

PRESENTE Y FUTURO DEL TRATAMIENTO DEL VIH

Antonio Rivero.

Universidad de Córdoba/Hospital Reina Sofía/IMIBIC/CIBERINFEC



¿De donde partimos?

NRTI

Abacavir, ABC ([Ziagen®](#))

Didanosine, ddi ([Videx®](#), [Videx EC®](#))

Emtricitabine, FTC ([Emtriva®](#))

Lamivudine, 3TC ([Epivir®](#))

Stavudine, d4T ([Zerit®](#))

Tenofovir alafenamide, TAF*

Tenofovir disoproxil fumarate, TDF ([Viread®](#))

Zidovudine, AZT/ZDV ([Retrovir®](#))

NNRTI

Delavirdine, DLV ([Rescriptor®](#))

Efavirenz, EFV ([Sustiva®](#))

Etravirine, ETR ([Intelence®](#))

Nevirapine, NVP ([Viramune®](#), [Viramune XR®](#))

Rilpivirine, RPV ([Edurant®](#))

Doravirine, DOR ([Pifeltro®](#))

PIs

Atazanavir, ATV ([Reyataz®](#))

Darunavir, DRV ([Prezista®](#))

Fosamprenavir, FPV ([Lexiva®](#))

Indinavir, IDV ([Crixivan®](#))

Nelfinavir, NFV ([Viracept®](#))

Ritonavir, RTV/r** ([Norvir®](#))

Saquinavir, SQV ([Invirase®](#))

Tipranavir, TPV ([Aptivus®](#))

INSTIs

Bictegravir, BIC ([Bictarvy®](#))

Dolutegravir, DTG ([Tivicay®](#))

Elvitegravir, EVG ([Vitekta®](#))

Raltegravir, RAL ([Isentress™](#))

Fusion Inhibitor

Enfuvirtide, ENF/T-20 ([Fuzeon®](#))

Entry Inhibitor

Maraviroc, MVC ([Selzentry®](#))

Ibalizumab ([Trogarzo®](#))

PK Enhancer

Cobicistat, COBI/c ([Tybost®](#))

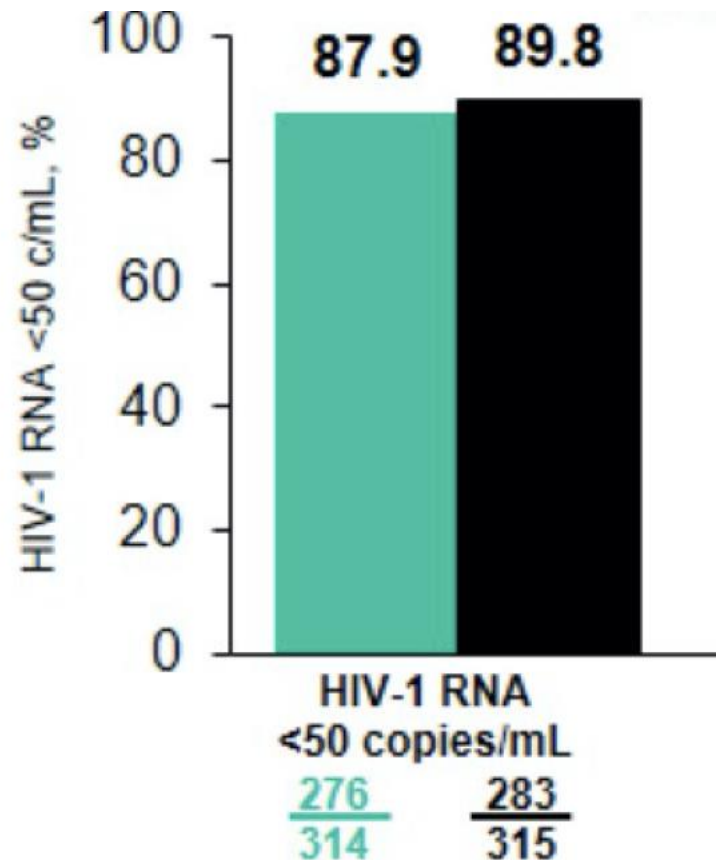
Ritonavir, RTV/r ([Norvir®](#))

Regímenes preferentes TAR de inicio: Guías TAR GESIDA 2023

PREFERENTE	
INI	BIC/TAF/FTC
	DTG/3TC
	DTG/ABC/3TC
	DTG + FTC/TAF
ALTERNATIVO	
INI	RAL + TAF/FTC
IP	DRV/c/TAF/FTC ó DRVr + TAF/3TC
NN	DOR + TAF/3TC
	RIL/TAF/FTC

TAR actual: Naïve Regímenes muy eficaces y seguros

Estudio GS-1489 a 96 w: B/F/TAF vs DTG/ABC/3TC



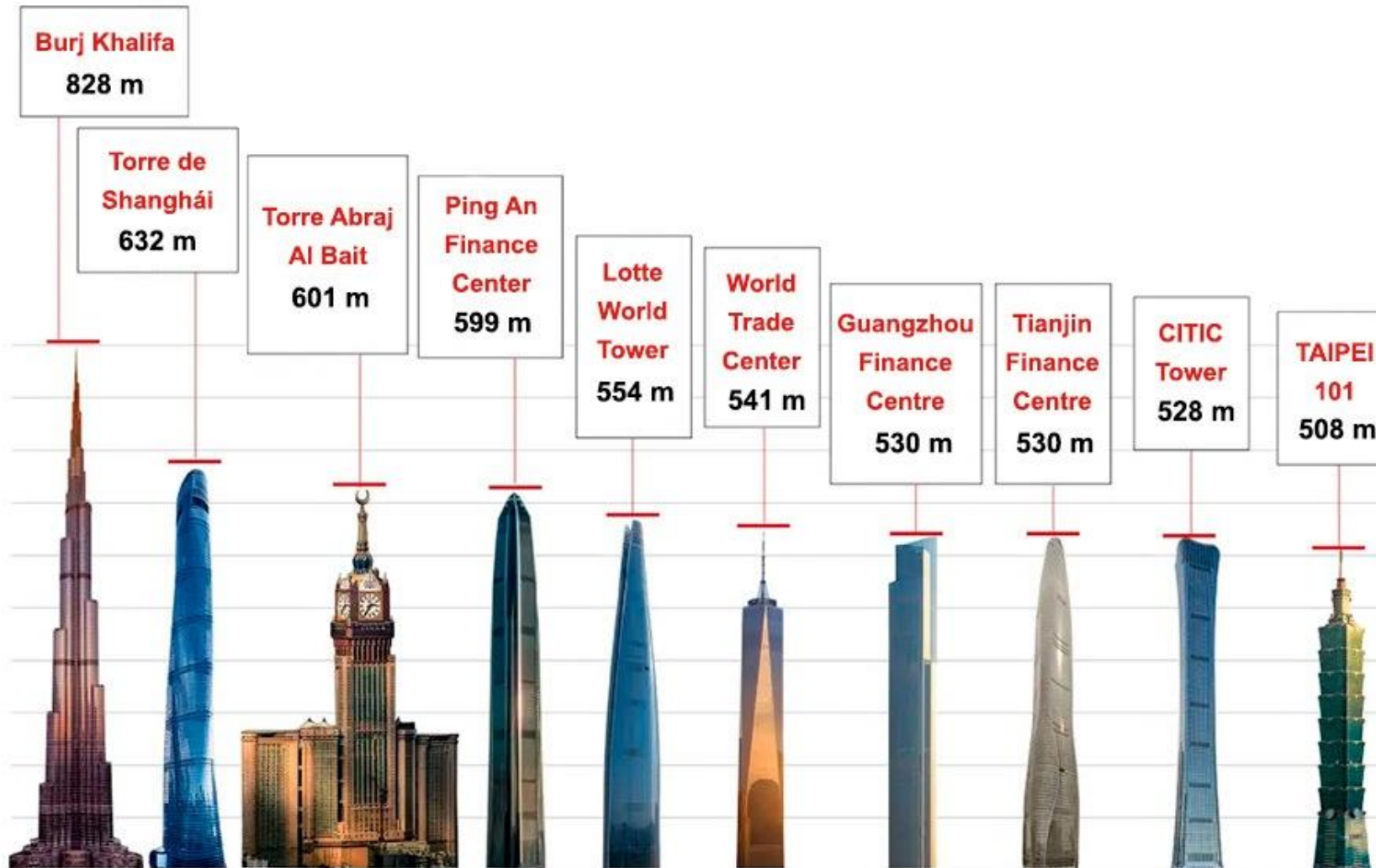
Análisis por protocolo

B/F/TAF 99.6% vs DTG/ABC/3TC 98.9%

Retirada por EA < 1%

Regimen	n	Retirada por EA
B/F/TAF	n=314	0
DTG/ABC/3TC	n=315	5 (1.6%)

TAR de inicio: Escenario difícil de mejorar



Presente del TAR de inicio

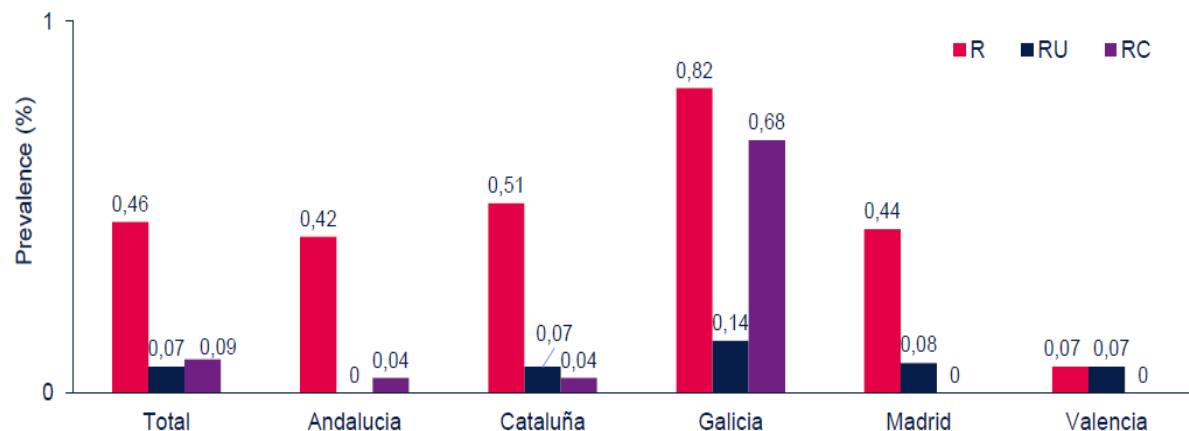
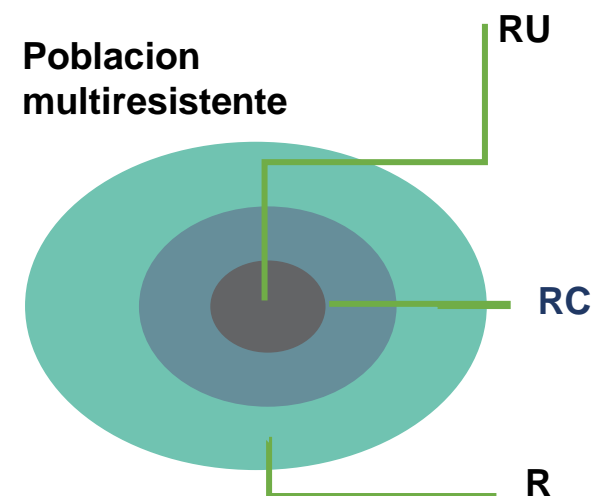
- Eficacia y seguridad de inicio garantizadas para la mayoría de los pacientes que toman la medicación.
 - Triple terapia (BIC/FTC/TAF)
 - Biterapia DTG+3TC
- Necesidades cubiertas en este escenario
- Difícil de mejorar a medio plazo (5 años)

TAR actual: Rescate

Multiresistencia en España: Estudio Previar

Prevalencia de MR en 14995 pacientes (2020): 0,46%

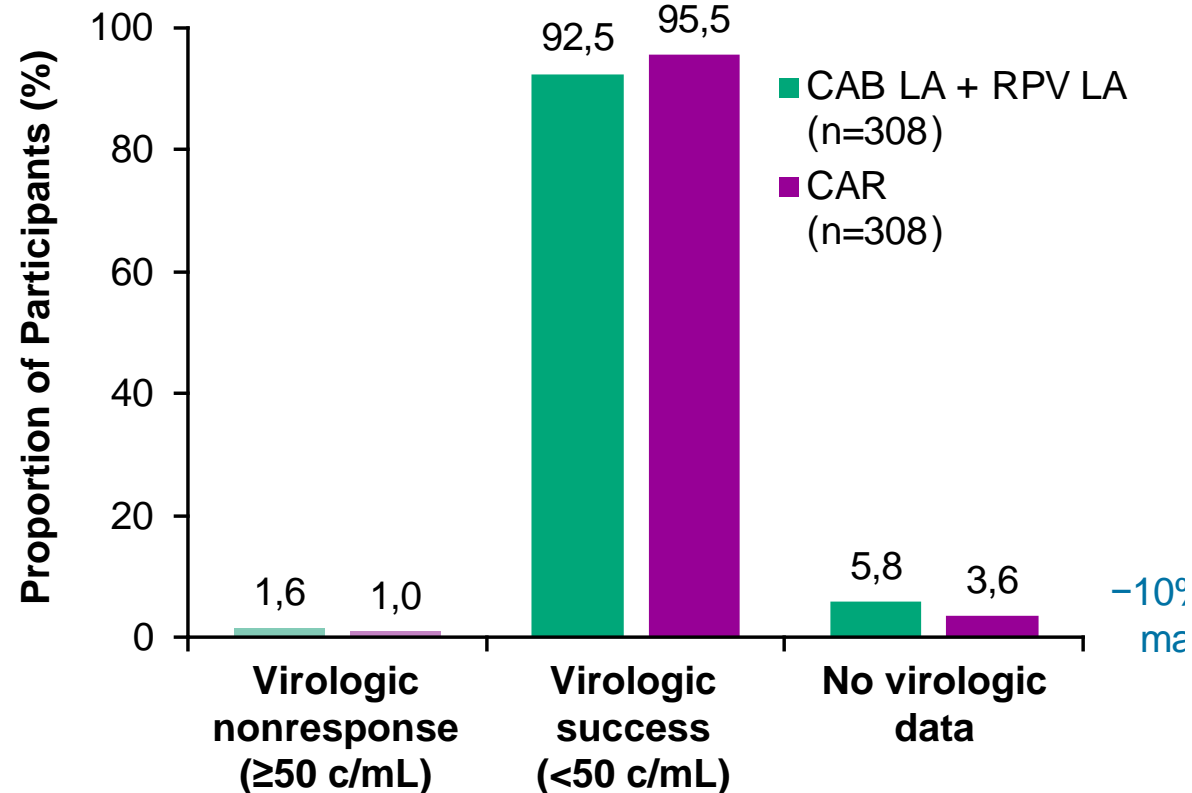
- Suprimido y estable (R): 0,32%
- Suprimido con intolerancia a medicación (RC): 0,07%
- **No controlados e inestables (RU): 0,07%**



R: Resistencia ≥ 3 o ≥ 2 + intolerancia ≥ 1 clase de ARV; RU: Resistencia no suprimido; RC: resistencia suprimido pero con interacción o intolerancia a cualquier clase de ARV.

TAR actual: mantenimiento Regímenes muy eficaces y seguros

Virologic Outcomes



TAR de mantenimiento

- Eficacia del TAR de mantenimiento garantizadas para la mayoría de los pacientes.
 - Mantener terapia inicial: BIC/FTC/TAF ó DTG/3TC
 - Otras pautas: individualización

Simplificación	Reducir frecuencias de dosis
Tolerabilidad	Mejorar la tolerabilidad y/ toxicidad
Interacciones	Prevenir interacciones PK
Comidas	Eliminar requerimientos en la toma
S. especiales	Embarazo, tuberculosis, ins. Renal
Coste	Reducir costes

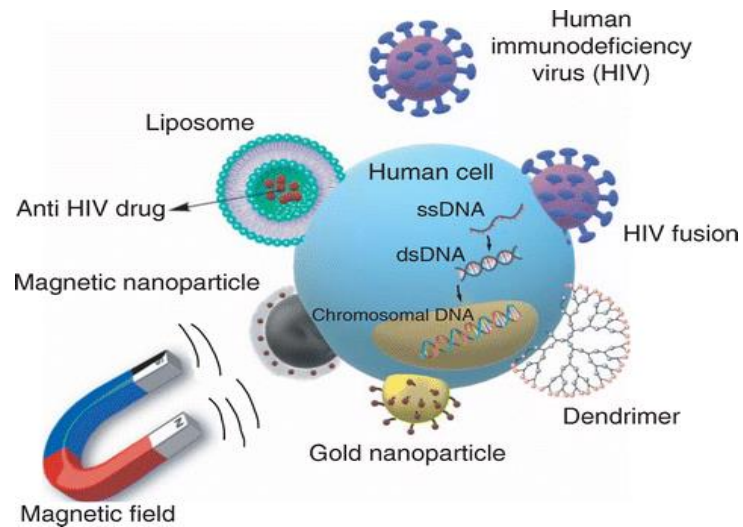
BIC/FTC/TAF
DTG/ABC/3TC
RAL + 2 ITIAN
DOR/3TC/TDF_b
DOR-FTC/TAF
RPV/FTC/TAF
DTG/3TC
DTG/RPV
CAB + RPV IM

Necesidades para el desarrollo nuevos fármacos



- a. Mejorar eficacia
 - i. Naive
 - ii. Mantenimiento
 - iii. **Rescate**
- b. Mejorar la seguridad
- c. **Mejorar la posología**

Desarrollo tecnológico, Múltiples candidatos vs coste y oportunidad del desarrollo



Ensayos clínicos



S1 Table: Molecular structure of the thirty-three compounds

Cpd:	Structure	Cpds	Structure	Cpds	Structure	Cpd:	Structure
16a		18c		17f		16i	
17a		16d		18f		17i	
18a		17d		16g		18i	

	Tpo promedio	Coste (millones euros)
Total	15 años	2500

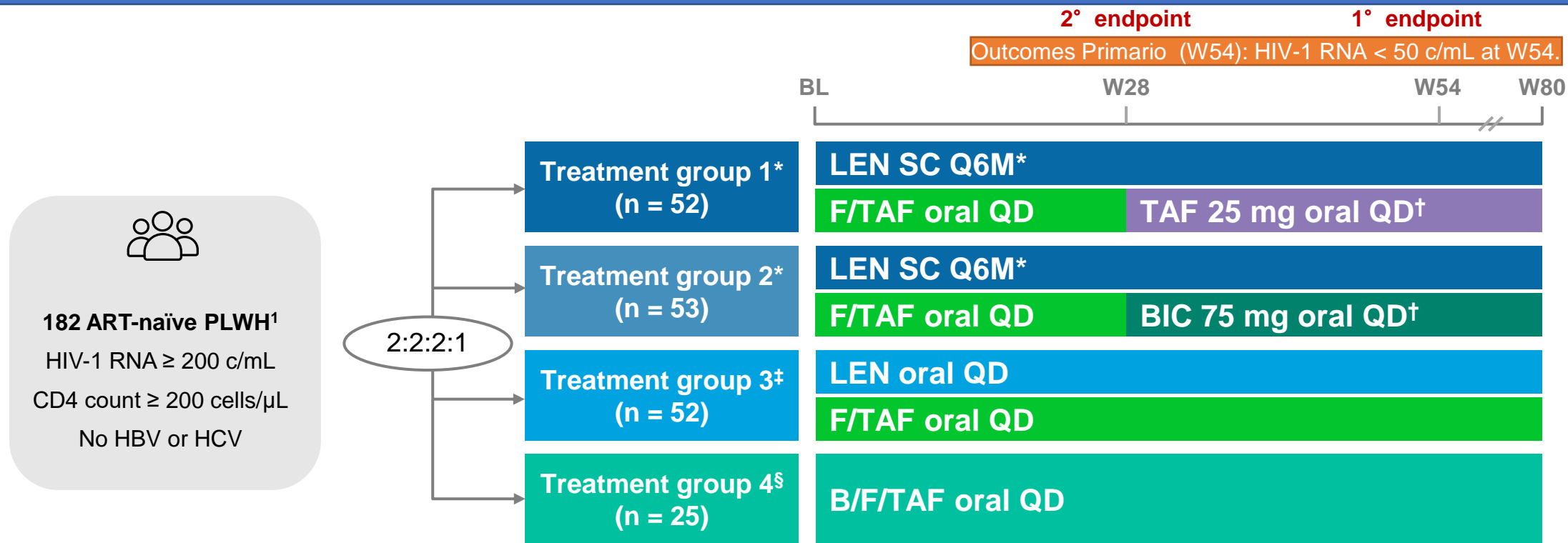
¿Futuro Inmediato: 2023-2028? Escenarios

- Naive
- Rescate
- Mantenimiento

Nuevas opciones en naive: Lenacapavir

- Inhibidor de la cápside. Inhibe los procesos de ensamblaje (evita la maduración del virus) y desensamblaje (evita el transporte del material genético del VIH al núcleo celular).
- EA mas común: reacciones en el lugar de inyección (bajo grado)
- Desarrollo de resistencias en monoterapia
- Sustrato de CYP3A, y UGT1A1 y moderado inhibidor del CYP3A: Atención a interacciones
- Presentaciones
 - Lenacapavir inyectable: 2 iny de 1,5 mL cada 26 semanas (dosis semestral: 927 mg)
 - Lenacapavir oral: tabletas de 300 mg

LEN en Pacientes Naive Calibrate (Fase II)



Grupo 1: LEN oral (600 mg on D1 and D2, 300 mg D8), seguido por LEN SC 927 mg en D15

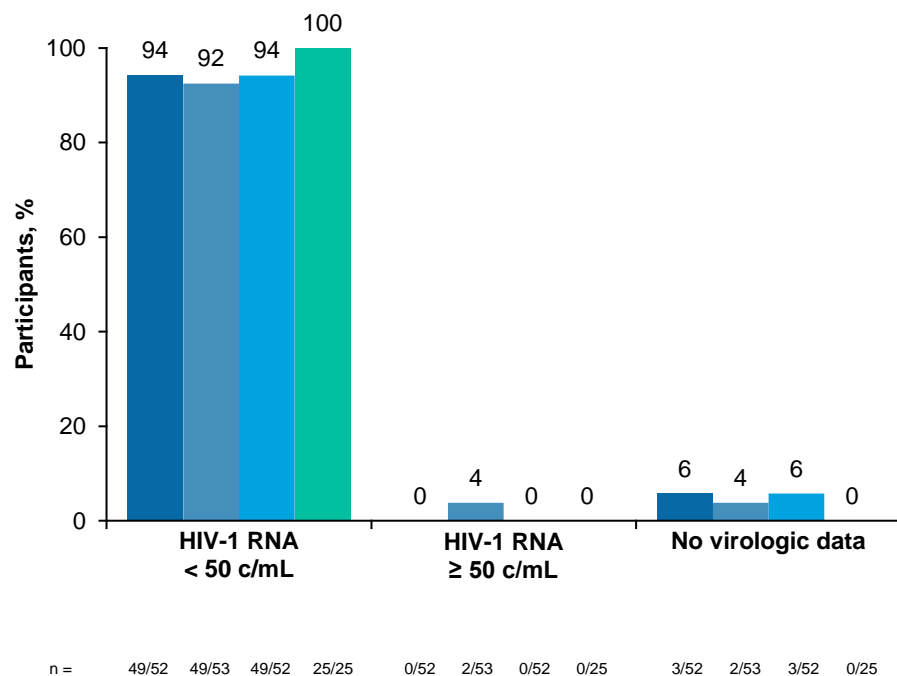
Grupo 1 y 2: Si < 50 c/mL en W16 y W22 iniciaron TAF o BIC en W28. Si > 50 cop/mL retirada del estudio

Grupo 3: LEN 600 mg D1 y D2, seguido de LEN 50 mg desde D3)

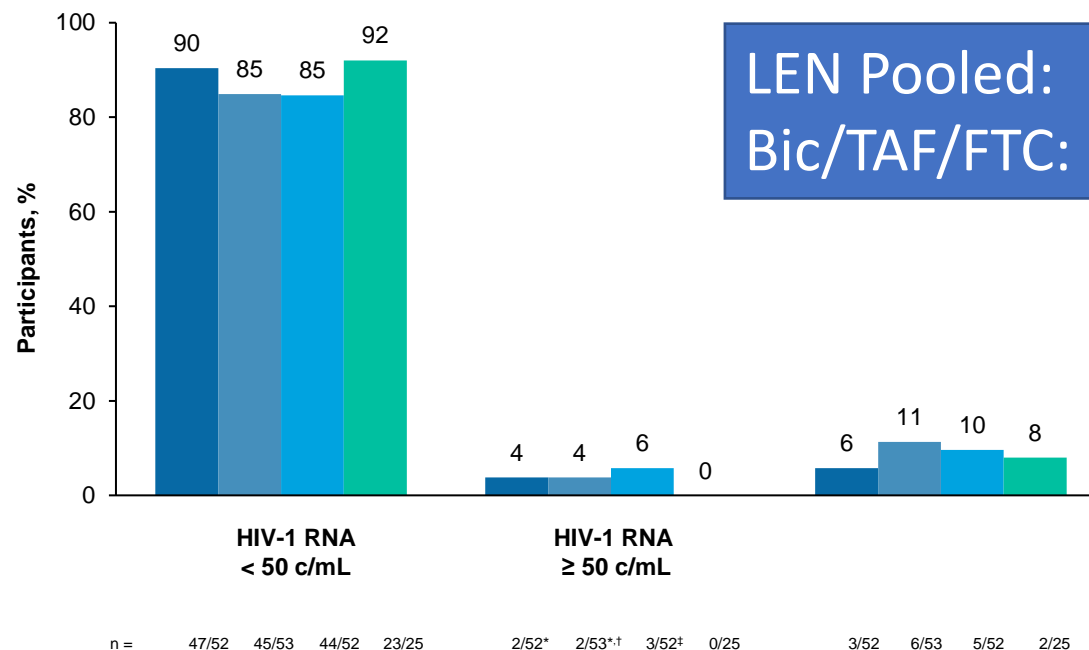
EC Clinico Fase II Calibrate

ARN-VIH < 50 cop/mL en semana

Virologic Outcome at Week 28
(FDA Snapshot; intent-to-treat)



Efficacy at Week 54
(FDA Snapshot)



LEN Pooled: 81%
Bic/TAF/FTC: 92%

EC Clinico Fase II Calibrate

Desarrollo de resistencia

Participants, n*, ¹	TG 1 n = 52	TG 2 n = 53	TG 3 n = 52	TG 4 n = 25
Met resistance testing criteria	2	1	3	1
Emergent LEN resistance				
• Q67H + K70R	1	1	1	0

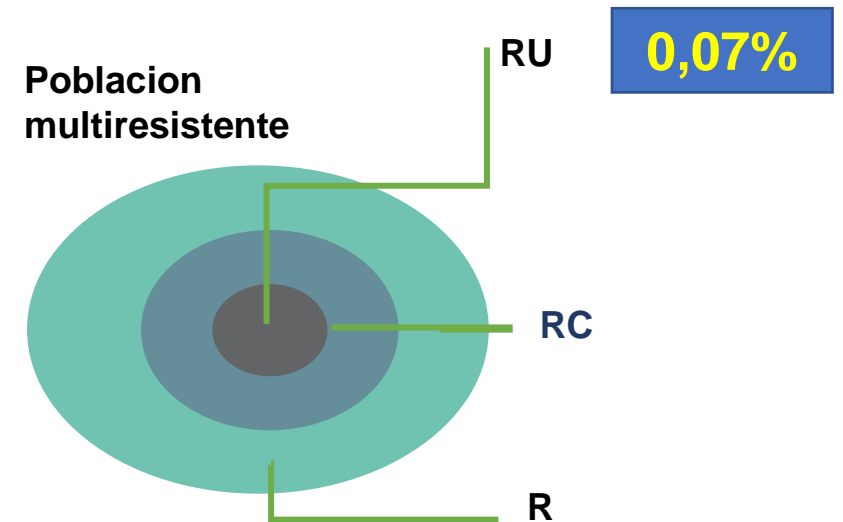
TG 1: LEN SC + F/TAF to LEN SC + TAF
TG 2: LEN SC + F/TAF to LEN SC + BIC
TG 3: LEN QD + F/TAF
TG 4: B/F/TAF

- In the LEN groups:
 - 1 participant (TG 1) developed Q67H+K70R at Week 80
 - 1 participant (TG 2) developed M184M/I in RT prior to Q67H+K70R in capsid at Week 10^{2,3}
 - 1 participant (TG 3) developed Q67H in capsid at Week 54 with subsequent emergence of K70R, and demonstrated nonadherence by pill count and drug levels

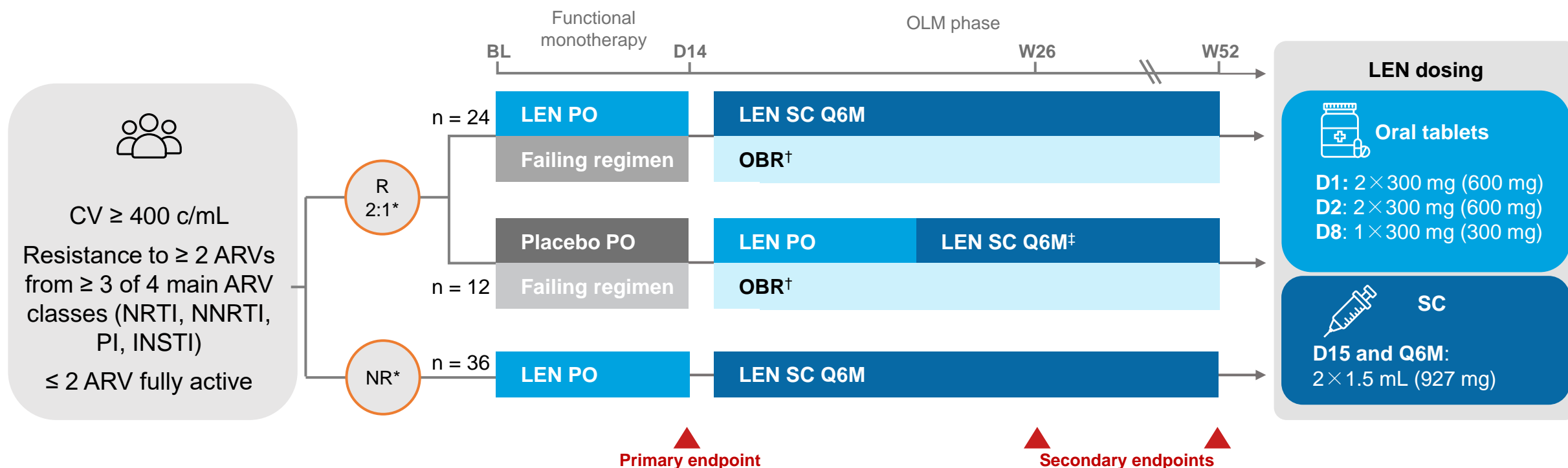
Escenario Rescate por Multifracaso

Prevalencia de MR en 14995 pacientes (2020): 0,46%

- Suprimido y estable (R): 0,32%
- Suprimido con intolerancia a medicación (RC): 0,07%
- **No controlados e inestables (RU): 0,07%**



LEN en Pacientes multitratados Capella (Fase II/III)



Outcomes (randomized cohort)

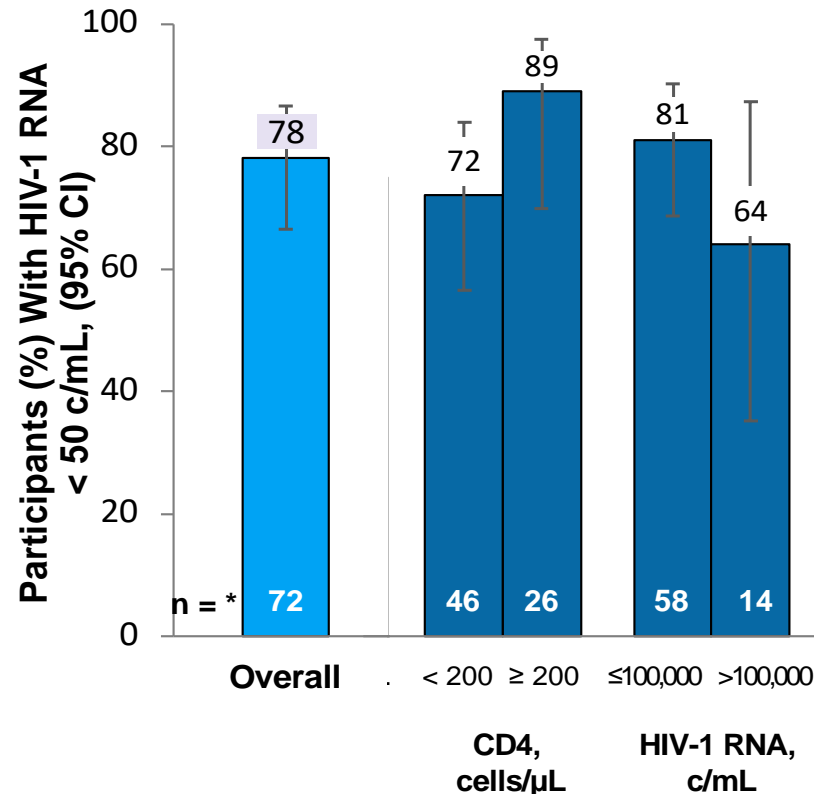
Primary: $\geq 0.5 \log_{10}$ c/mL reduction in HIV-1 RNA from BL at D15

Secondary: HIV-1 RNA < 50 c/mL and < 200 c/mL at W26 and W52 (FDA Snapshot)

No brazo control OBR + Placebo
Tras el día 14

EC Clínico Fase II/III Capella

ARN-VIH < 50 a las 52 semanas

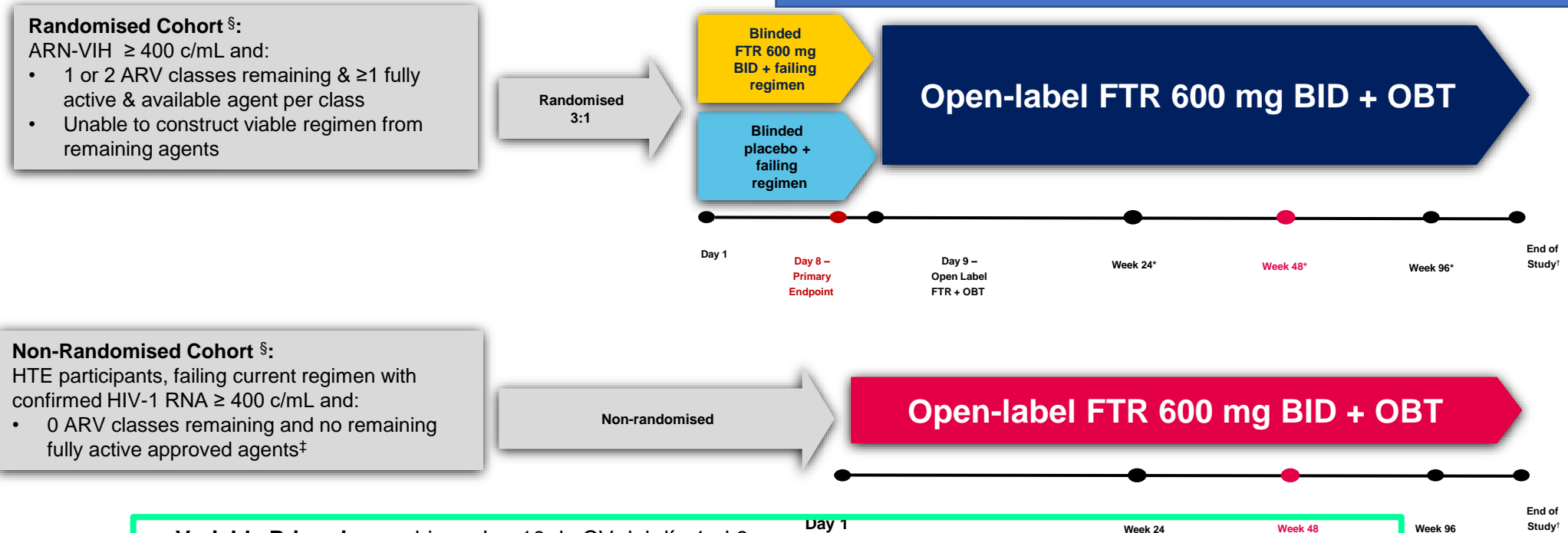


No brazo control OBR + Placebo
Tras el día 14

Autorizado por la CE y FDA para el tratamiento de la infección VIH-1 multirresistente (septiembre 2022)

Fosemtavir EC Fase III BRIGHTE

Salvo en los primeros 8 días no hay grupo control



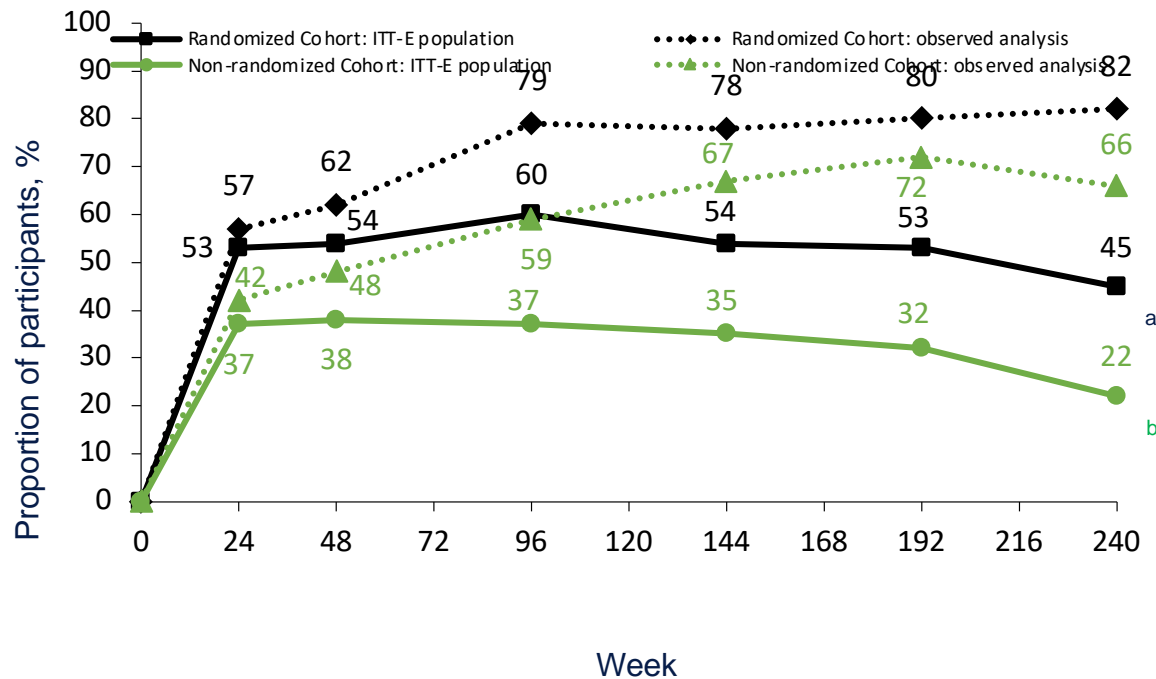
- **Variable Primaria:** cambio en Log₁₀ de CV del día 1 al 8

- **Variable Secundarias:**

- Porcentaje pacientes con descenso de CV >0.5 log₁₀ y de > 1.0 log₁₀ copias/ml en día 8;
- CV <40 cop/mL en semanas 24, 48, y 96;
- Cambio medio de CD4+ T-cell en semana 96.

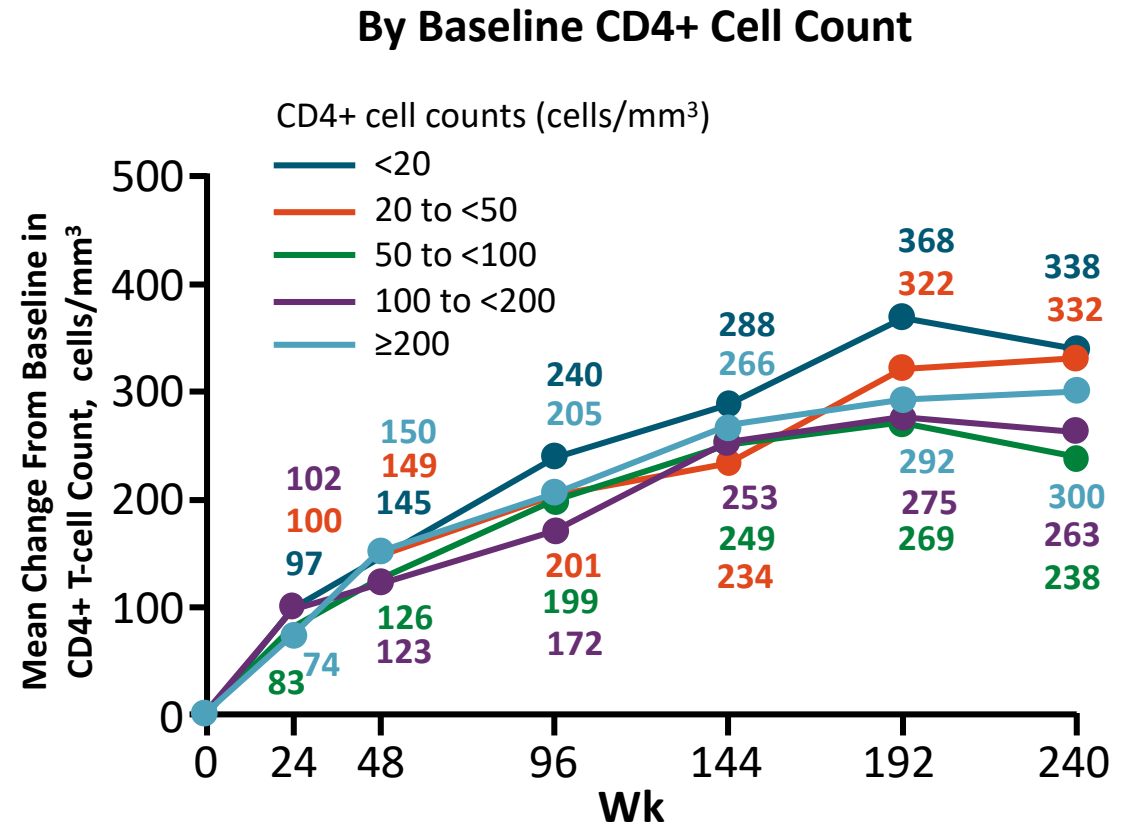
EC Fase III BRIGHTE.

ARN-VIH < 40 cop/mL y T4 a 240 w



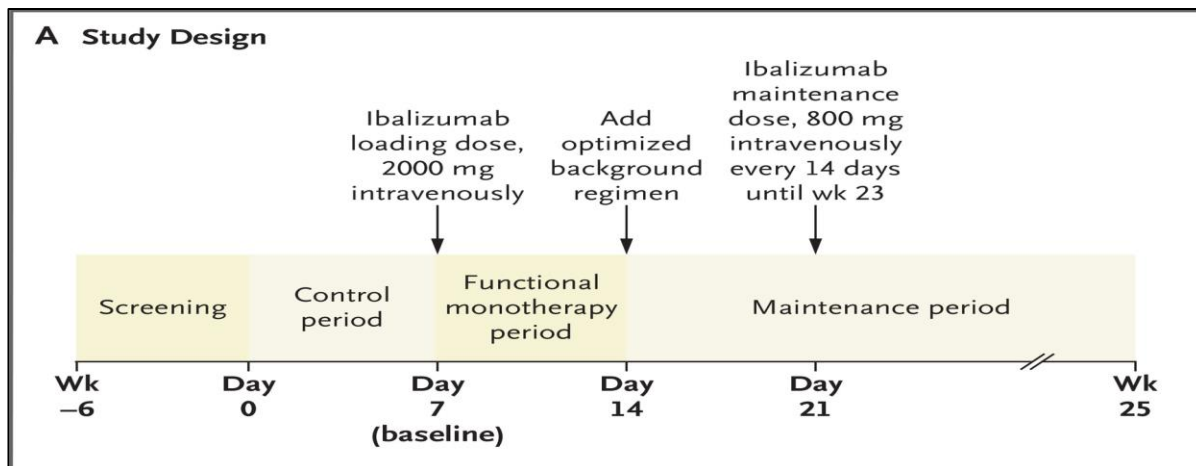
Observed analysis, N =

	24	48	96	144	192	240
Randomized Cohort	247	233	214	206	195	164
Non-randomized Cohort	89	83	66	57	50	35



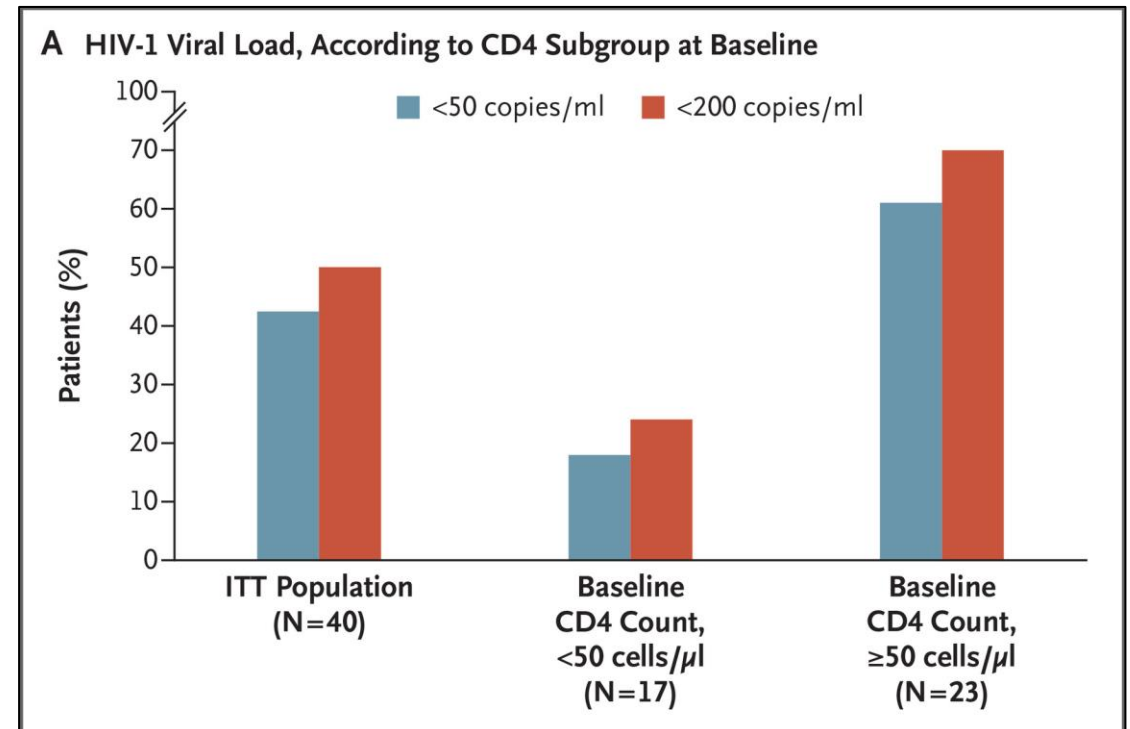
Ibalizumab (iv/14 días) en politratados EC TMB-301

- EC fase 3, abierto y de un solo grupo (n=40)
- Criterios de inclusión: infección por VIH-1 resistente a múltiples fármacos con múltiples fallos y ARN-VIH >1000 cop/mL.



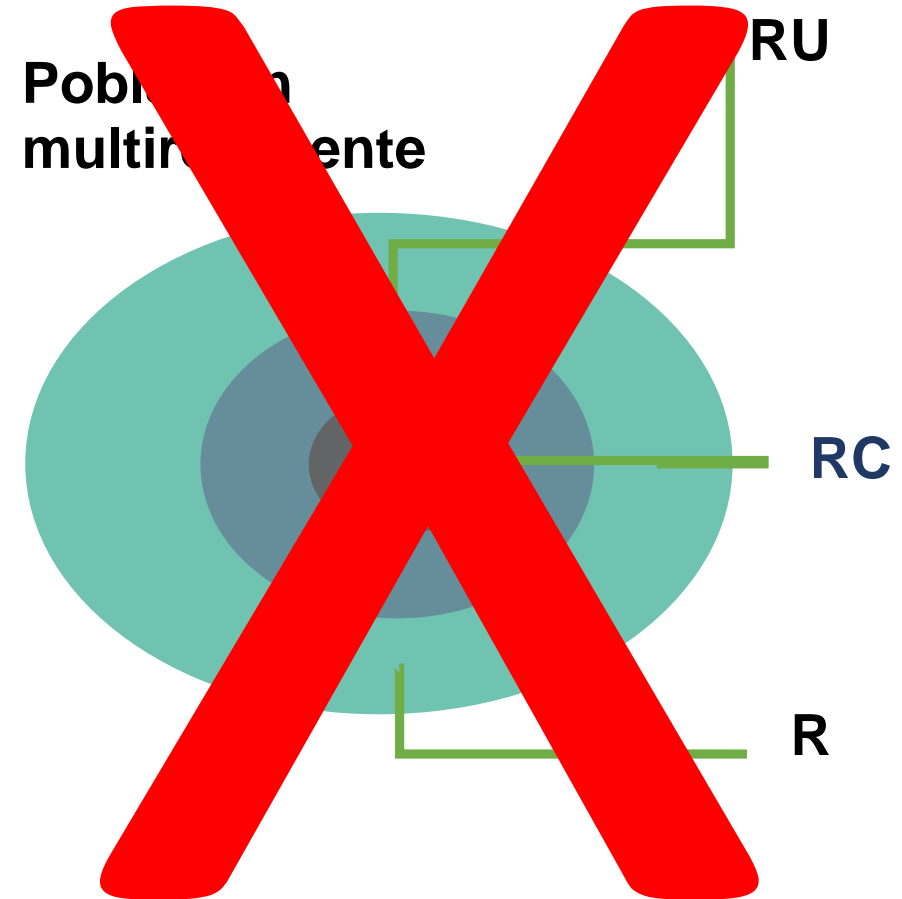
Aprobado por FDA (2019) y EMA: tratamiento de politratado

Retirada de autorización en la Unión Europea: 1 enero 20213



Escenario Rescate por Multifracaso

- Lenacapavir
- Fosemtavir
- Ibalizumab



TAR de mantenimiento



LEN en Terapia de mantenimiento

LEN **sc** + Teropavimab + Zinlirvimab **iv**/6 meses

Anticuerpos ampliamente neutralizantes

Semana 26






- ARN < 50 cop/mL ≥ 18 mese
- Sensibilidad a TAB y ZAB: (IC90 ≤ 2 µg/mL)
- CD4+ ≥ 500 células

LEN* + TAB 30 mg/kg + ZAB 10 mg/kg
(n = 11)

LEN* + TAB 30 mg/kg + ZAB 30 mg/kg
(n = 10)

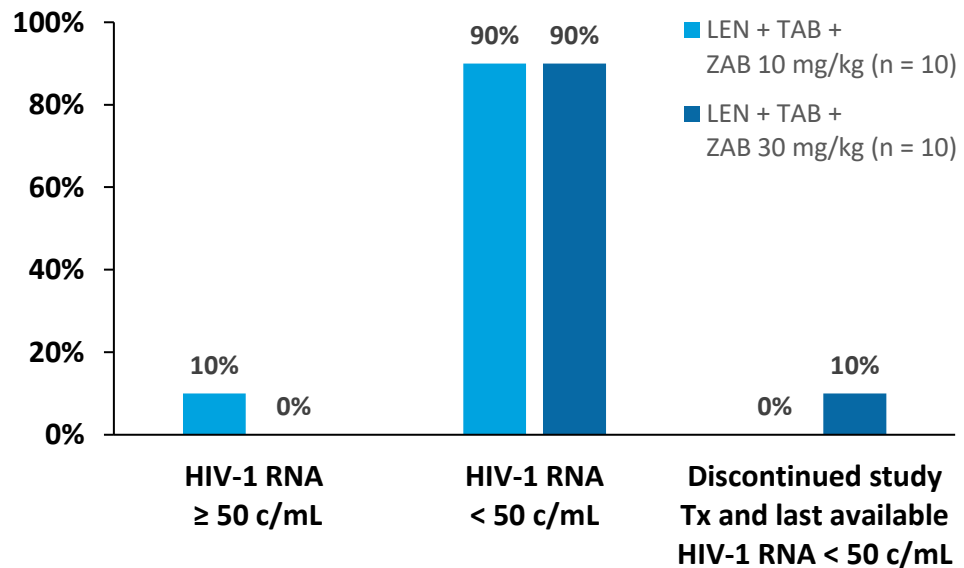
*Día 1: LEN 600 mg PO x2 + LEN 927 mg SC.

Día 2: LEN 600 mg PO x2.

Dosing	Day 1	Day 2
LEN oral 600 mg		
LEN SC 927 mg		-
TAB IV 30 mg/kg		-
ZAB IV 10 mg/kg or 30 mg/kg		-

- EC fase Ib, aleatorizado y ciego de LEN + 2 anticuerpos neutralizantes
- Criterios de valoración evaluados en la semana 26:
 - Proporción de pacientes con ARN del VIH-1 en plasma < 50 c/ml y ≥ 50 c/ml
 - Cambio en el recuento de CD4 + en células/mm³ desde el periodo inicial
 - Concentraciones séricas de LEN, TAB y ZAB
 - Seguridad y tolerabilidad

LEN + Teropavimab + Zinlirvimab/6 meses Resultados



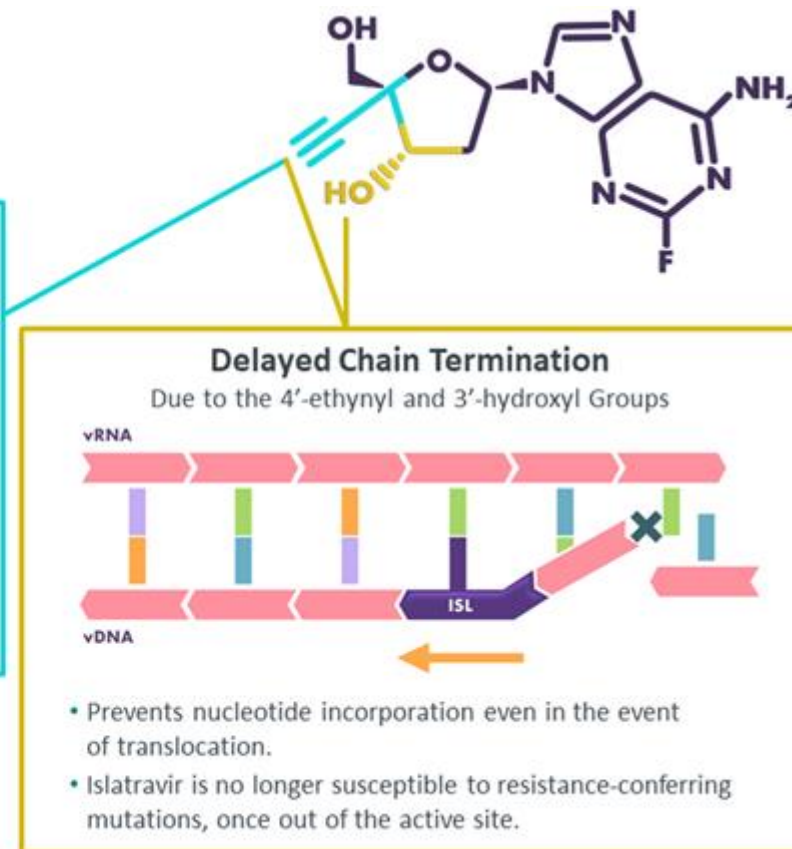
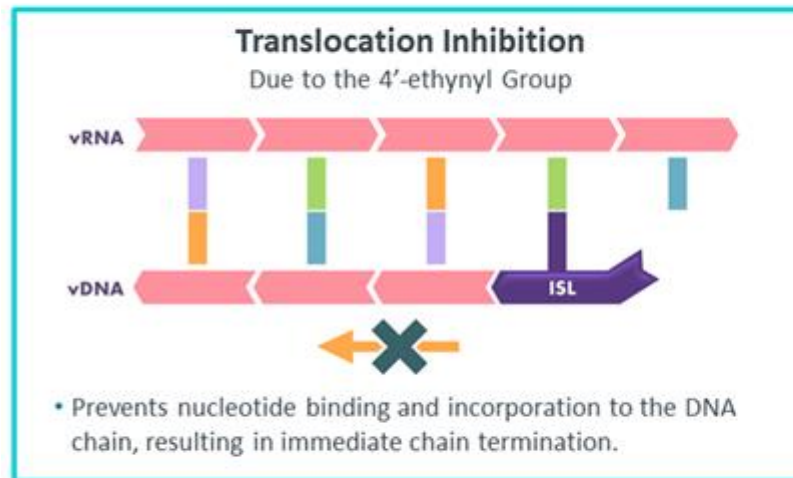
- One participant withdrew at W12 with HIV-1 RNA < 50 c/mL
- One participant had a confirmed virologic rebound at W16
- CD4 cell counts remained stable over the course of the study period

- No SAEs, No discontinuación por EA.
- AE Grado 3:
 - One injection-site cellulitis on D1, which resolved with antibiotics
 - One injection-site erythema on D3, which resolved without intervention by D10

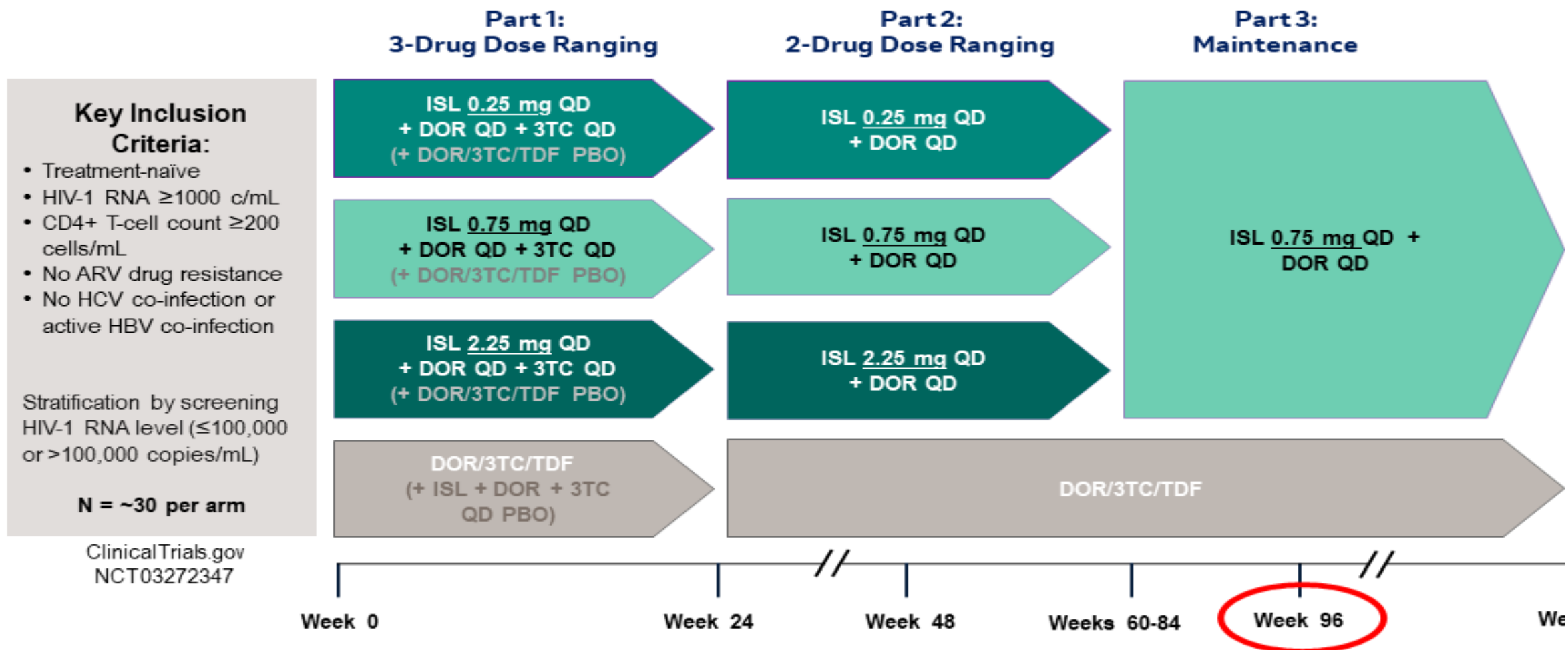
Fase II: Anunciado por Gilead

Islatravir (ISL, MK-8591)

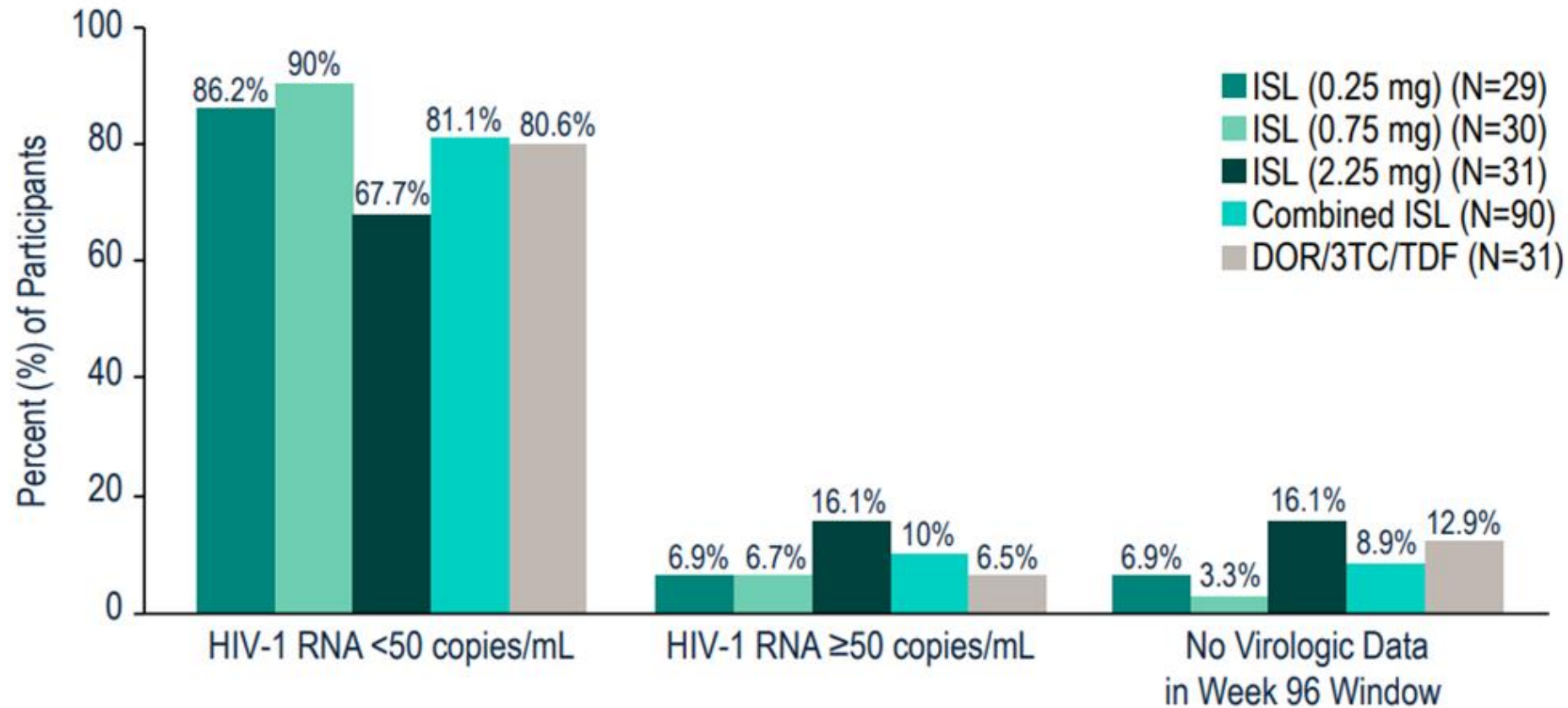
Inhibidor de la traslocación



Islatravir (ISL, MK-8591) + DOR Protocol 011. EC Fase 2 (búsqueda de dosis)

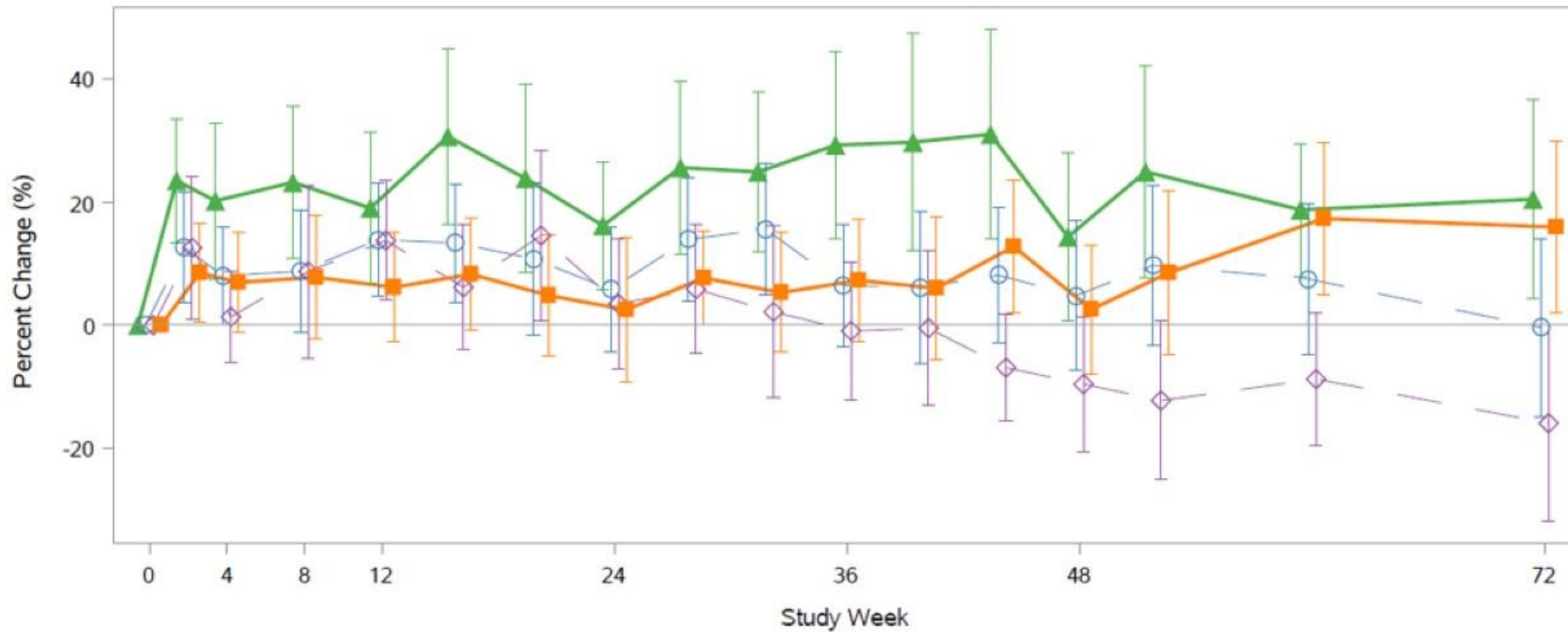


Islatravir (ISL, MK-8591) + DOR Protocol 011. Eficacia 96 w (snapshot)



Islatravir/DOR.

Protocolo 011: Cambio CD4 según dosis



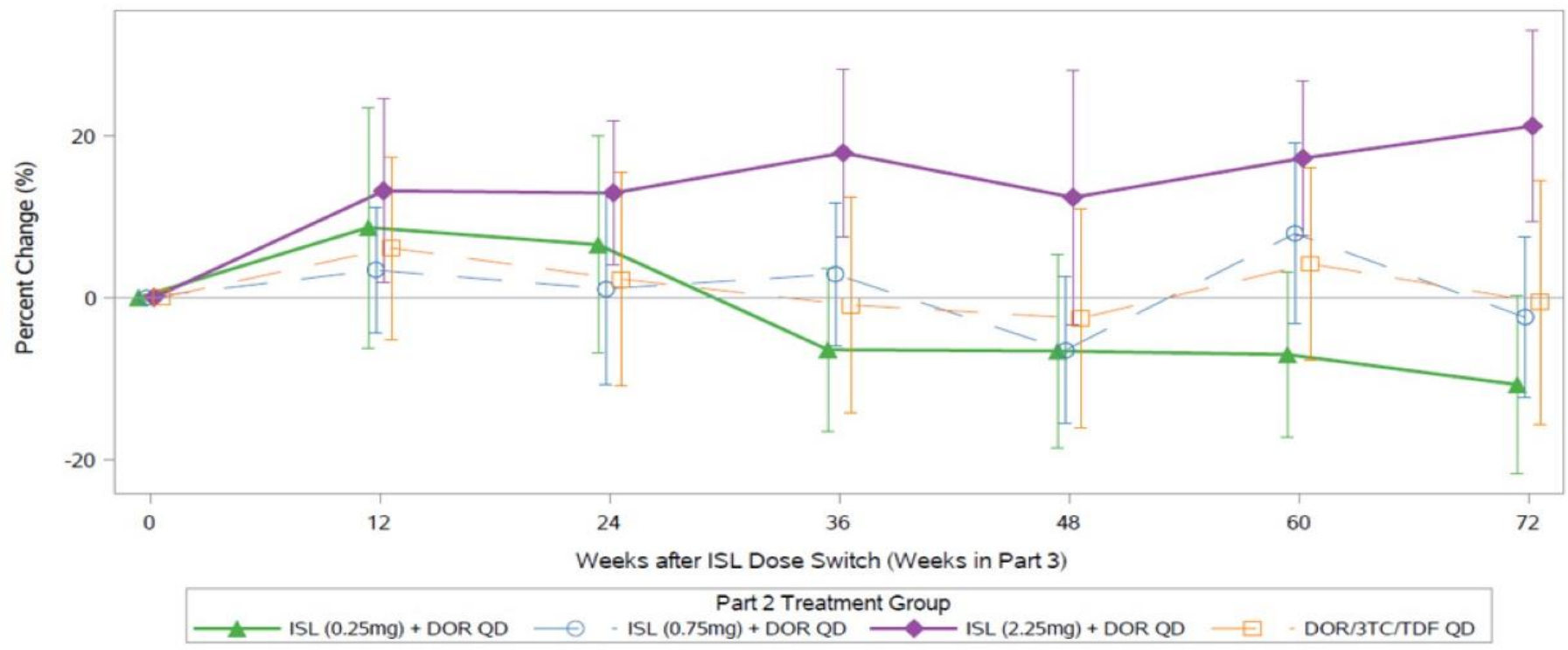
Treatment Group	Week 72	
	N	% Change from Baseline
ISL (0.25mg) + DOR	19	20.5
ISL (0.75mg) + DOR	19	-0.4
ISL (2.25mg) + DOR	16	-15.9
DOR/3TC/TDF	22	15.9

Part 2 Treatment Group

- ▲ ISL (0.25mg) + DOR QD
- - ISL (0.75mg) + DOR QD
- ◇ - ISL (2.25mg) + DOR QD
- DOR/3TC/TDF QD

ISL + DOR

Protocol 011. CD4 tras cambio de 0.25 a 0.75 mg



Part 2 Treatment Group	Week 72 after ISL Dose Switch†	
	N	% Change from Baseline
ISL (0.25mg) + DOR	17	-10.8
ISL (0.75mg) + DOR	23	-2.5
ISL (2.25mg) + DOR	17	21.2
DOR/3TC/TDF	23	-0.6

† Week 0 = time of switch

Participants switched to ISL 0.75 mg between Study Weeks 60 - 84, with the majority switching at S

Islatravir/DOR

Desarrollo de EC Fase 2/3

Protocol 017

Phase 3 QD
Open-Label
Switch

Protocol 018

Phase 3 QD
Double-Blind
Switch

Protocol 019

Phase 3 QD
Heavily Treatment-
Experienced
Patients

Protocol 20

Phase 3 QD
Treatment
Naive

Protocol 028

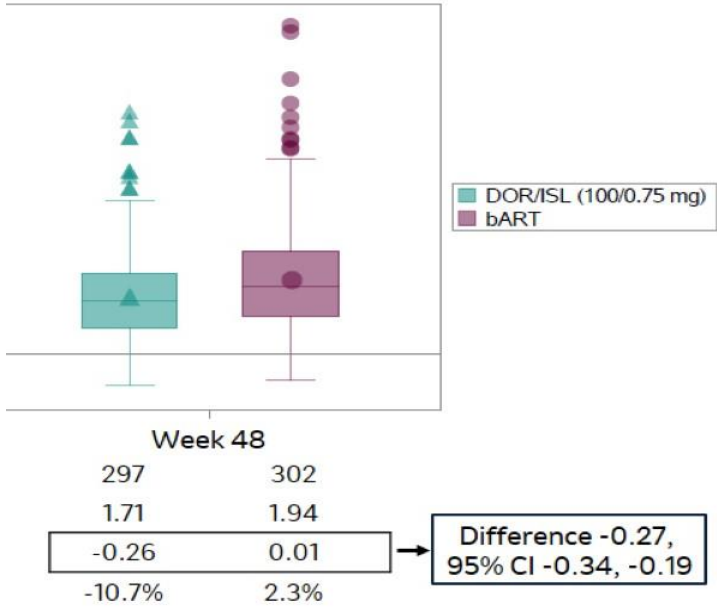
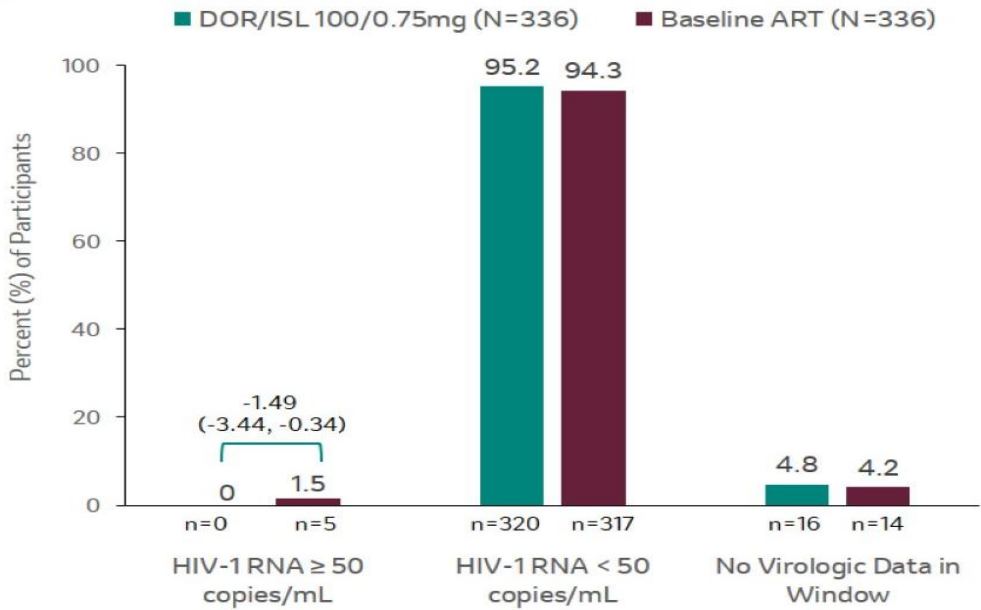
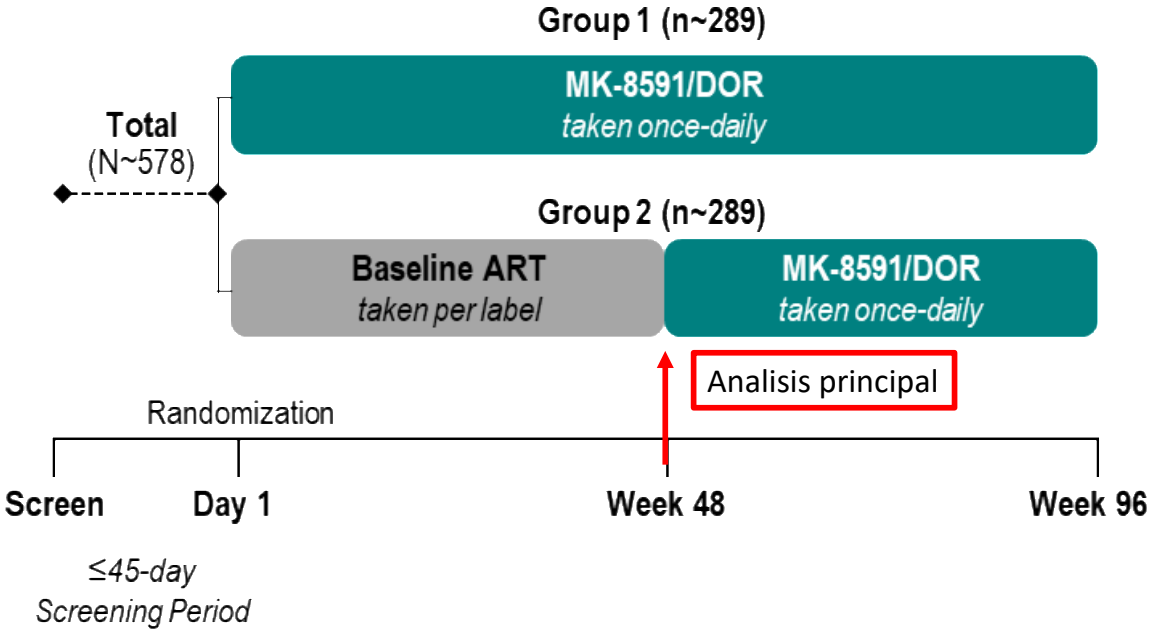
Phase 2 QD
Adolescent
Switch

Protocol 033

Phase 3 QD
Open Label
Rollover

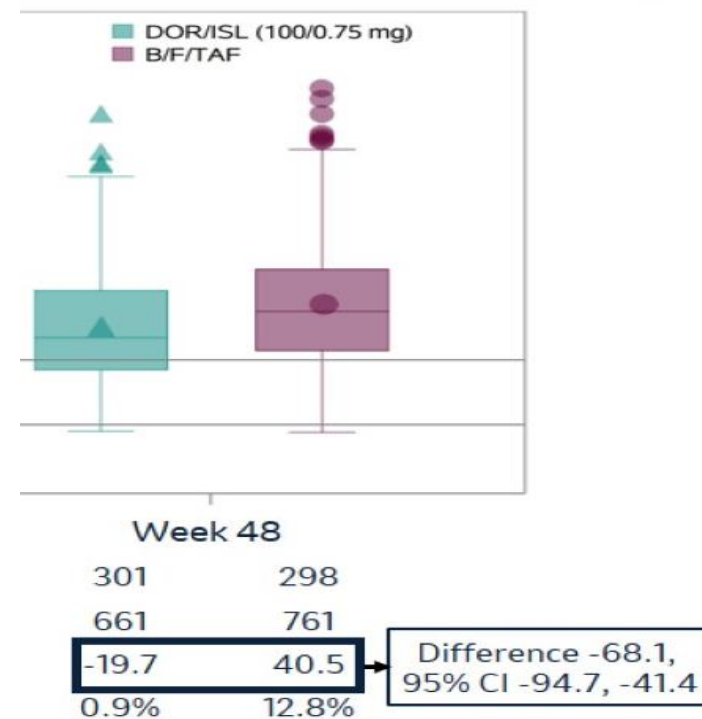
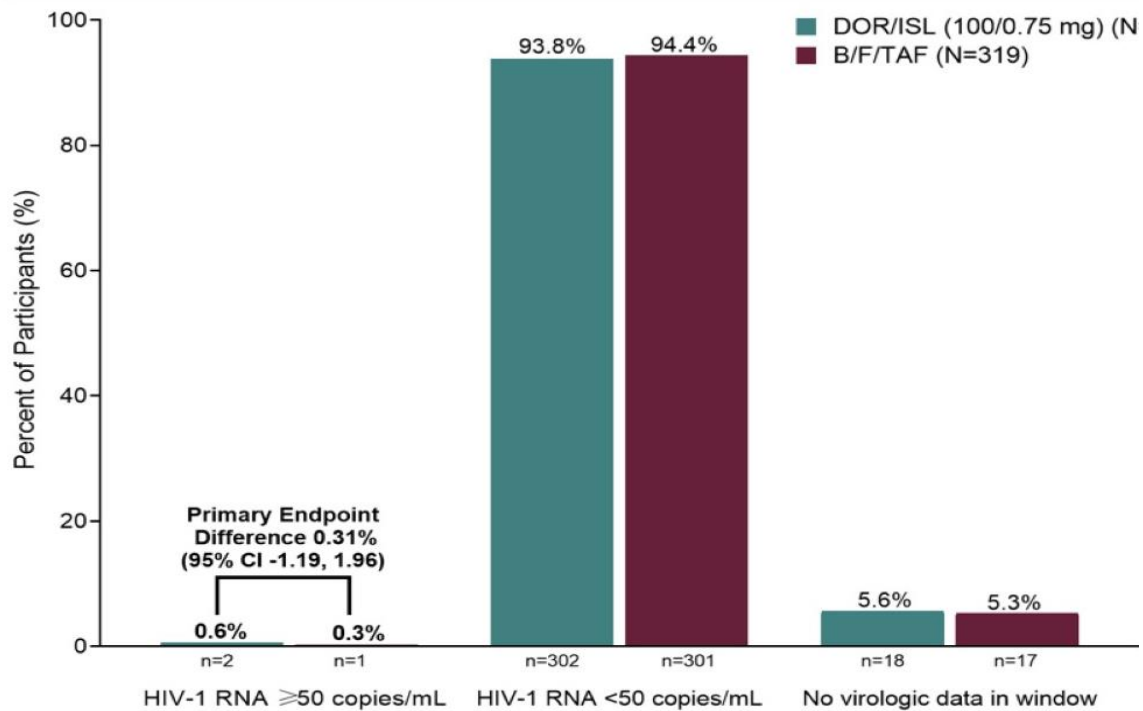
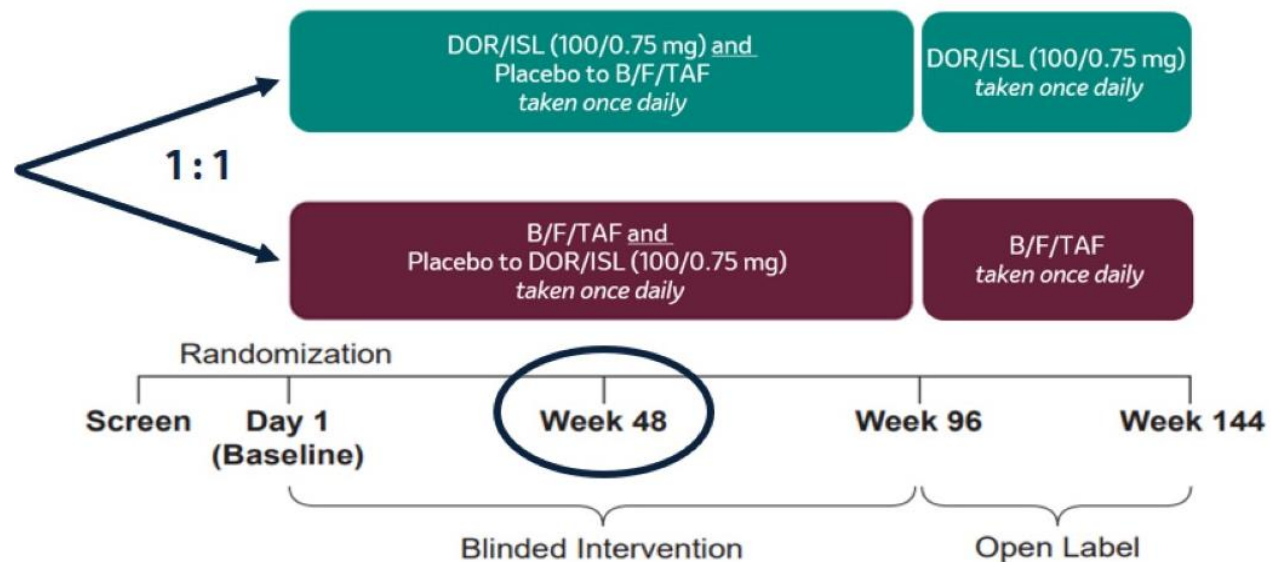
Protocol 017

Phase 3 QD Open-Label Switch



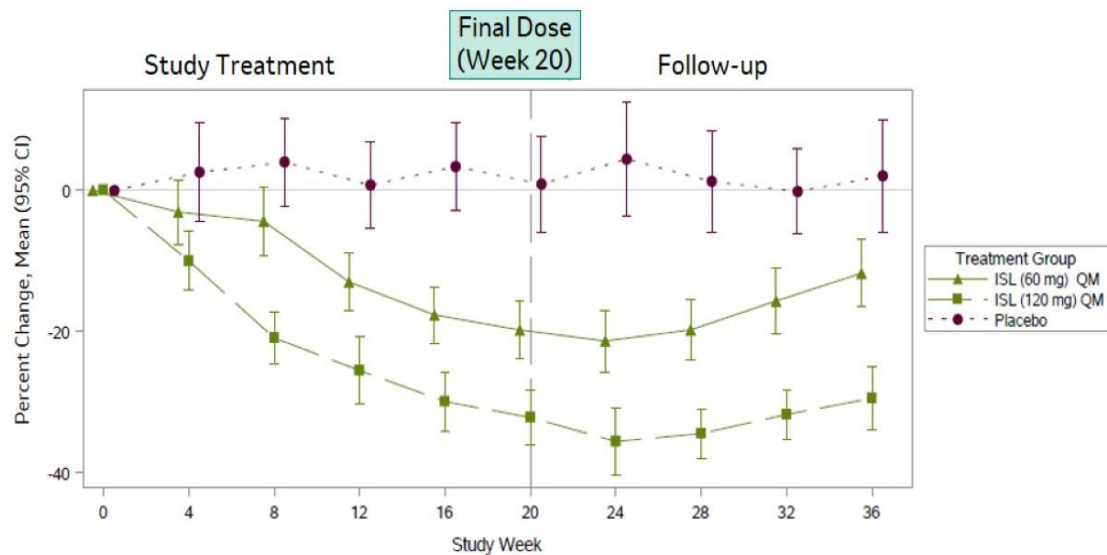
Protocol 018

Phase 3 QD
Double-Blind
Switch

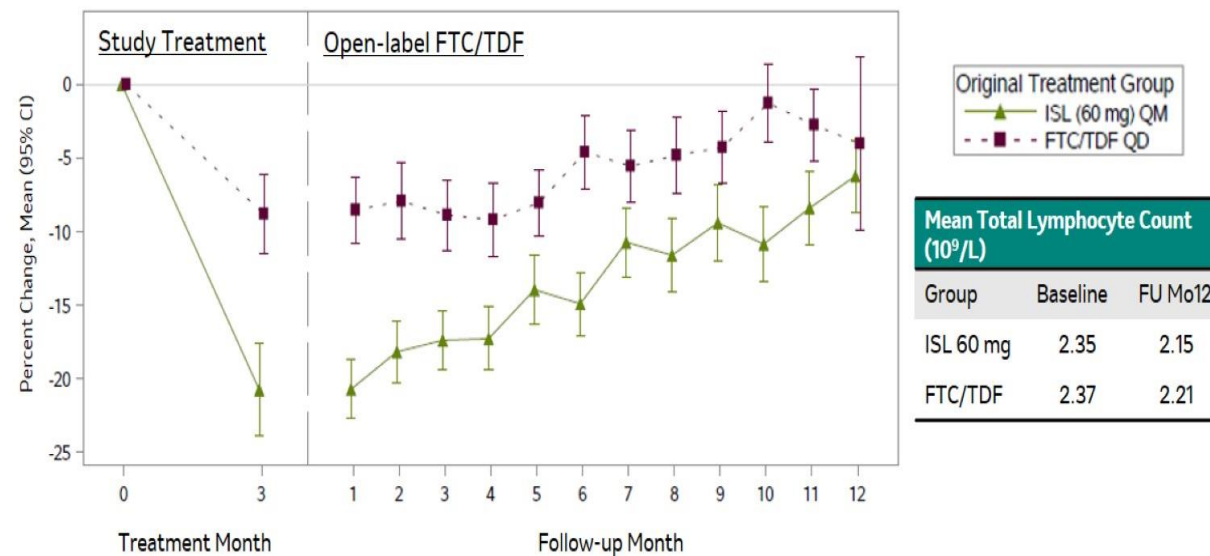


EC en PrEp

Protocolo 016 (Fase 2):
¿ISL 60 mg vs ISL 120 mg QM?



Protocolo 022 (Fase 3):
¿ISL 60 mg QM vs TDF/FTC QD?

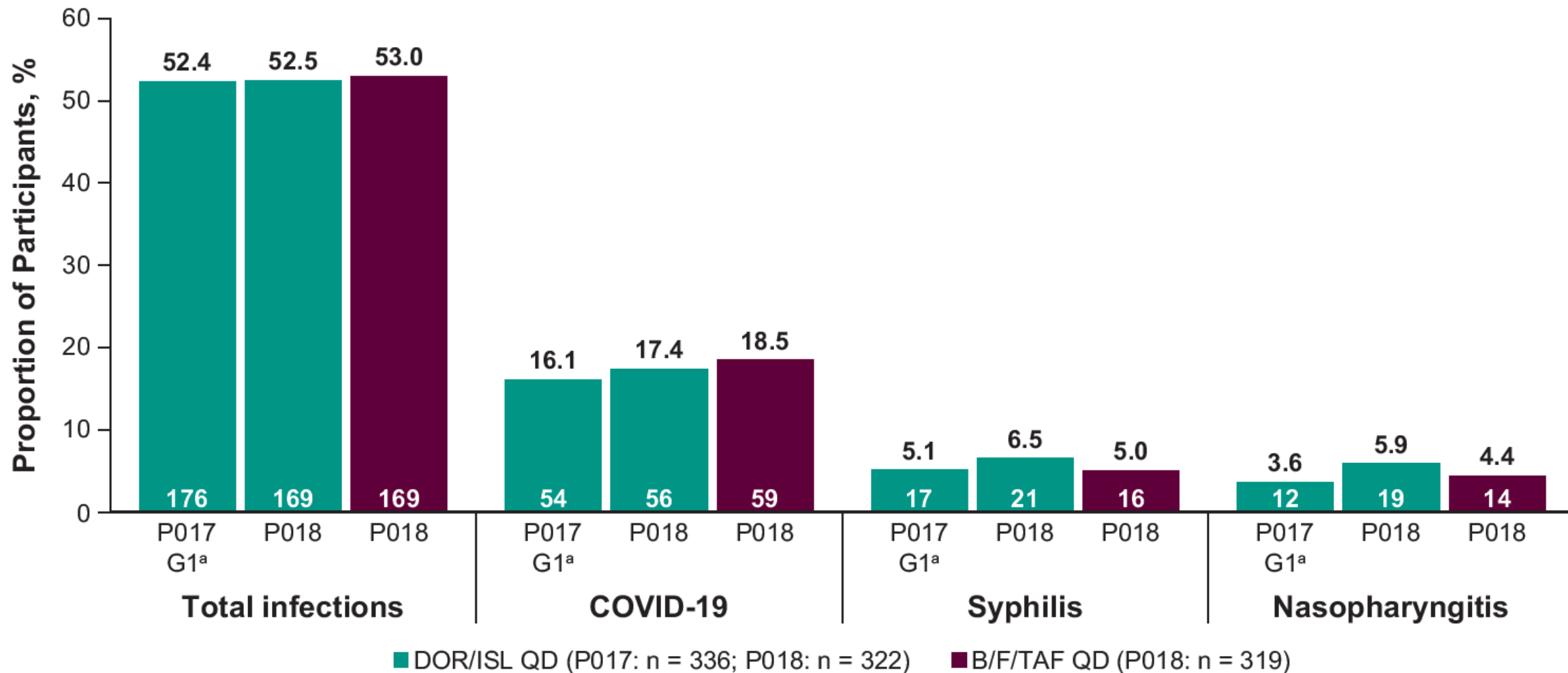


Mean Total Lymphocyte Count (10⁹/L)

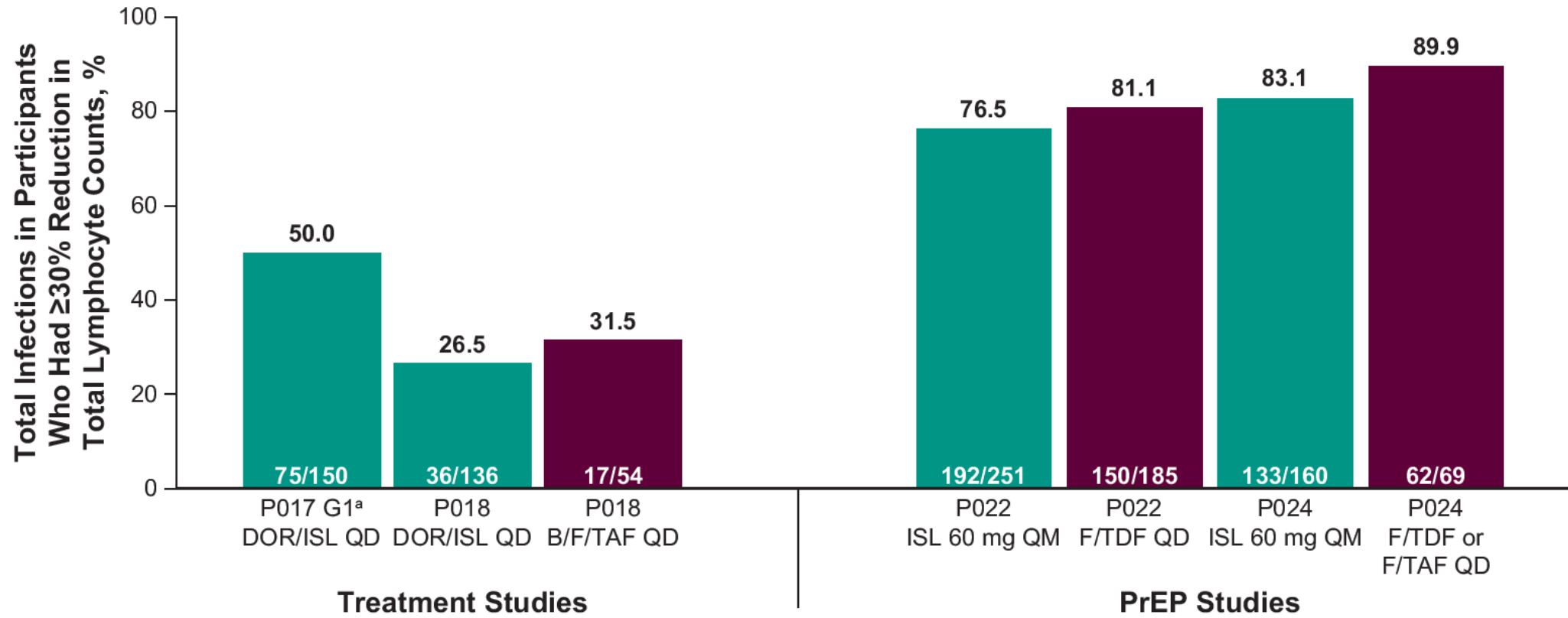
Group	Baseline	FU Mo12
ISL 60 mg	2.35	2.15
FTC/TDF	2.37	2.21

Infecciones en EECC Fase III: P017 y P018

ISL/DOR 100/0,75 QD vs B/FTC/TAF



Infecciones en pacientes con descenso > 30% de T4 ECC Fase III: P017 y P018



Situación con el programa de desarrollo de ISL

- Desarrollo de dosis de 0,75: suspendido
- Iniciado EECC fase 3 DOR/ISL (100 mg/0.25 mg) QD en naïve y switch
- Desarrollo programa de PrEp con ISL 60 mg QM interrumpido
- Futuro: Incierto

Study	Phase	Population	Comparator	Design
P051	3	Virologically suppressed	Baseline ART	Open-label; 2:1 randomization
P052	3	Virologically suppressed	B/F/TAF	Blinded; 2:1 randomization
P053	3	Treatment naïve	B/F/TAF	Blinded; 1:1 randomization
P054	3	VS or TN, previously treated with ISL 0.75 mg	Not applicable	Open-label, single arm, de-escalation

Evidencias Lenacapavir

- Inhibidor de traslocación
- Dosis BIY sc :
 - Eficacia comprobada
 - Seguridad comprobada
 - Uso clínico aprobado
- Naive: LA parcial no alcanzan resultados de Bictegravir/TAF/FTC.
- Rescate: excelentes resultados
- Mantenimiento:
 - EC fase I BIY + AAN (iv) finalizado y aprobada fase II (Limitación: Uso IV de AAN.
 - Nuevos acompañantes

Futuro 2028

Escenario Naive

- Bictegravir/FTC/TAF y Dolutegravir/3TC: seguirán siendo los regímenes de referencia.
- Alta probabilidad de que no contemos con otras opciones

Futuro 2028

Escenario Mantenimiento

- TAR oral seguirá siendo el preferido y de mayor uso en terapia de inicio y mantenimiento.
- Bictegravir/FTC/TAF y Dolutegravir/3TC seguirán siendo los regímenes más usados
- TAR LA actual (CAB/RPV) beneficiará un número importante de personas pero su empleo no será mayoritario
- LEN: adolece de acompañante
- ISL: Futuro incierto
- Otras opciones para indivDTG/RILP: Opción

Futuro 2028

Escenario Rescate

- Fostemsavir y Lenacapavir (sc BIY) permitirán resolver la mayor parte de casos de multirresistencia actuales
- La población difícil de tratar será cada vez mas escasa.
- Previsión de escasas novedades terapéuticas (salvo estrategicas)

Futuro 2028

Escenario Long Acting

- CAB/RIL Q2M probablemente continuará siendo la única opción disponible para uso clínico en TAR de mantenimiento
- Lenacapavir sc BIY: aprobada para uso clínico en terapia de rescate
- Su uso en terapia de mantenimiento: Acompañantes apropiados
- Resultados definitivos de nuevos estudios que pueden cambiar el panorama
 - Nuevas formulaciones de CAB/RIL
 - LEN/ISL
 - LEN + otros acompañantes