Terapia con Análogos de Nucleósidos

Antonio Antela

Hospital Clínico Universitario

Universidade de Santiago de Compostela

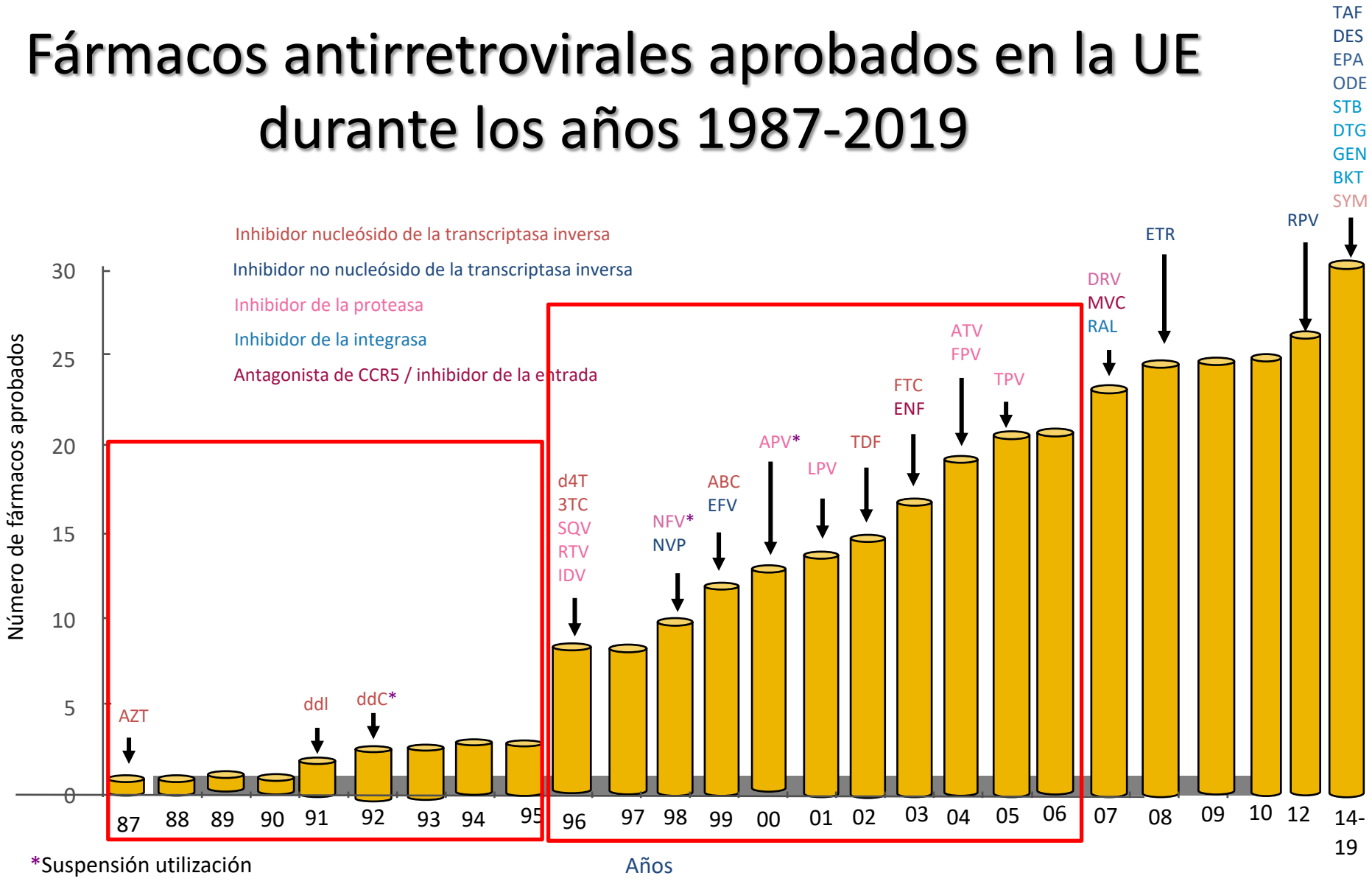
Esquema

- Evolución histórica del TAR y papel de los ANs
- Intentos de TAR sin ANs
- Datos recientes de TAR simplificado con ANs
- La magia de los ANs
- Conclusiones

Esquema

- **Evolución histórica del TAR y papel de los ANs**
- Intentos de TAR sin ANs
- Datos recientes de TAR simplificado con ANs
- La magia de los ANs
- Conclusiones

Fármacos antirretrovirales aprobados en la UE durante los años 1987-2019



1. Datos disponibles en la página Web: http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm.

Combinaciones a dosis fijas (CDF) de dos fármacos

- **Combivir (CBV):** Zidovudina + 3TC
- **Truvada (TVD):** Tenofovir DF + FTC
- **Descovy (DES):** TAF + FTC
- **Kivexa (KVX):** Abacavir + 3TC

Combinaciones a dosis fijas (CDF) de tres fármacos

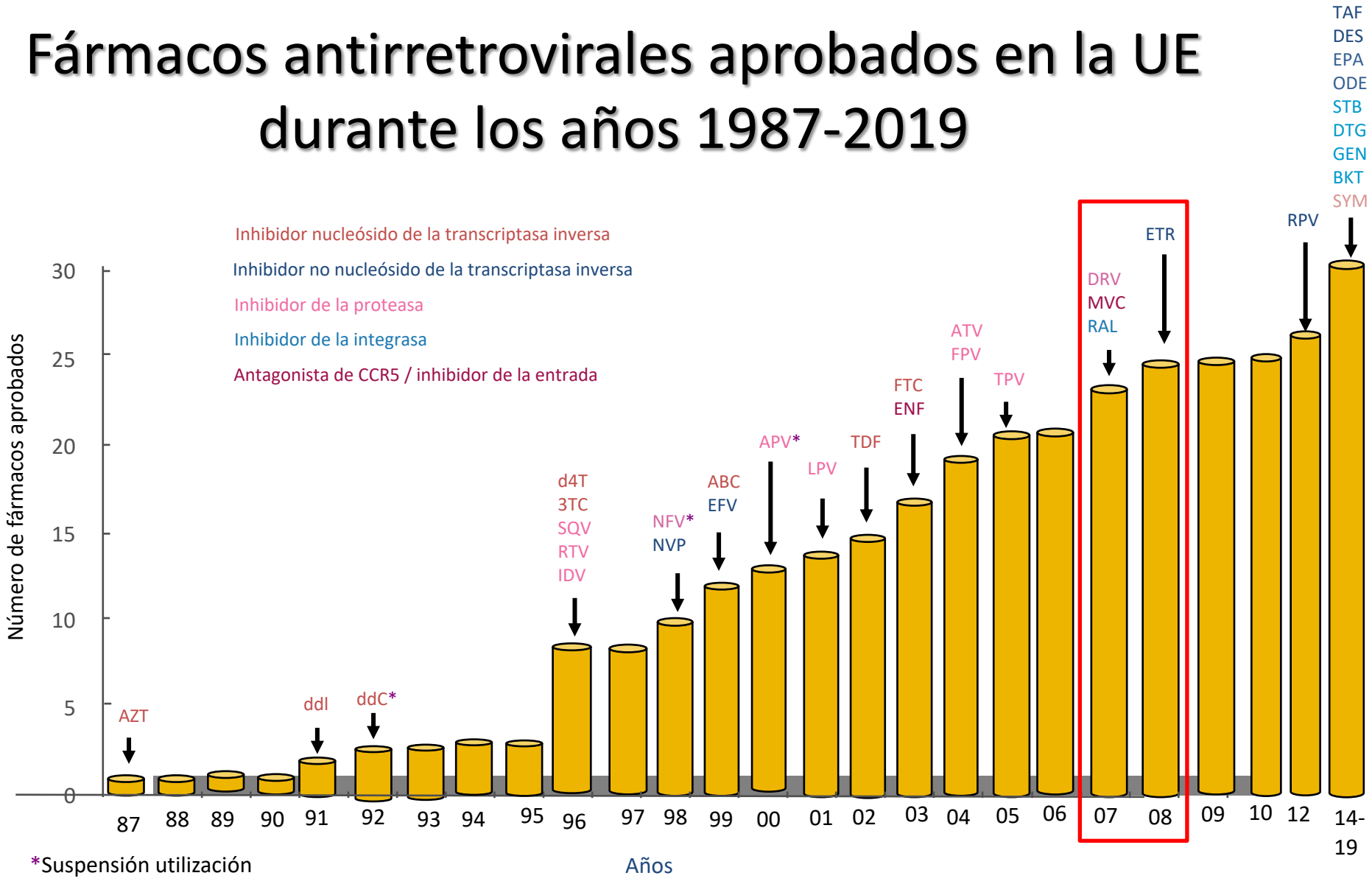
- **Trizivir (TZV):** AZT + 3TC + Abacavir
- **Atripla (ATR):** Tenofovir DF + FTC + Efavirenz
- **Eviplera (EPA):** Tenofovir DF + FTC + Rilpivirina
- **Odefsey (ODE):** TAF + FTC + Rilpivirina
- **Genvoya (GEN):** TAF + FTC + Elvitegravir + Cobi
- **Triumeq (TMQ):** ABC + 3TC + Dolutegravir
- **Symtuza (SYM):** Darunavir + TAF + FTC + Cobi
- **Biktarvy (BTV):** Bictegravir + TAF +FTC

¿Hay algo mágico en los ANs?

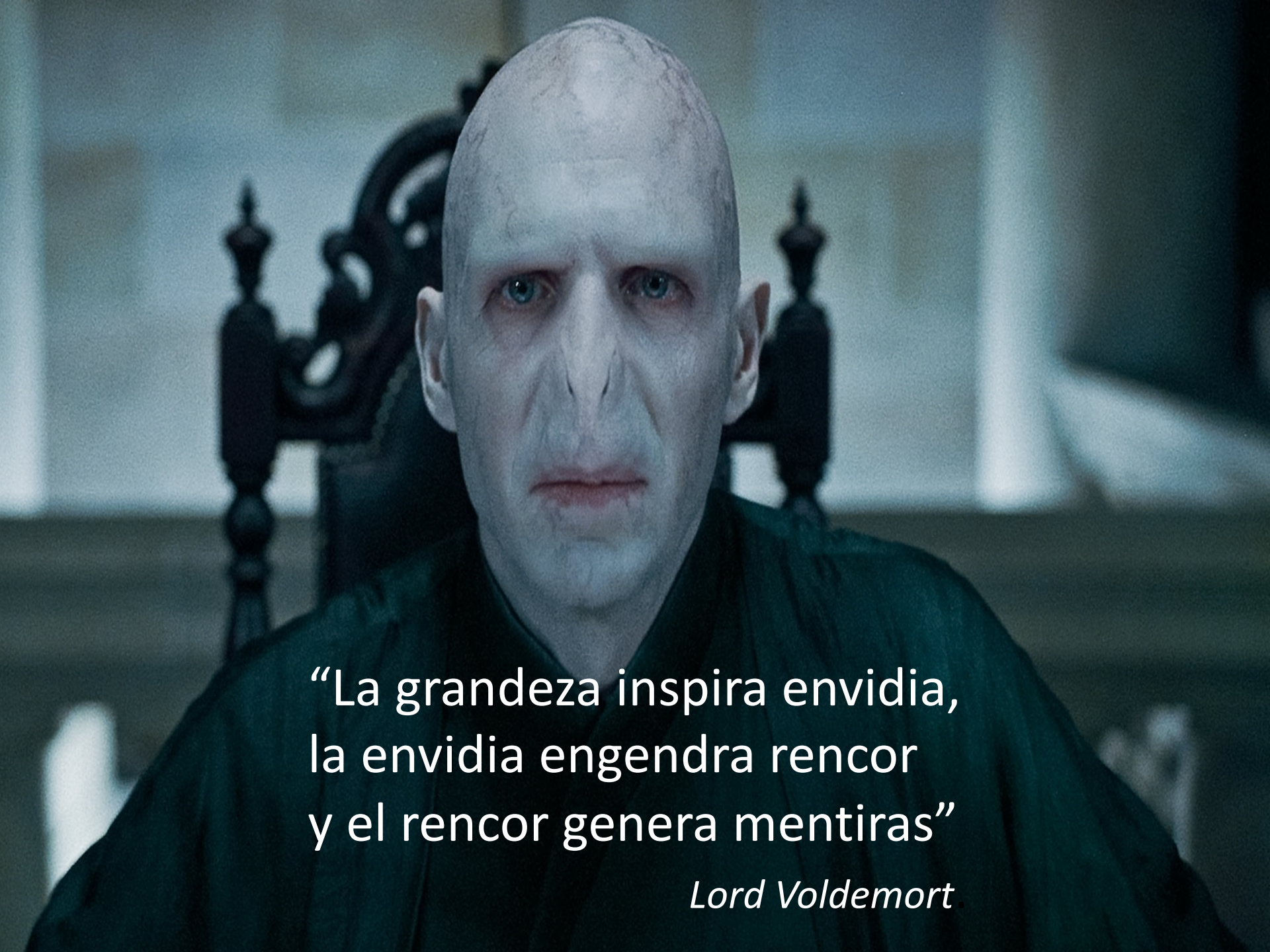
Esquema

- Evolución histórica del TAR y papel de los ANs
- **Intentos de TAR sin ANs**
- Datos recientes de TAR simplificado con ANs
- La magia de los ANs
- Conclusiones

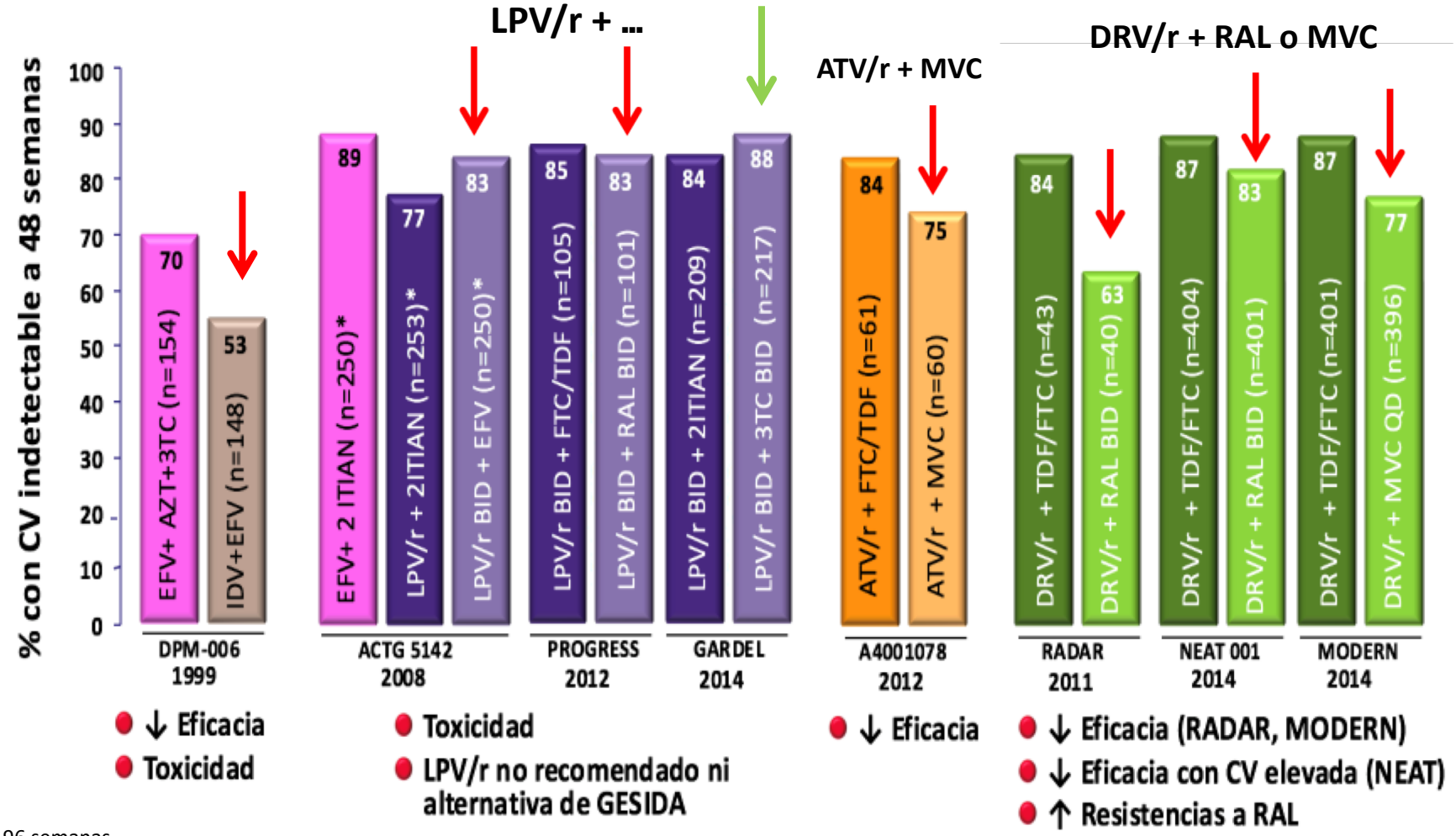
Fármacos antirretrovirales aprobados en la UE durante los años 1987-2019



1. Datos disponibles en la página Web: http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm.


“La grandeza inspira envidia,
la envidia engendra rencor
y el rencor genera mentiras”
Lord Voldemort

2DR sin ANs: 2008 - 2014.

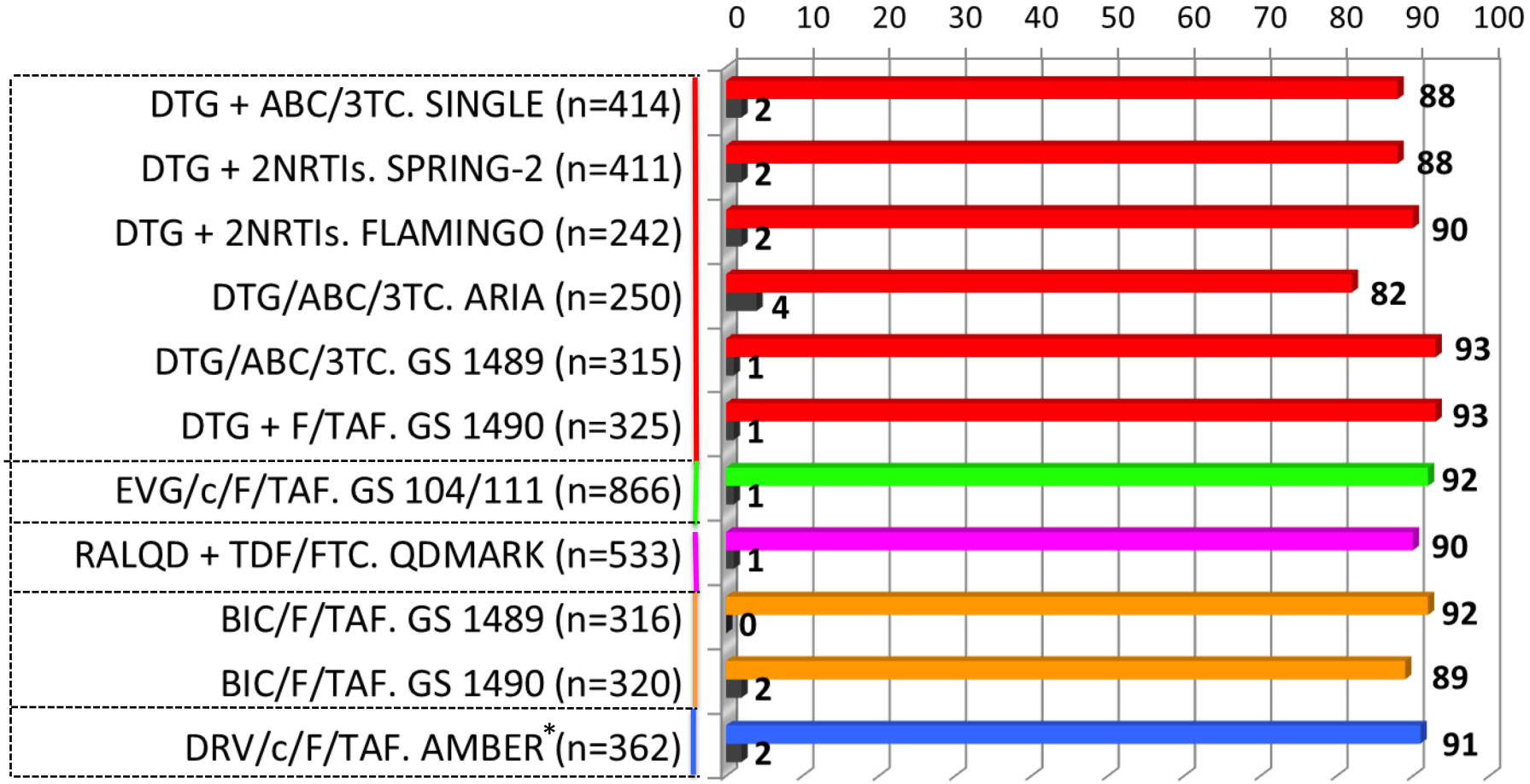


* 96 semanas

Staszewski S. NEJM1999;341:1865-73. Riddler SA. NEJM 2008;358:2095–106. Taiwo B. AIDS 2011;25:2113–22. Kozal MJ. HIV Clin Trials 2012;13:119–30. Reynes J. HIV Clin Trials 2011;12:255–67. Bedimo R. PLoS ONE 2014; 9:e106221–10. Raffi F et al. Lancet 2014; 384:1942–51. Lambert. JAC 2016;71:1056–62. Mills A et al. JAIDS 2013;62:164–70. Stellbrink HJ et al. AIDS 2016; 30:1229–38. Cahn P et al. Lancet ID 2014;14:572–80.

ECA en fase III, regímenes ARV QD más nuevos, naïves.

Eficacia 48 sem, CV<50 c/mL (ITT)



*Excluye CD4 ≤ 50/mmc

1. S Walmsley. N Engl J Med 2013;369:1807-18. 2. F Raffi. Lancet 2013; 381: 735–43. 3. B Clotet. Lancet 2014; 383: 2222–31.
4. C Orrell. Lancet HIV 2017;12:e536-e546. 5. J Gallant. Lancet 2017; 390: 2063–72. 6. P Sax. Lancet 2017; 390: 2073–82.
7. P Sax. Lancet 2015; 385: 2606–15. 8. P Cahn. Lancet HIV 2017:4(11):e486-e494. 9. C Orkin. EACS 2017, Milano, Abstract PS8/2.

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

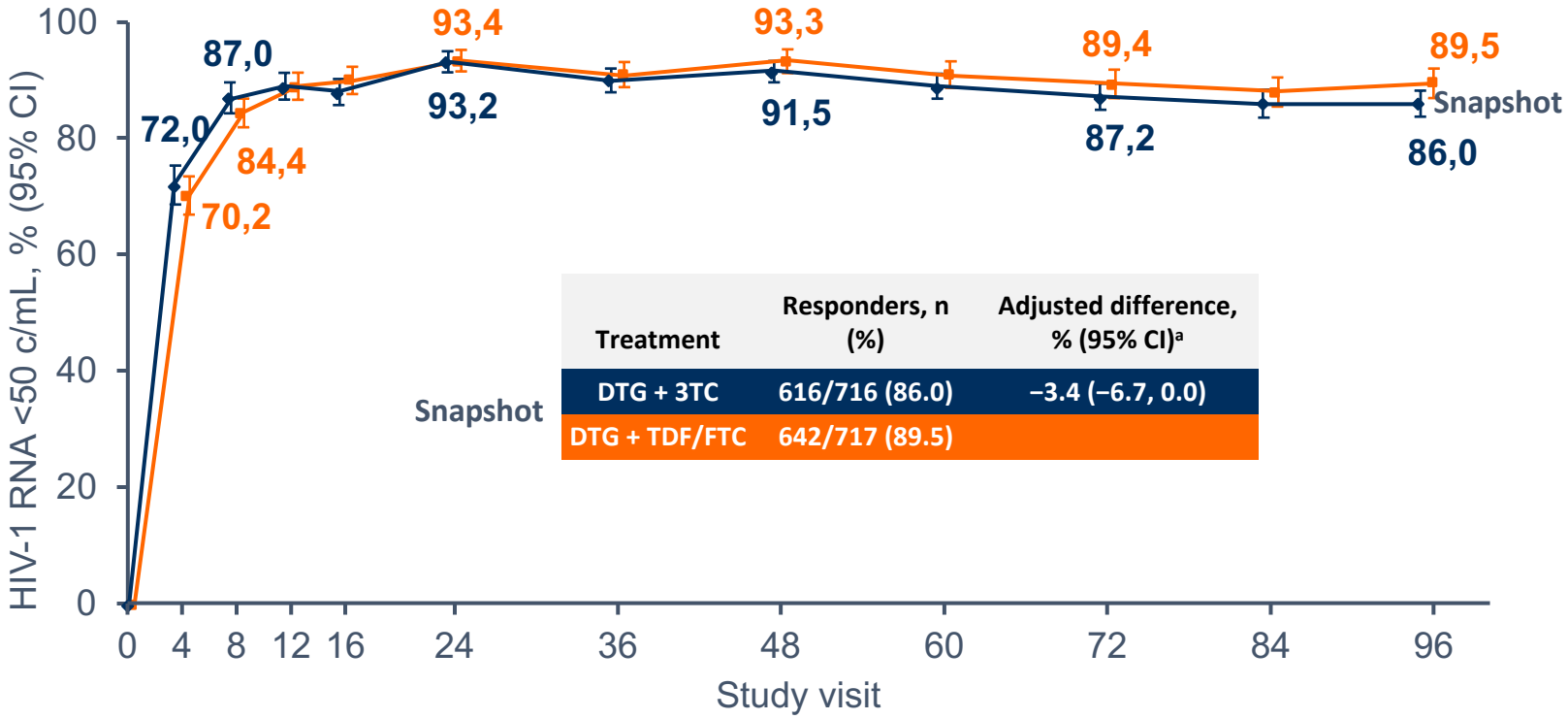
GESIDA/PNS
Enero 2019

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/mm³ o CVP >500.000 por no disponerse de información suficiente. Puede considerarse de elección en pacientes con CD4+ >200/mm³ 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 desarrollarlas.
	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.

Esquema

- Evolución histórica del TAR y papel de los ANs
- Intentos de TAR sin ANs
- **Datos recientes de TAR simplificado con ANs**
- La magia de los ANs
- Conclusiones

DTG + 3TC IS NON-INFERIOR TO DTG + TDF/FTC IN SNAPSHOT HIV-1 RNA <50 C/ML AT WEEK 96



Snapshot	Treatment	Responders, n (%)	Adjusted difference, % (95% CI)[a]
	DTG + 3TC	616/716 (86.0)	−3.4 (−6.7, 0.0)
	DTG + TDF/FTC	642/717 (89.5)	

Non-inferiority criteria were met for GEMINI-1, GEMINI-2, and the pooled analysis[b]

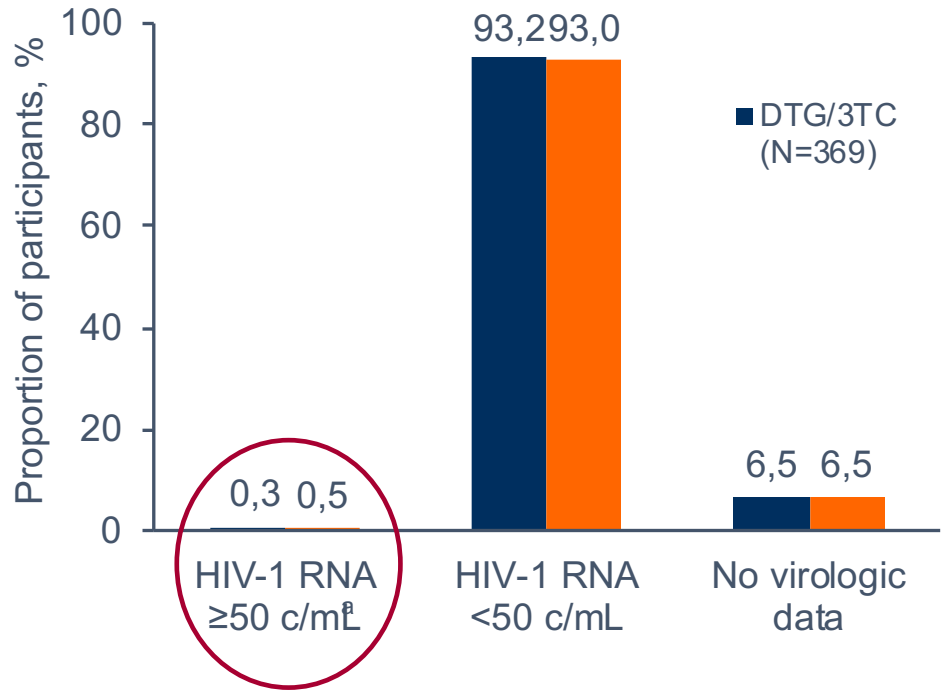
[a]Based on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis adjusting for the following baseline stratification factors: plasma HIV-1 RNA (≤100,000 vs >100,000 c/mL), CD4+ cell count (≤200 vs >200 cells/mm^3), and study (GEMINI-1 vs GEMINI-2). The upper limit of the 95% CI for the pooled analysis was 0.0007%.

[b]In GEMINI-1, HIV-1 RNA <50 c/mL (95% CI) was achieved in 300/356 participants (84.3% [80.5-88.1]) in the DTG + 3TC group and 320/358 (89.4% [86.2-92.6]) in the DTG + TDF/FTC group (adjusted treatment difference [95% CI], −4.9% [−9.8, 0.03]). In GEMINI-2, the corresponding values were 316/360 (87.8% [84.4-91.2]) and 322/359 (89.7% [86.5-92.8]), respectively (adjusted treatment difference [95% CI], −1.8% [−6.4, 2.7]).

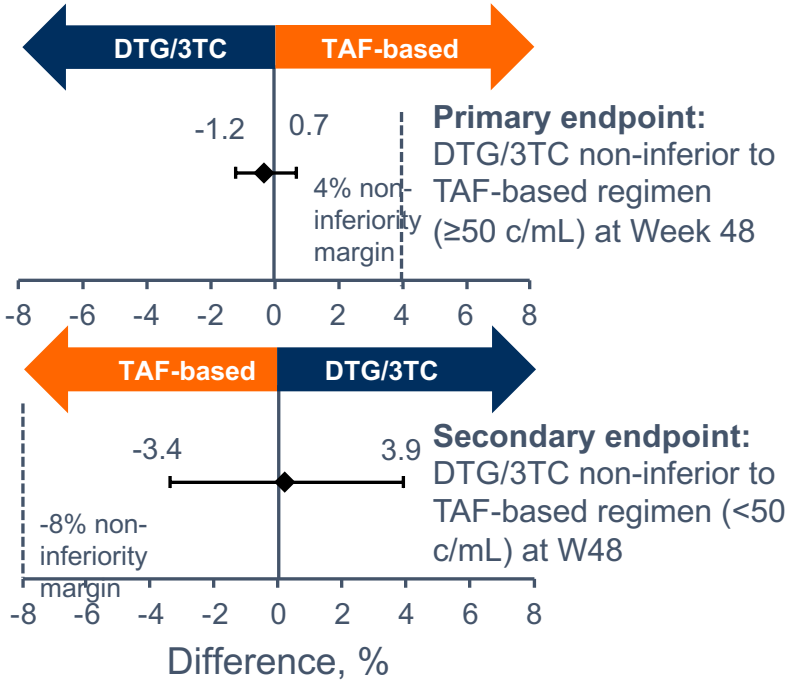
Cahn et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. WEAB0404LB.

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

Virologic outcomes



Adjusted treatment difference (95% CI)[b]



- 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]

[a]Primary endpoint (Snapshot virologic non-response, ITT-E). [b]Based on Cochran-Mantel-Haenszel stratified analysis adjusting for baseline third agent class.

van Wyk et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. WEAB0403LB.

Esquema

- Evolución histórica del TAR y papel de los ANs
- Intentos de TAR sin ANs
- Datos recientes de TAR simplificado con ANs
- **La magia de los ANs**
- Conclusiones

Hay magos (ANs) buenos….

Hay magos (ANs) medio buenos…

Y hay magos (ANs) malos…

¿Por qué los ANs “buenos” son “tan mágicos”?

EACS European AIDS Clinical Society

Adverse Effects of ARVs and Drug Classes

Bold: Frequent effects
Red: Severe effects
Black: Neither Frequent nor Severe[i]

	Skin	Digestive	Liver	CV	Musculo-skeletal	Genito-urinary	Nervous	Body fat	Metabolic	Other
NRTIs										
ABC		Nausea* Diarrhoea*		IHD						
3TC										
FTC										
TDF[ii]										
TAF[iii]										

Genérico

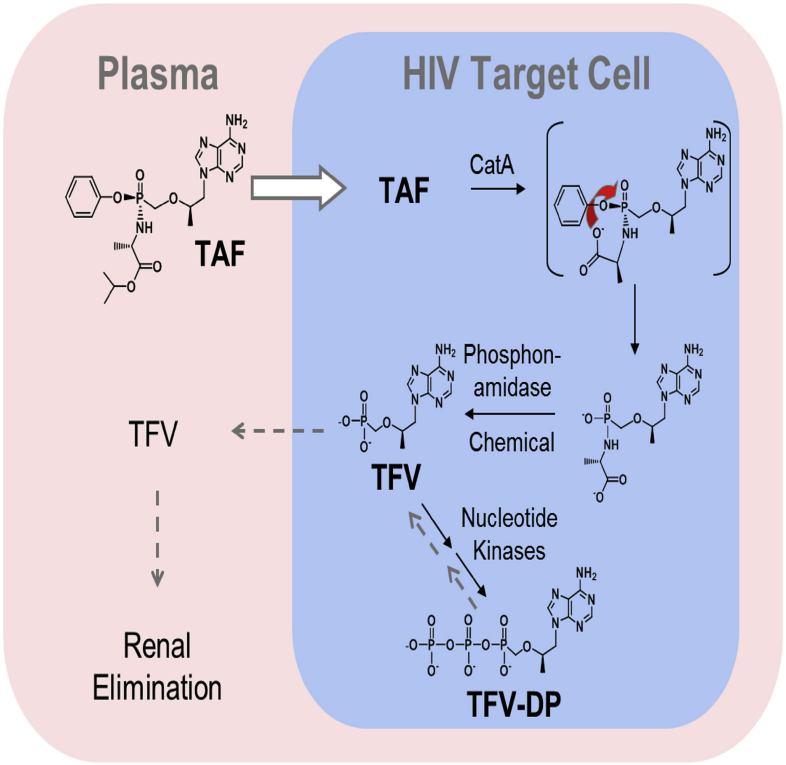
Genérico

Genérico

EACS Guidelines, version 10.0. October 2018. Available at: http://www.eacsociety.org

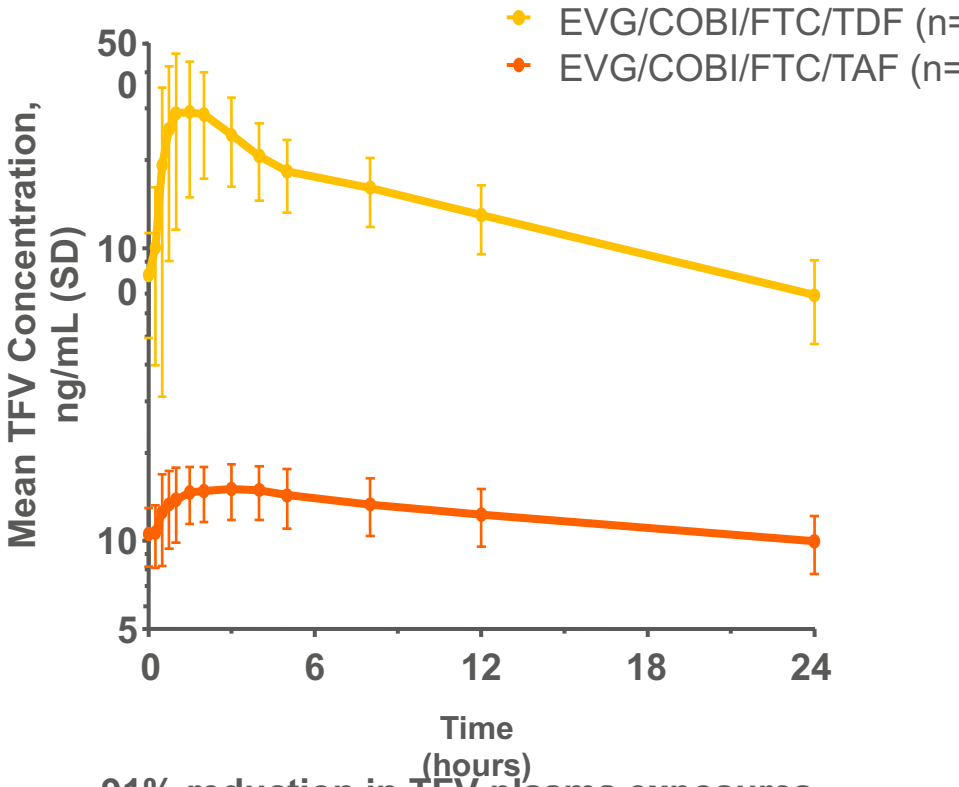
TAF: Mechanism of action

Mechanism of HIV-target cell loading by TAF[1]



Detailed description given in slide notes

TFV plasma concentrations[2]



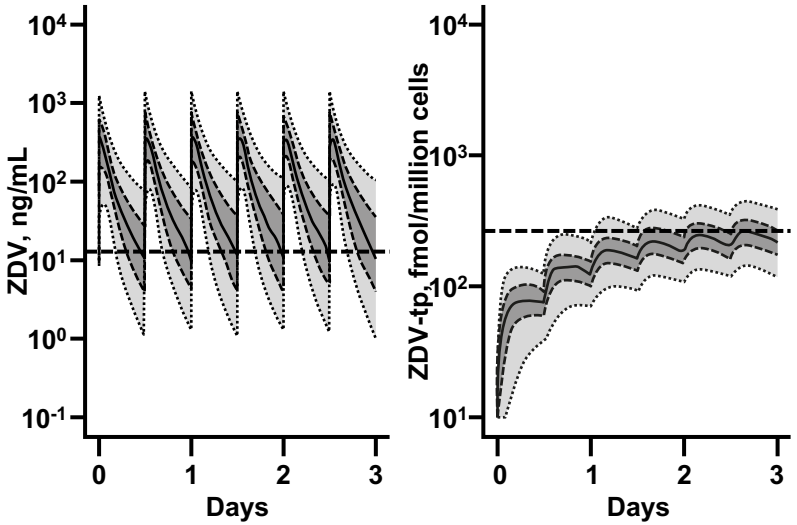
91% reduction in TFV plasma exposures with EVG/COBI/FTC/TAF compared with EVG/COBI/FTC/TDF

CatA, lysosomal carboxypeptidase cathepsin A; SD, standard deviation; TFV, tenofovir; TFV-DP, pharmacologically active metabolite of TFV.

1. Ray AS, et al. *Antiviral Res* 2016;125:63–70; 2. Sax P, et al. *Lancet* 2015;385(Suppl):2606–15.

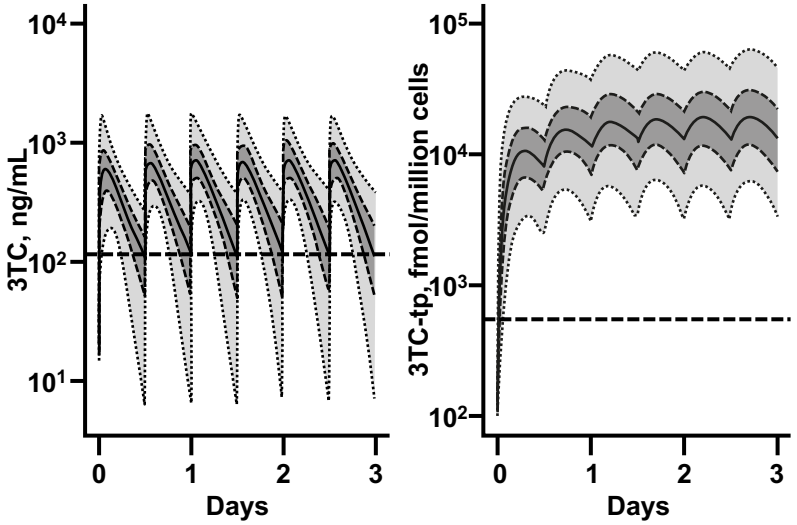
3TC-TP Intracellular PK

Plasma AZT



Intracellular AZT-TP

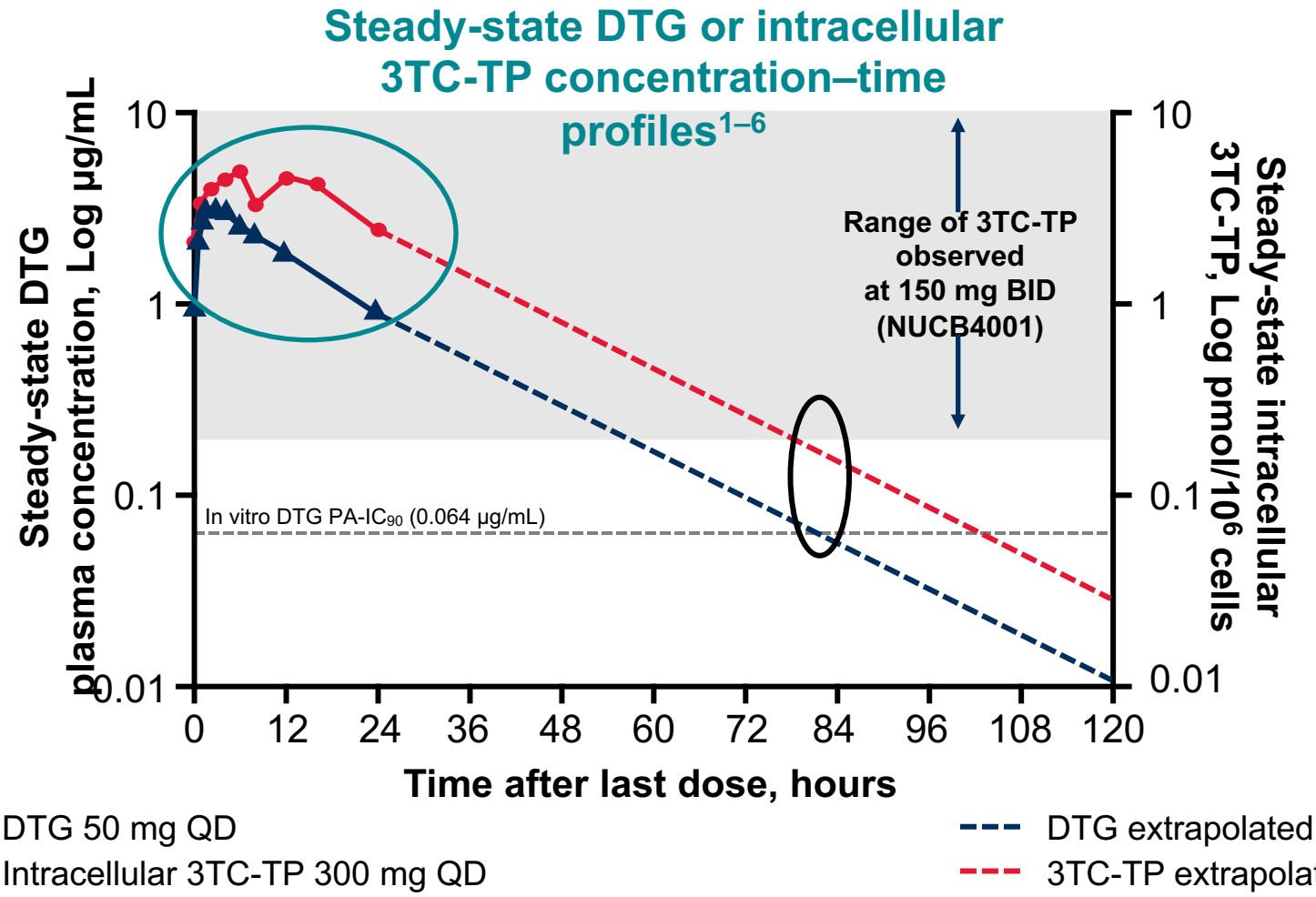
Plasma 3TC



Intracellular 3TC-TP

Dumond J, et al. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:6395–401

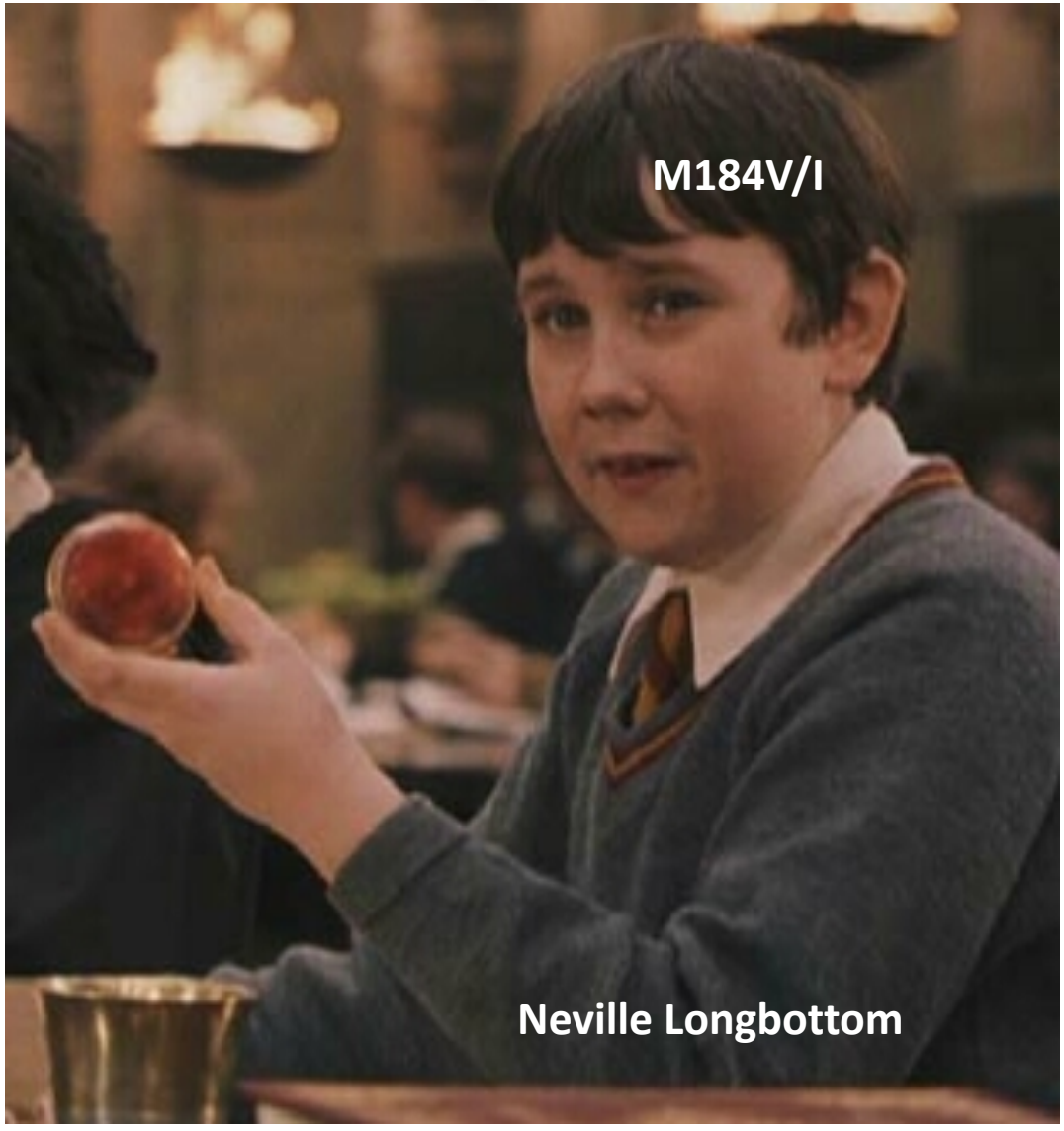
Plasma DTG & Intracellular 3TC-Triphosphate



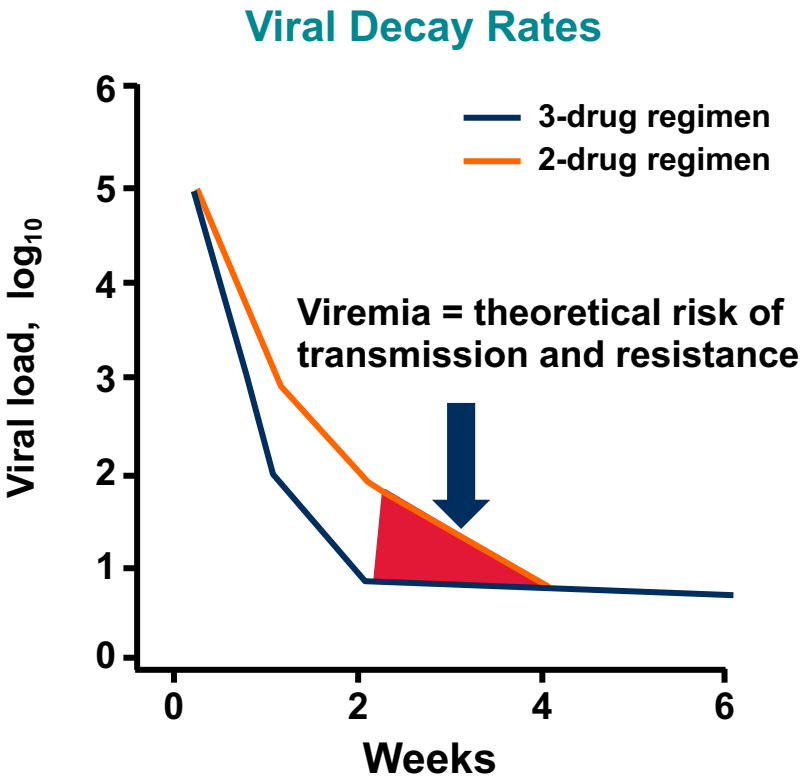
Adapted from: . 1. Boffito M el al; AIDS Research and Human Retroviruses 2019. doi: 10.1089/AID.2019.0171. [Epub ahead of print]

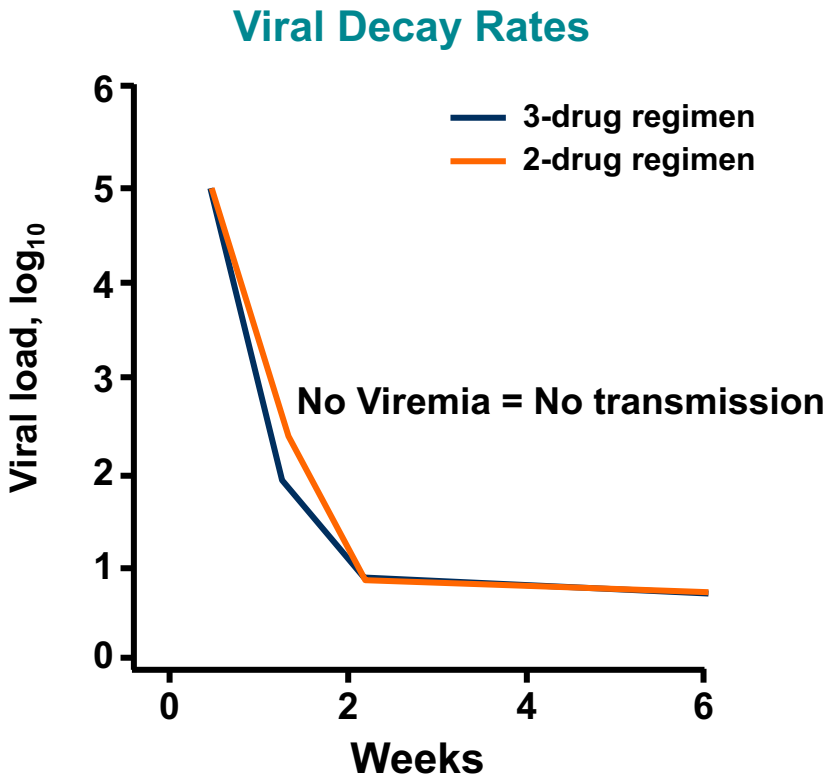
2. Moore et al. AIDS 1999;13:2239–50; 3. Yuen et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:176–82; 4. Min et al. AIDS 2011;25:1737–45; 5. Tivicay PI, September 2018; 6. Song I, et al. IAS 2009. Abstract WEPEB250

Algunos magos (ANs) tienen debilidades…o parecen tenerlas



Viral Dynamics May Influence the Risk of Viral Transmission or Selection of Resistant Variants

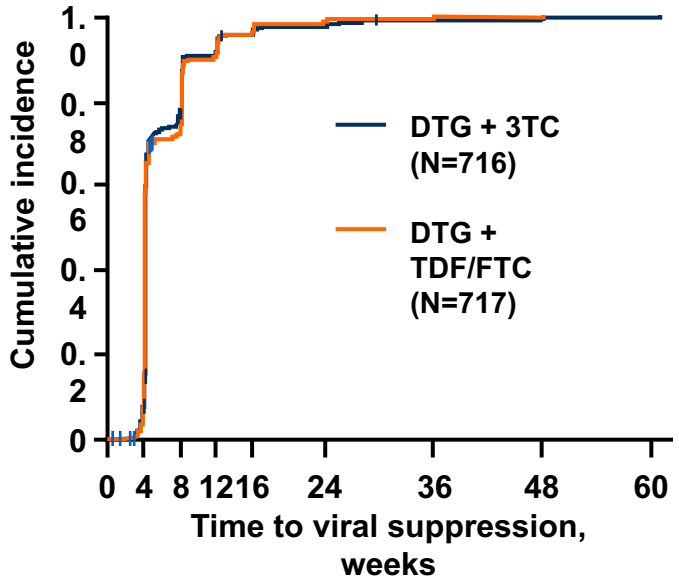




Taiwo B, et al. HIV Glasgow 2018. O213

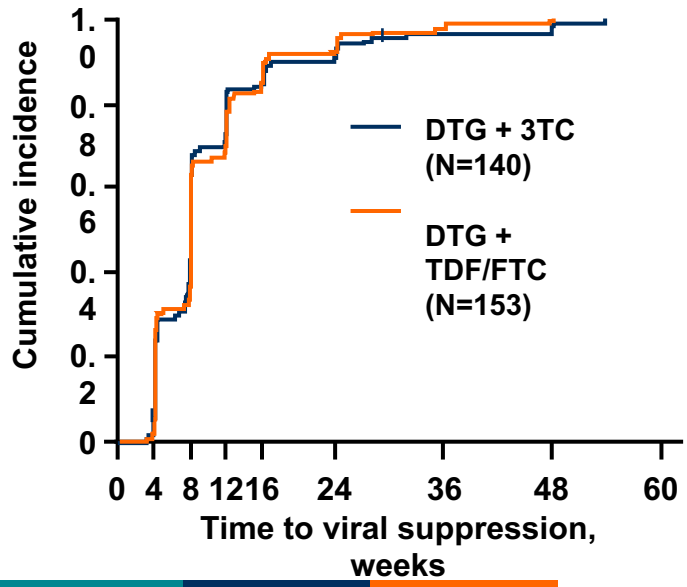
Time to Viral Suppression: Pooled ITT-E Population (GEMINI)

Overall study population (all participants)



Time to viral suppression	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
Median (95% CI), days	29.0 (NE–NE)	29.0 (NE–NE)
Hazard ratio (95% CI)	1.01 (0.91–1.12)	

Participants with baseline HIV-1 RNA >100,000 c/mL



Time to viral suppression	DTG + 3TC (N=140)	DTG + TDF/FTC (N=153)
Median (95% CI), days	57.0 (56.0–57.0)	57.0 (NE–NE)
Hazard ratio (95% CI)	1.00 (0.79–1.26)	

95% CI for the quartile cannot be estimated
NE, Not Estimable

Eron J, et al. HIV DART and Emerging Viruses 2018. Oral Presentation #7

NO TREATMENT-EMERGENT RESISTANCE WAS OBSERVED AMONG PARTICIPANTS WHO MET CONFIRMED VIROLOGIC WITHDRAWAL CRITERIA

		GEMINI-1		GEMINI-2		Pooled	
	Variable, n (%)	**DTG + 3TC (N=356)**	**DTG + TDF/FTC (N=358)**	**DTG + 3TC (N=360)**	**DTG + TDF/FTC (N=359)**	**DTG + 3TC (N=716)**	**DTG + TDF/FTC (N=717)**
Week 48	CVW	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.8)	4 (0.6)
Week 96	CVW	5 (1.4)	4 (1.1)[a]	6 (1.7)	3 (0.8)	11 (1.5)	7 (1.0)[a]
	Treatment-emergent resistance	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**

[a]One participant met the criteria for CVW at Week 12 but was not reported at the Week 48 analysis because of a laboratory reporting error identified after the Week 48 analysis.

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

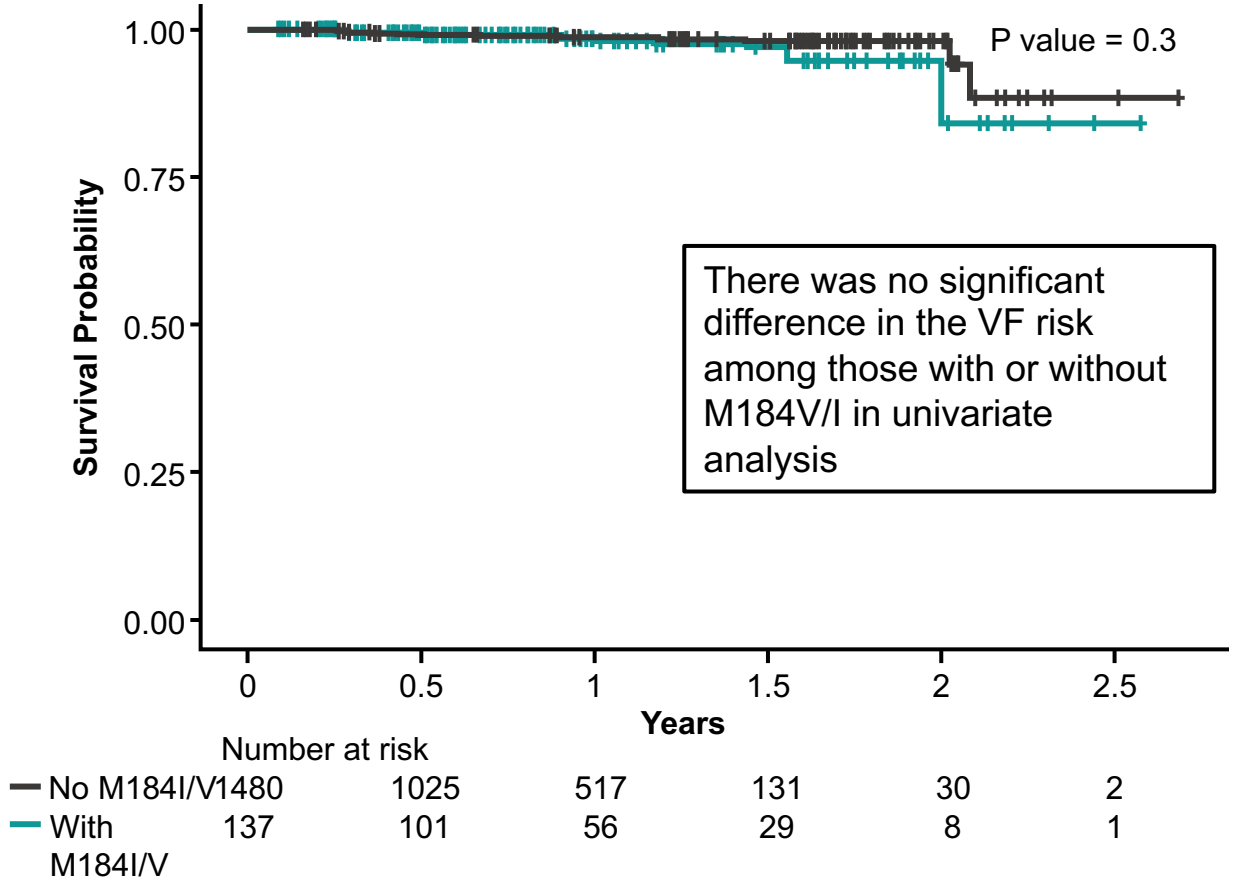
NO CONFIRMED VIROLOGIC WITHDRAWALS WITH DTG/3TC THROUGH WEEK 48 IN TANGO

n (%)	DTG/3TC (N=369)	TAF-based regimen (N=372)
Confirmed virologic withdrawal (CVW)[a]	0	1 (<1)[b]
Observed resistance mutation at failure[c]	0	0

[a]One assessment with HIV-1 RNA ≥200 c/mL after Day 1 with an immediately prior HIV-1 RNA ≥50 c/mL.
[b]Treatment interrupted before suspected virologic withdrawal (VL, 38,042 c/mL) and resumed 3 weeks before VL retest (297 c/mL).
[c]Plasma HIV-1 RNA resistance genotype at failure is compared with baseline PBMC pro-viral resistance genotype.

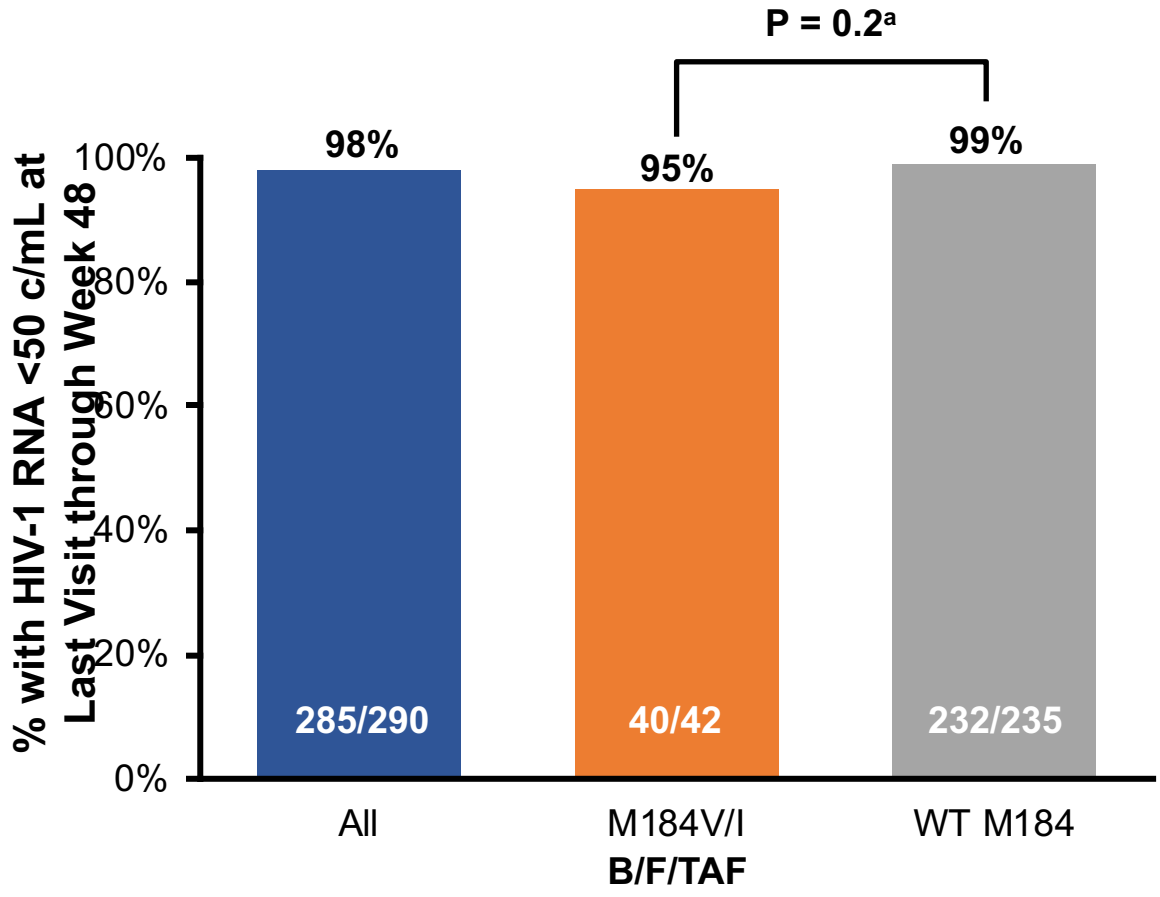
van Wyk et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. WEAB0403LB.

Cambio a DTG/ABC/3TC: probabilidad estimada de permanecer libre de FV según presencia de mutaciones M184V/I



Olearo F, et al. HIV Glasgow 2018; Glasgow, UK. O214.

Cambio a BIC/TAF/FTC: supresión virológica en la última visita tras 48 semanas de tratamiento, esdtratificado según detección de M184V/I



Andreatta K et al. HIV Glasgow 2018; Glasgow, UK. P298.

[a]P-value calculated by Fisher's Exact test.

VIROLOGIC RESPONSE BY PRO-VIRAL M184V/I STATUS:

POST-HOC ANALYSIS OF STORED BASELINE SAMPLES

Participants, n (%)	DTG/3TC (N=318)[a]	TAF-based regimen (N=308)[a]
Pro-viral M184V/I at baseline[b]	**4 (1)**	**3 (1)**
HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48[c]	4 (100)	3 (100)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48[c]	0	0
No pro-viral M184V/I at baseline[b]	**314 (99)**	**305 (99)**
HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48[c]	314 (100)	303 (99)
HIV-1 RNA ≥50 c/mL at Week 48[c]	0	2 (1)

- All participants in the DTG/3TC group with pro-viral M184V/I at baseline maintained HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48

[a]ITT-E population with baseline pro-viral DNA resistance result (GenoSure Archive®, Monogram Biosciences) with ≥1 post-baseline on-treatment HIV-1 RNA viral load result and excluding participants who have withdrawn from the study because of protocol deviation (n=5).
[b]Percentages based on N.
[c]Last available on-treatment HIV-1 RNA viral load through Week 48 analysis using last on-treatment HIV-1 RNA viral load through Week 48 or before discontinuation (percentages based on baseline mutation status n).

van Wyk et al. IAS 2019; Mexico City, Mexico. WEAB0403LB.

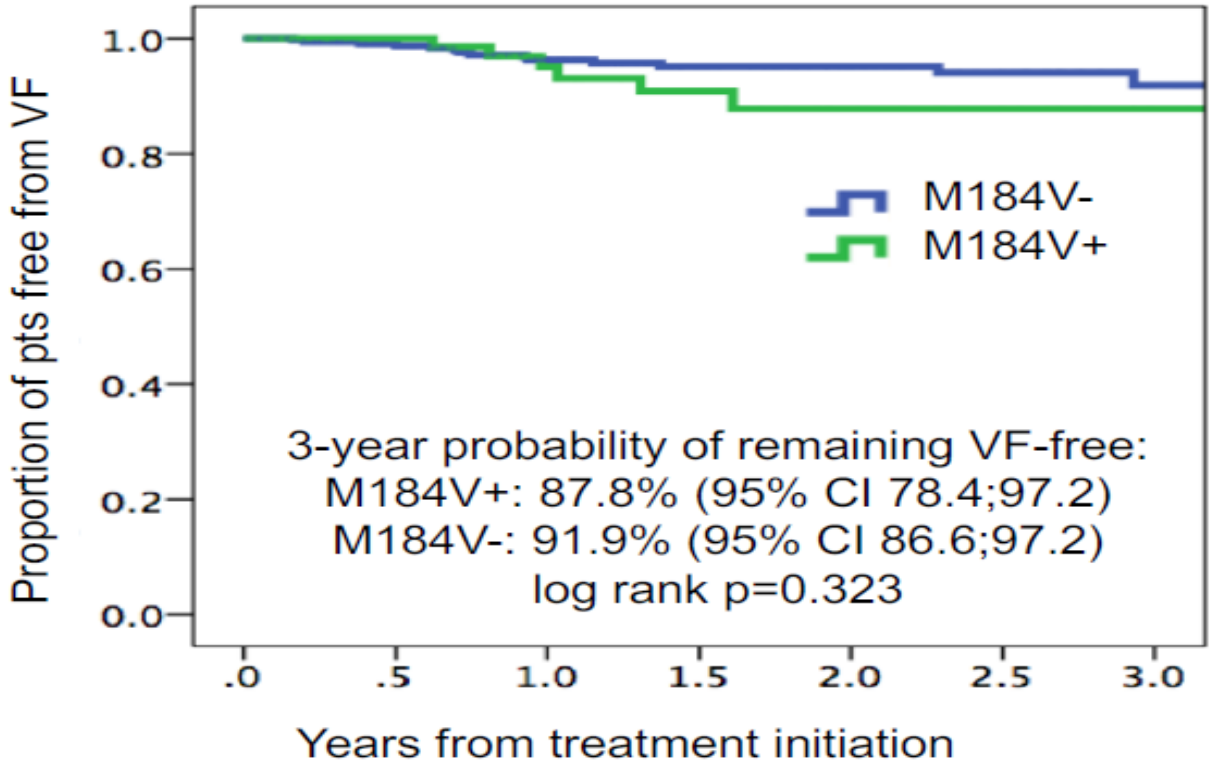
Impact of previous M184V on virological outcome of switch to 3TC-based dual therapies

Poster 498

Gagliardini R[1,2], Ciccullo A[1], Borghetti A[1], Maggiolo F[3], Bartolozzi D[4], Borghi V[5], Pecorari M[6], Di Biagio A[7], Callegaro A[8], Bruzzone B[9], Saladini F[10], Paolucci S[11], Bellazzi L[12], Di Giambenedetto S[1], De Luca A[2]

[1]Institute of Infectious Diseases, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy; [2]Infectious Diseases Unit, Siena University Hospital, Siena, Italy; [3]Division of Infectious Diseases, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; [4]Clinic of Infectious and Tropical Diseases, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italy; [5]Clinica Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena, Italy; [6]Microbiology and Virology Unit, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena, Italy; [7]Infectious Diseases, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; [8]Microbiology and Virology Unit, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy; [9]Hygiene Unit, IRCCS AOU San Martino-IST, Genova, Italy; [10]Department of Medical Biotechnologies, University of Siena, Siena, Italy; [11]Virologia Molecolare, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy; [12]Infectious Diseases Clinic, S. Matteo Hospital, Pavia, Italy.

Figure 2: estimated probability of remaining free from VF according to previous M184V detection



Pero a veces los que parecen más débiles…terminan siendo los más fuertes !!!

Esquema

- Evolución histórica del TAR y papel de los ANs
- Intentos de TAR sin ANs
- Datos recientes de TAR simplificado con ANs
- La magia de los ANs
- **Conclusiones**

Conclusiones

- Los ANs **han formado parte** del esqueleto del TAR desde su inicio.
- Los ANs actuales **unen a su potencia intrínseca una excelente tolerabilidad y seguridad, y un perfil de resistencias y farmacocinético favorable**.
- En consecuencia, los ANs actuales **siguen y deben seguir formando parte** de la mayoría de las terapias triples o dobles de elección.