

Retos pendientes del Tratamiento Antirretroviral

Dr. Federico Pulido.

Unidad VIH, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Instituto de Investigación 12 de Octubre (imas12)

Universidad Complutense de Madrid

CIBERINFEC





Logros del TAR

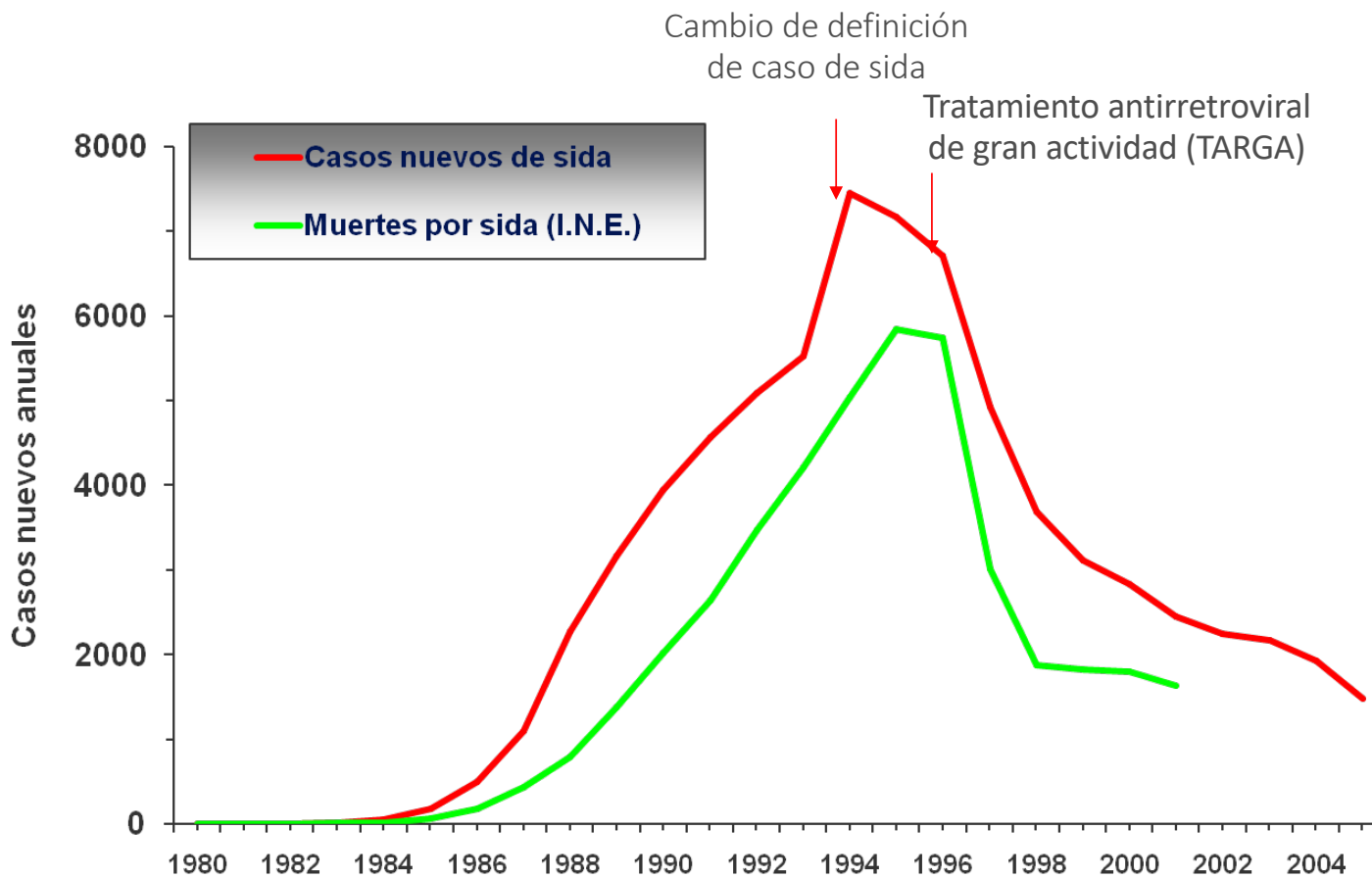
- El TAR es intervención más relevante en la Hª del VIH



Logros del TAR

- El TAR es intervención más relevante en la Hª del VIH
 - Hª Natural

Evolución de la incidencia y mortalidad por sida en España.



Fuente: Registro Nacional de Sida

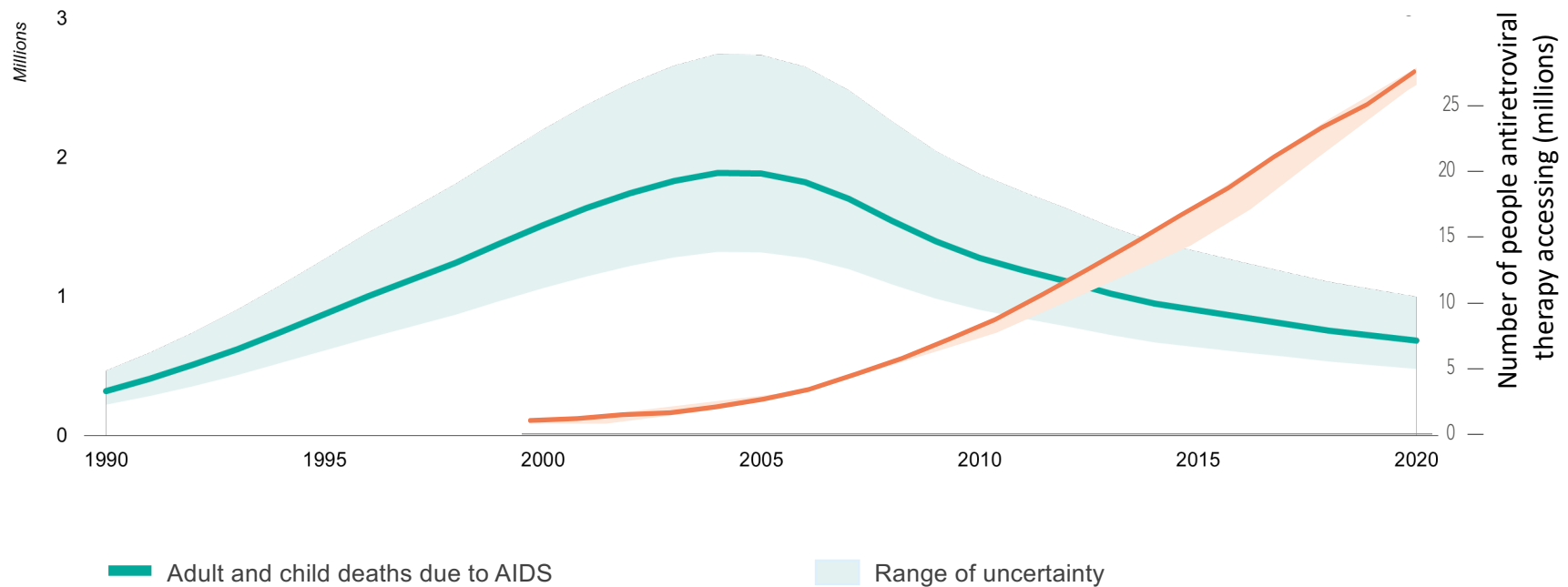


Logros del TAR

- El TAR es intervención más relevante en la Hª del VIH
 - Hª Natural
 - Curso de la pandemia:
 - Disminución de mortalidad



Numbers of AIDS-related deaths and people receiving HIV treatment, global, 1990–2020

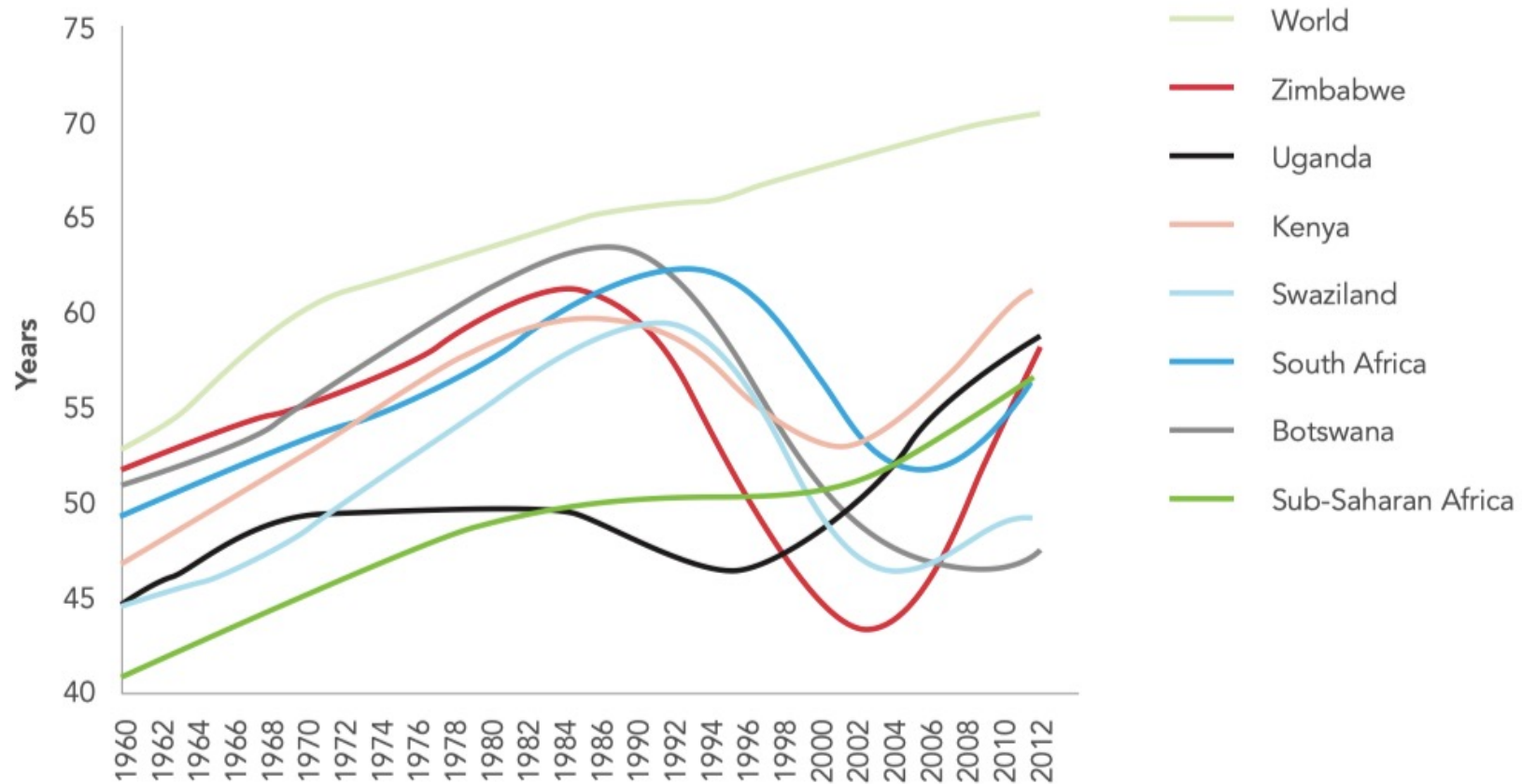


28,7 million people were accessing antiretroviral therapy in 2021 (75% of all people living with HIV) .

650 000 [510 000–860 000] people died from AIDS-related illnesses in 2021.



Impacto de la introducción del TAR sobre la esperanza de vida en países del sur de Africa (1990-2012)



The World Bank life expectancy data. <http://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN>



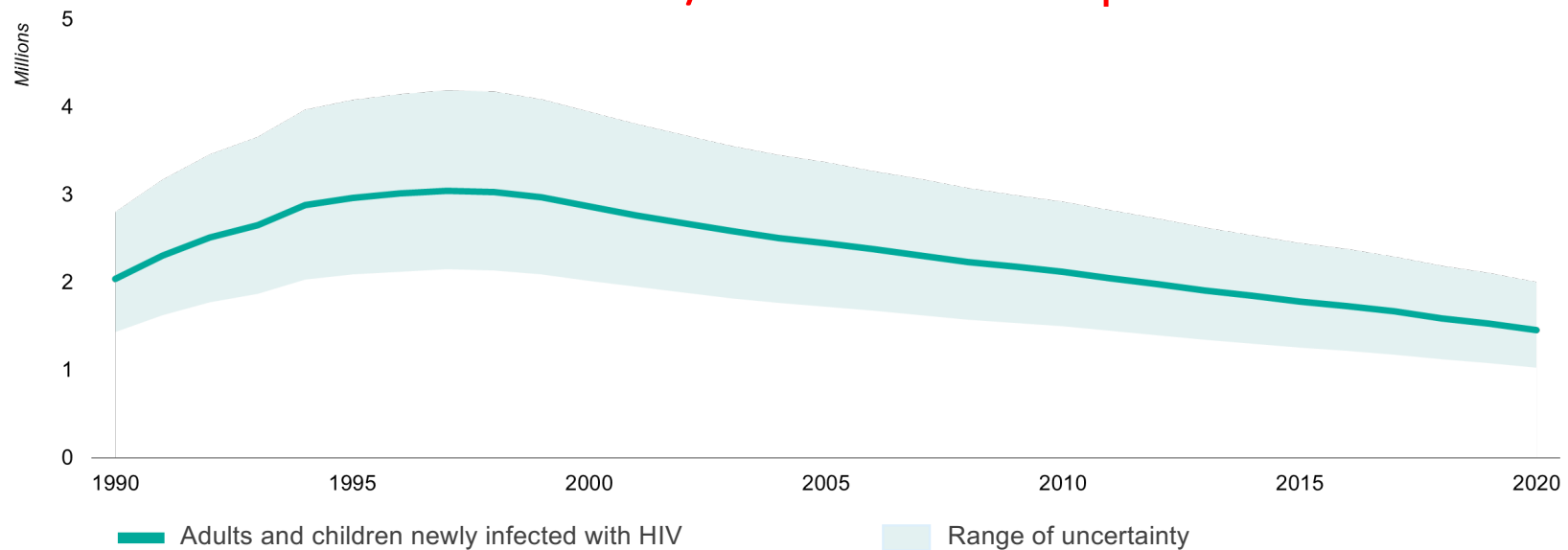
Logros del TAR

- El TAR es intervención más relevante en la Hª del VIH
 - Hª Natural
 - Curso de la pandemia:
 - Disminución de mortalidad
 - Disminución de incidencia (TAR como prevención)



El TAR es la principal estrategia de prevención disponible

Adults and children newly infected with HIV | 1990–2020



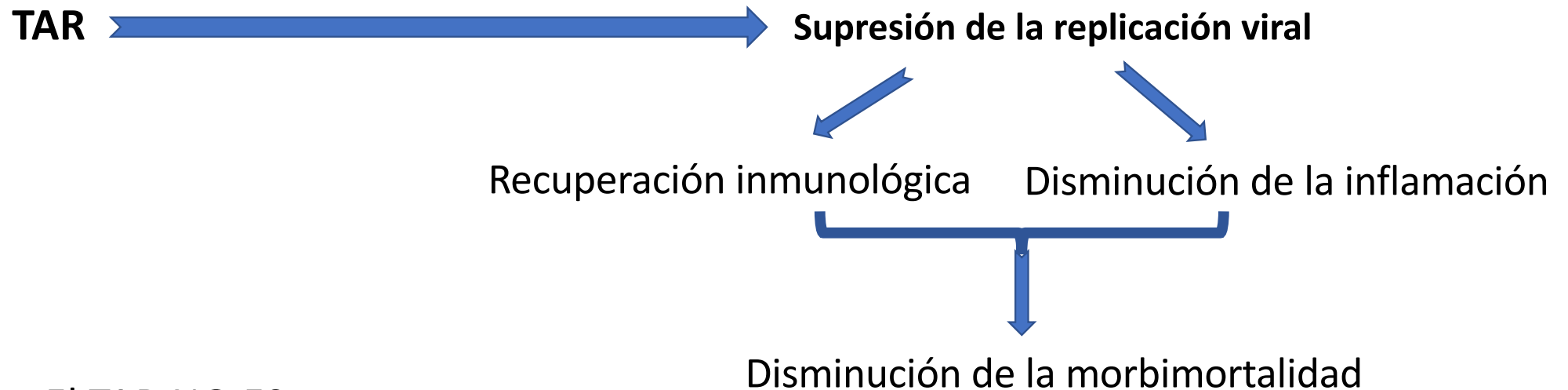
New HIV infections have been reduced by 54% since the peak in 1996, and 32% since 2010:

In 2021, around 1.5 million [1.1 million–2.0 million] people were newly infected with HIV, compared to 2.1 million [1.5 million–2.9 million] people in 2010, 3.2 million [2.4 million–4.3 million] people in 1996.



¿Qué le podemos pedir al TAR?

- **EL TAR es ANTIVIRAL**



- **EL TAR NO ES:**
 - Inmunomodulador
 - Antiinflamatorio



¿Qué le podemos pedir al TAR?

- **Ningún TAR es inocuo**

Importancia de valorar la Tolerancia / Seguridad del régimen

Importancia de individualizar el TAR



¿Qué le podemos pedir al TAR?

- **El TAR es (a día de hoy) un tratamiento de por vida**

Importancia de la simplicidad /conveniencia

Importancia de individualizar el TAR



¿Qué le podemos pedir al TAR?

- Eficacia virológica
- Tolerancia /Seguridad
- Conveniencia



TAR de inicio ¿dónde estamos?

Pautas de Inicio recomendadas como preferentes en Guías

	GESIDA Ene-2023	IAS-USA Dic-2022	DHHS Mar-2023	EACS-Oct 2022
BIC/FTC/TAF				
DTG/3TC/ABC				
DTG+XTC/TFV				
DTG/3TC				
RAL+XTC/TFV				
DOR+XTC/TFV				



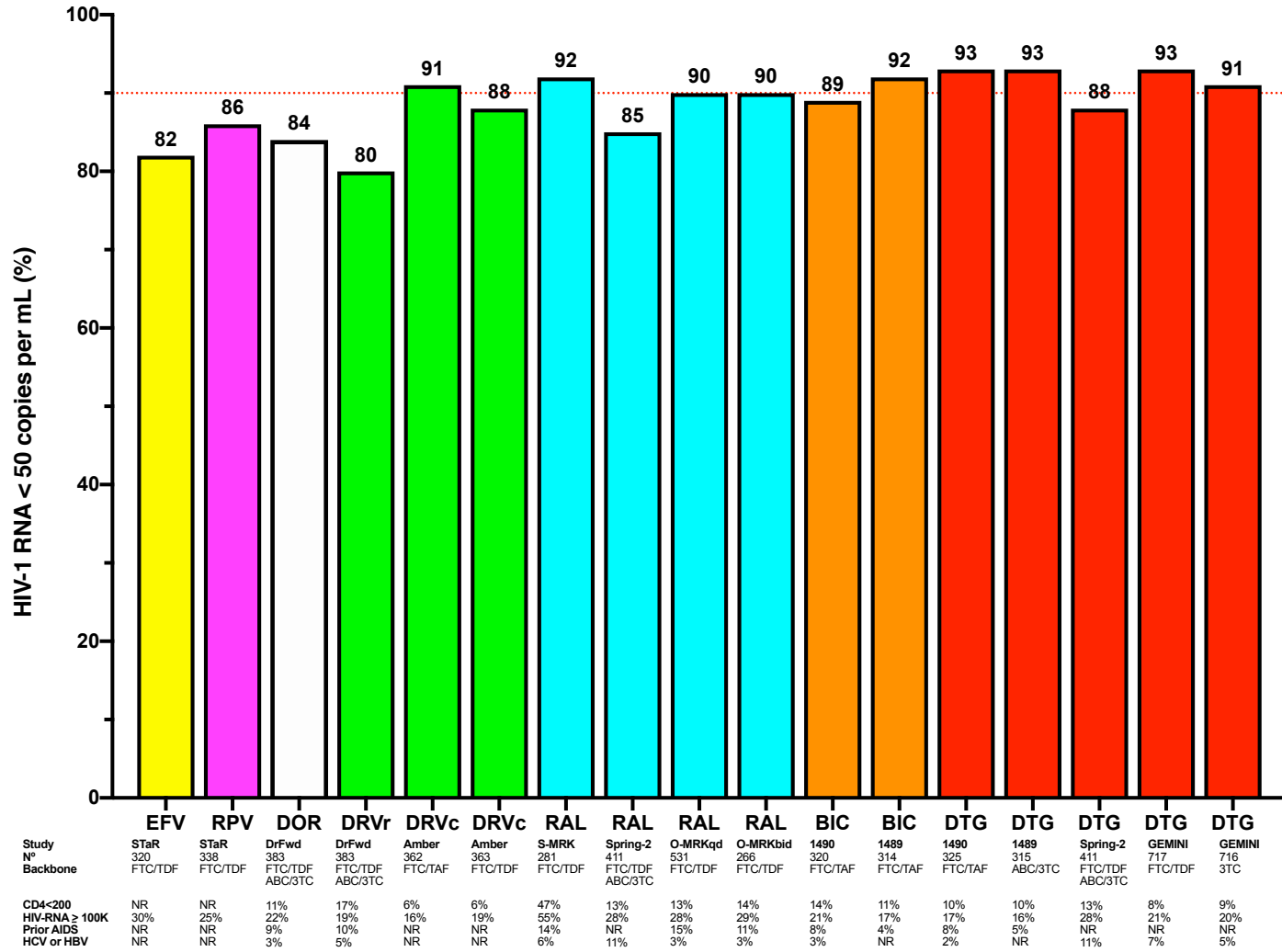
TAR

¿dónde estamos?

- Altas tasas de eficacia ¿superables?

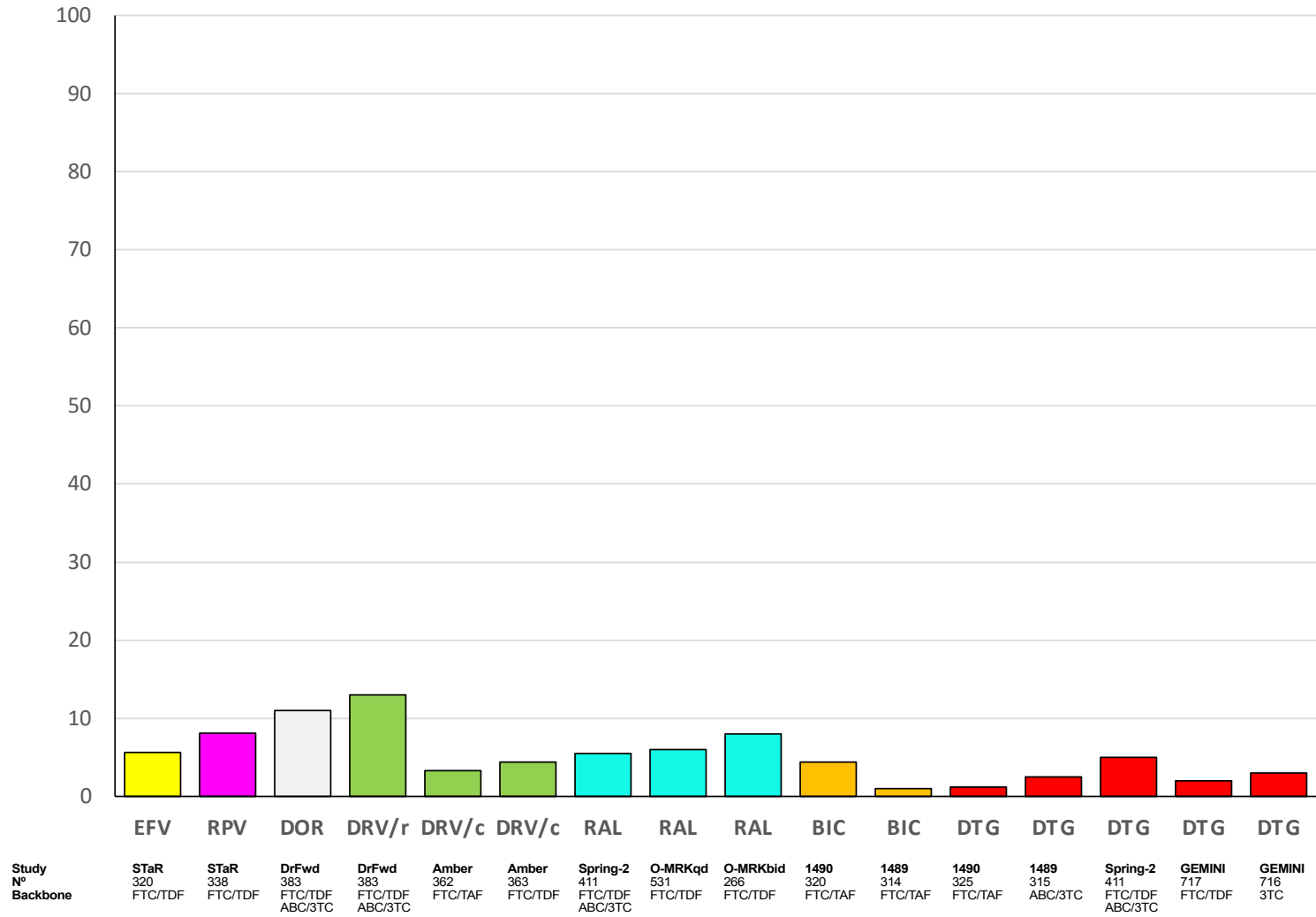


HIV-RNA < 50 copies/mL at 48 weeks. FDA Snapshot





HIV-RNA >50 copies/mL at 48 weeks. FDA Snapshot



Elaboración: Dr. J. Berenguer



Menor impacto del Fallo virológico

Menor número de fracasos virológicos

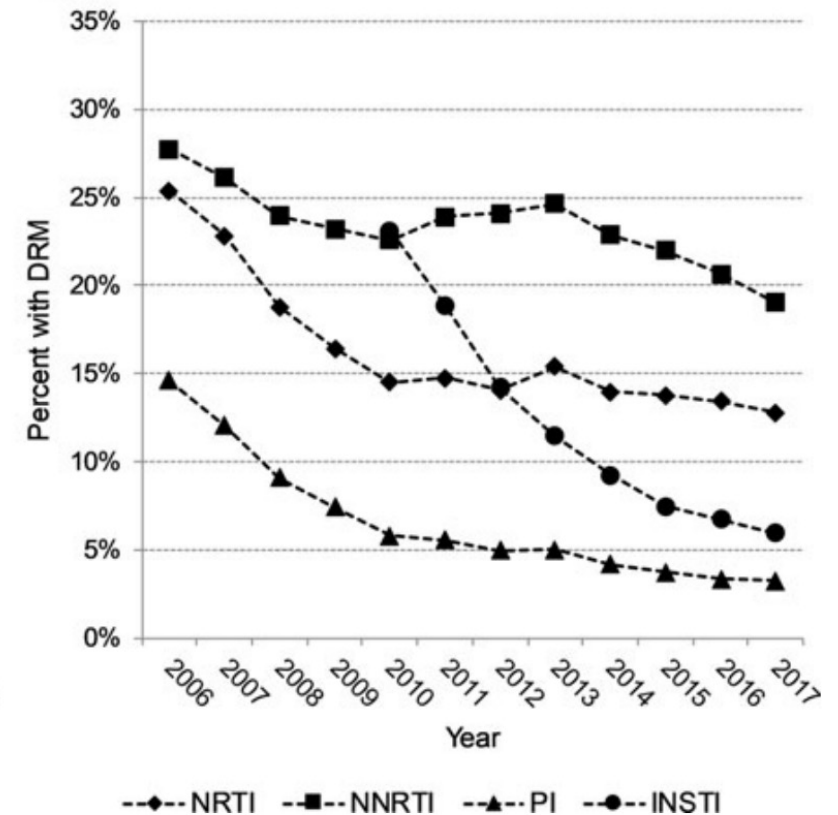
+

Uso fármacos con alta barrera a las resistencias (IP/p, DTG, BIC)

=

Disminución de la prevalencia de resistencias.

Prevalencia de resistencia de alto nivel en las muestras analizadas (>10.000/año) en un laboratorio de referencia en USA (2006-2017)





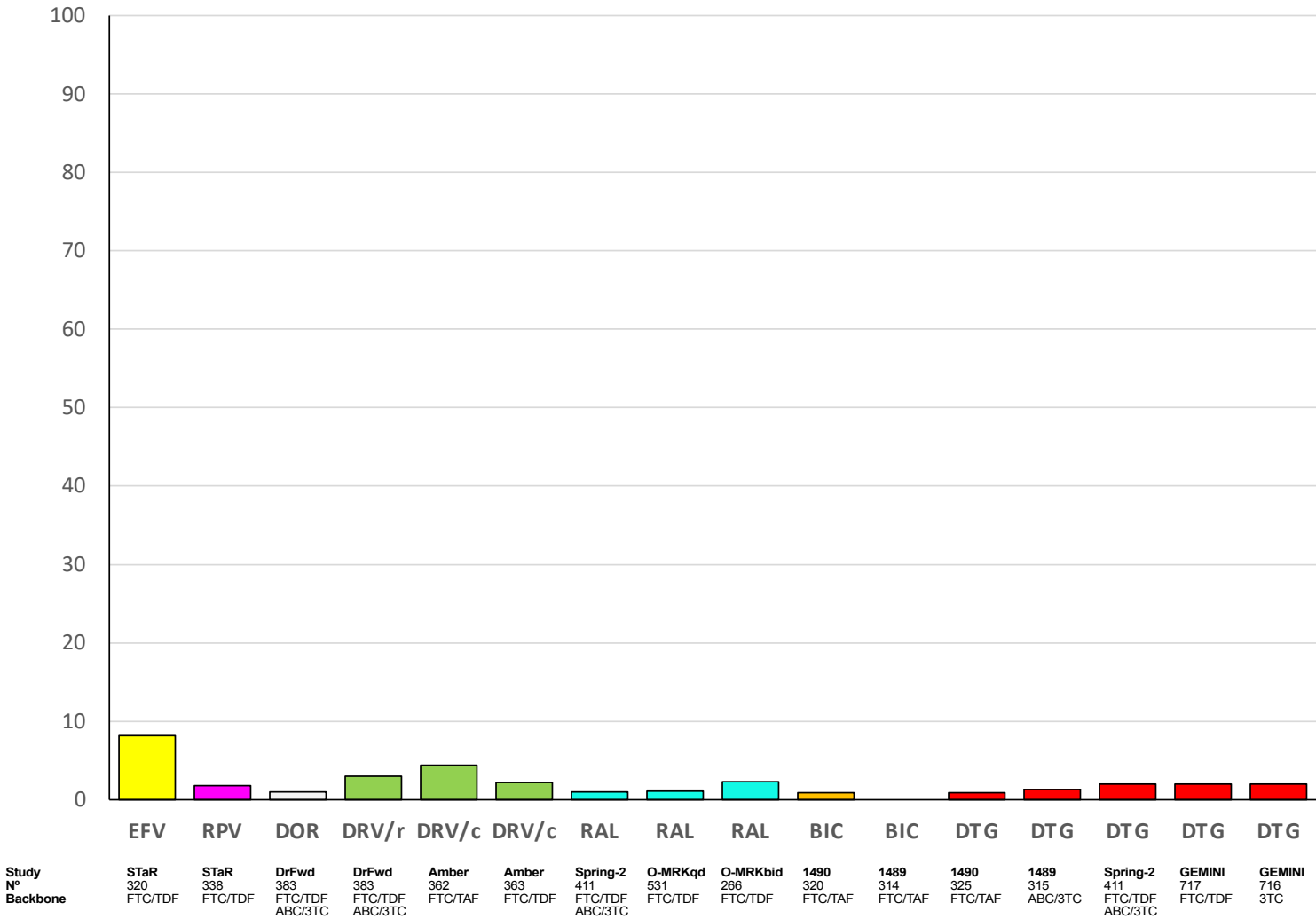
TAR

¿dónde estamos?

- Mejoría en la tolerancia /seguridad



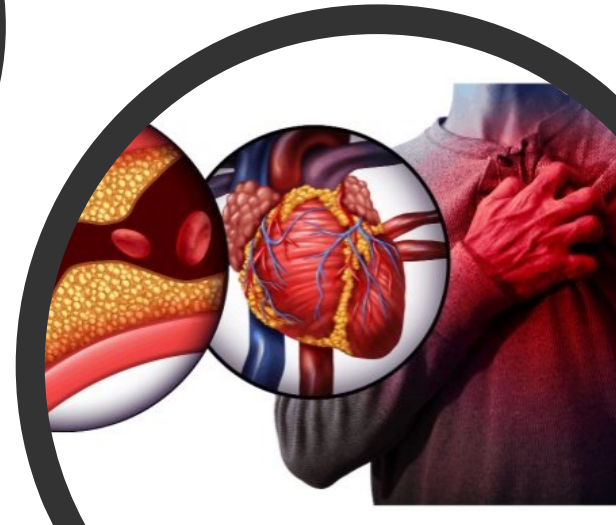
Discontinuations due to Adverse Events. 48 weeks. FDA Snapshot



Elaboración: Dr. J. Berenguer



Aparición de nuevas toxicidades a largo plazo





TAR

Mejoría en la conveniencia:

- Múltiples Regímenes en pastilla única (STR) una vez al día

Combinación	Nombre comercial	Pauta preferente
DTG/ABC/3TC	TRIUMEQ [®]	SI
BIC/TAF/FTC	BICTARVY [®]	SI
DTG/3TC	DOVATO [®]	SI
EVG/COBI/TAF/FTC	GENVOYA [®]	Alternativa
DTG/RPV	JULUCA	Switch
RPV/TAF/FTC	ODEFSEY [®]	Alternativa
EFV/TDF/FTC	ATRIPLA [®]	NO
DRV/COBI/TAF/FTC	SYMTUZA [®]	Alternativa



- 1 Régimen IM de acción prolongada (Long Acting) cada 2 meses

CAB+RPV IM/2 meses	Vocabria [®] &Rekambys [®]	Switch
---------------------------	--	--------



Conveniencia: La perspectiva del paciente

- Experiencias de las entrevistas cualitativas semiestructuradas a los participantes en el estudio LATTE-2:



Miedo a revelar que viven con el VIH

Es menos estigmatizante con la inyección... pasas días y semanas...dos meses sin tener que preocuparte, entonces es menos estigmatizante



Ansiedad por ser adherente

Me encanta porque no tengo que tomar una mediación diaria, por lo tanto es una cosa menos de la que me tengo que preocupar



Recuerdo diario del VIH

La realidad es que tomar la medicación cada día lo mantiene presente el VIH y la inyección es solo una vez al mes.... te acuerdas cuando vienes a por ella y el resto del tiempo básicamente te olvidas



¿Son todos los "long acting" igual de "convenientes"?

- N = 263 personas que viven con VIH seguidas en 2 unidades.
- Se les preguntó por 3 opciones:
 - **Pastilla única** tomada semanalmente
 - **Dos inyecciones intramusculares cada 2 meses**, en la clínica VIH.
 - **Implante subcutáneo** de 2 pequeñas barritas de plástico (del tamaño de una cerilla) en los brazos, que se cambia cada 6 meses.
- Indicaron estar "muy interesados":
 - **66%** en la pastilla semanal
 - **39%** en las inyecciones intramusculares cada 2 meses
 - **18%** en los implantes subcutaneos cada 6 meses.



Otros desarrollos "Long acting" en estudio

- Islatravir/Lenacapavir oral semanal.
- Tenofovir nanoformulado LA
- Implantes biodegradables
 - TAF en implante
 - DTG en implante "ultra long acting".
- S-365598 (Inhibidor de integrasa de 3^a generación con potencial ultra-long acting (ViiV-Shionogi)
- Tecnología de liberación subcutánea retardada, ENHANZE[®] (ViiV-Halozyme)
- Broadly Neutralizing Antibodies (bNAbs)



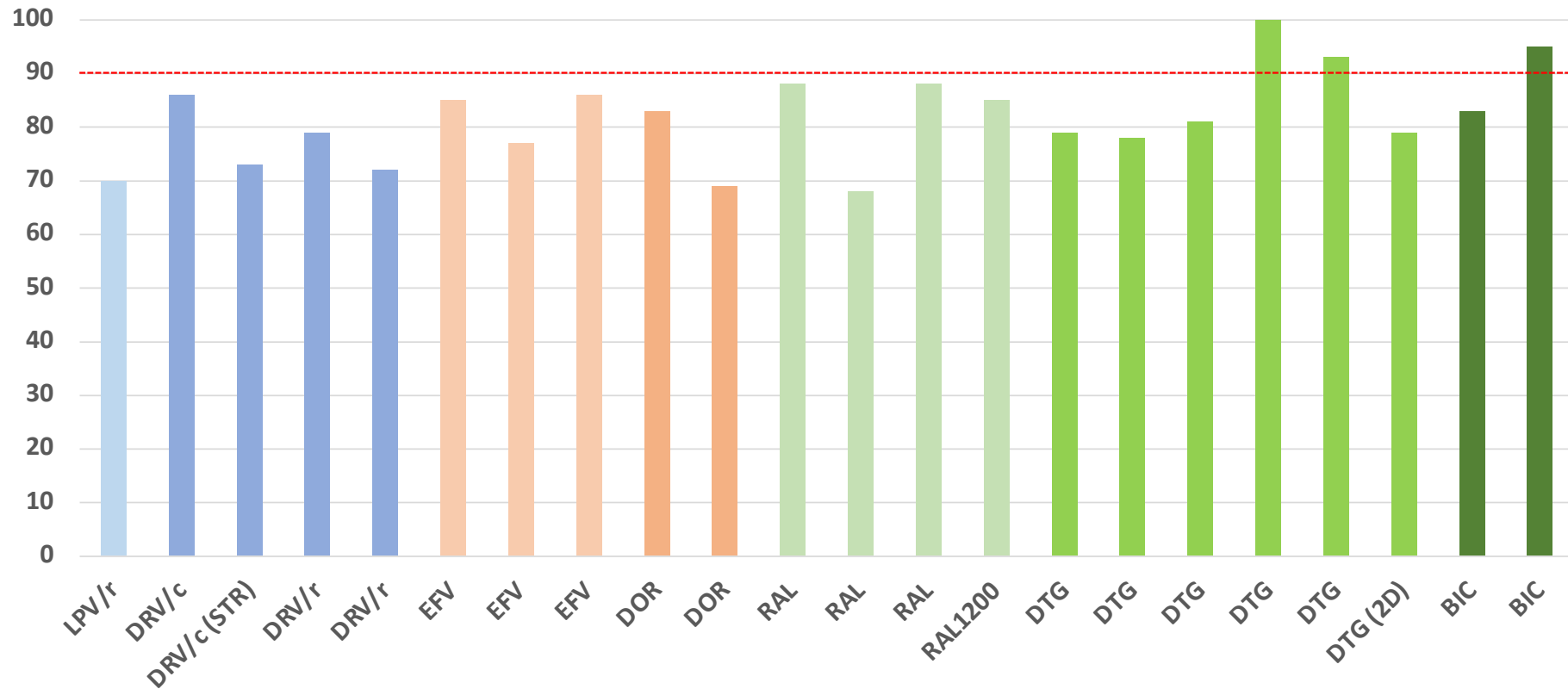
¿Hay margen de mejora en el TAR?

- Elevadas Tasas de eficacia virológica, difícilmente mejorables
- Pero hay margen de mejora en:
 - Tolerancia
 - Seguridad a medio-largo plazo
 - Conveniencia
 - Poblaciones especiales
 - Pacientes en fase avanzada
 - Embarazo
 - Tuberculosis
 - Niños
 - Edad avanzada
 - Multirresistencia
 - Coste
 - Potencial de curación



Tratamiento en Fase Avanzada

% de pacientes con CD4 < 200/mm³ con supresión virológica a 48 sem. en ensayos clínicos fase III



Ortiz R (ARTEMIS) AIDS 2008; Lennox JL (STARTMRK) Lancet 2009; Walmsley SL (SINGLE) NEJM 2013; Raffi F (SPRING-2) Lancet 2013; Clotet B (FLAMINGO) Lancet 2014; Gallant J (GS-1489) Lancet 2017; Sax P (GS-1490) Lancet 2017; Cahn P (ONCEMRK) Lancet HIV 2017; Eron JJ (AMBER) AIDS 2018; Molina JM (DRIVE-FORWARD) Lancet HIV 2018; Orkin C (DRIVE-AHEAD) CID 2018; Cahn P (GEMINI) Lancet 2019.



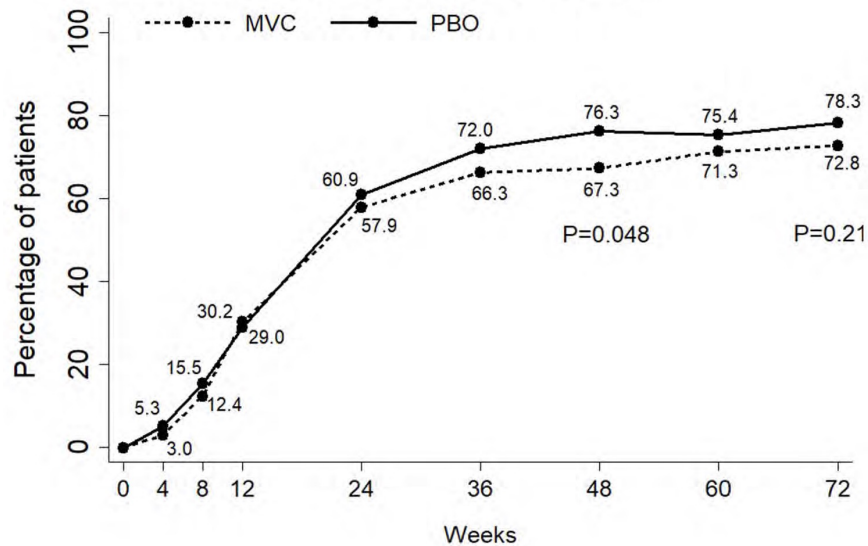
Tratamiento en Fase Avanzada

Añadir un 4º fármaco no mejora la eficacia virológica

Ensayo OPTIMAL: TAR estándar + MVC o placebo en pacientes naive en Fase avanzada (CD4<200 o SIDA) (n=416).

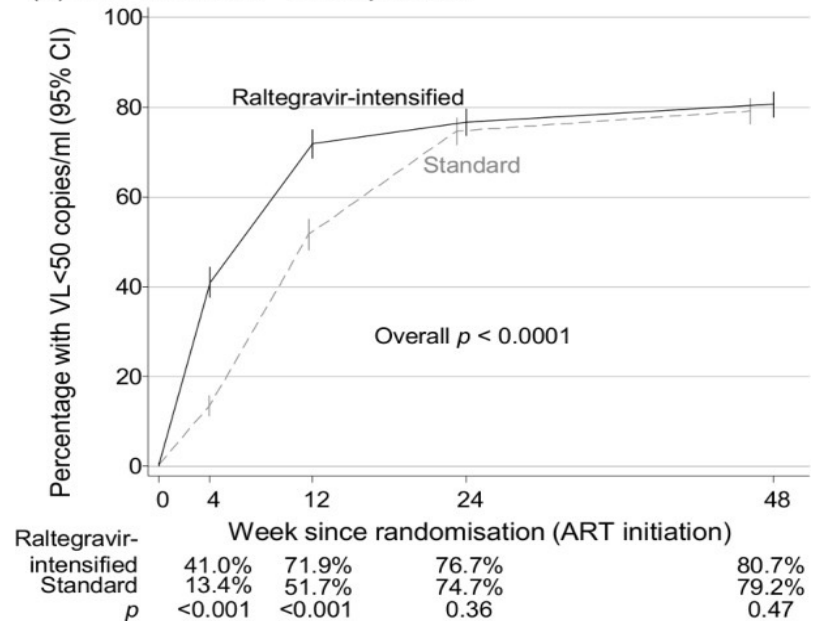
A) Virological success

HIV RNA <50 copies/mL, Snapshot method



Ensayo REALITY: TAR estándar +/- RAL 12 semanas en pacientes naive con CD4 <100. (n=1.805).

(a) HIV viral load <50 copies/ml



Levy Y, et al. Ann Intern Med 2020 Mar 3;172(5):297-305

Kityo C, et al. PLoS Med 2018 Dec 4;15(12):e1002706.



TAR y TB

www.hiv-druginteractions.org



Anti-tuberculosis Treatment Selector

Charts revised October 2022. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV oral	FTR	LEN	MVC	BIC/F/TAF	CAB oral	CAB/RPV	DTG	EVG/c/F/TAF	EVG/c/F/TDF	RAL	FTC/TAF	FTC/TDF	
First line and Second line Drugs																							
Amikacin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↔	↔ a
Bedaquiline	↑♥	↑♥	↑	↑	↑62%♥	↔	↓18%	↓	↑3%	↔♥	↔♥	↑	↔	↔	↔	↔♥	↔	↑	↑	↔	↔	↔	
Capreomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑ b	↔	↔	↑ c	↑↑ b	↑↑ a,d	↔	↑↑ e	↑↑ a	
Clofazimine	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↑♥	↑♥	↔	↑	↑ f	↔	↑♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Cycloserine	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Delamanid	g	g	g	g	g	↔	↔ h	↔	↔	↔♥	↔♥	g	↔	↔	↔	↔♥	↔	g	g	↔	↔	↔	
Ethambutol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Ethionamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Isoniazid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Kanamycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↔	↔ a
Linezolid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Moxifloxacin	↑♥	↓♥	↔	↓	↓♥	↔	↓	↓	↔	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Para-aminosalicylic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑ i	↔	↔	↑	↑↑ i	↑↑ j	↔	↑↑ i	↑↑ j	
Pretomanid	↔♥	↓♥	↓	↓	↓17%♥	↔	↓35%	↓	↓	↔♥	↔♥	↔	↔	↔	↔	↔♥	↔	↓	↓	↔	↔	↔	
Pyrazinamide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
Rifabutin	↑↓	↑	↑↓	↑↑50%	↑	↓50% k	↓38%	↓37%	↑17%	↓42% l	↓30%	↓	m	↓38% n	↔	↓	↔	↑↓	↑↓	↑19%	↓ o	↔	
Rifampicin	↓	↓72%	↓	↓57%	↓75%	↓82%	↓26% p	↓	↓58%	↓80%	↓82%	↓84%	↓ q	↓75% n	↓59%	↓	↓54% r	↓	↓	↓40%	↓ o	↔	
Rifapentine	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓ q	↓	↓	↓	↓ s	↓	↓	↓	↓ o	↔	
Streptomycin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔ a	↔	↔	↔ a

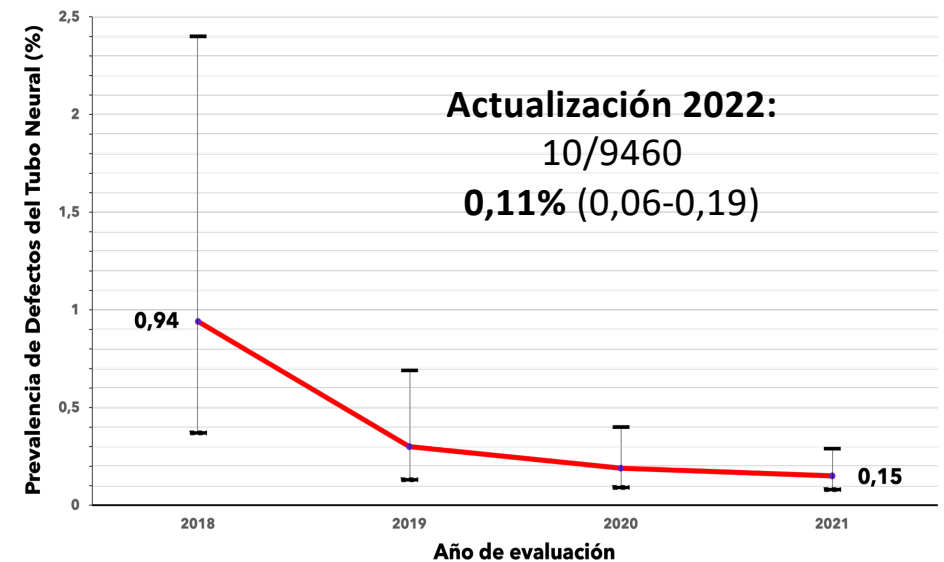


TAR en Mujeres en edad fértil / Embarazo

Recomendaciones sobre el uso de fármacos antirretrovirales en el embarazo. GeSIDA 2023

Recomendaciones sobre el uso de FAR en el embarazo			
Recomendado	Alternativo*	No recomendados (salvo que no exista otra alternativa, datos limitados)	Contraindicados (menor eficacia, mayor toxicidad o falta de datos)
ABC ¹ +3TC TDF** ² +FTC TAF ² +FTC DTG 50 mg/24 horas, RAL 400 mg/12 horas DRV/r ³ 600/100 mg/12 horas	EFV ⁴ 600 mg/24 horas ATV/r ^{5,6} 400/100 mg/24 horas	RPV ⁷ 25 mg/24 horas DRV/c 800/150 mg/24 horas ⁸ ATV/c 400/150 mg/24 horas EVG/c ⁸	NVP ETR ⁸ DOR ⁸ LPV/r, 400/100 mg/12 horas ⁹ MVC ⁸ BIC ⁸ CAB ^{8,10} Ibalimumab ⁸

Prevalencia de defectos del Tubo Neural (IC95%) con DTG en la concepción: Estudio Tsepamo (actualización 2021)



Casos=	4	5	7	9
Expuestas=	426	1683	3591	5860



Edades Extremas

NIÑOS

Situación infrecuente en nuestro medio pero se estima en

Estimaciones UNAIDS 2021:

- 1.7 millones los niños de 0-14 años con VIH en el mundo.

- Población FK y posología cambiante
- Disponibilidad de formulaciones adaptadas
- Dificultad de ensayos
- Retraso en implementar avances terapéuticos

MAYORES

Cada vez más frecuente:

Mayores de 50 años (Encuesta Hospitalaria)

- 2007: 14,3%
- 2020: 55,9%

- Comorbilidad /Fragilidad
- Polifarmacia: Interacciones
- Deterioro cognitivo: Adherencia



Multirresistencia

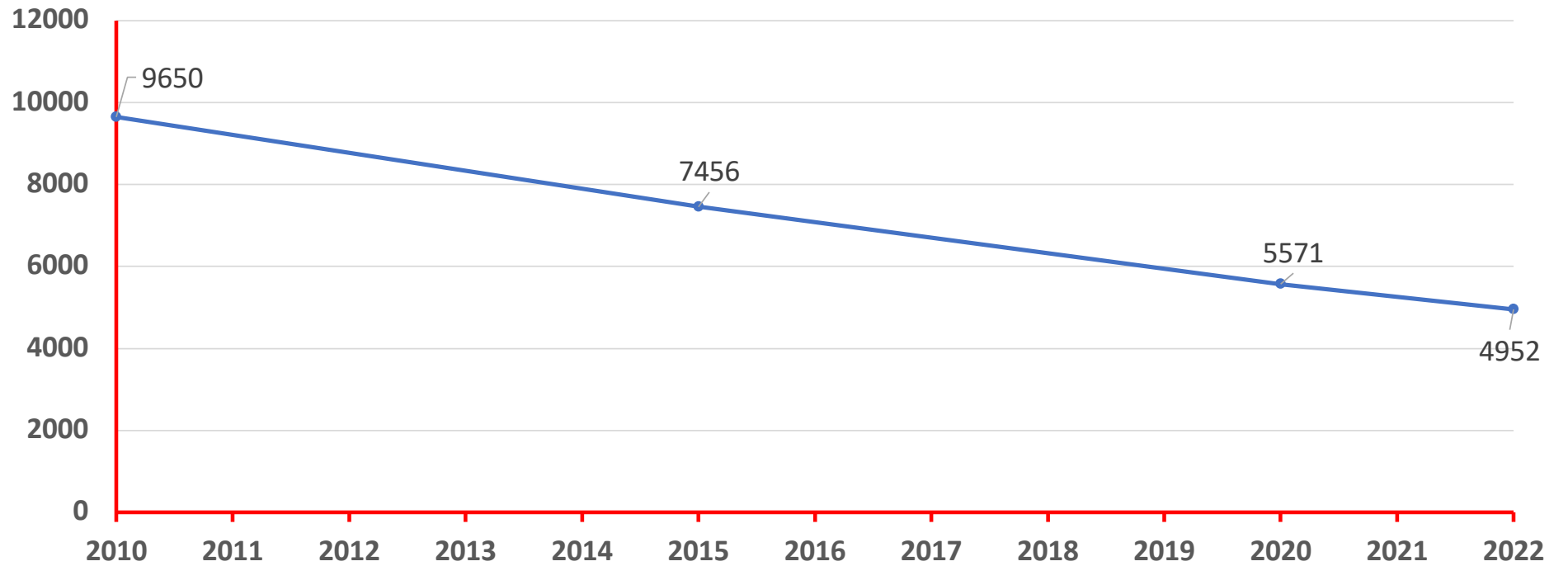
- Poco frecuente en la actualidad, pero muy problemática cuando se produce.
- Resistencia a IP/r y/o DTG/BIC
- Nuevas familias: Actividad asegurada
 - Lenacapavir
 - Fostemsavir
 - Ibalizumab
- Hacen falta nuevos fármacos con alta barrera a las resistencias

Pero baja barrera a la resistencia,
que obliga a combinar
3 fármacos plenamente activos



Coste

Coste medio (€) por paciente/año en la Unidad VIH del Hospital 12 de Octubre





¿Hay margen de mejora en el TAR?

- Los nuevos tratamientos que puedan utilizarse en el TAR tendrán que demostrar:
 - Eficacia no-inferior a pautas basadas en INI de 2ª generación.
 - No presentar nuevos problemas de seguridad.
 - Conveniencia igual o mayor a la que ofrecen los TAR actuales.
 - No incrementar los costes.
- Sin perder de vista el objetivo de la Universalización del acceso al tratamiento - Equidad
- Y no dejamos de soñar con la erradicación

