

Mesa Redonda: VIH

Novedades Terapéuticas

Santiago Moreno
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Novedades Terapéuticas

- ¿Qué personas infectadas por VIH deben recibir tratamiento?
- ¿Cuál es el mejor tratamiento de inicio para una persona infectada por VIH?
 - Papel de los nuevos fármacos
- Nuevas estrategias terapéuticas

Novedades Terapéuticas

- ¿Qué personas infectadas por VIH deben recibir tratamiento?
- ¿Cuál es el mejor tratamiento de inicio para una persona infectada por VIH?
 - Papel de los nuevos fármacos
- Nuevas estrategias terapéuticas

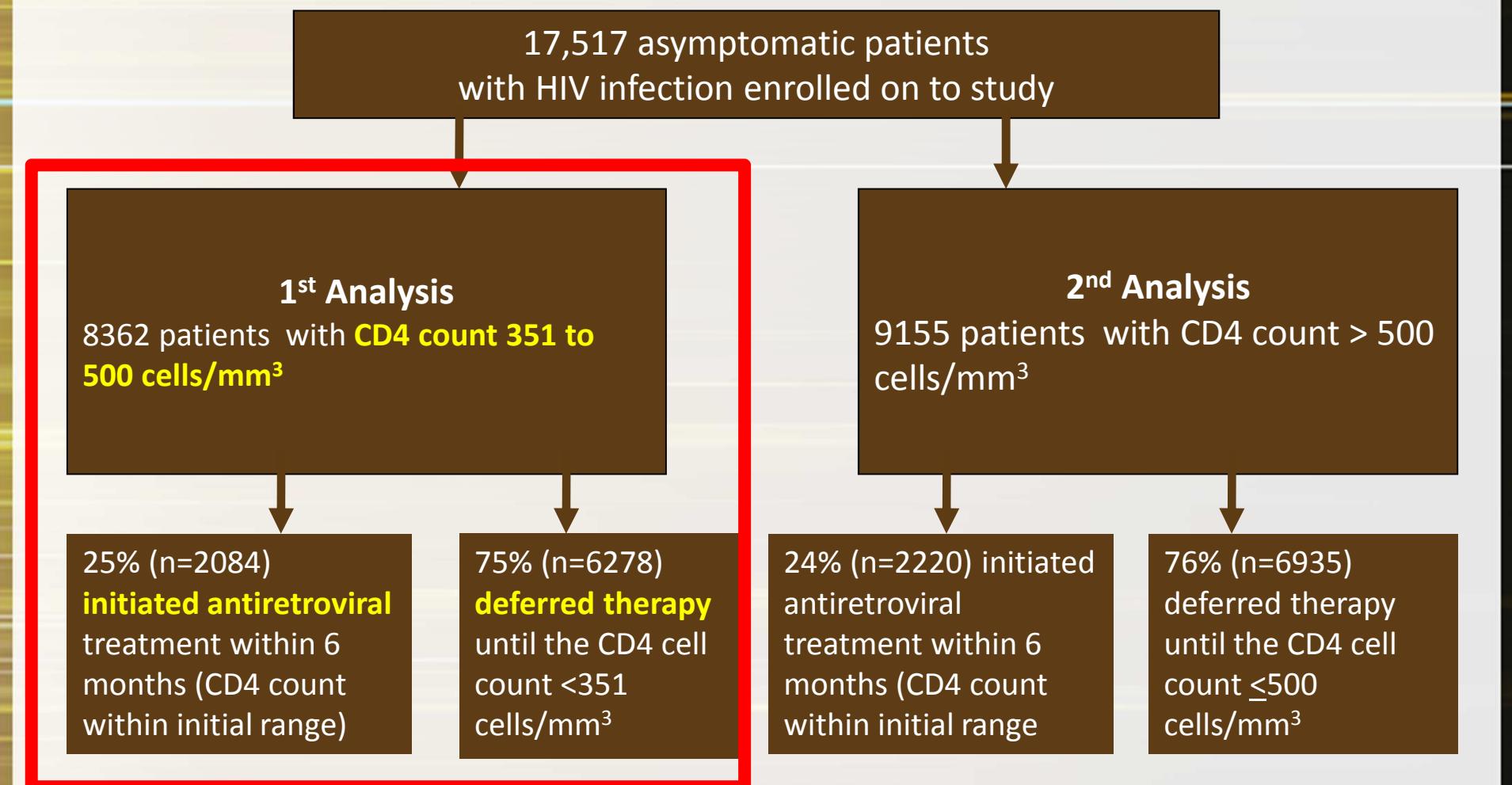
Inicio de TAR: Estudio NA-ACCORD

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival

Mari M. Kitahata, M.D., M.P.H., Stephen J. Gange, Ph.D., Alison G. Abraham, Ph.D., Barry Merriman, M.A.,
Michael S. Saag, M.D., Amy C. Justice, M.D., Ph.D., Robert S. Hogg, Ph.D., Steven G. Deeks, M.D.,
Joseph J. Eron, M.D., John T. Brooks, M.D., Sean B. Rourke, Ph.D., M. John Gill, M.B., Ch.B., Ronald J. Bosch, Ph.D.,
Jeffrey N. Martin, M.D., M.P.H., Marina B. Klein, M.D., Lisa P. Jacobson, Sc.D., Benigno Rodriguez, M.D.,
Timothy R. Sterling, M.D., Gregory D. Kirk, M.D., Ph.D., Sonia Napravnik, Ph.D., Anita R. Rachlis, M.D.,
Liviana M. Calzavara, Ph.D., Michael A. Horberg, M.D., Michael J. Silverberg, Ph.D., Kelly A. Gebo, M.D., M.P.H.,
James J. Goedert, M.D., Constance A. Benson, M.D., Ann C. Collier, M.D., Stephen E. Van Rompaey, Ph.D.,
Heidi M. Crane, M.D., M.P.H., Rosemary G. McKaig, Ph.D., Bryan Lau, Ph.D., Aimee M. Freeman, M.A.,
and Richard D. Moore, M.D., for the NA-ACCORD Investigators*

NA-ACCORD: Diseño



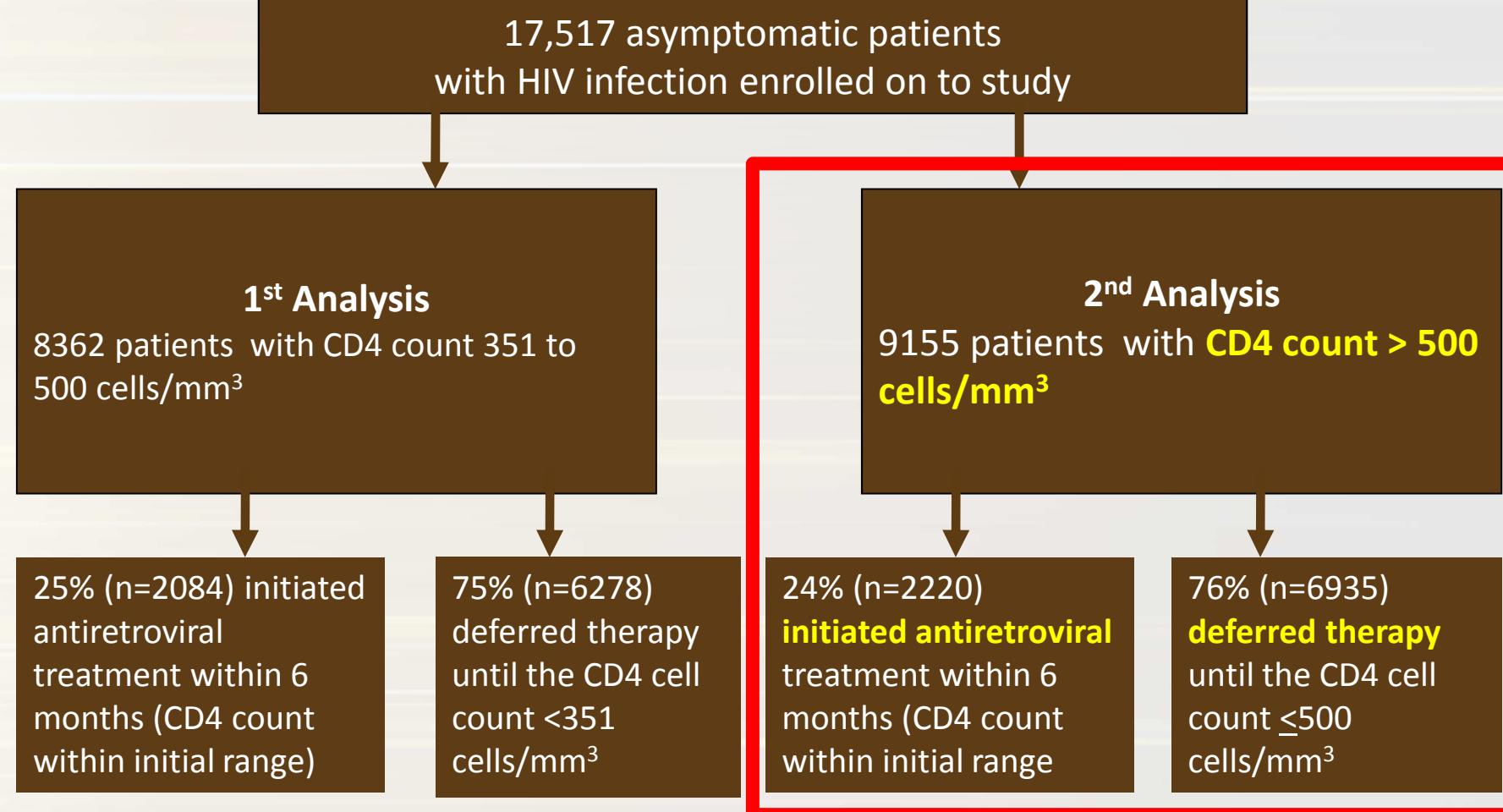
NA-ACCORD: Resultados

Primer análisis: pacientes con CD4 entre 351 y 500 cel/mm³.

Pacientes con **riesgo de muerte** asociado con diferir el inicio del TAR, con ajuste de nivel de RNA VIH, edad y sexo.

Variable	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sin incluir datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.69 (1.26–2.26)	<0.001
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.68 (1.48–1.91)	<0.001
Con la inclusión de datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.63 (1.21–2.19)	0.002
Sexo femenino	1.47 (1.02–2.12)	0.04
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.89 (1.69–2.11)	<0.001

NA-ACCORD. Diseño del estudio



NA-ACCORD: Resultados

Segundo análisis: pacientes con CD4 > 500 cel/mm³.

Pacientes con riesgo de muerte asociado con diferir el inicio del TAR,
con ajuste de nivel de RNA VIH, edad y sexo.

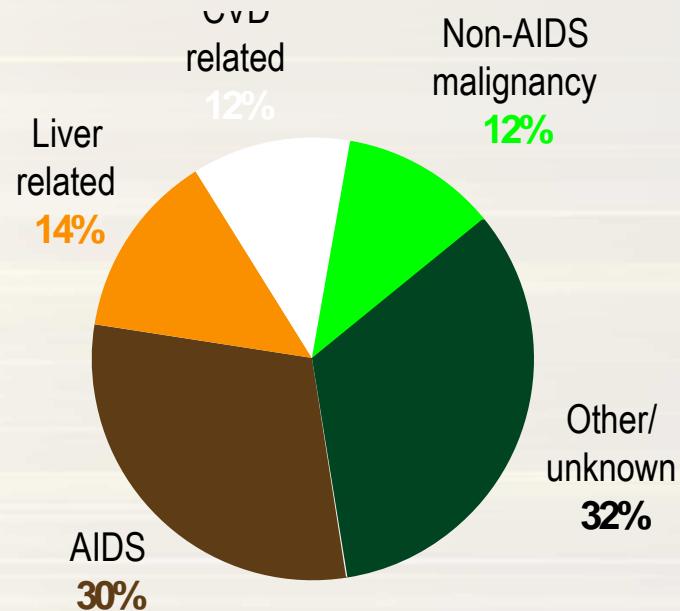
Variable	Riesgo relativo (IC 95%)	P
Sin incluir datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.94 (1.37–2.79)	<0.001
Sexo femenino	1.85 (1.33–2.59)	<0.001
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.83 (1.62–2.06)	<0.001
CD4 basales (por 100 cel/mm ³)	0.93 (0.87–0.99)	0.03
Con la inclusión de datos de RNA VIH		
Diferir el inicio de TAR	1.85 (1.20–2.86)	0.006
Edad (por cada 10 años de incremento)	1.81 (1.58–2.07)	<0.001

D:A:D

Causes of Death

33,308 patients • 2482 deaths over 180,176 person-years
13.8 deaths per 1,000 person-years

Primary (Underlying) Causes of Death



Other Known Causes Accounting for >2% of Deaths

Cause	n (%)
Invasive bacterial infection	166 (6.7)
Suicide	96 (3.9)
Drug overdose	63 (2.5)

29 deaths (1.2%) were attributed to renal disease or dysfunction

“This study reiterates the importance of addressing traditional, non-HIV specific risk factors in order to further reduce death rates in HIV positive populations”

Inflammation associated with mortality during stable ART in SMART study

Biomarker	All-Cause Mortality	
	OR	P-value
hs-CRP	2.7	0.08
IL-6	2.4	0.03
Amyloid A	1.50	0.40
Amyloid P	0.7	0.46
D-dimer	7.1	0.08
F1.2	0.7	0.55

HPTN 052: HIV-1 Transmission

Total HIV-1 Transmission
Events: 39

Linked
Transmissions:
28

Unlinked or TBD
Transmissions:
11

Immediate
Arm: 1

Delayed
Arm: 27

- 18/28 (64%) transmissions from infected participants with CD4 >350 cells/mm³
- 23/28 (82%) transmissions in sub-Saharan Africa
- 18/28 (64%) transmissions from female to male partners

p < 0.001

Consenso sobre el inicio del tratamiento: Recomendaciones de la DHHS

Recuento de CD4 (cél/mm³)	DHHS 2013
<350	TAR recomendado (AI)
>350 a <500	TAR recomendado (AII)
>500	TAR recomendado (BIII)

Consenso sobre el inicio del tratamiento: Recomendaciones de GESIDA 2014

RECOMENDACIÓN GENERAL	
Se recomienda la administración de TAR a todos los pacientes con infección por VIH ⁺ . La fuerza y gradación de la recomendación varía según las siguientes circunstancias:	
CONDICIÓN / CIRCUNSTANCIA	FUERZA Y GRADACIÓN
Enfermedades B o C del CDC	A-I
Cifra de linfocitos T CD4+ <350/ μ L 350 a 500/ μ L >500/ μ L	A-I A-II B-III
Comorbilidades Nefropatía por VIH Hepatitis crónica por VHC Hepatitis crónica por VHB Edad \geq 55 años Riesgo cardiovascular elevado Trastornos neurocognitivos Neoplasias	A-II
Riesgo de transmisión	
Mujeres gestantes Transmisión heterosexual Transmisión sexual entre varones	A-I A-I A-III

2013 WHO ART Guidelines in Adults: summary

Topic	2002	2003	2006	2010	2013
When to start	CD4 ≤200	CD4 ≤ 200	CD4 ≤ 200 - Consider 350 - CD4 ≤ 350 for TB	CD4 ≤ 350 -Irrespective CD4 for TB and HBV	CD4 ≤ 500 -Irrespective CD4 for TB, HBV, PW and SDC - CD4 ≤ 350 as priority

Earlier initiation

*An important step towards the global alignment
of the HIV standard of care*

Novedades Terapéuticas

- ¿Qué personas infectadas por VIH deben recibir tratamiento?
- ¿Cuál es el mejor tratamiento de inicio para una persona infectada por VIH?
 - Papel de los nuevos fármacos
- Nuevas estrategias terapéuticas

Choice of Initial Regimen

Tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC)

OR Abacavir/lamivudine (ABC/3TC)

WITH

Third agent (NNRTI, boosted PI, or InSTI):

- Efavirenz OR
- Atazanavir/r OR
- Darunavir/r OR
- Raltegravir

Available Antiretroviral Agents

Nucleoside RTIs

- Zidovudine (ZDV)
- Didanosine (ddI)
- Zalcitabine (ddC)
- Stavudine (d4T)
- Lamivudine (3TC)
- Abacavir (ABC)
- Emtricitabine (FTC)
- Tenofovir DF (TDF)

Nonnucleos(t)ide RTIs

- Nevirapine (NVP)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- *Rilpivirine (RPV)*

Protease Inhibitors

- Saquinavir (SQV)
- Ritonavir (RTV)
- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir (NFV)
- Amprenavir (APV)
- Fosamprenavir (Fos-APV)
- Tipranavir (TPV)
- Lopinavir/r (LPV/r)
- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)

Integrase Inhibitors

- Raltegravir (RAL)
- *Dolutegravir*
- *Elvitegravir*

Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

Available Antiretroviral Agents

Nucleoside RTIs

- Zidovudine (ZDV)
- Didanosine (ddI)
- Zalcitabine (ddC)
- Stavudine (d4T)
- Lamivudine (3TC)
- Abacavir (ABC)
- Emtricitabine (FTC)
- Tenofovir DF (TDF)

Nonnucleos(t)ide RTIs

- Nevirapine (NVP)
- Efavirenz (EFV)
- Etravirine (ETR)
- *Rilpivirine (RPV)*

Protease Inhibitors

- Saquinavir (SQV)
- Ritonavir (RTV)
- Indinavir (IDV)
- Nelfinavir (NFV)
- Amprenavir (APV)
- Fosamprenavir (Fos-APV)
- Tipranavir (TPV)
- Lopinavir/r (LPV/r)
- Atazanavir (ATV)
- Darunavir (DRV)

Integrase Inhibitors

- Raltegravir (RAL)
- *Dolutegravir*
- *Elvitegravir*

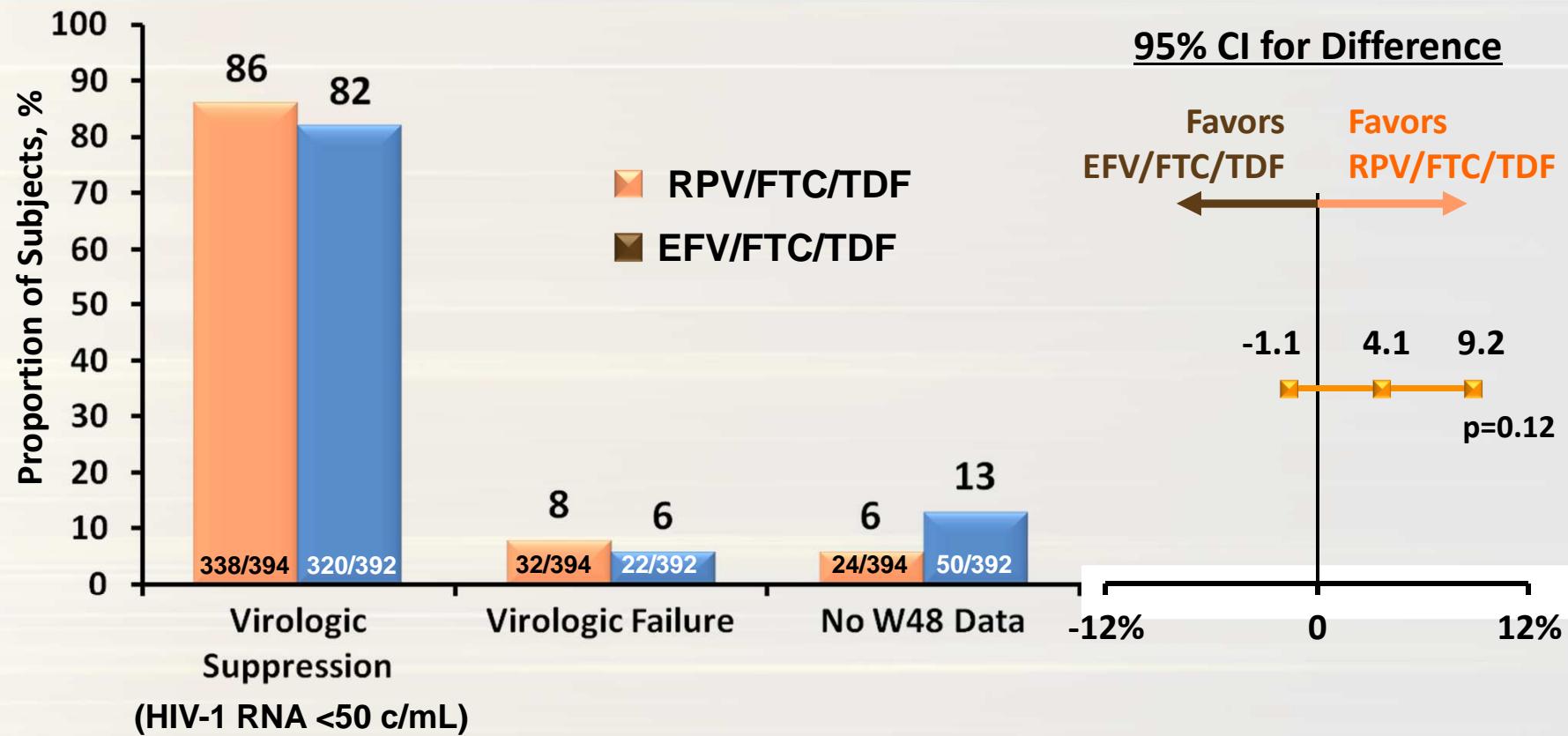
Fusion Inhibitor

- Enfuvirtide (T-20)

CCR5 Antagonist

- Maraviroc (MVC)

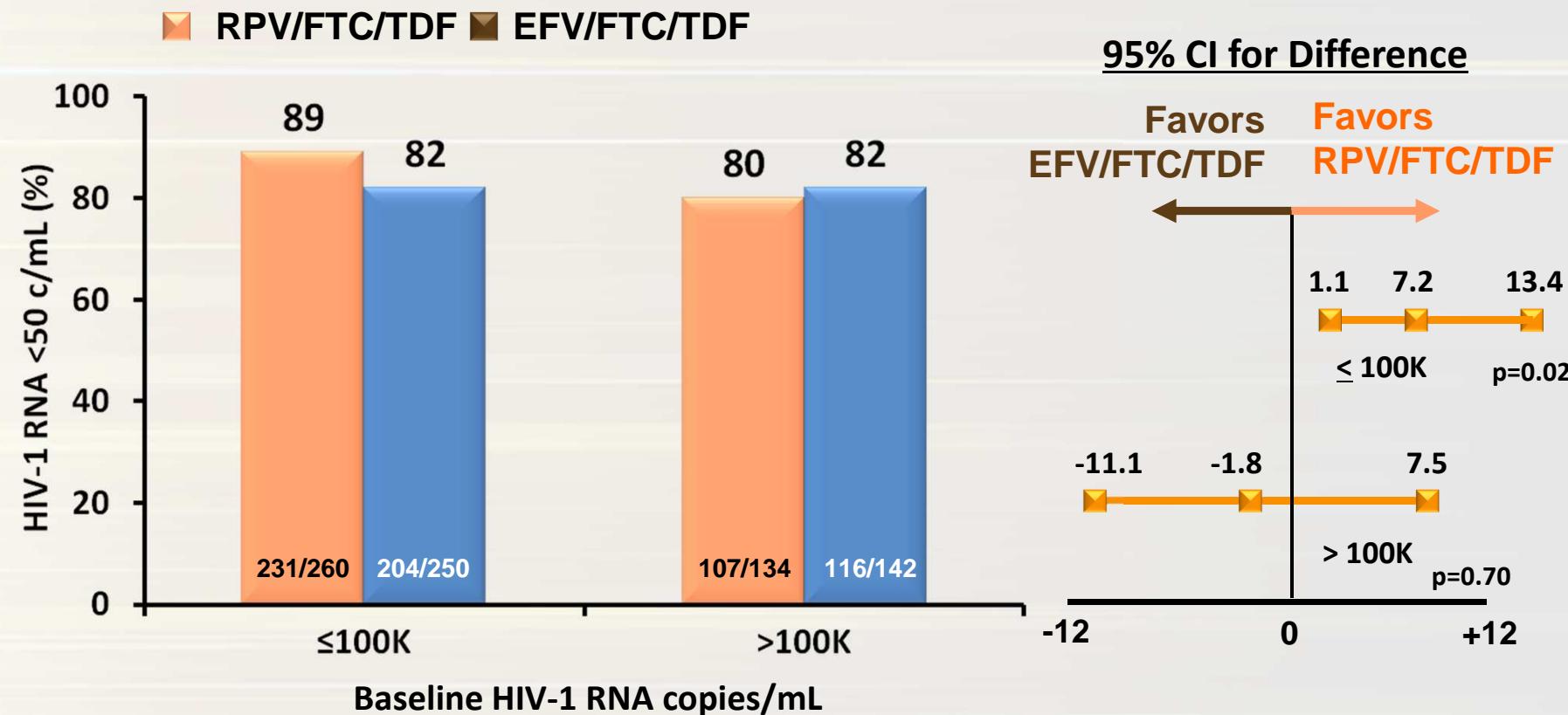
RPV/FTC/TDF is non-inferior to EFV/FTC/TDF



STaR: Rilpivirine vs Efavirenz

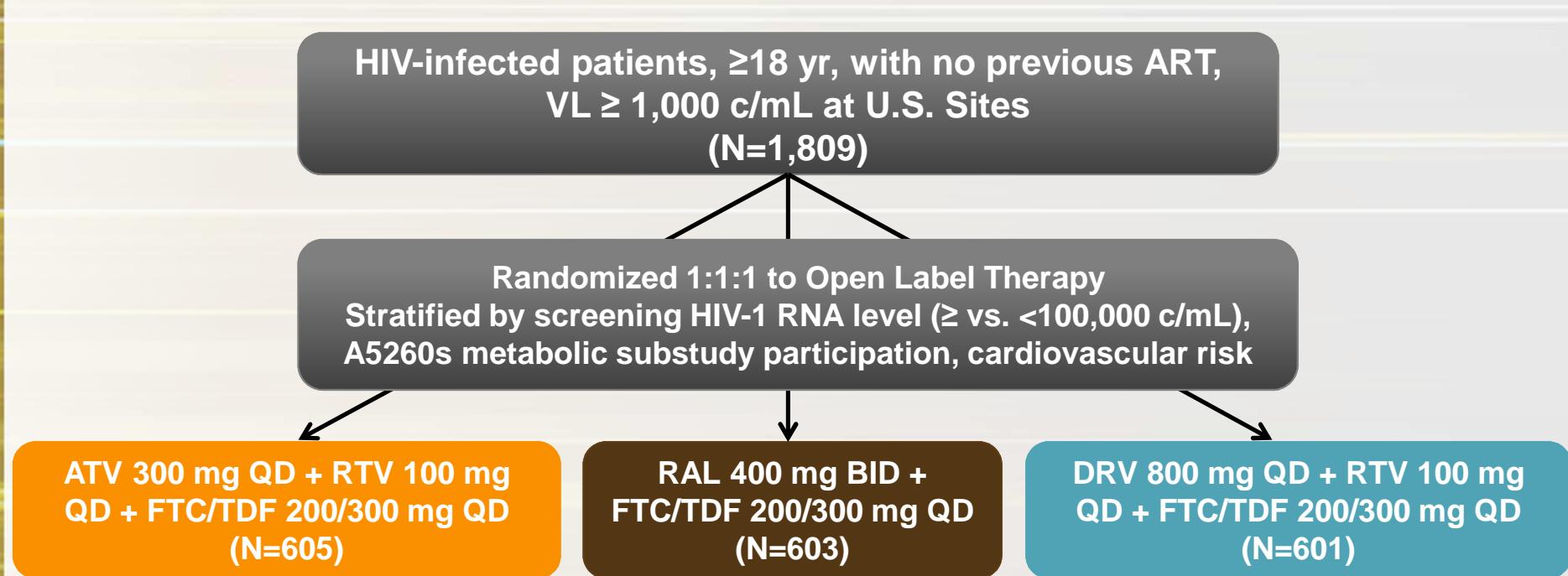
‡

Virologic suppression at Week 48 FDA snapshot analysis
by baseline HIV-1 RNA stratified by 100,000 copies/mL



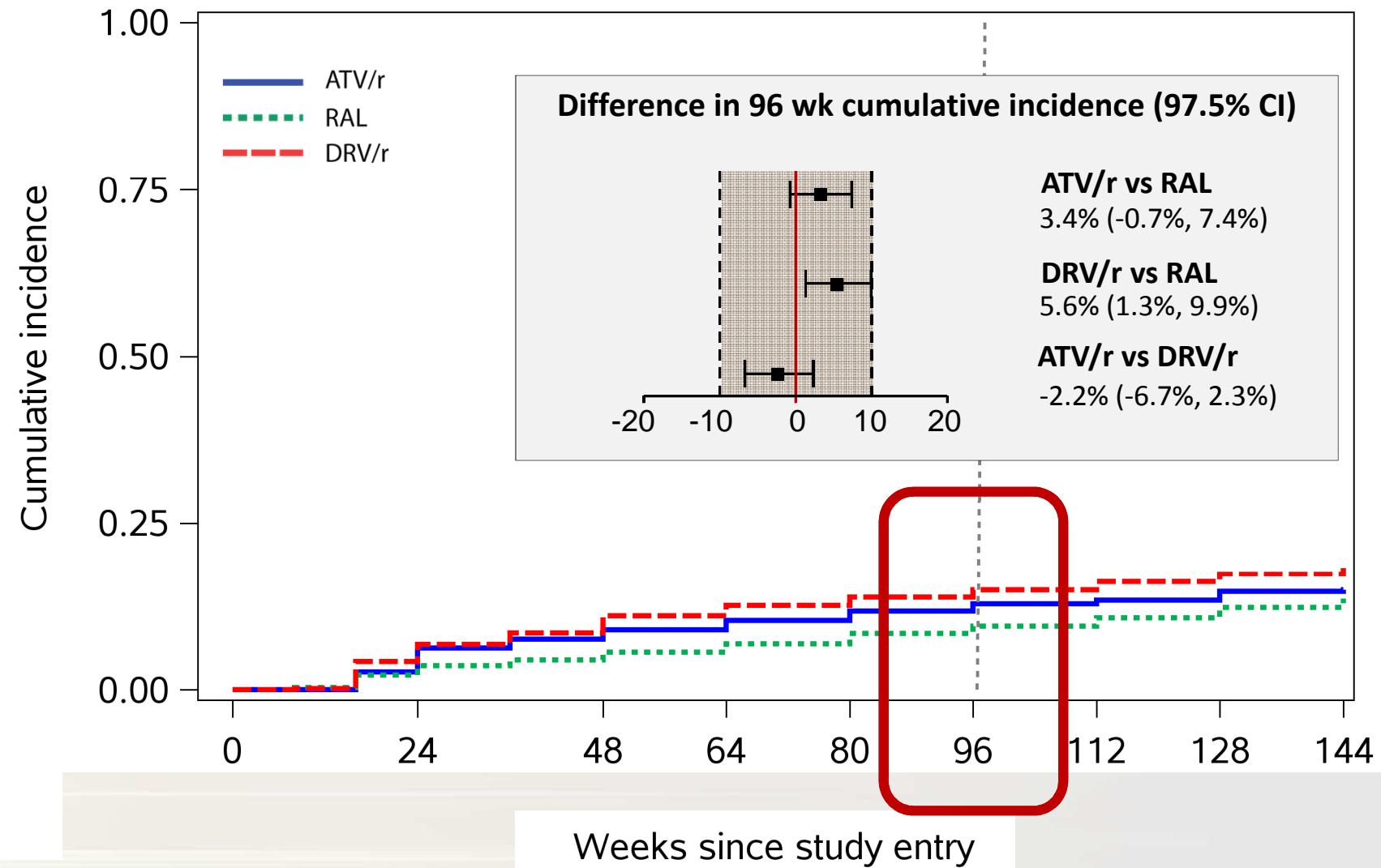
RPV/FTC/TDF compared to EFV/FTC/TDF by baseline HIV-1 RNA:
 $\leq 100,000$ copies/mL - Non-inferior and statistically significant difference
 $> 100,000$ copies/mL - Non-inferior efficacy

ACTG 5257: Study Design

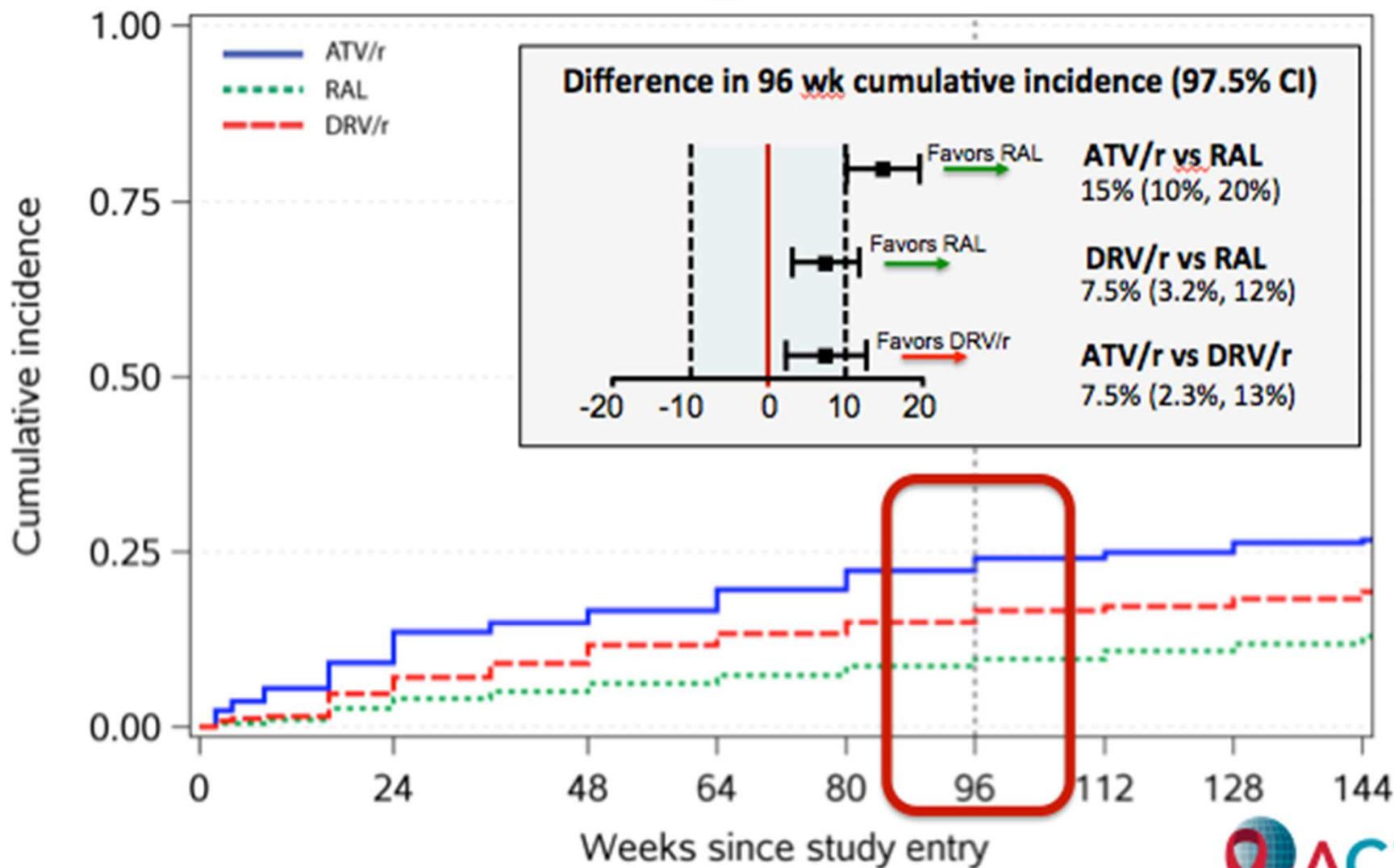


- **Primary Endpoints***
 - Time to HIV-1 RNA >1000 c/mL wk 16 to before wk 24, or >200 c/mL at or after wk 24 (VF)
 - Time to discontinuation of randomized component for toxicity (TF)
- **Pre-planned Composite Endpoint**
 - The earlier occurrence of either VF or TF in a given participant

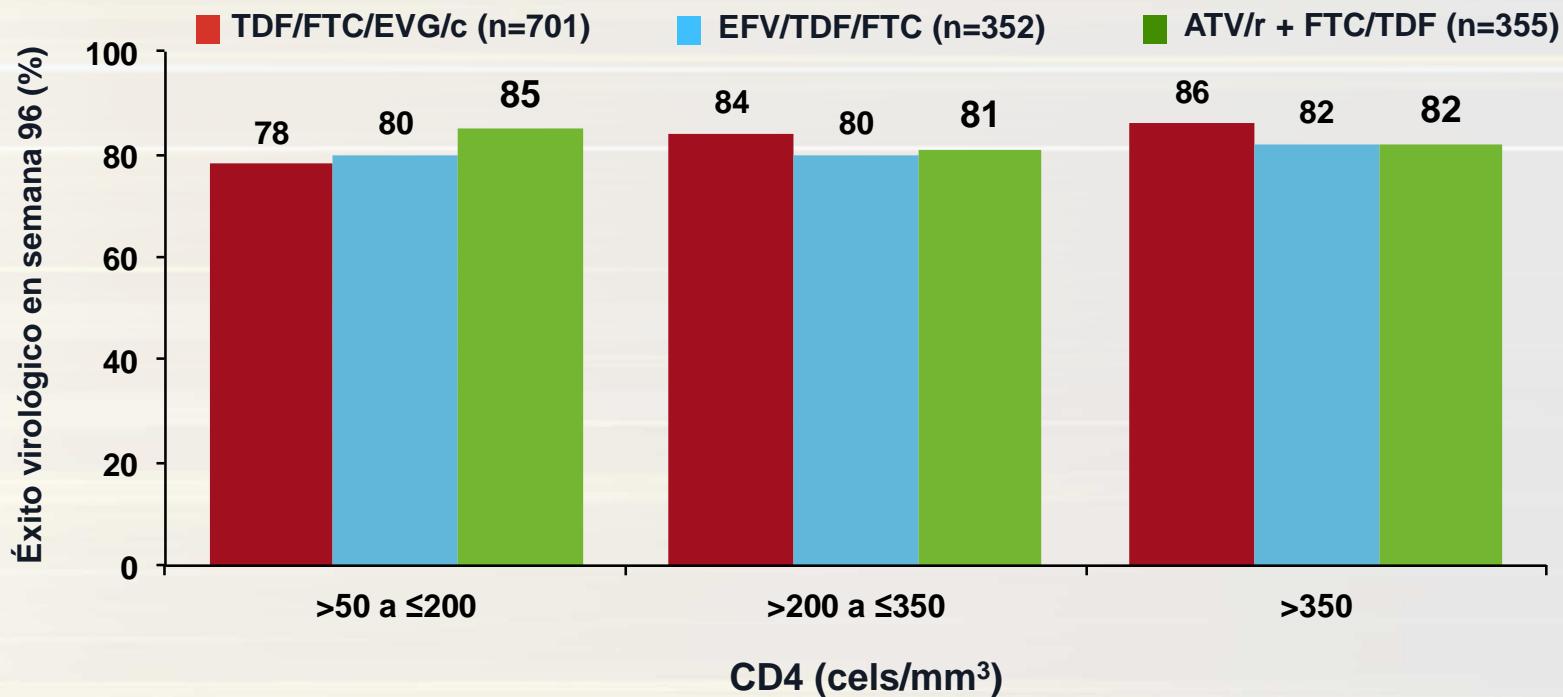
ACTG 5257: Cumulative Incidence of Virologic Failure



ACTG 5257: Cumulative Incidence of Virologic or Tolerability Failure



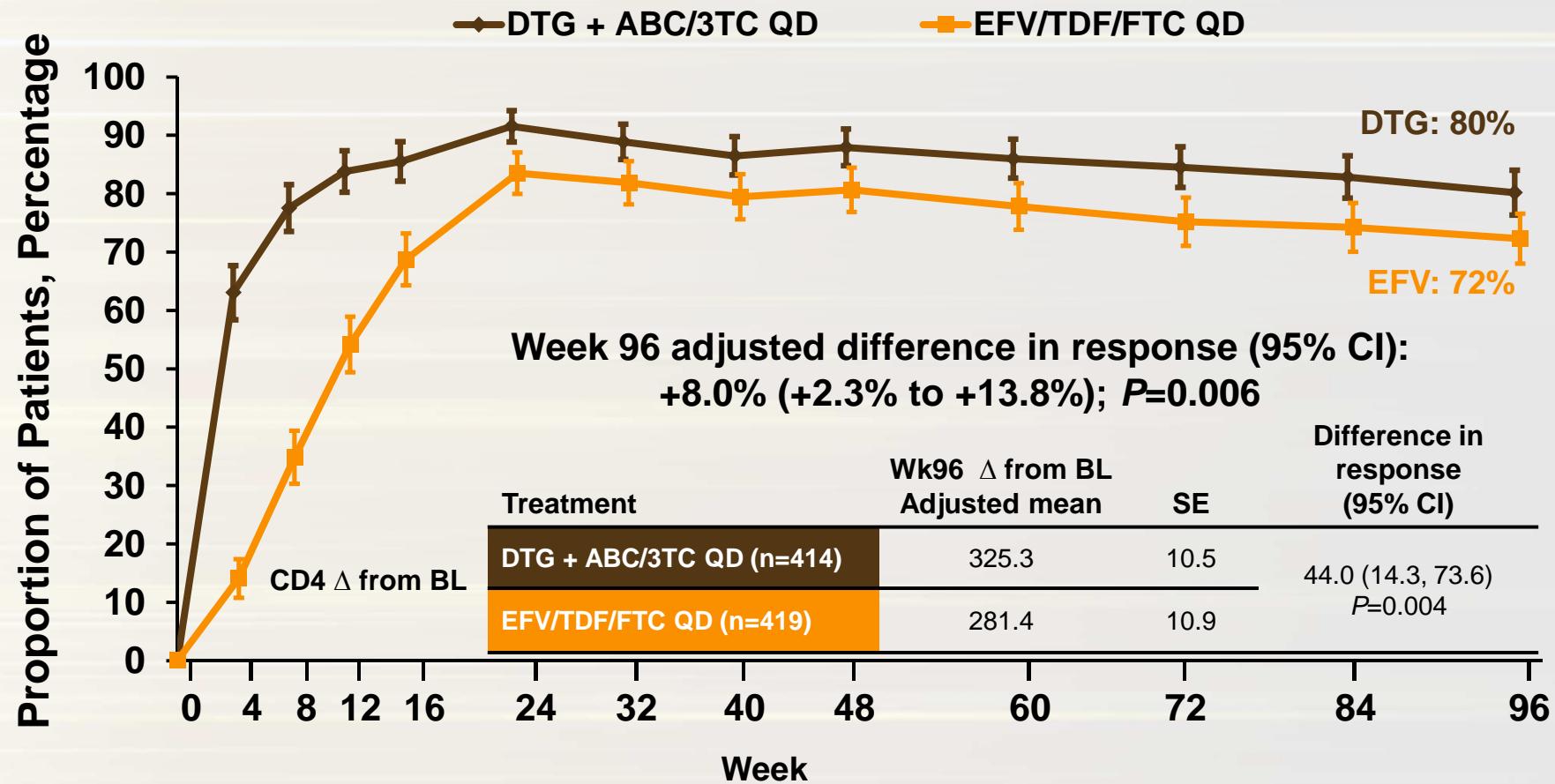
Elvitegravir/c: Eficacia y seguridad en los estudios 102 y 103 en semana 96



- Subgrupo de CD4 < 50 (n=30).
- 11/19 EVGc con éxito virológico. 8 fueron fracasos (todos con CV > 100 K c/mL, 4 con adherencia subóptima).
- 5/6 EFV con éxito virológico; 1 fracaso (CV > 100 K c/mL, con adherencia subóptima).
- 5/5 ATV/r + TDF/FTC con éxito virológico.

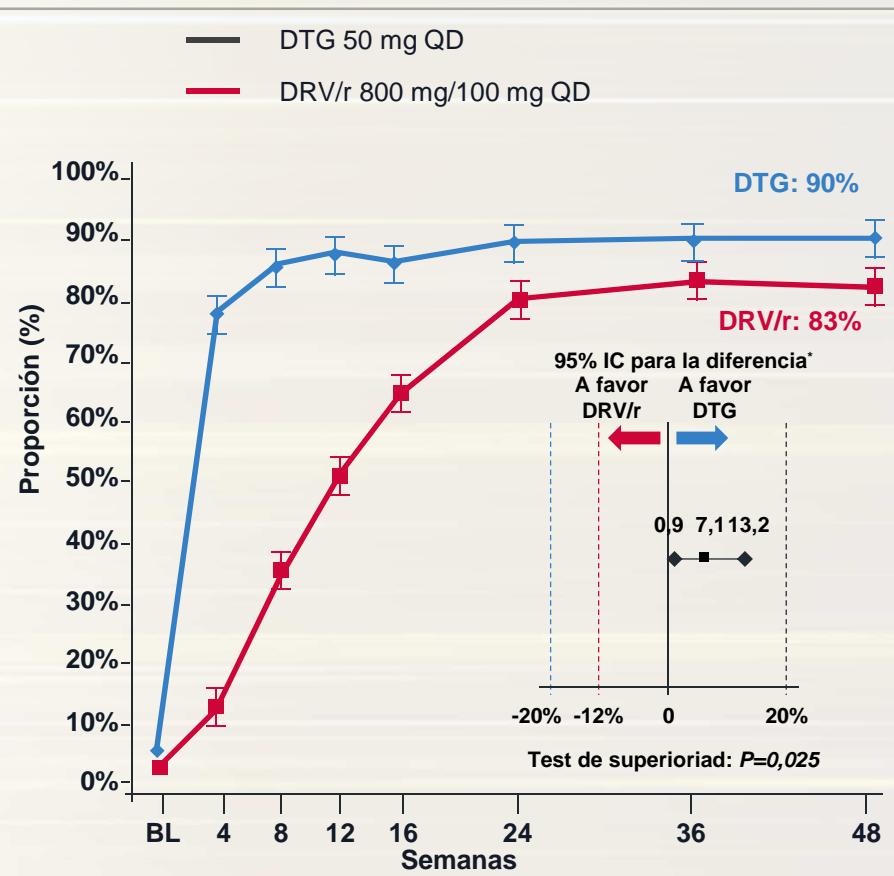
SINGLE: Virologic Suppression

(HIV-1 RNA <50 c/mL; FDA Snapshot)



Estudio FLAMINGO: DTG es superior a DRV/r en pacientes naïve

Proporción (IC 95%) de individuos con RNA VIH-1 <50 c/mL en el tiempo-snapshot

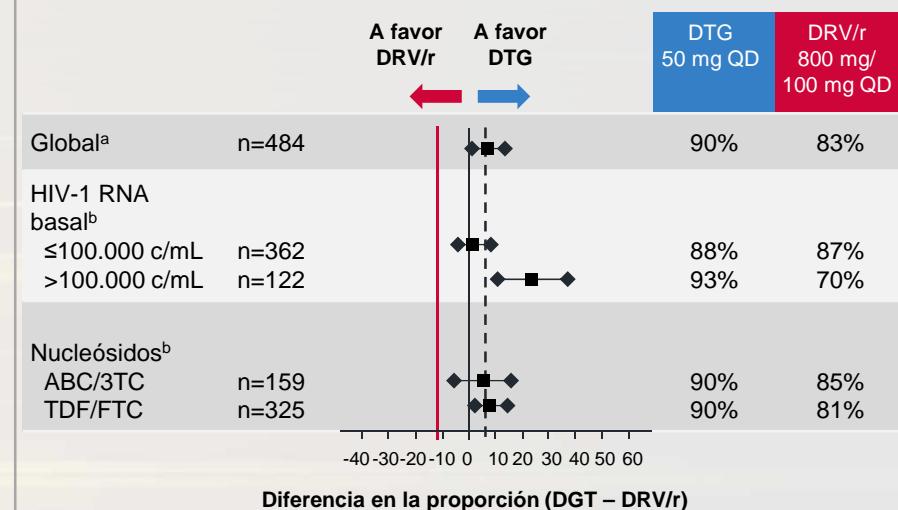


*Diferencia ajustada (DTG-DRV/r) basada en un análisis estratificado CMH ajustando por HIV RNA basal y los nucleósidos acompañantes.

Resultados confirmados en el análisis por protocolo: 91% DTG vs. 84% DRV/r, Δ (IC): 7,4 (1,4 – 13,3).

Snapshot por estrato de randomización
en la semana 48

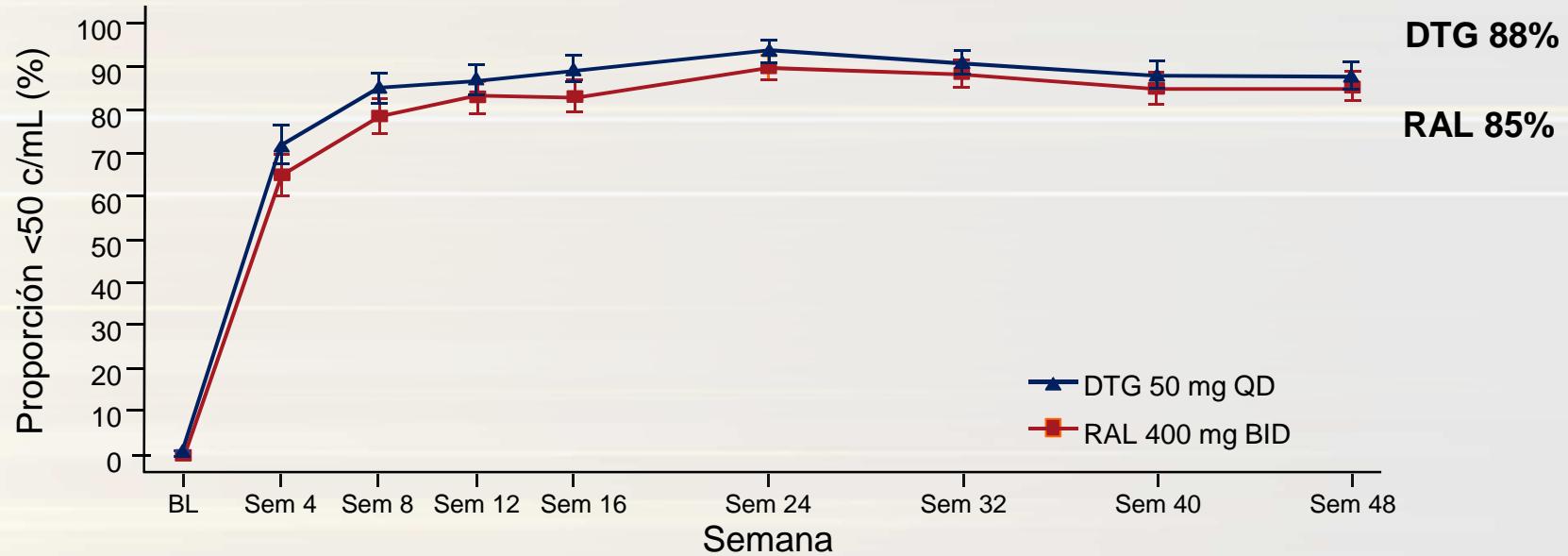
Se demostró superioridad global



^aDiferencia ajustada (DTG-DRV/r) basada en un análisis estratificado Cochran-Mantel-Haenszel ajustando por HIV RNA basal y los nucleósidos acompañantes..

^bLas diferencias no ajustadas apoyan la no-inferioridad de DTG vs DRV/r en los estratos de HIV-1 RNA basal y de nucleósidos acompañantes.

Dolutegravir (estudio SPRING-2). Análisis de eficacia a 48 semanas



- DTG es no-inferior a RAL con un margen del 10%: Diferencia: 2,5%; IC95% (-2,2% a 7,1%).
- No-inferioridad demostrada con > 100.000 c/mL 7,5 (-3,1 a 18).
- No-inferioridad demostrada con TDF/FTC: 4,6 (-1,3 a 10,6) y con ABC/3TC -0,8 (-8,2 a 6,6).
- Similar recuperación de CD4 entre DTG y RAL (+230 CD4 a las 48 semanas).
- Fallo virológico a 48 semanas: DTG 20 (5%; 1 con CV>400); RAL: 28 (7%; 5 con CV>400).
- Resistencias: con DTG: 0 a integrasa, 0 a nucleósidos; RAL: 1 a integrasa, 4 a nucleósidos.
- Efectos adversos grado 2-4: 6% DTG vs 7% RAL. Abandonos por EA: 2% DTG, vs 2% RAL.
- Incremento de creatinina (grado 1/2): 2%/0,6% para DTG vs 2%/0% para RAL.

DHHS Guidelines Update October 2013: Combinaciones de TAR de Inicio

	Preferred Regimens	Alternative Regimens
NNRTI	<ul style="list-style-type: none">▪ EFV/TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none">▪ EFV + ABC/3TC▪ RPV/TDF/FTC or RPV + ABC/3TC
Boosted PI	<ul style="list-style-type: none">▪ ATV/RTV + TDF/FTC▪ DRV/RTV + TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none">▪ ATV/RTV + ABC/3TC▪ DRV/RTV + ABC/3TC▪ FPV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC)▪ LPV/RTV + (TDF/FTC or ABC/3TC)
INSTI	<ul style="list-style-type: none">▪ RAL + TDF/FTC▪ EVG/COBI/TDF/FTC▪ DTG + ABC/3TC▪ DTG + TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none">▪ RAL + ABC/3TC

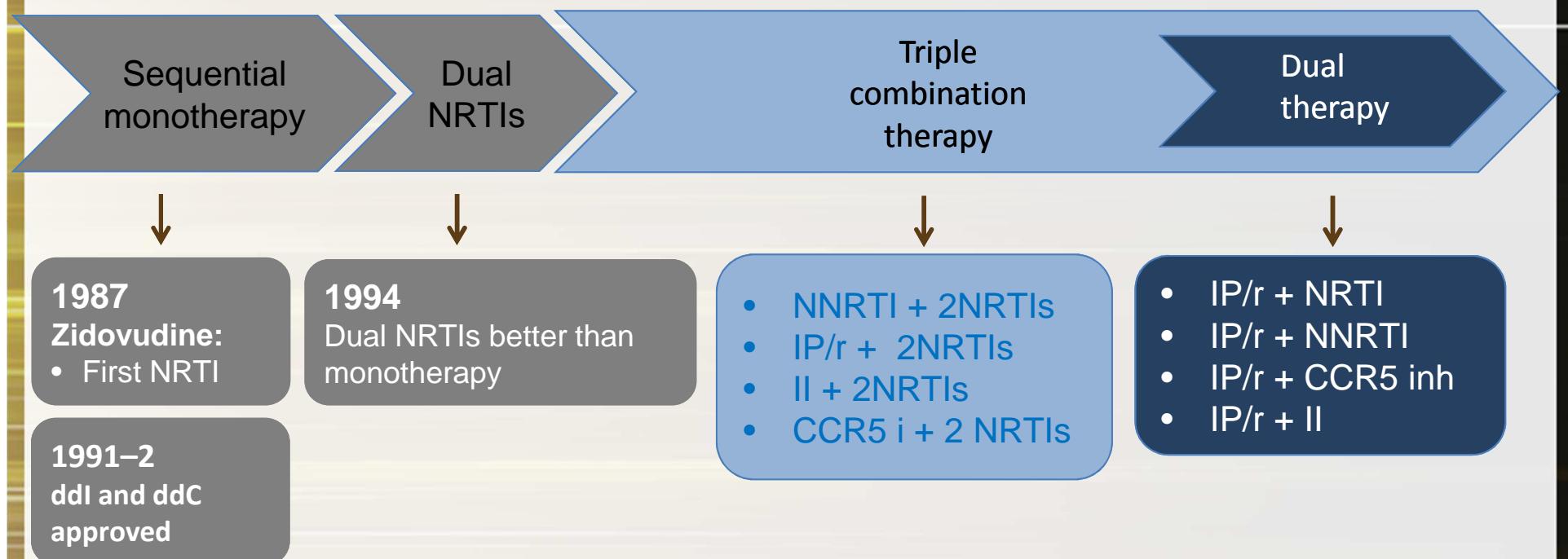
Gesida 2014: Combinaciones de TAR de Inicio

3^{er} Fármaco	Pauta[‡]	Ensayos clínicos aleatorizados
Preferentes		
ITINN	TDF/FTC/EFV ^{1,2,3}	STARTMRK, ACTG 5202, GS-US-236-0102, GILEAD 934, SINGLE
	TDF/FTC/RPV ^{2,3,4,5}	ECHO, THRIVE, STAR
IP/r	TDF/FTC+ATV/r ^{3,4}	CASTLE, ACTG 5202, ARTEN, GS-US-236-0103,
	ABC/3TC+ATV/r ^{4,6,7}	ACTG 5202
InInt	TDF/FTC+DRV/r ³	ARTEMIS, FLAMINGO
	ABC/3TC+DTG ^{6*}	SINGLE, FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC+DTG ^{3*}	FLAMINGO, SPRING-2
	TDF/FTC/EVG/COBI ⁸	GS-US-236-0102, GS-US-236-0103
	TDF/FTC+RAL ³	STARMRK, QDMRK, SPRING-2
	ABC/3TC+RAL ⁶	SPRING-2

Novedades Terapéuticas

- ¿Qué personas infectadas por VIH deben recibir tratamiento?
- ¿Cuál es el mejor tratamiento de inicio para una persona infectada por VIH?
 - Papel de los nuevos fármacos
- **Nuevas estrategias terapéuticas**

Evolución del tratamiento antirretroviral de inicio



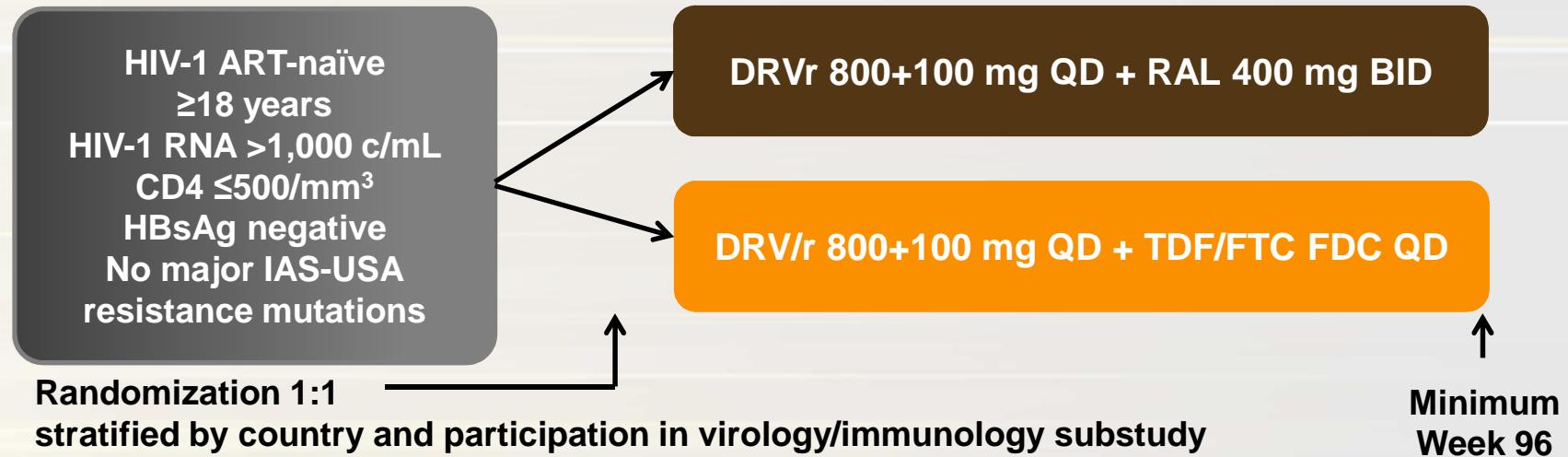
IP/r + MVC en TARV de inicio

	Study	PI/r + MVC arm PI component	Comparator arm
First line	A4001078	ATV RTV	ATV+RTV + TDF/FTC
	VEMAN	LPV/r [?]	LPV/r + TDF/FTC
	MIDAS	DRV RTV	-
	MODERN	DRV RTV	DRV+RTV + TDF/FTC

IP/r + RAL en TARV de inicio

	Study	PI/r + BID RAL arm PI component	Comparator arm
First line	SPARTAN	✓ RAL	ATV+RTV + TDF/FTC
	PROGRESS	LPV/r ?	LPV/r + TDF/FTC
	RADAR	DRV+RTV ?	DRV+RTV + TDF/FTC
	A5262	DRV+RTV ?	-
	NEAT 001	DRV+RTV	DRV+RTV + TDF/FTC

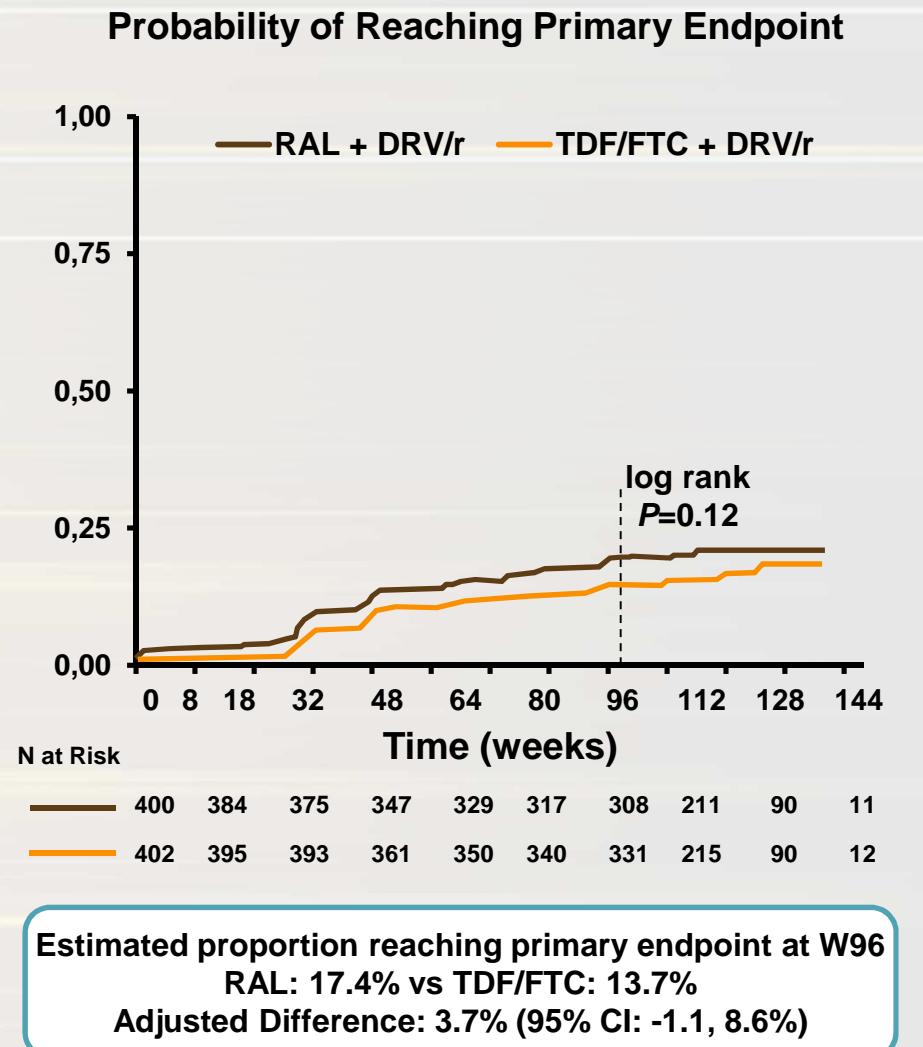
NEAT 001: DRV/r + RAL vs. DRV/r + TDF/FTC



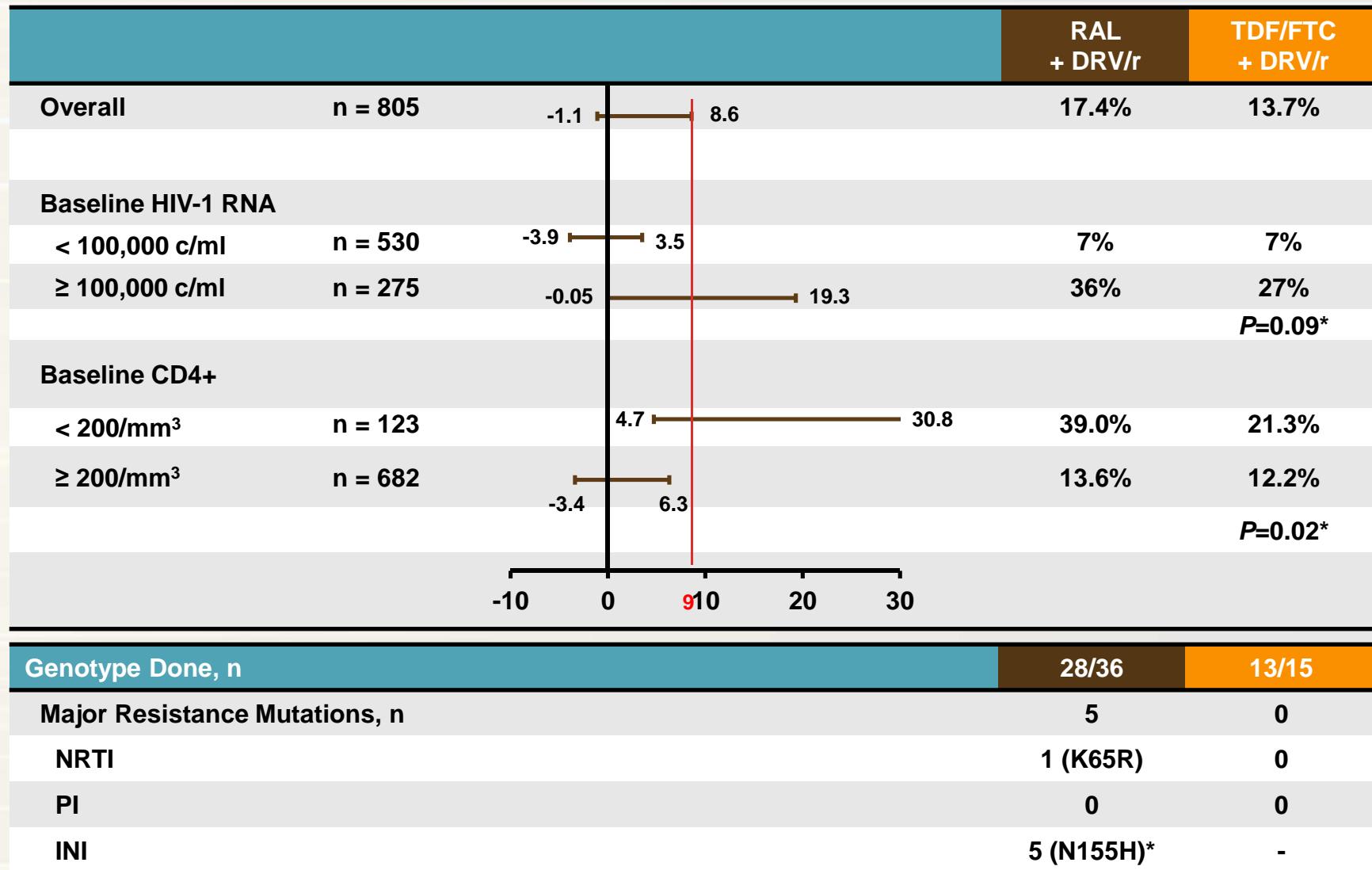
- 78 sites, 15 European countries
- Composite virological and clinical primary endpoint (6 components)

NEAT 001: Primary Analysis

Primary Endpoint		
	RAL + DRV/r	TDF/FTC + DRV/r
N	401	404
N with Primary Endpoint	76 (19%)	61 (15%)
V1. Regimen Change for Insufficient Response		
<1 log ₁₀ c/ml HIV RNA Reduction W18	1	0
HIV RNA ≥400 c/ml W24	1	0
V2. HIV RNA ≥50 c/ml at W32	27	28
V3. HIV RNA ≥50 c/ml after W32	32	22
C1. Death	3	1
C2. AIDS Event	5	3
C3. SNAIDS Event	7	7



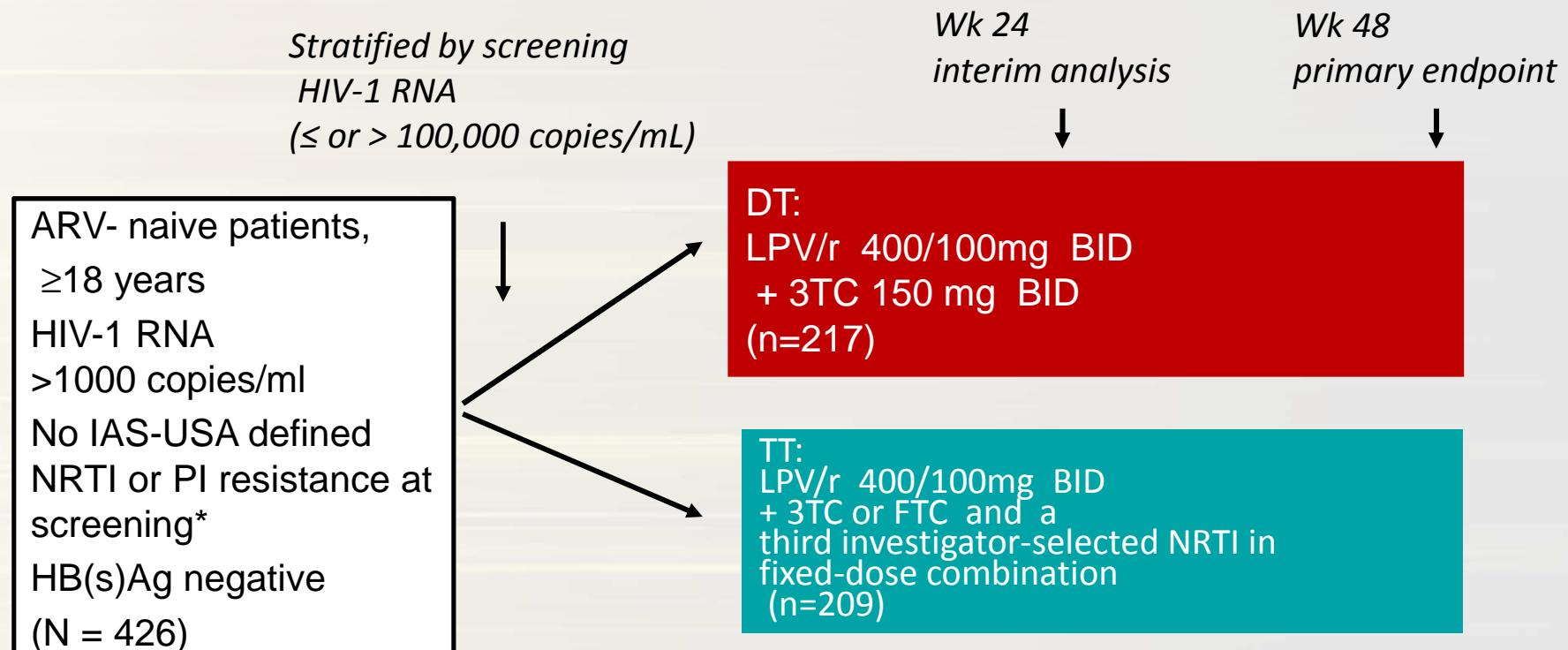
NEAT 001: Primary Endpoint by Baseline Characteristics and Resistance



Estudio Gardel: LPV/r + 3TC

GARDEL: Design

- Phase III, randomized, international , controlled, open-label study
- Study included adult patients from Argentina, Chile, Mexico, Peru, Spain, US.



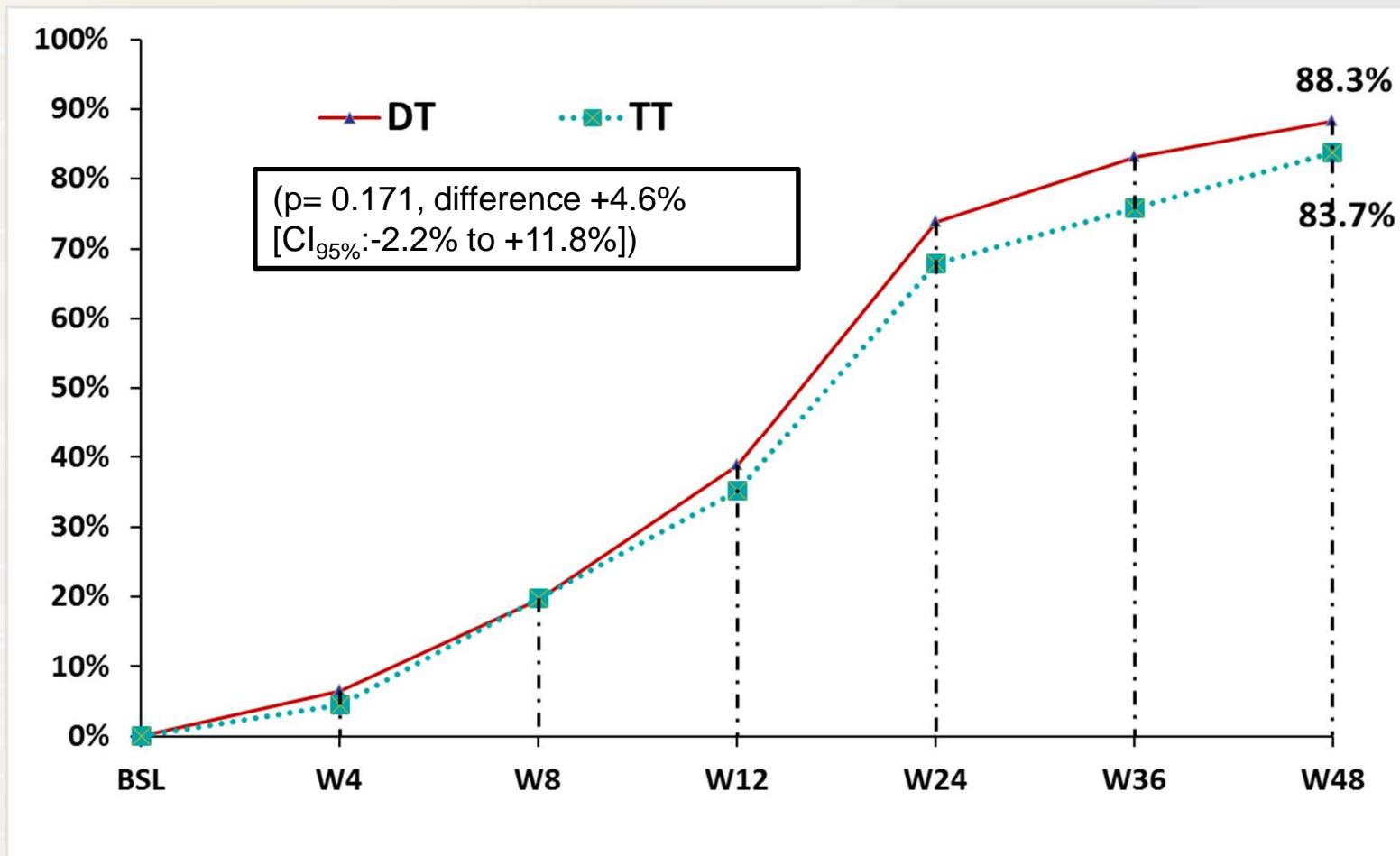
*Defined as \geq 1 major or \geq 2 minor LPV/r mutations

LPV major mutations include the following mutations: V32I; I47V/A; L76V; V82A/F/T/S

Cahn P, et al. EACS, 2013. Brussels, Belgium.

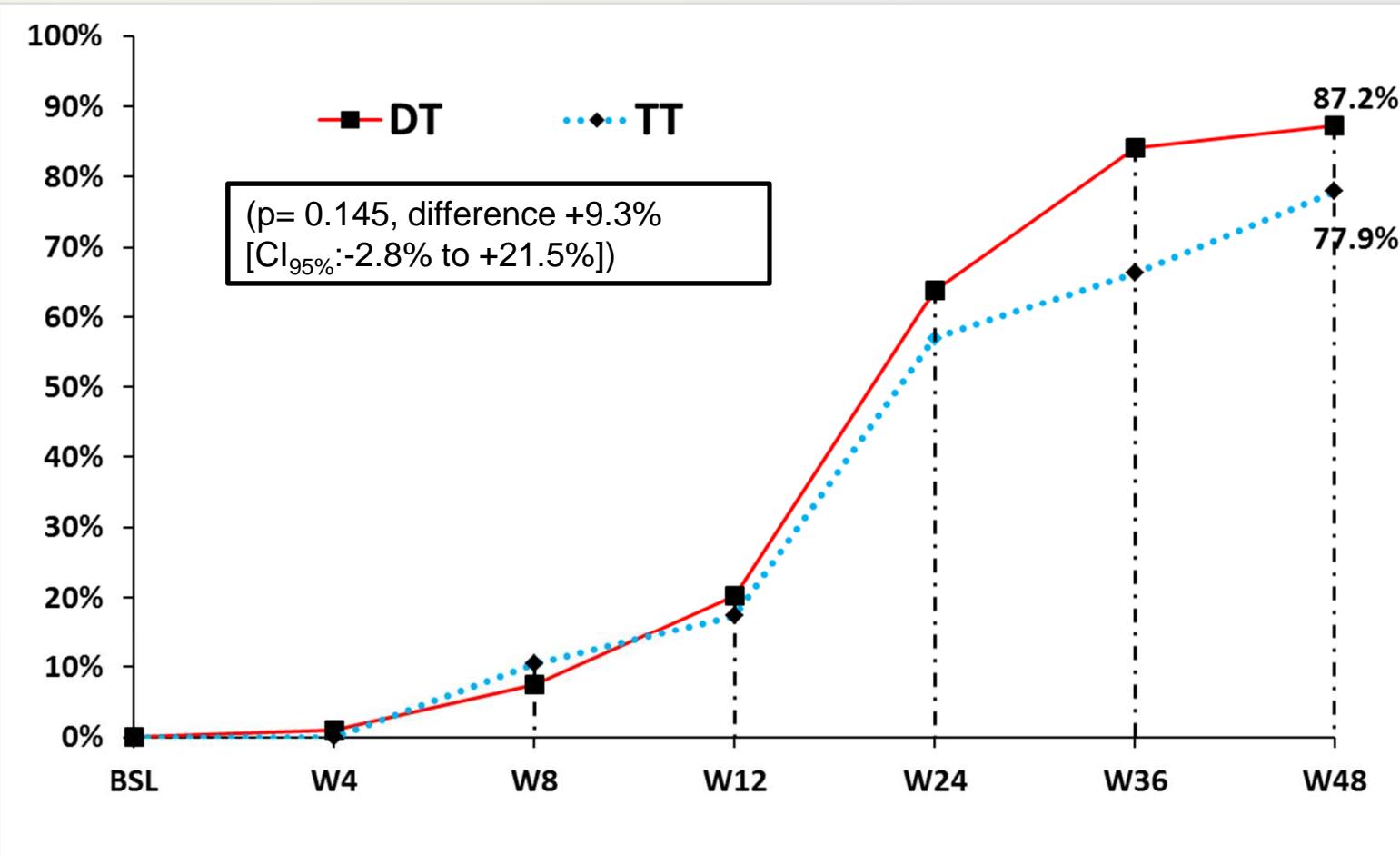
Estudio Gardel: LPV/r + 3TC

GARDEL: Viral load <50 copies/mL at week 48 (ITTe)



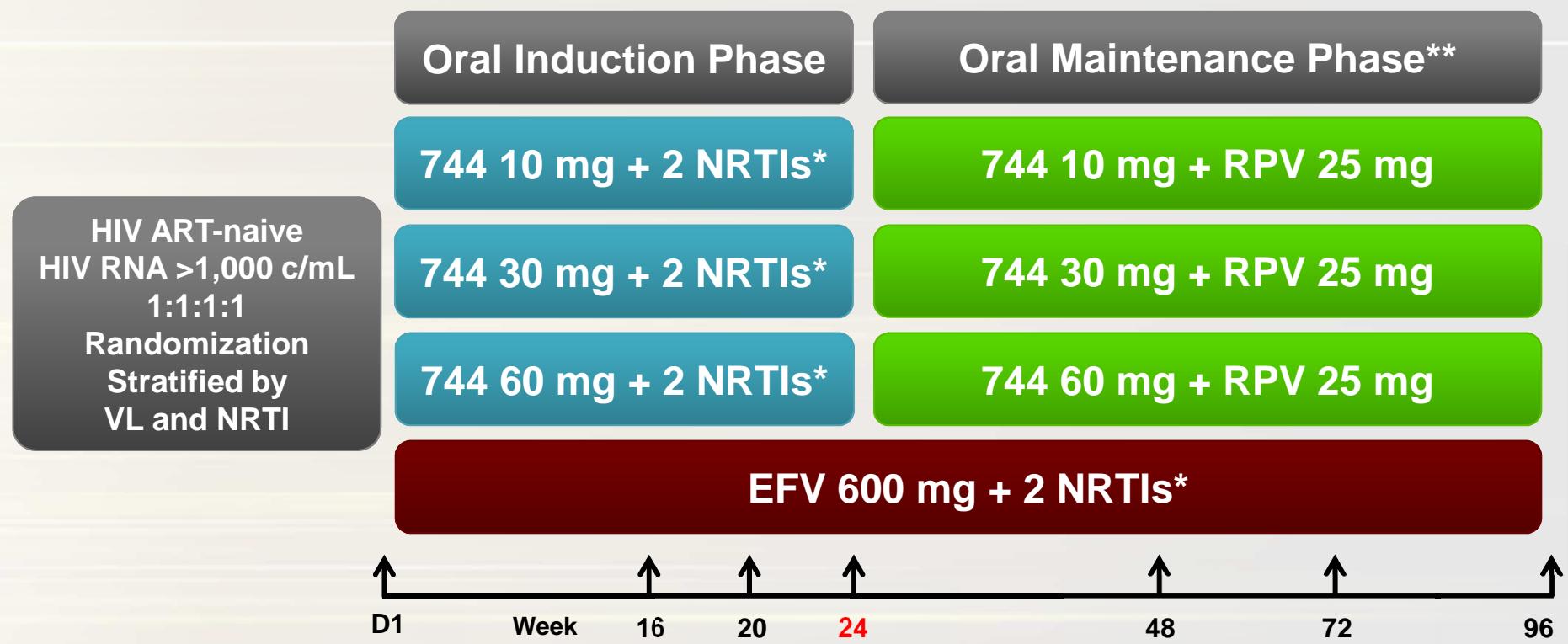
Estudio Gardel: LPV/r + 3TC

GARDEL: Viral load <50 copies/mL at week 48 (ITTe), baseline VL > 100.000 copies/mL)



LATTE: Study Design

- Phase IIb, randomized, multicenter, partially blind, dose-ranging study comparing S/GSK744 (integrase inhibitor) to EFV



*ABC/3TC or TDF/FTC

**Patients on 744 + NRTI: If week 20 VL <50 c/mL - simplify to 744/RPV at week 24

LATTE Study: Treatment Outcomes – Maintenance Population

- HIV-1 RNA <50 c/mL by Snapshot (ITT-ME)

Outcome at Week 48	744 10 mg n=52	744 30 mg n=53	744 60 mg n=55	744 total n=160	EFV 600 mg n=47
Virologic success	48 (92%)	48 (91%)	53 (96%)	149 (93%)	44 (94%)
Virologic failure	3 (6%)	5 (9%)	1 (2%)	9 (6%)	2 (4%)
Data in window not <50 c/mL	3 (6%)	3 (6%)	1 (2%)	7 (4%)	1 (2%)
Discontinued for lack of efficacy	0	0	0	0	1 (2%)
Change in ART	0	2 (4%)	0	2 (1%)	0
No virologic data at Week 48	1 (2%)	0	1 (2%)	2 (1%)	1 (2%)
Discontinued due to AE	1 (2%)	0	1 (2%)	2 (1%)	1 (2%)

- Similar response rate for 744 + RPV vs. continuing EFV + NRTIs
- Similar response across 744 doses

Novedades Terapéuticas: Conclusiones

- En la actualidad, toda las persona infectadas por VIH deben recibir tratamiento antirretroviral, por su beneficio y el de la comunidad
- El mejor tratamiento de inicio consiste en la combinación de tres fármacos: 2NRTIs + 1INI, NNRTI o IP.
 - Los nuevos fármacos parecen llamados a jugar un papel decisivo
- En el futuro podríamos utilizar pautas con menos fármacos o de administración más espaciada



Muchas Gracias