

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
 IPT-233/V1/08022024

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de lenacapavir (Sunlenca®) en pacientes con infección por VIH-1 multirresistente

Fecha de publicación: 08 de febrero de 2024

## Índice

Introducción.....	1
Lenacapavir (Sunlenca®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	4
Análisis de resistencias.....	5
Comparación indirecta.....	5
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	6
Evaluaciones por otros organismos.....	6
Seguridad.....	7
Valoración del beneficio clínico.....	7
Discusión.....	7
Conclusión.....	9
Anexo.....	11
Referencias.....	15

## Introducción

El número de personas que viven con VIH (PVIH) a nivel mundial fue estimado por ONUSIDA en 38.4 millones para 2021, con 1.5 millones de nuevos casos y 650.000 muertes a nivel mundial [1]. El 75% de las PVIH a nivel mundial acceden a tratamiento antirretroviral (TAR), lo que ha hecho que, desde el pico de muertes del año 2005, se haya reducido la mortalidad en más de un 60%.

En España los nuevos diagnósticos de infección VIH en 2021 ascendieron a 2.786 [2], el descenso de la incidencia de VIH se halla en relación con las medidas de prevención, incluida la implementación de la profilaxis pre-exposición [3,4], pero también a la extensión del TAR entre las PVIH que conocen su infección. Así, una PVIH que sigue TAR y está indetectable no transmite la infección, redundando en beneficio para la comunidad [5]. Si en 2007 la tasa de nuevos diagnósticos x 100.000 habitantes era de 11,99, en 2021 fue de 5,89.

El objetivo del TAR es frenar el curso natural de la infección VIH, que desemboca sin tratamiento en la fase de eventos Sida y el consiguiente aumento marcado de mortalidad. Para ello es fundamental que se llegue a un estado de indetectabilidad de la carga viral plasmática (CVP), esto es, niveles de ARN VIH-1 <50 copias/mL en sangre, lo más

duradera posible, con vistas a restablecer y preservar la función inmunológica, reducir la morbi-mortalidad asociada al VIH y su efecto en otras comorbilidades y prevenir la transmisión del VIH [6].

A lo largo de la historia de la infección VIH se han desarrollado más de cuarenta fármacos diferentes para su tratamiento, de forma que está admitido que el TAR del paciente naive debe constar de dos o tres fármacos activos [6]. Estos fármacos se engloban en la actualidad en cuatro familias: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (ITIAN: abacavir, emtricitabina, lamivudina, tenofovir disoproxil fumarato, tenofovir alafenamida, zidovudina), inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (ITINAN: doravirina, efavirenz, nevirapina, rilpivirina), inhibidores de la proteasa (IP: darunavir, atazanavir) e inhibidores de la integrasa (II: cabotegravir, bictegravir, dolutegravir, elvitegravir, raltegravir). Darunavir y elvitegravir precisan el uso de potenciadores farmacocinéticos como son ritonavir o cobicistat. Las pautas de TAR de inicio que se recomiendan en la actualidad logran porcentajes de indetectabilidad a 48 semanas por encima del 90% [7-12].

Un pequeño grupo de pacientes presentará fracaso virológico (CV > 200 cop/mL transcurridas 24 semanas desde el inicio del TAR, confirmada en una segunda muestra consecutiva) [6]. Estos fracasos virológicos se asocian a mala adherencia al TAR, presencia de eventos adversos, interacciones farmacocinéticas, presencia previa de mutaciones de resistencia, cargas virales basales muy elevadas o baja barrera genética de los fármacos elegidos [13]. Uno de los principales factores asociados es la presencia de baja adherencia, a pesar de que con los TAR actuales, se requieren solo adherencias de entre el 75%-82% para lograr la indetectabilidad [14].

El objetivo de un nuevo TAR tras un fracaso virológico sigue siendo llegar a una situación de indetectabilidad para alcanzar los mismos beneficios clínicos que se han expuesto previamente. En ese sentido, es fundamental que el nuevo TAR facilite la adherencia y la tolerabilidad [6]. Se debe asumir que las mutaciones de resistencia (MR) nunca desaparecen, sino que quedan archivadas, por lo que es fundamental el conocimiento de los TAR previos y de las pruebas de resistencia genotípica o fenotípica previas. A este hecho se une que la presencia de determinadas MR generadas por un fármaco pueden disminuir la actividad del resto de componentes de la misma familia, inutilizando parcial o totalmente su uso a pesar de que el paciente nunca los haya recibido [15]. Este fenómeno se conoce como resistencia cruzada.

Cuanto más temprano sea el cambio de TAR, menor será la probabilidad de acúmulo de MR.

Se considera que un régimen de rescate debe constar de al menos dos fármacos activos, uno de ellos con alta barrera genética, es decir, que se precise de un gran número de MR para que disminuya la eficacia de dicho fármaco. Si se realizan monoterapias, la alta tasa de replicación y mutación del VIH implicará la rápida aparición de MR [13,16]. Existe además un consenso amplio en que nunca se debe interrumpir el TAR [6].

Los pacientes con multiresistencia y opciones limitadas de tratamiento tendrán dificultades para construir un esquema de rescate supresivo, lo que se asocia a peores resultados clínicos.

Se admite como definición de multiresistencia el hecho de que un paciente presente resistencia al menos a dos familias de fármacos, dentro de estos aquellos con opciones limitadas de tratamiento son los que sólo tienen  $\leq 2$  fármacos plenamente activos. La prevalencia de este tipo de pacientes en nuestro medio se estima en  $< 1\%$  [17]. Recientemente se han presentado los resultados de un estudio español que evaluó de forma retrospectiva los historiales clínicos de cerca de 15.000 PVIH [18]. Un 0.46% presentaban resistencia documentada al menos a tres familias de fármacos y, de estos, un tercio (0,15% de la muestra total) no estaban suprimidos o presentaban problemas de tolerancia o toxicidad.

Se debe tener en cuenta que en la construcción de regímenes de rescate hay fármacos que se usan a una dosis mayor que la habitual, lo que implica mayor número de comprimidos y tomas, así como mayor posibilidad de efectos adversos y problemas de tolerancia o interacciones [15, 19].

En la actualidad disponemos de fármacos que han generado evidencia en pacientes con infección VIH multirresistente, aunque ninguno está comercializado aún en España: ibalizumab [20] y fostemsavir [21]. Dolutegravir ha mostrado eficacia en pacientes con pocas opciones de tratamiento [22] y Darunavir es uno de los fármacos utilizados habitualmente en pautas de rescate [6,19]. Se encuentran en desarrollo clínicos para este tipo de pacientes otros fármacos como el inhibidor de la traslocación islatravir [23].

En la tabla 1 se exponen las principales características de los fármacos que tienen aprobación hoy por hoy para el tratamiento de la infección VIH multirresistente.

## Lenacapavir (Sunlenca®)

Lenacapavir (Sunlenca®) es un fármaco antirretroviral indicado para adultos en el tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, en aquellos casos en los que, de otra forma, no es posible confeccionar una pauta de TAR supresora [24].

La dosis de inicio recomendada de Sunlenca® para el día 1 y el día 2 de tratamiento es de 600 mg al día por vía oral. La dosis recomendada para el día 8 de tratamiento es de 300 mg por vía oral. Posteriormente, la dosis recomendada para el día 15 de tratamiento es de 927 mg administrados mediante dos inyecciones subcutáneas de 1,5 mL (cada una en un lugar distinto del abdomen). La dosis de mantenimiento es de 927 mg administrados mediante dos inyecciones subcutáneas de 1,5 mL cada 6 meses (26 semanas  $\pm$  2 semanas). Si se interrumpe Sunlenca, es fundamental adoptar una pauta de tratamiento antirretroviral alternativa completamente supresora, cuando sea posible, a más tardar 28 semanas después de la inyección final de Sunlenca.

## Farmacología

Lenacapavir (Sunlenca®) es un inhibidor selectivo de la función de la cápside del VIH-1. Se une directamente a la interfaz entre las subunidades proteicas de la cápside (CA). Interfiere en múltiples pasos del ciclo vital del VIH-1 en la captación nuclear del ADN proviral, que está mediada por la cápside (bloqueando la unión de proteínas de importación nuclear), en el ensamblaje y liberación del virus interfiriendo en la función Gag/Gag-Pol reduciendo la producción de subunidades CA y en la formación del núcleo de la cápside, al interferir con la velocidad de asociación de las CA, generando cápsides malformadas.

Lenacapavir se metaboliza a nivel hepático vía CYP3A4, P-gp y UGT1A1, eliminándose mayoritariamente por heces. Se ha ensayado por vía oral y subcutánea. Los inductores potentes de estas vías como rifampicina pueden producir disminución significativa de los niveles de Lenacapavir, mientras que los inhibidores potentes de las tres vías de forma conjunta, como Atazanavir-cobicistat, pueden aumentar significativamente los niveles de Lenacapavir.

En cuanto a las interacciones con otros antirretrovirales, se desaconseja su uso concomitante con atazanavir-cobicistat (por marcado aumento de las concentraciones de Lenacapavir) ni tampoco con efavirenz, nevirapina, etravirina o tipranavir-ritonavir (por disminución de las concentraciones de Lenacapavir, aunque sólo se ha estudiado con efavirenz).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con edad avanzada.

En pacientes con Insuficiencia Renal, se puede usar Lenacapavir sin ajuste de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina  $\geq$  15 mL/min, no se ha estudiado en pacientes con un aclaramiento menor, por lo que se debe utilizar con precaución.

Lenacapavir puede ser usado sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grado A o B en la clasificación de Child-Pugh, no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grado C, por lo que se recomienda usar con precaución en este grupo de pacientes.

No hay experiencia en menores de edad.

## Eficacia

La experiencia de Lenacapavir (Sunlenca®) en pacientes con infección VIH-1 multirresistente se basa en los resultados del ensayo CAPELLA [25].

El estudio CAPELLA es un ensayo clínico aleatorizado fase 2/3. Reclutó pacientes con infección VIH-1 con edad  $\geq 12$  años y debían estar recibiendo TAR estable durante al menos 8 semanas antes del screening, con CVP  $\geq 400$  copias/mL, con resistencia a  $\geq 2$  fármacos de al menos 3 de las 4 principales familias de fármacos antirretrovirales (ITIAN, ITINAN, IP, II) y contar con  $\leq 2$  fármacos completamente activos que pudieran ser combinados entre sí, provenientes de las cuatro familias referidas.

Se generaron dos cohortes dentro del ensayo, dependiendo de la evolución de la CVP entre el día de screening y el día de inclusión en una u otra cohorte, distando ambas fechas entre 14 y 30 días (Fig.12).

La cohorte 1 incluyó los primeros 36 pacientes en los que el descenso de la CVP en el período referido fue  $< 0,5$  log, manteniendo una CVP  $\geq 400$  copias/mL. Comenzaron entonces un período de monoterapia funcional con lenacapavir, ya que mantuvieron el TAR que estaba fracasando e iniciaron (aleatorizados 2:1) Lenacapavir o placebo oral: 600 mg los días 1 y 2 y 300 mg el día 8). En el día 15 los aleatorizados a lenacapavir comenzaron la fase de mantenimiento con terapia basal optimizada (TBO) y lenacapavir 927 mg sc cada 6 meses, mientras que los aleatorizados a placebo recibieron TBO junto con lenacapavir oral según la pauta previamente descrita seguida al cabo de 15 días de paso a lenacapavir sc semestral.

La cohorte 2 incluyó pacientes que entre la fecha de screening y la de inclusión en la cohorte habían experimentado un descenso de CVP  $\geq 0,5$  log o presentaban CVP  $< 400$  copias/mL o ambos criterios. Se incluyó también a pacientes que cumplían criterios de ingreso en la cohorte 1, después de haber cumplido esta su período de reclutamiento. Estos pacientes recibieron desde el primer día TBO junto con la pauta de lenacapavir oral y posteriormente subcutánea que se ha descrito previamente.

El objetivo primario del estudio fue el descenso de la CVP  $\geq 0,5$  log a día 15 (fin del período de monoterapia funcional). A efectos de este objetivo, no se incluyeron los datos de la cohorte 2, ya que esta no se había diseñado para la aleatorización. Fueron objetivos secundarios el porcentaje de pacientes con CVP  $< 50$  copias/mL y con CVP  $< 200$  copias/mL y los cambios en las cifras de linfocitos CD4 a semana 26 tras el inicio de lenacapavir sc.

El tamaño del estudio se calculó para detectar una diferencia de un 60% entre ambos brazos de la cohorte 1 para el objetivo primario.

Se reclutó a 72 pacientes, 36 en cada cohorte. En la cohorte 1, 24 pacientes recibieron lenacapavir y 12 placebo. De los pacientes incluidos en la cohorte 2, tres cumplían los criterios de inclusión, los otros 33 cumplían criterios de la cohorte 1 cuando había finalizado ya el reclutamiento.

Las características de ambas cohortes fueron similares. Considerando las dos cohortes, la mediana de edad de los participantes era de 52 años, con un 75% de ellos varones. La mediana de CVP era de 4,5 log y un 19% de ellos tenían CVP  $\geq 10^5$  copias/mL. La mediana de linfocitos CD4 era de 150 células/microL, un 64% de ellos presentaban basalmente un conteo  $\leq 200$  CD4/microL de los cuales un 24% tenían  $\leq 50$  células/microL.

Presentaban resistencias a  $\geq 2$  fármacos de cada familia: 99% a ITIAN, 97% ITINAN, 81% IP, 69% II, siendo un 46% los que presentaban resistencia a las cuatro familias. Además, un 9% presentaban resistencia a enfuvirtide, 31% a fostemsavir, 29% ibalizumab y 67% maraviroc.

A la hora de confeccionar la TBO, un 17% de los pacientes no contaban con ningún fármaco plenamente activo, un 38% contaban con 1 fármaco y un 46% con al menos 2.

En la cohorte 1, los pacientes asignados a placebo presentaban una CVP mayor y una cifra menor de linfocitos CD4 respecto a los asignados a lenacapavir.

En cuanto al objetivo primario, en la cohorte 1, durante los 15 días de monoterapia funcional se logró un descenso  $> 0,5$  log de la CVP en el 88% de los pacientes asignados a lenacapavir vs un 17% de los asignados a placebo ( $p < 0,001$ ). Se produjo un descenso de CVP (media de mínimos cuadrados) de  $-2,1$  log en los asignados a lenacapavir vs  $+0,07$  en los asignados a placebo ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a los objetivos secundarios, en la cohorte 1 a semana 26 de uso de lenacapavir se la proporción de pacientes con CVP  $< 50$  copias/mL fue de 81%,  $< 200$  copias/mL 89%, con un descenso de CVP de  $-2,58$  log, en la cohorte 2 los resultados fueron 83%, 86% y  $-2,49$  respectivamente.

El porcentaje de pacientes  $< 50$  copias/mL a 26 semanas fue mayor en mujeres (94% vs 78%), entre los  $< 50$  años (89% vs 77%) y en los que presentaban CVP  $\leq 10^5$  copias/mL (86 vs 64%). Este porcentaje se mantuvo independientemente del número de fármacos plenamente activos en la TBO: 79% en los que contaban  $\geq 2$  fármacos activos, 89% si sólo 1 era activo y 75% en los que no contaban con ningún fármaco activo.

A 26 semanas de uso de lenacapavir se produjo un ascenso de linfocitos CD4 de 75 células/microL en la cohorte 1 y de 104 células/microL en la cohorte 2 (media de mínimos cuadrados). En el conjunto de cohorte, el porcentaje de pacientes con  $< 50$  células/microL pasó de un 24% a un 0%.

## Análisis de resistencias

Diecinueve pacientes cumplieron criterios para realizar test de resistencias. Ocho presentaron mutaciones de resistencia en la cápsida asociadas a lenacapavir durante el período de mantenimiento, de ellos 6 presentaron la mutación M66I (disminución de la sensibilidad a lenacapavir  $\times 234$ ) incluyendo uno con M66I + N74D, 1 la Q67H + K70R ( $\times 15$ ) y 1 la K70H ( $\times 265$ ). De estos 8 pacientes, 4 resuprimieron manteniendo lenacapavir, 2 permanecieron detectables, 1 murió en semana 10 y otro suspendió el tratamiento. Entre estos 8 pacientes que presentaron mutaciones de resistencia, 4 no tenían ningún agente activo en la terapia basal optimizada y los otros 4 tenían baja adherencia a dicha terapia optimizada, todos ellos presentaban niveles terapéuticos de lenacapavir. Ninguno de los 19 pacientes que cumplieron criterios para realizar test de resistencias presentaron mutaciones a ningún componente de la terapia basal optimizada.

## Comparación indirecta

No existen estudios que comparen de forma directa Lenacapavir frente a las otras dos opciones aprobadas de forma expresa para el tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente: fostemsavir e ibalizumab.

La empresa que comercializa el producto a nivel global financió un análisis de comparación indirecta, del que dos de sus firmantes son empleados de la misma, tal y como consta en la declaración de conflictos de interés [26]. Tras la revisión sistemática de la literatura hasta enero de 2022 se identificaron 129 registros en 38 estudios y fueron considerados para la comparativa indirecta. La factibilidad para realizar la comparativa indirecta entre lenacapavir + TBO, fostemsavir + TBO, ibalizumab + TBO o TBO se analizó para supresión virológica, recuento de CD4, recuperación del sistema inmune y discontinuación por eventos adversos. Los resultados se presentaron en las semanas 24-26. Se

realizó un meta-análisis para generar estimaciones agregadas de las características basales, supresión virológica y recuento CD4 [26]. Se ajustaron como características basales la edad, CVP, cifra de CD4, antirretrovirales previos, antirretrovirales activos y escala de susceptibilidad a antirretrovirales o años desde el diagnóstico.

Partiendo de la base de que se trata de una comparación indirecta y, por tanto, sujeta a sesgos, heterogeneidad de poblaciones, diferencias metodológicas y de efectos entre subgrupos, por lo que, deben de interpretarse con cautela; lo cierto es que para el análisis comparado se usó la comparación de tratamientos simulada, que no exige que las características basales de los pacientes estén balanceadas en los ensayos y que ha demostrado ya ser robusta para estos fines [27].

El análisis comparativo indirecto mostró que lenacapavir + TBO presentó una odds ratio mayor de CVP suprimida en semana 24-26 que fostemsavir + TBO, ibalizumab + TBO y TBO sólo. Lenacapavir + TBO se asoció con 6,57 veces mayor probabilidad de supresión viral frente a fostemsavir + TBO, 8,93 veces mayor probabilidad que ibalizumab + TBO y 12,74 veces mayor probabilidad que TBO sólo (Figura 3).

## Limitaciones, validez y utilidad práctica

Una limitación del ensayo CAPELLA es el hecho de que el tamaño muestral es reducido y el seguimiento comunicado hasta la fecha no es el habitual en los ensayos clínicos de VIH-1, pero sucede así en otros ensayos en pacientes multirresistentes. Tampoco se programó en el diseño un análisis por subgrupos, por lo que los datos referentes a los mismos deben ser interpretados en el contexto de la nueva evidencia que se vaya generando y comunicando. El seguimiento del ensayo continúa activo y está previsto que comunique resultados de semana 52 [28].

La validez interna del ensayo se constata en la fase de comparación frente a placebo, ambos con el régimen que sabemos que está fracasando. En ese escenario desfavorable lenacapavir muestra una potencia de bajada de CVP en los primeros 15 días de monoterapia funcional similar a la que ofrecen inhibidores de la integrasa de última generación [29]. La práctica clínica habitual queda reflejada en las cohortes 1 y 2 una vez que se deja de recibir placebo y se pasa a TBO.

Además, el tratamiento con lenacapavir debe ser administrado por un sanitario, por lo que se garantiza en principio la adherencia. Ahora bien, para evitar su uso en monoterapia funcional, es fundamental mantener la adherencia a la TBO por parte del paciente.

En cuanto a la seguridad, es probable que, antes de establecer conclusiones sólidas, debamos observar los resultados de un mayor número de pacientes durante un tiempo más prolongado.

Las poblaciones incluidas en los ensayos CAPELLA y BRIGHTE pueden suponer una limitación con respecto a los resultados de la comparación indirecta. La del estudio BRIGHTE presentaba una condición inmunológica algo peor que los pacientes incluidos en CAPELLA. Además, fostemsavir e ibalizumab formaban parte de TBO acompañante de lenacapavir en el estudio CAPELLA (11% estaban recibiendo fostemsavir y el 26% ibalizumab). Por el contrario, en el estudio BRIGHTE ningún paciente recibió ibalizumab ni lenacapavir en la cohorte randomizada (la utilizada en la comparación indirecta).

## Evaluaciones por otros organismos

Lenacapavir ha sido evaluado y aprobado por la EMA (European Medicines Agency) en junio de 2022, recomendando el uso de lenacapavir inyectable en combinación con otros antirretrovirales en adultos con infección VIH-1 multirresistente en aquellos casos en que no se puede construir un régimen terapéutico eficaz sin su uso. El uso de lenacapavir oral se recomienda para la fase de "leading" previo al inyectable [30].

Por otro lado, la FDA (Food and Drug Administration de EEUU) lo aprobó en diciembre de 2022 para su uso en combinación con otros antirretrovirales con infección VIH-1 multirresistente de pacientes con experiencia de TAR previo [31].

## Seguridad

Durante la fase de leading oral de lenacapavir, el único efecto secundario comunicado por más de un paciente fue la náusea (13% vs 0% en el grupo de placebo). En el análisis conjunto de los 72 pacientes de las dos cohortes, 7 presentaron eventos adversos graves, ninguno de los cuales estaba relacionado con el uso de lenacapavir a juicio del investigador. Un paciente de la cohorte 2 con historia de Linfoma no Hodgkin y CD4 basales de 7 células/microL murió de cáncer en semana 10.

Los eventos adversos más comunes, excluidas las reacciones locales a la inyección, fueron las náuseas (13%), el estreñimiento (11%) y la diarrea (11%), generalmente grado 1 y sin relación con la droga de estudio a juicio del investigador.

Un 63% de los pacientes refirieron reacciones locales a la inyección, siendo las más frecuentes el dolor (31%, mediana de duración: 12 días), hinchazón (31%, 3 días), eritema (25%, 6 días), formación de nódulos (24%, 133 días) e induración (15%, 102 días).

Un 28% de los pacientes experimentaron anomalías de laboratorio grado  $\geq 3$ , las más frecuentes afectaciones de función renal e hiperglucemia. El descenso del aclaramiento de creatinina o del filtrado glomerular estimado o el ascenso de creatinina fueron transitorios y no confirmados, mientras que la hiperglucemia o la glucosuria fueron transitorios, no confirmados o en relación con diabetes subyacente.

Un paciente interrumpió lenacapavir por la formación de un nódulo en el sitio de inyección, grado 1, a las 10 semanas de haber recibido la inyección de semana 52.

En el caso de ibalizumab [21], la diarrea fue referida por un 20% de los pacientes, mientras que la náusea, astenia, pirexia, rash y mareo se refirieron con una frecuencia de un 13% cada uno de ellos. En el caso de fostemsavir [22], los eventos adversos grado  $\geq 2$  más frecuentes fueron las náuseas (4%) y la diarrea (3%).

## Valoración del beneficio clínico

Lenacapavir constituye una opción de tratamiento para construir un régimen de TAR eficaz en pacientes con infección VIH-1 multirresistente y opciones limitadas de tratamiento. Aunque el porcentaje de pacientes con estas características es muy bajo en España (inferior al 0,5%), su uso junto a una terapia optimizada en este escenario puede ser decisivo en conseguir la supresión virológica. En sujetos con un recuento bajo de linfocitos CD4 puede prevenir la aparición de enfermedades oportunistas, con su consecuente morbimortalidad. Su ventaja en cuanto a la capacidad de lograr supresión virológica frente al resto de opciones en estos pacientes y su posología semestral son ventajas asociadas al reducir la carga de comprimidos diarios. Ventajas añadidas son la ausencia de resistencias cruzadas con el resto de familias de antirretrovirales y el hecho de que las mutaciones asociadas a resistencia disminuyen la capacidad de replicación viral.

## Discusión

Los pacientes con infección VIH-1 multirresistente son aquellos que más rápida progresión clínica presentan, con una alta morbilidad y mortalidad [32,33], asociando muchas veces problemas de adherencia o toxicidad. Además, las opciones de construir regímenes supresores en estos casos están condicionadas por el número de fármacos activos, lo que obliga a reciclar fármacos con actividad disminuida.

Las opciones de tratamiento aprobadas hasta la fecha son limitadas. Tanto dolutegravir como antes darunavir-cobicistat y darunavir-ritonavir se han usado ampliamente en la construcción de regímenes de rescate para pacientes multirresistentes. Contribuía a ello su alta barrera genética.

Ibalizumab (no comercializado en España) y fostemsavir son los dos primeros antirretrovirales con indicación específica de tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente. En el caso de fostemsavir exige la toma de un comprimido cada 12 horas. El porcentaje de pacientes con CVP < 40 copias/mL en la cohorte randomizada del estudio BRIGHTE fue del 53% a 24 semanas (frente al 81% con CVP < 50 copias/mL en la cohorte randomizada del ensayo CAPELLA a 26 semanas), con una eficacia que bajaba al 35% en pacientes con CVP > 10<sup>5</sup> copias/mL (53% en la cohorte randomizada del estudio CAPELLA). En el ensayo BRIGHTE presentaron criterios de fracaso viral un 19% de los pacientes de la cohorte randomizada, de ellos se encontraron mutaciones asociadas a resistencia en el 43%. En total, del global de pacientes de esta cohorte que presentaron fracaso viral, resuprimieron un 24%. En el caso de lenacapavir y el ensayo CAPELLA, el 26,38% de los 72 pacientes incluidos en el estudio cumplió el criterio de análisis para resistencia. De ellos, se encontraron MR de la cápside en el 42,10% y, entre estos últimos, resuprimieron un 50% manteniendo lenacapavir.

No existen comparaciones directas de ibalizumab, fostemsavir y lenacapavir, sin embargo, la comparación indirecta a la que se ha hecho referencia en el apartado "Comparación indirecta" se hizo siguiendo la metodología de comparación de tratamientos simulada, reconocida para estos fines por el NICE [34]. Esta metodología no precisa que las características basales de los pacientes estén balanceadas en los ensayos no lleva a una reducción del tamaño muestral de los ensayos que se comparan, lo cual es una ventaja a la hora de analizar poblaciones pequeñas como las de los pacientes multirresistentes.

En este sentido, lenacapavir constituye una nueva opción de tratamiento. La eficacia en estos pacientes está refrendada por el ensayo CAPELLA, de forma que a 26 semanas se consiguió un 81% de pacientes con < 50 copias/mL y un 89% con < 200 copias/mL. Hay que resaltar que esta eficacia se mantenía incluso en pacientes sin ningún fármaco activo (eficacia del 75%) o 1 fármaco activo (89% eficacia), lo que le hace un candidato firme para ser el eje de los TAR de los pacientes multirresistentes. Tampoco aumentaba su eficacia el hecho de poder usar IP o II de segunda generación.

Añade además el hecho de que en los casos en que aparecen mutaciones de resistencia en la mitad se consiguió la supresión viral manteniendo el mismo TAR. Las mutaciones asociadas a lenacapavir se asocian también a una marcada disminución de la capacidad de replicación viral [35]. La mutación M66I, que apareció en 6 de los 8 pacientes que presentaron mutaciones de resistencia, se asocia a una disminución de la capacidad de replicación viral de un 98.5%, disminuyendo así la infectividad de dichos viriones.

Los eventos adversos comunicados han sido generalmente de grado I, incluso aquellos más duraderos como pueden ser la aparición de nódulos en la zona de inyección. En cualquier caso, están en marcha estudios en profilaxis pre-exposición [36], pacientes naive [37] y en cambios de tratamiento en pacientes suprimidos [38], lo que va a generar mayor información sobre el perfil de seguridad de lenacapavir, mientras que las opciones de tratamiento actuales en este tipo de pacientes no han explorado estas indicaciones.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo CAPELLA a 52 semanas, manteniéndose un porcentaje de indetectabilidad del 78%, superior a los comunicados por ibalizumab y fostemsavir [39]. La eficacia de lenacapavir se muestra mayor en pacientes con más de 200 linfocitos CD4/microL (72% vs 89%), o en aquellos con CVP < 10<sup>5</sup> copias/mL (81% vs 64%). De igual manera, a 52 semanas se observan elevados niveles de eficacia en pacientes sin ningún fármaco activo (75%), creciendo en los que tenían al menos 1 fármaco activo (77%) y siendo máxima en los que contaban con al menos dos fármacos activos (79%).

Por tanto, lenacapavir se perfila como una opción eficaz en pacientes con infección VIH-1 multirresistente con opciones limitadas de tratamiento, a la hora de construir regímenes de rescate, con un buen perfil de seguridad y sin resistencia cruzada.

## Conclusión

Lenacapavir es el primero de una nueva familia de fármacos antivirales, los inhibidores de la cápside, que presenta actividad en diferentes pasos del ciclo de replicación viral. Está indicado en el tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente en combinación con otros fármacos antirretrovirales, en aquellos casos en los que, de otra forma, no es posible confeccionar una pauta de TAR supresora.

Ha probado su eficacia, comunicándose porcentajes de CVP <50 copias/mL del 72% a 52 semanas. Ha probado su eficacia en subgrupos especialmente desfavorables como aquellos que no tenían ningún fármaco antiviral activo (CVP <50 copias/mL del 75% a 26 y 52 semanas), o aquellos con linfocitos CD4 <200 células/microL (CVP <50 copias/mL del 80% a 26 y 72% 52 semanas) o los de CVP >100.000 copias/mL (CVP <50 copias/mL del 64% a 26 y 52 semanas).

Su perfil de seguridad no ha presentado grandes hallazgos, siendo la náusea el evento adverso más frecuente no relacionado con la inyección, generalmente grado 1 y que no llevó a la interrupción del tratamiento. Los eventos adversos relacionados con la inyección son generalmente grado 1 y de corta duración, salvo la presencia de nódulos e induración en la zona de inyección, llevando a la interrupción del tratamiento en un caso por nódulos grado 1.

Se podrían considerar características añadidas el hecho de que la posibilidad de alcanzar supresión viral es mayor que con el resto de opciones terapéuticas disponibles (basado en comparaciones indirectas) y el hecho de que la fitness viral se reduzca en una gran cuantía en el caso de que aparezcan mutaciones de resistencia. Además, en el ensayo CAPELLA se incluyeron pacientes que usaban tanto ibalizumab como fostemsavir, las otras opciones de tratamiento en estos pacientes, sin que se modificara la eficacia de lenacapavir.

Además, su posología semestral supervisada asegura la adherencia, aunque sigue siendo fundamental mantener la adherencia a la TBO del TAR oral diario para asegurar la máxima eficacia posible.

Los ensayos en marcha para otras indicaciones (profilaxis pre-exposición, naive, cambios en pacientes suprimidos) aportarán nuevos datos en cuanto al perfil de seguridad a lo largo del tiempo.

Lenacapavir se constituye así como una opción de tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente que forma parte de regímenes lo más eficaces posibles.

## Grupo de expertos

### **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.**

**Julián Olalla Sierra.** Especialista en medicina interna del Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga).

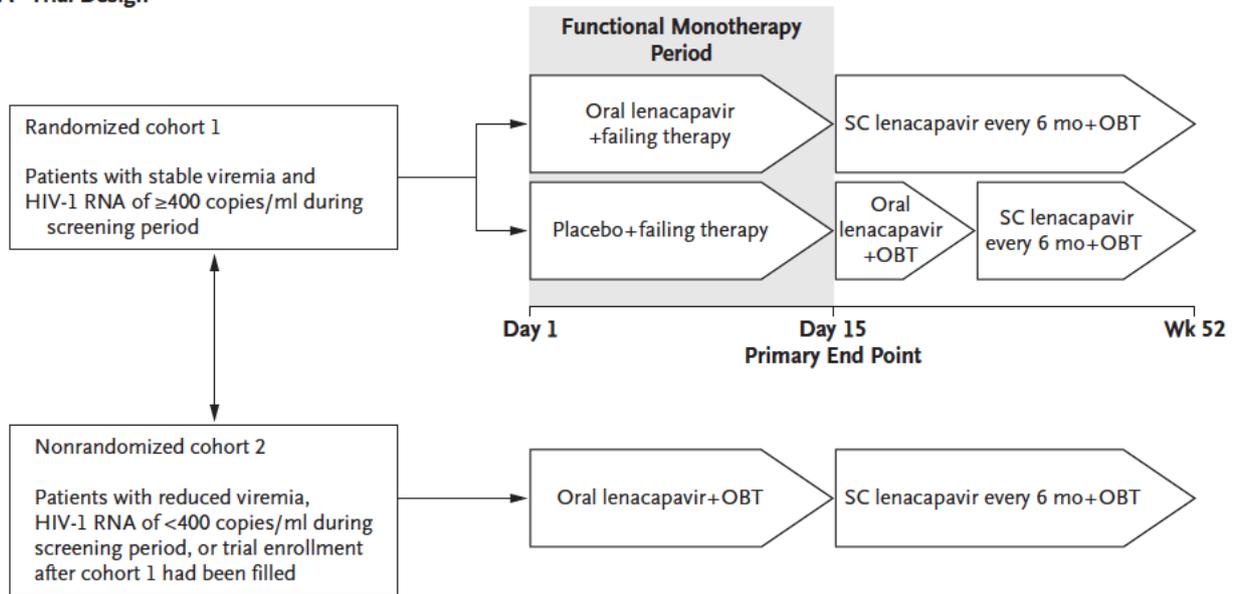
Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA (SESIDA), el Grupo de trabajo sobre tratamientos del VIH (gTt-VIH), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Alianza General de Pacientes (AGP), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

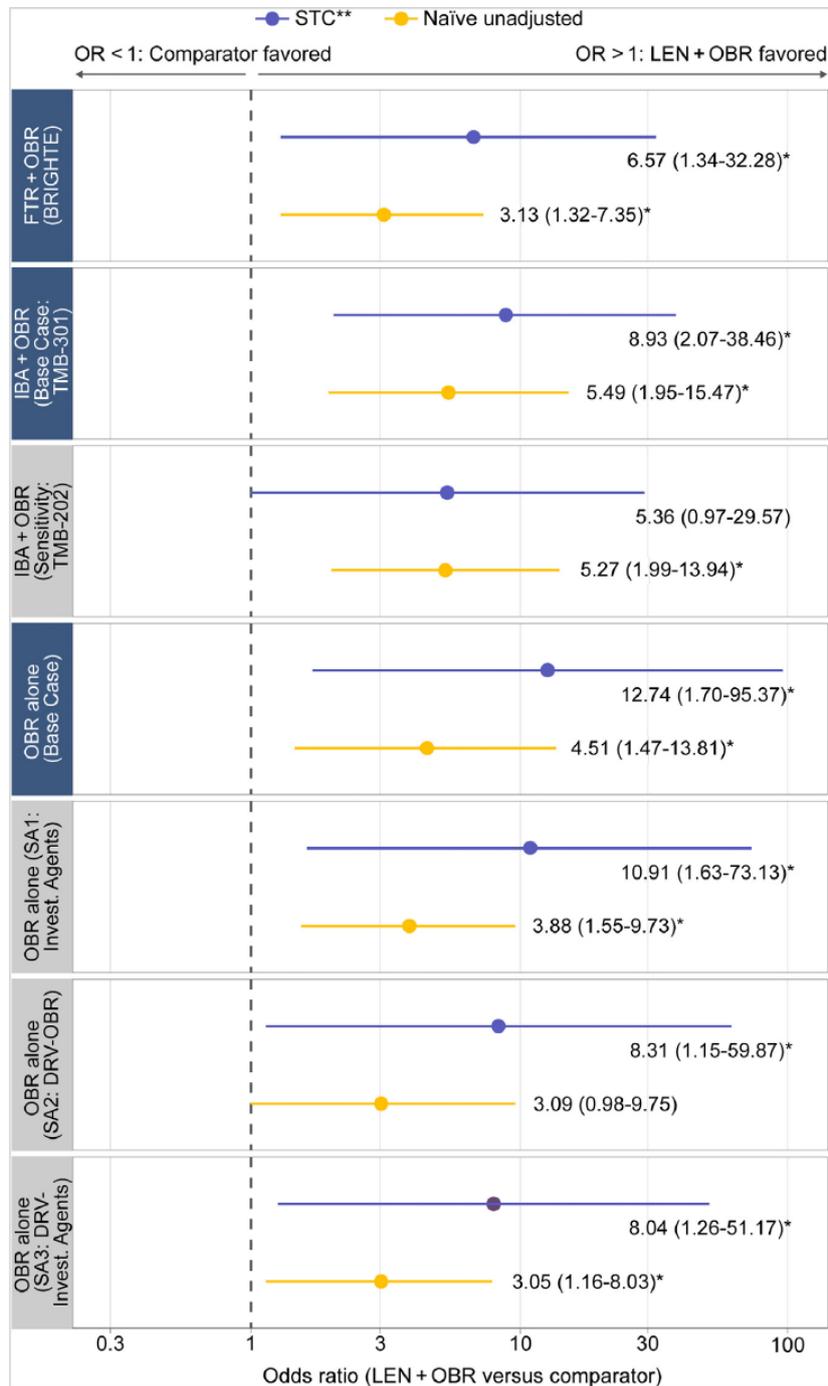
## Anexo

**Figura 1.** Diseño del ensayo CAPELLA.

### A Trial Design



**Figura 2.** Comparación indirecta de lenacapavir +TBO frente a sus comparadores, Odds ratio de supresión virológica a semana 24-26.



Los resultados marcados con \* marcan diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	Ibalizumab (Trograrzo®)	Fostemsavir (Rukobia®)	Lenacapavir (Sunlenca®)
<b>Presentación</b>	Solución parenteral 200 mg/1.33 ml	Comprimidos de 600 mg	Sunlenca® 464 mg solución inyectable, vial monodosis de 1,5 ml de administración por inyección subcutánea  Sunlenca® 300 mg comprimidos recubiertos con película de administración oral como tratamiento de inicio
<b>Posología</b>	2000 mg primera dosis, 800 mg cada 15 días iv	600 mg cada 12 h	Lenacapavir oral: 600 mg los días 1 y 2 y 300 mg el día 8. Lenacapavir sc: 927 mg sc el día 15 y posteriormente cada 6 meses
<b>Indicación aprobada en FT o no</b>	Tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente	Tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente	Tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente
<b>Efectos adversos</b>	Diarrea, náusea, astenia, rash, mareo	Náuseas, vómitos, cefalea	Náuseas, poco frecuentes, generalmente grado 1.  Reacciones locales en zona de inyección, generalmente grado 1
<b>Utilización de recursos*</b>	Precisa tratamiento intravenoso quincenal	Tratamiento oral dos veces al día	Inyecciones subcutáneas semestrales en la fase mantenimiento
<b>Conveniencia**</b>	Sin resistencias cruzadas	Sin resistencias cruzadas	Sin resistencias cruzadas  Si aparecen mutaciones de resistencia, se asocian a gran descenso de la fitness viral
<b>Otras características diferenciales</b>	Terapia directamente observada	Terapia oral dos veces al día	Terapia directamente observada

\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

\*\* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

**Tabla 2.** Datos de eficacia virológica de Lenacapavir en el ensayo CAPELLA\*.

Datos de eficacia virológica de Lenacapavir en el ensayo CAPELLA.		
CVP (copias/mL)	Semana 26	Semana 52
<b>ARN&lt;50</b>		
Cohorte 1 (n: 36)	81%	
Cohorte 2 (n: 36)	83%	
Global (n: 72)		78%
<b>ARN&gt;50</b>		
Cohorte 1 (n: 36)	19%	15%
Cohorte 2 (n: 36)	14%	
<b>Sin datos virológicos</b>		
Cohorte 1 (n: 36)	0%	7%
Cohorte 2 (n: 36)	3%	
<b>Análisis por subgrupos</b>	<b>Semana 26</b>	<b>Semana 52</b>
<b>ARN &lt;50 copias/mL</b>		
<b>Edad</b>		
<50 años	89 %	75%
≥50 años	77%	80%
<b>Sexo al nacimiento</b>		
Varón	78%	74%
Mujer	94%	89%
<b>Linfocitos CD4 basales (células/microL)</b>		
<200	80%	72%
≥200	85%	88%
<b>CVP (copias/mL)</b>		
≤100.000	86%	81%
>100.000	64%	64%
<b>Número de Antirretrovirales activos</b>		
0	75%	75%
1	89%	77%
≥2	79%	79%

\*Se trata de objetivos secundarios del ensayo. El cálculo del tamaño muestral se llevó a cabo de acuerdo al objetivo primario.

## Referencias

1. Fact sheet - Latest global and regional statistics on the status of the AIDS epidemic. Disponible en [https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/UNAIDS\\_FactSheet](https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/UNAIDS_FactSheet) Consultado el 17.05.23
2. VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DEL VIH y SIDA EN ESPAÑA 2021. ACTUALIZACIÓN 30 de junio de 2022. Disponible en [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/VIH/informes%20de%20vigilancia%20VIH%20y%20sida%20anteriores/Informe%20VIH\\_SIDA\\_2022\\_CCAA.pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documentos/VIH/informes%20de%20vigilancia%20VIH%20y%20sida%20anteriores/Informe%20VIH_SIDA_2022_CCAA.pdf) Consultado el 17.05.23.
3. McCormack S, Dunn DT, Desai M, Dolling DI, Gafos M, Gilson R et al. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. *Lancet* 2016 Jan 2;387(10013):53-60.
4. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al. On-Demand Preexposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. *N Engl J Med*. 2015 Dec 3;373(23):2237-46.
5. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012 Aug 2;367(5):399-410.
6. Documento de consenso de GeSIDA/ División de Control de VIH, ITS, Hepatitis virales y Tuberculosis del Ministerio de Sanidad respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2023). Disponible en <https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2023/05/Documento-de-consenso-de-GeSIDAPlan-Nacional-sobre-el-Sida-respecto-al-tratamiento-antirretroviral.pdf> Consultado el 18.05.2023
7. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2013; 369:1807-18.
8. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet* 2013; 381:735-43.
9. Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014; 383:2222-31.
10. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. *Lancet* 2019; 393:143-55.
11. Gallant L, Lazzarin A, Mills A, et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): a double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390:2063-72.
12. Sax PE, Pozniak A, Montes ML, et al. Coformulated bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1490): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 390:2073-82.
13. Cutrell J, T. Jodlowski, and R. Bedimo, The management of treatment-experienced HIV patients (including virologic failure and switches). *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2020. 7: 2049936120901395.
14. Byrd, K.K., et al., Antiretroviral Adherence Level Necessary for HIV Viral Suppression Using Real-World Data. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 2019. 82(3): 245-251.
15. Tashima, K.T., Mollan K.R., Na L. et al., Regimen selection in the OPTIONS trial of HIV salvage therapy: drug resistance, prior therapy, and race-ethnicity determine the degree of regimen complexity. *HIV Clinical Trials*, 2015. 16(4): 147-156.
16. Badowski, M., Pérez SE, Silva D, Lee A. Two's a Company, Three's a Crowd: A Review of Initiating or Switching to a Two-Drug Antiretroviral Regimen in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Patients Living with HIV-1. *Infect Dis Ther*, 2020. 9(2): p. 185-208.
17. Bajema, K.L., Nance R.M., Delaney J.A.C., et al., Substantial decline in heavily treated therapy-experienced persons with HIV with limited antiretroviral treatment options. *Aids*, 2020. 34(14): 2051-2059.
18. Llibre JM, G.F., Blanco JL, Palmier Peláez E, Mena de Cea A, López Cortés L Prevalencia de personas que viven con VIH con opciones limitadas para construir un régimen antirretroviral supresor en España (Estudio Previar). XXIV Congreso Nacional SEIMC, 5-11 junio 2021.

19. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Consultado el 21.05.2023.
20. Emu B., Fessel J., Schrader S., et al. Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1. *N Engl J Med* 2018; 379:645-54.
21. Kozal M., Aberg J., Pailloux G., et al. Fostemsavir in Adults with Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2020; 382:1232-43.
22. Castagna A., Maggiolo F., Penco G., et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354-62.
23. Cilento M.E., Reeve A.B., Michailidis E., et al. Development of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Resistance to 4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine Starting with Wild-Type or Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Resistant Strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Nov 17;65(12):e0116721.
24. Ficha técnica Sunlenca 300 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221671001/FT\\_1221671001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221671001/FT_1221671001.html) Consultado 23.05.2023.
25. Segal-Maurer S., DeJesus E., Stellbrink H.J., et al. Capsid Inhibition with Lenacapavir in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection. *N Engl J Med* 2022; 386: 1793-803.
26. Chatzidaki, I., Curteis, T., Luedke, H. Indirect Treatment Comparisons of Lenacapavir Plus Optimized Background Regimen Versus Other Treatments for Multidrug-Resistant Human Immunodeficiency Virus. *Value in Health* 2023. Artículo en prensa. DOI: [10.1016/j.ival.2022.12.011](https://doi.org/10.1016/j.ival.2022.12.011)
27. Phillippo, D.M., Dias, S., Ades, A.E., Welton, N.J. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Statistics in Medicine*, 2020. 39: 4885-4911.
28. 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 (CAPELLA). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150068?term=lenacapavir&cond=Hiv&draw=2&rank=2> Consultado 26.05.2023
29. Gallant JE, Thompson M, DeJesus E, et al. Antiviral Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Bictegravir as 10-Day Monotherapy in HIV-1-Infected Adults. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017, 75:61-66.
30. EMA/657007/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Sunlenca. Disponible en [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunlenca-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sunlenca-epar-product-information_es.pdf) Consultado 26.05.2023
31. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. Consultado 26.05.2023.
32. Galli L, Parisi MR, Poli A et al. Burden of Disease in PWH Harboring a Multidrug-Resistant Virus: Data From the PRESTIGIO Registry. *Open Forum Infect Dis.* 2020 Sep 26;7(11):ofaa456. doi: 10.1093/ofid/ofaa456
33. Grover D, Copas A, Green H et al. What is the risk of mortality following diagnosis of multidrug-resistant HIV-1? *J Antimicrob Chemother.* 2008 Mar;61(3):705-13
34. Phillippo, D.M., Ades, A.E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K.R., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016. Disponible en <http://www.nicedsu.org.uk> Consultado el 09.06.2023
35. Margot N, Vanderveen L, Naik V, et al. Phenotypic resistance to lenacapavir and monotherapy efficacy in a proof-of-concept clinical study. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77: 989–995
36. Study of Lenacapavir for HIV Pre-Exposure Prophylaxis in People Who Are at Risk for HIV Infection (PURPOSE 2). Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04925752?term=lenacapavir&cond=Hiv&draw=2&rank=3> Consultado el 29.05.2023.
37. A Study of GS-5423 and GS-2872 in Combination With Capsid Inhibitor Lenacapavir in Virologically Suppressed Adults With HIV-1 Infection. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05729568?term=lenacapavir&cond=Hiv&draw=2&rank=5> Consultado el 29.05.2023.
38. Gupta SK, Berhe M, Crofoot G et al. Lenacapavir administered every 26 weeks or daily in combination with oral daily antiretroviral therapy for initial treatment of HIV: a randomised, open-label, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet HIV.* 2023;10:e15-e23

39. Ogbuagu O, Segal-Maurer S, Ratanasuwan W et al. Efficacy and safety of the novel capsid inhibitor lenacapavir to treat multidrug-resistant HIV: week 52 results of a phase 2/3 trial. *Lancet HIV* 2023 Aug;10(8):e497-e505.