

Efavirenz debe seguir siendo el tratamiento de primera línea en México

Dr. Juan Sierra Madero

- **Los hechos son cosas tercas... y para algunos pueden ser incómodos.**
- **Si no los enfrentamos en forma decidida arriesgamos vivir en mundos de fantasía y fábulas, sujetos no a la razón que es el más grande don, sino susceptible a la pasión, la fuerza mas peligrosa.**

John Adams, 1798

Efavirenz debe seguir siendo primera línea en guías :

- Eficacia probada por años
- El estándar a comparar en ensayos clínicos
- Ensayos clínicos de INSTI vs efavirenz
- Dosis baja de efavirenz
- Durabilidad en la vida real
- Costo
- Tratamiento de por vida

Efavirenz: El estándar 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 rilpivirine (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: No longer the standard?

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

**ANTIMICROBIAL
Chemotherapy**

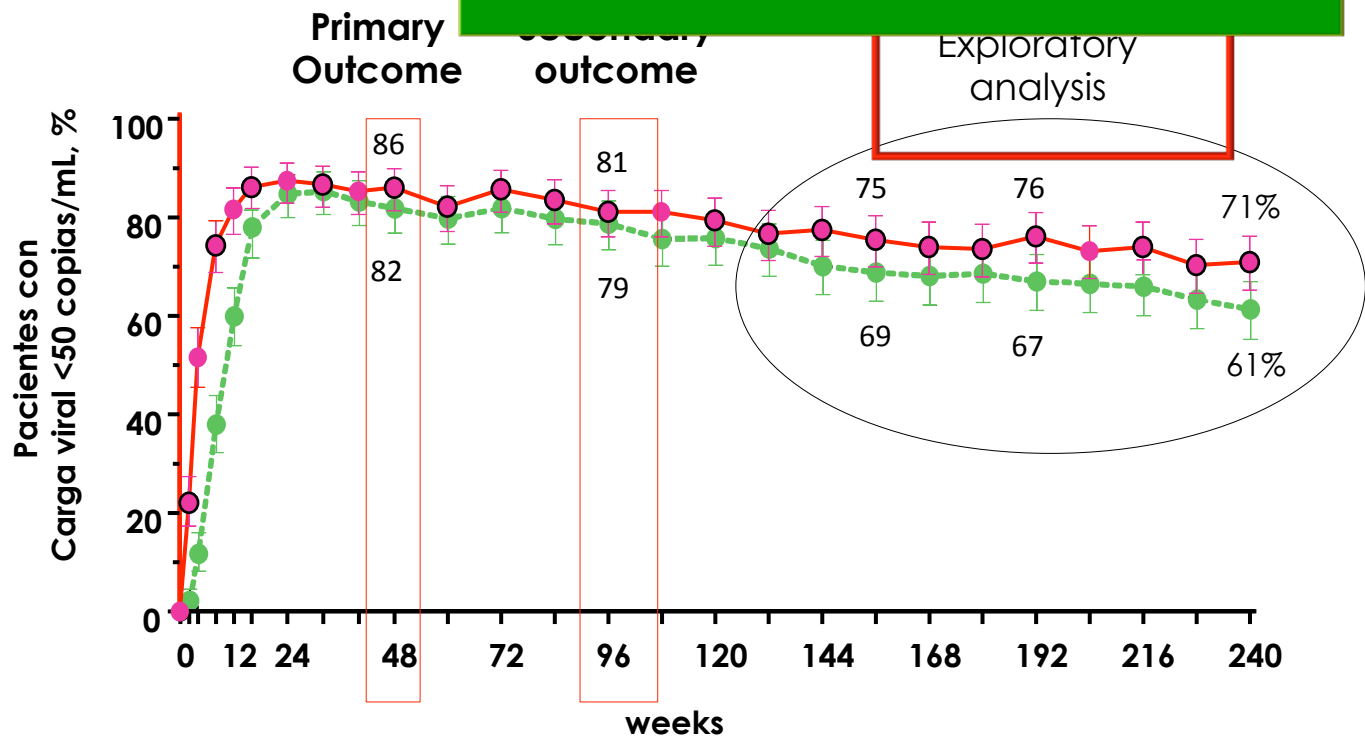
Has the time come to abandon efavirenz for first-line antiretroviral therapy?

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

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

Analisis exploratorio:

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

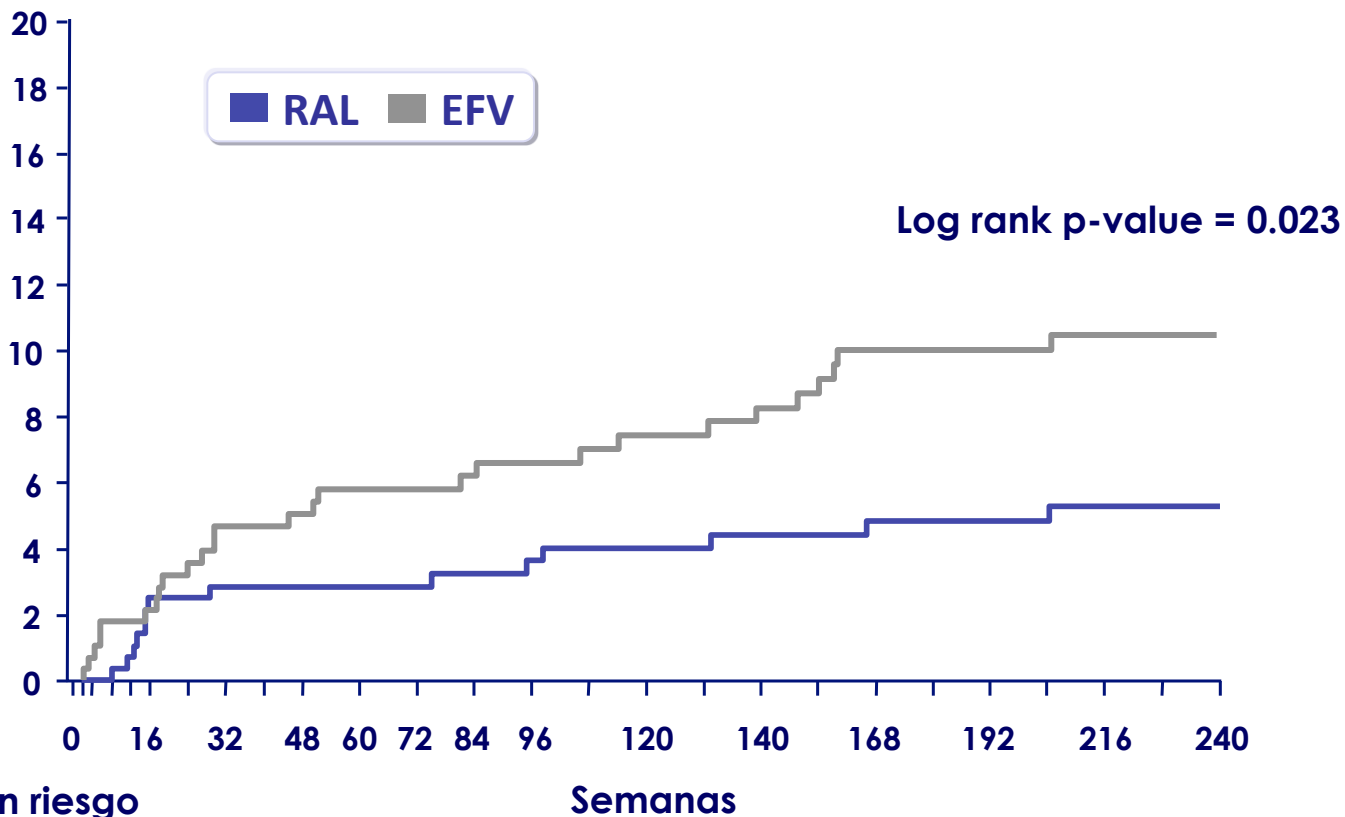
Estudio STARTMRK: raltegravir vs efavirenz, en combinación con TDF/FTC

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 (%)

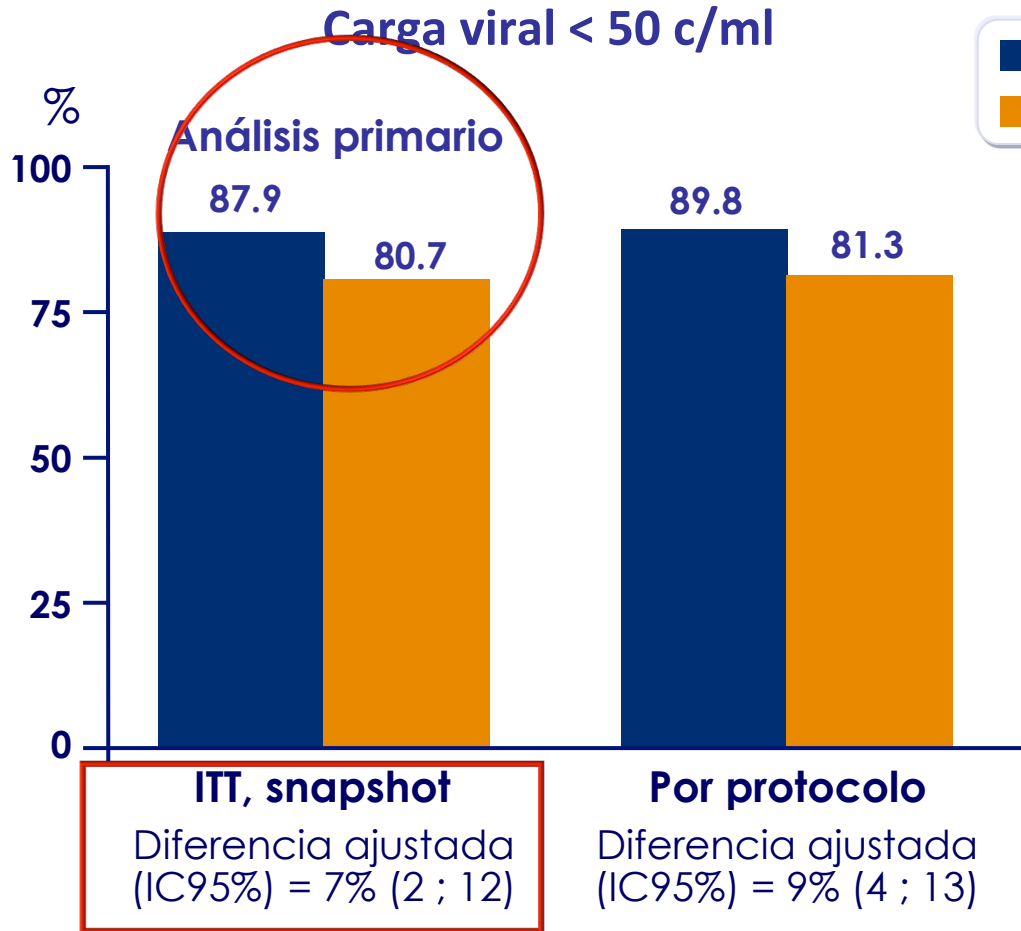


Semanas	0	16	32	48	60	72	84	96	120	140	168	192	216	240
RAL (Blue)	281	272	265	262	255	246	236	231	227	223	217	217	217	190
EFV (Grey)	282	272	257	254	245	235	221	213	203	200	196	196	196	183

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

Respuesta al tratamiento a semana 48

Carga viral < 50 c/ml



■ DTG + ABC/3TC
■ TDF/FTC/EFV

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

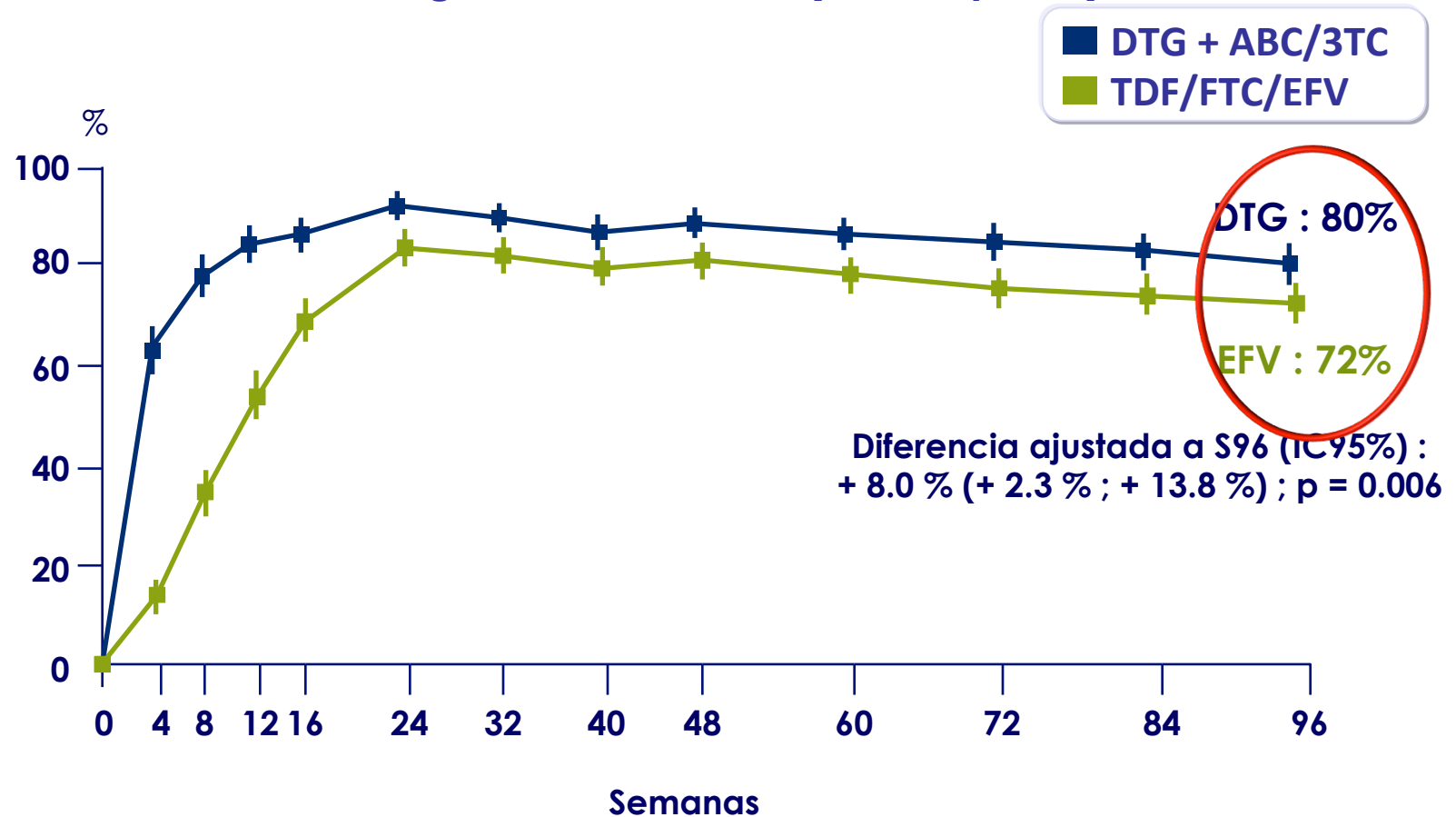
Media ajustada de incremento de CD4/mm³ a S48 :
+ 267 para DTG + ABC/3TC
+ 208 para TDF/FTC/EFV
(p<0.001)

→ Superioridad de DTG + ABC/3TC

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

Respuesta al tratamiento a semana 96

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



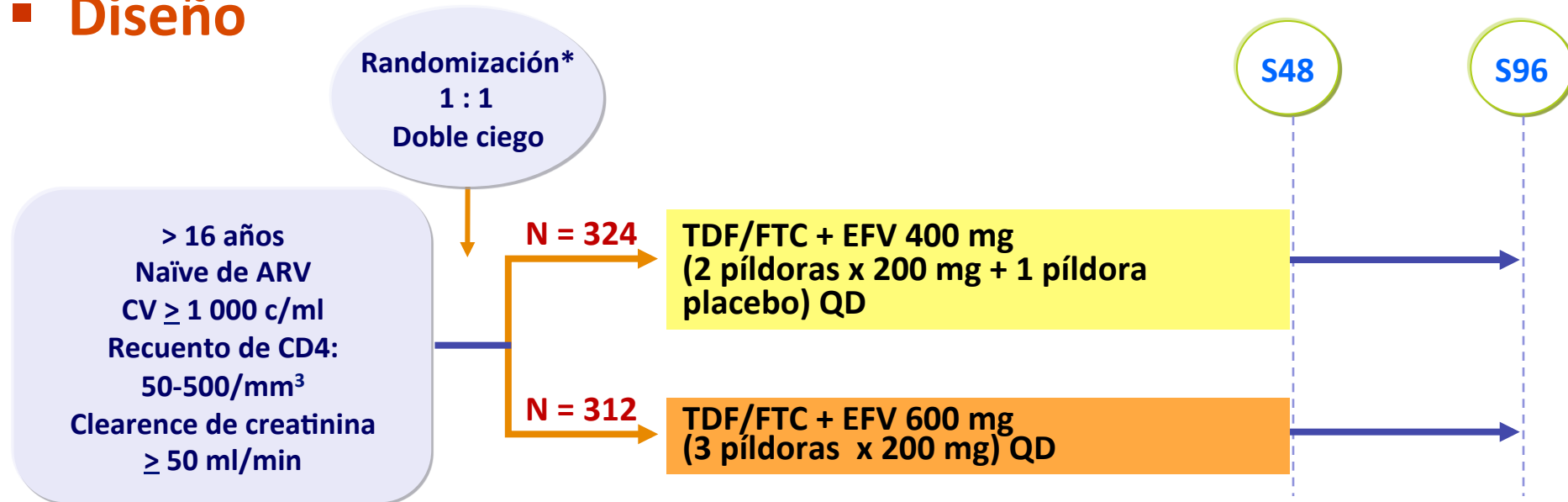
Estudio SINGLE: DTG + ABC/3TC vs TDF/FTC/EFV QD

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 ENCORE1: (EFV 400 mg vs 600 mg QD) + TDF/FTC

■ Diseño



*La randomización fue estratificada por centro clínico y por CV (\leq o $>$ 100 000 c/ml) al screening

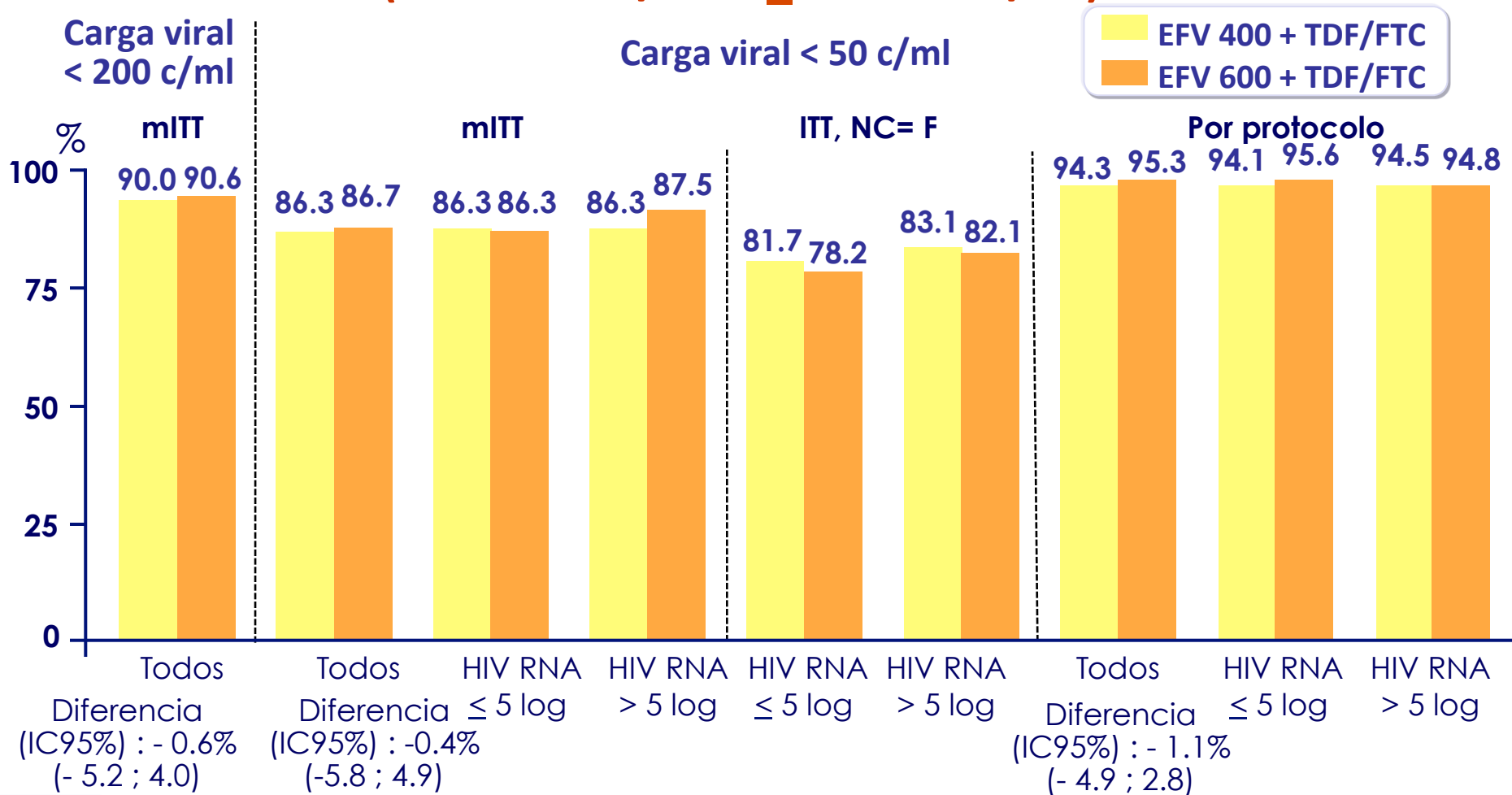
■ Objetivo

- No inferioridad de EFV 400 mg a S48: % CV $<$ 200 c/ml análisis por intención de tratar (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la droga en estudio y al menos una visita de seguimiento). Nivel de significancia: 5% margen inferior de IC95% de dos colas para la diferencia= -10%, poder= 90%

ENCORE1 Study Group, Puls R. Lancet 2014;383:1474-82 ;
ENCORE1 Study Group. Lancet Infect Dis 2015;15:793-802

Estudio ENCORE1: (EFV 400 mg vs 600 mg QD) + TDF/FTC

Respuesta al tratamiento a semana 96, global y por CV basal (< 100 000 c/ml o ≥ 100 000 c/ml)



Estudio ENCORE1: (EFV 400 mg vs 600 mg QD) + TDF/FTC

Eventos adversos a S48

	EFV 400 + TDF/FTC	EFV 600 + TDF/FTC	p
Numero de pacientes con eventos adversos	89.1%	88.4%	
Grado 1	72.9%	73.1%	
Grado 2	22.5%	21.5%	
Grado 3	4.1%	5.0%	
Grado 4	0.4%	0.4%	
Eventos adversos serios, N	23 (7.1%)	22 (7.1%)	
Relacionados con las drogas en estudio	N = 3	N = 4	
Eventos adversos definitiva o probablemente relacionados a la droga, N	118 (36.8%)	146 (47.2%)	0.008
Discontinuación por eventos adversos relacionados a la droga	N = 6 (1.9%)	N = 18 (5.8%)	0.01
Eventos adversos de especial interés			
Neuro-psiquiátricos	45%	51%	NS
SNC	N = 231	N = 272	
Psiquiatricos	N = 13	N = 12	
Rash	N = 68	N = 105	
Gastrointestinal	N = 62	N = 78	
Hepatotoxicidad	N = 1	N = 0	

Estudio ENCORE1: (EFV 400 mg vs 600 mg QD) + TDF/FTC

Eventos adversos a S96

	EFV 400 + TDF/FTC N = 321	EFV 600 + TDF/FTC N = 309	p
Pacientes con eventos adversos	91%	92%	ns
% de EA grado 3	4%	5%	
% de EA grado 4	1%	1%	
Eventos adversos serios, N eventos (N pacientes)	32 (24)	48 (32)	ns
Relacionados a EFV	N = 2 *	N = 4 **	
Eventos adversos relacionados a EFV (N pacientes)	126 (39%)	148 (48%)	0.03
Discontinuación de EFV debido a EA relacionados a la droga	N = 16 (5%)	N = 34 (11%)	0.03

* Mareo grado 3 ; posible síndrome Stevens Johnson

** Rash con fiebre y shock séptico ; rash con edema labial ; suicidio ; intento de suicidio

■ Cambios en perfil lipídico a S96

- Colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y concentración de triglicéridos tuvieron un incremento modesto pero la media de cambios no difirió entre grupos

Estudio ENCORE1: (EFV 400 mg vs 600 mg QD) + TDF/FTC

Respuesta virológica en pacientes con resistencia basal a NNRTI

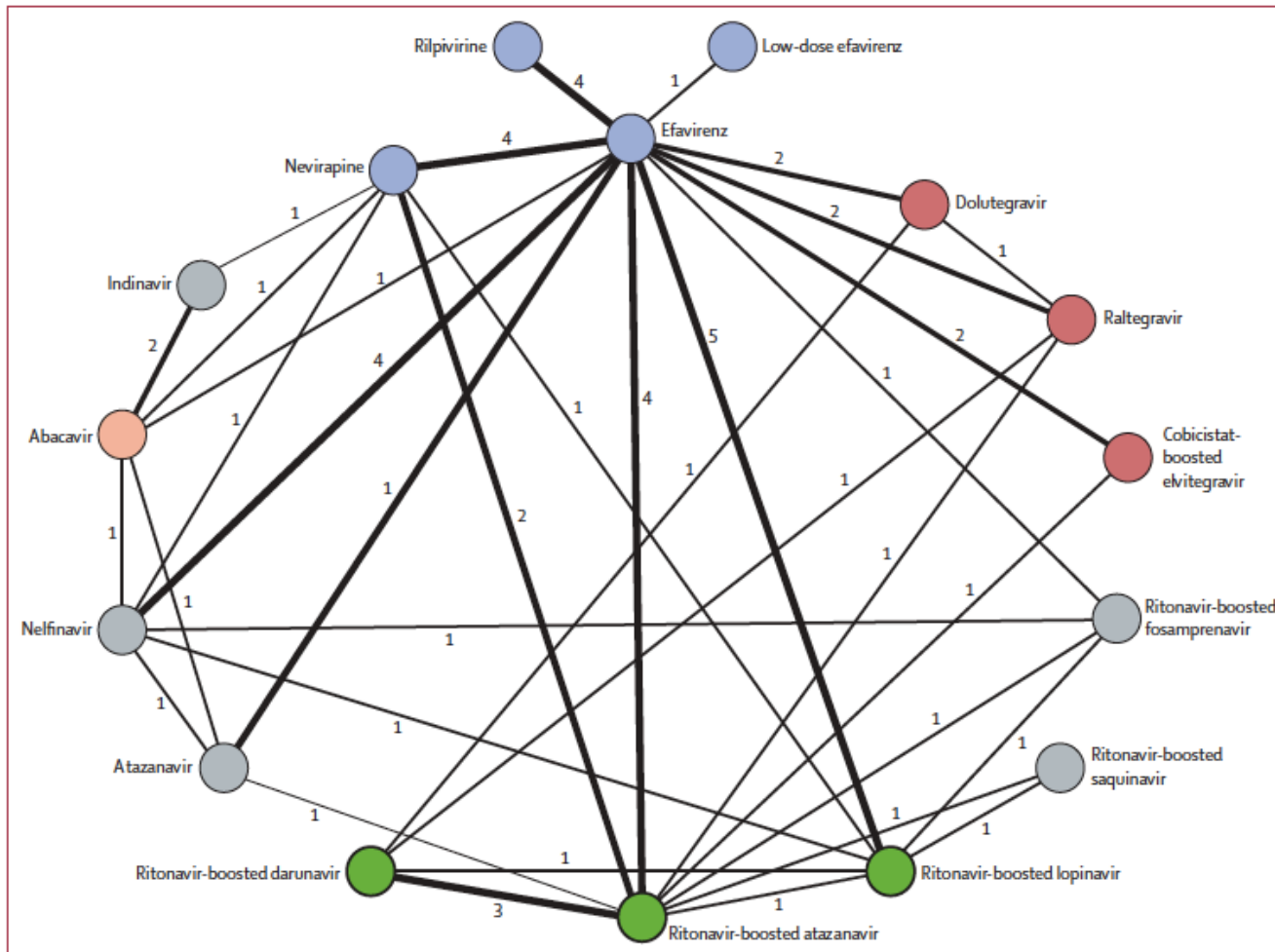
- 570 pacientes con test de resistencia basal: resistencia a NNRTI, N = 18
 - 10 asignados a EFV 400
 - 6 suprimidos a S96 (todos en EFV)
 - 4 no suprimidos a S96 (3/4 en EFV, 1/4 con resistencia basal también a FTC)
 - 8 asignados a EFV 600
 - 7 suprimidos a S96 (6/7 en EFV)
 - 1 no suprimido a S96 (no en EFV)

Fallo virológico*

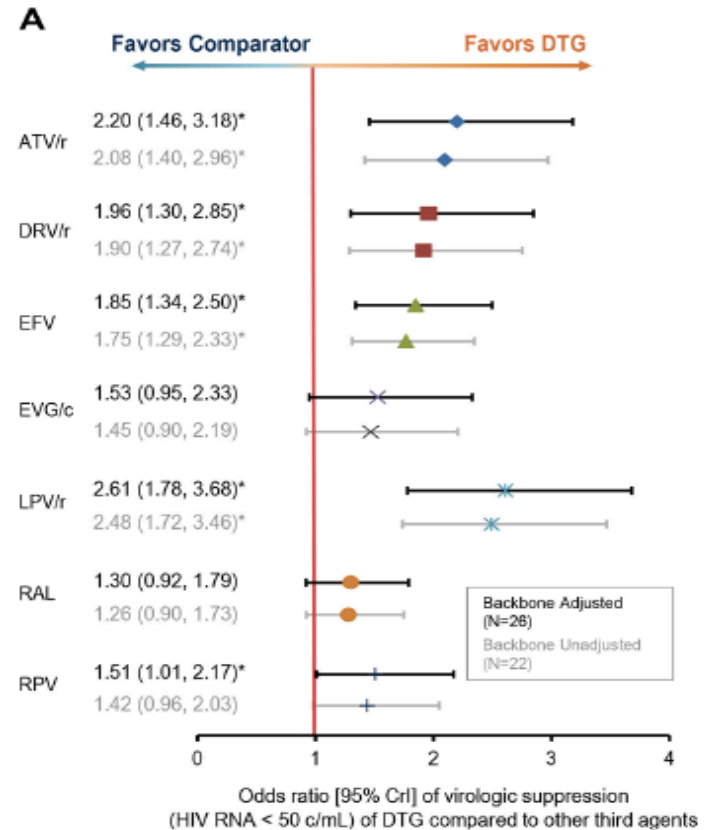
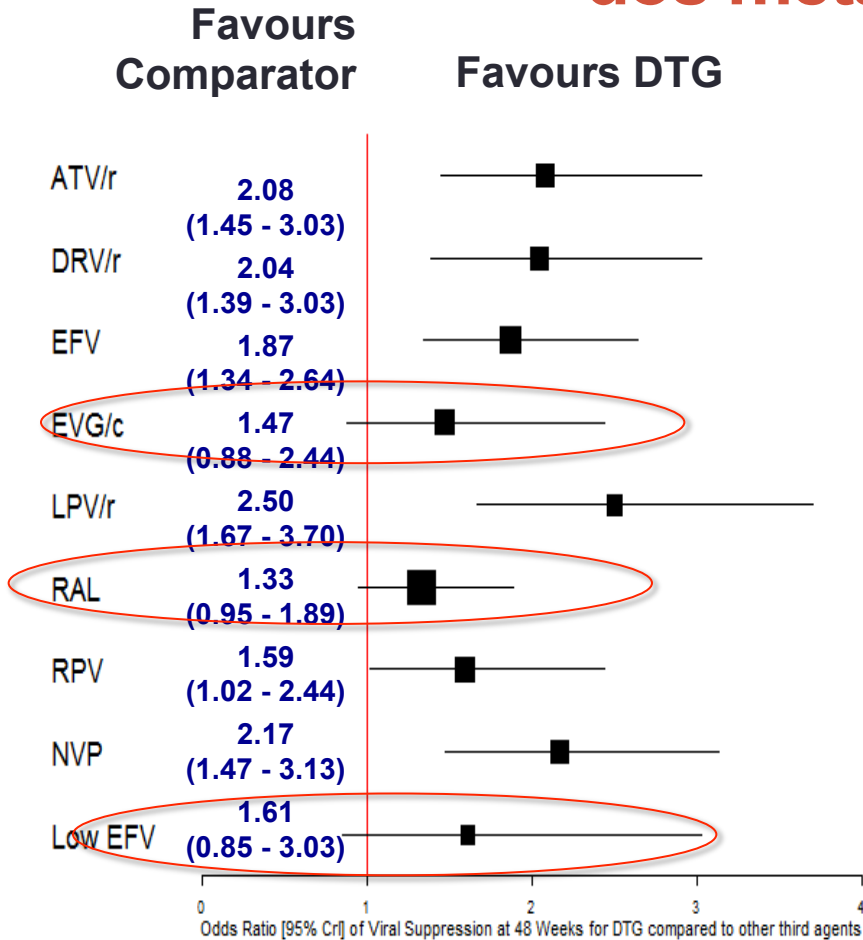
	EFV 400 + TDF/FTC N = 321	EFV 600 + TDF/FTC N = 309
Test de resistencia disponible, N	10	13
Resistencia a NNRTI , N	2	3

- 2 CV consecutivas > 500 c/ml
- Entre los 36 fallos virológicos, 5 tuvieron resistencia basal a NNRTI y 8 no se pudo amplificar, 23 genotipos deberían ser interpretados

Meta-análisis de redes para evaluar tratamiento ARV de inicio



Supresión viral con tercer agente a semana 48 en dos meta analisis

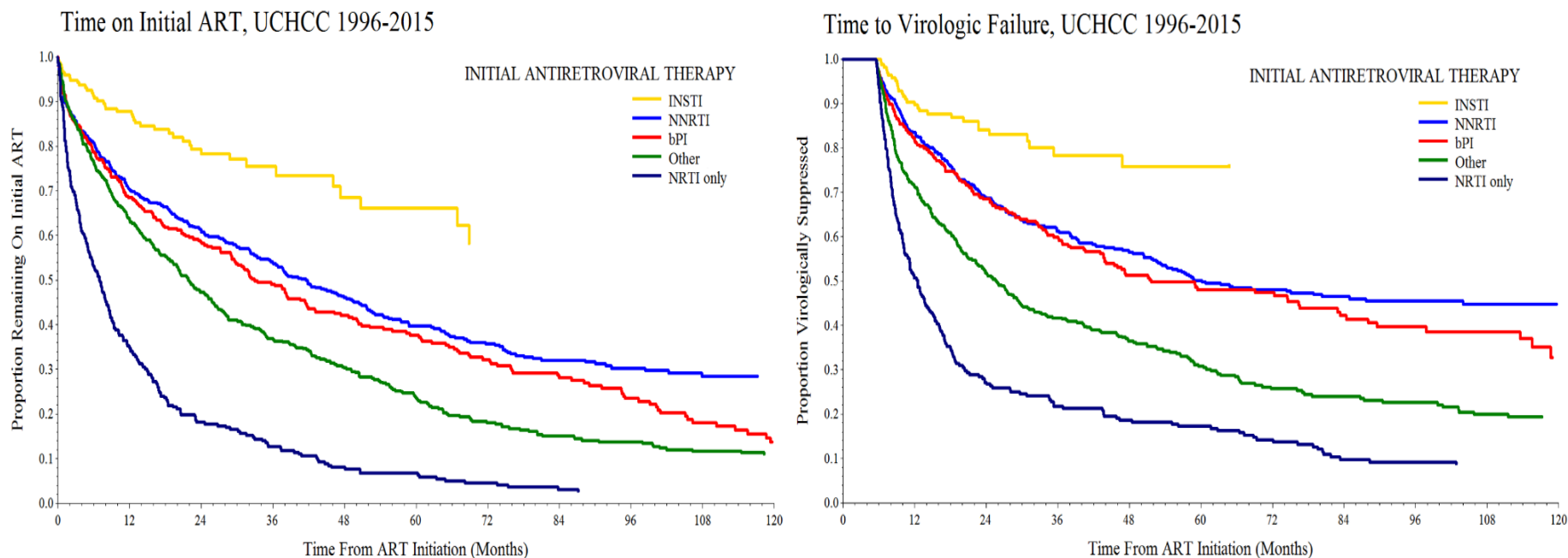


64 trials reported viral suppression data at 48 weeks
 Adapted from Kanters et al. Lancet HIV 2016; 3: e510–20 . Odd ratios are for DTG vs comparator

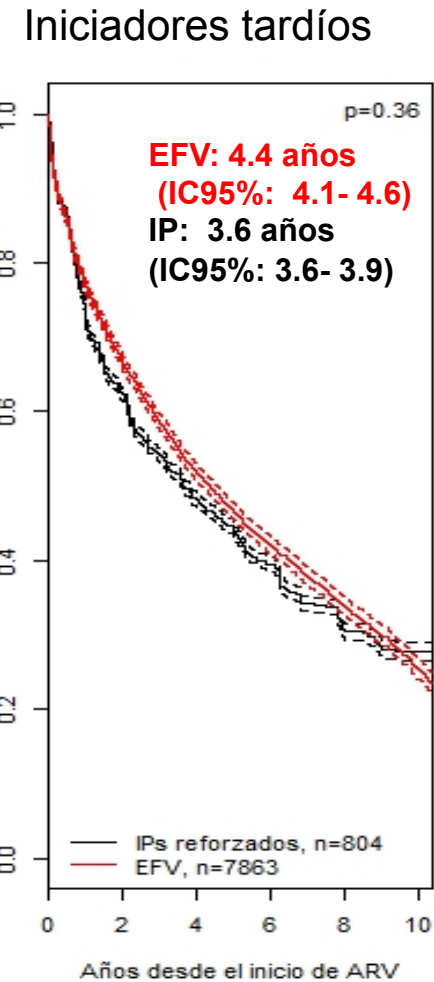
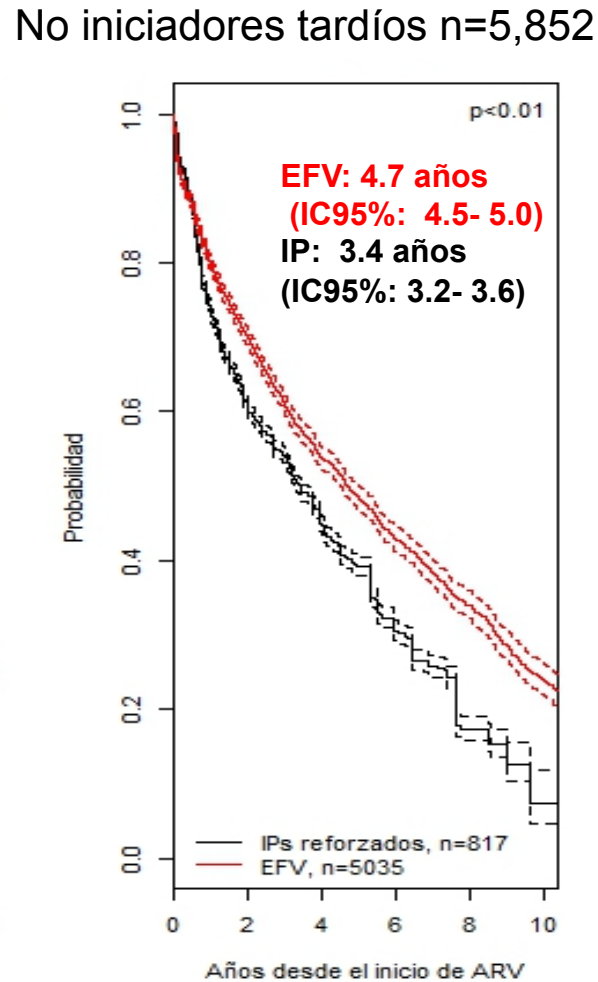
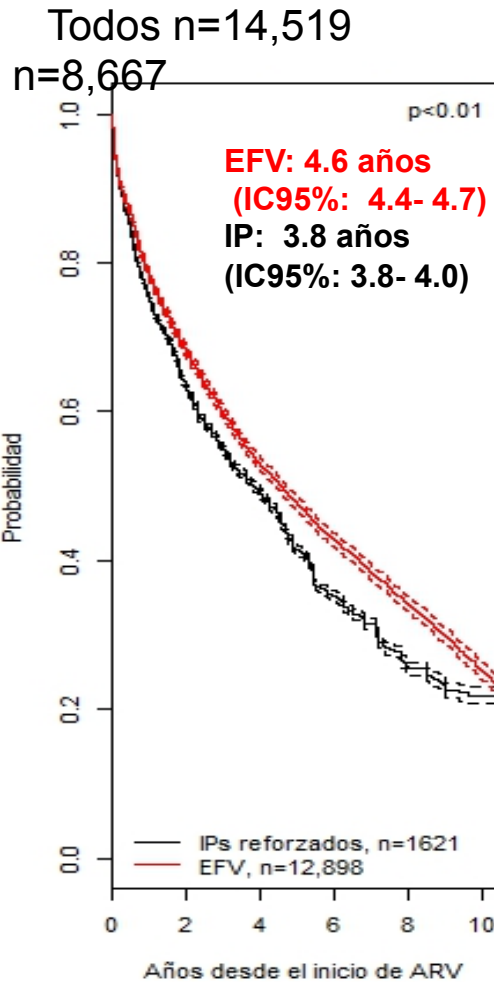
*Statistically significant comparison. 26 trials, (13,606 patients) reported viral suppression data at 48 weeks
 Patel et al. 2014 PLoS ONE 9(9): e105653. See final slide in deck for study summary

Results – cont'd

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



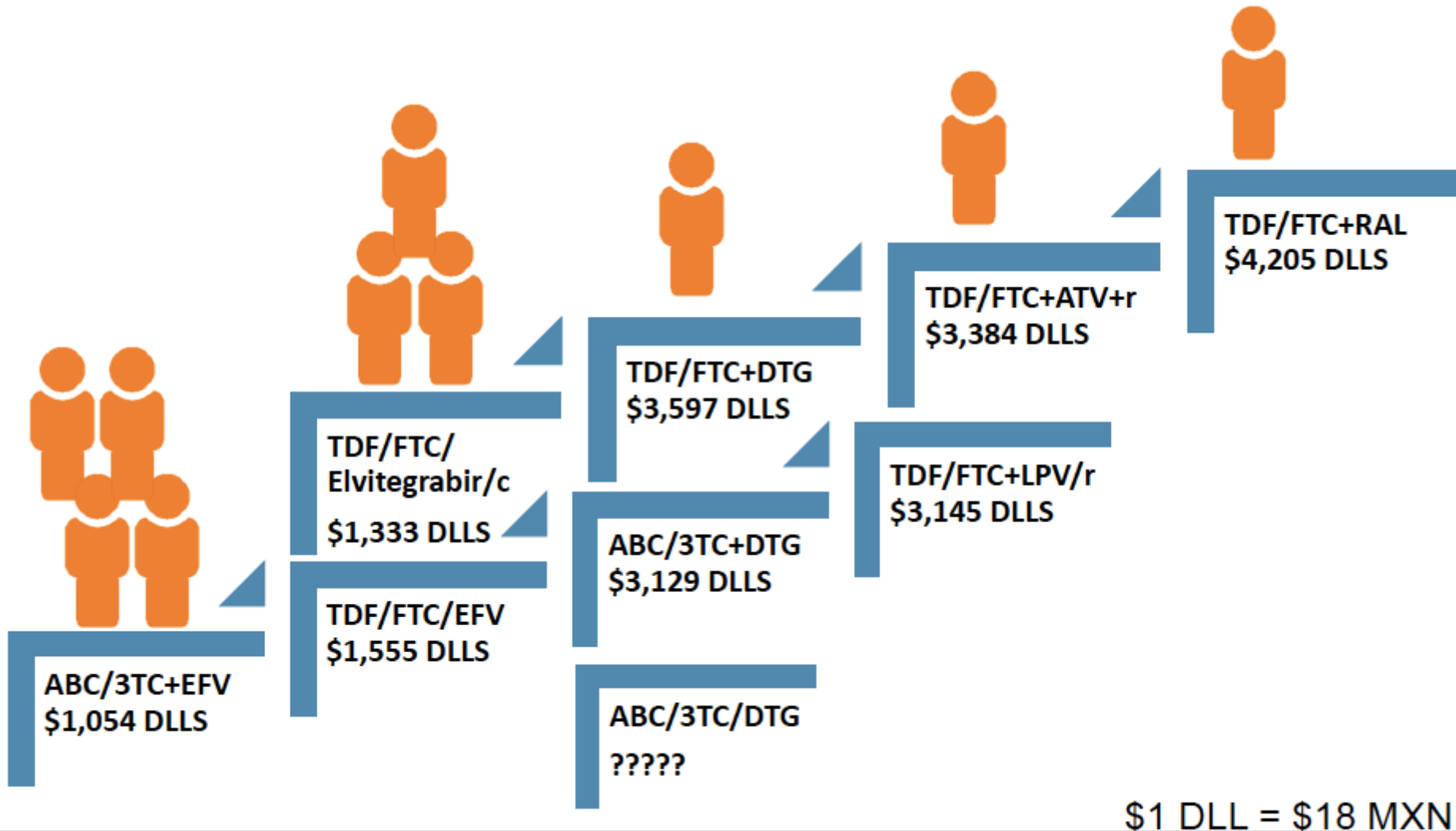
Probabilidad ajustada de permanecer en primera línea



Ajustada por fecha de inicio de ARV, sitio, género, ruta de transmisión, edad, CD4 al inicio de ARV y

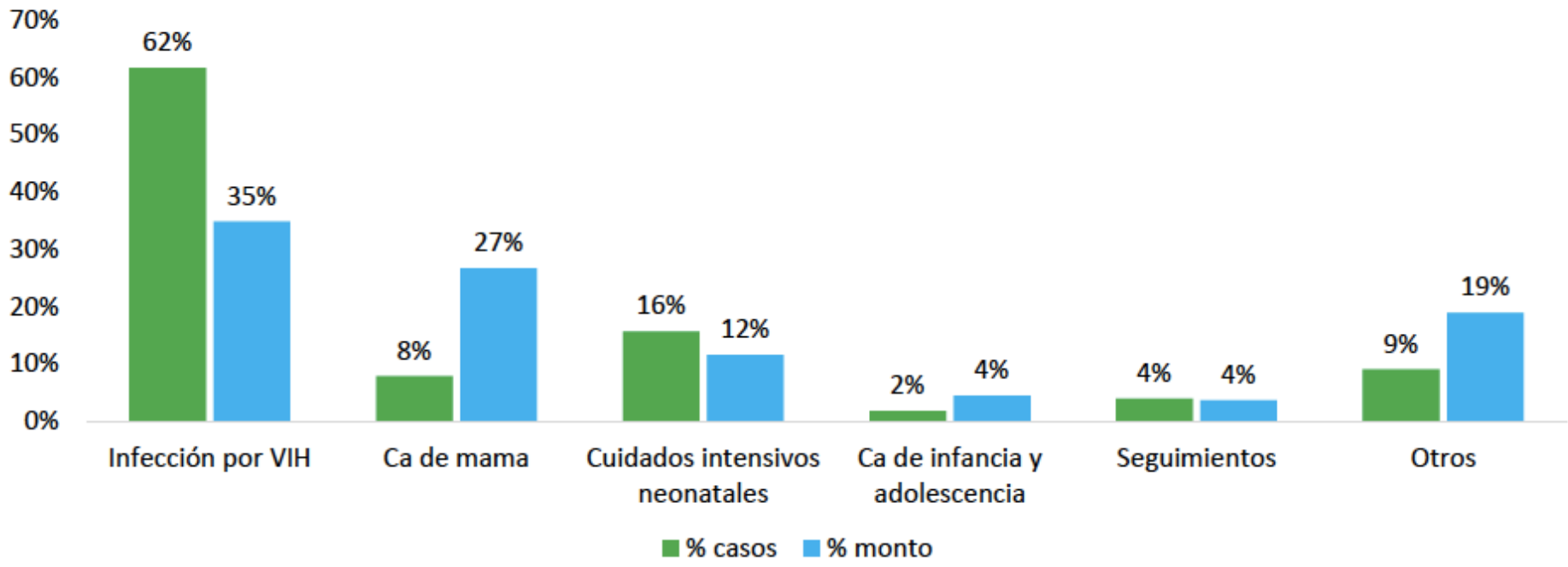
**CUÁL ES LA DURABILIDAD DE
ESQUEMAS CON INSTI EN
VIDA REAL?**

Costos de ARV de inicio

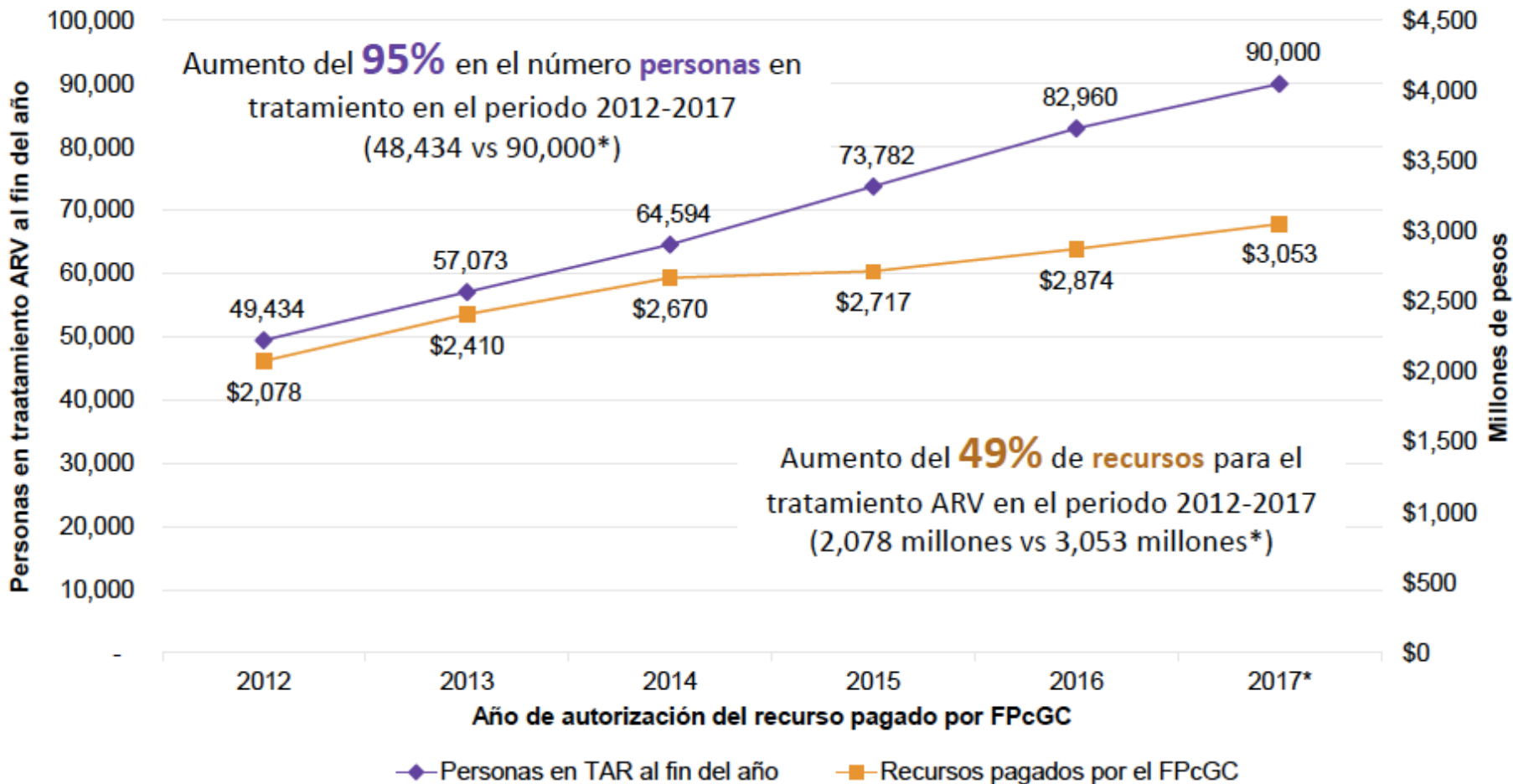


- En 2016, el tratamiento de la infección por VIH representó el **35% de los recursos** y el **62% de todos los casos** validados por el FPcGC para todas las enfermedades
- Fue el segundo tratamiento per capita de menor costo

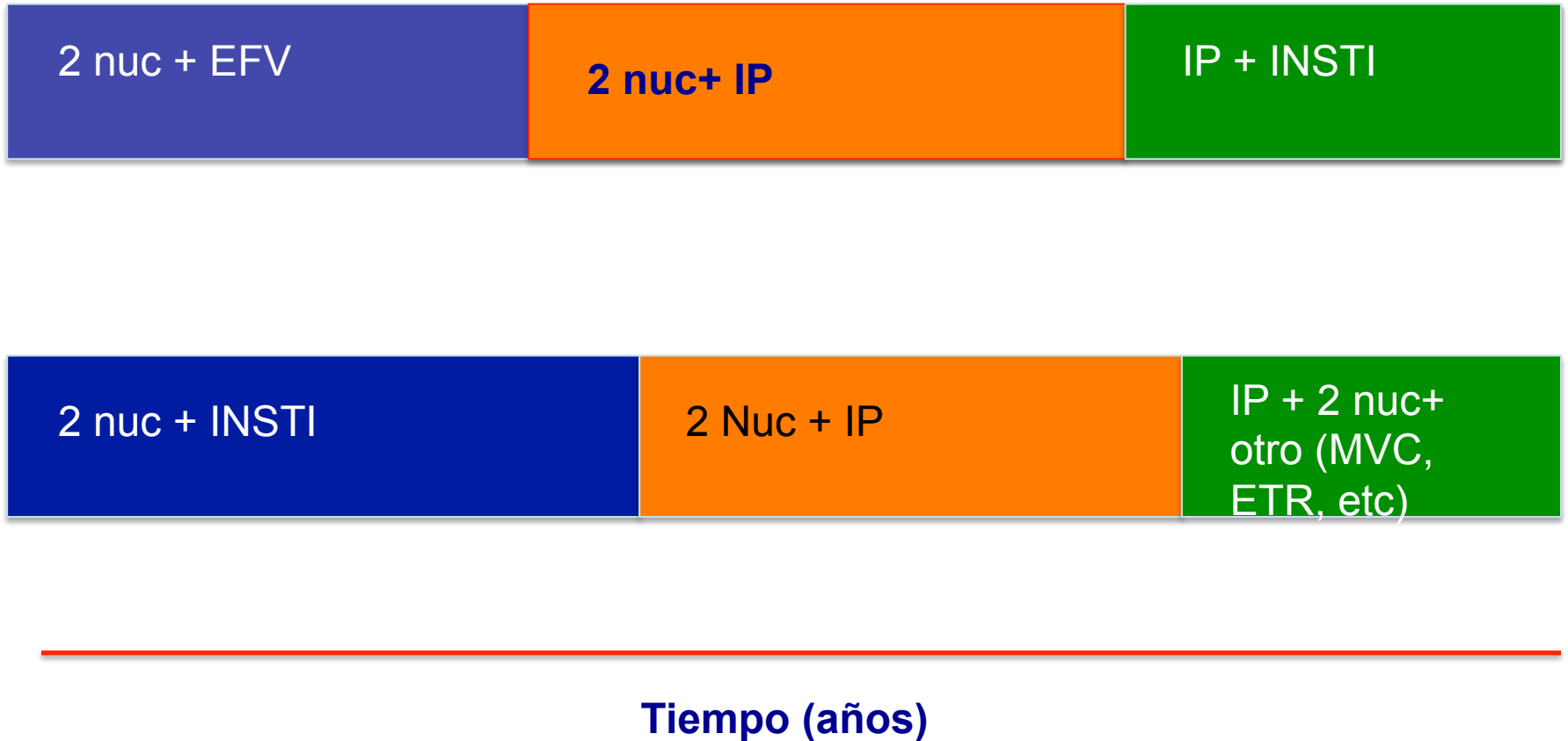
Distribución de recursos y casos 2016 validados por el FPcGC al 30 de junio de 2017



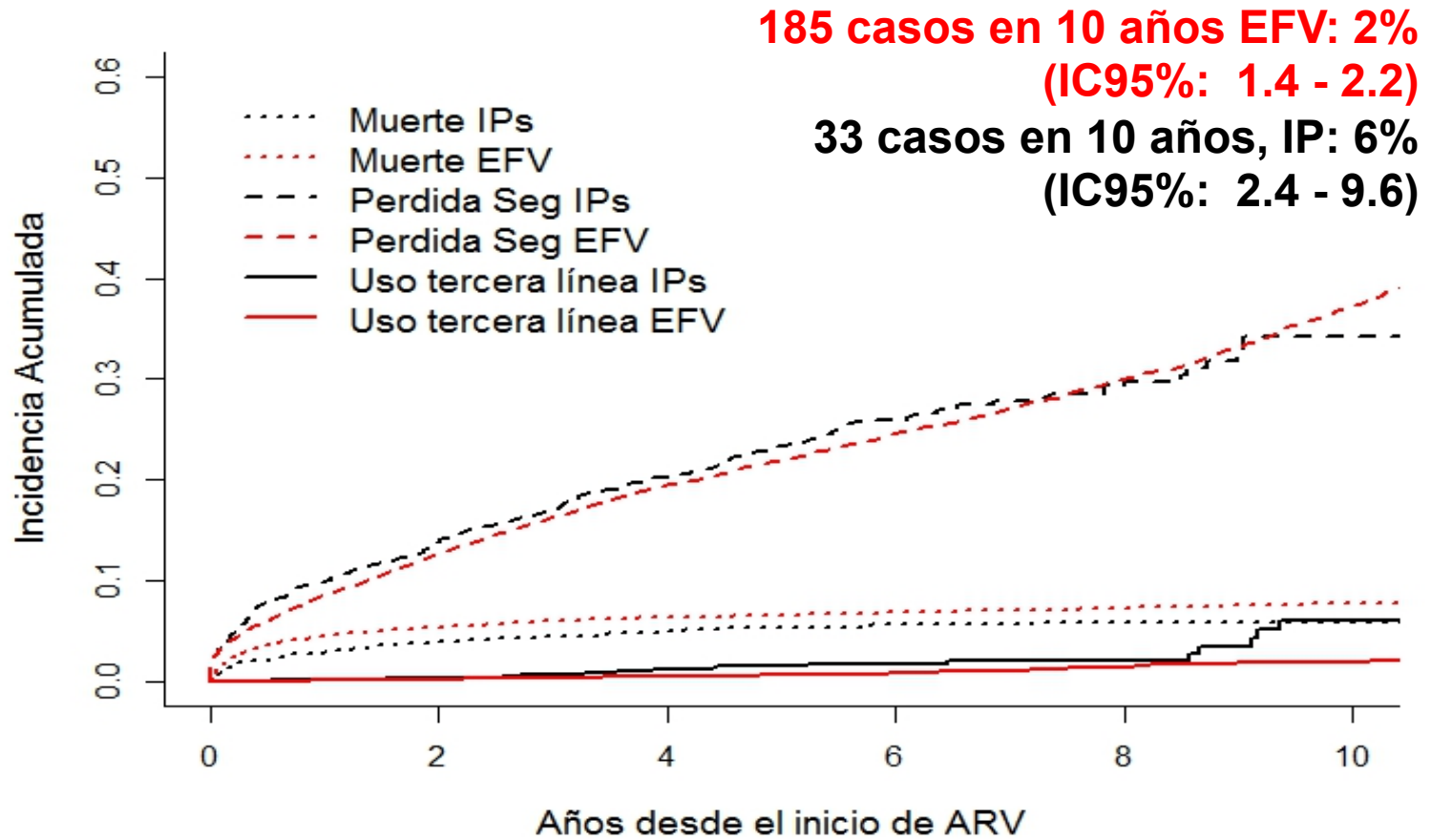
Personas con VIH en tratamiento ARV



VIH: Carrera de fondo no de velocidad



Incidencia de uso de tercera línea



¿Efavirenz debe seguir siendo tratamiento de primera

