

Alerta

#03



SUPERVISÃO

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Ministério da Saúde

Tacila Pires Mega – Ministério da Saúde

ELABORAÇÃO

Helder Cássio de Oliveira - NATS-SES-MT/NATS-HUJM

Kelli Carneiro de Freitas Nakata - NATS-SES-MT

Luisa Daige Marques - NATS-SES-MT

REVISÃO INTERNA

Clementina Corah Lucas Prado

Laís Lessa Neiva Pantuzza – Ministério da Saúde

PROJETO GRÁFICO

Patricia Gandara – Ministério da Saúde

CONTATOS

Coordenação de Monitoramento de Tecnologias em Saúde-CMTS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde-DGTIS

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde

Ministério da Saúde

Tel.: (61) 3315-3502

E-mail: cmts@saude.gov.br

Site: conitec.gov.br/index.php/monitoramento-de-tecnologias



APRESENTAÇÃO

Este documento foi elaborado com base nas evidências disponíveis, com a finalidade de informar a sociedade quanto aos potenciais impactos da tecnologia lenacapavir para o tratamento de infecção por HIV-1 multirresistente. O material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde abordadas.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com o tema.

SUMÁRIO

Erro! Indicador não definido.

1. A TECNOLOGIA	5
1.1 Condição clínica	5
1.2 Descrição da tecnologia	7
2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS	9
2.1 Informações sobre registro	9
2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais	10
3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO	12
3.1 Estratégia de busca	12
3.2. Estudos identificados	12
3.3 Resultados de eficácia e segurança	15
4. PANORAMA DA TECNOLOGIA	21
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
REFERÊNCIAS	24
APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados	28

1. A TECNOLOGIA

1.1 Condição clínica

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), estágio avançado da infecção que debilita o sistema imunológico e deixa o organismo suscetível a doenças oportunistas. A infecção não possui cura, porém, sua progressão pode ser evitada com o uso de tratamento farmacológico antiretroviral (1-3).

Dois subtipos de vírus podem causar a infecção, HIV-1 e HIV-2. O subtipo mais virulento e disseminado em todo o mundo é o HIV-1, enquanto o HIV-2 é menos infeccioso e mais frequente em países onde a doença é endêmica (4). A transmissão de ambos os subtipos ocorre por meio de relações sexuais sem proteção, compartilhamento de perfurocortantes contaminados e de mãe para filho durante a gestação, parto ou amamentação (1-4).

O diagnóstico inicial é realizado por meio de testes rápidos ou laboratoriais para a identificação da presença do vírus ou detecção de anticorpos, a exemplo da Imunocromatografia e o imunoensaio de ELISA (do Inglês, *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). Caso seja detectada a infecção, exames como o Western Blot (WB), Imunoblot (IB), Imunoblot Rápido (IBR) são utilizados como confirmatórios para o diagnóstico (1-3).

As manifestações clínicas da infecção pelo HIV são progressivas e se dividem em fase aguda, assintomática, sintomática inicial e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (em inglês, Aids). Na primeira, os sintomas variam desde febre e cefaleia, até o aparecimento de síndromes como a mononucleose. Dentre outros sinais, pode ocorrer também a perda de peso, náuseas, vômitos, artralgia, mialgia e ulcerações, que em geral persistem em torno de 14 dias. Nesse período, observa-se intensa atividade imunológica com prejuízo especial para os linfócitos T CD4+. Após essa fase, há uma estabilização da viremia e o indivíduo tende a se tornar assintomático, podendo permanecer assim por até uma década (3,5). Com o passar do tempo, é esperado o declínio acentuado do número de linfócitos T CD4+ e aparecimento de novas manifestações clínicas

(fase sintomática inicial), como emagrecimento excessivo, sudorese noturna, fadiga extrema, quadros de diarreia, infecções de trato respiratório superior, candidíase, herpes, dentre outras. Na ausência da supressão viral adequada, a doença evolui para a Aids, estágio em que o sistema imunológico fica suprimido e o indivíduo vulnerável a doenças oportunistas (pneumonias, linfomas, neoplasias, infecções por vírus, bactérias, fungos e protozoários) que, a depender da gravidade com que se expressam, podem levar o indivíduo ao óbito (3,5,6).

Até o ano de 2021, o número estimado de pessoas vivendo com HIV (PVHIV) em todo o mundo era de 38,4 milhões (7). Na América Latina, o número correspondia a 2,2 milhões, sendo registrados 29 mil óbitos para o mesmo período (8). No Brasil, dados de 2007 a 2021 apontam para 381.793 casos de infecção por HIV e 10.417 óbitos (9). O auge de notificações pela infecção no mundo se deu nas décadas de 80 e 90, que foram controladas após o uso de terapia antirretroviral (TARV) (3,10).

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece tratamento farmacológico para a prevenção e tratamento do HIV/Aids desde a década de 90 através da Lei 9313/1996 (11). Atualmente, 22 medicamentos estão disponíveis para uso orientado por documentos oficiais do Ministério da Saúde, a exemplo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (2,12).

Atualmente, a falha terapêutica é um dos principais obstáculos para a supressão viral adequada e controle da infecção pelo HIV. Diversas são as causas do problema, dentre elas, a baixa adesão à TARV devido aos efeitos adversos dos medicamentos, posologia não facilitada, uso de dose inadequada dos antirretrovirais ou, ainda, má absorção e excreção dos fármacos (13,14). Cerca de 20% dos pacientes apresentam supressão viral abaixo do ideal, resultando em multirresistências que aumentam o risco de hospitalização, progressão da infecção e morte (14-17).

A multirresistência no HIV acomete uma pequena parte das PVHIV. Contudo, o tratamento dessa população é desafiador, exigindo um regime

otimizado e altamente individual. Isso porque, para a construção das combinações de antirretrovirais a serem utilizados, devem ser consideradas as resistências existentes, tolerabilidade, adesão aos tratamentos já utilizados e possíveis interações entre medicamentos para cada indivíduo em particular (18).

Nesse sentido, o desenvolvimento de medicamentos capazes de facilitar a adesão terapêutica e promover supressão viral por longo prazo tende a favorecer a população com infecção multirresistente e altamente tratada (17).

1.2 Descrição da tecnologia

Lenacapavir (Sunlenca®), desenvolvido pelo laboratório Gilead Sciences, é um inibidor de longa duração da função do capsídeo do HIV-1, o primeiro da classe. Esse antirretroviral impede a replicação do vírus a partir de múltiplos mecanismos de ação, afetando as principais etapas necessárias para o ciclo de vida do vírus, tais como: a captação nuclear que é mediada pela cápside do DNA viral, a montagem e libertação do vírus, e a formação do núcleo da cápside, gerando capsídeos malformados (20). Ademais, confere importante vantagem em não apresentar resistência cruzada com outros antirretrovirais (16).

O medicamento está indicado em combinação com outros antirretrovirais para adultos com infecção por HIV-1 multirresistente e que apresentaram falha terapêutica devido à resistência, intolerância ou impossibilidade de uso por questões de segurança (19,20).

Lenacapavir está disponível em duas apresentações farmacêuticas: comprimido oral de 300 mg, e solução injetável de 309 mg/ml de liberação prolongada para administração subcutânea. O tratamento com o medicamento é dividido em dois períodos, sendo um de indução e outro de manutenção. A apresentação oral (comprimidos) é destinada para uso apenas na fase de indução, enquanto a forma injetável é destinada para uso tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção do tratamento. Dessa forma, a fase de manutenção é realizada apenas com tratamento subcutâneo, administrado a cada seis meses (**Quadro 1**) (18).

Quadro 1: Regime de tratamento com lenacapavir oral e injetável.

Indução		
Indução Opção 1: com 2 dias	Comprimido oral de 300 mg de lenacapavir	Injeção subcutânea de 463,5 mg (liberação prolongada) de lenacapavir
Dia 1	2 comprimidos	2 injeções subcutâneas
Dia 2	2 comprimidos	-
Indução Opção 2: com 15 dias	Comprimido oral de 300 mg de lenacapavir	Injeção subcutânea de 463,5 mg (liberação prolongada) de lenacapavir
Dia 1	2 comprimidos	-
Dia 2	2 comprimidos	-
Dia 8	1 comprimido	-
Dia 15	-	2 injeções subcutâneas
Manutenção		
Frequência: a cada 6 meses depois da última aplicação subcutânea	2 injeções subcutâneas com 463,5 mg cada.	

O uso de lenacapavir de forma concomitante a medicamentos indutores da CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valpróico e rifampicina, está contraindicado. Além disso, não é recomendado sua coadministração com os antirretrovirais atazanavir, efavirenz, nevirapina e etravirina, utilizados no tratamento do HIV (19).

2. INFORMAÇÕES REGULATÓRIAS

2.1 Informações sobre registro

O lenacapavir não possui registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (23).

Foram realizadas buscas por registro sanitário do lenacapavir em agências de regulação sanitária internacionais no dia 13 de fevereiro de 2023. Os registros identificados estão apresentados no **Quadro 2**.

Quadro 2: Status regulatório do medicamento lenacapavir (continua).

Nome da Agência Reguladora/País	Status regulatório /Titular da autorização/Data	Referência
National Medical Products Administration (NMPA) China	Sem registro sanitário	http://english.nmpa.gov.cn/drugs.html
Food and Drug Administration (FDA) Estados Unidos	Apresentação oral e subcutânea registradas para tratamento da infecção pelo HIV-1 multirresistente, em associação a outro antiretroviral, em adultos com falha na terapia atual devido à resistência, intolerância ou questões de segurança. Data da autorização: 22/12/2022	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215973
Health Canada Canadá	Registrado para tratamento da infecção pelo HIV-1 multirresistente, em associação a outro antiretroviral, em adultos com falha na terapia atual devido à resistência, intolerância ou questões de segurança. Data da autorização: 11/02/2022	https://hpr-rps.hres.ca/query.php?drugquery=lenacapavir
European Medicines Agency (EMA) Europa	Autorizado para o tratamento de adultos com infecção por HIV-1 multirresistente para os quais não é possível construir um regime antiviral supressivo. Data da autorização: 17/08/2022	https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sunlenca
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) Japão	Sem registro sanitário	https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html
L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Des Produits de Santé (ANSM) França	Autorizado de forma centralizada via EMA	http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result

Nome da Agência Reguladora/País	Status regulatório /Titular da autorização/Data	Referência
Therapeutic Goods Administration (TGA) Austrália	Sem registro sanitário	https://www.tga.gov.au/resources/artg
Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) Reino Unido	Autorizado para tratamento de adultos com infecção por HIV-1 multirresistente, para os quais não é possível construir um regime antiviral supressivo. Data da autorização: 24/08/2022	https://www.medicines.org.uk/emc/product/14103/smcp#companyDetails
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Argentina	Sem registro sanitário	http://www.anmat.gov.ar/resultados.asp?cx=018082787451070703178%3Arx-vbt5pdfu&cof=FORID%3A10&ie=UTF-8&q=lenacapavir&sa=Search

2.2 Avaliações por agências de avaliação de tecnologias em saúde e Instituições de Saúde Internacionais

Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), bem como de órgãos governamentais ou institutos internacionais que realizam ATS, com o objetivo de identificar avaliações de lenacapavir para tratamento do HIV-1. A busca foi realizada no dia 13 de fevereiro de 2023 e incluiu as seguintes instituições:

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* e *National Institute for Health Research Innovation Observatory (NIHRIIO)* – Inglaterra;
- *National Institute of Health* - Estados Unidos da América;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* e *Centre for Reviews and Dissemination* – Canadá;
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)* – Escócia;
- *National Health and Medical Research Council (NHMRC)* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)* – Austrália;
- *European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*;
- *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)* – Colômbia;

- *Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)* – Argentina;
- *Agency for Care Effectiveness (ACE)* – Singapura.

Não foram identificadas avaliações para a tecnologia nas agências consultadas. No NICE, consta o registro de uma avaliação em curso para o uso do lenacapavir no tratamento de HIV-1 resistente a múltiplos medicamentos. A data de início da avaliação é de 11 de outubro de 2022 (24).

3 PANORAMA DE DESENVOLVIMENTO

3.1 Estratégia de busca

A busca teve dois objetivos, sendo que o primeiro foi recuperar registros de ensaios clínicos de fase 3 envolvendo lenacapavir no tratamento do HIV-1 e o segundo identificar resultados publicados desses estudos.

Para o objetivo 1, foram consultadas as bases de dados *ClinicalTrials.gov* e Cortellis™ usando "lenacapavir" como palavra-chave (**Apêndice 1**). A busca resultou na identificação de oito protocolos de estudos, entretanto, apenas dois foram incluídos neste alerta, já que os registros de ensaios de fase 1 e 2 foram considerados não elegíveis. Estudos em que o lenacapavir foi estudado na profilaxia pré exposição à infecção por HIV também foram excluídos.

Para o objetivo 2, foram consultadas as bases de dados EMBASE, Pubmed, Cochrane e BVS, utilizando a estratégia de busca detalhada no **Apêndice 1**. Os títulos recuperados foram triados por dois revisores independentes utilizando a plataforma Rayyan®. Foram selecionados sete títulos para leitura completa, sendo que seis deles correspondem ao mesmo ensaio clínico (CAPELLA - NCT04150068) e outro a uma comparação indireta de lenacapavir com outras terapias antirretrovirais. Na etapa de leitura completa, dois títulos foram excluídos, uma vez que se referiam a resumos de congresso cujo estudo completo correspondente já havia sido selecionado. Assim, cinco títulos foram considerados neste documento, sendo dois deles resultados do estudo pivotal de lenacapavir na semana 52 ainda não publicados.

3.2. Estudos identificados

As principais características dos ensaios clínicos identificados estão descritas no **Quadro 3** abaixo.

Quadro 3: Resumo das características dos estudos com lenacapavir para o tratamento da infecção por HIV-1, registrados no ClinicalTrials, que atenderam aos critérios pré-estabelecidos.

Código de registro e Locais de realização	Fase e desenho	Participantes (previsão)	Status ^{a/} Previsão de conclusão	Intervenções	Desfechos Avaliados
NCT05502341 Estudo multicêntrico: 44 locais distribuídos nos EUA, Austrália, Canadá, República Dominicana, Porto Rico.	Fase 2/3 Ensaio clínico randomizado (atribuição paralela) não cego	N = 671 participantes PVHIV com idade ≥ 18 anos, com supressão viral em regimes de tratamento complexos estáveis	Recrutando Novembro de 2028	Fase 2 - Braço 1: dose de ataque de lenacapavir 600 mg por 2 dias + bictegravir 75 mg e lenacapavir 25 mg (dia 1 até o final do tratamento). - Braço 2: dose de ataque de lenacapavir 600 mg por 2 dias + bictegravir 75 mg e lenacapavir 25 mg (dia 1 até o final do tratamento). - Comparador: regime de linha de base estável** Fase 3 - Grupo intervenção: dose de ataque de lenacapavir 600 mg por 2 dias + bictegravir + lenacapavir (dia 1 até o final do tratamento). - Grupo comparador: regime estável da linha de base.	Fase 2 Primário - Proporção de participantes com RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL (semana 24). Secundário - Proporção de participantes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL (semana 24). - Alteração na contagem de células CD4 (semana 24). - Porcentagem de participantes que experimentaram EA emergentes do tratamento até a semana 24. Fase 3 Primário - Proporção de participantes com RNA HIV-1 ≥ 50 cópias/mL (semana 48). Secundário - Proporção de participantes com RNA HIV-1 < 50 cópias/mL (semana 48). - Mudança na contagem de células CD4 (semana 48). - Porcentagem de participantes que experimentaram EAs emergentes do tratamento até a semana 48.

NCT04150068	Fase: 2/3	N=72 participantes	Ativo, não recrutando	Lenacapavir oral e Lenacapavir subcutâneo como adjuvante à RBO*.	Primário - Porcentagem de participantes na coorte 1 que alcançou redução $\geq 0,5 \log_{10}$ cópias/mL no RNA HIV-1 até o final do período de monoterapia funcional (até 15 dias)
Estudo multicêntrico: 75 locais distribuídos nos EUA, Canadá, República Dominicana, França, Alemanha, Itália, Japão, África do Sul, Espanha, Taiwan, Tailândia.	Ensaio clínico randomizado com cegamento dos participantes, prestadores de cuidados, investigadores e avaliadores de desfechos.	PVHIV ≥ 12 anos, recebendo um regime antirretroviral em falha por > 8 semanas Coorte 1: pacientes com viremia estável e HIV-1 RNA ≥ 400 cópias/ml durante período de triagem. Coorte 2: pacientes com viremia reduzida, HIV-1 RNA < 400 cópias/ml durante período de triagem ou inscrição no teste após a coorte 1 ter sido preenchida	Outubro de 2023	Coorte 1A: lenacapavir oral (600mg nos dias 1 e 2 e 300mg no dia 8) + regime antirretroviral em falha até o dia 14. A partir do dia 15, lenacapavir subcutâneo (927mg) a cada 6 meses + RBO. Coorte 1B: placebo de lenacapavir oral nos dias 1, 2 e 8 + regime antirretroviral em falha. Seguido de Lenacapavir oral (600mg nos dias 15 e 16 e 300mg no dia 22) + RBO a partir do dia 15. Lenacapavir subcutâneo (927mg) iniciado 14 dias após o lenacapavir oral e posteriormente a cada 6 meses. Coorte 2: lenacapavir oral (600mg nos dias 1 e 2 e 300mg no dia 8) +RBO. A partir do dia 15 lenacapavir subcutâneo (927mg) a cada 6 meses +RBO.	Secundário -Porcentagem de participantes na coorte 1 com RNA HIV-1 plasmático < 50 cópias/mL na semana 26 (após a 1ª dose subcutânea) e 52. - Porcentagem de participantes na coorte 1 com RNA HIV-1 plasmático < 200 cópias/mL na semana 26 e 52.

a: Status atualizado em 03/2023.

*RBO- terapia de base otimizada = na linha de base, a RBO foi definida como qualquer antirretroviral não estudado iniciado antes do dia 28 do estudo (a partir da data da primeira dose de lenacapavir aberto) e usados por um período mínimo de 28 dias ou após a data da primeira dose de lenacapavir aberto. Mudança de RBO durante o estudo incluiu: adição de outro antirretroviral; interrupção de antirretroviral parte do RBO. O RBO incluiu: inibidor da nucleosídeo transcriptase reversa; inibidor de transferência de fita integrase; inibidor de protease; inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; ibalizumabe; maraviroc; fostemsavir; enfuvirtide.

**Regime de linha de base estável inclui uma combinação de esquema antirretroviral (inibidores de transcriptase reversa nucleotídeo; inibidores de transcriptase reversa não nucleotídeo; inibidores de integrase; inibidores de protease; antagonista do correceptor 5 de quimiocina (CCR5); inibidores de fusão; inibidor de gp120; anticorpos monoclonais anti-CD4), exceto cabenuva.

Legenda – EA: Evento adverso; EUA: Estados Unidos da América; PVHIV=pessoas vivendo com HIV.

3.3 Resultados de eficácia e segurança

Os resultados relatados são referentes ao estudo CAPELLA (NCT04150068), exceto os desfechos medidos em chances, que são provenientes de um estudo de comparação indireta (18).

O estudo de comparação indireta, conduzido por Chatzidaki I e colaboradores, teve como objetivo comparar lenacapavir + regime de base otimizado (RBO) *versus* fostemsavir + RBO e ibalizumabe + RBO *versus* RBO sozinho considerando os desfechos supressão virológica e alteração na contagem de células CD4+. Para tanto, uma revisão sistemática (RS) foi conduzida e os estudos identificados foram ponderados quanto à adequação para integrar análises comparativas. Tal avaliação tomou por base os seguintes critérios: desenho do estudo, semelhança das características basais dos participantes com as da coorte aleatória do estudo CAPELLA, intervenções investigadas, desfechos e pontos de tempo relatados. Assim, dados de participantes individuais da coorte aleatória do estudo CAPELLA e dados agregados dos estudos identificados na RS foram usados para conduzir comparações indiretas usando a metodologia de comparação de tratamento simulado não ancorada para ajuste da população (18).

3.3.1. Desfechos de eficácia

Redução do RNA viral plasmático

Observou-se que 88% (21/24) dos pacientes no grupo intervenção alcançaram uma redução $\geq 0,5 \log_{10}$ cópias/mL no RNA HIV-1 da linha de base até o final do período de monoterapia funcional (avaliado em até 15 dias) em comparação com 17% (2/12) do grupo placebo (IC 95%: 35-90; $p < 0,001$). A alteração na carga viral foi de $-2,10 \pm 0,15 \log_{10}$ cópias/ml no grupo lenacapavir e $0,07 \pm 0,22 \log_{10}$ cópias/ml no grupo placebo (diferença de média dos mínimos quadrados $-2,17$; IC 95% $-2,74$ a $-1,59$) (16).

Carga viral inferior a 50 cópias/ml de RNA HIV-1 na semana 26 após a primeira dose subcutânea foi atingida por 81% (29/36) dos pacientes (IC 95%: 64-92%) na coorte 1 e 83% (30/36) pacientes na coorte 2. A porcentagem de

pacientes que alcançaram uma carga viral inferior a 50 cópias/ml foi maior para mulheres (94%), indivíduos com idade inferior a 50 anos (89%), participantes com carga viral basal inferior a 100.000 cópias/ml (86%) e com contagem de CD4+ ≥ 200 células/mm³ na linha de base (85%) (16).

Dados ainda não publicados apontaram que 78% (56/72) dos participantes alcançaram RNA HIV-1 < 50 cópias/mL na semana 52 (25). Quando analisados apenas participantes da coorte 1, a supressão virológica foi alcançada em 83% (30/36) da amostra (26).

Carga viral inferior de 200 cópias/ml de RNA HIV-1 na semana 26 foi atingida por 89% (32/36) dos indivíduos (IC 95%: 74-97) da coorte 1, com variação média da carga viral de $-2,58 \pm 1,04 \log_{10}$ cópias por mililitro. Já na coorte 2, o desfecho foi alcançado em 31/36 pacientes (86%) com uma variação média da linha de base de $-2,49 \pm 1,34 \log_{10}$ cópias por mililitro (16).

Dados ainda não publicados apontaram que 82% (59/72) dos participantes alcançaram RNA HIV-1 plasmática < 200 cópias/mL na semana 52 (25). Já na coorte 1, 86% dos participantes alcançaram supressão virológica (26).

Contagem de células CD4+

Considerando toda amostra do estudo, a frequência de participantes com uma contagem de células CD4+ inferior a 50 células/mm³ reduziu de 24% na linha de base para 0% na semana 26 (16).

As contagens de CD4+ aumentaram por uma média de mínimos quadrados de 75 células/mm³ (IC 95%: 40-110) na coorte 1 e 104 (IC 95%: 69-139) na coorte 2 (16).

Dados ainda não publicados demonstraram um incremento de 84 células/mm³ na semana 52 e a proporção de participantes com contagem de células CD4+ ≥ 200 células/mm³ passou de 36% na linha de base para 68% na semana 52 (25).

Supressão virológica (medida em chances na semana 24 a 28)

O estudo de Chatzidaki I e colaboradores, em comparação indireta, demonstrou que lenacapavir associado ao regime de base otimizado (RBO) teve chances 6,57 vezes maiores de alcançar a supressão virológica na semana 24 a 28 do que fostemsavir associado ao RBO (IC de 95%: 1,34-32,28); chances 8,93 vezes maiores do que ibalizumabe associado ao RBO (IC 95%: 2,07- 38,46); e chances 12,74 vezes maiores do que apenas RBO (IC 95%: 1,70-95,37). Os resultados, embora estatisticamente significativos, apresentam incertezas nas estimativas (18).

Contagem de células CD4+ (medida em chance de alteração da linha de base até a semana 24 e 28)

Com base no estudo de Chatzidaki I e colaboradores, que conduziram uma comparação indireta entre tratamentos, lenacapavir associado ao RBO apresentou um incremento na contagem média de células CD4+ na ordem de 18 células/mm³ em relação a fostemsavir associado ao RBO (IC 95%: -22,0 a 58,2), de 21 células/mm³ em relação a ibalizumabe IBA + RBO (IC 95% -32,5 a 74,2) e 41 células/mm³ em relação ao RBO sozinho (IC 95% 1,7 a 80,3). As análises não foram estatisticamente significativas, exceto para a comparação entre lenacapavir + RBO e RBO sozinho, a favor de lenacapavir + RBO (18).

3.3.2. Desfechos de Segurança

Eventos adversos

Semana 26

Durante o período de monoterapia funcional da coorte 1, 38% (9/24) dos pacientes do grupo lenacapavir e 25% (3/12) do grupo placebo experimentaram ao menos um evento adverso até a semana 26. Não foram registrados eventos adversos de grau 3 ou superior, tampouco eventos adversos graves. Não houve interrupção do tratamento em consequência de evento adverso em ambos os grupos. Durante o período de monoterapia funcional, a náusea foi o único evento adverso relatado por mais de um paciente no grupo que recebeu lenacapavir oral, o qual foi registrado em 13%

dos participantes (16).

Em análise conjunta das coortes 1 e 2, 7 de 72 participantes apresentaram eventos adversos graves na semana 26, no entanto, não foram relacionados ao uso de lenacapavir. O evento adverso mais frequente foi reação no local da injeção, registrada em 62% dos pacientes: dor no local da aplicação (31%), inchaço (31%), eritema (25%), formação de nódulo (24%) e endurecimento (15%). Excluindo-se as reações no local da injeção, os eventos adversos mais relatados foram: náuseas (12%), diarreia (11%), constipação (11%) e distensão abdominal (10%). Outras reações como artralgia, dor nas costas, tosse, dor de cabeça, pirexia, infecção do trato urinário foram relatadas em 8% dos pacientes. Fadiga, candidíase oral e vômito tiveram frequência de 5,5%, enquanto infecções de COVID-19 foi de 6,94% (16).

Semana 52

A maioria dos eventos adversos relatados foi classificada como leves ou moderados. O evento mais frequente foi inchaço no local da injeção, experimentado por 28% (20/72) dos participantes na primeira injeção e por 17% (12/70) na segunda injeção. Excluindo-se reações no sítio de aplicação do medicamento, os eventos mais comuns foram náusea (14%) e diarreia (14%). Um participante descontinuou o medicamento devido à formação de nódulo no local da injeção (26).

Mutações associadas à resistência emergente ao lenacapavir

Mutações na estrutura do vírus HIV desencadeiam resistência aos antirretrovirais resultando em atividade parcial ou completa inatividade desses medicamentos. A resistência é tida como adquirida ao medicamento quando as mutações do HIV surgem devido à replicação viral entre os indivíduos recebendo antirretroviral (27).

O termo “resistência emergente ao lenacapavir” é utilizado aqui para referir-se as resistências identificadas, pós linha de base, em indivíduos que não alcançaram supressão viral mesmo em uso de lenacapavir.

Semana 26

Quarenta e seis por cento da população apresentava resistência às quatro classes de medicamentos antirretrovirais mais relevantes (inibidor de transferência de fita de integrase; inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa; inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa; e inibidor de protease) na linha de base, sendo que a terça parte da amostra já tinha esgotado todas as opções de três ou mais das quatro classes de antirretrovirais (28).

Na linha de base, a proporção de participantes com mutação associada à resistência era de: inibidor de transferência de fita de integrase (67%), inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa (94%); inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa (99%) e inibidores de protease (83%) (28).

A análise da resistência emergente ao tratamento com lenacapavir foi realizada com participantes que apresentaram falha virológica na fase de manutenção do estudo, os quais foram analisados quanto à resistência genotípica e fenotípica na visita inicial de falha virológica e/ou visita de confirmação. Dessa forma, 20/72 participantes foram incluídos nas análises de resistência ao longo da semana 26: oito (11%) estavam recebendo monoterapia de lenacapavir funcional não intencional e desenvolveram mutações associadas à resistência para lenacapavir na proteína do capsídeo; 12 (17%) não apresentaram resistência a lenacapavir. Três principais padrões de mutações associadas à resistência para lenacapavir foram observados: seis com M66I, um com K70H, um com Q67H + K70R. Nenhum participante com resistência a lenacapavir apresentou resistência adicional aos componentes do regime de base otimizado (28).

Os oito participantes com resistência associada a lenacapavir experimentaram uma redução média de 2,4 log₁₀ do RNA HIV-1 (variando de -3,6 a -1,0) nas semanas 5 a 6 (em média) antes do rebote viral. Quatro deles não tinham antirretrovirais totalmente ativos no seu RBO, caracterizando situação de lenacapavir em monoterapia funcional no momento do desenvolvimento da resistência. Mesmo com importantes limitações nas opções de tratamento, dois desses indivíduos alcançaram ressupressão viral

(RNA HIV-1 <50 cópias/mL) ao mudar para agentes ativos ou parcialmente ativos enquanto permanecia em uso do lenacapavir. Os outros quatro participantes tinham ao menos dois agentes totalmente ativos em seu RBO. No entanto, níveis séricos desses fármacos ativos não foram detectados no período de desenvolvimento da resistência ao lenacapavir (28).

Dos 12 participantes sem resistência ao lenacapavir, três permaneceram virêmicos durante todo o estudo sem desenvolver resistência adicional ao seu RBO; nove deles alcançaram eventualmente a supressão viral (RNA HIV-1 <50 cópias/mL) sem alteração no RBO (28).

Semana 52

Com base em dados ainda não publicados, na semana 52, 10/72 participantes do estudo apresentaram resistência emergente ao lenacapavir, sendo que oito delas já havia sido reportada na semana 26. Dos dez indivíduos com resistência, quatro atingiram supressão viral (26).

4. PANORAMA DA TECNOLOGIA

Uma visão geral das forças e fraquezas da tecnologia está apresentada no **Quadro 4** abaixo.

Quadro 4: Forças e fraquezas do lenacapavir para o tratamento de infecção por HIV multirresistente.

Forças	Fraquezas
É o primeiro inibidor do capsídeo para o tratamento do HIV-1 (29). Interfere em múltiplos estágios do ciclo de vida do vírus HIV (19). Atende a uma necessidade médica não atendida: tratamento de adultos com infecção por HIV-1 multirresistente, para os quais não é possível construir um regime antiviral supressivo devido à resistência, intolerância ou questões de segurança. Promove redução sustentável da carga viral do HIV-1 (16). Proporciona incremento na contagem de células CD4+ (16). Apresenta conveniência na frequência da dose de manutenção (a cada 6 meses), o que supostamente coopera com a adesão ao tratamento (19). Não apresenta resistência cruzada com classes de medicamentos já disponíveis (19).	Interação medicamentosa potencial com os antirretrovirais atazanavir, efavirenz, nevirapina e etravirina (19). As reações adversas mais comuns foram reações no local da injeção, sendo que nódulos e endurações podem ser persistentes.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Um dos desafios do tratamento da infecção por HIV é uma adesão subótima ao tratamento e a ocorrência de resistência aos antirretrovirais. PVHIV com histórico de falhas e resistência significativa aos antirretrovirais têm opções terapêuticas limitadas e necessidade de um regime de tratamento altamente individualizado. Esses indivíduos podem não obter supressão viral sustentada do HIV.

Nesse cenário em que são necessárias terapias capazes de garantir a preservação e restauração da função imunológica, evitando a progressão para Aids, o lenacapavir apresenta-se como o primeiro antirretroviral da classe inibidor do capsídeo do HIV-1, com um mecanismo de ação que interfere em múltiplos estágios do ciclo de vida do vírus. Além disso, o medicamento apresenta ação prolongada, com regime posológico de manutenção mais conveniente (duas vezes ao ano) em relação às terapias atuais, o que pode contribuir para uma melhor adesão ao tratamento e, consequentemente, com a obtenção de melhores resultados terapêuticos. O antirretroviral também parece não apresentar resistência cruzada com as outras classes disponíveis (19, 20).

Lenacapavir é indicado como adjuvante no tratamento de adultos com infecção HIV-1 multirresistente e falha à terapia atual e possui registro sanitário nos EUA, Canadá e países da União Europeia.

A tecnologia apresentou um balanço positivo com relação à eficácia e segurança no estudo CAPELLA, uma vez que se mostrou capaz de promover redução de carga viral e supressão virológica sustentada até a semana 52, sem registro de eventos adversos graves. Adicionalmente, houve aumento na contagem de células CD4⁺ e redução na proporção de indivíduos com contagens inferiores a 50 células/mm³ (16, 25, 26). Apesar do estudo CAPELLA apresentar algumas limitações, como tamanho amostral pequeno, diferenças nas características basais dos grupos randomizados, período de acompanhamento limitado e inclusão de indivíduos com terapias antirretrovirais muito variada, os resultados parecem promissores para uma



população de difícil manejo clínico.

O perfil de segurança do lenacapavir no estudo pivotal mostrou-se favorável, com registro de eventos adversos leves a moderados. Apenas um participante descontinuou a terapia em consequência de evento adverso (16, 25,26). No entanto, uma limitação do uso de lenacapavir é seu potencial de interação medicamentosa com outros antirretrovirais já utilizados no tratamento do HIV, a exemplo de atazanavir, efavirenz, nevirapina e etravirina (19,20). Ademais, foi identificada resistência em cenários nos quais o lenacapavir estava em monoterapia funcional devido à ausência de antirretrovirais totalmente ativos no RBO ou adesão inadequada a esse regime (28).

O lenacapavir também está sendo estudado para uso em associação de dose fixa oral com bictegravir no tratamento de indivíduos com supressão virológica.

A despeito das evidências aqui apresentadas, para que ocorra a oferta desse medicamento no SUS, é necessária sua análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), conforme disposto na Lei nº 12.401/2011, que alterou a Lei nº 8.080/1990. Os relatórios de recomendação da Conitec levam em consideração as evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e a segurança, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Cuidado integral às pessoas que vivem com HIV pela Atenção Básica: manual para a equipe multiprofissional / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. – Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
3. OMS. Organização Mundial da Saúde. Folha informativa sobre HIV/AIDS. [internet]. 2023 Fev. 13. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
4. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. Clin Infect Dis. 2011 Mar 15;52(6):780-7. doi: 10.1093/cid/ciq248. PMID: 21367732; PMCID: PMC3106263.
5. Sterling T, Chaisson R. General clinical manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection (including the acute antiretroviral syndrome and oral, cutaneous, renal, ocular, metabolic, and cardiac diseases). In: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7, Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds), 2010. p.1705.
6. UpToDate. [Internet]. The natural history and clinical features of HIV infection in adults and adolescents. Acesso em: 15 Fev 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/the-natural-history-and-clinical-features-of-hiv-infection-in-adults-and->

- adolescents?search=hiv%20sintomas&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#
7. UNAIDS. [Internet]. Dados Globais para o HIV. Acesso 12 Fev 2023. Disponível em: <https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2022/07/Dados-Globais-para-o-HIV.jpeg>
 8. UNAIDS. [Internet]. Dados Regionais para o HIV. Acesso 12 Fev 2023. Disponível em: <https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2022/07/Dados-regionais-2021.jpeg>
 9. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCC. [Internet]. Boletim Epidemiológico - HIV/Aids, Dez. 2021. Acesso em: 10 de Fev 2023. Disponível em: <file:///C:/Users/luisamarques/Downloads/Boletim%20Epidemiol%C3%B3gico%20Especial%20-%20HIV-Aids%202021.pdf>
 10. Menéndez-Arias L, Delgado R. Update and latest advances in antiretroviral therapy. Trends Pharmacol Sci. 2022 Jan;43(1):16-29. doi: 10.1016/j.tips.2021.10.004. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34742581.
 11. Brasil. Lei nº. 9.313. Dispõe sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores do HIV e doentes de AIDS. Diário Oficial da União 1996; 13 nov.
 12. Brasil. Ministério da Saúde. [Internet]. Tratamento HIV/Aids. Acesso em: 12 Fev 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/assuntos/hiv-aids/tratamento>
 13. Gulick RM, Flexner C. Long-Acting HIV Drugs for Treatment and Prevention. Annu Rev Med. 2019 Jan 27; 70:137-150. doi: 10.1146/annurev-med-041217-013717. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30355266.
 14. Organização Mundial em Saúde. [Internet]. Relatório de resistência a medicamentos para HIV de 2019. Acesso em 13 Fev 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-HIV-19.21>
 15. Grover D, Copas A, Green H, Edwards SG, Dunn DT, Sabin C, Phillips A, Allen E, Pillay D; UK Collaborative Group on HIV Drug Resistance and UK Collaborative HIV Cohort Study (UK CHIC). What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? J Antimicrob Chemother.

- 2008 Mar;61(3):705-13. doi: 10.1093/jac/dkm522. Epub 2008 Jan 25. PMID: 18222956.
16. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, Castagna A, Richmond GJ, Sinclair GI, Siripassorn K, Ruane PJ, Berhe M, Wang H, Margot NA, Dvory-Sobol H, Hyland RH, Brainard DM, Rhee MS, Baeten JM, Molina JM; CAPELLA Study Investigators. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1793-1803. doi: 10.1056/NEJMoa2115542. PMID: 35544387.
17. Sang Y, Ding L, Zhuang C, Chen F. Design strategies for long-acting anti-HIV pharmaceuticals. *Curr Opin Pharmacol*. 2020 Oct;54:158-165. doi: 10.1016/j.coph.2020.10.005. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176247.
18. Chatzidaki I, Curteis T, Luedke H, Mezzio DJ, Rhee MS, McArthur E, et al. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2022 Dec.
19. Sunlenca® [Bula]. Estados Unidos da América: Gilead Sciences Canadá; nov 2022.
20. Sunlenca. [Bula]. Irlanda: Gilead Sciences Ireland UC IDA Business & Technology Park; August 2022.
21. Bester SM, Wei G, Zhao H, Adu-Ampratwum D, Iqbal N, Courouble VV, Francis AC, Annamalai AS, Singh PK, Shkriabai N, Van Blerkom P, Morrison J, Poeschla EM, Engelman AN, Melikyan GB, Griffin PR, Fuchs JR, Asturias FJ, Kvaratskhelia M. Structural and mechanistic bases for a potent HIV-1 capsid inhibitor. *Science*. 2020 Oct 16;370(6514):360-364. doi: 10.1126/science.abb4808. PMID: 33060363; PMCID: PMC7831379.
22. UpToDate. [Internet]. Lenacapavir: Drug information. Acesso em: 15 Fev 2023. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lenacapavir-drug-information?search=lenacapavir&source=panel_search_result&selectedTitle=1~6&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [homepage na internet]. Consultas/Medicamentos [acesso em 09 fev 2023]. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>

24. National Institute for Health and Care Excellence [homepage na internet]. [acesso em 17 fev 2023] Disponível em:
<https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11125>
25. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W, Trottier B, Brunetta J, Shirasaka T, et al. Efficacy and safety of long-acting subcutaneous lenacapavir in heavily treatment-experienced people with multi-drug resistant HIV: Week 52 results. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2022;9:S62–3. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L640021112&from=export>
26. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Brinson C, Chetchotisakd P, Lichtenstein K, McGowan J, et al. LONG-ACTING LENACAPAVIR in PEOPLE with MULTIDRUG RESISTANT HIV-1: WEEK 52 RESULTS. Top Antivir Med [Internet]. 2022;30(1 SUPPL):188. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L638149063&from=export>
27. HIV drug resistance report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
28. Margot NA, Naik V, VanderVeen L, Anoshchenko O, Singh R, Dvory-Sobol H, et al. Resistance Analyses in Highly Treatment-Experienced People With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Treated With the Novel Capsid HIV Inhibitor Lenacapavir. J Infect Dis. 2022 Nov;226(11):1985–91.
29. Link JO, Rhee MS, Tse WC, et al. Clinical targeting of HIV capsid protein with a long-acting small molecule. Nature 2020;584:614-8.



APÊNDICE 1 – Estratégias de busca nas bases de dados

Estratégia de busca na base de dados MEDLINE (via Pubmed)

Data: 22/02/2023

N= 37 artigos

Search: (lenacapavir) AND ("HIV"[Mesh] OR Human Immunodeficiency Virus or Human T Cell Lymphotropic Virus Type III OR Human Immunodeficiency Viruses or AIDS Viruses OR Virus, AIDS OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus) Sort by: Most Recent

N= 03

Search: NCT04143594
Search: NCT05052996
Search: NCT05052996 - Schema: all
Search: NCT04994509
Search: NCT04994509 - Schema: all
Search: NCT04925752

Estratégia de busca na base de dados EMBASE

Data: 22/02/2023

N= 62 artigos

#1 - 'human immunodeficiency virus infection'/exp
#2 - 'lenacapavir'/exp
#1 AND #2

N= 31

#6 - nct04143594
#5 - nct05052996
#4 - nct04994509
#3 - nct04925752
#2 - nct04150068
#1 - nct05502341

Estratégia de busca na base Cochrane Library

Data: 22/02/2023

N= 22 artigos

Lenacapavir



Estratégia de busca na base BVS

Data: 22/02/2023

N= 35 artigos

(HIV) AND Lenacapavir

N= 0

(nct04143594) OR (nct05052996) OR (nct04994509) OR (nct04925752) OR
(nct04150068) OR (nct05502341)

Estratégia de busca na base Clinicaltrials.gov

Data: 09 a 13/2023

N= 08 registros

Palavra chave “lenacapavir”

Estratégia de busca na base Cortellis

Data: 03/02/2023

N= 08 registros

Palavra chave “lenacapavir”

**DISQUE
SAÚDE
136**

