

## **Décision n°2022.00435/DC/SEM du 17 novembre 2022 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité SUNLENCA**

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 17 novembre 2022.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;  
Vu le code de la santé publique, notamment les articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;  
Vu le règlement intérieur du collège ;  
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;  
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité SUNLENCA (lénacapavir) ;  
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire GILEAD France pour la spécialité SUNLENCA (lénacapavir), reçue le 15 juillet 2022 ;  
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;  
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 22 juillet 2022 au demandeur ;  
Vu les éléments reçus le 31 août 2022 ;  
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 13 septembre 2022 au demandeur ;  
Vu l'avis de la commission de la transparence du 9 novembre 2022 ;

DÉCIDE :

### Article 1<sup>er</sup>

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament SUNLENCA (lénacapavir), dans l'indication « en association avec un (d') autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué pour le traitement des adultes ayant une infection à VIH1 multirésistante aux médicaments pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Le laboratoire GILEAD France a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique et sur la liste visée à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Par ailleurs, la commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante. En effet, la très grande majorité des personnes vivants avec le VIH-1 en France sont indétectables sous traitement ARV. Toutefois, 4% des patients traités ont une charge virale non contrôlée > 50 copies/mL, et il est estimé que 200 patients en France ont des options thérapeutiques limitées du fait d'une infection par un virus VIH-1 résistant à plusieurs classes d'ARV, avec à titre individuel un risque accru d'évolution de la maladie et de décès, et à titre collectif un risque de transmission de virus résistants.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée. SUNLENCA (lénacapavir) 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) aient 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.

- SUNLENCA (lénacavir) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant. Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique avec une activité antivirale puissante (y compris sur les virions présentant des résistances à toutes les autres classes d'antirétroviraux). Les données cliniques limitées (étude CAPELLA) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ont montré une activité virologique précoce importante sur une période de 8 jours en monothérapie fonctionnelle, avec une réduction de la CV  $\geq 0,5 \log_{10}$  copies/mL (différence de 70,8 %) et un maintien de cet effet jusqu'à 52 semaines, permettant ainsi à 88% des patients d'avoir une CV indétectable à cette échéance avec un profil de tolérance acceptable. De plus, il est attendu un impact 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. De ce fait, il apporte une réponse au besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique.
- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les situations d'impasse thérapeutique et de multirésistance au VIH-1 et au regard des données disponibles pour SUNLENCA (lénacavir).

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères visés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

**SUNLENCA (lénacavir)  
464 mg, solution injectable – 300 mg, comprimés pelliculés**

du laboratoire GILEAD France

dans l'indication « en association avec un (d') autre(s) antirétroviral(-aux), est indiqué pour le traitement des adultes ayant une infection à VIH1 multirésistante aux médicaments pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Compte tenu des caractéristiques du produit et de la complexité de la prise en charge d'un patient en situation de multi-échec, le Collège appuie 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 après proposition documentée issue d'une discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire.

Le Collège rappelle que le prescripteur doit informer le patient qu'une parfaite observance au traitement est indispensable, compte tenu de la barrière génétique de résistance basse 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.

## Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

### Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

### Article 4

La directrice générale de la Haute Autorité de santé est chargée de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 17 novembre 2022.

Pour le collège :  
*La présidente de la Haute Autorité de santé,*  
P<sup>r</sup> Dominique LE GULUDEC  
*Signé*

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS****lénacapavir  
SUNLENCA,****Solution injectable et comprimés pelliculés****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une  
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022**

→ VIH

→ Secteur : Hôpital

Ce document est un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

**L'essentiel**

**Avis favorable** à l'autorisation d'accès précoce, 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.

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

# Sommaire

---

|            |                                                                                                                   |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b>  | <b>Contexte</b>                                                                                                   | <b>3</b>  |
| <b>2.</b>  | <b>Indication</b>                                                                                                 | <b>3</b>  |
| <b>3.</b>  | <b>Posologie et mode d'administration</b>                                                                         | <b>4</b>  |
| <b>4.</b>  | <b>Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique</b>                        | <b>6</b>  |
| <b>4.1</b> | Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter                  | 6         |
| <b>4.2</b> | Existence de traitements appropriés                                                                               | 7         |
| <b>4.3</b> | Mise en œuvre du traitement                                                                                       | 12        |
| <b>4.4</b> | Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité                                                       | 12        |
| <b>4.5</b> | Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent | 12        |
| <b>5.</b>  | <b>Conclusions de la Commission</b>                                                                               | <b>20</b> |
| <b>6.</b>  | <b>Recommandation de la Commission</b>                                                                            | <b>21</b> |
| <b>7.</b>  | <b>Informations administratives et réglementaires</b>                                                             | <b>22</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Annexes</b>                                                                                                    | <b>23</b> |

# 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM du SUNLENCA (lénacavir), en solution injectable à la dose unitaire de 464 mg et en comprimés pelliculés à la dose unitaire de 300 mg 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 », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

Le médicament SUNLENCA (lénacavir) a obtenu une AMM européenne centralisée dans cette indication le 17 août 2022.

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 2,3 log<sub>10</sub> copies/mL à J10 ;
- ➔ 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 d'un traitement par lénacavir dans le cadre des dispositifs dérogatoires d'ATUn/AAC.

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée par le laboratoire Gilead Sciences auprès de la Commission de la Transparence.

# 2. Indication

## ➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

**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 et mode d'administration

« 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                                     |                                                                         |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dose de SUNLENCA : initiation</b>                         |                                                                         |
| 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 <sup>a</sup> ) |
| <b>Dose de SUNLENCA : entretien</b>                          |                                                                         |
| Tous les 6 mois (26 semaines) <sup>b</sup><br>+/- 2 semaines | 927 mg par injection sous-cutanée (2 x 1,5 mL injections <sup>a</sup> ) |

<sup>a</sup> Deux injections, chacune sur un site distinct de l'abdomen.

<sup>b</sup> 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. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui sera rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de SUNLENCA (léna-capavir) dans l'indication concernée.

### 4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

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 VIH<sup>1</sup>.

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/mm<sup>3</sup>. 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<sup>ème</sup> cause de mortalité en 2000 à la 19<sup>ème</sup> cause en 2019<sup>2</sup>.

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<sup>ème</sup> 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,

<sup>1</sup> 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].

<sup>2</sup> 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].

- 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 :*

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.

**La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.**

## 4.2 Existence de traitements appropriés

### 4.2.1 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<sup>3</sup>, 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)<sup>3</sup>

| 2 INTI                                                   | INNTI                    | Comprimé/<br>prise par jour | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ténofovir alafénamide<br>/emtricitabine<br>25/200 mg x 1 | rilpivirine<br>25 mg x 1 | 1/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uniquement si CV &lt; 5 log copies/ml</li> <li>– Précaution si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>– Association contre-indiquée si clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min</li> <li>– Prise au cours d'un repas</li> <li>– Association à un IPP contre-indiquée</li> </ul>       |
| ténofovirDF/emtricitabine Gé<br>245/200 mg x 1           | rilpivirine<br>25 mg x 1 | 2/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uniquement si CV &lt; 5 log copies/ml</li> <li>– Précaution si CD4 &lt; 200/mm<sup>3</sup></li> <li>– Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>– Prise au cours d'un repas.</li> <li>– Association à un IPP contre-indiquée</li> </ul> |

<sup>3</sup> 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](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2017/01/experts-vih_initiation.pdf) [Consulté le 03/11/2022].

| 2 INTI                                                   | INI                                                   | Comprimé/<br>prise par jour | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ténofovirDF/emtricitabine Gé<br>245/200 mg x 1           | Dolutégravir<br>50 mg x 1                             | 2/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale</li> <li>– Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir</li> </ul>                                                                                                                                                                                   |
| abacavir/lamivudine<br>600/300 mg x1                     | Dolutégravir<br>50 mg x 1                             | 1/1<br>ou 2/1*              | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uniquement si HLA-B*5701 négatif</li> <li>– Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| ténofovir alafénamide<br>/emtricitabine<br>10/200 mg x 1 | elvitégravir/c<br>150/150 mg x 1                      | 1/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Association contre-indiquée si clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min.</li> <li>– Interactions médicamenteuses avec le cobicistat</li> </ul>                                                                                                                                                                                              |
| ténofovirDF/emtricitabine Gé<br>245/200 mg x 1           | Raltégravir<br>1200 mg x 1<br>(2 comprimés de 600 mg) | 3/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>– Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |
| 2 INTI                                                   | IP/r                                                  | Comprimé/<br>prise par jour | Commentaires                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| ténofovirDF/emtricitabine Gé<br>245/200 mg x1            | darunavir/r<br>800/100 mg x 1                         | 3/1                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression avancée, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'entreprendre un traitement rapidement, grossesse.</li> <li>– Précaution si clairance de la créatinine &lt; 80 ml/min. Surveillance rénale.</li> <li>– Interactions médicamenteuses avec le ritonavir</li> </ul> |

ténofovirDF = ténofovir disoproxil fumarate (TDF)

\*Si 2 INTI sous formes génériques (Gé)

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) <sup>4</sup> et PIFELTRO (doravirine) <sup>5</sup> ou DELSTRIGO (doravirine/lamivudine/ténofovir disoproxil) <sup>6</sup> font désormais partie des options de première ligne chez les patients naïfs ; ainsi que la bithérapie dolutégravir + lamivudine (DOVATO) <sup>7</sup>.

## 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.

<sup>4</sup> 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](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2873692/fr/biktary-bictegravir-emtricitabine-tenofovir-alafenamide-association-d-antiretroviraux) [Consulté le 03/11/2022].

<sup>5</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965620/fr/pifeltro) [Consulté le 03/11/2022].

<sup>6</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2965623/fr/delstrigo-doravirine-lamivudine-tenofovir-disoproxil-association-d-antiretroviraux) [Consulté le 03/11/2022].

<sup>7</sup> 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](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3146844/fr/dovato-dolutegravir-lamivudine) [Consulté le 03/11/2022].

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 doit pas être utilisée, sauf en association à un IP/r pour compenser l'effet inducteur enzymatique de l'étravirine sur le métabolisme du dolutégravir ;
- il n'y a pas de données disponibles à ce jour concernant l'utilisation de l'élvitégravir/c chez les patients en situation d'échec virologique ;
- 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 ( $\geq 3$  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 européennes<sup>8</sup> et américaines<sup>9</sup> actualisées ont été prises en compte (cf.).**

#### **4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents**

Les comparateurs cliniquement pertinents de SUNLENCA (lénacapavir) sont les médicaments pouvant être proposés au même stade de la stratégie que lui donc en dernier recours.

---

<sup>8</sup> EACS (European AIDS Clinical Society) Guidelines. Version 11.1. October 2022. Disponible sur : <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> [Consulté le 03/11/2022].

<sup>9</sup> 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].

#### 4.2.2.1 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<br>(DCI)<br>Laboratoire                                                       | CPT*<br>identique<br>Oui / Non | Indication                                                                                                                                                                                                                                                              | Date de<br>l'avis | SMR                        | ASMR<br>(Libellé)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Prise en<br>charge<br>Oui / Non/<br>en cours |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Inhibiteur d'attachement dirigé contre la glycoprotéine 120 (gp 120)</b>       |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| <b>RUKOBIA</b><br>(fostemsavir)<br><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<br>(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 ( <b>ASMR III</b> ) 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                                          |
| <b>Inhibiteur d'attachement dirigé contre le domaine 2 des CD4</b>                |                                |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                              |
| <b>TROGARZO</b><br>(ibalizumab)<br><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<br>(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 ( <b>ASMR IV</b> ) 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

#### 4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ➔ Conclusion

Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent à SUNLENCA (lénacapavir), au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication considérée. 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.

#### 4.2.3 Traitements appropriés

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication concernée faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.

### 4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, et qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les situations d'impasse thérapeutique et de multirésistance au VIH-1, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, au regard des données disponibles pour SUNLENCA (lénacapavir).

### 4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

SUNLENCA (lénacapavir) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

### 4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

#### 4.5.1 Modalité de prise en charge

SUNLENCA (lénacapavir) représente une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur l'organisation des soins dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

#### 4.5.2 Données disponibles

La demande d'inscription de SUNLENCA (lénacapavir) repose sur une étude clinique de phase II/III (CAPELLA ou GS-US-200-4625) <sup>10</sup> contrôlée versus placebo, randomisée, double-aveugle,

<sup>10</sup> 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.

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  $\geq 400$  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.

#### 4.5.2.1 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  $\geq 18$  ans ou  $\geq 12$  ans avec un poids corporel  $\geq 35$  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 1<sup>er</sup> jour pour la cohorte 2 ou jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour pour la cohorte 1 ;
- une CV  $\geq 400$  copies/mL à la visite de sélection ;
- la résistance à  $\geq 2$  médicaments antirétroviraux (ARV) de chacune des classes pour au moins 3 des 4 principales classes d'ARV (INTI, INNTI, IP, INI)<sup>11</sup> ;
- 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 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 lénacapavir. 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)  $> 5 \times$  limite supérieure de la normale (LSN), bilirubine  $> 1,5 \times$  LSN, ou antécédents ou présence de cirrhose hépatique cliniquement décompensée ;

<sup>11</sup> 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.

- Anomalie cardiaque : ECG anormal cliniquement significatif lors de la sélection ;
- Anomalies hématologiques : plaquettes < 50 000/mm<sup>3</sup> 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). La durée totale de suivi était de 54 semaines.

*Cohorte 1 :*

- **Période d'instauration comparative (monothérapie fonctionnelle)** : les patients ont été randomisés, pour recevoir soit du lénacapavir 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<sup>ème</sup> jour** : les patients randomisés dans le groupe lénacapavir ont reçu du lénacapavir par voie SC (dose de 927 mg tous les 6 mois), en association à un TFO le 1<sup>er</sup> jour de la voie SC. Les patients randomisés dans le groupe placebo ont reçu du lénacapavir par voie orale pendant 14 jours + TFO. Ces patients ont ensuite reçu du lénacapavir 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 lénacapavir 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<sup>ème</sup> jour** : les patients ont reçu du lénacapavir par voie SC (dose de 927 mg tous les 6 mois) au 15<sup>ème</sup> 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 ( $\log_{10}$  copies/mL) par rapport à l'inclusion ;
- La variation du nombre de cellules CD4 par visite (cellules/ $\mu$ L) par rapport à l'inclusion.

**A noter que la méthodologie est cohérente avec les recommandations de la FDA concernant le développement des antirétroviraux (cf. Erreur ! Source du renvoi introuvable.)<sup>12</sup>.**

## 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 lénacapavir et 12 dans le groupe placebo) et 36 patients dans la cohorte 2.

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

<sup>12</sup> FDA. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Developing Antiretroviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. November 2015.

d'instauration de 2 semaines par voie orale et ont reçu la première administration de lénacapavir par voie SC dans la période d'entretien.

### 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 log<sub>10</sub> copies/mL (dont 19 % avec CV > 100 000 copies/mL) et le taux médian de CD4 de 150 cellules/mm<sup>3</sup> (dont 64 % avec un taux de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>).

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 :

- ➔ La majorité des patients du groupe **placebo** n'avait reçu aucun ou un seul antirétroviral 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/mm<sup>3</sup> versus 172 cellules/mm<sup>3</sup> 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**).

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 résistant 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 résistant au maraviroc (54 %), 33% des patients étaient résistants au fostemsavir et 24 % à l'ibalizumab.

Le nombre d'antirétroviraux pleinement actifs à l'inclusion est :

- ➔ **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.

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

Le pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de la CV ≥ 0,5 log<sub>10</sub> copies/mL à la fin de la période de monothérapie fonctionnelle a été significativement supérieur chez les patients traités par lénacapavir (87,5 % [21/24]) par rapport à ceux traités par placebo (16,7 % [2/12]), soit une différence de 70,8 % (IC<sub>95%</sub> [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 lénacavir 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.

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.

- ➔ 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 J8 a été de -1,54 log<sub>10</sub> copies/mL dans le groupe lénacavir et de -1,31 log<sub>10</sub> 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<sub>10</sub> copies/mL) et la semaine 52, avec une diminution moyenne de -2,57 log<sub>10</sub> copies/mL ;
- Dans la **cohorte 2**, une variation moyenne de la CV a été observée entre l'inclusion (4,07 log<sub>10</sub> copies/mL) et la semaine 52, avec une diminution moyenne de -2,14 log<sub>10</sub> 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 cellules/mm<sup>3</sup>) et la semaine 52, avec une augmentation moyenne de + 83 cellules/mm<sup>3</sup>.

Dans la **cohorte 2**, une variation moyenne du taux de CD4+ a été observée entre l'inclusion (258 cellules/mm<sup>3</sup>) et la semaine 52, avec une augmentation moyenne de + 163 cellules/mm<sup>3</sup>.

#### 4.5.2.2 Résistance<sup>13</sup>

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 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

<sup>13</sup> Margot NA et al. Resistance analyses in Highly Treatment-Experienced People with HIV Treated with the Novel Capsid HIV Inhibitor Lenacavir. J Infect Dis. 2022 Sep 9:jiac364.

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. »

#### 4.5.2.3 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-5L<sup>14</sup>, SF-36<sup>15</sup> à la semaine 52 chacun, ainsi que le questionnaire HIV-SI<sup>16</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> 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.

#### 4.5.2.4 Tolérance

Selon le RCP en vigueur :

##### « 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 %).

##### 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. »

#### 4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, le plan de développement de SULENCA (lénacapavir) comporte 3 études cliniques de phase II/III d'efficacité et de tolérance (CALIBRATE, PURPOSE 1 et PURPOSE 2).

| Nom de l'étude                                                              | Schéma de l'étude                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Disponibilité des données             |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>Traitement des patients infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       |
| 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     |
| <b>Prophylaxie préexposition du VIH</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                       |
| 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   |

#### 4.5.4 Conclusion

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 %, IC<sub>95%</sub> [34,9 ; 90,0] ;  $p < 0,0001$  ;
- du maintien de cet effet jusqu'à 52 semaines, permettant ainsi à 88% des patients 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 ;

Malgré :

- la difficulté de quantifier l'apport thérapeutique du lénacapavir en termes de variation de la charge virale 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.

#### Critères présumant le caractère innovant

- ☒ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes : d'efficacité, de tolérance, de praticité et de parcours de soins (impact organisationnel).
- ☒ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante
- ☒ Le médicament comble un besoin médical non ou insuffisamment couvert

**Au regard des critères satisfaits, SUNLENCA (lénacapavir) est susceptible d'être innovant dans l'indication faisant l'objet de la demande d'autorisation d'accès précoce.**

## 5. Conclusions de la Commission

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

- ➔ **La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.** En effet, la très grande majorité des personnes vivantes avec le VIH en France sont indétectable sous traitement ARV. Toutefois, 4% des patients traités ont une charge virale non contrôlée > 50 copies/mL, et il est estimé que 200 patients en France ont des options thérapeutiques limitées du fait d'une infection par un virus VIH-1 résistant à plusieurs classes d'ARV, avec à titre individuel un risque accru d'évolution de la maladie et de décès, et à titre collectif un risque de transmission de virus résistants.
- ➔ **Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.** 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 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.
- **SUNLENCA (lénacavir) dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.** Il s'agit d'une nouvelle classe thérapeutique avec une activité antivirale puissante (y compris sur les virions présentant des résistances à toutes les autres classes d'antirétroviraux). Les données cliniques limitées (étude CAPELLA) disponibles chez des patients en situation de multirésistance (multi-échec) ont 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 %) et un maintien de cet effet jusqu'à 52 semaines, permettant ainsi à 88% des patients d'avoir une CV indétectable à cette échéance avec un profil de tolérance acceptable. De plus, il est attendu un impact 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. De ce fait, il apporte une réponse au besoin médical important à disposer d'alternatives pour les patients en situation d'impasse thérapeutique.
- ➔ **La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée,** dans la mesure où la maladie est grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié dans les situations d'impasse thérapeutique et de multirésistance au VIH-1 et au regard des données disponibles pour SUNLENCA (lénacavir).

**La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de SUNLENCA (lénacavir) 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 pour lesquels il est autrement impossible d'établir un schéma de traitement antirétroviral suppressif ».**

**Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.**

## 6. Recommandation de la Commission

### ➔ Demande d'autorisation d'accès précoce

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

### ➔ 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 basse 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 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 lesquels 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.

## 7. Informations administratives et réglementaires

|                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Calendrier d'évaluation</b>                                                         | Date d'accusé réception de dossier complet : 13 septembre 2022<br>Date d'examen et d'adoption : 9 novembre 2022                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |
| <b>Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b> | Oui (TRT-5 CHV)                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |
| <b>Expertise externe</b>                                                               | Oui                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                        |
| <b>Présentations concernées</b>                                                        | SUNLENCA 300 mg, comprimé pelliculé<br>– B/5 comprimés en plaquette (PVC/alu) (CIP : 34009 302 580 5 7)<br>SUNLENCA 464 mg, solution injectable<br>– B/2 flacons (verre) 1,5 mL (309 mg/mL) + 2 adaptateurs pour flacon + 2 seringues + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 580 6 4) |                                                                                                                                        |
| <b>Demandeur</b>                                                                       | GILEAD SCIENCES                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                        |
| <b>AMM</b>                                                                             | Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 17 août 2022                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                        |
| <b>Conditions de prescription et de délivrance</b>                                     | Liste I<br>Médicament à prescription initiale hospitalière annuelle (PIH)<br>Renouvellement non restreint                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                        |
| <b>Classification ATC</b>                                                              | J<br>J05<br>J05A<br>J05AX<br>J05AX31                                                                                                                                                                                                                                          | Anti-infectieux à usage systémique<br>Antiviraux à usage systémique<br>Antiviraux à action directe<br>Autres antiviraux<br>Lénacapavir |

## 8. Annexes

### Annexe 1. Recommandation de la FDA concernant le développement clinique des médicaments antirétroviraux<sup>12</sup>

**Table 1: Recommendations for Efficacy and Safety Determination Time Points According to HIV Patient Population<sup>17</sup>**

| Patient Population                                                                                                                                                                        | Efficacy Determination Time Point                                            | Safety Determination Time Point    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Group 1:<br>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:<br>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:<br>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](#)

<sup>17</sup> 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)                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Recommended regimens</b>                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| <b>2 NRTIs + INSTI</b>                                    |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| ABC/3TC + DTG<br>ABC/3TC/DTG                              | HLA-B*57:01 negative<br>HBsAg negative                                                                           | I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk)<br>II (Weight increase (DTG))                                                                                                           |
| TAF/FTC/BIC                                               |                                                                                                                  | II (Weight increase (BIC, TAF))                                                                                                                                                   |
| TAF/FTC or TDF/XTC<br>+ DTG                               |                                                                                                                  | II (Weight increase (DTG, TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)                                                                                  |
| TAF/FTC or TDF/XTC<br>+ RAL qd or bid                     |                                                                                                                  | II (Weight increase (RAL, TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)<br>IV (RAL: dosing)                                                              |
| <b>1 NRTI + INSTI</b>                                     |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| XTC + DTG or 3TC/DTG                                      | HBsAg negative<br>HIV-VL < 500,000 copies/mL<br>Not recommended after PrEP failure                               | II (Weight increase (DTG))<br>V (3TC/DTG not after PrEP failure)                                                                                                                  |
| <b>2 NRTIs + NNRTI</b>                                    |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or<br>TDF/3TC/DOR                |                                                                                                                  | II (Weight increase (TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)<br>VI (DOR: caveats, HIV-2)                                                           |
| <b>Alternative regimens</b>                               |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| <b>2 NRTIs + NNRTI</b>                                    |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or<br>TDF/FTC/EFV                | At bedtime or 2 hours before dinner                                                                              | II (Weight increase (TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)<br>VII (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0, dosing)        |
| TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or<br>TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV | CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L<br>HIV-VL < 100,000 copies/mL<br>Not on gastric pH increasing agents<br>With food | II (Weight increase (TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)<br>VIII (RPV: HIV-2)                                                                  |
| <b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>                             |                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                   |
| TAF/FTC or TDF/XTC + DRV/c or<br>DRV/r or TAF/FTC/DRV/c   | With food                                                                                                        | II (Weight increase (TAF))<br>III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)<br>IX (DRV/r: cardiovascular risk)<br>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

|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Definition</b>                             | <p><b>INCOMPLETE SUPPRESSION:</b> HIV-VL &gt; 50 copies/mL at 6 months after starting therapy in a person not previously on ART.<br/>In persons with very high baseline HIV-VL (&gt; 100,000 copies/mL), achieving viral suppression may take longer than 6 months</p> <p><b>REBOUND:</b> confirmed HIV-VL &gt; 50 copies/mL in someone with previously undetectable HIV-VL</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>In case of demonstrated resistance mutations</b> | <p><b>General recommendations:</b></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 TAMs<sup>(ii)</sup>; 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"> <li>- at least 1 fully active PI/b (i.e. DRV/b) or 1 fully active 2<sup>nd</sup> generation INSTI (BIC, DTG)</li> <li>- 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)</li> <li>- and/or from a class not used previously i.e. INSTI, NNRTI, PI/b, assessed by genotypic testing</li> </ul> <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 &lt; 2 active drugs are available, discuss on case by case situation deferring change, except in persons with low CD4 count (&lt; 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 (&gt; 1 log<sub>10</sub> copies/mL reduction) by recycling drugs</p> <p>Other considerations:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Treatment interruption is not recommended</li> <li>- Continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I) might be beneficial</li> </ul> <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> |
| <b>General measures</b>                       | <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 &gt; 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>                                                                                                                                                                                                                                     |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Management of virological failure (VF)</b> | <p><b>If HIV-VL &gt; 50 and &lt; 200 copies/mL:</b></p> <p>Check for adherence, reinforce adherence</p> <p>Check HIV-VL 1 to 2 months later<sup>(i)</sup></p> <p>If genotype shows no resistance mutations<sup>(ii)</sup>: maintain current ART if it contains INSTI with high barrier to resistance (BIC, DTG) or PI/b, otherwise monitor carefully</p> <p><b>If HIV-VL confirmed &gt; 200 copies/mL:</b></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 &lt; 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](http://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.<sup>57,58</sup> 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.<sup>57,59</sup> 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.<sup>60</sup> Other cohort studies suggest that even modest reductions in HIV-RNA levels continue to confer immunologic and clinical benefits.<sup>61,62</sup> 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 IBA<sup>63</sup> 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.<sup>64</sup> Of the 27 participants who continued to the 48-week follow-up study, 59% and 63% had HIV RNA  $<50$  copies/mL and  $<200$  copies/mL, respectively. All 15 patients who had HIV RNA  $<50$  copies/mL at Week 24 maintained viral suppression up to Week 48.<sup>65</sup>
- ➔ **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<sup>3</sup> and 119 cells/mm<sup>3</sup>, respectively.<sup>66,67</sup> 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. »