



Tolerabilidad y seguridad a largo plazo del tratamiento antirretroviral.

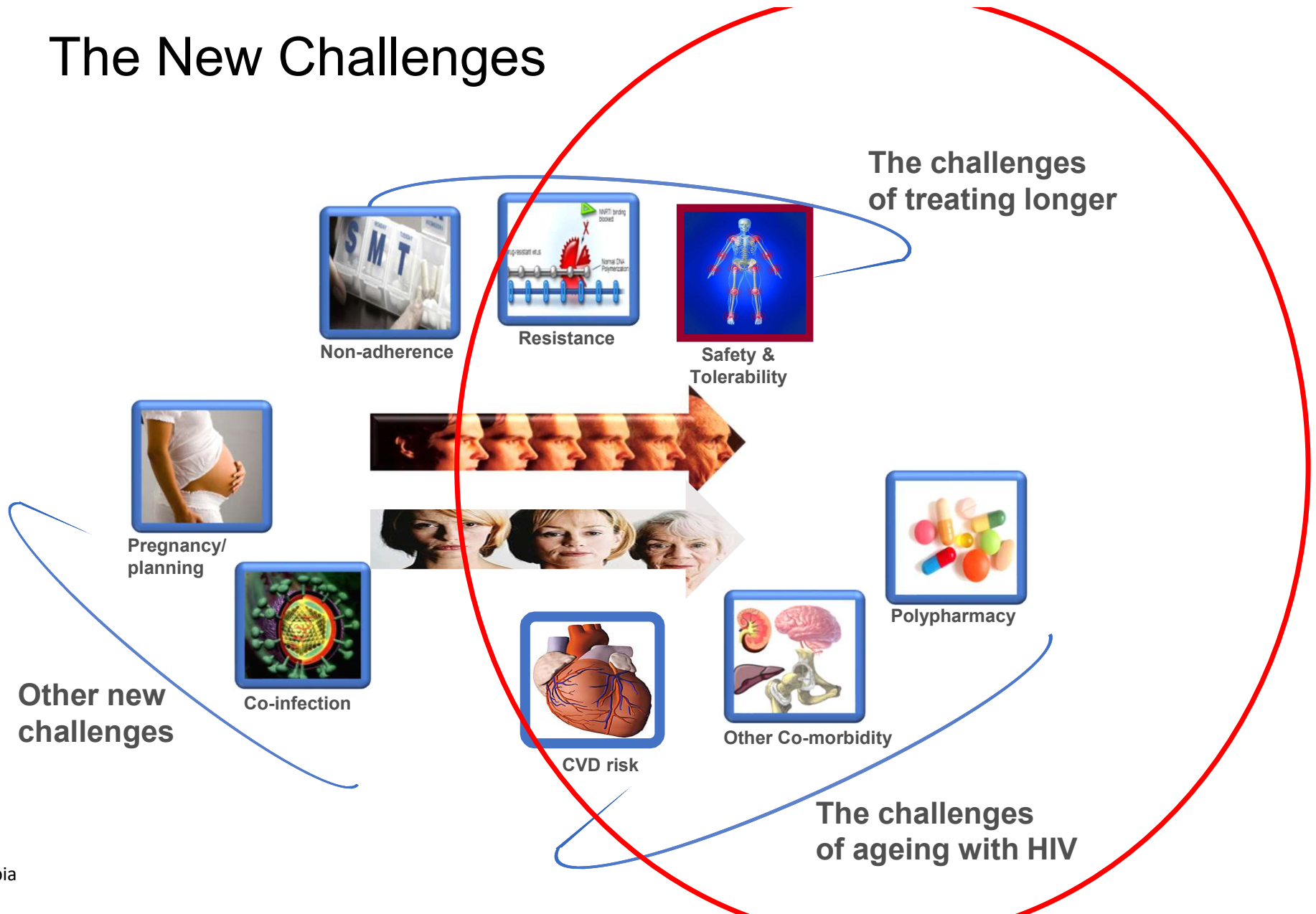
Jose L Casado
E. Infecciosas



Conflicto de intereses

- **He recibido directa o indirectamente financiación para investigación de Janssen y Gilead; he colaborado en comité asesor para Janssen, ViiV y Gilead, y he realizado ponencias para Janssen, Gilead y MSD.**
- **Los donantes no han influido, más allá de los aspectos formales o estéticos, a la elaboración y comunicación de los resultados científicos ni ponencias.**

The New Challenges



La tolerabilidad/toxicidad todavía es un reto en el tar actual

Cambios acumulados de regímenes de primera línea iniciados después de 2015 en la cohorte ICoNA

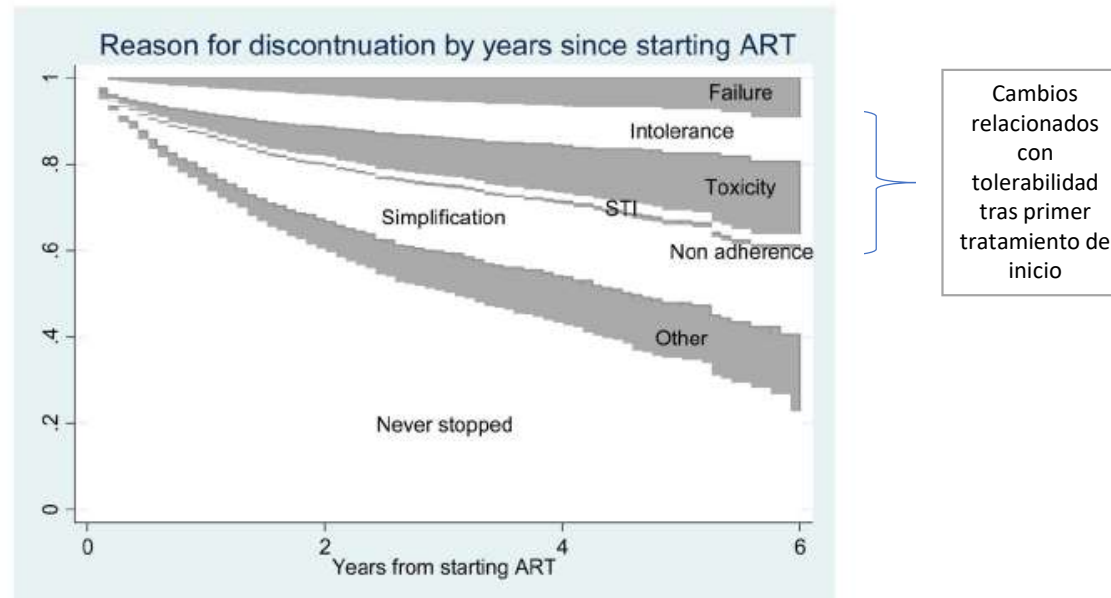


FIGURE 2. Kaplan–Meier estimates according to reason for stopping. STI, structured treatment interruptions.

(J Acquir Immune Defic Syndr 2016;71:263–271)

más diagnóstico, más tratamiento, y eficacia.... asociada a calidad de vida del paciente VIH



*Adapted from: UNAIDS. 90-90-90: an ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014. Available at http://unaid.org/sites/default/files/media_asset/90-90-90_en_0.pdf. Accessed on 25 April 2016

Efectos adversos de ARVs

Graves o potencialmente mortales	Toxicidad con posibles complicaciones a largo plazo	Eventos que pueden comprometer calidad de vida
<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad (NVP, ABC) • Acidosis láctica (NRTIs) • Pancreatitis (ddI, d4T) • Anemia (AZT) • Exantema (NVP, EFV, ETR, DRV) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipemia (IPs, ABC, EFV) • Resistencia a insulina- DM (IPs) • Nefrotoxicidad (TDF) • Osteonecrosis (IPs) • Osteoporosis (TDF) • Esteatosis hepática (d4t, NRTIS, EFV) • Lipodistrofia (d4T, AZT, ddI) 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad SNC (EFV, DTG, BIC) • Nefrolitiasis (ATV, menos DRV) • Intolerancia gastrointestinal (IPs antiguos, ABC) • Neuropatía periférica (ddI, d4T) • Aumento de peso (TAF, INSTIs)

Toxicidad/Intolerancia en dos vías

Temprana o aguda

- Metabólica (lípidos)
- Gastrointestinal (diarrea)
- Alergia, efectos SNC



- **Tolerancia** inmediata mala
- Relación temporal
- Impacto en adherencia
- **Asociada a fármaco/familia específico**
- Más causa de cambio !!! O más claro

Largo plazo, acumulativa, inicio tardío

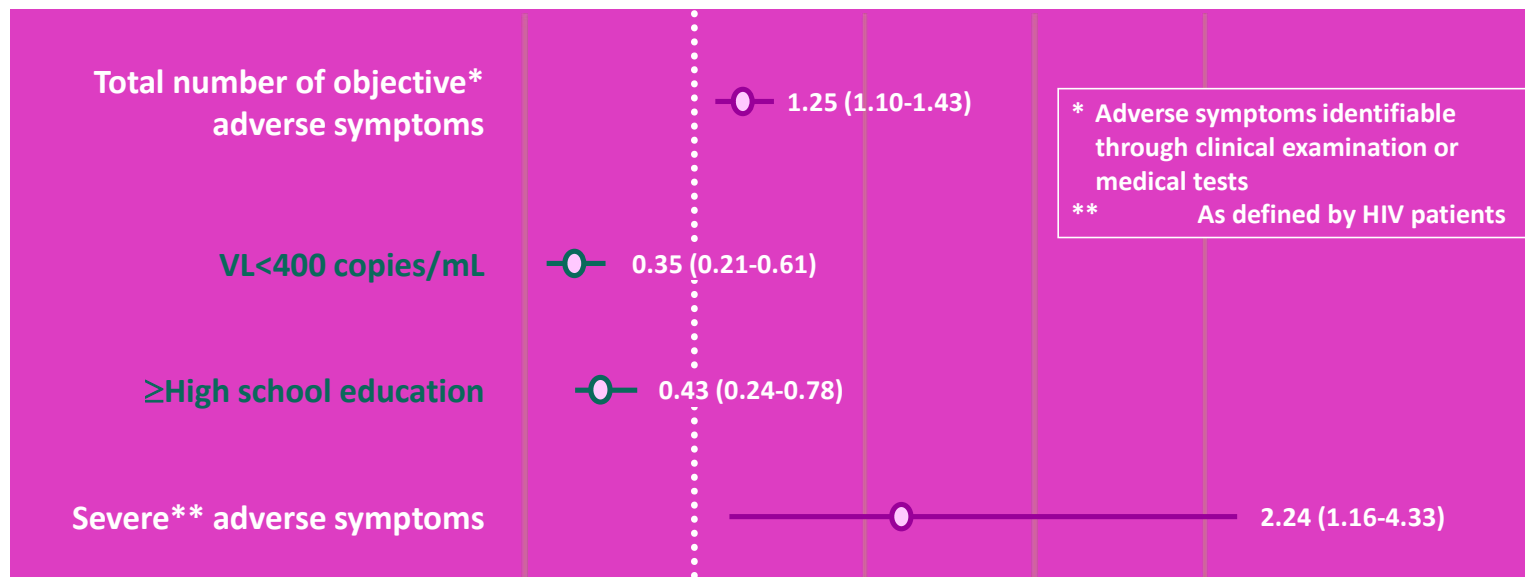
- Riesgo cardiovascular, DM
- Renal, Hueso, metabolismo



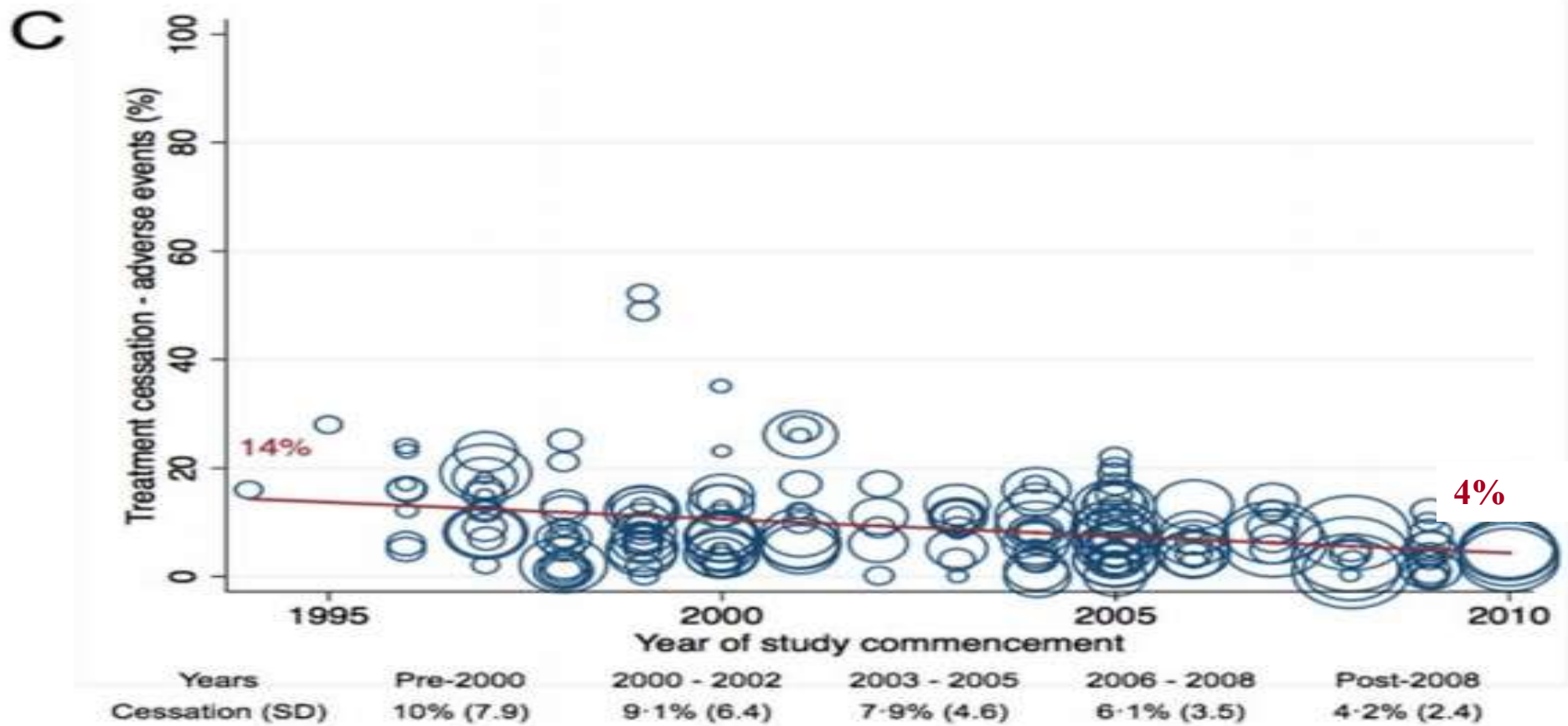
- En tratamientos bien tolerados
- Relaciones menos establecidas
- **Influencia de edad y otros factores (HTA, ..)**
- ¿Hay que valorar ventajas e inconvenientes del cambio?

Tolerancia cambia la adherencia

- No adherencia por “vivencia subjetiva” de la gravedad de los efectos adversos es frecuente(11%)



Ensayos clínicos con TARGA: Discontinuación por EA



Tasas de discontinuación por EA en ensayos clínicos de TAR recientes

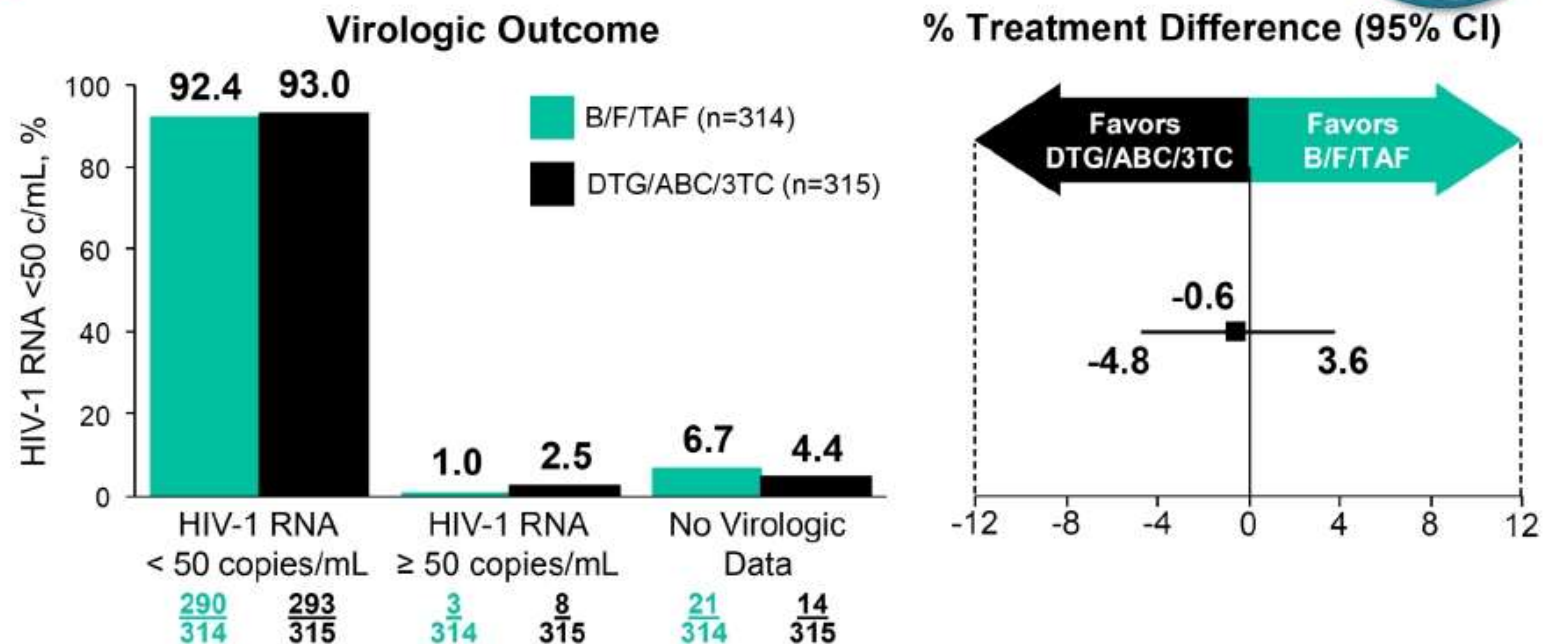
Estudio	Nº de pacientes	Regimen	% discontinuación por EA a la semana 48	Eficacia
ACTG 5257	603	2 NRTI + RAL	1%	93% w96
SPRING-2	411	2 NRTI + DTG	2%	81% w96
SINGLE	414	ABC/3TC + DTG	2%	88% w48
GS-0104/0111	866	TAF/FTC/EVG/c	<1%	84% w144
GS-1490	286	TAF/FTC/BIC	<1%	92.4% w48
AMBER	362	TAF/FTC/DRV/c	<2%	91.4% w48

Lennox Ann Intern Med 2014; Raffi Lancet Infect Dis 2013; Walmsley JAIDS 2015; Wohl JAIDS 2016; Sax PE, et al. IAS 2017. Abstract TUPDB0201LB; Eron J et al. EACS 2017, abstract PS8/2



Virologic Outcome at Week 48

HIV-1 RNA < 50 copies/mL



- Non-inferiority confirmed by pre-specified analyses for HIV-1 RNA < 50 copies/mL:

- Per protocol: B/F/TAF 99.3% vs DTG/ABC/3TC 98.6% (p=0.43)
- Missing=Failure: B/F/TAF 92.4% vs DTG/ABC/3TC 93.3% (p=0.65)
- Missing=Excluded: B/F/TAF 99.3% vs DTG/ABC/3TC 97.7% (p=0.10)

• 0 resistance
 • D/C AEs: 0 vs 1.3%
 • 2 STR

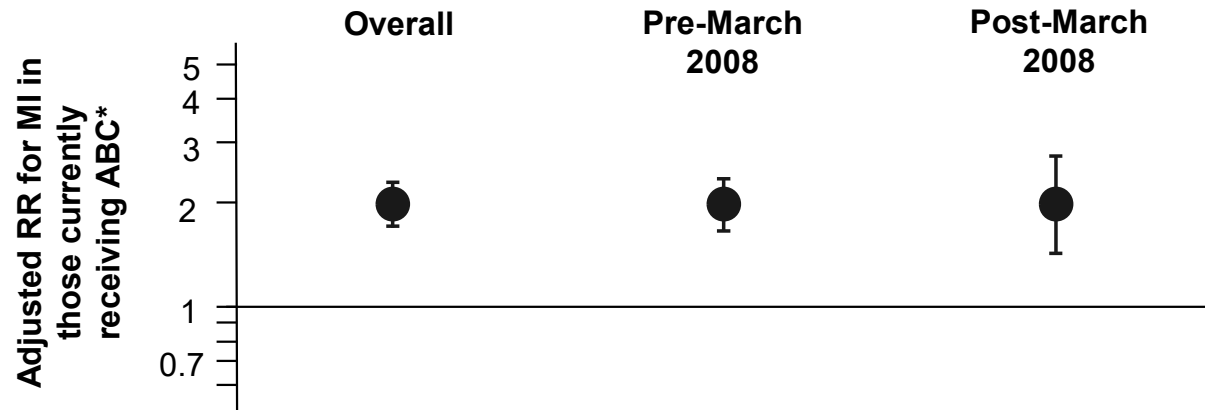
- Mean CD4 increase from baseline at Week 48:

- B/F/TAF +233 cells/μL vs DTG/ABC/3TC +229 cells/μL (p=0.81)

Guía clínica GeSIDA Enero 2023

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios
<p><i>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes, que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia no inferior o superior a otras pautas también consideradas actualmente como preferentes y presentan ventajas adicionales por número de comprimidos, barrera de resistencia, tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas</i></p>		
INI	BIC/FTC/TAF	
	DTG/ABC/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica
	DTG+FTC/TAF*	
	DTG/3TC	<ul style="list-style-type: none"> - No recomendado en pacientes concifra basal de CD4+ <200 células/μL. - No utilizar en pacientes con hepatitis B crónica - No recomendada tras fracaso de PrEP sin disponer del resultado de estudio de resistencias.

Continued association between ABC use and MI risk



Not currently on ABC	Overall	Pre-March 2008	Post-March 2008
Events/PYRS	600/295,642	425/169,417	175/126,225
Rate (95% CI)/100 PYRS	0.20 (0.19–0.22)	0.25 (0.23–0.28)	0.14 (0.12–0.16)
Currently on ABC			
Events/PYRS	341/71,917	247/40,833	94/31,084
Rate (95% CI)/100 PYRS	0.47 (0.42–0.52)	0.61 (0.53–0.68)	0.30 (0.24–0.36)

- Despite channelling of ABC away from those at higher CVD risk since 2008, an association between ABC use and MI risk continued to be observed

Models adjusted for age, sex, BMI, family history of CVD, mode of acquisition of HIV, ethnicity, smoking status, previous CVD event and clinical cohort; PYRS: patient years

Deberíamos considerar la historia de VIH (al menos en algunos pacientes) un equivalente CV?

Group 1

Clinical ASCVD

CHD, stroke, and peripheral arterial disease, all of presumed

Group 2

LDL-C ≥ 190 mg/dL
(~ 5 mmol/L)

Group 3

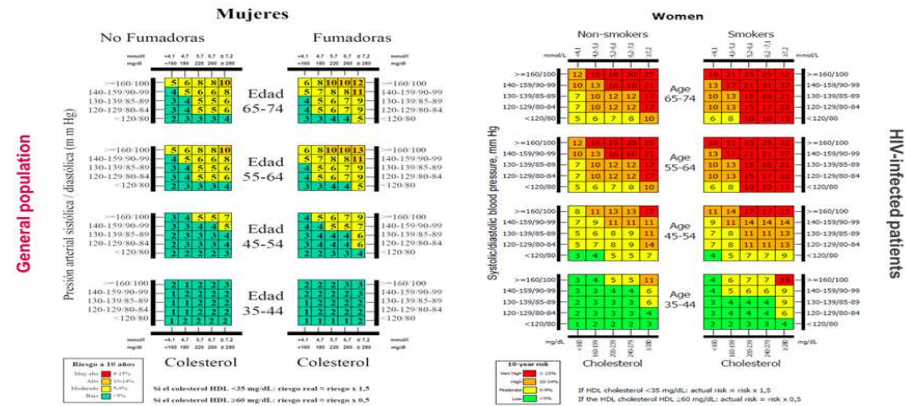
Diabetes mellitus

+ age of 40–75 years
+ LDL-C 70–189 mg/dL
(~ 1.8 –5 mmol/L)

Group 4

ASCVD risk $\geq 7.5\%$

No diabetes
+ age of 40–75 years
+ LDL-C 70–189 mg/dL
(~ 1.8 –5 mmol/L)



Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol 2013; Estrada V, et al 15th European AIDS Conference. October 21 - 24, 2015, Barcelona, Spain; PE15/21.; Althoff K et al. CROI 17 Abstract 619

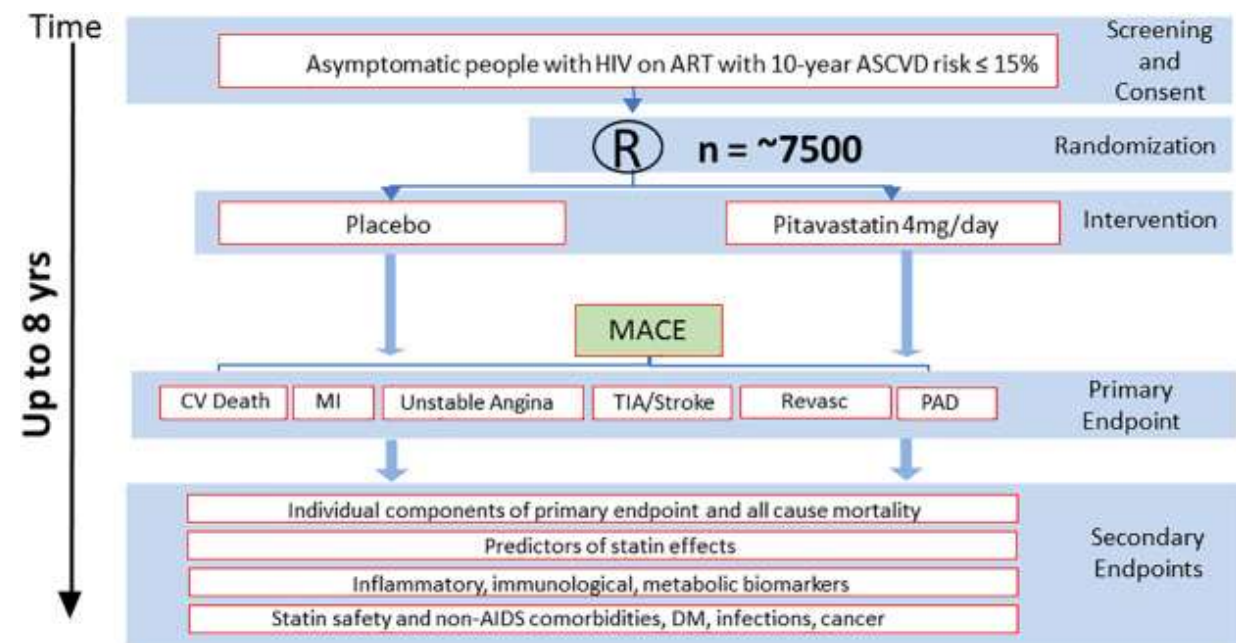


THANK YOU!!!
REPRIEVE Site Teams!!!

Daily statin reduces the risk of cardiovascular disease in people living with HIV, large NIH study finds

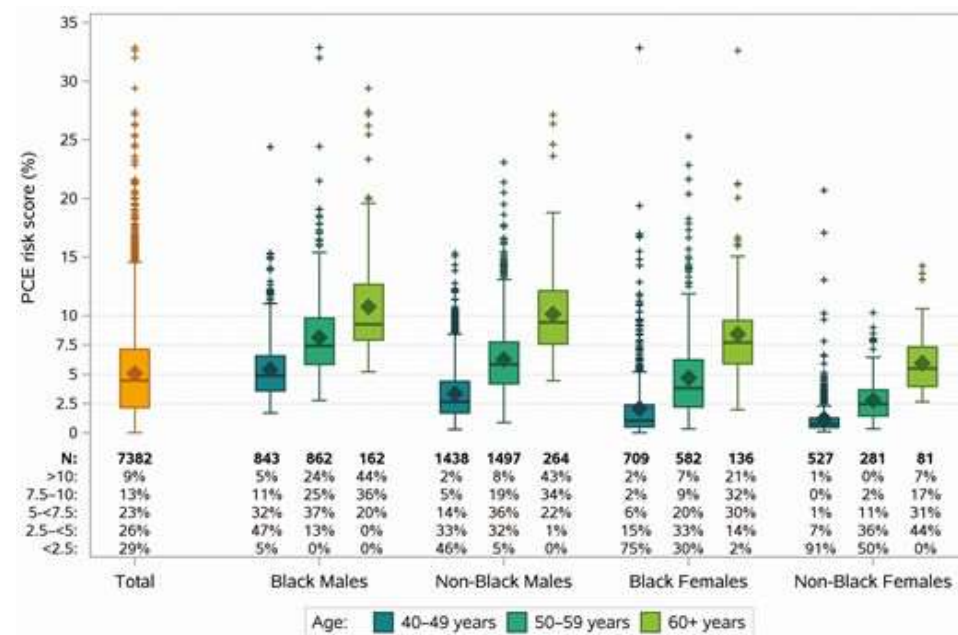
A planned interim analysis of data from the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV ([REPRIEVE](#)) study found that participants who took pitavastatin calcium, a daily statin, **lowered their risk of major adverse cardiovascular events by 35% compared with those receiving a placebo.**

REPRIEVE began in 2015 and enrolled 7,769 volunteers who were 40 to 75 years of age, of whom more than 30% were women. REPRIEVE volunteers were all taking antiretroviral therapy, with CD4+ cell counts greater than 100 cells/mm of blood at enrollment, and had low-to-moderate traditional cardiovascular disease risk that would not typically be considered for statin treatment.



Potential participants with a risk score $\leq 15\%$ were eligible based on decreasing LDL-C thresholds for increasing risk score $>7.5\%$

- LDL-C <190 mg/dL for risk score $<7.5\%$
- LDL-C <160 mg/dL for risk score 7.6%-10%,
- LDL-C <130 mg/dL for risk score 10.1%-15%.



Characteristic^a**Demographics**

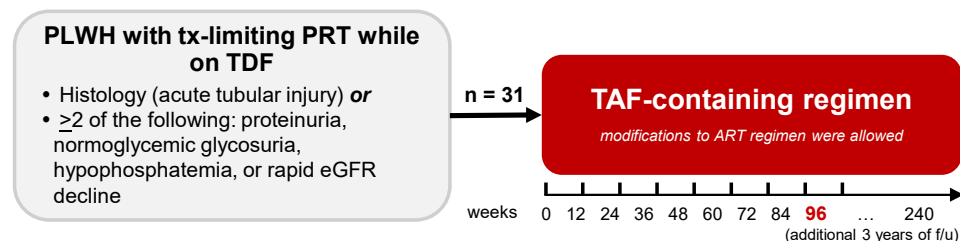
Sociodemographic index

	FCE Risk Score (%)					
	Total (N = 7382)	0-2.5 (N = 213, 29%)	2.5-4.5 (N = 1958, 26%)	5-7.5 (N = 1676, 23%)	7.5-10 (N = 954, 13%)	> 10 (N = 683, 9%)
High	2986 (54%)	840 (40%)	1075 (55%)	1010 (60%)	618 (65%)	443 (65%)
Middle	2663 (38%)	1067 (51%)	677 (35%)	477 (28%)	229 (25%)	163 (27%)
Low	733 (10%)	186 (9%)	204 (10%)	189 (11%)	97 (10%)	57 (8%)
Age, y	50 (46, 55)	45 (42, 48)	49 (46, 53)	53 (48, 59)	55 (51, 59)	57 (53, 61)
Min, Max	40, 74	40, 81	40, 88	40, 89	40, 72	40, 74
Racial sex						
Male	5066 (69%)	779 (37%)	1467 (75%)	1418 (85%)	836 (88%)	586 (86%)
Female	2316 (31%)	1334 (63%)	489 (25%)	258 (15%)	118 (12%)	97 (14%)
Race						
Black	3294 (46%)	766 (36%)	926 (47%)	921 (55%)	486 (51%)	408 (60%)
White	2834 (39%)	654 (31%)	762 (39%)	618 (37%)	367 (39%)	213 (31%)
Asian	923 (13%)	610 (29%)	306 (16%)	120 (7%)	43 (5%)	27 (4%)
Other	551 (7%)	185 (9%)	164 (8%)	108 (6%)	59 (6%)	35 (5%)
Cardiovascular risk factors						
Smoking status						
Current	1852 (25%)	147 (7%)	361 (18%)	568 (34%)	398 (42%)	378 (55%)
Former	1845 (25%)	458 (22%)	559 (29%)	480 (29%)	238 (25%)	130 (19%)
Never	3685 (50%)	1508 (71%)	1036 (53%)	648 (39%)	318 (33%)	175 (26%)
Family history of premature CVD						
Yes	1386 (19%)	357 (17%)	380 (19%)	308 (18%)	195 (21%)	142 (21%)
No	5763 (78%)	1710 (81%)	1514 (77%)	1326 (79%)	704 (74%)	506 (75%)
Unknown	230 (3%)	44 (2%)	61 (3%)	42 (3%)	51 (5%)	32 (5%)
Hypertension	2624 (36%)	401 (19%)	596 (30%)	671 (40%)	499 (52%)	467 (67%)
History of diabetes	63 (1%)	2 (<0.5%)	10 (1%)	10 (1%)	10 (1%)	3 (1%)
BMI, kg/m²	25.9 (22.9, 29.5)	25.8 (22.5, 29.6)	26.0 (23.0, 29.6)	25.9 (23.1, 29.1)	26.0 (23.2, 29.4)	26.2 (22.9, 29.9)
Waist circumference, cm	92 (84, 101)	90 (82, 98)	92 (85, 101)	93 (85, 101)	94 (86, 103)	96 (86, 103)
Metabolic syndrome	2046 (28%)	362 (17%)	556 (29%)	502 (30%)	331 (35%)	276 (41%)
History of depression treatment	2149 (29%)	518 (25%)	573 (29%)	513 (31%)	309 (32%)	236 (35%)
Entry lipids						
Triglycerides, mg/dL	112 (80, 166)	98 (72, 141)	116 (83, 171)	120 (83, 179)	123 (85, 177)	127 (88, 193)
Total cholesterol, mg/dL	183 (160, 208)	186 (152, 204)	182 (159, 208)	186 (161, 212)	188 (164, 213)	182 (159, 208)
LDL-C, mg/dL	106 (86, 128)	103 (85, 123)	106 (86, 128)	108 (88, 131)	112 (90, 132)	105 (86, 129)
HDL-C, mg/dL	47 (39, 59)	51 (42, 63)	47 (39, 57)	46 (39, 53)	45 (32, 57)	44 (36, 53)
Cardiovascular medications						
Ever been on a statin	175 (6%)	11 (6%)	124 (6%)	106 (6%)	61 (6%)	61 (7%)
Current use of antihypertensive medication	1470 (20%)	179 (8%)	300 (15%)	346 (21%)	319 (33%)	326 (48%)
Current use of antiplatelet therapy	272 (4%)	27 (13%)	61 (3%)	66 (4%)	64 (7%)	42 (6%)

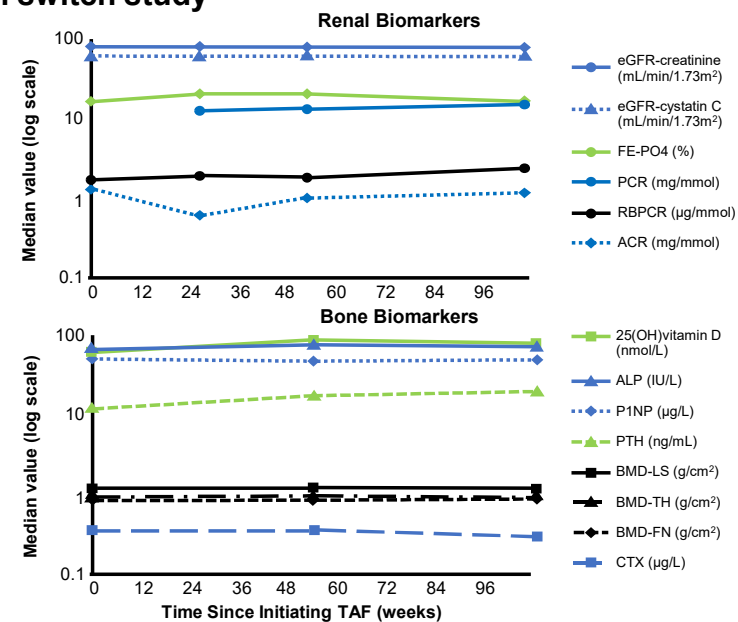
Safety of TAF in PLWH with a History of Proximal Renal Tubulopathy (PRT) on TDF

FANTA Study (UK)

A multicenter, open-label, single-arm switch study



	n = 31
Median age, years	55
Male, %	97
White, %	87
Median time of TDF exposure to PRT event, years (IQR) ²	5.0 (2.5-7.0)
Median time between TDF D/C to TAF start, years (IQR) ²	6.9 (5.3-9.2)



* Renal biomarkers: ACR, albumin/creatinine ratio; RBPCR, retinol-binding protein/creatinine ratio; FE-PO4, fractional excretion of phosphate.
* Bone biomarkers: ALP, alkaline phosphatase; BMD-FN/LS/TH, bone mineral density-femoral neck/lumbar spine/total hip; CTX, C-terminal telopeptide of type 1 collagen; P1NP, procollagen type 1 N propeptide; PTH, parathyroid hormone.

- All participants remained on TAF at Week 96
- None developed recurrent PRT or Fanconi syndrome

TAF and (very rare) suspected Renal Injury or Fanconi Syndrome



- Development of acute kidney injury or suspected Fanconi Syndrome in five patients who were switched to or initiated on TAF either empirically or because of TDF-associated tubulopathy
 - One case report of HIV-1 with suspected Fanconi syndrome¹ (54 yrs, ≥ 2 yrs on TDF, RTV, statins)
 - Two case reports of HIV/HCV co-infected patients developing acute kidney injury^{2,3} Serota 70 yrs, HCV with cirrhosis, CKD, taking cobicistat, initiating SOF/LDV. SCr rise to 5.2 and PCR to 6.3 gr/gr; Novick 58 yrs, DM, HCV with cirrhosis, ascites, proteinuria ≥ 8 gr/gr, cryoglobulinemia and bx with immune-complex along with injured mitochondria),
 - One case report of HIV-1 with proximal tubule mitochondrial toxicity⁴ Ibrahim 64 yrs, receiving TDF, worsening after change to TAF, bx with tubular injury
 - One case report of HIV-1 with suspected renal tubular acidosis⁵
 - Heron 46 yrs, NHL, cobicistat, chemotherapy, gentamycin and development of partial Fanconi;
- Renal function of all five patients recovered to baseline after TAF discontinuation
- All cases had either underlying risk factors for kidney dysfunction or missing data

1. Bahr N, et al. Ann Int Medicine 2019.

2. Serota D, et al. IDSA Aug 2019.

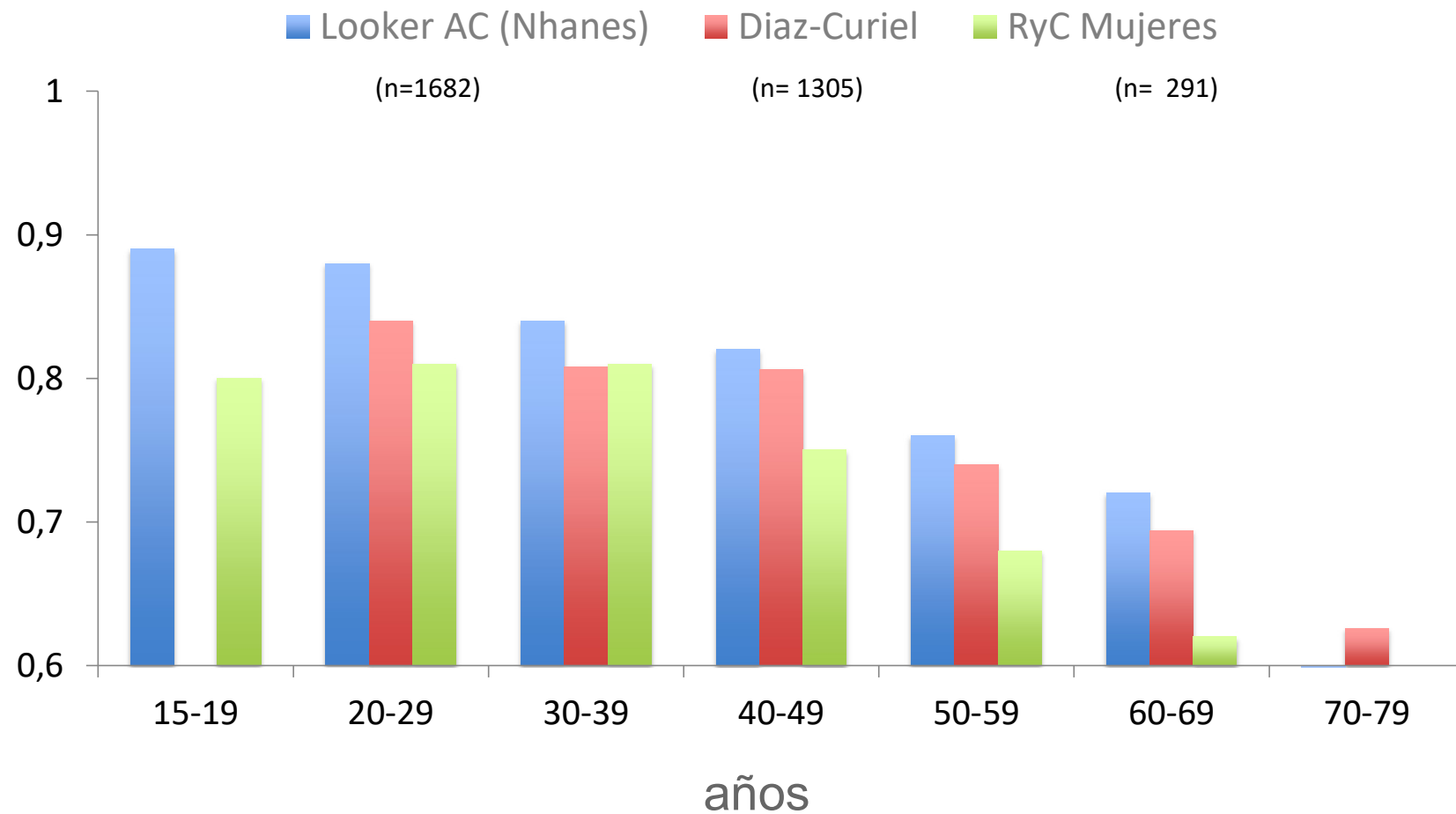
3. Novick TK, et al. Medicine 2017, 96:36(e8046).

4. Ibrahim B, Lamarache J, et al. NFK AJKD 2018. Poster 133

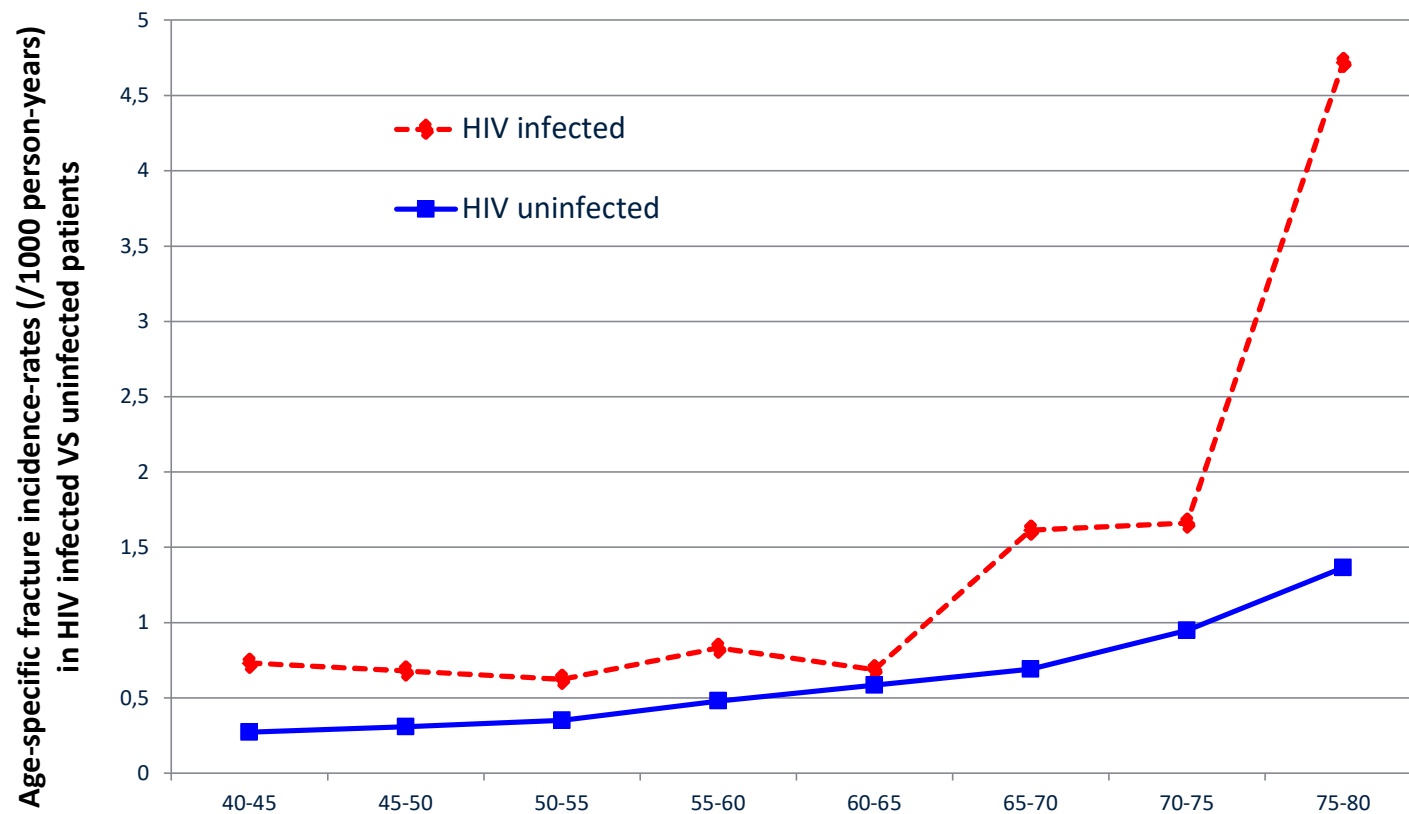
5. Abbassi AA, Am J Therapeutics 2019

6. Heron BMC Nephrology 2020

Comparación en nuestra población: DMO en cuello femoral por década (mujeres)



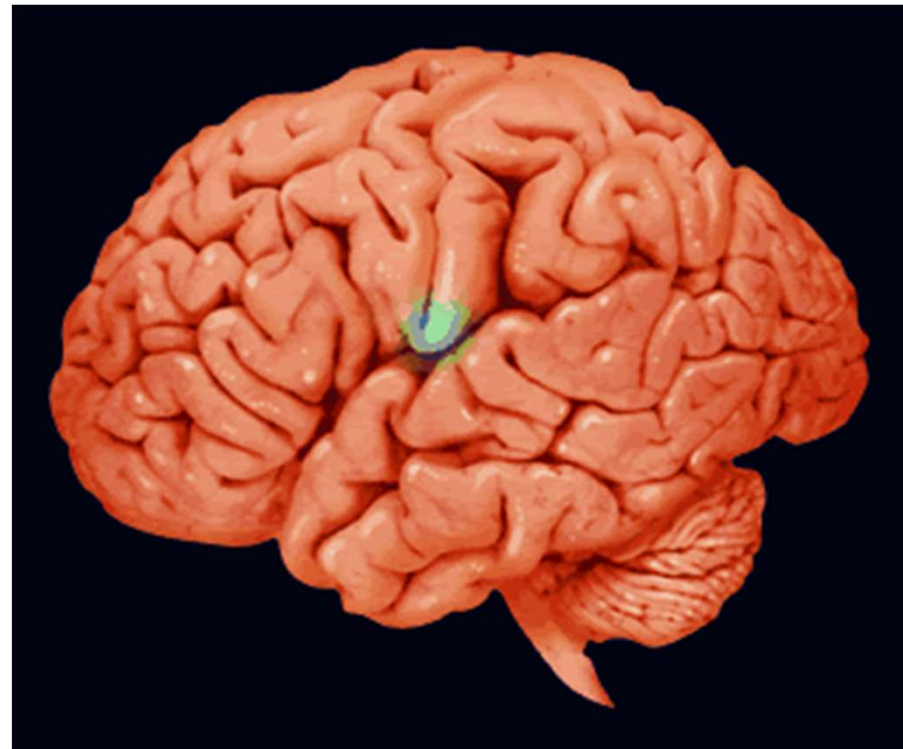
Fracturas en VIH+: Aumentan con la edad



Mejoría ósea en distintos estudios de simplificación con retirada de TDF (TAF o biterapia)

Estudio	n	Factores de riesgo	Δ medio % lumbar 48 sem	Δ medio % femoral 48 sem
EMERALD (TAF/F/DRV/c)	763	Edad 46 a, TDF 100%, 18% mujeres	1.49	1.43
GS 109 (TAF/F/EVG/c)	959	Edad 41 a, TDF 100%, 11% mujeres	1.33	1.15
GS 112 (TAF/F/EVG/c)	242	Edad m 58 a, 100% TDF, 27% mujeres, ERC	2.22	2.83
GS 1216 (TAF/F/RPV)	316	Edad 46, TDF 100%, 13% mujeres	1.61	1.04
GS 1160 (TAF/F/RPV)	49	Edad 49 a, TDF 100%, 15% mujeres	1.65	1.28
SWORD (DTG+RPV)	46	Edad 44 a, TDF 73%, 16% mujeres	1.46	1.34
OLE (3TC+LPV/r)	26	Edad 37 a, TDF 100%, 30% mujeres	1.36	1.33

TAR Y SNC



Las alteraciones neurológicas asociadas con el VIH siguen siendo frecuentes, a pesar de la supresión virológica conseguida con el TAR¹



23,1 % en la población general³



46 % en la población general⁵



4-26 % en la población general⁷

Los pacientes con VIH presentan una mayor prevalencia de síntomas y alteraciones psiquiátricas que la población general⁸



2,7 % en la población general¹⁰



7 % en la población general¹¹

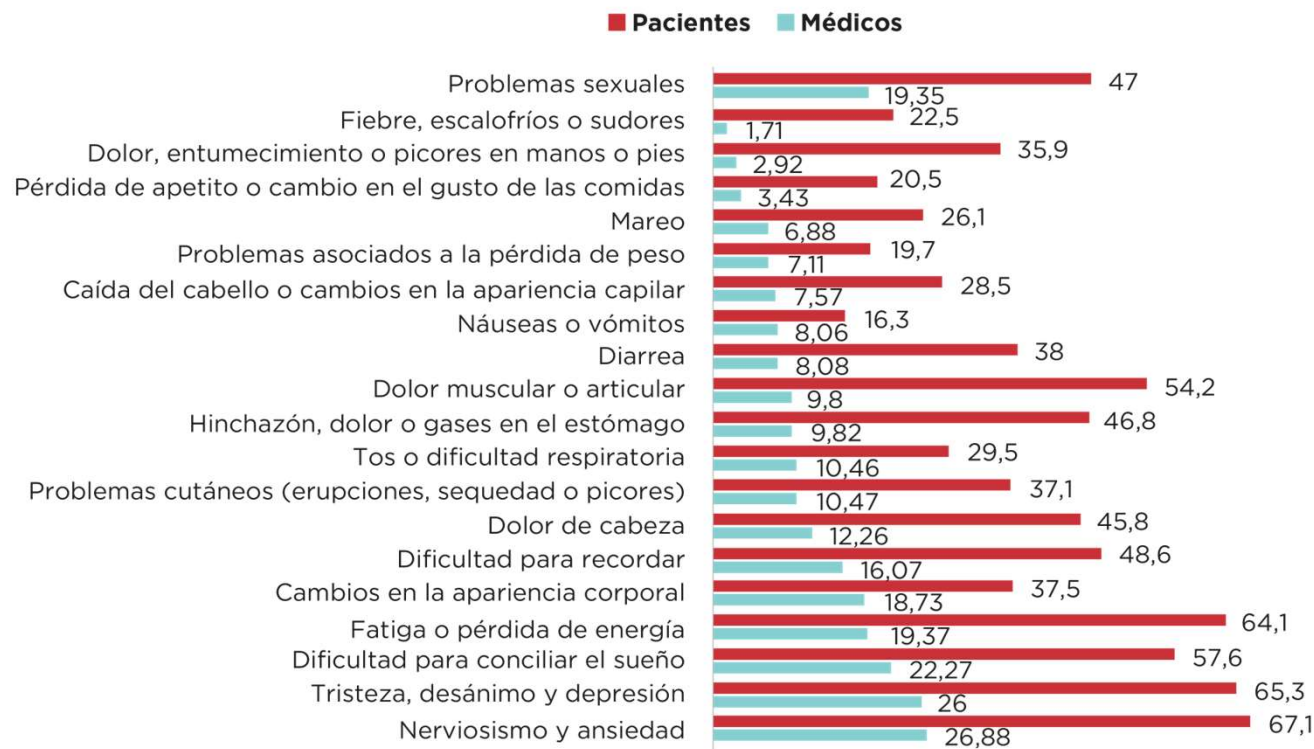
La infección por VIH en sí misma puede aumentar el riesgo de desarrollar o de agravar alteraciones psiquiátricas⁸

TAR: tratamiento antirretroviral.

1. Carroll AM, et al. F1000Res. 2017;6:312. 2. Jong E, et al. AIDS. 2010;24(10):1387-405. 3. Lerdal A, et al. Scand J Public Health. 2005;33(2):123-30. 4. Kirkland KE, et al. Headache. 2012;52(3):455-66. 5. Dowson A. Int J Clin Pract. 2015;69 (Suppl. 182):3-7. 6. Oshinake O, et al. Neurol Res Int. 2014;2014:298703. 7. Maurice M, et al. Sleep Med Res 2011;2:1-9. 8. Hoffmann C, et al. AIDS Rev. 2019;21(1):4-10. 9. Beer L, et al. AIDS. 2019;33(11):1781-7. 10. The National Institute of Mental Health: www.nimh.nih.gov. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/generalized-anxiety-disorder.html>. Último acceso marzo 2020. 11. EACS Guidelines 2018 (versión 9.1-October 2018). Disponible en: https://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf. Último acceso: marzo 2020.

Los médicos subestimaron el porcentaje de pacientes con síntomas en comparación con lo informado por los pacientes¹

Presencia de síntomas (%): Comparación de resultados de PVIH y médicos¹



- La **dificultad para conciliar el sueño** fue reportado en un **22% por médicos** vs. el **58%** reportado por los **pacientes¹**

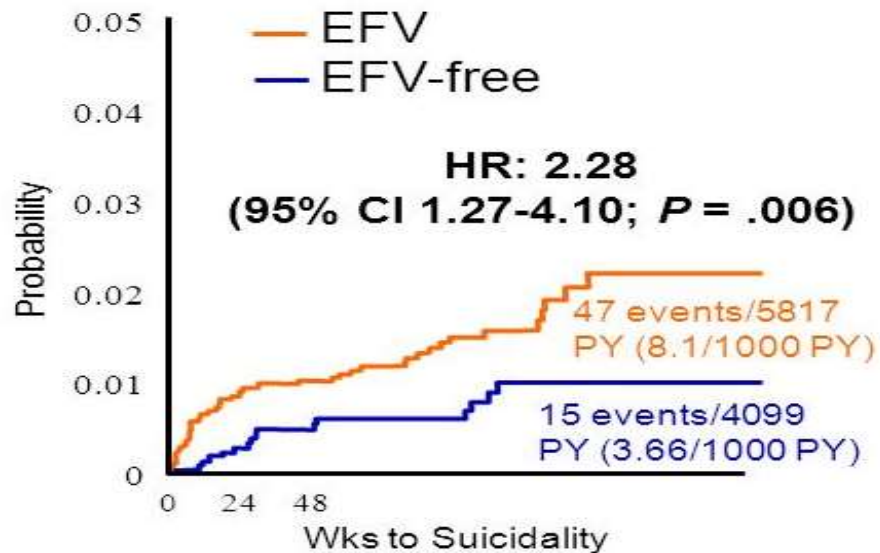
Figura 3 de Amador C, et al.¹

PVIH: personas que viven con VIH.

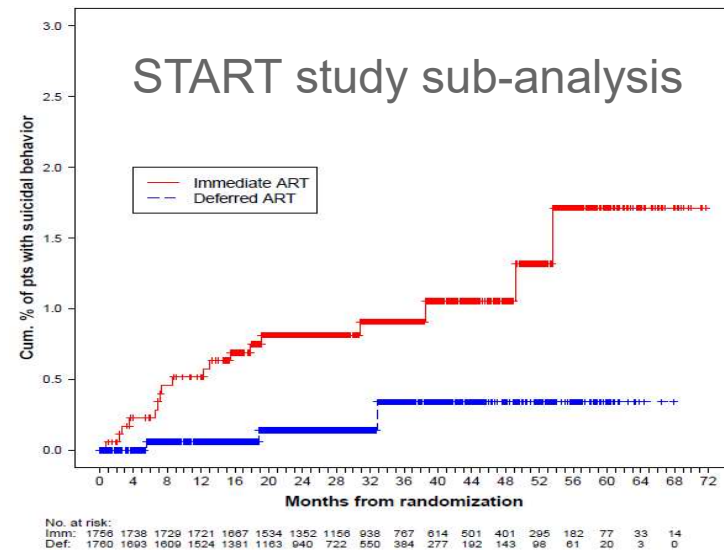
Bibliografía: 1. Amador C, et al. HIV patients' and physicians' perception of the antiretroviral treatment characteristics, patient satisfaction, and well-being (RET study). Póster presentado en la 18th European AIDS Conference. 27-30 de octubre de 2021. Online & Londres, UK.

Asociación de EFV con ideas suicidas

Cuatro ACTG en pacientes naive de 2001 to 2010, aleatorizados a efavirenz (n = 3241) or no (n = 2091)

















Efavirenz se pre-específico para 3516 participantes (75%), menos a menudo en pacientes con alteración psiquiátrica de base (40%) que sin ella (77%)



Mollan K et al. Ann Intern Med 2014
Arenas-Pinto A et al. IAS 2016

Datos de Dolutegravir y SNC en cohortes (por frecuencia de discontinuación)

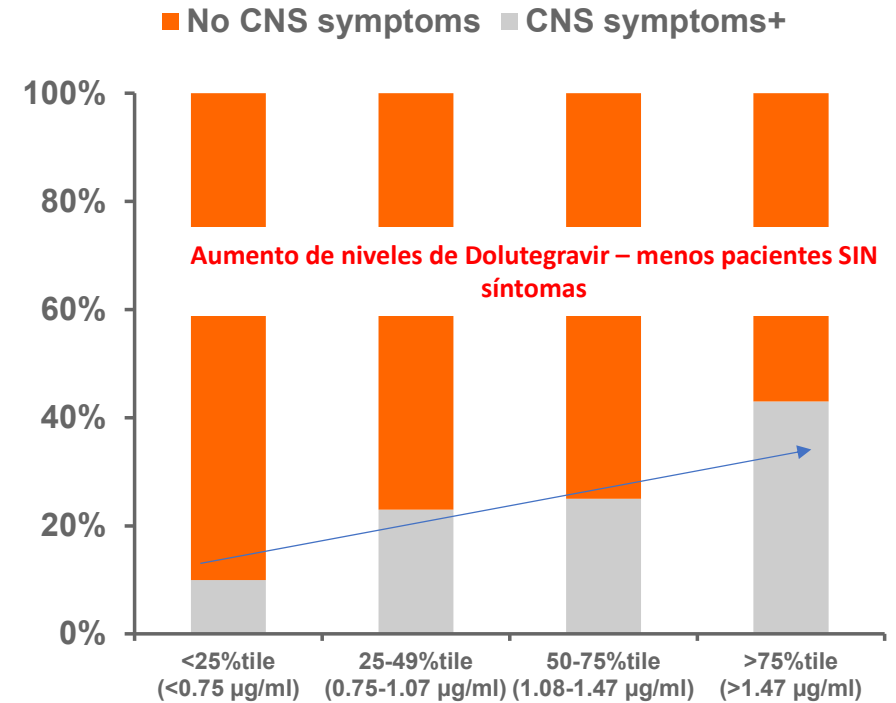
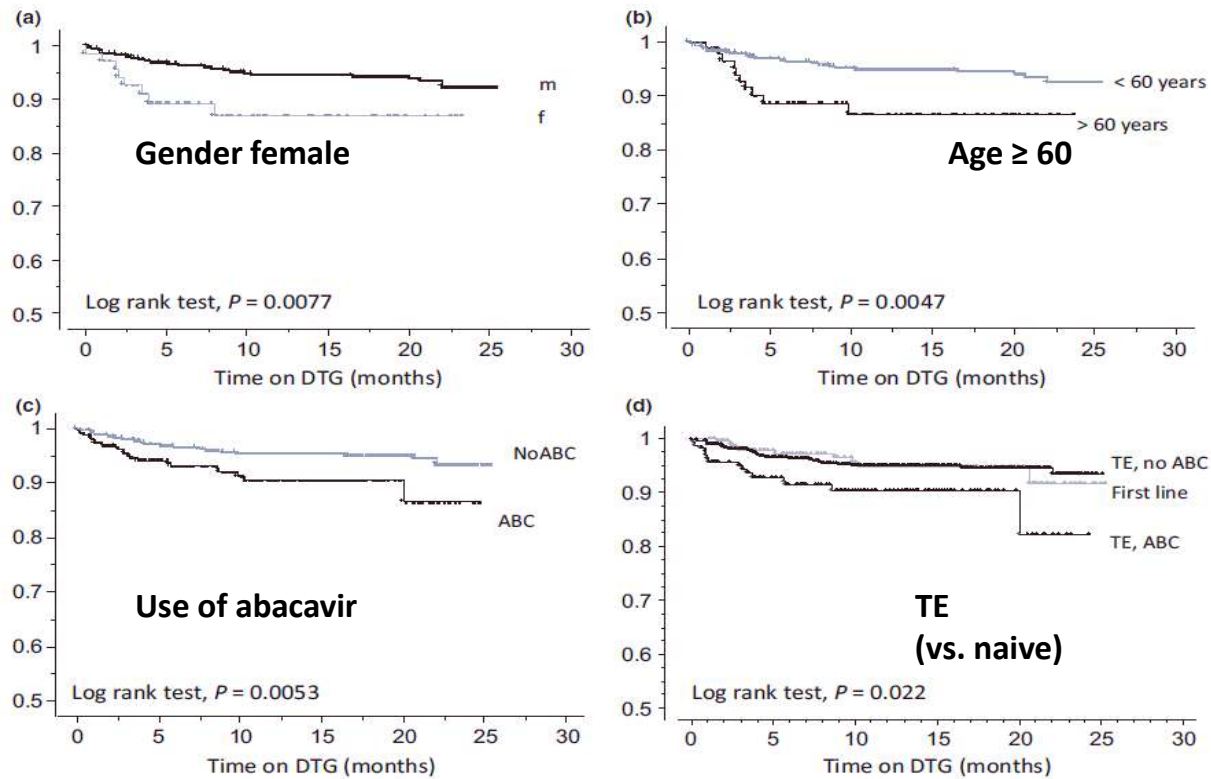
Clinic	No. of patients	d/c due to AEs n (%)	Main reasons for d/c
 OLVG1	387	62 (16%)	Sleeping, gastro-intestinal, neurological
 Brighton2	128	16 (13%)	Sleep
 Foch3	105	11 (10.4%)	Vertigo, headache, insomnia, malaise
 Cardiff4	63	6 (10%)	Sleep
 Manchester5	178	15 (8.4%)	CNS, malaise and joint pain
 Cologne11	985	67 (6.8%)	Neuropsychiatric (5.0%), gastro-intestinal (0.7%), skin (0.3%), renal (0.2%), hepatic (0.1%)
 St Thomas 6	181	9 (5%)	Insomnia, malaise/myalgia
 DOL-ART10	411	18 (4.4%)	Depression (1.2%), GI symptoms (1%)
 Ramón y Cajal9	827	36 (4.3%)	Headache, dyslipidemia, insomnia, dizziness, mood disorders
 Cruser Kobler AIDS centre8	73	3 (4.1%)	CNS (2), gastro-intestinal (1) 19% patients had AEs, and 11% CNS AEs
 Liverpool12	178	8 (4%)	n/a, 33% have AEs of whom 20% CNS, 10% gastrointestinal, 7% neurological, 3% musculoskeletal, 3% lethargy
 Llibre14	873	25 (3%)	Neuropsychiatric toxicity definition included anxiety, depression, insomnia, dizziness, nightmares, paresthesia, somnolence, tremor and vertigo (adjusted HR of 3.18 DTG vs RAL & 4.93 DTG vs EVG/COBI)
 Imperial7	138	3 (2%)	Sleep dizziness
 Osaka13	101	n/a	20.8% reported CNS AEs: headache (7.9%), insomnia (5.9%)

d/c, discontinuation; AE, adverse events; CNS, central nervous system

1. Brinkman K, et al. CROI 2016, Boston, MA. #948; 2. Kirby, et al. BHIVA 2016, Manchester UK. P26; 3. Zucman D, et al. AFRAVIH 2016, Brussels, Belgium. P1405; 4. Cunningham, et al. BHIVA 2016, Manchester, UK. P36; 5. Jewsbury S, et al. BHIVA, Manchester, UK. 2016. P20; 6. Simons R, et al. Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, P9; 7. Negedu, et al. BHIVA, Manchester UK. April 2016. p 28; 8. Tau L, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK. 2016. P108; 9. Vivancos-Gallego M, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK, 2016. P116; 10. Postel N, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK, 2016. P133; 11. Sabranski M, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK, 2016. O214; 12. Fernandez C, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK, 2016. P212; 13. Yagura H, et al. HIV Drug Therapy, Glasgow, UK, 2016. P312; 14. Llibre JM et al. CROI 2017. Seattle, WA.

Factores asociados a discontinuación de DTG

Hamburg cohort



En vida real, la tasa de interrupciones por AAs del SNC fue mayor con DTG vs. tratamientos sin DTG¹

- **Cohorte SCOLTA** observacional prospectiva. Se estimaron mediante el modelo de Cox los factores asociados con los AAs del SNC que condujeron a la interrupción del tratamiento. Las tasas de aparición de AAs del SNC y su resolución se compararon entre DTG y TAR no basado en DTG¹
- Otros factores que se asociaron con una mayor incidencia de AAs del SNC fueron:¹
 - Mayor edad
 - Naïve a TAR
 - Trastorno psiquiátrico basal

Factores asociados a AAs del SNC que dan lugar a la interrupción del tratamiento¹

Variable	HR bruto	IC 95%	p	HR ajustado*	IC 95%	p
Sexo F (ref M)	1,30	0,77-2,22	0,33			
Edad (ref < 50 años)	2,02	1,22-3,34	0,006	1,60	0,93-2,65	0,09
Peso (por 5 kg)	1,01	0,92-1,10	0,89			
Etnia (ref caucásico)	1,34	0,58-3,11	0,49			
VHC Ac+	1,12	0,66-1,92	0,67			
Naïve (ref pretratado)	2,09	1,21-3,61	0,008	2,51	1,34-4,69	0,004
Escenario CDC (ref A)						
B	0,88	0,49-1,58	0,66			
C	0,74	0,40-1,37	0,33			
CD4 (ref. <250)						
250-499	1,26	0,62-2,58	0,52	1,32	0,63-2,78	
500-749	1,34	0,61-2,94	0,46	1,20	0,52-2,77	0,06
≥750	2,39	1,18-4,84	0,015	2,11	0,95-4,69	
Trastorno psiquiátrico previo*	2,56	1,26-5,20	0,009	2,27	1,10-4,68	0,027
Cohorte (ref DTG)						
No-DTG	0,25	0,15-0,42	<0,0001	0,32	0,19-0,56	<0,0001

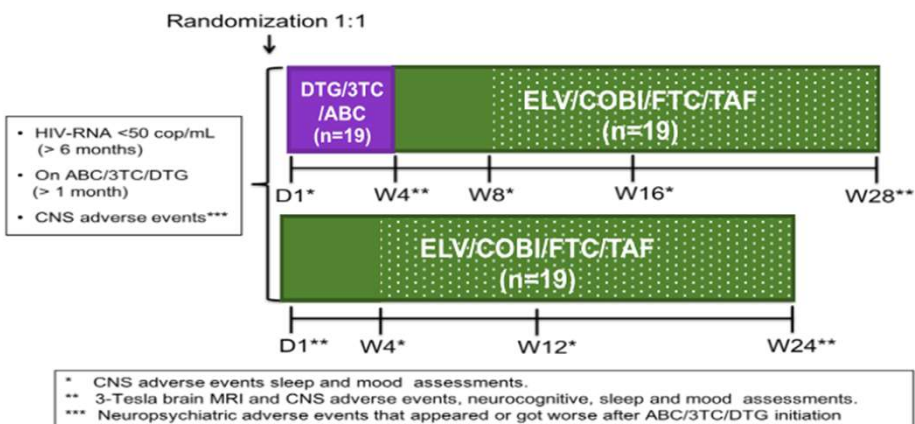
Tabla 2 de Taramasso L, et al.¹

*Trastorno depresivo mayor, ansiedad, psicosis, trastorno bipolar.

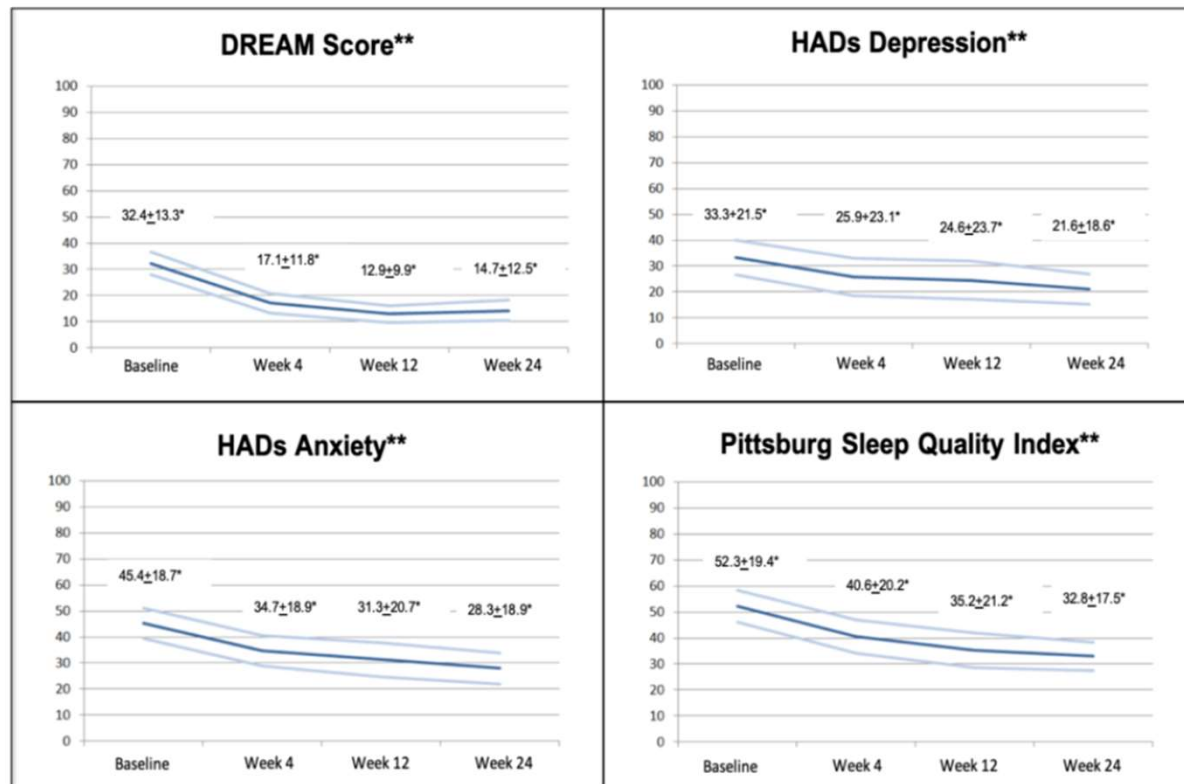
AA: acontecimiento adverso; SNC: sistema nervioso central; DTG: dolutegravir; TAR: tratamiento antirretroviral; IC: intervalo de confianza; HR: hazard ratio; F: femenino; M: masculino; VHC: virus de la hepatitis C; Ac: anticuerpo; CDC: centro de control y prevención de enfermedades.

Bibliografía: 1. Taramasso L, et al. Reversibility of central nervous system adverse events in course of art. Póster 00399 presentado en el CROI 2022. 12-24 de febrero de 2022. Evento virtual.

Reversibilidad de la neurotoxicidad en pacientes tratados con DTG/3TC/ABC que cambian a EVG/c/FTC/TAF (DREAM Clinical Trial)



Mejoría de los síntomas neuropsiquiátricos y de la calidad del sueño (PSQI) al discontinuar DTG y sustituirlo con EVG/c

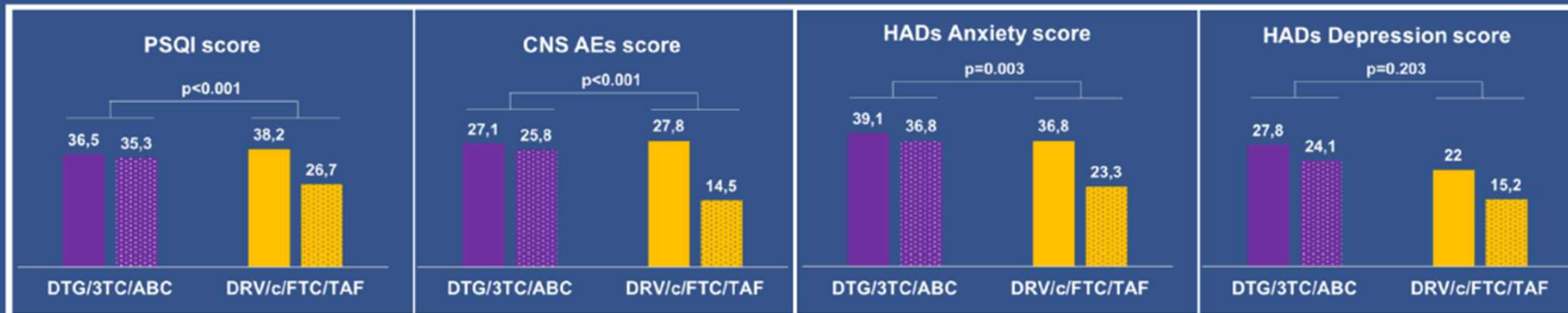


* Significant changes at this timepoint from baseline (all p values <0.0015)

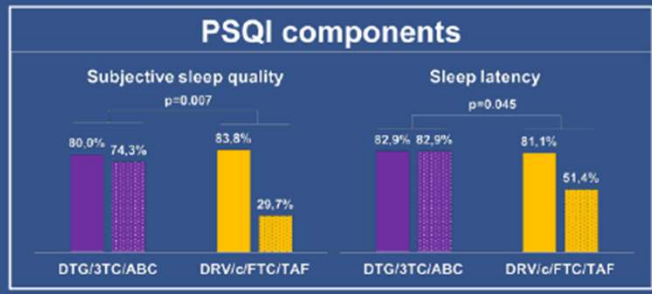
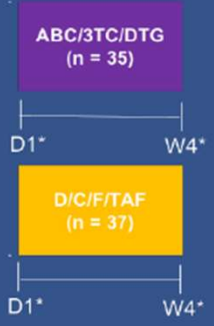
** Significant changes in the longitudinal model (all p values <0.001)

CNS Results: Comparison between study arms (week 4)

Objectives: Changes at week 4 in the PSQI (primary objective), HADs and CNS AEs (secondary objectives) scores between participants continuing on DTG/3TC/ABC and those who switched to DRV/c/F/TAF



Legend: Baseline (Solid Yellow), Week 4 (Dotted Yellow)



- We observed a significant reduction in the PSQI, CNS AEs and HADs scores after switching to DRV/c/FTC/TAF compared to continue on DTG/3TC/ABC.
- Among PSQI components, we observed a reduction in the % of participants reporting moderate-severe disturbances in subjective sleep quality and sleep latency after switching to DRV/c/FTC/TAF compared to continue on DTG/3TC/ABC.

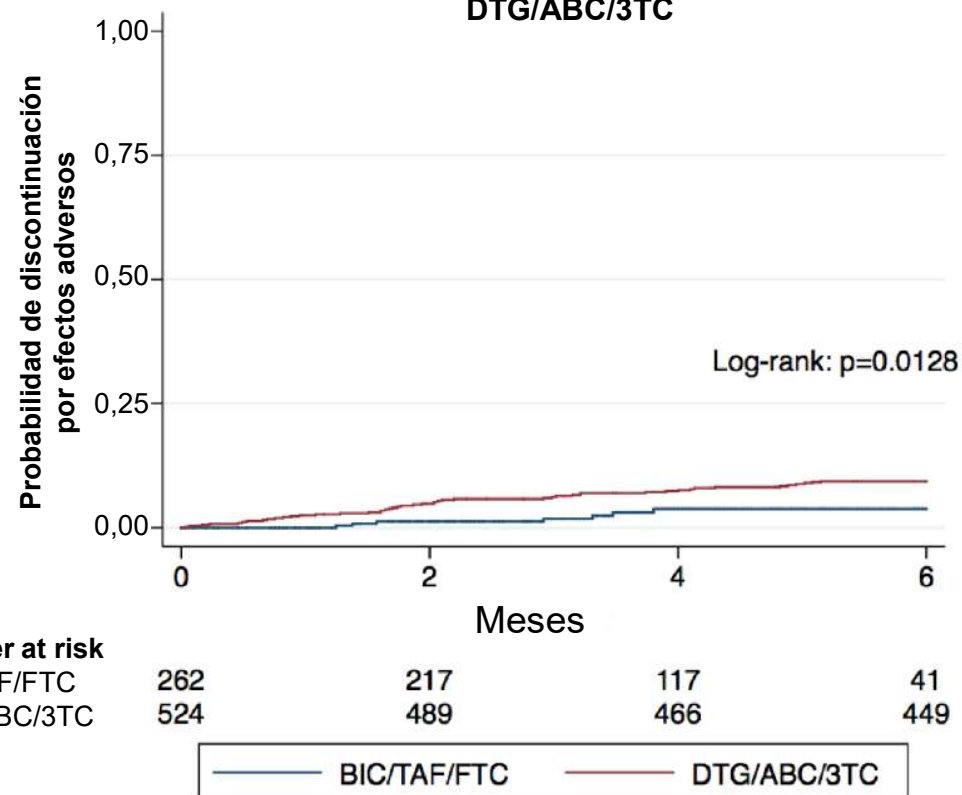
Discontinuación precoz en la vida real en pacientes suprimidos que cambian a BIC/TAF/FTC vs. DTG/ABC/3TC

Cohorte multicéntrica retrospectiva (BIC/TAF/FTC, **262 pacientes** vs. DTG/ABC/3TC, **524 pacientes**)

- No diferencias significativas entre ambos regímenes, en las frecuencias de **fallo virológico** y de **discontinuación precoz por cualquier causa**.
- **Discontinuación precoz por efectos adversos** significativamente más frecuente con DTG que con BIC (20,01 y 8,62/100 paciente-año, respectivamente).
- Discontinuación más frecuente en edad >60 años y que cambian a partir de un régimen sin ABC.

	HR	IC 95%	p
Grupo de tratamiento			
BIC/TAF/FTC	--		
DTG/ABC/3TC	3,28	1,34-7,99	0,009
Edad basal			
<40 años	---		
40-60 años	1,89	0,81-4,35	0,136
>60 años	2,85	1,08-7,53	0,034
Régimen pre-cambio			
Sin ABC	---		
Con ABC	0,37	0,18-0,74	0,005

Probabilidad de discontinuación por efectos adversos a las 24 semanas, en los grupos de BIC/TAF/FTC y DTG/ABC/3TC



Cohorte del H Ramón y Cajal (n=1126 pacientes)

Efectos Adversos asociados a BIKTARVY®	%
GLOBAL	15.2%
Efectos SNC	9.8%
Cefalea	5.4%
Insomnio	3.1%
Otros (aturdimiento, alt sueño, mareo, alt ánimo)	2.5%
Efectos GI	2.5%
Otros	1.4%
-Ganancia de peso	0.5%
-Urticaria	0.3%
Suspensión por EAs asociados a BIKTARVY®*	5.2%
Suspensión por EAs asociados a BIKTARVY® en M vs V	8.9% vs 2.5% (P=0.0001*)
Efectos SNC	2.9%
Insomnio	1.6%
Cefalea	0.9%
Mareo	0.4%
Efectos GI	0.7%
Rash cutáneo	0.1%
Ganancia ponderal	0.7%

Análisis MV de Factores Basales asociados a toxicidad de BIKTARVY®

	OR	IC95%	P
Sexo femenino	2.179	1.425-3.332	0.0001*
CD4 basales (cél/s/ml; media±DS)	1.001	1.000-1.001	0.004*
Más de una familia en tratamiento previo	2.566	1.128-5.837	0.025*
DTG en pauta previa	0.484	0.299-0.783	0.003*

Variables en el modelo: Sexo, DTG en pauta previa, más de una familia ó biterapia en tratamiento previo, comorbilidades, t de infección por VIH, CD4 basales

Area bajo la curva ROC=0.64

Prueba de Hosmer y Lemeshow p= 0.95

Análisis MV de Factores Basales asociados a suspensión por toxicidad de BIKTARVY®

	OR	IC95%	P
Sexo femenino	3.690	1.825-7.461	0.0001*
Más de una familia en tratamiento previo	4.176	1.249-13.966	0.020*
DTG en pauta previa	0.431	0.166-1.117	0.083
CD4 basales (cél/s/ml; media±DS)	1.000	0.999-1.001	0.803

Area bajo la curva ROC=0.688

Cambio de EFV/FTC/TDF a BIC/FTC/TAF en pacientes con supresión virológica

Open-Label
Single-Arm

Virologically Suppressed Adults

- On a stable regimen of EFV/TDF/FTC for ≥ 6 months
- HIV-1 RNA ≤ 50 c/mL for ≥ 6 months
- eGFR_{CG} ≥ 30 mL/min
- Normal liver & hematologic parameters
- No prohibited concomitant medications

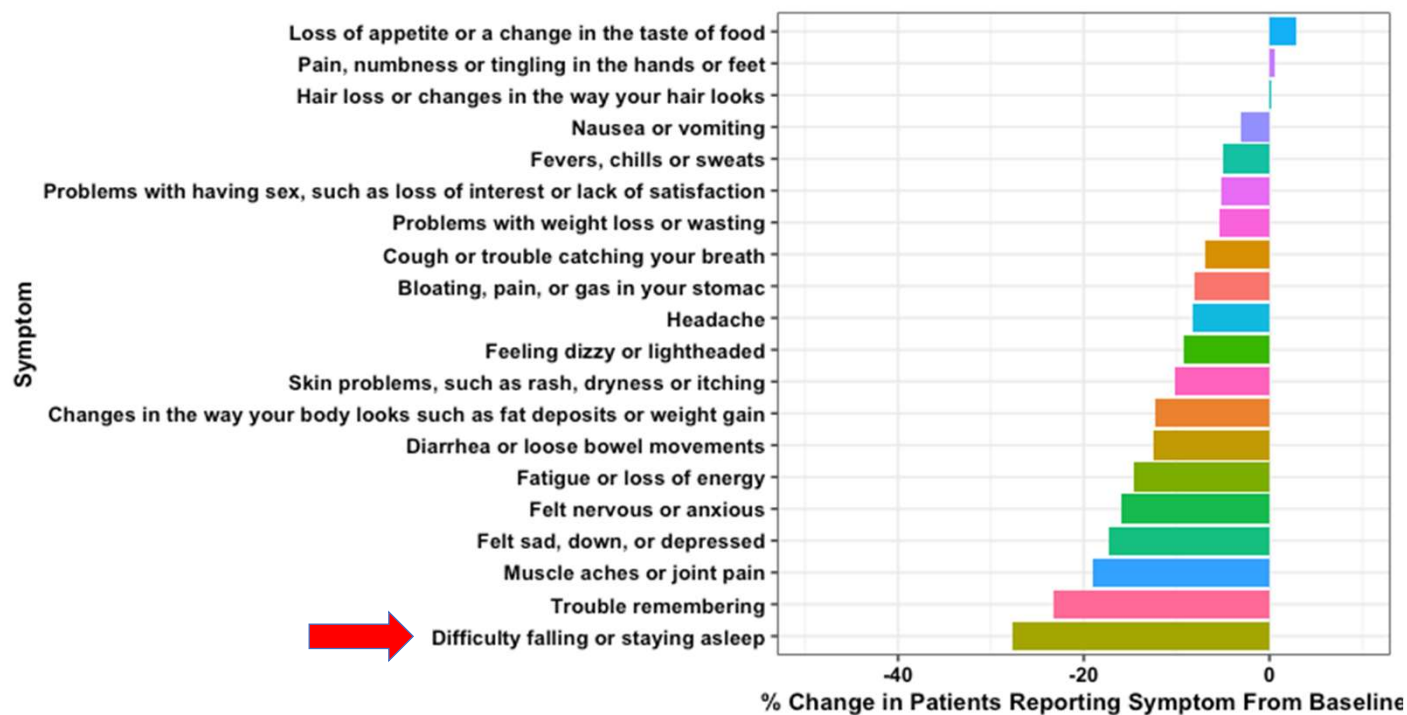
n=100

B/F/TAF QD

Week 0

48

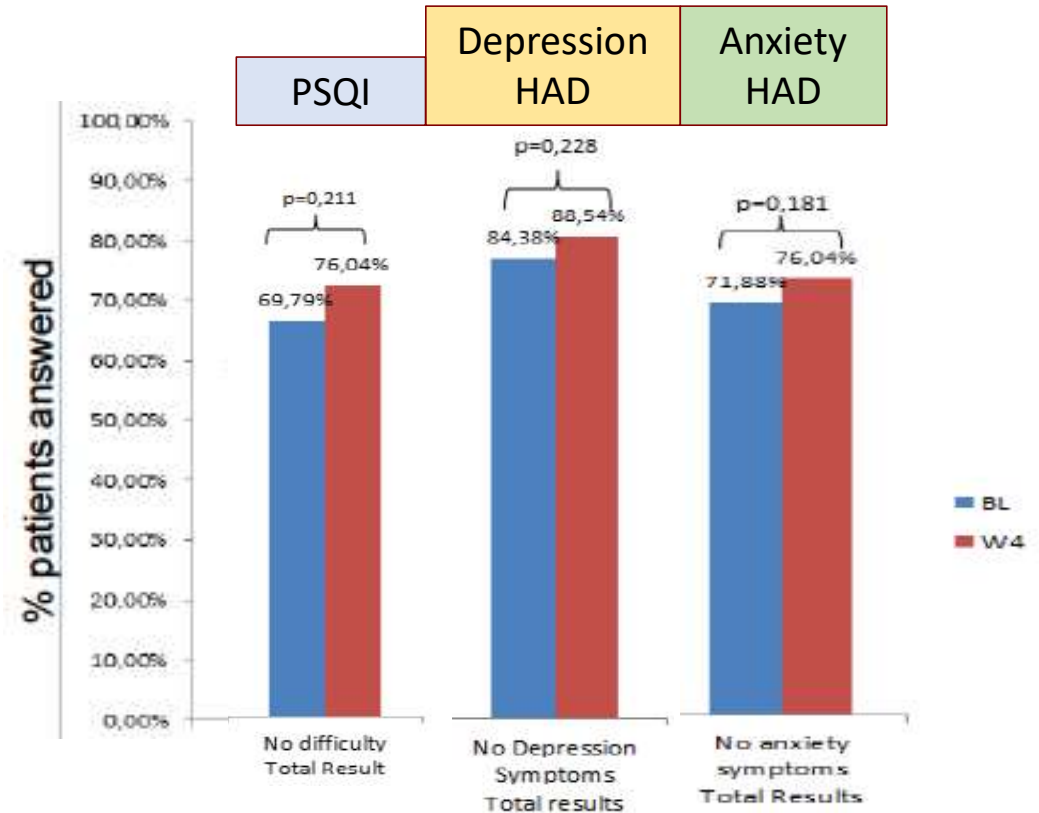
Primary
Endpoint



At baseline, mean PSQI score was 6.84 (3.71), decreasing to 4.95 (3.03), by week 48 (p = 0.012)

Cambio de EVG/c/FTC/TAF a BIC/FTC/TAF en pacientes con TAR estable

- 96 patients (Hospital Universitari de Bellvitge)
- A validated sleep quality questionnaire [Pittsburgh Sleep Quality Index (**PSQI**)] as well as the Hospital Anxiety and Depression Scale (**HADS**), after 4 weeks from treatment switch.



Except in a few patients, treatment switch from EVG/c/FTC/TAF to BIC/FTC/TAF:

- Was **not** associated with poorer sleep outcomes
- Anxiety and depression remained **unchanged**

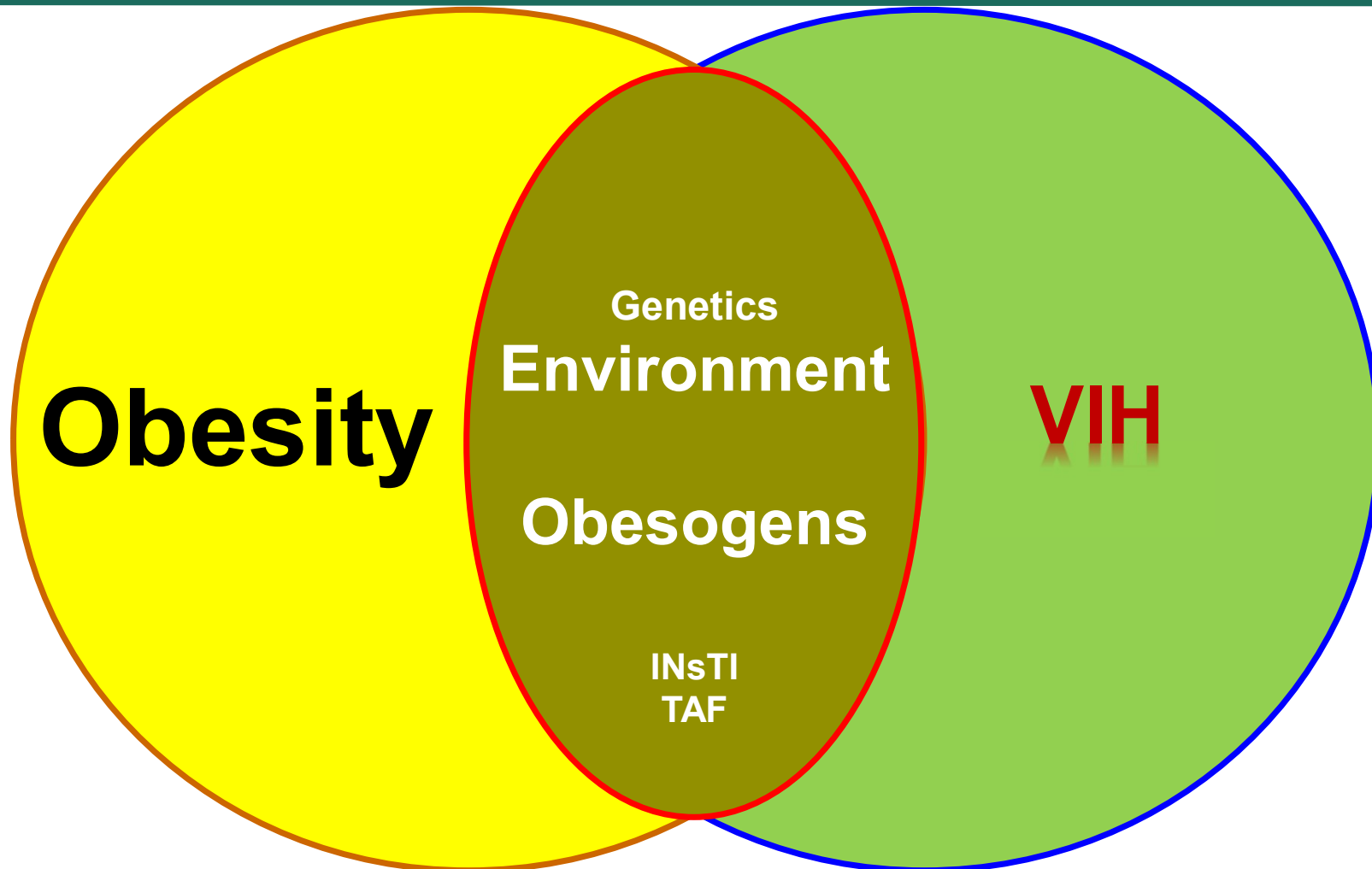
Patient Reported Outcomes: HIV Symptom Index
 Bothersome Symptoms on B/F/TAF vs. DTG/ABC/3TC*

	Favors B/F/TAF	No differences between arms	Favors DTG/ABC/3TC**
	Study 1489 Treatment-naïve	Study 1844 Virologically suppressed	
Nausea/vomiting	Favors B/F/TAF	Favors B/F/TAF	
Loss of appetite	Favors B/F/TAF	Favors B/F/TAF	
Difficulty sleeping	Favors B/F/TAF	Favors B/F/TAF	
Fatigue/loss of energy	Favors B/F/TAF		
Dizzy/lightheadedness	Favors B/F/TAF	Favors B/F/TAF	
Sad/down/depressed		Favors B/F/TAF	
Nervous/anxious		Favors B/F/TAF	
*Statistically significant (p<0.05) favoring B/F/TAF group over DTG/ABC/3TC group (at ≥ 2 time points in adjusted logistic regression model, or at 1 time point in adjusted logistic regression model and in longitudinal model) **No symptom favored DTG/ABC/3TC.			

**In these double blinded, ART-naïve & virologically suppressed adults studies,
 B/F/TAF was associated with a statistically significant lower prevalence
 of bothersome symptoms than DTG/ABC/3TC**

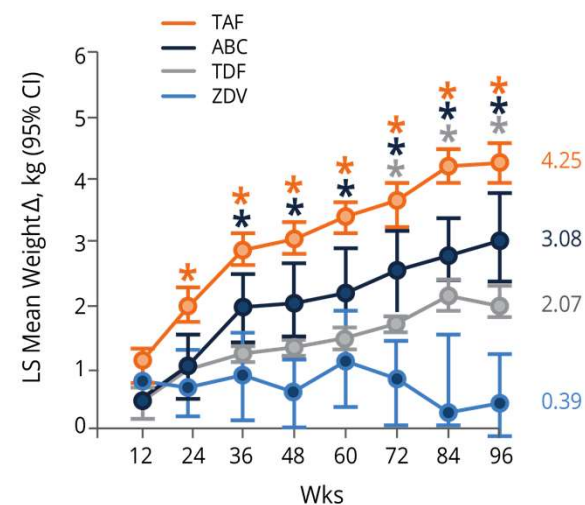
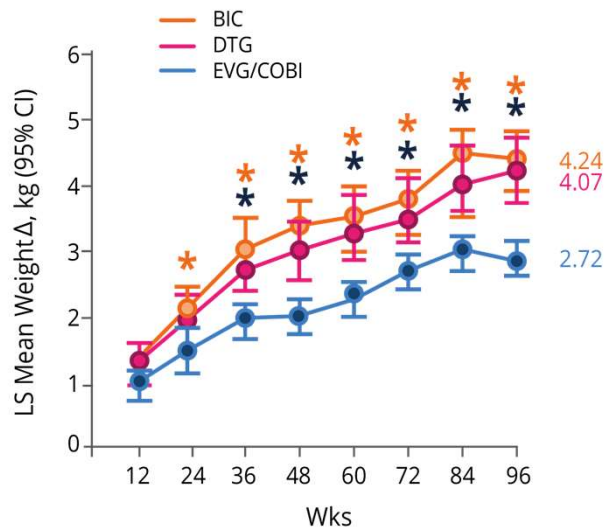
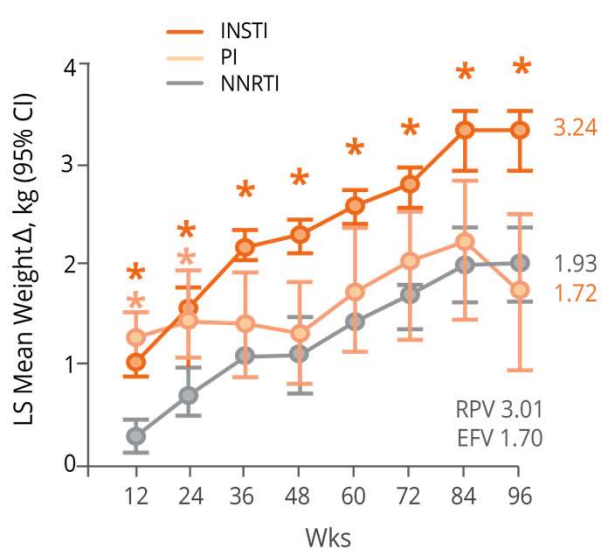
Obesity and HIV infection

Where do the circles intersect?



Aumento de peso en naïve (96 semanas): análisis de 8 eecc de gilead GS-934 + GS-102 + GS-103 + GS-110 + GS-104 + GS-111 + GS-1489 + GS-1490¹

Weight Change in Participants Initiating ARV therapy, Stratified by 3rd agent, INSTI, and NRTI¹



↑ Peso a 96 semanas (media)

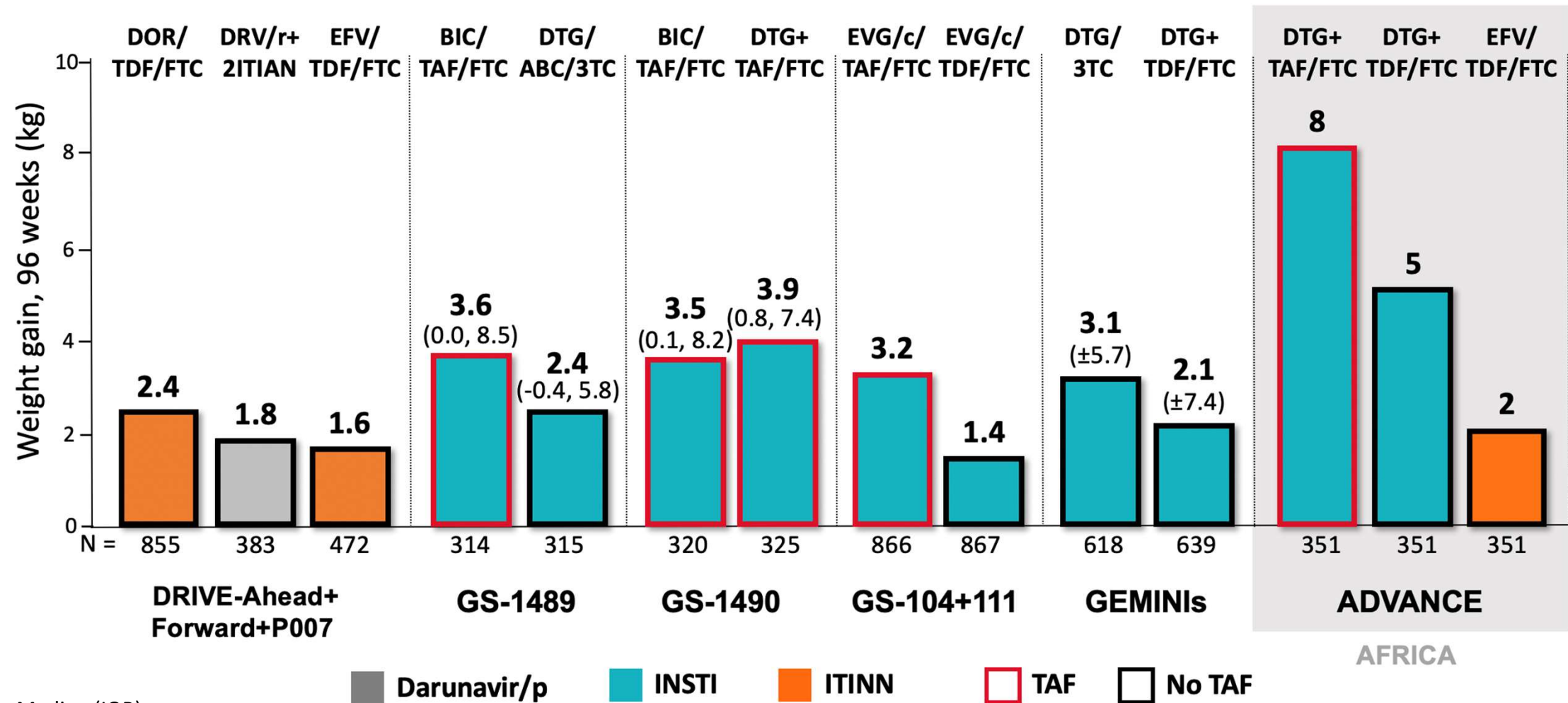
GEMINI²	DTG + 3TC 3,1 kg	DTG + TDF/FTC 2,1 kg
---------------------------	----------------------------	--------------------------------

Factores para mayor ↑ peso¹

Biología	VIH basal (retorno a la salud)	ARV
<ul style="list-style-type: none"> • Mujer • R. Negra • No ADVP 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ CD4 (<200 ↑ ~ 3 kg vs >200) • ↑ CV (>100K ↑ ~ 1 kg vs < 100k) • Bajo peso o normo peso • VIH sintomático 	<ul style="list-style-type: none"> • INSTI: DTG/BIC vs EVG • ITINN: RPV vs EFV • ITIAN: TAF

1. Sax PE, Erlandson KM, Lake JE, et al. Weight Gain Following Initiation of Antiretroviral Therapy: Risk Factors in Randomized Comparative Clinical Trials. Clin Infect Dis 2019 (ahead of print) <https://doi.org/10.1093/cid/ciz999> 2. Cahn et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naïve Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. J Acquir Immune Defic Syndr. 2019 Dec 10.

The weight of evidence (naïve, 96 w)



Median (IQR)
or Mean (±SD)

Own production

Hay factores adicionales asociados a la ganancia de peso en PVVIH¹

Factores de riesgo para la ganancia significativa ($\geq 10\%$) de peso en pacientes que inician TAR¹

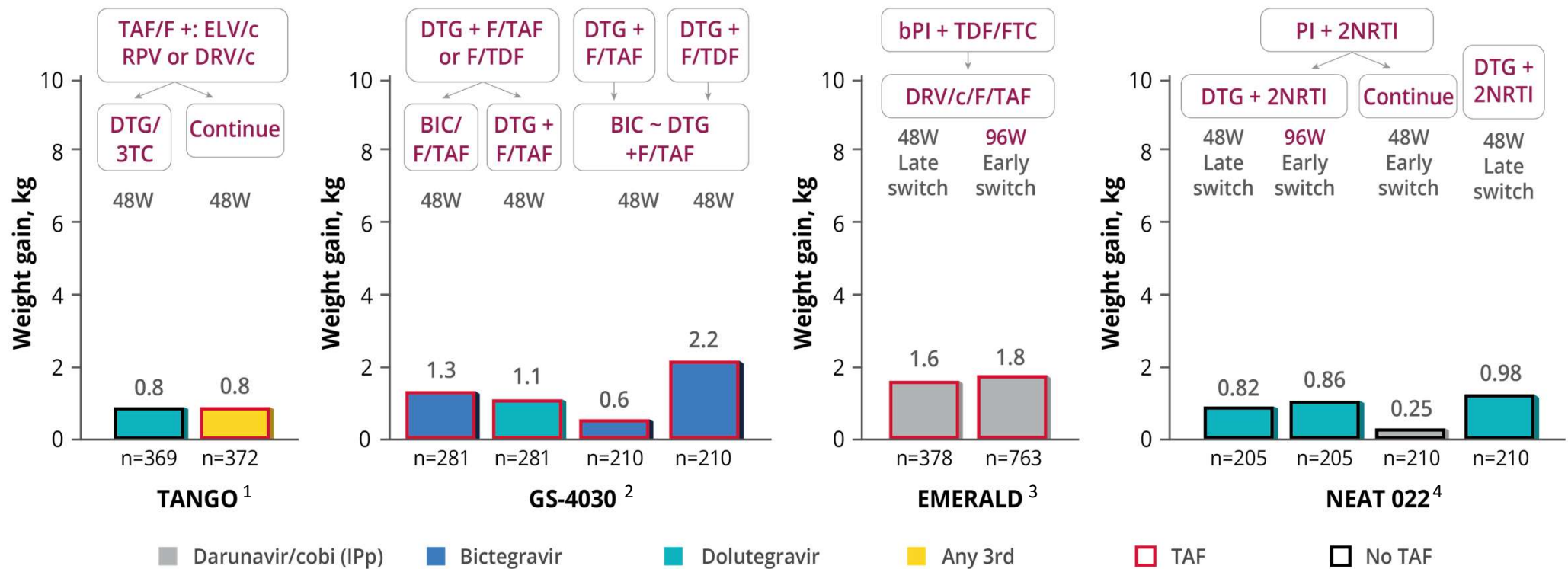
Variable	OR	(IC 95%)	Valor de P
Recuento de células CD4 (<200 vs. ≥ 200 células/ μ L)	4,36	(3,6-5,27)	<,001
ARN del VIH (>100K vs. $\leq 100K$ c/mL)	1,98	(1,65-2,37)	<,001
IMC			
Normal vs. sobrepeso	1,54	(1,27-1,87)	<,001
Normal vs. obesidad	1,66	(1,29-2,15)	<,001
Sexo (mujer vs. hombre)	1,54	(1,21-1,96)	<,001
Raza (negro vs. no-negro)	1,32	(1,10-1,59)	,003
Tercer agente del TAR			
BIC/DTG vs. EFV	1,82	(1,24-2,66)	,002
EVG/c vs. EFV	1,36	(1,04-1,78)	,026
RPV vs. EFV	1,51	(1,03-2,20)	,035
ATV/r vs. EFV	0,92	(,59-1,45)	,73
ITIAN			
TAF vs. ZDV	1,75	(1,04-2,95)	,034
TDF vs. ZDV	1,19	(,76-1,87)	,44
ABC vs. ZDV	0,93	(,47-1,8)	,82
TAF vs. ABC	1,9	(1,25-2,88)	,003
TDF vs. ABC	1,29	(,79-2,1)	,31
TAF vs. TDF	1,47	(1,14-1,90)	,003

- Estos hallazgos sugieren que los participantes saludables naïve que toman TAF o un INI probablemente experimenten un **aumento de peso al igual que la población general**, lo que contrasta con el efecto supresor de peso del TDF¹
- Análisis integrado de 8 estudios en fase 3 de personas con VIH naïve que inician TAR entre 2003-2015 (N=5.680), con un seguimiento de como mínimo 96 semanas¹

Tabla 5 de Sax P, et al.¹

La selección del modelo paso a paso se utilizó para identificar qué factores de riesgo basales estaban asociados con un aumento de peso significativo ($\geq 10\%$) en las personas que inician el TAR. Como resultado, se realizó un recuento de las células CD4, el ARN del VIH, el IMC, el sexo y la raza. Los OR y sus IC del 95% y los valores de P eran del modelo de regresión logística, incluidas las categorías de referencia del recuento de células CD4, ARN del VIH, IMC, sexo y raza, como factores de riesgo, con el tercer agente y los ITIAN como factores fijos. **PVIH**: personas que viven con VIH; **TAR**: tratamiento antirretroviral; **OR**: odds ratio; **IC**: intervalo de confianza; **IMC**: índice de masa corporal; **BIC**: bictegravir; **DTG**: dolutegravir; **EFV**: efavirenz; **EVG**: elvitegravir; **c**: cobicistat; **RPV**: rilpivirina; **ATV**: atazanavir; **ITIAN**: inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleósido; **TAF**: tenofovir alafenamida fumarato; **ZDV**: zidovudina; **TDF**: tenofovir disoproxilo fumarato; **ABC**: abacavir; **INI**: inhibidor de integrasa.

Aumento de peso en simplificación de TAR (menor observada que en naïve)



1. Van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. 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). 10th IAS conference on HIV science (IAS 2019); 21-24th July 2019, Mexico City, Mexico. Slides WEAB0403LB. Disponible en: http://programme.ias2019.org/PAGMaterial/PPT/1889_4163/IAS%202019_TANGO%2048wk.pptx Acceso realizado noviembre 2020. 2. Acosta R, Willkomm M, Andreatta K, et al. Keeping the Pressure on Archived NRTI Resistance: Switching to Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide (B/F/TAF) Triple Therapy in Study 4030. IAS 2019 Mexico July 21-24 2019. Disponible en: http://www.natap.org/2019/IAS/IAS_18.htm Acceso realizado noviembre 2020. 3. (EMERALD) Eron JJ, orkin C, Cunningham D, et al. Week 96 efficacy and safety results of the phase 3, randomized EMERALD trial to evaluate switching from boosted-protease inhibitors plus emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate regimens to the once daily, single-tablet regimen of darunavir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (D/C/F/TAF) in treatment-experienced, virologically-suppressed adults living with HIV-1. *Lancet HIV*. 2018 Jul;5(7):e347-e356. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30091-2. Epub 2018 Jun 18. 4. Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al. Switching from a ritonavir-boosted protease inhibitor to a dolutegravir-based regimen for maintenance of HIV viral suppression in patients with high cardiovascular risk. *AIDS*. 2017 Nov 28; 31(18): 2503-2514.

Estudio BICSTAR: Cambios en el peso e IMC a los 12 meses¹

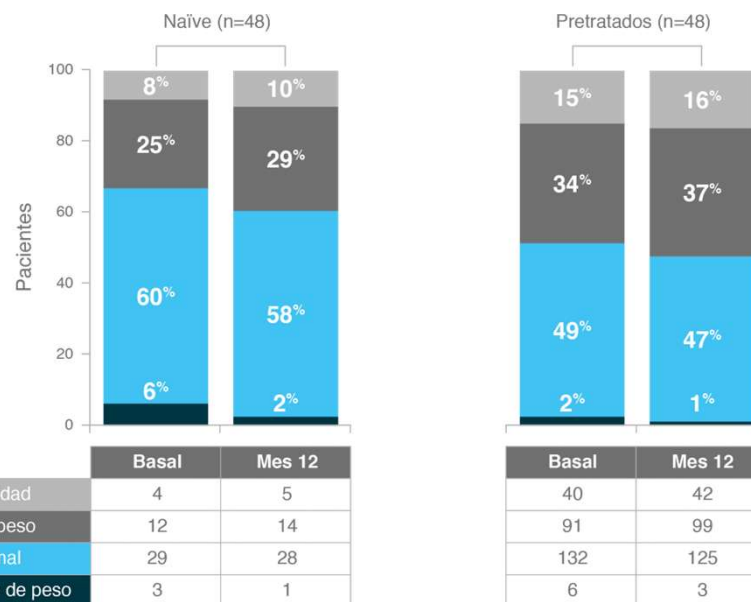
Cambios en el peso e IMC

Mediana (IQR)	Naïve	Tratamiento previo
Peso, Kg	+2.5 (0,5 a 6,3)	+0,9 (-1,0 a 3,0)
IMC, kg/m ²	+0,8 (0,1 a 1,9)	+0,3 (-0,3 a 1,0)

Análisis multivariante

No fue identificado ningún factor de riesgo asociado a un aumento relativo de peso >5% desde el inicio al M12 incluidas covariantes de género, edad, IMC inicial, comorbilidades y regímenes previos al inicio con B/F/TAF.

Categorías IMC al inicio y al mes 12[†]

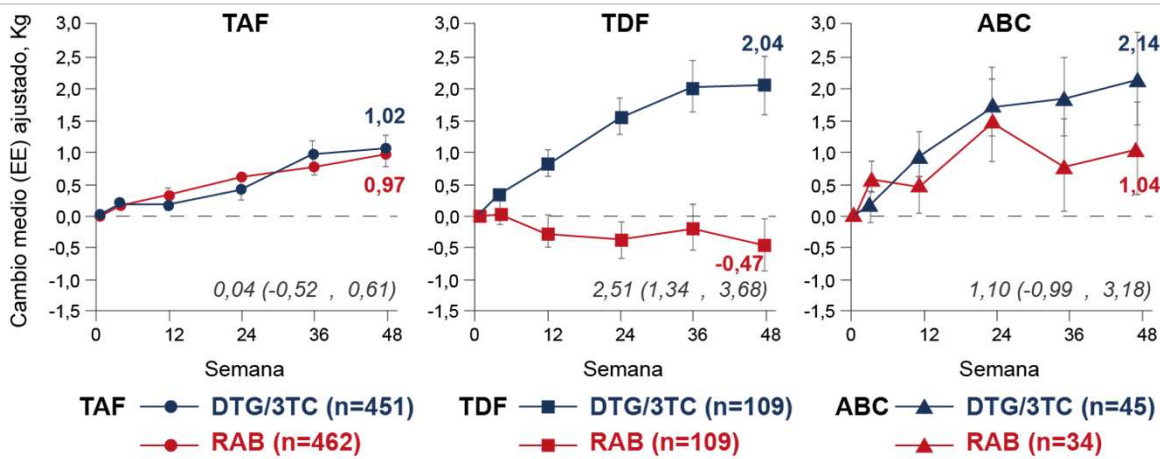


- IMC: Índice de masa corporal; IQR: rango intercuartil; ET: experimentados tratados; NT: naïve tratados
- *Se incluyó un subgrupo de participantes con datos de IMC inicial y a los M12; †IMC: categoría de acuerdo a la OMS: infrapeso <18,5 kg/m², normal 18,5-24,9 kg/m², sobrepeso 25-29,9 kg/m², obesidad >30 kg/m².
- **Bibliografía:** 1. Spinner C, et al. Starting or switching to bicitegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide (B/F/TAF) in clinical practice: Pooled 12-month results from the global BICSTAR study. Presented at HIV Drug Therapy 2020. Glasgow P046. 2. Garcia-Deltoro M, et al. GeSIDA Sitges 2022, p 180

Evolución del peso tras el cambio a DTG/3TC según el régimen basal: análisis a 48 semanas de los estudios TANGO y SALSA

- Estudios TANGO y SALSA, ensayos clínicos, abiertos, multicéntricos, de fase 3 en adultos con RNA-VIH-1 <50 copias/mL durante >6 meses y sin fracaso virológico previo, aleatorizados a cambiar a una coformulación de DTG/3TC o continuar con su régimen antirretroviral basal (RAB).
 - Análisis agrupado de la evolución del peso y el perfil lipídico estratificado según el ITIAN basal.

Cambios en el peso hasta la semana 48 según el NRTI inicial

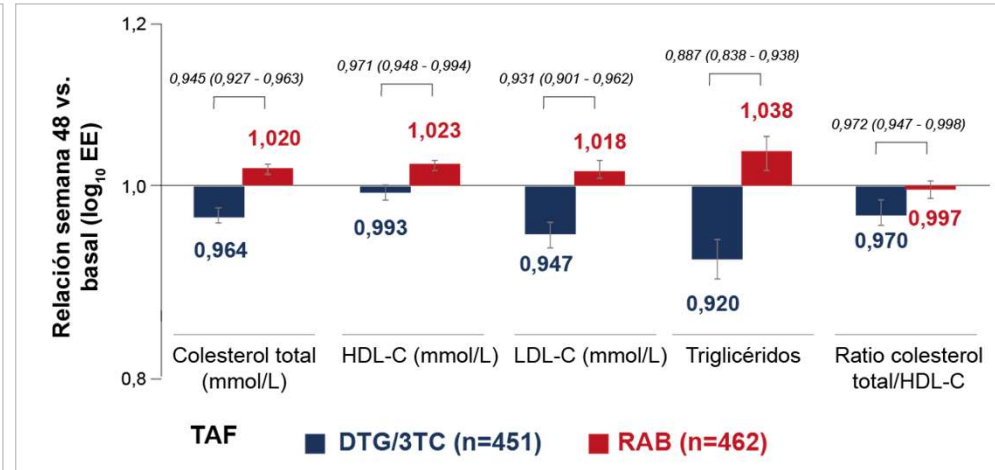


Las barras de error representan el EE. Abajo se muestran las diferencias entre los dos brazos de tratamiento (IC 95%).

- El peso aumentó constantemente hasta la semana 36 antes de estabilizarse en los participantes que cambiaron de TDF a DTG/3TC, de acuerdo con la eliminación del efecto supresor de peso que se ha postulado para TDF.
- El aumento de peso hasta la semana 48 fue menor y similar entre los participantes que cambiaron de regímenes basados en TAF o ABC a DTG/3TC o continuaron con su régimen antirretroviral basal.

EE, error estándar; ITIAN, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleósido.

Cambios en el perfil lipídico en ayunas hasta la semana 48 en participantes cuyo régimen basal incluía TAF

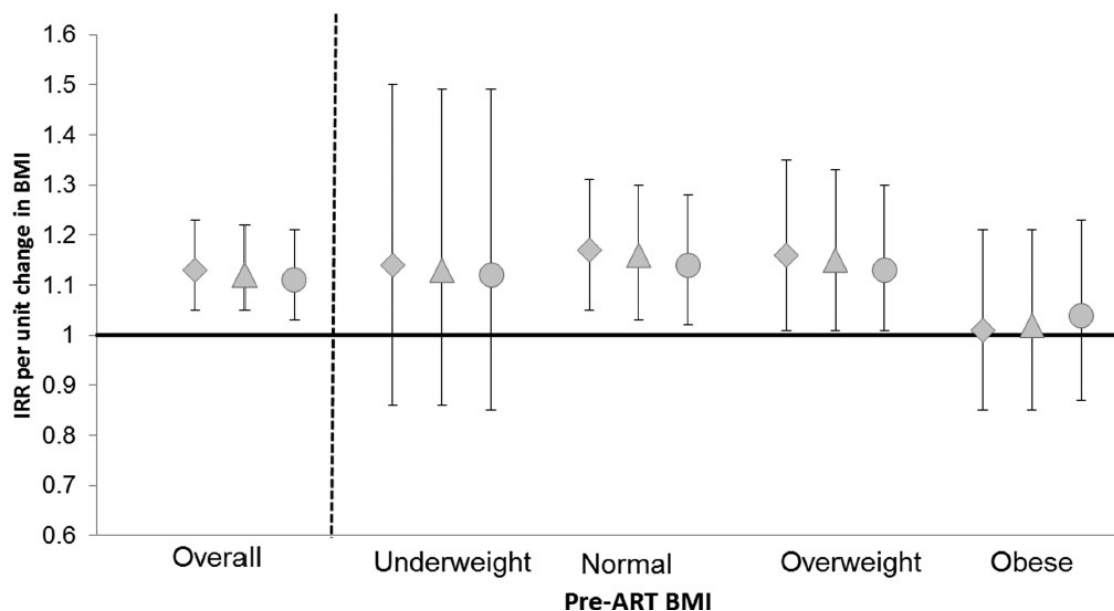
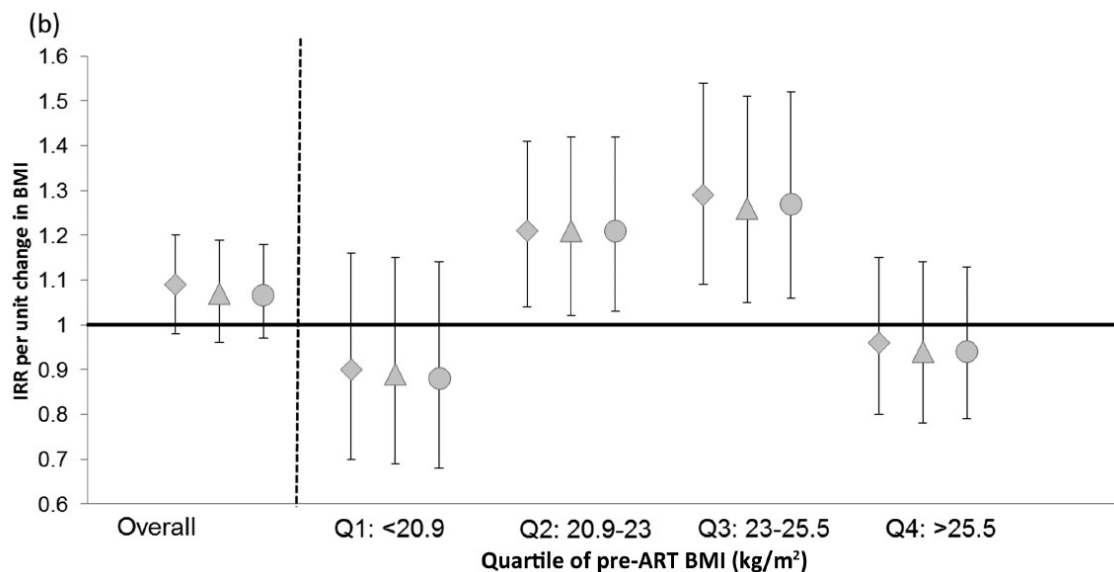


Se muestran los niveles de lípidos en ayunas transformados logarítmicamente. Arriba de las barras se muestra el ratio (IC 95%) entre los tratamientos.

Adjusted IRR for CVD and DM (D:A:D)

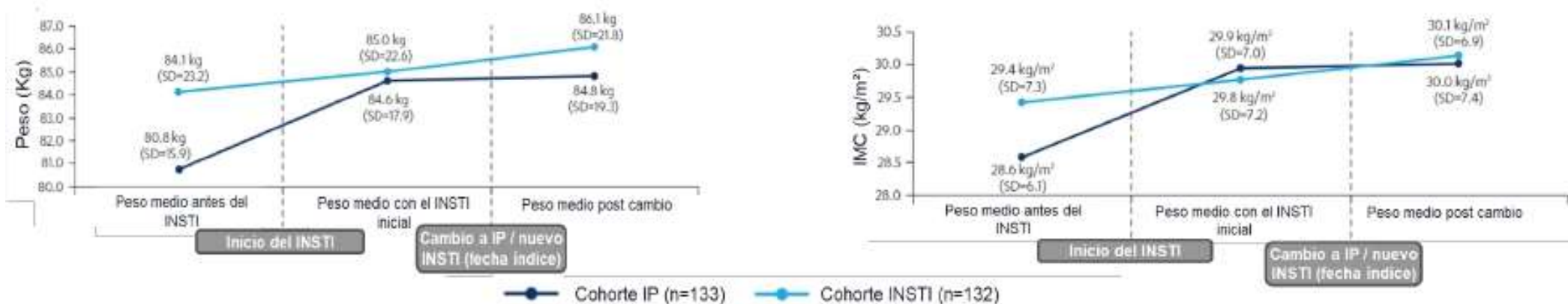
- 97 CVD events in 43 982 person-years (n = 9321)
- IRR/unit gain in BMI (95% CI) in the first year of ART, by pre-ART BMI category was:
 - Underweight: 0.90 (0.60–1.37);
 - Normal: 1.18 (1.05–1.33)
 - Overweight: 0.87 (0.70–1.10)
 - Obese: 0.95 (0.71–1.28)

- 125 diabetes events in 43 278 person-years (n = 9193)
- IRR/unit gain in BMI was 1.11 (1.03-1.21), regardless of pre-ART BMI (P for interaction > 0.05).



¿Puede el cambio de TAR mitigar o revertir el aumento de peso o IMC relacionado con INSTI en personas de alto riesgo que viven con el VIH-1?

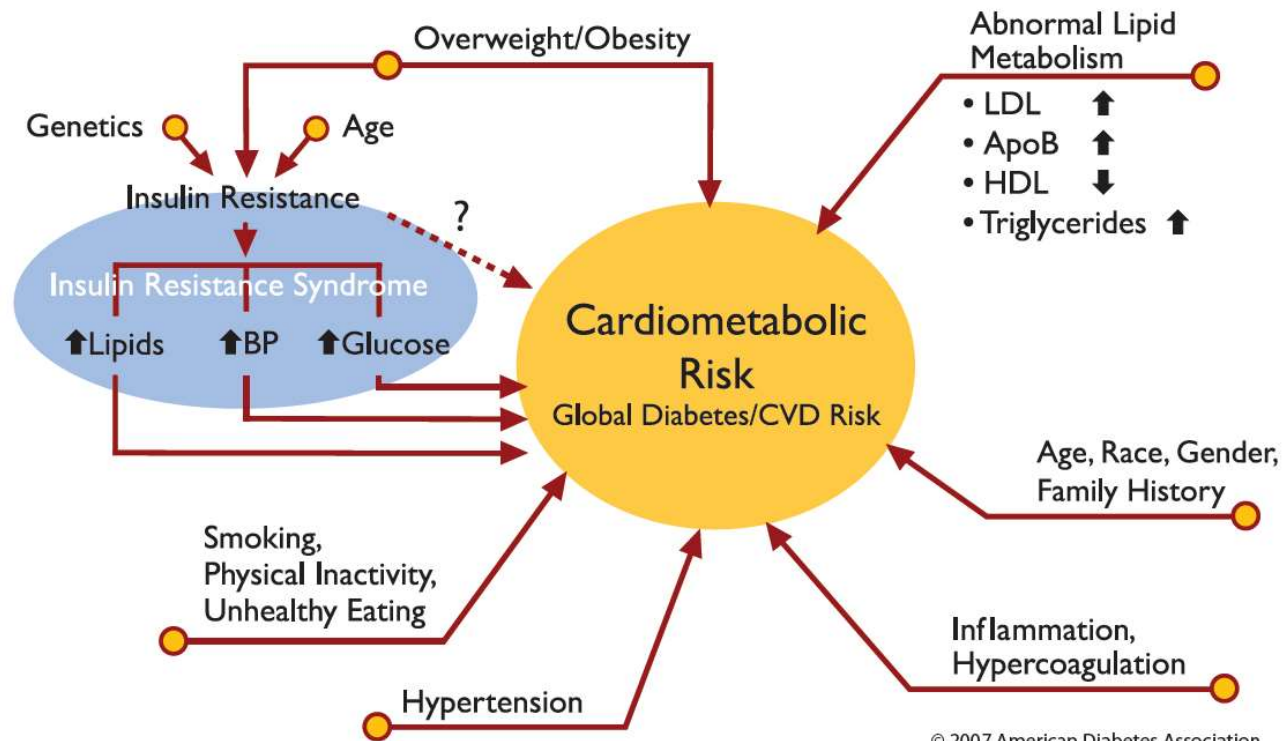
Cambio de peso e IMC pre-INSTI, durante INSTI y posterior al cambio a IP / nuevo INSTI



Comparación de peso e IMC previos y posteriores al cambio a IP / nuevo INSTI

	Proporción con cambio en peso / IMC		INSTI vs IP		Forest Plot
	Cohorte IP	Cohorte INSTI	OR (IC95%)	P-valor	
Peso					
3 meses tras fecha indice, n (%)	42 (40.1)	74 (55.3)	1.82 (0.69-7.02)	0.216	[Forest Plot for Weight]
Cualquier aumento	11 (10.3)	16 (12.1)	1.17 (0.31-9.70)	0.838	
6 meses tras fecha indice, n (%)	25 (48.1)	62 (59.5)	1.87 (0.58-5.63)	0.289	[Forest Plot for Weight]
Cualquier aumento	13 (25.1)	18 (16.7)	0.52 (0.10-1.93)	0.321	
9 meses tras fecha indice, n (%)	21 (32.3)	51 (56.8)	2.85 (0.61-18.78)	0.160	[Forest Plot for Weight]
Cualquier aumento	9 (13.8)	25 (28.1)	-	-	
12 meses tras fecha indice, n (%)	25 (35.9)	56 (65.4)	2.97 (0.10-37.19)	0.393	[Forest Plot for Weight]
Cualquier aumento	11 (24.8)	29 (33.0)	-	-	
IMC					
3 meses tras fecha indice, n (%)	38 (36.3)	75 (56.1)	2.28 (0.94-8.95)	0.080	[Forest Plot for BMI]
Cualquier aumento	14 (13.0)	18 (12.2)	0.94 (0.25-3.40)	0.954	
6 meses tras fecha indice, n (%)	25 (48.1)	61 (58.4)	1.79 (0.57-5.44)	0.333	[Forest Plot for BMI]
Cualquier aumento	12 (22.6)	18 (17.4)	0.63 (0.14-2.87)	0.505	
9 meses tras fecha indice, n (%)	21 (32.3)	51 (56.8)	3.09 (0.66-20.52)	0.148	[Forest Plot for BMI]
Cualquier aumento	11 (16.8)	25 (28.0)	1.99 (0.33-23.25)	0.371	
12 meses tras fecha indice, n (%)	25 (35.9)	56 (67.3)	2.34 (0.12-37.49)	0.517	[Forest Plot for BMI]
Cualquier aumento	11 (24.8)	29 (35.0)	-	-	

“Cardiometabolic Risk”



© 2007 American Diabetes Association 1549-05

Para llevar a casa...

- La llegada de INIs de segunda generación ha cambiado la historia del TAR: mayor eficacia, menor toxicidad, alta tolerancia
- Mejores datos de evolución de efectos neuropsiquiátricos con INIs, mejor con Bic que con DTG
- Adecuada evolución de comorbilidades renal y ósea (o pequeñas diferencias)
- Datos de Reprieve insisten en la importancia de FRCV (pendientes de datos)
- Cambios de peso relacionados con TAF+ INSTI. Solo? Todavía escasa repercusión clínica?

- Seguimos aprendiendo



¡Muchas gracias!