

SUNLENCA
VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'

Medicinale: SUNLENCA (lenacapavir)

Indicazione:

SUNLECA iniettabile

Sunlenca iniettabile, in combinazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

SUNLECA orale

Sunlenca compresse, in combinazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo alternativo, per il carico orale prima della somministrazione dell'iniezione di lenacapavir a rilascio prolungato (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	O
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	X
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	O
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	O
Commento: <i>I pazienti con resistenza alle quattro classi principali di ARV (NRTI, NNRTI, PI e INSTI) e con una lunga esposizione alla ART (HTE heavily treatment experienced), per i quali non è possibile costruire un regime terapeutico in grado di sopprimere la replicazione virale, costituiscono una porzione esigua di tutti i pazienti con HIV-1 in trattamento. Tuttavia, essi rappresentano una popolazione fragile e complessa, con un importante unmet clinical need, in quanto multiresistenza, immunodeficienza e persistenza della replicazione virale sono associate ad un maggior rischio di mortalità e ad un'inferiore aspettativa di vita, sia rispetto alla popolazione generale sia rispetto ai pazienti con HIV-1 non-MDR.</i> <i>Sebbene in questo setting sia disponibile e rimborsato fostemsavir, la recente revoca dell'AIC di ibalizumab rende difficile assicurare la presenza di almeno due farmaci nuovi e attivi per costruire un regime antiretrovirale efficace, come raccomandato dalle linee-guida per i soggetti con nessuna opzione terapeutica attiva in precedenza.</i> <i>Il bisogno terapeutico viene pertanto considerato importante.</i>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative	O

	terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Lo studio clinico CAPELLA è uno studio di Fase 2/3, con una fase di monoterapia funzionale in doppio-cieco controllata vs placebo, a due coorti, con un'assegnazione di coorte basata sull'andamento della carica virale dalla data di screening e la randomizzazione. Nella coorte randomizzata (che includeva soggetti con una riduzione dell'HIV-RNA $<0,5 \log_{10} \text{cp/ml}$ rispetto alla visita di screening) al giorno 15 (termine del periodo di monoterapia funzionale e endpoint primario dello studio), la percentuale di soggetti con una riduzione di almeno $0.5 \log_{10} \text{cp/ml}$ era pari a 88% vs 17% dei casi, rispettivamente nel braccio LEN e in quello placebo, con una variazione media dell'HIV-RNA pari rispettivamente a $-2,10 \pm 0,15 \log_{10} \text{cp/ml}$ vs $+0,07 \pm 0,22$. Nelle successive valutazioni a 26 e 52 settimane, si è registrata una percentuale di risposta virologica (HIV-RNA $<50 \text{cp/ml}$) pari, rispettivamente all'81% e all'83% nella coorte randomizzata, mentre nella coorte non randomizzata (che includeva soggetti con una riduzione dell'HIV-RNA $>0,5 \log_{10} \text{cp/ml}$ rispetto alla visita di screening), tale percentuale a 26 settimane si manteneva stabile all'83% (popolazione ITT, algoritmo snapshot).

La terapia con lenacapavir ha determinato, nella fase di monoterapia funzionale, un decadimento della viremia plasmatica di HIV-RNA che, seppur con tutti i limiti di un confronto indiretto, appare leggermente superiore a quella riscontrata dopo monoterapia funzionale con ibalizumab (studio TMB-301) e fostemsavir (studio BRIGHT) in soggetti altamente pretrattati, seppure si deve considerare la differente durata del periodo di monoterapia funzionale.

L'interpretazione dei risultati nel follow-up più lungo (fino a massimo 52 settimane nella Coorte 1), è resa difficile dalla mancanza di un gruppo di controllo nella Coorte 2 e dall'eterogeneità delle terapie di OBR e, soprattutto, dall'elevata prevalenza di utilizzo di altri farmaci sperimentali, peraltro con una distribuzione non omogenea nei due gruppi originari della coorte 1 (38% di utilizzo di ibalizumab nel braccio LEN vs 25% nel gruppo placebo, e 12% di utilizzo di fostemsavir nel braccio LEN rispetto allo 0% nel gruppo placebo).

Per tali motivi il valore terapeutico aggiunto viene considerato MODERATO.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O
Commento: <i>Lo studio clinico CAPELLA è uno studio di Fase 2/3, con una fase di monoterapia funzionale in doppio-cieco controllata vs placebo, a due coorti, con un'assegnazione di coorte basata sull'andamento della carica virale dalla data di screening e la randomizzazione.</i> <i>Lo studio si compone pertanto di una coorte randomizzata e di una coorte non randomizzata.</i> <i>Alla parte randomizzata viene riconosciuta una qualità delle prove alta. Tuttavia, in considerazione del disegno di studio a due coorti e del fatto che l'outcome maggiormente rilevante ai fini clinici è la proporzione di soggetti con risposta virologica nel tempo, si riconoscono i seguenti down-grading.</i> <i>Un primo down-grading deriva dallo sbilanciamento dei gruppi in studio per le principali caratteristiche viro-immunologiche al baseline. Sono state infatti osservate differenze importanti nelle caratteristiche di base tra i gruppi LEN e placebo nelle categorie di HIV-1 RNA, conta delle cellule CD4 e percentuale di CD4. Inoltre, nel gruppo LEN si evidenziava un OSS mediano più alto nel regime al fallimento (2.0 vs 1.3) e un maggior numero di pazienti nel gruppo LEN aveva due o più ARV completamente attivi nell'OBR (54% vs 25%). Infine, una proporzione maggiore di soggetti nel gruppo LEN comprendeva, nella composizione dell'OBR, ibalizumab (38% nel gruppo LEN vs. 25% nel gruppo placebo) e fostemsavir (8,3% nel gruppo LEN rispetto allo 0% nel gruppo placebo).</i> <i>Un ulteriore down-grading riguarda l'eterogeneità dell'OBR e l'impossibilità di identificare il contributo di eventuali farmaci con attività parziale nell'OBR sull'efficacia di lenacapavir. Entrambi questi fattori, soprattutto nel lungo periodo, potrebbero aver determinato una sovrastima dell'efficacia di lenacapavir stesso.</i> <i>In considerazione di quanto detto sopra, la qualità delle prove viene considerata bassa.</i>		
GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'		
Riconoscimento dell'innovatività: <i>In considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove bassa, al medicinale non viene riconosciuta l'innovatività.</i>		

Domanda: Lenacapavir in combinazione con OBR rispetto a OBR per il trattamento dell'infezione da HIV multiresistente

Setting: Soggetti adulti altamente pretrattati con infezione da HIV multiresistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo

Bibliografia: Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al. N Engl J Med 2022. SUNELNCA EPAR

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lenacapavir in combinazione con OBR	OBR	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Riduzione di HIV-RNA almeno pari a 0.5 log10 cp/ml al termine del periodo di monoterapia funzionale rispetto al baseline (follow up: 15 giorni; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	serio ^b	non importante	non importante	non importante	nessuno	21/24 (87.5%)	2/12 (16.7%)	non stimabile		⊕⊕⊕○ Moderata	IMPORTANTE
----------------	--------------------	--------------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--------------	---------------	--	------------------	------------

Proporzione di soggetti con risposta virologica nella Coorte 1 (HIV-1 RNA<50 cp/ml) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^{b c}	non importante	molto serio ^b	non importante	nessuno	29/36 (80.6%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------------	----------------	--------------------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	---------

Proporzione di soggetti con risposta virologica nella Coorte 1 (HIV-1 RNA<200 cp/ml) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^{b c}	non importante	molto serio ^b	non importante	nessuno	32/36 (88.9%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	--------------------	----------------------------	----------------	--------------------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	---------

Proporzione di soggetti con risposta virologica nella Coorte 2 (HIV-1 RNA<50 cp/ml) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	29/36 (80.6%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	---------

Proporzione di soggetti con risposta virologica nella Coorte 2 (HIV-1 RNA<200 cp/ml) (follow up: 26 settimane; valutato con: %)

1 ^a	studi osservazionali	non importante	non importante	non importante	non importante	nessuno	31/36 (86.1%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO
----------------	----------------------	----------------	----------------	----------------	----------------	---------	---------------	--	---------------	--	---------------	---------

Proporzione di soggetti con risposta virologica nella Coorte 1 (HIV-1 RNA<50 cp/ml) (follow up: 52 settimane; valutato con: %)

Certainty assessment							Nº di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
Nº degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	lenacapavir in combinazione con OBR	OBR	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
1 ^a	studi randomizzati	molto serio ^{b c}	non importante	molto serio ^b	non importante	nessuno	30/36 (83.3%)		non stimabile		⊕⊕○○ Bassa	CRITICO

- a.** Lo studio clinico CAPELLA è uno studio di Fase 2/3, con una fase di monoterapia funzionale in doppio-cieco controllata vs placebo, a due coorti, con un'assegnazione di coorte basata sull'andamento della carica virale dalla data di screening e la randomizzazione. Lo studio si compone pertanto di una coorte randomizzata (Coorte 1) e di una coorte non randomizzata (Coorte 2).
- b.** Sbilanciamento dei gruppi in studio per le principali caratteristiche viro-immunologiche al baseline (livello medio di HIV-RNA pari a 3.97±0.92 nel gruppo LEN e 4.87±0.39 nel gruppo placebo).
- c.** Sbilanciamento dei gruppi in studio: nel gruppo LEN si evidenziava un OSS mediano più alto nel regime al fallimento (2.0 vs 1.3) e un maggior numero di pazienti nel gruppo LEN aveva due o più ARV completamente attivi nell'OBR (54% vs 25%). Infine, una proporzione maggiore di soggetti nel gruppo LEN comprendeva, nella composizione dell'OBR, ibalizumab (38% nel gruppo LEN vs. 25% nel gruppo placebo) e fostemsavir (8,3% nel gruppo LEN rispetto allo 0% nel gruppo placebo). Un ulteriore *dow-grading* riguarda l'eterogeneità dell'OBR e l'impossibilità di identificare il contributo di eventuali farmaci con attività parziale nell'OBR sull'efficacia di lenacapavir.