

Focus on: lenacapavir

AHIMSA CARISSIMI,^{1,10} LUNA DEL BONO,^{2,10} LORENZO GAMBETTA,^{3,10} GIULIA HANDSCHIN,^{4,10} ROBERTA MARRA,^{5,10} CHIARA PARATI,^{6,10} VINCENZO PICERNO,^{7,10} FILIPPO URSO,^{8,10} FRANCESCA VIVALDI^{9,11}

¹Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ²Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa; ³ASST Santi Paolo e Carlo, Milano; ⁴ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo; ⁵ASL Napoli 1 Centro PO Ospedale del Mare, Napoli; ⁶ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ⁷Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari); ⁸AO Cosenza; ⁹Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pontedera (Pisa); ¹⁰Componente ASC Infettivologia; ¹¹Coordinatore ASC Infettivologia.

Lenacapavir è un antivirale long-acting, *first in class*, inibitore del capsido dell'HIV. Lenacapavir è attualmente rimborsato nel contesto di regimi indicati in pazienti con infezione HIV MDR (multi-drug-resistant), ma sono in corso studi per una molteplicità di setting e combinazioni: dai pazienti *naïve* in combinazione con farmaci orali (Studio Calibrate) ai pazienti in soppressione virologica in combinazione con anticorpi monoclonali (regime antiretrovirale interamente a somministrazione semestrale).¹

Nome Commerciale: Sunlenca® compresse; Sunlenca iniettabile®; EMA product number: EMEA/H/C/005638[2].

ATC: J05AX31 (J05 "Antivirali per uso sistemico") J05AX Altri antivirali.²

STATO AUTORIZZATIVO EU/ITALIA - CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA RIMBORSABILITÀ

Il medicinale per uso umano Sunlenca® ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Unione Europea tramite procedura centralizzata:

- parere positivo del CHMP: 23/06/2022;
- autorizzazione europea all'immissione in commercio del 17/08/2022;²
- rimborsato con Determina AIFA n° 557 del 31/07/2023;
- pubblicato in GU n° 193 del 19/08/2023;
- regime di rimborsabilità: Classe H; regime di fornitura: RNRL.³

INDICAZIONI RIMBORSATE

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

Sunlenca® iniettabile, in associazione con altri antiretrovirali, è indicato per il trattamento degli adulti con infezione da HIV-1 multifarmaco-resistente per i quali non è possibile instaurare un regime antivirale soppressivo.³

FORMA FARMACEUTICA

300 mg – compressa rivestita con film – confezione/5 compresse; 464 mg – soluzione iniettabile uso sottocutaneo – (309 mg/ml 1,5ml) – confezione/2 fiale.³

POSOLOGIA

L'inizio della terapia con lenacapavir prevede l'assunzione delle compresse rivestite con film come carico orale prima della somministrazione della formulazione iniettiva; in particolare, è prevista l'assunzione di due compresse (totale 600 mg) al giorno 1 e al giorno 2 del trattamento; 300 mg (dunque 1 compressa) al giorno 8; poi, al giorno 15, si somministra la prima iniezione, per la quale la dose raccomandata è 927 mg (2 fiale), somministrata mediante iniezione sottocutanea.

La schedula di mantenimento prevede l'iniezione sottocutanea di Sunlenca®, alla dose di 927 mg (2 fiale), ogni 6 mesi (26 settimane) dalla data dell'ultima iniezione (+/-2 settimane).

Nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale o epatica, non è necessario alcun aggiustamento della dose di Sunlenca®.⁴

Lenacapavir è un substrato di CYP3A, P-gp e UGT1A1; potenti induttori di CYP3A, P-gp e UGT1A1, come la rifampicina, possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir, con possibile riduzione dell'effetto terapeutico e insorgenza di resistenza; pertanto, la co-somministrazione è controindicata. Anche induttori moderati del CYP3A e della P-gp, come efavirenz, possono ridurre significativamente le concentrazioni plasmatiche di lenacapavir; pertanto, la co-somministrazione non è raccomandata. D'altro canto, potenti inibitori solo del CYP3A4 (ad es. voriconazolo) o potenti inibitori sia del CYP3A4 che della P-gp insieme (per es. cobicistat) non determinano un aumento clinicamente significativo delle esposizioni a lenacapavir. A sua volta, lenacapavir è un inibitore moderato del CYP3A, perciò deve essere co-somministrato con cautela in combinazione a un substrato del CYP3A che abbia stretto indice terapeutico. Lenacapavir non è un inibitore clinicamente significativo della P-gp e della BCRP e non inibisce l'OATP.⁴

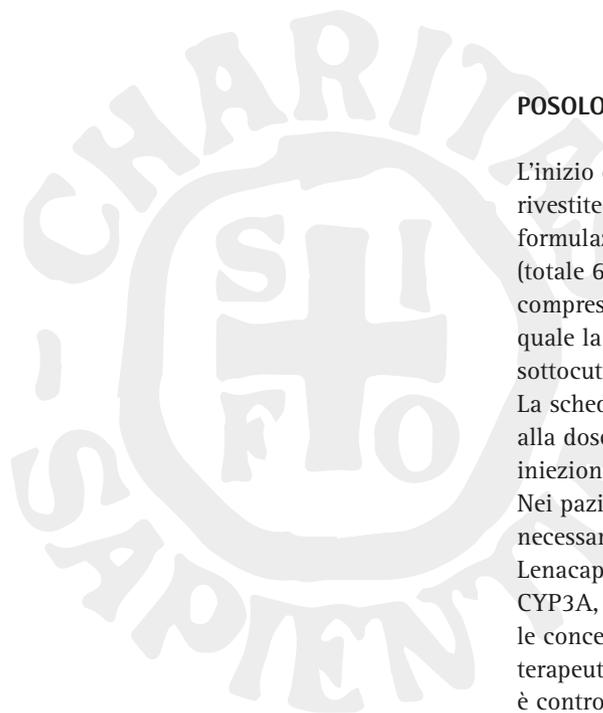
Tra gli effetti avversi più comuni si annoverano reazioni in sede di iniezione e nausea.^{4,5}

PRINCIPIO ATTIVO/MECCANISMO D'AZIONE

Il capsido è la struttura proteica che racchiude il materiale genetico del virus (nel caso dell'HIV, l'RNA virale), oltre agli enzimi trascrittasi inversa e integrasi, fondamentali per l'operatività del ciclo replicativo virale.

Il capsido contribuisce all'efficacia di molteplici processi durante differenti fasi della replicazione dell'HIV-1, inclusa la protezione del genoma, il trasporto, l'interazione con la cellula ospite e il rilascio del materiale genetico stesso nella cellula umana. Queste caratteristiche hanno reso il capsido un target molto interessante della ricerca farmacologica in HIV; ricordiamo solo che la complessità del virus necessita di una strategia terapeutica che combini farmaci con differenti meccanismi di azione, in particolare farmaci che vadano a interferire con passaggi differenti del ciclo replicativo virale. Per far fronte allo sviluppo di resistenze è dunque fondamentale la ricerca indirizzata a sviluppare nuovi target molecolari e nuovi meccanismi di azione.⁶

Il capsido proteico di HIV-1 comprende subunità ripetute, chiamate protomeri (esameri); lenacapavir si lega in modo selettivo all'interfaccia di due subunità esameriche, causando lo sviluppo di un capsido immaturo, la sua inibizione e, infine, l'inibizione della funzionalità del capsido di HIV-1 in momenti successivi del ciclo replicativo virale, tra i quali: l'ingresso nel nucleo del virus, capsido-mediato; l'assemblaggio e il rilascio del virus e la formazione del core capsidico, come sintetizza la Figura 1.^{1,5}



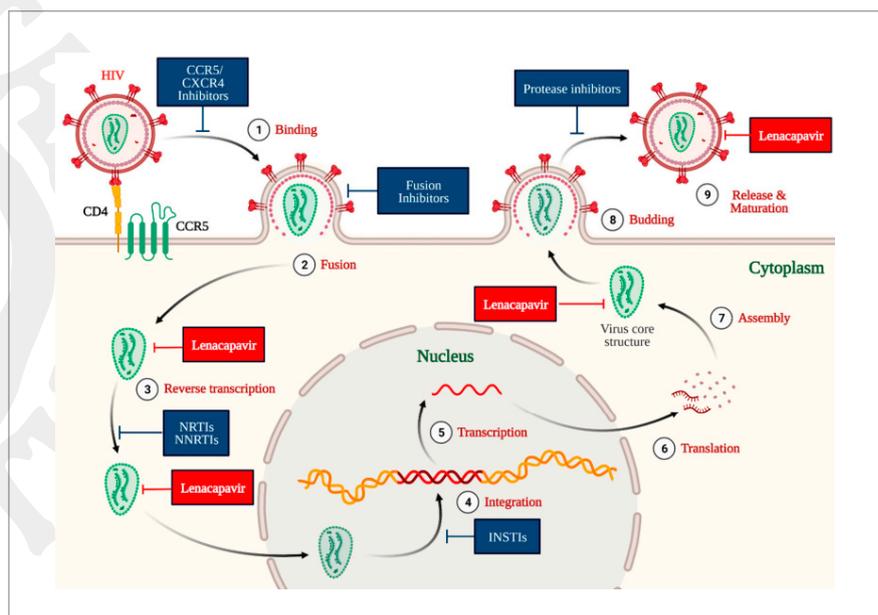


Figura 1. Meccanismo di azione di lenacapavir nelle varie fasi del ciclo replicativo virale.
Fonte: Dzinamarira et al.¹

CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

Le opzioni terapeutiche antiretrovirali attualmente disponibili per i pazienti affetti da HIV permettono nella grande maggioranza dei pazienti un buon controllo virologico, con un *pill burden* molto contenuto: spesso infatti il regime è costituito da una singola compressa (Single Tablet Regimen - STR);⁷ residuano d'altro canto, seppure un numero molto contenuto, pazienti con limitate opzioni terapeutiche (LTO), che spesso sono caratterizzati da una lunga storia di terapia antiretrovirale.⁸

Le più recenti Linee Guida Europee EACS, pubblicate a ottobre 2023, hanno integrato la sezione relativa al "Fallimento Virologico" comprendendo anche lenacapavir, in relazione ai risultati clinici dello studio CAPELLA.⁹

Il medicinale dunque si aggiunge a un ristretto numero di opzioni terapeutiche indirizzate a pazienti così delineabili: in fallimento virologico (carica virale >50 copie/ml in pazienti in precedenza virosoppressi) e con dimostrate mutazioni di resistenza e nei quali un regime antiretrovirale attivo costituito da 2-3 farmaci non possa essere approntato con NRTI, NNRTI, PI/boosterati e INSTI.

In questi pazienti occorre introdurre, nel regime antiretrovirale, un farmaco con un meccanismo di azione differente rispetto alle classi su elencate, ad esempio: fostemsavir, ibalizumab, lenacapavir, con lo scopo di realizzare una strategia terapeutica con almeno 2-3 farmaci attivi.⁹

In Italia attualmente, oltre a lenacapavir, è disponibile Fostemsavir, farmaco orale, a *somministrazione bis in die*, che agisce impedendo l'entrata del virus nella cellula ospite.¹⁰

Ibalizumab è un anticorpo monoclonale a somministrazione endovenosa che si lega al CD4 e impedisce l'entrata del virus nelle cellule dell'ospite; pur approvato dall'EMA nel 2019, non è più commercializzato per motivi economici.¹¹

Vista dunque la scarsità delle opzioni terapeutiche disponibili per questo seppur numericamente limitato gruppo di pazienti affetti da HIV, lenacapavir costituisce una nuova e preziosa opportunità per pazienti con un elevato *unmet clinical*

need; infatti la mancata soppressione in questi pazienti è correlata con un peggior *outcome*, con una maggiore probabilità di progressione in AIDS, con una minore aspettativa di vita e anche con la trasmissibilità dell'infezione, che ricordiamo essere assente nei pazienti viro-soppressi.^{8,12,13}

STUDI CLINICI

Lo studio registrativo CAPELLA (GS-US-200-4625), studio internazionale multicentrico di fase III, ha valutato efficacia e sicurezza a 52 settimane di lenacapavir in 72 pazienti positivi ad HIV-1, multitrattati, con carica virale al basale ≥ 400 copie/ml e resistenza documentata ad almeno due medicinali antiretrovirali appartenenti a ognuna di almeno 3 delle 4 classi di medicinali antiretrovirali: inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa - NRTI; inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa - NNRTI; inibitori delle proteasi -PI e inibitori dell'integrasi -INSTI. In altri termini per questi pazienti, in relazione a problematiche di resistenza e/o intollerabilità e/o accessibilità ai farmaci e/o controindicazioni o altre questioni di sicurezza, restavano pienamente attivi non più di 2 medicinali antiretrovirali delle 4 classi di farmaci su indicate.¹⁴

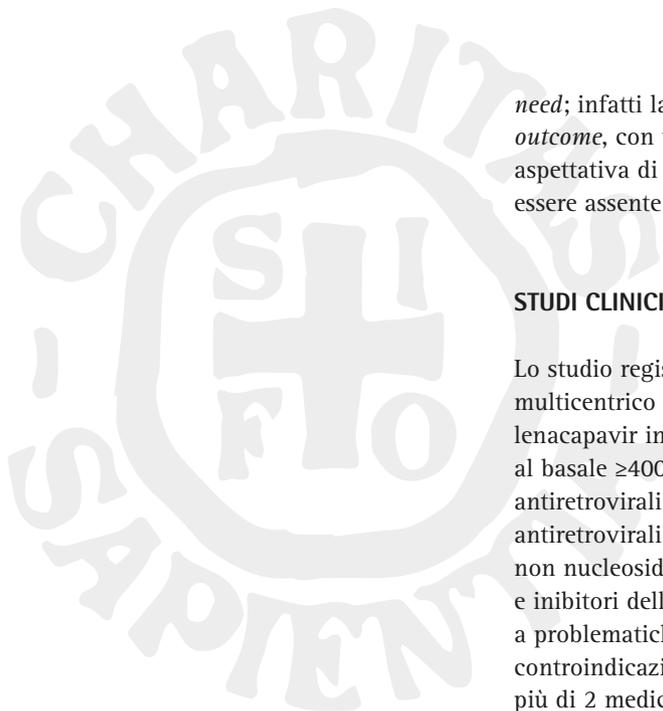
Lo studio ha previsto due coorti: nella coorte randomizzata (coorte 1, n=36) sono stati inclusi i pazienti con un declino dell'HIV-1 RNA $< 0,5$ log₁₀ rispetto alla visita di screening; nella coorte non randomizzata (coorte 2, n=36) sono stati inclusi i pazienti con un declino dell'HIV-1 RNA $\geq 0,5$ log₁₀ rispetto alla visita di screening o arruolati dopo che la coorte 1 aveva raggiunto la dimensione del campione pianificata.

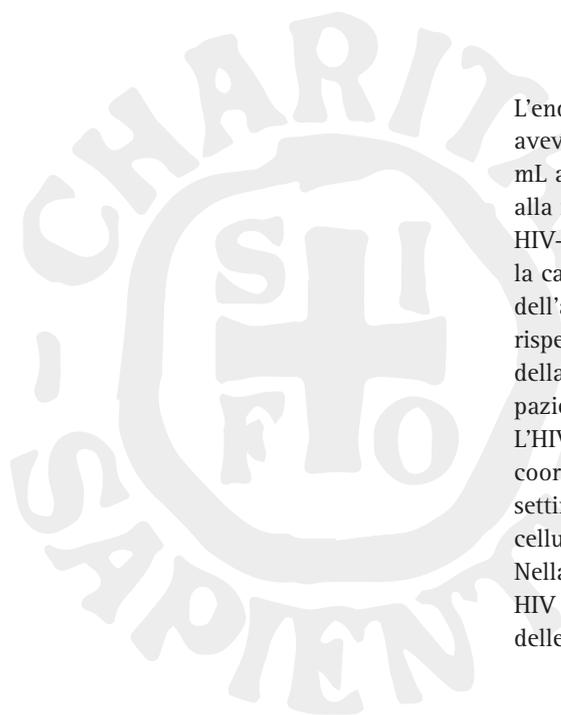
Per quanto riguarda la coorte 1, i pazienti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1 a ricevere lenacapavir o placebo come monoterapia funzionale di 14 giorni, mentre proseguivano il regime fallimentare. Dopo questo periodo, i pazienti che avevano ricevuto lenacapavir lo hanno proseguito in associazione a un regime di background ottimizzato (OBR); gli altri pazienti, che avevano ricevuto placebo, hanno iniziato a assumere lenacapavir più OBR. Lenacapavir è stato assunto per via orale nei giorni 1 (600 mg), 2 (600 mg) e 8 (300 mg), poi al giorno 15 via iniettiva (927 mg); poi ogni 6 mesi sottocute al dosaggio di 927 mg. La maggioranza dei partecipanti (90%) includeva, nell'OBR, un inibitore della proteasi (principalmente darunavir, una o due volte al giorno) o un inibitore dell'integrasi (principalmente dolutegravir, una o due volte al giorno; 17%) o bis in die (33%), e il 38% includeva sia un PI sia un INSTI. L'OBR era stato selezionato dallo sperimentatore a propria discrezione.

La maggior parte dei pazienti della coorte 1 era di sesso maschile (72%), etnia bianca (46%) o nera (46%), età compresa tra 24 e 71 anni. Al basale, la carica virale mediana e la conta delle cellule CD4+ erano, rispettivamente, di 4,5 log₁₀ copie/mL e 127 cellule/mm³. La maggioranza (53%) dei pazienti non aveva agenti completamente attivi con il regime fallimentare iniziale.

I pazienti della coorte 2 hanno iniziato il trattamento con lenacapavir più OBR al giorno 1, con la medesima schedula già descrittiva (lead-in orale, poi sottocute ogni 6 mesi).

La maggioranza dei pazienti della coorte 2 era di sesso maschile (78%), etnia bianca (36%), nera (31%) o asiatica (33%), età compresa tra 23 e 78 anni. Al basale, la carica virale mediana e la conta delle cellule CD4+ erano, rispettivamente, di 4,5 log₁₀ copie/mL (intervallo 1,28-5,70) e 195 cellule/mm³ (intervallo 3-1 296). Nella coorte 2, il 31% dei pazienti non aveva agenti completamente attivi, il 42% aveva 1 agente completamente attivo e il 28% aveva 2 o più agenti completamente attivi nel regime assunto.¹⁴





L'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti della coorte 1 che aveva ottenuto, dal basale, una riduzione dell'HIV-1 RNA $\geq 0,5 \log_{10}$ copie/mL alla fine del periodo della monoterapia funzionale, endpoint associato alla riduzione della progressione di malattia, target fondamentale nei pazienti HIV-positivi in fallimento e multiresistenti. Un endpoint secondario chiave era la carica virale inferiore a 50 copie per millilitro alla settimana 26. I risultati dell'analisi dell'endpoint primario hanno dimostrato la superiorità di lenacapavir rispetto al placebo. La percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione della carica virale $\geq 0,5 \log_{10}$ è stata dell'87,5% nel braccio lenacapavir (n° 24 pazienti) rispetto al 16,7% nel braccio placebo (n° 12 pazienti), $p < 0,0001$. L'HIV-RNA < 50 copie/ml alle settimane 26 e 52 con lenacapavir più OBR nella coorte 1 è stato dell'81% e 83%, rispettivamente. Sempre nella coorte 1, alle settimane 26 e 52, il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ era di 81 cellule/mm³ e 83 cellule/mm³. Nella coorte 2, alla settimana 26, l'81% (29/36) dei pazienti aveva ottenuto un HIV 1 RNA < 50 copie/mL e il cambiamento medio rispetto al basale nella conta delle cellule CD4+ era di 98 cellule/mm³.¹⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Dzinamarira T, Almechadi M, Alsaiani AA, et al. Highlights on the development, related patents, and prospects of lenacapavir: the first-in-class HIV-1 Capsid inhibitor for the treatment of multi-drug-resistant HIV-1 infection. *Medicina* 2023; 59: 1041.
2. EMA. Sunlenca. Lenacapavir. Disponibile su: <https://lc.cx/snfNot> [ultimo accesso febbraio 2024].
3. Determina AIFA n°557/2023 del 31/7/2023 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Sunlenca», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537." (GU Serie Generale n.193 del 19-08-2023).
4. RCP Sunlenca. Disponibile su: <https://lc.cx/QmMfCj> [ultimo accesso febbraio 2024].
5. Paik J. Lenacapavir: first approval. *Drugs* 2022; 82: 1499-504.
6. Peng Y, Zong Y, Wang D, et al. Current drugs for HIV-1: from challenges to potential in HIV/AIDS. *Front Pharmacol* 2023; 14: 1294966.
7. AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2022. Disponibile su: <https://lc.cx/07TDBD> [ultimo accesso febbraio 2024].
8. Lo Caputo S. HTE: gestione del paziente con virus MDR e del paziente difficult-to-treat. *ReAd Files* 2023; 14 novembre. Disponibile su: <https://lc.cx/DXTLEo> [ultimo accesso febbraio 2024].
9. EACS. Guidelines. Version 12.03. October 2023. Disponibile su: <https://lc.cx/-1QrJI> [ultimo accesso febbraio 2024].
10. Determina AIFA n°415/2022 del 23/5/2022 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Rukobia», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537." (GU Serie Generale n.130 del 06-06-2022).
11. EMA. Trogarzo. Ibalizumab. Disponibile su: <https://lc.cx/ZakPpD> [ultimo accesso febbraio 2024].
12. Lee NE, Sutherland RK. Lenacapavir and the novel HIV-1 capsid inhibitors: an emerging therapy in the management of multidrug-resistant HIV-1 virus. *Curr Opin Infect Dis* 2023; 36: 15-9.
13. Nachega JB, Marconi VC, van Zyl GU, et al. HIV treatment adherence, drug resistance, virologic failure: evolving concepts. *Infect Disord Drug Targets* 2014; 28: 477-97.
14. Segal-Maurer S, DeJesus E, Stellbrink HJ, et al.; CAPELLA Study Investigators. Capsid inhibition with lenacapavir in multidrug-resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med* 2022; 386: 1793-803.