

VIH: Medicamentos aprobados, por aprobarse y en estudio

(HIV pipeline: 2021)

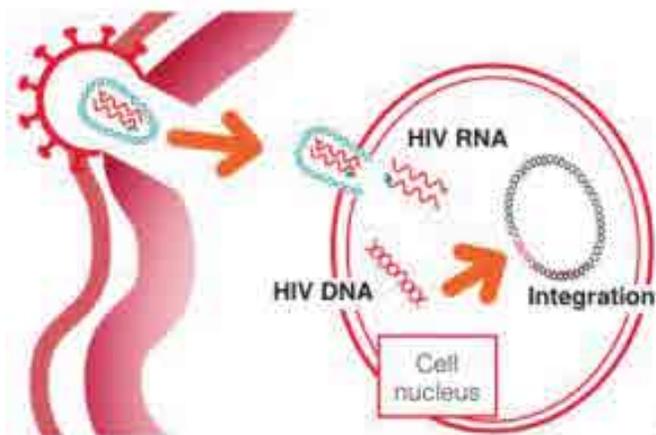
Vilmary Sierra Rosa, MD, AAHIVS

Subdirectora Médica, Concilio de Salud Integral de Loiza
Presidenta, Asociación de Médicos Tratantes de VIH de PR
Chair, American Academy of HIV Medicine, PR Chapter
Oficina privada en Carolina, PR



El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lo que puede tomar en promedio unos 10 años –en países desarrollados– o unos 5 años en países con deficientes sistemas de salud pública. Esta condición progresa al desarrollo de distintas enfermedades (desde infecciones oportunistas hasta cánceres), sobre todo cuando los niveles de linfocitos T CD4+ están bajos. Gracias al desarrollo de varios tratamientos se ha logrado extender la sobrevida en forma considerable. Hoy en día, se están desarrollando y estudiando muchos compuestos, que ya están o que estarán pronto disponibles para realizar ensayos clínicos.

Como sabemos, ya son varios años durante los que se viene discutiendo sobre dónde pierde su envoltura la cápside viral. Hoy en día sabemos que es un evento que ocurre tardíamente, cuando el virus entra en el núcleo de CD4. Así, la conversión del RNA del VIH a DNA ocurre dentro del núcleo, no en el citoplasma, como se pensó antes. Estos hallazgos son importantes en el desarrollo de nuevos productos para el tratamiento de esta enfermedad.



Medicamentos aprobados y por aprobarse

Cabotegravir/Rilpivirin long acting injection.

(CAB/RPV LA); –Clase: INSTI+NNRTI injection–

Este medicamento fue aprobado en enero de 2021. Su indicación es para cambiar a personas con pruebas indetectables. Se utiliza en forma inyectable una vez al mes. El paciente debe tomar durante el primer mes la forma oral y luego comenzar con el inyectable. Su tolerabilidad es muy buena y las reacciones en el lugar de la inyección son mínimas. Los pacientes han reportado beneficios en su calidad de vida, habiendo ayudado este producto a aumentar la adherencia. Es seguro en pacientes con problemas hepáticos y su eficacia se mantiene en adultos mayores. Se viene estudiando también (en fase III) para PrEP.

Fostemsavir –Clase: inhibidor de anclaje gp120–

Este medicamento fue aprobado en julio de 2020 en base al estudio BRIGHT, realizado en personas con múltiples resistencias a medicamentos. Se usa en los estudios con dolutegravir (BID) con muy buenos resultados, en combinación según el estado del paciente. Se considera un medicamento salvavidas para casos con múltiples resistencias. También hay una formulación de liberación extendida en estudio (fase I).

Dolutegravir (pediátrico) –Clase: Inhibidor de integrasa–

Esta formulación pediátrica se aprobó en junio de 2020, lográndose una dramática mejoría en la terapia de niños a nivel global. Se indica en niños de más de 4 semanas y con peso de más de 3 kg, sin uso previo de alguna integrasa. Los resultados del estudio ODYSSEY han sido generalmente buenos, observándose en algunos pacientes vulnerabilidad en el sistema nervioso central y en el estado de ánimo.

Lenacapavir (para múltiple resistencia a medicamentos) –Clase: Inhibidor de la cápside–

Este medicamento se sometió para aprobación en junio de 2021 para uso en pacientes con resistencias múltiples. Se espera someterlo más adelante para pacientes nuevos y casos experimentales. En el estudio CAPELLA se vio una disminución de la carga viral (no detectable) en el 81% de la población que participó, estando un 89% por debajo de las 200 copias. Su tolerabilidad es buena, sin tenerse que discontinuar casos y sin haber efectos adversos serios. La reacción en el lugar de la inyección fue mínima. Todos los participantes recibieron una segunda inyección a los 6 meses.

Medicamentos en fases II y III de desarrollo

Islatravir –Clase: NRTI (nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor)–

Este medicamento se deriva interesantemente de lo que da sabor a la salsa de soya. Es uno de los más potentes antirretrovirales, de uso oral semanal en dosis desde 0.75 mg hasta 10 mg. Los estudios actuales lo utilizan también para prevención (PrEP: 60 mg oral, una dosis mensual o como implante anual). También se estudia como potencial PEP de una dosis. Además, hay estudios que lo incluyen en un anillo vaginal junto con anticonceptivos.

El programa de tratamiento se enfoca actualmente en una terapia dual con un NNRTI (doravirine) usándolo en dosis diarias y con MK-8507 en dosis semanales. Se vienen llevando a cabo distintos estudios, tanto en pacientes que nunca han estado en tratamiento como en casos con simplificación de tratamiento o en pacientes con múltiples resistencias a medicamentos

Hay dos grandes estudios en fase III con islatravir oral una vez al mes. La eficacia comprobada ha sido similar a la vista en estudios con animales. Islatravir como PrEP tiene el potencial de eliminar la transmisión de VIH. El potencial de islatravir como PEP y como PrEP podría llegar a convertirlo en un medicamento de venta sin receta médica.

Lenacapavir (GS-6207) GS-CA1 –Clase: Inhibidor de la cápside–

Lenacapavir (antes GS-6207) es un inhibidor de la cápside, que puede actuar en varias etapas del ciclo de

vida del VIH. Por su alta potencia y por ser de una nueva clase, puede ser útil para los casos con múltiples resistencias, incluyendo a los resistentes a los inhibidores de maduración. Se usa s.c. cada 6 meses, tanto en tratamiento como en prevención.

Ya se sometió a FDA la solicitud para su uso en pacientes con múltiples resistencias, en base al estudio CAPELLA. Este estudio sigue realizándose. Para estudiar el uso de este producto como PrEP, se empezará pronto el estudio fase III.

GSK3640254 & GSK3739937 –Clase: Inhibidores de maduración–

Estos inhibidores de maduración trabajan en la última fase del ciclo de vida del virus, produciendo virus no infecciosos, sin envoltura. Como otra nueva clase de medicamentos, estos no crean resistencia cruzada con otros fármacos para VIH. Ahora hay dos tipos de compuestos de segunda generación bajo esta clase.

GSK3640254: en su fase II, se ha administrado por vía oral (s.i.d.) con una comida ligeramente grasosa para mejorar la absorción. Su tolerabilidad es muy buena sin eventos adversos asociados al tratamiento.

GSK3739937: es un segundo inhibidor de maduración, que se ha desarrollado como una formulación inyectable (s.c. o i.m.) de larga duración. La fase I y su estudio de seguridad están en desarrollo.

Albuvirtide –Clase: Inhibidor de fusión–

Albuvirtide se aprobó en China en 2018. Trabaja en la etapa temprana del ciclo de vida del VIH bloqueando su unión con los CD4. Tiene un mecanismo y estructura similar al inhibidor de fusión llamado enfuvirtide (T20), que se creó para personas que se estaban quedando sin opciones de tratamiento.

Albuvirtide vuelve así a estar dentro de los fármacos en estudios clínicos; la fase III del estudio TALENT fue presentada en julio en la conferencia IAS 2021.

HIV bNABs Anticuerpos monoclonales neutralizantes de alto espectro

En 2020 se presentaron múltiples anticuerpos monoclonales que se venían estudiando para tratar, prevenir y buscar la cura del VIH.

Estos se han ido obteniendo de personas con respuestas inmunológicas fuertes y de larga duración, y se han trabajado para mejorar y potenciar su respuesta por medio de ingeniería farmacológica. Al igual que los demás medicamentos para el VIH, estos requieren administrarse junto con otros medicamentos y vigilar el desarrollo de resistencias, además de necesitar pruebas de base para confirmar la sensibilidad a los mismos antes de usarlos. Los estudios actuales están estudiando el potencial de generar una respuesta inmunológica además del efecto antiviral directo. Los nuevos métodos de administración incluyen el potencial de que el cuerpo del paciente siga produciendo los anticuerpos por largo tiempo.

Los que se encuentran en estudios actualmente son:

Leronlimab

Trabaja en los CCR5, Se aplicará una vez a la semana por inyección s.c. Se estudia con otros antirretrovirales para pacientes con múltiples resistencias y como monoterapia de mantenimiento sin otros medicamentos. Se encuentra en fase III.

UB-421

Trabaja en la unión del virus con los CD4. Es una infusión que se podría aplicar semanal o cada dos semanas, como alternativa a los antirretrovirales durante la interrupción de tratamiento. Se estudia en fase III.

VRCO1 Y VRCO1LS

Trabaja en la unión del virus a los CD4. Es una infusión intravenosa que se estudia tanto como PrEP como para cura. Hay 2 grandes estudios en fase III que no demuestran gran beneficio, pero sí es una prueba conceptual en algunos subgrupos. Al usarlos por vía s.c. en infantes, pueden prevenir la transmisión al nacer y por medio de la leche materna. VRCO1LS es una formulación de larga duración.

Otro estudio importante pero que está en fase II es N6LS (GSK3810109A), el cual se lleva a cabo en personas VIH-negativas. N6LS es un anticuerpo aislado de una

persona con VIH por 21 años que nunca ha estado en terapia ARV y el mismo es mucho más potente que VRCO1, neutralizando hasta 98% de las cadenas virales.

Otros compuestos

Elsulfavirine (VM-1500) –Clase: NNRTI–

Se utiliza actualmente en Rusia (oral, s.i.d.). La formulación de larga duración está en desarrollo para inyección i.m. y s.c. Se encuentra en fase II.

Leronlimab(UB-421) –Clase: IgG4 mAb–

Se encuentra actualmente en estudio fase IIb/III.

UB-421 –Clase: bNAb– En estudio fase II.

ABX464 –Clase: Rev inhibitor– En estudio fase II.

BIT225 –Clase: VPU– En estudio fase II.

Comentario

Tenemos por delante un futuro prometedor y amplio en la investigación, con grandes adelantos dentro de lo que es el tratamiento, prevención y cura del VIH. 

Referencias

- CROI: Conference on retroviruses and OIs. FDA. IAS: International AIDS Society. <https://i-base.info/htb/37221>

