XVI Congresso Nacional de Doenças Infeciosas e Microbiologia Clínica

XIV Congresso Nacional VIH/SIDA

# Eficácia e segurança de lenacapavir subcutâneo de ação prolongada em pessoas com VIH multirresistente e experimentadas: Resultados na Semana 104

VIH PO 3

Onyema Ogbuagu[1], Edwin DeJesus[2], Mezgebe Berhe[3], Gary J. Richmond[4], Peter J. Ruane[5], Gary I. Sinclair[6], Moti N. Ramgopal[7], William Sanchez[8], Gordon E. Crofoot[9], Nicolas A. Margot[10], Hui Wang[10], Hadas Dvory-Sobol[10], Martin S Rhee[10], Maria Pinto[11*], Jared Baeten[10], Sorana Segal-Maurer[12]

[1]Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; [2]Orlando Immunology Center, Orlando, Florida; [3]North Texas Infectious Diseases Consultants, Dallas, Texas; [4]Broward Health Medical Center Ft. Lauderdale, Florida; [5]Ruane Clinical Research, Los Angeles, California; [6]Prism Health North Texas, Dallas, Texas; [7]Midway Immunology & Research Center, Fort Pierce, Florida; [8]Floridian Clinical Research, Miami Lakes, Florida; [9]The Crofoot Research Center, Houston, Texas; [10]Gilead Sciences, Foster City, California; [11]Gilead Sciences, Lda, Lisboa, Portugal; [12]Division of Infectious Diseases, New York-Presbyterian Queens, Flushing, New York
*autor para fins de apresentação apenas com a autorização de todos os autores

Copies of this poster obtained through QR (Quick Response) and/or text key codes are for personal use only and may not be reproduced without written permission of the authors.

## Principais conclusões

- O lenacapavir (LEN) está aprovado para o tratamento da infeção pelo VIH-1 multirresistente (MDR), em combinação com outros antirretrovirais (ARV), para pessoas com VIH fortemente expostas ao tratamento (HTE), com base nos resultados do ensaio CAPELLA de Fase 2/3 em curso
- Após um ano adicional de seguimento das análises anteriores, os participantes no ensaio CAPELLA continuaram a registar uma percentagem elevada e constante de supressão virológica (82% por análise de omissão=exclusão na Semana 104)
- Em consonância com análises anteriores, observaram-se aumentos clinicamente significativos na contagem de células CD4 até à Semana 104, com um aumento médio de 122 células/µL em relação à baseline
- O perfil de segurança do LEN foi consistente com análises anteriores; nenhum participante descontinuou o LEN devido a acontecimentos adversos emergentes do tratamento (TEAEs) após a Semana 52, e nenhum participante registou um acontecimento adverso grave (SAE) relacionado com o tratamento

## Conclusões

Com um seguimento mais longo, o LEN combinado com um regime de fundo otimizado (OBR) continuou a revelar taxas elevadas e sustentadas de supressão virológica até à Semana 104 em HTE PWH, com um aumento clinicamente relevante da contagem de CD4 desde a baseline até à Semana 104

Consistente com as análises prévias, o LEN foi bem tolerado
- Não se registaram EAS relacionados com o tratamento
- Apenas um participante interrompeu o medicamento em estudo devido a uma TEAE (reação de Grau 1 na área da injeção [ISR], antes da Semana 52)

Estes dados corroboram ainda mais a utilização de LEN para o tratamento de HTE PWH com infeção MDR pelo VIH-1

**Referências:** 1.Link JO, et al. Nature. 2020;584:614–618; 2.Sunlenca® Prescribing Information. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/215973s000lbl.pdf (Accessed August 2023); 3.Segal-Maurer S, et al. N Engl J Med. 2022;386:1793–1803; 4.Ogbuagu O, et al. Lancet HIV. 2023;10:e497–e505; 5.Ogbuagu O, et al. Oral presentation 1585 presented at IDWeek 2022.

**Agradecimentos:** Agradecemos aos participantes no estudo CAPELLA e às suas famílias, aos investigadores participantes e ao pessoal. O apoio à redação médica foi de Jessica Woods de Ashfield MedComms (Macclesfield, UK), uma companhia Inizio e financiado por Gilead Sciences, Inc.

**Divulgação: O Ogbuagu:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant, honoraria); ViiV (advisor/consultant); Janssen (advisor/consultant); **E DeJesus:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant); Theratechnologies (advisor consultant, honoraria); **M Berhe:** none; **GJ Richmond:** Gilead Sciences, Inc. (grant/research support); GSK (grant/research support); TaiMed (grant/research support); Insmed (grant/research support); **PJ Ruane:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant, honoraria); ViiV (advisor/consultant, honoraria); **GI Sinclair:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant; grant/research support); Janssen (advisor/consultant; grant/research support; honoraria); ViiV (advisor/consultant, honoraria, grant/research support); Theratechnologies (advisor/consultant, honoraria, grant/research support); Merck (advisor/consultant, honoraria, grant/research support); Abbvie (grant/research support); **MN Ramgopal:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant, honoraria); ViiV (advisor/consultant, honoraria); Merck (advisor/consultant); AbbVie (honoraria); Janssen (advisor/consultant, honoraria); **W Sanchez:** Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant); GSK (grant/research support); Merck (advisor/consultant, grant/research support); **GE Crofoot:** Gilead Sciences, Inc. (grant/research support); ViiV (grant/research support); Janssen (grant/research support); Merck (grant/research support); AbbVie (grant/research support); **NA Margot, H Wang H Dvory- Sobol, MS Rheem, J Chang** and **J Baeten**: employees and shareholders of Gilead Sciences, Inc.; **S Segal-Maurer**: Gilead Sciences, Inc. (advisor/consultant, grant/research support, honoraria); Janssen (advisor/consultant); ViiV (advisor/consultant); Theratechnologies (advisor/consultant)

**Correspondência:** : Onyema.ogbuagu@yale.edu

## Antecedentes

- LEN é um inibidor do capsídeo do VIH-1 de primeira classe e de ação prolongada que visa a importação nuclear viral, a montagem dos viriões e a do núcleo do capsídeo, inibindo assim a produção de viriões[1]
- O LEN é indicado no tratamento de MDR HIV-1 em HTE PWH, em combinação com outros ARVs[2]
  - O LEN é administrado cada seis meses (Q6M) por injeção subcutânea (SC) após a dose inicial2
- A aprovação do LEN baseou-se nos resultados do ensaio de Fase 2/3 CAPELLA em curso (NCT04150068), em que LEN combinado com um OBR resultou numa taxa de supressão virológica superior nos participantes HTE com MDR HIV-1[3]
  - Na Semana 52, 78% dos participantes alcançaram a supressão virológica, com um incremento médio das células CD4 de 97 células/µL[4,5]
- Depois de reportar os dados de eficácia e segurança do CAPELLA até à semana 52, o protocolo foi modificado para permitir um acompanhamento mais prolongado; estes são os resultados da Semana 104

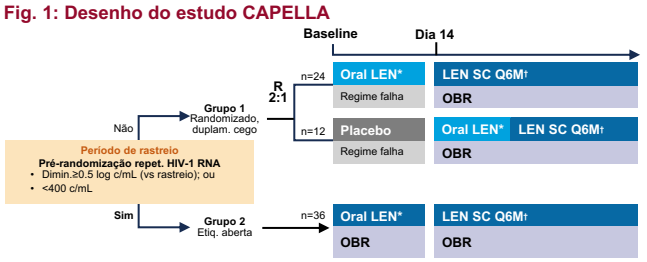
## Objetivos

- Avaliar a eficácia (através de resultados virológicos na Semana 104 segundo o algoritmo Snapshot da FDA e análise de omissão=exclusão, e modificação da baseline na contagem de células CD4), aparecimento de resistência e a segurança de LEN em HTE PWH com VIH-1 MDR até à Semana 104

## Métodos

- CAPELLA é um estudo de Fase 2/3 em curso em HTE PWH com HIV-1 MDR. Os participantes receberam LEN oral seguido por SC LEN Q6M combinado com um OBR selecionado pelo investigador (**Fig. 1**)[3,4]
- Após a modificação do protocolo, os participantes podiam continuar a receber o medicamento do estudo até que o SC LEN fosse acessível através de um programa de acesso ou disponível comercialmente

### Fig. 1: Desenho do estudo CAPELLA




*Dias 1 e 2: 600 mg; Dia 8, 300 mg. †927 mg em duas injeções abdominais de 1.5-mL no Dia 15, depois Q6M. c/mL, cópias/mL; LEN, lenacapavir; OBR, regime de basae otimizado; Q6M, cada 6 meses; SC, subcutâneo.

## Resultados

- 72 participantes foram inscritos no CAPELLA, com características de doença de base consistentes com o perfil de uma população HTE com VIH-1 MDR (**Tabela 1**)
- A maioria (n=66/72 [92%]) permaneceu no estudo para além da Semana 52
  - Cinco particip. descontinuaram o medicamento em estudo antes da S52
    - Perdidos no seguimento, n=3
    - Critério do investigador, n=1
    - Mortes, n=1
  - Um participante completou o estudo Sem entrar na fase pós-Semana 52
- Na Semana 104, 62% dos participantes alcançaram a supressão virológica (RNA do VIH-1<50 cópias/mL) segundo o algoritmo Snapshot da FDA (**Fig. 2A**)
- Quando analisados como missing=excluído, 82% dos participantes alcançaram a supressão virológica na S104 (**Fig. 2B**)
  - Nos 10 participantes com RNA do HIV-1 ≥50 cópias/mL na S104, a carga viral variou entre 67-24.500 cópias/mL; desses participantes, 6 estavam em supressão (<50 cópias/mL) pelo menos numa das visitas durante o estudo

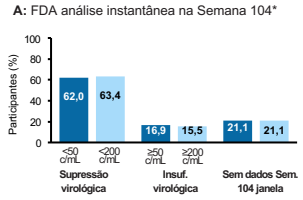
### Tabela 1: Características da Baseline

| | Total N=72 |
|---|---|
| **Média (intervalo) de idade, em anos** | 52 (23–78) |
| **Sexo à nascença, n (%)** | |
| Masculino | 54 (75.0) |
| Feminino | 18 (25.0) |
| **Raça, n (%)*** | |
| Asiática | 15 (21.1) |
| Negra | 27 (38.0) |
| Branca | 29 (40.8) |
| **RNA HIV-1** | |
| Média (interv.), log10 c/mL | 4.5 (1.3–5.7) |
| >100,000 c/mL, n (%) | 14 (19.4) |
| **Contagem de células CD4** | |
| Média (interv.), células/µL | 150 (3–1296) |
| <200 células/µL, n (%) | 46 (63.9) |
| **Média (interv.) de antecedentes de ARVs** | 11 (2–25) |
| **Resistência conhecida a ≥2 medicamentos da classe, n (%)** | |
| NRTI | 71 (98.6) |
| NNRTI | 70 (97.2) |
| PI | 58 (80.6) |
| INSTI | 50 (69.4) |
| Todas as quatro classes principais | 33 (45.8) |

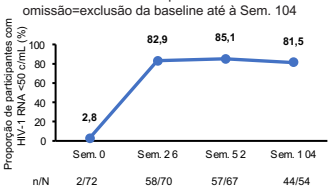
*Recolha de informação sobre raça não permitida pela legislação local, n=1 (Grupo 1); participante excluído do cálculo da percentagem. ARV, antirretroviral; c/mL, cópias/mL; INSTI, inibidor de transferência da cadeia de integrase; (N)NRTI, inibidor (não-) nucleótido da transcriptase reversa; PI, inibidor da protease

### Figura 2: Resultados virológicos

**A:** FDA análise instantânea na Semana 104*



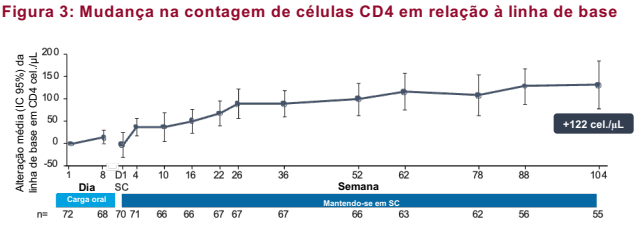

**B:** HIV-1 RNA <50 c/mL por análise de omissão=exclusão da baseline até à Sem. 104




*A janela da Semana 104 vai do dia 688 ao 778 (inclusive) (n=71); foram excluídos os participantes com ARN do VIH-1 em falta na Sem. 104 e que tinham concluído o estudo antes de atingir o limite superior da janela de análise para a Sem. 104 (n=1). †O denominador para as percentagens é o número de participantes com valores de ARN do VIH-1 não em falta em cada momento. c/mL, cópias/mL; FDA, Food and Drug Administration

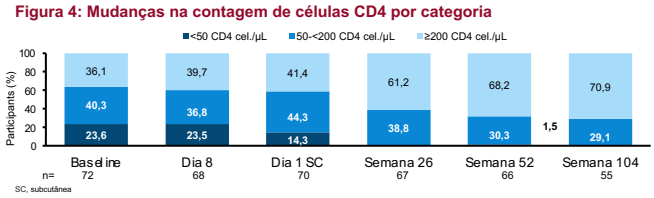
- O aumento médio da contagem de CD4 entre a linha de base e a Semana 104 foi de 122 cel./µL (IC 95%: 80; 165) (95% CI: 80; 165) (**Figura 3**)
- Desde a linha de base até à Semana 104, a proporção de participantes com contagem de CD4 <200 e <50 cel./µL diminuiu de 64% para 29% e de 24% para 0%, respetivamente (**Figura 4**)

### Figura 3: Mudança na contagem de células CD4 em relação à linha de base




CI, intervalo de confiança; SC, subcutânea

### Figura 4: Mudanças na contagem de células CD4 por categoria




- Cinco participantes adicionais apresentaram resistência emergente ao LEN no 2º ano do CAPELLA, elevando o número total de participantes com resistência ao LEN para 14 após 2 anos (**Tabela 2**)
- Todos os 14 participantes apresentavam um risco elevado de resistência emergente aos LEN (ausência de medicamentos totalmente ativos na OBR ou adesão inadequada à OBR) (**Tabela 2**)
  - As principais mutações do capsídeo foram M66I (n=6), Q67H (n=5), K70N/H (n=2) e N74D (n=1), ocorrendo isoladamente ou em padrões mais complexos
- Sete dos 14 participantes apresentaram ressupressão após resistência emergente ao LEN mantendo-se no LEN (**Tabela 2**)

### Tabela 2: Resistência emergente ao LEN

| | Total N = 72 |
|---|---|
| **Resistência emergente ao LEN** | |
| RAMS observado : M66I; Q67H/K/N; K70H/N/R/S; N74D/H/K; A105S/T, T107A/C/N/S | 14 |
| Sem agentes ativos em OBR | 4 |
| Adesão inadequada ao OBR* | 10 |
| **Ressupressão depois de resistência emergente ao LEN mantendo-se no LEN** | |
| Sim† | 7 |
| Com alteração OBR | 2 |
| Sem alteração OBR | 5 |
| Não‡ | 7 |
| Medicam. em estudo continuado § | 4 |
| Interrupção do medicam. em estudo por razões não relacionadas com a eficácia ** | 3 |

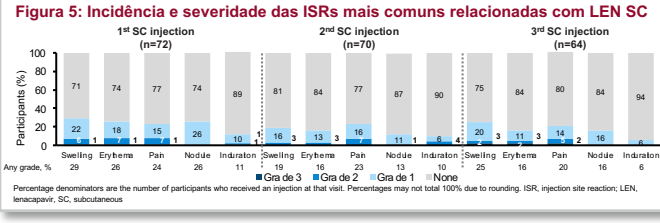
*Baseado nas concentrações plasmáticas de OBR. †A análise PK de 2 participantes indicou uma melhor adesão (análise em curso, n=5). ‡Todos os 7 participantes tinham contagem de CD4 <200 cel./µL na linha de base; enquanto esses participantes tiveram algum aumento na contagem de CD4 durante o estudo, três participantes retornaram à contagem de CD4 da linha de base. §Retorno à carga viral basal, n=2; >1 log de redução do ARN do VIH-1, n=2 (1,1 e 1,8 log). **Devido a: morte (n=1); decisão do investigador devido a incumprimento (n=1); perda de seguimento (n=1)

### Tabela 3: Segurança

| n (%) | Total N = 72 |
|---|---|
| **TEAEs mais comuns (ocorrência em ≥15% dos participantes, excluindo ISRs e COVID-19)** | |
| Diarreia | 14 (19.4) |
| Náusea | 14 (19.4 |
| Infeção do trato urinário | 12 (16.7) |
| Tosse | 11 (15.3) |
| **TEAEs** | 71 (98.6) |
| Grau ≥3 | 24 (33.3) |
| **TRAEs** | 57 (79.2) |
| Grau 3 | 6 (8.3)* |
| **TEAEs graves** | 15 (20.8) |
| **TEAEs originando a descontinuação premature do medicamento do estudo** | 1 (1.4)† |
| **Total de mortes** | 3 (4.2)‡ |

*TRAEs de grau 3: ISR, n=4; síndrome inflamatória de reconstituição imune, n=1; abcesso abdominal, n=1; erupção cutânea, n=1. †Devido a nódulo no local da injeção de Grau 1. ‡Mortes devido a: neoplasia maligna, n=1; insuficiência respiratória aguda, n=1; causa desconhecida, n=1. ISR, reação no local da injeção; TEAE, evento adverso emergente do tratamento; TRAE, evento adverso relacionado com o tratamento

### Figura 5: Incidência e severidade das ISRs mais comuns relacionadas com LEN SC




Percentage denominators are the number of participants who received an injection at that visit. Percentages may not total 100% due to rounding. ISR, injection site reaction; LEN, lenacapavir; SC, subcutaneous

- A duração média do seguimento do LEN foi de 125 (intervalo interquartil 111-140) semanas
- Os resultados de segurança apresentam-se a **Tabela 3**
  - Ocorreram três falecimentos durante o estudo
  - Nenhum participante registou um EAS relacionado com o tratamento ou um evento adverso de Grau ≥4 relacionado com o tratamento
- ISRs predominantemente ligeiras a moderadas; quatro participantes (5,6%) tiveram uma ISR de Grau 3, não se registando ISRs de Grau 4 (**Figura 5**)
  - 22 participantes registaram um total de 74 eventos de nódulo; 40/74 (54%) dos eventos foram resolvidos, com uma duração media (intervalo interquartil) de 253 (113-457) dias
  - 11 participantes registaram um total de 21 eventos de endurecimento; 16/21 (76%) dos eventos foram resolvidos, com uma duração média (intervalo interquartil) de 120 (29-236) dias
  - Após a 4ª injeção SC, oito participantes apresentavam novos nódulos e dois participantes apresentavam novos endurecimentos; destes participantes, um apresentava endurecimento contínuo da 3ª injeção e um endurecimentos contínuos da 1ª, 2ª e 3ª injeções
  - Serão apresentados mais dados sobre as ISR na Conferência Europeia sobre o SIDA de 2023