

Lenacapavir, el nuevo fármaco de acción prolongada contra el VIH-1.

Lorena Vidal Gil

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

Lenacapavir, un nuevo fármaco para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) multiresistente, ha sido aprobado recientemente por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y por la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration, FDA). El uso de lenacapavir, en combinación con otros antirretrovirales, está indicado para el tratamiento en adultos con VIH-1 que no pueden ser tratados con los fármacos disponibles hasta el momento debido a resistencia, intolerancia o consideraciones de seguridad (1).

Este antirretroviral es un inhibidor de la cápside vírica, que actúa impidiendo la replicación del virus del VIH, tanto en etapas tempranas como tardías de su ciclo de vida. El lenacapavir se encuentra disponible en forma de comprimidos y en una formulación inyectable de liberación prolongada (2). Al inicio del tratamiento, el lenacapavir se administra por vía oral a una dosis de 600 mg/día durante los dos primeros días de tratamiento y 300 mg el octavo día de tratamiento. A los 15 días, se debe administrar una inyección subcutánea de 927 mg. A partir de la fecha de esta inyección se administra una dosis de mantenimiento de 927 mg cada 6 meses. El lenacapavir presenta el pico en la concentración plasmática a las 4 horas de su administración oral y a los 84 días después de la inyección subcutánea. Tras la administración oral su biodisponibilidad absoluta es entre un 6-10% y su farmacocinética no se ve afectada por la ingesta de comida. Además, su concentración plasmática máxima es un 29-84% superior en pacientes con VIH que en pacientes control. La vida media del fármaco varía de 10 a 12 días después de la administración oral y de 8 a 12 semanas después de la administración subcutánea.

Estudios *in vitro* en células infectadas con VIH-1 demostraron la eficacia de este fármaco para la mayor parte de las cepas de VIH-1. Sin embargo, el lenacapavir mostró una eficacia reducida en aquellas variantes que presentan mutaciones en la cápside vírica como L56I, M66I, Q67H, K70N, Q67H+N74S y Q67H+T107N. En los ensayos clínicos multinacionales CAPELLA (NCT04150068; n = 72) en fase II/III, que incluían pacientes que presentaron resistencia previa al menos a 2 medicamentos retrovirales, el lenacapavir fue capaz de reducir la carga viral manteniendo su eficacia a largo plazo. Sin embargo, en este estudio se incluyeron 19 pacientes que recibieron monoterapia con lenacapavir plus optimizado. Tras 26 semanas de tratamiento, 8 de estos pacientes, con mutaciones en la cápside vírica Q67H+K70R, M66I y K70H, mostraron resistencia al fármaco (3). El ensayo clínico CALIBRATE (NCT04143594, n=182) en fase II, incluyó pacientes sin tratamiento previo con antirretrovirales a los que se administró lenacapavir en combinación con tenofovir alafenamida (TAF), bictegravir o emtricitabina/TAF. Esta combinación farmacológica resultó en altas tasas de supresión viral. Entre estos pacientes, un

paciente con mutaciones Q67H+K70R y M184M/I y otro paciente con mutación Q67H presentaron resistencia a la terapia debido a la falta de adherencia al tratamiento antirretroviral oral (2,3).

El efecto adverso más frecuente en los ensayos realizados fue reacción en el sitio de inyección y comúnmente los pacientes también sufrieron náuseas. En general, el fármaco fue bien tolerado y no requirió ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve, moderada o grave, aunque no existen estudios en pacientes con insuficiencia renal terminal. El lenacapavir se metaboliza principalmente a través del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) y la UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) por lo que su uso se encuentra contraindicado en combinación con inductores o inhibidores de CYP3A, glicoproteína P (P-gp) y UGT1A1 ya que podrían disminuir o aumentar la concentración plasmática del fármaco (2).

Actualmente, dos ensayos clínicos en fase III, PURPOSE 1 (NCT04994509) y PURPOSE 2 (NCT04925752), se encuentran reclutando pacientes con el objetivo de estudiar el uso de lenacapavir como agente profiláctico. Además, también se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes el estudio NCT05502341 en fase II/III, que evaluará la eficacia del tratamiento oral de bictegravir/lenacapavir en pacientes con supresión viral (2).

REFERENCIAS

1. Paik J. Lenacapavir: First Approval. *Drugs*. 2022 Sep;82(14):1499-1504. doi: 10.1007/s40265-022-01786-0. PMID: 36272024.
2. Dvory-Sobol H, Shaik N, Callebaut C, Rhee MS. Lenacapavir: a first-in-class HIV-1 capsid inhibitor. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Jan 1;17(1):15-21. doi: 10.1097/COH.0000000000000713. PMID: 34871187.
3. 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.