

III JORNADA DE EXCELENCIA EN VIH

29 Noviembre de 2019

Nuevas moléculas y nuevas vías de administración de los fármacos antirretrovirales

Jesús Troya García

Disclosure

No dispongo de conflicto de intereses con esta presentación

He recibido honorarios por impartir ponencias para laboratorios farmacéuticos Janssen, MSD y Gilead

He recibido financiación para asistencia a congresos de VIH de Janssen y Gilead



1

¿Cuál es el mapa actual de tratamientos antirretrovirales?

2

Nuevas moléculas, nuevas dianas, nuevas combinaciones

3

Nuevas forma de administración: long-acting

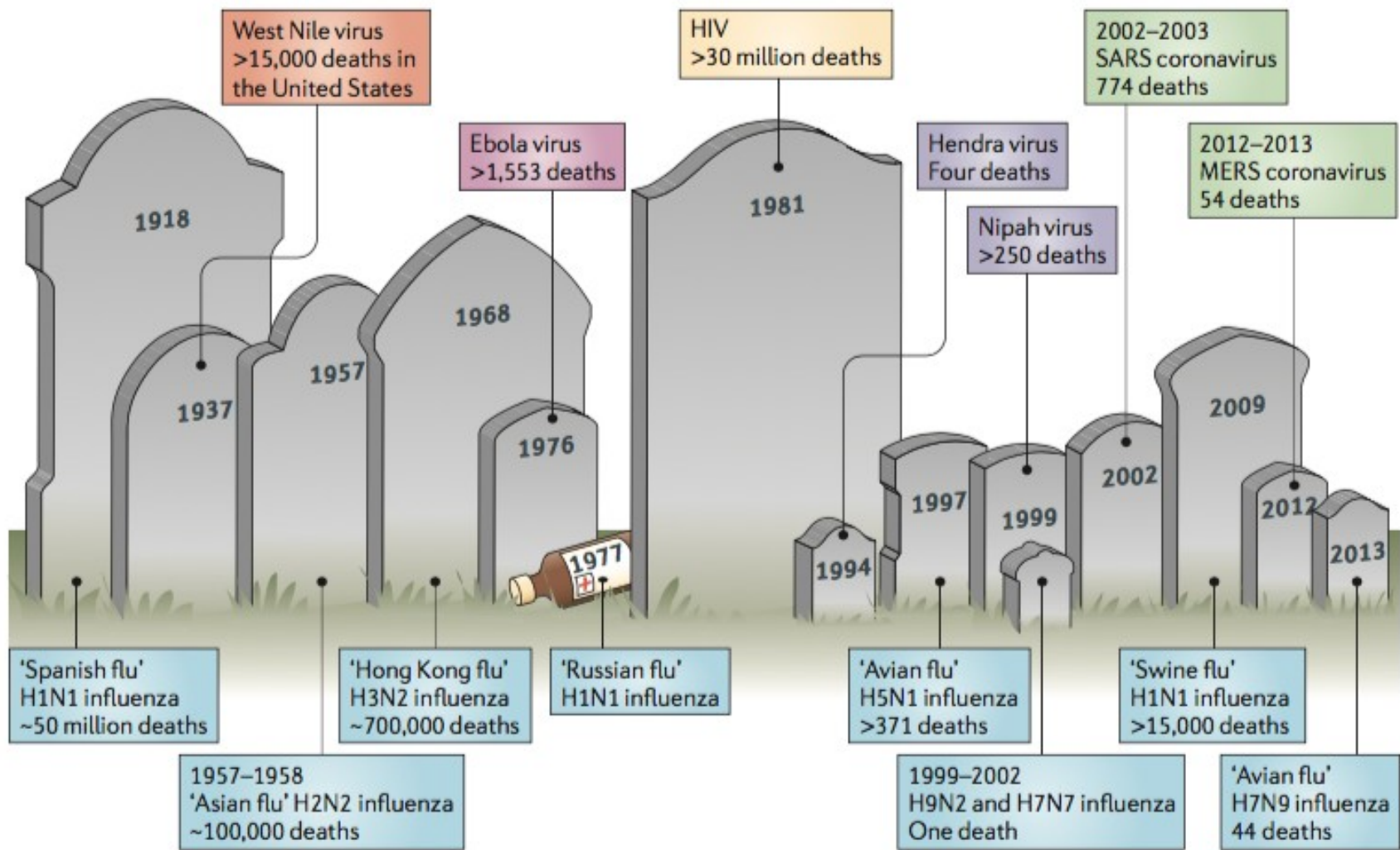
- Inyectables
- Implantes

4

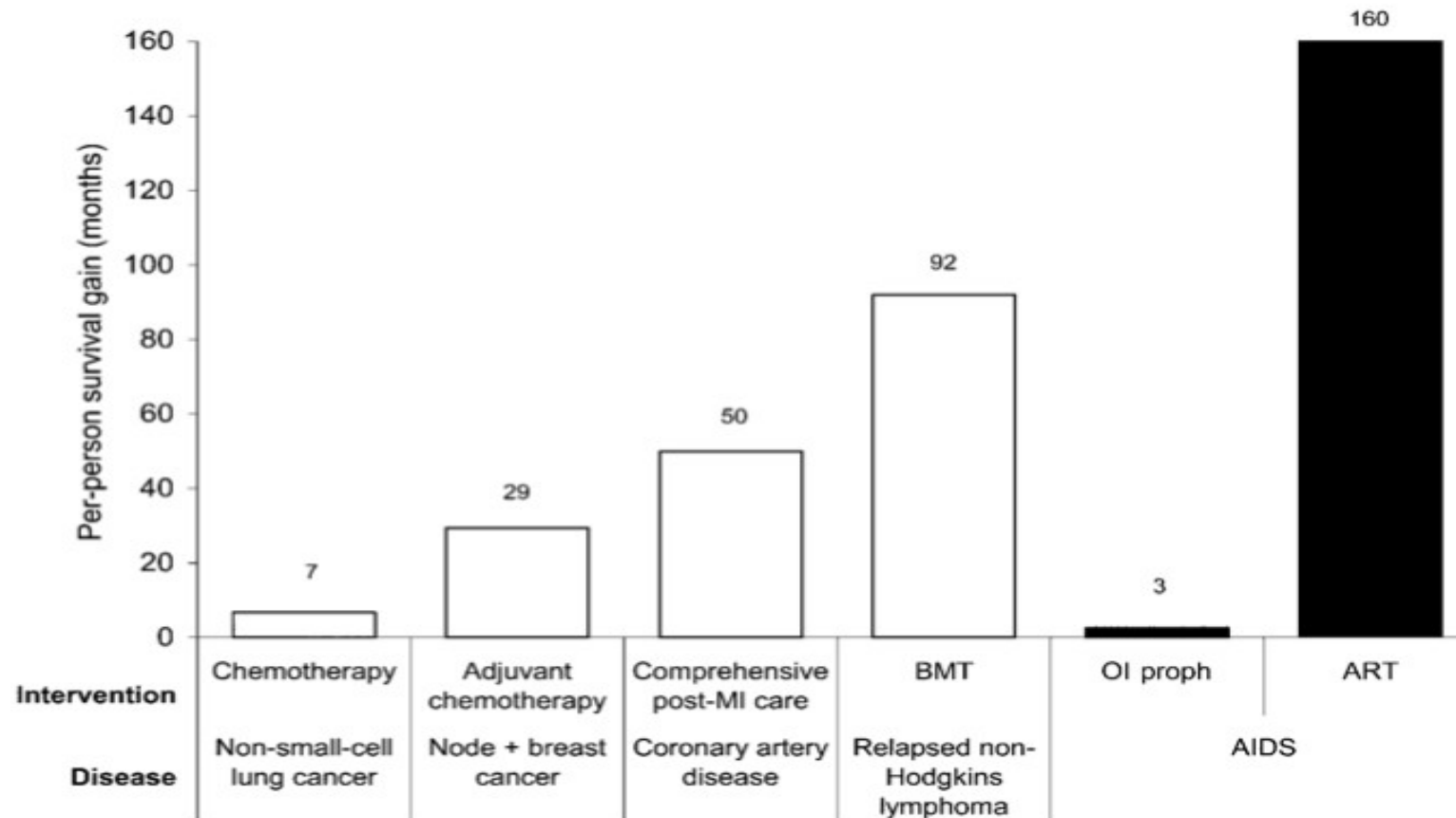
Cura terapéutica y funcional

5

Más allá del TAR: PrEP, viejos conocidos con nueva función



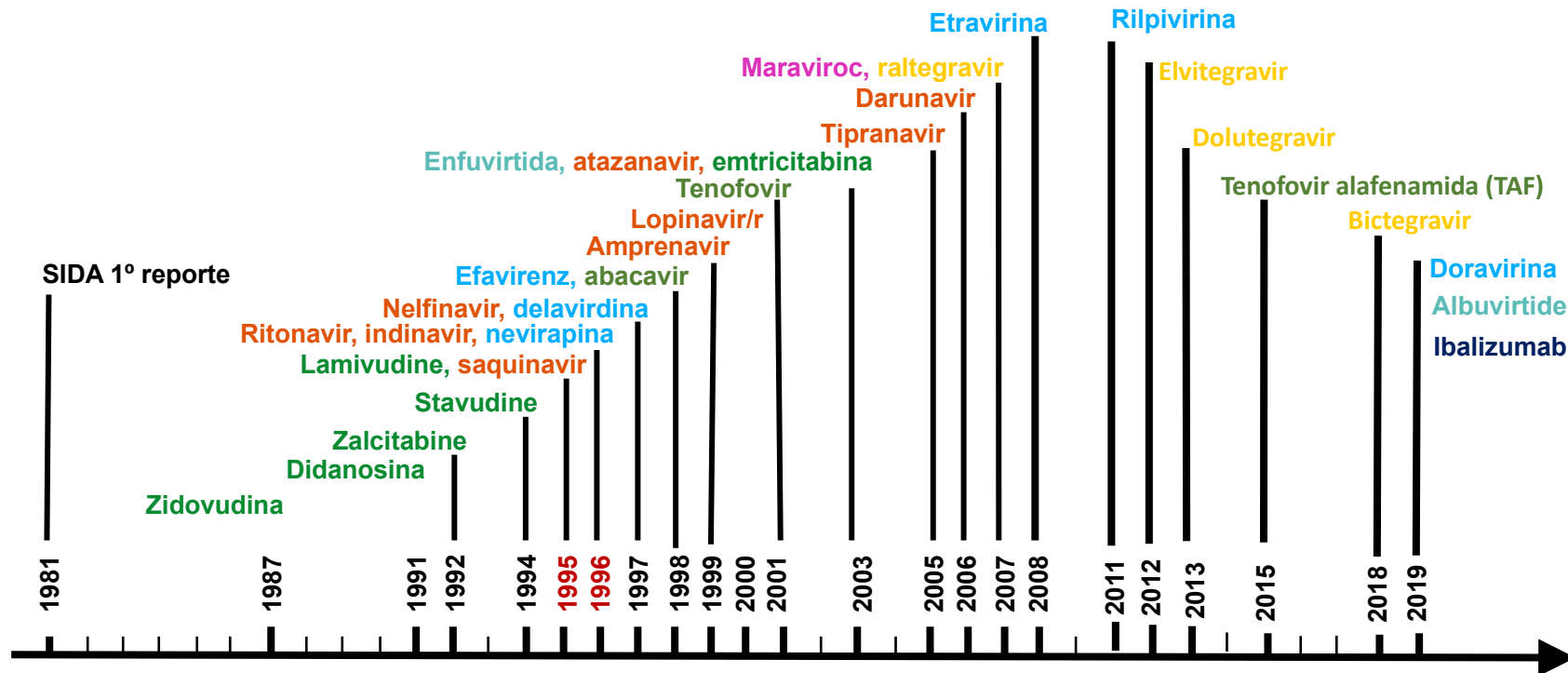
The survival benefits of AIDS treatment in the United States



El TAR es una de las estrategias de intervención sanitaria que mayor supervivencia proporciona, muy por encima de la de la quimioterapia, intervenciones tras IAM o TMO

Secuencia temporal de aprobación de antirretrovirales

- TIAN
- ITINAN
- IP
- Inhibidor de la Fusión
- Inhibidor CCR5
- Inhibidor Integrasa
- Ac Monoclonal



Antirretrovirales que han dejado de usarse ...

Análogos Nucleósidos (ITIAN)

Combivir
(zidovudine/lamivudine)



Retrovir
(zidovudine ZDV or AZT)



Trizivir
(abacavir/lamivudine/zidovudine)



Videx, Videx EC
(didanosine or ddl)



Zerit
(stavudine or d4T)



Inhibidores de la Proteasa (IP)

Aptivus
(tipranavir or TPV)



Crixivan
(indinavir or IDV)



Invirase
(saquinavir or SQV)



Kaletra
(lopinavir/ritonavir)



Lexiva
(fosamprenavir or FPV)



Viracept
(nelfinavir or NFV)



No Análogos Nucleósidos (ITINAN)

Rescriptor
(delavirdine or DLV)



Viramune
(nevirapine or NVP)



Inhibidores de la Entrada









Fuzeon
(enfuvirtide or ENF)
(for injection)



Antirretrovirales disponibles en la actualidad (2019)...

Single tablet Regimen (STR)

Atripla (efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF) 	Complera (rilpivirine/emtricitabine/tenofovir DF) 	Odefsey (emtricitabine/rilpivirine/tenofovir alafenamide) 	Stribild (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF) 	Genvoya (elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide) 	Triumeq (dolutegravir/abacavir/lamivudine) 	Biktarvy (Bictegravir/emtricitabina/TAF) 	Symtuza (Darunavir/cobicistat/emtricitabina/TAF) 	Juluca (Dolutegravir/rilpivirina) 
---	--	--	--	--	---	---	---	--

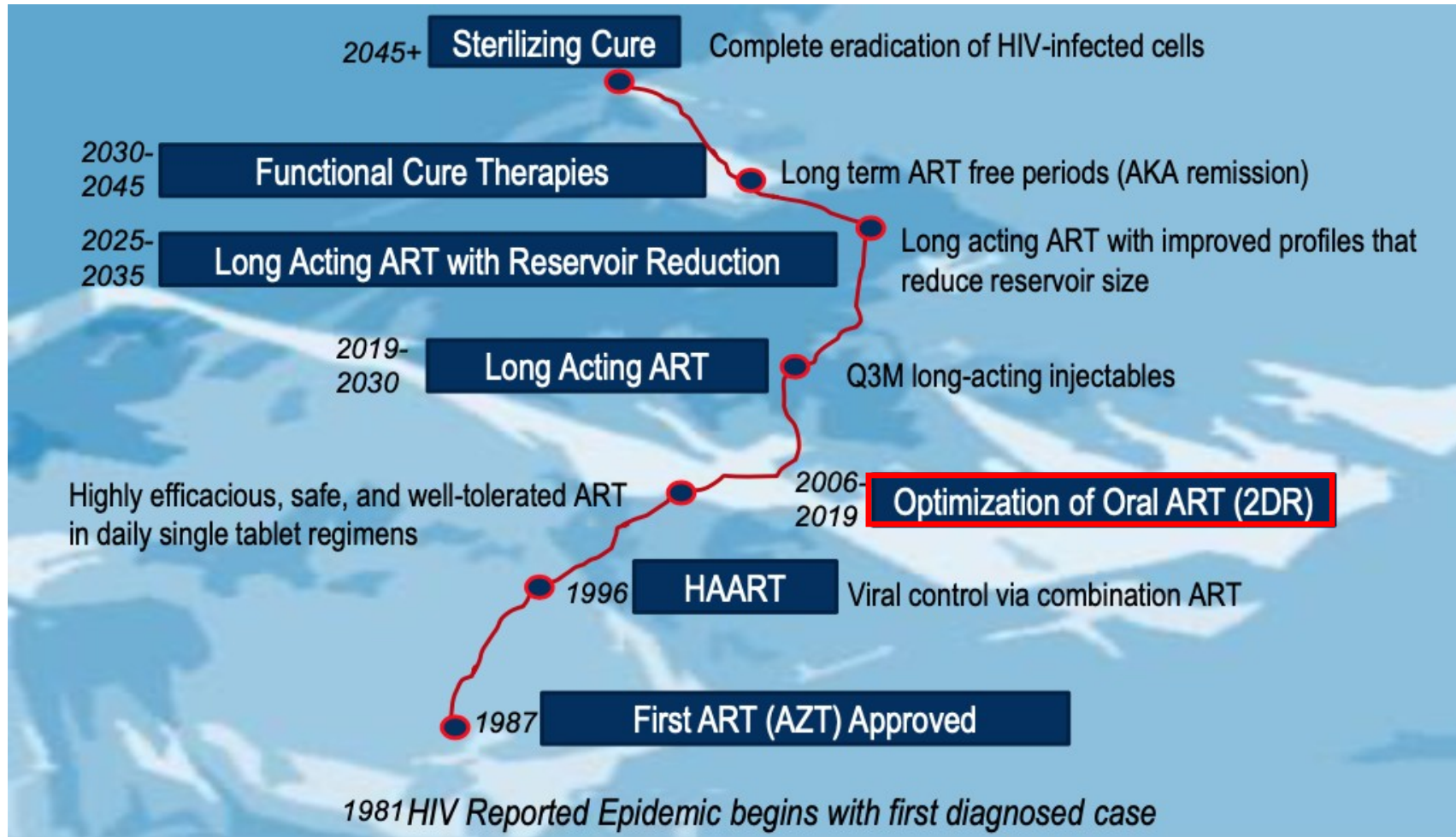
Inhibidores de la Proteasa (IP)					No Análogos Nucleósidos (ITINAN)		
Evotaz (atazanavir/cobicistat) 	Norvir (ritonavir or RTV) 	Prezcobix (darunavir/cobicistat) 	Prezista (darunavir or DRV) 	Reyataz (atazanavir or ATV) 	Edurant (rilpivirine or RPV) 	Intelece (etravirine or ETV) 	Sustiva (efavirenz or EFV) 

Inhibidores de la Integrasa			Potenciadores		I. Entrada	I. Fusión	Ac Monoclonal
Isentress (raltegravir or RAL) 	Tivicay (dolutegravir or DTG) 	Vitekta (elvitegravir or EVG) 	Norvir (ritonavir or RTV) 	Tybost (cobicistat) 	Selzentry (maraviroc or MVC) 	Alkening (Albuvertide) 	Trogarzo (Ibalizumab) 

Análogos Nucleósidos (ITIAN)

Descovy (emtricitabine/tenofovir alafenamide) 	Emtriva (emtricitabine or FTC) 	Epivir (lamivudine or 3TC) 	Epzicom (abacavir/lamivudine) 	Truvada (emtricitabine/tenofovir DF) 	Viread (tenofovir DF or TDF) 	Ziagen (abacavir or ABC) 
--	---	--	--	---	---	---

Dónde estamos y hacia donde vamos...



De la *Optimización* del TAR al tratamiento de larga duración

Antirretrovirales que estarán disponibles en un futuro ± cercano.....

- Dolutegravir/rilpivirina (*Juluca*)
- Bictegravir/FTC/TAF (*Biktarvy*)
- Ibalizumab (*Trogarzo*)
- Albuvirtide (*Aikening*)
- **Doravirina (*Pifeltro*)**
- **Doravirina/TDF/3TC (*Delstrigo*)**
- **Dolutegravir/3TC (*Dovato*)**
- Fostemsavir – (inhibidor acoplamiento)

- Cabotegravir (oral)
- Cabotegravir-LA/rilpivirina-LA
- PRO 140 (Ac monoclonal)
- UB-421 (Ac monoclonal)

- MK-8591 (ITIAN)
- MK-8591/doravirina
- VRC01 (ac monoclonal)
- El sulfavirine (ITINAN)
- ABX464 (Inhibidor envuelta)
- GSK3640254 (Inhibidor maduración)
- Acs Monoclonales: 3BNC117, 10-1074, PGDM1400, PGT121
- Combinectina (GSK3732394) – (adnectina/ inhibidor fusión)
- GS-PI1 (Inhibidor de la proteasa)
- GS-CA1 (Inhibidor de la cápside)
- Acs Neutralizantes N6LS/ VRC07

Clasificación por moléculas, familias y grado de desarrollo clínico

ITINAN: doravirina, **elsulfavirina**

ITIAN: MK-8591 (islatravir)

INI: Cabotegravir

IP: GS-PI1

Inhibidor acoplamiento: Fostemsavir

Inhibidor de la envuelta: ABX464

Inhibidor maduración: GSK3640254

Inhibidor fusión: "Albuvirtide", combinectina

Inhibidor cápside: GS-CA1

Ibalizumab

Pro 140, UB-21, 3BNC117, 10-1074,
PGDM1400, PGT121

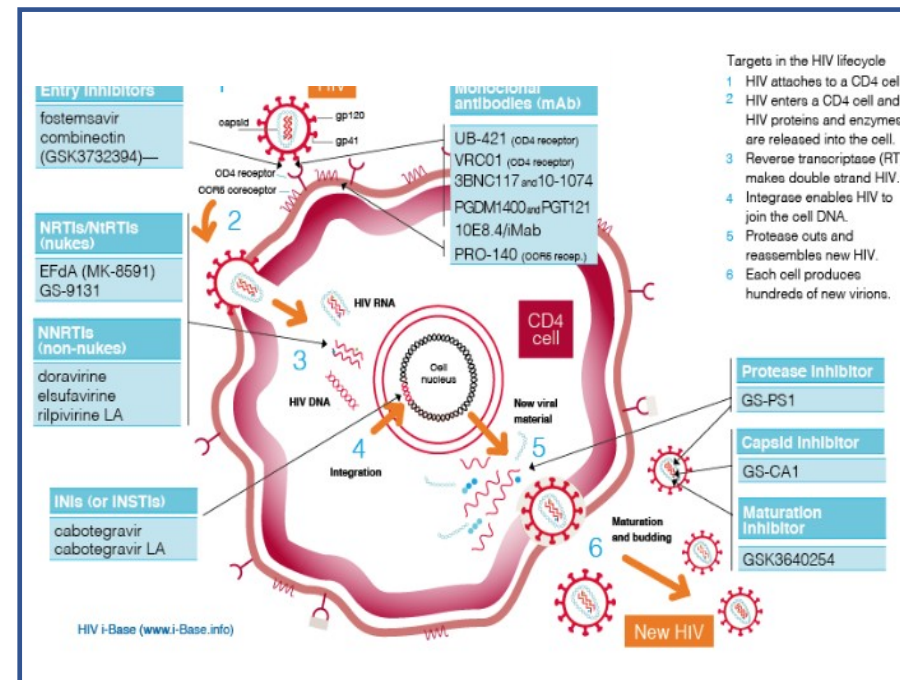
N6LS/ VRC07

PENDIENTE APROBACIÓN, FASE CLINICA TERMINADA

FASE 3

FASE 2

FASE PRECLÍNICA





Antirretrovirales que estarán disponibles en un futuro más cercano.....

Pifeltro

(Doravirina)



Delstrigo

(Doravirina/emtricitabina/TDF)



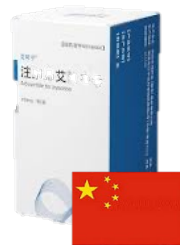
Trogarzo

Ibalizumab



Aikening

Albuvirtide

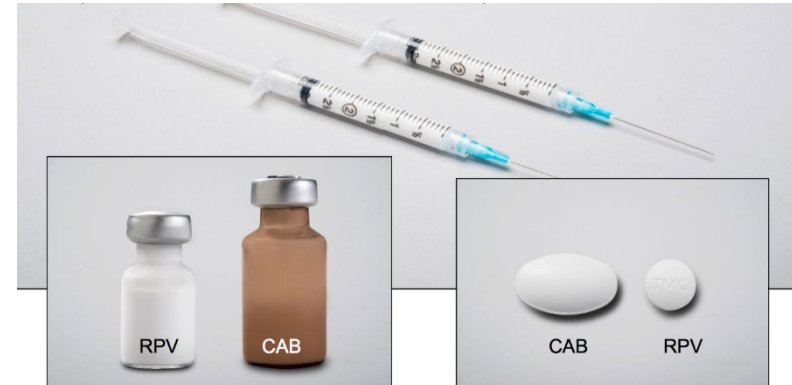


Dovato

(Dolutegravir/lamivudina)



Cabotegravir/rilpivirina





ITINAN de tercera generación disponible de forma individual o co-formulado con 3TC/TDF

PROS: no requerimientos comida, poco potencial DDI, alta resistencia a mutaciones, buen perfil lipídico

CONTRAS: en fracasos resistencia a ITIAN e ITINAN, no comparativa con INIs

NAÏVE:

DRIVE-AHEAD: DOR/3TC/TDF no inferior a EFV/FTC/TDF en semana 48 y 96

DRIVE-FORWARD: DOR + 2 ITIAN no inferior a DRV/r +2 ITIAN en semana 48, superior en semana 96

SWITCHING:

DRIVE-SHIFT: DOR/3TC/TDF no inferior a continuar con 2 ITIAN + 3º agente a las 48 semanas

DOR/3TC/TDF está indicado para el tratamiento de pacientes sin evidencia de resistencia pasada o presente ITINAN o 3TC o TDF



Cambio de “Paradigma”. Doble terapia

PROS: no TDF/TAF o ABC, no mutaciones de resistencia en fracasos

CONTRAS: no posibilidad de uso en coinfección por VHB por riesgo de resistencias, poca experiencia en pacientes con VIH avanzado

NAÏVE:

GEMINI-1/2: DTG + 3TC fue no inferior a DTG+FTC/TDF en semana 48 y semana 96

SWITCHING:

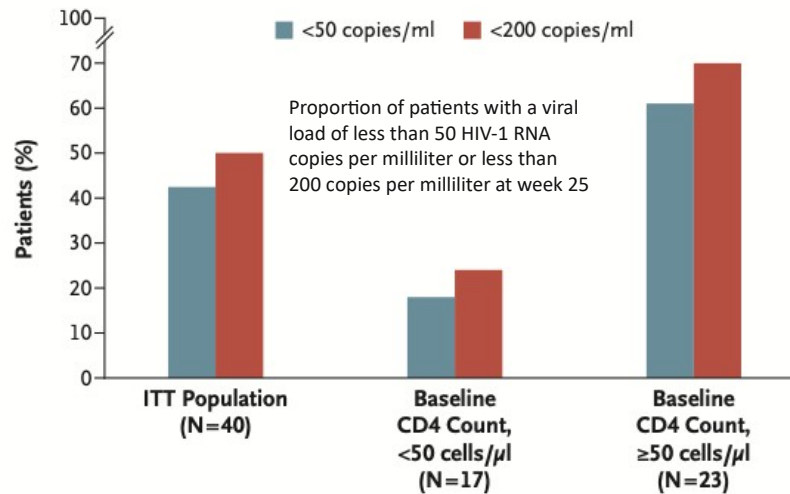
TANGO: DTG/3TC fue no inferior a continuar con régimen de 3 o 4 fármacos basado en TAF en semana 48

DTG/3TC está indicado para el tratamiento de pacientes con infección VIH sin sospecha conocida de mutaciones de resistencia para inhibidores de la Integrasa o 3TC

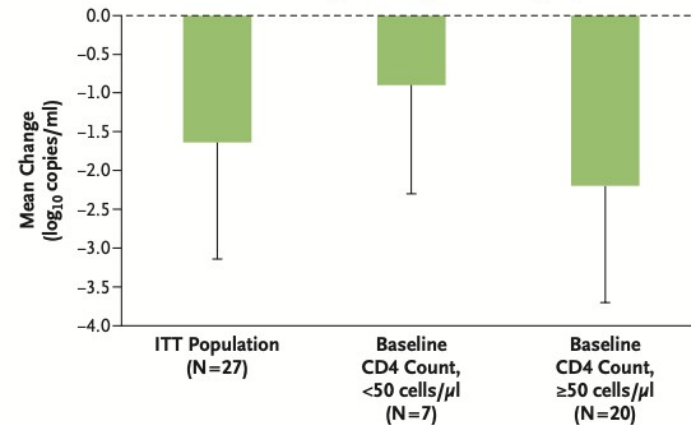


Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1

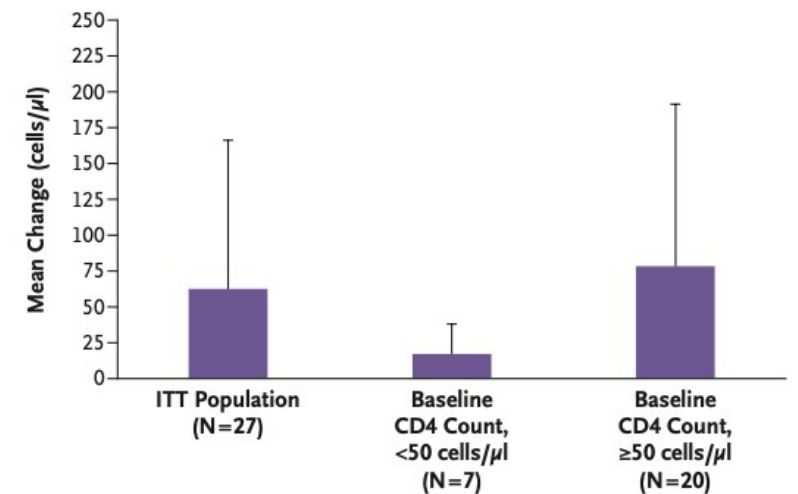
A HIV-1 Viral Load, According to CD4 Subgroup at Baseline



B Change from Baseline in Viral Load, According to CD4 Subgroup



C Change from Baseline in CD4 T-Cell Count, According to CD4 Subgroup



Ibalizumab (ac monoclonal humanizado IgG4) administrado iv cada 2 semanas junto con TAR optimizado, en pacientes con resistencia a un fármaco de 3 clases y Cv de VIH >1000 cop/ml

Demostró actividad antiviral e inmunologica

La diarrea fue el efecto adverso más frecuente

El rash apareció en 12.5% de los pacientes, siendo la mayoría ligeros a moderados

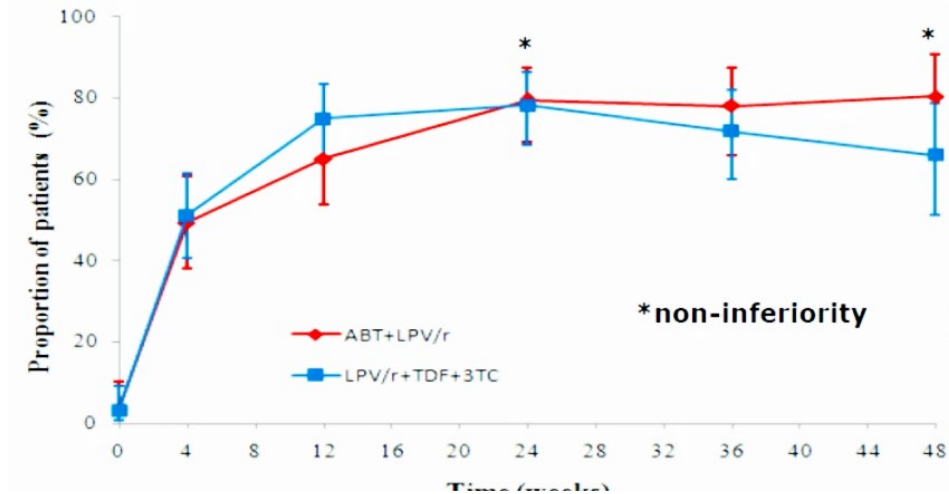


Phase 3 study of Albuvirtide in ARV-experienced patients (TALENT Study). Interim 48 weeks results

Pacientes con fracaso en primera línea de tratamiento (NVP, EFV; LPV/r, TDF, AZT, 3TC). Administración semanal iv

Group	Drugs	Patients	Treatment Period (weeks)
ABT group	ABT+ LPV/r	210	48
NRTI group	LPV/r + TDF/AZT+ 3TC	210	48

N (n/a)	ABT group (N=83) 80 (3)	NRTI group (N=92) 89 (3)
Any drug resistance	64 (80.0%)	74 (83.2%)
3TC	49 (61.3%)	65 (73.0%)
ABC	51 (63.8%)	66 (74.2%)
AZT	13 (16.3%)	16 (18.0%)
d4T	40 (50.0%)	46 (51.7%)
ddI	53 (66.3%)	67 (75.3%)
FTC	49 (61.3%)	65 (73.0%)
TDF	35 (43.8%)	44 (49.4%)
EFV	62 (77.5%)	73 (82.0%)
NVP	62 (77.5%)	73 (82.0%)
ETR	55 (68.8%)	60 (67.4%)
RPV	55 (68.8%)	59 (66.3%)
Any PIs	3 (3.8%)	2 (2.3%)
T20	0 (0%)	0 (0%)



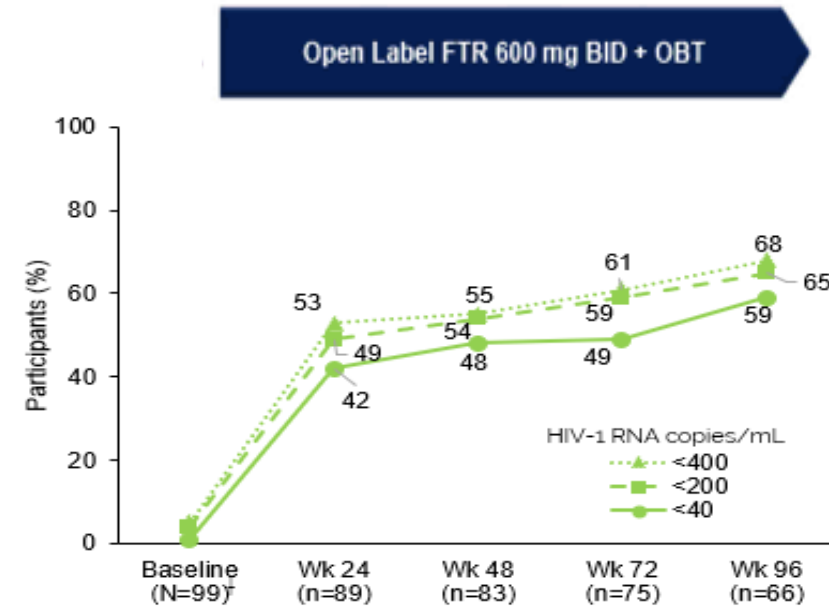
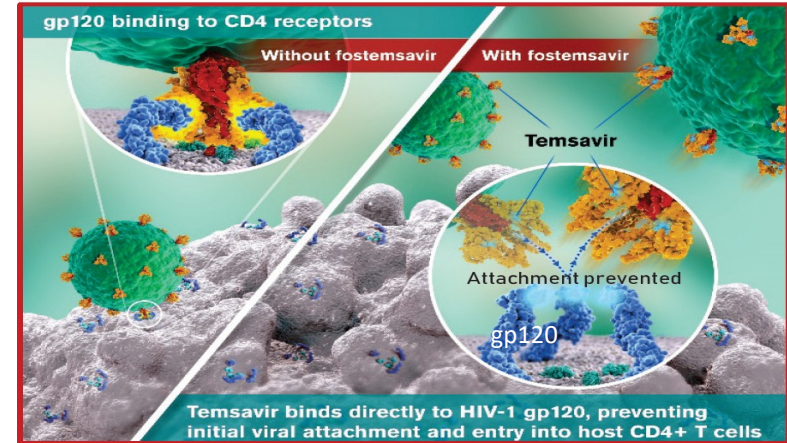
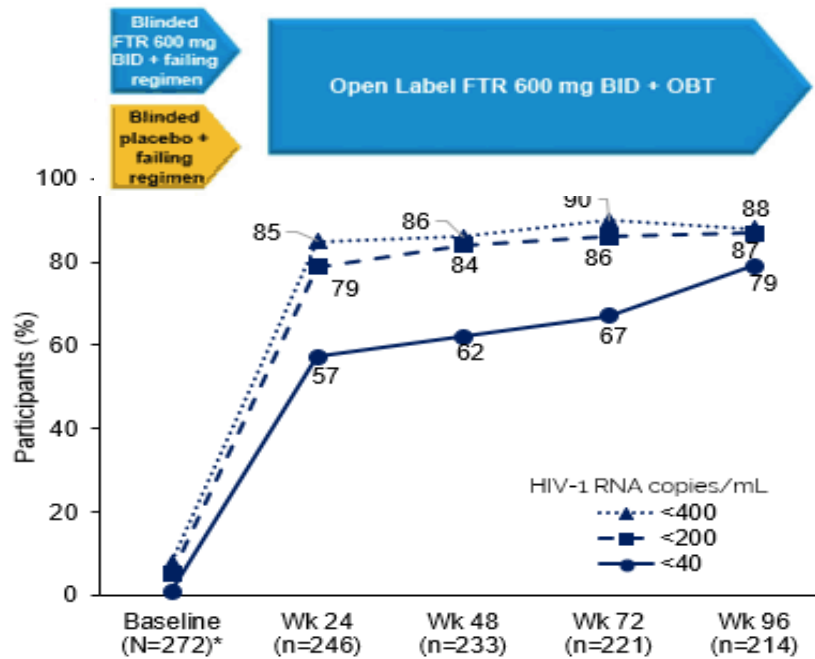
<50 cop/ml: 80.4% vs 66%, diferencia 14.4%, 95% IC -3.0 a 31.9
 <400 cop/ml: 89.2% vs 82.6% diferencia 6.6% (-3.7 a 16.8)

Regimen con albuvirtida demostró no inferioridad frente a regimen con análogos en pacientes con fracaso
 No mutaciones de resistencia en genes gp41. No se generaron anticuerpos gp41
 Buen perfil de seguridad

Week 96 safety and efficacy of the novel HIV-1 attachment inhibitor prodrug fostemsavir in heavily treatment-experienced participants infected with multi-drug-resistant HIV-1 (BRIGHT Study)

Fase 3

Participantes con fracaso virológico (VIH ≥ 400 cop/mL) a regimen actual y al menos 1 clase activa



Respuesta virológica progresiva en el tiempo. Incremento de CD4 y cociente CD4/CD8

CAB+RPV Inyectable Long-acting para el tratamiento del VIH

HIV MEDS TAKEN AS A SHOT

ARE INJECTABLE ARVs THE FUTURE?

ARV= ANTIRETROVIRAL

- ✓ EASIER
- ✓ MORE CONVENIENT
- ✓ CHEAPER
- ✓ BETTER TOLERATED

IN THE LATTE-2 STUDY:
2 SHOTS EVERY 4 OR 8 WEEKS TAKES
THE PLACE OF DAILY ARV PILL.

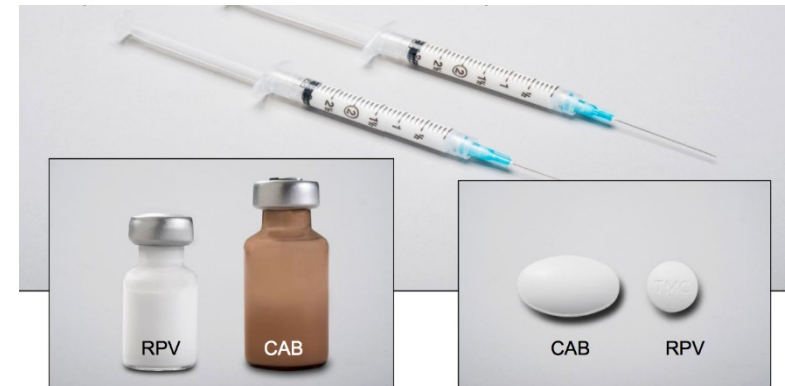
IN BOTH INJECTION GROUPS, MORE THAN
90% OF PEOPLE REMAINED UNDETECTABLE.

MORE THAN
90%
UNDETECTABLE

ALTHOUGH PAINFUL, PARTICIPANTS **PREFERRED** THE INJECTIONS.
SOME SAID THE INJECTIONS REDUCED THEIR FEELINGS OF STIGMA,
AND GAVE THEM RELIEF FROM THE DAILY REMINDER OF LIVING WITH HIV.

BETA A PUBLICATION OF SAN FRANCISCO AIDS FOUNDATION

- **Tratamiento y prevención**
 - LATTE-2, FLAIR, ATLAS
 - HPTN 083 (HSH) 084 (mujeres)
- **Importancia del efecto “tail”**
 - MWRI-01 study



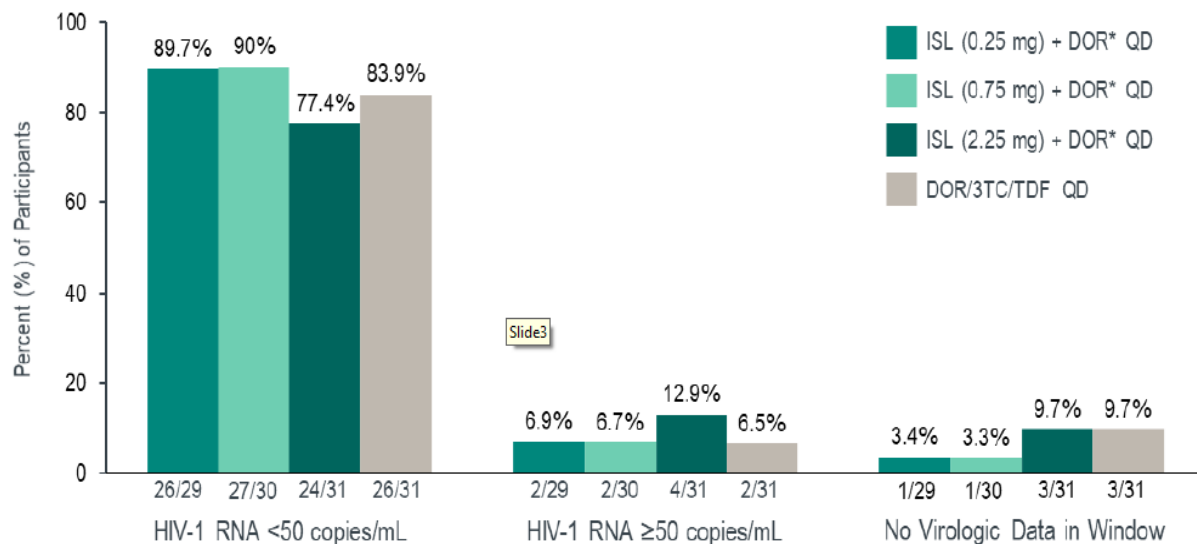


LONG TERM

Islatravir (ISL, MK-8591) at doses of 0.25 to 2.25 mg QD in combination with doravirine maintains viral suppression through 48 weeks in adult with HIV-1 infection

Fase 2

121 pacientes distribuidos en 4 ramas: (ISL0,25+DOR, ISL0,75+DOR, ISL2,25+DOR y DOR/3TC/FTC)



	ISL (0.25 mg) + DOR QD	ISL (0.75 mg) + DOR QD	ISL (2.25 mg) + DOR QD	DOR/3TC/TDF QD
	N=29	N=30	N=31	N=31
Outcome (FDA Snapshot Approach)				
HIV-1 RNA <50 copies/mL, n (%)	26 (89.7)	27 (90.0)	24 (77.4)	26 (83.9)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL, n (%)	2 (6.9)	2 (6.7)	4 (12.9)	2 (6.5)
No Virologic Data at Week 48 Window, n (%)	1 (3.4)	1 (3.3)	3 (9.7)	3 (9.7)
Response (HIV-1 RNA <50 copies/mL) by Baseline HIV-1 RNA				
HIV-1 RNA ≤100,000 copies/mL, n/N (%)	20/22 (90.9)	22/24 (91.7)	18/22 (81.8)	23/26 (88.5)
HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, n/N (%)	6/7 (85.7)	5/6 (83.3)	6/9 (66.7)	3/5 (60.0)
Reasons for No Virologic Data in Window				
Discontinued due to death or AE ^a , n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (6.5)	0 (0)
Discontinued for other reasons ^b , n (%)	1 (3.4)	0 (0)	1 (3.2)	2 (6.5)
On treatment but missing data, n (%)	0 (0)	1 (3.3)	0 (0)	1 (3.2)

Eficacia similar de ISL+DRV vs DOR/3TC/TDF a las 48 semanas
 No mutaciones de resistencia (CV en fracaso < 80 copias/ml)

[Empty Box]

Islatravir (ISL, MK-8591) at doses of 0.25 to 2.25 mg QD in combination with doravirine maintains viral suppression through 48 weeks in adult with HIV-1 infection

Fase 2

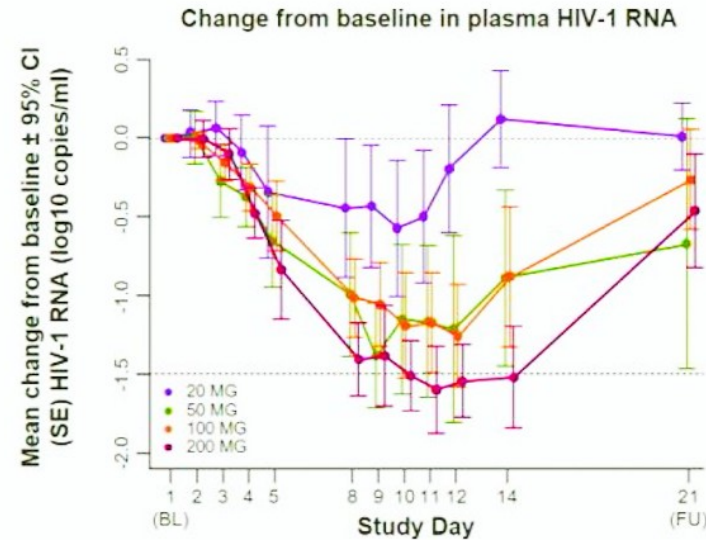
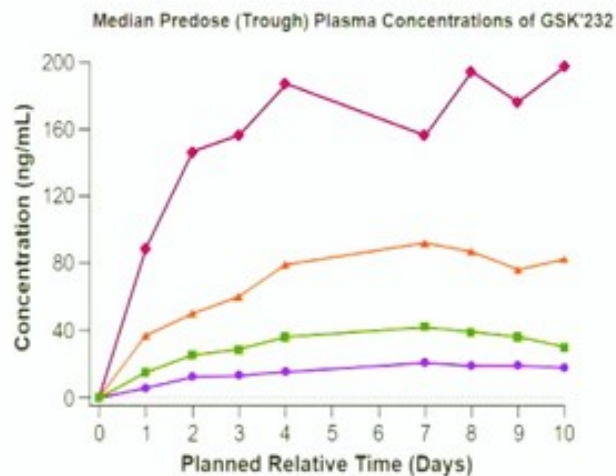
	ISL (0.25 mg) + DOR* QD	ISL (0.75 mg) + DOR* QD	ISL (2.25 mg) + DOR* QD	Combined ISL	DOR/3TC/TDF QD
Number of Participants, N	29	30	31	90	31
≥1 AE, n (%)	21 (72.4)	26 (86.7)	19 (61.3)	66 (73.3)	24 (77.4)
Drug-related AE, n (%)	0 (0.0)	3 (10.0)	4 (12.9)	7 (7.8)	6 (19.4)
Serious AE, n (%)	1 (3.4)	2 (6.7)	0 (0.0)	3 (3.3)	2 (6.5)
Discontinued due to AE, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.4)	2 (2.2)	1 (3.2)

Escasos EAs relacionados con ISL+DOR. Ninguno a dosis de 0.25 y 75 mg
 No discontinuaciones a dosis de 0.25 y 0.75 mg

A phase IIa of novel maturation inhibitor GSK2838232 in HIV patients

Fase 2

Prueba de concepto. Análisis de seguridad, tolerabilidad, actividad antiviral y PK en pacientes VIH-1
 33 pacientes (18-55 años) CD4 > 350 cel/mm³ y cv > 5000 cop/ml
 Dosis 20 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, asociado a cobiscistat

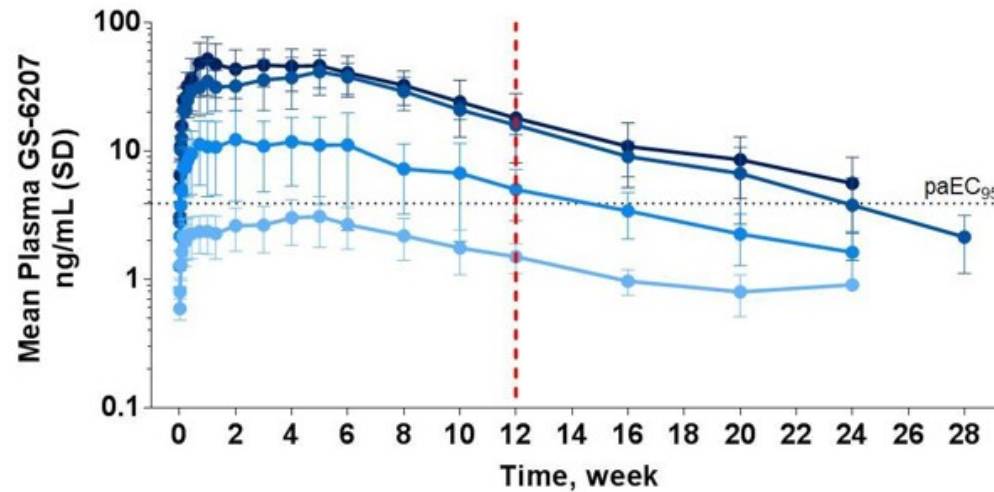
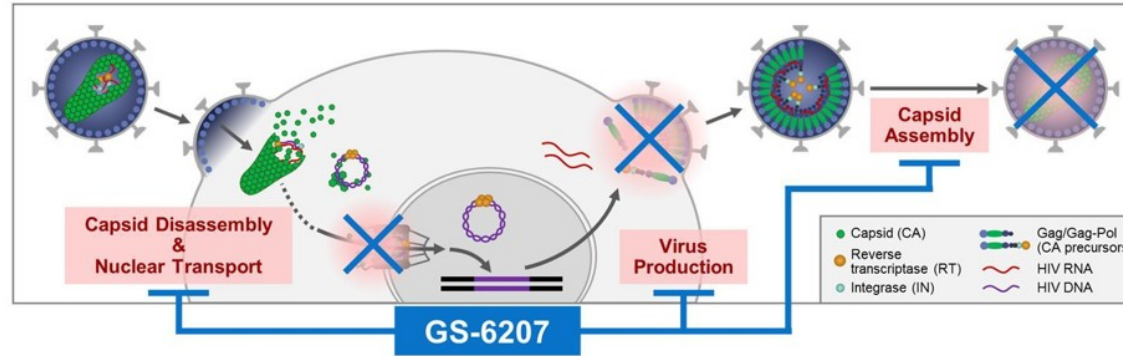


	20 mg (n=7)	50 mg (n=8)	100 mg (n=10)	200 mg (n=8)
Number of subjects with AEs, n (%)				
Any AE	3 (43)	3 (38)	5 (50)	5 (63)
AEs in ≥5% subjects, n (%)				
Headache	0	0	2 (20)	0

- Gran Respuesta virológica a dosis de 50 mg, 100mg, 200mg -> Máxima 200 mg
- No aparentes mutaciones polimorfismos basales que afecten a la molécula
- Buena tolerabilidad, incluida la gastrointestinal. NO EAs graves

Safety and PK of Subcutaneous GS-6207 , a novel HIV-1 Capsid inhibitor

Fase 1



Dose	IQ at week 12
450 mg	4.7
300 mg	4.1
100 mg	1.3
30 mg	0.4

IQ = $C_{w12} / paEC_{95}$

Exposición mantenida > 24 semanas. Dosis >100 exceden EC_{95} > 12 semanas

Seguridad: no muertes o EAs serios. Todos Grado 1-2

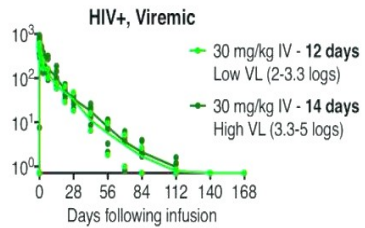
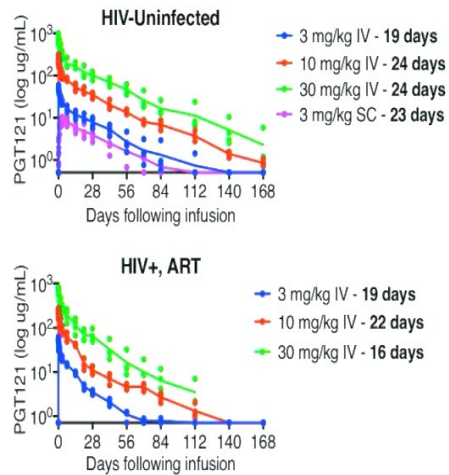


Therapeutic activity of PGT121 monoclonal antibody in HIV-infected adults

Fase 1

en pacientes VIH-, VIH+ en tratamiento, VIH+ virémicos

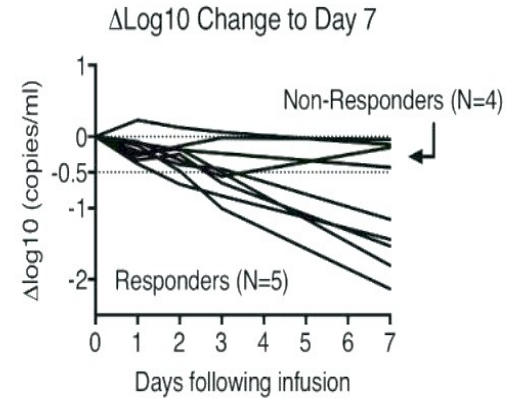
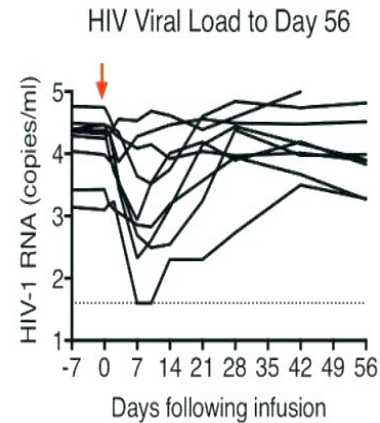
Dosis 3, 10, 30 mg vs placebo (4:1) en 2 primeros grupos, Infusión única tercer grupo (9 pac)



	Median $t_{1/2}$ (days)
HIV-	23.5
HIV+, ART	19
HIV+, Viremic	13

Tomaras Lab, Duke / VISIC, Fred Hutchinson CRC

Vida media eliminación PGT121



Actividad antiviral

- Vida media de 23 días (13 días en VIH con viremia)
- Eficaz en pacientes con cv 3.3-5 log cop/ml (5/9). 2 pacientes con supresión 6 meses
- Caída de cv de 1.7 log a los 7-10 días con rebote a los 21-28 días
- Seguro y bien tolerado

INJECTABLE





IMPLANT



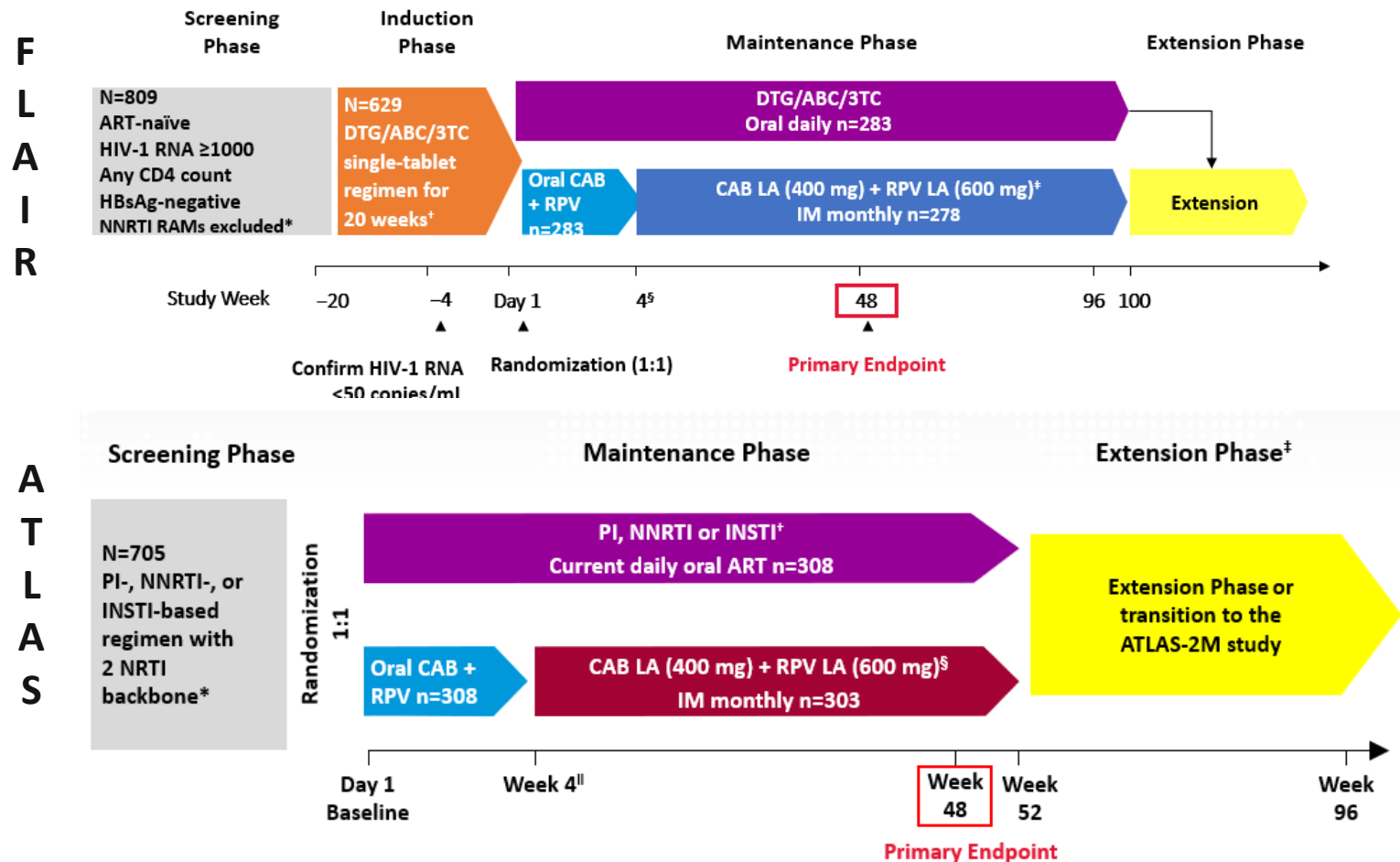


Principales atributos de Cabotegravir y Rilpivirina “long acting”

Atributos	CAB LA	RPV LA
		
Concentración droga	200 mg/mL	300 mg/mL
Refrigeración/estabilidad	No; hasta 30°C 24 meses	Si; Almacenar 2–8°C 36 meses (>8–25°C por ≤24 hours)
Protección de la luz	No	No
Dosis – mensual	400 mg (2 mL)	600 mg (2 mL)
Dosis – cada 2 meses	600 mg (3 mL)	900 mg (3 mL)
t _{1/2} con una sola dosis (rango o SD)	~40 días (25–54 días)	44–61 días (±24 días)

ATLAS and FLAIR Study Design - Randomized, Multicenter, International, Open-Label, Noninferiority Studies (In Virologically Suppressed Patients)

Fase 3

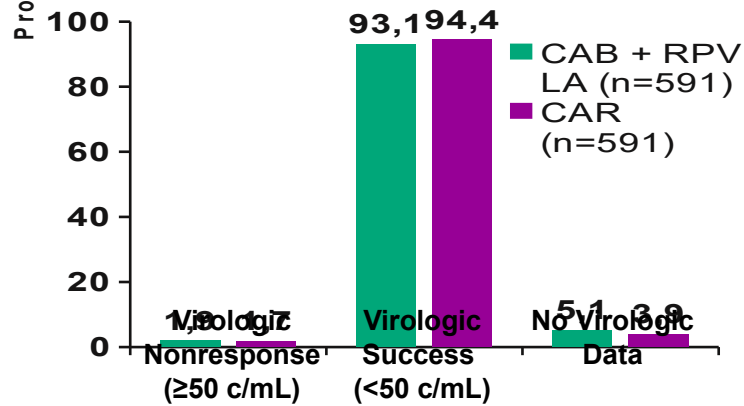


ATLAS and FLAIR Study Design - Randomized, Multicenter, International, Open-Label, Noninferiority Studies (In Virologically Suppressed Patients)

Proportion of Participants (%)

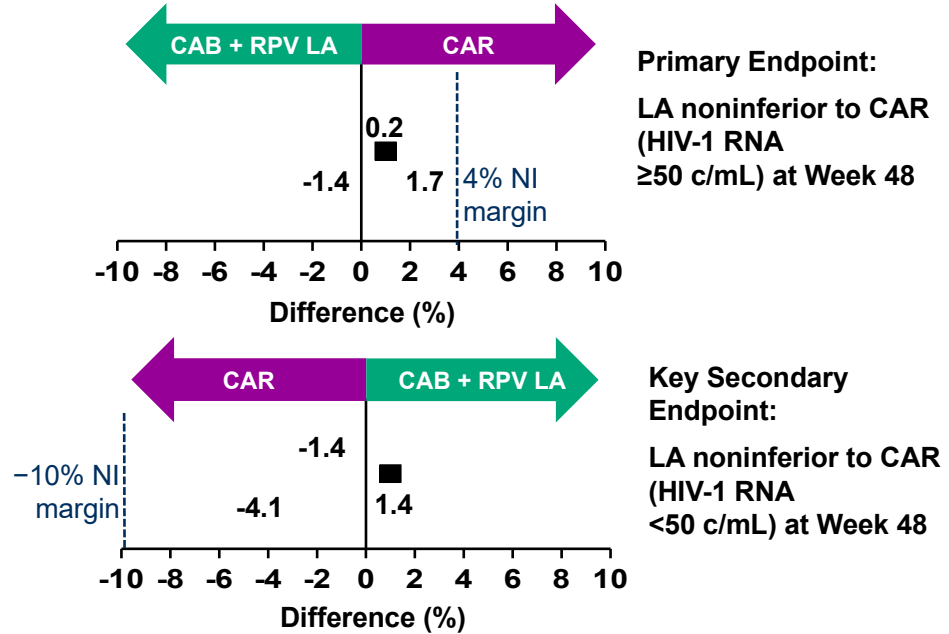
Fase 3

Virologic Outcomes



B

Adjusted Treatment Difference (95% CI)*



Eficacia por encima del 90% a las 48 sem tanto de posología oral como inyectable
No inferioridad de inyectable frente a oral

ATLAS and FLAIR Study Design - Randomized, Multicenter, International, Open-Label, Noninferiority Studies (In Virologically Suppressed Patients)

	CAB + RPV LA (N=591)	CAR (N=591)
Any AE	506 (86%)	444 (75%)
Any Grade 3/4/5 AE*	44 (7%)	35 (6%)
Any drug-related AE	165 (28%)	35 (6%)
Any Grade 3/4/5 drug-related AE*	8 (1%)	1 (<1%)
Any AEs leading to withdrawal	17 (3%)	9 (2%)
Any serious AE	24 (4%)	25 (4%)
Serious AEs related to study treatment†	1 (<1%)	1 (<1%)
Common AEs (≥5%)		
Nasopharyngitis	108 (18%)	90 (15%)
Headache	73 (12%)	38 (6%)
Upper respiratory tract infection	70 (12%)	53 (9%)
Diarrhea	54 (9%)	40 (7%)
Back pain	43 (7%)	23 (4%)
Influenza	42 (7%)	34 (6%)
Pyrexia	43 (7%)	13 (2%)
AEs of special interest		
Anxiety	27 (5%)	20 (3%)
Depression	16 (3%)	14 (2%)
Suicidal ideation/behavior	4 (<1%)	5 (<1%)

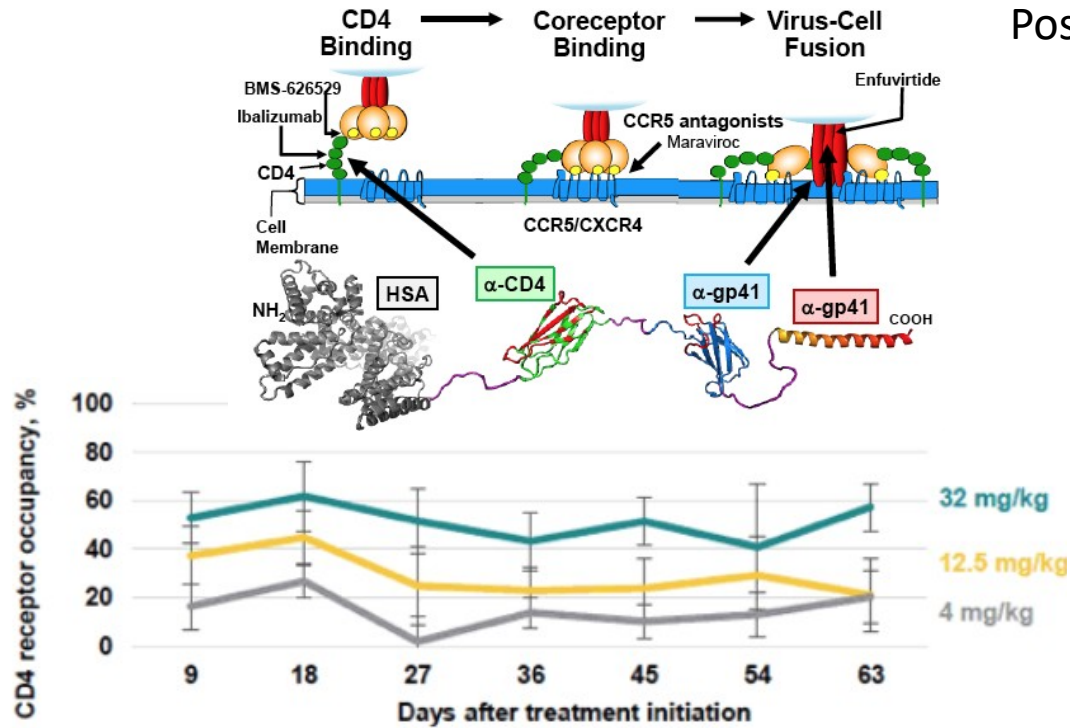
Baja tasa de AEs serios relacionados con tratamiento (<1%)

Alta tasa de aceptación por los pacientes

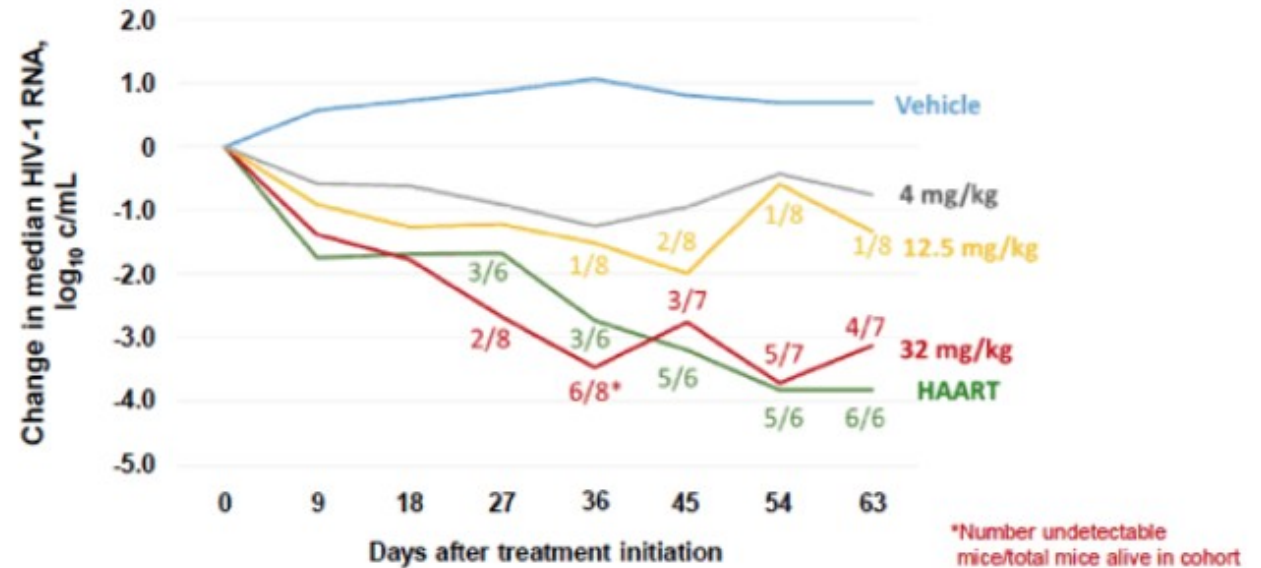
HIV Combinectin GSK3732394: A Long-Acting Inhibitor With Multiple Modes of Action

Long-acting con 3 inhibidores de la entrada (inhibidor de entrada gp41 / CD4. Adnectina / inhibidor de fusión)

Posibilidad de administración subcutánea semanal



Ocupación de receptores de CD4

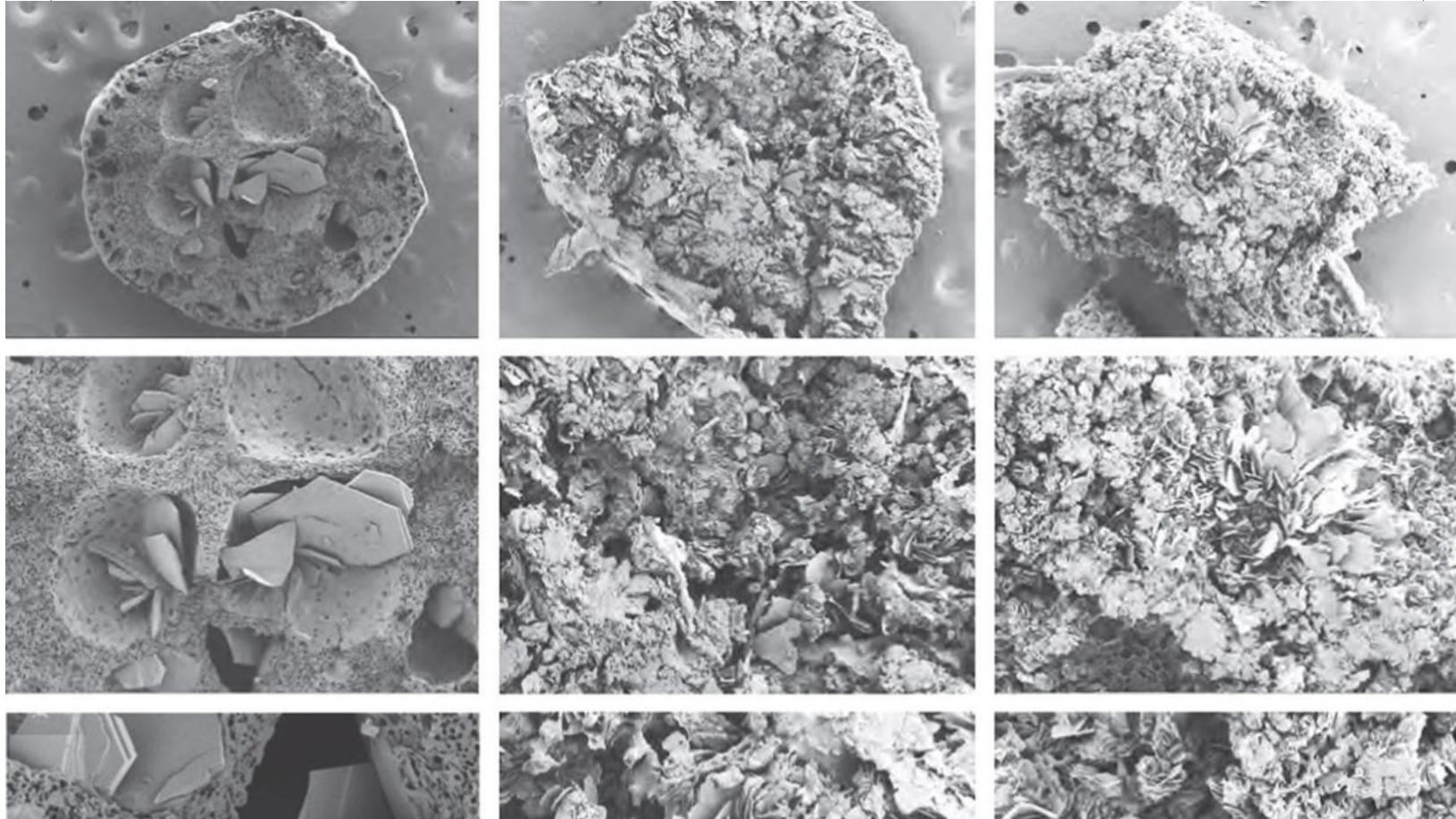


Eficacia en modelos de ratones humanizados

Eficacia similar a la observada con TAR (RAL+FTC/TDF) en dosis de 32 mg/kg

Efecto sinérgico de 3 inhibidores con poco riesgo de resistencias

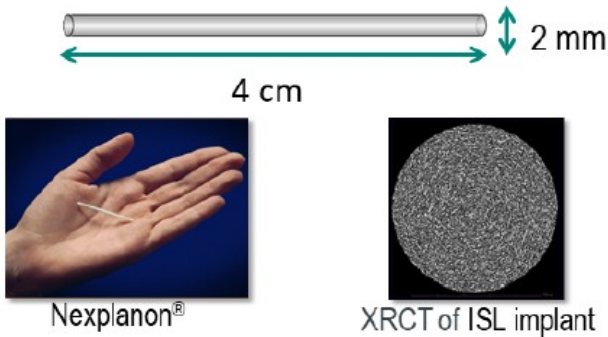
Ultra-long-acting tunable biodegradable and removable controlled release implants for drug delivery



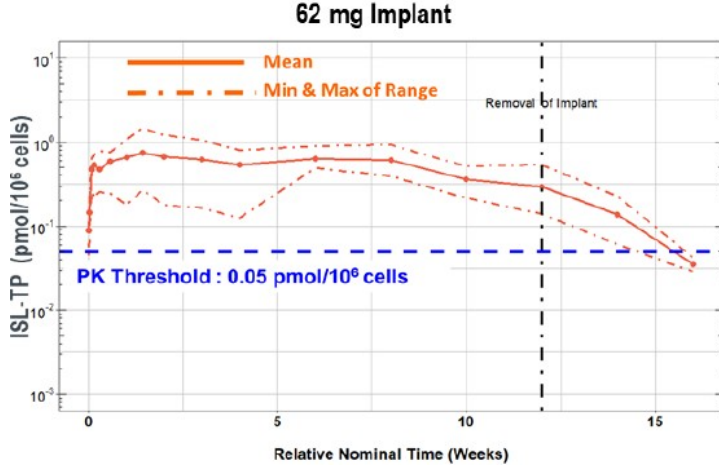
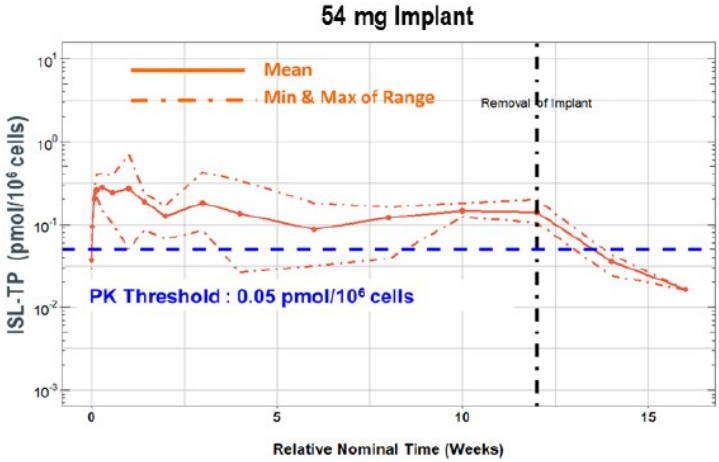
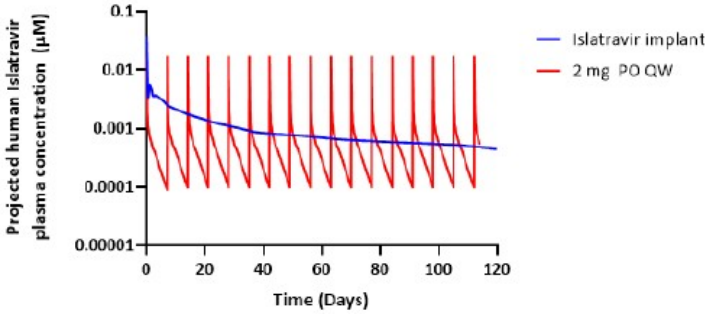
Implantes eficaces para liberación prolongada fármaco durante 30 días
Adecuados para estrategias de profilaxis preexposición



First in-Human trial of MK-8591 eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year



Simulated Human PK Profiles



Concentraciones duraderas a dosis de 54 y 62 mg (proyectada a un año)
Buena tolerancia sin discontinuaciones por AEs.

CURE
HIV

The image features the word "CURE" in large, white, 3D block letters. Below it, the letters "HIV" are rendered in a bright red color. The "HIV" letters are depicted as being broken apart or shattered, with many sharp, angular fragments protruding from the top and sides, suggesting a state of destruction or being broken down. The entire composition is set against a plain white background with a subtle shadow beneath the letters.

Modelos para la erradicación del VIH: cura funcional y terapéutica

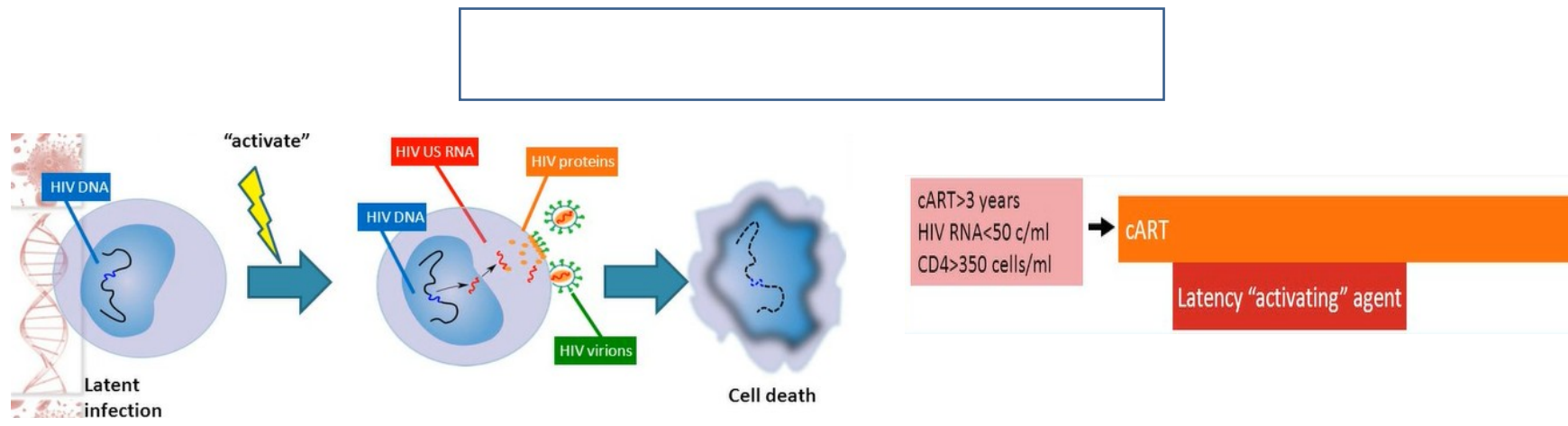
Cura por Esterilización	Cura Funcional
Modelo infectológico	Modelo oncológico
Cura	Remisión
Eliminación de todas las células infectadas con VIH de todos los compartimientos y santuarios	Buen estado de salud a largo plazo sin TARV
No viremia detectable (<1 copia/mL)	Viremia de bajos niveles (<50 copias/mL)
“Paciente Berlín” “Paciente Londres” “Elite controlers”	



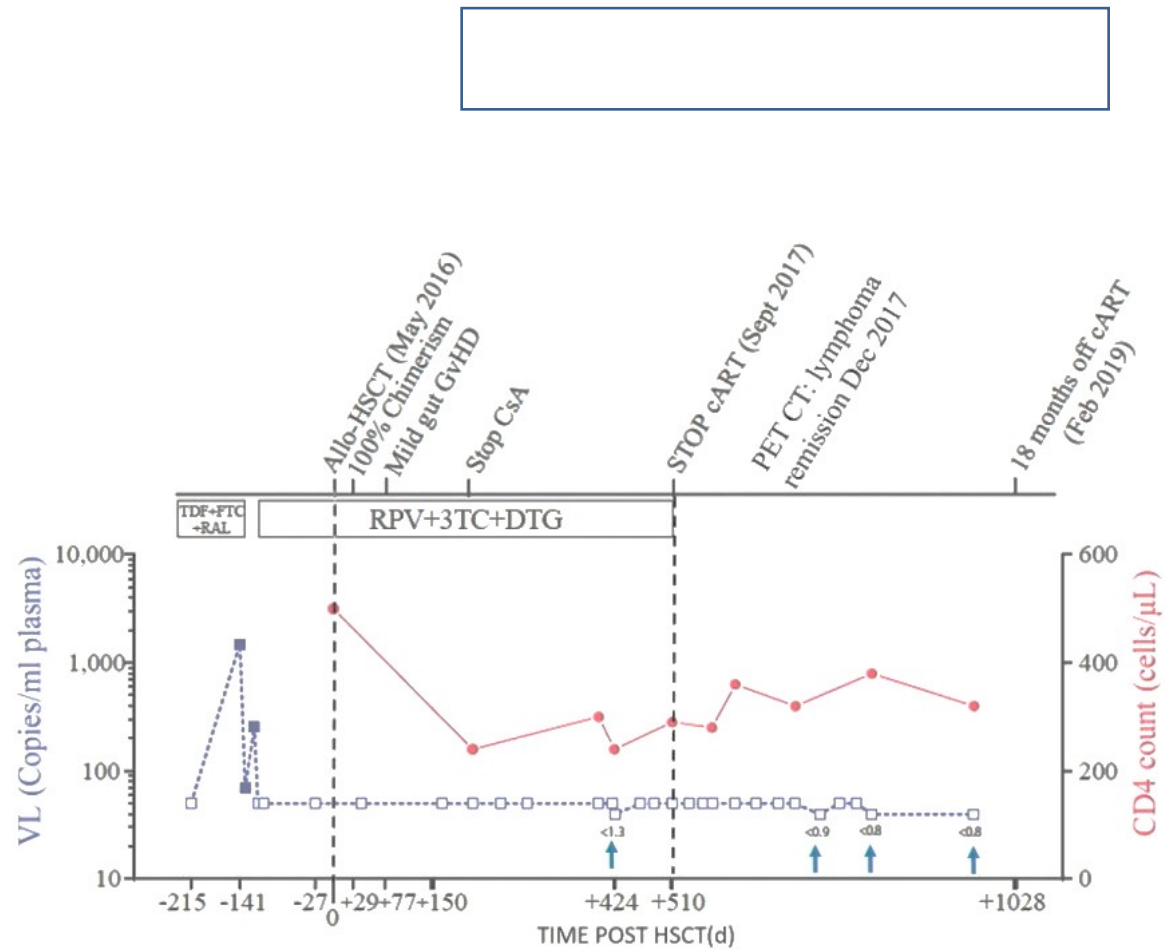
Estrategias para la erradicación del VIH



Racional	Estrategia	Mecanismo de acción	Resultados
Reducir la replicación viral	Intensificación		No efecto en el ADN proviral o CV residual; evidencia de replicación viral residual
	Tratamiento temprano de la infección aguda		Reducción del ADN y ARN asociados a células
Eliminar las células infectadas	Activar la replicación viral	Activadores de la transcripción: IL-7; HDACis; inhib. metilación del ADN	Blips; ácido valproico no activo en vivo, SAHA (vorinostat); decitabina
Estimular el sistema inmune	Vacunas terapéuticas	VIH específica citotóxica o mediada por anticuerpos	Algún efecto en macacos con SIV
Hacer células resistentes al VIH	Transplante	Donantes con delección CCR5 $\delta 32$	No detección del VIH desde febrero 2007
	Terapia genética	Zinc finger nucleace para reducir expresión de CCR5	Engrafment exitoso en humanos
		Terapia ARN para reducir expresión de CCR5 o VIH	Transferencia de genes exitosa en humanos



HDACi	Activity	Clinical development	HIV latency
Vorinostat	Pan HDACi	Licensed - CTCL	Single dose ¹ Intermittent ² Continuous ³
Panobinostat	Pan HDACi	Phase III – multiple myeloma	Intermittent dose ⁴
Romedepsin	Class I HDACi	Licensed - CTCL	Weekly dose ⁵
Entinostat	Class I HDACi	Phase III – breast cancer	TBD ⁶
Other			
Disulfiram	14 days 500mg/day	Deeks (US)	Transient increase in plasma RNA (Spivak CID 2014)
Disulfiram	3 days 500mg-2g/day	Deeks (US) Elliot/Lewin (Australia)	Enrolment complete
Anti-PDL1 (BMS)	Single dose	Eron (US/ACTG)	Enrolling



Paciente "Londres": resumen de la historia

L
O
N
D
O
N

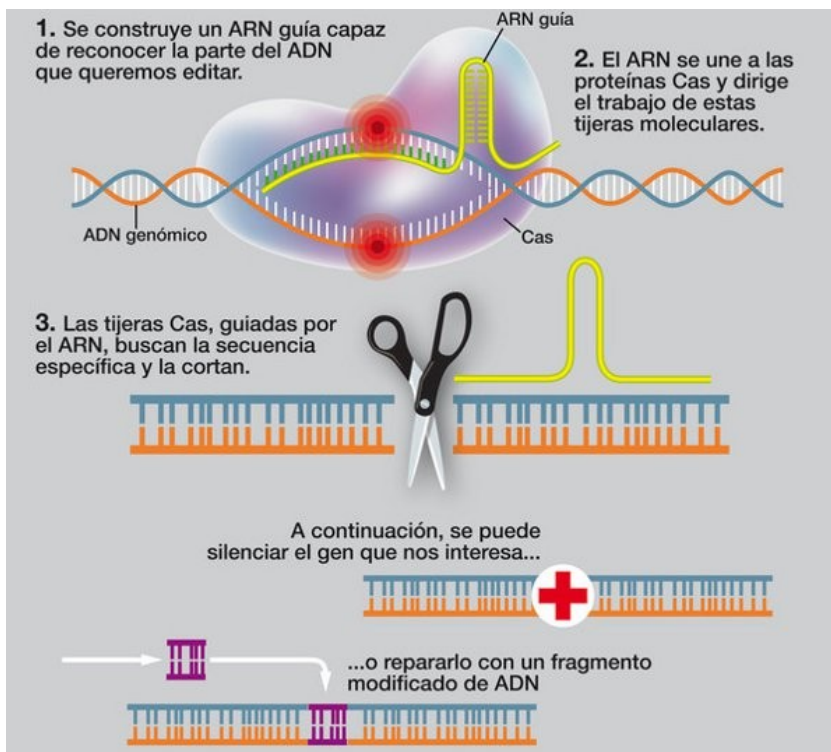
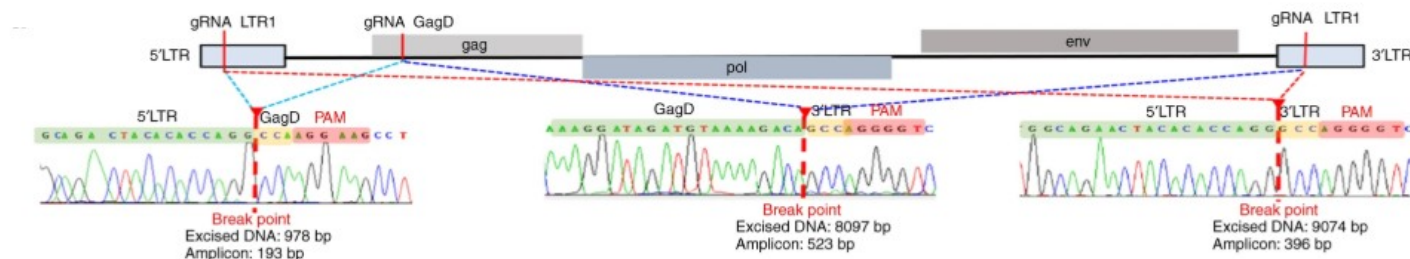
- Homozygous for wild type CCR5
- Infection with R5 using virus
- Hodgkin Lymphoma
- Single HSCT
- No irradiation
- Reduced intensity conditioning
- T cell depletion with aCD52
- Mild GVH
- 100% T cell donor chimerism

B
E
R
L
Í
N

- Heterozygous for $\Delta 32$
- Infection with R5 using virus
- Acute Myelogenous Leukemia
- Two HSCT
- Total Body Irradiation
- Full intensity conditioning
- T cell depletion with ATG
- Mild GVH
- 100% T cell donor chimerism

18 meses de "remisión" sin rebote virológico

Sequential LASER ART and CRISPR Treatments Eliminate HIV-1 in a Subset of Infected Humanized Mice



Prueba de concepto

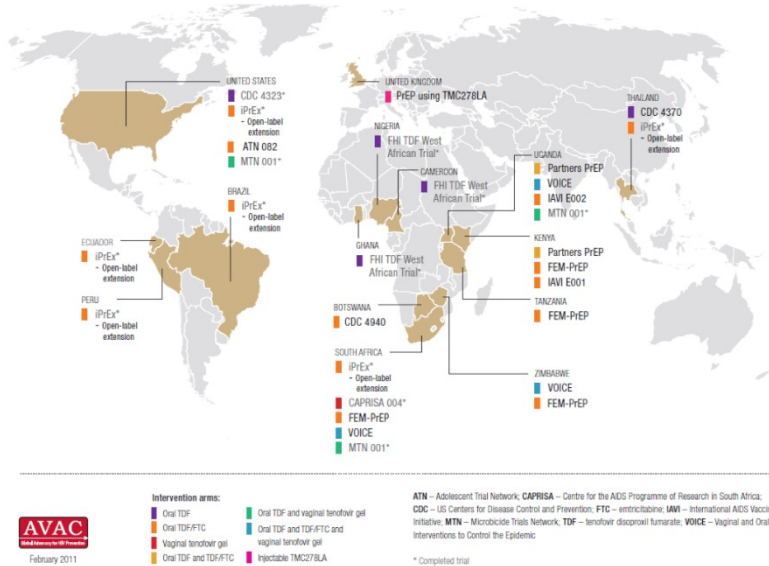
Los fragmentos de ADN VIH-1, que abarcan las repeticiones terminales largas y el gen Gag, se extirpan in vivo, lo que da como resultado la eliminación del ADN proviral integrado.

PREP

Estudios PrEP: ¿en qué punto estamos?

- Seven clinical trials of tenofovir based oral PrEP: 2 of 4 showing reduction in HIV in women; 3 trials showing benefit in MSM
 - Many demonstration projects on oral PrEP underway
 - Use of oral PrEP greater in older, more educated population
 - PrEP use lower in LMIC, youth, people of color
- Two completed trials of dapivirine ring: both positive and regulatory filings under way with EMA, FDA and African regulatory bodies
- Integrase inhibitor (cabotegravir) as injectable in Phase 3 trials
- Phase 1 studies completed of combination rings containing contraceptives and ARVs; phase 2 studies being launched
- First longer acting products emerging which could be used in implantable rods which last a year approaching human trials

FTC/TDF o FTC/TAF como Profilaxis Pre-exposición (PrEP)



Demo Project

Incidencia de VIH = 0,43% (CI 95% 0,05 – 1,54)

Ipergay OLE

362 en seguimiento

1 infección en un paciente que no tomaba el tratamiento (incidencia 0.4%)

18 comprimidos mensuales

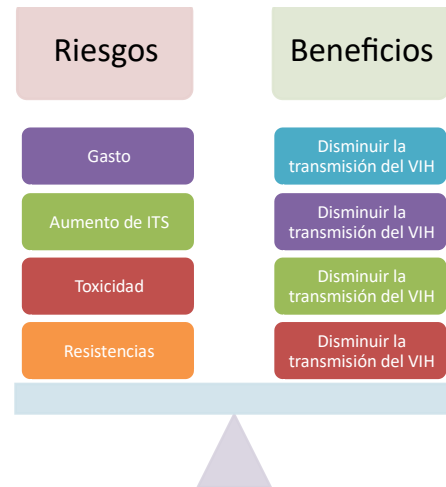
Menor uso de preservativo que en el estudio inicial.

Femway Health (Boston)

Incidencia VIH con PrEP 0,5% vs 2,2% no uso PrEP

HPTN 073 (PrEP en HSH negros)

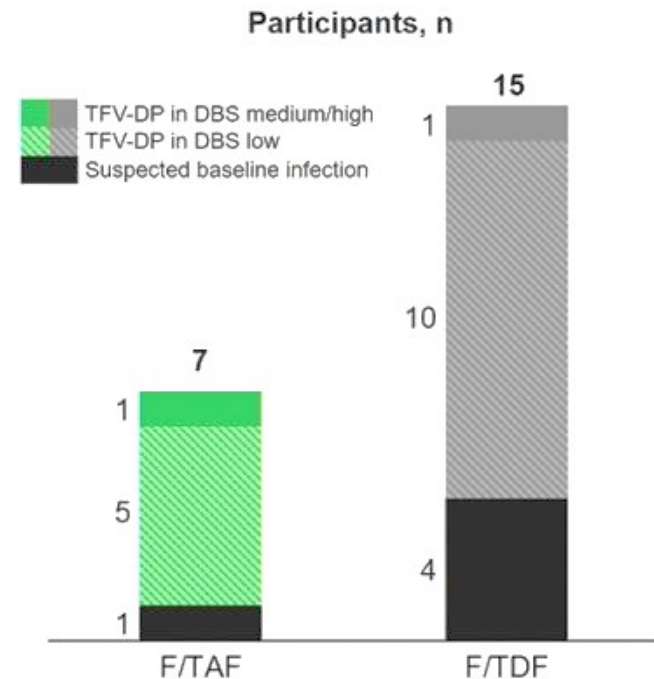
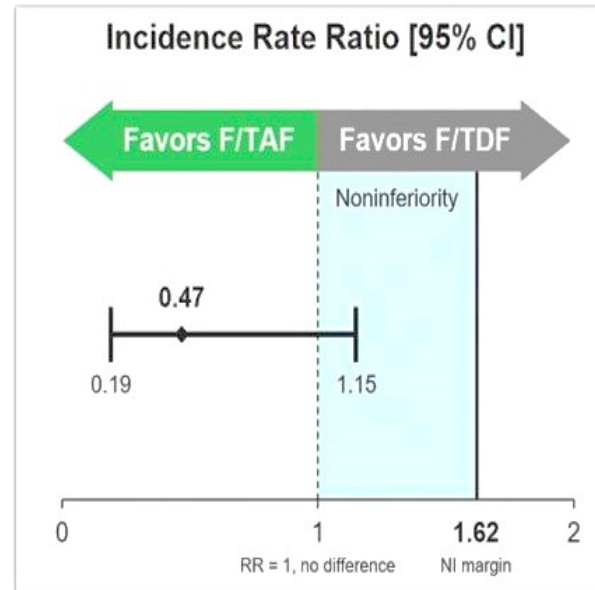
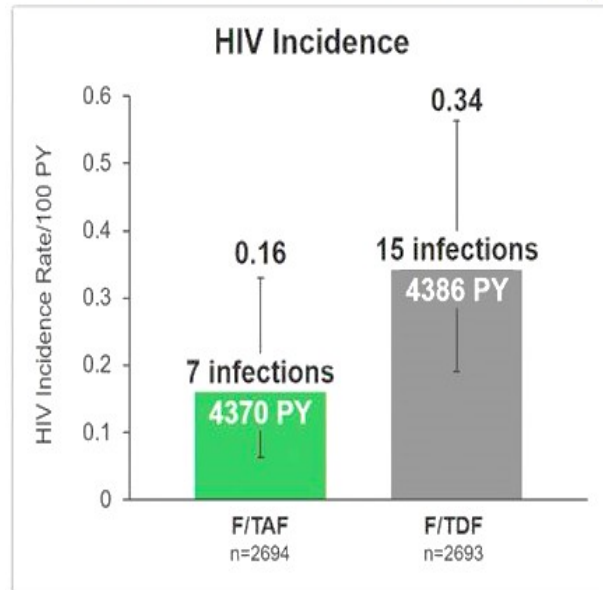
Incidencia VIH 2,9% con PrEP vs 7,7% sin PrEP



The Phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis

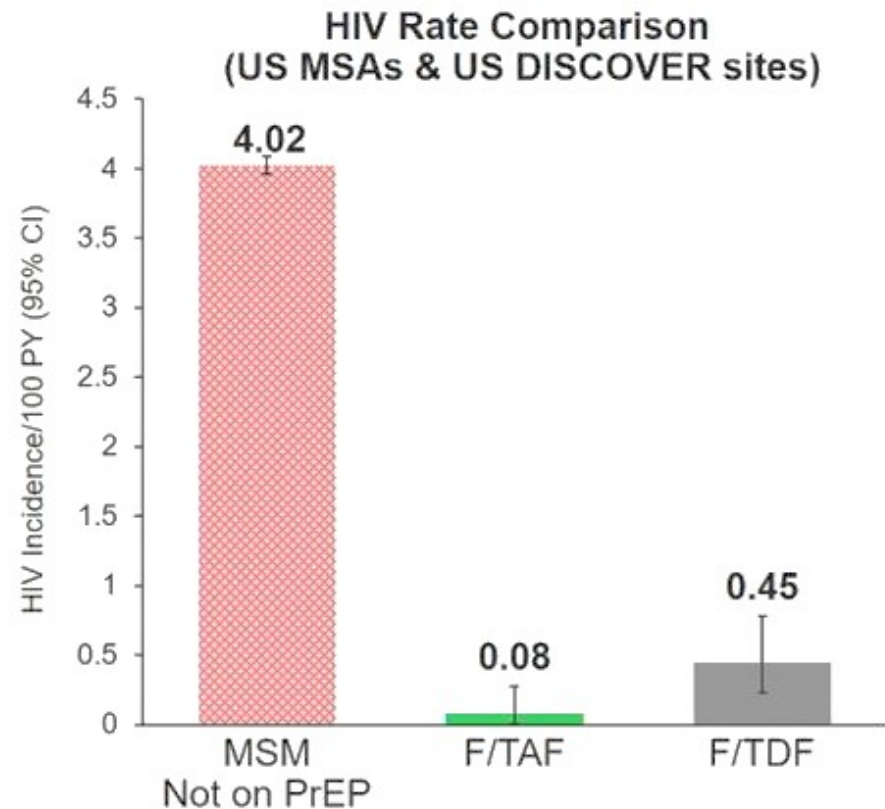
Eficacia y seguridad de FTC/TAF como estrategia de PrEP entre MSM y TGW con alto riesgo de infección

22 HIV infections in 8756 PY of follow-up



No inferioridad frente a TDF/TDF, incluso tras excluir infecciones basales
 Tasa de infección VIH FTC/TAF 0.16/100 PA y FTC/TDF 0.34 /100 PA

The Phase 3 DISCOVER study: daily F/TAF or F/TDF for HIV preexposure prophylaxis



Grupo control: Datos de VIH del CDC
(tasa de infección entre HSH de áreas metropolitanas)

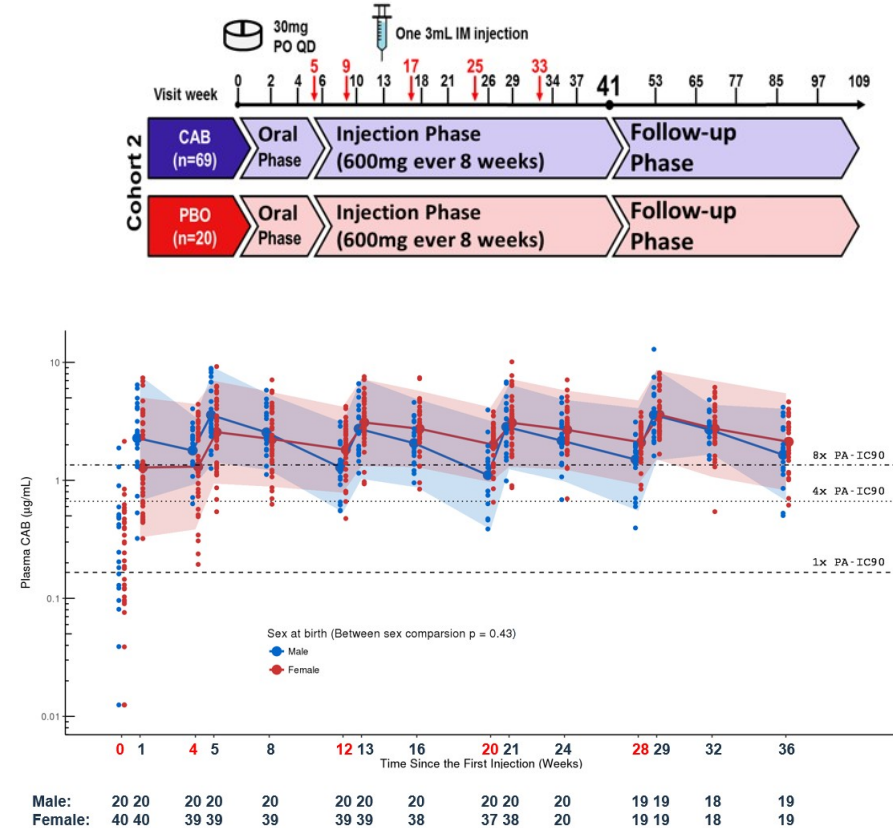
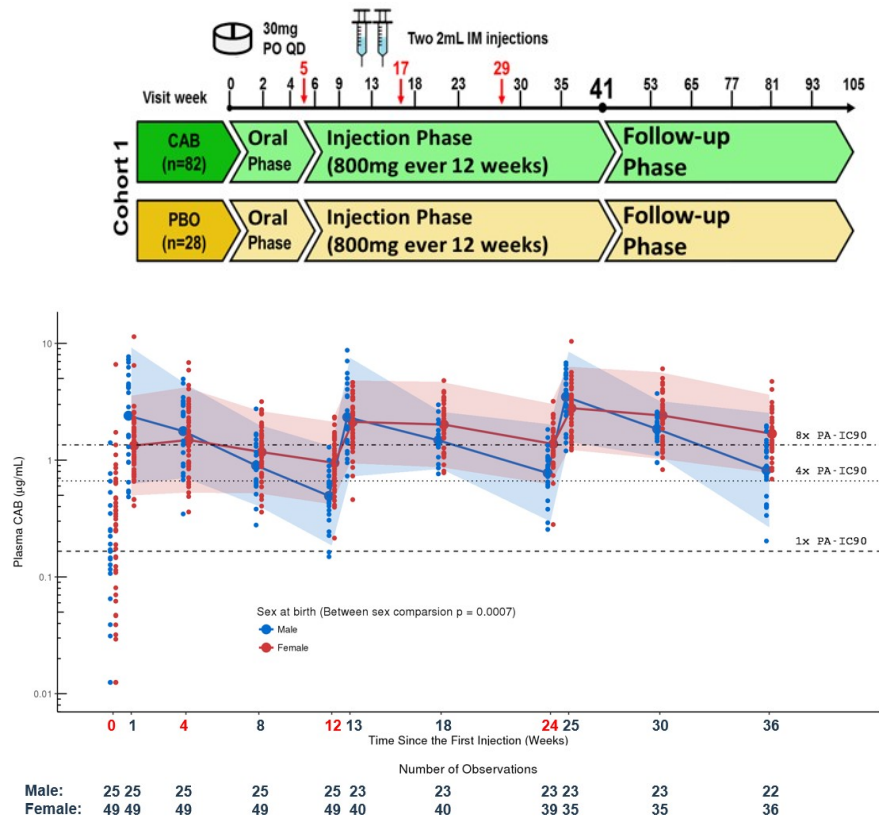
Grupo control HSH sin PrEP en 2016
4.02/100 PY 95% IC[3.96, 4.09]

Tasa de incidencia de VIH PrEP US
FTC/TAF 0.08 /100 95% IC [0.01, 0.28]
FTC/TDF 0.45 /100 95% IC [0.23, 0.78]

Incidencia inferior al 0.5%, frente a 4% de población sin profilaxis

HPTN 077 (Hombres y mujeres con bajo riesgo de infección)

Fase 2



CAB LA fue bien tolerado con dosis de 800 mg (2 x 2mL) y 600 mg (1 x 3mL) en sujetos (hombre y mujeres) no infectados por el VIH y con bajo riesgo de infección

HPTN 083 (msm, tgw) - 084 (w): CAB LA 600mg

Fase 3

	Daily oral CAB and TDF/FTC placebo	TDF/FTC and oral CAB placebo
Step 1		
Step 2	CAB LA at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter and TDF/FTC placebo	TDF/FTC and injectable placebo at two time points 4 weeks apart and every 8 weeks thereafter
Step 3	Open-label TDF/FTC to cover the PK tail	Open-label TDF/FTC to Cover the PK tail



Primary Objective: Reduce HIV Incidence (non-inferiority**, double blind, double dummy design)**

N=4500; Study duration: Enrollment 24-30 months; follow-up ~ 4.5 years

Enrollment goals:

- *Minimum* 50% of US enrollment Black MSM (~ 950)
- Overall minimum 10% TGW (~ 450)
- Overall > 50% under age 30

ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02720094



Primary Objective: Reduce HIV Incidence (superiority**, double blind, double dummy design)**

Study duration: Enrollment 24 months; follow-up up to 4.5 years

N=3200

ClinicalTrials.gov Identifier:NCT03164564

THE FUTURE IS NEXT.....



En Navidad no tenemos la noria.....



pero siempre nos quedará el reloj....

