AGIDEI
ASOCIACION GALLEGA PARA LA INVESTIGACION Y DOCENCIA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

NUEVOS RETOS EN TAR

PAPEL ACTUAL de DARUNAVIR$_{cobicistat}$

Con la colaboración de:

janssen Infectious Diseases

Dr. Luis F. López Cortés

H. U. Virgen del Rocío /IBiS

Conflictos de intereses

en los últimos 5 años

Financiación como ponente en reuniones científicas por parte

- Abbott/Abbvie
- Bristol-Myers Squibb
- Gilead Sciences
- Janssen
- Viiv

Financiación de proyectos de investigación (contratos de I+D con FISEVI)

- Abbott
- Bristol-Myers Squibb
- Gilead Sciences
- Janssen-Cilag (España)
- Merck Sharp & Dohme
- Viiv

Dr. Luis F. López Cortés

H. U. Virgen del Rocío /IBiS

Eficacia y seguridad de DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) *vs.* DRV_{cobi} + TDF/FTC como TAR de inicio en pacientes con infección VIH-1.

Ensayo clínico fase 3, randomizado y **doble ciego (AMBER)**. Resultados en semana 48.

J. Eron[1], C. Orkin[2], J. Gallant[3], JM. Molina[4], E. Negredo[5], A. Antinori[6], Anthony Mills[7], J. Reynes[8], E. Van Landuyt[9], E. Lathouwers[9], V. Hufkens[9], J. Jezorwski[9], M. Opsomer[9], on behalf of the AMBER study group.

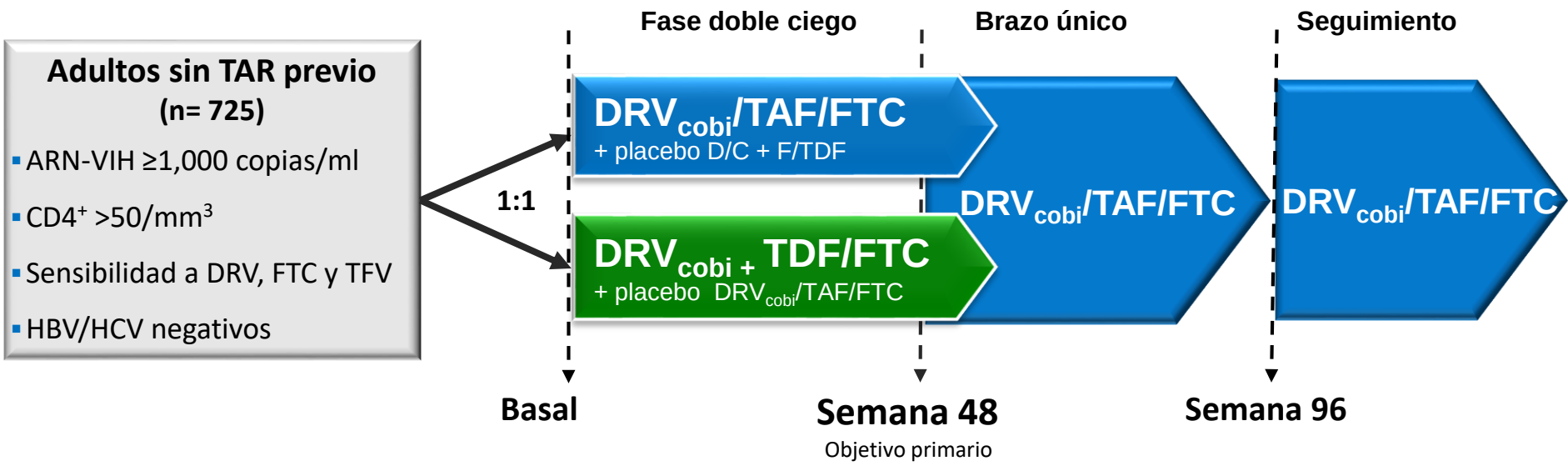
[1]University of North Carolina School of Medicine; [2]Barts Health NHS Trust, London; [3]Southwest CARE Center, Santa Fe; [4]St-Louis Hospital, University of Paris Diderot; [5]Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona; [6]National Institute for Infectious Diseases, L. Spallanzani IRCCS, Rome; [7]Southern California Men's Medical Group, Los Angeles; [8]Montpellier University Hospital, Montpellier; [9]Janssen Pharmaceutica, Belgium

Belgium: S De Wit, E Florence, L Vandekerckhove, B Vandercam; **Canada:** J Brunetta, M Klein, D Murphy, A Rachlis, S Walmsley; **France:** F Ajana, L Cotte, P-M Girard, C Katlama, J-M Molina, I Poizot-Martin, F Raffi, D Rey, J Reynes, E Teicher, Y Yazdanpanah; **Germany:** K Arastéh, M Bickel, J Bogner, S Esser, G Faetkenheuer, H Jessen, W Kern, J Rockstroh, C Spinner, H-J Stellbrink, A Stoehr; **Italy:** A Antinori, F Castelli, A Chirianni, A De Luca, A Di Biagio, M Galli, A Lazzarin, F Maggiolo, R Maserati, C Mussini; **Poland:** A Garlicki, J Gasiorowski, W Halota, A Horban, M Parczewski, A Piekarska; **Russia:** E Belonosova, O Chernova, N Dushkina, V Kulagin, E Ryamova, A Shuldyakov, N Sizova, O Tsybakova, E Voronin, A Yakovlev; ***Spain:*** *A Antela, JR Arribas, J Berenguer, J Casado, V Estrada, MJ Galindo, M Garcia Del Toro, JM Gatell, M Gorgolas, F Gutierrez, MDM Gutierrez, E Negredo, JA Pineda, D Podzamczer, J Portilla Sogorb, A Rivero, R Rubio, P Viciana, I De Los Santos;* **UK:** A Clarke, BG Gazzard, MA Johnson, C Orkin, I Reeves, L Waters; **US:** P Benson, L Bhatti, F Bredeek, G Crofoot, D Cunningham, E DeJesus, J Eron, F Felizarta, R Franco, J Gallant, D Hagins, K Henry, D Jayaweera, C Lucasti, C Martorell, C McDonald, J McGowan, A Mills, J Morales-Ramirez, D Prelutsky, M Ramgopal, B Rashbaum, P Ruane, J Slim, A Wilkin.

121 hospitales en EEUU, Canadá, Bélgica, Francia, Alemania, Italia, Polonia, Rusia, España y Reino Unido.

16TH EUROPEAN AIDS CONFERENCE
October 25-27, 2017
Milan, Italy

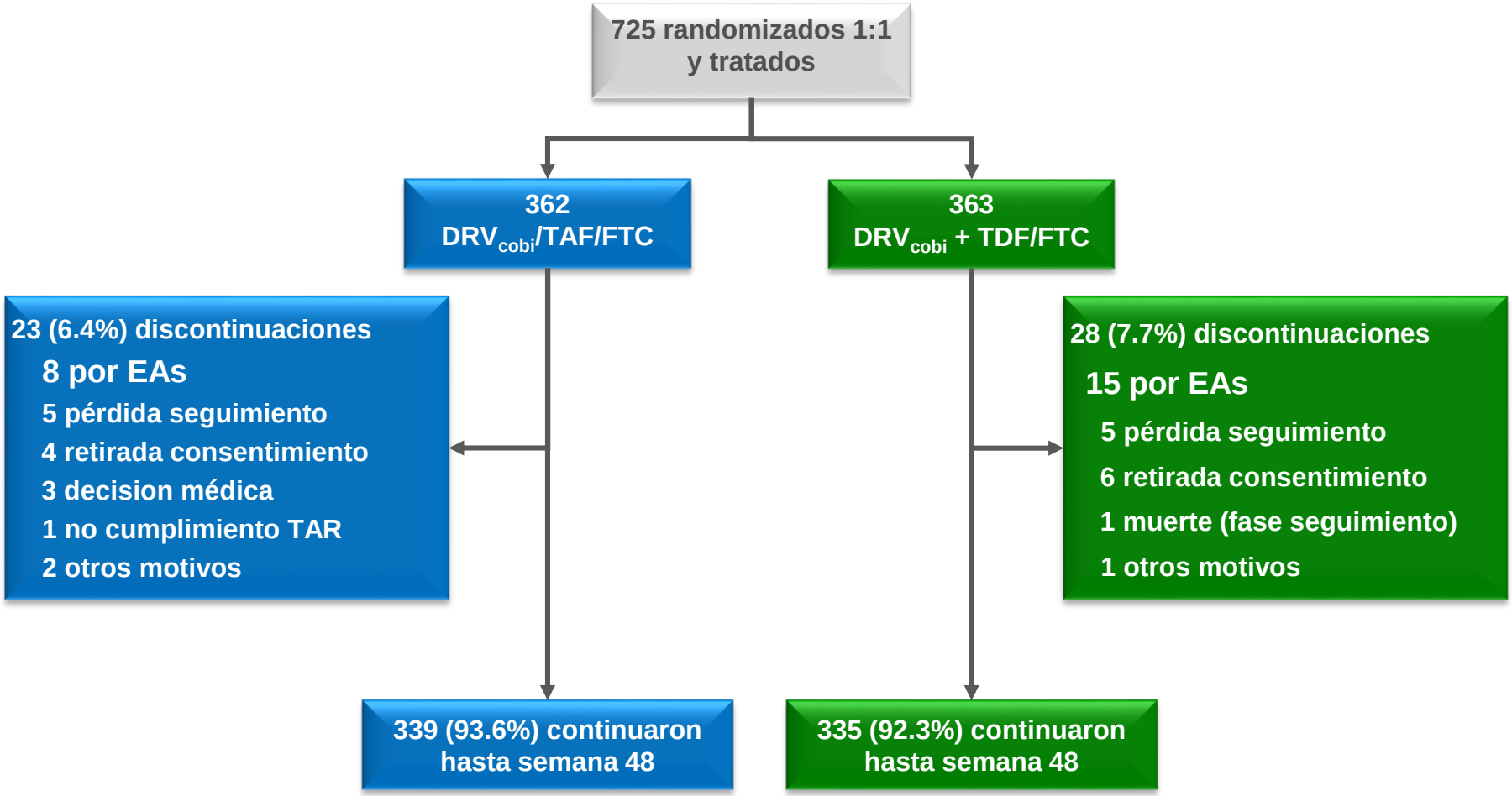
DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) *vs.* DRV_{cobi} + TDF/FTC
A M B E R



Objetivo primario: Evaluar la no inferioridad de DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR) frente a DRV_{cobi} +TDF/FTC mediante la proporción de pacientes con carga viral plasmática <50 copias/ml en semana 48 (Margen de no inferioridad del 95%: 10%; algoritmo Snapshot de la FDA).

Randomización por carga viral ≤/>100,000 c/mL y $CD4^+$ </≥ 200 cells/mm^3

DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) *vs.* DRV_{cobi} + TDF/FTC
A M B E R



Características basales

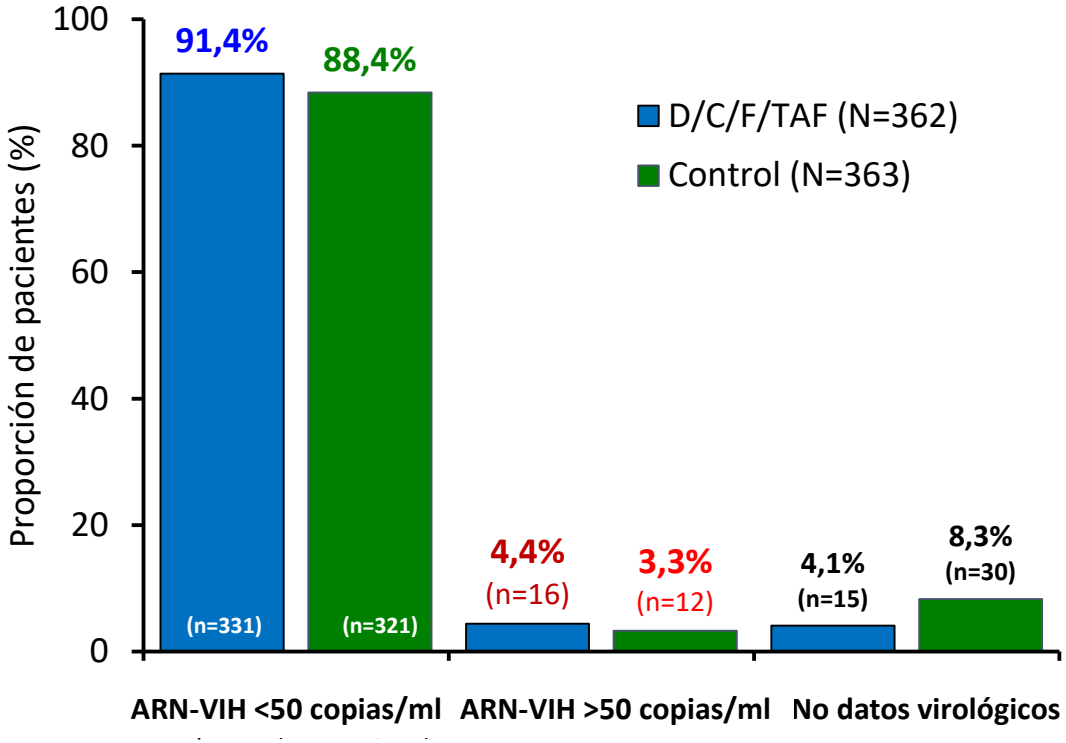
	DRV_{cobi}/TAF/FTC n= 362	DRV_{cobi} + TDF/FTC n= 363
Edad	34 (27–42)	34 (27–42)
Varones, n (%)	318 (87.8)	322 (88.7)
ARN-VIH log_{10} copias/ml	4.4 (4.0–4.8)	4.6 (4.2–4.9)
ARN-VIH ≥100.000 copias/ml, n (%)	60 (16.6)	70 (19.3)
$CD4^+/mm^3$	461 (342–617)	440 (325–594)
$CD4^+$ <200/mm^3	22 (6.1)	29 (8.0)
$eGFR_{Cr}$, ml/min (Cockcroft-Gault)	119 (105–135)	118 (103–138)
Genotipos basales	n= 361	n= 362
≥1 Mutación a No Análogos	55 (15.2)	63 (17.4)
≥1 Mutación a No Análogos	18 (5.0)	16 (4.4)
≥1 Mutación primaria a IPs	7 (1.9)	8 (2.2)

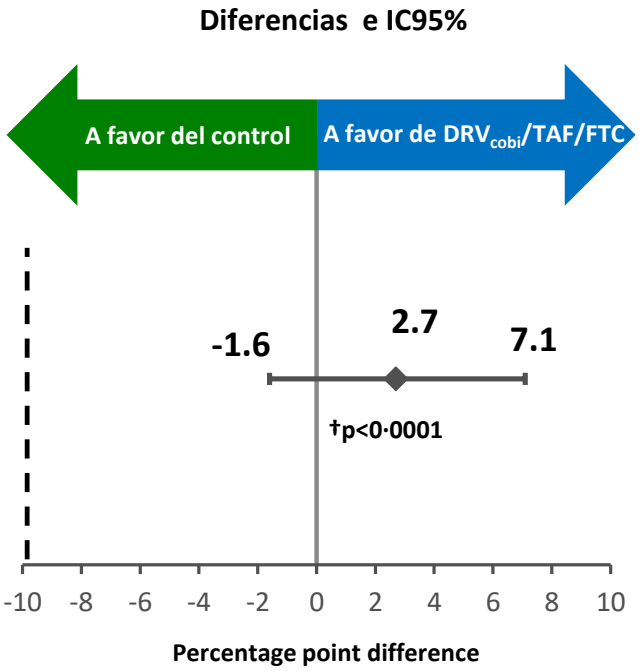
Mediana y rango inter-cuartílico

Resultados virológicos en semana 48

(FDA Snapshot; VL<50 c/mL) (ITT)

DRV_{cobi}/TAF/FTC no inferior al grupo control





†p-valor para no inferioridad con margen del 10%

Resultados virológicos categorizados en semana 48

(FDA Snapshot; VL<50 c/mL) (ITT)

Resultados, n (%)	**DRV_{cobi}/TAF/FTC** n= 362	**DRV_{cobi} + TDF/FTC** n= 363
ARN-VIH <50 copias/ml	**331 (91.4%)**	**321 (88.4%)**
ARN-VIH ≥50 copias/ml	**16 (4.4%)**	**12 (3.3%)**
Último ARN-VIH en semana 48 ≥50 copias/ml	9 (2.5%)	9 (2.5%)
Discontinuación por falta de eficacia	**1 (0.3%)***	**0**
Discontinuación por razones ≠eficacia/EAs/muerte con último ARN-VIH disponible ≥50 copias/ml†	6 (1.7%)	3 (0.8%)
No datos virológicos en semana 48	15 (4.1%)	30 (8.3%)
Discontinuación por EAs	**8 (2.2%)**	**16 (4.4%)**
Discontinuación por otras razones con ARN-VIH <50 copias/ml¶	4 (1.1%)	9 (2.5%)
No datos pero continuan en el estudio	3 (0.8%)	5 (1.4%)

*Fracaso virológico con 168 copias/ml en semana 36; ultimo ARN-VIH: 31 copias/ml.

† Pérdida de seguimiento (4 vs 2 pacientes), retirada consentimiento (1 vs 1), otras razones (1 vs 0)

¶ Pérdida de seguimiento (0 vs 3 pacientes), decision médica (2 vs 0), retirada consentimiento (1 vs 5), otras razones (1 vs 1)

Resistencias hasta semana 48

	DRV_{cobi}/TAF/FTC n= 362	Control n= 363
Fracasos virológicos con genotipos basales y en FV*, n	7	2
Desarrollo de mutaciones (IAS 2015) durante el estudio, n		
Mutaciones a DRV	0	0
Mutaciones primarias a IPs	0	0
Mutaciones a Análogos	**1** (M184I/V)†	0

*Genotipos realizados en fracasos virologicos (no respuesta virológica, rebrote o viremia + en punto final) con ARN-VIH ≥400 copias/ml (confirmadas o no).

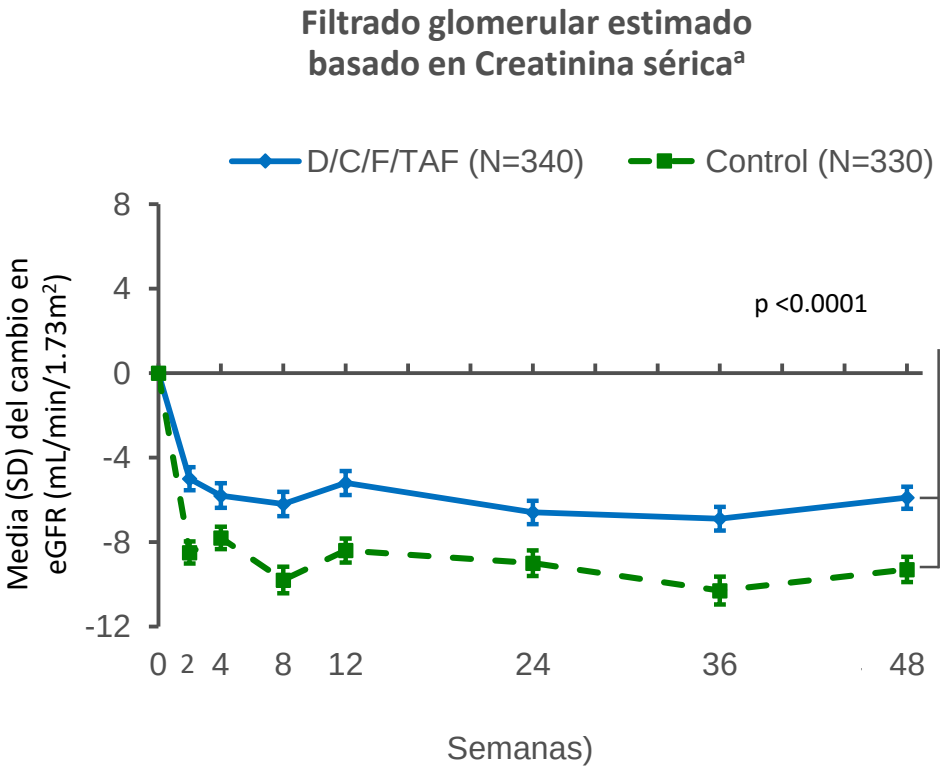
Efectos adversos hasta semana 48

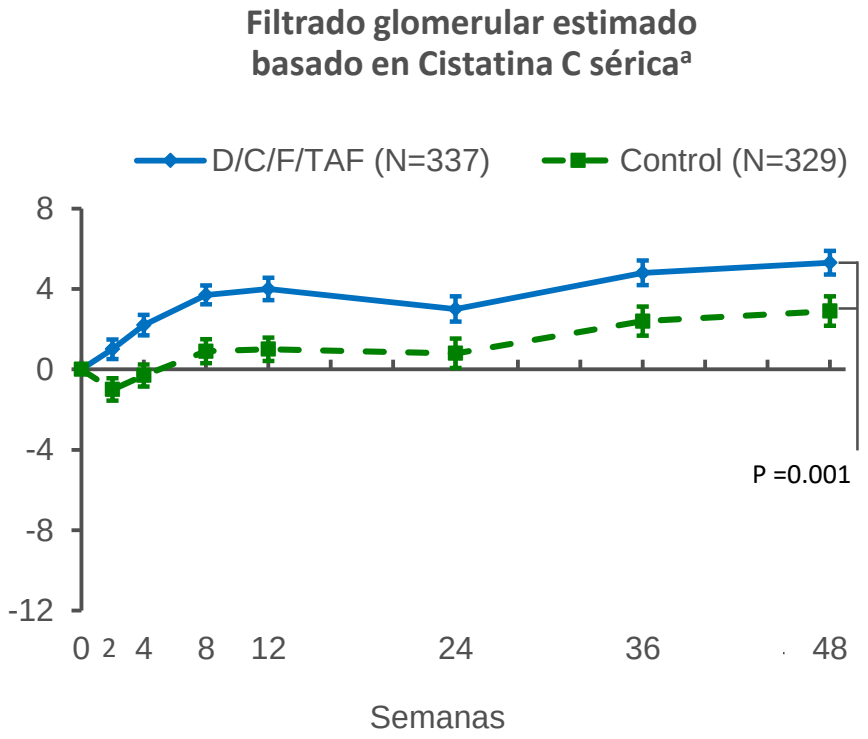
Incidencia, n (%)	DRV_{cobi}/TAF/FTC n= 362	Control n= 363
≥1 Efecto Adverso cualquier grado	312 (86.2)	307 (84.6)
≥1 Efecto Adverso grado 3–4	19 (5.2)	22 (6.1)
≥1 Efecto Adverso grave	17 (4.7)	21 (5.8)
Eas → discontinuación medicación del estudio	**7 (1.9)**	**16 (4.4)**
Muertes	0	0
EAs posiblemente relacionados con medicación de estudio		
Cualquiera	126 (34.8)	151 (41.6)
≥5% en cada brazo		
Diarrea†	31 (8.6)	40 (11.0)
Exantema	22 (6.1)	14 (3.9)
Nausea	20 (5.5)	36 (9.9)

† Grado 1: 24 (6.6%) vs. 32 (8.8%); Grado 2: 7 (1.9%) vs. 8 (2.2%)

- No anomalías de laboratorio grado 3 o 4 en ≥5% de los pacientes en ninguno de los grupos.
- **No discontinuaciones de DRVcovi/TAF/FTC por EAs óseos, renales o neurológicos**

Cambios en índice filtrado glomerular estimado



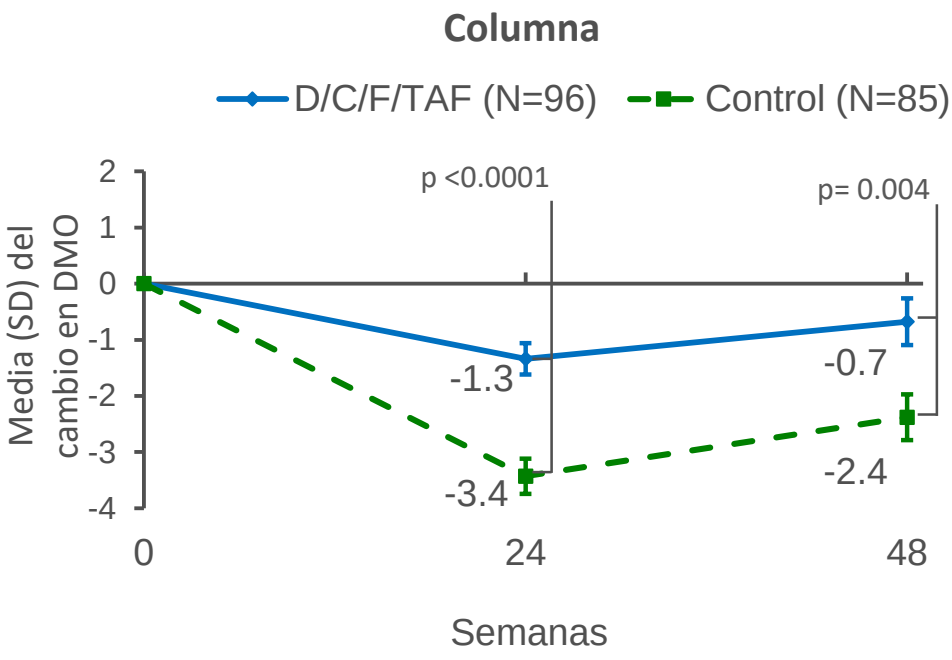


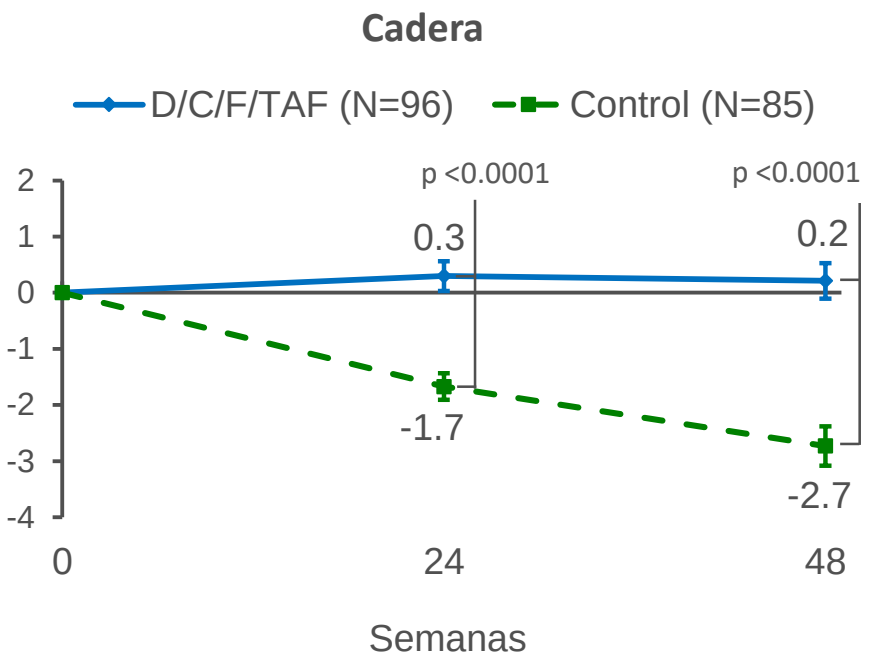
- Resultados consistentes con la inhibición de la secreción tubular de Creatinina por cobicistat

[a] Basado en Cr sérica y formula CKD-EPI

Cambios en Densidad Mineral Ósea

Claras diferencias de TAF vs. TDF tanto en semana 24 como 48

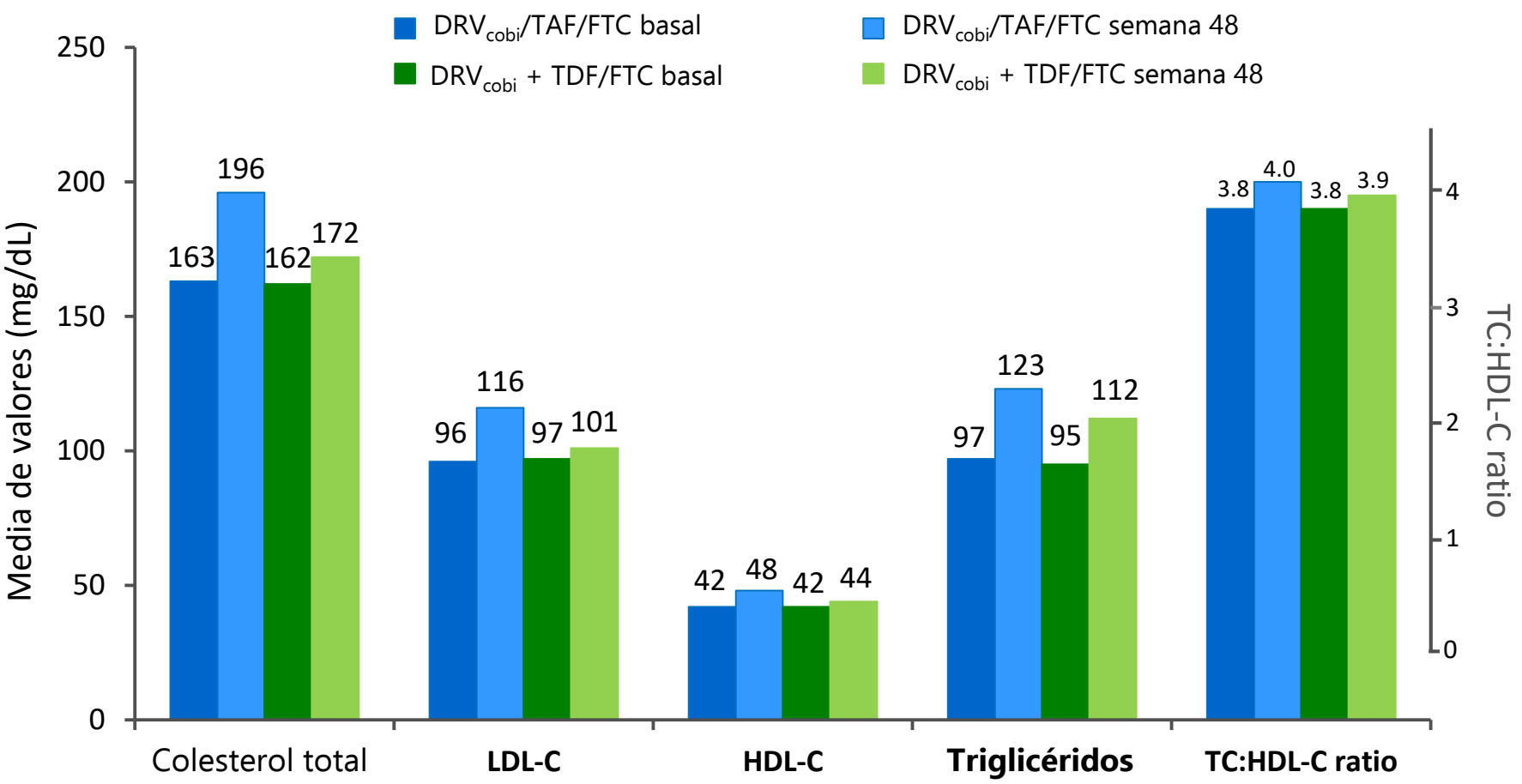




	DRV_{cobi}/TAF/FTC	Control
Disminución ≥3%	27.1%	41.2%
Aumento ≥3%	12.5%	4.7%

DRV_{cobi}/TAF/FTC	Control
12.5%	44.7%
12.5%	2.4%

Perfil lipídico basal y en semana 48



Tratamiento con hipolipemiantes durante el seguimiento 6 (1.7%) vs. 2 (0.6%) pacientes (p= 0.18)

Eficacia y seguridad del cambio a DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) o continuar con $IP_{potenciado}$ + TDF/FTC en infección VIH-1 virológicamente suprimidos

Ensayo clínico fase 3, randomizado **(EMERALD)**. Resultados en semana 48.

C. Orkin, JM. Molina, E. Negredo, JR. Arribas, J. Gathe, JJ. Eron, E. Van Landuyt, E. Lathouwers, V. Hufens, R. Petrovic, S. Vanveggel, M. Opsomer, on behalf of the EMERALD study group.

EMERALD Principal Investigators

Belgium— S De Wit, E Florence, M Moutschen, E Van Wijngaerden, L Vandekerckhove, B Vandercam; **Canada**— J Brunetta, B Conway, M Klein, D Murphy, A Rachlis, S Shafran, S Walmsley; **France—** F Ajana, L Cotte, P-M Girard, C Katlama, J-M Molina, I Poizot-Martin, F Raf, D Rey, J Reynes, E Teicher, Y Yazdanpanah; **Poland—** J Gasiorowski, W Halota, A Horban, A Piekarska, A Witor; **Spain—** *JR Arribas, I Perez-Valero, J Berenguer, J Casado, J M Gatell, F Gutierrez, M J Galindo, M D M Gutierrez, J A Iribarren, H Knobel, E Negredo, J A Pineda, D Podzamczer, J Portilla Sogorb, F Pulido, C Ricart, A Rivero, I Santos Gil*; **Sweden**— A Blaxhult, L Flamholc, M Gisslèn, A Thalme; **Switzerland—** J Fehr, A Rauch, M Stoeckle; **UK**— A Clarke, B G Gazzard, M A Johnson, C Orkin, F Post, A Ustianowski, L Waters; **USA—** J Bailey, P Benson, L Bhatti, I Brar, U F Bredeek, C Brinson, G Crofoot, D Cunningham, E DeJesus, C Dietz, R Dretler, J Eron, F Felizarta, C Fichtenbaum, J Gallant, J Gathe, D Hagins, S Henn, WK Henry, G Huhn, M Jain, C Lucasti, C Martorell, C McDonald, A Mills, J Morales-Ramirez, K Mounzer, R Nahass, H Olivet, O Osiyemi, D Prelutsky, M Ramgopal, B Rashbaum, G Richmond, P Ruane, A Scarsella, A Scribner, P Shalit, D Shamblaw, J Slim, K Tashima, G Voskuhl, D Ward, A Wilkin, J de Vente.

106 hospitales en EEUU, Canadá, Bélgica, Francia, Polonia, España, Suecia, Suiza y Reino Unido.

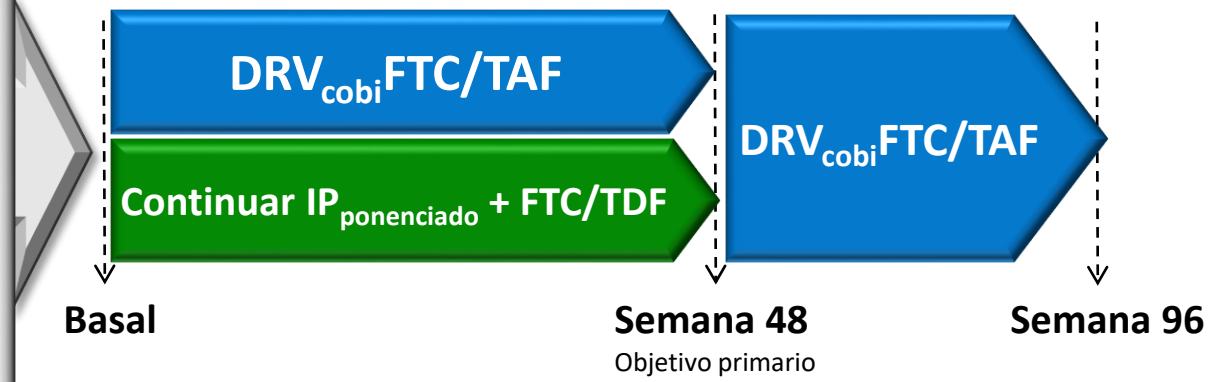
THE LANCET

janssen

DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) *vs.* $IP_{potenciado}$ + TDF/FTC
E M E R A L D

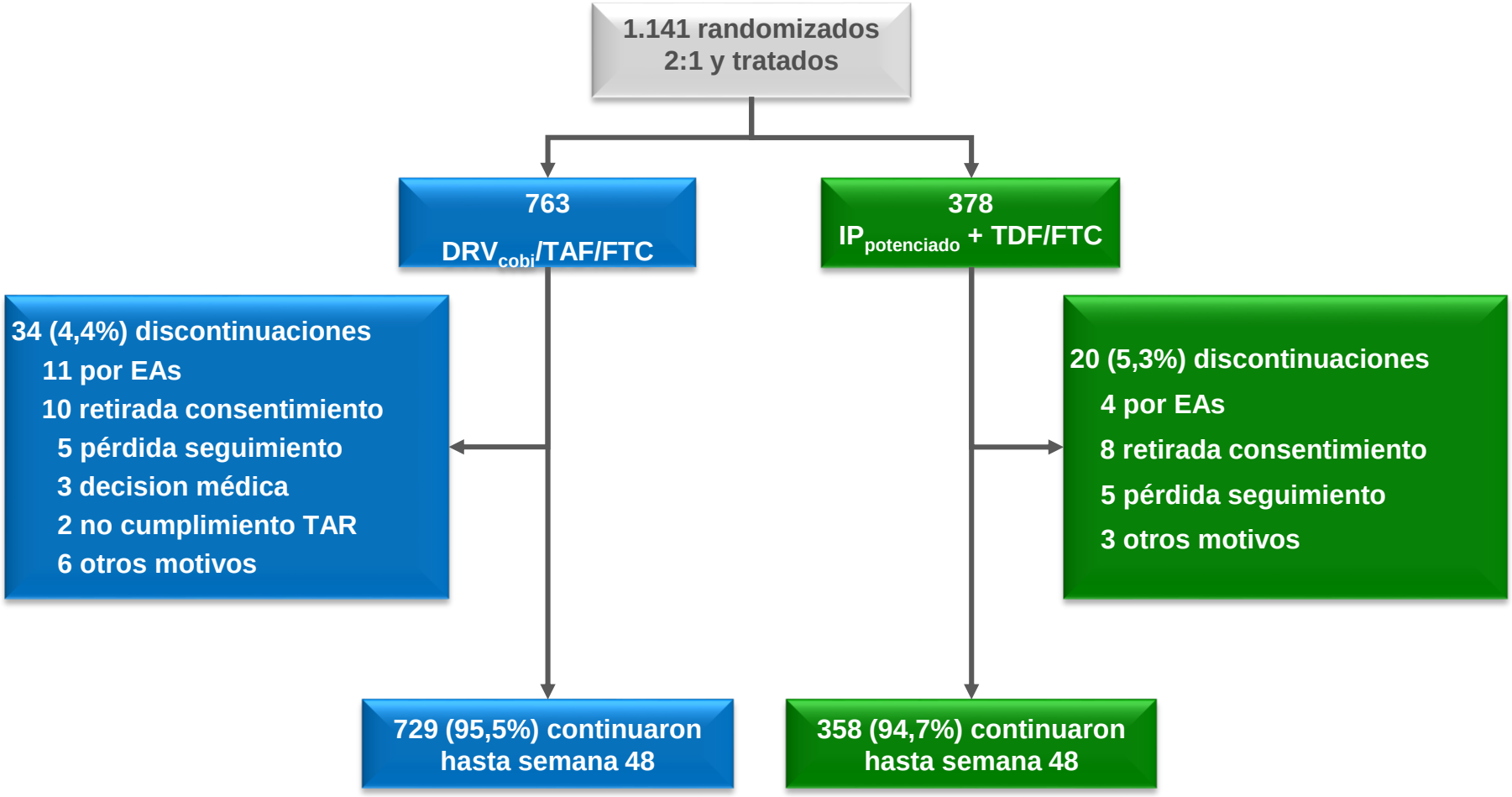
Adultos con ARN-VIH < 50 copias/ml
(n= 1.149, randomizados 2:1)

- No fracaso previo con DRV_{rtv}
- TAR: DRV ó ATV ó LPV potenciados + TFC/TDF ≥6 meses
- $eGFR_{Cr}$ > 50 ml/min.
- HBV/HCV negativos
- No gestantes o lactantes



Objetivo primario: No inferioridad de DRV_{cobi}/TAF/FTC frente a DRV_{cobi} +TDF/FTC mediante la proporción de pacientes con carga viral plasmática <50 copias/ml y no discontinuación del TAR por cualquier motivo con ≥50 copias/ml antes de semana 48 (Margen de no inferioridad del 95%: **4%**; algoritmo Snapshot de la FDA). **(Nuevos criterios FDA – Más exigentes)**

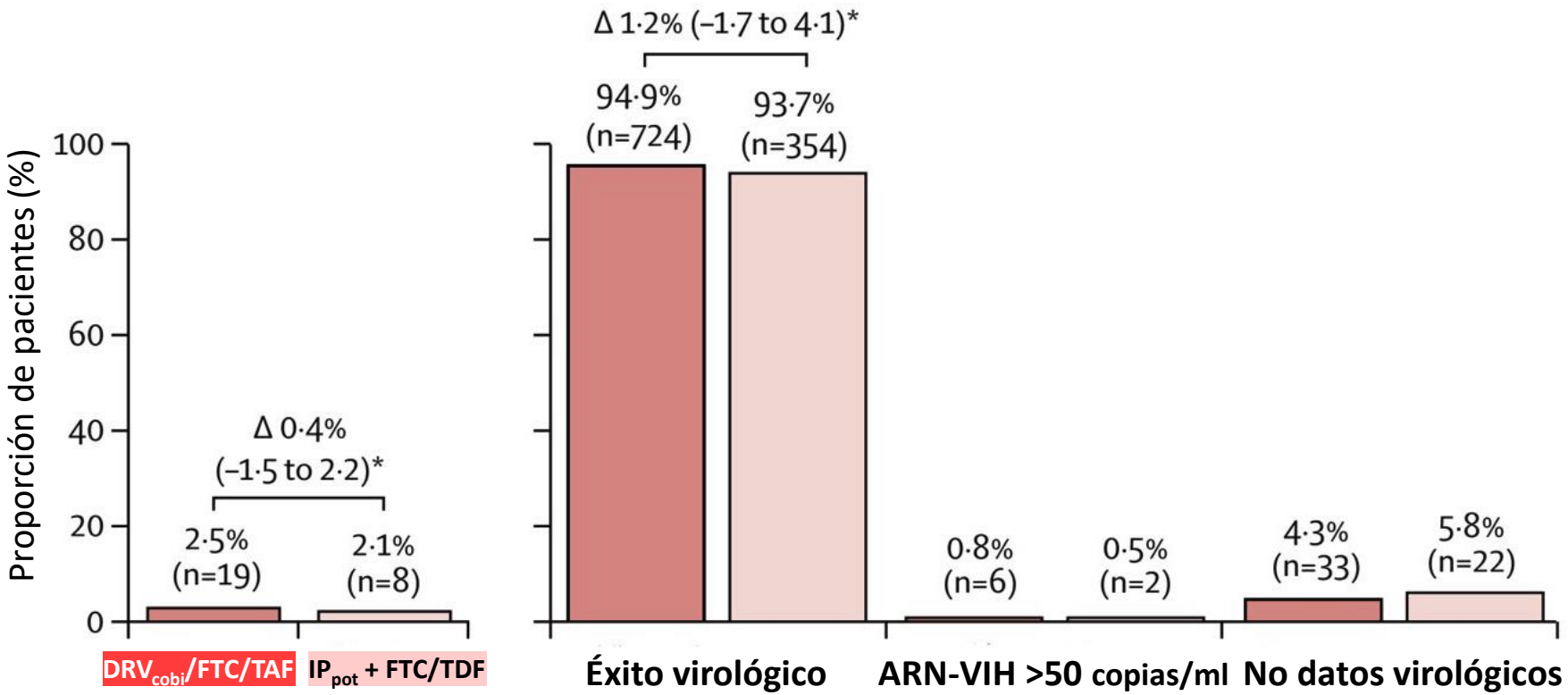
DRV_{cobi}/TAF/FTC (STR, QD) *vs.* $IP_{potenciado}$ + TDF/FTC
E M E R A L D



Resultados virológicos en semana 48

(FDA Snapshot; VL<50 c/mL) (ITT)

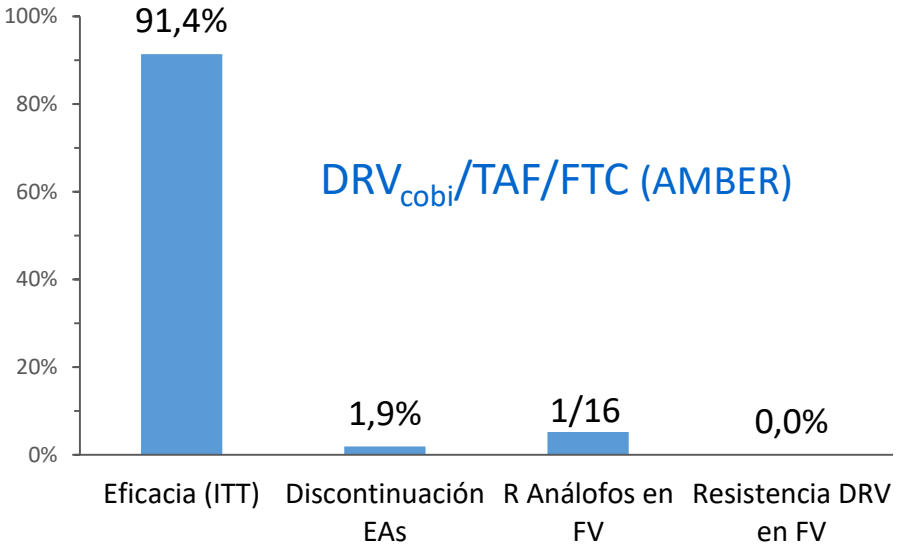
DRV_{cobi}/TAF/FTC no inferior al grupo control



- ≥50 copias/ml confirmada o
- Abandono por cualquier motivo con ≥50 copias/ml

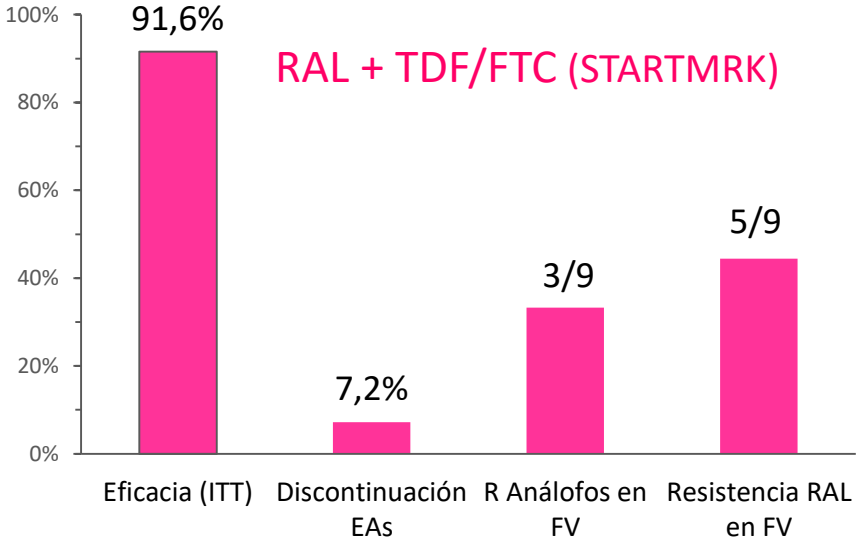
Diógenes de Sinope

DRV_{cobi}/TAF/FTC vs. RAL + TDF/FTC



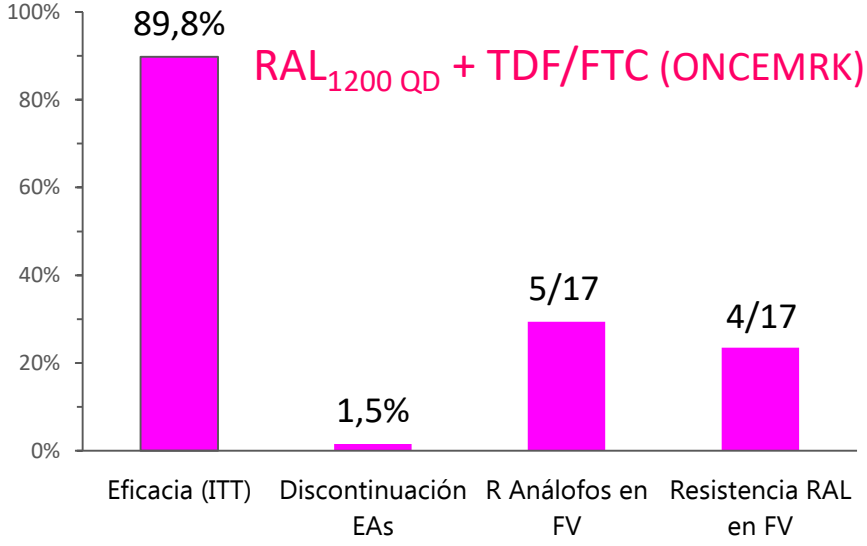
DRV_{cobi}/TAF/FTC (AMBER)

Eron J, et al. *16th EACS*. 2017



RAL + TDF/FTC (STARTMRK)

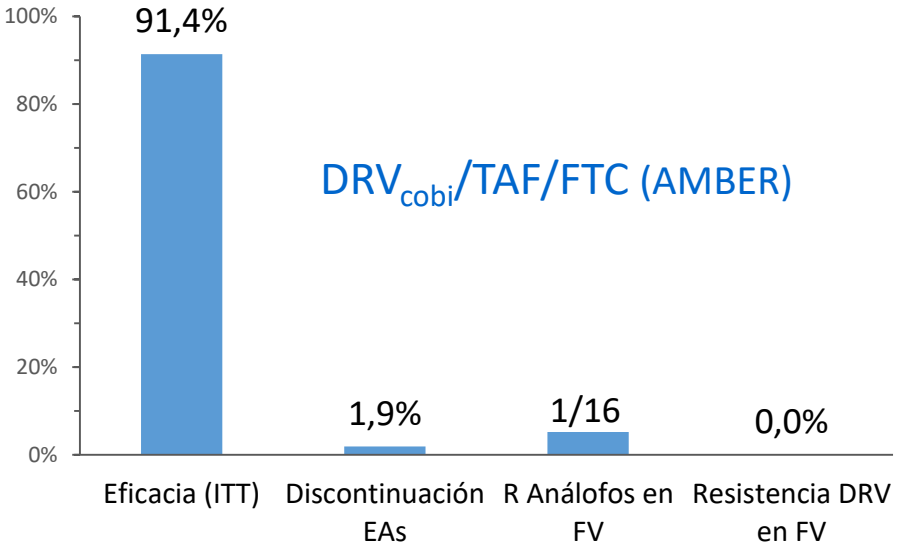
Lennox JL, et al. *Lancet*. 2009



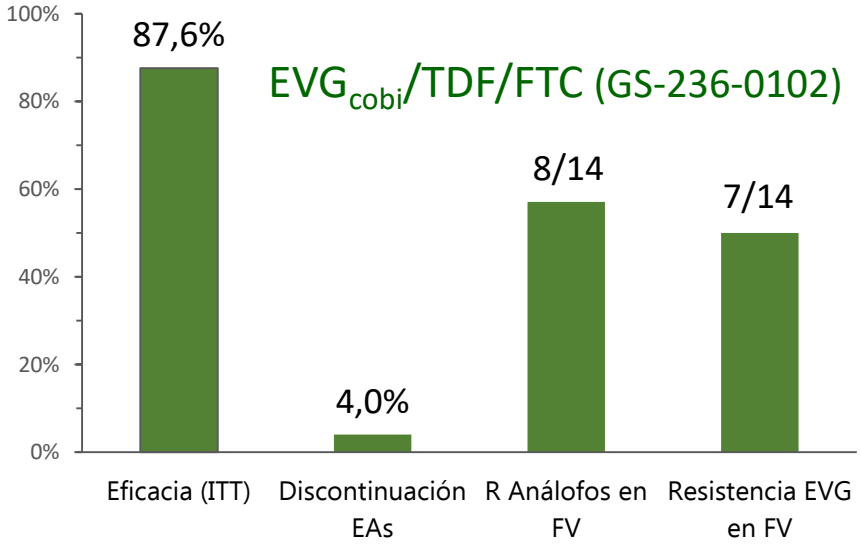
$RAL_{1200\ QD}$ + TDF/FTC (ONCEMRK)

Cahn P, et al. *Lancet HIV*. 2017

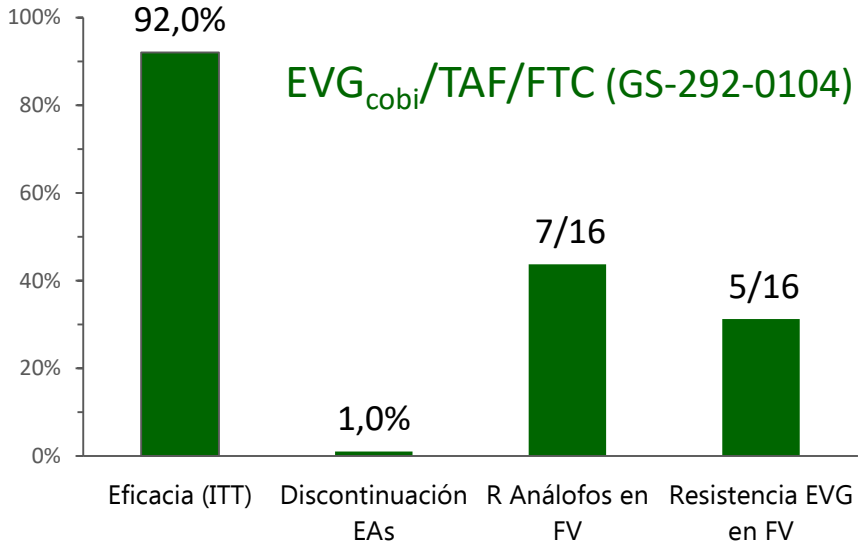
DRV_{cobi}/TAF/FTC vs. EVG_{cobi}/TDF-TAF/FTC



Eron J, et al. *16th EACS*. 2017

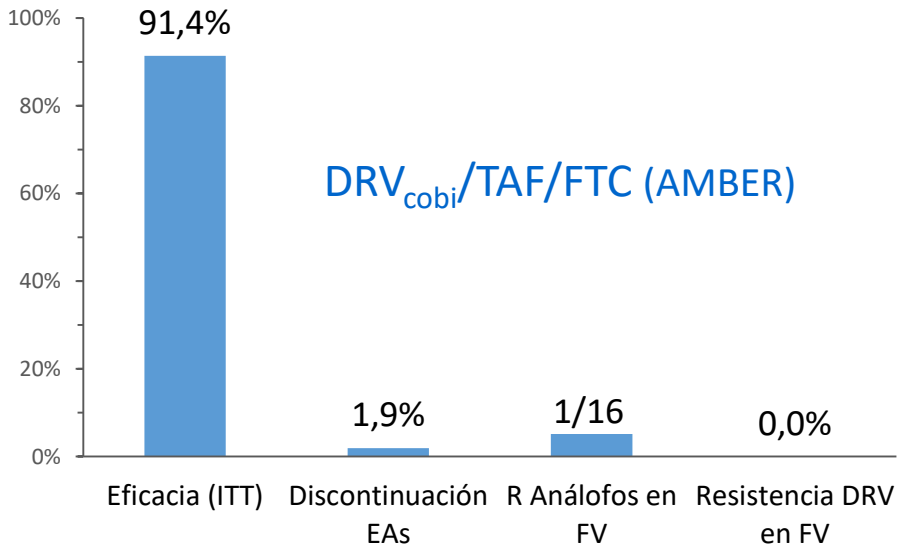


Sax PE, et al. *Lancet*. 2012



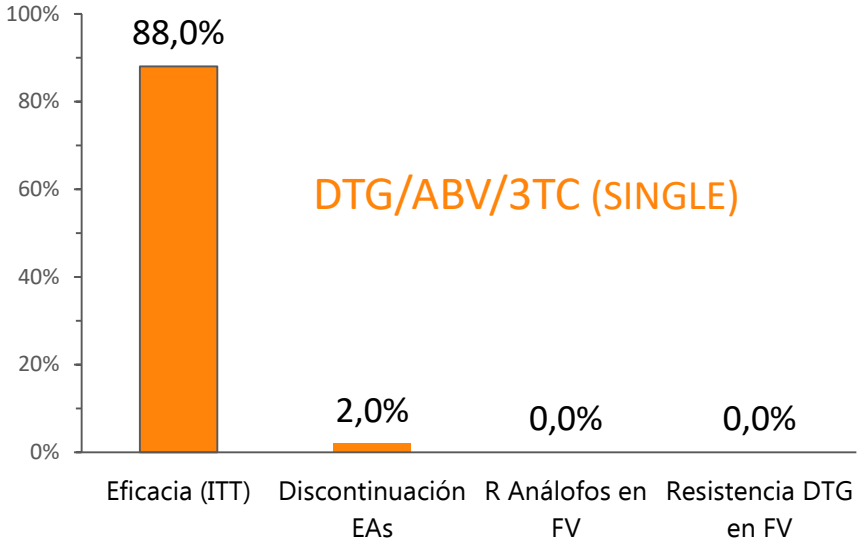
Sax PE, et al. *Lancet*. 2015

DRV_{cobi}/TAF/FTC vs. DTG/ABV/3TC



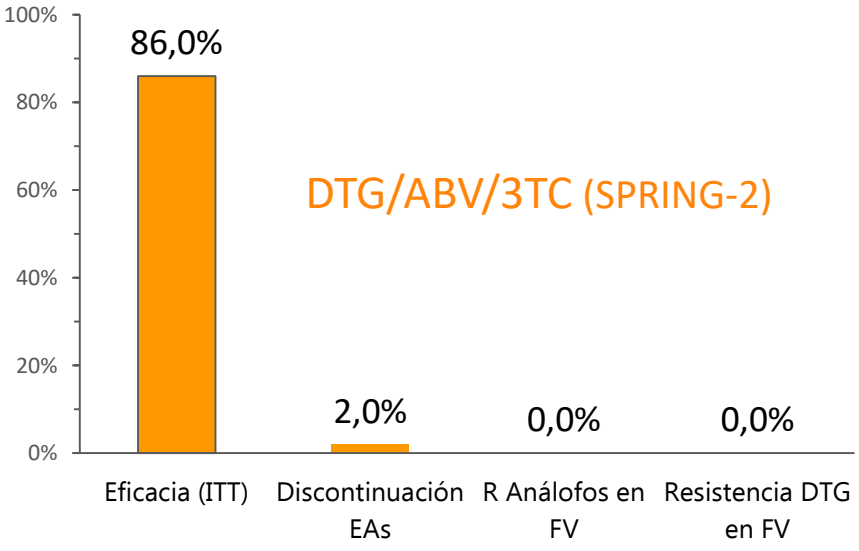
DRV_{cobi}/TAF/FTC (AMBER)

Eron J, et al. *16th EACS*. 2017



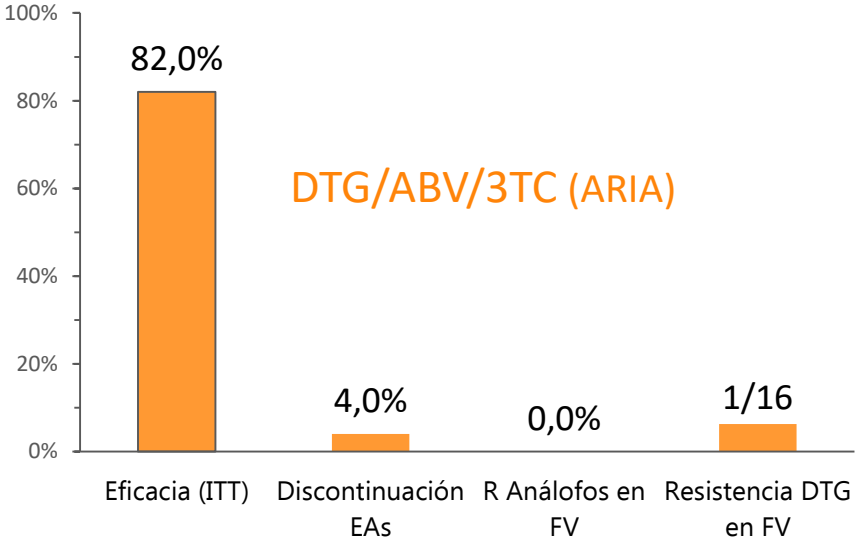
DTG/ABV/3TC (SINGLE)

Walmsley SL, et al. *N Engl J Med*. 2013



DTG/ABV/3TC (SPRING-2)

Rafi F, et al. *Lancet*. 2013

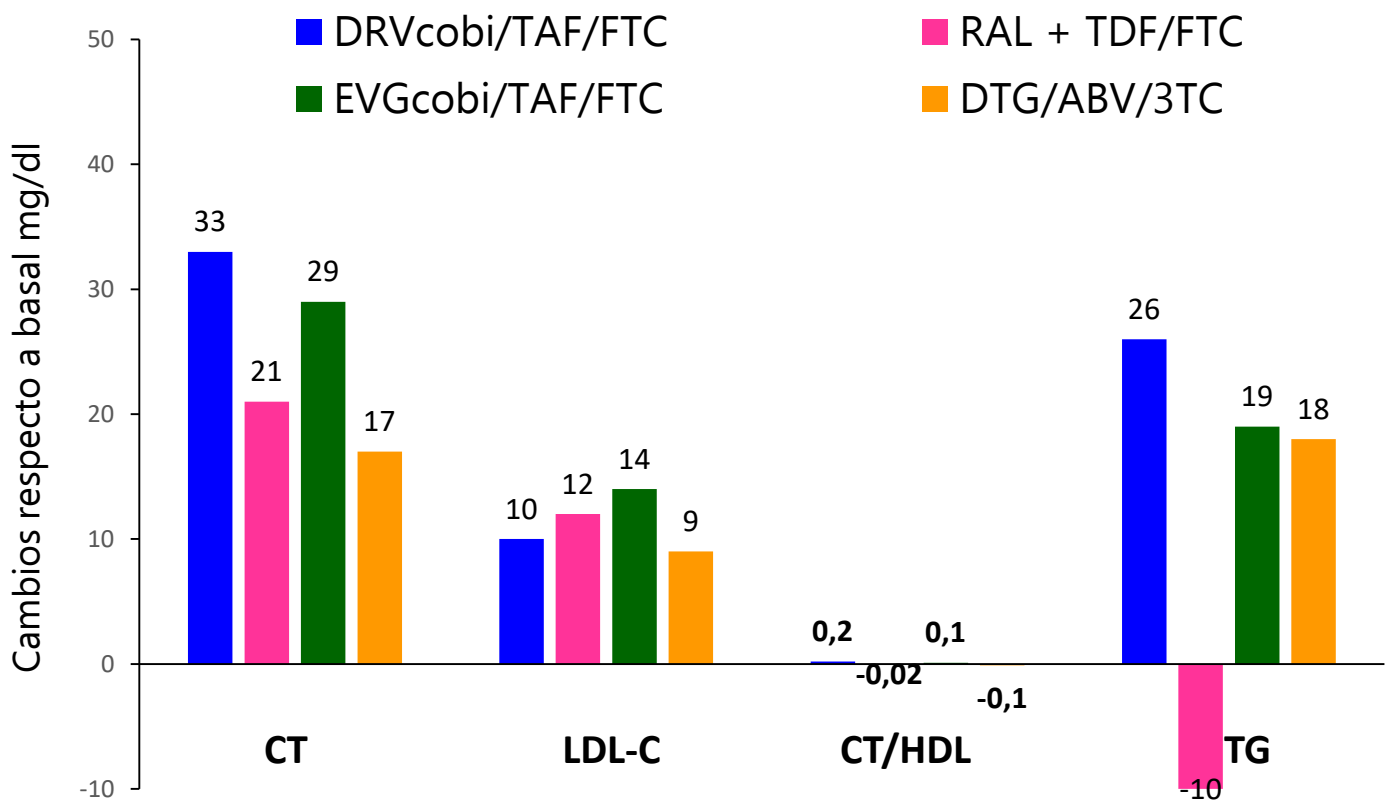


DTG/ABV/3TC (ARIA)

Orrel CF, et al. *Lancet HIV*. 2017

Cambios en perfil lipídico en semana 48 respecto a basal

DRVcobi/TAF/FTC vs- Inhibidores de Integrasas



Eron J, et al. *16th EACS*. 2017

Lennox JL, et al. *Lancet*. 2009

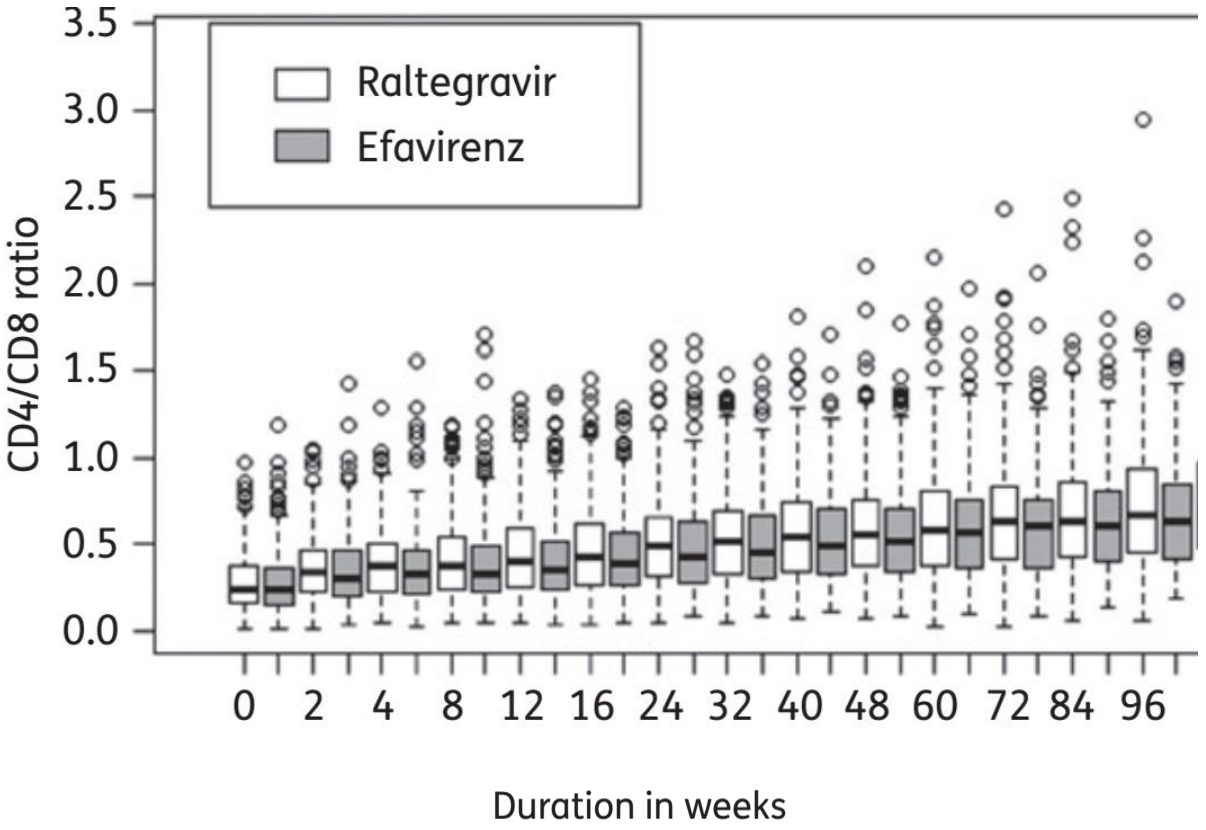
Sax PE, et al. *Lancet*. 2015

Quercia R, et al. *Clin Drug Investig*. 2015 (SINGLE)

Recuperación inmunológica ($CD4^+/CD8^+$)

RAL + TDF/ FTC vs. EFV/TDF/FTC

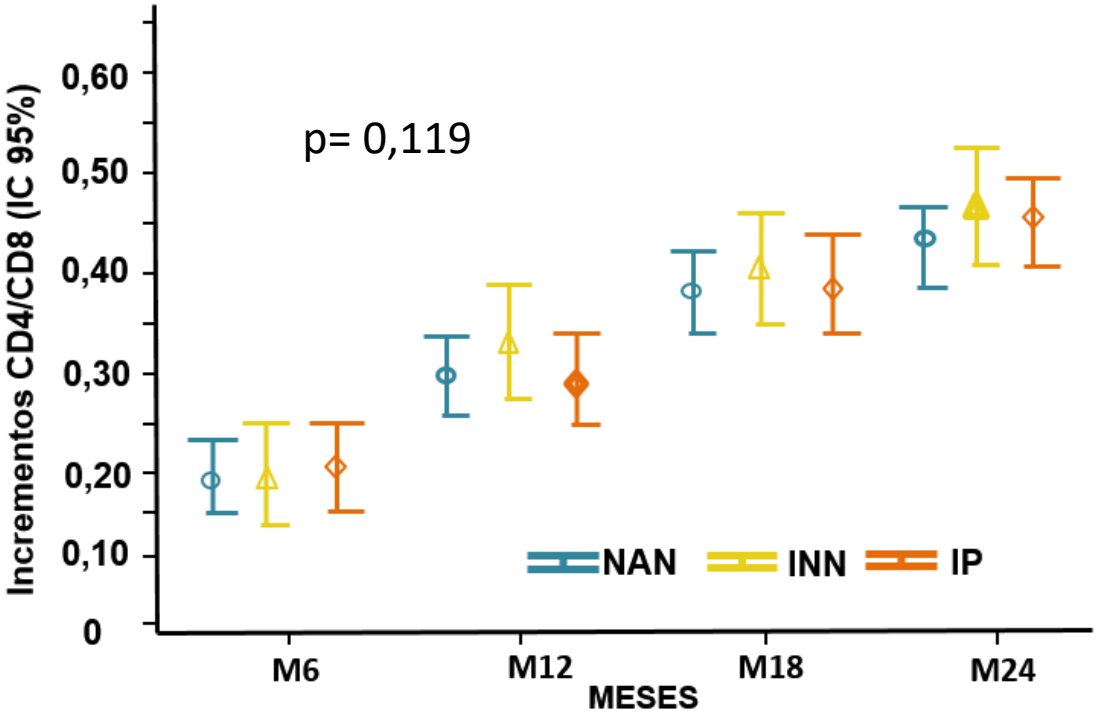
Longitudinal changes of CD4/CD8 ratio during follow-up.



Serrano- Villar S, et al. *J Antimicrob Chemother*. 2017

Recuperación inmunológica ($CD4^+/CD8^+$)

Inhibidores de proteasas vs. No Análogos vs. Inhibidores de Integrasas

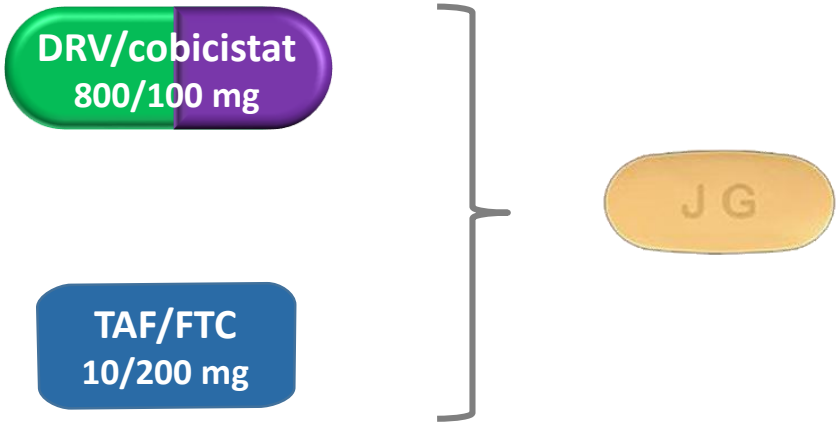


	Ajustado *		
	Test de Wald	gl	*p*
Regimen TAR	0,973	2	**0.615**
Tiempo (meses)	641,79	3	<0.001
Régimen TAR * tiempo	10,14	6	**0,119**

** Los valores han sido ajustados por edad basal, sexo, co-infección VHC, ARN-VIH log10 copias basal, Tiempo VIH, Eventos SIDA, aCD4 y/o CD8, CD4/CD8 basal.*

Milanés-Guisado Y, et al. *XIX Congreso SAEI*. 2017

Conclusiones



+ EFICAZ

+ SIMPLE

+ CÓMODO

+ ADHERENCIA

- DRV_{cobi}/TAF/FTC combina en un solo comprimido la eficacia, la seguridad, una elevada barrera genética con la seguridad renal ósea y neurológica para *el inicio o cambio de TAR en pacientes con infección por el VIH.*

¡ Muchas Gracias !