

*XVIII CURSO EN AVANCES EN INFECCION VIH Y
HEPATITIS VIRALES 2024
Vigo, 26 y 27 de Enero 2024*

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

Terapia de Acción Prolongada

**Santiago Moreno
Hospital U. Ramón y Cajal. UAH. IRYCIS.
Madrid**

¿Cuál es la
estrategia actual
del TAR?

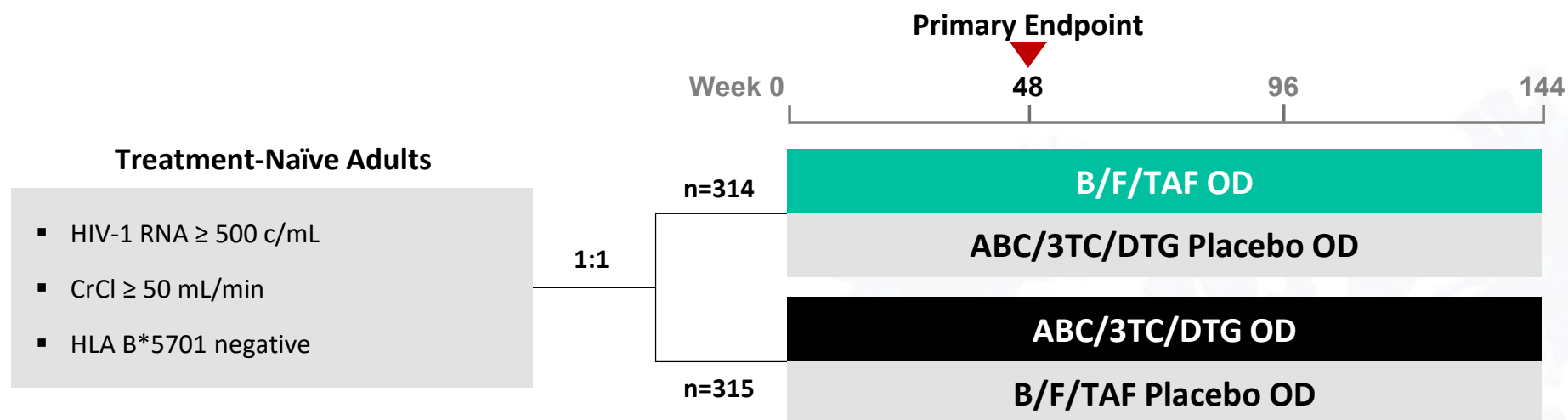


¿Cuál es la estrategia actual del TAR?

- Tres fármacos antirretrovirales
- Diario
- Administración oral
- Una sola pastilla
- Éxito virológico 90-100%
- No desarrollo de resistencias
- Escasa toxicidad (<2% EA graves)



Study Design



Phase 3, randomized, double-blind, active-controlled study (ClinicalTrial.gov NCT02607930)

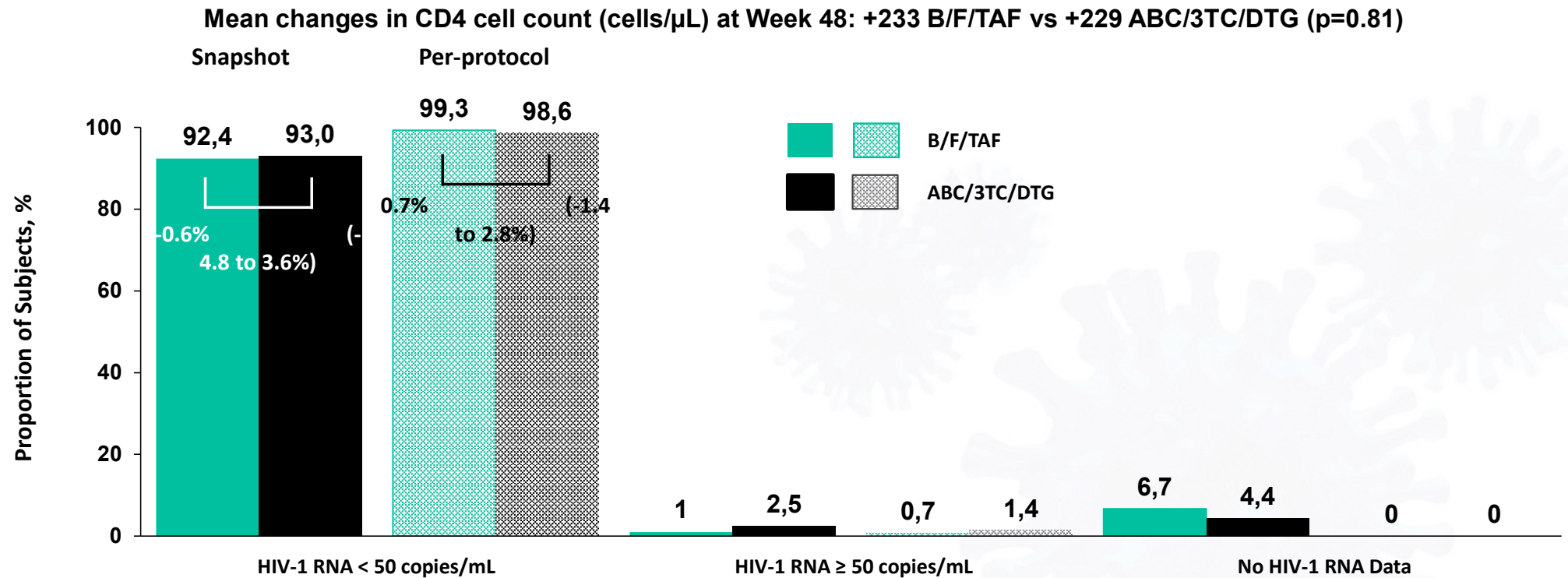
- Stratified by HIV-1 RNA, CD4 cell count, geographic region
- North America and Europe
- Chronic hepatitis C virus infection allowed

Treatment-naïve, HIV-1-infected adults were randomized 1:1 to receive B/F/TAF 50/200/25 mg or ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg with matching placebo once daily

Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Week 48 by FDA Snapshot algorithm (12% NI margin)

Gallant J, et al. IAS 2017. Paris, France. Oral #MOAB0105LB

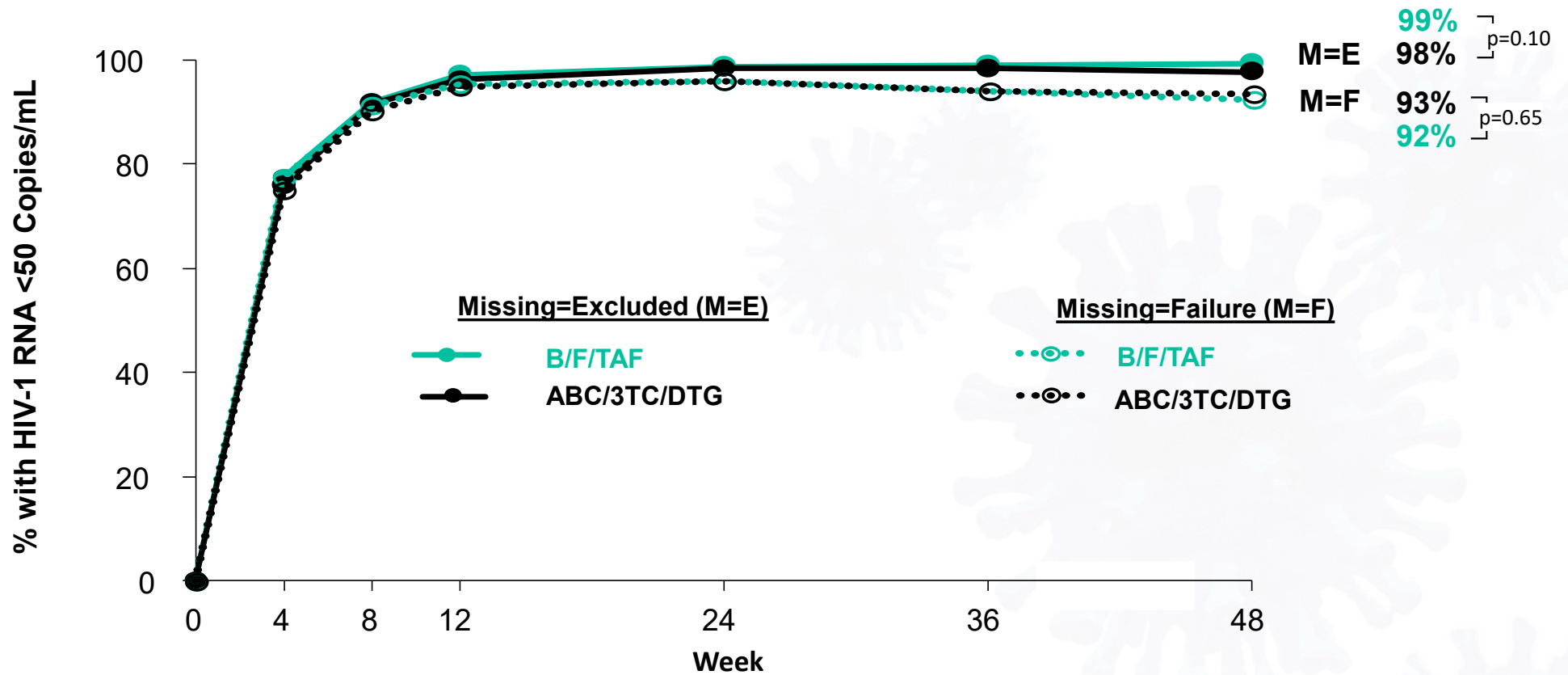
Virologic Outcome at Week 48 by FDA Snapshot Analysis



B/F/TAF vs ABC/3TC/DTG: Non-inferior efficacy at Week 48

Confirmed by pre-specified sensitivity analyses (PP, M=E, and M=F)

Efficacy Through Week 48 (M=E and M=F)



1. Gallant J, et al. IAS 2017. Paris, FR. Oral MOAB0105LB. 2. Gilead Sciences. Data on file.

Virologic Resistance

No emergent resistance to any components of either regimen

	B/F/TAF n=314	ABC/3TC/DTG n=315
*Met criteria for resistance testing, n	1	4
NRTI resistance detected	0	0
INSTI resistance detected	0	0

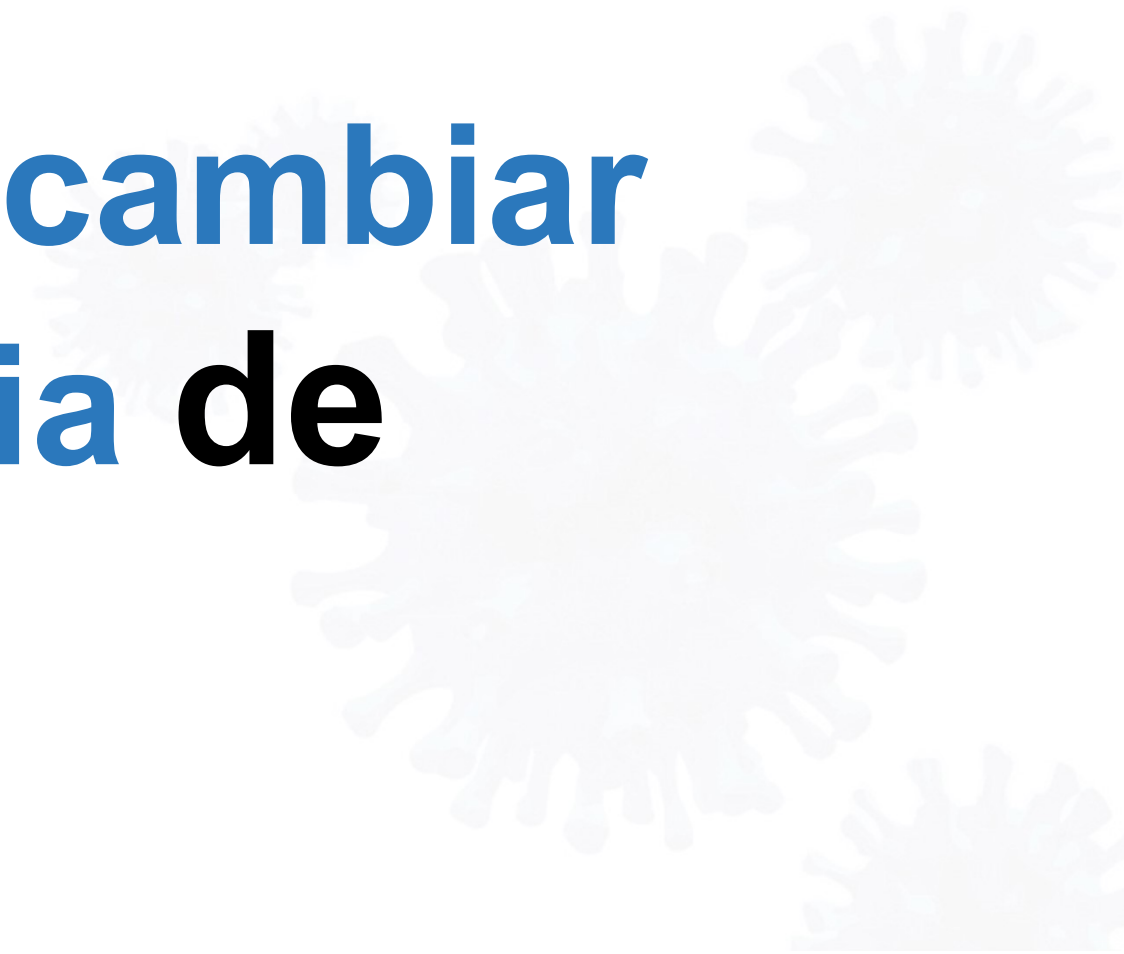
*Resistance testing performed for subjects with confirmed virologic rebound HIV-1 RNA \geq 200 copies/mL after Week 8, or with HIV-1 RNA \geq 200 copies/mL at the last study visit. There was 1 assay failure in the ABC/3TC/DTG arm.

Discontinuation Due to Adverse Events

	B/F/TAF n=314	ABC/3TC/DTG n=315
Discontinuations due to adverse events, n	0	4
Nausea, rash	0	1
Thrombocytopenia	0	1
Chronic pancreatitis, steatorrhoea	0	1
Depression	0	1

There were no deaths reported in either treatment arm.

¿Se necesita **cambiar**
la estrategia de
TAR?



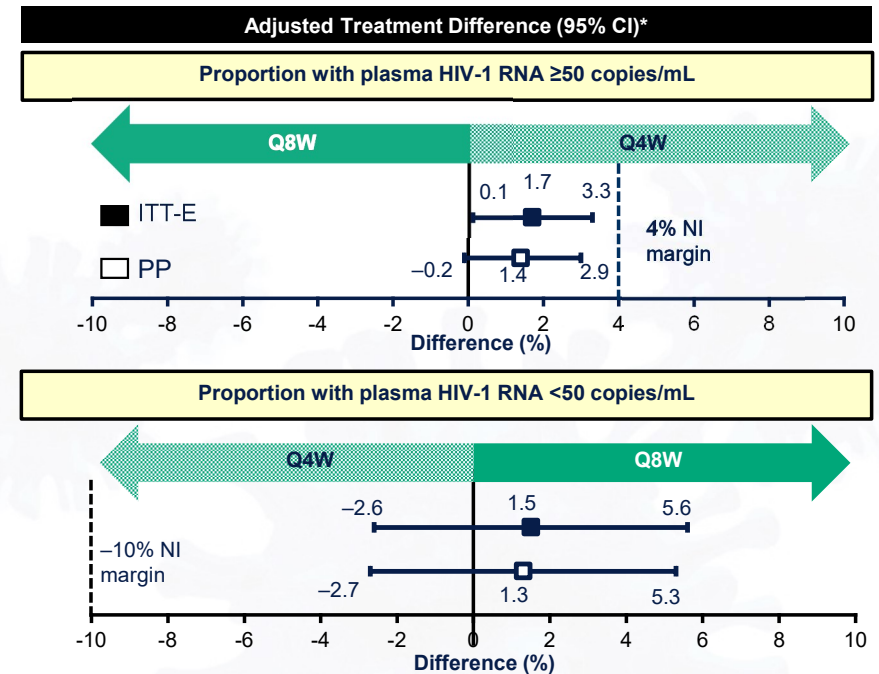
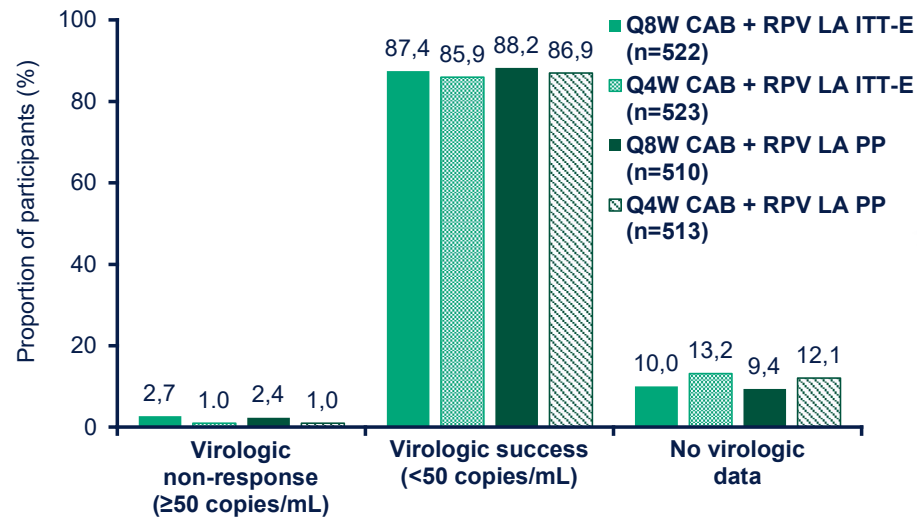
¿Se necesita cambiar la estrategia del TAR?

Característica	Actual	Cambio	Justificación
Número de fármacos	Tres	Menos de 3	Evitar toxicidad y costes
Frecuencia	Diaria	Semanal, cada 1, 2, 3, 6 o 12 meses	Mejorar calidad de vida
Vía de administración	Oral	No mejorable	-
Número de pastillas	Una	No mejorable	-
Tasa de éxito virológico	90-100%	No mejorable	-
Desarrollo de resistencias	0%	No mejorable	-
Efectos adversos graves	<2%	No mejorable	-

En los próximos años, el TAR de mantenimiento de uso preferente será la Terapia de Acción Prolongada

- Existen ya fármacos disponibles que demuestran eficacia
- Preferencias expresadas por los pacientes
- Son líneas preferentes de investigación en la industria farmacéutica

ATLAS-2M: Virologic Outcomes at Week 152



- Baseline characteristics were similar between arms; 27% (n=280) of participants were female at birth, median (range) age was 42 (19–83), 20% (n=211) had a BMI ≥30 kg/m², and 37% (n=391) had prior CAB + RPV exposure¹
- Noninferiority between Q8W and Q4W was confirmed for pre-specified analyses of HIV-1 RNA ≥50 and <50 copies/mL
- Results for the pre-specified per-protocol population were consistent with those for the ITT-E population

*Based on CMH stratified analysis adjusting for the following baseline stratification factor: prior exposure to CAB + RPV (0 weeks, 1–24 weeks, >24 weeks). CAB, cabotegravir; CI, confidence interval; CMH, Cochran–Mantel–Haenszel; ITT-E, intention-to-treat exposed; LA, long-acting; NI, noninferiority; PP, per protocol; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; RPV, rilpivirine.

**A lo largo de todo el desarrollo clínico,
los pacientes prefirieron CAB + RPV AP vs. TAR oral diario¹⁻⁴**

ATLAS + FLAIR¹
(análisis agrupado)



Semana 48
(n=532)

ATLAS-2M²



Semana 48
(n=306)

CARISEL³



Mes 12
(n=277)

SOLAR⁴



Mes 12
(n=425)



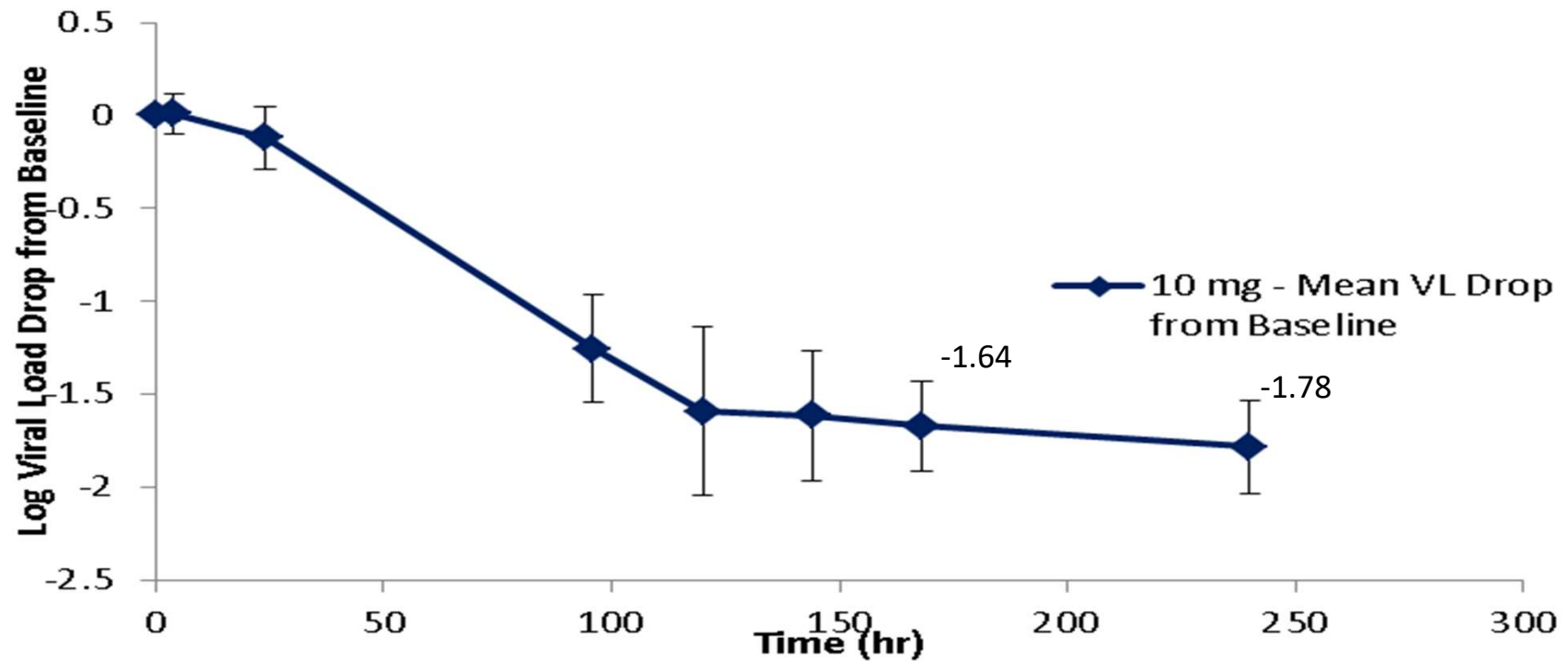
1

Inhibidor de la TI:
Islatravir



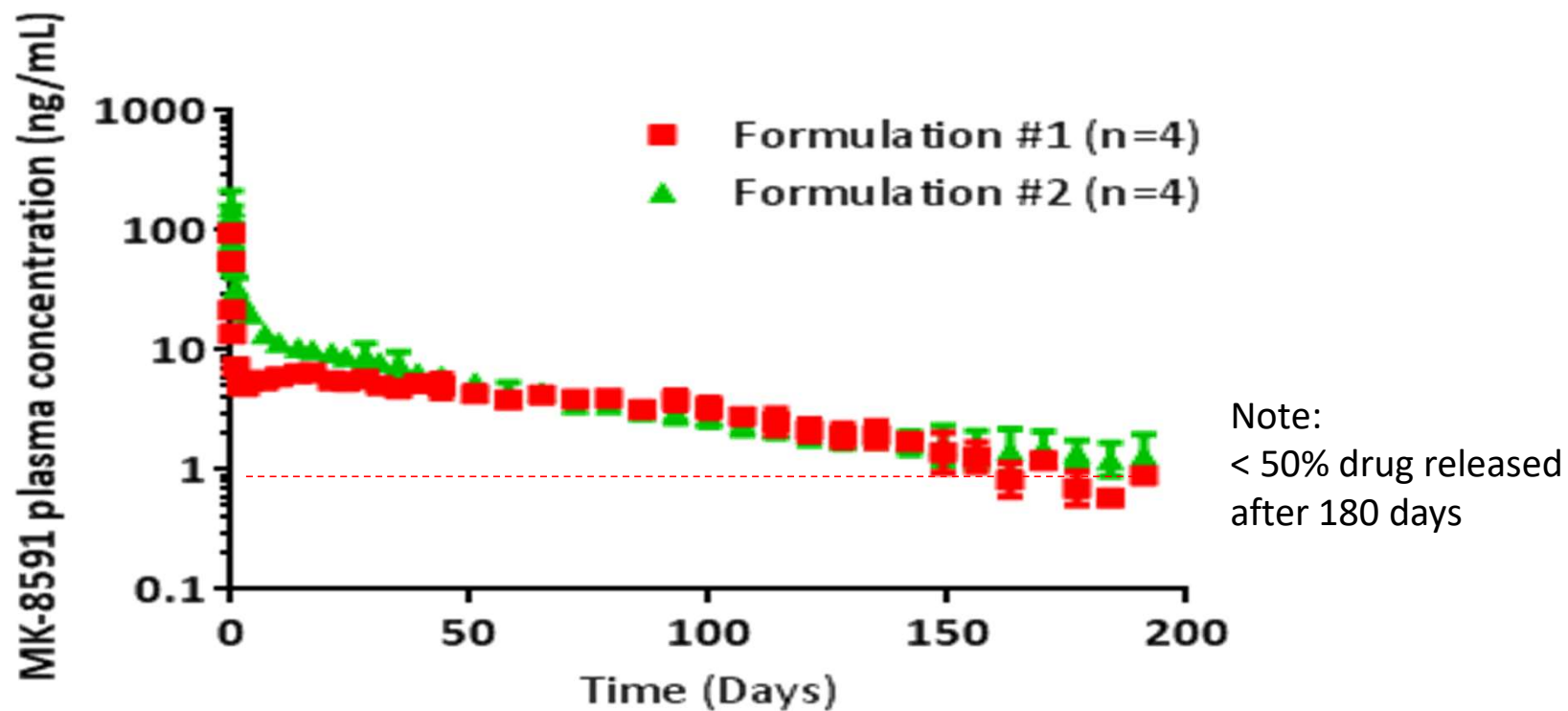
Islatravir

Reducción de C.V. Tras 10 mg (oral)



- Persistent reduction of VL through 10 days with a single 10 mg dose of MK-8591 p.o.
- Low projected daily dose amenable to extended duration parenteral formulation

MK-8591 (Islatravir) parenteral formulations release for >180 days



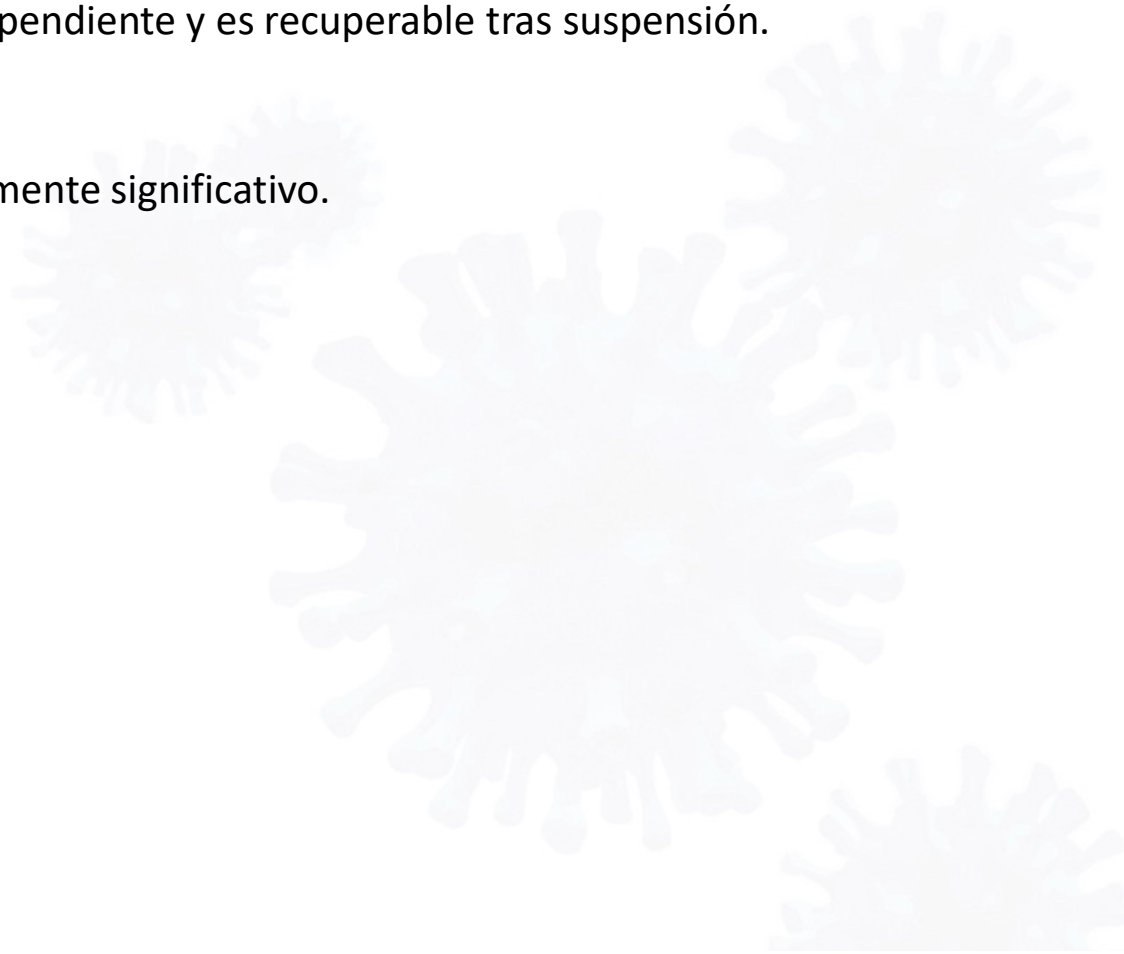
>180 day extended release after a single injection in rat

Estudios clínicos con Islatravir

Evaluación del cambio de linfocitos a través de programas ISL

Study #	Design	Population	Dose	N	Comparator	N
HIV Prevention						
MK8591-016 Phase 2	Blinded; 2:2:1 Randomization	Adults without HIV	ISL 60 or 120 mg once monthly (QM)	194	Placebo	48
MK8591-022 Phase 3	Blinded; 1:1 Randomization	Cisgender women	ISL 60 mg QM	362	FTC/TDF	365
MK8591-024 Phase 3	Blinded; 2:1 Randomization	Cisgender men & transgender women	ISL 60 mg QM	328	FTC/TDF or FTC/TAF	166
HIV-1 Treatment						
MK8591-013 Phase 2	Blinded; 1:1:1:1 Randomization	Virologically suppressed	ISL 20 mg + 8507 100, 200, Or 400 mg once weekly (QW)	121	BIC/FTC/TAF	40
MK8591A-017 Phase 3	Open-label; 2:1 Randomization	Virologically suppressed	ISL 0.75/DOR 100 mg Once daily (QD)	662	Baseline ART	336
MK8591A-018 Phase 3	Blinded; 2:1 Randomization	Virologically suppressed	ISL 0.75/DOR 100 mg QD	322	BIC/FTC/TAF	319
MK8591-011 Phase 2	Blinded; 1:1:1:1 Randomization	Treatment-naive	ISL 0.25, 0.75 or 2.25 mg + DOR 100 mg QD	112	DOR/3TC/TDF	31

Conclusiones: Islatravir

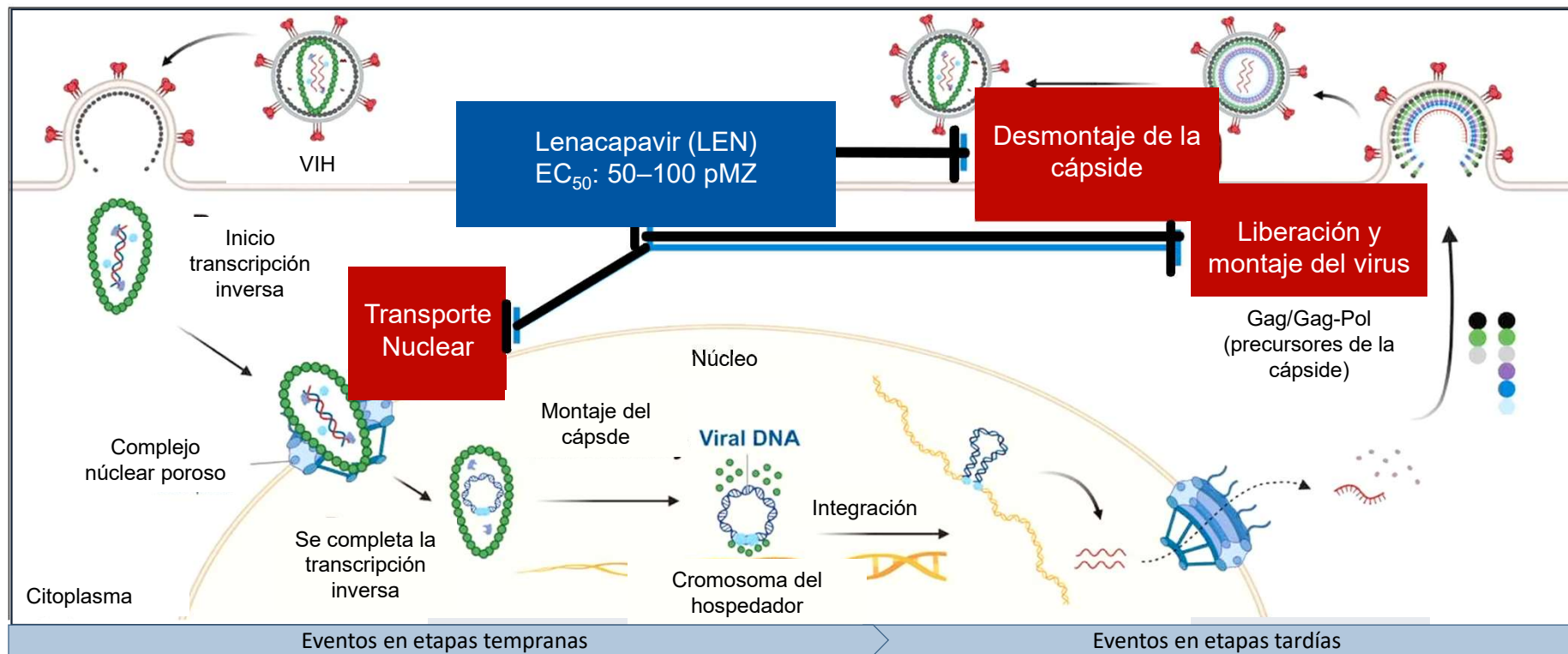
- Descenso de linfocitos y CD4+ con ISL es dosis dependiente y es recuperable tras suspensión.
 - Con 0,75 mg se estabiliza a partir de semana 48.
 - Aunque estadísticamente significativo, no clínicamente significativo.
 - DOR/ISL (100/0,75) no inferior a comparadores.
 - Dosificación futura:
 - DOR/ISL (100/0,25) PO/24 horas.
 - ISL (2 mg) + LEN (300 mg) PO/7 días.
- 

2

Inhibidor de la cápside:
Lenacapavir

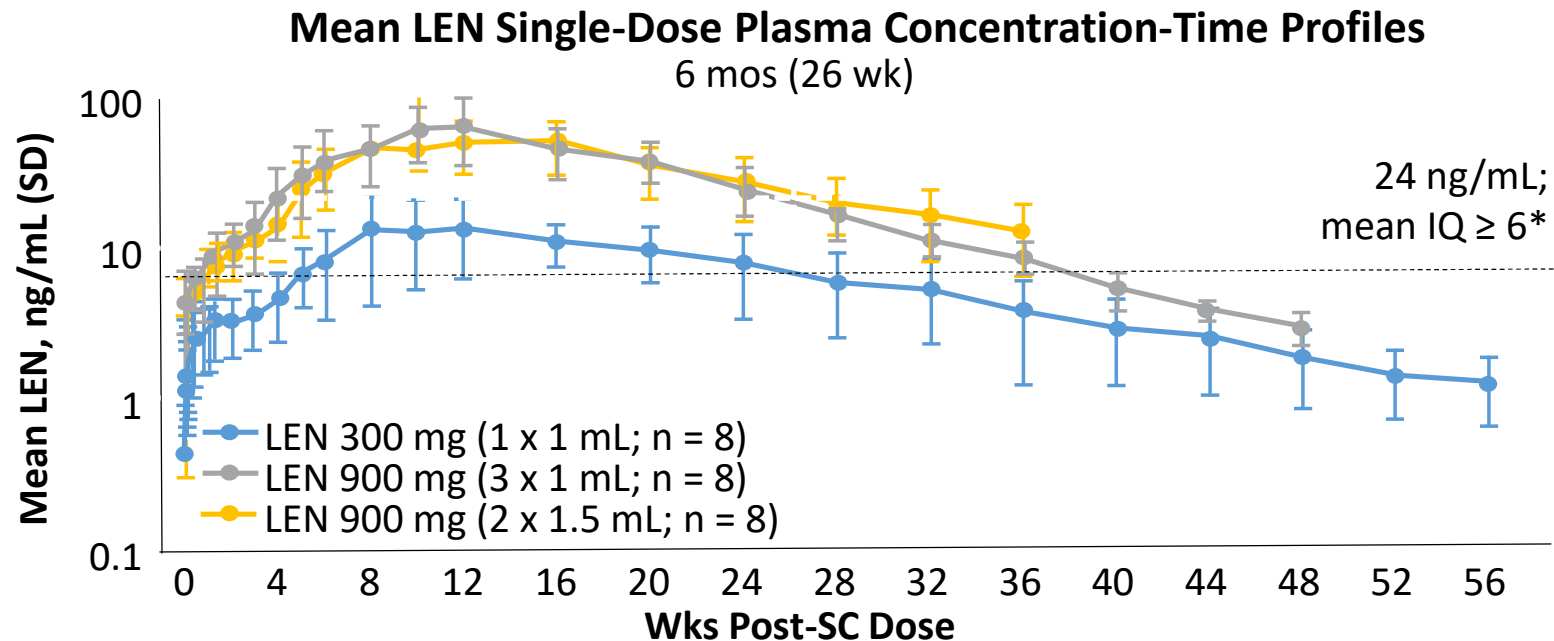


Forma actuación lenacapavir



Lenacapavir PK Study: PK Profile

- Per antiviral activity, mean lenacapavir target plasma concentration is 24 ng/mL, corresponding to mean inhibitory quotient ≥ 6 (range: 6.2-20.3)



*Protein-adjusted EC_{50} : macrophages, 1.16 ng/mL; CD4+ cells, 2.32 ng/mL, MT-4 cells, 3.87 ng/mL.

Lenacapavir: estudios presentados



Phase 2/3
in heavily Tx-experienced PWH^{5,6}

LEN + OBR

Week 52

83% virologic suppression



Phase 2
in Tx-naïve PWH⁸

LEN + F/TAF

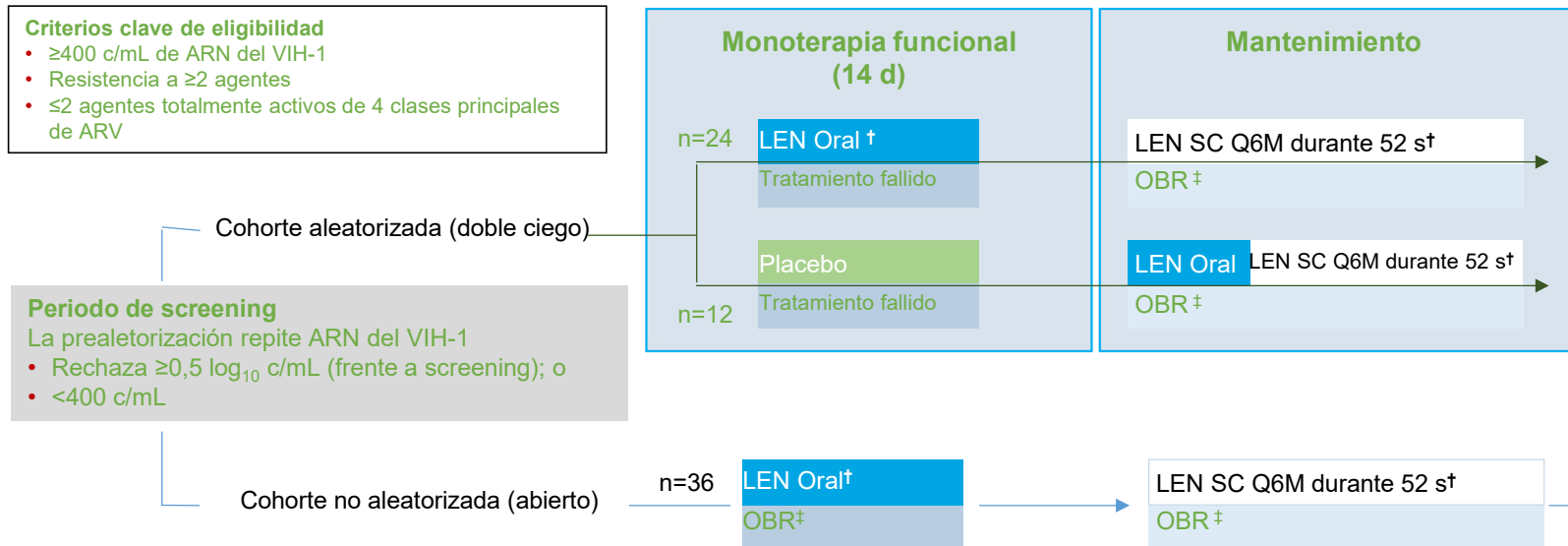
Week 28

94% virologic suppression

Week 80

81% virologic suppression

Capella: diseño del estudio

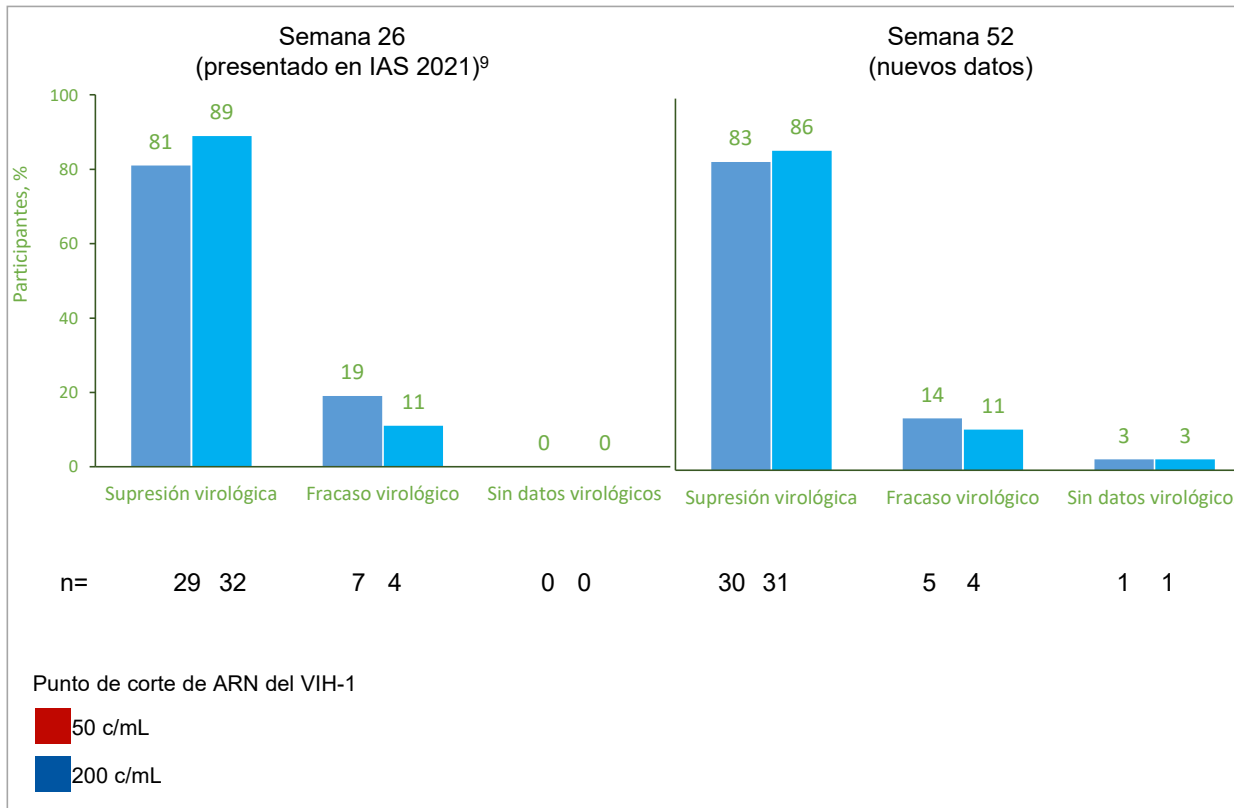


[†]Administrado como 600 mg los días 1 y 2, y 300 mg el día 8; LEN SC administrada como 927 mg (2 x 1,5 mL) en el abdomen el día 15; Se autorizaron [‡] fármacos en investigación como fostemsavir. Atazanavir (ATV), ATV/cobicistat, ATV/ritonavir, efavirenz, entecavir, tipranavir y nevirapina no fueron autorizados.

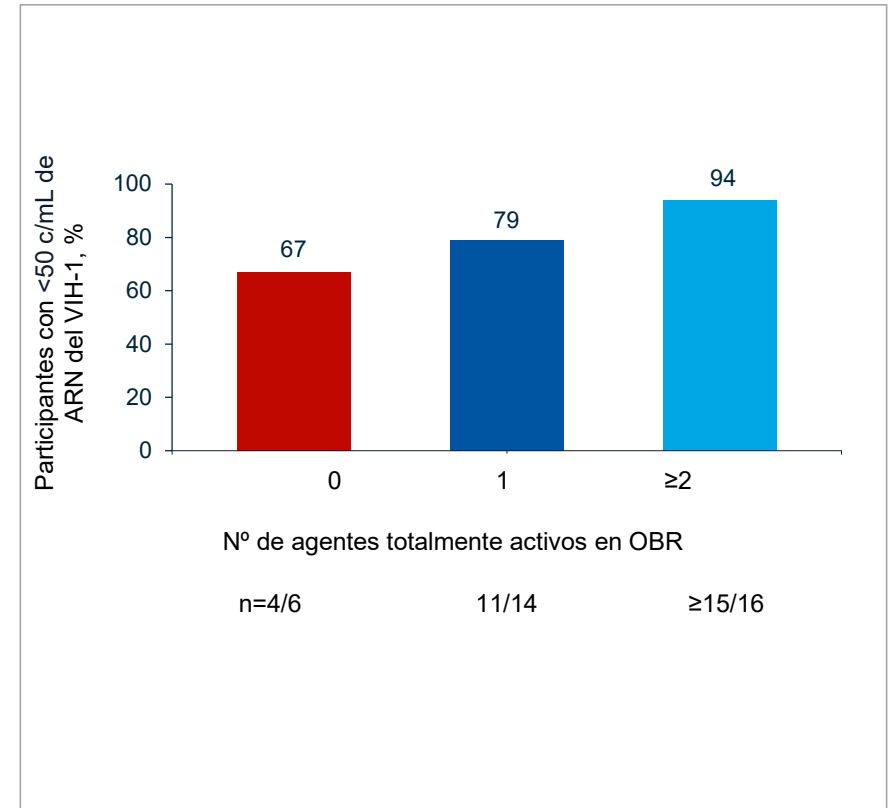
ARV, antirretroviral; d, día; Q6M, cada 6 meses; SC, subcutáneo; s, semana.

Capella: resultados virológicos

Eficacia en cohorte aleatorizada(n=36)



Eficacia por nº de agentes totalmente activos en OBR semana 52 en cohorte aleatorizada (n=36)

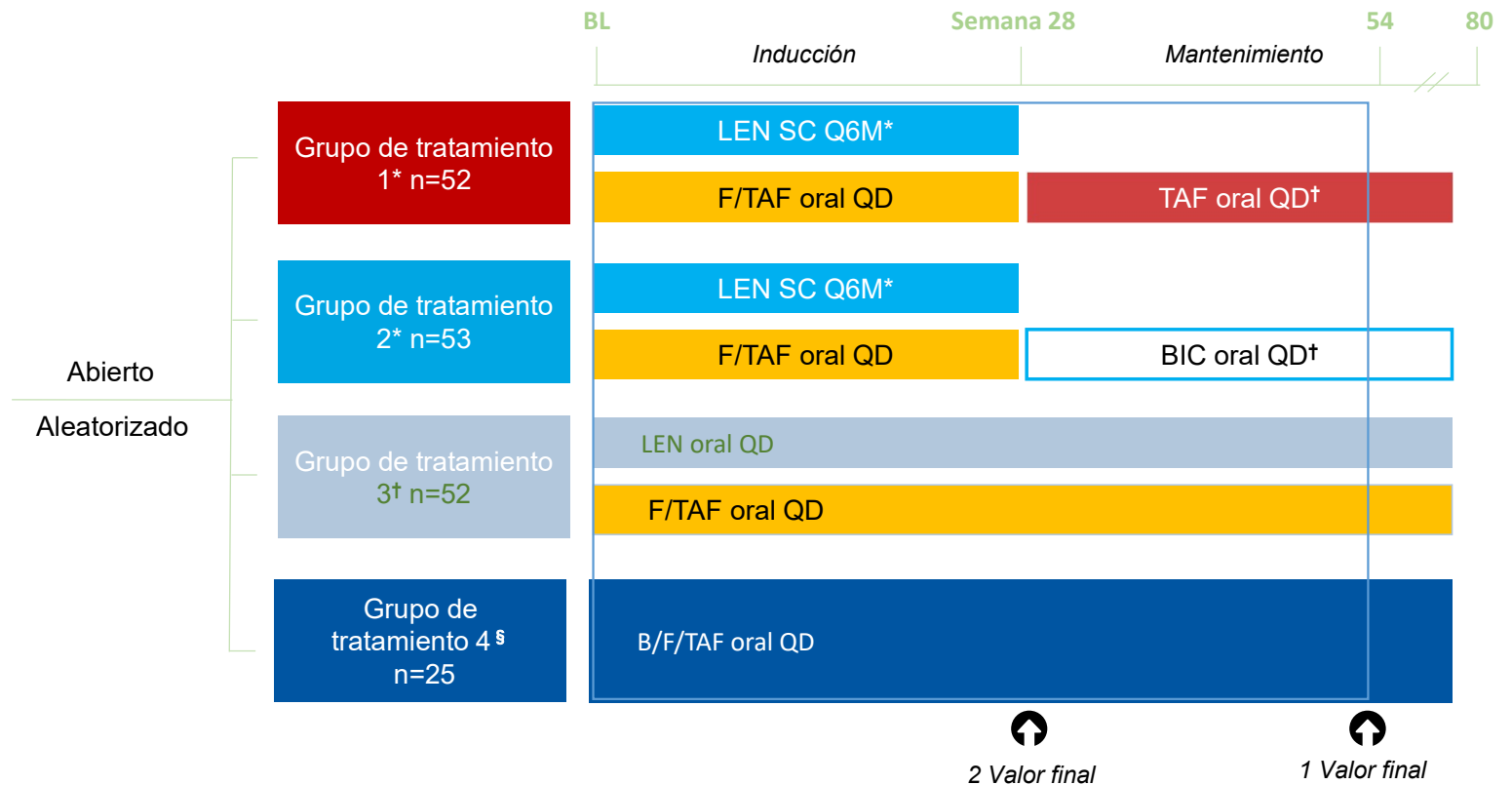


Calibrate: diseño estudio

**Sin tratamiento previo
N=182**

Criterios principales de elegibilidad:

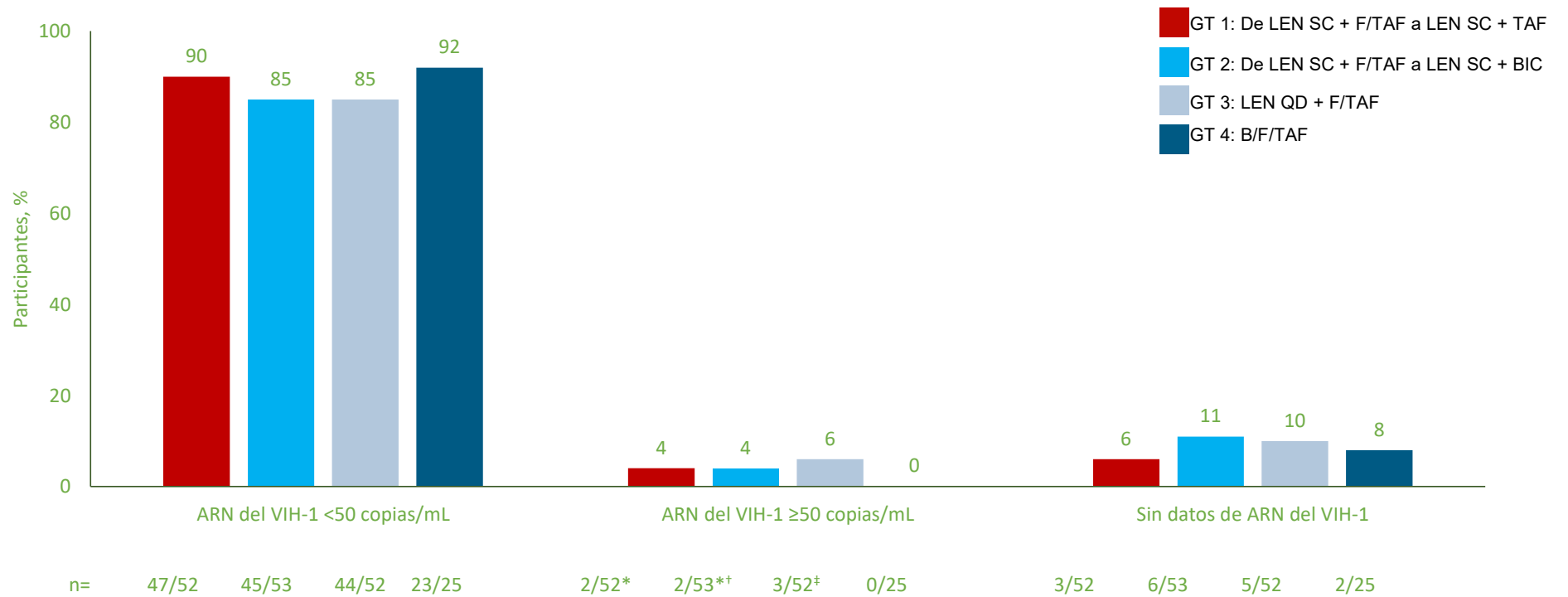
- Sin tratamiento previo con ARV.
- NA del VIH-1 ≥ 200 copias/mL.
- Recuento celular CD4+ ≥ 200 células/ μ L.



Calibrate: características basales

	LEN Total			B/F/TAF GT 4 n=25	Total n=182
	GT 1 n=52	GT 2 n=53	GT 3 n=52		
Edad, mediana (rango), años	31 (19, 61)	28 (19, 56)	28 (19, 72)	29 (21, 61)	29 (19, 72)
Sexo, % mujeres al nacimiento	10	2	12	0	7
Raza, % negra	46	45	60	64	52
Etnia, % Hispana/Latina	48	40	46	48	45
ARN del VIH-1, Copias/mL, mediana de log ₁₀	4,27	4,32	4,53	4,37	4,37
Q1, Q3	3,77, 4,63	3,96, 4,74	3,82, 4,83	4,09, 4,77	3,86, 4,74
>100.000 copias/mL, %	10	17	17	16	15
Recuento de CD4, mediana de células/μL	404	450	409	482	437
Q1, Q3	320, 599	332, 599	301, 600	393, 527	332, 599
<200 células/μL, %	0	2	6	0	2

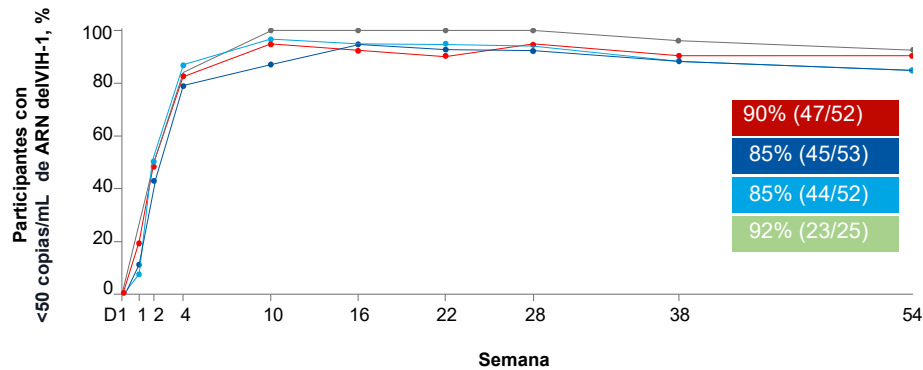
Calibrate: Snapshot de FDA s54



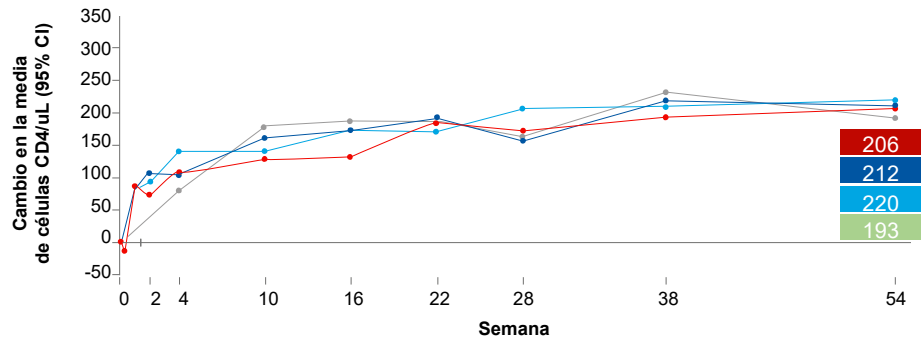
- En el grupo combinado SC LEN (TG 1+2: al inicio en combinación con F/TAF, luego con TAF o BIC), 88% (92/105) alcanzaron y mantuvieron la supresión virológica en la semana 54).

Calibrate: evolución

CVP <50 copias/mL



Evolución CD4+



EA en lugar inyección

Tipos de ISR*

Tipos de ISR*	Después de la 1ª dosis de SC en la semana 1 n=103†	Después de la 2ª dosis de SC en la semana 26 n=95†	Mediana de la duración (días)
Inflamación	14%	12%	11
Eritema	14%	18%	5
Dolor	15%	9%	4
Nódulo	11%	8%	195
Induración	9%	6%	202

- Mayoría de ISR de Grado 1 ó 2:
 - Un ISR de Grado 3 (nódulo) después de la segunda dosis de SC.
- Tres participantes interrumpieron debido a ISR:
 - Dos debido a induración (ambos grado 1)
 - Uno a causa de eritema e inflamación (Grado 1, después de la 2ª dosis de SC).

Lenacapavir: Actualización CROI 2023

- **Estudio Calibrate:** lenacapavir a 80 semanas en pacientes naive¹.
 - A las 80 semanas se mantiene eficacia en grupos LEN (81% CVP < 50 copias/mL).
 - En grupos LEN 6/157 con criterios de FV.
 - 1 paciente mas con FV y MR (Q67H+K70R) en grupos de LEN (3/157).
- **Estudio Capella:** lenacapavir a 52 semanas en pacientes con fracaso².
 - Pacientes en fracaso que reciben LEN terapia optimizada.
 - A las 52 semanas 78% pacientes con CVP < 50 copias/mL.
 - Mejores respuestas si CD4 >200, CVP < 100.000, uso concomitante de dolutegravir y fostemsavir.
- **LEN frente VIH-2³**
 - Activo frente a VIH-2 a nivel nanomolar.
 - Pero 10 veces menos activo que frente a VIH-1.
 - Duda de si se podrá utilizar en practica clínica.

3

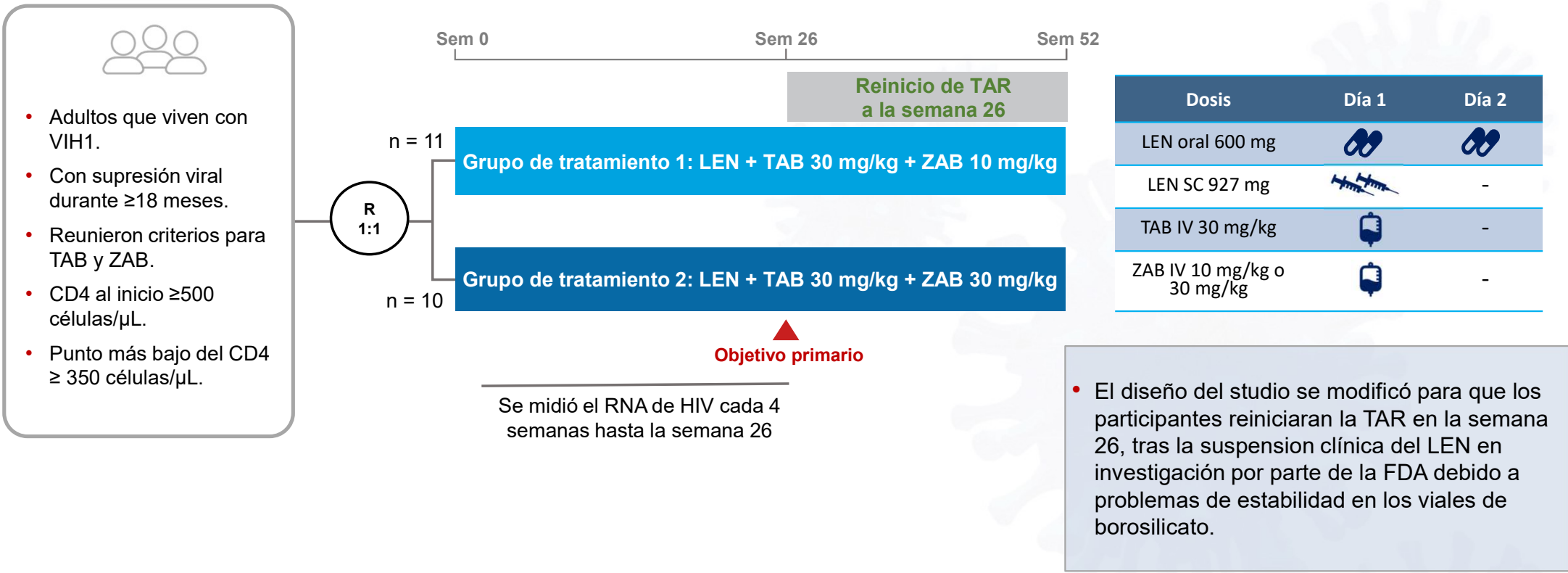
Ac Monoclonales



Lenacapavir + 2 bNAbs en pacientes suprimidos

- Lenacapavir es un inhibidor de la cápside.
- Teropavimab (TAB): 3BNC117. GS-5423.
 - Zona de union de CD4+ en la gp-120
- Zinlirvimab (ZAB): 10-1074. GS-2872.
 - Contra la region V3
- Los 3 fármacos modificados para administración prolongada.

Diseño del Estudio



- Adultos que viven con VIH1.
- Con supresión viral durante ≥18 meses.
- Reunieron criterios para TAB y ZAB.
- CD4 al inicio ≥500 células/μL.
- Punto más bajo del CD4 ≥ 350 células/μL.

R
1:1

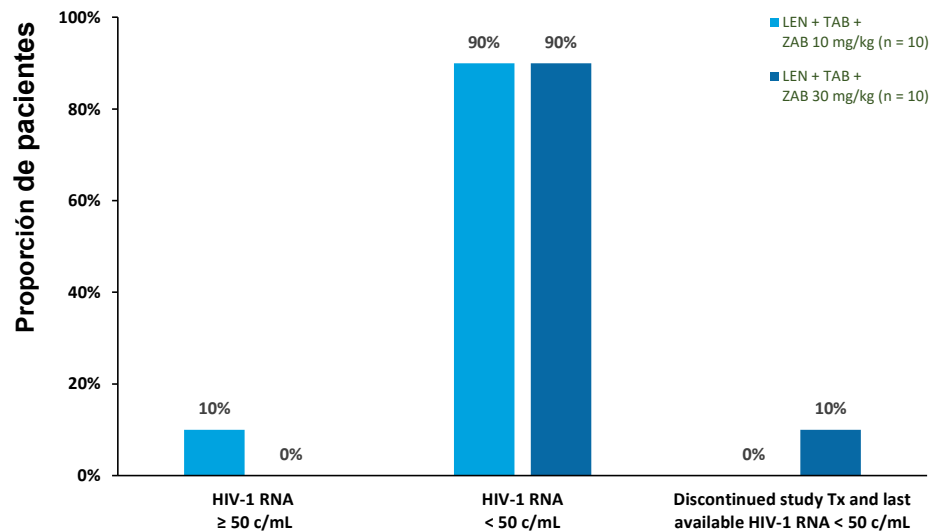
n = 11
n = 10

Grupo de tratamiento 1: LEN + TAB 30 mg/kg + ZAB 10 mg/kg

Grupo de tratamiento 2: LEN + TAB 30 mg/kg + ZAB 30 mg/kg

• El diseño del estudio se modificó para que los participantes reiniciaran la TAR en la semana 26, tras la suspensión clínica del LEN en investigación por parte de la FDA debido a problemas de estabilidad en los viales de borosilicato.

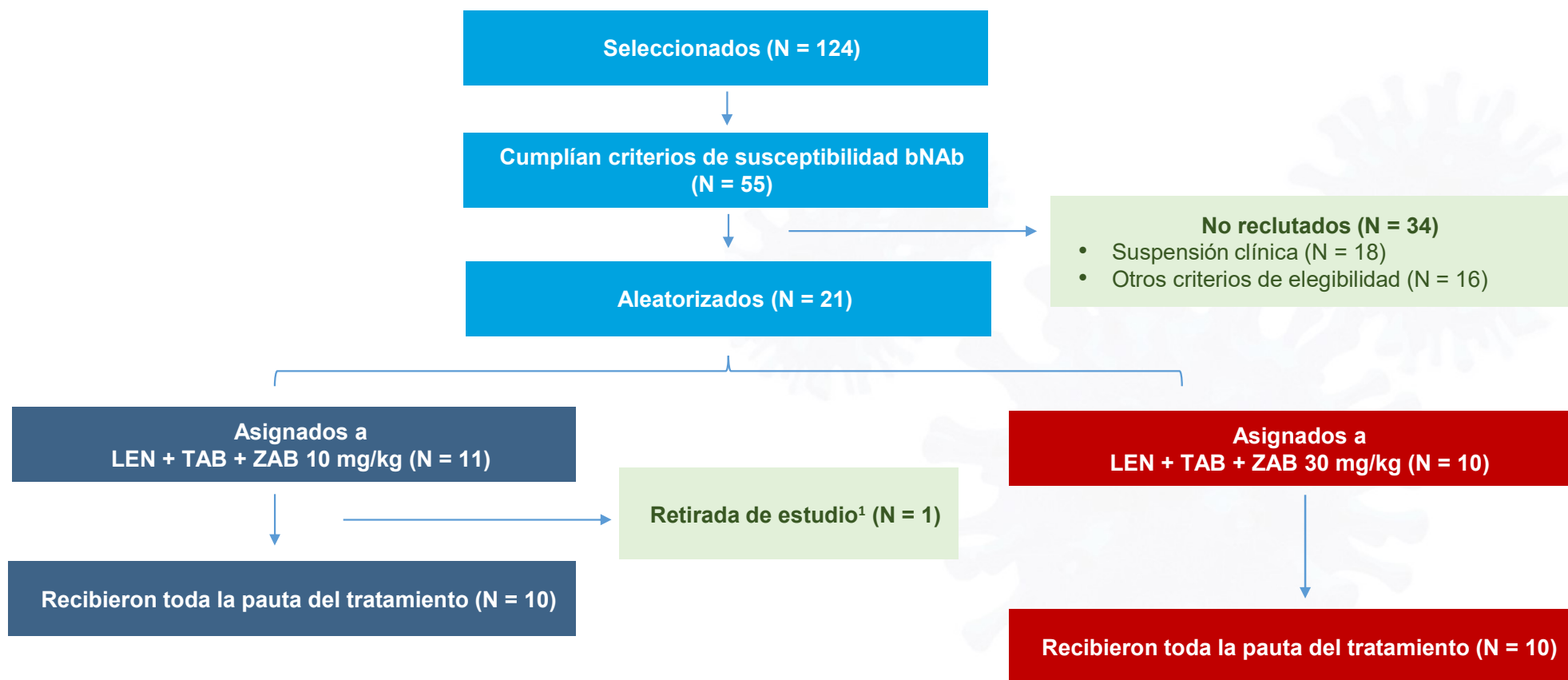
Resultados virológicos en la semana 26



- Un participante retirado del estudio en la semana 12 con HIV-1 RNA <50 c/mL.
- Un participante tuvo una reactivación virológica confirmada en la semana 16.
- El recuento celular de CD4 permaneció estable durante el periodo de estudio.

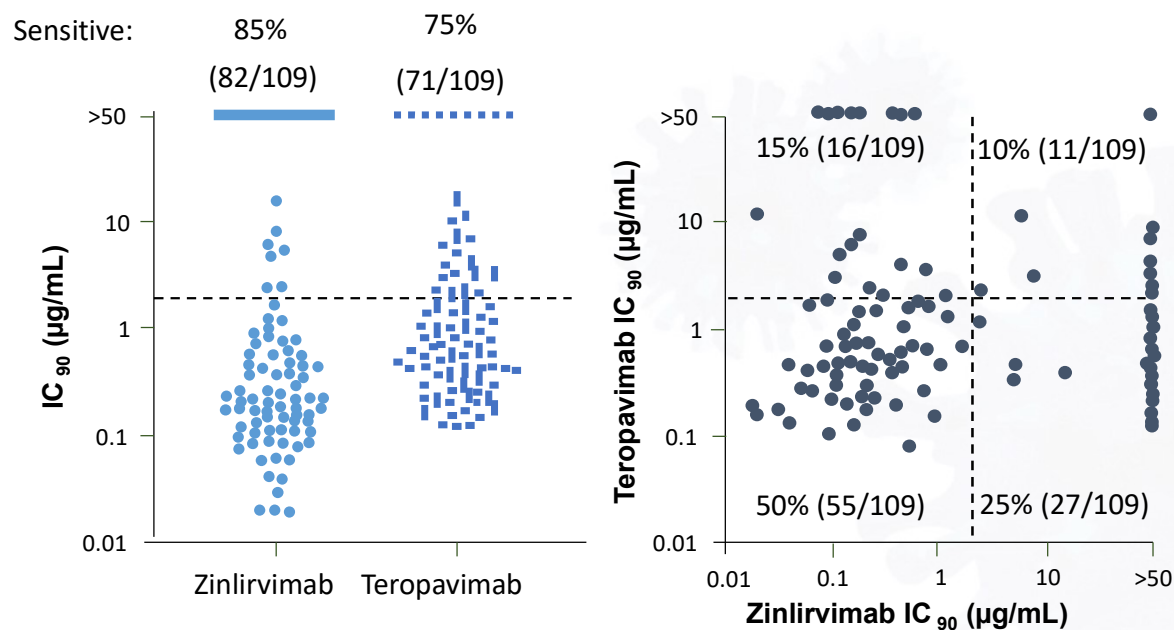
- No hubo eventos adversos (AE) graves, ni AE de Grado 4 que dieran lugar a la interrupción del tratamiento.
- Hubo dos AE de Grado 3:
 - Un evento de celulitis en el lugar de la inyección en el D1, que se resolvió con antibióticos.
 - Un evento de eritema en el lugar de la inyección en el D3, que se resolvió sin intervención para el D10.
- AE en ≥3 participantes:
 - Dolor en el lugar de la inyección
 - Eritema
 - Nódulo
 - Induración
 - Masa
 - COVID-19
 - Infección de la vía respiratoria superior

Disposición de los pacientes











Sensibilidad a los anticuerpos monoclonales

Distribución de PhenoSense mAB DNA de bNAb Valores del Ensayo IC₉₀ en pacientes seleccionados



De 109 participantes seleccionados con resultados de PhenoSense DNA, el 50% tuvieron un IC₉₀ ≤ 2 µg/mL para ambos bNAb, y el 90% tuvieron un IC₉₀ ≤ 2 µg/mL para al menos un bNAb.

Gilead: Len Future Pipeline

HIV treatment							HIV prevention		
Oral LEN			Injectable LEN						
Dosing	Foundation	Partner	Dosing	Foundation	Partner	Dosing	Foundation	Trials	
QD		+ Bictegravir Phase 2/3	Q3M		+ INSTI Injectable Phase 1	Q6M		PURPOSE 1 and 2 Phase 3	
QW		+ INSTI Oral Phase 1			+ NRTI Preclinical				
		+ NNRTI Phase 1	Q6M		+ Teropavimab + Zinlirvimab Phase 2				
		+ Islatravir (Merck) Phase 2							

Conversion of BIC into Ultra-Long -Acting Prodrug Nanosuspensions with Potential for Every Six-Months Parenteral Dosing Regimen

 Oral LEN  Injectable LEN

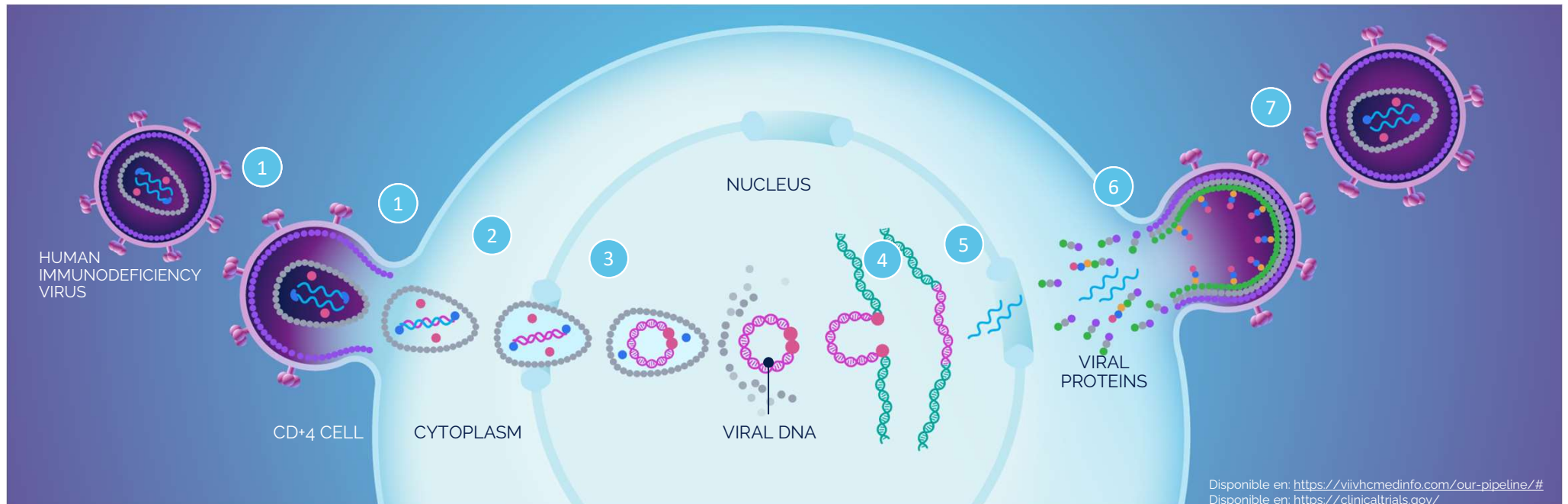
LEN is being developed as the foundation for future long-acting oral and injectable therapies addressing individual needs and preferences

QD, once-daily; QW, once-weekly; Q3M, every 3 months; Q6M, every 6 months



The ViiV Healthcare PIPELINE

1	2	3	4	5	6	7
Binding And Fusion	Reverse Transcription	Nuclear Entry & Uncoating	Integration	Translation/ Transcription	Assembly and Budding	Maturation
<p>GSK3810109A Class: bnAb Phase: II NCT04871113</p>		<p>Capsid VH4004280 Class: Capsid Inhibitor Phase: I NCT05163522</p> <p>VH4011499 Class: Capsid Inhibitor Phase: I NCT05393271</p>	<p>Cabotegravir for PrEP Class: INSTI Phase: III NCT02720094 NTC03164564</p> <p>Cabotegravir400 Class: INSTI Phase: I NCT04484337</p> <p>VH4524184 Class: INSTI Phase: I NCT05631704</p>		<p>Capsid VH4004280 Class: Capsid Inhibitor Phase: I NCT05163522</p> <p>VH4011499 Class: Capsid Inhibitor Phase: I NCT05393271</p>	<p>GSK3739937 Class: Maturation Inhibitor Phase: I NCT04493684</p>



Conclusión

No sé si podemos dudar que el tratamiento de mantenimiento del futuro se realice de modo dominante por terapias de acción prolongada