

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****lénacapavir
SUNLENCA,
solution injectable et comprimés pelliculés
Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

→ VIH

→ Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif.

Quel progrès ?

Un progrès thérapeutique, au même titre que RUKOBIA (fostemsavir) 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

SUNLENCA (lénacavir) est une option de dernier recours, en association à d'autres anti-rétroviraux 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 SUNLENCA (lénacavir), on distingue les spécialités TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir), récemment évaluées par la Commission. TROGARZO (ibalizumab) s'administre par voie IV toutes les deux semaines, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) et à SUNLENCA (lénacavir) qui ont l'avantage de s'administrer par voie orale deux fois par jour et par voie sous-cutanée toutes les 26 semaines, respectivement. Dans certains cas, ces médicaments ont été utilisés en association dans l'étude clinique CAPELLA (1 patient de l'étude cumule TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir)).

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 SUNLENCA (lénacavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et sur la base de données virologiques et des antécédents thérapeutiques, ainsi qu'après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance faible et de la très longue demi-vie du produit qui est source de préoccupation particulière. Il doit être toujours utilisé en association à un traitement antirétroviral optimisé afin de minimiser le risque d'émergence de nouvelles résistances.

En effet, un risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance en cas de mauvaise d'observance du traitement de fond optimisé (exposant à un risque de monothérapie fonctionnelle avec le lénacavir) ou d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	<p>SUNLENCA solution injectable, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).</p> <p>SUNLENCA comprimé, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif, pour une dose de charge orale avant l'administration de l'injection de lénacavir à action prolongée (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).</p>
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 CAPELLA) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ayant montré une activité virologique précoce importante sur une période de 14 jours en monothérapie fonctionnelle, avec une réduction de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL, différence de 70,8 %, IC95% [34,9 ; 90,0] ; $p < 0,0001$; – du maintien de cet effet jusqu'à 52 semaines, permettant ainsi à 88% des patients du groupe lénacavir de la cohorte 1 d'avoir une CV indétectable à cette échéance avec un profil de tolérance acceptable ; – d'un impact positif attendu sur le parcours de soins et de vie (longue demi-vie permettant une administration sous-cutanée biannuelle) et sur la rupture de la chaîne de transmission avec virus multirésistant du fait de la réduction de la charge virale ; – du besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique ; <p>Et malgré :</p> <ul style="list-style-type: none"> – la difficulté de quantifier l'apport thérapeutique du lénacavir en termes de variation de immunovirologique au long cours en raison des limites méthodologiques (absence de groupe contrôle pour la période d'entretien, dans un contexte où le lénacavir 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. <p>la Commission de la Transparence considère que SUNLENCA (lénacavir), au même titre 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	SUNLENCA (lénacavir) est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>SUNLENCA (lénacapavir) 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.</p> <p>Parmi les autres traitements disposant d'une AMM en dernier recours comme SUNLENCA (lénacapavir), on distingue les spécialités TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir), récemment évaluées par la Commission. TROGARZO (ibalizumab) s'administre par voie IV toutes les deux semaines, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) et à SUNLENCA (lénacapavir) qui ont l'avantage de s'administrer par voie orale deux fois par jour et par voie sous-cutanée toutes les 26 semaines, respectivement. Dans certains cas, ces médicaments ont été utilisés en association dans l'étude clinique CAPELLA (1 patient de l'étude cumule TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir)).</p>
<p>Population cible</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Recommandations</p>	<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 SUNLENCA (lénacapavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et sur la base de données virologiques et des antécédents thérapeutiques, ainsi qu'après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.</p> <p>Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance faible et de la très longue demi-vie du produit qui est source de préoccupation particulière. Il doit être toujours utilisé en association à un traitement antirétroviral optimisé afin de minimiser le risque d'émergence de nouvelles résistances.</p> <p>En effet, un risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance en cas de mauvaise d'observance du traitement de fond optimisé (exposant à un risque de monothérapie fonctionnelle avec le lénacapavir) ou d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté.</p> <p>→ Autres demandes</p> <p>Considérant l'activité virologique sur les souches résistantes aux autres anti-viraux disponibles, la Commission précise qu'il n'est pas envisageable de traiter un patient infecté par le VIH-1 multirésistant en impasse thérapeutique pour</p>

lequel les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique sans disposer du lénacapavir. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie et de l'apport du lénacapavir dans la stratégie thérapeutique.

Sommaire

1. Contexte	7
2. Indications	7
3. Posologie	8
4. Besoin médical	10
5. Comparateurs cliniquement pertinents	12
5.1 Médicaments	12
5.2 Comparateurs non médicamenteux	18
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	19
7. Analyse des données disponibles	19
7.1 Efficacité	19
7.2 Résistance	26
7.3 Qualité de vie	27
7.4 Tolérance	28
7.5 Données d'utilisation	30
7.6 Résumé & discussion	30
7.7 Programme d'études	34
8. Place dans la stratégie thérapeutique	35
9. Conclusions de la Commission	38
9.1 Service Médical Rendu	38
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	39
9.3 Population cible	39
10. Autres Recommandations de la Commission	40
11. Informations administratives et réglementaires	41
12. Annexe	42

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription des deux présentations de la spécialité SUNLENCA (lénacavir), en solution injectable à la dose unitaire de 464 mg et en comprimés pelliculés à la dose unitaire de 300 mg sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

SUNLENCA (lénacavir) a obtenu l'AMM européenne centralisée le 17 août 2022 dans l'indication « en association avec un (d') autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant aux médicaments pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

Le lénacavir est un inhibiteur sélectif de la capsid du VIH-1, qui en se liant directement à l'interface entre les sous-unités protéiques de la capsid, perturbe l'assemblage de la capsid et inhibe plusieurs étapes du cycle viral telles que l'importation du génome viral dans le noyau, l'intégration du génome viral et l'assemblage des virions matures.

Le lénacavir possède les caractéristiques suivantes :

- une activité antivirale puissante à un niveau pico-molaire in vitro, avec un déclin en monothérapie chez des patients naïfs de 2,1 log₁₀ copies/mL à J15 ;
- une activité sur des virions présentant des résistances à toutes les autres classes d'ARV (INTI, INNTI, INSTI, IP) ;
- pas de mutations préexistantes, mais in vitro des mutations de résistance peuvent être sélectionnées (Q67H, N74D) sans que leur relevance clinique soit encore documentée ;
- une longue durée d'action, avec une demi-vie de 8 à 12 semaines après une injection par voie sous-cutanée permettant d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques pour au moins 6 mois.

A noter que la présentation SUNLENCA (lénacavir) 300 mg en comprimé pelliculé est utilisée comme dose de charge orale avant l'administration par injection de lénacavir à action prolongée (cf. rubrique 3 Posologie pour plus de précision).

Depuis janvier 2021, SUNLENCA (lénacavir) a bénéficié du dispositif dérogatoire d'autorisation temporaire d'utilisation nominatives (ATUn), puis d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) à partir de juillet 2021, dans cette même indication. Entre janvier 2021 et juin 2022, 27 patients ont bénéficié de l'octroi d'un(e) ATUn/AAC afin d'être traités par lénacavir dans le cadre des dispositifs dérogatoires.

Conjointement à cette demande, le laboratoire GILEAD SCIENCES a déposé auprès de la HAS une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM pour SUNLENCA (lénacavir), en formes orale et injectable, dans la même indication que celle de l'AMM.

2. Indications

SUNLENCA solution injectable, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

SUNLENCA comprimé, en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué pour le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif, **pour une dose de charge orale avant l'administration de l'injection de lénacavir à action prolongée** (voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP).

3. Posologie

« Le traitement doit être prescrit par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection par le VIH.

Chaque injection doit être administrée par un professionnel de santé.

Avant d'initier le traitement par lénacavir, le professionnel de santé doit effectuer une sélection rigoureuse des patients, qui acceptent le calendrier d'injection requis, et aviser les patients sur l'importance de l'observance des visites d'administration programmées pour aider à maintenir la suppression virale et réduire le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance associée aux doses oubliées. En outre, le professionnel de santé doit aviser les patients sur l'importance de l'observance du traitement de fond optimisé (TFO) pour réduire davantage le risque de rebond virologique et de l'éventuelle apparition d'une résistance.

En cas d'arrêt de SUNLENCA, il est essentiel d'adopter un autre traitement antirétroviral, totalement suppressif si possible, au plus tard 28 semaines après la dernière injection de SUNLENCA (voir rubrique 4.4 du RCP).

Posologie

L'initiation du traitement par lénacavir nécessite que SUNLENCA comprimés pelliculés soit pris comme une dose de charge orale avant l'administration de SUNLENCA injection.

Initiation

Aux Jour 1 et Jour 2 du traitement, la dose recommandée de SUNLENCA est de 600 mg par jour pris par voie orale. Au Jour 8 du traitement, la dose recommandée est de 300 mg pris par voie orale. Puis, au Jour 15 du traitement, la dose recommandée est de 927 mg, administrée par injection sous-cutanée.

Les comprimés oraux peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Entretien

La dose recommandée est de 927 mg de SUNLENCA administrés par injection sous-cutanée une fois tous les 6 mois (26 semaines) à compter de la date de la dernière injection (+/- 2 semaines).

Tableau I. Schéma thérapeutique recommandé pour SUNLENCA : schéma posologique pour l'initiation et l'entretien

Calendrier du traitement	
Dose de SUNLENCA : initiation	
Jour 1	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 2	600 mg par voie orale (2 x 300 mg comprimés)
Jour 8	300 mg par voie orale (1 x 300 mg comprimé)
Jour 15	927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections ^a)
Dose de SUNLENCA : entretien	
Tous les 6 mois (26 semaines) ^b +/- 2 semaines	927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections ^a)

a Deux injections, chacune sur un site distinct de l'abdomen.

b À compter de la date de la dernière injection.

Dose oubliée

Si la dose orale du Jour 2 (600 mg) a été oubliée depuis :

- moins de 6 jours, le patient doit prendre 600 mg dès que possible, et 300 mg avant le Jour 8.
- 6 jours ou plus, le patient doit prendre la dose de 600 mg dès que possible et 300 mg le Jour 15.

Si la dose orale du Jour 8 (300 mg) a été oubliée depuis :

- moins de 6 jours, le patient doit prendre 300 mg dès que possible.
- 6 jours ou plus, le patient doit prendre 300 mg le Jour 15.

Quelque soit le moment où la dose orale du Jour 2 ou du Jour 8 est prise, l'injection sous-cutanée doit être administrée au Jour 15 comme décrit dans le Tableau I.

Si le patient vomit dans les 3 heures suivant la prise d'une dose orale de SUNLENCA, une autre dose orale doit être prise. Si le patient vomit plus de 3 heures après la prise d'une dose orale de SUNLENCA, il n'est pas nécessaire de prendre une autre dose orale de SUNLENCA, et le schéma posologique prévu doit être poursuivi.

Pendant la période d'entretien, si plus de 28 semaines se sont écoulées depuis la dernière injection et si la poursuite du traitement par SUNLENCA est cliniquement justifiée, le traitement doit être redémarré à partir du Jour 1 (voir le Tableau I).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose de SUNLENCA n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose de SUNLENCA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, (clairance de la créatinine [ClCr] \geq 15 mL/min). SUNLENCA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min ou sous thérapie de remplacement rénal) (voir rubrique 5.2 du RCP), par conséquent, SUNLENCA doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose de SUNLENCA n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (score de Child-Pugh A ou B). SUNLENCA n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2 du RCP), par conséquent, SUNLENCA doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SUNLENCA chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

SUNLENCA comprimés doit être pris par voie orale au cours ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2 du RCP). Le comprimé pelliculé ne doit pas être mâché, écrasé ou coupé, car les effets sur l'absorption du lénacapavir n'ont pas été étudiés.

Voie sous-cutanée.

Les injections de SUNLENCA doivent être administrées dans l'abdomen (deux injections, chacune sur un site distinct) par un professionnel de santé (voir rubrique 6.6 du RCP). Pour des instructions sur la préparation et l'administration, voir « Instructions d'utilisation » dans la notice. Les « Instructions d'utilisation » sont également disponibles sous forme de carte dans le kit d'injection. »

4. Besoin médical

L'infection par le VIH reste un problème majeur de santé publique de portée mondiale, qui a entraîné depuis sa découverte plus de 40,1 millions de décès [33,6 à 48,6 millions] à travers le monde. En 2021, 1,5 million [1,1 à 2,0 millions] de personnes ont été infectées par le VIH et 650 000 personnes [510 000 à 860 000] sont décédées de causes liées au VIH¹.

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) et les inhibiteurs d'entrée (antagonistes du récepteur CCR5 et inhibiteur d'attachement au lymphocyte T CD4).

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques recommandées en première ligne comprennent une trithérapie avec 3 agents hautement actifs associant 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'histoire thérapeutique, des génotypes successifs et éventuellement des concentrations plasmatiques des ARV,
- 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 pré-existantes, jouent un rôle important dans un contexte de résistance multiple.

Chez les patients virologiquement contrôlés :

¹ OMS. VIH et sida. 27 juillet 2022. Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [Consulté le 25/10/2022].

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 25/10/2022].

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

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de SUNLENCA (Iénacapavir) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie que lui donc en dernier recours.

5.1 Médicaments

A ce jour, seules les spécialités TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir) disposent d'une AMM superposable :

Tableau II. 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) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non/ en cours
Inhibiteur d'attachement dirigé contre la glycoprotéine 120 (gp 120)						
RUKOBIA (fostemsavir) <i>ViiV Healthcare</i>	Non	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.	02/06/2021	Important (avec un ISP)	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.	Oui
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)	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

*classe pharmaco-thérapeutique

A titre indicatif, les antirétroviraux utilisés dans la prise en charge de l'infection VIH chez l'adulte naïf de traitement sont rappelés ci-après (Tableau III).

Tableau III. Médicaments actuellement recommandés en première ligne chez l'adulte comme 3ème agent ou en association fixe.

NOM (DCI) Laboratoire	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'immuno-déficience 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'immuno-déficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui
PIFELTRO (doravirine) <i>MSD France</i>	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'immuno-déficience humaine de type 1 (VIH-1).	Oui

Inhibiteurs de l'intégrase (INI) seuls ou en association avec 2 INTI

TIVICAY (dolutegravir) <i>ViiV Healthcare</i>	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)	Chez les patients en impasse thérapeutique et dont le virus est sensible au dolutegravir : ASMR III en termes d'efficacité immuno-virologique dans la prise en charge thérapeutique.	Oui
					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) : 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).	
ISENTRESS (raltegravir) <i>MSD France</i>	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	
GENVOYA (elvitegravir + cobicistat + 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 toute mutation connue pour être associée à une résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase, à l'emtricitabine ou au ténofovir	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

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
zidovudine + lamivudine	COMBIVIR, ViiV Healthcare et génériques	comprimé pelliculé
Associations à doses fixes 2 INTI + 1 INNTI		
éfavirenz + emtricitabine + ténofovir disoproxil	Les formes génériques d'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

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

Conclusion

SUNLENCA (lénacapavir), en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), 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 RUKOBIA (fostamsavir) et TROGARZO (ibalizumab) ont une AMM superposable, ils ne peuvent être considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents 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.

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

Au moment de l'instruction du dossier, la spécialité SUNLENCA (lénacapavir) ne dispose pas encore d'une AMM aux Etats-Unis.

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de SUNLENCA (lénacapavir) repose sur une étude clinique de phase II/III (CAPELLA ou GS-US-200-4625)⁴ contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients infectés par une souche multirésistante de VIH-1 et en échec virologique. L'étude était composée de 2 cohortes selon l'évolution de la charge virale (CV) entre la visite de sélection et la visite d'inclusion :

- Les patients éligibles ayant une baisse de la CV $< 0,5 \log_{10}$ à la visite d'inclusion par rapport à la visite de sélection ET une CV ≥ 400 copies/mL étaient inclus dans la cohorte 1 comparative versus placebo ;
- Les patients ayant une baisse de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection ET/OU une modification de la CV en dessous du seuil de 400 copies/mL entre la visite de sélection et la visite d'inclusion étaient inclus dans la cohorte 2 non comparative.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la supériorité du lénacapavir, en association au traitement de fond en échec (monothérapie fonctionnelle), par rapport au placebo en termes d'activité antivirale chez des patients infectés par un VIH-1 multirésistant et en multi-échec.

7.1 Efficacité

Méthodologie

L'étude CAPELLA a été réalisée dans 31 centres dans 9 pays dont 1 centre français ayant inclus 3 patients (date du 1er patient inclus : 21 novembre 2019).

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- un âge ≥ 18 ans ou ≥ 12 ans avec un poids corporel ≥ 35 kg (en Amérique du Nord et en République Dominicaine) ;
- l'échec d'un traitement de fond antirétroviral stable depuis > 8 semaines avant la visite de sélection, et être disposés à poursuivre ce schéma thérapeutique jusqu'au 14^{ème} jour pour la cohorte 1, ou de le modifier au 1^{er} jour pour l'optimiser avec le lénacapavir pour la cohorte 2 ;
- une CV ≥ 400 copies/mL à la visite de sélection ;
- la résistance à ≥ 2 médicaments antirétroviraux (ARV) de chacune des classes pour au moins 3 des 4 principales classes d'ARV (INTI, INNTI, IP, INI)⁵ ;
- un maximum de 2 ARV pleinement actifs restants parmi les 4 principales classes d'ARV pouvant être combinées, en raison de résistance, d'intolérance, de problématique d'accès aux

⁴ Segal-Maurer S et al. CAPELLA Study Investigators. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. N Engl J Med. 2022 May 12;386(19):1793-1803.

⁵ La résistance à l'emtricitabine ou à la lamivudine associée à la présence d'une mutation M184V/I de la transcriptase inverse n'a pas été retenue pour la détermination de ce critère d'éligibilité.

médicaments, de contre-indication, de non-acceptabilité pour le patient ou autres problèmes de sécurité ;

- la disposition et la capacité de recevoir un traitement de fond optimisé (TFO) avec le lénacavir. Les patients avec un TFO sans agent pleinement actif pouvaient être sélectionnés si l'investigateur considérait qu'il existait un rapport bénéfice/risque favorable pour le patient. Avec l'approbation préalable du laboratoire, les composants du TFO pouvaient être expérimentaux ;
- Un test sanguin négatif de grossesse.

Les critères de non-inclusion étaient notamment :

- Maladie opportuniste ou infection active grave ayant nécessité une thérapie dans les 30 jours précédant la sélection ou tuberculose active ;
- Co-infection par le virus de l'hépatite C (VHC), antécédant d'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) non traitée ou VHB récemment traitée (< 3 mois avant la sélection), ou toute hépatite aiguë dans les 30 jours précédant la sélection ;
- Anomalies hépatiques : transaminases alanine aminotransférase (ALAT) > 5 × limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine > 1,5 × LSN, ou antécédents ou présence de cirrhose hépatique cliniquement décompensée ;
- Anomalie cardiaque : ECG anormal cliniquement significatif lors de la sélection ;
- Anomalies hématologiques : plaquettes < 50 000/mm³ ou hémoglobine < 8,0 g/dL ;
- Tumeur maligne active nécessitant un traitement aigu (sauf sarcome de Kaposi).

A l'issue de la visite de sélection, les patients ont réalisé une visite d'inclusion (14 à 30 jours après la visite de sélection). Les patients ont été traités pour au moins 54 semaines.

Cohorte 1 :

- **Période d'instauration comparative (monothérapie fonctionnelle)** : les patients ont été randomisés, pour recevoir soit du lénacavir par voie orale (dose de 600 mg aux jours 1 et 2, et 300 mg au jour 8) soit un placebo, en association à leur traitement de fond en échec (TFE) ;
- **Période d'entretien non comparative en ouvert à partir du 15^{ème} jour** : les patients randomisés dans le groupe lénacavir ont reçu du lénacavir par voie SC (dose de 927 mg tous les 6 mois), en association à un TFO le 1^{er} jour de la voie SC. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu du lénacavir par voie orale pendant 14 jours + TFO. Ces patients ont ensuite reçu du lénacavir par voie SC tout en poursuivant leur TFO pendant 52 semaines supplémentaires.

Cohorte 2 non comparative :

- **Période d'instauration** : les patients ont été inclus pour recevoir du lénacavir par voie orale (dose de 600 mg aux jours 1 et 2, et 300 mg au jour 8), en association au TFO ;
- **Période d'entretien à partir du 15^{ème} jour** : les patients ont reçu du lénacavir par voie SC (dose de 927 mg tous les 6 mois) au 15^{ème} jour et ont poursuivi leur TFO pendant 52 semaines supplémentaires.

Le **critère de jugement principal** était la proportion de patients de la cohorte 1 atteignant une diminution de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle par rapport à l'inclusion. L'analyse du critère de jugement principal a été réalisée sur la population *full analysis set* (FAS) lors de la période de monothérapie fonctionnelle.

Le **critère de jugement secondaire** était la proportion de patients de la cohorte 1 ayant atteint une CV < 50 copies/mL et une CV < 200 copies/mL aux semaines 26 et 52 du traitement. L'analyse a été menée sur la population FAS lors de la période d'entretien.

Les **autres critères d'efficacité** étaient notamment :

- La proportion de patients de la cohorte 2 ayant atteint une CV < 50 et une CV < 200 copies/mL à la semaine 26 par rapport à l'inclusion ;
- La variation de la CV par visite (log₁₀ copies/mL) par rapport à l'inclusion ;
- La variation du nombre de cellules CD4 par visite (cellules/μL) par rapport à l'inclusion.

A noter que la méthodologie est cohérente avec les recommandations de la FDA concernant le développement des antirétroviraux (cf. Annexe)⁶.

Résultats

Un total de 72 patients a été inclus dans l'étude et a reçu au moins une dose de traitement. Parmi eux 36 patients ont été inclus dans la cohorte 1 (24 dans le groupe lénacavir et 12 dans le groupe placebo) et 36 patients dans la cohorte 2 (Tableau IV).

Un patient de la cohorte 1 n'a pas été inclus dans la population PP en raison de l'utilisation d'un nouvel ARV pendant la période de monothérapie fonctionnelle. Tous les patients ont terminé la période d'instauration de 14 jours par voie orale et ont reçu la première administration de lénacavir par voie SC dans la période d'entretien.

Tableau IV. Disposition des patients de l'étude CAPELLA

	Cohorte 1 Groupe lénacavir	Cohorte 1 Groupe placebo	Cohorte 1 Total	Cohorte 2	Total
Populations d'analyse					
Population randomisée	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Population FAS période de monothérapie fonctionnelle	24 (100)	12 (100)	36 (100)	0	36 (50,0)
Population PP monothérapie fonctionnelle	24 (100)	11 (91,7)	35 (97,2)	0	36 (50,0)
Population FAS période d'entretien	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Population de tolérance	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Périodes de traitement					
Période d'instauration par voie orale	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Période de monothérapie fonctionnelle terminée	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Période d'entretien par voie SC	24 (100)	12 (100)	36 (100)	36 (100)	72 (100)
Période d'entretien terminée	0	0	0	32 (88,9)	32 (44,4)
Période d'entretien en cours	23 (95,8)	12 (100)	35 (97,2)	2 (5,6)	37 (51,4)
Période arrêtée prématurément	1 (4,2)	0	1 (2,8)	2 (5,6)	3 (4,2)

➔ Principales caractéristiques des patients à l'inclusion

La majorité des patients étaient des hommes (75 %), avec un âge médian de 52 ans (min- max. : 23-78 ans). La CV médiane à l'inclusion a été de 4,5 log₁₀ copies/mL (dont 19 % avec CV > 100 000

⁶ FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. November 2015.

copies/mL) et le taux médian de CD4 de 150 cellules/mm³ (dont 64 % avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³).

A l'inclusion, plusieurs caractéristiques différaient entre les patients **ayant reçu du lénacapavir et ceux ayant reçu du placebo de la cohorte 1**, reflétant une histoire thérapeutique plus importante et une maladie encore plus avancée dans le groupe placebo (Tableau V) :

- La majorité des patients du groupe **placebo** n'avait reçu aucun ou un seul antirétroviral pleinement actif dans le traitement de fond en échec (92 % versus 79 % dans le groupe **lénacapavir**) ;
- Les patients avaient un nombre médian de lymphocytes CD4 inférieur dans le groupe **placebo** (85 cellules/mm³ versus 172 cellules/mm³ dans le groupe **lénacapavir**) ;
- Une plus grande proportion de patients avait une CV > 100 000 copies/mL (50 % dans le groupe **placebo** versus 4 % dans le groupe **lénacapavir**) ;
- La majorité des patients du groupe **lénacapavir** avait une trithérapie pleinement efficace (≥ 2 ARV) dans le traitement de fond optimisé (54 % versus 25 % dans le groupe **placebo**) (Tableau VI).

Les patients inclus dans l'étude étaient en situation de multi-échecs et multirésistances. La majorité des patients avait déjà été exposée aux 4 principales classes d'ARV à l'inclusion :

- **Cohorte 1** : les patients inclus étaient résistants aux INI (75,0 %), aux IP (77,8 %), aux INNTI (94,4 %) et aux INTI (97,2 %). La majorité des patients était résistante au maraviroc (77 %) et environ un tiers résistants aux derniers inhibiteurs d'entrée (33% à l'ibalizumab et 30 % au fostemsavir) ;
- **Cohorte 2** : les patients inclus étaient résistants aux INI (63,9 %), aux IP (83,3 %), aux INNTI et aux INTI (100 % pour chacune des 2 classes). La majorité des patients était résistante au maraviroc (54 %), 33% des patients étaient résistants au fostemsavir et 24 % à l'ibalizumab.

Tableau V. Caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion dans l'étude CAPELLA

	Cohorte 1 Lénacapavir (N = 24)	Cohorte 1 Placebo (N = 12)	Cohorte 1 Total (N = 36)	Cohorte 2 (N = 36)	Total (N = 72)
Age, ans					
Médiane [min ; Max]	55 [24 ; 71]	54 [27 ; 59]	54 [24 ; 71]	49 [23 ; 78]	52 [23 ; 78]
Sexe, n (%)					
Femme	7 (29,2)	3 (25,0)	10 (27,8)	8 (22,2)	18 (25,0)
CV (log10 copies/mL)					
Médiane [min ; Max]	4,19 [2,33 ; 5,40]	4,93 [4,33 ; 5,33]	4,50 [2,33 ; 5,40]	4,49 [1,28 ; 5,70]	4,49 [1,28 ; 5,70]
≤ 100 000, n (%)	23 (95,8)	6 (50,0)	29 (80,6)	29 (80,6)	58 (80,6)
> 100 000, n (%)	1 (4,2)	6 (50,0)	7 (19,4)	7 (19,4)	14 (19,4)
Taux de CD4 (cellules/mm³)					
Médiane	172	85	127	195	150
< 50, n (%)	3 (12,5)	4 (33,3)	7 (19,4)	9 (25,0)	16 (22,2)
≥ 50 ; < 200, n (%)	13 (54,2)	7 (58,3)	20 (55,6)	10 (27,8)	30 (41,7)
≥ 200 ; < 500, n (%)	7 (29,2)	1 (8,3)	8 (22,2)	12 (33,3)	20 (27,8)
≥ 500, n (%)	1 (4,2)	0	1 (2,8)	5 (13,9)	6 (8,3)

Résistance connue à ≥ 2 médicaments de la classe, n (%)

INTI	23 (95,8)	12 (100,0)	35 (97,2)	36 (100,0)	71 (98,6)
INNTI	22 (91,7)	12 (100,0)	34 (94,4)	36 (100,0)	70 (97,2)
IP	20 (83,3)	8 (66,7)	28 (77,8)	30 (83,3)	58 (80,6)
INI	20 (83,3)	7 (58,3)	27 (75,0)	23 (63,9)	50 (69,4)

Résistance aux inhibiteurs d'entrée, n (%)

Enfuvirtide	2/23 (9)	3/10 (30)	5/33 (15)	0/25 (0)	5/58 (9)
Fostemsavir	5/23 (22)	5/10 (50)	10/33 (30)	7/21 (33)	17/54 (31)
Ibalizumab	8/23 (35)	3/10 (30)	11/33 (33)	6/25 (24)	17/58 (29)
Maraviroc	19/24 (79)	8/11 (73)	27/35 (77)	14/26 (54)	41/61 (67)

Nombre d'ARV pleinement actifs du TFE, n (%)

0	12 (50,0)	7 (58,3)	19 (52,8)	11 (30,6)	30 (41,7)
1	7 (29,2)	4 (33,3)	11 (30,6)	15 (41,7)	26 (36,1)
2	4 (16,7)	1 (8,3)	5 (13,9)	9 (25,0)	14 (19,4)
3 ou plus	1 (4,2)	0	1 (2,8)	1 (2,8)	2 (2,8)

ARV : antirétroviraux ; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; TFE : Traitement de fond en échec.

Le nombre d'antirétroviraux pleinement actifs à l'inclusion est présenté dans le Tableau VI :

- **Cohorte 1** : une trithérapie pleinement active ne pouvait être construite que chez 44 % des patients (patients pour lesquels au moins 2 ARV ont pu être ajoutés dans le TFO) ;
- **Cohorte 2** : une trithérapie pleinement efficace ne pouvait être construite que chez 47 % des patients (patients pour lesquels au moins 2 ARV ont pu être ajoutés dans le TFO).

Dans le cadre du TFO, les patients ont reçu majoritairement un INTI, un INI et un IP.

Tableau VI. ARV pleinement actif dans le traitement de fond optimisé à l'initiation de la phase ouverte hors lénacavir (population FAS)

	Cohorte 1 Lénacavir (N = 24)	Cohorte 1 Placebo (N = 12)	Cohorte 1 Total (N = 36)	Cohorte 2 (N = 36)	Total (N = 72)
--	---------------------------------	-------------------------------	-----------------------------	-----------------------	-------------------

Nombre d'ARV pleinement actifs du TFO, n (%)

0	4 (16,7)	2 (16,7)	6 (16,7)	6 (16,7)	12 (16,7)
1	7 (29,2)	7 (58,3)	14 (38,9)	13 (36,1)	27 (37,5)
2	9 (37,5)	0	9 (25,0)	10 (27,8)	19 (26,4)
3 ou plus	4 (16,7)	3 (25,0)	7 (19,4)	7 (19,4)	14 (19,4)

Classes des ARV utilisés dans le TFO, n (%)

INTI	23 (95,8)	9 (75,0)	32 (88,9)	29 (80,6)	61 (84,7)
INNTI	6 (25,0)	4 (33,3)	10 (27,8)	14 (38,9)	24 (33,3)
IP	12 (50,0)	9 (75,0)	21 (58,3)	24 (66,7)	45 (62,5)
INI	16 (66,7)	9 (75,0)	25 (69,4)	22 (61,1)	47 (65,3)
Inhibiteur de fusion	1 (4,2)	2 (16,7)	3 (8,3)	2 (5,6)	5 (6,9)
Inhibiteur d'entrée du CCR5	2 (8,3)	4 (33,3)	6 (16,7)	4 (11,1)	10 (13,9)

Inhibiteur d'attachement au lymphocyte T CD4 (ibalizumab)	9 (37,5)	3 (25,0)	12 (33,3)	5 (13,9)	17 (23,6)
Inhibiteur d'attachement (fos-temsavir)	3 (12,5)	0	3 (8,3)	5 (13,9)	8 (11,1)

ARV : antirétroviraux ; INTI : inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse ; INNTI : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse ; IP : inhibiteur de la protéase ; INI : inhibiteur de l'intégrase ; TFO : Traitement de fond optimisé.

→ Critère de jugement principal évalué par les investigateurs (population FAS)

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle a été significativement supérieur chez les patients traités par lénacapavir par rapport à ceux traités par placebo : 87,5 % (21/24) versus 16,7 % (2/12), soit une différence de 70,8 % (IC_{95%} [34,9 ; 90,0] ; p < 0,0001).

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

Proportion de patients des cohortes 1 et 2 ayant atteint une CV < 50 copies/mL et une CV < 200 copies/mL aux semaines 26 et 52 du traitement (population FAS, date de l'analyse intermédiaire) :

Dans la **cohorte 1**, la proportion de patients ayant atteint une CV < 50 copies/mL et une CV < 200 copies/mL aux semaines 26 et 52 a été plus importante dans le groupe lénacapavir que dans le groupe placebo (Tableau VII) :

- CV < 50 copies/mL : 87,5 % (21/24) versus 66,7 % (8/12) à la semaine 26, et 87,5 % (21/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 52 ;
- CV < 200 copies/mL : 95,8 % (23/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 26, et 91,7 % (22/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 52.

Dans la **cohorte 2**, les proportions de patients ayant atteint une CV < 50 copies/mL et un CV < 200 copies/mL ont été :

- CV < 50 copies/mL : 80,6% (29/36) des patients à S26 et 55,6% (5/9) des patients à S52 ;
- CV < 200 copies/mL : 86,1% (31/36) des patients à S26 et 66,7% (6/9) des patients à S52.

Tableau VII. CV des patients des cohortes 1 et 2 aux semaines 26 et 52

	Cohorte 1 Lénacapavir (n=24)	Cohorte 1 Placebo (n=12)	Cohorte 1 Total (n=36)	Cohorte 2 (n = 36)	Total (n =72)
Patient avec une CV < 50 copies/mL, n/N (%)					
Semaine 26	21/24 (87,5)	8/12 (66,7)	29/36 (80,6)	29/36 (80,6)	58/72 (80,6)
Semaine 52	21/24 (87,5)	9/12 (75,0)	30/36 (83,3)	5/9 (55,6)	35/45 (77,8)
Patient avec une CV < 200 copies/mL, n/N (%)					
Semaine 26	23/24 (95,8)	9/12 (75,0)	32/36 (88,9)	31/36 (86,1)	63/72 (87,5)
Semaine 52	22/24 (91,7)	9/12 (75,0)	31/36 (86,1)	6/9 (66,7)	37/45 (82,2)

Les patients en cours de la cohorte 2 dont l'ARN du VIH-1 est manquant à la semaine 52 et qui n'ont pas atteint la limite supérieure de la fenêtre d'analyse pour la semaine 52 ont été exclus.

Réponse virologique au cours du temps dans les différentes populations

Lors de la période de monothérapie fonctionnelle (**cohorte 1**), la variation moyenne de la charge virale (CV) à J15 a été de $-1,97 \log_{10}$ copies/mL dans le groupe lénacavir et de $-1,92 \log_{10}$ copies/mL dans le groupe placebo par rapport aux valeurs initiales de CV.

A la date de l'analyse intermédiaire :

- Dans la **cohorte 1**, une variation moyenne de la CV a été observée entre l'inclusion ($4,17 \log_{10}$ copies/mL) et la semaine 52, avec une diminution moyenne de $-2,57 \log_{10}$ copies/mL ;
- Dans la **cohorte 2**, une variation moyenne de la CV a été observée entre l'inclusion ($4,07 \log_{10}$ copies/mL) et la semaine 52, avec une diminution moyenne de $-2,14 \log_{10}$ copies/mL.

Réponse immunologique : gain de lymphocytes CD4 par rapport à l'inclusion à 52 semaines (date analyse intermédiaire)

Dans la **cohorte 1**, une variation moyenne du taux de CD4+ a été observée entre l'inclusion ($166 \text{ cellules/mm}^3$) et la semaine 52, avec une augmentation moyenne de $+ 83 \text{ cellules/mm}^3$.

Dans la **cohorte 2**, une variation moyenne du taux de CD4+ a été observée entre l'inclusion ($258 \text{ cellules/mm}^3$) et la semaine 52, avec une augmentation moyenne de $+ 163 \text{ cellules/mm}^3$ (Tableau VIII).

Tableau VIII. Variation moyenne de la charge virale et du taux de CD4 dans les cohortes 1 et 2

	Cohorte 1 Lénacavir (n=24)	Cohorte 1 Placebo (n=12)	Cohorte 1 Total (n=36)	Cohorte 2 (n = 36)	Total (n =72)
CV (log10 copies/mL)					
Inclusion, N	24	12	36	36	72
Moyenne (ET)	3,97 (0,922)	4,56 (0,712)	4,17 (0,893)	4,07 (1,158)	4,12 (1,028)
Jour 8, N'	24	12	36	35	71
Variation moyenne (ET)	-1,54 (0,745)	-1,31 (0,559)	-1,47 (0,689)	-1,36 (0,623)	-1,42 (0,655)
Jour 15, N''	24	12	36	36	72
Variation moyenne (ET)	-1,97 (0,897)	-1,92 (0,712)	-1,95 (0,830)	-1,91 (0,934)	-1,93 (0,877)
Semaine 26, N'''	24	12	36	34	70
Variation moyenne (ET)	-2,52 (1,057)	-2,69 (1,042)	-2,58 (1,040)	-2,47 (1,333)	-2,53 (1,184)
Semaine 52, N''''	23	12	35	7	42
Variation moyenne (ET)	-2,53 (0,972)	-2,63 (1,118)	-2,57 (1,009)	-2,14 (1,734)	-2,50 (1,145)
Taux de CD4 (cellules/mm3)					
Inclusion, N	24	12	36	36	72
Moyenne (ET)	199 (166,1)	99 (115,9)	166 (157,0)	258 (273,4)	212 (226,2)
Semaine 26, N'	22	12	34	33	67
Variation Moyenne (ET)	68 (80,1)	105 (141,8)	81 (105,4)	98 (109,0)	89 (106,7)
Semaine 52, N''	23	12	35	6	41
Variation Moyenne (ET)	75 (129,4)	97 (84,6)	83 (115,1)	163 (146,0)	94 (121,5)

Analyses en sous-groupes selon les caractéristiques immuno-virologiques des patients à l'inclusion (cohorte 1)

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 (< 200 cellules/mm³) et sans molécule active dans le TFO (Tableau IX).

Tableau IX. Réponse virologique (CV < 50 copies/mL) par sous-groupes selon les caractéristiques des patients à l'inclusion aux semaines 26 et 52 dans la cohorte 1

Cohorte 1 (n=36)	26 semaines	52 semaines
CV (copies/mL), n/N (%)		
≤ 100 000	25/29 (86,2)	25/29 (86,2)
> 100 000	4/7 (57,1)	5/7 (71,4)
Nombre de CD4 (cellules/mm³), n/N (%)		
< 200	21/27 (77,8)	21/27 (77,8)
≥ 200	8/9 (88,9)	9/9 (100,0)
Nombre d'ARV pleinement actifs dans le TFO, n/N (%)		
0	4/6 (66,7)	4/6 (66,7)
1	12/14 (85,7)	11/14 (78,6)
≥ 2	13/16 (81,3)	15/16 (93,8)
Utilisation de darunavir et/ou dolutegravir, n/N (%)		
Avec dolutegravir et darunavir	10/12 (83,3)	10/12 (83,3)
Avec dolutegravir et sans darunavir	5/6 (83,3)	5/6 (83,3)
Sans dolutegravir et avec darunavir	7/9 (77,8)	8/9 (88,9)
Sans dolutegravir et darunavir	7/9 (77,8)	7/9 (77,8)
Utilisation d'ibalizumab et/ou fostemsavir dans le TFO, n/N (%)		
Avec ibalizumab et fostemsavir	1/1 (100)	1/1 (100)
Avec ibalizumab, sans fostemsavir	8/11 (72,7)	9/11 (81,8)
Sans ibalizumab, avec fostemsavir	2/2 (100)	2/2 (100)
Sans ibalizumab ou fostemsavir	18/22 (81,8)	18/22 (81,8)
Avec ibalizumab ou fostemsavir	11/14 (78,6)	12/14 (85,7)

7.2 Résistance⁷

Selon le RCP en vigueur :

« *En culture cellulaire*

Des variants du VIH-1 présentant une diminution de la sensibilité au lénacavir ont été sélectionnés en culture cellulaire. Les mutations de résistance au lénacavir identifiées sous pression de sélection in vitro sont au nombre de 7 dans la protéine de capsid (CA) : L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S et T107N seules ou en association. Comparativement à la souche sauvage du virus, la sensibilité

⁷ Margot NA et al. Resistance analyses in Highly Treatment-Experienced People with HIV Treated with the Novel Capsid HIV Inhibitor Lenacapavir. J Infect Dis. 2022 Sep 9:jia364.

phénotypique au lénacavir a été réduite de 4 à > 3 226 fois. Les variants du VIH-1 présentant une diminution > 10 fois de la sensibilité au lénacavir par rapport au virus de type sauvage ont montré une diminution de la capacité répliquative dans les lymphocytes T CD4+ et les macrophages primaires humains (respectivement 0,03 – 28 % et 1,9 – 72 % comparativement à la souche sauvage du virus).

Dans l'étude GS-US-200-4625 (« CAPELLA »), 29 % (21/72) des patients ayant été lourdement pré-traités ont répondu aux critères pour les analyses de résistance jusqu'à la semaine 52 (taux d'ARN du VIH-1 \geq 50 copies/mL au moment de l'échec virologique confirmé [réponse virologique sous-optimale à la semaine 4, rebond virologique ou virémie lors de la dernière visite]) et ont été analysés pour l'apparition d'une résistance au lénacavir. Des mutations de la capsidées liées au lénacavir ont été détectées chez 11,1 % (n = 8) de ces patients. La mutation de la CA M66I a été observée chez 8,3 % (n = 6) des patients, seule ou en association avec d'autres mutations de la capsidées liées à SUNLENCA, notamment N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C et T107A. Un patient était porteur de la mutation de la CA K70H ainsi que T107T/N, et un patient était porteur à la fois de Q67H et de K70R dans la CA.

Les analyses phénotypiques ont indiqué que les mutations M66I et K70H étaient associées à une diminution moyenne de la sensibilité au lénacavir de 234 fois et de 265 fois, respectivement, par rapport à la souche sauvage. Le profil de résistance des mutations de la CA Q67H + K70R était associé à une réduction de 15 fois de la sensibilité au lénacavir.

Résistance croisée

L'activité antivirale in vitro du lénacavir a été déterminée sur un large spectre de mutants du VIH-1 obtenus par mutagenèse dirigée et d'isolats du VIH-1 issus de patients présentant une résistance aux 4 principales classes d'agents antirétroviraux (INTI, INNTI, INI et IP ; n = 58), ainsi que sur des virus résistants aux inhibiteurs de la maturation (n = 24) et des virus résistants à la classe des inhibiteurs d'entrée (EI) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc et enfuvirtide ; n = 42). Ces données indiquent que le lénacavir est resté totalement actif contre tous les variants testés, démontrant ainsi l'absence d'un profil de résistance croisée. En outre, l'activité antivirale du lénacavir contre les isolats de patients n'était pas affectée par la présence de polymorphismes naturels de Gag. »

7.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CAPELLA comme critère secondaire à l'aide des questionnaires EQ-5D-5L⁸, SF-36⁹ à la semaine 52 chacun, ainsi que le questionnaire HIV-SI¹⁰ à la semaine 52 pour la cohorte 1 et à la semaine 26 pour la cohorte 2.

A noter qu'un maintien de la qualité de vie a été suggéré entre l'inclusion et la semaine 52 des patients des deux cohortes pour les questionnaires EQ-5D-5L et SF-36. Un maintien voire une diminution des symptômes gênants (questionnaire HIV-SI) entre l'inclusion et les semaines 26 (cohorte 2) et 52 (cohorte 1) a été également suggérée.

Cependant, compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse, il n'est pas possible de conclure à l'impact de SUNLENCA (lénacavir) sur la qualité de vie.

⁸ Questionnaire générique qui mesure la qualité de vie des patients et l'impact de la maladie sur la limitation ou l'aggravation des activités quotidiennes. Il prend en compte 5 dimensions (mobilité, autonomie, activités quotidiennes, douleur/inconfort et anxiété/dépression), avec 5 niveaux d'impact, permettent d'obtenir un score par dimension. Une échelle visuelle analogique (EVA) est également incluse pour indiquer l'état de santé ressenti à date.

⁹ Questionnaire générique qui mesure la composante physique et mentale du patient. Il prend en compte 8 dimensions (activité physique, relations sociales, douleurs, santé mentale générale, vitalité, limitations dues à l'état psychique et physique, santé psychique). Un score total est élevé indique un meilleur état de santé du patient.

¹⁰ HIV-SI (HIV Symptom Distress Module / HIV-Symptom Index) questionnaire spécifique et validé de la maladie qui mesure 20 symptômes couramment associés au traitement ou à la maladie du VIH. Des scores élevés indiquent des symptômes plus gênants pour le patient.

7.4 Tolérance

7.4.1 Données issues de l'étude clinique

Un total de 72 patients a été inclus dans l'étude et a reçu au moins une dose de traitement constituant la population de tolérance. A la date de l'analyse intermédiaire, 97 % des patients (70/72) ont reçu une deuxième dose de lénacavir en SC à la semaine 26, 50 % (36/72) une troisième dose SC à la semaine 52 et 12,5 % une quatrième dose SC à la semaine 78. La durée médiane de l'étude a été de 484 jours dans la cohorte 1 et de 317 jours dans la cohorte 2.

Période d'instauration comparative ou de monothérapie fonctionnelle (cohorte 1)

Les événements indésirables (EI) ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe lénacavir que dans le groupe placebo : 37,5 % (9/24) versus 25,0 % (3/12) (Cohorte 1). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les nausées (3 patients du groupe lénacavir) et la diarrhée (1 patient dans chaque groupe). L'ensemble des EI a été d'intensité légère à modérée.

L'incidence des EI considérés comme liés au traitement a été plus fréquemment rapportée dans le groupe lénacavir que dans le groupe placebo : 16,7 % (4/24) versus 8,3 % (1/12).

Aucun événement indésirable grave (EIG), ni d'EI ayant entraîné l'arrêt du médicament, ni décès ont été rapportés au cours de cette période.

Des anomalies de laboratoire de grade 3 ont été rapportées chez 12,5 % (3/24) patients traités par lénacavir (augmentation de la créatinine, hyperglycémie et augmentation des lipases) contre aucun patient traité par placebo.

Période d'entretien (cohortes 1 et 2)

La proportion de patients ayant eu au moins un EI a été similaire dans les deux cohortes (94,4 % [34/36] dans la cohorte 1 et 91,7 % [33/36] dans la cohorte 2, soit 93,1 % [67/72] dans la population totale).

Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5 % des patients) dans les deux cohortes ont été principalement les douleurs au site d'injection : 39 % [14/36] et 36 % [13/36] respectivement, et 38 % [27/72] dans la population totale ; le gonflement au site d'injection : respectivement 36 % [13/36] et 30 % [11/36], et 33 % [24/72] dans la population totale ; l'érythème au site d'injection : respectivement 25 % [9/36] et 31 % [11/36], 28 % [20/72] dans la population totale ; les nodules au site d'injection : respectivement 36 % [13/36] et 14 % [5/36], 25 % [18/36] dans la population totale. La majorité des EI ont été d'intensité légère à modérée (77,8 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EI lié au traitement a été similaire dans les deux cohortes : respectivement 64 % [23/36] et 69 % [25/36], et 67 % [48/72] dans la population totale. Les EI liés au traitement les plus fréquemment rapportés (≥ 2 %) ont été : les douleurs et les gonflements au site d'injection (30,6 % chacun), l'érythème au site d'injection (25,0 %), et le nodule au site d'injection (23,6 %).

La proportion de patients ayant eu au moins un EIG a été de : 14 % [5/36] (cohorte 1), 8 % [3/36] (cohorte 2) et 11 % [8/72] dans la population totale. Le seul EIG ayant été rapporté chez plus d'un patient a été lié à la COVID-19.

Un EI ayant conduit à l'arrêt du traitement (nodule au site d'injection) a été rapporté chez un seul patient de la cohorte 1 ; il a été considéré comme lié au traitement.

Au total un seul décès a été rapporté au cours de l'étude (cohorte 2). Ce décès est survenu à la suite d'un cancer qui n'a pas été considéré comme relié au traitement par l'investigateur.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Un total de 45 patients (62,5 %) a rapporté une réaction associée à l'injection liée au traitement. Pour 2 patients (2,8 %), elle a été de grade 3 et s'est résolue après quelques jours. La durée médiane des réactions associées à l'injection liées au traitement a été de 8 jours. Les plus fréquemment rapportées ont été (≥ 10 % des patients) : les gonflements et les douleurs au site d'injection (30,6 %, soit 22 patients chacun), les nodules au site d'injection (23,6 %, soit 17 patients), un érythème au site d'injection (25 %, soit 18 patients) et une induration au site d'injection (15,3 % soit 11 patients).

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

Le résumé des risques du PGR de SUNLENCA (lénacapavir) (version 1.0) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	- Aucun
Risques importants potentiels	- Aucun
Informations manquantes	- Informations de sécurité à long terme - Tolérance pendant la grossesse et l'allaitement

Des activités de pharmacovigilance additionnelles sont prévues dans le PGR :

- L'étude CAPELLA (GS-US-200-4625), évaluant la tolérance du lénacapavir en association à un traitement de fond optimisé pendant 52 semaines chez des patients multirésistants et en situation de multi-échecs ;
- Une étude de phase II (GS-US-200-4334), randomisée, ouverte, comparative, évaluant la tolérance du lénacapavir en association avec d'autres antirétroviraux pendant 80 semaines chez des patients naïfs de traitement.
- Un registre prospectif (registre APR *Antiretroviral Pregnancy Registry*), évaluant la sécurité des antirétroviraux pendant la grossesse.

7.4.3 Données issues des PSUR

Sans objet.

7.4.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients adultes infectés par le VIH lourdement prétraités étaient des réactions au site d'injection (RSI) (63 %) et des nausées (4 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables est présenté dans le Tableau X. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau X. Liste récapitulative des effets indésirables

Fréquence ^a	Effet indésirable
Affections du système immunitaire	
Fréquence indéterminée	syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Affections gastro-intestinales

Fréquent	nausées
----------	---------

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent	réactions au site d'injection ^b
---------------	--

^a Fréquence basée sur tous les patients (Cohortes 1 et 2) dans l'étude CAPELLA (voir rubrique 5.1 du RCP).

^b Inclut gonflement au site d'injection, douleur, nodule, érythème, induration, prurit, extravasation, gêne, masse, hématome, œdème et ulcère.

Description de certains effets indésirables particuliers

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'initiation du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut se produire. L'apparition de maladies auto-immunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) a également été rapportée. Cependant, le délai d'apparition qui a été rapporté est plus variable et ces événements peuvent se produire plusieurs mois après l'initiation du traitement (voir rubrique 4.4 du RCP).

Réactions locales au site d'injection (RSI)

La plupart des patients ont présenté des RSI légères (grade 1, 42 %) ou modérées (grade 2, 18 %). Trois pour cent des patients ont présenté une RSI sévère (grade 3) qui a été résolue dans les 1 à 8 jours. Aucun patient n'a présenté de RSI de grade 4. La durée médiane de toutes les RSI, à l'exception des nodules et des indurations, était de 6 jours. La durée médiane des nodules et des indurations était respectivement de 180 et 118 jours. »

7.4.5 Autres informations

Sans objet.

7.5 Données d'utilisation

En France, SUNLENCA (lénacavir) est mis à disposition aux patients dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn) depuis janvier 2021 et dans le cadre d'un accès compassionnel (AAC) depuis juillet 2021 dans cette même indication. En date du 28 juin 2022, 27 patients ont bénéficié de l'octroi d'un(e) ATUn/AAC afin d'être traités par lénacavir dans le cadre des dispositifs dérogatoires.

7.6 Résumé & discussion

Le lénacavir (SUNLENCA) est un antirétroviral qui dispose d'une AMM depuis le 17 août 2022 : « en association avec un (d') autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué dans le traitement des adultes infectés par le VIH-1 multirésistant aux médicaments pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

Le lénacavir est un inhibiteur sélectif de la capsid du VIH-1, qui en se liant directement à l'interface entre les sous-unités protéiques de la capsid, perturbe l'assemblage de la capsid et inhibe plusieurs étapes essentielles de la réplication du virus.

Depuis janvier 2021, SUNLENCA (lénacavir) a bénéficié du dispositif dérogatoire d'autorisation temporaire d'utilisation nominatives (ATUn), puis d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) à partir de

juillet 2021, dans cette même indication. Entre janvier 2021 et juin 2022, 27 patients ont bénéficié de l'octroi d'un(e) ATUn/AAC afin d'être traités par lénacapavir dans le cadre des dispositifs dérogatoires.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

L'activité antivirale et l'efficacité du lénacapavir, administrée à la dose de 927 mg par injection sous-cutanée une fois tous les 6 mois (26 semaines), en association à un traitement de fond optimisé a été évaluée dans une étude clinique de phase II/III (étude CAPELLA), multicentrique, comparative versus placebo. Cette étude a été réalisée chez des patients infectés par le VIH-1 lourdement prétraités, multirésistants (résistance documentée à ≥ 2 médicaments ARV de chacune des classes pour au moins 3 des 4 principales classes d'ARV : INTI, INNTI, IP, INI) 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 de l'évolution de la charge virale (CV) entre la visite de sélection et la visite d'inclusion :

- **Cohorte 1** randomisée ayant inclus 36 patients ayant une baisse de la CV $< 0,5 \log_{10}$ à la visite d'inclusion par rapport à la visite de sélection ET une CV ≥ 400 copies/mL. Dans cette cohorte, l'étude se composait de 2 phases :
 - **Une période de monothérapie fonctionnelle** (phase 1 : J1 à J14), en double aveugle, visant à évaluer l'activité antivirale précoce du lénacapavir. Les patients ont été randomisés selon un ratio 2 :1 pour recevoir le lénacapavir (n = 24) ou le placebo (n = 12) en association au schéma actuel en échec à l'inclusion ;
 - **Une période d'entretien** (phase 2 : J15 à S52), en ouvert, visant à établir la sécurité et la durabilité de la suppression virologique du lénacapavir en association au TFO pour au moins 52 semaines ;
- **Cohorte 2** non randomisée ayant inclus 36 patients ayant une baisse de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ par rapport à la visite de sélection ET/OU une modification de la CV en dessous du seuil de 400 copies/mL entre la visite de sélection et la visite d'inclusion. Les patients inclus dans cette cohorte recevaient le lénacapavir en association au TFO pour au moins 52 semaines.

La majorité des patients inclus étaient des hommes (75 %), avec un âge médian de 52 ans (min- max. : 23-78 ans). La charge virale (CV) médiane à l'inclusion a été de $4,5 \log_{10}$ copies/mL (dont 19 % avec CV $> 100\,000$ copies/mL) et le taux médian de CD4 de 150 cellules/mm³ dont 46 patients (64 %) avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm³.

A l'inclusion, plusieurs caractéristiques différaient entre les patients **ayant reçu du lénacapavir et ceux ayant reçu du placebo de la cohorte 1**, reflétant une histoire thérapeutique plus importante et une maladie plus avancée dans le groupe placebo :

- La majorité des patients du groupe **placebo** n'avait aucun ou un seul antirétroviral pleinement actif dans le traitement de fond en échec (92 % versus 79 % dans le groupe **lénacapavir**) ;
- Les patients avaient un nombre médian de lymphocytes CD4 inférieur dans le groupe **placebo** (85 cellules/mm³ versus 172 cellules/mm³ dans le groupe **lénacapavir**) ;
- Une plus grande proportion de patients avait une CV $> 100\,000$ copies/mL (50 % dans le groupe **placebo** versus 4 % dans le groupe **lénacapavir**).
- La majorité des patients étaient résistants aux INI (75,0 %), aux IP (77,8 %), aux INNTI (94,4 %), aux INTI (97,2 %) et au maraviroc (77 %) dans la **cohorte 1** ;
- La majorité des patients étaient résistants aux INI (63,9 %), aux IP (83,3 %), aux INNTI et aux INTI (100 % pour chacune des 2 classes) et au maraviroc (54 %) dans la **cohorte 2** ;

- une trithérapie pleinement active (patients pour lesquels au moins 2 ARV ont pu être ajoutés dans le TFO) ne pouvait être construite que chez 44 % des patients dans la **cohorte 1** et 47 % des patients dans la **cohorte 2** ;
- La majorité des patients du groupe **lénacapavir** avait une trithérapie pleinement efficace (≥ 2 ARV) dans le traitement de fond optimisé (54 % versus 25 % dans le groupe **placebo**).

Les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le cadre du TFO, en association au lénacapavir ont été les ARV appartenant aux classes des INTI, des INI et des IP.

Cohorte 1

Le critère principal de jugement était la proportion de patients atteignant une diminution de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL à J14.

Sur la période de monothérapie fonctionnelle (J1 à J14), le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL a été significativement supérieur chez les patients traités par lénacapavir par rapport à ceux traités par placebo : 87,5 % (21/24) versus 16,7 % (2/12), soit une différence de 70,8 % (IC_{95%} [34,9 ; 90,0] ; $p < 0,0001$).

La proportion de patients atteignant une CV < 50 copies/mL et une CV < 200 copies/mL aux semaines 26 et 52 (**critère secondaire**) a été également plus importante dans le groupe lénacapavir que dans le groupe placebo :

- CV < 50 copies/mL : 87,5 % (21/24) versus 66,7 % (8/12) à la semaine 26, et 87,5 % (21/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 52 ;
- CV < 200 copies/mL : 95,8 % (23/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 26, et 91,7 % (22/24) versus 75,0 % (9/12) à la semaine 52.

Les résultats sur la période d'entretien (critères secondaires non hiérarchisés) entre J15 et la semaine 52, avec le lénacapavir administré par voie sous-cutanée à la dose de 927 mg tous les 6 mois, en association à un TFO, ont montré à la date d'analyse intermédiaire :

- Une réponse virologique (variation moyenne de la CV) favorable avec une diminution moyenne de $-2,57 \log_{10}$ copies/mL à la semaine 52 ;
- Une réponse immunologique (variation moyenne du taux de CD4+) favorable, avec une augmentation moyenne de $+ 83$ cellules/mm³ à la semaine 52.

Les analyses en sous-groupes ont suggéré une réponse virologique (CV < 50 copies/mL) plus faible chez les patients avec une CV élevée ($>100\ 000$ copies/mL), un taux de CD4 faible (< 200 cellules/mm³) et sans molécule active dans le TFO.

Cohorte 2

Les résultats (**critères secondaires**) entre J1 et la semaine 52, avec le lénacapavir (schéma d'instauration puis d'entretien) en association à un TFO, ont montré :

- Une proportion de patients ayant atteint une CV < 50 copies/mL de 80,6% (29/36) à la semaine 26 et de 55,6% (5/9) à la semaine 52 ;
- Une proportion de patients ayant atteint une CV < 200 copies/mL de 86,1% (31/36) à la semaine 26 et de 66,7% (6/9) à la semaine 52 ;
- Une réponse virologique (variation moyenne de la C) favorable avec une diminution moyenne de $-2,14 \log_{10}$ copies/mL à la semaine 52 ;
- Une réponse immunologique (variation moyenne du taux de CD4+) favorable avec une augmentation moyenne de $+ 163$ cellules/mm³ à la semaine 52.

Au total, les résultats de la période de monothérapie fonctionnelle (J1 à J14) permettent d'établir l'activité virologique du lénacapavir. Cependant, les données de suivi à long terme, sans groupe contrôle

(période d'entretien entre J15 et la semaine 52 pour la cohorte 1 et les données de la cohorte 2) reflètent un effet global du traitement (lénacavir + TFO), mais ne permettent pas de déterminer la réponse immunovirologique attribuable au lénacavir en ajout du TFO et la durabilité de l'effet du lénacavir.

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude CAPELLA comme critère secondaire à l'aide des questionnaires EQ-5D-5L, SF-36 à la semaine 52 chacun, ainsi que le questionnaire HIV-SI à la semaine 52 pour la cohorte 1 et à la semaine 26 pour la cohorte 2. Cependant, compte tenu du caractère exploratoire de l'analyse, il n'est pas possible de conclure à l'impact de SUNLENCA (lénacavir) sur la qualité de vie.

→ Résistance

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

Dans l'étude CAPELLA, 29 % (21/72) des patients ont été en échec virologique au cours des 52 semaines. Les analyses sur l'apparition de résistance au lénacavir ont montré des mutations de la capsidie liées au lénacavir chez 8 patients (11,1 %). La mutation de la CA M66I a été observée chez 8,3 % (n = 6) des patients, seule ou en association avec d'autres mutations de la capsidie liées à SUNLENCA, notamment N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C et T107A. Un patient était porteur de la mutation de la CA K70H ainsi que T107T/N, et un patient était porteur à la fois de Q67H et de K70R dans la CA.

Les analyses phénotypiques ont indiqué que les mutations M66I et K70H étaient associées à une diminution moyenne, par rapport à la souche sauvage, de la sensibilité au lénacavir respectivement de 234 fois et de 265 fois. Le profil de résistance des mutations de la CA Q67H + K70R était associé à une réduction de 15 fois de la sensibilité au lénacavir.

Selon le RCP en vigueur, il n'y a pas eu de preuve de résistance croisée à d'autres ARV. Dans les mutants du VIH-1 obtenus par mutagenèse dirigée et dans les isolats cliniques, le lénacavir est resté totalement actif contre tous les variants testés. En outre, l'activité antivirale du lénacavir contre les isolats de patients n'était pas affectée par la présence de polymorphismes naturels de Gag

→ 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 les réactions au site d'injection (63 %) et les nausées (4 %).

La commercialisation de SUNLENCA (lénacavir) est conditionnée à un plan de gestion des risques afin de contrôler les aspects liés à la sécurité d'emploi. Les informations manquantes concernent le profil de tolérance chez la femme enceinte et allaitante, et les données de tolérance à long terme.

→ Discussion

Au total, l'activité antivirale du lénacavir versus placebo a été établie dans une étude de phase II/III (CAPELLA) sur une courte période de monothérapie fonctionnelle (2 semaines). Les données de suivi à long terme de cette étude (jusqu'à 52 semaines) sont rassurantes au regard de la quantité d'effet globale du schéma thérapeutique et du profil de tolérance du lénacavir en association au traitement de fond optimisé. Cependant, il est difficile de quantifier l'apport thérapeutique du lénacavir 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 lénacapavir 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, SUNLENCA (lénacapavir), au même titre que 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 (longue durée d'action et longue demi-vie permettant une administration sous-cutanée biannuelle après une phase de *lead-in* oral) et sur la rupture de la chaîne de transmission avec virus multirésistant du fait de la réduction de la charge virale.

7.7 Programme d'études

7.7.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Sans objet.

7.7.2 Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement		
CALIBRATE	Etude de phase II, randomisée, en ouvert, comparative versus comparateur actif (bictegravir/emtricitabine/ténofovir alafénamide), dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du lénacapavir en association à d'autres agents antirétroviraux chez les patients infectés par le VIH.	Date de fin de l'étude : mai 2023
Prophylaxie préexposition du VIH		
PURPOSE 1	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité de lénacapavir et de l'emtricitabine/ténofovir alafénamide (F/TAF) dans la prévention du risque d'infection par le VIH par rapport au taux d'incidence du VIH.	Date de fin de l'étude : juillet 2027
PURPOSE 2	Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, comparative versus placebo, dont l'objectif principal est d'évaluer l'efficacité du lénacapavir dans la prophylaxie préexposition chez les patients à risque d'infection par le VIH ayant des relations sexuelles anales sans préservatif avec des partenaires masculins.	Date de fin de l'étude : avril 2027

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Instauration d'un premier traitement antirétroviral chez l'adulte

Actuellement, les combinaisons thérapeutiques associant au moins 3 agents hautement actifs sont recommandées en première ligne (rapport Morlat 2018)¹¹, 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)¹¹

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 le 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, grossesse. - 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)

¹¹ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. Initiation d'un premier traitement antirétroviral. Avril 2018. Disponible sur : https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf [Consulté le 03/11/2022].

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)¹² et PIFELTRO (doravirine)¹³ ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil)¹⁴ font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs ; ainsi que la bithérapie dolutégravir + lamivudine (DOVATO)¹⁵.

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 cumulé permet(tent) 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

¹² Avis de la Commission de la Transparence relatif à BIKTARVY. 5 septembre 2018. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktary-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux [Consulté le 03/11/2022].

¹³ Avis de la Commission de la Transparence relatif à PIFELTRO. 3 avril 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltro [Consulté le 03/11/2022].

¹⁴ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DELSTRIGO. 3 avril 2019. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux [Consulté le 03/11/2022].

¹⁵ Avis de la Commission de la Transparence relatif à DOVATO. 8 janvier 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146844/fr/dovato-dolutegravir-lamivudine [Consulté le 03/11/2022].

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'elvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;
- 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 ;
- 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 de 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 européennes¹⁶ et américaines¹⁷ actualisées ont été prises en compte (cf. Annexe).

Place de SUNLENCA (lénacapavir) dans la stratégie thérapeutique :

SUNLENCA (lénacapavir) 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.

¹⁶ EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 11.1. October 2022. Disponible sur : <https://www.eacso-ciety.org/guidelines/eacs-guidelines/> [Consulté le 03/11/2022].

¹⁷ Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. September 2022. Disponible sur : <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines> [Consulté le 03/11/2022].

Parmi les autres traitements disposant d'une AMM en dernier recours comme SUNLENCA (lénacavir), on distingue les spécialités TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir), récemment évaluées par la Commission. TROGARZO (ibalizumab) s'administre par voie IV toutes les deux semaines, contrairement à RUKOBIA (fostemsavir) et à SUNLENCA (lénacavir) qui ont l'avantage de s'administrer par voie orale deux fois par jour et par voie sous-cutanée toutes les 26 semaines, respectivement. Dans certains cas, ces médicaments ont été utilisés en association dans l'étude clinique CAPELLA (1 patient de l'étude cumule TROGARZO (ibalizumab) et RUKOBIA (fostemsavir)).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

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

9.1 Service Médical Rendu

- L'infection par le VIH est une maladie grave mettant en jeu le pronostic vital.
- SUNLENCA (lénacavir) 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.
- SUNLENCA (lénacavir), en association avec un (d')autre(s) antirétroviral(-aux), 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 :

- 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 SUNLENCA (lénacavir), 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 (administration sous-cutanée biannuelle, 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,

SUNLENCA (lénacavir) 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 SUNLENCA (lénacavir) 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 AMM et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 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 CAPELLA) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ayant montré une activité virologique précoce importante sur une période de 14 jours en monothérapie fonctionnelle, avec une réduction de la CV $\geq 0,5 \log_{10}$ copies/mL, différence de 70,8 %, IC95% [34,9 ; 90,0] ; $p < 0,0001$;
- du maintien de cet effet jusqu'à 52 semaines, permettant ainsi à 88% des patients du groupe lénacavir de la cohorte 1 d'avoir une CV indétectable à cette échéance avec un profil de tolérance acceptable ;
- d'un impact positif attendu sur le parcours de soins et de vie (longue demi-vie permettant une administration sous-cutanée biannuelle) et sur la rupture de la chaîne de transmission avec virus multirésistant du fait de la réduction de la charge virale ;
- du besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique ;

Et malgré :

- la difficulté de quantifier l'apport thérapeutique du lénacavir en termes de variation de immunovirologique au long cours en raison des limites méthodologiques (absence de groupe contrôle pour la période d'entretien, dans un contexte où le lénacavir 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.

la Commission de la Transparence considère que SUNLENCA (lénacavir), au même titre 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.

9.3 Population cible

La population cible de SUNLENCA (lénacavir) 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)¹⁸ 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 2014¹⁹, 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, entre janvier 2021 et juin 2022, 27 patients ont bénéficié de l'octroi d'un(e) ATUn/AAC afin d'être traités d'un traitement par lénacapavir dans le cadre des dispositifs dérogatoires.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ 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 SUNLENCA (lénacapavir) aux médecins expérimentés dans la prise en charge des patients ayant une infection multirésistante et sur la base de données virologiques et des antécédents thérapeutiques, ainsi qu'après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Celle-ci doit prendre en considération le fait qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance faible et de la très longue demi-vie du produit qui est source de préoccupation particulière. Il doit être toujours utilisé en association à un traitement antirétroviral optimisé afin de minimiser le risque d'émergence de nouvelles résistances.

En effet, un risque de sélection (et de transmission potentielle) d'une résistance en cas de mauvaise d'observance du traitement de fond optimisé (exposant à un risque de monothérapie fonctionnelle avec

¹⁸ Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Epidémiologie de l'infection à VIH en France. Juillet 2017. Sous la direction du Professeur Philippe Morlat et sous l'égide du CNNS et de l'ANRS. Disponible sur : <https://cns.sante.fr/actualites/prise-en-charge-du-vih-recommandations-du-groupe-dexperts/> [Consulté le 04/11/2022].

¹⁹ Points de repère. Les bénéficiaires du dispositif des affections de longue durée en 2014 et les évolutions depuis 2005. Juin 2016. N°46. Disponible sur : <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/2016-beneficiaires-ald-2014-evolutions-depuis-2005> [Consulté le 04/11/2022].

le lénacapavir) ou d'interruption du traitement sans régime suppressif mis en place rapidement ne peut être écarté.

→ 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 lequel les traitements antirétroviraux actuellement disponibles ne permettent pas d'atteindre la suppression virologique sans disposer du lénacapavir. Cet avis tient compte de l'absence d'alternative à ce stade de la maladie et de l'apport du lénacapavir dans la stratégie thérapeutique.

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 29 août 2022 Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Oui	
Présentations concernées	SUNLENCA 300 mg, comprimé pelliculé – plaquette PVC aluminium avec fermeture de sécurité enfant de 5 comprimés (CIP : 34009 302 580 5 7) SUNLENCA 464 mg, solution injectable – 2 flacons en verre de 1,5 ml + 2 adaptateurs pour flacon + 2 seringues + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 580 6 4)	
Demandeur	GILEAD SCIENCES	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 17 août 2022	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH) Renouvellement non restreint	
Code ATC	J	Anti-infectieux à usage systémique
	J05	Antiviraux à usage systémique
	J05A	Antiviraux à action directe
	J05AX	Autres antiviraux
	J05AX31	Lénacapavir

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

12. Annexe

Annexe 1. Recommandation de la FDA concernant le développement clinique des médicaments antirétroviraux⁶

Table 1: Recommendations for Efficacy and Safety Determination Time Points According to HIV Patient Population²⁰

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 week

* 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.

Annexe 2. Extrait des recommandations européennes (EACS version 11.1, octobre 2022)

Initial Combination Regimen for ART-naïve Adults

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

- If a woman **wishes to conceive or is pregnant**: [Treatment of Pregnant Women Living with HIV or Women Considering Pregnancy](#)
 - 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 persons with swallowing difficulties](#)
 - If the person has **acquired HIV while receiving PrEP**: In this situation, change PrEP to a triple-drug ART regimen including a third drug with a high barrier to resistance (preferably DRV/b, DTG or BIC) plus two nucleoside analogues without interrupting antiretrovirals. The danger of acute seroconversion syndrome and higher infectiousness would be arguments for immediate switch to triple therapy. ART should be adjusted if more extensive resistance is demonstrated by genotypic resistance analysis
- Only drugs currently licensed for initiation of therapy by the EMA are included (in alphabetical order)
 - Recommended regimens should be considered first and are preferable for most persons. Antiretroviral drugs in the Recommended category provide a combination of essential characteristics for an optimal treatment such as long-term efficacy, barrier to resistance, safety, tolerability and few drug-drug interactions. Alternative regimens should be considered if recommended regimens are not feasible
 - 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 persons receiving either a single pill or two pills qd
 - Tailoring antiretroviral regimens for each individual is essential in the presence of resistance
 - For a wider review of possible drug-related adverse events, please see: [Adverse Effects of ARVs and Drug Classes](#)

²⁰ 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.

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)
Alternative regimens		
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group O, dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/ μ L HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on gastric pH increasing agents With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VIII (RPV: HIV-2)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or DRV/r or TAF/FTC/DRV/c	With food	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IX (DRV/r: cardiovascular risk) X (Boosted regimens and drug-drug interactions)

Additional Guidance

- I ABC contraindicated if HLA-B*57:01 positive, not to be used for same day start. 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 (> 10%), page 62
- II Treatment with INSTIs or TAF may be associated with weight increase
- III 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
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 74;
 - coadministration of medicines with nephrotoxic drugs or prior TDF toxicity, see page 75;
 - osteoporosis / progressive osteopenia, high FRAX score or risk factors, see page 71;
 - history of fragility fracture, see pages 71 and 73
- 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 HIV infections occurring in the context of PrEP failure may be associated with resistance-associated mutations. 3TC/DTG may be used in this context only if there is no documented resistance in genotypic test
- VI DOR is not active against HIV-2. DOR has not been compared to an INSTI and was shown to be non inferior to EFV and DRV. There is risk of resistance associated mutations in case of virological failure. Results of genotypic resistance test are necessary before starting DOR
- VII EFV: not to be given if history of suicide attempts or mental illness; 400 or 600mg daily should be used; if rifampicine based regimen for tuberculosis is used, 600 mg dosing must be used; not active against HIV-2 and HIV-1 group O strains
- VIII RPV is not active against HIV-2
- IX A single large study has shown increase in CVD risk with cumulative use of DRV/r, not confirmed in other studies. DRV/r should be used with caution in persons with a high risk of cardiovascular risk
- X Boosted regimens with RTV or COBI are at higher risk of drug-drug interactions, see [Part III Drug-drug interactions](#)

*** There are limited data on use of TAF with eGFR < 10 mL/min

**** Expert opinion pending clinical data

Virological Failure

Definition	<p>INCOMPLETE SUPPRESSION: HIV-VL > 50 copies/mL at 6 months after starting therapy in a person not previously on ART. In persons with very high baseline HIV-VL (> 100,000 copies/mL), achieving viral suppression may take longer than 6 months</p> <p>REBOUND: confirmed HIV-VL > 50 copies/mL in someone with previously undetectable HIV-VL</p>	In case of demonstrated resistance mutations	<p>General recommendations:</p> <p>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</p> <p>* If genotype shows only limited NRTI mutation(s) e.g. M184V and/or 1-2 TAMs⁹⁰: new regimen can include 2 NRTIs (3TC or FTC plus TDF or TAF) and either 1 active PI/b (i.e. DRV/b) or BIC or DTG (RAL or NNRTI not recommended)</p> <p>* If genotype shows multiclass resistance (i.e. ≥ 2 classes): new regimen will usually use</p> <ul style="list-style-type: none"> - at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2nd generation INSTI (BIC, DTG) - plus 1 or 2 drugs remaining fully active despite resistance to other drugs from the class (i.e. 1 or 2 NRTIs and/or DOR) - and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing <p>* When a 2-3 drugs active regimen cannot be constructed with NRTI, NNRTI, PI/b and INSTI, a drug with a new mechanism of action such as fostemsavir or ibalizumab can be added to obtain such a 2-3 drugs active regimen</p> <p>* In any case monotherapy is not recommended. In such situations, consider access to experimental drug therapy through early access program or clinical trials (e.g. lenacapavir)</p> <p>If < 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in persons 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 copies/mL reduction) by recycling drugs</p> <p>Other considerations:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Treatment interruption is not recommended - Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial <p>If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug interactions, and sparing of future salvage therapy</p>
General measures	<p>Review expected potency of the regimen, taking into account all available historical genotypes</p> <p>Evaluate adherence, tolerability, drug-drug interactions, drug-food interactions, psychosocial issues</p> <p>Perform resistance testing preferably 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</p> <p>Tropism testing if considering MVC</p> <p>Consider TDM</p> <p>Review ART history</p> <p>Identify treatment options, active and potentially active drugs/combinations</p>		
Management of virological failure (VF)	<p>If HIV-VL > 50 and < 200 copies/mL:</p> <p>Check for adherence, reinforce adherence</p> <p>Check HIV-VL 1 to 2 months later⁹¹</p> <p>If genotype shows no resistance mutations⁹⁰: maintain current ART if it contains INSTI with high barrier to resistance (BIC, DTG) or PI/b, otherwise monitor carefully</p> <p>If HIV-VL confirmed > 200 copies/mL:</p> <p>Therapeutic decision will depend on the resistance testing (genotype) results:</p> <p>If no resistance mutations found: check for adherence, reinforce adherence, perform TDM, discuss change to a different regimen</p> <p>If resistance mutations found: switch to a suppressive regimen based on drug and genotype history; multidisciplinary expert discussion advised in case of multiclass resistance</p> <p>Goal of new regimen: HIV-VL < 50 copies/mL within 6 months</p>		

- i In the absence of resistance and in persons fully adherent to treatment, consider non-suppressible viremia due to cellular proliferation
- ii Take into consideration that certain mutations can revert and/or disappear if there is no drug pressure
- iii Thymidine Analog Mutations (TAMs) are non-polymorphic mutations selected by the thymidine analogs ZDV and/or d4T. For more detailed information NRTI Resistance Notes, see HIV Drug Resistance Database <https://hivdb.stanford.edu/> or French ANRS resistance web page www.hivfrenchresistance.org

Annexe 3. Extrait des recommandations américaines (AIDSinfo 2022)

« **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, some patients have experienced toxicities with and/or developed resistance to most currently available ARV drugs. Maximal virologic suppression should remain the goal; however, if it 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 neither a fully active boosted PI nor a second-generation INSTI (e.g., DTG or BIC) is available, the new regimen should include at least two, and preferably three, fully active agents. If less than three fully active drugs are available, the regimen should include as many fully active drugs as possible, along with potentially partially active agents (**BII**). If resistance to NNRTIs, T-20, MVC, BIC, DTG, EVG, or RAL are identified, there is rarely

a reason to continue using these drugs, because there is little evidence that keeping them in the regimen helps delay disease progression (**BII**). Moreover, continuing these drugs (in particular, early-generation INSTIs) may allow 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 even in the presence of viremia and no improvement in CD4 count, continuing ART 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 first-in-class CD4 post-attachment inhibitor IBA⁶³ and/or the gp120-directed attachment inhibitor FTR.

- **IBA:** A single-arm, multicenter clinical trial enrolled 40 heavily ART-experienced participants who had multidrug-resistant HIV-1 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 to the 48-week follow-up study, 59% and 63% has 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
- **FTR:** A Phase 3 multicenter trial enrolled 371 heavily ART-experienced participants who had multidrug-resistant HIV-1 and who were experiencing virologic failure. Participants were enrolled into two cohorts, according to their remaining treatment options. The randomized cohort ($n = 272$) included those with at least one fully active, approved ARV drug in at least one but no more than two classes. These individuals were randomized to FTR (oral 600 mg twice daily) or placebo for 8 days, followed by open-label FTR plus optimized background ART. In the nonrandomized cohort ($n = 99$), participants with no remaining ARV options were started on open-label FTR (oral 600 mg twice daily) plus optimized background ART on Day 1. The primary endpoint for the randomized cohort was change in viral load from baseline at Day 8. In the FTR group, the mean viral load decrease was $0.79 \log_{10}$ copies/mL versus $0.17 \log_{10}$ copies/mL in the placebo group ($P < 0.001$). At Week 96, 60% of participants in the randomized cohort and 37% of those in the nonrandomized cohort had viral load <40 copies/mL, with mean CD4 increases of 205 cells/mm^3 and 119 cells/mm^3 , respectively.^{66,67} In this study, 15 individuals in the nonrandomized cohort used the CD4 post-attachment inhibitor IBA in combination with FTR and other ARVs. The virological response rate for these participants by snapshot analysis was 53% at Week 48 and 33% at Week 96.

Patients who continue to have detectable viremia and who lack sufficient treatment options to construct a fully suppressive regimen also may 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 the [U.S. Food and Drug Administration regulations](#). Information about ARV agents that are in clinical studies (e.g., lenacapavir) can be found in the [drug database](#) available on the [Clinical Info](#) website. »