Safety and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies VRC07-523LS and PGT121 Administered Subcutaneously for Human Immunodeficiency Virus Prevention

Mahomed et al, J Infect Dis
Doi: 10.1093/infdis/jiac041

Isabel A. Pérez Hernández

- Unidad de Enfermedades Infecciosas
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga
Introducción

• 1,5 millones nuevas infecciones a nivel mundial 2020
• África: mujeres jóvenes especialmente vulnerables
• Estudios previos PrEP: resultados discordantes
  • Poca adherencia
  • Ac monoclonales en investigación como long-acting
    • CAPRISA 012 series (3 EECC):
      • VRC07-523LS
      • PGT121
      • CAP256V2LS
Objetivos y metodología

Objetivos
• CAPRISA 012A: identificar la dosis subcutánea semestral de VRC07-523LS y/o PGT121 para PrEP en mujeres africanas

Diseño
• Ensayo clínico Fase 1
• Doble ciego, controlado con placebo. Aumento de dosis.
• Durban, Sudáfrica
• **Endpoint primario:** Seguridad
  • Reactogenicidad
  • Eventos adversos
  • Semana 24
• **Criterios de inclusión:**
  • Mujeres 18 – 40 años
  • Serología negativa y bajo riesgo de infección
Diseño

Análisis PK

- Diseño
  - Screene 
    - N = 151
  - Randomized and enrolled
    - N = 45
    - Safety pause
  - Group 1 (n = 5)
    - VRC07 5 mg/kg once dose
  - Group 2 (n = 5)
    - VRC07 10 mg/kg once dose
  - Group 3 (n = 5)
    - VRC07 5 mg/kg repeat dose at 12 weeks
  - Group 4 (n = 5)
    - VRC07 10 mg/kg repeat dose at 24 weeks
  - Group 5 (n = 5)
    - PGT121 3 mg/kg once dose
  - Group 6 (n = 6)
    - PGT121 3 mg/kg repeat dose at 12 weeks
  - Group 7 (n = 5)
    - VRC07 + PGT121 5mg/kg + 3mg/kg once dose
  - Group 8 (n = 5)
    - PGT121 10mg/kg once dose
  - Group 9 (n = 5)
    - VRC07 20mg/kg once dose

Not enrolled (n = 106)
- Pregnant/refused contraception (n = 6)
- HIV positive/discordant HIV test result (n = 3)
- High risk for HIV (n = 46)
- Clinical decision based on protocol requirements (n = 33)
- Possible challenge with retention (n = 14)
- Declined enrollment (n = 2)
Resultados

2-3 veces/año aceptable
Lo recomendarían a otros

| Table 2: Reactogenicity Events Reported in the CAPRISA 012A Trial |
|---------------------------------------------------------------|
| VR07-523LS 5 mg/kg (N = 198) | VR07-523LS 10 mg/kg (N = 198) | PGT121 3 mg/kg (N = 108) | Placote (N = 108) |
|-----------------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
| **Severity**                | **Dose 1 (N = 99)** | **Dose 2 (N = 99)** | **Dose 1 (N = 54)** | **Dose 2 (N = 54)** |
| **Systemic Reactions**      |                |                  |                  |                  |
| Arthralgia                  | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 8 4            | 8 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 0 0            | 0 0              | 0 0              | 0 0              |
| Chills                      | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 7 4            | 8 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 1 0            | 0 0              | 0 0              | 0 0              |
| **Headache**                | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 7 4            | 3 3              | 3 3              | 3 3              |
| Mild                        | 1 1            | 2 1              | 1 0              | 0 0              |
| **Migraine/Headache**       | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 1 1            | 7 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 0 0            | 0 0              | 0 0              | 0 0              |
| **Indurad**                 | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 8 4            | 7 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 0 0            | 1 0              | 0 0              | 0 0              |
| **Not Gradable**            | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 8 4            | 4 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 0 0            | 1 0              | 0 0              | 0 0              |
| **Pain**                    | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 4 4            | 4 4              | 4 4              | 4 4              |
| Mild                        | 0 0            | 1 0              | 0 0              | 0 0              |
| **Tenderness**              | None           | None             | None             | None             |
| None                        | 7 3            | 3 3              | 3 3              | 3 3              |
| Mild                        | 1 1            | 1 1              | 0 0              | 0 1              |

< 3 días
Resultados

VRC07-523LS

PGT121
Resultados

- Seguros y bien tolerados
- VRC07-523LS farmacocinética favorable en S24
- Absorción de dosis altas: lenta e incompleta
- PGT121: dosis 3 mg/kg con bajos niveles plasmáticos en S8
Conclusiones

- En ausencia de vacunas, terapia posible para PrEP
- 4-6 meses: mejor adherencia
- CAPRISA 012A:
  - Administración sc VRC07-523LS (20 mg/kg) apropiada para 24S
  - Administración sc PGT121 (dosis menores) apropiada para 8S
  - Continuar evaluación de VRC07-523LS y optimizar la versión de PGT121
¿Por qué he elegido este artículo?

- Interés de investigación de nuevas moléulas de familias diferentes a las actuales (mAb)
- Abre la vía a la posibilidad de PrEP a 6 meses mejorando la adherencia
- Resultados prometedores iniciales en la población diana
¿Cambia este artículo mi práctica clínica habitual? ¿Por qué?

- No cambia mi práctica habitual ya que muestra los resultados de un ensayo en FASE 1 de fármacos aún no disponibles

En caso de que no cambie mi práctica clínica habitual, ¿qué implicaciones prácticas puede tener este artículo?

- Muestra posibilidades para PrEP en futuro próximo
¿Qué aporta de nuevo este artículo con respecto a lo ya publicado sobre este tema?

- Ibalizumab como tratamiento
- Moléculas en estudio
- Resultados dispares

---

**ORIGINAL ARTICLE**

Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

---

**MINOR MO et al. Journal of the International AIDS Society. 2021; 24(5):e230829**

http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.230829/full (https://doi.org/10.1002/jia2.230829)

---

**COMMENTARY**

Broadly neutralizing monoclonal antibodies for HIV prevention

Maurine D. Miner1, Lawrence Corey2,3 and David Montefiori2,4,5

---

**Table 1. Clinical status of the mAb pipeline for HIV prevention trials**

| Antibody | Target | Clinical trial completed | Ongoing/In development |
|----------|--------|--------------------------|------------------------|
| VRC01   | CD40s  | NCT02568225, NCT02716675, NCT02797171, NCT03391945, NCT02579083, NCT02165267, NCT01957076, NCT01950325, NCT02471326, NCT02644415, NCT02411359, NCT02088231, NCT02463227 | NCT02591420 |
| VRC01L5 | CD40s  | NCT02797171, NCT02598986, NCT02640474 | NCT03707997, NCT02256631 |
| VRC07-523-L5 | CD40s | NCT02640474, NCT03205917, NCT03051581, NCT03387150, NCT03655152, NCT03758949, NCT03758949, NCT03758949, NCT03758949 | NCT03928821, NCT04212991, NCT02256631, NCT03857821, NCT03405695, NCT03799996, NCT03721510, NCT03880605 |
| 3BNC117 | CD40s  | NCT03257997, NCT02824536, NCT03571204, NCT02088510, NCT0850016, NCT03254277, NCT02586868, NCT02646847 | NCT04815904, NCT04391947, NCT04720742, NCT043833756, NCT04173819, NCT03887815, NCT03554408, NCT03526848, NCT04750636, NCT00034102, NCT04819347, NCT04565069 |
| 3BNC117-L5 | CD40s | NCT03425827, NCT03589124, NCT03589124, NCT03589124, NCT03589124 | NCT04089663 |
| CAP254VLS | V2-axx | NCT03205917 | NCT03928821, NCT04212991 |
| PGM11400 and PGM11400-L5 | V2-axx | NCT03205917 | NCT03721510 |
| PGT121 and PGT121-L5 and PGT121414-L5 and 10-3074 and 10-1074-L5 | V3 glycan | NCT03205917, NCT02940581 | NCT03928821, NCT03721510, NCT04212991 |
| SAR441236 (Senofi trispecific) | CD40s, V2-axx, MPER | NCT03565315, NCT03565315 (item) | NCT03875209 |

---

**IAS**

International AIDS Society

**JIAS**

Journal of the International AIDS Society

**IAS2021**

International AIDS Society 2021 Conference
¿Existe alguna limitación que en mi opinión comprometa la validez interna o externa del estudio?

- Limitación del estudio es el pequeño tamaño muestral de cada grupo de comparación (propio de Fase 1)
- Numerosas inyecciones para alcanzar las dosis mayores (9): necesidad de mejorar forma infusión para volúmenes mayores
Safety and Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies VRC07-523LS and PGT121 Administered Subcutaneously for Human Immunodeficiency Virus Prevention

Mahomed et al, J Infect Dis
Doi: 10.1093/infdis/jiac041

Isabel A. Pérez Hernández

- Unidad de Enfermedades Infecciosas
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga