

## Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)

Resumen de varios estudios clínicos que se presentaron en la *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* (CROI) de 2025, celebrada en San Francisco (9-12 abril), enfocados en avances en el tratamiento y prevención del VIH y COVID-19, así como en el manejo de comorbilidades en personas con VIH (PWH).

### 1. [Randomized Trial of Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine in Africa \(CARES\): Week 96 Results](#)

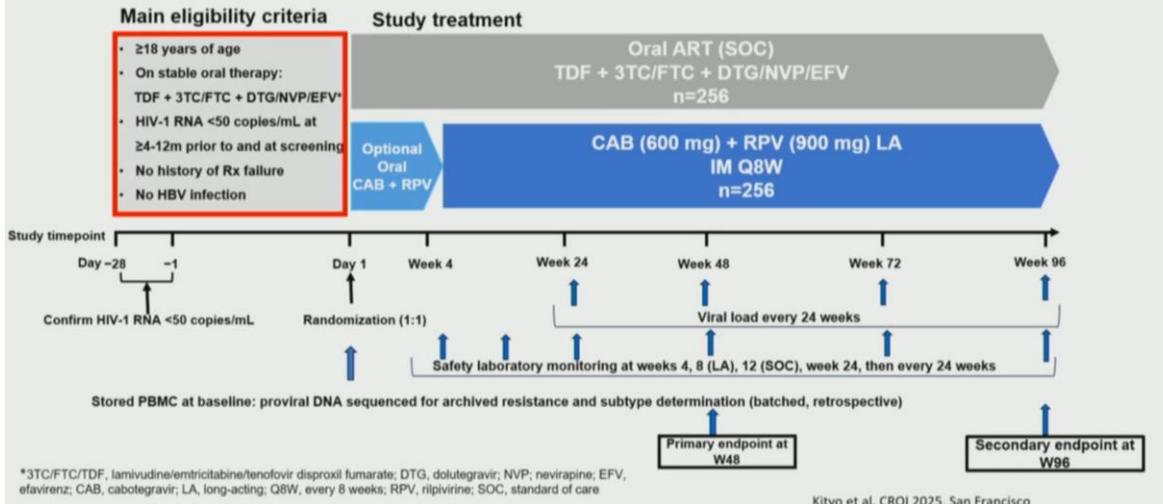
Presenting Author: Cissy Kityo, Executive Director, Joint Clinical Research Centre, Kampala, Uganda

El estudio CARES evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad del cambio de terapia antirretroviral (TAR) oral a una formulación inyectable de acción prolongada (LA) de **cabotegravir (CAB) y rilpivirina (RPV)** administrada cada 8 semanas en adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos en África. El objetivo principal fue determinar la no inferioridad del régimen LA en comparación con la continuación de la TAR oral a la semana 96, en un contexto con factores demográficos y enfoques de tratamiento diferentes a los países de altos ingresos.

Quinientos doce participantes estables con una carga viral (CV) <50 copias/ml en TAR de primera línea (principalmente con tenofovir disoproxil fumarato [TDF] + lamivudina [3TC]/emtricitabina [FTC] + efavirenz [EFV]/nevirapina [NVP]/dolutegravir [DTG]) fueron aleatorizados (1:1) a continuar con su TAR oral (grupo OT) o a cambiar a CAB+RPV LA. Presentaron una mediana de edad de 42 años, 58% eran mujeres, >99% de raza negra, 21% con BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, 55% con VIH de subtipo A1, y 74% estuvieron previamente expuestos a algún régimen con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (NNRTI).

# Study Design

Phase 3b, Randomized (1:1), Open-Label, Active-Controlled, Multi-Centre, Parallel-Group, Noninferiority Study



A la semana 96, el **96.9%** de los participantes en el grupo LA y el **97.3%** en el grupo OT tenían una CV <50 copias/ml, demostrando **no inferioridad** del régimen LA (diferencia: -0.4%; IC del 95%: -3.1 a 2.0%). Se observaron cuatro casos de **fracaso virológico (VF)** confirmado en el grupo LA (1.6%) y ninguno en el grupo OT; tres de estos pacientes resuprimieron la viremia con TDF/3TC/DTG.

Los eventos adversos de grado ≥3 fueron más frecuentes en el grupo LA (16%) que en el grupo OT (9%), aunque solo un evento adverso relacionado con el tratamiento en el grupo LA (absceso en el sitio de inyección) llevó a la interrupción del tratamiento.

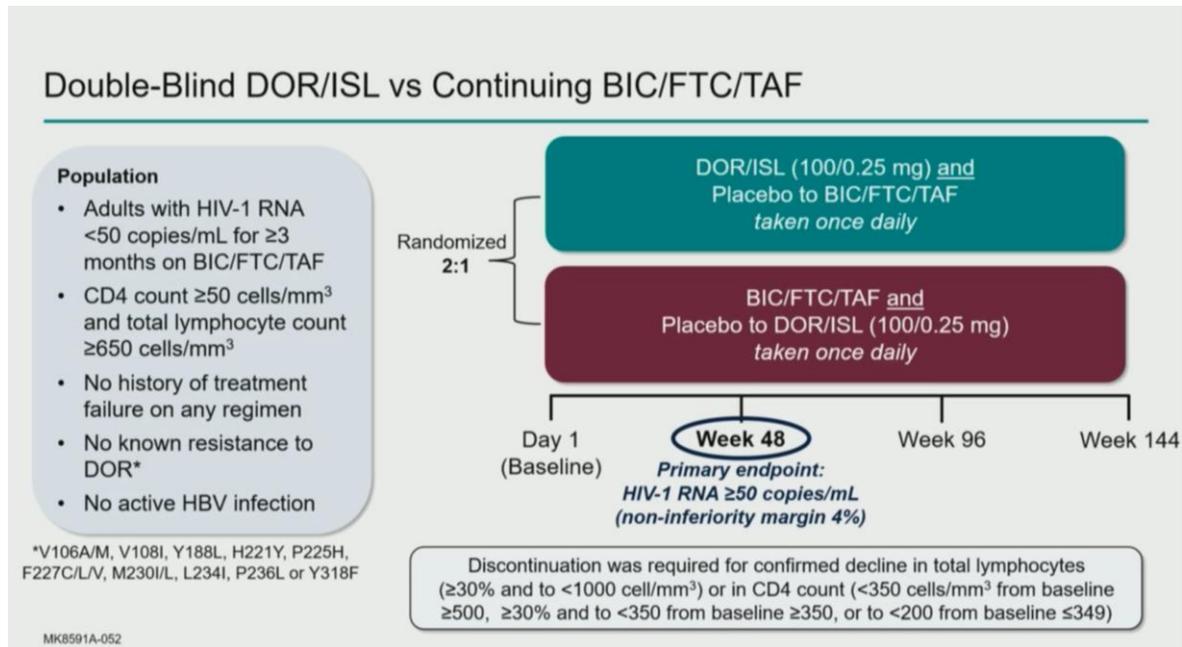
Las conclusiones de este estudio indican que el régimen LA de CAB y RPV demostró alta eficacia y no inferioridad a la TAR oral a las 96 semanas en un entorno de salud pública con monitorización de CV espaciada y sin pruebas de resistencia basales en tiempo real. El VF y la resistencia adquirida fueron poco comunes, sugiriendo que esta estrategia podría considerarse para programas de tratamiento en África subsahariana.

Se presentaron dos estudios de Fase III que evalúan en adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos, el cambio a una dosis única diaria (QD) de la combinación de **doravirina (DOR)**, un NNRTI, e **islatravir (ISL)**, un fármaco en investigación, inhibidor de la traslocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido. Estos estudios, denominados MK-8591A-0522 y MK-8591A-0513, investigan el cambio desde diferentes regímenes antirretrovirales previos:

## 2. [Switch to DOR/ISL \(100/0.25 mg\) QD From BIC/FTC/TAF: A Blinded Phase III Study in Adults With HIV-1](#)

Presenting Author: Amy E. Colson, Research Director, Community Resource Initiative, Boston, MA, USA

El primer estudio, MK-8591A-052, fue un ensayo doble ciego que evaluó la eficacia y seguridad del cambio de bicitegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (**BIC/FTC/TAF**, conocido como Biktarvy) a una combinación de dosis fija de doravirina (**DOR**) e islatravir (**ISL**) en dosis de 100/0.25 mg una vez al día (QD) en adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos.



Quinientos trece participantes con supresión virológica durante ≥3 meses con BIC/FTC/TAF y sin antecedentes de fallo virológico o resistencia conocida a DOR fueron aleatorizados (2:1) para cambiar a DOR/ISL o continuar con BIC/FTC/TAF. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de participantes con ARN del VIH-1 ≥50 copias/mL en la semana 48 (margen de no inferioridad del 4%).

A la semana 48, el ARN del VIH-1 fue ≥50 copias/mL en **5 (1.5%)** participantes en el grupo de DOR/ISL y en **1 (0.6%)** en el grupo de BIC/FTC/TAF (diferencia 0.9%, IC del 95%: -1.9, 2.9; límite superior del IC <4%), demostrando la no inferioridad de DOR/ISL a BIC/FTC/TAF. Los porcentajes de participantes con ARN del VIH-1 <50 c/mL fueron del **91.5%** en el grupo de DOR/ISL y del **94.2%** en el grupo de BIC/FTC/TAF.

La tolerabilidad y las tasas de eventos adversos fueron similares entre los grupos, y no se observaron diferencias significativas en los recuentos de células T CD4 o linfocitos totales. Dos participantes en el grupo de DOR/ISL (0.6%) y uno en el grupo de BIC/FTC/TAF (0.6%) interrumpieron el tratamiento debido a disminuciones en estos recuentos.

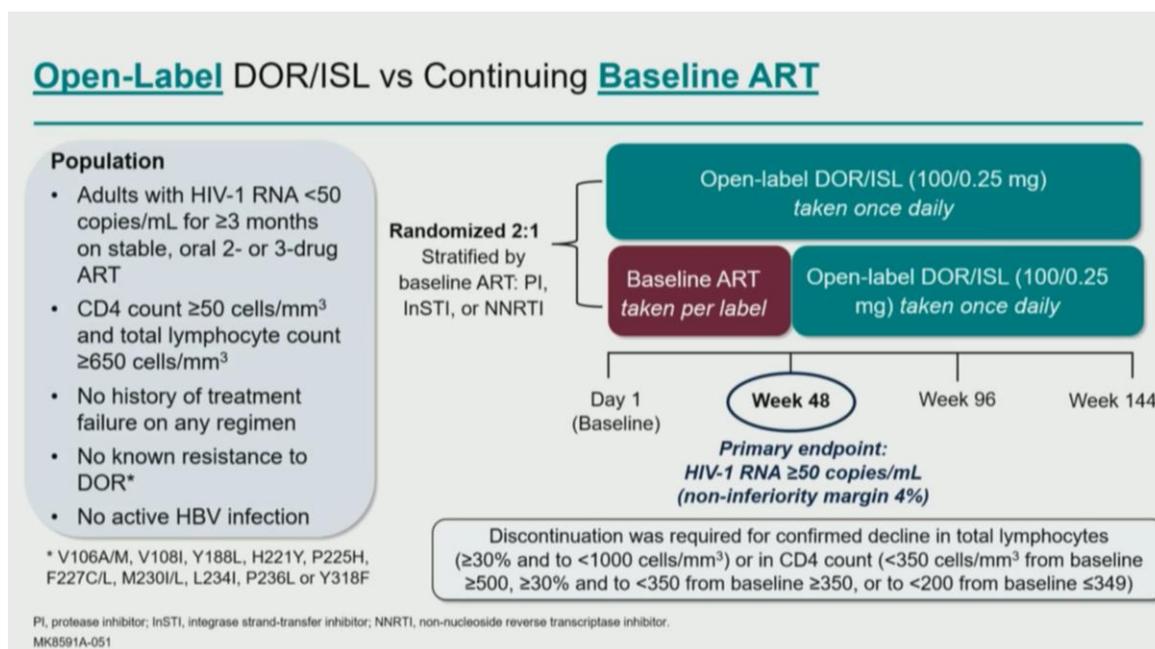
Las conclusiones de este estudio indican que el cambio a DOR/ISL (100/0.25 mg) mantuvo la supresión viral y fue no inferior a BIC/FTC/TAF a la semana 48, con un perfil de seguridad similar y sin efectos adversos en los linfocitos.

## 2.1 [Switch to DOR/ISL \(100/0.25 mg\) QD From Oral ART: An Open-Label Phase III Study in Adults With HIV-1](#)

Presenting Author: Chloe Orkin, Professor of Infection and Inequities, Queen Mary University of London, London, UK

El segundo estudio, MK-8591A-051, fue un ensayo de fase III abierto que evaluó la eficacia y seguridad del cambio desde diversos regímenes de TAR oral de 2 o 3 fármacos a DOR/ISL (100/0.25 mg QD) en adultos con VIH-1 virológicamente suprimidos.

Los resultados a la semana 48 también mostraron la no inferioridad de DOR/ISL frente a la continuación de la TAR basal. Un 1.4% de los participantes en el grupo de DOR/ISL y un 4.9% en el grupo de TAR basal tuvieron ARN del VIH-1  $\geq 50$  c/mL, demostrando no inferioridad. Dos participantes que interrumpieron DOR/ISL por viremia tenían mutaciones de resistencia preexistentes. Los eventos adversos relacionados con el fármaco fueron más comunes con DOR/ISL (12.0%) que con la TAR basal (4.9%), siendo la diarrea el más frecuente en el grupo de DOR/ISL (3.3%). Sin embargo, ningún evento adverso grave relacionado con el fármaco llevó a la interrupción en el grupo de DOR/ISL. Los cambios en los recuentos de células T CD4 y linfocitos totales fueron similares entre los grupos, y ningún participante interrumpió el tratamiento debido a disminuciones en estos recuentos.



La conclusión fue que el cambio a DOR/ISL mantuvo la supresión viral y fue no inferior a la continuación de la TAR basal a la semana 48, con un perfil de seguridad similar y sin efectos adversos en los linfocitos.

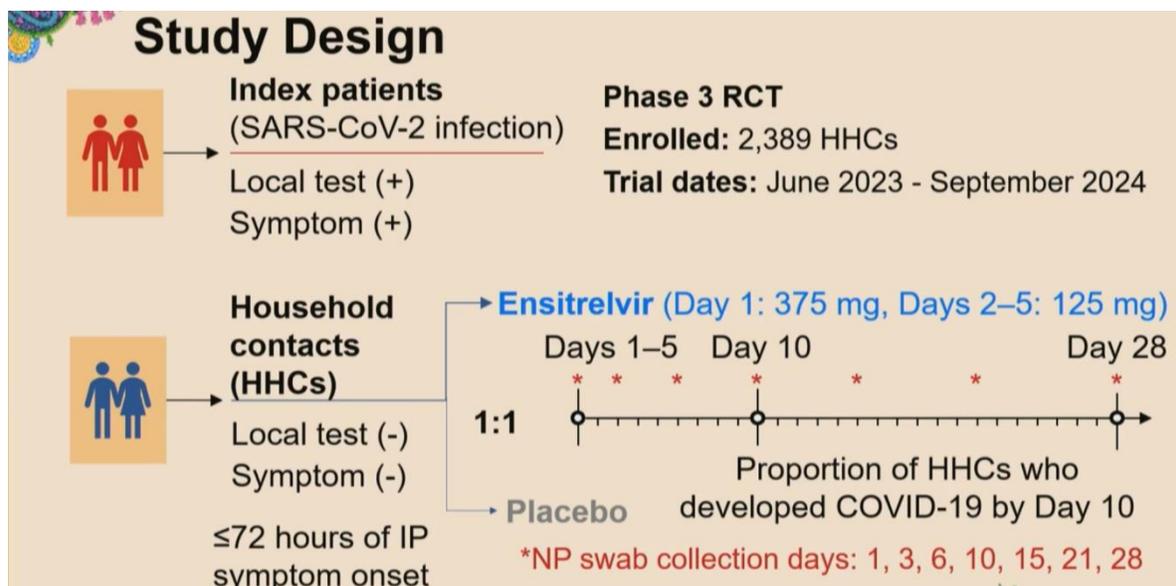
Es importante destacar que la aparición de eventos adversos relacionados con los linfocitos (disminución del recuento total), observada con dosis más altas de ISL en estudios anteriores (0.75 mg), no fue un problema significativo con la dosis de 0.25 mg en estos estudios.

### [3. Ensitrelvir to Prevent COVID-19 in Households: SCORPIO-PEP Phase III Placebo-Controlled Trial Results](#)

Presenting Author: Frederick G. Hayden, University of Virginia, Charlottesville, VA, USA

El ensayo SCORPIO-PEP evaluó la eficacia de ensitrelvir, un inhibidor oral de la proteasa tipo 3C del SARS-CoV-2, como profilaxis post-exposición (PEP) en contactos domiciliarios (HHC) de pacientes índice (IP) con COVID-19.

HHC con pruebas negativas de antígeno o RT-PCR para SARS-CoV-2 fueron aleatorizados (1:1) para recibir ensitrelvir (Día 1: 375mg, Días 2-5: 125mg) o placebo dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas en el IP. El criterio de valoración primario fue la proporción de HHC que desarrollaron COVID-19 (RT-PCR positiva y  $\geq 1$  de 14 síntomas especificados con una duración  $\geq 48$  horas) al Día 10 en la población mITT (solo HHC con RT-PCR negativa confirmada por laboratorio central al inicio).



Entre junio de 2023 y agosto de 2024, se inscribieron 2389 HHC, de los cuales 2041 constituyeron la población mITT (ensitrelvir n=1030 vs. placebo n=1011). Un porcentaje elevado (37%) presentaban factores de alto riesgo ( $\geq 1$  de los riesgos: diabetes, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, fumador, edad  $\geq 65$  años, enfermedad cardíaca) En la población mITT, la proporción general de HHC que desarrollaron COVID-19 confirmado fue significativamente menor en el grupo de ensitrelvir (**2.9%**) que en el grupo de placebo (**9.0%**), con una reducción del riesgo de COVID-19 del 67% (RR= **0.33**; IC del 95%: 0.22-0.49; p<0.001). En la población ITT (incluyendo a todos los HHC independientemente de los resultados basales de RT-PCR), se observó una eficacia similar de ensitrelvir con una Risk ratio de **0.43** (IC del 95%: 0.32-0.59; p<0.001).

Las proporciones de HHC que experimentaron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) o TEAEs graves fueron similares entre los grupos. No hubo hospitalizaciones ni muertes relacionadas con COVID-19.

Las conclusiones de este estudio indican que la administración de ensitrelvir a HHC dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas del IP fue efectiva y generalmente bien tolerada para la PEP contra la COVID-19, incluso en aquellos con factores de alto riesgo.

#### **4. *Frailty Is Associated With Higher MACE Incidence but Does Not Appear to Modify Pitavastatin Effects***

Presenting Author: Kristine M. Erlandson, Professor, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, CO, USA

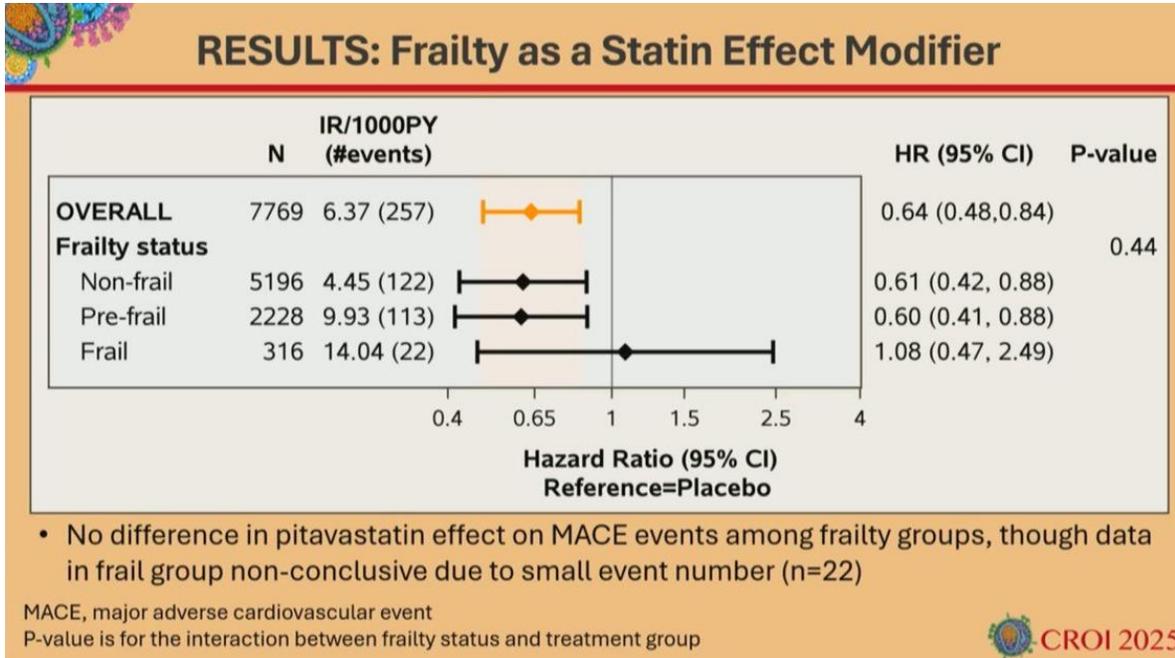
El estudio REPRIEVE, un ensayo prospectivo que comparaba el uso de pitavastatina frente a placebo para la prevención eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en personas con VIH (PWH), demostró una reducción del 36% de MACE con pitavastatina.

En el CROI se presentó un análisis post-hoc del ensayo REPRIEVE que examinaba la asociación entre fragilidad y la incidencia de MACE en PWH sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) conocida, y si el efecto preventivo de la pitavastatina sobre los MACE variaba según el nivel de fragilidad.

La fragilidad se midió utilizando un índice de fragilidad (FI) de 32 ítems, clasificando a los participantes como no frágiles (FI <0.1), pre-frágiles (FI 0.1-0.2) y frágiles (FI >0.2-1). De los 7769 participantes del REPRIEVE, se dispuso de datos suficientes para calcular el FI en 7740. La mediana de edad fue de 50 años, el 31% eran mujeres y el 65% no eran de raza blanca.

Durante una mediana de seguimiento de 5.6 años, la tasa de incidencia de MACE por 1000 persona-años (PY) fue de **4.45** en no frágiles, **9.93** en pre-frágiles y **14.04** en participantes frágiles. En comparación con los no frágiles, el hazard ratio (HR) ajustado para MACE fue de **1.76** en pre-frágiles y **2.14** en frágiles (p<0.001).

No se encontró evidencia de que el efecto de la pitavastatina difiriera significativamente según el estado de fragilidad (p=0.44), aunque se señaló incertidumbre en la categoría de frágiles debido al pequeño número de participantes. El análisis con el FI como variable continua sugirió un efecto consistente de la pitavastatina en todo el espectro de fragilidad.



Las conclusiones de este análisis indican que la fragilidad se asocia con una incidencia marcadamente mayor de MACE en PWH, pero no parece modificar los efectos protectores de la pitavastatina observados en el análisis primario del REPRIEVE.

### 5. [Letermovir for CMV Suppression Improves Immunologic and Functional Aging Outcomes in Treated HIV.](#)

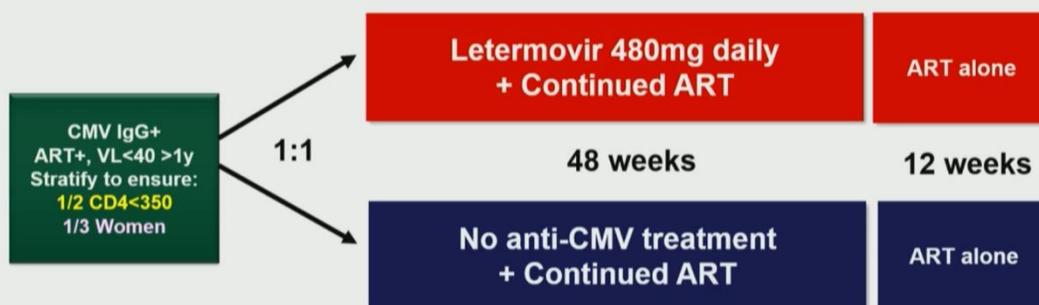
Presenting Author: Sara Gianella Weibel, Physician, University of California San Diego, La Jolla, CA, USA

Las personas con VIH (PWH) y citomegalovirus (CMV) enfrentan un mayor riesgo de fragilidad y eventos relacionados con el envejecimiento, aunque el papel causal del CMV sigue sin estar probado.

Este ensayo aleatorizado evaluó si 48 semanas de letermovir, un inhibidor de la terminasa del CMV, reducía los niveles plasmáticos del biomarcador soluble Tumour Necrosis Factor Receptor type 2 (sTNFR2) (objetivo principal) y otros resultados inmunológicos y funcionales relacionados con el envejecimiento en PWH seropositivos para CMV con TAR supresor, en comparación con TAR solo.

Este ensayo aleatorizado evaluó si 48 semanas de tratamiento con letermovir, un inhibidor de la terminasa del CMV, reducían los niveles plasmáticos del biomarcador soluble Receptor 2 del Factor de Necrosis Tumoral (sTNFR2) (objetivo principal) y otros resultados inmunológicos y funcionales relacionados con el envejecimiento en personas con VIH seropositivas para CMV bajo terapia antirretroviral (TAR) supresora, en comparación con TAR solo.

## A5383: Letermovir (CMV terminase inhibitor) to Reduce Immune Activation in Treated HIV (n=180)



A futility analysis was required after the first 40 participants reached week 8 (sTNFR2 primary endpoint)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04840199>

El ensayo se detuvo prematuramente tras un análisis de futilidad que mostró aumentos inesperados en sTNFR2 en la semana 8 en el brazo de letermovir (n=18) en comparación con el brazo de control (n=21). Sin embargo, desde la semana 8 hasta la 48, los niveles de sTNFR2 disminuyeron significativamente en el brazo de letermovir (P=0.001), con una reducción nominalmente mayor desde el inicio en comparación con el brazo de control a la semana 48 (diferencia: -9%, P=0.20).

En el brazo de letermovir, la IL-6 también aumentó transitoriamente en la semana 8 (+27%, P=0.02) y luego disminuyó en la semana 48 (-28%, P=0.003). Los niveles de IL-6R e IL1b disminuyeron en mayor medida en el brazo de letermovir durante todo el período de tratamiento (diferencia: -10%, P<0.001 y -29%, P=0.005, respectivamente).

A la semana 48, el brazo de letermovir mostró mayores disminuciones en los títulos de IgG específica para CMV (-28%, P<0.001) y en los recuentos de CD8 (-119 células/mm<sup>3</sup>, P=0.024). Mostró además mayores aumentos en la proporción CD4/CD8 (+14%, P=0.008), especialmente en las mujeres (+88%). El tiempo necesario para levantarse 5 veces de una silla mejoró en una media de -1.7 segundos (-15%) en el brazo de letermovir a la semana 48 (P=0.002), y en mayor medida que en el brazo de control (P=0.02). Esta mejora se asoció con reducciones en IL1b ( $\rho=0.45$ , P=0.023) e IL6R ( $\rho=0.44$ , P=0.026), y aumentos en la proporción CD4/CD8 ( $\rho=-0.67$ , P<0.001).

Las conclusiones sugieren que la supresión del CMV asintomático con letermovir puede mejorar resultados relacionados con el envejecimiento en PWH con CMV y en TAR, aunque se necesitan estudios más amplios para establecer la significación clínica de estos hallazgos. Ésta podría ser la intervención inmunológica más prometedora para PWH en TAR en los últimos 20 años.

Este conjunto de presentaciones del CROI 2025 destaca importantes avances en diversas áreas de la medicina infecciosa, incluyendo la validación de estrategias de tratamiento de acción prolongada para el VIH en entornos con recursos limitados y características muy específicas, una mejor

comprensión del impacto de la fragilidad en el riesgo cardiovascular en PWH, el potencial de la supresión del CMV para mejorar los resultados relacionados con el envejecimiento, la eficacia de un antiviral oral como profilaxis post-exposición para COVID-19, y la viabilidad de una nueva combinación oral de dos fármacos antirretrovirales para el mantenimiento de la supresión viral en el VIH.

Comentado por: Marta Fernández