par le VIH chez les adultes et adolescents à partir de 12 ans pesant au moins 40 kg	Date de l'inscription : 17/12/2014	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à la prise séparée des différents composants de l'association fixe.	Oui
BIKTARVY (bictégravir + emtricitabine + TAF) <i>Gilead Sciences</i>	Non	Traitement des adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) sans preuve actuelle ou passée de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir	Date de l'inscription : 05/09/2018	Important (sans un ISP)	ASMR V par rapport à TRIUMEQ dans la prise en charge des patients adultes infectés par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) naïfs ou virologiquement contrôlés.	Oui
DOVATO (dolutégravir + lamivudine) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	Traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1) chez l'adulte et l'adolescent âgés de plus de 12 ans et pesant au moins 40 kg, sans résistance connue ou suspectée à la classe des inhibiteurs d'intégrase, ou à la lamivudine	Date de l'inscription : 08/01/2020	Important (sans un ISP)	ASMR IV dans la prise en charge des patients infectés par le VIH-1, à partir de l'âge de 12 ans, naïfs de traitement, ayant plus de 200 CD4/mm3, une CV < 100 000 copies/mL et sans résistance connue ou suspectée vis-à-vis de l'une des deux molécules.	oUI
Inhibiteur de protéase (IP)						
PREZISTA (darunavir) <i>Janssen-Cilag</i>	Non	En association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes ainsi que chez la population pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans et pesant au moins 15 kg	Date du RI : 19/09/2018	Important (avec un ISP)	Sans objet	Oui
			Date de l'inscription : 04/07/2007	Important (avec un ISP)	ASMR III en termes d'efficacité virologique dans la prise en charge des patients adultes infectés par des souches de VIH-1, lourdement prétraités ayant : - des virus multi-résistants aux inhibiteurs de protéase, - un profil génotypique incluant au moins 1 mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations : 30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/T/S, 84V ou 90M.	

*classe pharmaco-thérapeutique

Les autres antirétroviraux disponibles sont cités dans le tableau ci-dessous :

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse (INTI)		
abacavir	ZIAGEN, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et solution buvable
didanosine	VIDEX, Bristol-Myers Squibb	comprimé à croquer/ dispersible, gélule gastro-résistantes
emtricitabine	EMTRIVA, Gilead Sciences	gélule et solution buvable
lamivudine	EPIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé et solution buvable
stavudine	ZERIT, Bristol-Myers Squibb	gélule et poudre pour solution buvable
zidovudine	RETROVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé, gélule et solution buvable et injectable
ténofovir disoproxil	VIREAD, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)		
éfavirenz	SUSTIVA, Bristol-Myers Squibb et génériques	comprimé, comprimé pelliculé, gélule et solution buvable
étravirine	INTELENCE, Janssen-Cilag	comprimé
névirapine	VIRAMUNE, Boehringer Ingelheim et génériques	comprimé et suspension buvable
Inhibiteurs de protéase (IP) + potentialisateur		
atazanavir	REYATAZ, Bristol-Myers Squibb	gélule
fosamprenavir	TELZIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé et suspension buvable
indinavir	CRIXIVAN, MSD France	gélule
lopinavir/ritonavir	KALETRA, Abbvie	comprimé pelliculé et solution buvable
saquinavir	INVIRASE, Roche	gélule, comprimé pelliculé
tipranavir	APTIVUS, Boehringer Ingelheim	capsule molle et solution buvable
ritonavir (potentialisateur)	NORVIR, Abbvie	comprimé pelliculé et suspension buvable
Inhibiteur de fusion		
enfuvirtide	FUZEON, Roche	poudre et solvant pour suspension injectable
Inhibiteur de CCR5		
maraviroc	CESENTRI, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes d'INTI		
abacavir + lamivudine	KIVEXA, ViiV Healthcare, et génériques	comprimé pelliculé
abacavir + lamivudine + zidovudine	TRIZIVIR, ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
emtricitabine + ténofovir disoproxil	TRUVADA, Gilead Sciences, et génériques	comprimé pelliculé

DCI	Spécialité Laboratoire	Formes pharmaceutiques
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	ATRIPLA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
rilpivirine + emtricitabine + ténofovir disoproxil	EVIPLERA, Gilead Sciences	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 1 INI + 1 INNTI		
Dolutégravir + rilpivirine	JULUCA ViiV Healthcare	comprimé pelliculé
Cabotégravir + rilpivirine	VOCABRIA + REKAMBYS ViiV Healthcare	suspension injectable à libération prolongée

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

RUKOBIA (fostemsavir) est un médicament de dernier recours réservé aux adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif avec les médicaments disponibles. Bien que TROGARZO (ibalizumab) a une AMM superposable, il ne peut être considéré comme comparateur cliniquement pertinent puisque ces traitements sont des médicaments d'association chez des patients en situation d'impasse thérapeutique. **A ce titre, il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à ce stade de la maladie.**

06 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

► AMM

La spécialité RUKOBIA (fostemsavir) dispose d'une AMM aux États-Unis avec le libellé suivant : « *RUKOBIA, a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) attachment inhibitor, in combination with other antiretroviral agents, is indicated for the treatment of HIV-1 infection in heavily treatment-experienced adults with multidrug-resistant HIV-1 infection failing their current antiretroviral regimen due to resistance, intolerance, or safety considerations.* »

► Prise en charge

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

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	En cours	AMM
Allemagne	En cours	AMM
Pays-Bas	En cours	AMM
Belgique	En cours	AMM
Espagne	En cours	AMM
Italie	En cours	AMM

07 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier s'appuie sur 2 études :

- **Etude 205889** : étude de phase IIb, multicentrique, randomisée, en aveugle, comparant quatre schémas posologiques du fostemsavir (400 mg deux fois par jour, 800 mg deux fois par jour, 600 mg une fois par jour, 1200 mg une fois par jour *versus* atazanavir boosté par ritonavir (ATV/r)) chez des patients en échec de traitement antérieur. Chaque groupe de traitement a reçu du raltégravir 400 mg deux fois par jour plus tenofovir en association. Sur la base de ces données, la posologie retenue dans les études cliniques ultérieures, qui est celle de l'AMM, est de 600 mg de fostemsavir deux fois par jour.
- **Etude BRIGHTE** : **étude de phase III**, en 2 cohortes (cohortes A de 272 patients et B de 99 patients), multicentrique, évaluant l'activité antivirale, l'efficacité et la tolérance du fostemsavir selon le schéma posologique de l'AMM, en association à d'autres antirétroviraux, chez des patients porteurs de virus multirésistants et en multi échecs. A noter que la méthodologie est cohérente avec les recommandations de la FDA concernant le développement des antirétroviraux (cf. Annexe)⁴.

Aussi, seuls les résultats de l'étude de phase III ayant évalué le fostemsavir selon le schéma posologique de l'AMM sont pris en compte dans l'analyse de l'efficacité.

07.1 Efficacité

Référence	<i>Week 96 Results, 205888 (A1438047): A Multi-Arm, Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of BMS-663068 (GSK3684934, Fostemsavir) in Heavily Treatment-Experienced Subjects Infected with Multi-Drug-Resistant HIV-1</i>
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT02362503
Objectif principal de l'étude	Démontrer l'activité antirétrovirale (ARV) propre du fostemsavir 600 mg, 2 fois/jour <i>versus</i> placebo, en association aux traitements en cours, chez des patients infectés par le VIH-1 en échec virologique (échec défini par une charge virale \geq 400 copies/mL), avec un virus multirésistant, de J1 à J8 (évalué sur la cohorte A).
Type de l'étude	Étude de phase III, multicentrique, comportant une phase comparative <i>versus</i> placebo, randomisée, double-aveugle sur une période de 8 jours et une phase non comparative sur une période de suivi de 96 semaines, en association aux traitements ARV en cours (ou traitement de fond en échec (TFE)).
Date et durée de l'étude	Dates de recrutement (1 ^{er} patient inclus) : 23/02/2015 Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 09/05/2019 Étude conduite dans 108 centres dans 22 pays chez 371 patients (dont 8 centres en France ayant inclus 15 patients)
Principaux critères d'inclusion	Patients de plus de 18 ans ayant une infection documentée au VIH-1, et : <ul style="list-style-type: none">- ayant reçu un traitement antirétroviral (ARV) et ayant une résistance, une intolérance et/ou des contre-indications, historiques ou nouvellement documentées à au moins 3 classes d'ARV ;- en échec du schéma thérapeutique ARV actuel avec un ARN plasmatique du VIH-1 confirmé \geq 400 copies/mL (première valeur fournie par l'investigateur et deuxième par le laboratoire centralisé de l'étude) ;- ayant au moins 1, mais pas plus de 2 classes d'ARV sensibles et maximum 2 molécules combinées pour le traitement de fond optimisé (TFO) basé sur des tests de résistance historiques ou nouvellement documentés et sur la tolérance. Cohorte A :

⁴ FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. November 2015.

	<ul style="list-style-type: none"> - Patients en mesure de recevoir au moins 1 et maximum 2 ARV disponibles, pleinement actifs⁵ dans le cadre du TFO. <p>Cohorte B :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients sans ARV disponibles pleinement actifs.
<p>Principaux critères de non-inclusion</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Infection par le VIH-2 ; - Co-infection par le virus de l'hépatite B chronique (VHB) non traité ; - Anomalies hépatiques : transaminases alanine aminotransférase (ALAT) ou aspartate aminotransférase (ASAT) >7 x limite supérieure de la normale (LSN), phosphatase alcaline > 5 x LSN, bilirubine ≥ 1,5 x LSN (sauf si le sujet est actuellement traité par atazanavir et a une hyperbilirubinémie principalement non conjuguée), antécédent de cirrhose ; - Anomalie cardiaque électrique : syndrome du QT long, QTc > 500 msec, bloc de branche droit sévère, bloc auriculo-ventriculaire de niveau 2 ou 3 ; - Anomalie hématologique : anémie < 8 g/dL, thrombopénie < 50000 cellules/mm³ ; - Utilisation de puissants inducteurs enzymatiques dans les traitements concomitants.
<p>Schéma de l'étude</p>	<p>Les patients étaient répartis dans 2 cohortes selon le nombre d'ARV pleinement actif(s) pouvant être utilisés pour construire un schéma thérapeutique en association avec le traitement de l'étude.</p> <p>ARV : antirétroviral TFE : traitement de fond en échec TFO : traitement de fond optimisé</p>
<p>Traitements étudiés</p>	<p>Dans la cohorte A les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 3:1) pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - pendant la phase 1 (J1-J8, en aveugle) : <ul style="list-style-type: none"> o Groupe fostemsavir : fostemsavir, 600 mg, per os, 2 fois par jour en association au schéma thérapeutique ARV en échec (TFE) en cours à l'inclusion.

⁵ Selon la sensibilité au test de résistance ou l'historique de traitement (patient n'ayant jamais reçu un ARV ou incapable de le recevoir, est aussi considéré comme pleinement actif) :

A fully-active agent is one that meets any of the following criteria:

- "Sensitive" on the Net Assessment of the Phenosense GT Plus Integrase: If assay is non-reportable due to assay failure, a new sample should be drawn from the subject and the assay repeated.
- "Yes", on the anticipated activity of the CCR5 co-receptor in HIV entry per the Trofile Co-Receptor Tropism Assay. If the Trofile Assay is non-reportable, retest with a new sample drawn from the subject. However, if the subject has a history of non-R5 using virus on prior tropism testing, consider MVC a non-active ARV; in such circumstances repeat Trofile testing is not required prior to Day 1. If a repeat Trofile test is required and is non-reportable, the subject should be screen failed.

"Susceptible" on the Phenosense Entry assay for Fuzeon: If the Fuzeon entry assay is nonreportable, repeat the test, except in the following circumstances: 1) the subject has no prior exposure to Fuzeon (consider Fuzeon as fully active), 2) the subject has no prior history of virologic failure on Fuzeon (consider Fuzeon as fully active), and 3) the subject is unwilling to include Fuzeon as a part of their OBT (consider Fuzeon unavailable for OBT). **Note:** Subjects requiring repeat resistance assays due to assay failure may be enrolled later than 42 days post screening visit but should be rescreened if screening period exceeds 60 days.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ <u>Groupe placebo</u> : 1 comprimé de placebo per os 2 fois par jour en association au schéma thérapeutique ARV en échec en cours à l'inclusion (TFE). - pendant la <u>phase 2</u> (à partir de J9, en ouvert), durant 96 semaines, l'ensemble des patients ont reçu un traitement par le fostemsavir (600 mg, per os, 2 fois par jour) en association au TFO. <p>Dans la cohorte B, l'ensemble des patients ont reçu un traitement en ouvert par le fostemsavir (600 mg, per os, 2 fois par jour) en association au TFO, durant 96 semaines.</p> <p><u>TFO</u> : au cours de l'étude, les modifications du TFO par l'investigateur étaient autorisées.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients de la cohorte A n'ont pas pu recevoir un ARV expérimental (autre que le fostemsavir) ou un vaccin thérapeutique expérimental contre le VIH-1. - Les patients de la cohorte B pouvaient recevoir dans leur TFO un ARV expérimental (autre que le fostemsavir) et/ou un vaccin thérapeutique expérimental contre le VIH-1.
Critère de jugement principal	Variation moyenne de la charge virale (CV, ARN log₁₀ copies/mL) entre J1 et J8 évaluée par les investigateurs lors de la phase 1 de la cohorte A (évaluée dans la population ITT-E)
Critères de jugement secondaires non hiérarchisés	<ul style="list-style-type: none"> - Proportion de patients traités par fostemsavir ayant une baisse de la CV > 0,5 et > 1 log₁₀ copies/mL à J8 (évaluée sur la cohorte A, phase 1) - Durabilité de la réponse virologique évaluée par la proportion de patients ayant une CV < 40 copies/mL à 24, 48, 72 et 96 semaines (évaluée sur les cohortes A et B) - Emergence de résistances aux ARV évaluée par des tests de résistance phénotypique et génotypique - Qualité de vie (évaluée sur les échelles FAHI⁶ et EQ-5D-3L⁷) - Observance (évaluée sur le questionnaire M-MASRI)⁸ - Tolérance
Taille de l'échantillon	<p>Pour la cohorte A, au moins 140 patients devaient être randomisés selon un ratio 3:1 dans les groupes fostemsavir ou placebo, respectivement. Cette taille d'échantillon permettrait de démontrer la supériorité du fostemsavir par rapport au placebo (critère principal) avec une puissance supérieure à 95 % en supposant : un test bilatéral ; un risque alpha de 0,05 ; une différence de 0,5 log₁₀ entre les groupes de traitement⁹ ; et un écart-type commun de 0,6 log₁₀.</p> <p>Il n'y avait pas de calcul de la taille de l'échantillon pour la cohorte B.</p>
Méthode d'analyse des résultats	<p><u>Analyse des critères de jugement</u></p> <p>La différence entre les groupes fostemsavir et placebo a été évaluée selon une analyse de covariance (ANCOVA) dans la population ITT-E.</p> <p><u>Populations d'analyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Population ITT-E</u> : composée de l'ensemble des patients inclus dans l'étude ayant reçu au moins une dose du traitement à l'étude. Pour la cohorte A, les

⁶ *Functional Assessment of HIV (FAHI)* : évaluation fonctionnelle du VIH qui évalue le bien-être physique, le bien-être fonctionnel et global, le bien-être émotionnel/vivre avec le VIH, le bien-être social et le fonctionnement cognitif. Il donne un score total et des scores de sous-échelle individuels.

⁷ L'EQ-5D-3L comprend deux parties : le système descriptif EQ-5D et l'échelle visuelle analogique EQ (EQ VAS). Le système descriptif EQ-5D-3L comprend les 5 dimensions suivantes : mobilité, soins personnels, activités habituelles, douleur / inconfort et anxiété / dépression. Chaque dimension a 3 niveaux : aucun problème, certains problèmes, problèmes extrêmes. L'EQ VAS enregistre l'auto-évaluation de la santé des répondants sur une échelle visuelle analogique verticale de 100 points, où les paramètres sont étiquetés : « Meilleur état de santé imaginable » et « Le pire état de santé imaginable ».

⁸ Le questionnaire *Modified-Medication Adherence Self-Report Inventory (M-MASRI)* se compose de 2 éléments : (1) combien (0 à 100 %) de médicaments anti-VIH ont été pris au cours des 30 derniers jours ; (2) combien de doses (0 à 100 %) de médicaments anti-VIH ont été prises dans les 2 heures suivant l'heure correcte au cours des 30 derniers jours. Chaque composant est résumé à l'aide de statistiques descriptives, et en proportions dans les catégories (< 50 %, 50 % à < 60 %, 60 % à < 70 %, 70 % à < 80 %, 80 % à < 90 %, 90 % à < 95 %, ≥ 95 %). Les composantes du questionnaire M-MASRI sont également résumées par groupe de traitement tel que traité par visite, y compris le jour 8 pour la cohorte randomisée.

⁹ Une diminution (ou augmentation) de la CV de 0,5 log₁₀ correspond à une division (ou multiplication) par 3,2 ; de 1 log₁₀ correspond à une division (ou multiplication) par 10 ; et de 2 log₁₀ correspond à une division (ou multiplication) par 100.

patients étaient évalués selon leur groupe de randomisation (placebo ou fostemsavir) quel que soit le traitement réellement reçu. Dans cette population, les changements de TFO sont considérés comme des échecs.

- Population per protocole : comprend tous les patients randomisés de la population ITT-E qui se sont conformés au protocole. La population per protocole a été utilisée pour évaluer l'efficacité dans une analyse de sensibilité du critère principal.
- Population ITT-E Observée : composée des patients de la population ITT-E, en revanche pour cette population les données manquantes et les changements de TFO n'étaient pas considérés comme des échecs de traitement.
- Population de tolérance : composée de l'ensemble des patients inclus ayant reçu au moins une dose de traitement au cours de l'étude.

Résultats :

Effectifs

Un total de 371 patients a été inclus dans l'étude et a reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux, 272 patients ont été inclus dans la cohorte A et 99 patients dans la cohorte B (tableau 1).

Dans la **cohorte A**, 203 patients ont été randomisés dans le groupe fostemsavir et 69 dans le groupe placebo au cours des 8 premiers jours de l'étude. Un patient du groupe placebo et 3 patients du groupe fostemsavir n'ont pas fini la première phase de l'étude (8 premiers jours).

Dans la **cohorte B**, 99 patients ont été inclus. Il s'agit de patients ayant un stade plus avancé de la maladie et les arrêts prématurés ont été plus fréquents.

A la semaine 96, 78 % (213/272) des patients de la cohorte A et 62 % (61/99) des patients de la cohorte B étaient encore dans l'étude. Les principales raisons d'arrêt de l'étude avant la semaine 96 ont été le décès (6 %), le manque d'efficacité (5 %) et la déviation majeure au protocole (5 %).

Tableau 1. Disposition des patients : analyse à la semaine 96 (population ITT-E)

	FTR (N = 203)	Cohorte A Placebo ^a (N = 69)	Total (N = 272)	Cohorte B FTR (N = 99)	Total (N = 371)
Disposition des patients, n (%)					
Encore dans l'étude	159 (78)	54 (78)	213 (78)	61 (62)	274 (74)
Ayant arrêté l'étude	44 (22)	15 (22)	59 (22)	38 (38)	97 (26)
Principales raisons d'arrêt de l'étude, n (%)^b					
Manque d'efficacité	9 (4)	3 (4)	12 (4)	6 (6)	18 (5)
Événement indésirable	4 (2)	3 (4)	7 (3)	4 (4)	11 (3)
Retrait de consentement	5 (2)	0	5 (2)	1 (1)	6 (2)
Décès	7 (3)	2 (3)	9 (3)	15 (15)	24 (6)
Perte de vue	4 (2)	4 (6)	8 (3)	1 (1)	9 (2)
Déviation du protocole	8 (4)	3 (4)	11 (4)	6 (6)	17 (5)
Grossesse	1 (<1)	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Patients ne répondant plus aux critères d'inclusion de l'étude	5 (2)	0	5 (2)	4 (4)	9 (2)
Autres ^c	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (1)	2 (<1)

FTR = fostemsavir

^a Les patients du groupe placebo ont reçu le FTR 600 mg 2 fois/jour pendant la phase en ouvert (J9).

^b Les patients pouvaient avoir seulement une raison principale.

^c Les autres raisons étaient : résistance au VIH et décision de l'investigateur en raison d'une progression rapide de la gravité des patients, ceux n'étant plus considérés comme candidats pour une intervention chirurgicale et ceux ayant décidé que l'hospitalisation était la meilleure option.

Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients étaient des hommes (78 %), avec un âge médian de 49 ans (min-max : 17-73 ans) dont 44 % âgés de plus de 50 ans. La charge virale (CV) médiane à l'inclusion était de 4,6 log₁₀ copies/mL (dont 26 % avec CV > 100 000 copies/mL) et le taux médian de CD4 de 80 /mm³ (IQR : [11 ; 202]), dont 278 patients (75 %) avec un taux de CD4 < 200/mm³. La majorité des patients (70 %) recevait un traitement ARV depuis plus de 16 ans et avait un antécédent de stade SIDA (86 %) (tableau 2).

A l'inclusion, plusieurs caractéristiques différaient entre les **cohortes A et B**, reflétant une histoire thérapeutique plus importante et une maladie encore plus avancée dans la cohorte B :

- la majorité des patients de la cohorte B avaient été traités pendant plus de 20 ans (59 % *versus* 34 % dans la cohorte A),
- les patients avaient un nombre médian de lymphocytes CD4 inférieur dans la **cohorte B** (41 cellules/mm³ *versus* 99 cellules/mm³ dans la **cohorte A**),
- une plus grande proportion de patients avait un nombre de lymphocytes CD4 < 20 cellules/mm³ (40 % dans la **cohorte B** *versus* 26 % dans la **cohorte A**).

Tableau 2. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion (population ITT-E)

	FTR (N = 203)	Cohorte A Placebo (N = 69)	Total (N = 272)	Cohorte B FTR (N = 99)	Total (N = 371)
Âge (années)					
Médiane [min ; Max]	48 [18 ; 73]	45 [19 ; 66]	48 [18 ; 73]	50 [17 ; 72]	49 [17 ; 73]
< 50 ans, n(%)	116 (57)	46 (67)	162 (60)	44 (44)	206 (56)
Sexe, n (%)					
Femme	60 (30)	12 (17)	72 (26)	10 (10)	82 (22)
CV log₁₀ (copies/mL)					
Médiane [IQR]	4,7 [4,0 ; 5,1]	4,5 [3,6 ; 5,2]	4,7 [3,9 ; 5,1]	4,3 [3,6 ; 4,8]	4,6 [3,9 ; 5,0]
CV (copies/mL), n (%)					
< 400	14 (7)	7 (10)	21 (8)	5 (5)	26 (7)
≥ 400 ; < 1 000	7 (3)	3 (4)	10 (4)	4 (4)	14 (4)
≥ 1 000 ; < 100 000	126 (62)	35 (51)	161 (59)	75 (76)	236 (64)
≥ 100 000	56 (28)	24 (35)	80 (29)	15 (15)	95 (26)
Nombre de CD4 (cellules/mm³)					
Médiane [IQR]	99 [15 ; 203]	100 [23 ; 244]	99 [15 ; 203]	41 [6 ; 161]	80 [11 ; 202]
< 20, n (%)	55 (27)	17 (25)	72 (26)	40 (40)	112 (30)
≥ 20 ; < 50, n (%)	19 (9)	6 (9)	25 (9)	14 (14)	39 (11)
≥ 50 ; < 200, n (%)	76 (37)	26 (38)	102 (37)	25 (25)	127 (34)
≥ 200 ; < 500, n (%)	42 (21)	16 (23)	58 (21)	18 (18)	76 (20)
≥ 500, n (%)	11 (5)	4 (6)	15 (6)	2 (2)	17 (5)
Durée de traitement pour le VIH (années), n (%)					
<5	7 (3)	7 (10)	14 (5)	0	14 (4)
5-10	20 (10)	7 (10)	27 (10)	5 (5)	32 (9)
11-15	30 (15)	14 (20)	44 (16)	11 (11)	55 (15)
16-20	72 (35)	18 (26)	90 (33)	22 (22)	112 (30)
>20	70 (34)	22 (32)	92 (34)	58 (59)	150 (40)
Inconnue	4 (2)	1 (1)	5 (2)	3 (3)	8 (2)
Nombre de patients recevant un traitement pour le VIH depuis >16 ans					
n (%)	142(69)	40 (58)	182 (67)	80 (81)	162 (70)
Antécédent de stade SIDA*					
n (%)	170 (84)	61 (88)	231 (85)	89 (90)	320 (86)

CV = charge virale ; FTR = fostemsavir ; IQR = intervalle interquartile ; SIDA = syndrome de l'immunodéficience acquise ; VIH = virus de l'immunodéficience humaine

*Défini par un antécédent de stade SIDA diagnostiqué ou un antécédent de taux de lymphocyte CD4 < 200 cellules/μL

Les patients inclus dans l'étude étaient en situation de multi-échecs et multirésistances :

- **Cohorte A** : la majorité des patients avait déjà été exposée aux 4 classes d'ARV à l'inclusion. Les patients inclus étaient résistants aux INI (29 %), aux IP (74 %), aux INNTI (81 %) et aux INTI (88 %).
- **Cohorte B** : la majorité des patients avait déjà été exposée aux 5 classes d'ARV à l'inclusion et avait une résistance à la quasi-totalité des classes d'ARV : IF (98 %), INI et INNTI (99 %) et INTI, IP, maraviroc (100 %).

Le nombre d'antirétroviraux pleinement actifs à l'inclusion est présenté dans le tableau 3.

- **Cohorte A** : une trithérapie pleinement active ne pouvait être construite que chez 42 % des patients (patients pour lesquels 2 ARV ont pu être ajoutés dans le TFO).
- **Cohorte B** : aucune molécule ARV n'était pleinement active à l'inclusion chez 81 % des patients et il n'y avait qu'une seule molécule pleinement active pour les patients restant (19 %). Ainsi, une trithérapie pleinement efficace ne pouvait être construite pour aucun des patients.

Tableau 3. Nombre de molécules ARV pleinement actives dans le TFO à l'initiation de la phase ouverte hors fostemsavir (population ITT-E)

	FTR (N = 203)	Cohorte A Placebo (N = 69)	Total (N = 272)	Cohorte B FTR (N = 99)	Total (N = 371)
Nombre d'ARV pleinement actifs dans le TFO, n (%)					
0	15 (7)	1 (1)	16 (6) ^a	80 (81)	96 (26)
1	108 (53)	34 (49)	142 (52)	19 (19)	161 (43)
2	80 (39)	34 (49)	114 (42)	0	114 (31)
> 2	0	0	0	0	0

FTR = fostemsavir

^a Les patients qui sont sortis de l'étude pendant la période en double aveugle, avant d'avoir la possibilité de commencer un TFO sont analysés et déclarés comme n'ayant aucun TFO (5 patients).

De plus, il y avait 6 patients qui avaient au moins 1 ARV pleinement actif et disponible au moment du dépistage mais qui ne l'était plus dans le TFO initial.

Enfin, les 5 autres patients, sans ARV pleinement actifs et disponibles au moment du dépistage, ont été assignés par erreur par l'investigateur à la cohorte randomisée.

Dans le cadre du TFO, les patients ont reçu majoritairement le **dolutégravir** et le **darunavir**, en double prise (tableau 4).

Tableau 4. ARV les plus fréquemment reçus dans le TFO (population ITT-E)

	Cohorte A Total (N = 272)	Cohorte B FTR (N = 99)	Total (N = 371)
CCR5, n (%)			
maraviroc	52 (19)	8 (8)	60 (16)
Inhibiteur d'entrée, n (%)			
enfuvirtide	28 (10)	11 (11)	39 (11)
ibalizumab	0	15 (15)	15 (4)
INI, n (%)			
Tout INI	239 (88)	75 (76)	314 (85)
dolutégravir	229 (84)	74 (75)	303 (82)
1 prise/jour	58 (21)	6 (6)	64 (17)
2 prises/jour	171 (63)	68 (69)	239 (64)
INNTI, n (%)			
Tout INNTI	62 (23)	24 (24)	86 (23)
etravirine	54 (20)	21 (21)	75 (20)
INTI, n (%)			
Tout INTI	154 (57)	85 (86)	239 (64)
emtricitabine ou lamivudine	136 (50)	76 (77)	212 (57)
tenofovir disoproxil fumarate ou tenofovir alafenamide fumarate	116 (43)	74 (75)	190 (51)
IP, n (%)			
Tout IP	158 (58)	85 (86)	243 (65)
darunavir/ritonavir	134 (49)	71 (72)	205 (55)
1 prise/jour	35 (13)	8 (8)	43 (12)
2 prises/jour	99 (36)	63 (64)	162 (44)
atazanavir/ritonavir	8 (3)	8 (8)	16 (4)

FTR = fostemsavir ; INI = inhibiteur de l'intégrase ; INNTI = Inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; INTI = Inhibiteurs nucléosidiques / nucléotidique de la transcriptase inverse ; IP = inhibiteur de protéase

La majorité des patients (96 %) ont reçu un traitement concomitant en dehors du traitement antirétroviral, principalement composés d'anti-infectieux (antibiotiques, antifongiques, antiviraux).

► Critères de jugement principal : variation moyenne de la charge virale entre J1 et J8 évaluée par les investigateurs (population ITT-E et PP)

Cohorte A : la réduction de la charge virale à J8 a été de -0,791 log₁₀ copies/mL dans le groupe fostemsavir versus -0,166 log₁₀ copies/mL dans le groupe placebo, soit une différence de -0,625 log₁₀ copies/mL (IC_{95%} = [-0,810 ; -0,441], p < 0,0001). Ce résultat a été confirmé dans la population PP (tableau 5).

Tableau 5. Variation de la charge virale (ARN log₁₀) entre J1 et J8 (cohorte A - populations ITT-E et PP)

	Cohorte A			
	Population ITT-E		Population PP	
	FTR (N = 201)	Placebo (N = 69)	FTR (N = 164)	Placebo (N = 69)
Variation de la charge virale à J8				
Moyenne ajustée [IC _{95%}]	-0,791 [-0,885 ; -0,698]	-0,166 [-0,326 ; -0,007]	-0,182 [-0,354 ; -0,010]	-0,814 [-0,917 ; -0,711]
Différence [IC _{95%}]	-0,625 [-0,810 ; -0,441]		-0,633 [-0,833 ; -0,432]	
p	< 0,0001		< 0,0001	

► Critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité des analyses

- **Proportion de patients ayant une baisse de la CV de >0,5 et >1 log₁₀ copies/mL à J8 (population ITT-E) :**

A J8, dans la cohorte A, la proportion de patients ayant eu une diminution de la CV > 0,5 et > 1 log₁₀ copies/mL a été plus importante dans le groupe fostemsavir que dans le groupe placebo :

- diminution de la CV > 0,5 log₁₀ copies/mL : 65 % *versus* 19 %, soit une différence absolue de 46 % (IC_{95%} = [33 ; 55]) ;
- diminution de la CV >1 log₁₀ copies/mL : 46 % *versus* 10 %, soit une différence absolue de 36 % (IC_{95%} = [24 ; 44]).

- **Durabilité de la réponse virologique évaluée par la proportion de patients ayant une CV < 40 copies/mL à 24, 48, 72 et 96 semaines (population ITT-E) :**

Dans la **cohorte A** : 53 % (144/272) des patients ont obtenu une CV < 40 copies/mL à 24 semaines, 54 % (146/272) à 48 semaines et 60 % (163/272) à 96 semaines.

Dans la **cohorte B** : la réponse virologique a été plus faible avec 37 % (37/99) des patients ayant obtenu une CV < 40 copies/mL à 24 semaines, 38 % (38/99) à 48 semaines et 37 % (37/99) à 96 semaines.

Les résultats dans les analyses ITT-E modifiée et ITT-E observée ont été cohérents avec ceux observés dans l'analyse principale (population ITT-E) (tableau 6).

Tableau 6. Réponse virologique au cours du temps dans les différentes populations

	Cohorte A (N = 272)			Cohorte B (N = 99)		
	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 96
Analyse IIT-E						
ARN VIH-1 < 40 copies/mL, n (%)	144 (53)	146 (54)	163 (60)	37 (37)	38 (38)	37 (37)
Analyse ITT-E modifiée						
ARN VIH-1 < 40 copies/mL, n (%)	149 (55)	151 (56)	177 (65)	38 (38)	41 (41)	40 (40)
Analyse ITT-E observée						
ARN VIH-1 < 40 copies/mL, n/N* (%)	141/246 (57)	145/233 (62)	170/214 (79)	37/89 (42)	40/83 (48)	39/66 (59)

*N : nombre de patients pour lesquels des données sont disponibles

- **Analyses en sous-groupes selon les caractéristiques démographiques et immuno-virologiques des patients à l'inclusion**

Les analyses en sous-groupes ont suggéré une réponse virologique plus faible chez les patients avec une CV élevée (>100 000 copies/mL), un taux de CD4 faible (< 20 cellules/mm³), sans molécule active dans le TFO et sans dolutégravir dans le TFO (tableau 7).

Tableau 7. Réponse virologique par sous-groupes selon les caractéristiques des patients à l'inclusion (cohortes A et B - populations ITT-E)

	Cohorte A (N = 272)			Cohorte B (N = 99)		
	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 96	Semaine 24	Semaine 48	Semaine 96
CV (copies/mL), n/N (%)						
< 1 000	21/31 (68)	22/31 (71)	23/31 (74)	6/9 (67)	7/9 (78)	7/9 (78)
≥ 1 000 à < 10 000	28/44 (64)	30/44 (68)	32/44 (73)	11/24 (46)	10/24 (42)	9/24 (38)
≥ 10 000 à < 100 000	67/117 (57)	66/117 (56)	69/117 (59)	17/51 (33)	18/51 (35)	18/51 (35)
≥ 100 000	28/80 (35)	28/80 (35)	39/80 (49)	3/15 (20)	3/15 (20)	3/15 (20)
Nombre de CD4 (cellules/mm³), n/N (%)						
< 20	23/72 (32)	25/72 (35)	33/72 (46)	12/40 (30)	12/40 (30)	12/40 (30)
≥ 20 ; < 50	12/25 (48)	12/25 (48)	14/25 (56)	4/14 (29)	5/14 (36)	4/14 (29)
≥ 50 ; < 100	19/39 (49)	22/39 (56)	21/39 (54)	5/14 (36)	5/14 (36)	6/14 (43)
≥ 100 ; < 200	40/63 (63)	37/63 (59)	41/63 (65)	6/11 (55)	6/11 (55)	5/11 (45)
≥ 200	50/73 (68)	50/73 (68)	54/73 (74)	10/20 (50)	10/20 (50)	10/20 (50)
Nombre d'ARV pleinement actifs dans le TFO, n/N (%)						
0	5/16 (31)	5/16 (31)	3/16 (19)	28/80 (35)	29/80 (36)	31/80 (39)
1	80/142 (56)	82/142 (58)	92/142 (65)	9/19 (47)	9/19 (47)	6/19 (32)
2	59/114 (52)	59/114 (52)	68/114 (60)	NA	NA	NA
Réponse virologique selon la composante du TFO, n/N (%)						
DTG	129/229 (56)	127/229 (55)	146/229 (64)	27/74 (36)	29/74 (39)	28/74 (38)
DTG une fois par jour	33/58 (60)	34/58 (59)	40/58 (69)	0/6	0/6	0/6
DTG deux fois par jour	94/171 (55)	93/171 (54)	106/171 (62)	27/68 (40)	29/68 (43)	28/41 (41)
Pas de DTG	15/43 (35)	19/43 (44)	17/43 (40)	10/25 (40)	9/25 (36)	9/25 (36)
DTG et DRV	68/117 (58)	60/117 (51)	75/117 (64)	17/55 (31)	19/55 (35)	19/55 (35)
Avec DTG, sans DRV	61/112 (54)	67/112 (60)	71/112 (63)	DM	DM	DM
Sans DTG, avec DRV	5/17 (29)	8/17 (47)	8/17 (47)	DM	DM	DM
Sans DTG, sans DRV	10/26 (38)	11/26 (42)	9/26 (35)	DM	DM	DM
Pas de DRV	71/138 (51)	78/138 (57)	80/138 (58)	12/28 (43)	11/28 (39)	11/28 (39)

ARV = Antirétroviraux ; DM = données manquantes ; DRV = darunavir ; DTG = dolutégravir ; NA = non applicable ; TFO = traitement de fond optimisé

- **Réponse immunologique : gain de lymphocytes CD4 par rapport à l'inclusion à 96 semaines (ITT-E observée)**

Dans la **cohorte A**, une variation du taux de CD4+ a été observée entre l'inclusion (152,5 cellules/mm³) et la semaine 96, avec une augmentation moyenne de +204,7 cellules/mm³.

Dans la **cohorte B**, une variation du taux de CD4+ a été aussi observée entre l'inclusion (99,4 cellules/mm³) et la semaine 96, avec une augmentation moyenne de +119,1 cellules/mm³.

07.2 Résistance

Cf. RCP en vigueur :

« *Résistance croisée*

Il n'y a pas eu de preuve de résistance croisée à d'autres antirétroviraux (ARV). Le temsavir a conservé son activité contre les virus résistants à l'INSTI raltégravir ; à l'INNTI rilpivirine ; aux INTI abacavir, lamivudine, ténofovir, zidovudine ; aux IP atazanavir et darunavir et à l'enfuvirtide inhibiteur de fusion gp41.

Certains virus à tropisme CCR5 et résistants au maraviroc ont présenté une sensibilité diminuée au temsavir. L'ibalizumab, inhibiteur post-attachement dirigé contre les CD4, et le fostemsavir, inhibiteur pré-attachement dirigé contre la gp120, développent tous deux des mutations de résistance au niveau de la gp120. Dans les isolats cliniques, cinq des sept virus résistants à l'ibalizumab ont conservé leur sensibilité au temsavir, tandis que les deux autres virus avaient une sensibilité réduite à la fois au temsavir (sensibilité réduite de plus de 1400 fois) et à l'ibalizumab.

De plus, le maraviroc, l'ibalizumab et l'enfuvirtide ont conservé une activité contre des mutants dirigés pour avoir une sensibilité réduite au temsavir, ou contre des enveloppes cliniques avec une sensibilité réduite au temsavir à l'inclusion et contenant les substitutions S375H, M426L ou M426L plus M475I. »

« Emergence de Résistance in vivo

Le pourcentage de sujets ayant connu un échec virologique au cours de l'analyse de la Semaine 96 était de 25 % (69/272) dans la cohorte randomisée (Tableau 6). Dans l'ensemble, 50 % (26/52) des virus des patients évaluables en échec virologique dans la cohorte randomisée présentaient des substitutions génotypiques émergentes de la gp120 sur 4 sites clés (S375, M426, M434, et M475).

La variation médiane (FC) de la EC50 du temsavir en cas d'échec, dans les isolats des patients randomisés évaluables présentant des substitutions émergentes de la gp120 aux positions 375, 426, 434 ou 475 (n = 26), était de 1 755, alors qu'elle était de 3 dans des isolats ne présentant pas de substitutions émergentes de la gp120 à ces positions (n = 26).

De ces 25 sujets évaluables dans la cohorte randomisée avec un échec virologique et des substitutions émergentes de la gp120 S375N et M426L et (moins fréquemment) S375H/M, M434I et M475I, 88 % (22/25) avaient un fold change (FC) ratio de la CI50 du temsavir > 3 (le ratio FC est le FC de la CI50 du temsavir sous traitement par rapport à l'inclusion).

Au total, 21/69 (30 %) des isolats de virus des patients en échec virologique dans la cohorte randomisée avaient des résistances génotypiques ou phénotypiques à au moins un médicament du TFO à la sélection. Dans 48 % (31/64) des échecs virologiques ayant des données post-inclusion, les isolats du virus avaient une résistance émergente à au moins un médicament du TFO.

Dans la cohorte non-randomisée, des échecs virologiques ont été observés dans 51 % (50/99) des cas jusqu'à la Semaine 96 (Tableau 6). Alors que la proportion de virus présentant des substitutions de la gp120 associées à une résistance était similaire à la sélection entre les patients des cohortes randomisée et non-randomisée, la proportion d'isolats de virus présentant des substitutions émergentes de la gp120 associées à la résistance au moment de l'échec était plus élevée chez les patients non-randomisés (75 % contre 50 %). La variation médiane (FC) de la CE50 du temsavir au moment de l'échec dans les isolats de sujets évaluables non-randomisés avec des substitutions émergentes aux positions 375, 426, 434 ou 475 (n = 33) était de 4 216 contre un FC de 402 pour les isolats sans substitutions à ces positions (n = 11).

Sur les 32 échecs virologiques évaluables dans la cohorte non-randomisée avec les substitutions émergentes S375N et M426L et (moins fréquemment) S375H/M, M434I et M475I, 91 % (29/32) présentaient un FC ratio de la CI50 du temsavir > 3 fois.

Dans l'ensemble, 45/50 (90 %) des virus des patients présentant un échec virologique dans la cohorte non-randomisée présentaient une résistance génotypique ou phénotypique à au moins un médicament du TFO à la sélection. Dans 55 % (27/49) des échecs virologiques avec données post-inclusion, les isolats de virus présentaient une résistance émergente à au moins un médicament du TFO.

Tableau 6 : Echecs virologiques dans l'étude BRIGHTE

	Cohorte randomisée Total	Cohorte non-randomisée Total
Nombre d'échecs virologiques	69/272 (25%)	50/99 (51%)
Échecs virologiques avec les données gp120 disponibles à l'inclusion	68/272 (25%)	48/99 (48%)
À l'inclusion PAR RE	42/68 (62%)	26/48 (54%)
Échecs virologiques avec les données gp120 post-inclusion	52	44
Avec toute émergence SAR RE ^a	26/52 (50%)	33/44 (75%)
Avec émergence SAR RE ^b	25/52 (48%)	32/44 (73%)
S375H	1/52 (2%)	2/44 (5%)
S375M	1/52 (2%)	3/44 (7%)
S375N	14/52 (27%)	17/44 (39%)
M426L	17/52 (33%)	21/44 (48%)
M434I	5/52 (10%)	4/44 (9%)
M475I	6/52 (12%)	5/44 (11%)

Avec SAR RE et avec un FC ratio de la CI50 du temsavir > 3 ^{b,c}	22/52 (42%)	29/44 (66%)
Sans SAR RE et avec un FC ratio de la CI50 du temsavir > 3 ^c	3/52 (6%)	2/44 (5%)

PAR RE = Polymorphismes associés à la résistance de l'enveloppe ; SAR RE = Substitutions associées à la résistance de l'enveloppe.

^a Substitutions aux positions : S375, M426, M434, M475.

^b Substitutions : S375H, S375M, S375N, M426L, M434I, M475I.

^c FC ratio de la CI50 du temsavir > 3 fois est en dehors de la variabilité habituelle observée dans le test PhenoSense Entry. »

07.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude BRIGHTE comme critère secondaire à l'aide du questionnaires EQ-5D-3L, FAHI à la semaine 96 chacun et M-MASRI à la semaine 24.

A noter que des améliorations ont été suggérées entre l'inclusion et la semaine 96 principalement dans la cohorte A pour les questionnaires EQ-5D-3L et FAHI. Une amélioration de l'observance (questionnaire M-MASRI) a été également suggérée entre l'inclusion et la semaine 24 dans les deux cohortes.

Cependant, compte tenu du caractère ouvert de l'étude, de la courte période de la phase contrôlée (une semaine), et dans un contexte où un manque de puissance ne peut être exclu, il n'est pas possible de conclure à l'impact de RUKOBIA (fostemsavir) sur la qualité de vie.

07.4 Tolérance

7.4.1 Données issues des études cliniques

7.4.1.1 Etude BRIGHTE

Un total de 371 patients a été inclus dans l'étude et a reçu au moins une dose de traitement constituant la population de tolérance. Parmi eux, 272 patients étaient dans la **cohorte A** et 99 patients dans la **cohorte B**.

Dans la **cohorte A**, 203 patients ont été randomisés dans le groupe fostemsavir et 69 dans le groupe placebo pour l'évaluation en aveugle *versus* placebo de l'activité virologique au cours des 8 premiers jours de l'étude.

La durée moyenne d'exposition des patients au fostemsavir a été 717,5 jours pendant la période ouverte.

► Événements indésirables survenus pendant la phase en aveugle (J1-J8)

Les événements indésirables (EI) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe fostemsavir que dans le groupe placebo : 41 % *versus* 32% (Cohorte A). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : la nausée (7 % *versus* 6 %), la diarrhée (4 % dans chaque groupe) et les céphalées (3 % *versus* 7 %). La majorité des EI a été d'intensité faible ou modérée : 94 % *versus* 82 %.

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été comparable entre les deux groupes : 20 % *versus* 19% ; ainsi que les événements indésirables graves (EIG) : 2 % *versus* 3 %.

Un décès est survenu pendant cette phase de l'étude, il s'agissait d'un patient du groupe placebo ayant eu comme EIG une insuffisance respiratoire aiguë sur pneumonie communautaire (et un EIG classé SIDA) considéré comme non lié au traitement de l'étude par l'investigateur.

► Événements indésirables survenus pendant la phase en ouvert (données de tolérance cumulées à S96)

La proportion de patients ayant eu au moins un EI a été similaire dans les deux cohortes (92 % dans la cohorte A et 99 % dans la cohorte B, soit 94 % dans la population totale).

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 %) dans les deux cohortes ont été les infections : 70 % et 79 %, respectivement et 72 % dans la population totale et les affections gastro-intestinales : 57 % et 54 %, respectivement et 56 % dans la population totale.

La proportion de patients ayant eu au moins un EI lié au traitement a été similaire dans les deux cohortes : 38 % et 34 %, respectivement et 37 % dans la population totale. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) ont été : la nausée (9 %), la diarrhée (5 %), les céphalées (3 %) et la fatigue (3 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EIG a été de : 34 % (cohorte A), 48 % (cohorte B) et 38 % dans la population totale. Les EIG les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) ont été : la pneumonie (4 %), la cellulite (2 %) et l'atteinte rénale aiguë (2 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement a été de : 5 % dans la cohorte A, 12 % dans la cohorte B et 7 % dans la population totale.

Un total de 29 décès a été rapporté au cours de l'étude : 12 (4 %) décès dans la cohorte A et 17 (17 %) décès dans la cohorte B. Parmi eux, 18 décès sont survenus à la suite d'EI liés au SIDA ou à des infections aiguës, dont 1 décès survenu à la suite d'un EI d'une infection mycobactérienne atypique récurrente (IRIS) qui a été considéré comme lié au traitement par l'investigateur.

► **Événements indésirables d'intérêt particulier**

À ce jour, 4 risques ont été identifiés à des fins de surveillance : l'allongement de l'intervalle QTc à une dose supra thérapeutique, l'IRIS, la réaction d'hypersensibilité et les événements musculosquelettiques.

IRIS : 8 (2 %) cas rapportés, dont un patient décédé suite à une infection mycobactérienne atypique récurrente.

Tachyarythmie ventriculaire : 15 cas rapportés dont 7 (1,9%) patients sortis d'étude en raison d'un allongement de l'intervalle QT supérieur au seuil établi (> 450 msec pour les hommes et de > 470 msec pour les femmes).

Réaction d'hypersensibilité immédiate de type I : 18 % des patients dans la population totale (15 % dans la cohorte A et 23 % dans la cohorte B) ont eu une éruption cutanée. Un cas d'éruption cutanée de grade 3, a été considéré comme lié au traitement et a conduit à l'arrêt du traitement.

Événements musculosquelettiques : 31 % des patients dans la population totale. Les EI les plus fréquents étant des arthralgies, des douleurs dorsales, des douleurs aux extrémités et des myalgies. Un cas de rhabdomyolyse d'intensité de grade 4 considéré comme lié au traitement a été rapporté et a conduit à l'arrêt du traitement.

7.4.1.2 Etude Phase IIb 205889

Cette étude n'a pas mis en évidence de signal particulier par rapport au profil de tolérance rapporté dans l'étude de phase III.

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

Le résumé des risques du PGR de RUKOBIA (fostemsavir) version 1.0 daté du 4 décembre 2020 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	-	Aucun
Risques importants potentiels	-	Tachyarythmies ventriculaires dues à la prolongation du QT
Informations manquantes	-	Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement
	-	Données de tolérance à long-terme

7.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus grave était le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (voir rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents survenant en cours de traitement étaient : diarrhées (24 %), céphalées (17 %), nausée (15 %), éruption cutanée (12 %), douleur abdominale (12 %) et vomissements (11 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables identifiés au cours d'essais cliniques sont listés dans le Tableau 2 par classe d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$).

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquence ¹	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquent	Syndrome de restauration immunitaire ² (voir rubrique 4.4 du RCP)
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensation vertigineuse, somnolence, dysgueusie
Affections cardiaques	Fréquent	Prolongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme (voir rubrique 4.4 du RCP)
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhées, nausée, douleur abdominale ³ , vomissements
	Fréquent	Dyspepsie, flatulence
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Élévation des transaminases ⁴
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Eruption cutanée ⁵
	Fréquent	Prurit ⁶
Affections musculo-squelettiques et systémique	Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Fréquent	Élévation de la créatinine sanguine, élévation de la créatine phosphokinase sanguine

¹Calculé sur la base des données de sécurité de 570 sujets (n = 370 dans l'étude de phase III [BRIGHTE] à 144 semaines, et n = 200 dans l'étude de phase IIb d'une durée moyenne de 174 semaines).

²Comprend la réponse inflammatoire de restauration immunitaire du système nerveux central et le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire.

³Comprend la gêne abdominale, la douleur abdominale et la douleur abdominale supérieure.

⁴Comprend les augmentations d'ALAT, d'ASAT, d'enzymes hépatiques et de transaminases.

⁵Comprend les éruptions cutanées, les éruptions érythémateuses, les éruptions généralisées, les éruptions maculaires, les éruptions maculo-papuleuses, les éruptions papulaires, les éruptions prurigineuses et les éruptions vésiculaires.

⁶Comprend le prurit et le prurit généralisé.

Description de certains effets indésirables

Anomalies biologiques

Des cas d'élévation de la créatine phosphokinase (CPK) ont été observés après un traitement par fostemsavir ; l'élévation était dans la plupart des cas légère ou modérée. Ces modifications étaient rarement associées à des troubles musculosquelettiques et ne sont pas considérées comme cliniquement significatives.

L'élévation cliniquement significative de la créatinine sérique a principalement concerné des patients présentant des facteurs de risque identifiables d'atteinte de la fonction rénale, notamment des antécédents médicaux de maladie rénale et/ou des traitements concomitants connus pour provoquer une élévation de la créatinine. Aucun lien de causalité entre le fostemsavir et l'élévation de la créatinine sérique n'a été établi.

Les élévations asymptomatiques de la créatinine, de la créatine phosphokinase et des enzymes hépatiques étaient principalement de grade 1 ou 2 et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Une élévation de la bilirubine directe (conjuguée) a été observée après le traitement par fostemsavir. Les cas cliniquement significatifs étaient peu fréquents et leur interprétation était rendue difficile par la présence d'événements comorbides graves intercurrents non liés à l'administration du médicament de l'étude (par exemple : sepsis, cholangiocarcinome ou autres complications liées à la concomitance d'une hépatite virale). Dans les autres cas, l'élévation de la bilirubine directe (sans signe clinique d'ictère) était généralement transitoire, était survenue sans élévation des transaminases hépatiques et avait été résolue malgré la poursuite du traitement par fostemsavir. »

7.4.5 Autres informations

Sans objet.

07.5 Données d'utilisation

En France, RUKOBIA (fostemsavir) est mis à disposition dans la cadre d'une ATU nominative depuis le 31/10/2019. A ce jour, 17 patients ont été inclus dans cette ATU dont 1 patient ayant arrêté l'ATU en raison de troubles neuropsychiatriques résolutifs à l'arrêt du traitement et 1 patient n'ayant jamais débuté le traitement.

RUKOBIA (fostemsavir) bénéficie d'une ATU de cohorte depuis le 1^{er} février 2021. Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021, 23 patients dont 14 patients provenant de l'ATU nominative et 9 nouveaux patients ont pu bénéficier de ce programme. Donc, l'ensemble des patients sous ATU nominative a pu bénéficier de l'ATU de cohorte, excepté un patient qui a pu accéder au dispositif post-ATU.

07.6 Résumé & discussion

Le fostemsavir (RUKOBIA) 600 mg, comprimé à libération prolongée, est un antirétroviral qui dispose d'une AMM depuis le 4 février 2021 : « en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

Le fostemsavir est une prodrogue sans activité antivirale significative qui est hydrolysée en une forme active, le temsavir. Le temsavir se lie directement à la glycoprotéine 120 (gp 120), sous-unité de la glycoprotéine d'enveloppe 160 (gp160) du VIH-1 et inhibe de façon sélective l'interaction entre le virus et les récepteurs cellulaires CD4 des lymphocytes T, empêchant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes et leur infection (inhibiteur d'attachement dirigé contre le virus).

Il appartient donc à la classe des inhibiteurs d'entrée, au même titre que le CELSENTRI (maraviroc, inhibiteur du CCR5), le FUZEON (enfuvirtide ou T-20 inhibiteur de fusion) et le TROGARZO (ibalizumab, anticorps monoclonal humanisé de l'immunoglobuline G de type 4, inhibiteur du VIH-1 dirigé contre le domaine 2 des CD4). Comme le TROGARZO (ibalizumab), RUKOBIA (fostemsavir) est un médicament de dernier recours réservé aux adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif avec les médicaments disponibles (AMM superposable)¹.

En France, RUKOBIA (fostemsavir) a obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative depuis le 31 octobre 2019. A ce jour, 17 patients ont bénéficié de cette ATU nominative.

Une ATU de cohorte a été attribuée à RUKOBIA (fostemsavir) le 1^{er} février 2021. Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021, 23 patients dont 14 patients provenant de l'ATU nominative et 9 nouveaux patients ont pu bénéficier de ce programme.

► Efficacité

L'activité antivirale et l'efficacité du fostemsavir, administrée à la dose de 600 mg deux fois par jour, en association à un traitement de fond optimisé a été évaluée dans une étude clinique de phase III (étude **BRIGHTE**), multicentrique, comparative *versus* placebo. Cette étude a été réalisée chez des patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités, multirésistants (résistance documentée à au moins trois classes ARV) et ayant une charge virale supérieure à 400 copies/mL.

L'étude a consisté en deux cohortes (randomisée et non randomisée) ayant inclus des patients en fonction du nombre d'ARV pleinement actifs qui pourraient être utilisés pour construire un schéma de base :

- **cohorte A** randomisée ayant inclus 272 patients actuellement en échec de leur traitement mais avec au moins 1 ARV pleinement actif dans au maximum 2 classes d'ARV pouvant être combinés avec le fostemsavir dans le cadre d'un nouveau régime optimisé. Dans cette cohorte, l'étude se composait de 2 phases :
 - **une période de monothérapie fonctionnelle** (phase 1 : J1 à J8), en double aveugle, visant à évaluer l'activité antivirale précoce du fostemsavir. Les patients ont été randomisés selon un ratio 3:1 pour recevoir de J1 à J8 le fostemsavir (n = 203) ou le placebo (n = 69) en association au schéma actuel en échec à l'inclusion.
 - **une période d'entretien** (phase 2 : J9 à S96), en ouvert, visant à établir la sécurité et la durabilité de la suppression virologique du fostemsavir en association au TFO pour au moins 96 semaines.
- **cohorte B** non randomisée ayant inclus 99 patients n'ayant aucun ARV totalement actif restant en raison de la résistance, de l'intolérance ou d'autres problèmes de sécurité. Les patients inclus dans cette cohorte recevaient le fostemsavir en association au TFO pour au moins 96 semaines.

La majorité des patients inclus étaient des hommes (78 %), avec un âge médian de 49 ans (min-max : 17-73 ans) dont 44 % âgés de plus de 50 ans. La charge virale (CV) médiane à l'inclusion a été de 4,6 log₁₀ copies/mL (dont 26 % avec CV > 100 000 copies/mL) et le taux médian de CD4 de 80 /mm³ (IQR : [11 ; 202]), dont 278 patients (75 %) avec un taux de CD4 < 200/mm³. La majorité des patients (70 %) recevait un traitement ARV depuis plus de 16 ans et avait un antécédent de stade SIDA (86 %). La majorité des patients avait été exposée à au moins 4 classes d'ARV.

A l'inclusion, plusieurs caractéristiques différaient entre les **cohortes A et B**, reflétant une histoire thérapeutique plus importante et une maladie encore plus avancée dans la cohorte B :

- la majorité des patients de la cohorte B avaient été traités pendant plus de 20 ans (59 % *versus* 34 % dans la cohorte A),
- les patients avaient un nombre médian de lymphocytes CD4 plus faible dans la **cohorte B** que dans la **cohorte A** (41 cellules/mm³ *versus* 99 cellules/mm³) ; avec une plus grande proportion de patients ayant un nombre de lymphocytes CD4 < 20 cellules/mm³ (40 % dans la **cohorte B** *versus* 26 % dans la **cohorte A**),
- la majorité des patients était résistants aux INI (29 %), aux IP (74 %), aux INNTI (81 %) et aux INTI (88 %) dans la **cohorte A**,
- la majorité des patients était résistants à la quasi-totalité des classes d'ARV : IF (98 %), INI et INNTI (99 %) et INTI, IP, maraviroc (100 %) dans la **cohorte B**,
- une trithérapie pleinement active (patients pour lesquels 2 ARV pleinement actifs ont pu être ajoutés dans le TFO) ne pouvait être construite que chez 42 % des patients dans la **cohorte A**,
- une trithérapie pleinement active ne pouvait être construite pour aucun des patients de la **cohorte B** car il n'y avait qu'une seule molécule pleinement active chez 19 % des patients.

Les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le cadre du TFO, en association au fostemsavir, ont été le **dolutégravir** et le **darunavir**.

Cohorte A :

Le critère principal de jugement était la variation de la CV (ARN log₁₀) entre J1 et J8.

Sur la période de monothérapie fonctionnelle (J1 à J8), le fostemsavir à la posologie de 600 mg deux fois par jour, a entraîné une diminution significative de la CV de $-0,791 \log_{10}$ copies/mL *versus* $-0,166 \log_{10}$ copies/mL dans le groupe placebo, soit une différence de $-0,625 \log_{10}$ copies/mL (IC_{95%} = [-0,810 ; -0,441], $p < 0,0001$).

La proportion de patients atteignant une diminution de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ et $>1 \log_{10}$ copies/mL à J8 (**critère secondaire**) a été également plus importante dans le groupe fostemsavir que dans le groupe placebo :

- diminution de la CV $> 0,5 \log_{10}$ copies/mL : 65 % *versus* 19 %, soit une différence absolue de 46 % (IC_{95%} = [33 ; 55]) ;
- diminution de la CV $>1 \log_{10}$ copies/mL : 46 % *versus* 10 %, soit une différence absolue de 36 % (IC_{95%} = [24 ; 44]).

Les résultats sur la période d'entretien (critères secondaires non hiérarchisés) entre J9 et la semaine 96, avec le fostemsavir administré à la dose de 600 mg deux fois par jour en association à un TFO, ont montré :

- une réponse virologique favorable, avec 53 % (144/272) des patients obtenant une CV d'ARN VIH-1 < 40 copies/mL à 24 semaines, 54 % (146/272) à 48 semaines et 60 % (163/272) à 96 semaines.
- une réponse immunologique (variation du nombre de cellules CD4+) favorable, avec une augmentation moyenne des CD4 de $+204,7$ cellules/mm³ à la semaine 96.

A noter que la présence d'INI dans le TFO semble avoir un impact positif sur la réponse virologique, avec 64 % des patients ayant eu une CV < 40 copies/mL à la semaine 96. Cet effet pourrait être principalement dû au dolutégravir, traitement de fond prescrit chez 84 % (229/272) des patients (soit 96 % [229/239] des patients recevant un INI).

Les analyses en sous-groupes ont suggéré une réponse virologique plus faible chez les patients avec une CV élevée ($>100\,000$ copies/mL), un taux de CD4 faible (< 20 cellules/mm³), sans molécule active dans le TFO et sans dolutégravir dans le TFO.

Cohorte B :

Les résultats (critères secondaires) entre J1 et la semaine 96, avec le fostemsavir administré à la dose de 600 mg deux fois par jour en association à un TFO, ont montré :

- une réponse virologique favorable, 37 % (37/99) des patients ayant obtenu une CV < 40 copies/mL à 24 semaines, 38 % (38/99) à 48 semaines et 37 % (37/99) à 96 semaines.
- une réponse immunologique (variation du nombre de cellules CD4+) favorable, avec une augmentation moyenne des CD4 de $+119,1$ cellules/mm³ à la semaine 96.

La réponse immunovirologique observée dans cette cohorte a été inférieure à celle observée chez les patients de la cohorte A, reflétant une maladie plus avancée et un nombre très restreint de molécules ARV pleinement actives. Les patients de cette cohorte ont pu bénéficier de l'ibalizumab (TROGARZO) dans le TFO (environ 15 %) qui pourrait aussi avoir eu un impact positif sur la réponse observée.

Au total, les résultats de la période de monothérapie fonctionnelle (J1 à J8) permettent d'établir l'activité virologique du fostemsavir. Cependant, les données de suivi à long terme, sans groupe contrôle (période d'entretien entre J9 et la semaine 96 pour la cohorte A et les données de la cohorte B) reflètent un effet global du traitement (fostemsavir + TFO), mais ne permettent pas de déterminer la réponse immunovirologique attribuable au fostemsavir en ajout du TFO et la durabilité de l'effet du fostemsavir.

► Résistance

Une diminution de la sensibilité au fostemsavir a été observée chez la plupart des patients ayant un échec virologique.

Parmi les patients de la cohorte A en échec virologique au cours des 96 semaines (25 % [69/272]), 50 % (26/52 des virus des patients évaluable) ont eu des substitutions génotypiques émergentes de la gp120 sur 4 sites clés (S375, M426, M434 et M475).

Au total, 30 % (21/69) des isolats de virus des patients en échec virologique avaient des résistances génotypiques ou phénotypiques à au moins un médicament du TFO à l'inclusion. Dans 48 % (31/64) des échecs virologiques ayant des données post-inclusion, les isolats du virus ont eu une résistance émergente à au moins un médicament du TFO.

Parmi les patients de la cohorte B en échec virologique au cours des 96 semaines (51 % [50/99]), la proportion d'isolats de virus ayant des substitutions émergentes de la gp120 associées à la résistance au moment de l'échec a été plus élevée que celle observée dans la cohorte A (75 % *versus* 50 %).

Selon le RCP en vigueur, il n'y a pas eu de preuve de résistance croisée à d'autres ARV et la diminution de la sensibilité au fostemsavir n'altère pas la sensibilité aux autres antirétroviraux y compris les autres inhibiteurs d'entrée (maraviroc, ibalizumab et enfuvirtide). Cependant, l'ibalizumab, inhibiteur post-attachement dirigé contre les CD4, et le fostemsavir, inhibiteur pré-attachement dirigé contre la gp120, développent tous deux des mutations de résistance au niveau de la gp120. Dans les isolats cliniques, cinq des sept virus résistants à l'ibalizumab ont conservé leur sensibilité au temsavir, tandis que les deux autres virus avaient une sensibilité réduite à la fois au temsavir (sensibilité réduite de plus de 1400 fois) et à l'ibalizumab.

Par ailleurs, certains virus à tropisme CCR5 et résistants au maraviroc ont eu une sensibilité diminuée au temsavir.

► Tolérance

Les données limitées disponibles n'ont pas mis en évidence de préoccupation majeure en matière de sécurité d'emploi. L'effet indésirable le plus grave était le syndrome inflammatoire de restauration immunitaire. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement ont été la diarrhée (24 %), les céphalées (17 %), les nausées (15 %), les éruptions cutanées (12 %), les douleurs abdominales (12 %) et les vomissements (11 %).

La commercialisation de RUKOBIA (fostemsavir) est conditionnée à un plan de gestion des risques afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi, en particulier le risque important potentiel de tachyarythmies ventriculaires dues à la prolongation du QT. Les informations manquantes concernent le profil de tolérance chez la femme enceinte et allaitante, et les données de tolérance à long terme. A noter que les critères de non-inclusion de l'étude BRIGHTE comportaient notamment les patients ayant des anomalies du rythme (syndrome du QT long, QTc > 500 msec, bloc de branche droit sévère, bloc auriculo-ventriculaire de niveau 2 ou 3), des anomalies hépatiques (élévation des enzymes hépatiques), des anomalies hématologiques (anémie, thrombopénie) et des inducteurs enzymatiques parmi les traitements concomitants (cf. rubrique 07.1 Etude BRIGHTE).

► Discussion

Au total, l'activité antivirale du fostemsavir *versus* placebo a été établie dans une étude de phase III (BRIGHTE) sur une courte période de monothérapie fonctionnelle (1 semaine). Les données de suivi à long terme de cette étude (jusqu'à 96 semaines) sont rassurantes au regard de la quantité d'effet globale du schéma thérapeutique et du profil de tolérance du fostemsavir en association au traitement de fond optimisé. Cependant, il est difficile de quantifier l'apport thérapeutique du fostemsavir en termes de réponse immunovirologique au long cours en raison des limites méthodologiques (absence de groupe contrôle pour la période d'entretien, dans un contexte où le fostemsavir est utilisé en association à un traitement de fond optimisé) inhérentes aux difficultés de réalisation d'études comparatives chez des patients en situation d'impasse thérapeutique.

En l'état actuel des données, RUKOBIA (fostemsavir) apporte une réponse au besoin médical identifié, en raison de son activité virologique sur les souches résistantes aux autres antiviraux disponibles, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie est difficile à apprécier à partir des données limitées disponibles. Il est attendu un impact positif sur le parcours de soins et de vie (voie orale) et sur la rupture de la chaîne de transmission avec virus multirésistant du fait de la réduction de la charge virale.

07.7 Programme d'études

Sans objet.

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

► Instauration d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne¹⁰, comprenant 2 INTI + un troisième agent (1 IP, 1 INNTI ou 1 INI) :

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

Options recommandées pour l'instauration d'un premier traitement (Morlat avril 2018)⁵

2 INTI	INNTI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovir alafénamide /emtricitabine 25/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 mL/min. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si CV < 5 log copies/mL. Précaution si CD4 < 200/mm³ - Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. - Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée
2 INTI	INI	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	<ul style="list-style-type: none"> - Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	<ul style="list-style-type: none"> - Uniquement si HLA-B*5701 négatif - Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir
ténofovir alafénamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	1/1	<ul style="list-style-type: none"> - Association contre-indiquée si clairance de la créatinine < 30 mL/min. - Interactions médicamenteuses avec cobicistat
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x 1	raltégravir 1200 mg x 1 (2 comprimés de 600 mg)	3/1	<ul style="list-style-type: none"> - Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. - Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir
2 INTI	IP/r	Comprimé/ prise par jour	Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine Gé 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	3/1	<ul style="list-style-type: none"> - Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, femme enceinte. - Précaution si clairance de la créatinine < 80 mL/min. Surveillance rénale. - Interactions médicamenteuses avec le ritonavir

ténofovirDF = ténofovir disoproxil fumarate (TDF) *Si 2 INTI sous formes génériques (Gé)

¹⁰ https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf

Le bictégravir, nouvel INI et la Doravirine, nouvel INNTI, n'étaient pas disponibles lors de l'actualisation des recommandations françaises.

BIKTARVY (bictégravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide)¹¹ et PIFELTRO (doravirine)¹² ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil)¹³ font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs ; ainsi que la bithérapie dolutégravir + lamivudine (DOVATO)¹⁴.

► **Prise en charge des situations d'échec virologique**

Le rapport Morlat distingue les situations de réplication virale faible (CV détectable < 200 copies/mL) et les échecs virologiques avérés (CV > 200 copies/mL), confirmés sur deux prélèvements consécutifs, dont les conséquences et la prise en charge sont distinctes.

- Situations de réplication virale faible (CV < 200 copies/mL)

Une surveillance particulière est requise et une intervention éventuelle adaptée à la nature du traitement ARV en cours.

En cas de difficultés d'observance non liées à des effets indésirables, un changement de traitement n'est généralement pas la réponse la plus appropriée. Si l'inobservance est liée à des effets indésirables ou une inadéquation du schéma posologique avec le rythme de vie du sujet, ce changement peut être considéré. La simplification du traitement (nombre de prises, nombre de comprimés) peut permettre d'améliorer l'observance. Le choix se portera de préférence vers un traitement comportant un IP/r. Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

- Situations d'échec virologique avéré (CV > 200 copies/mL)

Le choix du nouveau traitement est idéalement discuté au cours d'une réunion de concertation pluridisciplinaire associant cliniciens, virologue, et pharmacologue. Sauf cas particuliers, il n'est pas souhaitable de réaliser des interruptions thérapeutiques. Le schéma thérapeutique optimal comporte trois médicaments actifs, sur la base de l'historique thérapeutique et du génotype cumulé.

Les ARV pouvant être considérés comme actifs sont les suivants :

- appartenant à une classe non encore utilisée ;
- appartenant à une classe déjà utilisée mais pour lequel le(s) génotype(s) de résistance actuel et cumulés permettent de penser que cet ARV est actif.

Le nouveau traitement associera de préférence un IP/r actif (essentiellement darunavir/r ; exceptionnellement le tipranavir/r ; l'association de deux IP n'est pas recommandée), associé à deux autres ARV actifs à choisir parmi :

- l'étravirine (qui reste fréquemment active même en cas de résistance à efavirenz et/ou névirapine, alors qu'il existe une résistance croisée avec rilpivirine) ;
- le raltégravir (en particulier en association au darunavir/r et à l'étravirine) ;
- le dolutégravir qui reste généralement actif, à la posologie de 50 mg x2/j, en cas de mutations de résistance au raltégravir ou à l'élvitégravir. L'association du dolutégravir avec l'étravirine ne doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- il n'y a pas de données disponibles à ce jour concernant l'utilisation de l'élvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;

¹¹Cf. avis de la CT du 5 septembre 2018 relatif à la spécialité BIKTARVY. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktaryv-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux

¹²Cf. avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité PIFELTRO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltr

¹³Cf. avis de la CT du 3 avril 2019 relatif à la spécialité DELSTRIGO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux

¹⁴ Cf avis de la CT du 8 janvier 2020 relatif à la spécialité DOVATO. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3147186/fr/dovato

- le maraviroc, à condition qu'un test de tropisme, réalisé au moment de l'échec ou antérieurement, n'ait pas détecté de virus utilisant le corécepteur CXCR4 ;
- l'enfuvirtide (mais dont l'utilisation prolongée est limitée par sa forme injectable) ;
- un ou plusieurs INTI. En cas de multirésistance aux INTI (≥ 3 TAM + M184V), il peut persister une activité résiduelle de l'abacavir et du ténofovir. Toutefois, le maintien d'INTI en cas de multirésistance à cette classe d'antirétroviraux ne se justifie pas lorsqu'au moins trois autres antirétroviraux pleinement actifs sont disponibles.
- avant d'arrêter un INTI actif sur le VHB (lamivudine/emtricitabine, et surtout ténofovir), il est impératif de vérifier le statut VHB.

Les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque moins 1 % des patients ont des virus résistants à tous les INTI et IP. Dans la situation, actuellement exceptionnelle, où un seul ARV reste actif, il est préférable d'éviter une situation de monothérapie fonctionnelle qui conduirait à la sélection rapide de nouvelles mutations de résistance. La possibilité pour ces patients d'accéder à des médicaments en développement, dans le cadre d'essais cliniques et/ou d'ATU, doit être recherchée.

Si le test génotypique de résistance montre une résistance à l'ensemble des médicaments disponibles, il est recommandé de ne pas modifier le traitement en cours dans l'attente de pouvoir proposer une multithérapie active. Il est parfois utile d'augmenter les doses des IP/r, sous couvert de dosages plasmatiques, afin d'obtenir une concentration efficace sur des souches multirésistantes (concept de quotient inhibiteur génotypique). Les études de cohorte ont montré que le maintien d'un nombre de CD4 stable malgré une situation d'échec virologique s'accompagnait d'un risque moindre de progression clinique. L'utilisation de foscarnet peut être discutée au cas par cas en l'absence d'autre possibilité thérapeutique pour réduire la CV avant d'introduire un traitement ARV non pleinement efficace.

Dans ces situations de multi-échec, les décisions thérapeutiques doivent être prises en réunion multidisciplinaire. L'avis d'une équipe expérimentée dans la prise en charge de ces patients est indispensable dans les situations où les options thérapeutiques apparaissent limitées.

Après un changement de traitement ARV pour échec virologique, un contrôle précoce (au bout d'un mois) de la CV et de la tolérance du nouveau traitement est nécessaire.

Les recommandations européennes¹⁵ et américaines¹⁶ actualisées ont été prises en compte (cf. annexe).

Place de RUKOBIA (fostemsavir) dans la stratégie thérapeutique :

RUKOBIA (fostemsavir) est une option de dernier recours, en association à d'autres antirétroviraux appropriés, pour le traitement des patients ayant une infection à VIH-1 multirésistant et pour lesquels les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique.

Parmi les autres traitements disposant d'une AMM en dernier recours comme RUKOBIA (fostemsavir), on distingue la spécialité TROGARZO (ibalizumab), récemment évaluée par la Commission. Il s'administre par voie IV, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) qui a l'avantage de s'administrer par voie orale. Dans certains cas, ces deux médicaments ont été utilisés en association dans les études cliniques (TMB-301 [42,5 % des patients] et BRIGHT [cohorte B : 15 % des patients]).

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en échec thérapeutique, la Commission préconise la restriction de la prescription de RUKOBIA (fostemsavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

¹⁵ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 10.1. October 2020. Disponible sur : https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_30032021_1.pdf [Consulté le 12/05/2021].

¹⁶ Aidsinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. December 2019. Disponible sur : <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv/15/virologic-failure>

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

09.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- ▶ RUKOBIA (fostemsavir) vise à prévenir et/ou à corriger le déficit immunitaire induit par l'infection à VIH chez les patients adultes.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- ▶ RUKOBIA (fostemsavir) est un médicament de dernier recours réservé aux adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

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,
- du besoin non couvert chez les patients infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif,
- du fait que RUKOBIA (fostemsavir), pourrait apporter une réponse au besoin médical identifié, sans démonstration formelle, en raison de son activité virologique sur les souches résistantes aux autres antiviraux disponibles, mais dont l'impact sur la morbi-mortalité et/ou sur la qualité de vie, ne peut être apprécié à partir des données limitées disponibles,
- d'un impact attendu sur le parcours de soins et de vie (mode administration par voie orale, mise à disposition en ville) et sur la rupture de la chaîne de transmission du VIH avec virus multirésistant, du fait de la réduction de la charge virale,

RUKOBIA (fostemsavir) est 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 RUKOBIA (fostemsavir) est important dans l'indication de l'AMM.

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

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

09.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son activité antivirale contre le VIH-1 résistant aux médicaments antirétroviraux actuellement approuvés,
- des données cliniques limitées (étude BRIGHTE) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ayant montré une activité virologique précoce importante sur une période de 8 jours en monothérapie fonctionnelle, avec une réduction de la charge virale (CV) versus placebo de $-0,625 \log_{10}$ copies/mL (soit une division par 4,22 de la CV en une semaine),

- du maintien de cet effet jusqu'au moins la 96^{ème} semaine, permettant ainsi à 60 % des patients d'avoir une CV indétectable à cette échéance,
- des données de suivi à long terme de cette étude (jusqu'à 96 semaines), rassurantes en termes de réponse immunologique et de tolérance du fostemsavir en association au traitement de fond optimisé,
- du besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique,

la Commission de la Transparence considère que RUKOBIA (fostemsavir), en association à un traitement de fond optimisé, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

09.3 Population cible

La population cible de RUKOBIA (fostemsavir) est constituée par les patients « adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

On estime que 153 400 (IC_{95%} : 150 300 – 156 200)¹⁷ personnes vivaient avec le VIH en France en 2013. Parmi elles, 84 % étaient diagnostiquées, 75 % étaient sous traitement ARV et 68 % avaient une charge virale contrôlée (50 copies/mL).

Au 31 décembre 2014¹⁸, le nombre de patients en affection longue durée (ALD) au titre du VIH pris en charge dans le cadre du régime général (et des sections locales mutualistes) était de 104 442. En extrapolant les données du régime général (et des sections locales mutualistes), à l'ensemble de la population en France, on peut estimer le nombre de personnes bénéficiant d'une ALD pour l'infection au VIH à environ 118 684 personnes en 2015.

Parmi ces patients, 90 % reçoivent un traitement antirétroviral et 12 % des patients sous traitement antirétroviral ont une charge virale détectable, soit une population de l'ordre de 10 000 patients.

Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises publiées pour estimer avec précision le nombre de patients adultes infectés par le VIH-1 multirésistant et pour lesquels la suppression virale par les traitements antirétroviraux disponibles actuellement n'est pas possible.

Selon le rapport Morlat, les situations de multirésistance sont de moins en moins fréquentes puisque moins de 1 % des patients ont des virus résistants à tous les INTI et IP.

Par extrapolation, la population des patients « adultes infectés par le VIH-1 multirésistant chez lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif » ne devrait pas excéder une centaine de patients par an en France.

A titre indicatif, depuis le 31 octobre 2019, 17 patients ont bénéficié d'une ATU nominative. Entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2021, 23 patients ont bénéficié d'une ATU de cohorte dont 14 patients provenant de l'ATU nominative et 9 nouveaux patients.

010 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnement

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

¹⁷ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandation du groupe d'experts. Rapport 2017. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf [consulté le 12/05/2021].

¹⁸ Données CNAMTS 2015. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/VIH_2015.pdf [consulté le 12/05/2021].

► Demandes particulières inhérentes à la prise en charge

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multi-échec, la Commission préconise la restriction de la prescription de RUKOBIA (fostemsavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

► Autres demandes

Considérant l'activité virologique sur les souches résistantes aux autres antiviraux disponibles, la Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient infecté par le VIH-1 multirésistant en impasse thérapeutique pour lesquels les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique sans disposer du fostemsavir. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie et de l'apport de fostemsavir dans la stratégie thérapeutique.

011 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 12 février 2021 Date d'examen et d'adoption : 2 juin 2021
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	<u>RUKOBIA 600 mg, comprimé à libération prolongée</u> 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 60 comprimés (CIP : 34009 302 202 9 0)
Demandeur	VIIV HEALTHCARE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 4 février 2021 Date des rectificatifs et teneur : <ul style="list-style-type: none">- ATU nominative débutée le 31 octobre 2019- ATU de cohorte débutée le 1^{er} mars 2021
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament soumis à prescription initiale hospitalière annuelle. Renouvellement non restreint
Code ATC	J Anti-infectieux à usage systémique J05 Antiviraux à usage systémique J05A Antiviraux à action directe J05AX Antiviraux à usage systémique, autres antiviraux J05AX29 Fostemsavir

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

► **Recommandation de la FDA concernant le développement clinique des médicaments antirétroviraux⁴**

Table 1: Recommendations for Efficacy and Safety Determination Time Points According to HIV Patient Population¹⁹

Patient Population	Efficacy Determination Time Point	Safety Determination Time Point
Group 1: Fully susceptible to all approved drugs, treatment-naïve, or previous treatment with a well-documented treatment history demonstrating no virologic failure.	Virologic response at 48 weeks	Safety outcomes through 48 weeks
Group 2: Drug resistance to multiple drugs and multiple drug classes. Not able to construct a treatment regimen that can suppress HIV-RNA to levels below assay quantification limits.	Virologic response at 2 weeks (or less) plus virologic follow-up at 24 weeks	Safety outcomes through 24 weeks
Group 3: Drug resistance present and able to construct a treatment regimen that can suppress HIV-RNA to levels below assay quantification limits.	Virologic response at 24-48 weeks*	Safety outcomes through 24-48 weeks

* Twenty-four weeks of data is appropriate for drugs that have some benefit over existing options (e.g., better efficacy, tolerability, ease of administration), while 48 weeks is recommended for drugs with comparable characteristics to existing options.

¹⁹ The terminology *Group 1 patients*, *treatment-naïve patients*, and *patients who received previous treatment with a well-documented treatment history demonstrating no virologic failure* are used interchangeably throughout the guidance. Similarly, *treatment-experienced (with virologic failure)* refers to either Group 2 or Group 3 and the terms are used interchangeably throughout the guidance.

► Extrait des recommandations européennes (EACS 2019)²⁰

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adult PLWH

Before selecting an ART regimen, it is critical to review:

- If a woman wishes to conceive: [Antiretroviral drugs not recommended in women who wish to conceive](#)
- If a woman is pregnant: [Antiretroviral regimen for ART-naïve pregnant women](#)
- If the person has an opportunistic infection: [Initiation of ART regimen in persons with opportunistic infections](#)
- If the person has TB: [Antiretroviral regimens in TB/HIV co-infection](#)
- If the person has potential treatment limiting comorbidities: [Comorbidity section, dose adjustment for renal and liver impairment](#)
- If the person is treated with other medications: [Drug-drug interactions](#)
- If the person has Swallowing Difficulties: [Administration of ARVs in PLWH with swallowing difficulties](#)

A) Recommended regimens (one of the following to be selected)^{1*}

Out of the recommended regimens in PLWH starting ART, we favour the use of an unboosted INSTI with a high genetic barrier (DTG or BIC) as preferred third agent. Tailoring antiretroviral regimens for each individual is essential as other classes of third agents (e.g. PI/b) might be indicated in the presence of resistance

* Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the EMA are taken into consideration (in alphabetical order)

^{1*} An increasing number of generic HIV drugs are now available, and their use can lead to large cost savings. The use of generic forms of drugs included in recommended regimens should therefore be encouraged, even if single tablet regimens are not used, as recent studies have shown similar virologic outcomes in ART-naïve PLWH receiving either a single pill or two pills qd

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) III Weight increase
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
DTG + 3TC	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/μL	
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/μL HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (RPV: HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r TAF/FTC/DRV/c	With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (DRV/r: cardiovascular risk)
Alternative regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + RAL qd or bid	HBsAg negative HLA-B*57:01 negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) IV (RAL: dosing)
TDF/FTC/EVG/c TAF/FTC/EVG/c	With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity) VIII (EVG/c: use in renal impairment)
2 NRTIs + NNRTI		
ABC/3TC + EFV	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL At bed time or 2 hours before dinner	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) IX (EFV: suicidality. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + EFV TDF/FTC/EFV	At bed time or 2 hours before dinner	II TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (EFV: suicidality. HIV-2 or HIV-1 group 0)

²⁰ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 10.0. November 2019. Disponible sur : https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

2 NRTIs + PI/r or PI/c		
ABC/3TC + ATV/c or ATV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) X (ATV/b & renal toxicity)
ABC/3TC + DRV/c or DRV/r	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative With food	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) VII (DRV/r and cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/c or ATV/r	Not on proton pump inhibitor With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) X (ATV/b: renal toxicity)
Other combinations		
RAL 400 mg bid + DRV/c or DRV/r	HBsAg negative HIV-VL < 100,000 copies/mL CD4 > 200 cells/μL With food	VII (DRV/r: cardiovascular risk)

Additional Guidance

- I ABC contraindicated if HLA-B*57:01 positive. Even if HLA-B*57:01 negative, counselling on HSR risk still mandatory. ABC should be used with caution in persons with a high CVD risk (> 20%)
- II In certain countries, TDF is labelled as 245 mg rather than 300 mg to reflect the amount of the prodrug (tenofovir disoproxil) rather than the fumarate salt (tenofovir disoproxil fumarate). There are available generic forms of TDF, which instead of fumarate use phosphate, maleate, and succinate salts. They can be used interchangeably.
When available, combinations containing TDF can be replaced by the same combinations containing TAF. TAF is used at 10 mg when coadministered with drugs that inhibit P-gp, and at 25 mg when coadministered with drugs that do not inhibit P-gp
The decision whether to use TDF or TAF depends on individual characteristics as well as availability. So far, there are only limited long-term data on TAF.
If the ART regimen does not include a booster, TAF and TDF have a similar short-term risk of renal adverse events leading to discontinuation and bone fractures. TAF*** should be considered as a first choice**** over TDF in individuals with:
 - established or high risk of CKD, see page 64;
 - coadministration of medicines with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity, see page 65;
 - osteoporosis / progressive osteopenia, high FRAX score or risk factors, see page 61;
 - history of fragility fracture, see pages 61 and 63

*** There are limited data on use of TAF with eGFR < 30 mL/min

**** Expert opinion pending clinical data

- III Two randomized controlled trials (performed in South Africa and Cameroon) showed that, in comparison with EFV, treatment with DTG in naive persons was associated with increased weight gain when combined with TAF/FTC, TDF/FTC or TDF/3TC. The effect on increased weight was more important for women under treatment containing both DTG and TAF [12], [13]
- IV RAL can be given as RAL 400 mg bid or RAL 1200 mg (two, 600 mg tablets) qd. Note: RAL qd should not be given in presence of an inducer (i.e. TB drugs, antiepileptics) or divalent cations (i.e. calcium, magnesium, iron), in which case RAL should be used bid
- V DOR is not active against HIV-2
- VI RPV is not active against HIV-2
- VII A single study has shown increase in CVD risk with cumulative use of DRV/r [14]
- VIII TDF/FTC/EVG/c to be used only if eGFR ≥ 70 mL/min. It is recommended that TDF/FTC/EVG/c is not initiated in persons with eGFR < 90 mL/min unless this is the preferred treatment
- IX EFV: not to be given if history of suicide attempts or mental illness; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains
- X Potential renal toxicity with ATV/b

Virological Failure

Definition	INCOMPLETE SUPPRESSION: HIV-VL > 200 copies/mL at 6 months ¹⁰ after starting therapy in PLWH not previously on ART REBOUND: confirmed HIV-VL > 50 copies/mL in PLWH with previously undetectable HIV-VL
General measures	Review expected potency of the regimen Evaluate adherence, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues Perform resistance testing on failing therapy (usually routinely available for HIV-VL levels > 200-500 copies/mL and in specialised laboratories for lower levels of viraemia) and obtain historical resistance testing for archived mutations Tropism testing if considering MVC Consider TDM Review ART history Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations
Management of virological failure (VF)	If HIV-VL > 50 and < 200 copies/mL: Check for adherence Check HIV-VL 1 to 2 months later ¹⁰ If genotype not possible, consider changing regimen based on past treatment and resistance history If HIV-VL confirmed > 200 copies/mL: Change regimen as soon as possible. What to change will depend on the resistance testing results: If no resistance mutations found: re-check for adherence, perform TDM If resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug history; multidisciplinary expert discussion advised Goal of new regimen: HIV-VL < 50 copies/mL within 6 months

In case of demonstrated resistance mutations	General recommendations: Use at least 2 and preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes) based on resistance mutations present in current and earlier genotypic analyses Any regimen should use at least 1 fully active PI/b (e.g. DRV/r) plus 1 drug from a class not used previously e.g. INSTI, FI, or CCR5 antagonist (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. ETV), assessed by genotypic testing Alternatively, a regimen can be constructed with DTG (when fully active) plus 2 NRTIs, of which at least 1 NRTI is fully active Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in PLWH with low CD4 count (< 100 cells/μL) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of HIV-VL (> 1*log10 reduction) by recycling If limited options, consider experimental and new drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy). New drugs with promising results include humanised CD4+-binding antibody ibalizumab and attachment inhibitor fostemsavir (currently not licensed by the EMA) Treatment interruption is not recommended Consider continuation of 3TC or FTC in particular situations even if documented resistance mutation (M184V/I) If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, and future salvage therapy
---	---

- i In PLWH with very high baseline HIV-VL (> 100,000-500,000 copies/mL), achieving viral suppression may take longer than 6 months.
- ii In the absence of resistance and in persons fully adherent to treatment, consider non-suppressible viremia due to cellular proliferation [15]

See online video lecture [Adherence and Prevention of HIV Drug Resistance](#) from the EACS online course Clinical Management of HIV

► Extrait des recommandations américaines (AIDSinfo 2019)¹⁶

Multidrug Resistance without Fully Active Antiretroviral Therapy Options

Use of currently available ARV drugs has resulted in a dramatic decline in the number of patients who have few treatment options because of multiclass drug resistance.^{57,58} Despite this progress, there remain patients who have experienced toxicities with and/or developed resistance to all or most currently available drugs. If maximal virologic suppression cannot be achieved, the goals of ART will be to preserve immunologic function, prevent clinical progression, and minimize the development of further resistance that may compromise future regimens.

Consensus on the optimal management of these patients is lacking. If resistance to NNRTIs, T-20, DTG, EVG, or RAL are identified, there is rarely a reason to continue using these drugs, as there is little evidence that keeping them in the regimen helps delay disease progression **(BII)**. Moreover, continuing these drugs (in particular INSTIs) may allow for selection of additional resistance mutations and development of within-class cross resistance that may limit future treatment options. It should be noted that even partial virologic suppression of HIV RNA to $>0.5 \log_{10}$ copies/mL from baseline correlates with clinical benefit.^{57,59} Cohort studies provide evidence that continuing therapy, even in the presence of viremia and the absence of CD4 count increases, reduces the risk of disease progression.⁶⁰ Other cohort studies suggest that even modest reductions in HIV RNA levels continue to confer immunologic and clinical benefits.^{61,62} However, these potential benefits must be balanced with the ongoing risk of accumulating additional resistance mutations. In general, adding a single fully active ARV drug to the regimen **is not recommended** because of the risk of rapid development of resistance **(BII)**.

Patients with ongoing detectable viremia who lack sufficient treatment options to construct a fully suppressive regimen may be candidates for the recently approved CD4 post-attachment inhibitor ibalizumab (IBA).⁶³ A single-arm, multicenter clinical trial enrolled 40 heavily ART-experienced participants who had multidrug-resistant HIV and who were experiencing virologic failure on an ARV regimen. Subjects received intravenous infusions of IBA every 2 weeks in addition to an optimized background regimen that included at least one additional agent to which the subject's virus was susceptible. At Week 24, 43% of participants achieved HIV RNA <50 copies/mL, and 50% of participants achieved HIV RNA <200 copies/mL.⁶⁴ Of the 27 participants who continued on to the 48-week follow-up study, 59% and 63% had HIV RNA <50 copies/mL and <200 copies/mL, respectively. All 15 patients who had HIV RNA <50 copies/mL at Week 24 maintained viral suppression up to Week 48.⁶⁵

Patients who continue to have detectable viremia and who lack sufficient treatment options to construct a fully suppressive regimen may also be candidates for research studies or expanded access programs, or they may qualify for single-patient access to an investigational new drug as specified in [Food and Drug Administration regulations](#). Information about agents that are in late-stage clinical studies (e.g., [fostemsavir](#), [PRO-140](#)), can be found in the [drug fact sheets](#) available on [AIDSinfo's website](#).