



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: LENACAPAVIRUM

INDICAȚII:

- *soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multi-rezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim anti-viral supresor*
- *comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale este indicat tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită*

Data depunerii dosarului

05.12.2023

Numărul dosarului

38112

PUNCTAJ: 65



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: LENACAPAVIRUM

1.2. DC: Sunlenca 464 mg soluție injectabilă; Sunlenca 300 mg comprimate filmate;

1.3 Cod ATC: J05AX31

1.4 Data eliberării APP: 17 august 2022

1.5. Deținătorul de APP: Gilead Sciences Ireland UC, Irlanda

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: *Forma farmaceutică, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă	Comprimat filmat
Concentrație	464 mg	300 mg
Calea de administrare	subcutanată	orală
Mărimea ambalajului	Kit cu 2 flacoane din sticla a cate 1,5 ml soluție injectabilă + 2 dispozitive de acces la flacon + 2 seringi + 2 ace	Cutie x 5 comprimate filmate

1.8. Preț conform avizelor de preț aprobate de Ministerul Sănătății nr MS-DFDM 19660/27.09.2023, GS1 19660/31.08.2023 și MS-DFDM 19659/27.09.2023, GS1 19659/31.08.2023.

Mărimea ambalajului	Kit cu 2 flacoane din sticla a cate 1,5 ml soluție injectabilă + 2 dispozitive de acces la flacon + 2 seringi + 2 ace	Cutie x 5 comprimate filmate
Concentrație	464 mg	300 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	118.649,55	19.833,99
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	59.324,78	3.966,80

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicații terapeutice:

- Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.



- *Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită.*

Doze și mod de administrare

Terapia trebuie recomandată de către un medic cu experiență în tratamentul infecției cu HIV. Înainte de a începe tratamentul cu lenacapavir, profesionistul din domeniul sănătății trebuie să selecteze cu atenție pacienții care sunt de acord cu programul de injecții necesar și să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării vizitelor de administrare a dozelor programate, pentru a ajuta la menținerea suprimării virale și la reducerea riscului de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței asociate cu dozele omise. În plus, profesionistul din domeniul sănătății ar trebui să consilieze pacienții cu privire la importanța respectării unui regim terapeutic de fond optimizat (RTFO) pentru a reduce și mai mult riscul de recădere virală și de dezvoltare potențială a rezistenței.

Dacă tratamentul cu Sunlenca este întrerupt, este esențială instituirea unei scheme de tratament antiretroviral alternativ, complet supresiv, acolo unde este posibil, la cel mult 28 de săptămâni de la ultima injecție cu Sunlenca.

Doze

Inițierea tratamentului cu lenacapavir necesită administrarea comprimatelor filmate Sunlenca pe cale orală înainte de administrarea soluției injectabile Sunlenca.

Inițierea tratamentului

În Ziua 1 și Ziua 2 de tratament, doza recomandată de Sunlenca este de 600 mg pe zi administrată pe cale orală. În Ziua 8 de tratament, doza recomandată este de 300 mg administrată pe cale orală. Apoi, în Ziua 15 de tratament, doza recomandată este de 927 mg administrată prin injecție subcutanată. Comprimatele orale se pot administra cu sau fără alimente.

Doze de întreținere

Doza recomandată de Sunlenca este de 927 mg administrată prin injecție subcutanată o dată la 6 luni (26 de săptămâni) de la data ultimei injecții (+/- 2 săptămâni).

Tabelul 1: Schema de tratament recomandată pentru Sunlenca: schemă de administrare de inițiere și de întreținere

Durata tratamentului	Doze
	Doza de Sunlenca: Inițiere
Ziua 1	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 2	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 8	300 mg pe cale orală (1 comprimat a câte 300 mg)



Ziua 15	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)
	Doza de Sunlenca: Doze de întreținere
La fiecare 6 luni (26 de săptămâni)^b+/- 2 săptămâni	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)

a - Două injecții, fiecare într-un loc separat în abdomen; b - De la data ultimei injecții.

Doză omisă

Dacă doza pe cale orală din Ziua 2 (600 mg) este omisă de:

- mai puțin de 6 zile, pacientul trebuie să ia 600 mg cât mai curând posibil și 300 mg până în Ziua 8.
- 6 zile sau mai mult, pacientul trebuie să ia doza de 600 mg cât mai curând posibil și 300 mg în Ziua 15.

Dacă doza pe cale orală din Ziua 8 (300 mg) este omisă de:

- mai puțin de 6 zile, pacientul trebuie să ia 300 mg cât mai curând posibil.
- 6 zile sau mai mult, pacientul trebuie să ia 300 mg în Ziua 15.

Indiferent când se ia doza pe cale orală din Ziua 2 sau Ziua 8, soluția injectabilă subcutanată trebuie administrată în Ziua 15, așa cum se descrie în Tabelul 1.

Dacă pacientul prezintă vărsături în interval de 3 ore de la administrarea Sunlenca, trebuie să ia un alt comprimat pe cale orală. Dacă pacientul prezintă vărsături la mai mult de 3 ore după administrarea unei doze pe cale orală de Sunlenca, nu este nevoie să ia o altă doză pe cale orală de Sunlenca, iar schema de administrare programată trebuie să continue.

În timpul perioadei de întreținere, dacă au trecut mai mult de 28 de săptămâni de la ultima injecție și dacă este adecvat din punct de vedere clinic să se continue tratamentul cu Sunlenca, schema trebuie reluată din Ziua 1 (vezi tabelul 1).

Populație specială

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții vârstnici..

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [ClCr] ≥ 15 ml/minut). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (ClCr < 15 ml/minut sau aflați sub terapie de substituție renală,, prin urmare Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de Sunlenca la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Clasa A sau Clasa B conform clasificării Child-Pugh). Sunlenca nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Clasa C conform clasificării Child-Pugh), prin urmare Sunlenca trebuie utilizat cu prudență la acești pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Sunlenca la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.



Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele de Sunlenca pot fi administrate cu sau fără alimente. Comprimatul filmat nu trebuie mestecat, zdrobit sau divizat, deoarece efectele acestora asupra absorbției lenacapavirului nu au fost studiate.

Administrare subcutanată

Injecțiile cu Sunlenca trebuie administrate în abdomen (două injecții, fiecare într-un loc separat) de către un profesionist din domeniul sănătății.

Precizare DETM

Reprezentantul autorizației de punere pe piață, Gilead Sciences (GSR) SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI Lenacapavirum și DC Sunlenca 464 mg soluție injectabilă și 300 mg comprimate filmate pentru indicațiile terapeutice:

„Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.

Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită”,

conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 6, respectiv *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății.”*

Boala infecțioasă HIV - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Infecția cu virusul HIV-1 reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol, având o importanță majoră asupra sănătății publice. Virusul atacă sistemul imunitar, iar indivizii infectați le scade treptat sistemul imunitar (inclusiv limfocitele T activate, monocitele și macrofagele). Infecția acută cu HIV-1 se manifestă de obicei cu semne și simptome nespecifice (febră, erupții cutanate, dureri în gât, ganglioni limfatici măriți etc.), sau simptomele clinice nu sunt deloc prezente. Dacă simptomele sunt prezente, acestea apar în general la aproximativ 2 săptămâni după infectarea cu HIV. Prin urmare, diagnosticul poate fi stabilit cel mai adesea în timpul infecției cronice. Fără tratament, infecția cu HIV progresează de la o fază de latență, de durată variabilă, la sindromul imunodeficienței

dobândite (SIDA) și ulterior la deces. SIDA este definită ca o infecție cu HIV, fie ca urmare a scăderii unui număr de celule T CD4+ sub valoarea 200 de celule/mm³, fie prin apariția unor boli specifice asociate cu infecția cu HIV.

Epidemiologie

Aproximativ 38 de milioane de oameni sunt infectați cu HIV-1 în întreaga lume, dintre care aproximativ 26 de milioane sunt sub tratament antiretroviral ARV. În jur de 2,2 milioane de oameni infectați cu HIV-1 trăiesc în Europa de Vest și Centrală și America de Nord (UNAIDS 2020). Africa continuă să fie regiunea cel mai grav afectată de HIV. În 2019, 690.000 de oameni au murit din cauza sindromului imunodeficienței umane dobândite, la nivel global. Momentan, nu sunt disponibile date exacte referitoare la prevalența HIV-1 multirezistentă (MDR - rezistența virusului la medicamentele antiretrovirale din mai multe clase de medicamente). Numărul de decese și boli datorate SIDA a scăzut dramatic în toate țările care utilizează HAART (terapie antiretrovirală foarte activă). Cu toate acestea, un subgrup de pacienți cu HIV-1, cărora li s-a administrat terapie antiretrovirală foarte activă, care s-a finalizat cu eșecul acestora și cu dezvoltarea multirezistenței, au un număr limitat opțiuni de tratament și s-ar putea afla în imposibilitatea de a atinge suprimarea virusologică scontată.

Management și tratament

Progresele în terapia antiretrovirală combinată (ARV) (ART) pentru HIV-1 au condus la o suprimare durabilă a replicării virale. Astfel, se poate obține o reconstituire a funcției imunologice și se împiedică progresia bolii spre SIDA, oferind în cele din urmă o calitate normală a vieții și o speranță mai mare de viață. Pentru majoritatea persoanelor cu HIV-1, toate acestea sunt posibil de obținut în cazul unei aderențe bune la terapie. În timp ce combinația de terapie antiretrovirală pentru tratamentul infecției cu HIV-1 a redus în mare măsură morbiditatea și mortalitatea asociate anterior cu boala HIV 1, un subgrup de pacienți continuă să experimenteze eșec virusologic și imunologic. Cu toate acestea, rămâne o nevoie medicală nesatisfăcută de noi terapii pentru persoanele la care terapiile disponibile în prezent eșuează, datorită apariției rezistenței la mai multe medicamente (MDR).

Eficacitate și siguranță clinică – Studiu clinic CAPELLA

Eficacitatea și siguranța Sunlenca la pacienții infectați cu HIV-1, supuși anterior unui tratament intens, cu rezistență la mai multe medicamente se bazează pe datele obținute pentru o perioadă de 52 de săptămâni dintr-un studiu parțial randomizat, controlat cu placebo, în regim dublu-orb, multicentric, GS-US-200-4625 („CAPELLA”).

CAPELLA a fost efectuat la 72 de pacienți supuși anterior unui tratament intensiv pentru HIV-1 rezistent la mai multe clase de medicamente antiretrovirale. Pacienții trebuiau să prezinte o încărcătură virală ≥ 400 copii/ml, rezistență documentată la cel puțin două medicamente antiretrovirale din fiecare dintre cel puțin 3 din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale (INRT - inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei, INNRT - inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei, IP - inhibitori de protează și ITCI - inhibitori ai transferului catenar al integrazei) și nu mai mult de 2 medicamente antiretrovirale complet active din cele 4 clase de medicamente antiretrovirale

rămase la momentul inițial, din cauza rezistenței, intolerabilității, accesului la medicamente, contraindicației sau altor preocupări legate de siguranță.

Studiul a cuprins două cohorte. Pacienții au fost înscriși în cohorta randomizată (Cohorta 1, n = 36) dacă au avut o scădere $< 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 comparativ cu vizita de selecție. Pacienții au fost înscriși în cohorta nerandomizată (Cohorta 2, n = 36) dacă au avut o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a valorii ARN HIV-1 comparativ cu vizita de selecție, sau după ce Cohorta 1 a atins dimensiunea planificată a eșantionului. **Pacienților li s-a administrat lenacapavir 600 mg, 600 mg și 300 mg pe cale orală în Ziua 1, Ziua 2 și, respectiv, Ziua 8, urmat de 927 mg subcutanat în Ziua 15 și ulterior, 927 mg subcutanat la fiecare 6 luni.**

În perioada de 14 zile de monoterapie funcțională, pacienții din cohorta 1 au fost randomizați într-un raport de 2:1 într-un mod orb, pentru a primi fie lenacapavir, fie placebo, continuându-și în același timp regimul eșuat. După perioada de monoterapie funcțională, pacienții care au primit Sunlenca au continuat să utilizeze Sunlenca împreună cu un RTFO; pacienții care au primit placebo în această perioadă au inițiat Sunlenca împreună cu un RTFO.

Majoritatea pacienților din cohorta 1 erau bărbați (72%), caucazieni (46%) sau de rasă negroidă (46%) și cu vârste cuprinse între 24 și 71 de ani (medie [DS]: 52 [11,2] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de $4,5 \log_{10}$ copii/ml (interval 2,33 - 5,40) și respectiv de 127 celule/mm³ (interval 6 - 827). Majoritatea (53%) pacienților nu au avut agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eșuat.

Pentru pacienții din cohorta 2 s-au inițiat Sunlenca și un RTFO în Ziua 1.

Majoritatea pacienților din cohorta 1 erau bărbați (78%), caucazieni (36%), de rasă negroidă (31%) sau asiatici (33%) și cu vârste cuprinse între 23 și 78 de ani (medie [DS]: 48 [13,7] ani). La momentul inițial, încărcătura virală mediană și numărul de celule CD4+ au fost de $4,5 \log_{10}$ copii/ml (interval 1,28 - 5,70) și respectiv de 195 celule/mm³ (interval 3 – 1 296). În cohorta 2, 31% dintre pacienți nu au avut agenți complet activi, 42% au avut 1 agent complet activ și 28% au avut 2 sau mai mulți agenți complet activi în cadrul regimului lor inițial eșuat.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți din cohorta 1 care au obținut o reducere $\geq 0,5 \log_{10}$ copii/ml față de valoarea la momentul inițial a ARN HIV-1 la sfârșitul perioadei de monoterapie funcțională. Rezultatele analizei criteriului final principal de evaluare au demonstrat superioritatea Sunlenca în comparație cu placebo, după cum se arată în Tabelul 2.

Tabelul 2: Proporția de pacienți care obțin o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a încărcăturii virale (cohorta 1)

	Sunlenca (n = 24)	Placebo (n = 12)
Proporția de pacienți care obțin o scădere $\geq 0,5 \log_{10}$ a încărcăturii virale	87,5%	16,7%
Diferența între tratamente (ÎI 95%); valoarea p	70,8% (de la 34,9% la 90,0%); p < 0,0001	

Rezultatele din Săptămânile 26 și 52 sunt prezentate în Tabelul 3 și Tabelul 4.

Tabelul 3: Rezultatele privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml și < 200 copii/ml) în Săptămânile 26^a și 52^b cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO (n = 36)	
	Săptămâna 26	Săptămâna 52
ARN HIV-1 < 50 copii/ml	81%	83%
ARN HIV-1 < 200 copii/ml	89%	89%
ARN HIV-1 ≥ 50 copii/ml ^c	19%	14%
ARN HIV-1 ≥ 200 copii/ml ^c	11%	11%
Fără date virusologice în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 sau Săptămâna 52	0	3%
Întreruperea medicamentului de studiu din cauza EA sau decesului ^d	0	0
Întreruperea medicamentului de studiu din alte motive ^e și ultima valoare disponibilă a ARN HIV-1 < 50 copii/ml sau < 200 copii/ml	0	3%
Absența datelor în intervalul de evaluare, însă sub tratament cu medicamentul de studiu	0	0

a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Zilele 324 și 414 (inclusiv).

c Include pacienții care au avut ≥ 50 copii/ml sau, respectiv, ≥ 200 copii/ml în intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 sau Săptămâna 52; pacienții care au întrerupt mai devreme din cauza absenței sau pierderii eficacității; pacienții care au întrerupt din alte motive decât un eveniment advers (EA), deces sau absența sau pierderea eficacității și la momentul întreruperii au avut o valoare a încărcăturii virale de ≥ 50 copii/ml sau, respectiv ≥ 200 copii/ml.

d Include pacienții care au întrerupt din cauza unui EA sau a decesului în orice moment, din Ziua 1 a studiului până la intervalul de evaluare, dacă acest lucru a condus la absența datelor virusologice cu privire la tratament în timpul intervalului de evaluare specificat.

e Include pacienții care au întrerupt din alte motive decât un EA, deces sau absența sau pierderea eficacității, de exemplu retragerea consimțământului, pierduți din monitorizare etc.

Tabelul 4: Rezultatele privind răspunsul virusologic (ARN HIV-1 < 50 copii/ml) în funcție de covariabilele la momentul inițial în Săptămânile 26^a și 52^b cu Sunlenca plus RTFO în studiul CAPELLA (Cohorta 1)

	Sunlenca plus RTFO (n = 36)	
	Săptămâna 26	Săptămâna 52
Încărcătura virală plasmatică la momentul inițial (copii/ml)		
≤ 100000	86% (25/29)	86% (25/29)
> 100000	57% (4/7)	71% (5/7)
CD4+ la momentul inițial (celule/mm³)		
< 200	78% (21/27)	78% (21/27)
≥ 200	89% (8/9)	100% (9/9)
Profil de rezistență la ITCI la momentul inițial		
Cu rezistență la ITCI	85% (23/27)	81% (22/27)



Fără rezistență la ITCI	63% (5/8)	88% (7/8)
Număr de agenți ARV complet activi în RTFO		
0	67% (4/6)	67% (4/6)
1	86% (12/14)	79% (11/14)
≥2	81% (13/16)	94% (15/16)
Utilizarea DTG și/sau DRV în RTFO		
Cu DTG și DRV	83% (10/12)	83% (10/12)
Cu DTG, fără DRV	83% (5/6)	83% (5/6)
Fără DTG, cu DRV	78% (7/9)	89% (8/9)
Fără DTG sau DRV	78% (7/9)	78% (7/9)

ARV = antiretroviral; DRV = darunavir; DTG = dolutegravir; ITCI = inhibitor al transferului catenar al integrazei; RTFO = regim terapeutic de fond optimizat

a Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 26 a fost cuprins între Ziua 184 și Ziua 232 (inclusiv).

b Intervalul de evaluare pentru Săptămâna 52 a fost cuprins între Ziua 324 și Ziua 414 (inclusiv).

În cohorta 1, în Săptămânile 26 și 52, modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 81 de celule/mm³ (interval: -101 - 522) și 83 celule/mm³ (interval: -194 - 467).

În cohorta 2, în Săptămâna 26, 81% (29/36) dintre pacienți au obținut ARN HIV-1 < 50 copii/ml și modificarea medie față de valoarea la momentul inițial a numărului de celule CD4+ a fost de 98 celule/mm³ (interval: -103 - 459).

Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Lenacapavir nu a prezentat efecte mutagene sau clastogene la testele convenționale de genotoxicitate. Lenacapavirul nu a prezentat efecte carcinogene într-un studiu cu durata de 6 luni efectuat la șoareci transgenici rasH2, la doze de până la 300 mg/kg/doză o dată la 13 săptămâni, ceea ce a dus la expuneri de aproximativ 60 de ori mai mari decât expunerea la om la doza recomandată pentru uz uman.

Un studiu cu durata de 2 ani la șobolani privind carcinogenitatea este în prezent în curs de desfășurare. La descendenții femelelor de șobolani și iepuri tratați cu lenacapavir în timpul gestației, nu au existat efecte semnificative din punct de vedere toxicologic asupra criteriilor finale de evaluare a dezvoltării.

Fertilitatea masculină și feminină la șobolan, nu au fost afectate de expunerile la lenacapavir de până la 8 ori mai mari decât expunerea la doza recomandată la om (DRO). Dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri, nu a fost afectată la expuneri de până la 21 și respectiv 172 de ori mai mari decât expunerea la om, la DRO. Dezvoltarea pre și postnatală la șobolani, nu au fost afectate la expuneri de până la 7 ori mai mari decât expunerea la om, la DRO.

Transferul de lenacapavir de la șobolani materni la nou-născuți a fost observat într-un studiu de dezvoltare prenatală și postnatală, dar nu se știe dacă transportul a avut loc prin placentă sau prin lapte; prin urmare, potențialul ca lenacapavirul să treacă în placentă sau să fie excretat în lapte la om nu este cunoscut.

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții adulți cu HIV supuși anterior unui tratament intens au fost reacțiile la locul injectării (RLI) (63%) și greața (4%).

O listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse este prezentată în Tabelul 5. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 5: Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Frecvența ^a	Reacție adversă
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Cu frecvență necunoscută	sindrom inflamator de reactivare imună
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	greață
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	reacții la locul injectării ^b

a Frecvența bazată pe toți pacienții (cohortele 1 și 2) din CAPELLA.

b Include umflarea locului injectării, durere, nodul, eritem, indurație, prurit, extravazare, disconfort, masă întărită, hematom, edem și ulcer.

Sindromul inflamator de reactivare imună

La pacienții infectați cu HIV, cu deficit imun sever la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC), poate să apară o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. S-au raportat, de asemenea, tulburări autoimune (cum este boala Graves și hepatita autoimună); totuși, timpul raportat până la debut este mai variabil, iar aceste evenimente pot apărea la mai multe luni de la inițierea tratamentului.

Reacții locale la locul injectării

Majoritatea pacienților au avut RLI ușoare (Grad 1, 42%) sau moderate (Grad 2, 18%). Trei procente dintre pacienți au avut o RLI severă (Grad 3) care s-a rezolvat în decurs de 1 până la 8 zile. Nici un pacient nu a avut o RLI de Gradul 4. Durata mediană a tuturor RLI cu excepția nodulilor și indurațiilor a fost de 6 zile. Durata mediană a nodulilor și indurațiilor a fost de 180 și respectiv 118 zile.

Rezistența

În culturile de celule

În cultura de celule au fost selectate variante HIV-1 cu sensibilitate redusă la lenacapavir. Selecțiile de rezistență in vitro cu lenacapavir au identificat 7 mutații în CA: L56I, M66I, Q67H, K70N, N74D/S și T107N individual sau în combinație dublă. Sensibilitatea fenotipică la lenacapavir a fost redusă de 4 până la $> 3,226$ de ori, comparativ

cu virusul WT. Variantele HIV-1 cu o reducere de > 10 ori a sensibilității la lenacapavir în comparație cu virusul WT au prezentat o capacitate de replicare redusă în limfocitele T CD4+ și macrofagele umane primare (0,03 – 28% și, respectiv, 1,9 – 72% din virusul WT).

În GS-US-200-4625 („CAPELLA”), 29% (21/72) dintre pacienții supuși anterior unui tratament intens au îndeplinit criteriile pentru analizele de rezistență până în Săptămâna 52 (ARN HIV-1 \geq 50 copii/ml la eșecul virusologic confirmat [răspunsul virusologic suboptimal în Săptămâna 4, recădere virusologică sau viremie la ultima vizită]) și au fost analizați pentru apariția mutației asociate cu lenacapavir. Mutații ale capsinei asociate cu lenacapavir au fost găsite la 11,1% (n = 8) dintre acești pacienți. Mutația M66I CA a fost observată la 8,3% (n = 6) dintre pacienți, singură sau în combinație cu alte mutații ale capsinei asociate cu Sunlenca, inclusiv N74D, Q67Q/H/K/N, K70K/N/R/S, T107T/C și T107A. Un pacient a avut o mutație K70H CA care a apărut împreună cu T107T/N, iar un pacient a prezentat apariția atât a Q67H, cât și a K70R în CA. Analizele fenotipice au indicat că mutațiile M66I și K70H au fost asociate cu o scădere medie a sensibilității la lenacapavir de 234 de ori și, respectiv, de 265 de ori, în comparație cu WT. Modelul de rezistență la Q67H + K70R CA a fost asociat cu o scădere de 15 ori a sensibilității la lenacapavir.

Rezistența încrucișată

Activitatea antivirală in vitro a lenacapavirului a fost determinată împotriva unui spectru larg de mutații țintite ale HIV-1 și izolate HIV-1 derivate de la pacient, cu rezistență la cele 4 clase principale de agenți antiretrovirali (INRT, INNRT, ITCI și IP; n = 58), precum și la virusurile rezistente la inhibitorii de maturare (n = 24) și la virusurile rezistente la clasa inhibitorilor de intrare (II) (fostemsavir, ibalizumab, maraviroc și enfuvirtidă; n = 42). Aceste date au indicat că lenacapavirul a rămas integral activ împotriva tuturor variantelor testate, demonstrând astfel un profil de rezistență 12 care nu se suprapune. În plus, activitatea antivirală a lenacapavirului la izolatele pacienților nu a fost afectată de prezența polimorfismelor Gag care apar în mod natural.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE – prezentare în scop informativ

HAS

Comisia de Transparență prin avizul adoptat la data de 9 noiembrie 2022, ca urmare a evaluării medicamentului:

- SUNLENCA 464 mg soluție injectabilă cu indicația: „Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.”
- SUNLENCA 300 mg comprimate filmate cu indicația: „Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la



medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită.”,

a acordat un **beneficiu important** acestei tehnologii medicale.

Luând în considerare următoarele aspecte:

- activitatea sa antivirală împotriva HIV-1 rezistent la medicamentele antiretrovirale aprobate în prezent;
- datele clinice limitate (studiul CAPELLA) disponibile la pacienții cu multirezistență (multi-eșec) care au prezentat activitate virală precoce semnificativă pe o perioadă de 14 zile în monoterapie funcțională, cu o reducere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ copii/ml, diferență de 70,8%, 95% CI [34,9; 90,0]; $p < 0,0001$;
- menținerea acestui efect până la 52 de săptămâni, permițând astfel ca 88% dintre pacienții din grupul lenacapavir din cohorta 1 să aibă încărcătura virală la nivel nedetectabil, cu un profil de siguranță acceptabil;
- impactul pozitiv asupra calității vieții (timp lung de înjumătățire care permite administrarea subcutanată bianuală) și asupra întreruperii lanțului de transmitere cu virusuri multirezistente datorită încărcăturii virale reduse;
- nevoia medicală de a avea alternative disponibile pentru pacienții aflați într-un impas terapeutic;
- dificultatea demonstrării unui beneficiu terapeutic a lenacapavirului în ceea ce privește variația imunovirologică pe termen lung din cauza limitărilor metodologice (absența unui grup de control pentru perioada de întreținere, într-un context în care lenacapavirul este utilizat în combinație cu un regim terapeutic de fond optimizat),

Comisia pentru Transparență consideră că SUNLENCA (lenacapavir), în combinație cu un regim terapeutic de fond optimizat, asigură o îmbunătățire moderată a beneficiului terapeutic (ASMR III) în schema de tratament pentru pacienții infectați cu HIV-1 multirezistentă la medicamentele pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.

Locul în strategia terapeutică: SUNLENCA (lenacapavir) reprezintă o ultimă variantă de terapie, în combinație cu alte antiretrovirale adecvate, pentru tratarea pacienților cu infecție HIV-1 multirezistentă și pentru care alte medicamente antiretrovirale disponibile în prezent nu asigură suprimarea virusologică scontată.

Ținând cont de caracteristicile medicamentului și de complexitatea schemei de tratament a unui pacient aflat într-o situație de eșec multiplu, Comisia recomandă restricționarea prescrierii SUNLENCA (lenacapavir) la medicii specialiști cu experiență în tratarea pacienților cu o infecție multirezistentă, pe baza datelor virologice și a istoricului pacientului. Decizia prescrierii va fi stabilită și adoptată în urma convocării unei comisii multidisciplinare. De asemenea, trebuie să ia în considerare faptul că respectarea corectă a tratamentului este esențială, având în vedere bariera genetică scăzută pentru instalarea rezistenței și timpul de înjumătățire foarte lung al produsului. Medicamentul trebuie întotdeauna utilizat în combinație cu un alt tratament antiretroviral pentru a preveni dezvoltarea unor noi mutații de rezistență.

NICE/SMC

Pe site-ul oficial NICE este postată informarea ID 6196, conform căreia NICE Topic Selection Oversight Panel (TSOP) a concluzionat că evaluarea clinică și cost-eficacitate a lenacapavir pentru indicația de la punctul 1.9, nu ar reprezenta o utilizare eficientă a resurselor NHS. Ca urmare, subiectul în cauză va fi eliminat oficial din programul de lucru NICE. Tratamentul cu lenacapavir poate fi luat în considerare în baza procedurii NHS England Commissioning, secțiunea 3.1, pe baza cererii transmisă de către medicul curant.

Pe site-ul oficial SMC nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului SUNLENCA (lenacapavir) pentru indicația de la punctul 1.9.

IQWIG/G-BA

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare germane în domeniul medicamentului nu există publicat un raport de evaluare al medicamentului SUNLENCA (lenacapavir) pentru indicația de la punctul 1.9.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

SC GILEAD SCIENCES (GSR) SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI LENACAPAVIRUM și DC SUNLENCA 464 mg soluție injectabilă și 300 mg comprimate filmate, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total, în 5 state membre ale Uniunii Europene, după cum urmează: Austria, Franța, Italia, Olanda și Suedia.

Tabelul 6: Lista țărilor UE în care se rambursează medicamentul SUNLENCA

Țară	Compensare (da/nu)	Nivel compensare	Conditii de prescriere (inclusiv restrictii)(da/nu)	Protocol de prescriere (da/nu)
1.Austria	DA	100%	Conform RCP	Aprobare individuala(case by case basis)
2..Franta	DA	65%	Conform RCP	NU
3..Italia	DA	100%	Conform RCP	NU
4..Olanda	DA	100%	Conform RCP	NU
5. Suedia	DA	100%	Conform RCP	Aprobare individuala(case by case basis)

Calculul costurilor terapiei

Conform Rezumatului Caracteristicilor Produsului, schema de tratament pentru SUNLENCA (lenacapavir) presupune două etape (Tabelul nr.1 prezentat anterior):

Tabelul 1: Schema de tratament recomandată pentru Sunlenca: schemă de administrare de inițiere și de întreținere

Durata tratamentului	Doze
	Doza de Sunlenca: Inițiere
Ziua 1	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 2	600 mg pe cale orală (2 comprimate a câte 300 mg)
Ziua 8	300 mg pe cale orală (1 comprimat a câte 300 mg)
Ziua 15	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)
	Doza de Sunlenca: Doze de întreținere
La fiecare 6 luni (26 de săptămâni)^b+/- 2 săptămâni	927 mg prin injecție subcutanată (2 injecții a câte 1,5 ml ^a)

a - Două injecții, fiecare într-un loc separat în abdomen; b - De la data ultimei injecții.

Având în vedere prevederile OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.2, Art.23:

Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici”

calculul costurilor terapiei se va efectua pentru o perioadă de **3 ani calendaristici**.



Luând în considerare cele de mai sus, costul terapiei per pacient pentru o perioadă de trei ani calendaristici este prezentat în tabelul nr.7.

Tabelul 7: Calculul costurilor terapiei

An	Data	Doza	UT	PAM/UT lei	Nr. doze	Cost tratament
1	Ziua 1	600 mg	300 mg	3.966,80	2	7.933,60
	Ziua 2	600 mg	300 mg	3.966,80	2	7.933,60
	Ziua 8	300 mg	300 mg	3.966,80	1	3.966,80
	Ziua 15	927 mg	463,5 mg	59.324,77	2	118.649,54
	Săptămâna 26	927 mg	463,5 mg	59.324,77	2	118.649,54
Total an 1						257.133,08
2	Săptămâna 52	927 mg	463,5 mg	59324,77	2	118.649,54
	Săptămâna 78	927 mg	463,5 mg	59324,77	2	118.649,54
Total an 2						237.299,08
3	Săptămâna 104	927 mg	463,5 mg	59324,77	2	118.649,54
	Săptămâna 130	927 mg	463,5 mg	59324,77	2	118.649,54
Total an 3						237.299,08
Preț total 3 ani calendaristici						731.731,24

UT – unitate terapeutică

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA

4. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr. 6 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi curative care se adresează unor patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății

Criterii de evaluare	Punctaj
1. DCI noi curative care se adresează unei patologii infecțioase, transmisibile, cu impact major asupra sănătății publice, din cadrul programelor naționale de sănătate publică, derulate de Ministerul Sănătății	55
Numărul de state member UE în care produsul este compensat	
3-7 state	10
TOTAL	65

5. CONCLUZII

- Infecția cu virusul HIV-1 reprezintă o boală gravă care pune viața pacienților în pericol, cu un impact major asupra sănătății publice.
- Tratamentul cu SUNLENCA (lenacapavir) are ca scop prevenirea și/sau corectarea deficienței imune induse de infecția HIV la pacienții adulți.
- Ca rezultat al instalării multirezistenței la tratament, pacienții cu HIV – 1 MDR (multi-drug resistant) au o gama limitată de opțiuni eficiente de tratament.
- SUNLENCA (lenacapavir), în combinație cu alte antiretrovirale, reprezintă un medicament de ultimă instanță rezervat pacienților adulți infectați cu HIV-1 multirezistentă la medicamente, pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.
- Datele clinice ale studiului CAPELLA au fost limitate la pacienții cu rezistență multiplă (eșec multiplu) care au prezentat activitate virologică precoce semnificativă pe o perioadă de 14 zile în monoterapie funcțională, cu o reducere a încărcăturii virale $\geq 0,5 \log_{10}$ copii/mL, diferență de 70,8%, 95% CI [34,9; 90,0]; $p < 0,0001$ între tratamente. Acest efect a fost menținut până la 52 de săptămâni, permițând astfel ca 88% dintre pacienții din grupul cu lenacapavir din cohorta 1 să aibă o încărcătură virală nedetectabilă la acest termen limită, cu un profil de toleranță acceptabil.
- Este de așteptat ca Sunlenca să prezinte un impact pozitiv asupra calității vieții pacienților (timp de înjumătățire lung care permite administrarea subcutanată bianuală) și asupra perturbării lanțului de transmitere cu virusuri multirezistente, datorită reducerii încărcăturii virale;
- Ținând cont de caracteristicile produsului și de complexitatea îngrijirii pacientului într-o situație de eșecuri multiple, recomandăm ca prescrierea medicamentului SUNLENCA să fie efectuată de către medici cu experiență în gestionarea pacienților cu o infecție multirezistentă și pe baza datelor virologice și a istoricului terapeutic, precum și după o propunere documentată rezultată în urma unei discuții într-o ședință de consultare multidisciplinară.

În concluzie, conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI LENACAPVIRUM și DC Sunlenca 464 mg soluție injectabilă și 300 mg comprimate filmate, pentru indicațiile :

- *“Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.”*
- *“Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită.”*

întrunește punctajul de **inclusiune condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, Secțiunea C2, P1: Programul național de boli transmisibile, A. Subprogramul de tratament și monitorizare a persoanelor cu infecție HIV/SIDA și tratamentul postexpunere.

6. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI LENACAPVIRUM și DC Sunlenca 464 mg soluție injectabilă și 300 mg comprimate filmate, pentru indicațiile :

- *“Sunlenca, soluție injectabilă, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care altfel nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor.”*
- *“Sunlenca comprimate, în combinație cu alt antiretroviral/alte antiretrovirale, este indicat pentru tratarea adulților cu infecție cu HIV-1 multirezistentă la medicamente pentru care nu este posibilă construirea unui regim antiviral supresor, pentru administrare pe cale orală anterioară administrării soluției injectabile lenacapavir cu acțiune prelungită.”*



Referințe bibliografice:

1. RCP SUNLENCA ([Sunlenca, INN-lenacapavir \(europa.eu\)](#))
2. EPAR SUNLENCA ([Sunlenca, INN-lenacapavir \(europa.eu\)](#))
3. AVIZ HAS ([SUNLENCA, \(has-sante.fr\)](#))
4. [HIV Treatment: The Basics | NIH](#)
5. [Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach \(who.int\)](#)
6. [HIV Treatment Overview | HIV.gov](#)
7. [The impact of antiretroviral treatment on the relationship between HIV/AIDS and economic growth \(sciencedirectassets.com\)](#)
8. [An optimal combination of antiretroviral treatment and immunotherapy for controlling HIV infection - ScienceDirect](#)
9. [Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenacapavir \(GS-6207\) in Combination With an Optimized Background Regimen \(OBR\) in Heavily Treatment Experienced Participants Living With HIV-1 Infection With Multidrug Resistance - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)
10. [NICE ID 6196 \(Project information | Lenacapavir for treating multidrug resistant HIV-1 ID6196 | Guidance | NICE\)](#)

Raport finalizat în data de: 25.01.2024

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu