



**IX CURSO AVANCES  
EN INFECCION VIH  
Y HEPATITIS VIRALES**

A Coruña, 30 y 31  
de Enero 2015

**16.50-17.10. Tratamiento antirretroviral los próximos 18 meses. Dra. Celia Miralles. U. VIH. CHUVI. Vigo.**

**Coordinadores:**

**José D. Pedreira Andrade.**

S.M. Interna.

(CHUAC). La Coruña.

**Luis E. Morano Amado.**

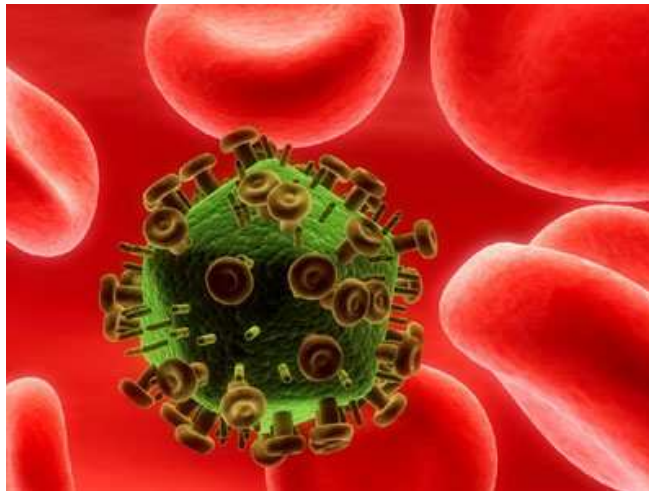
U. Patología Infecciosa (UPI).

(CHUVI). Vigo.

# TAR para los próximos 18 meses

## INDICE

- Directrices de GESIDA 2015: pautas en naive
- Nuevas co-formulaciones
- Futuro próximo: nuevos fármacos, nuevas combinaciones



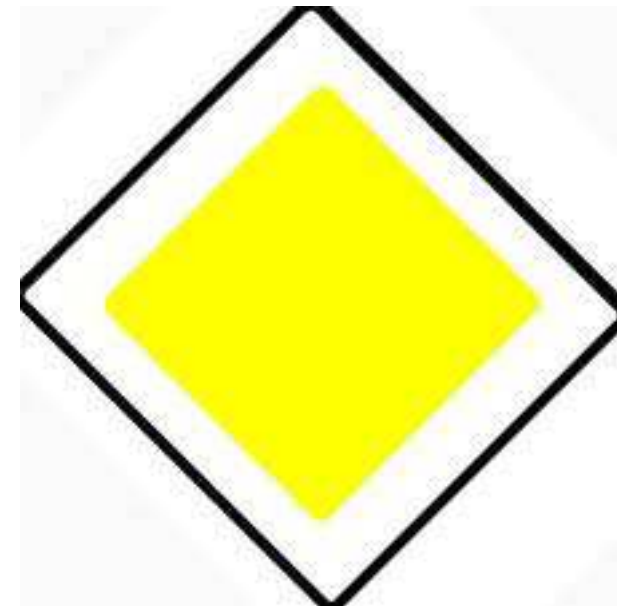
# Diretrices de GESIDA 2015 en pacientes naive “Cambio de paradigma”



# Combinaciones de TAR de inicio recomendadas

Se define como pautas **Preferentes**

1. Aquellas que en EC aleatorizados han demostrado **eficacia superior** frente a otras
  - Menos fracasos virológicos y/o
  - Menos discontinuaciones por efectos adversos
2. Presentan un bajo riesgo de interacciones



**Aplicables a la mayoría de los pacientes**

# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Preferentes.

3er Fármaco

INI

Pautas‡

Comentarios‡

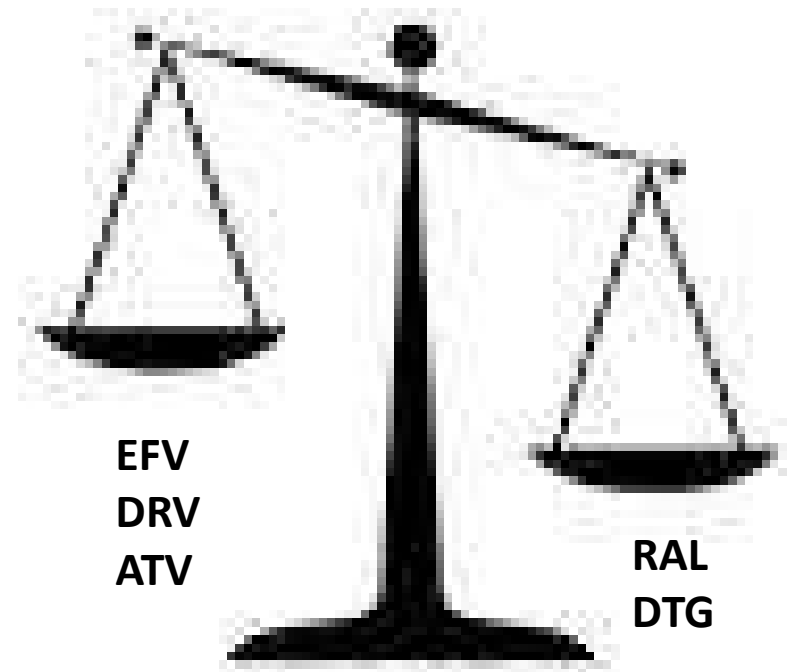
ABC/3TC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo</li> <li>- Información escasa en pacientes con CD4+ &lt;200 células/<math>\mu</math>L ↓</li> </ul>
TDF/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> <li>- Información escasa en pacientes con CD4+ &lt;200 células/<math>\mu</math>L ↓</li> </ul>
TDF/FTC+RAL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> </ul>



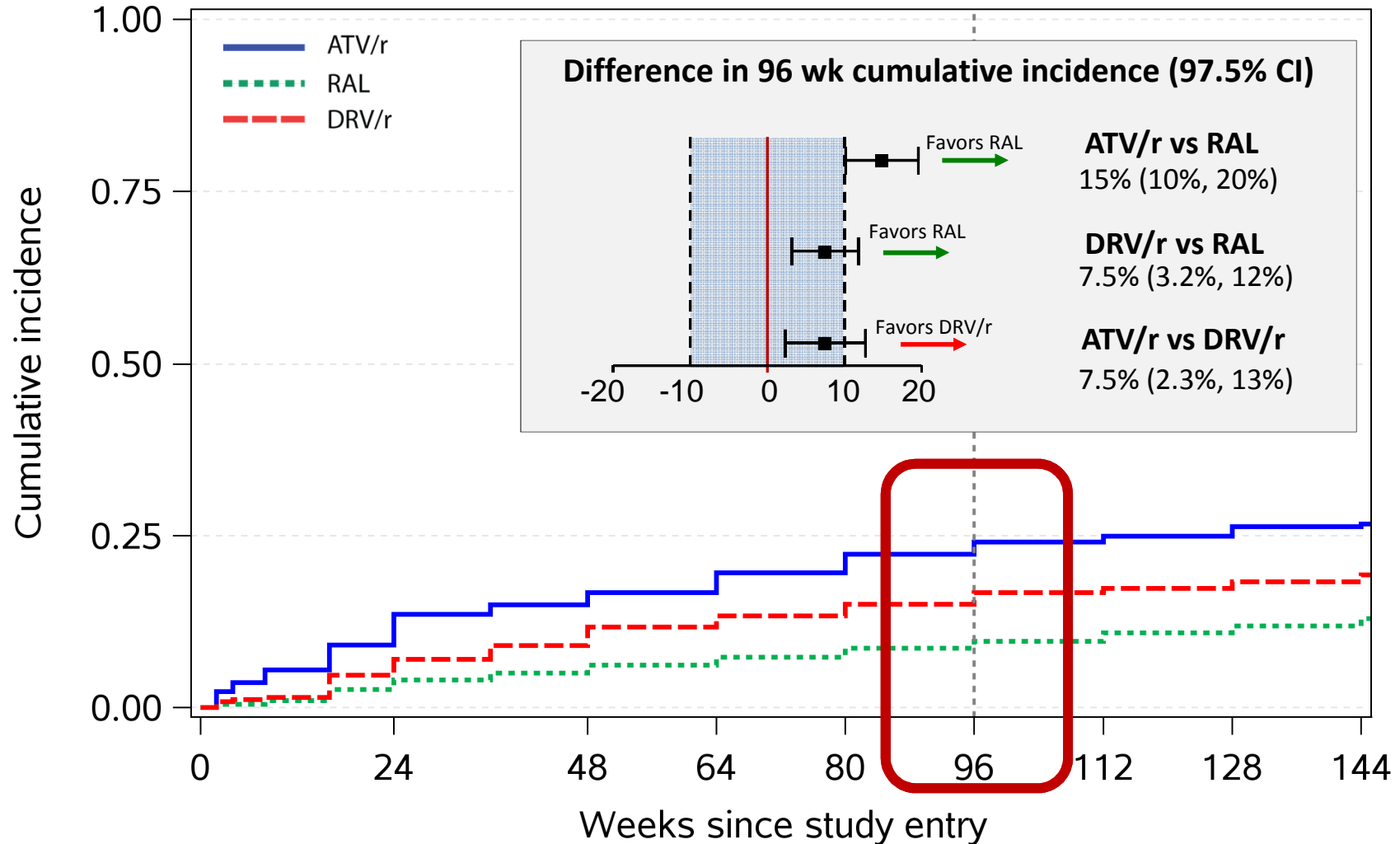
**¿En que se fundamentan estos regímenes como preferentes?**

# EC con superioridad de un fármaco

- ACTG 5257: RAL vs DRVr vs ATV
- STARTMRK: RAL vs EFV
  - Se mantuvo el ciego durante 5 años
  - RAL no inferior los 3 primeros y
  - Superior a partir del 4 año
- Single: DTG vs EFV
  - Superioridad DTG
  - Mas abandonos en EFV
  - Pocos datos en CD4 bajos: 14%
- Flamingo: DTG vs DRV
  - Superioridad DTG
  - Mayor tasa de abandonos en DRV



# Cumulative Incidence of Virologic or Tolerability Failure

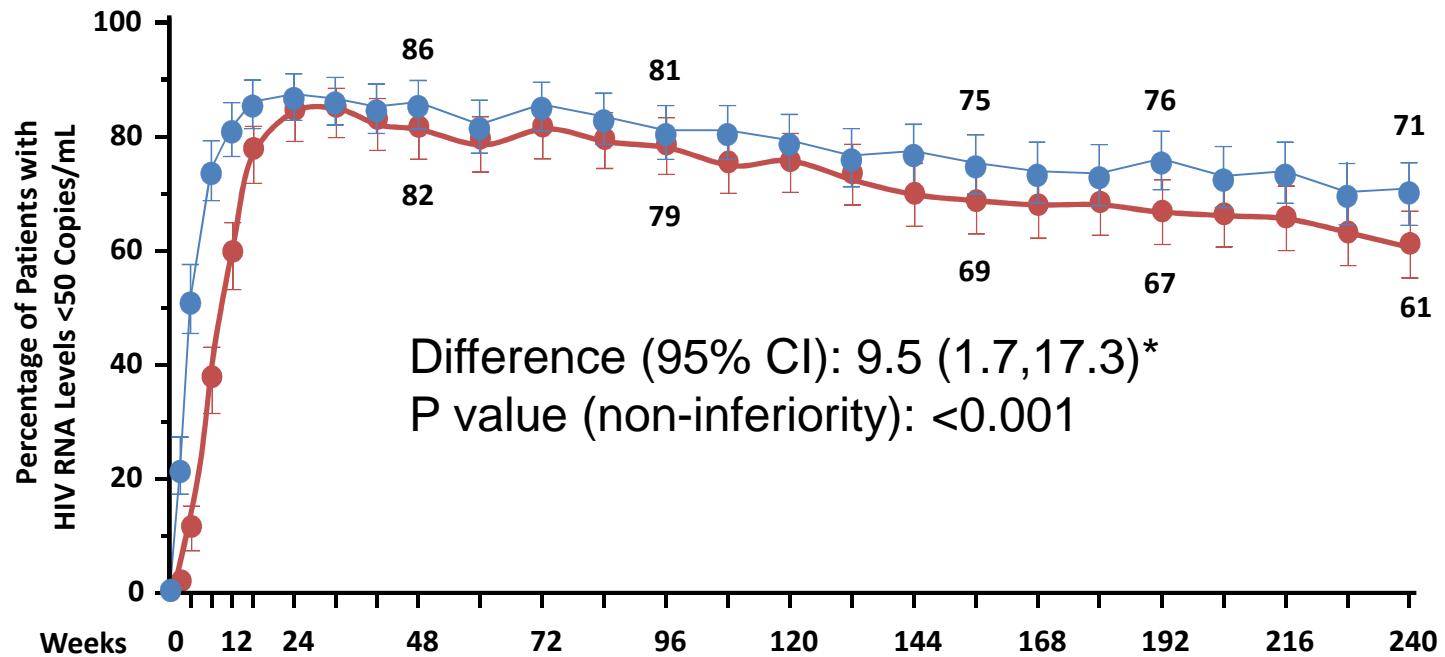


\*Consistent results seen with TLOVR at a 200 copies/ml threshold



# STARTMRK: Outcomes at 5 Years

ITT, NC=F



**Number of Contributing Patients**

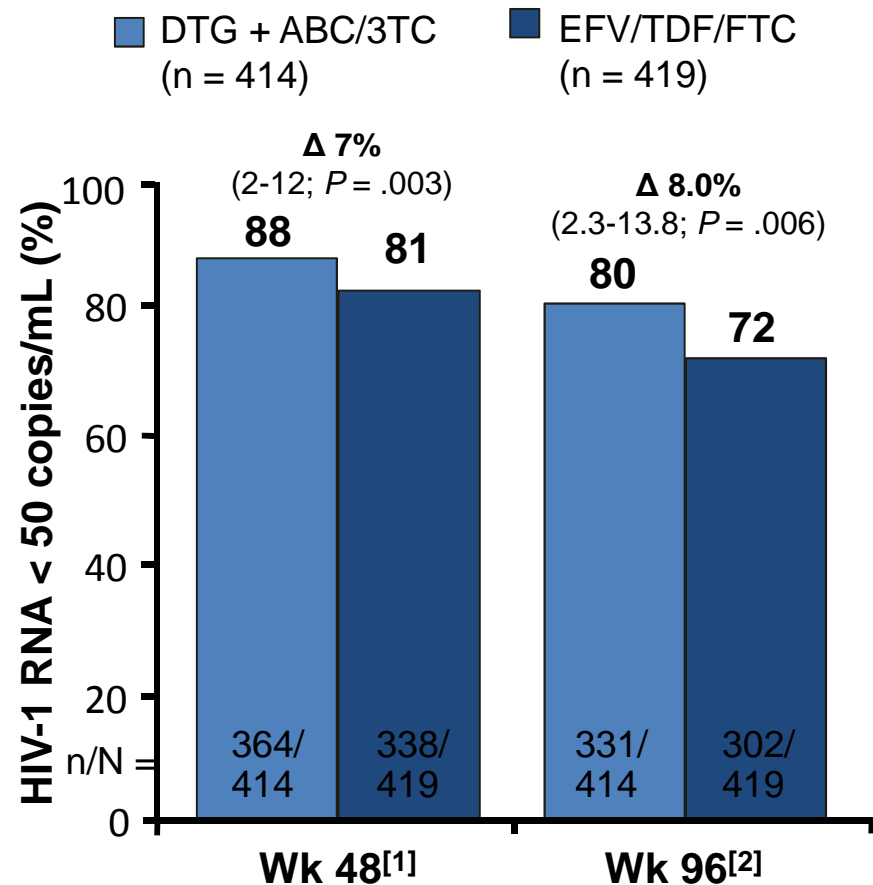
Raltegravir 400 mg BID	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
Efavirenz 600 mg QHS	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

CD4 Change: RAL +374 vs. EFV +312

Difference (95% CI): 62 (22, 102)\*

\*Indicates Superiority

# SINGLE: DTG + ABC/3TC Superior to EFV/TDF/FTC at Both Wk 48 and 96

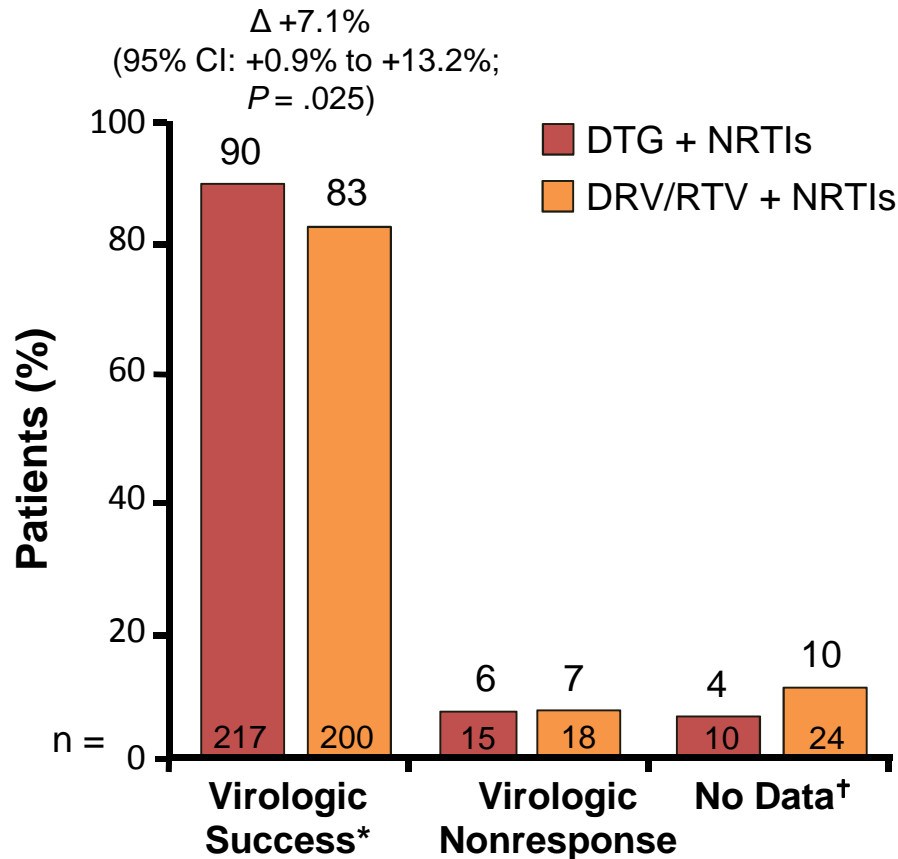


- Treatment-related study d/c: 3% in DTG vs 11% in EFV arm
  - No new treatment-related AEs in either arm btwn Wks 48-96
- VF at Wk 96: 25 (6%) in each arm
- 0 pts with resistance in DTG arm; 1 pt with NRTI and 6 pts with NNRTI resistance in EFV arm
- CD4+ cell count increase at Wk 96 greater with DTG: +325 vs +281 cells/mm<sup>3</sup> (P = .004)

1. Walmsley S, et al. N Engl J Med. 2013;369:1807-1818.

2. Walmsley S, et al. CROI 2014. Abstract 543.

# FLAMINGO: DTG Superior to DRV/RTV + 2 NRTIs in Tx-Naive Patients at Wk 48



- Treatment-related study d/c:
  - 1% in DTG arm vs 4% in DRV/RTV arm
- More diarrhea with DRV; more headache with DTG
- 2 pts (< 1%) in each arm met criteria for VF
  - No pts with resistance in either arm
- Similar increase in CD4+ cell count at Wk 48:
  - +210 cells/mm<sup>3</sup> in each arm

## Combinaciones de TAR de inicio recomendadas

Se define como pautas **alternativas**

- Pautas eficaces pero que no se consideran preferentes porque:
  - a) Su eficacia a resultado inferior a las pautas preferentes en EC
  - b) Tienen desventajas potenciales
  - c) Tiene restricciones en su utilización
- Pueden, sin embargo, ser de elección en algunos pacientes



# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Alternativas. 1

3er Fármaco	ITINN	Comentarios‡
TDF/FTC/RPV		<ul style="list-style-type: none"> <li>- No indicado en pacientes con CVP &gt;100.000 copias/mL; ←</li> <li>- Pauta que puede ser de elección en pacientes con CVP &lt;100.000 copias/mL (más eficaz que TDF/FTC/EFV) en especial si se desea priorizar la simplicidad. ←</li> <li>- Información escasa en pacientes con CD4+ &lt;200 células/μL</li> <li>- Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN ←</li> <li>- Contraindicado si se utilizan inhibidores de la bomba de protones ←</li> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> <li>- Se debe tomar siempre con una comida ←</li> </ul>
TDF/FTC/EFV		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas ←</li> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> <li>- Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ &lt;200 células/μL por lo que puede ser de elección en pacientes muy inmunodeprimidos especialmente si se desea priorizar la simplicidad (si está disponible en preparado coformulado). ←</li> <li>- Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN ←</li> </ul>

# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Alternativas. <sup>2</sup>

3er Fármaco

INI

Pautas

Comentarios‡

TDF/FTC/EVG/COBI	<ul style="list-style-type: none"><li>- No indicado en pacientes con FGe &lt;70 ml/min. Usar con precaución en pacientes con FGe &lt;90 ml/min</li><li>- Puede considerarse de elección cuando se desea priorizar la simplicidad ←</li><li>- Información escasa en pacientes con CD4+ &lt; 200 células/μL.</li><li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li></ul>
ABC/3TC+RAL	<ul style="list-style-type: none"><li>- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo</li></ul>

# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Alternativas. 3-1

3er Fármaco IP/r

Pauta†

Comentarios‡

TDF/FTC+DRV/r o DRV/COBI\*

- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa
- Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)
- El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad
- Mayor potencial de interacciones que otras pautas



# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Alternativas.

3-2

3er Fármaco

IP/r

## Comentarios‡

Pautas†

<p>TDF/FTC+ATV/r o ATV/COBI*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones ←</li> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> <li>- Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ &lt; 200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)</li> <li>- El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad ←</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>
<p>ABC/3TC+ATV/r o ATV/COBI*</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en los pacientes con CVP &gt;100.000 copias/mL ←</li> <li>- Evitar si se utilizan inhibidores de la bomba de protones ←</li> <li>- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>



## Combinaciones de TAR de inicio recomendadas

Se define como: **Otras pautas**

- Pautas que también han demostrado eficacia pero:
  - a. Evidencia considerada insuficiente
  - b. Tiene desventajas frente a las pautas consideradas preferentes o alternativas



# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Otras pautas.

1

3er Fármaco

ITINN

Pauta†

Comentarios‡

ABC/3TC+EFV

- Evitar en los pacientes con CVP >100.000 copias/mL ←
- Evitar en mujeres que planean quedarse embarazadas y en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas o ideación suicida. Usar con precaución en pacientes que realicen tareas peligrosas ←
- Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN ←
- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B\*5701 positivo

TDF/FTC+NVP

- No iniciar en mujeres con CD4+ >250 células/μL ni en varones con CD4+ >400 células/μL. ←
- Realizar previamente un estudio genotípico que descarte mutaciones de resistencia a ITINN ←
- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe <50 mL/min a menos que no exista otra alternativa

# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Otras pautas.

2

3er Fármaco

IP/r

Pautas‡

Comentarios‡

ABC/3TC+DRV/r o DRV/COBI*	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>
TDF/FTC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado ←</li> <li>- Usar TDF con precaución en pacientes con factores de riesgo para insuficiencia renal; no se recomienda en pacientes con FGe &lt;50 mL/min a menos que no exista otra alternativa</li> <li>- El uso combinado de IP/r y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad ←</li> </ul>
ABC/3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado ←</li> <li>- El uso de ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>

# Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

## Otras pautas.

3

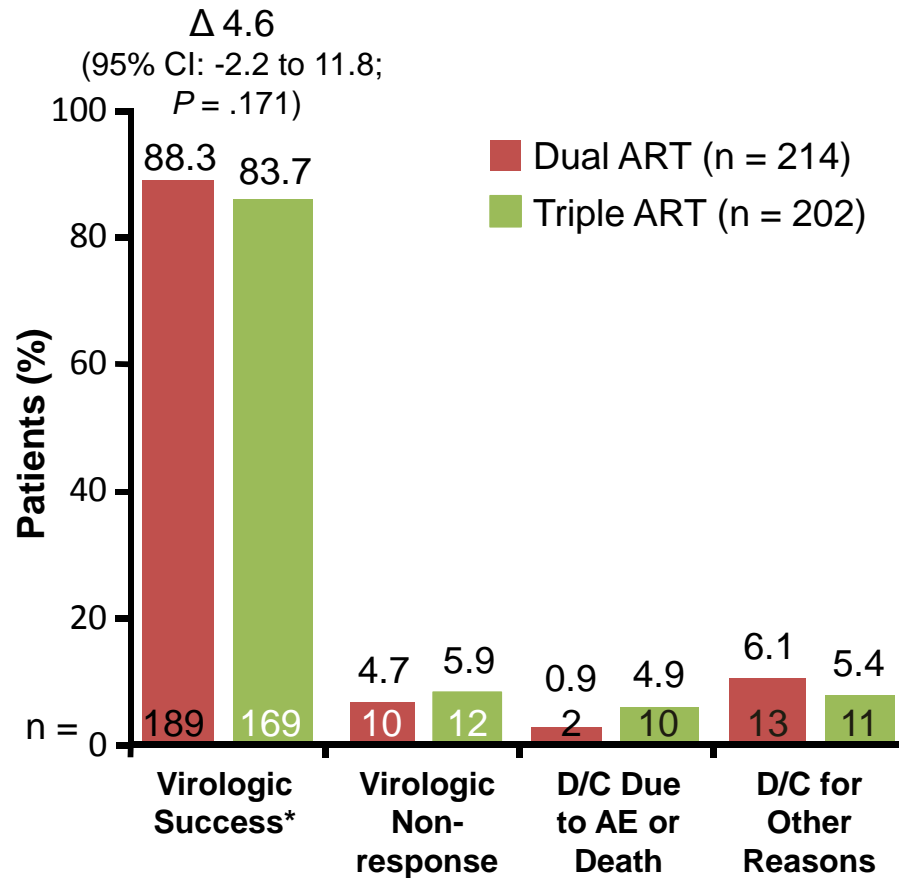
**Biterapias: libres de ITINN o con 3TC**

**Pautas†**

**Comentarios‡**

3TC+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado. ←</li> <li>- Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC. ←</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>
RAL+DRV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No utilizar en pacientes con recuento de CD4 &lt;200 células/μL ←</li> <li>- Evitar en los pacientes con CVP &gt;100.000 copias/mL ←</li> <li>- Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC ←</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>
RAL+LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evitar en pacientes con hiperlipidemia y/o riesgo cardiovascular elevado ←</li> <li>- No utilizar en pacientes con recuento de CD4 &lt;200 células/μL ←</li> <li>- Evitar en los pacientes con CVP &gt;100.000 copias/mL ←</li> <li>- Puede ser una alternativa a la triple terapia convencional cuando no se pueda utilizar TDF ni ABC ←</li> <li>- Mayor potencial de interacciones que otras pautas ←</li> </ul>

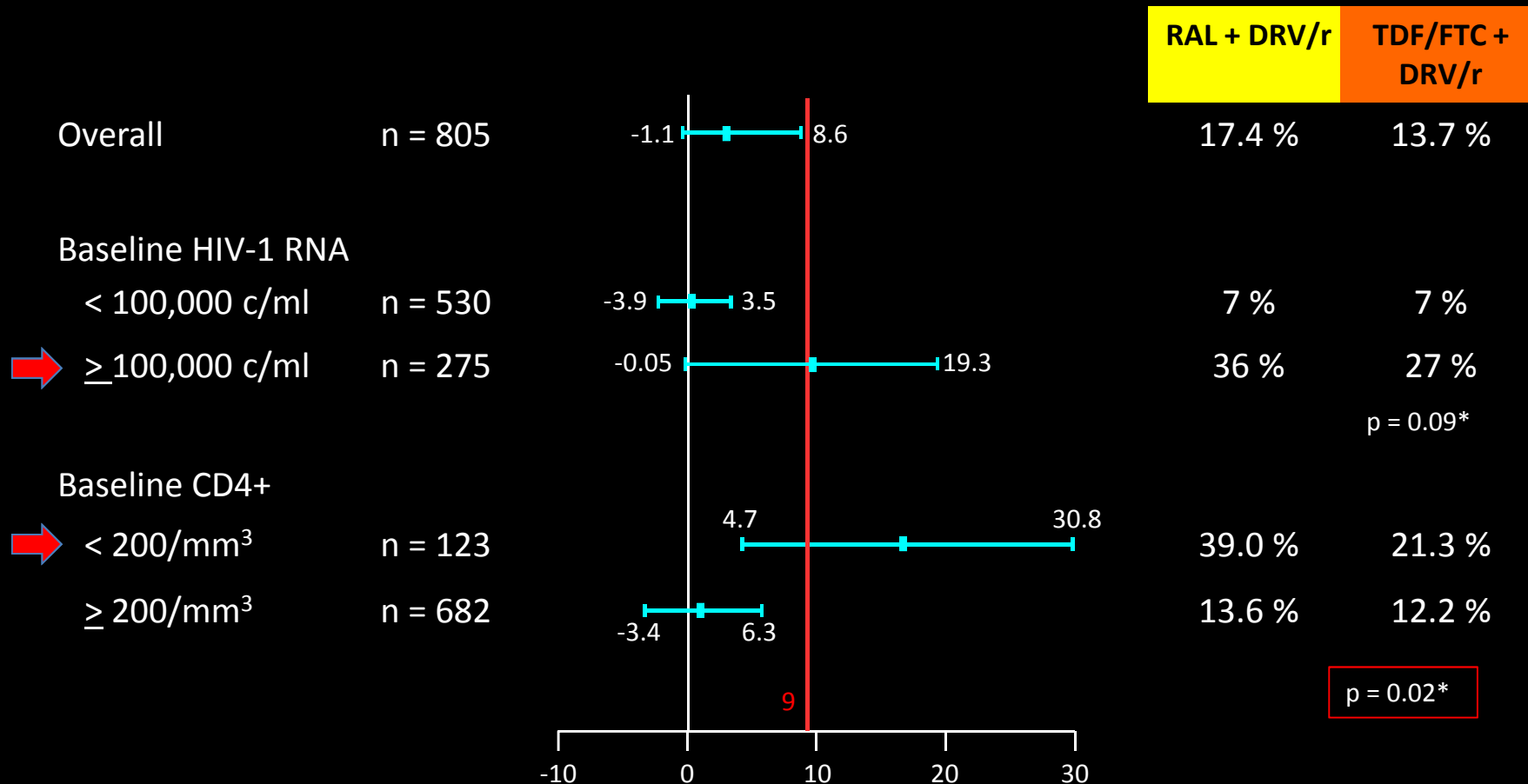
# GARDEL: Dual ART Noninferior to Triple ART at Wk 48



- CD4+ cell count increase
  - +227 with dual ART vs +217 with triple ART
- Grade 2-3 adverse events more frequent in triple-ART arm (88 vs 65 events)
- Hyperlipidemia more common in dual-ART arm (23 vs 16 pts)
- Lab abnormalities similar
- VF in 22 pts, of whom 2 had resistance (M184V)
  - Both on dual ART

# Primary endpoint at W96 by baseline characteristics

Overall analysis: RAL + DRV/r non inferior to TDF/FTC + DRV/r

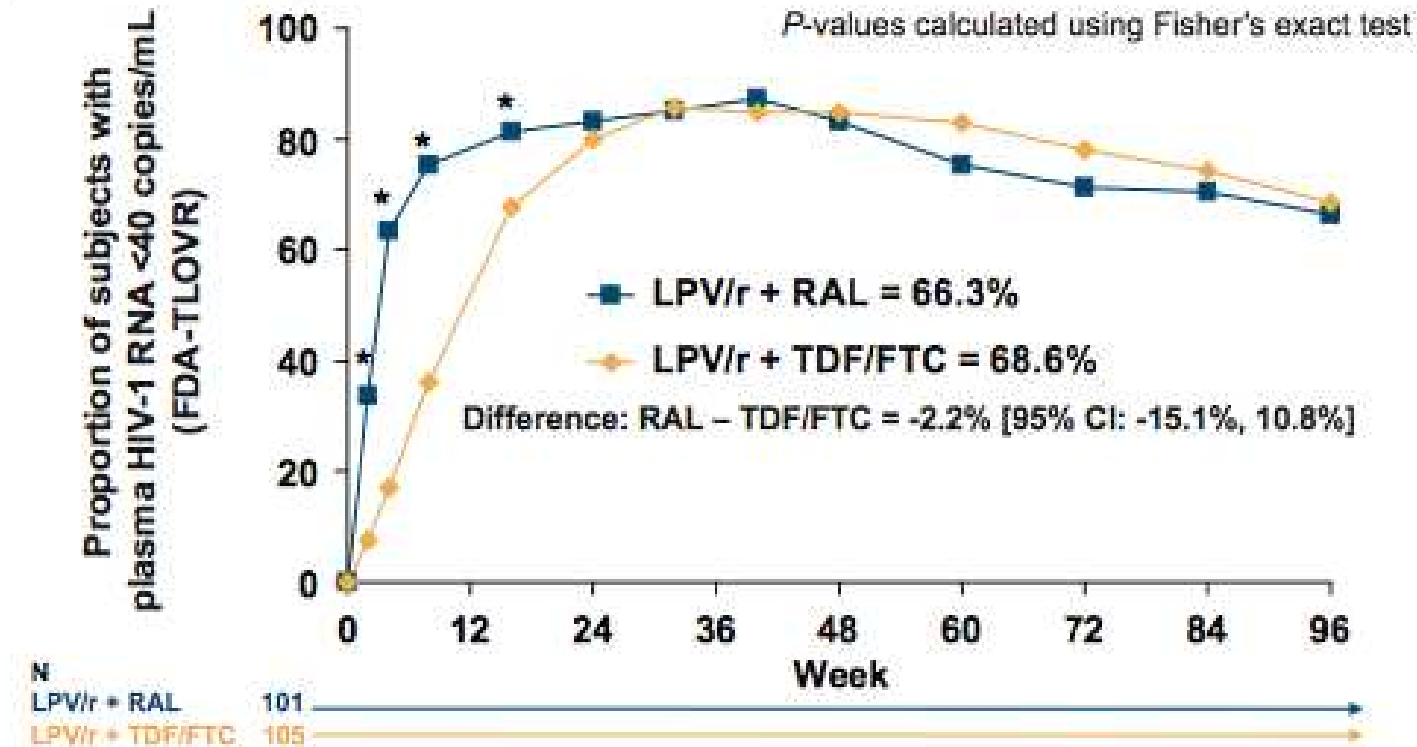


Difference in estimated proportion (95% CI) RAL – TDF/FTC; adjusted

\* Test for homogeneity

# Estudio Progress: LPVr +TDF\*FTC vs RAL

Figure 2. Proportion of Subjects Responding at Week 96 (FDA-TLOVR)



\*Statistically significant difference between groups: weeks 2, 4, 8  $P < 0.001$ ; week 16  $P = 0.038$ .

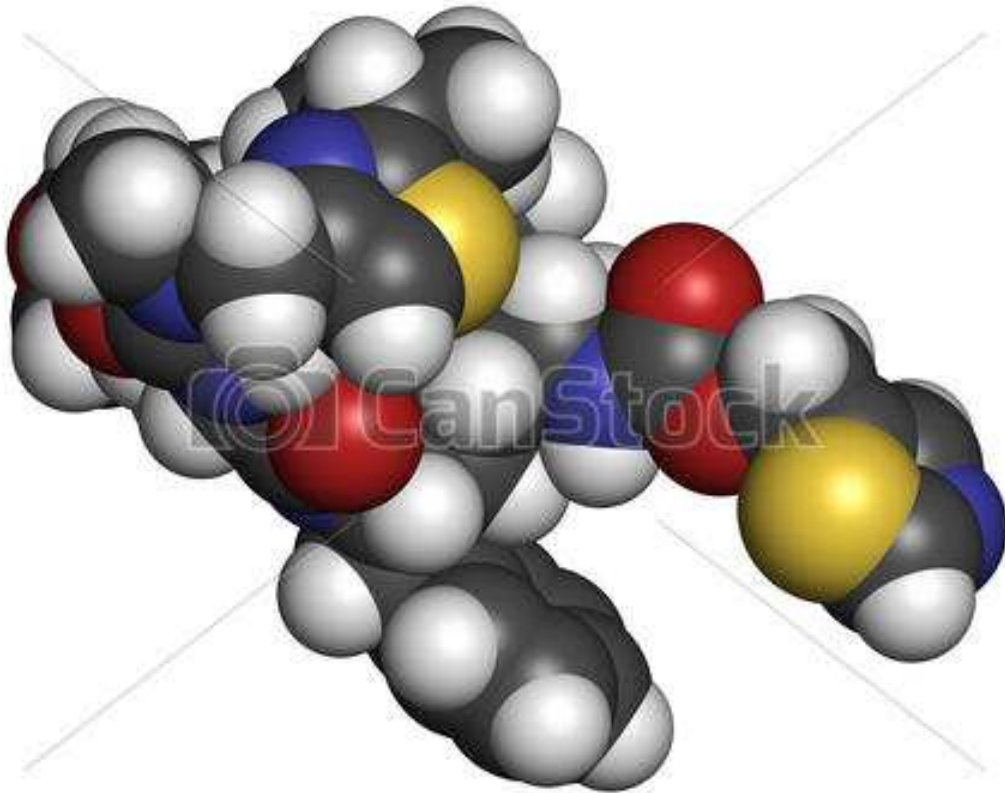
No inferioridad



# **NUEVAS CO-FORMULACIONES**



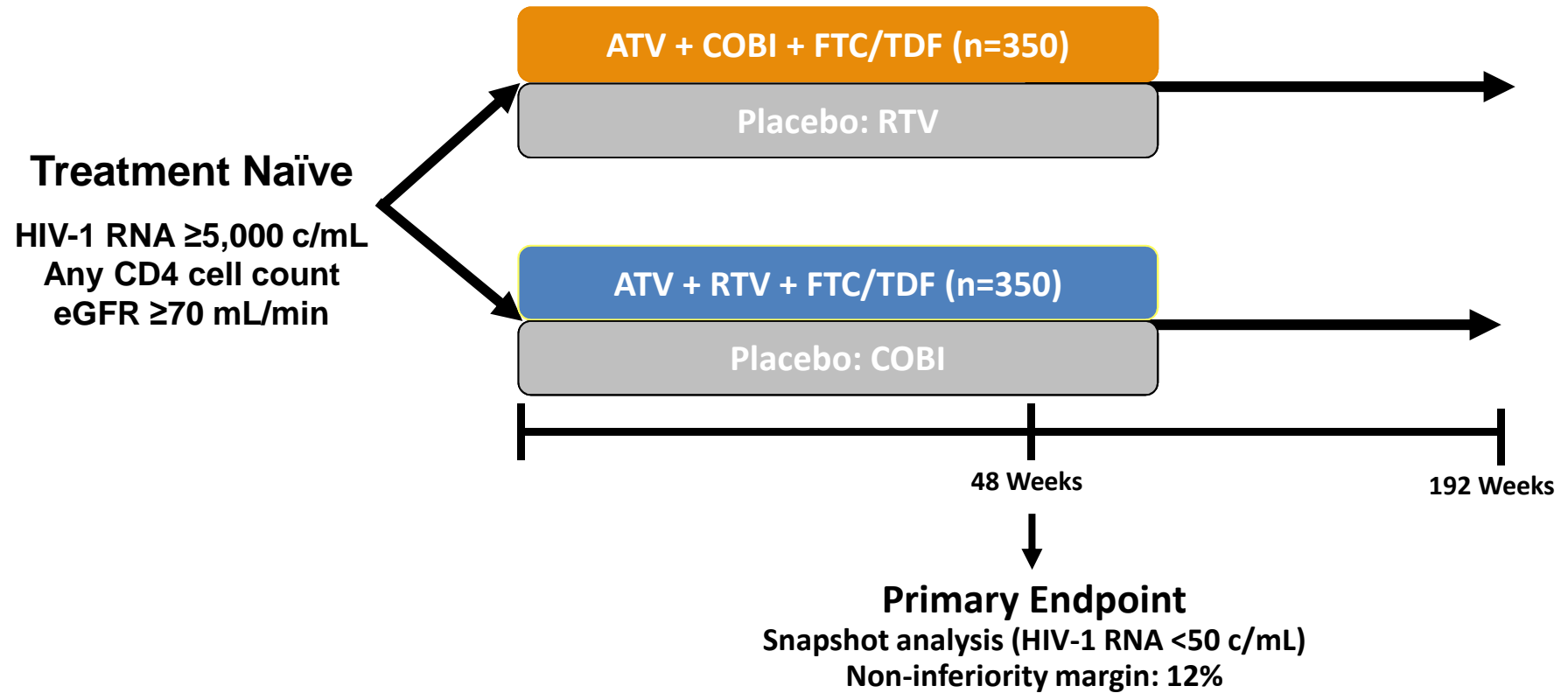
# COBICISTAT



© Can Stock Photo - csp22161098

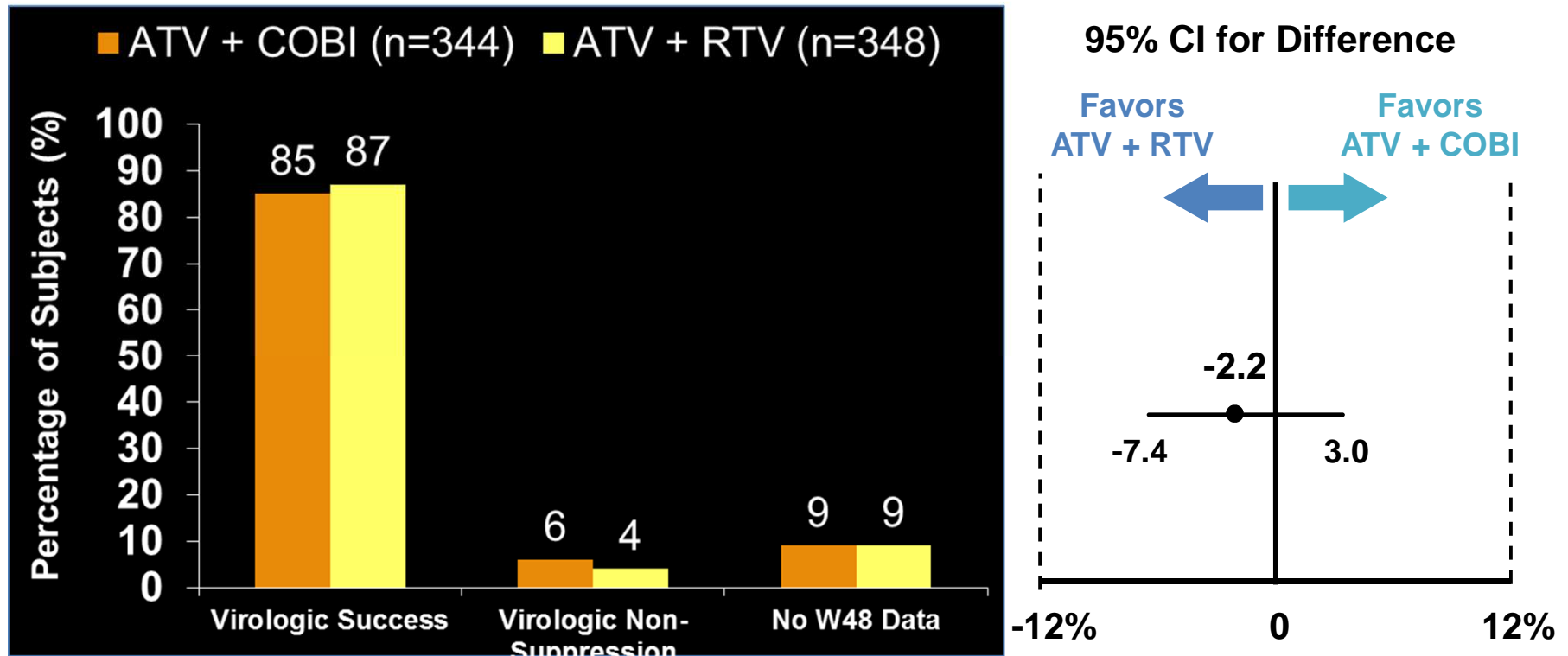
# GS 114: Cobicistat vs. Ritonavir as ATV Pharmacoenhancers

Randomized, Double-blind, Double Dummy, Active-controlled, International Study





# GS 114: Primary Endpoint of HIV-1 RNA <50 c/mL by FDA Snapshot at Week 48 (ITT)

ATV + COBI + FTC/TDF was non-inferior to ATV + RTV + FTC/TDF at Week 48



- Genotypic resistance at VF: Cobi/ATV 2/12 M184V/I vs. RTV/ATV 0/12

# GS 114: Adverse Events

	ATV + COBI (n=344)	ATV + RTV (n=348)
<b>AEs (all Grades) ≥10% of Subjects in Either Group</b>		
Jaundice	21%	16%
Ocular icterus	18%	18%
Nausea	 18%	16%
Diarrhea	 15%	20%
Headache	11%	16%
Hyperbilirubinemia	11%	10%
Upper respiratory infection	10%	8%
<b>Study Drug DC due to AE</b>	7.3%	7.2%

# ¿Qué aporta Rezolsta?

- Darunavir (Prezista) potenciado con cobicistat coformulado **en un único comprimido**.
- **Primer IP que estará disponible coformulado con cobicistat.**
- **La experiencia de 7 años de Prezista en todos los escenarios ahora aún:**
  - **Más simple:** aporta **simplicidad** a los pacientes en su tratamiento **(1 comprimido)** y más facilidad para garantizar una **buena adherencia**.
  - **Más versátil:** aporta **versatilidad** en el manejo clínico puesto que se puede **combinar con diferentes ARV**, ahora con un comprimido menos.
  - Aporta un **manejo más simple a nivel de dispensación** (1 bote).



 **REZOLSTA™**  
(darunavir 800 mg/  
cobicistat 150 mg) tablets

# Nuevos STR

CLINICAL SCIENCE

---

## Bioequivalence of a Dolutegravir, Abacavir, and Lamivudine Fixed-Dose Combination Tablet and the Effect of Food

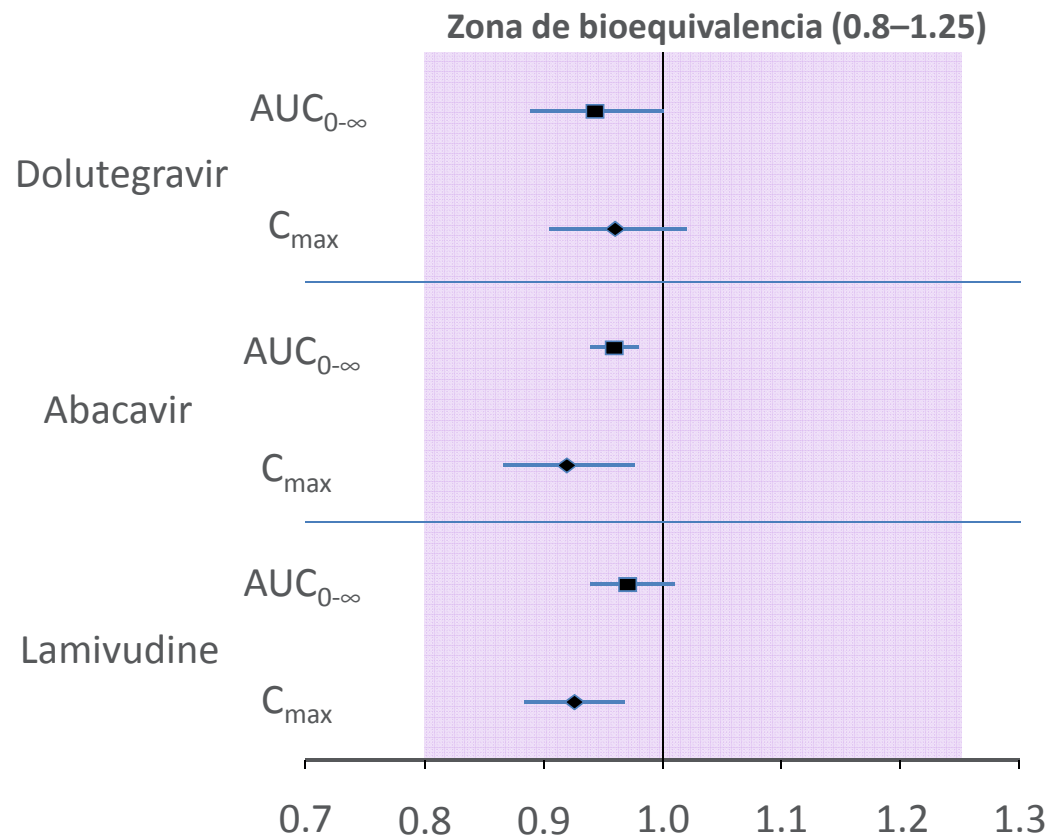
*Stephen Weller, MS,\* Shuguang Chen, PhD,\* Julie Borland, BS,\* Paul Savina, MS,\* Brian Wynne, MD,† and Stephen C. Piscitelli, PharmD\**

Triumeq®



# El comprimido de triumeq es bioequivalente a dtg + ABC/3TC (2)

Medias geométricas e intervalo de confianza del 90% para TRIUMEQ en un solo comprimido vs DTG + ABC/3TC administrado como componentes por separado (N=65)



**Se demostró la bioequivalencia entre los 3 componentes de TRIUMEQ coformulados en un único comprimido vs. sus componentes por separado DTG y ABC/3TC**

# **FUTURO PROXIMO: NUEVOS FRMACOS , NUEVAS COMBINACIONES**





# TAF: TENOFOVIR ALAFENAMIDA

CLINICAL SCIENCE

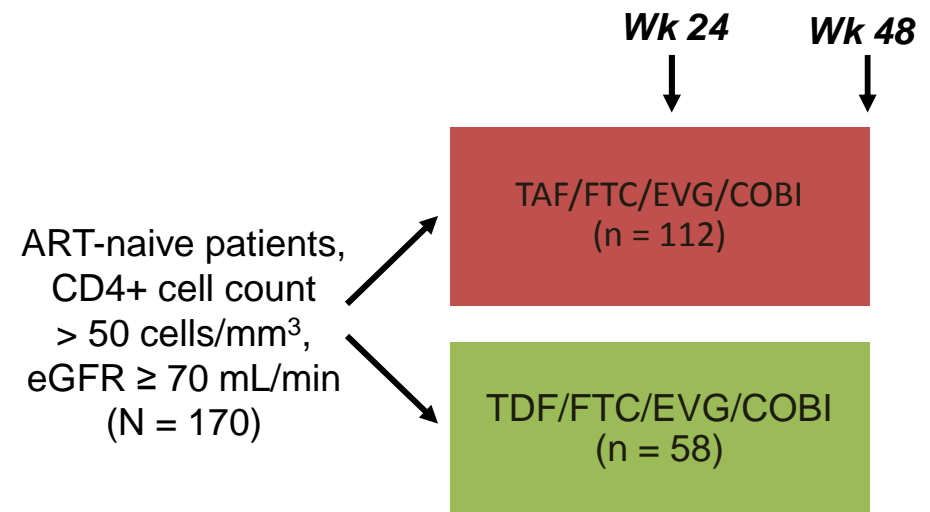
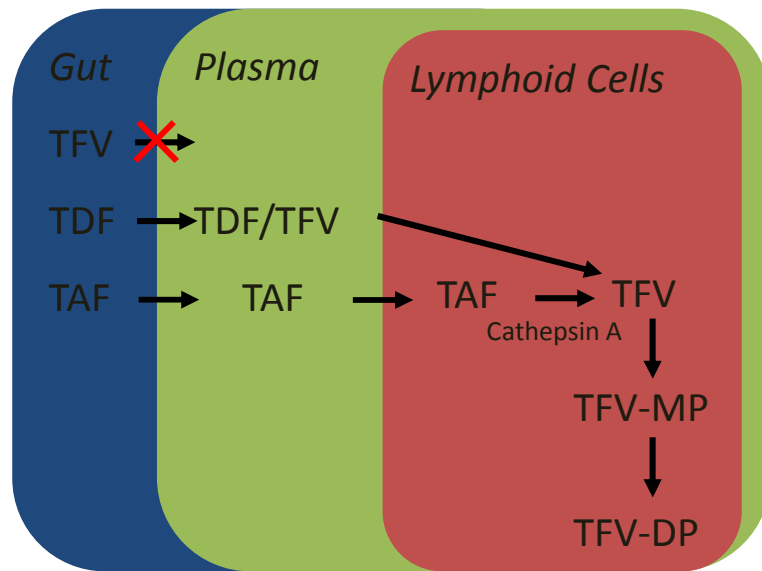
---

## Tenofovir Alafenamide Vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study

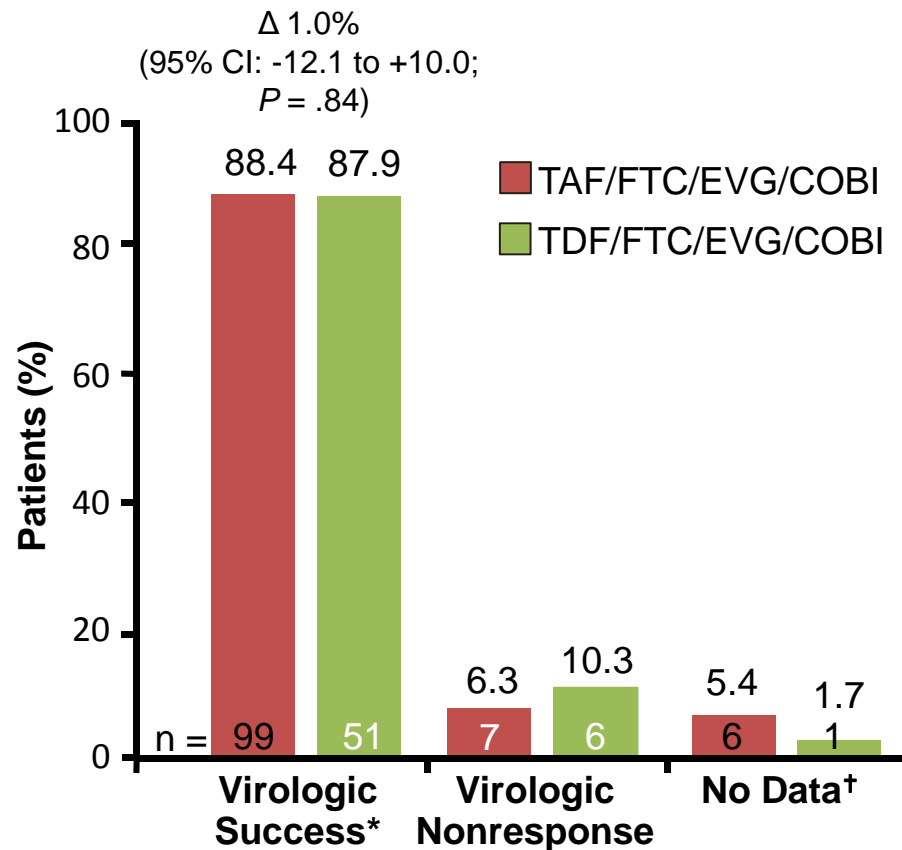
*Paul E. Sax, MD,\* Andrew Zolopa, MD,† Indira Brar, MD,‡ Richard Elion, MD,§ Roberto Ortiz, MD,||  
Frank Post, MD, PhD, FCP (SA),¶ Hui Wang, PhD,# Christian Callebaut, PhD,# Hal Martin, MD, MPH,#  
Marshall W. Fordyce, MD,# and Scott McCallister, MD#*

# 48-Wk Results of TAF vs Tenofovir DF in ART-Naive Pts

- TAF (GS-7340), investigational prodrug of tenofovir with lower TFV plasma concentrations, increased delivery to hepatocytes, lymphoid cells
- Randomized, placebo-controlled, phase II trial of TAF vs TDF, each coformulated with FTC/EVG/COBI, in ART-naive patients



# TAF/FTC/EVG/COBI Noninferior to TDF/FTC/EVG/COBI Through Wk 48



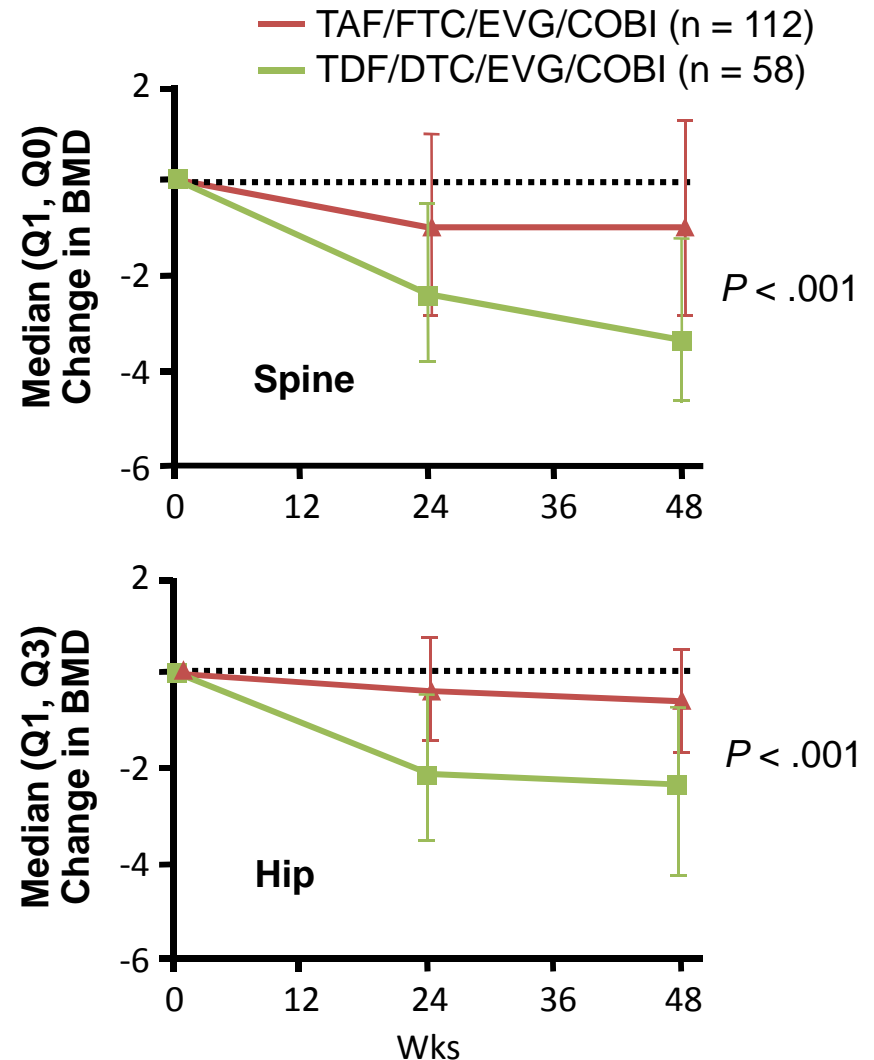
RNA < 50 c/mL as defined by FDA Snapshot algorithm.

<sup>†</sup>Discontinued for AE, death, or missing data.

- Noninferiority at Wk 24 primary endpoint analysis<sup>[1]</sup>
  - 89.7% vs 87.5 % with HIV-1 RNA < 50 c/mL, respectively
- 6 pts (3 per arm) eligible for resistance analysis at Wk 48<sup>[2]</sup>
  - No pts with resistance in TAF arm
  - 1 pt with NRTI and INSTI resistance in TDF arm (M184V, E92Q)

# Change in eGFR and BMD With TAF vs TDF at Wk 48

- Patients on TAF had **smaller decrease in eGFR**
  - -5.5 vs -10.0 mL/min with TDF ( $P = .041$ )
  - No renal discontinuations and no tubulopathy in either arm
  - Less change in renal tubular proteins with TAF
- **Smaller change in both spine and hip BMD** (by DXA) over 48 wks with TAF vs TDF



# TAF: Uso clínico

## Características

- Equivalencia en eficacia a TVD
- No toxicidad renal
- No toxicidad ósea

## Combinaciones, STR

- EVG+COBI+FTC+TAF
- TAF+FTC
- RPV+FTC+TAF
- DRV+COBI+FT+TAF: Paraglide®



- EVG/cobi/FTC/TAF : en fase III de desarrollo, la compañía envió ya el dossier de registro a la FDA
- FTC/TAF: en fase III de desarrollo
- RPV/FTC/TAF: fase III de desarrollo
  - será comercializado por Gilead
- DRV/cobi/FTC/TAF: en fase II de desarrollo
  - será comercializado por Janssen

# **TAR en los próximos 18 meses: Conclusiones**



- Combinaciones con altísima eficacia
- Nuevos objetivos:
  - Mejor tolerancia
  - Seguridad a largo plazo
  - Comodidad
  - Menos interacciones
- Nuevos fármacos y nuevas formulaciones:
  - Mas cómodas en su posología
  - Mas seguras a corto medio plazo





# INDIVIDUALIZACIÓN

