

Simposio Satélite Stendhal

Inhibidores de Integrasa.

La importancia de tener alternativas disponibles para cada paciente.

Dr. Juan Sierra Madero.

Jefe de Infectología

INCMN Salvador Zubirán.

24 de agosto de 2017.

XIX Simposio Internacional VIH/SIDA. Agosto 24-28. Ciudad de México, México.



Simposio Satélite Stendhal.

||●●●Agenda

||●●●Bienvenida e Introducción.

||●●● Dr. Jesús Casillas. Gerente Medico. Stendhal.

||●●●Conferencia “Inhibidores de Integrasa: la importancia de tener alternativas disponibles para cada paciente”.

||●●● Dr. Juan Sierra Madero.

||●●●Q&A.

Dr. Juan Sierra Madero



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

Médico Internista e Infectólogo.

- Investigador.
- Jefe de la clínica de VIH/SIDA.
- Jefe del Departamento de Infectología.
- Profesor del Curso de Alta Especialidad en VIH (UNAM).

Miembro del Sistema Nacional de Investigadores (Nivel 3).

Miembro de la Academia Nacional de Medicina.

Más de 100 publicaciones en revistas indexadas.



INHIBIDORES DE INTEGRASA (INSTI):

LA IMPORTANCIA DE TENER ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN CADA PACIENTE

Juan G Sierra Madero

Jefe del Departamento de Infectología

INCMNSZ

24 agosto 2017. Ciudad de México.

Declaración de conflictos de interés

- Actividades de educación médica continua remuneradas por laboratorios Gilead, Pfizer, Abbvie, MSD, Stendahl y Jansen y no remuneradas por parte de GSK.
- Actividades de asesoría MSD, Stendahl, Gilead, Pfizer
- Apoyo para asistencia a eventos científicos por parte de Pfizer, MSD, Stendahl, Abbvie, Teva.
- Apoyo a investigación por parte de BMS, GSK, MSD, Pfizer

Evolución del tratamiento ARV en 10 años (Guías DHHS y EACS)

Primera línea 2007 Primera línea 2017



Aprobación de inhibidores de integrasa

Recomendaciones de tratamiento en infección por VIH en primera línea

	INSTI	PI	NNRTI
DHHS 2016	DTG,ELV,RAL	DRV/r	
IAS USA 2016	DTG,ELV,RAL		
EACS, 2016	DTG,ELV,RAL	DRV/r o coBI	RPV
OMS , 2016			EFV
GESIDA 2017	DTG, ELV,RAL		

Guías de tratamiento antirretroviral en Latinoamérica

País	Tratamiento de base	3er. fármaco
ARGENTINA, 2016	ABC/3TC TDF/3TC o FTC	EFV ATV/r, DRV/r
BRASIL, 2016	ABC/3TC TDF/3TC	DTG EFV, RAL
CHILE, 2016	ABC/3TC TDF/FTC o 3TC	EFV ATV/r, DRV/r RAL
COLOMBIA, 2016	TDF/FTC ABC/3TC	EFV ATV/r, DRV/r RAL
MÉXICO, 2016	TDF/FTC ABC/3TC	EFV, ATV/r RAL
VENEZUELA, 2014	TDF/FTC	EFV ATV/r
URUGUAY, 2014	AZT/3TC	EFV, LPV/r

Guías Mexicanas de tratamiento 2016.

¿Qué iniciar?

Régimen recomendado		Comentarios
NNRTI	<ul style="list-style-type: none">▪ EFV/ TDF/FTC▪ EFV+ABC/3TC	
INSTI	<ul style="list-style-type: none">▪ DTG + ABC/3TC▪ DTG + TDF/FTC▪ RAL + TDF/FTC▪ RAL + ABC/3TC▪ EVG/COBI/TDF/FTC	<ul style="list-style-type: none">▪ En caso de contraindicación o intolerancia a efavirenz
PI	<ul style="list-style-type: none">▪ DRV/r + TDF/FTC	

Figure 2: Changes in initial ART regimen by year

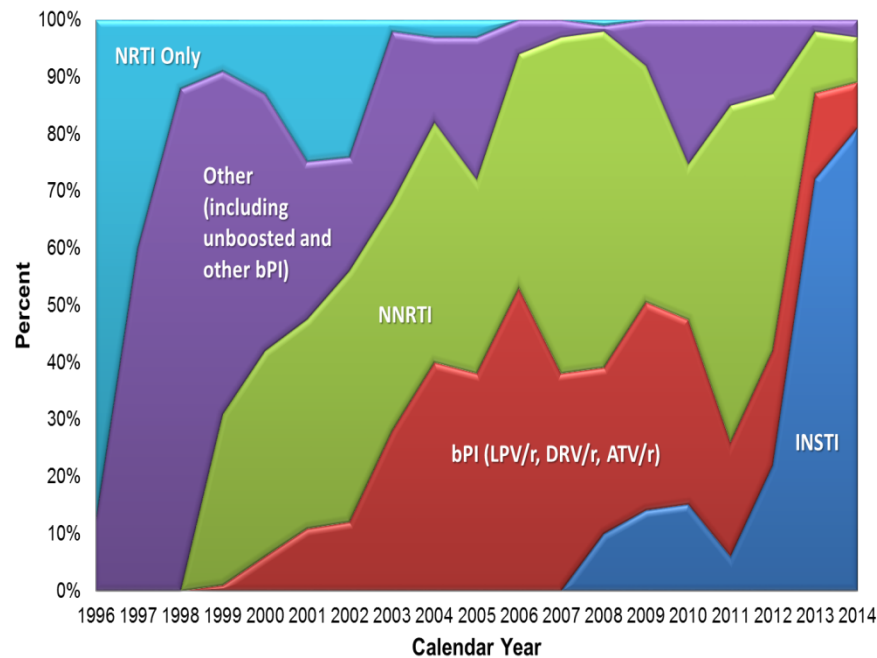
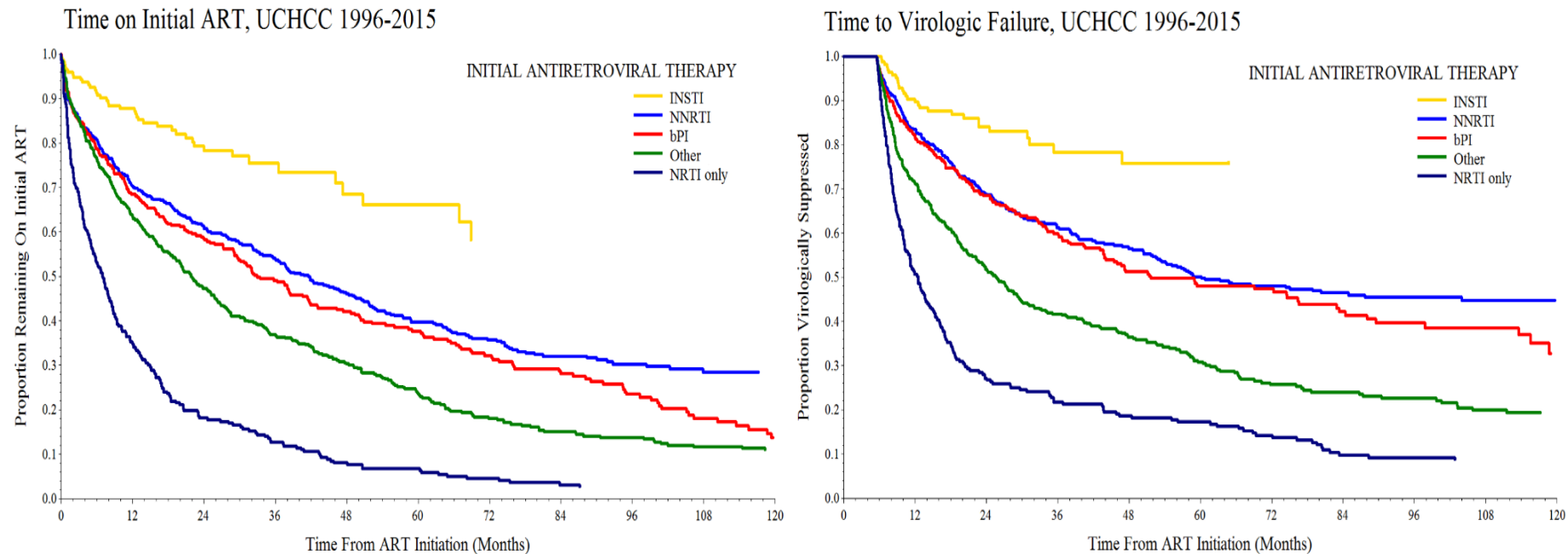


Table 2: Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI), adjusted for age, sex, race, CD4, HIV RNA, and calendar period

	Discontinuation	Virologic failure
	n	
	HR (95% CI)	HR (95% CI)
INSTI	0.49 (0.35, 0.69)	0.70 (0.46, 1.06)
bPI	1.24 (1.05, 1.47)	1.24 (1.01, 1.53)
Other	1.47 (1.24, 1.75)	1.21 (0.99, 1.46)
NRTI	2.98 (2.38, 3.74)	1.72 (1.35, 2.19)
NNRTI	Ref.	Ref.

Results – cont'd

Figure 1: Time from ART initiation to regimen modification (A) and virologic failure (B) by ART, 1996-2014



Primera pregunta

- ¿Cómo llegaron los INSTI a ser primera elección de tratamiento en la mayor parte de las guías, incluyendo en varios países de Latinoamérica?
 - *Ensayos clínicos de eficacia*
 - *Evidencia observacional de efectos adversos de EFV*
 - *Información sobre resistencia transmitida*

Ensayos clínicos InSTI vs EFV

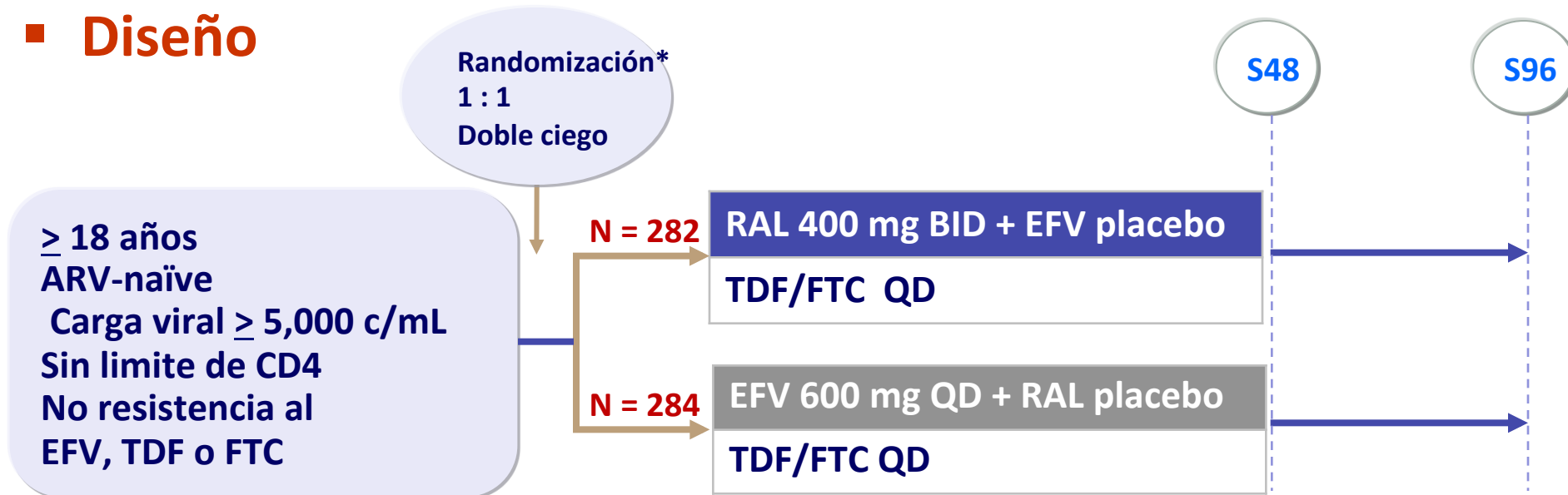
Nombre del estudio	Inhibidor de integrasa		Desenlace primario	Otros desenlaces
Startmrk	Raltegravir	Efavirenz	No inferioridad a 48 y 96 s	Superioridad a 5 años
GS-US-236-0102	Elvitegravir	Efavirenz	No inferioridad a 48 sem	
Single	Dolutegravir	Efavirenz	Superioridad a 48 sem	

Ensayos clínicos InSTI vs IP

Nombre del ensayo	Inhibidor de integrasa	IP	Desenlace primario	Otros desenlaces	Comentarios
Flamingo	Dolutegravir	DRV/r	Superior a sem 48	Se mantiene a 96 sem	
GS-236-0103	EVT/c	ATV/r	No inferioridad a sem 48	No inferior a sem 96	
ACTG A5257	Raltegravir	DRV/r y ATV/r	Equivalencia Virologica	ATV/r inferior en tolerabilidad	
Waves	EVT/c	ATV/r	Superior a sem 48		Mujeres
Aria	Dolutegravir	ATV/r	Superior a sem 48		Mujeres

Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

■ Diseño



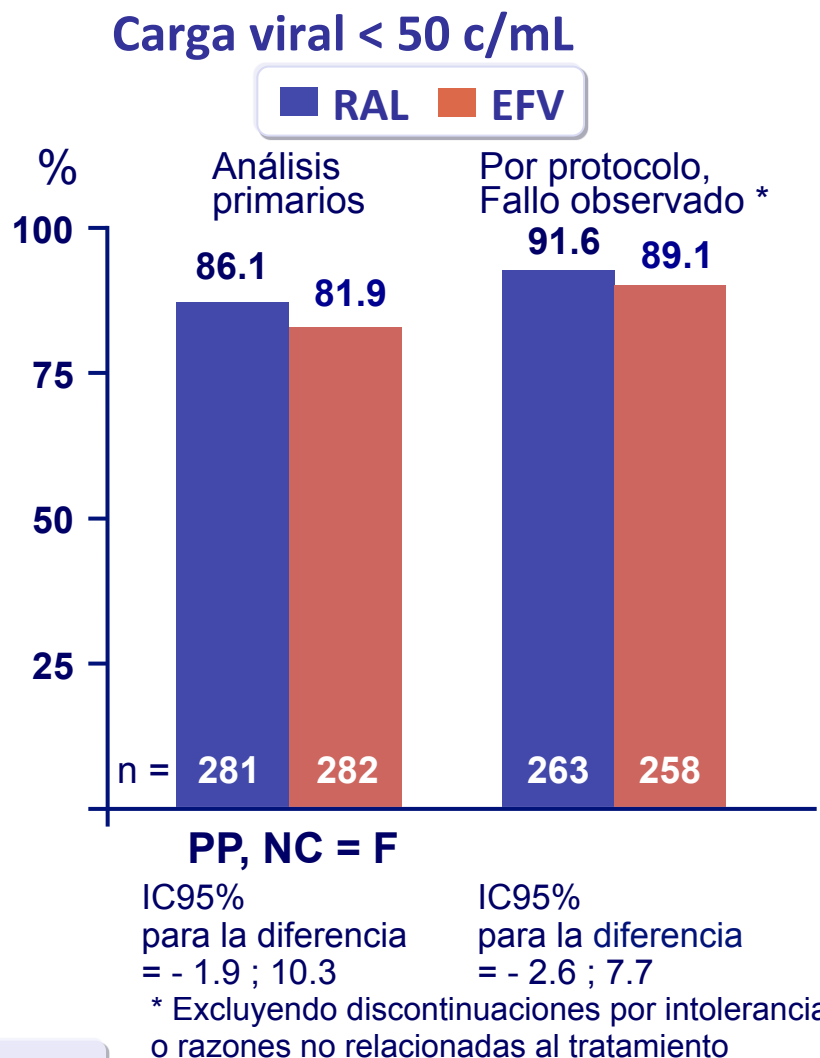
*La randomización fue estratificada por carga viral (\leq o $>$ 50,000 c/mL) basal y coinfección con hepatitis B

■ Objetivos

- No inferioridad de RAL vs EFV: % carga viral $<$ 50 c/mL por protocolo, abandono= fallo (margen inferior del IC95% con 2 colas = - 12%, poder = 90%)

Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

Respuesta al tratamiento a semana 48



Carga viral < 50 c/mL a S48 (fallo observado según factores basales)

Basal	RAL	EFV
RNA $\leq 5 \log_{10}$ c/mL	92.5%	89.1%
RNA $> 5 \log_{10}$ c/mL	90.9%	89.2%
CD4 $> 200/\text{mm}^3$	94.4%	92.4%
CD4 $\leq 200/\text{mm}^3$	88.3%	85.6%
Subtipo HIV-1 B	90.3%	88.5%
Subtipo no-B	96.3%	90.9%

Media de aumento de CD4/mm³ a S48 (análisis de fallos observados) :
189 (RAL) vs 163 (EFV)
 (p = 0.0184)

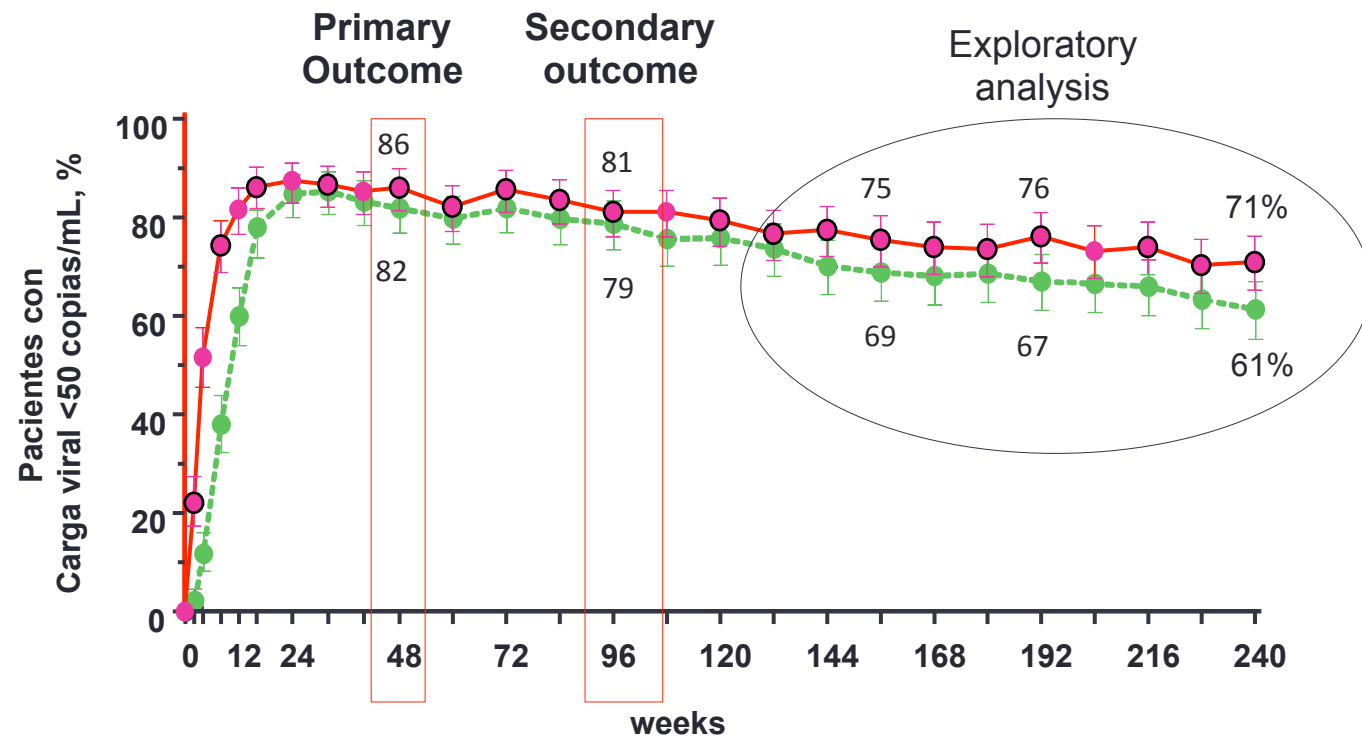
Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

- Seguridad a S48

	RAL	EFV	p
Eventos adversos clínicos			
Relacionados a la droga	44.1%	77.0%	< 0.0001
EA serios relacionados a la droga	1.4%	1.8%	NS
Discontinuaciones por EA	3.2%	6.0%	NS
Eventos adversos de laboratorio			
EA relacionados a la droga	5.0%	8.5%	NS
Discontinuaciones por EA	0	0.4%	NS
Eventos adversos clínicos de grado moderado a severo	16%	32%	< 0.0001
Cefaleas	4%	5%	
Mareos	1%	6%	
Insomnio	4%	3%	
No hubo diferencias en la incidencia de otros EA reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes			
Anormalidades de laboratorio grado 3 o 4			
LDL-colesterol en ayunas ≥ 4.92 mmol/L	1%	4%	
Incidencia de otras anomalías $\leq 2\%$, sin diferencias entre ramas			

STARTMRK: EFV vs RAL 5 años: % <50 c/mL (IC 95%)

NC= failure



Number of patients

● Raltegravir 400 mg c/ 12 hrs	281	278	279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
● Efavirenz 600 mg c/ 24 hrs	282	282	282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

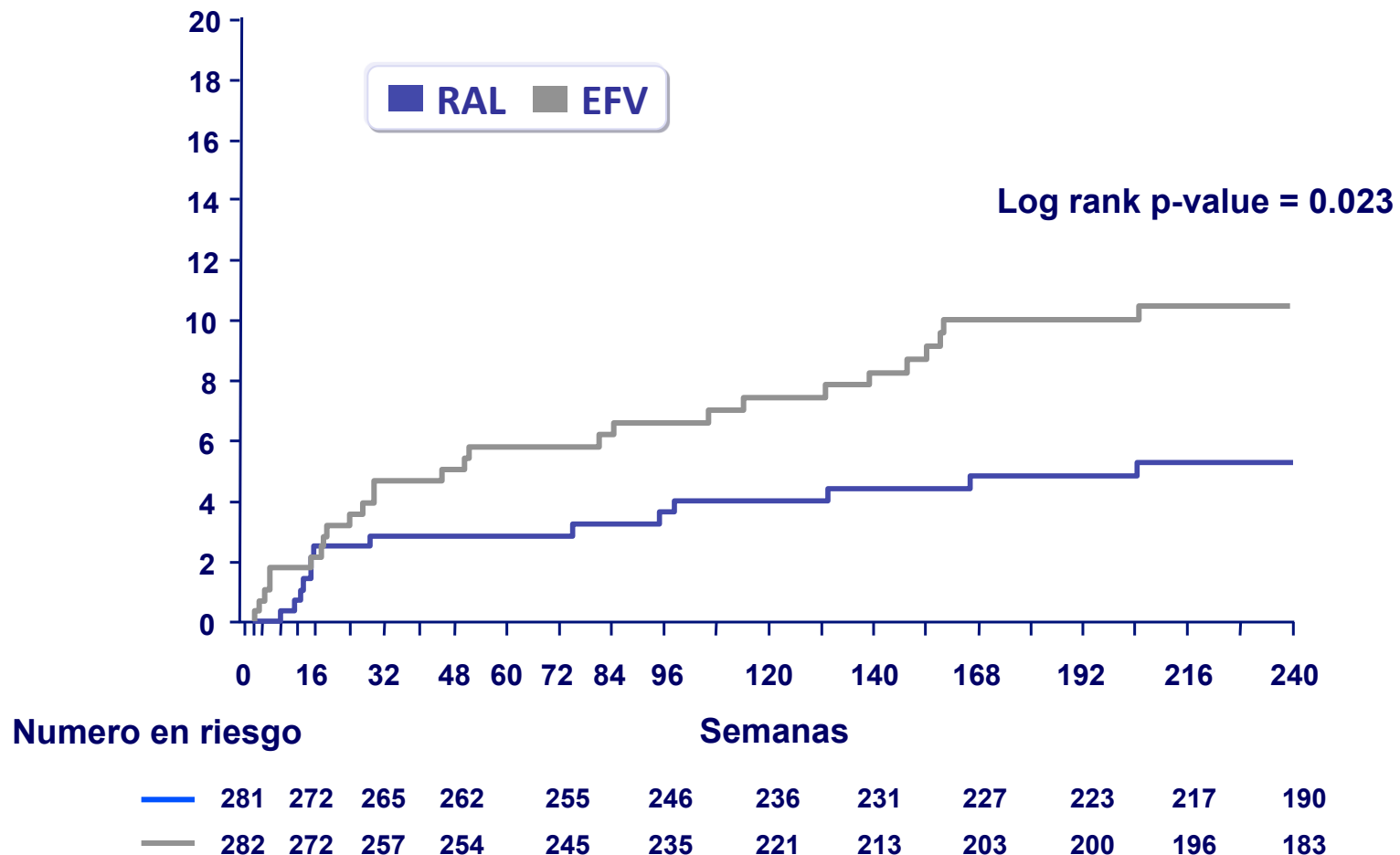
Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

Resultados acumulados a 5 años

	RAL N = 281	EFV N = 282
Carga viral < 50 c/mL	71.0%	61.3%
Media de cambio de CD4/mm³ desde el basal	374	312
Fallo virológico confirmado (carga viral ≥ 50 c/mL)	19.6%	20.9%
No respuesta	3.6%	8.5%
Rebote	16.0%	12.4%
Muerte	5 (1.8%)	5 (1.8%)
Discontinuación	71 (25.2%)	98 (34.5%)
Debida a falta de eficacia	6	10
Debida a EA clínicos	14	25
Debida a EA de laboratorio	0	3
Debida a otras razones	51	60
Eventos adversos clínicos relacionados a la droga	52.0%	80.1%

Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

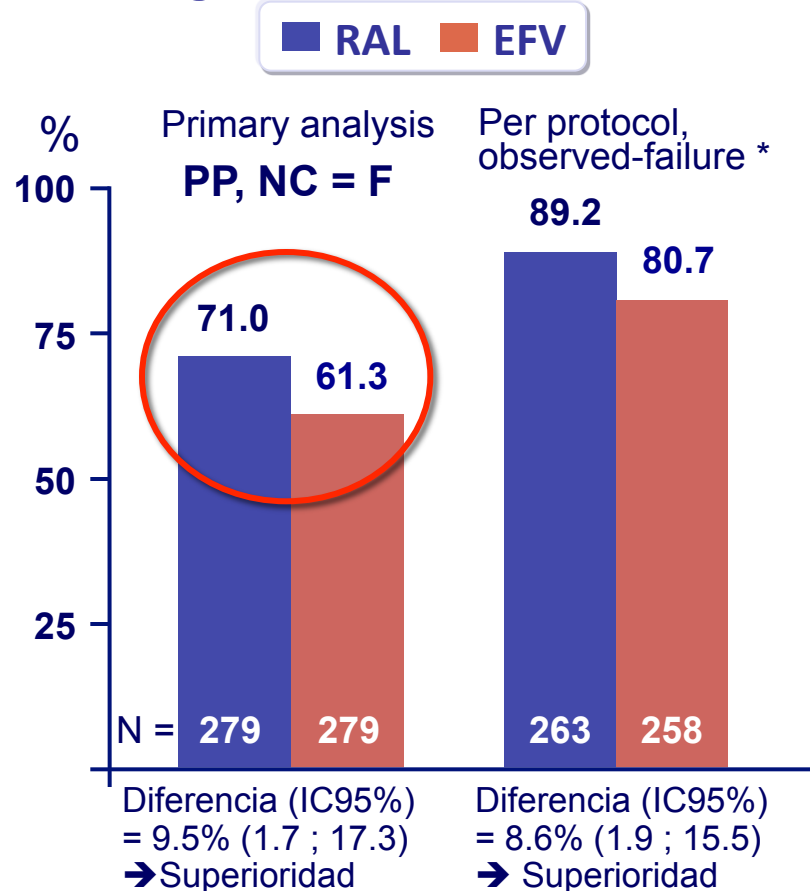
Tasa de discontinuación acumulativa debida a AE (%)



Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

Respuesta al tratamiento a semana 240 (5 años)

Carga viral < 50 c/mL



* Exclusión de discontinuaciones debidas a intolerancia por razones no relacionadas al tratamiento

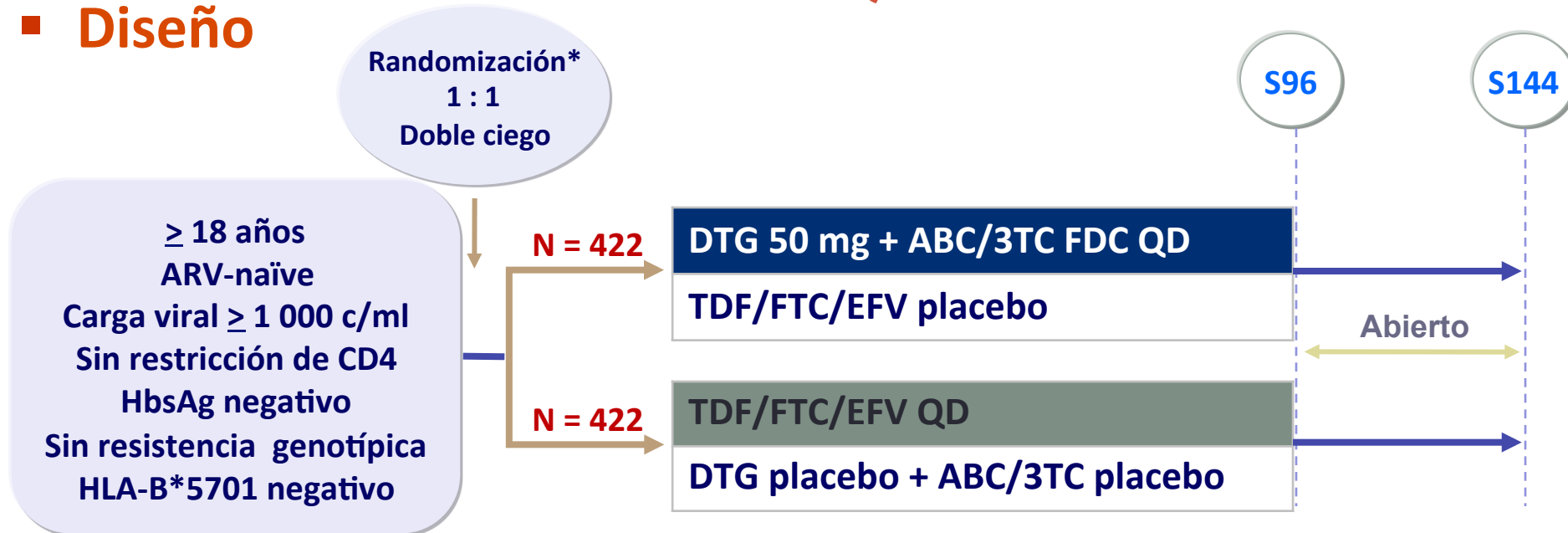
Carga viral < 50 c/mL (análisis de fallo observado) por factores basales

Basal	RAL	EFV
RNA ≤ 5 log ₁₀ c/mL	94%	78%
RNA > 5 log ₁₀ c/mL	85%	83%
CD4 > 200/mm ³	82.5%	78.7%
CD4 ≤ 200/mm ³	88.3%	85.6%
Subtipo HIV-1 B	90%	79%
Subtipo no-B	87%	84%

Incrementos en triglicéridos en ayunas, colesterol total, colesterol HDL, y colesterol LDL desde el basal fueron significativamente menores a S240 (p < 0.005) con RAL que con EFV

Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

■ Diseño



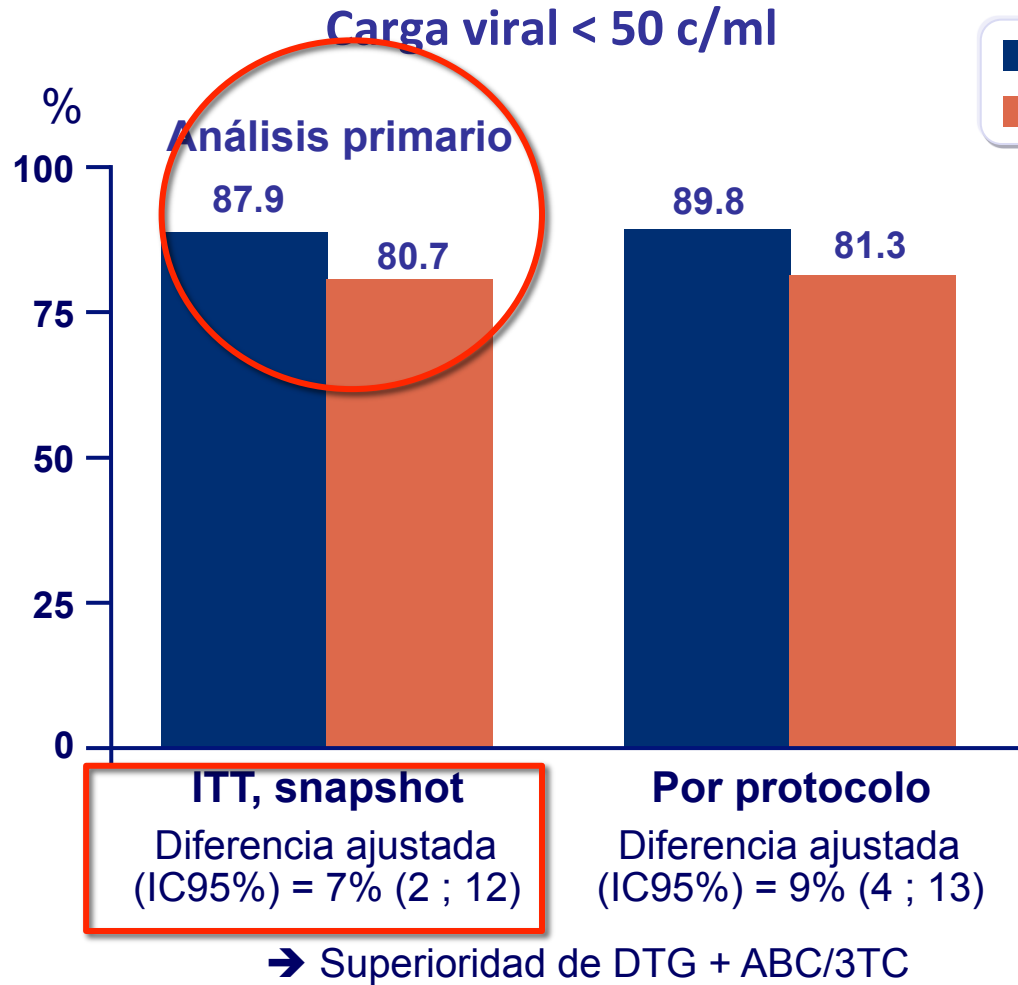
*Randomización estratificada por carga viral (\leq o $>$ 100,000 c/ml) y CD4/mm³ (\leq o $>$ 200) al screening

■ Objetivo

- No inferioridad de DTG a S48: % carga viral $<$ 50 c/mL por intención de tratar, análisis snapshot (nivel de significancia a 1 cola del 2.5%, margen inferior del IC95% para la diferencia = -10%, poder = 90%)

Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

Respuesta al tratamiento a semana 48



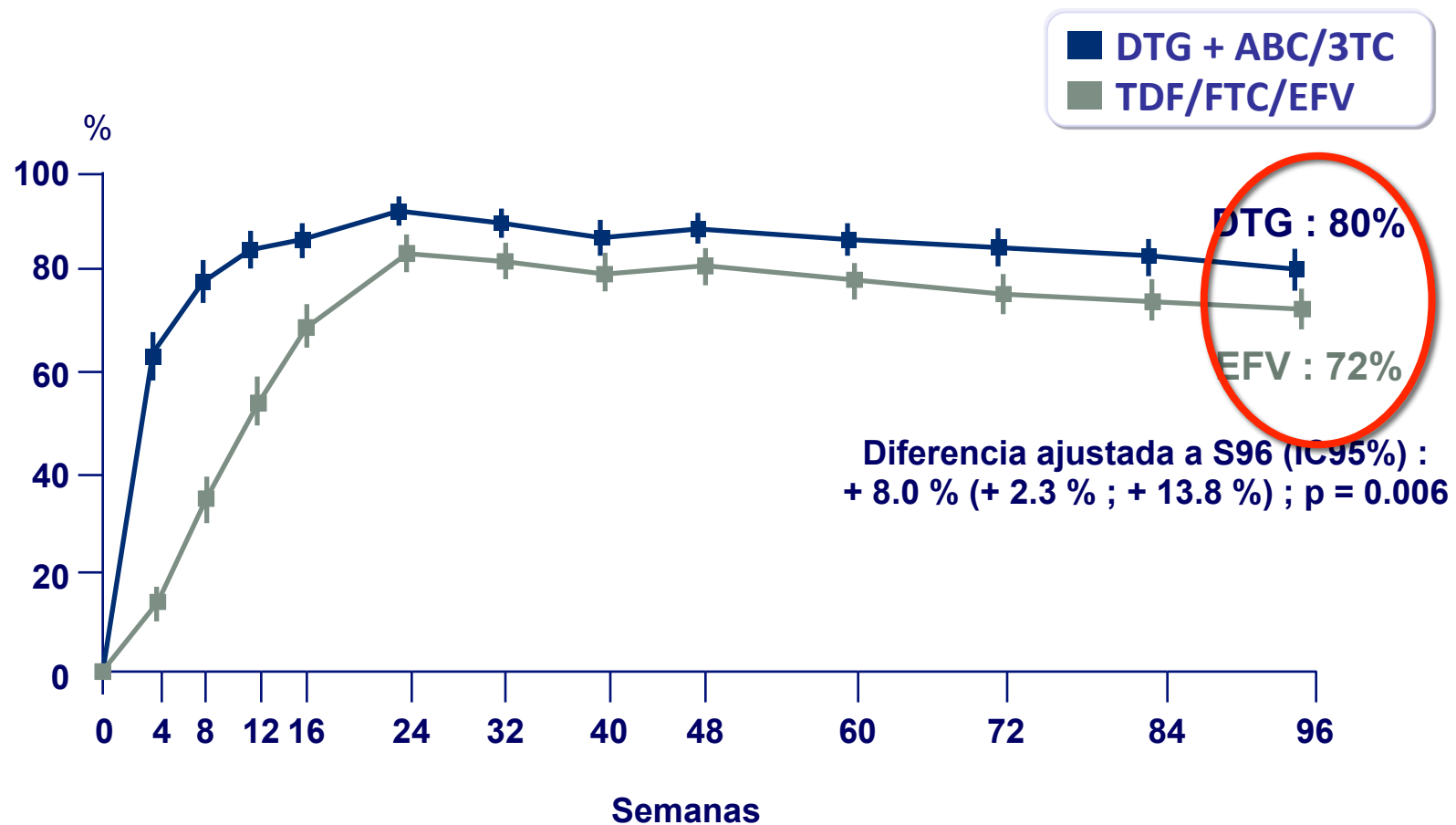
Diferencias en supresión viral fueron también observados en subgrupos demográficos claves incluyendo raza, sexo, edad y pacientes con carga viral > 100 000 c/ml en el basal

Media ajustada de incremento de CD4/mm³ a S48 :
+ 267 para DTG + ABC/3TC
+ 208 para TDF/FTC/EFV (p<0.001)

Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

Respuesta al tratamiento a semana 96

Carga viral < 50 c/ml (ITT, snapshot)



Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

HIV-1 RNA < 50 c/ml según factores de estratificación basal

Resultados S48		DTG + ABC/3TC	TDF/FTC/EFV
Carga viral		N respondedores/N estudiados	
	≤ 100,000 c/ml	253/280 (90.4%)	238/288 (82.6%)
	> 100,000 c/ml	111/134 (82.8%)	100/131 (76.3%)
Recuento de CD4			
	≥ 200/mm ³	319/357 (89.4%)	290/357 (81.2%)
	< 200/mm ³	45/57 (78.9%)	48/62 (77.4%)
Resultados S144			
Carga viral			
	≤ 100,000 c/ml	204/280 (73%)	185/288 (64%)
	> 100,000 c/ml	92/134 (69%)	80/131 (61%)
Recuento de CD4			
	≥ 200/mm ³	262/357 (73%)	230/357 (64%)
	< 200/mm ³	34/57 (60%)	35/62 (56%)

Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

- Insomnio fue mas frecuente en la rama DTG a S48 (15% vs 10%)
- Cambio en creatinina a S48 en DTG: + 0.12 a 0.15 mg/dl (10.56 a 13.2 mmol/l), con pico a S2, luego estable

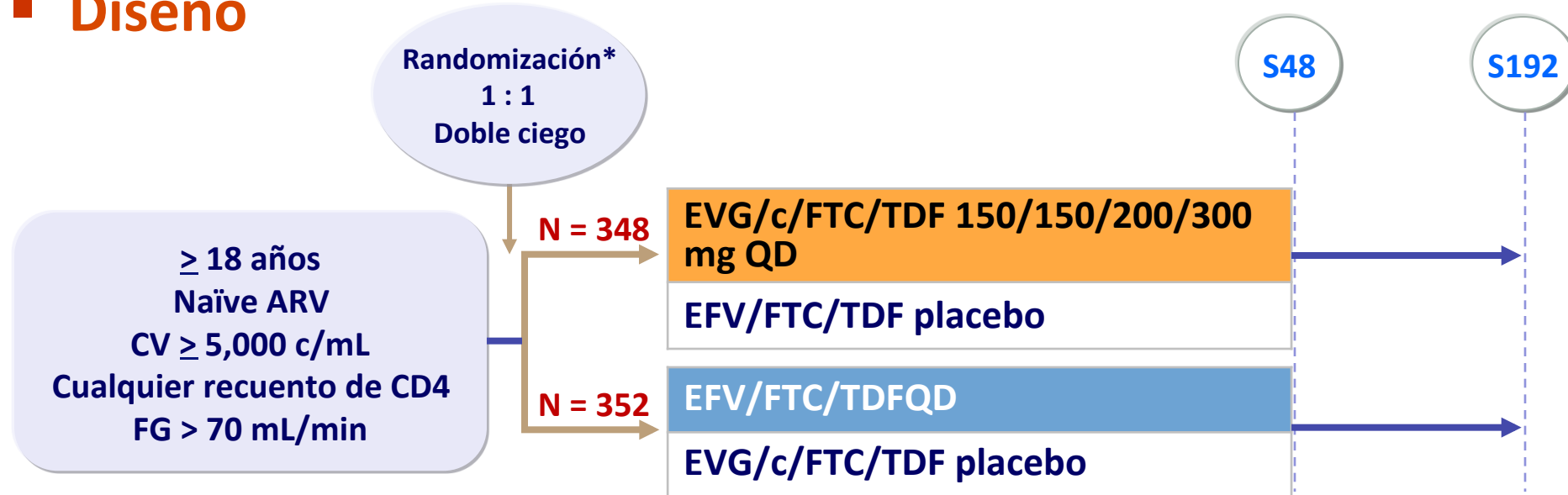
Eventos adversos serios relacionados a la droga en estudio

	DTG + ABC/3TC	TDF/FTC/EFV
A semana 48	N = 1	N = 8
	Hipersensibilidad a la droga (sospechada), N = 1	Evento psiquiátrico, N = 4 Hipersensibilidad a la droga , N = 2 ACV, N = 1 Fallo renal, N = 1
Entre S48 y S144	N = 1	N = 1
	Osteonecrosis	Sincope

« Reacción de hipersensibilidad a ABC » fue reportada entre S0 y S96 en 2 pacientes en la rama DTG + ABC/3TC vs 5 en la rama TDF/FTC/EFV

Estudio GS-US-236-0102: EVG/c/FTC/TDF QD vs EFV/FTC/TDF QD

■ Diseño



*La randomización fue estratificada por CV (\leq o $>$ 100,000 c/mL) al screening

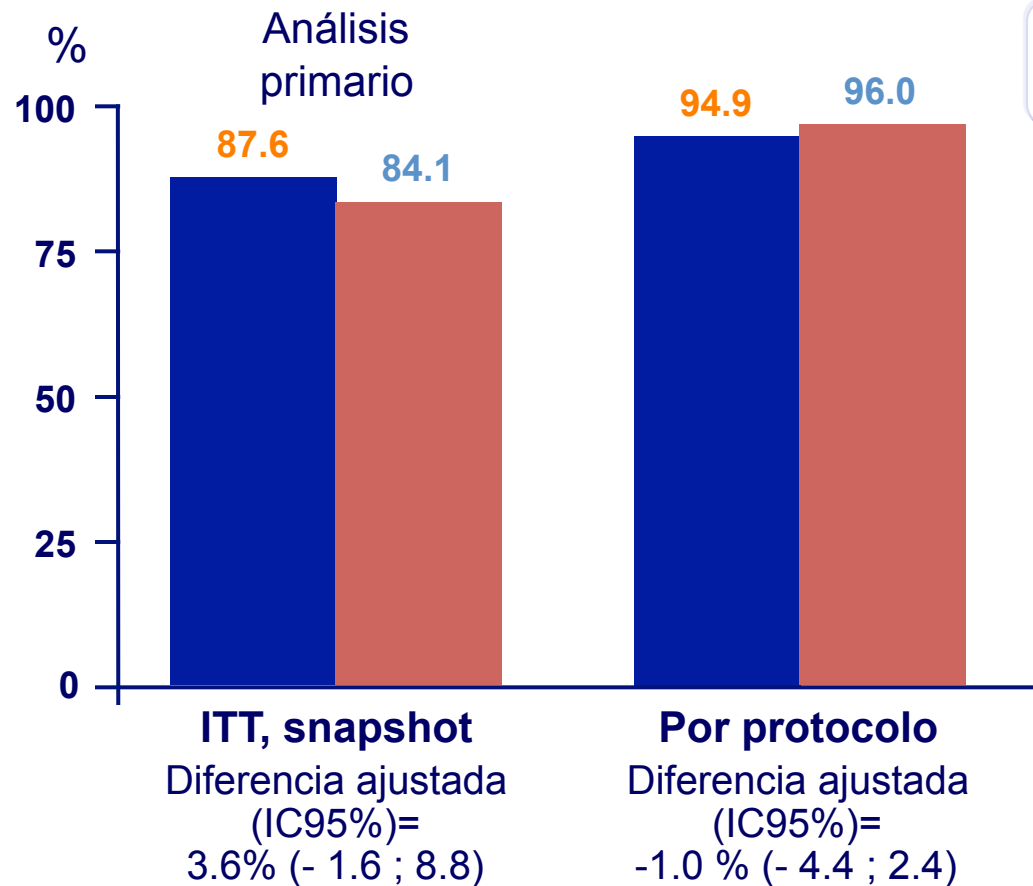
■ Objetivo

- No inferioridad de EVG/c/FTC/TDF a S48: % CV < 50 c/mL por intención de tratar, análisis snapshot (margen inferior de IC95% de dos colas para la diferencia= -12%, poder= 95%)

Estudio GS-US-236-0102: EVG/c/FTC/TDF QD vs EFV/FTC/TDF QD

Respuesta al tratamiento a semana 48

CV < 50 c/mL



■ EVG/c/FTC/TDF
■ EFV/FTC/TDF

La supresión viral fue mayor en ambas ramas de tratamiento para varios subgrupos incluyendo pacientes con CV > 100 000 c/mL basal

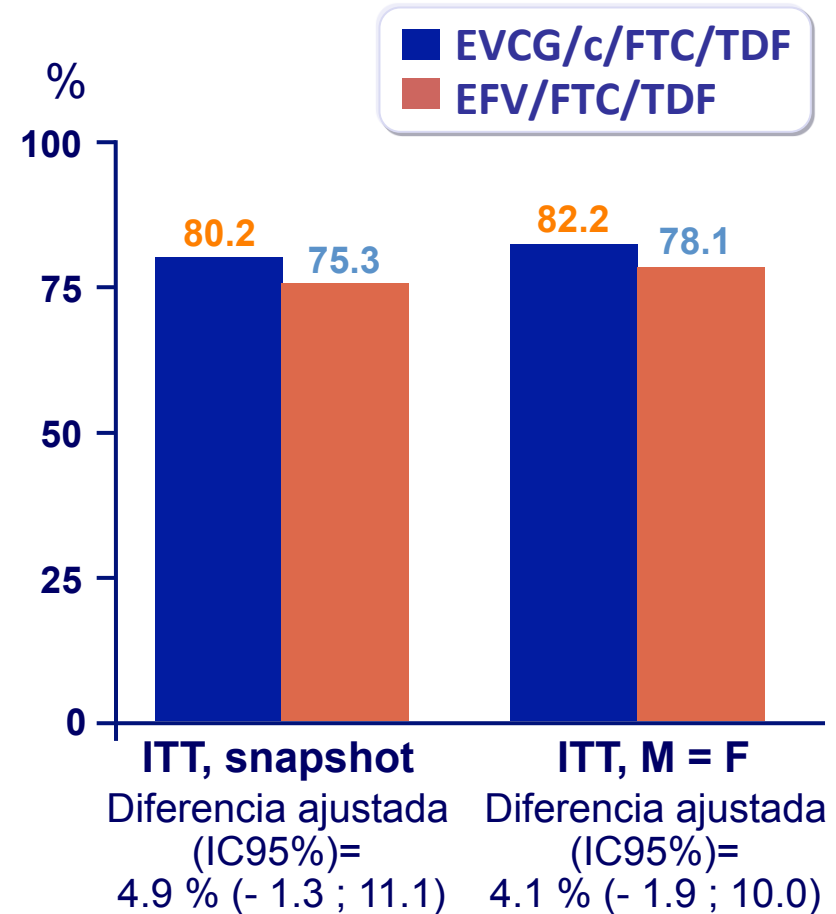
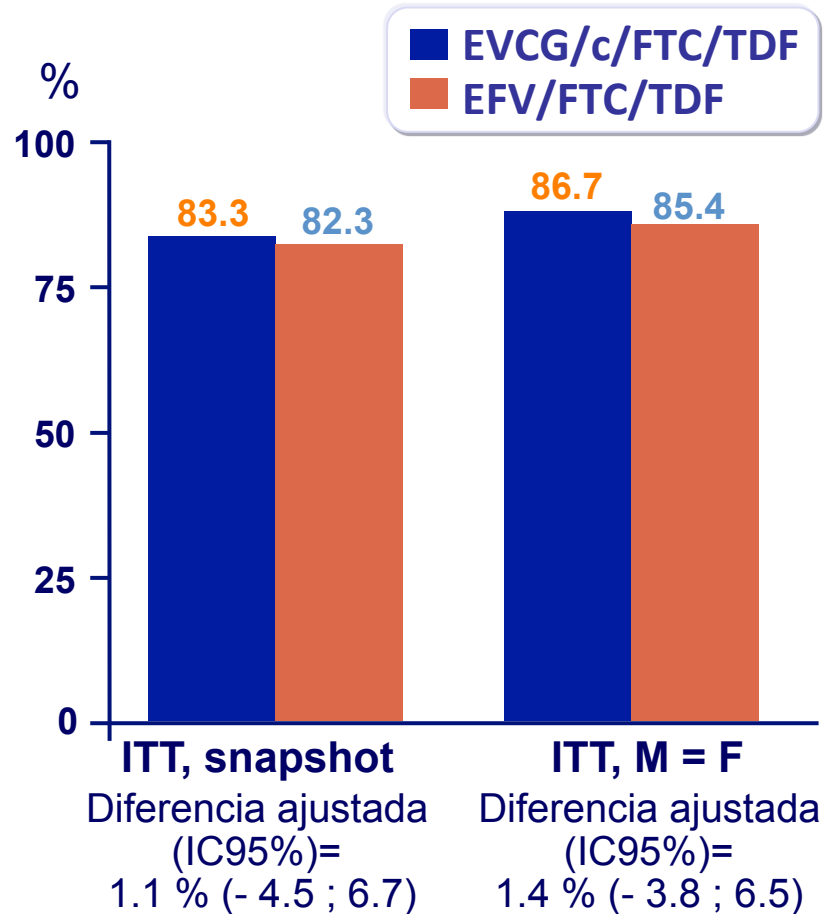
Media de incremento de CD4 a S48:
+ 239 (EVG/c/FTC/TDF) vs
+ 206 (EFV/FTC/TDF), $p = 0.009$

Estudio GS-US-236-0102: EVG/c/FTC/TDF QD vs EFV/FTC/TDF QD

Respuesta al tratamiento a S96 y S144

CV < 50 c/mL a semana 96

CV < 50 c/mL a semana 144



Estudio GS-US-236-0102: EVG/c/FTC/TDF QD vs EFV/FTC/TDF QD

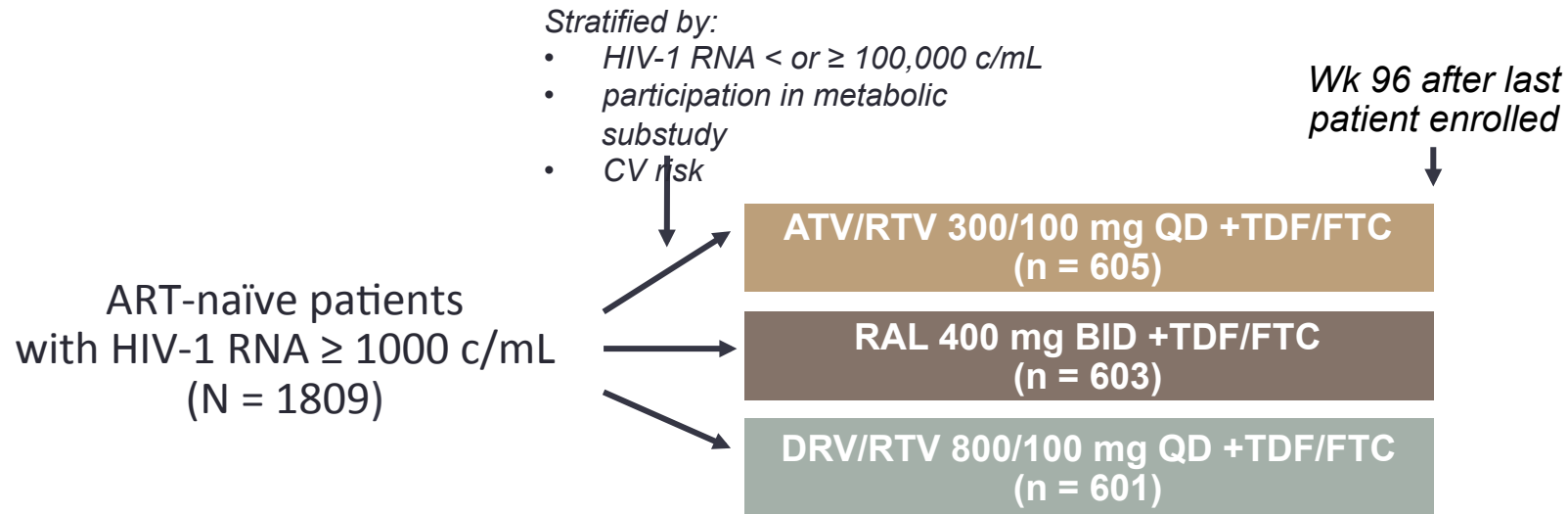
Resultados de eficacia secundaria a S144

	EVG/c/FTC/TDF	EFV/FTC/TDF
CV < 50 c/mL en pacientes con CV basal < 100 000 c/mL	81.7%	74.2%
Diferencia ajustada: 7.6% ; 95% CI : 0.1% ; 15.1%		
CV < 50 c/mL en pacientes con CV basal ≥ 100 000 c/mL	77.1%	77.6%
Mediana de incremento de CD4	+ 321	+ 300

Mediana (IQR) de cambio en la creatinina y eGFR a semana 48

	EVG/c/FTC/TDF	EFV/FTC/TDF	p
Creatinina (μmol/l)	13 (5 ; 20)	1 (-6 ; 8)	< 0.001
eGFR (mL/min)	- 14.3 (-24.2 ; -4.3)	- 3.0 (-11.2 ; 8.2)	< 0.001

ACTG 5257: Open-Label ATV/RTV vs RAL vs DRV/RTV in First-line ART



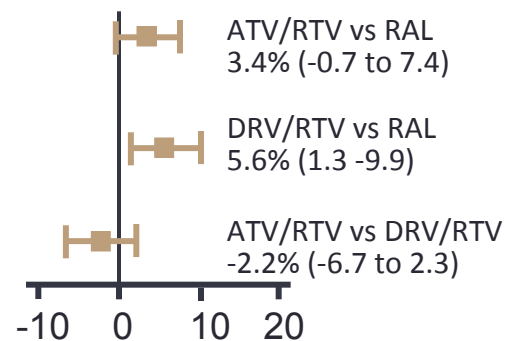
- **Primary endpoints**

- **Virologic failure:** time to HIV-1 RNA > 1000 c/mL (at Wk 16 or before Wk 24) or > 200 c/mL (at or after Wk 24)
- **Tolerability failure:** time to discontinuation of randomized component for toxicity
- Composite endpoint: the earlier occurrence of either VF or TF in a given participant
- Switch of regimens allowed for tolerability

ACTG 5257: Analisis de desenlaces primarios en sem 96

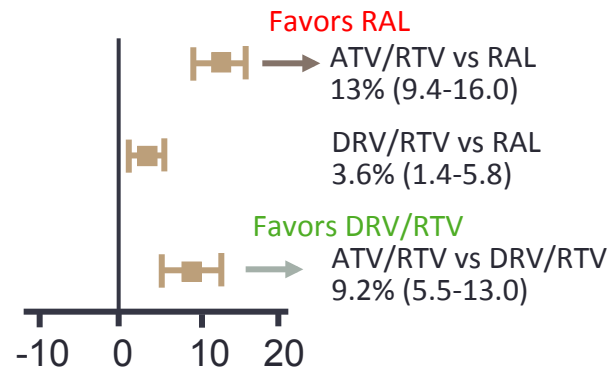
Virologic Failure

- Regimens equivalent in time to VF



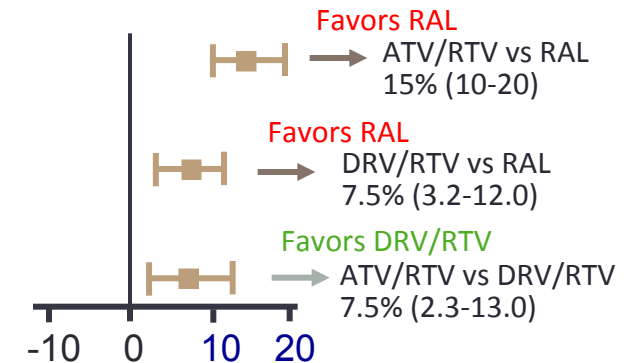
Tolerability Failure

- Significantly greater incidence of treatment failure with ATV/RTV vs RAL or DRV/RTV
 - In part due to high proportion of pts with hyperbilirubinemia



Composite Endpoint

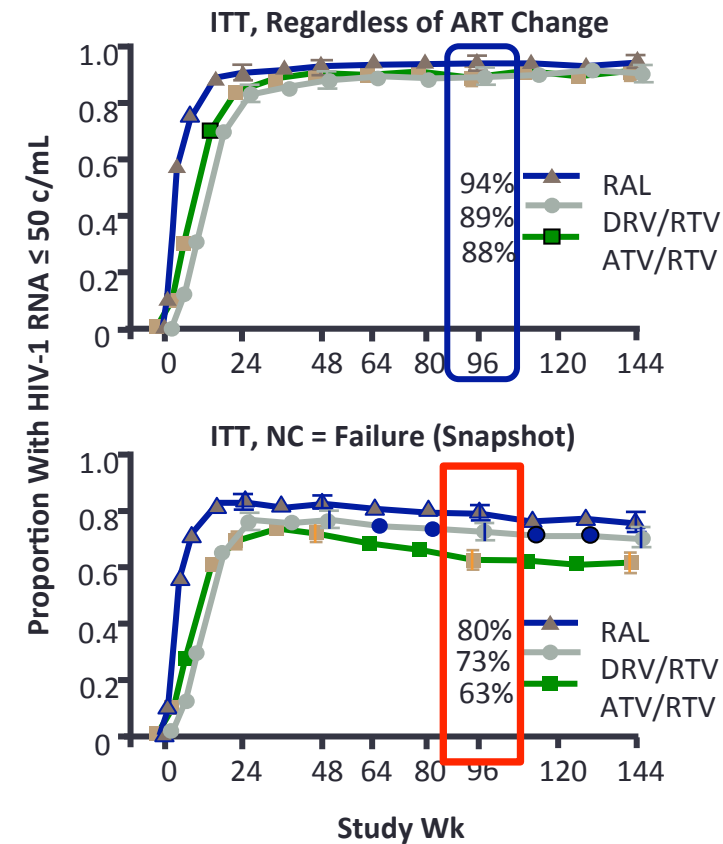
- Considering both efficacy and tolerability, RAL superior to either boosted PI
- DRV/RTV superior to ATV/RTV



Difference in 96-Wk Cumulative Incidence (97.5% CI)

ACTG 5257: Eficacia virológica

- Análisis de ITT con cambios de ARV permitidos (per protocol), regimenes similares en eficacia virológica en sem 96 y hasta sem 144^[1]
- Análisis de ITT cuando cambio=falla (Snapshot), RAL superior a ambos IP en sem 96 y DRV/RTV superior a ATV/RTV en sem 96 y 144^[1]
- Resultados de lípidos, hueso también favorecen RAL sobre ATV/RTV y DRV/RTV^[2,3]



1. Landovitz R, et al. *CROI 2014*. Boston MA, Abst. 85.

2. Ofotokun I, et al. *CROI 2014*. Boston MA, Abst. 746.

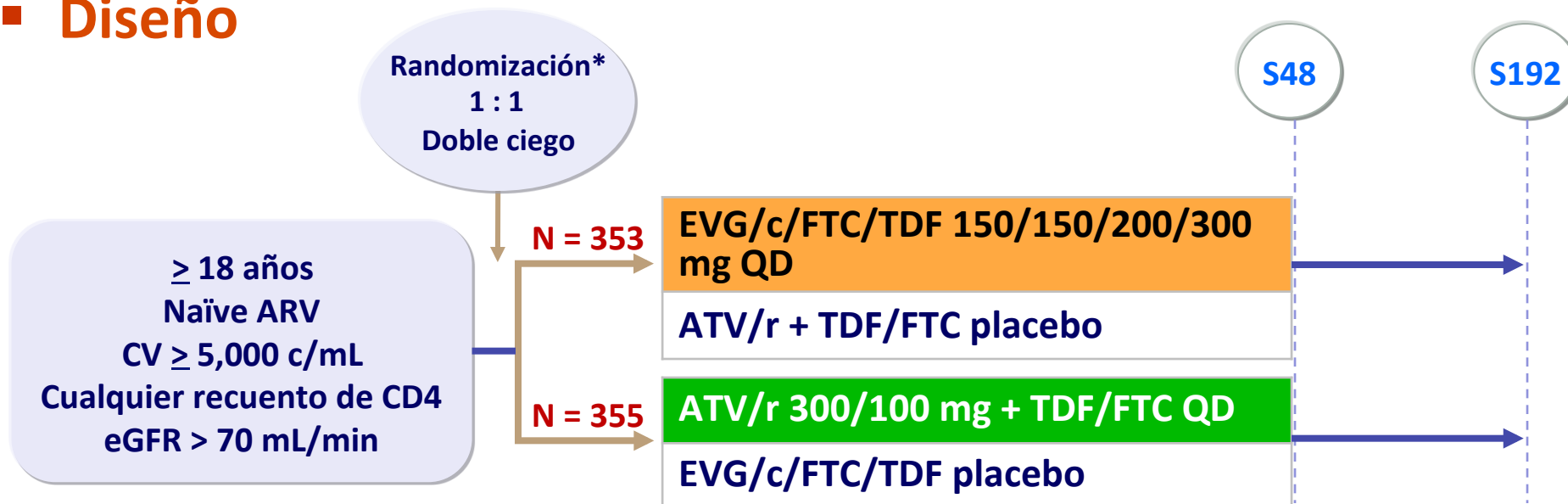
3. Brown T, et al. *CROI 2014*. Boston MA, Abst. 779LB.

¿Qué aprendimos de ACTG-5257?

- En la era actual de ARV los resultados de eficacia son condicionados principalmente por tolerabilidad.
- Cuando pacientes y médico tienen buenas opciones alternativas de tratamiento es más difícil aceptar efectos adversos.
- “Menos tolerancia a la intolerancia”

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

■ Diseño



*La randomización fue estratificada por CV (\leq o $>$ 100,000 c/mL) al screening

■ Objetivo

- No inferioridad de EVG/c/FTC/TDF a S48: % CV < 50 c/mL por intención de tratar, análisis snapshot (margen inferior de IC95% de dos colas para la diferencia= -12%, poder= 95%)

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

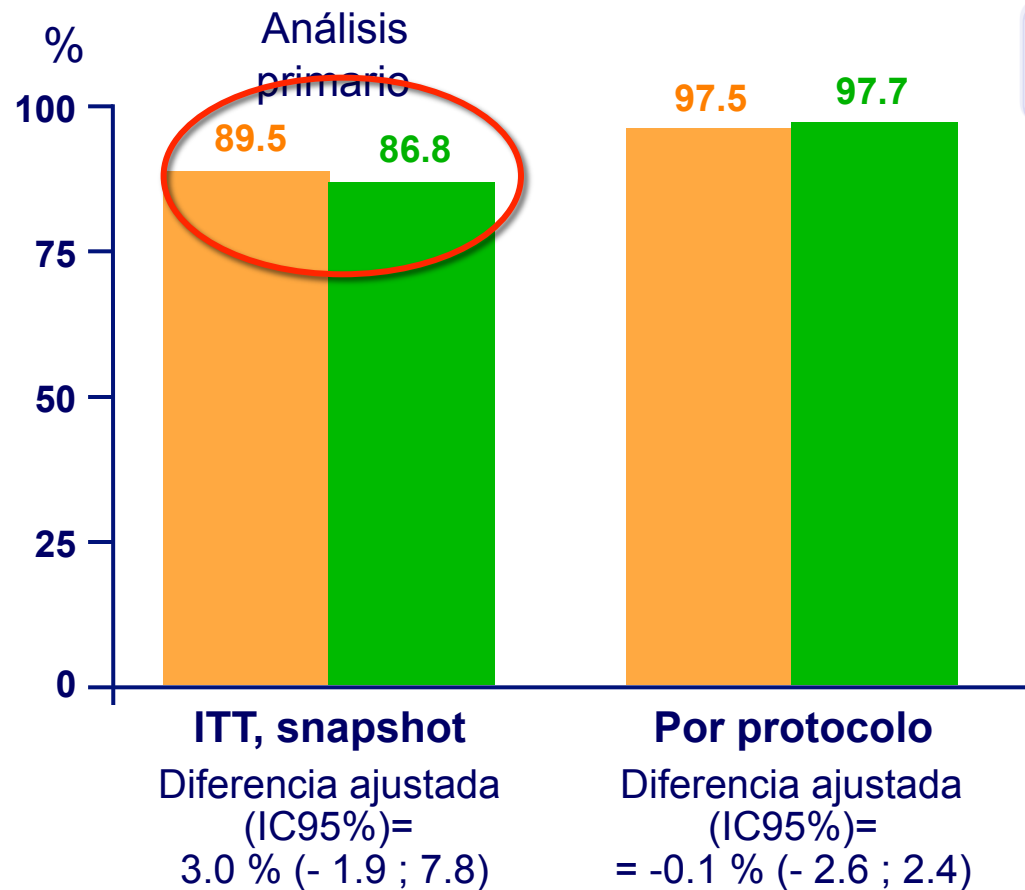
Características basales y disposición de los pacientes

	EVG/c/FTC/TDF N = 353	ATV/r + FTC/TDF N = 355
Edad, años	38	39
Mujeres	8%	11%
CV (log ₁₀ c/mL), media	4.8±0.61	4.8±0.62
CV >100,000 c/mL	42%	40%
Recuento de CD4 cell (/mm ³), mediana	351	366
CD4 ≤ 200 /mm ³	15%	11%
Coinfección hepatitis B / hepatitis C	1% / 5%	2% / 3%
Discontinuación a S48	9.3%	11.3%
Por falta de eficacia	N = 4	N = 1
Por eventos adversos	N = 13	N = 18
Pérdida de seguimiento	N = 7	N = 7
Falta de adherencia	N = 5	N = 5
Discontinuación a S96	14%	15%

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

Respuesta al tratamiento a S48

CV < 50 c/mL



■ EVG/c/FTC/TDF
■ ATV/r + FTC/TDF

La supresión viral fue alta en ambas ramas de tratamiento para varios subgrupos incluyendo pacientes con CV viral > 100 000 c/mL al basal

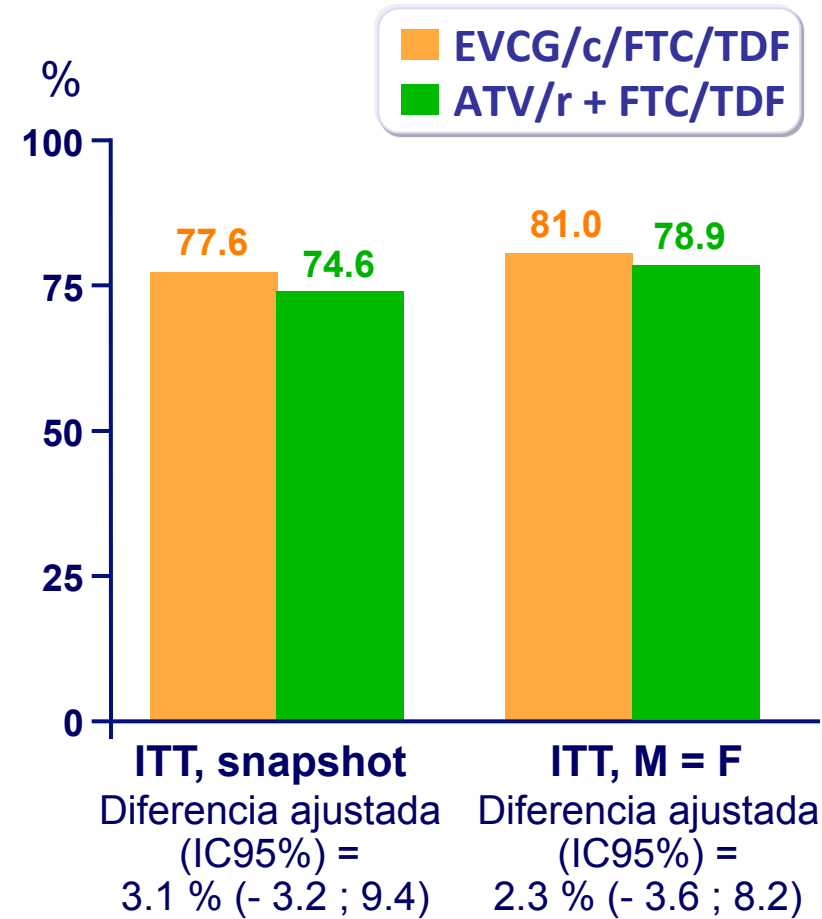
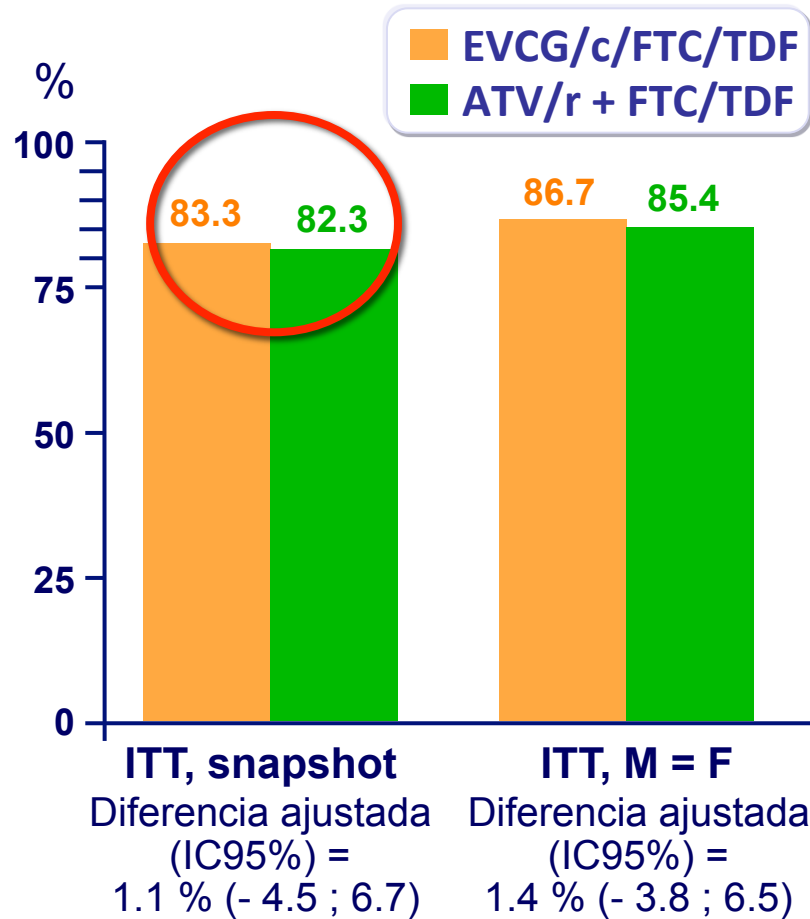
Media de incremento de CD4/mm³ a S48 :
+ 207 (EVG/c/FTC/TDF) vs
+ 211 (ATV/r + FTC/TDF)

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

Respuesta al tratamiento a semana 96 y semana 144

CV < 50 c/mL a S96

CV < 50 c/mL a S144



Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

Respuesta al tratamiento a semana 144

Resultados secundarios

	EVG/c/FTC/TDF	ATV/r + FTC/TDF
Fallo virológico	7.9 %	7.3 %
Media de incremento de CD4/mm³	+ 280	+ 293

No se observaron diferencias en el éxito terapéutico para varios subgrupos incluyendo pacientes con CV basal > 100 000 c/mL, excepto para adherencia ≥ 95 % (a favor de EVG/c/FTC/TDF)

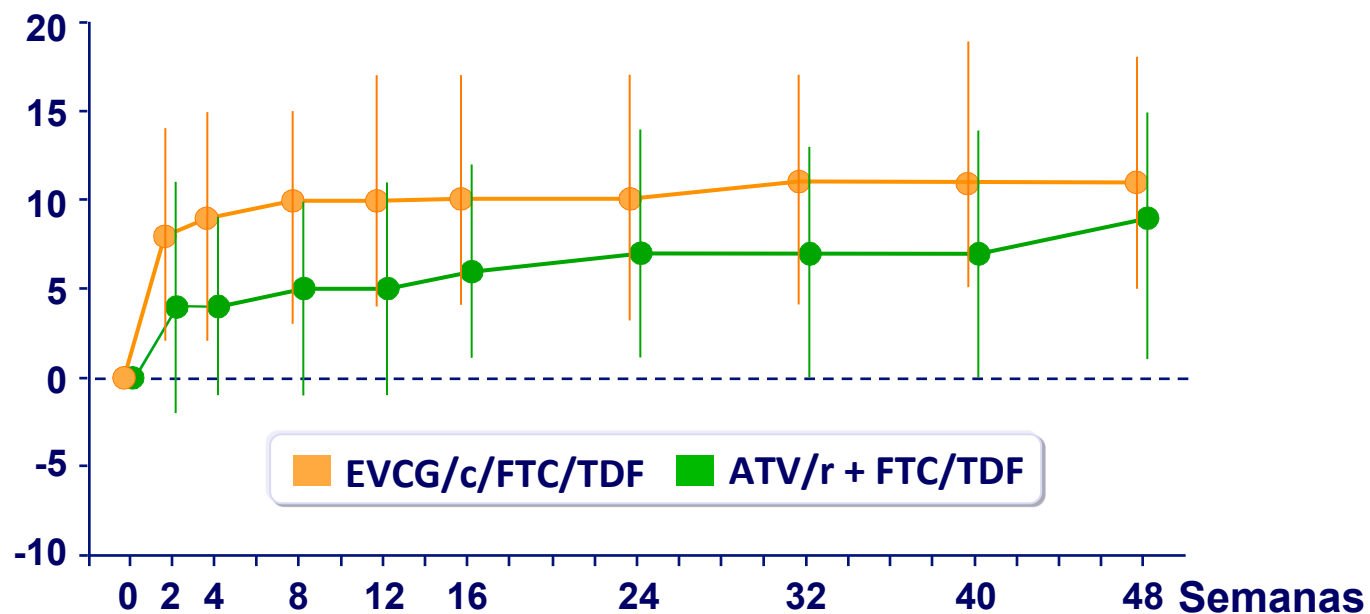
Media de disminución de densidad mineral ósea

	EVG/c/FTC/TDF			ATV/r + FTC/TDF		
	S48	S96	S144	S48	S96	S144
Comuna lumbar	- 2.63 %	- 1.96 %	- 1.43%*	- 3.33 %	- 3.54 %	-3.68%*
Cadera	- 3.06 %	- 3.16 %	- 2.83%	- 3.88 %	- 4.19 %	-3.77%

* p = 0.018

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

Mediana de cambio en la concentración de creatinina ($\mu\text{mol/L}$) desde el basal

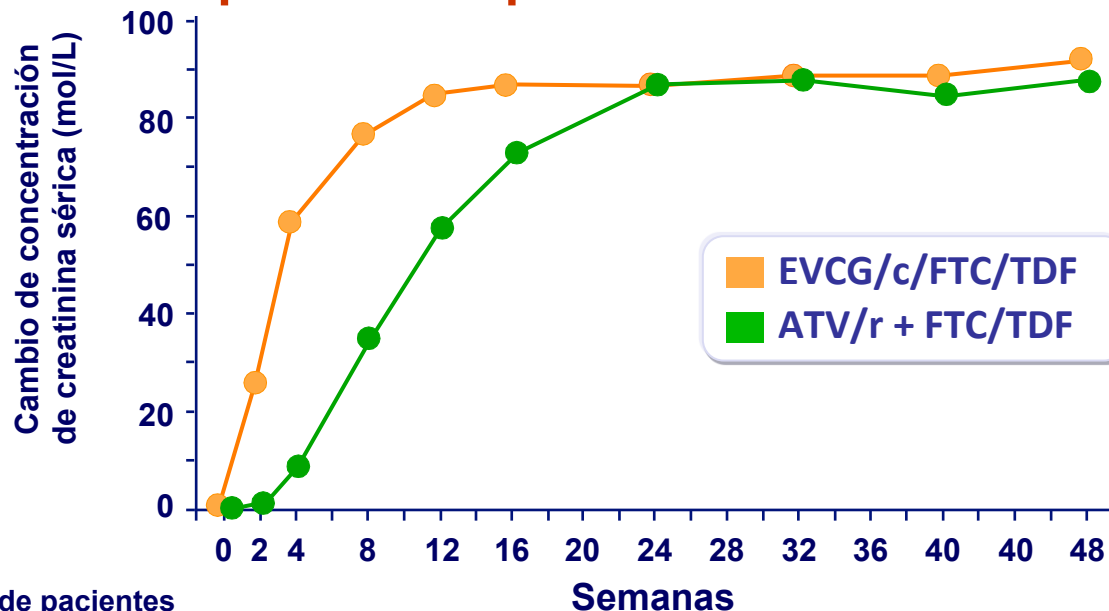


Discontinuación por evento renal

	EVG/c/FTC/TDF			ATV/r + FTC/TDF		
	S48	S96	S144	S48	S96	S144
Discontinuación por evento renal	2	1	2	1	1	6
Tubulopatía proximal renal	0	0	0	0	0	3

Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

Proporción de pacientes con CV < 50 c/mL



Numero de pacientes	0	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	40	48
EVG/c/FTC/TDF	353	353	353	353	353	353		353		353		353		353
ATV/r + FTC/TDF	355	355	355	355	355	355		355		355		355		355

Discontinuaciones por eventos renales

	EVG/c/FTC/TDF			ATV/r + FTC/TDF		
	S48	S96	S144	S48	S96	S144
Discontinuación por evento renal	2	1	2	1	1	6
Tubulopatía proximal renal	0	0	0	0	0	3

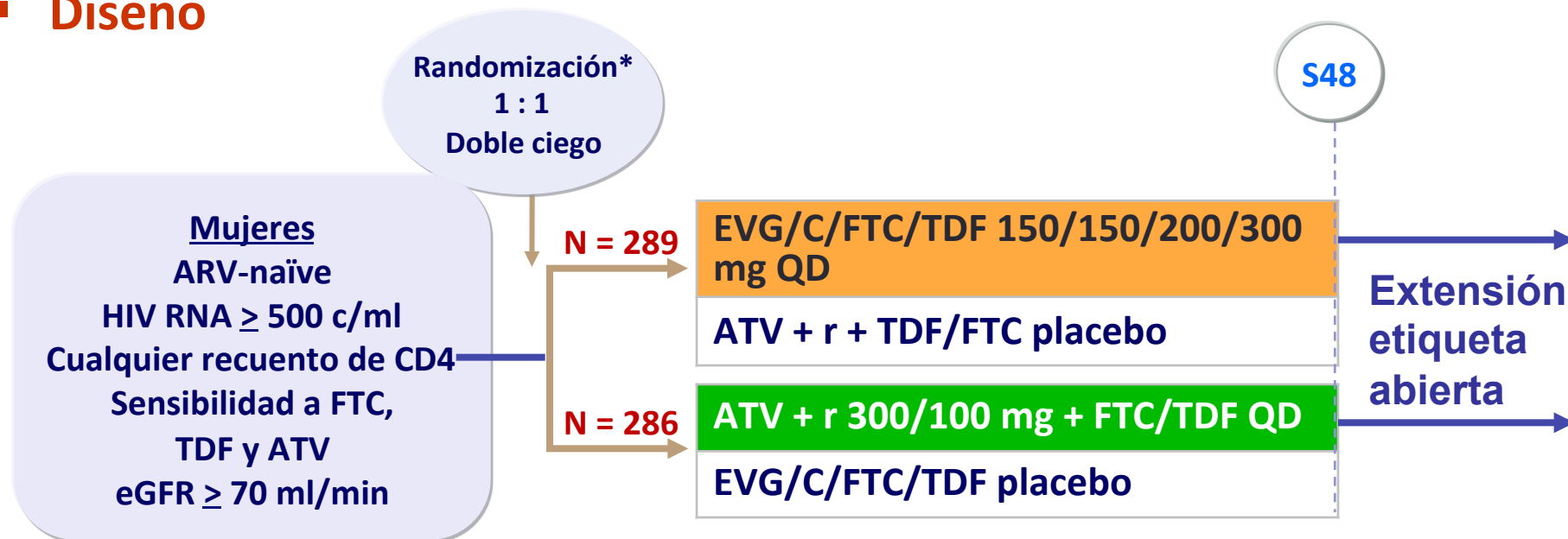
Estudio GS-236-0103: EVG/c/FTC/TDF QD vs ATV/r + FTC/TDF QD

• Resumen (resultados a semana 48)

- EVG/c/FTC/TDFQD fue virológicamente **no inferior** a ATV/r + FTC/TDF
- Similar tasa de respuesta virológica de los 2 regímenes en diferentes subgrupos de pacientes incluyendo aquellos con alta CV al enrolamiento
- La discontinuación por eventos adversos fue menor con EVG/c/FTC/TDF: 3.7% vs 5.1%
- La incidencia de eventos adversos fue similar excepto por ictericia
- La mediana de incremento de creatinina acompañada de disminución de la tasa de filtrado glomerular:
 - Ocurrió en ambas ramas a las semana 2
 - Generalmente se estabilizó a la semana 8 y no cambió hasta la semana
 - Mediana de cambio: + 11 $\mu\text{mol/L}$ vs + 7 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$

Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

■ Diseño



*La randomización fue estratificada por HIV RNA ($\leq 100\ 000$ o $100\ 000$ - $400\ 000$ o $> 400\ 000$ c/ml) al screening y raza (negra o no-negra)

■ Objetivo

- No inferioridad de EVG/C/FTC/TDF a S48: % HIV RNA < 50 c/ml por intención de tratar, análisis snapshot (límite inferior de IC95% de dos colas para la diferencia = -12%)

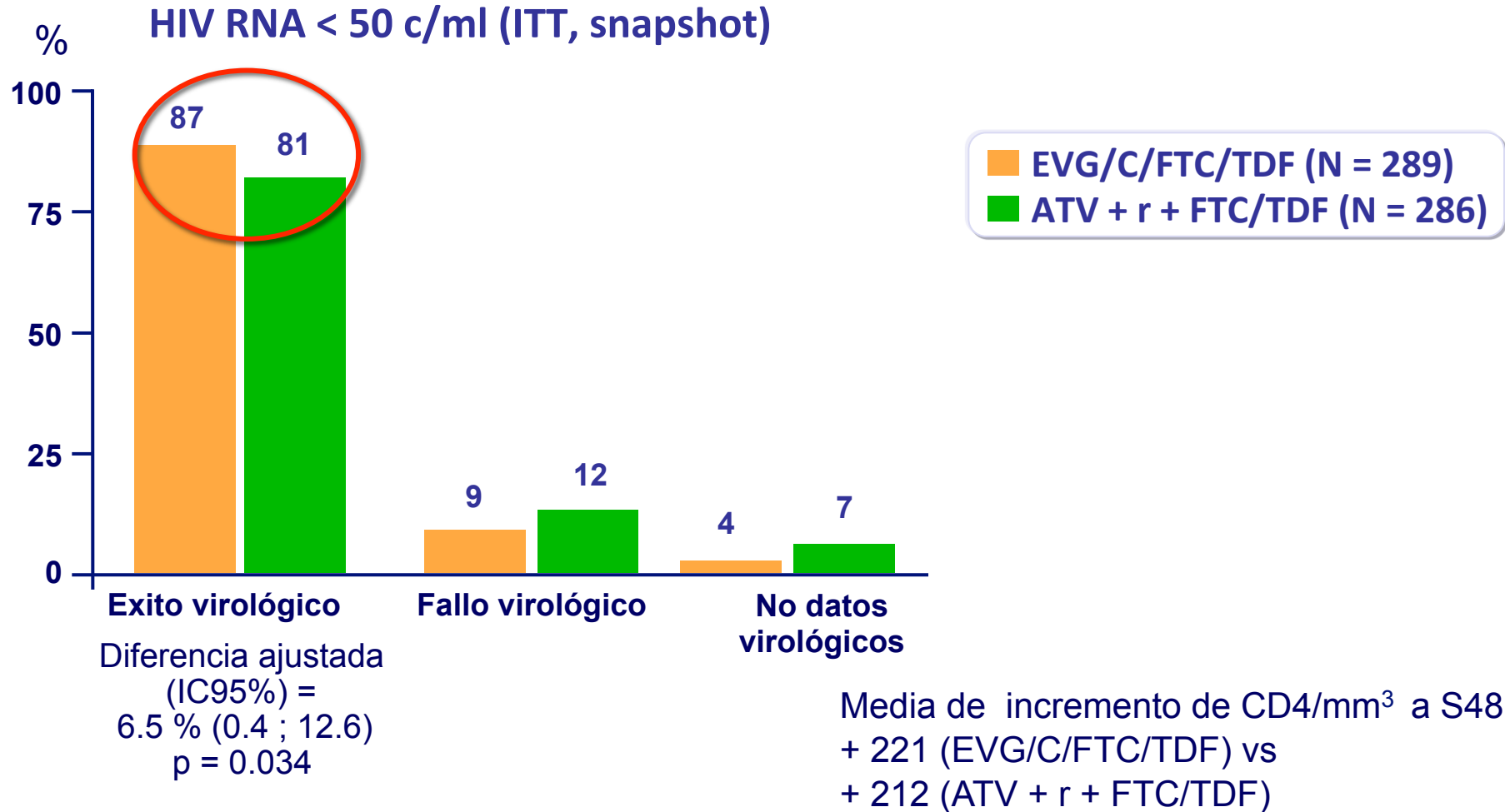
Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

Características basales y disposición de los pacientes

	EVG/C/FTC/TDF N = 289	ATV + r + FTC/TDF N = 286
Mujer	100%	100%
Edad mediana, años	34	35
Blanca / Negra / Asiática	44% / 50% / 3%	42% / 47% / 6%
Sida	4%	5%
HIV RNA (log ₁₀ c/ml), mediana (Q1-Q3)	4.46 (4.09-4.97)	4.56 (4.02-5.00)
HIV RNA 100 000-400 000 c/ml	15%	18%
HIV RNA ≥ 400 000 c/ml	9%	8%
CD4 cell (/mm ³), mediana	344	370
CD4 ≤ 200/ mm ³	17%	18%
Coinfección hepatitis B / hepatitis C	4% / 8%	3% / 9%
Discontinuación a S48, N (%)	29 (10%)	45 (16%)
Por falta de eficacia	N = 0	N = 1
Por eventos adversos	N = 5	N = 19
Pérdida de seguimiento/consentimiento	N = 12 / N = 6	N = 12 / N = 5
No conformidad / Otro	N = 4 / N = 2	N = 5 / N = 3

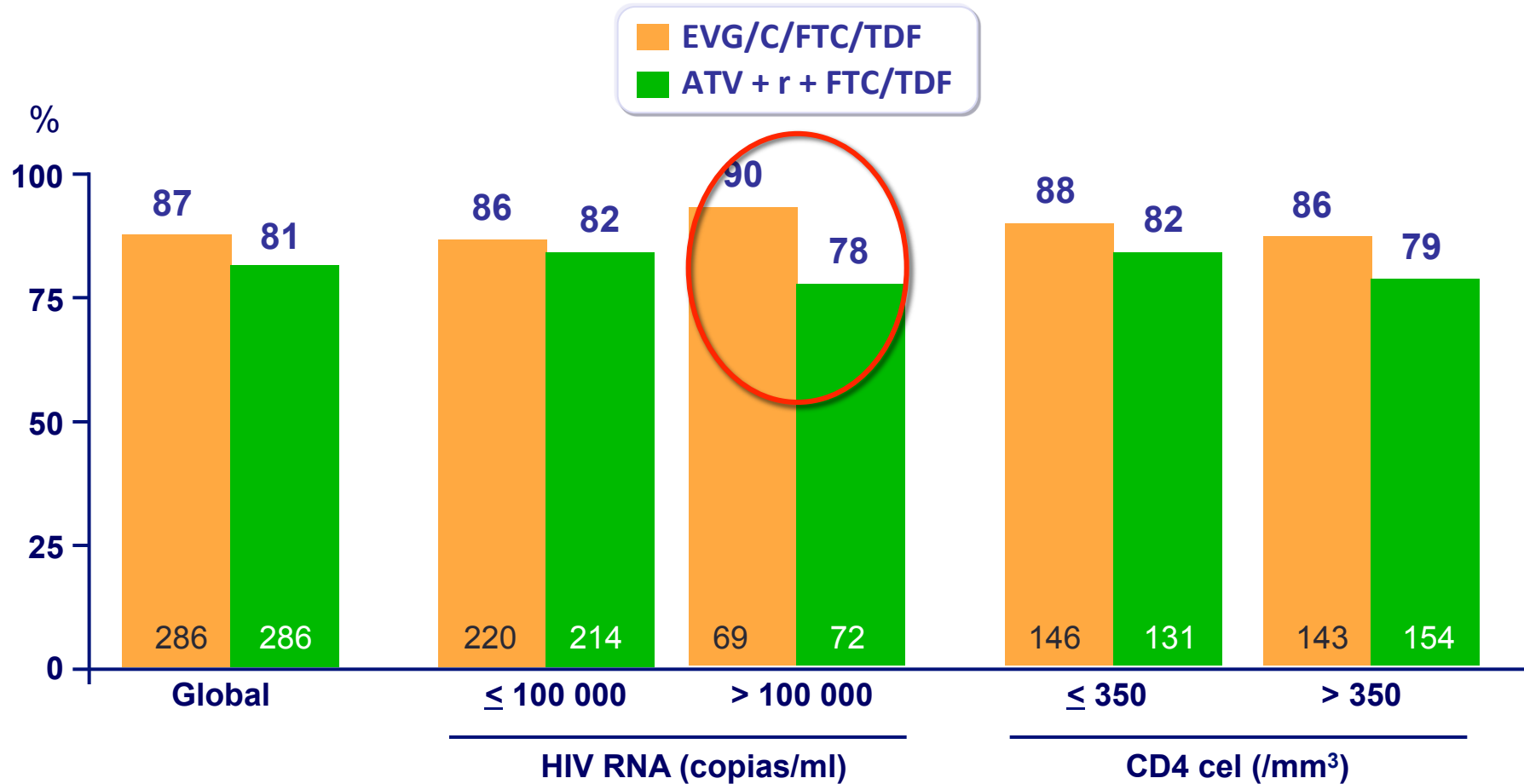
Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

Respuesta al tratamiento a S48



Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

HIV RNA < 50 c/ml a S48 por HIV RNA basal y recuento de CD4



Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

Eventos adversos y anomalías de laboratorio grado 3-4

	EVG/C/FTC/TDF	ATV + r + FTC/TDF
Eventos adversos determinantes de discontinuación, n	5 discontinuación	19 discontinuación
Desorden hepatobiliar	1	4
Desorden gastro-intestinal	3	4
Tuberculosis pulmonar	1	0
Renal	0	2
Alteración en piel	2	9
Hipersensibilidad a drogas	0	1
Evento adverso en ≥ 10% de los pacientes, %		0
Cefalea	16	15
Infección del tracto respiratorio superior	16	15
Nauseas	15	14
Vómitos	10	14
Ictericia	< 1	12
Anomalías de laboratorio grado 3-4 en ≥ 2%, %		
Elevación de amilasa sérica	2	2
Neutropenia < 1 000/mm ³	2	3
Elevación ALT	2	2
Hiperbilirubinemia	< 1	46
Glucosuria	0	2

Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

Evaluación renal y densidad mineral ósea (DXA)

	EVG/C/FTC/TDF	ATV + r + FTC/TDF	p
DEXA			
Basal, columna ; cadera, N	138 ; 120	150 ; 128	
A S48, columna ; cadera, N	136 ; 118	150 ; 128	
Mediana de cambio de DMO desde el basal			
Columna lumbar	- 3.23 %	- 3.28 %	0.69
Cadera	- 2.99 %	- 2.68 %	0.37
Mediana de cambio de eGFR (ml/min) desde el basal (Cockcroft-Gault)	- 6.1	- 2.4	0.15

Mediana de cambio en lípidos desde el basal (mg/dl)

	EVG/C/FTC/TDF	ATV + r + FTC/TDF	p
Colesterol total	+ 7	+ 2	0.02
Otros parámetros lipídicos (LDL-c, HDL-c, triglicéridos, razón colesterol total:HDL-colesterol)			ns

Estudio WAVES: EVG/C/FTC/TDF QD vs ATV + r + FTC/TDF QD en mujeres

• Resumen

- EVG/C/FTC/TDF QD fue virológicamente no inferior y superior a ATV/r + FTC/TDF
- Similar respuesta virológica de los 2 regímenes **en diferentes subgrupos de pacientes**, incluidos aquellos con HIV RNA o CD4 < 350/mm³ al momento del enrolamiento
- Discontinuación por eventos adversos: menor en la rama EVG/C/FTC/TDF
- Menor incidencia de ictericia e hiperbilirrubinemia con EVG/C/FTC/TDF
- La mediana de caída del filtrado glomerular y la DMO en columna y cadera fue modesta y no difirió entre ambos grupos

Efavirenz: El estandar de tratamiento por mas de una década. ¿Porqué el éxito?

- **EFV** superior a 3 NRTIs (ACTG 5095)
- **EFV** mejor que NVP(2NN)
- **EFV** superior o no inferior a IIPs (DMP 006, ACTG 5142, Artemis, ACTG 5202, Castle)
- **EFV** no inferior a rilpivirina (Echo and Thrive)
- **EFV** no inferior a ELV/Cobi/TDF /FTC)
- **EFV** acceso y bajo costo permite uso amplio
- **EFV** nunca superado hasta 2013 cuando se encontró inferior a raltegravir
- **EFV** éxito relacionado a vida media larga y flexibilidad en FC

Efavirenz: Dejó de ser el estándar?

J Antimicrob Chemother 2014; **69**: 1742–1747
doi:10.1093/jac/dku058 Advance Access publication 5 March 2014

**ANTIMICROBIAL
Chemotherapy**

Has the time come to abandon efavirenz for first-line antiretroviral therapy?

Francois Raffi^{1*}, Anton L. Pozniak² and Mark A. Wainberg³

RESISTENCIA TRANSMITIDA EN AMERICA LATINA

Resistencia transmitida a antiretrovirales en América Latina

Región	Cualquier ARV		NRTI		NNRTI		PI	
	2000-2006	2006-2015	2000-2006	2006-2015	2000-2006	2006-2015	2000-2006	2006-2015
Caribe	3.60%	11.90%	3.40%	6.80%	0.20%	8.10%	0.00%	1.40%
Mesoamérica	7.00%		3.10%		3.30%		1.40%	
Estados andinos	3.90%	8.20%	2.40%	3.70%	1.00%	3.70%	2.00%	2.60%
Brazil	6.70%	9.10%	4.80%	4.20%	1.20%	4.50%	1.80%	2.30%
Cono sur	4.20%	8.10%	2.50%	3.00%	1.80%	5.60%	0.70%	2.10%
América Latina	8.20%		3.80%		4.20%		1.80%	
México	14.00%		5.00%		10.00%		3.00%	

Seleccionando el tercer agente en el aquí y en el ahora: America Latina en el 2017

- La inferioridad de efavirenz y desventajas vs inhibidores de integrasa es suficiente razón para cambiar paradigmas?
- ¿Cuáles son las consecuencias de falla virológica y de tolerabilidad en tratamiento de primera línea con EFV y cómo afecta en durabilidad y éxito a largo plazo?
- ¿Cuáles son las consecuencias económicas?
- En caso de ser así ¿cuál inhibidor de integrasa?

Escenarios

EFV →



Falla virológica o intolerancia

EFV
Genotipo →
Características
basales 103N



Insti →



EFV
Insti

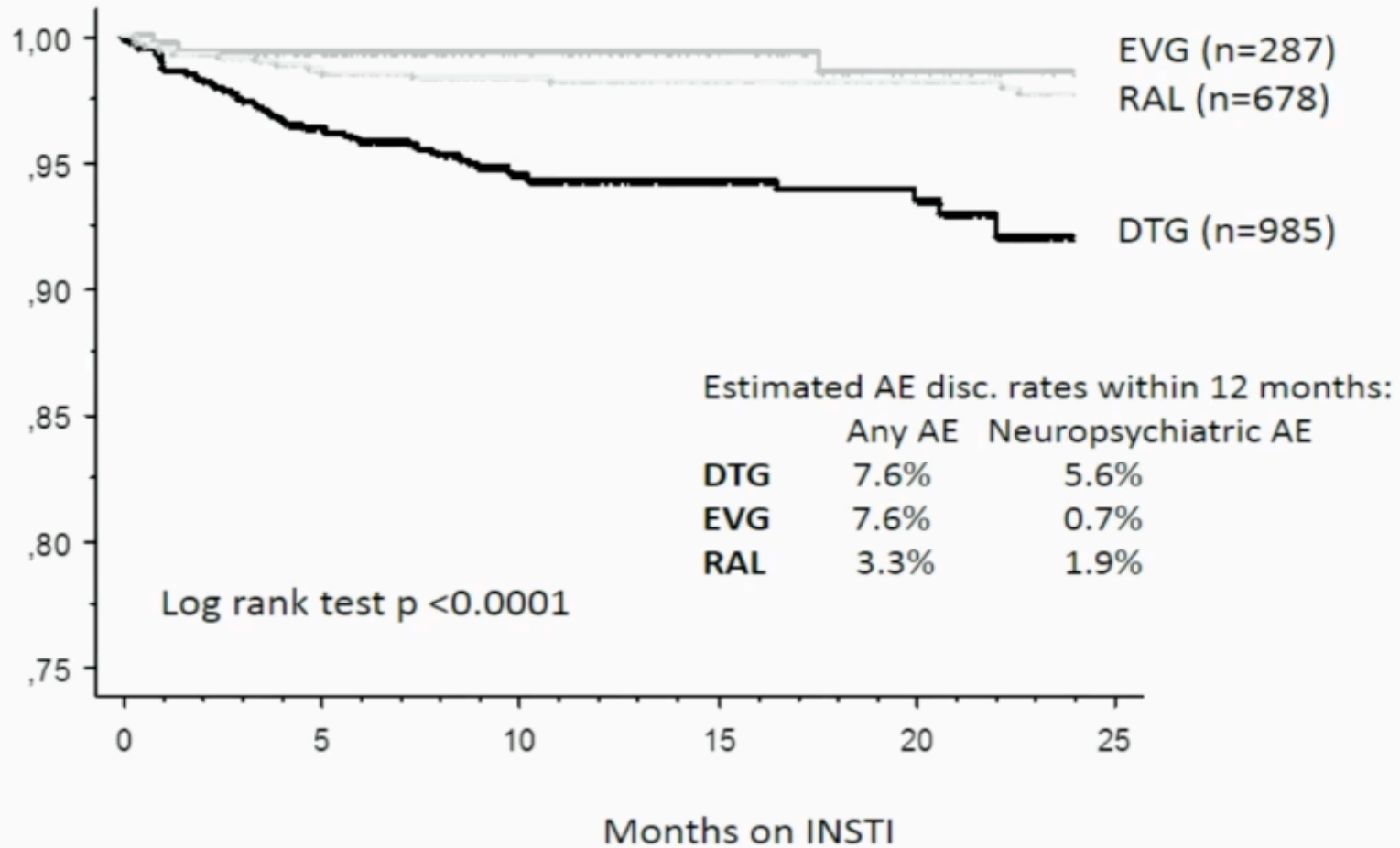
Modelaje matemático puede ayudar a saber consecuencias económicas y de eficacia de cada escenario

ESTUDIOS OBSERVACIONALES CON INHIBIDORES DE INTEGRASA

Suspensiones tempranas por eventos adversos en ensayos clínicos

Estudio	INSTI	Suspensiones n (%)	
		Insti	Comparador
GS-US-238-102	EVG/COBI	13 (4)	18(5)
GS-US-238-103	EVG/COBI	13 (3.7)	18(5)
STARMRK	RAL	9 (3.2)	17(6)
FLAMINGO	DTG 50mg/día	5 (2)	13(5)
SPRING-2	DTG 50mg/día	10 (2)	7(2)
SINGLE	DTG 50mg/día	10 (2)	42(10)

Discontinuation due to neuropsychiatric AEs (all other events censored)



DTG tolerability profile in clinical cohorts

Discontinuation rates due to AEs

Glasgow cohort:

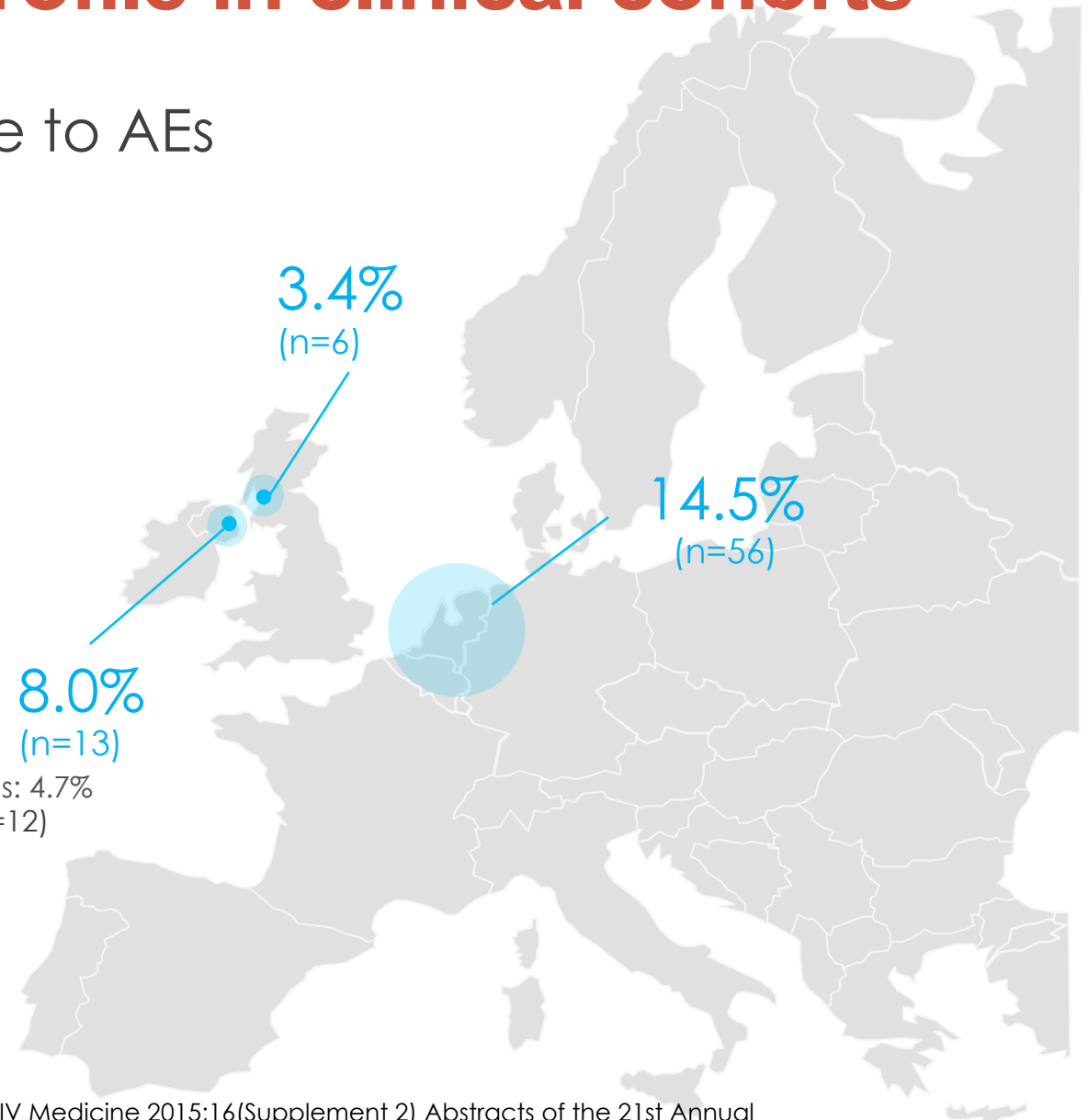
- N=174 (25% naïve patients)
- AEs included, nausea and insomnia

Belfast cohort:

- N=159 (31% naïve patients)
- AE included, insomnia, low mood and anxiety

Netherlands cohort:

- N=387 (16.8% naïve patients)*
- AEs included, insomnia: 4.9% (n=19); GI problems: 4.7% (n=18) and neuro-psychiatric problems: 3.1% (n=12)



*medium time 80 days;

1. Bell D *et al.* Glasgow 2014, BHIVA Spring 2016. 2. Todd SEJ *et al.* HIV Medicine 2015;16(Supplement 2) Abstracts of the 21st Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA) Brighton, UK, P8; 3. Brinkman K, *et al.* CROI 2016: Poster 948

Suspensiones tempranas de Insti por eventos adversos secundarios en la vida real

Estudio	RAL		EVG/c		DTG	
	Total (%)	Neurológicos (%)	Total (%)	Neurológicos (%)	Total (%)	Neurológicos (%)
Lepik et al (Vancouver, 2015)	26 (4.7)	10 (1.8)	30 (7.6)	9 (2.3)	25 (4.8)	14 (2.7)
Sabranski et al (Hamburgo, 2016)	28 (4.1)	14 (2.1)	27 (9.4)	3 (1.0)	67 (6.8)	49 (5.0)
Padilla et al (Barcelona, 2016)	20 (3.6)	7 (1.2)	16 (5.0)	3 (0.9)	8 (3.8)	7 (3.3)
Van der Berk et al (Amsterdam, 2016)	-	-	-	-	55 (14.2)	31 (8.0)
Postel et al (Munich, 2016)	-	-	-	-	11 (4.4)	3 (1.2)

Lepik KJ et al. IAS 2015. Vancouver (Canada). 19-22 julio 2015

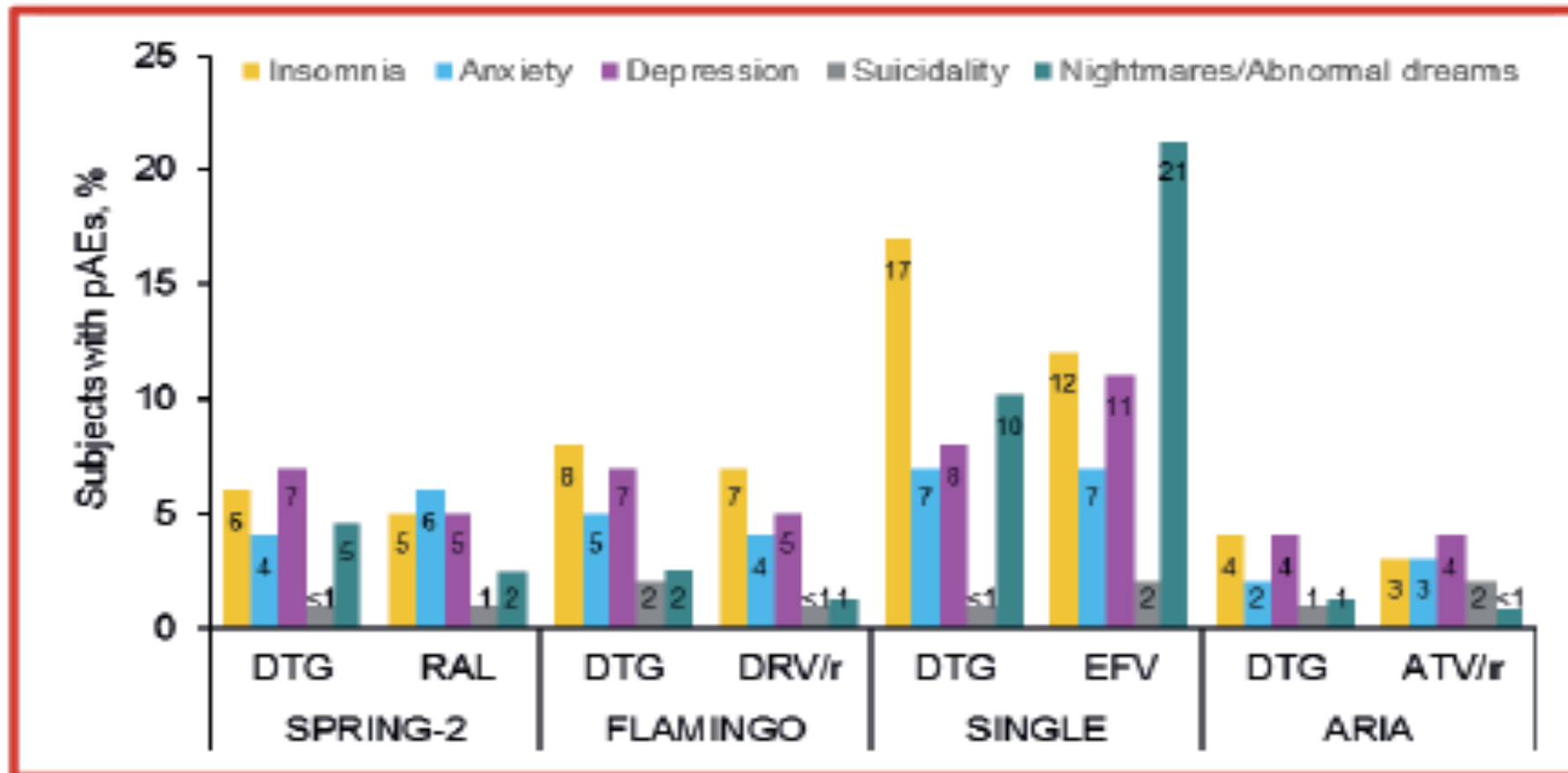
Sabranski M et al. HIV Drug Therapy Galsgow. Glasgow (Reino Unido). 23-26 octubre 2016

Padilla M et al. HIV Drug Therapy Galsgow. Glasgow (Reino Unido). 23-26 octubre 2016

Van der Berk et al.: CROI 2017. Boston (EUA). 22-25 febrero 2016

Postel et al.: HIV Drug Therapy Galsgow. Glasgow (Reino Unido). 23-26 octubre 2016

Eventos adversos psiquiátricos en ensayos clínicos de fase 3 con Dolutegravir

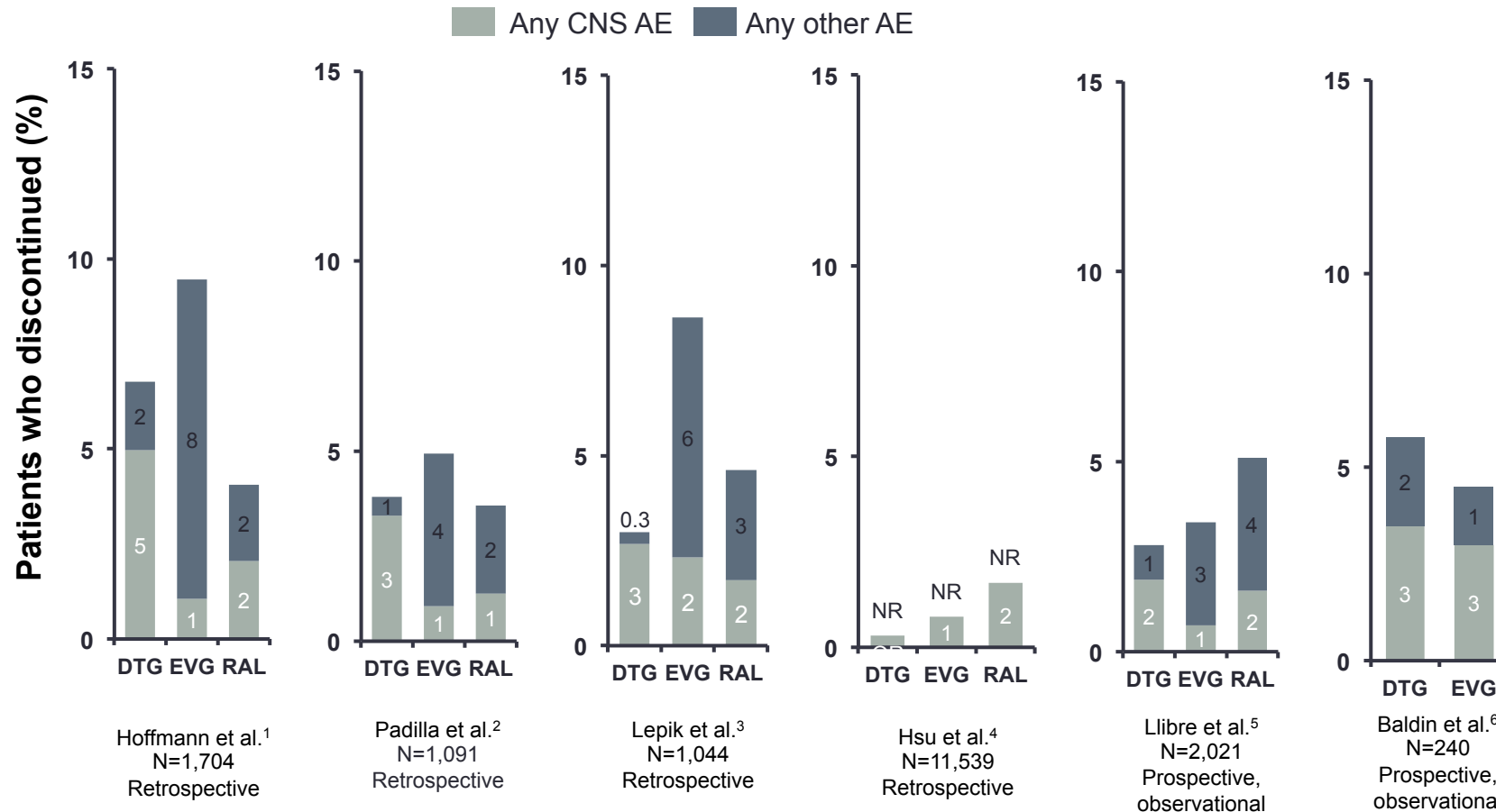


pAE, psychiatric adverse event.

Quercia, et al, Glasgow 2016

Datos de cohorte: Suspensión de Inhibidores de integrasa por EA.

- 0.3–5% of subjects discontinued DTG due to CNS AEs versus 0.7–3% with other INIs



1. Hoffmann C, et al. HIV Med 2017;18:56–63; 2. Padilla M, et al. International Workshop on Comorbidities and ADRs in HIV 2016; 3. Lepik KJ, et al. IAS 2015. Abstract TUPEB256; 4. Hsu R, et al. CROI 2017. Abstract 664; 5. Libre JM, et al. CROI 2017. Poster 651; 6. Baldin G, et al. HIV Glasgow 2016. Poster P106

Discontinuation of DTG, EVG/c, and RAL Due to Toxicity in a Prospective Cohort

Josep M. Llibre,¹ Anna Esteve,² Jose M. Miro,³ Gracia Mateo,⁴
Adrià Curran,⁵ Daniel Podzamczer,⁶ Melcior Riera,⁷
Francesc Homar,⁸ Lluís Force,⁹ for the PISCIS Cohort Study Group

¹Univ Hosp Germans Trias, Badalona, Barcelona, Spain; ²Centre D'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT, CIBERESP), Barcelona, Spain;

³Hospital Clinic – IDIBAPS. University of Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Hospital Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁵Hospital Vall d'Hebró, Barcelona, Spain; ⁶Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona, Spain; ⁷Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain; ⁸Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca, Spain; ⁹Hosp de Mataró, Mataró, Spain

Incidence of D/C Due to Toxicity Was Low, Without Significant Differences Across Regimens

Incidence of D/C Due to Any Toxicity per 100 p/y of Follow-up

	n	D/C	%	PYFU	IR	95% CI
DTG/ABC/3TC	792	23	2,9	555,1	4,1	2,6 - 6,0
DTG/TDF/FTC	81	2	2,5	53,1	3,8	0,5 - 10,5
RAL/ABC/3TC	226	13	5,8	172,3	7,5	4,0 - 12,2
RAL/TDF/FTC	340	16	4,7	240,4	6,7	3,8 - 10,3
EVG/c/TDF/FTC	582	20	3,4	453,4	4,4	2,7 - 6,5

Incidence of D/C Due to Neuropsychiatric Toxicity per 100 p/y of Follow-up

	n	D/C	%	PYFU	IR	95% CI
DTG/ABC/3TC	792	17	2,1	555,1	3,1	1,8 - 4,9
DTG/TDF/FTC	81	0	0,0	53,1	0,0	0,0 - 7,0
RAL/ABC/3TC	226	2	0,9	172,3	1,2	0,1 - 4,2
RAL/TDF/FTC	340	7	2,1	240,4	2,9	1,2 - 6,0
EVG/c/TDF/FTC	582	4	0,7	453,4	0,9	0,2 - 2,3

- Toxicities were often present before INSTI initiation, were of low grade, and most resolved following regimen discontinuation

Kanters et al NMA Resumen (Network Meta-Analysis)

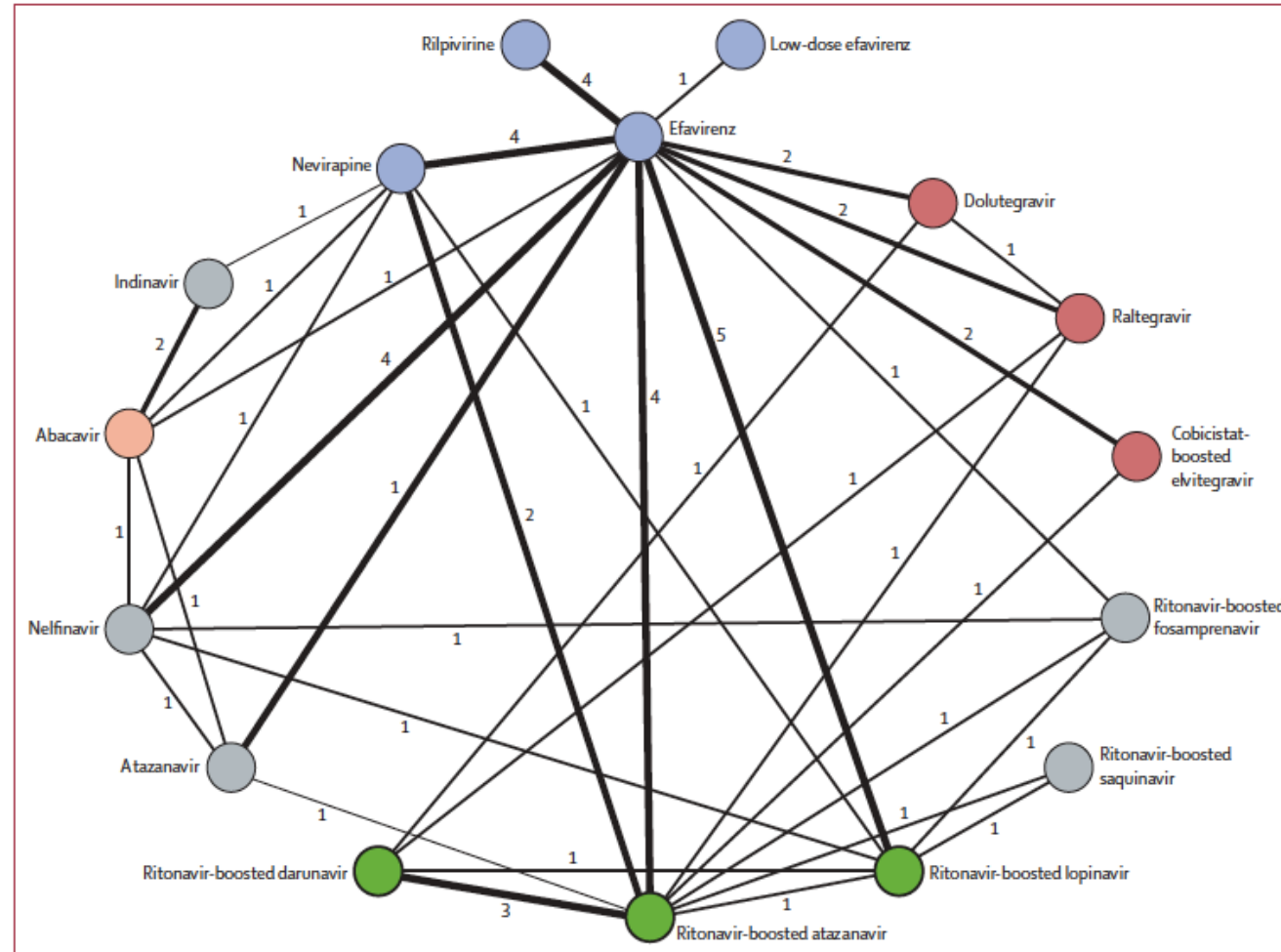
- NMA se basa en una revisión sistemática de la literatura hasta el 5 de Julio de 2015 de Ensayos clínicos en adultos y adolescentes vírgenes a tratamiento (12 años o mas)
- Financiado por WHO y utilizado para informar el desarrollo de sus guías clínicas (Primera vez que un NMA lo hace)

Primary Outcomes	Comparators	
- Viral suppression (24, 48, 96 weeks)	DTG	RPV
- Mortality	ATV/r	NVP
- AIDS defining illnesses	DRV/r	Low EFV
- Discontinuations	EFV	
- Discontinuations due to adverse events	EVG/c	
- Serious adverse events	LPV/r	
	RAL	

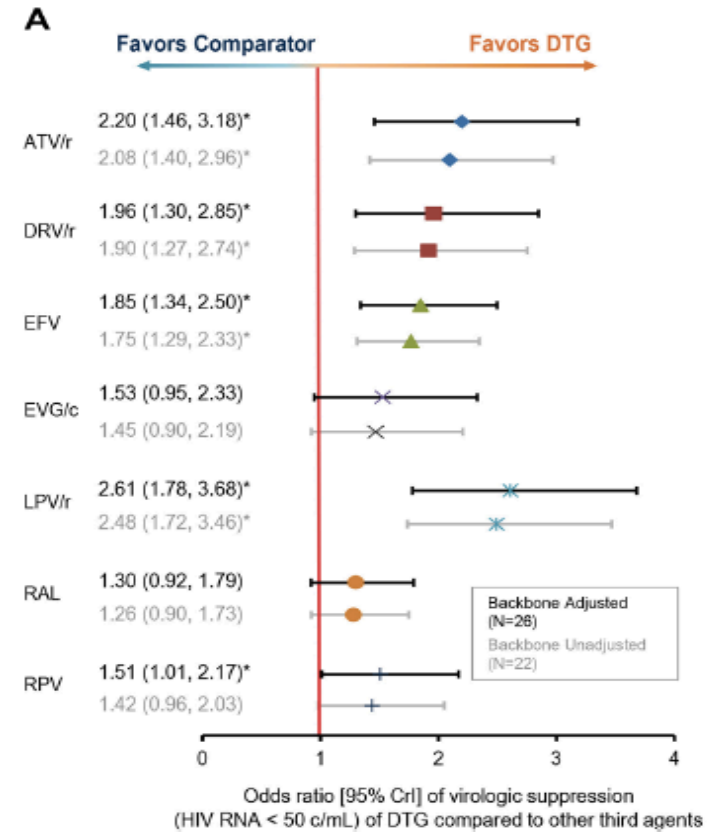
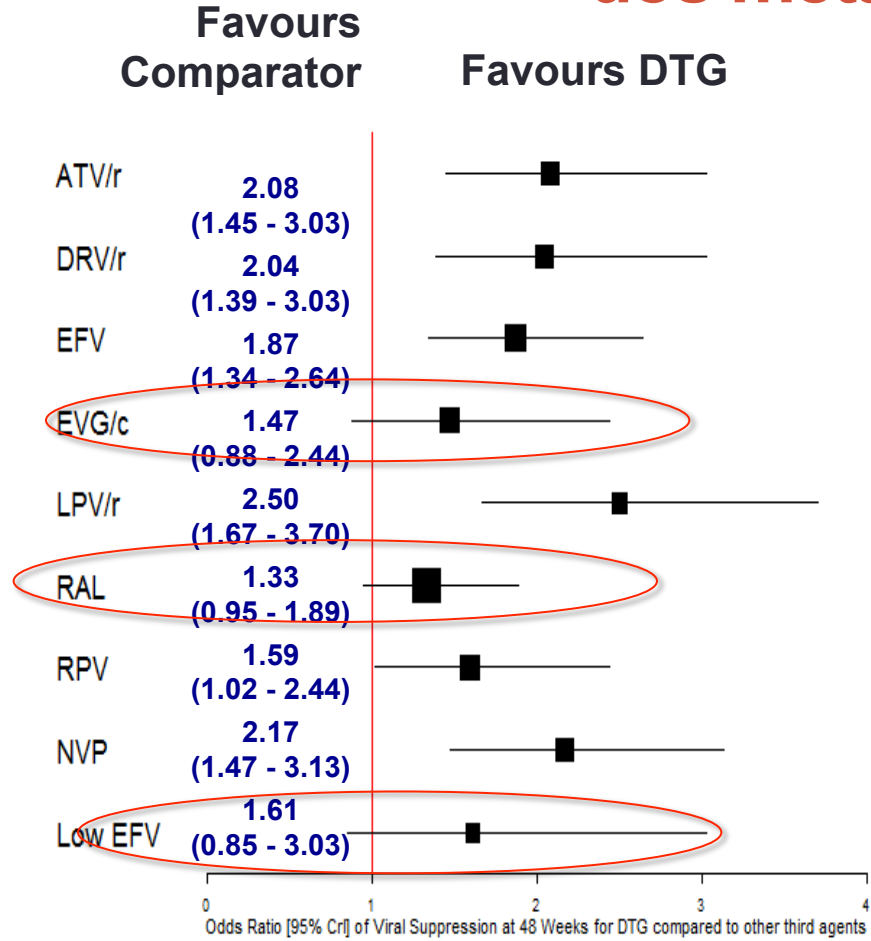
El estudio concluye que los inhibidores de integrasa como clase de ARV mas dos nucleosidos tiene eficacia superior a regimenes que contienen efavirenz a dosis estandard y dos nucleosidos. Datos insuficientes para evaluar eventos adversos.

Lancet HIV, 2016

Meta-análisis de redes para evaluar tratamiento ARV de inicio



Supresión viral con tercer agente a semana 48 en dos meta-análisis



64 trials reported viral suppression data at 48 weeks
 Adapted from Kanters et al. Lancet HIV 2016; 3: e510–20 . Odd ratios are for DTG vs comparator

*Statistically significant comparison. 26 trials, (13,606 patients) reported viral suppression data at 48 weeks
 Patel et al. 2014 PLoS ONE 9(9): e105653. See final slide in deck for study summary

Conclusiones

- 1. Inhibidores de integrasa han demostrado superioridad vs otros agentes (EFV y IP/r) usados como tercer componente, *principalmente por mejor tolerabilidad*
- 2. Adopción de esquemas con Insti en forma generalizada vs selección basada en características individuales dependerá de condiciones económicas locales.
- El dilema: ¿Aumentar tasa de supresión virológica en inicios de tratamiento o incorporar más pacientes a tratamiento?

Cuál INSTI?

- **EVG vs. RAL**
 - En pacientes experimentados: Comparables¹
- **DTG vs. RAL**
 - Naïve (SPRING-2): Comparables²
 - Experimentados (SAILING): DTG superior a RAL³

¹Elion R et al, JAIDS, 2013. ²Raffi F et al, Lancet, 2013. ³Cahn P et al, Lancet, 2013

INSTI

PROS

CONS

RAL

- Mayor experiencia
- Menos interacciones

- BID (QD en desarrollo – ONCEMRK trial)
- No STR

EVG/c

- Disponible en STR con TDF/FTC, TAF/FTC

- Interacciones importantes (por cobí)
- Requerimiento de alimento

DTG

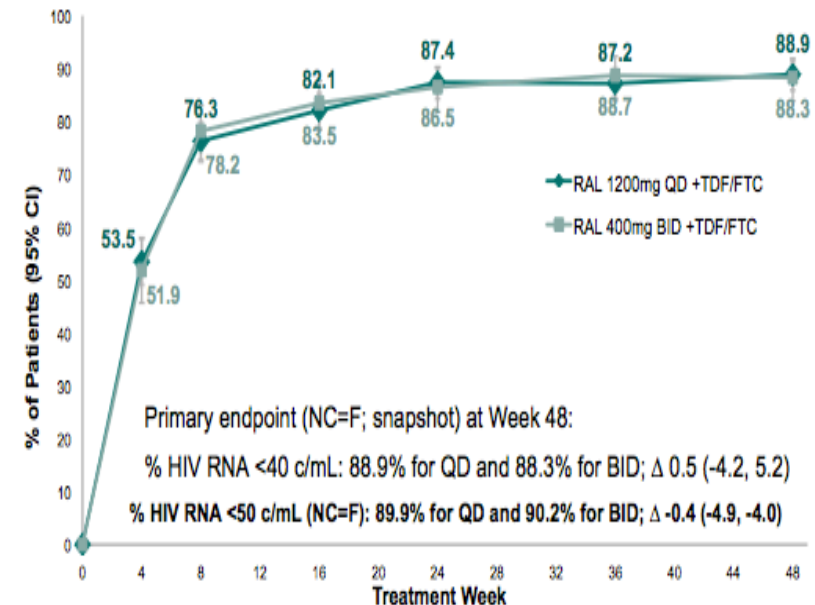
- Disponible en STR con ABC/3TC
- Alta barrera genética

- No coformulado con tenofovir
- El STR con ABC/3TC requiere HLA-5701
- Interacción con metformin

ONCEMRK

- 802 pts randomized (2:1)
 - RAL 1200 mg QD + TDF/FTC
 - RAL 400 mg BID + TDF/FTC
- RAL QD non-inferior to RAL BID
 - VL <40: 88.9% vs. 88.3%
- Resistance
 - QD arm: 5 pts (0.9%): RAL, FTC
 - BID arm: 3 pts had testing (2 no resistance, 1 failed testing)

Wk 48 VL<40 (Snapshot)



- For subgroup with BL HIV RNA >100,000 c/mL:
% HIV RNA <40 c/mL (OF): 86.7% for QD and 83.8% for BID; Δ 2.9 (-6.5, 14.1)
- CD4 (cells/mm³) increase (OF): 232 for QD and 234 for BID; Δ -2 (-31, 27)

INSTIs: Limitaciones

- En algunos ensayos, INSTIs comparable a (no mejores) que otros agentes: e.g. estudios 102 & 103, EVG/cobi similar a EFV y ATV/r
- Cationes afectan absorción de INSTI (necesario separar las dosis)
- Eventos adversos: rabdomiolisis con RAL; insomnio con DTG
- El único STR que tiene TDF o TAF con INSTI es con EVG/c, el cual tiene interacciones importantes
 - Nuevo INSTI, (bictegravir), en desarrollo para usarse en STR con TAF/FTC ^{1,2}

Gracias!