



18 y 19 de Octubre
2019

Programa preliminar

9º Congreso

SOGAISIDA

Centro Cultural
O Vello Cárcere

LUGO



BITERAPIA

Pilar Vázquez Rodríguez

Servicio de Medicina Interna, Unidad de
Enfermedades Infecciosas

Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
Lugo, 18 y 19 de octubre de 2019



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

**Complejo Hospitalario
Universitario A Coruña
A Coruña**

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

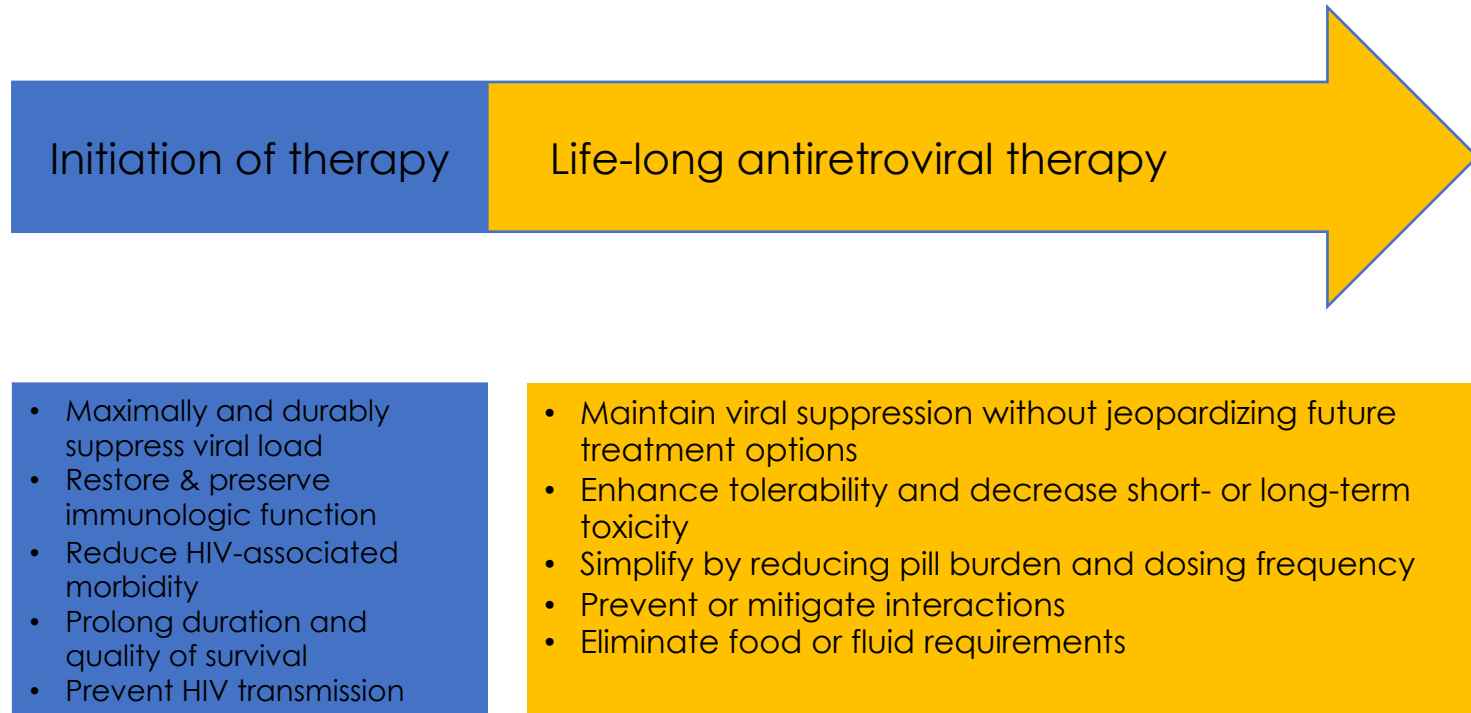
DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

Objetivos de la terapia antirretroviral

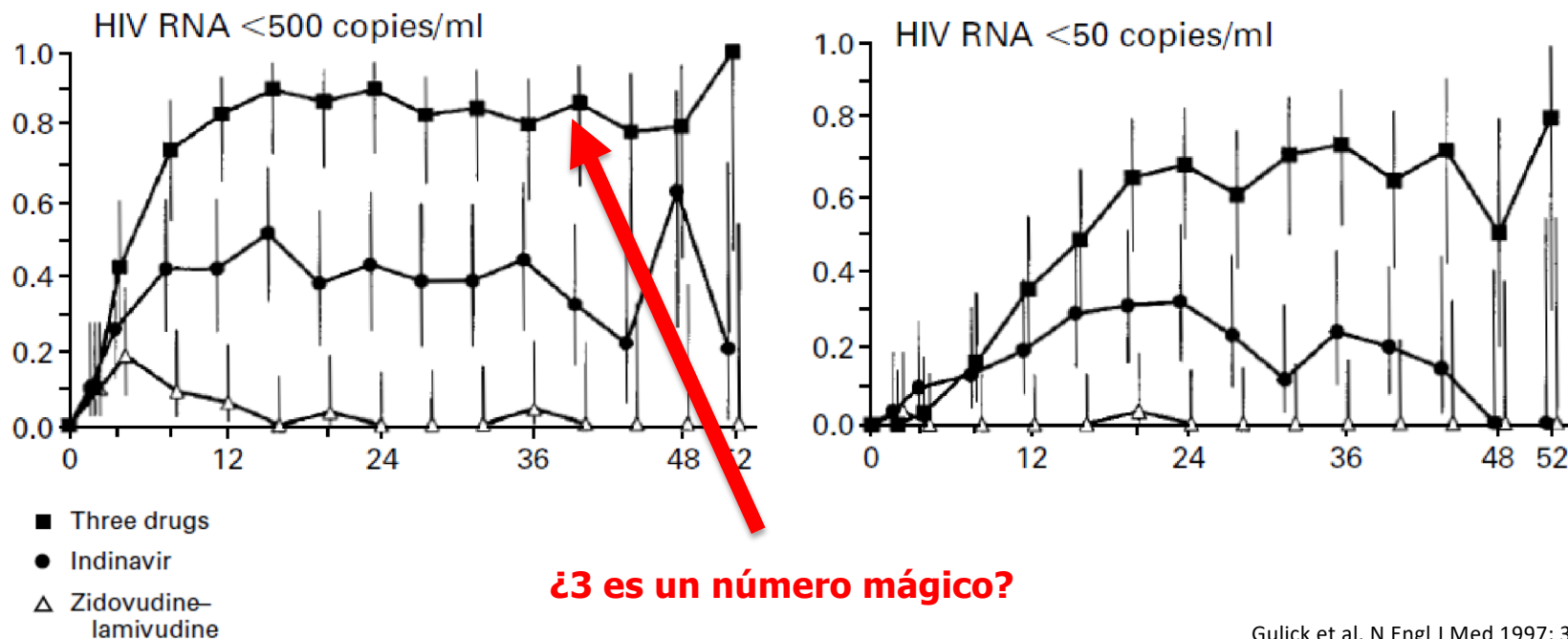


Triple terapia es el estándar desde 1996

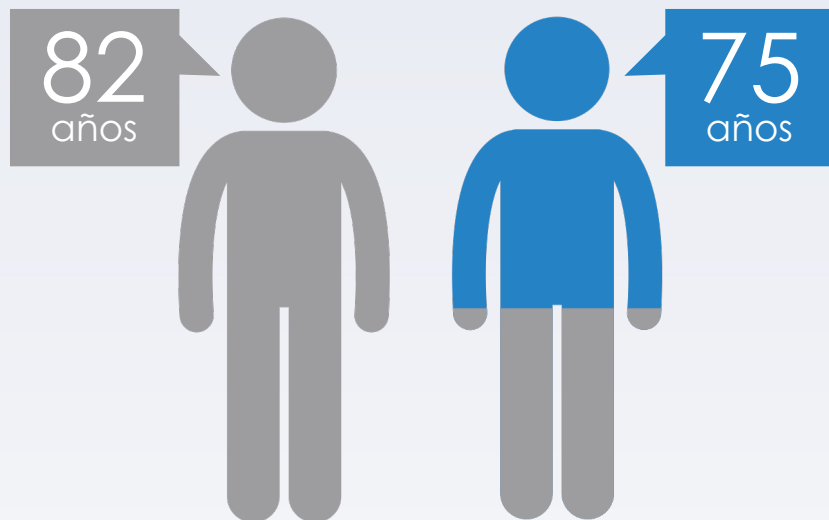
The New England Journal of Medicine

TREATMENT WITH INDINAVIR, ZIDOVUDINE, AND LAMIVUDINE IN ADULTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION AND PRIOR ANTIRETROVIRAL THERAPY

ROY M. GULICK, M.D., M.P.H., JOHN W. MELLORS, M.D., DIANE HAVLIR, M.D., JOSEPH J. ERON, M.D., CHARLES GONZALEZ, M.D., DEBORAH MCMAHON, M.D., DOUGLAS D. RICHMAN, M.D., FRED T. VALENTINE, M.D., LESLIE JONAS, B.S., ANNE MEIBOHM, PH.D., EMILIO A. EMINI, PH.D., AND JEFFREY A. CHODAKEWITZ, M.D.



Las PVVIH estarán en TAR durante décadas



POBLACIÓN GENERAL **PVVIH**
EXPECTATIVA DE VIDA¹

39,1 años

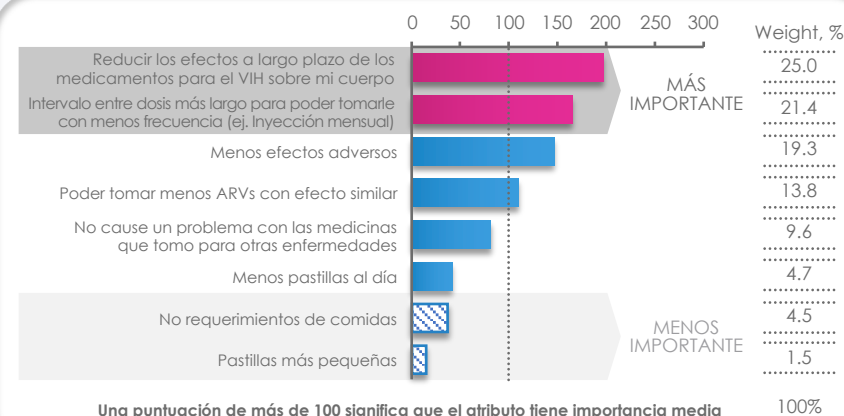
DURACIÓN MEDIA EN TRATAMIENTO EN 2012

76 %

Están preocupados por los **efectos adversos a largo plazo** del TAR²⁻³

66 %

Están dispuestos a cambiar a un TAR con menos fármacos siempre que la **carga viral se mantenga indetectable**²⁻³



PVVIH: Personas que viven con VIH

1. Nakagawa F, Lodwick RK, Smith CJ, et al. Projected life expectancy of people with HIV according to timing of diagnosis. AIDS 2012;26:335-43.

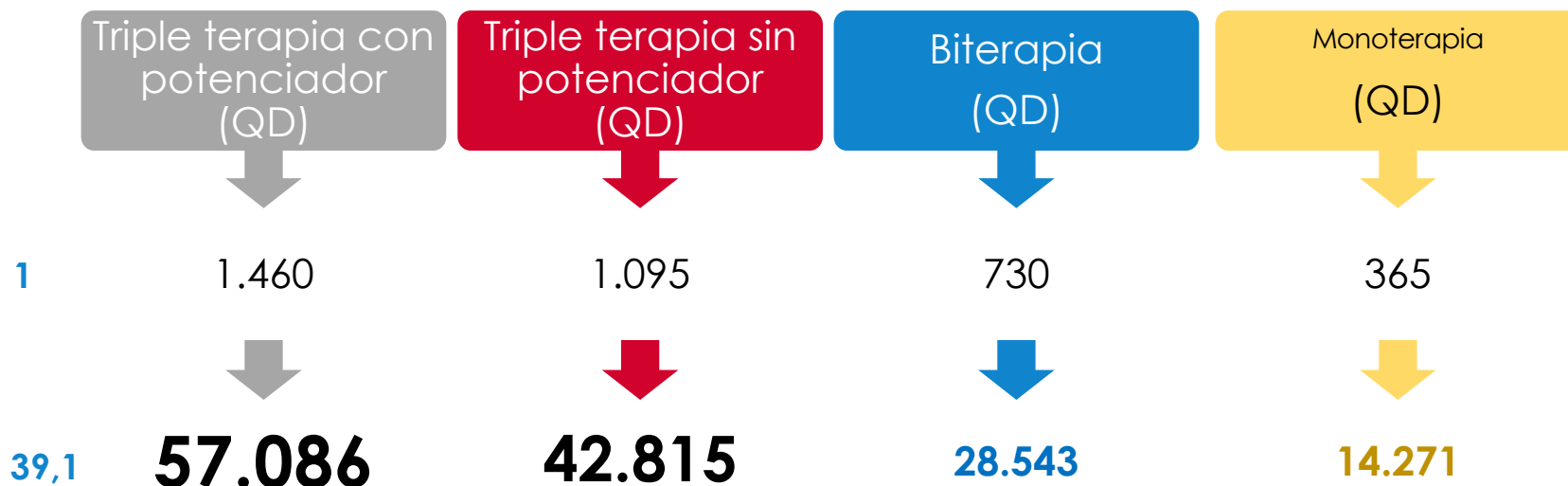
2. Marcotullio S, Spire B, García D, et al. EU Patient Experience and Views on Antiretroviral Treatment: Findings From the Positive Perspectives StudyEACS 2017, poster PE25/9;

3. Rodríguez F, García D, Rodríguez-Gambasica D, et al. Experiencia y punto de vista del paciente sobre el tratamiento antirretroviral en España: Hallazgos del estudio Positive Perspective. Congreso de Gesida 2017. P-212. <https://intranet.pacifico-meetings.com/amsysweb/faces/publicacionOnline.xhtml?id=390>. Acceso Abril 2018

Décadas de exposición al Tratamiento

DURACIÓN MEDIA EN TRATAMIENTO EN 2012

39,1 años



NÚMERO DE DOSIS DE FÁRMACO

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

Comorbilidades en pacientes VIH

Factores de riesgo tradicionales

AGING with **HIV**

HIV



TOXICITY

JAMES MASTEN, PH.D., LCSW

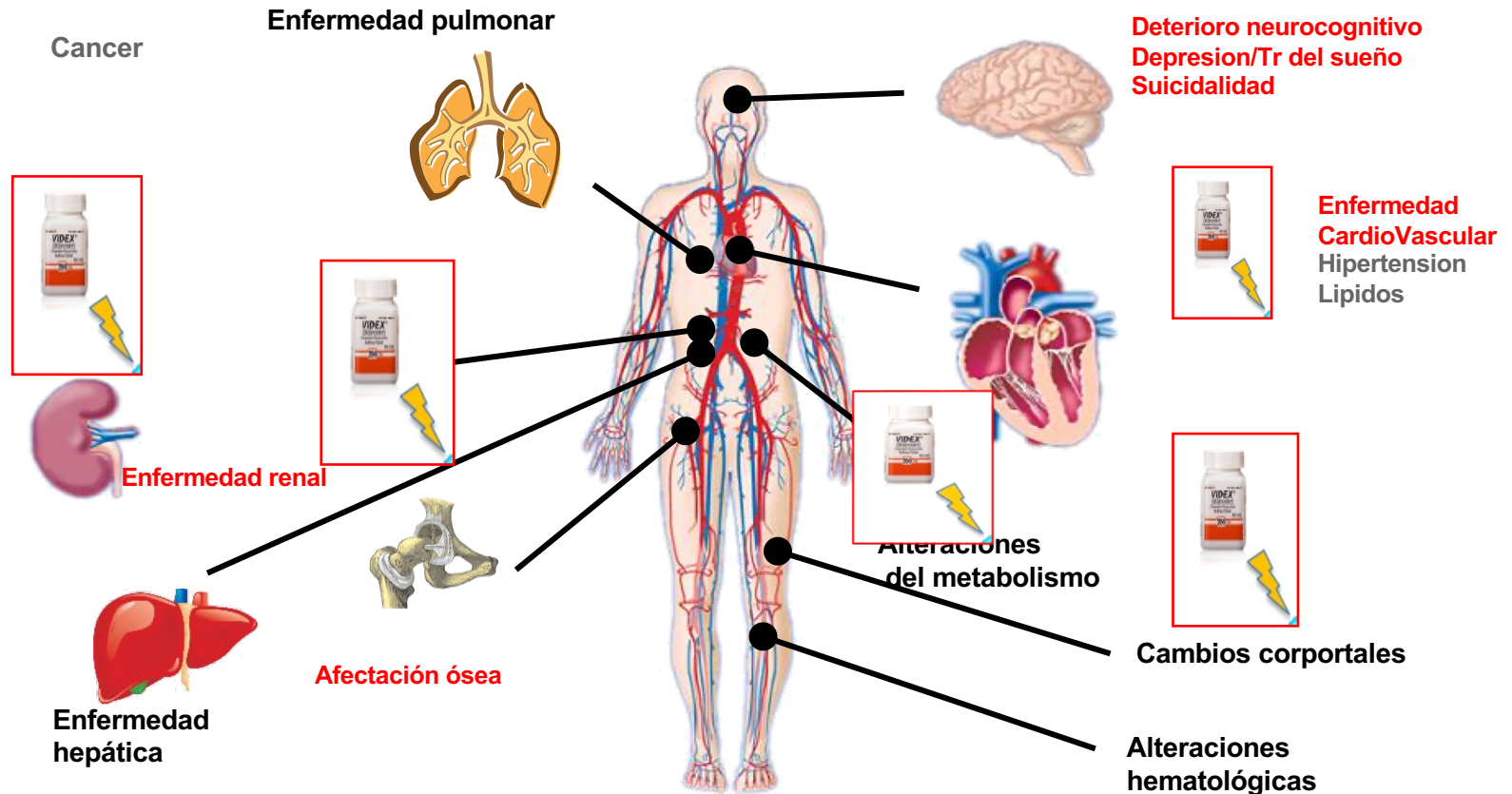
with JAMES SCHMIDTBERGER, M.D.

- Replicación residual / reservorios
- Inflamación crónica e inmunoactivación
- Estatinas para todos?

TARV de por vida...

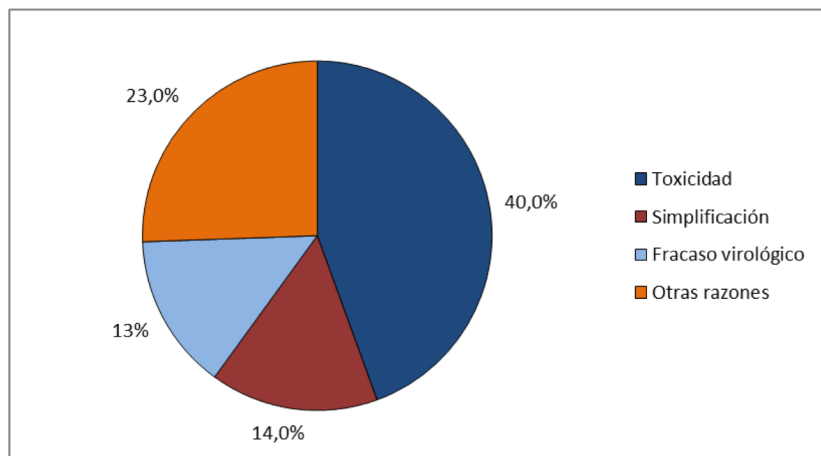
Pero puede ser optimizado

Toxicidad de los ART y comorbilidades



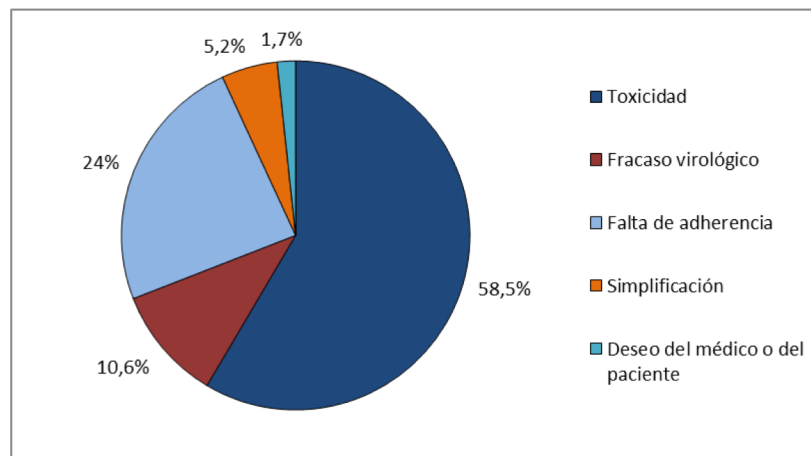
El motivo más frecuente de cambio de TARV es la toxicidad

Cohorte CoRIS^{1*} (n=1.512)



- *CoRIS es una cohorte **abierta, prospectiva, multicéntrica**, de adultos **naïve** con VIH.
- Se incluyeron pacientes entre enero de 2008 y junio de 2010.
- El **objetivo** principal fue evaluar la **persistencia** del tratamiento, definido como el tiempo entre el inicio del TARV y el primer cambio.
- El **16% de los pacientes abandonó el TARV a los 6 meses**.

Cohorte ICONA^{2#} (n=3.291)



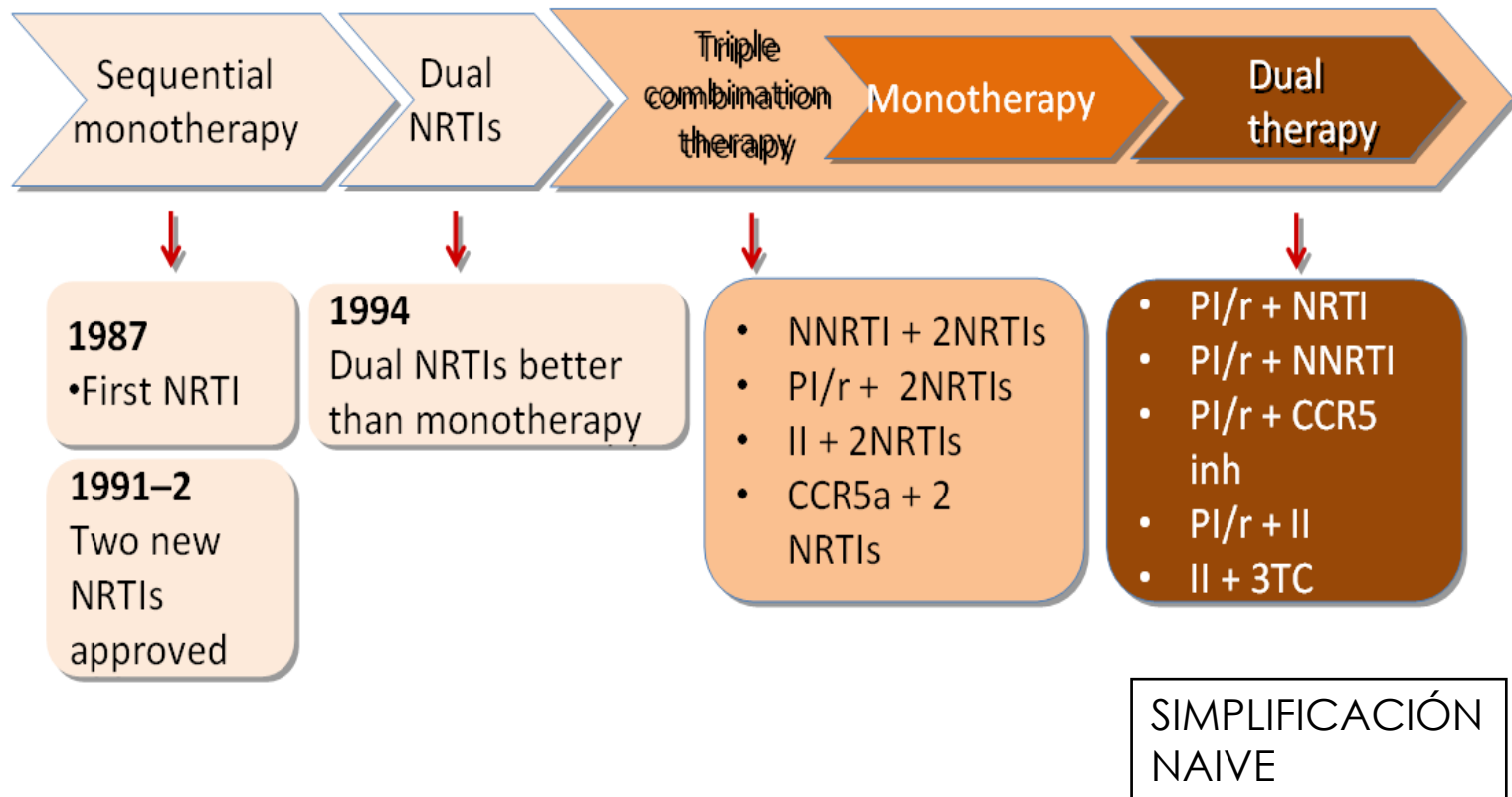
#Cohorte italiana de pacientes **naïve** que iniciaron el tratamiento antes de enero de 2007, en la que **se analiza la interrupción del tratamiento** durante el primer año por **intolerancia/toxicidad, baja adherencia, fracaso inmunoviroológico/clínico o simplificación**.
La probabilidad de interrupción del primer TARV es del 36,1%.

Individualizar el TARV: menos puede ser más

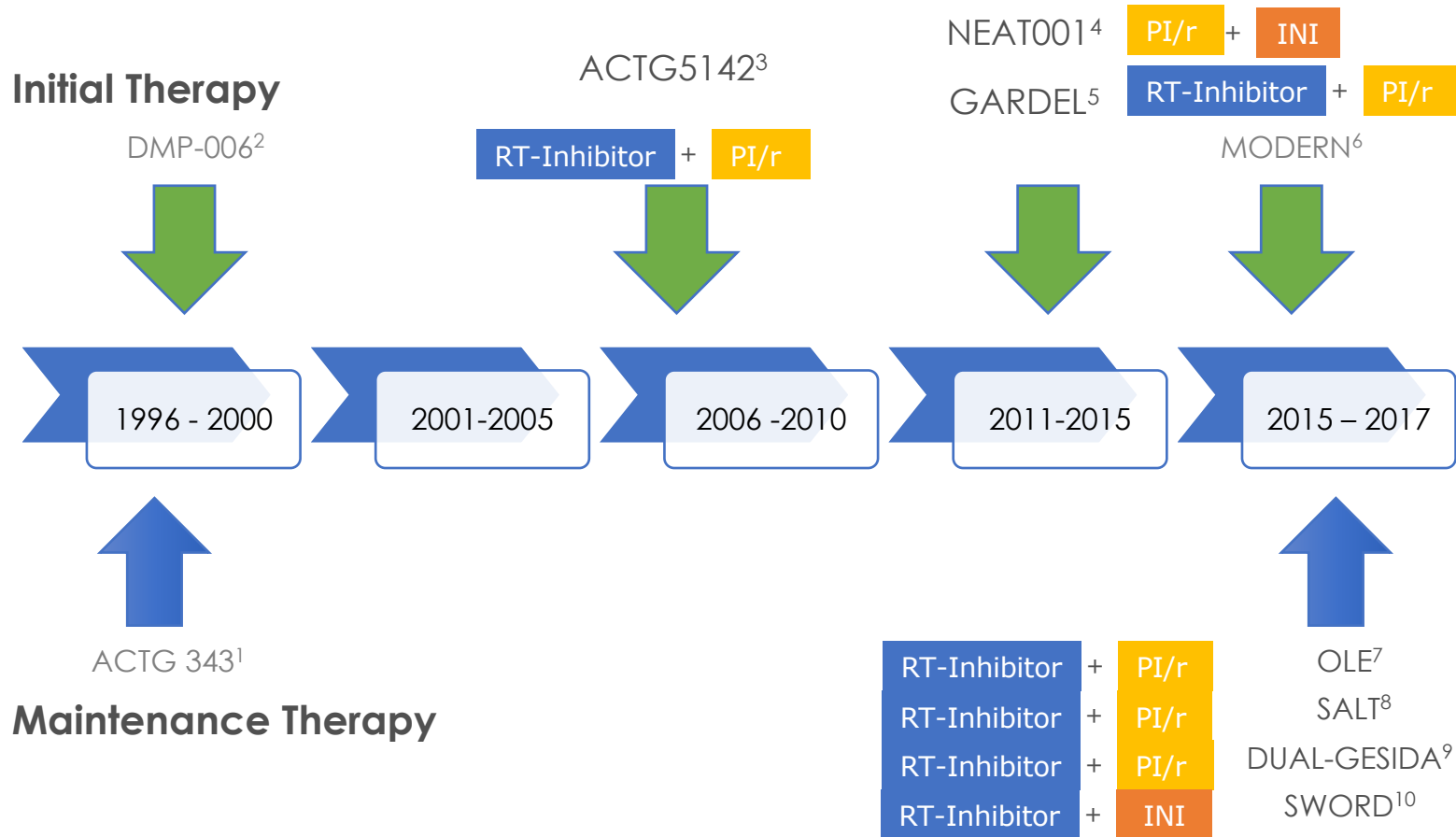
- Las Guías actuales recomiendan **tratar a todos los pacientes**.
- Los pacientes **comienzan el TARV más temprano**, lo que se evidencia al ver los CD4 y la carga viral en EECC:
 - Antes del 2010: 200 CD4 cél/ mm³ y 5 log₁₀ copias/ mL
 - 2013: 405 CD4 cél/ mm³ y 4.58 log₁₀ copias/ mL
- En la mayoría de las enfermedades crónicas, el tratamiento se ajusta en función de la gravedad de la enfermedad.
- Requisitos para un TARV eficaz de por vida:
 - Estrategias adaptadas al estilo de vida individual.
 - Buena tolerabilidad.
- Beneficios potenciales de un **menor nº de fármacos si se mantiene la supresión viral**.
- **En lugar de triple terapia para todos, el nuevo dogma debería ser TARV y supresión viral de por vida para todos.**

NUEVAS ESTRATEGIAS DE TAR

BITERAPIAS



Evolución de la terapia dual: combinaciones de éxito



1. Havir D et al. N Engl J Med. 1998; 1261-8
2. Staszewski S et al. N Engl J Med. 1999;1865-73
3. Riddler SA et al. N Engl J Med 2008;358:2095-106
4. Raffi F et al. Lancet. 2014;1942-51
5. Cahn P et al. Lancet Infect Dis. 2014;572-80

6. Stellbrink HJ et al. AIDS 2016;1229-1238
7. Arribas JR et al. Lancet Infect Dis. 2015;785-92
8. Perez-Molina JA, et al. Lancet Infect Dis. 2015;775-84
9. Pulido F et al. Clin Infect Dis. 2017
10. Llibre JM et al. Lancet 2018

Combinaciones

FÁRMACO POTENTE Y ROBUSTO

CORE
AGENT

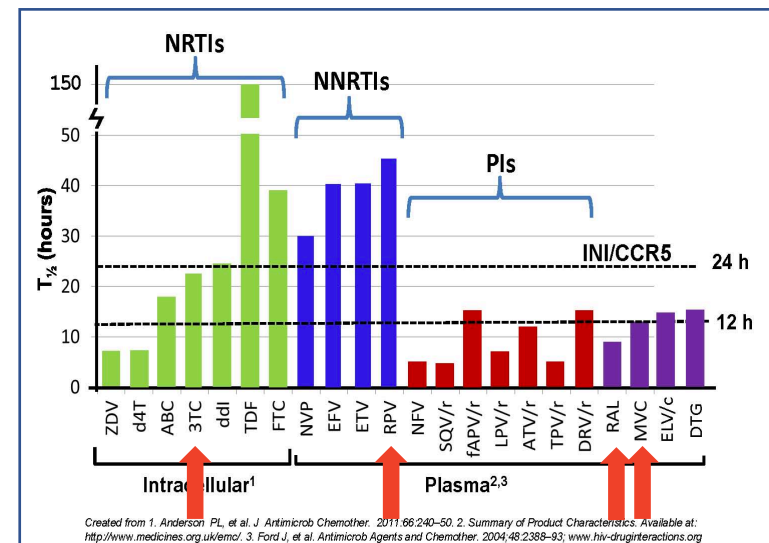
IP/p ○
DOLUTEGRAVIR

VIDA MEDIA
DE LOS ARV

FÁRMACO POCO TÓXICO
DE VIDA MEDIA LARGA QUE INHIBA LA RT

PARTNER

3TC ○ RILPIVIRINA



Escenarios actuales

- La eficacia de la triple terapia (2 NRTI + Tercer fármaco) sólo ha sido igualada hasta la fecha por un número limitado de combinaciones 2DR
 - **IP/p + 3TC** (frente a IP+2NRTI)
 - **DTG + RPV**
 - **DTG + 3TC**

Terapias duales modernas eficaces

- **INICIO DE TRATAMIENTO**

- IP/p + 3TC (GARDEL, ANDES)
- DTG + 3TC (GEMINI)

- **CAMBIO EN PACIENTE SUPRIMIDO**

- IP/p + 3TC (SALT, ATLAS, DUAL, OLE, Metanálisis)
- DTG + RPV (SWORD)
- DTG + 3TC (TANGO)

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

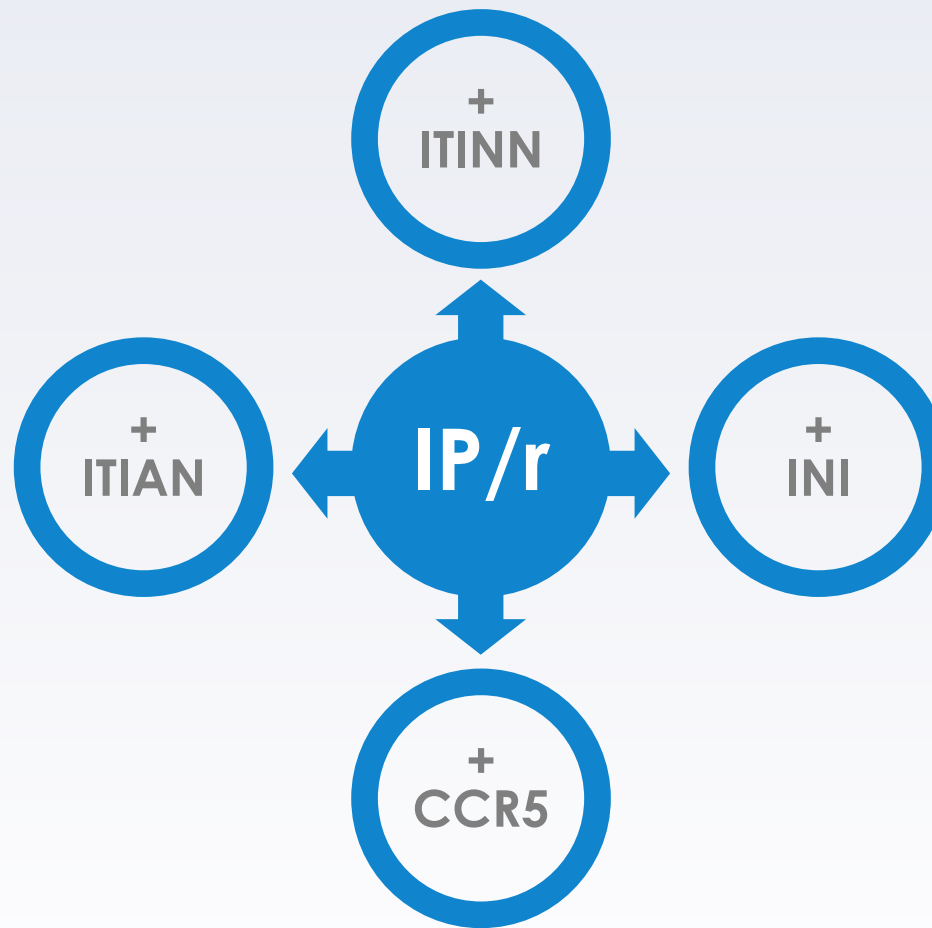
DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

Estrategias de 2 ARVs probados en la era HAART



1. Cahn P, et al. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:572-580. 2. Figueroa MI, et al. CROI 2018 Poster #489. 3. Arribas JR, et al. *Lancet Infect Dis* 2015;15:785-792. 4. Perez Molina JA, et al. *Lancet Infect Dis* 2015;15:775-84. 5. Di Giambenedetto S, et al. *JAC* 2017;72:1163-1171. 6. Pulido F, et al. *Clin Infect Dis* 2017;65:2112-2118. 7. Daar ES, et al. *Ann Intern Med*. 2011;154:445-456. 8. Taiwo B, et al. *AIDS*. 2011;25:2113-2122. 9. Kozal MJ, et al. *HIV Clin Trials*. 2012;13(3):119-30. 10. Reynes J, et al. *AIDS Res Hum Retrovir* 2013;29:256-265. 11. Raffi F, et al. *Lancet* 2014;384:1942-1951. 12. Van Lunzen J, et al. *JAIDS* 2016;71:538-43. 13. Pett SL, et al. *Clin Infect Dis* 2016;63:122-32. 14. Pinola M., et al. *J Antivir Antiretrovir* 2010; 2: 056-062

Terapia Dual con IP/p

Patients	Study	Regimen	Design	Results
Naïve	GARDEL¹	LPV/r + 3TC	Randomized, open-label study in naïve patients (n=426)	88.3% (dual) vs. 83.7% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
	ANDES²	DRV/r + 3TC	Randomized, open-label study in naïve patients (n=145)	93% (dual) vs. 94% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
Suppressed Switch	OLE³	LPV/r + 3TC or FTC	Randomized, open-label switch study in suppressed patients (n=250)	87.8% (dual) vs. 86.6% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
	SALT⁴	ATV/r + 3TC	Randomized, open-label switch study in suppressed patients (n=286)	84% (dual) vs. 78% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
	PROBE⁵	DRV/r + RPV	Randomized open-label proof of concept switch study (n=60) in suppressed patients	96.7% (dual) vs. 93.4% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
	DUAL-GESIDA⁶	DRV/r + 3TC	Randomized, open-label switch study in suppressed patients (n=249)	88.9% (dual) vs. 92.7% (triple) with VL<50 copies/mL at week 48
	DUAL⁷	DRV/r + RPV	Randomized, open-label switch study (n=37) in suppressed patients	100% (23/23 dual) vs. 89% (12/14 triple) with VL < 50 copies/mL at week 48

1. Cahn P et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:572-580

2. Figueroa MI et al. CROI Boston 2018; #489

3. Arribas JR et al. Lancet Infect Dis. 2015;785-92.

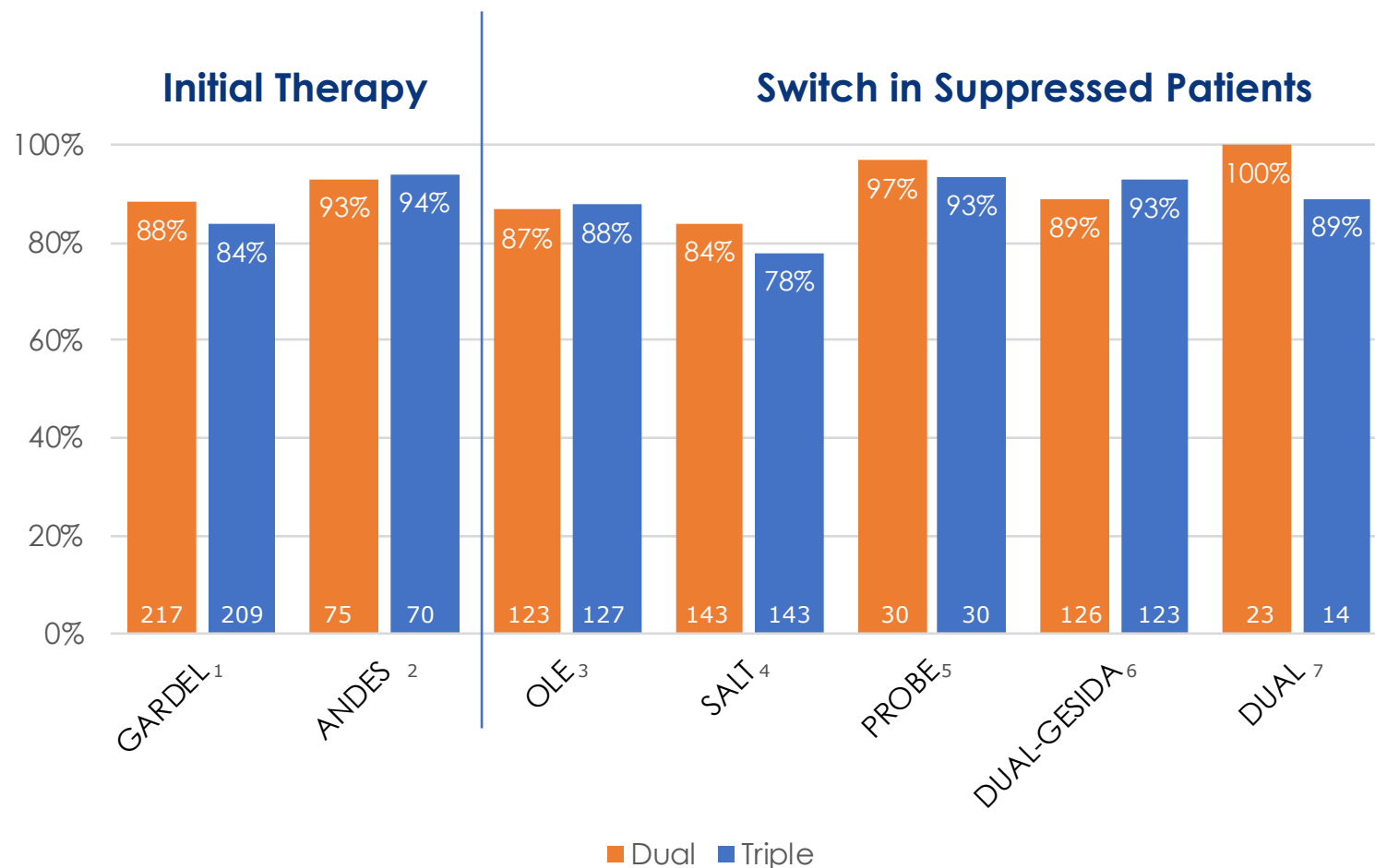
4. Perez-Molina JA, et al. Lancet Infect Dis. 2015: 775-84

5. Maggiolo F et al. JAIDS 2016;72:46-51

6. Pulido F et al. Clin Infect Dis. 2017; 65:2112-2118

7. Rusconi S et al. EACS Milan 2017; PE 8/1

Terapia Dual con IP/p



1. Cahn P et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:572-580
2. Figueroa MI et al. CROI Boston 2018; #489
3. Arribas JR et al. Lancet Infect Dis. 2015;785-92.
4. Perez-Molina JA, et al. Lancet Infect Dis. 2015: 775-84

5. Maggiolo F et al. JAIDS 2016;72:46-51
6. Pulido F et al. Clin Infect Dis. 2017; 65:2112-2118
7. Rusconi S et al. EACS Milan 2017; PE 8/1

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

DTG + 3TC

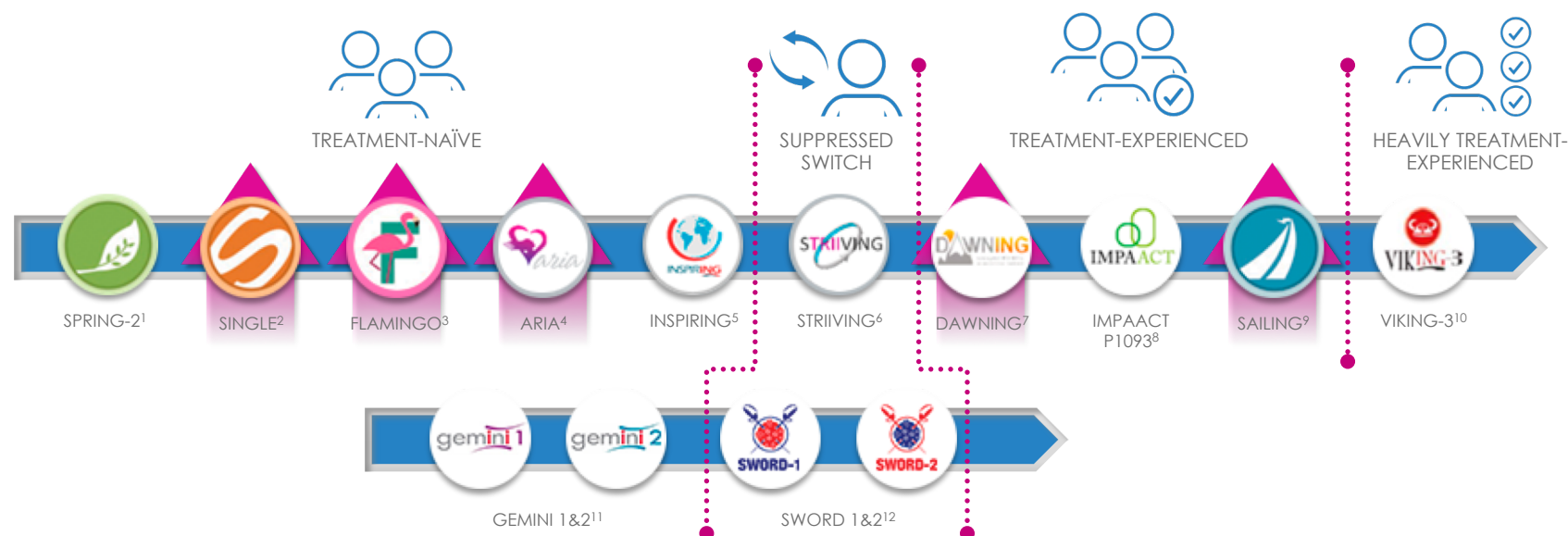
Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

¿Por qué DTG para un 2DR?:

EXPERIENCIA CON DTG EN ENSAYOS CLÍNICOS



EL PROGRAMA EVALUÓ


> 4.600 patients¹-³,¹¹,¹²

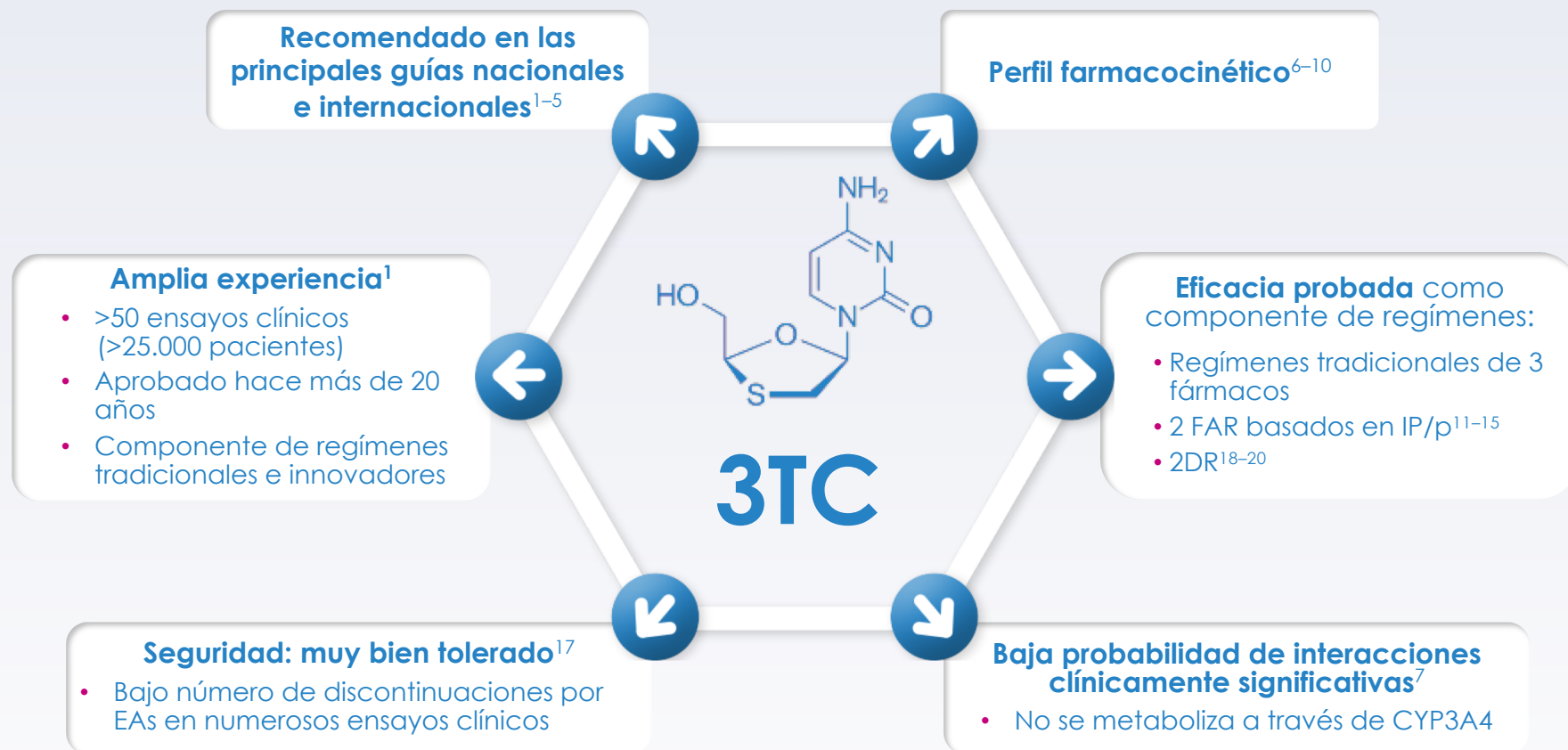

In > 30 countries¹-⁸


Aged 6-79 years¹-⁸


>500 women⁴

1. Raffi F, et al. Lancet 2013;381(9868):735-43; 2. Walmsley S, et al. N Engl J Med 2013;369:1807-18; 3. Clotet B, et al. Lancet 2014;383:2222-31; 4. Orrell C, et al. Lancet HIV 2017; 4: e536-46; 5. Dooley et al. AIDS 2018; TUAB0206; 6. Trottier B, et al. Antiviral Therapy 2017; 22: 295-305; 7. Aboud M, et al. AIDS 2018, THPEB040; 8. Viani R, et al. Pediatr Infect Dis J. 2015; 34(11): 1207-1213; and <https://impactnetwork.org/studies/p1093.asp> [acceso enero 2019] 9. Cahn P, et al. Lancet 2013;382:700-8; 10. Castagna A, et al. J Infect Dis 2014;210:354-62 11. Cahn et al. Lancet 2018; e-published [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0) and Cahn et al. AIDS 2018; TUAB0106LB. 12. Libre et al. Lancet. 2018;391:839-849 & Aboud M et al. AIDS 2018; THPEB047.

¿Por qué 3TC en combinación con DTG?



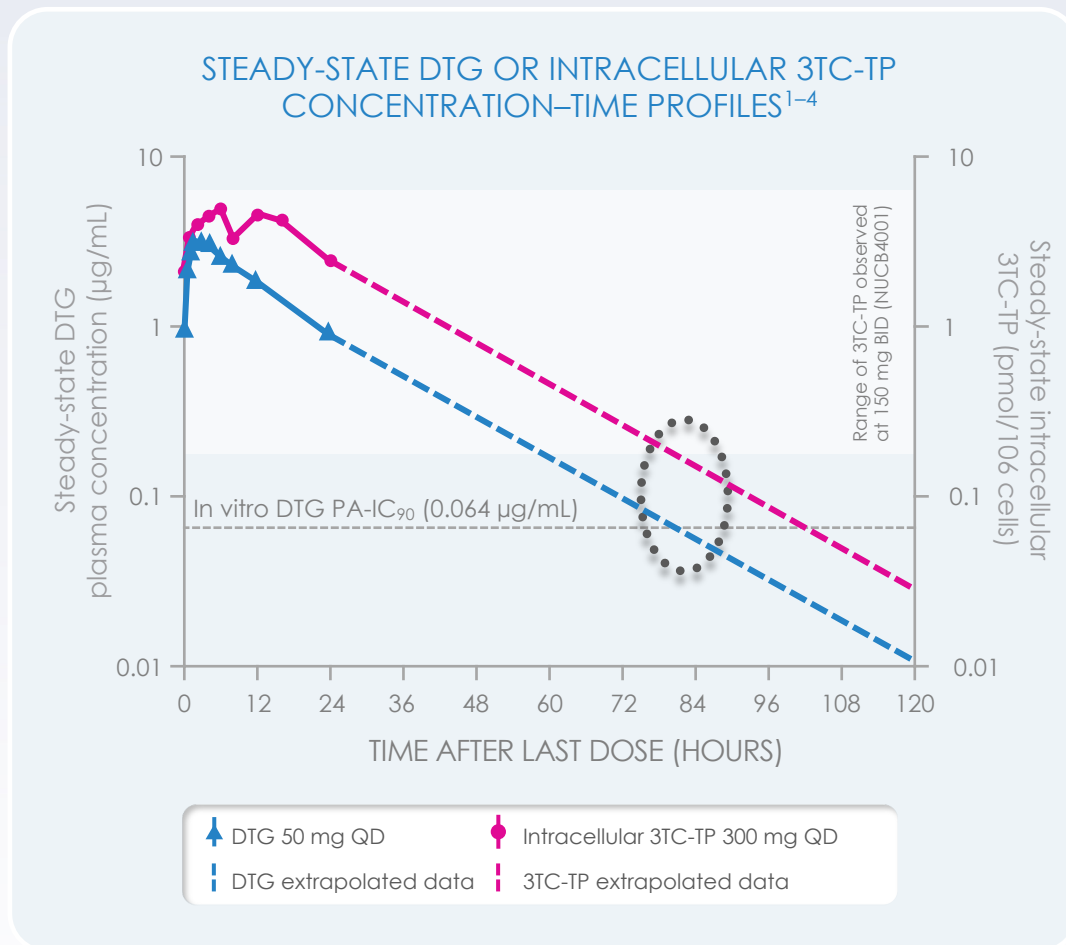
CYP, citocromo P450

1. DHHS. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>) / Acceso noviembre 2018; 2. Michael S. Saag et al. IAS-USA Guidelines 2018. JAMA. 2018;320(4):379-396. 3. EACS http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. Acceso noviembre 2018; 4. World Health Organization. Update on Antiretroviral Regimens for treating and preventing HIV infection and Update on early infant diagnosis of HIV. July 2018; 5. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2018). Disponible en: <http://www.gesida-seimc.org/contenidos/guiasclinicas/> Último acceso julio 2018. 6. Ficha técnica TIVICAY. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>. Acceso realizado diciembre 2018. 7. Ficha técnica EPIVIR Disponible en <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/lista.html>. Acceso realizado diciembre 2018. 8. Weller S, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014;66(4):393-39. 9. Yuen GJ et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:176-82. 10. Min S et al. AIDS 2011;25:1737-45. 11. Cahn P, et al. Lancet Infect Dis 2014;14:572-80. 12. Figueroa MI, et al CROI 2018 Poster #489 13. Aribas JR, et al. Lancet Infect Dis 2015;15:785-92. 14. Perez-Molina JA, et al. Lancet Infect Dis 2015;15:775-84. 15. Di Giambenedetto S, et al. JAC 2017;72:1163-1171. 16. Pulido F, et al. Clin Infect Dis 2017;65:2112-2118. 17. Quercia R, et al. JAIDS. 2018;78(2):125-135. 18. Cahn P et al. J Int AIDS Soc 2017;20:21678. 19. Taiwo B, et al. Clin Infect Dis 2017; 66:1689-97. 20. Cahn et al. Lancet 2018; e-published [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0) / Acceso diciembre 2018

DTG and 3TC have well-matched PK profiles

- DTG and the pharmacologically active 3TC-TP have **similar $T_{1/2}$**

- DTG plasma $T_{1/2}$: 14h¹
- 3TC-TP intracellular $T_{1/2}$: 15-16h²



DTG+3TC

NAIVE

gemini 1
gemini 2

SWITCH

ESTUDIO

LAMIDOL (N= 104)¹

ASPIRE (N= 89)²

TANGO (N≈ 750)³

DOLAM (N≈ 300)⁴

Cahn et al. Lancet 2018; e-published [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32462-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32462-0)

Cahn et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. Slides WEAB0404LB.

1. Joly et al. 2018; J Antimicrob Chemother 2018; e-published doi:10.1093/jac/dky467; **2.** Taiwo et al. Clin Infect Dis 2018; 66: 1794-7; **3.** TANGO: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03446573> / Acceso diciembre 2018; **4.** DOLAM: EudraCT number: 2015-000274-35

DURABLE EFFICACY OF DOLUTEGRAVIR (DTG) PLUS LAMIVUDINE (3TC) IN ANTIRETROVIRAL TREATMENT–NAIVE ADULTS WITH HIV-1 INFECTION: 96-WEEK RESULTS FROM THE GEMINI STUDIES

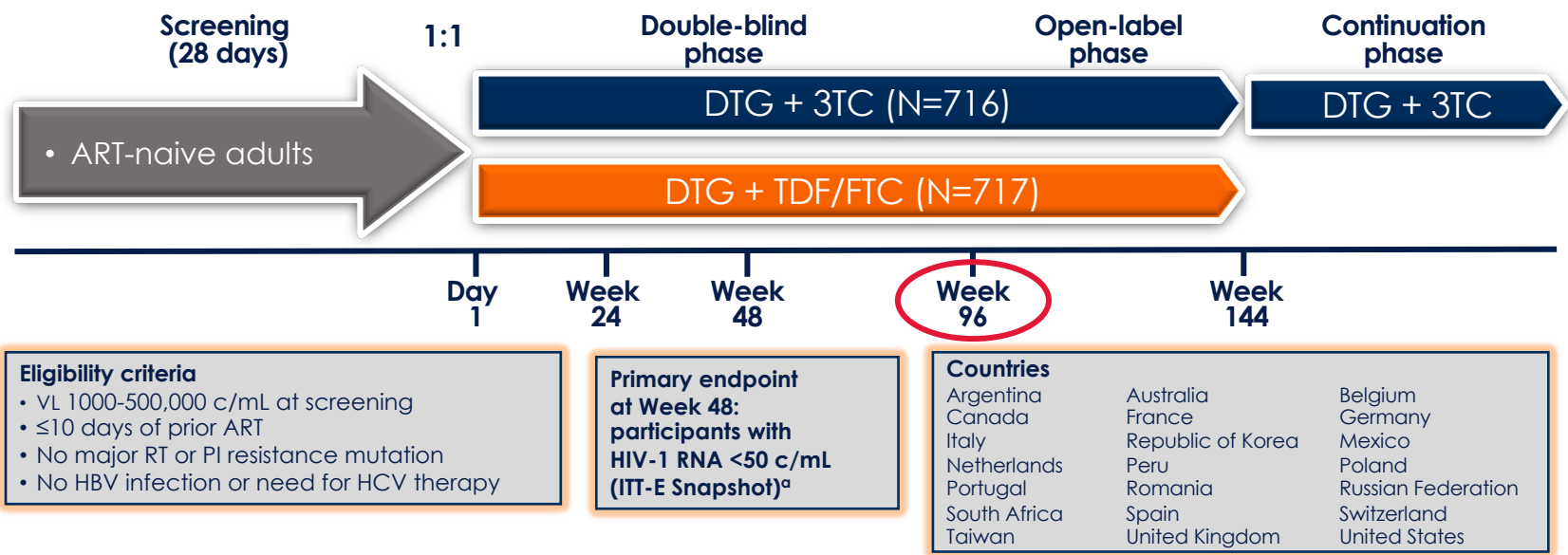
P Cahn,¹ J Sierra Madero,² J Arribas,³ A Antinori,⁴ R Ortiz,⁵ A Clarke,^{6,7} C-C Hung,⁸ J Rockstroh,⁹ P-M Girard,¹⁰ J Sievers,¹¹ C Man,¹² R Urbaityte,¹³ M Underwood,¹² A Tenorio,¹² K Pappa,¹² B Wynne,¹² M Gartland,¹² M Aboud,¹¹ J van Wyk,¹¹ KY Smith¹²

¹Fundación Huesped, Buenos Aires, Argentina; ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; ³Hospital La Paz, Madrid, Spain; ⁴Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Rome, Italy;

⁵Bliss Healthcare Services, Orlando, FL, USA; ⁶Royal Sussex County Hospital, Brighton, UK; ⁷Brighton & Sussex Medical School, Brighton, UK; ⁸National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ⁹Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Germany; ¹⁰Hôpital Saint Antoine, Paris, France; ¹¹ViiV Healthcare, Brentford, UK; ¹²ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, USA; ¹³GlaxoSmithKline, Stockley Park, UK

GEMINI-1 AND GEMINI-2 PHASE III STUDY DESIGN

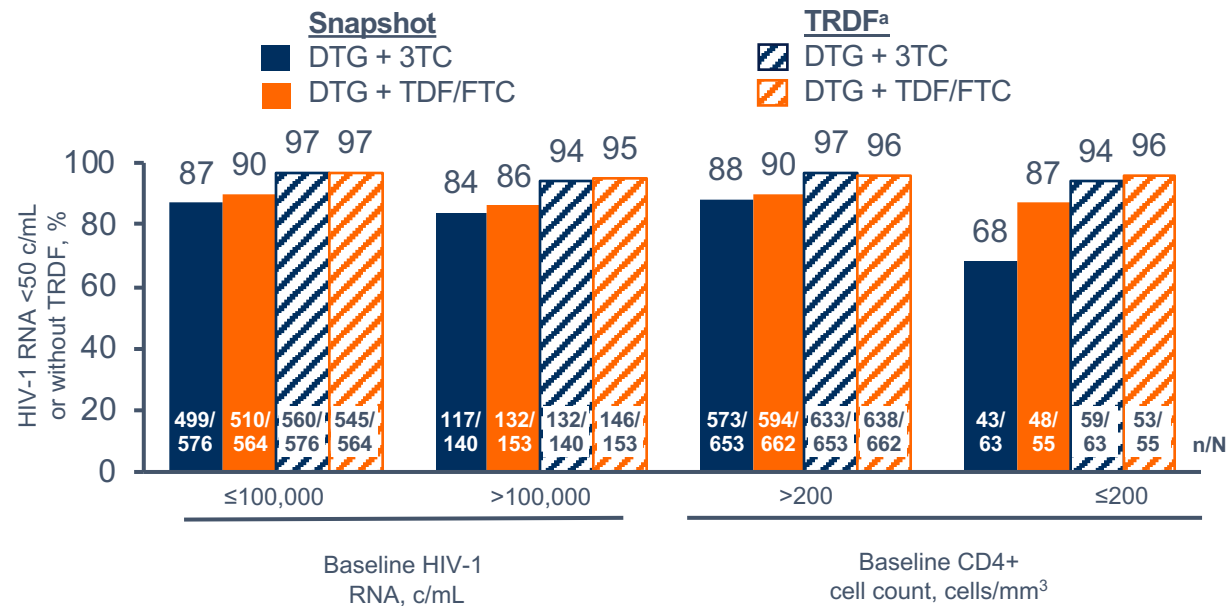
Identically designed, randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, non-inferiority studies



Baseline stratification factors: plasma HIV-1 RNA (≤100,000 vs >100,000 c/mL) and CD4+ cell count (≤200 vs >200 cells/mm³).

^a—10% non-inferiority margin for individual studies.

PROPORTION OF PARTICIPANTS WITH HIV-1 RNA <50 C/ML BY BASELINE VIRAL LOAD AND CD4+ CELL COUNT AT WEEK 96: SNAPSHOT AND TRDF ANALYSIS



- At Week 96, there were 3 confirmed virologic withdrawals in the DTG + 3TC group and 2 in the DTG + TDF/FTC group

TRDF, treatment-related discontinuation equals failure. ^aTRDF was a pre-planned analysis at Week 96.

EFICACIA EN CD4 < 200 cels/ μ l

2.5.3 Discussion on clinical efficacy

From a virological point of view it is re-assuring to note that the response rate with the dual regimen was fully similar to control in patients with a baseline viral load >100.000, 129/142 (92%) vs 153/138 (90%). The number of "non-responders" was somewhat higher with the dual regimen for patients with a baseline CD4 count <200. However, numbers are low, and when looking at details for these "non-responders" it was clarified that non-response was in practice not "virological", but linked to other reasons (mainly stopping therapy for other reasons, with a last viral load <40 copies/ml). In summary, the dual regimen yielded fully similar efficacy as did the triple regimen, both in patients with a high baseline viral load, and in those with a low baseline CD4 count (limited numbers studied).

https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/dovato-epar-public-assessment-report_en.pdf

CONCLUSIONS

Durability

- DTG + 3TC maintained **non-inferior efficacy** over 96 weeks vs DTG + TDF/FTC in ART-naïve adults

Barrier to Resistance

- Low rates of confirmed virologic withdrawal through Week 96, and no resistance development in either arm

Safety

- Overall safety and tolerability were comparable between groups
- Lower risk of drug-related AEs with DTG + 3TC
- Change in renal and bone biomarkers significantly favors DTG + 3TC
- Improvements in TC:HDL ratio in both arms

These results confirm DTG + 3TC is a compelling treatment option for PLWH

SWITCHING TO DTG/3TC FIXED-DOSE COMBINATION (FDC) IS NON-INFERIOR TO CONTINUING A TAF-BASED REGIMEN IN MAINTAINING VIROLOGIC SUPPRESSION THROUGH 48 WEEKS (TANGO STUDY)

J van Wyk,¹ F Ajana,² F Bisshop,³ S DeWit,⁴ O Osiyemi,⁵ J Portilla,⁶ JP Routy,⁷ C Wyen,⁸ M Ait-Khaled,¹ M-C Nascimento,¹ KA Pappa,⁹ R Wang,⁹ J Wright,¹⁰ AR Tenorio,⁹ B Wynne,⁹ M Aboud,¹ MJ Gartland,⁹ KY Smith⁹

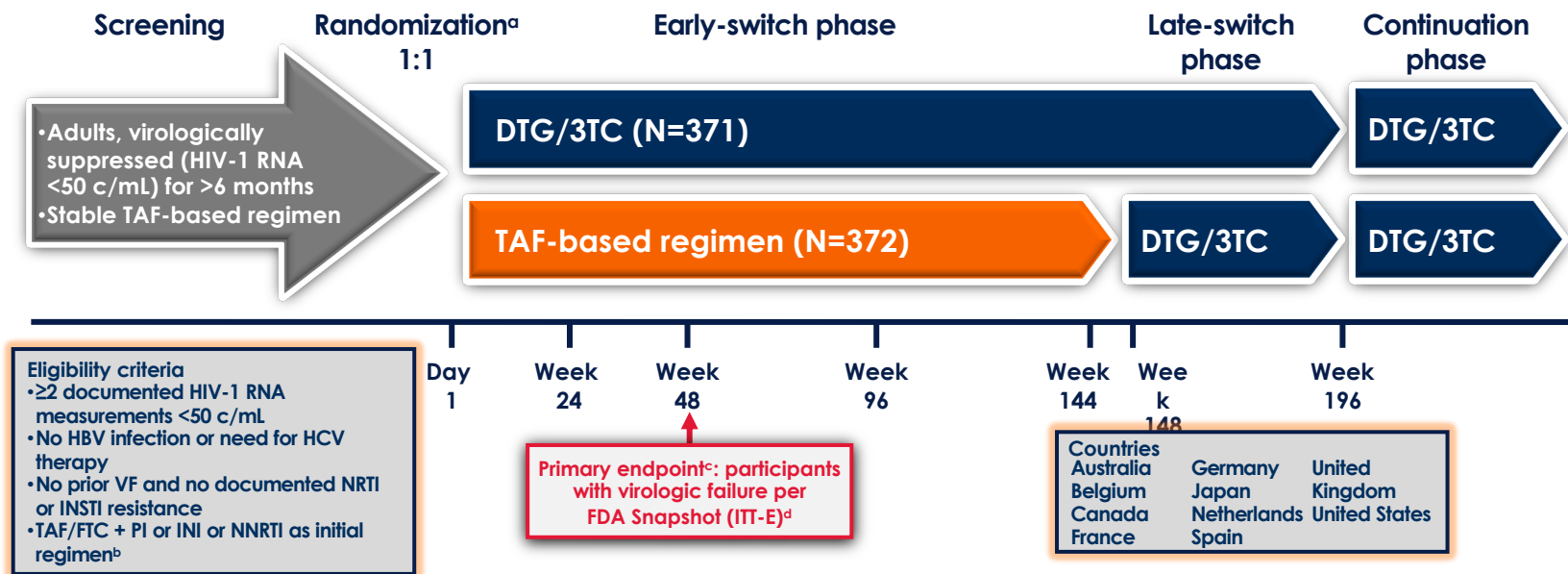
¹ViiV Healthcare, Brentford, UK; ²Centre Hospitalier de Tourcoing, Tourcoing, France; ³Holdsworth House Medical Brisbane, Queensland, Australia; ⁴CHU Saint-Pierre, Brussels, Belgium; ⁵Triple O Research Institute PA, West Palm Beach, FL, USA;

⁶Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, Spain; ⁷McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada;

⁸Praxis am Ebertplatz, Cologne, Germany; ⁹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, USA; ¹⁰GlaxoSmithKline, Stockley Park, UK

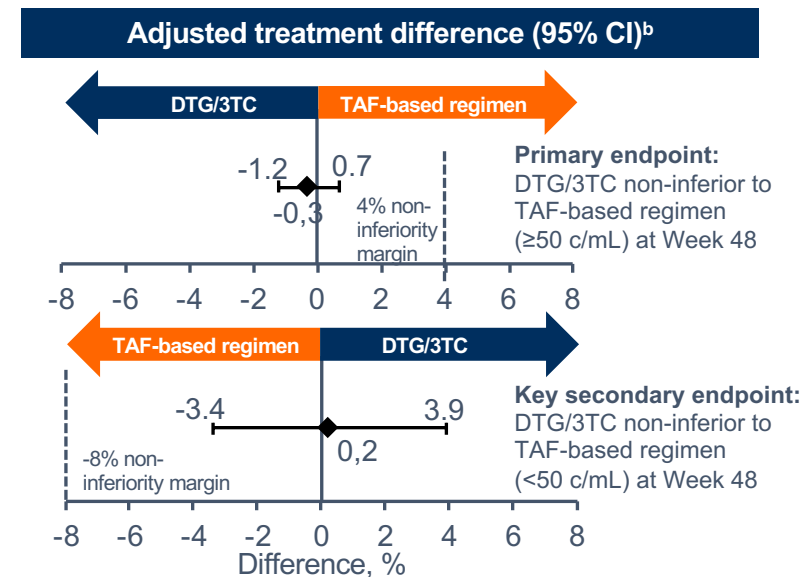
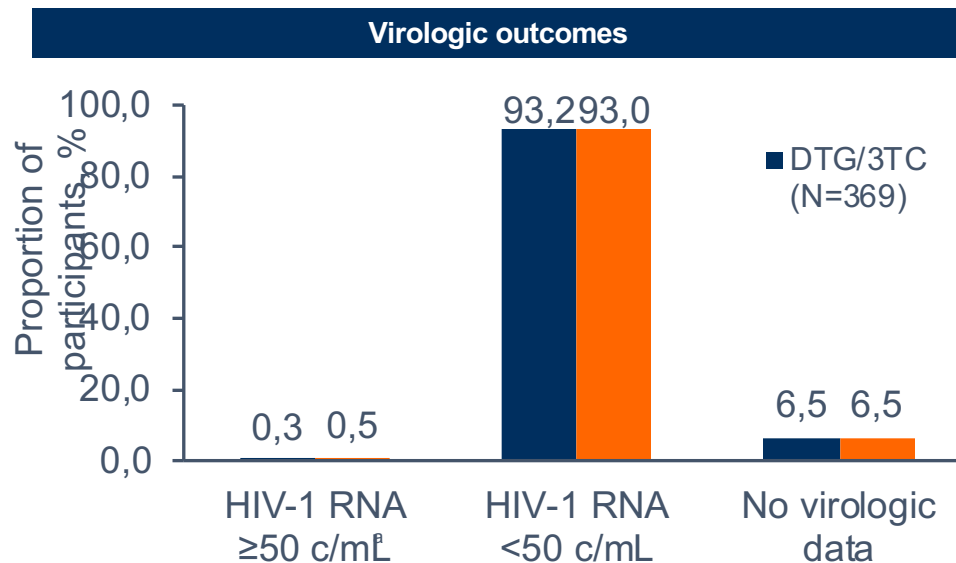
TANGO PHASE III STUDY DESIGN

Randomized, open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority study



^aStratified by baseline third agent class (PI, INI, or NNRTI). ^bParticipants with initial TDF treatment who switched to TAF ≥3 months before screening, with no changes to other drugs in their regimen, were also eligible. ^c4% non-inferiority margin. ^dIncludes participants who changed a background therapy component or discontinued study treatment for lack of efficacy before Week 48, or who had HIV-1 RNA ≥50 c/mL in the 48-week window.

DTG/3TC IS NON-INFERIOR TO TAF-BASED REGIMEN AT WEEK 48



- In the per-protocol population, 0/352 participants in the DTG/3TC group and 2/358 participants in the TAF-based regimen group had HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL at Week 48 (adjusted difference, -0.6 ; 95% CI, -1.3 to 0.2)^b

^aPrimary endpoint (Snapshot virologic non-response, IIT-E). ^bBased on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis adjusting for baseline third agent class.

CONCLUSIONS

- Switching to DTG/3TC FDC was **non-inferior** to remaining on a TAF-based regimen through Week 48 in **ART-experienced, virologically suppressed adults**
- **No confirmed virologic withdrawals** or **resistance** development in the DTG/3TC group
- The **safety profile** of DTG/3TC FDC was consistent with the DTG and 3TC labels
- These data support the use of DTG/3TC as a **new robust switch option** without increased risk of virologic failure or resistance and with reduced ART exposure through 48 weeks of therapy

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

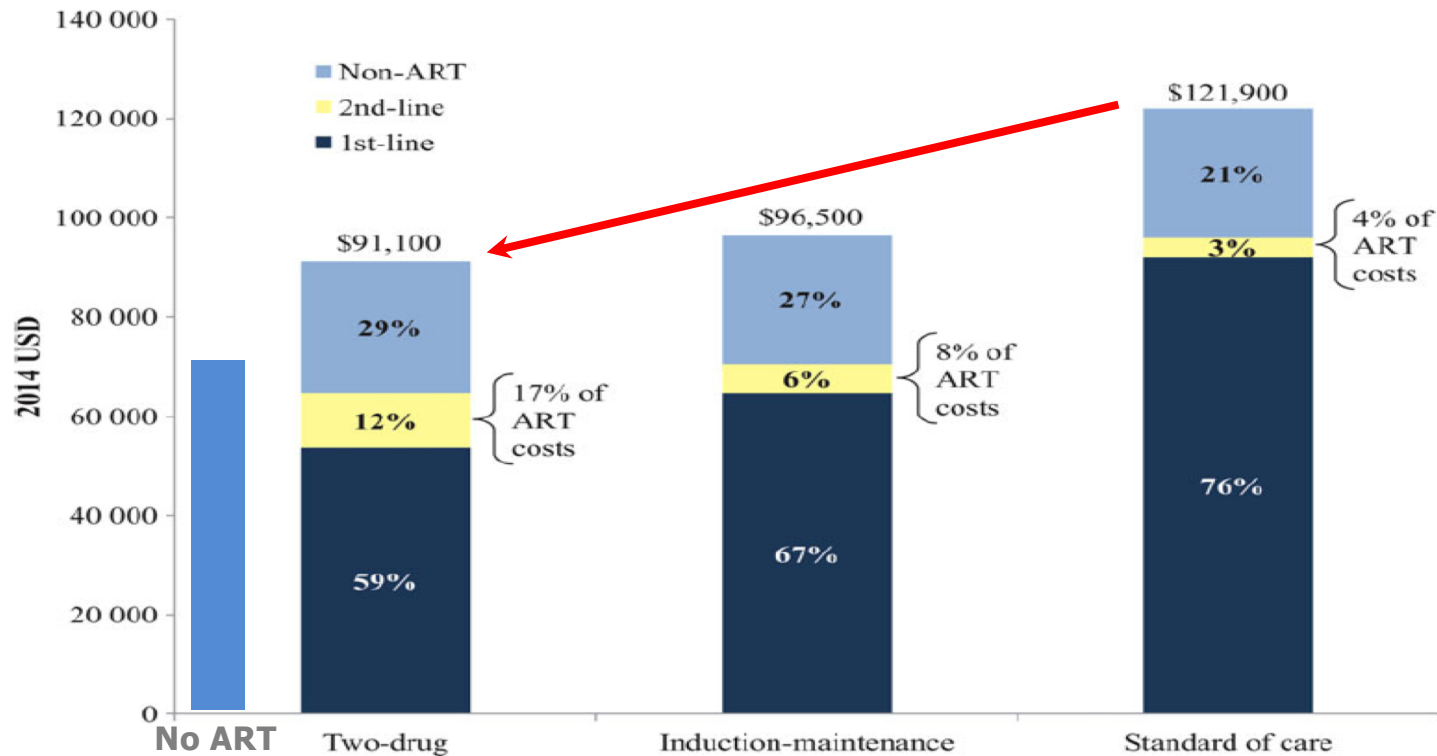
DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras BT

Conclusions. Should DTG + 3TC demonstrate high rates of virologic suppression, this regimen will be cost-effective and would save >\$500 million in ART costs in the United States over 5 years.



relative discounted 5-year per-person costs (in 2014 US dollars [USD]) for the 2-drug, induction-maintenance, and standard-of-care strategies. Discounted costs include first-line antiretroviral therapy (ART) costs (dark blue), second-line ART costs (yellow), and non-ART costs (light blue); the proportion of each cost category of total costs is labeled in each bar. Additionally, the proportion of 5-year ART costs comprised of second-line ART costs is shown.

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras BT

Recomendación en Guías Nacionales (naive)

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes o superior frente a otras pautas y presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.		
INI	BIC/FTC/TAF*	
	DTG/ABC/3TC	- ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo. - DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica.
	DTG+FTC/TAF**	- DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces.
	RAL+FTC/TAF**	- RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas.
Alternativas. Pautas eficaces, pero que no se consideran preferentes bien porque su eficacia ha resultado inferior a las pautas preferentes en ensayos clínicos o no se han comparado con pautas preferentes, o porque tienen desventajas potenciales o restricciones en su indicación. Pueden ser, sin embargo, de elección en subgrupos de pacientes o en casos especiales		
INI	DTG+3TC	- No recomendado en pacientes con CD4+ menor de 200/mm ³ o CVP >500.000 por no disponerse de información suficiente. Puede considerarse de elección en pacientes con CD4+ >200/mm ³ y CVP <500.000 cop/ml - DTG no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no utilicen medidas anticonceptivas eficaces. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica.
	EVG/c/FTC/TAF	- Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
IP potenciado	DRV/c/FTC/TAF o DRV/r+FTC/TAF***	- Puede considerarse de elección cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia). - Es imprescindible evaluar posibles interacciones.
ITINN	DOR+FTC/TAF***	- Existe una combinación de DOR/3TC/TDF en comprimido único, que puede utilizarse siempre que se excluya la presencia de alteración renal o de osteopenia/osteoporosis, y no exista riesgo de desarrollarla.
	RPV/FTC/TAF**	- No indicado en pacientes con CVP >100.000 copias/mL. - Puede considerarse de elección en pacientes con CVP <100.000 copias/mL. - Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN - Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones. - Se debe tomar siempre con una comida.

1. Adaptado de http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/01/gesida_DC_TAR_2019_v_final.pdf Acceso enero 2019

GESIDA 2019 SWITCH

4.3. Cambios a regímenes que incluyen menos de tres fármacos antirretrovirales (Tabla 5).

4.3.1. Terapia dual con IP/p + 3TC

Cambio de ATV/r o DRV/r + 2 ITIAN a ATV/r o DRV/r + 3TC

Recomendación

- El cambio de ATV/r o LPV/r o DRV/r + 2 ITIAN a terapia dual con ATV/r + 3TC o DRV/r + 3TC es una opción si el clínico quiere evitar o prevenir los efectos adversos causados por los ITIAN. Esta opción requiere que el paciente cumpla los siguientes criterios: 1º) ausencia de hepatitis crónica por VHB, 2º) CVP <50 copias/mL durante más de 6 meses, y 3º) ausencia de MR en el gen de la proteasa o FV previos a IP/p o 3TC (**A-I**)

2. Terapia dual con DTG + RPV

Cambio a DTG + RPV desde pautas que contienen IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN

Recomendación

- El cambio a DTG + RPV desde pautas que contienen IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN es seguro virológicamente. Este cambio es una opción para los pacientes que quieran simplificar su régimen actual o que quieran evitar los efectos adversos asociados a su régimen actual (**A-I**)

3. Terapia dual con DTG + 3TC

Cambio a DTG + 3TC desde pautas que contienen IP/p, ITNN o INI + 2 ITIAN

Recomendación

- El cambio a DTG + 3TC puede ser una opción en determinados pacientes que quieran evitar los efectos adversos asociados a su régimen actual (**A-II**)

TAR actual	Motivos del cambio*	TAR Nuevo	Recomendación**
Cambio a regímenes que siguen incluyendo 3 fármacos			
TDF	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso	ABC	A-II
TDF/FTC	Decisión clínica	TAF/FTC	A-I
ABC/3TC	Decisión clínica	TAF/FTC	A-I
ITINN + 2 ITIAN	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso; Decisión clínica; Evitar toxicidad de los ITINN (especialmente de EFV sobre SNC); Disminución del número de comprimidos	RPV/TAF/FTC DOR/3TC/TDF ^b EVG/c/TAF/FTC DTG/ABC/3TC RAL + 2 ITIAN	A-I A-I A-I A-I A-I
ATV/r DRV/r	Disminución del número de comprimidos	ATV/c DRV/c	A-I A-II
IP/p + 2 ITIAN ^a	Evitar los efectos de TDF sobre riñón y/o hueso; Decisión clínica; Disminución del número de comprimidos; Dislipemia (cambio a RPV, DOR, DTG, RAL) o síntomas gastrointestinales por IP/p (cambio a ITINN o INI)	DRV/c/TAF/FTC RPV/TAF/FTC DOR/3TC/TDF ^b EVG/c/TAF/FTC DTG/ABC/3TC DTG + 2 ITIAN RAL + 2 ITIAN BIC/TAF/FTC ^b	A-I A-III A-I A-III, A-I A-I A-I A-I A-I
INI + 2 ITIAN	Decisión clínica	DTG/ABC/3TC BIC/TAF/FTC ^b	A-I A-I
Cambio a regímenes con menos de 3 fármacos*			
IP/p + 2 ITIAN	Evitar efectos adversos del régimen actual	DRV/p o ATV/p + 3TC	A-I
IP/p o ITINN o INI + 2 ITIAN	Evitar efectos adversos del régimen actual	DTG + RPV	A-I
IP/p o ITINN o INI + 2 ITIAN	Evitar efectos adversos del régimen actual	DTG + 3TC	A-II

¿Qué dobles terapias de inicio recomiendan las guías internacionales?

Adaptado de



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

INITIAL COMBINATION REGIMEN FOR ART-NAÏVE ADULT HIV-POSITIVE PERSONS

Out of the recommended regimens in persons starting ART, we recommend the use of an INSTI as preferred third agent; tailoring antiretroviral regimens for each individual is essential as other classes of third agents (e.g boosted PI) might be indicated in the presence of resistance or risk of poor adherence.

B) Alternative regimens (to be used when none of the preferred regimens are feasible or available, whatever the reason)

Regimen	Dosing	Caution	Food requirement
Other combinations			
[DTG(x) + 3TC](ii, xii)	DTG 50 mg, 1 tablet qd + 3TC 300 mg, 1 tablet qd	Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before). Only if HIV-VL < 500,000 copies/mL	None
[RAL + DRV/c ^(v) or + DRV/r ^(vi)](iii)	RAL 400 mg, 1 tablet bid + DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or + DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd	Only if CD4 count > 200 cells/ μ L and HIV-VL < 100,000 copies/mL. Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended.	With food

ii Use this combination only if HBsAg-negative. x DTG should not be prescribed to women seeking to become pregnant; women who can become pregnant should use effective contraception while taking DTG. xii 2 large RCTs at 48 weeks have shown non-inferiority of DTG and 3TC dual therapy vs triple therapy in treatment-naïve persons with wild-type virus. It is considered that longer follow-up beyond 48 weeks is needed before this dual regimen is selected as 'recommended'.

Adaptado de



Emerging data support the use of two-drug regimens, such as dolutegravir (DTG) plus 3TC, when ABC, TDF, and TAF cannot be used or are not optimal.

RECOMMENDED INITIAL REGIMENS IN CERTAIN CLINICAL SITUATIONS

These regimens are effective and tolerable but have some disadvantages when compared the regimens listed above or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see Table 7 for examples).

Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used or Are Not Optimal:

- **DTG plus 3TC (BI)**
- **DRV/r plus RAL BID (CI)**-if HIV RNA < 100,000 copies/mL and CD4 cell count < 200 cells/mm³
- **DRV/r once daily plus 3TC⁽ⁱ⁾ (CI)**

Rating of Recommendations: A = Strong; B = Moderate; C = Opcional

Rating of Evidence: I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials, observational cohort studies with long-term clinical outcomes, relative bioavailability/bioequivalence studies, or regimen comparisons from randomized switch studies; III = Expert opinion

¿Qué dobles terapias recomiendan las guías internacionales en switch?

Adaptado de



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

CLASS-SPARING STRATEGIES

Dual therapy:

DTG + RPV

3TC + (DRV/r or DRV/c) or

3TC + (ATV/r or ATV/c)

In clinical trials these strategies have not been associated with more virological rebounds than triple therapy.

Monotherapy with DRV/r:

In clinical trials this strategy has been associated with more virological rebounds than triple therapy. DRV/r monotherapy is an option only for exceptional persons who are not candidates for dual therapies.

Dual therapy with 3TC + PI/r or monotherapy with DRV/r may only be given to persons with a) no resistance to the PI, b) suppression of HIV-VL to < 50 copies/mL for at least the past 6 months and c) absence of chronic HBV co-infection.

Adaptado de



TWO-DRUG REGIMENS

Boosted Protease Inhibitor plus Emtricitabine or Lamivudine

There is growing evidence that a boosted PI-based regimen plus 3TC (i.e., **ATV/r** plus 3TC, **DVR/r** plus 3TC, or **LPV/r** plus 3TC) can maintain virologic suppression in ART-naïve individuals without baseline resistance mutations and in patients with sustained viral suppression. A ritonavir-boosted PI plus 3TC may be a reasonable option when the use of TDF, TAF, or ABC is contraindicated or not desirable (BI).

DOLUTEGRAVIR PLUS RILPIVIRINE

Two Phase 3 trials enrolled 1,024 participants with viral suppression for at least 1 year and no history of virologic failure. Participants were randomized to stay on their combination ART regimen or to switch to a regimen of once-daily DTG plus RPV. Virologic suppression was maintained in 95 to 96% of the participants in both arms at 48 weeks. DTG plus RPV can be a reasonable option when the use of NRTIs is not desirable and when resistance to either DTG or RPV is not expected (AI).

Índice

Terapia antirretroviral: desde 1996 a 2018

¿Por qué reducir el número de fármacos?

La revolución: PI / r + 3TC

DTG+RPV en pacientes suprimidos

DTG + 3TC

Análisis de coste-eficacia

Qué dicen las Guías

Conclusiones: pros y contras Biterapia

Conclusiones

- Los 2 DR surgen con el objetivo de **reducir toxicidades**, especialmente de los NRTI.
- Más recientemente, el interés en los 2DR se centra en la **reducción de la exposición acumulada a los fármacos durante el TARV de por vida**.
- Los 2DR cuenta con una amplia experiencia en potentes EECC, obteniendo **tasas de respuesta comparables a las observadas con 3DR**.
- Los regímenes que no sean de tres fármacos podrían convertirse en una opción rentable en un mayor número de pacientes en los próximos años.
- La terapia dual requerirá una **selección cuidadosa de los pacientes**, ya que no es aplicable a todos.

Aspectos a tener en cuenta cuando se usa 2DR basado en la evidencia de estudios anteriores

- No fracaso virológico previo^{1,2}
- CV indetectable al menos 6 meses^{1,2}
- No coinfección con VHB^{2,3}
- Adecuada adherencia⁴
- CD4 nadir >200 cells/ μ L⁵
- No mutaciones de resistencia³

1. Pulido F et al. AIDS Rev. 2010;12: 127-34

2. Llibre JM et al. Lancet 2018

3. Cohen C et al. HIV Clin Trials. 2007;8(1):19-23

4. Valantin MA et al. JAC 2012; 67: 691–695

5. Cahn P et al. J Int AIDS Soc. 2017 9;20(1):21678

Conclusiones: pros y contras

PROS	CONTRAS
Excelente eficacia y seguridad	Necesarios datos a más largo plazo
Buena tolerancia	No válido para “todos”: VHB, resistencias, adherencia, ...
Ahorro de fármacos	
Ahorro económico	
Nuevos STRs	Menos alternativas en STR
Mayor experiencia en switch, pero también estudios potentes en naive	Escasos datos en < 200 CD4+ y > 100.000 c/ ml
Menos interacciones medicamentosas	Algunas pautas no permiten administración con IBP, restricciones dietéticas

★ ANTOINE DE SAINT-EXUPÉRY

El Principito

con las acuarelas originales del autor



La perfección no se alcanza cuando no hay nada más que añadir, sino cuando no hay nada más que quitar.

—Antoine de Saint-Exupéry



*Muchas
Gracias!*