

[\*Safety of teropavimab and zinlirvimab with lenacapavir once every 6 months for HIV treatment: a phase 1b, randomised, proof-of-concept study. Lancet HIV. 2024 Mar;11\(3\):e146-e155. doi: 10.1016/S2352-3018\(23\)00293-X. Epub 2024 Jan 30. PMID: 38307098.\*](#)

El estudio presentado por JJ Eron et al investiga una nueva combinación de tratamiento para el VIH que incluye dos anticuerpos neutralizantes (bNAbs), teropavimab y zinlirvimab, junto con lenacapavir, un inhibidor de la cápside del VIH, administrados como inyectables de larga duración cada seis meses. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad, tolerabilidad, y la eficacia de mantener la supresión viral con este régimen a largo plazo.

Las formulaciones inyectables de larga duración representan un avance significativo en el tratamiento del VIH, ofreciendo beneficios notables en comparación con los regímenes orales diarios. Estos tratamientos, que se administran ya en vida real bimensualmente, mejoran significativamente la adherencia al tratamiento, un factor crítico para el éxito terapéutico en pacientes con VIH. Al reducir la frecuencia de dosificación, los pacientes experimentan una menor carga de medicación y una mejora en la calidad de vida, además que permiten reducir el estigma y el concepto de “enfermedad”. Además, las formulaciones de larga duración deben ayudar a mantener los niveles de los fármacos en el organismo, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir el riesgo de resistencia al fármaco.

En este estudio se presenta un ensayo clínico aleatorizado y ciego de fase 1b, realizado en 11 centros en Estados Unidos, que incluye adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos con TAR oral. Los participantes fueron aleatorizados para recibir una dosis de lenacapavir subcutáneo (927 mg) junto con teropavimab (30 mg/kg) y zinlirvimab (dos grupos, 10 ó 30 mg/kg) por vía intravenosa. Como endpoints primarios se evaluaron la incidencia de eventos adversos graves y la supresión virológica hasta la semana 26. El estudio comenzó con 124 candidatos evaluados, de los cuales sólo 21 cumplieron con los exigentes criterios de inclusión/exclusión (entre 18 y 65 años, CV <50 durante al menos 18 meses, CD4 nadir  $\geq$  350, CD4 actual  $\geq$  500, en TAR de primera línea durante  $\geq$  2 años, susceptibilidad fenotípica proviral a tanto el teropavimab como el zinlirvimab - IC90  $\geq$  2  $\mu$ g/mL -. No haber recibido previamente cualquier anticuerpo monoclonal anti-VIH-1, sin tratamiento inmunosupresor (corticosteroides, inmunoglobulinas y otras terapias basadas en inmunidad o citoquinas), o quimioterapia en las 4 semanas previas al reclutamiento; no resistencia histórica documentada a cualquier componente del régimen actual de TAR; no coinfección hepatitis C o B; no coinfección con otras infecciones activas graves que requieren tratamiento antibiótico o antifúngico sistémico dentro de los 42 días anteriores al día 1 del estudio).

De los 21 participantes, 20 completaron el tratamiento. La adherencia fue alta, con solo un abandono y dos discontinuaciones antes de la semana 26. Los eventos adversos más comunes fueron las reacciones en el sitio de inyección, observadas en 17 de los 20 participantes que recibieron lenacapavir subcutáneo. Estos eventos incluyeron eritema, induración, y dolor, pero fueron generalmente de gravedad leve a moderada. Dos eventos adversos de grado 3 (eritema e infección en el sitio de inyección) se

resolvieron sin intervención médica adicional o con tratamiento estándar. No se informaron eventos adversos serios relacionados con el tratamiento que llevaran a la discontinuación del estudio. El principal objetivo de eficacia fue la proporción de participantes que mantuvieron una carga viral de VIH-1 por debajo de 50 copias/mL hasta la semana 26. De los 20 participantes que recibieron la dosis completa del régimen, 18 (90%) mantuvieron supresión viral al final del período de estudio. Solamente un participante en el grupo de znlirvimab de 10 mg/kg experimentó rebote viral, sin detectarse mutaciones de resistencia en las pruebas genotípicas y fenotípicas realizadas, y consiguiéndose la supresión viral con la reanudación del TAR oral. No se observaron cambios clínicamente significativos en los recuentos de células CD4 a lo largo del estudio, lo que indica que el tratamiento no tuvo un impacto negativo en la inmunidad de los participantes. Además, se desarrollaron anticuerpos (ADAs) en seis participantes para cada uno de los bNAbs, sin afectar a la farmacocinética ni la seguridad del TAR.

El diseño del estudio fue adecuado para una fase inicial de prueba de concepto, proporcionando datos importantes sobre la seguridad y la viabilidad de un nuevo régimen de tratamiento prolongado. Los métodos utilizados para la asignación aleatoria y el enmascaramiento aseguraron la reducción de sesgos, fortaleciendo la validez de los hallazgos. Sin embargo, el tamaño de la muestra y la duración del estudio se plantean como las principales limitaciones al estudio, por lo que la generalización de los resultados han de valorarse aún con precaución.

En general, los resultados presentados sugieren que la combinación de lenacapavir con teropavimab y znlirvimab podría representar una opción efectiva y segura para el tratamiento del VIH con dosificaciones semestrales. Este estudio amplía las posibilidades de tratamiento para el VIH con regímenes de larga duración, potencialmente mejorando la adherencia y reduciendo la carga del tratamiento diario en algunos pacientes. Además, la combinación de fármacos utilizada podría ofrecer una alternativa para pacientes que experimentan efectos secundarios significativos con los regímenes actuales. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios y a más largo plazo para confirmar estos resultados.

**Comentado por Federico García García, Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Universitario San Cecilio, Granada**