



El futuro del tratamiento antiretroviral de la infección por VIH : ¿Qué TAR será de uso preferente en los próximos años?

Terapia por vía oral. Dr. Carlos Martín. C.H.U de Cáceres

Terapia “*Long Acting*”. Dr. Santiago Moreno. H.U. Ramón y Cajal. Madrid

Vigo 26-enero-2024



El futuro del tratamiento antiretroviral de la infección por VIH. ¿Qué TAR será de uso preferente en los próximos años?

Terapia por vía oral. Dr. Carlos Martín. C.H.U de Cáceres

Terapia “*Long Acting*”. Dr. Santiago Moreno. H.U. Ramón y Cajal. Madrid

Vigo 26-enero-2024



Prediciendo el futuro

¿Qué significa “en los próximos años”?

¿5, 10, 15 años?

¿Qué significa “de uso preferente”?



Prediciendo el futuro

- ¿ En los próximos 5-7 años ? : Vocabria® + Rekambyx®
- ¿ Más tarde ?



Prediciendo el futuro : más tarde

Lenacapavir (Inhibidor de la cápside) **Sunlenca**[®] sc cada 6 meses

+

Islatravir parenteral (AN inhibidor de la translocación de la TI)

Ac monoclonales intravenosos : **Teropavimab**, **Zinlirvimab**...

GS 6212, GS 1219, GS 3242 (INSTI parenterales)

GS 1314 (NRTI parenteral)

VH4524184, VH4367310 (INSTI parenterales)

VH400280, VH4011499 (Inh. cápside)

VH3739937 (Inh. Maduración)

LEN: The Foundation for New Therapy Options for HIV Treatment and Prevention



Person-centric options addressing the needs and preferences of PLWH and PWBP, which may contribute to ending the HIV epidemic

Options-driven, iterative development approach, addressing clinical and public health needs

Near-term (1–2 years)

Mid-term (3–5 years)

Long-term (5+ years)

HIV treatment

Significant Unmet Need

- Initial LEN launch for HTE PLWH (SC + OBR)

Q6M LAI

Robust early-phase program to select partner(s) for complete LA treatment



Options-Driven Paradigm

- Launch LEN-containing LAI (Q1–3M) and LAO (QW) complete regimens

Q1–3M LAI

Daily oral and QW LAO

Transformative Therapy

- Launch LEN-containing LAI therapies to optimize frequency, formulation and dosing (aspirational Q6M complete regimen)

Q6M LAI

HIV prevention

Initiate pivotal Phase 3 program of Q6M LEN SC and begin establishing the benefits of LA PrEP



Diverse options for PWBP

- Launch Q6M LEN for PrEP
- PrEP LA options, an important strategy to help end the epidemic, may allow for **more flexibility for PWBP to take control of their health**

Q6M LAI

LEN is only approved in clinically appropriate HTE adults; LEN is not approved for any other use in HIV treatment and is not approved for use in HIV prevention.

*Aspirational life cycle vision that will be informed by ongoing clinical trials

HTE, heavily treatment-experienced; PWBP, people who may benefit from pre-exposure prophylaxis; OBR, optimized background regimen; LAO, long-acting oral; QW, weekly; Q1-3m, every 1-3 months; Q6M, every 6 months





Home

Congress Presentations

HIV Resources

Our HIV Medicines

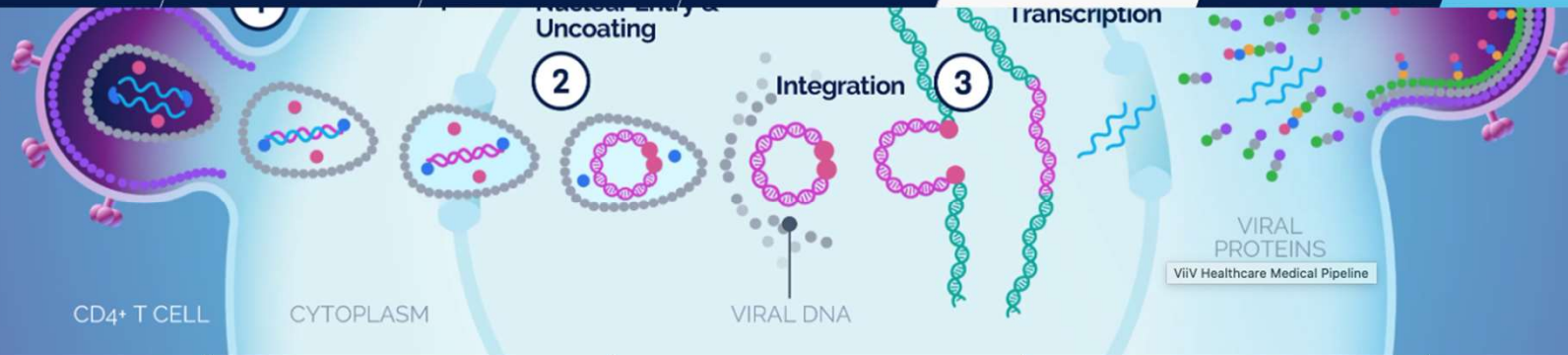
Our Pipeline

Connect With Us

Search Medical Information



HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS



1 Binding and Fusion

VH3810109
Class: bNAb
Phase: II

VH4527079
Phase: I

2 Nuclear Entry & Uncoating

VH400280
Class: Capsid Inhibitor
Phase: II

VH4011499
Class: Capsid Inhibitor
Phase: I

3 Integration

Cabotegravir – New formulations
Class: INSTI
Phase: I

VH4524184
Class: INSTI
Phase: I

VH4367310
Phase: I

4 Assembly and Budding

VH400280
Class: Capsid Inhibitor
Phase: II

VH4011499
Class: Capsid Inhibitor
Phase: I

5 Maturation

VH3739937
Class: Maturation Inhibitor
Phase: I

Probablemente en 5-7 años se disponga de TAR completos por vía parenteral (1-2 inyecciones sc **cada 6 meses** o 1 inyección sc + 1 perfusión iv **cada 6 meses**)

Parece perfecto : el paciente solo acude 2 veces al año al Hospital (se le saca sangre para analítica, se le administra el tto, se le comunican los resultados por tfno....)

pero...

Gilead confirmed that Sunlenca injection and tablets are expected to cost \$42,250 in the first year of therapy and \$39,000 annually after that (maintenance injections only).

A dramatic, low-key photograph of a cloudy sky. The clouds are dark and textured, with a bright light source breaking through the center, creating a silhouette effect. The overall mood is mysterious and atmospheric.

los genéricos

Rilpivirina (Edurant[®], Odefsey[®], Juluca[®]) se comercializó en la UE en **nov-2011**

Dolutegravir (Tivicay[®], Triumeq[®], Dovato[®]) se comercializó en la UE en **enero-2014**

TAF/FTC (Descovy[®]) se comercializó en la UE en **abril-2016**

BIC/FTC/TAF (Biktarvy[®]) se comercializó en la UE en **junio-2018**

3TC , TDF, ABC/3TC y TDF/FTC ya disponibles como genéricos

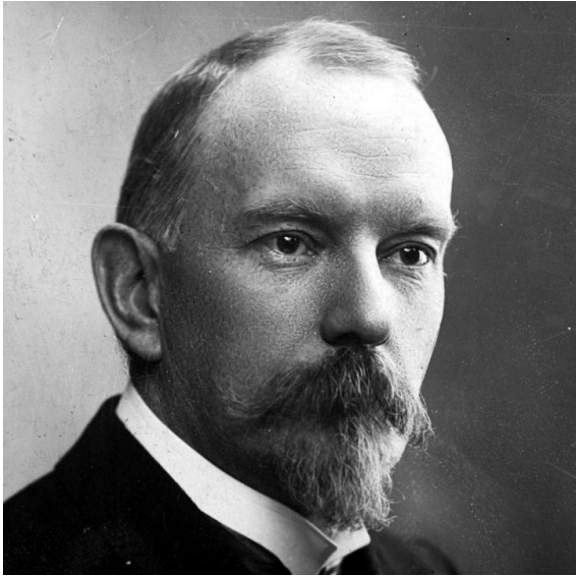
Para cuando existan “long acting” cada 6 meses tendremos **BIC/FTC/TAF, DTG/3TC, TDF/FTC/DTG , TAF/FTC/DTG y DTG/RPV** genéricos

Atripla[®]

- PVL comercialización : 628,87 euros/mes

- PVL actual (TDF/FTC/EFV EFG) : 20,8 euros/mes

Fuente : Servicio de Farmacia Hospitalaria. C.H.U. De Cáceres



Lo que de verdad distingue al hombre de los otros animales son las preocupaciones financieras

Jules Renard 1864-1910



Prediciendo el futuro : en los próximos 5-7 años

Cabotegravir (Vocabria®) im cada 2 meses

Rilpivirina (Rekambyx®) im cada 2 meses

¿Qué significa de uso preferente?

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas† (Guía GESIDA/PNS 2023)

| 3er Fármaco | Pauta† | Comentarios |
|-------------|--------|---|
| | | <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> |

Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes.....

¿En qué pacientes no se puede/debe usar Vocabria[®]+ Rekambyx[®]? 1,2

- En PLWH **“naive”**
- En PLWH que no lleven al menos **6 meses indetectables**
- En PLWH con antecedentes de **FV con INSTI o RPV**
- En PLWH con **MR archivadas** a INSTI o NNRTI (salvo K103N)
- En PLWH con **coinfección por VHB** o si no inmunidad para VHB (y riesgo)
- En PLWH con subtipos **A1/A6**
- En PLWH **gestantes** o con **deseo de embarazo**

1.- Vocabria ficha técnica. Acceso 15-1-2024

2.- Rekambyx ficha técnica. Acceso 15-1-2024

Ensayos clínicos con CAB + RPV IM en VIH + virológicamente suprimidos

| CAB+RPV IM Study | Participants (N) | Study Arms | Primary Endpoint Time Point (Week) | HIV-1 RNA >50 c/mL | | HIV-1 RNA <50 c/mL | | Tolerability D/C due to AEs | | Resistance Cases | |
|---|----------------------------------|---|------------------------------------|--------------------|-------|--------------------|-------|-----------------------------|-------|------------------|-------|
| | | | | CAB+RPV | Comp. | CAB+RPV | Comp. | CAB+RPV | Comp. | CAB+RPV | Comp. |
| ATLAS¹ (open-label) | Suppressed PLWH (308 vs 308) | CAB+RPV Q4W vs INST/bPI/NNRTI + 2 NRTI | 48 | 1.6% | 1.0% | 93% | 96% | 5% | 2% | 3 | 4 |
| FLAIR² (open-label) | Suppressed PLWH* (283 vs 283) | CAB+RPV Q4W vs DTG/ABC/3TC | 48 | 2.1% | 2.5% | 94% | 93% | 3% | 1% | 3 | 0 |
| ATLAS-2M³ (open-label) | Suppressed PLWH (522 vs 523) | CAB+RPV Q4W vs CAB+RPV Q8W | 48 | 1.0 % | 1.7 % | 93% | 94% | 2% | 2% | 2 | 8 |
| SOLAR⁴ (open-label) | Suppressed PLWH (447 vs 227) | CAB+RPV Q8W vs B/F/TAF | 48 | 1.1% | 0.4% | 90% | 93% | 6% | <1% | 3 | 0 |

1. Swindells S, et al. *N Engl J Med.* 2020;382:1112–23
2. Orkin, C et al. *N Engl J Med.* 2020; 382:1124-1135
3. Overton T, et al. *Lancet* 2020; 396: 1995-2005
4. Ramgopal MN, et al. CROI 2023, Oral 191

Aunque conviene recordar que....

Es una **biterapia**

Con **1 solo fármaco** de elevada barrera a la resistencia

No es una combinación **robusta**

ATLAS 2M (CAB+RPV IM Q4W vs Q8W)

Casos de FV confirmado y desarrollo de resistencias en semana 152

| Study† Arm | Sex, BMI kg/m ² , Country, HIV- subtype | Viral load at SVF (copies/mL) | Baseline RAMs† | | On-Treatment RAMs SVF Timepoint | |
|------------|--|---------------------------------|---------------------------|---------|---------------------------------|-------------------------|
| | | | NNRTI | INSTI | NNRTI | INSTI‡ |
| Q4W | M, <30, France, B | 121,233 | None | None | None | N155N/H |
| Q4W | M, <30, US, B | 9627 | None | None | K101E, M230L | E138E/K, Q148R |
| Q8W | F, ≥30, South Africa, C | 267 | V108V/I, Y181Y/C, H221H/Y | None | K103N | None |
| Q8W | F, ≥30, Russia, Complex | 141,132 | None | None | K101E | Q148R |
| Q8W | F, ≥30, South Africa, C | 938 | Y188Y/F/H/L | G140G/R | Y188L | N155N/H, Q148Q/R |
| Q8W | M, <30, Spain, B | 737,830 | None | None | None | None |
| Q8W | F, ≥30, Canada, A1 | 16,205 | Y188L, P225H | None | Y188L, P225H | Analysis failed |
| Q8W | F, <30, Russia, A | 211,639 | E138E/A | T97T/A | K101E , E138A | T97A, N155H |
| Q8W | M, ≥30, US, B | 5687 | E138A, K103N, V108V/I | None | E138A, K103N | N155H |
| Q8W | M, <30, Russia, A1 | 296 | None | None | E138E/K | Q148Q/R, N155N/H |
| Q8W | M, <30, US, B | 1916 | K103N, Y181C | None | K103N, Y181C | None |
| Q8W | M, <30, Germany, B | 24, 221 | None | None | E138A+M230M/L | Q148R |
| Q8W | M, <30, Russia, A6 | 59, 467 | None | None | E138A+Y181Y/C | Q148R |

1. Overton T, et al. *Lancet* 2020; 396: 1995-2005
2. Jaeger H et al. *CROI 2021*; Abstract 401.
3. Overton T, et al. *CROI 2022* Poster #479

SOLAR (CAB+RPV IM Q8W vs B/F/TAF)

Casos de FV confirmado en semana 48 en la rama CAB+RPV Q8

| Sex, BMI (kg/m ²), country, HIV subtype | VL at SVF, c/mL | Month at SVF | Baseline RAMs | | On-treatment RAMs SVF timepoint | |
|---|-----------------|--------------|---------------|---------|---------------------------------|--------------|
| | | | NNRTI | INSTI | NNRTI | INSTI |
| M, ≥ 30, U.S., C* | 3,797 | 3 | N/A | N/A | E138E/K + Y181Y/C | None |
| M, < 30, Italy, B | 1,327 | 6 | None | None | M230L | Q148R |
| M, < 30, Spain, AE | 6,348 | 11 | None | G140G/R | K101E | G118R |

0 casos de FV confirmado o MR en la rama B/F/TAF

Pero, creo yo, este debate, mucho más que de **CIENCIA** va de :

CONVENIENCIA

PREFERENCIA

ADHERENCIA

El ¿dilema?



2 iny. im cada 2 meses (6
asistencias al hospital)
(el primer año : 7)

1 c diario de :

Terapia triple : 2 NRTIs +

Bictegravir. **BIKTARVY**[®]
Dolutegravir **TRIUMEQ**[®]
Rilpivirina **ODEFSEY**[®]
Darunavir/c **SYMTUZA**[®]

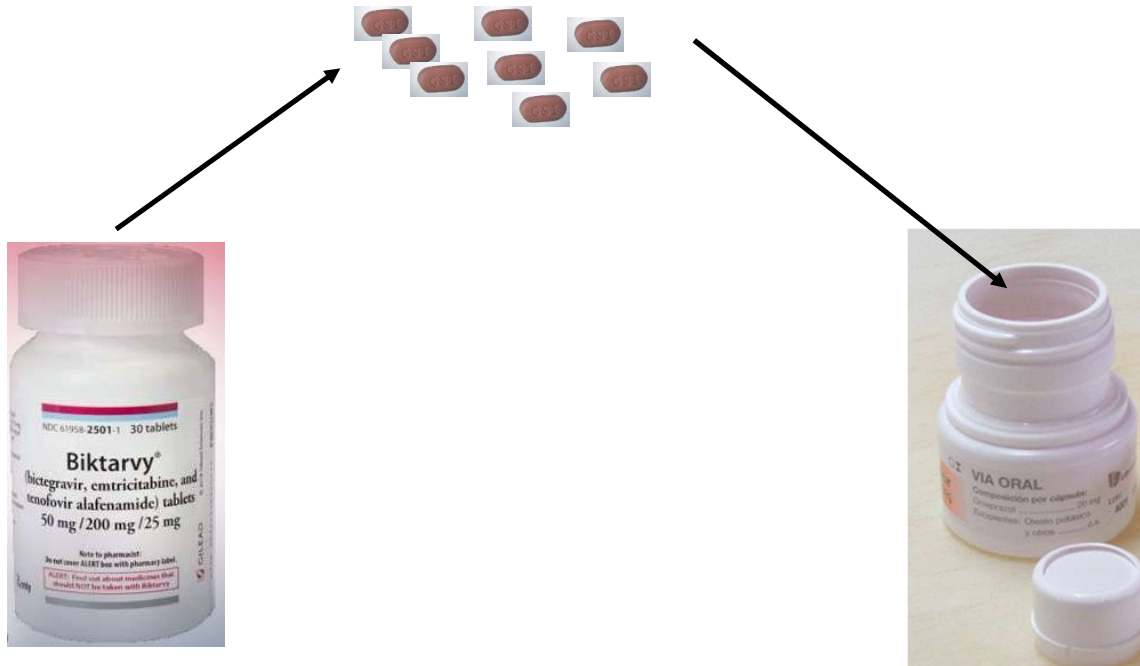
VS

Terapia doble

DTG/RPV. **JULUCA**[®]
DTG/LAM . **DOVATO**[®]

¿Qué argumentos solemos oír de los partidarios de “long acting” para VIH?

- Pacientes con dificultad para ingerir comprimidos/cápsulas
- Dificultad para almacenar/transportar los fármacos (razones de confidencialidad)



¿Qué argumentos solemos oír de los partidarios de “long acting” para VIH?

- Pacientes con dificultad para ingerir comprimidos/cápsulas
- Dificultad para almacenar/transportar los fármacos (razones de confidencialidad)
- 2 fármacos en lugar de 3 ...como Dovato[®], Juluca[®]o Rezolsta[®]/3TC
- Menores cantidades anuales de fármaco
- Ayudar con el “estigma” (impacto emocional por la toma de TAR a diario)

Ayudar con “el estigma”

La toma de TAR diario tiene un impacto emocional para algunas PVIH

¿Qué aportaría la medicación “long acting”?

**Evitar el impacto emocional de la toma del TAR diario
Eso mejoraría “el estigma”**

¿ Ir 6 veces al año al Hospital te mejoraría el estigma?

¿Qué argumentos solemos oír de los partidarios de “long acting” para VIH?

- Pacientes con dificultad para ingerir comprimidos/cápsulas
- Dificultad para almacenar/transportar los fármacos (razones de confidencialidad)
- 2 fármacos en lugar de 3 ...como Dovato[®], Juluca[®]o Rezolsta[®]/3TC
- Menores cantidades anuales de fármaco
- Ayudar con el “estigma” (impacto emocional por la toma de TAR a diario)
- Preferencia de los pacientes

¿Lo no objetivable es objeto de la ciencia?

n = 400

73% preferían “long acting”

Williams J, Sayles HR, Meza JL, *et al.* Long-acting parenteral nanoformulated antiretroviral therapy: interest and attitudes of HIV-infected patients. *Nanomedicine (Lond)*. 2023;8:1807-1813

n = 102

31,4% preferían “long acting”

Feihel D, Spier D, Stevens T, Stefanov DG, Ahmadi L. Acceptance rate and reasons for rejection of long acting injectable antiretrovirals. *AIDS and Behavior* 2023 ; 27 : 2370-75

¿Qué argumentos solemos oír de los partidarios de “long acting” para VIH?

- **Para pacientes con dificultad para ingerir comprimidos/cápsulas**
- Dificultad para almacenar/transportar los fármacos (razones de confidencialidad)
- 2 fármacos en lugar de 3
- Menores cantidades anuales de fármaco
- Ayudar con el “estigma” (impacto emocional por la toma de TAR a diario)
- **Preferencia de los pacientes**

¿Y cómo lo veo yo...?

Problemas para los pacientes

- Acudir 6 veces al año al Hospital (7 el primer año). Esperar a que se atemperen los fármacos. 2 inyecciones im.
- ¿Los pacientes pedirán 6 días al año en su trabajo (7 el primer año)?
- ¿Y los que viven lejos?
- ¿Deben decidir “para siempre” cuándo se van de vacaciones?

Problemas para la organización

- ¿Y si no se tiene enfermera? ¿y si no se tiene frigorífico? ¿y si no se tiene Htal de día?
- ¿Y si viaje vacacional? ¿Y si hay fallos? : ¿deberemos atenderlos sin cita?

En resumen, una biterapia, poco robusta. Y si excluimos a....

- Los que lleven menos de 6 meses indetectables
- Los que tengan antecedentes de FV con INSTI o RPV
- Los que tengan MR a INSTI o NNRTI (salvo K103N)
- Los coinfectados por VHB. Los no inmunizados para VHB (y riesgo)
- Los subtipos A1/A6
- Las embarazadas o con deseo de embarazo
- Los poco adherentes a la consulta
- Los que quieran variar de mes de vacaciones

Y, sobre todo, a **los juiciosos**, que **DICEN QUE NO**

La terapia **“long acting”** será para algunos, pero, desde luego **NO PARA LA MAYORÍA DE LOS PACIENTES**

THANK
YOU

Arigato

Efharisto

Gracias

Danke

Shukran

Thoinks
Moite

Merci

Mahalo

Grazie

Spasiba

Dankie