

The background of the cover is black, featuring several thin, flowing orange lines that curve across the page from the top left towards the bottom right, creating a sense of movement and depth.

Pipeline Report » 2021

La Terapia Antirretroviral
en Desarrollo

TAG

Treatment Action Group

La Terapia Antirretroviral en Desarrollo

Por Richard Jefferys

Durante el pasado año, dos nuevos antirretrovirales (ARV) obtuvieron la aprobación de comercialización de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), (véase la tabla 1).

El 21 de enero de 2021, la FDA dio luz verde a la primera combinación inyectable de administración mensual de antirretrovirales de acción prolongada, Cabenuva, que contiene el inhibidor de la integrasa cabotegravir y el inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTI, por sus siglas en inglés) rilpivirina. La aprobación llega casi dos años después de que el fabricante principal, ViiV Healthcare, presentara su solicitud a la FDA. Aparentemente, el largo retraso se debió a problemas de fabricación no específicos.

La aprobación de la FDA se basa en los datos de 48 semanas de los ensayos [ATLAS](#) y [FLAIR](#) (véanse los enlaces a los resultados publicados en el *New England Journal of Medicine*), que demostraron la seguridad y la no inferioridad respecto a regímenes antirretrovirales orales en el mantenimiento de la carga viral por debajo de 50 copias/mL. Los resultados del ensayo FLAIR tras 96 semanas, [publicados en The Lancet](#), muestran que la no inferioridad se mantuvo, con solo nueve participantes (3%) en cada grupo con cargas virales superiores a 50 copias/mL. Los acontecimientos adversos que condujeron a retirarse del estudio fueron poco frecuentes, pero numéricamente mayores en el grupo de Cabenuva (14 participantes frente a cuatro en el grupo de la terapia antirretroviral oral). Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron reacciones en la zona de la inyección (las inyecciones se administran intramuscularmente en los glúteos).

ATLAS-2M, un ensayo en curso, está evaluando si Cabenuva puede administrarse cada dos meses. Los resultados tras 48 semanas se [publicaron en la revista The Lancet](#) en diciembre de 2020 e indican que no hay inferioridad con respecto a la dosis mensual, pero sí tasas ligeramente superiores de fracaso virológico, con ocho casos confirmados en el grupo bimestral frente a dos en el grupo mensual (definidos como dos mediciones secuenciales de la carga viral mayores o iguales a 200 copias/mL). La mayoría de estos individuos (63%) resultaron tener evidencia en el momento basal de que el VIH contenía mutaciones de resistencia a los NNRTI que reducen la susceptibilidad a la rilpivirina.

El 24 de febrero de 2021, ViiV Healthcare presentó una solicitud de nuevo uso para fármaco ante la FDA en la que pedía una modificación de la etiqueta de Cabenuva para incluir “la administración cada dos meses en adultos virológicamente suprimidos con un régimen estable, sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin resistencia conocida o sospechada a cabotegravir o rilpivirina”. En el momento de redactar este informe, la decisión de la FDA está pendiente.

ViiV Healthcare ha [presentado los datos preliminares](#) de su estudio de implementación CUSTOMIZE en los Estados Unidos, que está evaluando la viabilidad de la administración de Cabenuva en diversos entornos sanitarios y generando recomendaciones sobre

las mejores prácticas (un estudio de implementación similar está en curso en Europa). Mediante entrevistas, se solicitó la opinión de 24 proveedores de atención sanitaria y 105 personas que viven con el VIH y que reciben Cabenuva.

La mayoría (>90%) de los receptores de Cabenuva consideraron que, en el momento basal y transcurridos cuatro meses, el régimen era “apropiado y aceptable”. Entre las preocupaciones citadas en relación con los regímenes orales, se encontraban el deseo de ocultarlo a los demás (33%) y las dificultades con el cumplimiento diario (22%). El deseo de contar con una “opción de tratamiento más cómoda” impulsó el cambio a Cabenuva en el 83% de los casos. La mayoría de las dosis (95%) se administraron en la fecha prevista o dentro de los siete días siguientes.

El [comunicado de prensa de ViiV Healthcare](#) sobre el análisis provisional de CUSTOMIZE enumera una serie de recomendaciones formuladas por proveedores de atención sanitaria, entre las que se incluyen sugerencias para gestionar el flujo de visitas a las clínicas, facilitar el acceso a los lugares de administración y formar al personal encargado de poner las inyecciones.

La NASTAD (Alianza Nacional de Directores Estatales y Territoriales para el SIDA) y la Asociación de Medicina del VIH han publicado una excelente [hoja informativa](#) sobre Cabenuva, en la que se exponen consideraciones prácticas, como el periodo inicial de 30 días de administración oral para evaluar la tolerabilidad de cabotegravir más rilpivirina (la FDA también ha aprobado una forma oral de cabotegravir, de nombre comercial Vocabria, para este fin específico). El documento señala que, dado que Cabenuva se administra en la clínica, es probable que las aseguradoras lo cubran como prestación médica y no como prestación farmacéutica, lo que afectará a la facturación y a los costes que deberá sufragar cada paciente. Las implicaciones se entenderán mejor a medida que Cabenuva se vaya extendiendo.

Se está considerando a los individuos con dificultades para adherirse a los antirretrovirales como los candidatos más probables para beneficiarse de Cabenuva y esta posibilidad está siendo evaluada formalmente en un estudio en curso del [Grupo de Ensayos Clínicos del Sida \(ACTG\)](#), por sus siglas en inglés).

El segundo antirretroviral novedoso que ha sido aprobado por la FDA es el fostemsavir (nombre comercial Rukobia), un fármaco oral que inhibe la fijación del VIH al receptor CD4 de las células T. Fabricado también por ViiV Healthcare, el fostemsavir ofrece una nueva opción para las personas con un amplio historial de tratamientos que tienen dificultades para elaborar un régimen antirretroviral viable. La indicación de la etiqueta de la FDA es para “el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos con amplia experiencia en el uso de tratamientos antirretrovirales y con infección por el VIH-1 multirresistente que fracasa en su régimen antirretroviral actual debido a la resistencia, la intolerancia o consideraciones de seguridad”.

La aprobación se basa en los resultados de 48 semanas del [estudio BRIGHT](#), que demostró la supresión de la carga viral y el aumento del recuento de células CD4 en una proporción significativa de personas con experiencia en el uso de tratamiento antirretroviral del VIH multirresistente.

El estudio incluyó dos cohortes, la primera de las cuales incluía a personas con al menos otra opción de fármaco antirretroviral aprobado para añadir a su régimen fallido y la segunda incluía a personas sin opciones restantes. Tras 48 semanas de seguimiento en combinación con una terapia de fondo optimizada, el 54% de la primera cohorte y el 38% de la segunda mantuvieron cargas virales inferiores a 40 copias/mL. El aumento medio de los recuentos de células T CD4+ fue de 139 células y 64 células, respectivamente. Tras 96 semanas de seguimiento, la proporción de participantes con cargas virales suprimidas fue similar y el aumento medio de los recuentos de células T CD4+ respecto al inicio fue de 205 células y 119 células. Doce de las 272 personas de la primera cohorte y 17 de las 99 de la segunda murieron (el recuento medio de CD4 al inicio fue de 11 células), lo que pone de relieve la importancia de seguir desarrollando nuevos antirretrovirales para las personas con VIH multirresistente.

Los antirretrovirales experimentales más destacados que se encuentran en fases avanzadas de desarrollo son el islatravir, un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTTI, por sus siglas en inglés), y el lenacapavir, un inhibidor de la cápside del VIH. Sus respectivos fabricantes, los gigantes farmacéuticos Merck y Gilead Sciences, han anunciado recientemente un acuerdo para desarrollar y comercializar conjuntamente combinaciones de acción prolongada de ambos fármacos. Está previsto que los primeros ensayos clínicos de una combinación oral comiencen a finales de 2021.

Como se indicó en el informe del año pasado, el islatravir es un fármaco oral muy potente que se está evaluando en múltiples ensayos de eficacia de fase III como parte de una combinación de dos fármacos con el NNRTI doravirina. En la conferencia virtual de Glasgow 2020, se presentaron los resultados ampliados del ensayo de fase IIb, en el que el 90% de los receptores de la dosis de 0,75 mg (que ha sido seleccionada para los ensayos de eficacia) mantuvieron la carga viral por debajo de 50 copias/mL tras 96 semanas de seguimiento. Se notificaron menos acontecimientos adversos entre los receptores de islatravir en comparación con el grupo de Delstrigo (7,8% frente al 22,6%), siendo los más comunes el dolor de cabeza, la deficiencia de vitamina D, las náuseas, el dolor articular y la diarrea. En un análisis presentado en la CROI 2021, la investigación señaló que los picos de carga viral durante el ensayo fueron poco frecuentes y no se asociaron con el desarrollo de resistencia al fármaco.

Merck también está explorando una dosis semanal de islatravir en combinación con un NNRTI experimental, MK-8507. Los resultados presentados en Glasgow 2020 indican que el MK-8507 se tolera bien, con una fuerte actividad antirretroviral y un perfil farmacocinético (PK) favorable para la dosificación semanal. En los Estados Unidos, Francia y Suiza se está llevando a cabo un ensayo de fase IIb de rango de dosis de la combinación de islatravir y MK-8507 semanal comparado con Biktarvy.

En un ensayo en curso con personas VIH negativos, se sigue investigando el islatravir como posible profilaxis previa a la exposición (PrEP, por sus siglas en inglés), con una dosis oral mensual que se considera viable. La investigación también está estudiando la posibilidad de una dosis anual de PrEP mediante un implante subcutáneo.

El lenacapavir es el primer fármaco que se centra en la proteína de la cápside del VIH, la cual encierra el material genético del virus y es clave en múltiples etapas del ciclo vital del virus. El lenacapavir, disponible en una formulación oral de dosificación semanal y en una inyección subcutánea que puede administrarse cada seis meses, mantiene su actividad contra el VIH resistente a los antirretrovirales disponibles.

Los primeros resultados del ensayo CAPELLA de lenacapavir en personas con VIH multirresistente se presentaron en la CROI 2021. Entre 72 participantes con amplia experiencia en el uso de tratamientos antirretrovirales (exposición previa a 11 antirretrovirales de media), la adición de lenacapavir a un régimen de fondo optimizado se asoció con descensos significativos de la carga viral. De los 26 participantes a los que se les hizo un seguimiento hasta febrero de 2021 (26 semanas después de la entrada en el estudio), 19 (73%) tenían una carga viral inferior a 50 copias/mL y el aumento medio del recuento de células T CD4+ en este punto de control fue de 72 células.

En el estudio, el lenacapavir se administró por vía oral durante 14 días, seguido de una administración subcutánea cada seis meses. El fármaco se toleraba bien, siendo las reacciones en la zona de la inyección el efecto adverso más frecuente. El seguimiento está en curso y se esperan resultados adicionales a finales de este año. Estos resultados, combinados con la aprobación de fostemsavir, representan un avance positivo para la población de personas con VIH multirresistente que hasta ahora estaba desatendida. El 28 de junio de 2021, Gilead anunció la solicitud de nuevo uso del lenacapavir ante la FDA como tratamiento para personas con VIH cuyas opciones terapéuticas son limitadas.

Un grupo diverso de candidatos se encuentra en las primeras fases de desarrollo (véase la tabla 2), y algunos se están desarrollando específicamente para los mercados no occidentales. Merck cuenta con una serie de antirretrovirales en fase de ensayo, de los que aún no se han hecho públicos todos los mecanismos de acción. Aunque el futuro de cada fármaco no está claro y probablemente dependa de los datos que vayan surgiendo, el destino del MK-8507 ofrece un ejemplo de cómo un compuesto con un potencial incierto puede revivir para cubrir otra necesidad. El ensayo de fase I del MK-8507 se completó en 2015 con poca fanfarria, pero el potencial del fármaco para asociarse con el islatravir en un régimen de dosis semanal ha llevado a la presentación pública de los resultados y al lanzamiento de un ensayo de fase IIb (como se citaba anteriormente).

Tabla 1. Aprobaciones en E.E.U.U. desde Julio de 2020

Producto	Clase/Tipo	Compañía/Empresa	Fecha aprobación de la FDA	Precio de lanzamiento en E.E.U.U. (Costo de Adquisición al por Mayor anual - WAC, por sus siglas en inglés)
Cabotegravir/rilpivirina formulación inyectable de acción prolongada (Cabenuva)	INSTI/NNRTI	ViiV/Janssen	21 de enero, 2021	\$47,520 (dosis de carga iniciales: \$5.940)
<ul style="list-style-type: none"> La aprobación basada en los datos de 48 semanas de dos ensayos aleatorios de fase III de no inferioridad que comparan Cabenuva con regímenes antirretrovirales orales: ATLAS y FLAIR (véanse los enlaces a los resultados publicados en el <i>New England Journal of Medicine</i>). Indicación en la <u>etiqueta de la FDA</u>: “un régimen completo para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos para sustituir el régimen antirretroviral actual en aquellos que están virológicamente suprimidos (ARN del VIH-1 inferior a 50 copias/mL) con un régimen antirretroviral estable sin antecedentes de fracaso del tratamiento y sin resistencia conocida o sospechada a cabotegravir o rilpivirina”. Las Directrices para el Uso de Agentes Antirretrovirales en Adultos y Adolescentes que Viven con VIH del Departamento de Salud y Servicios Humanos de E.E.U.U. (U.S. HHS, por sus siglas en inglés) recomiendan que Cabenuva “puede utilizarse como estrategia de optimización para personas con VIH que estén actualmente en tratamiento antirretroviral (TAR) oral con supresión viral documentada durante al menos 3 meses”, con ciertas excepciones. El ensayo internacional de fase III ATLAS-2M, que compara formulaciones de acción prolongada de cabotegravir más rilpivirina administradas cada ocho o cuatro semanas, ha completado el reclutamiento y se encuentra en la fase de seguimiento, con una fecha de finalización estimada para el 11 de marzo de 2022. Los resultados después de 48 semanas se publicaron en <i>The Lancet</i> el 9 de diciembre de 2020. El ACTG está llevando a cabo el ensayo LATITUDE para personas que tienen dificultades para cumplir con el TAR oral diario. Un ensayo de fase I en curso está investigando la PK de cabotegravir/rilpivirina de acción prolongada administrados de forma concomitante como dos inyecciones intramusculares (IM) separadas en los músculos del vasto lateral (muslo). En los ensayos de fase III, la administración se realizó mediante inyecciones IM en los músculos de los glúteos. 				
Cabotegravir, comprimidos (Vocabria)	INSTI	ViiV	21 de enero, 2021	Suministrado por necesidad a pacientes de Cabenuva sin coste adicional
<ul style="list-style-type: none"> La etiqueta de la FDA indica: 1) iniciar la pauta con administración oral para evaluar la tolerabilidad de cabotegravir antes de la administración de inyectables de liberación prolongada de Cabenuva, 2) administración oral para pacientes que no van a recibir la dosis inyectable prevista con Cabenuva. Dosis: Un comprimido por vía oral una vez al día durante aproximadamente un mes en combinación con un comprimido de Edurant (rilpivirina) 25mg por vía oral una vez al día con una comida. 				
Fostemsavir (Rukobia)	Inhibidor del acoplamiento al receptor CD4	ViiV	2 de julio, 2020	\$91,800
<ul style="list-style-type: none"> La aprobación se basó en los datos de 48 semanas del ensayo de fase III BRIGHTE, que evaluó el fostemsavir en personas con infección por VIH multirresistente. Los resultados están publicados en el <i>New England Journal of Medicine</i>. La <u>etiqueta de la FDA</u> indica: “para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos con amplia experiencia en el uso de tratamientos y con infección por el VIH-1 multirresistente que fracasan en su régimen antirretroviral actual debido a resistencia, intolerancia o consideraciones de seguridad”. Las Directrices para el Uso de Agentes Antirretrovirales en Adultos y Adolescentes que Viven con VIH del Departamento de Salud y Servicios Humanos de E.E.U.U. (U.S. HHS, por sus siglas en inglés) aún no han abordado la aprobación de fostemsavir (está pendiente una actualización de las directrices). Datos de seguimiento de 96 semanas de BRIGHTE publicados en <i>The Lancet</i> demuestran que los resultados virológicos e inmunológicos siguen siendo favorables. La Fundación PENTA patrocina una evaluación de la seguridad, la PK y la actividad antiviral en niños y adolescentes de 6 a 17 años con VIH multirresistente. En un ensayo de Fase I se está probando una formulación de liberación prolongada de dosis baja. 				

Tabla 2: Productos ARV en desarrollo

Producto	Clase/Tipo	Compañía	Fase de Desarrollo
Islatravir	NRTTI	Merck	Fase III
<ul style="list-style-type: none"> Una nueva categoría de antirretrovirales: inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa de nucleósido. Resultados de seguridad, PK y actividad antirretroviral de fase Ib publicados en <i>The Lancet HIV</i> el 3 de enero de 2020. Resultados del ensayo de fase IIb presentados en la IAS 2019 (ver resúmenes LBPED46 y WEAB0402LB). Seguimiento ampliado presentado en Glasgow 2020. Actualmente se está evaluando en una formulación de dosis fija una vez al día con doravirina: ensayos de fase III en curso para personas con VIH sin tratamiento, con supresión virológica y con amplia experiencia en el uso de tratamientos. Ensayo de fase II en curso en niños y adolescentes menores de 18 años. Estudio de seguimiento abierto previsto para participantes en los ensayos de la formulación de dosis fija una vez al día con doravirina. Se está llevando a cabo un ensayo de fase IIb con una dosis semanal en combinación con el NNRTI MK-8507. Merck ha anunciado una colaboración con Gilead para estudiar el islatravir en una combinación de dos fármacos de acción prolongada con lenacapavir. Se está realizando un ensayo de fase I de dosis única en personas con insuficiencia hepática moderada. Se está investigando el efecto sobre la PK de la metadona en un ensayo de fase I. 			
Lenacapavir (anteriormente GS-6207)	Inhibidor de la cápsida	Gilead	Fase II/III
<ul style="list-style-type: none"> En la CROI 2019, se presentaron los resultados de un ensayo de fase I que evalúa la seguridad y la PK de una única inyección subcutánea de GS-6207 en participantes VIH negativos. Los resultados mostraban un perfil de efectos secundarios favorable y datos de PK que apoyaban un intervalo de dosificación de al menos tres meses. En la CROI 2020, se presentaron los resultados de un ensayo en curso de fase Ib en personas con VIH. La administración subcutánea de dosis únicas que van de 20 a 750 mg disminuyó la carga viral del VIH de hasta 2,2 log copias/mL durante 10 días, sin eventos adversos graves. Un estudio publicado en <i>Antimicrobial Agents and Chemotherapy</i> ha informado de que la actividad del lenacapavir no se ve afectada por las mutaciones de resistencia a las principales clases de ARV existentes. Se está llevando a cabo un ensayo de fase II/III (CAPELLA) en el que se evalúa el lenacapavir en personas con amplia experiencia en el uso de tratamientos del VIH y resistencia a múltiples fármacos. Se administra una dosis inicial de lenacapavir oral durante los primeros 14 días, seguida de una dosis subcutánea cada seis meses. Los resultados provisionales se presentaron en la CROI 2021. En noviembre de 2019, se inició un ensayo de fase II (CALIBRATE) de lenacapavir en combinación con antirretrovirales aprobados en personas con VIH sin tratamiento antirretroviral. Al igual que en CAPELLA, se administrará una dosis inicial de lenacapavir oral durante los primeros 14 días, seguida de una dosis subcutánea cada 26 semanas. Un ensayo de fase I iniciado en marzo de 2021 investiga la combinación de lenacapavir con dos anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada (GS-5423 y GS-2872, antes conocidos como 3BNC117-LS y 10-1074-LS). Gilead ha anunciado una colaboración con Merck para estudiar el lenacapavir en una combinación de dos fármacos de acción prolongada con islatravir. 			
ACC007 (KM-023)	NNRTI	Jiangsu Aidea Pharmaceutical Co., Ltd.	Fase III
<ul style="list-style-type: none"> La información disponible es limitada, pero se ha descrito que tiene una PK y una tolerabilidad favorables en un estudio de fase I. Se ha completado en China un ensayo aleatorio de fase III para evaluar la eficacia del ACC007 en comparación con el efavirenz (ambos en combinación con lamivudina y tenofovir). Los resultados publicados en los medios de comunicación chinos indican la no inferioridad con respecto al régimen de control, con pruebas de una tolerabilidad superior. La empresa ha solicitado la aprobación en China. 			
Azvodina	NRTI	HeNan Sincere Biotech Co., Ltd	Fase III
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa activo contra múltiples virus, como el VIH-1, el VIH-2, la hepatitis B y C y los enterovirus. La azvodina ha superado las pruebas de fase I y II para el VIH en China, y está en curso un ensayo de eficacia de fase III con vistas a solicitar la aprobación para el mercado chino. 			

Producto	Clase/Tipo	Compañía	Fase de Desarrollo
Albuvirtide (Aikening)	Inhibidor de la fusión	Frontier	Fase II/III
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aprobado en China en junio de 2018 en base a los datos de 48 semanas del estudio de fase III TALENT, que demostró la superioridad de albuvirtida más lopinavir potenciado con ritonavir sobre lopinavir/ritonavir más dos NRTIs como tratamiento de segunda línea. ■ Un ensayo en los Estados Unidos está evaluando la albuvirtida en combinación con el anticuerpo ampliamente neutralizante 3BNC117 como terapia de mantenimiento de acción prolongada para personas con carga viral suprimida. ■ La combinación de albuvirtida y 3BNC117 también se está investigando en personas con VIH multirresistente en un <u>ensayo de fase II</u> iniciado en septiembre de 2020. ■ Los efectos de la albuvirtida y el 3BNC117 sobre el reservorio del VIH y el rebote de la carga viral tras una interrupción del tratamiento antirretroviral se evaluarán en un <u>ensayo de fase II</u> iniciado recientemente. 			
PRO 140 (Ieronlimab)	Antagonista de CCR5	CytoDyn	Fase II/III
<ul style="list-style-type: none"> ■ La FDA rechazó una solicitud de licencia de productos biológicos del fabricante en julio de 2020, alegando la falta de información necesaria para su revisión. La empresa afirma que tiene la intención de volver a presentarla, pero no está claro cuando. ■ Los resultados preliminares de la evaluación de fase II/III de CD03 con escalado de dosis de PRO 140 subcutáneo semanal como monoterapia de agente único en personas con supresión virológica se presentaron en un póster en la CROI 2019. Las tasas de fracaso virológico fueron altas en los grupos de dosis de 350 mg y 525 mg (65,9% y 33%, respectivamente), pero la supresión se mantuvo mejor en el grupo de dosis de 700 mg en curso (6 de 43 participantes experimentaron fracaso virológico, definido como dos cargas virales consecutivas ≥ 200 copias/mL). ■ Resultados de eficacia primaria del ensayo CD02 de fase IIb/III de PRO 140 en personas con experiencia en el uso de tratamiento, comunicados en ASM Microbe 2018. Está en marcha un <u>ensayo abierto de un solo grupo</u> para personas con VIH con experiencia en el uso de tratamiento. ■ Ensayo CD01 de fase IIb y estudio de extensión demostraron una eficacia moderada del tratamiento de mantenimiento con un solo agente PRO 140, <u>publicado online</u> en abril de 2018. 			
UB-421	Inhibidor del acoplamiento al receptor CD4	United Biomedical	Fase II/III
<ul style="list-style-type: none"> ■ Resultados de un pequeño ensayo de fase II, que evalúa UB-421 semanal o quincenal como terapia de mantenimiento de agente único durante una interrupción de la TAR de 8 o 16 semanas, publicados en el <i>New England Journal of Medicine</i> en abril de 2019. No se han documentado casos de fracaso virológico (definido como >400 copias/mL). ■ Ensayo de fase III más amplio de <u>terapia de mantenimiento con un solo agente</u> planificado para el cual todavía no se está reclutando. ■ Se ha planificado un <u>ensayo de fase III</u> en combinación con un régimen de fondo optimizado en participantes con experiencia en el uso de tratamiento para el cual todavía no se está reclutando ■ Está en curso un <u>ensayo de fase II</u> que explora los efectos en el reservorio del VIH. ■ Se está reclutando para un <u>ensayo de fase I</u> que evalúa la administración mediante inyección subcutánea. 			
MK-8507	NNRTI	Merck	Fase IIb
<ul style="list-style-type: none"> ■ Evaluado inicialmente en un <u>ensayo de fase I</u> en 2014/5. ■ En 2020, se informó de una PK, una actividad antirretroviral y un perfil de resistencia favorables. ■ Seleccionado para su evaluación en una combinación de una vez por semana con islatravir en un <u>ensayo en curso de fase IIb</u>. 			
GSK2838232	Inhibidores de la maduración	GlaxoSmithKline	Fase IIa
<ul style="list-style-type: none"> ■ Requiere combinación potenciada con cobicistat. ■ Resultados del ensayo de fase IIa de 10 días para identificar la dosis idónea en personas con VIH publicados en <i>Clinical Infectious Diseases</i> el 26 de noviembre de 2019. Se informa de que se tolera bien, con una reducción media de la carga viral de 1,7 log copias/mL en el grupo de dosis más alta (200 mg/día). ■ Resultados de seguridad, tolerabilidad y PK de un ensayo de fase I de escalado de dosis en participantes VIH-negativos publicados en junio de 2018. Resultados adicionales sobre PK y efectos de la alimentación publicados en junio de 2020. ■ Actualmente, no hay ensayos adicionales registrados en ClinicalTrials.gov. 			

Producto	Clase/Tipo	Compañía	Fase de Desarrollo
Cabotegravir (acción prolongada), VRC07-523LS	INSTI, anticuerpo altamente neutralizante	ViiV/Vaccine Research Center	Fase II
<ul style="list-style-type: none"> Ensayo de fase II patrocinado por el NIAID que investiga la combinación de cabotegravir LA con un anticuerpo ampliamente neutralizante LA VRC07-523LS desarrollado por el Centro de Investigación de Vacunas (VRC, por sus siglas en inglés) de los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés). Los participantes dejarán la terapia antirretroviral estándar y se someterán a un periodo de 46 semanas de administración intermitente de cabotegravir LA + VRC07-523LS antes de volver a tomar su régimen de terapia antirretroviral oral. 			
GSK3640254	Inhibidores de la maduración	ViiV/GlaxoSmithKline	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Se ha completado un conjunto de ensayos de fase I con participantes VIH-negativos, incluyendo estudios de interacción con dolutegravir, tenofovir alafenamida/emtricitabina y anticonceptivos orales (ver NCT03231943, NCT03575962, NCT03836729, NCT03816696 y NCT03984825). Se han publicado resultados que indican una seguridad y PK favorables, junto con datos que demuestran la ausencia de interacciones significativas con dolutegravir y tenofovir alafenamida/emtricitabina. No se han notificado acontecimientos adversos graves. Se ha completado un ensayo de prueba de concepto de fase II con participantes sin tratamiento que viven con el VIH, cuyos resultados se presentaron en la CROI 2021. Se observaron descensos máximos de la carga viral de aproximadamente 2 y 1,5 logs en los receptores de dosis diarias de 200 mg y 140 mg, respectivamente (seis participantes por grupo). Se observaron mutaciones de resistencia al fármaco en 4/6 participantes que recibieron la dosis de 200 mg durante 14 días, con evidencias de una reducción significativa de la susceptibilidad del VIH al fármaco en un caso, lo que hizo que el periodo de dosificación de la monoterapia se redujera a siete días en las otras cohortes. El efecto secundario más comúnmente notificado fue el dolor de cabeza, y no hubo interrupciones debidas a acontecimientos adversos. Actualmente, se está reclutando para un ensayo de fase IIb de GSK3640254 como parte de un régimen antirretroviral combinado, con un objetivo de reclutamiento de 240 participantes. 			
MK-8527	No disponible públicamente	Merck	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Se ha completado el ensayo de fase I que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la actividad antirretroviral en personas con VIH en Rumanía. Los resultados están publicados en clinicaltrials.gov y parecen indicar descensos de la carga viral de alrededor de 1 log sin eventos adversos graves. 			
MK-8558	No disponible públicamente	Merck	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Se ha completado un ensayo de fase I que evalúa la seguridad, la tolerabilidad, la PK y la actividad antirretroviral en personas con VIH en Alemania y Rumanía. Los resultados están publicados en clinicaltrials.gov y parecen indicar descensos de la carga viral de alrededor de 1 log en las dosis más altas, con tres acontecimientos adversos graves notificados y una elevada proporción de participantes que experimentaron acontecimientos adversos no graves. 			
HRF-4467	Inhibidores de la maduración	Hetero Labs Limited	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Ensayo de fase I en personas VIH-negativas que tiene lugar en la India. La información sobre la revisión reglamentaria está disponible online (véase la página 13). 			
Combinectina (GSK3732394)	Adnectinas y péptido inhibidor de la fusión	ViiV/GSK	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Se finalizó un primer ensayo de fase I en humanos debido a que la modelización PK/PD demostró que el perfil PK objetivo no era alcanzable. 			
CPT31	Nuevo inhibidor de la entrada del VIH en forma de péptido D	Navigen, Inc.	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Inhibidor de la entrada que ha mostrado actividad en el modelo de infección por el virus de la inmunodeficiencia simica (VIS) en macacos. Ensayo de fase I en curso a partir de diciembre de 2020. 			
Lipovirtide	No disponible públicamente	Shanxi Kangbao Biological Product Co., Ltd.	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Se está iniciando en China un ensayo de fase I en personas infectadas por el VIH sin tratamiento. 			
ABBV-382	No disponible públicamente	Abbvie	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> Anticuerpo en investigación con un mecanismo de acción no revelado que se está probando en un ensayo de fase I, administrado por inyección intravenosa o subcutánea. 			

Producto	Clase/Tipo	Compañía	Fase de Desarrollo
GS-5423, GS-2872	Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada	Gilead	Fase I
<ul style="list-style-type: none"> ■ Dos anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada (bNAbs, por sus siglas en inglés) con licencia de la Universidad Rockefeller por Gilead. Anteriormente conocidos como 10-1074-LS y 3BNC117-LS. ■ Se está llevando a cabo un ensayo de fase I en la Universidad Rockefeller. ■ Gilead está llevando a cabo un ensayo de fase I de estos bNAbs en combinación con lenacapavir (véase la tabla anterior). 			

ABREVIATURAS

ACTG: Grupo de Ensayos Clínicos del Sida (ACTG, por sus siglas en inglés)

ARV: antirretroviral

bNAb: Anticuerpos ampliamente neutralizantes de acción prolongada (bNAb, por sus siglas en inglés)

CROI: Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI, por sus siglas en inglés)

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés)

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés)

GSK: GlaxoSmithKline

IAS: Sociedad Internacional del Sida sobre la Ciencia del VIH (IAS, por sus siglas en inglés)

IM: intramuscular

INSTI: inhibidor de la transferencia de la cadena de la integrasa (INSTI, por sus siglas en inglés)

LA: acción prolongada (LA, por sus siglas en inglés)

NIAID: Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés)

NNRTI: inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (NNRTI, por sus siglas en inglés)

NRTI: inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTI, por sus siglas en inglés)

NRTTI: inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NRTTI, por sus siglas en inglés)

NtRTI: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (NtRTI, por sus siglas en inglés)

PD: farmacodinámica

PK: farmacocinética

TAR: terapia antirretroviral

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C