



**HIV Glasgow 2018**

**HIV Drug Therapy**

**Glasgow, UK**

**28-31 Octubre 2018**

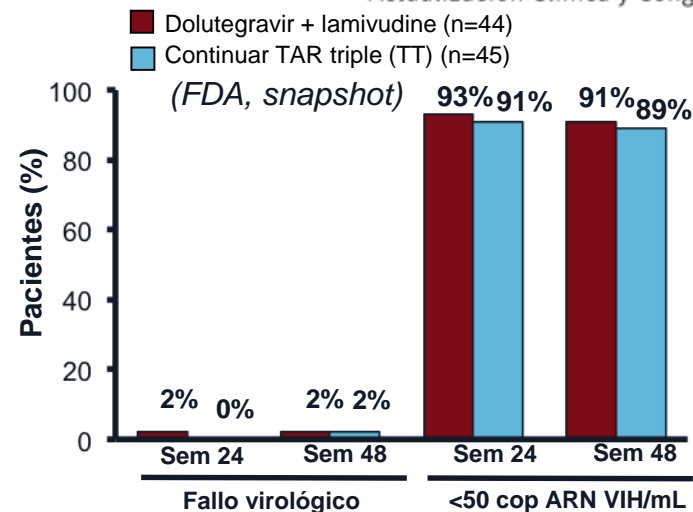
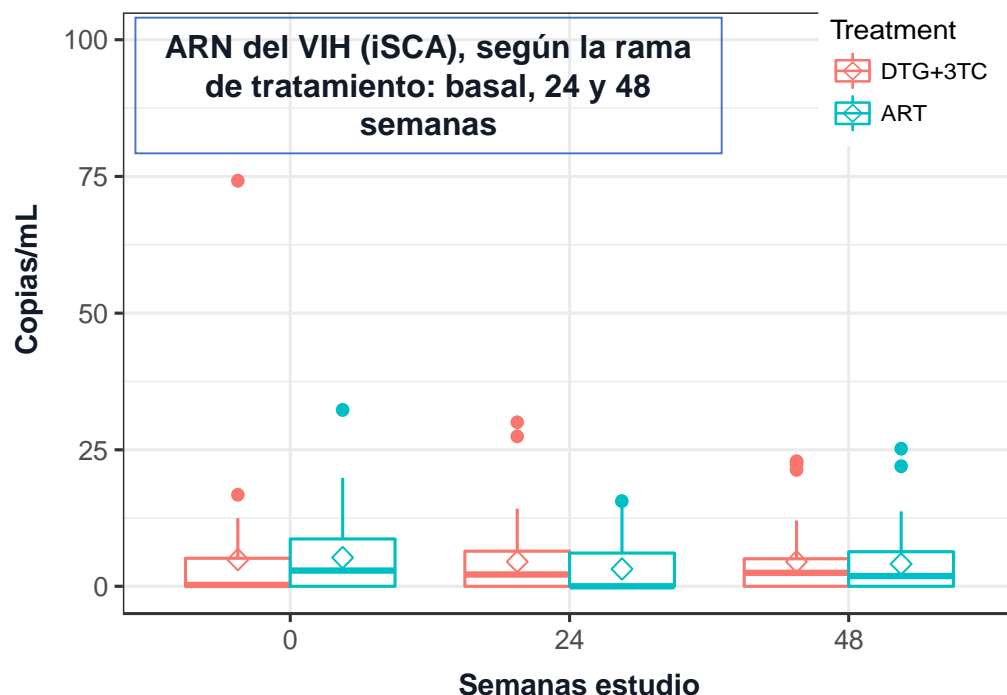
# Advertencia de ACC VIH

## sobre el uso de estas diapositivas

- Estas diapositivas se han realizado, bajo la coordinación de un grupo de colaboradores independientes, que han revisado los estudios más relevantes presentados en el Congreso HIV Drug Therapy 2018, que ha tenido lugar del 28 al 31 de octubre de 2018 en Glasgow.
- Expresamos nuestro agradecimiento a los autores de los trabajos presentados.
- Estas diapositivas pueden ser utilizadas, con fines docentes y de formación, en sus presentaciones por aquellos médicos o investigadores que lo deseen. Sin embargo, se ruega no cambiar el contenido ni la atribución de las mismas.
- El contenido de este material refleja el punto de vista de los autores y no el de ACC VIH.
- Esta actividad docente puede contener datos sobre fármacos o productos que no estén aprobados por la EMEA y las autoridades sanitarias españolas o de otros países. ACC VIH no recomienda utilizar ningún fármaco fuera de las recomendaciones realizadas por dichos organismos. Por ello, ACC VIH advierte a los lectores que deben consultar las recomendaciones y las informaciones que proporcionan las autoridades sanitarias, los comités de expertos y los fabricantes de los diferentes productos sobre la correcta utilización de los fármacos (indicaciones, dosificaciones, contraindicaciones, efectos adversos, interacciones, etc).

# Estudio ASPIRE: subestudio de viremia residual, tras la simplificación a DTG + 3TC

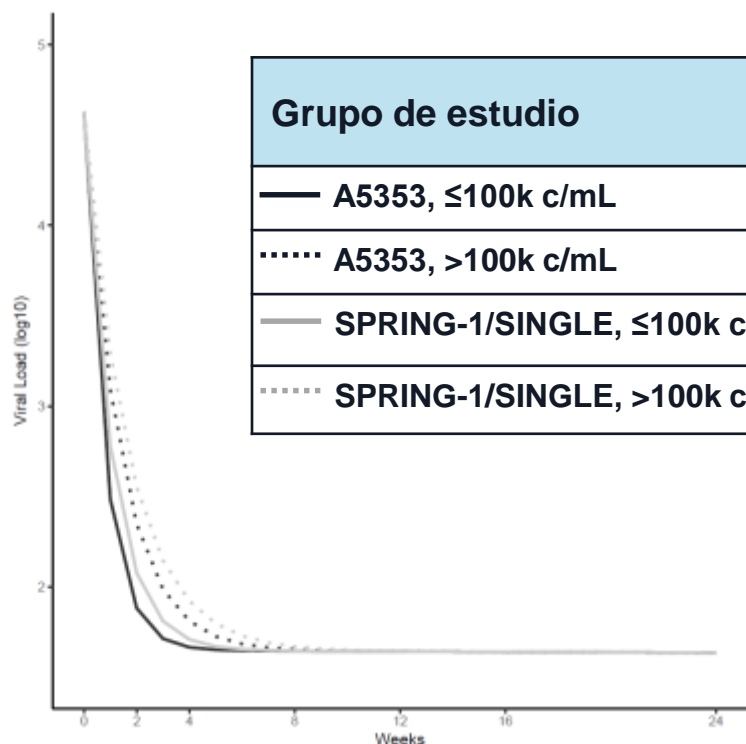
- 89 pacientes con viremia suprimida, aleatorizados (1:1) a DTG + 3TC vs. continuar igual TAR triple (TT).
- Con DTG + 3TC se mantuvo supresión viral comparable al TT (24 y 48 semanas).
- Medición de la viremia residual: **ensayo de integrasa de copia única (iSCA)** en plasma (límite de detección 0,5 copias de ARN del VIH-1/mL).



- Viremia residual media basal similar en ambos grupos: 4,9 cop/mL (DTG+3TC) vs. 5,3 cop/mL (TT); diferencia -0.5 cop/mL, IC 95% [-3,8 a 2,8]; p=0,78.
- No diferencias significativas en la viremia residual entre las dos ramas,** ajustadas según los valores basales, a 24 semanas (1,3 cop/mL [-2,1 a 47]; p=0.45) o 48 semanas (0,5 cop/mL [-2,9 a 3,9]; p=0,77).

# TAR de inicio con DTG + 3TC vs. TAR triple a base de DTG: dinámica superponible de descenso de la viremia

- Se compara el descenso de la viremia del VIH-1 en pacientes naïve, que reciben:
  - TAR doble (TD) con DTG + 3TC: ensayo **ACTG 5353**  
120 pacientes (31% CV >100.000 cop/mL; 30% CD4 <200 cel/mcL).
  - TAR triple a base de DTG (TT): ensayos **SPRING-1** (51 pacientes) y **SINGLE** (427 pacientes).
- Test de suma de rangos de Wilcoxon para no inferioridad ( $\delta = 0,5$ ).
- Análisis de la caída de la viremia mediante modelo de efecto mixto no lineal bi-exponencial.

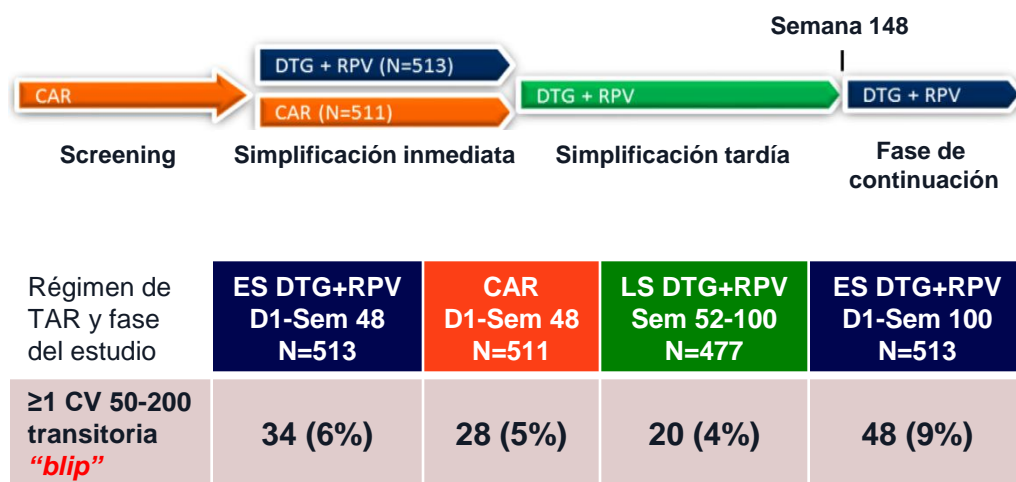


Grupo de estudio	N	Pendiente de caída simple
— A5353, ≤100k c/mL	83	1.272
..... A5353, >100k c/mL	37	0.725
— SPRING-1/SINGLE, ≤100k c/mL	321	0.969
..... SPRING-1/SINGLE, >100k c/mL	146	0.596

La pendiente de caída de la viremia es comparable con TD (DTG+3TC) frente al TT a base de DTG, incluso en los pacientes con CV basal de hasta 500.000 cop/mL

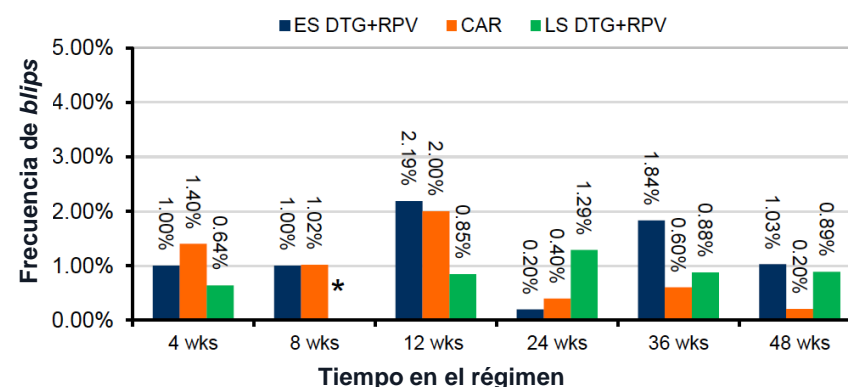
# Viremia intermitente durante la simplificación con DTG + RPV: estudios SWORD-1 y SWORD-2

- 1.024 pacientes con viremia (VL) suprimida, aleatorizados para simplificación a DTG+RPV, inmediata (ES) o diferida (LS), frente al TAR triple (CAR).
- Se analizan las viremias intermitentes, incluidos los repuntes transitorios de viremia (50-200 cop/mL) (“blips”), a lo largo del seguimiento (100 semanas).

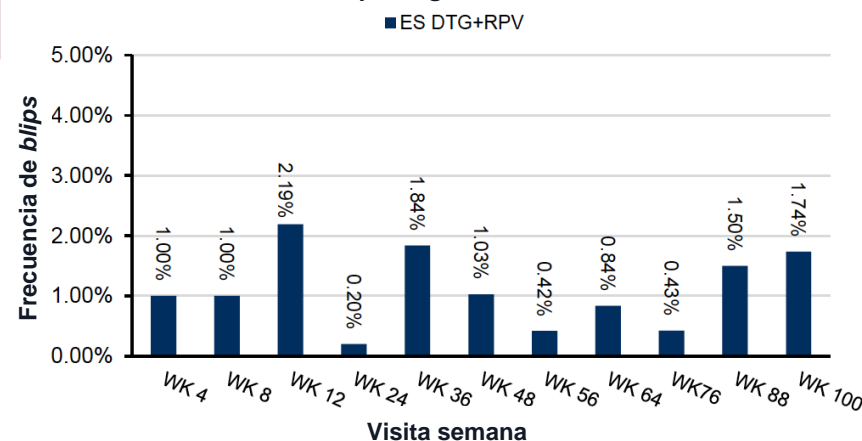


- Incidencia baja y fluctuante de *blips*, y no relacionada con la discontinuación por causa virológica.
- Similar incidencia de *blips* con DTG+RPV frente al TAR triple (CAR).

Frecuencia de *blips*, según el tiempo en el régimen de TAR

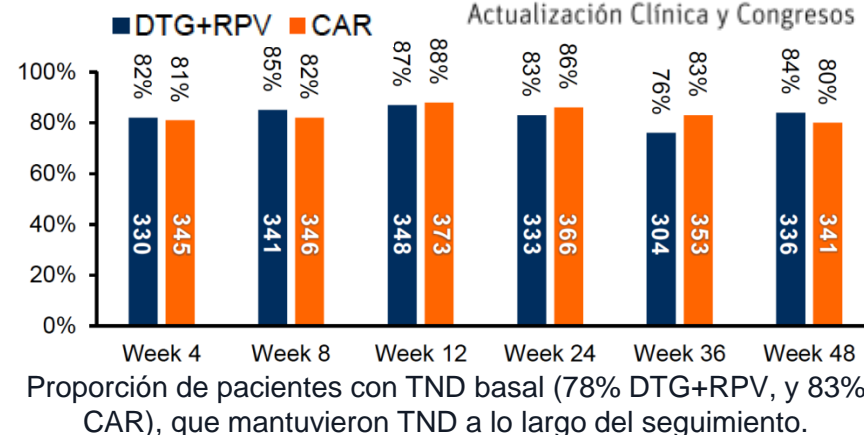


Frecuencia de *blips*, según las visitas hasta la semana 100



# Replicación viral por debajo de 50 cop/mL durante la simplificación con DTG + RPV: estudios SWORD-1 y SWORD-2

- 1.024 pacientes con viremia (VL) suprimida, aleatorizados para simplificación a DTG+RPV frente al continuar TAR (CAR).
- VL mediante ensayo Abbott RealTime HIV-1, con posible clasificación como:
  - 40-50 cop/mL
  - <40 cop/mL, TD (cualitativa detectable)
  - <40 cop/mL, TND (cualitativa indetectable)



		DTG + RPV (N=513)			CAR (N=511)		
<u>Baseline</u>		TND	TD	40-50 c/mL	TND	TD	40-50 c/mL
		399 (78%)	98 (19%)	12 (2%)	422 (83%)	76 (15%)	11 (2%)
<u>Post-Baseline</u>	≥50 c/mL <sup>a</sup>	21 (5%)	14 (14%)	4 (33%)	22 (5%)	13 (17%)	2 (18%)
	≥40-<50 c/mL <sup>a</sup>	12 (3%)	4 (4%)	2 (17%)	5 (1%)	6 (8%)	1 (9%)
	VL <40 & TD <sup>a</sup>	177 (44%)	61 (62%)	4 (33%)	172 (41%)	43 (57%)	7 (64%)
	VL <40 & TND <sup>b</sup>	189 (47%)	19 (19%)	2 (17%)	223 (53%)	14 (18%)	1 (9%)

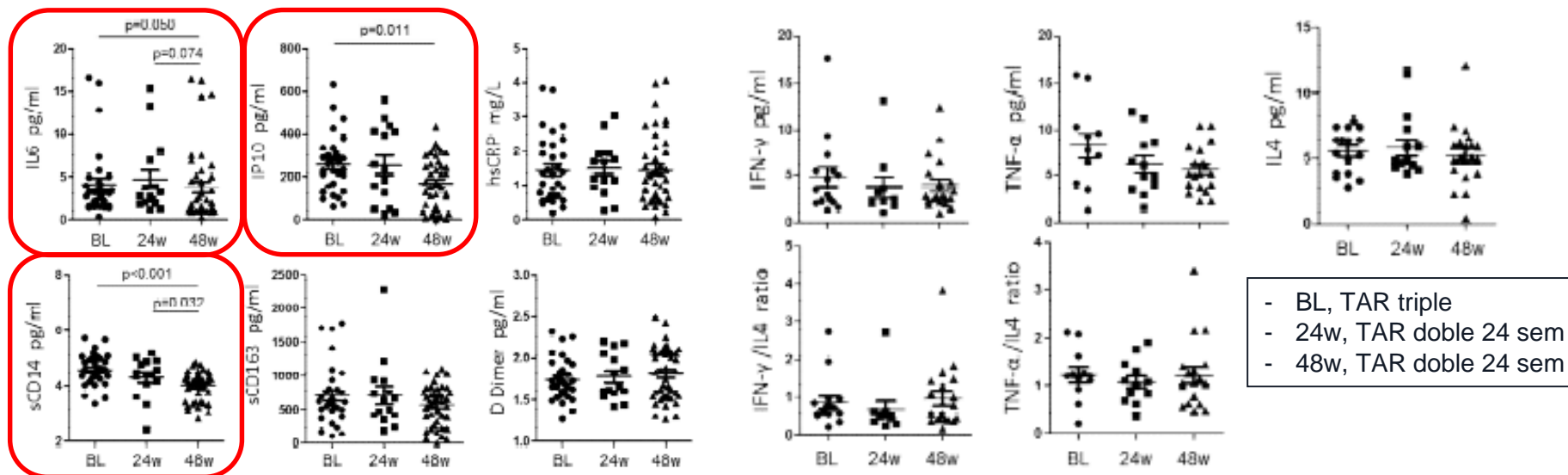
Evolución de la VL hasta la semana 48, según la categoría de VL basal.

- Proporción similar de pacientes con TND en cada visita en ambas ramas de TAR.
- Más frecuente TD en el seguimiento si TD basal vs. TND, en ambas ramas de TAR.
- 84% (DTG+RPV) y 80% (CAR) de los pacientes con TND en la situación basal, se mantuvieron en esta categoría a las 48 semanas (NS, Snapshot).

# Marcadores solubles de la inflamación y de la activación, con viremia suprimida con TAR doble vs. triple (estudio Trilobithe)

- Se comparan los marcadores solubles de la inflamación (IL6, IP10, hs-CRP), de la activación de monocitos/macrófagos (sCD14, sCD163), de la coagulación (dímero D), y de la respuesta inmune (IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL4), en pacientes con viremia suprimida:
  - Durante  $\geq 1$  año, en TAR triple (31 pacientes)
  - Durante 24 semanas, tras el cambio a TAR doble (15 pacientes)
  - Durante 48 semanas, tras el cambio a TAR doble (42 pacientes)

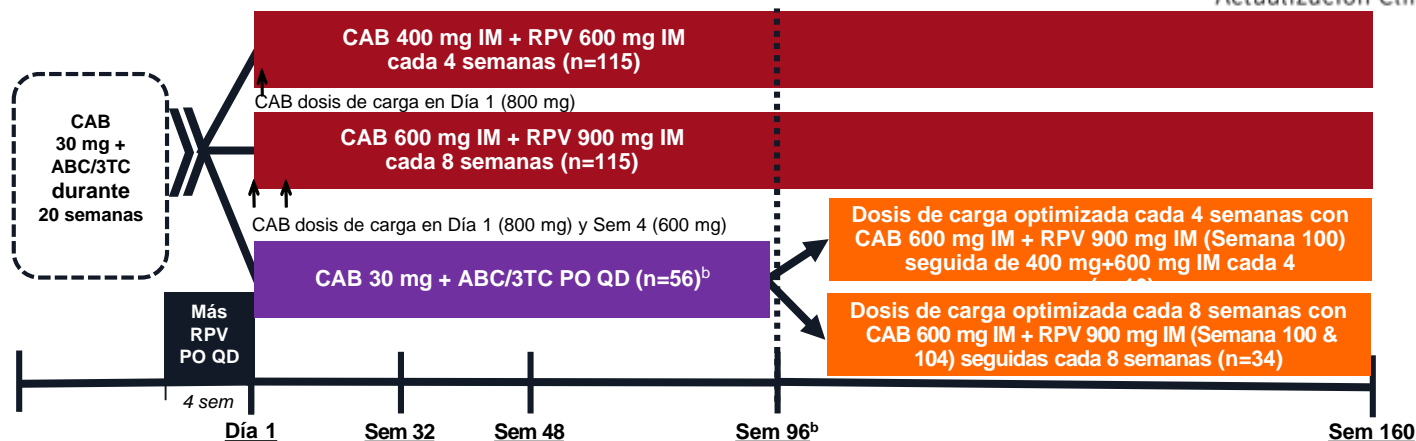
DTG+RPV (77%); DRV/r+3TC (14%);  
DRV/r+RPV (7%), y DRV/r+RAL (2%)



- Descenso significativo de IL6, IP10 y sCD14, con TAR doble respecto al triple.**
- Los biomarcadores restantes se mantienen estables en los pacientes con viremia suprimida mediante TAR doble.
- La terapia doble puede ser una estrategia útil en los pacientes de edad avanzada o con comorbilidades.



# Cabotegravir + Rilpivirina (de acción prolongada, LA) IM: eficacia, seguridad y durabilidad (estudio LATTE-2, 160 semanas)



- Cabotegravir (CAB) + Rilpivirine (RPV) (LA IM), cada 4 semanas u 8 semanas, mantienen CV VIH-1 <50 cop/mL en la semana 160.
- Fallo virológico en 2 pacientes (cada 8 semanas), 1 desarrolló mutaciones a RPV y CAB a 48 semanas. Ningún paciente con fallo virológico posterior.
- Buena tolerabilidad a las inyecciones IM:
  - Dolor grado 1/2 , duración (med) 3 d.
  - Discontinuación en 1% de los pacientes.

## Análisis de resultados Snapshot

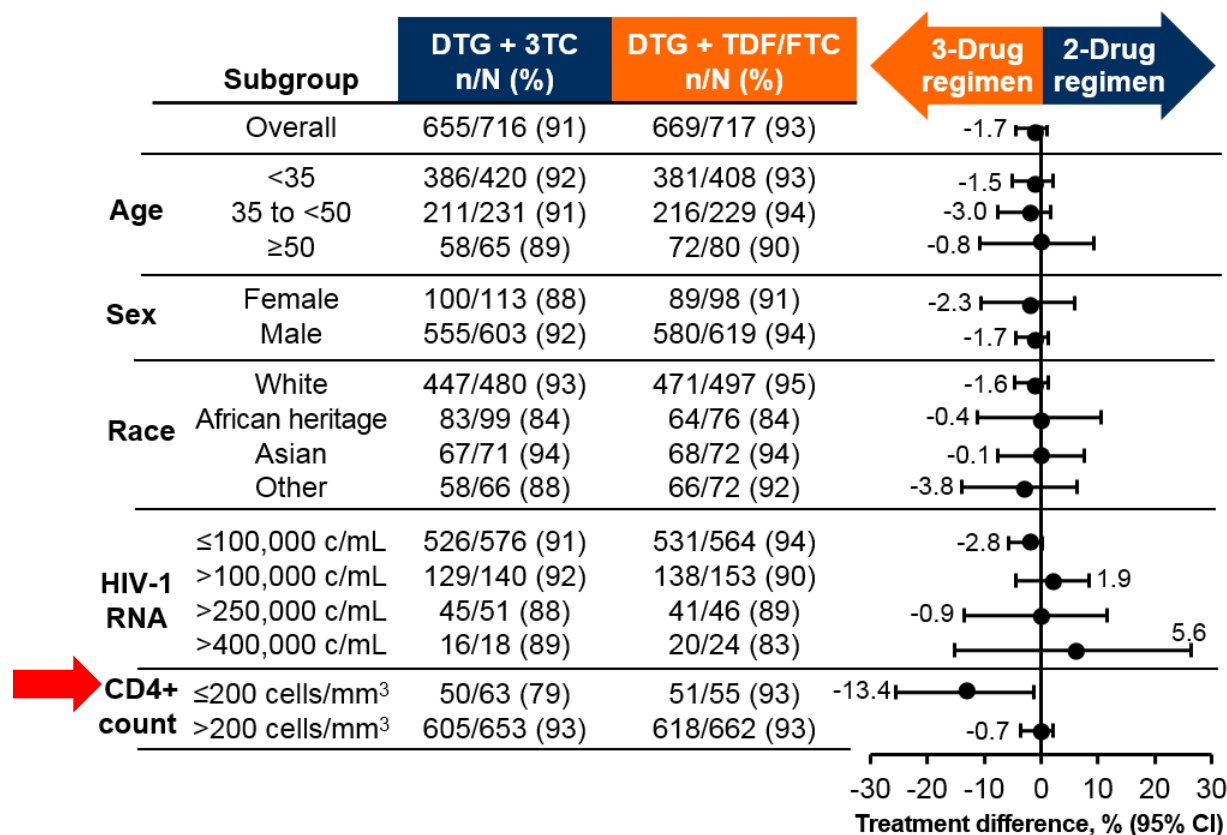
Resultados Semana 160, n (%)	Cada 8 sem IM (n=115)	Cada 4 sem IM (n=115)	Optimizado	
			Cada 8 sem IM (n=34)	Cada 4 sem IM (n=10)
ARN VIH-1 <50 cop/mL	104 (90)	95 (83)	33 (97)	10 (100)
ARN VIH-1 ≥50 cop/mL	5 (4)	0	1 (3)	0
Datos en ventana no <50 c/mL	1 (<1)	0		
Discont. por falta de eficacia	1 (<1)	0	1 (3)	0
Discont. por otra razón, con <50 c/mL	3 (3)	0		
No datos virológicos en ventana	6 (5)	20 (17)	0	0
Discont. por EA o muerte	1 (<1)	12 (10)		
Discont. por otras razones	5 (4)	8 (7)		



# DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC en pacientes naïve.

## Estudios GEMINI: análisis de subgrupos

- 1.433 pacientes naïve: TAR aleatorizado (1:1) doble ciego, con DTG+3TC vs. DTG+TDF/FTC.
- Estratificación según los parámetros basales:
  - ARN VIH-1  $\leq 100.000$  vs.  $> 100.000$  cop/mL.
  - CD4+  $\leq 200$  vs.  $> 200$  cél/mcL.



# DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC en pacientes naïve.

## Estudios GEMINI: análisis de subgrupos

Pacientes	Resultado Snapshot (Semana 48)	Razón clínica para discontinuar (DC) el estudio	Día del estudio en que DC	Última CV del estudio, cop/mL
<b>DTG + 3TC</b>				
1	CV ≥50 cop/mL	NA: continuó en el estudio	NA	≥50
2	CV ≥50 cop/mL	NA: continuó en el estudio	NA	<50
3	CV ≥50 cop/mL	NA: continuó en el estudio	NA	<50
4	CV ≥50 cop/mL	Retirada virológica definida protocolo	205	362
9	CV ≥50 cop/mL	NA: cambio no planificado del TAR	NA	≥50
10	CV ≥50 cop/mL	VP: error de aleatorización	15	102
12	CV ≥50 cop/mL	Pérdida de seguimiento	356	64.366
5	No datos virológicos	EA: TB pulmonar	206	<50
6	No datos virológicos	EA: chagoma cerebral	164	507.564
7	No datos virológicos	Tratamiento de Infección VHC	165	<50
8	No datos virológicos	Retirada del consentimiento	115	<50
11	No datos virológicos	VP: error de aleatorización	28	1.848.435
13	No datos virológicos	Pérdida de seguimiento	100	<50
<b>DTG + TDF/FTC</b>				
14	VL ≥50 c/mL	NA: continuó en el estudio	NA	<50
16	VL ≥50 c/mL	Criterio del investigador: prisión	76	384
15	No datos virológicos	Retirada del consentimiento	342	<50
17	No datos virológicos	Pérdida de seguimiento	175	<50

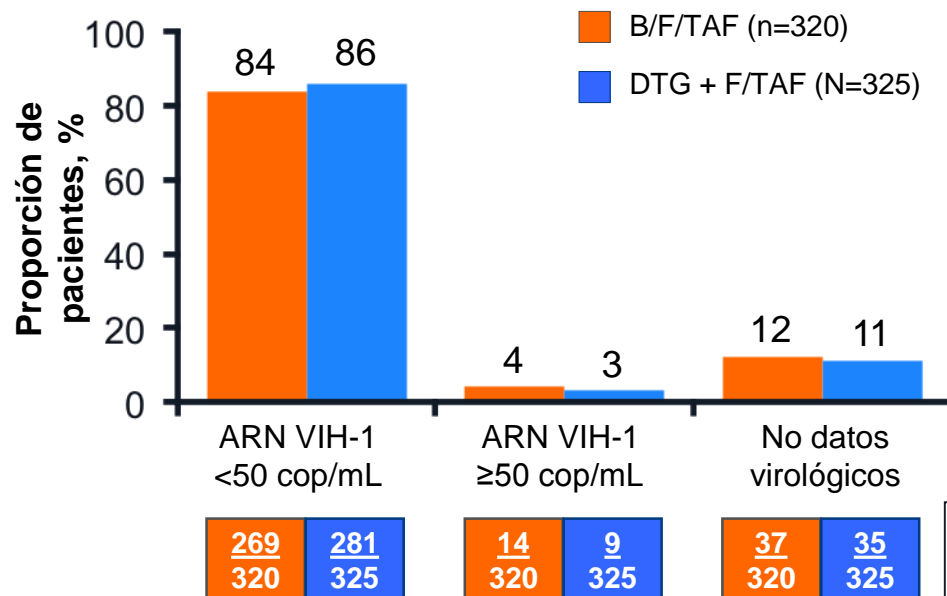
NA, no aplicable; VP, violación del protocolo; EA, Efecto adverso.

- Respuesta viral:
  - Elevada en los pacientes con ARN VIH-1 >100.000 cop/mL, y similar en las 2 ramas.
  - **Más baja con DTG + 3TC vs. DTG + TDF/FTC, si recuento basal <200 cél CD4+/mL.**
  - Los fallos fueron predominantemente **por razones no relacionadas con la eficacia virológica del TAR** (EA no relacionados con el TAR).

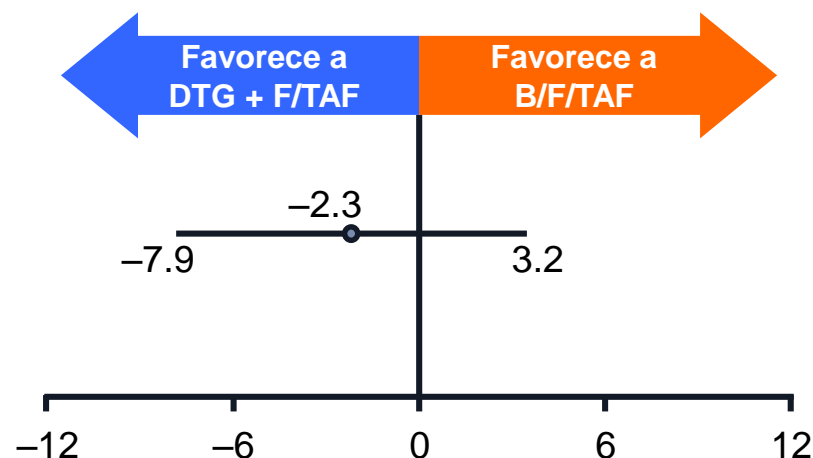
# Bictegravir coformulado con FTC/TAF (B/F/TAF) frente a DTG + F/TAF en pacientes naïve: resultados a 96 semanas

- Estudio aleatorizado doble ciego (645 pacientes naïve), FGe  $\geq 30$  mL/min.
- TAR (1:1) con B/F/TAF (50/200/25 mg) o DTG (50 mg) + F/TAF (200/25 mg) QD.

## Resultados virológicos (Semana 96)



## % Diferencia entre los tratamientos (IC 95%)



**B/F/TAF no inferior a DTG + F/TAF (Snapshot)**  
 Anál. PP: B/F/TAF 100% vs DTG + F/TAF 98%

- No mutaciones de resistencia en ninguna de las ramas.
- Escasas discontinuaciones por EA (6 con BIC vs. 5 con DTG).
- Cambios lipídicos ligeros y superponibles en las dos ramas.

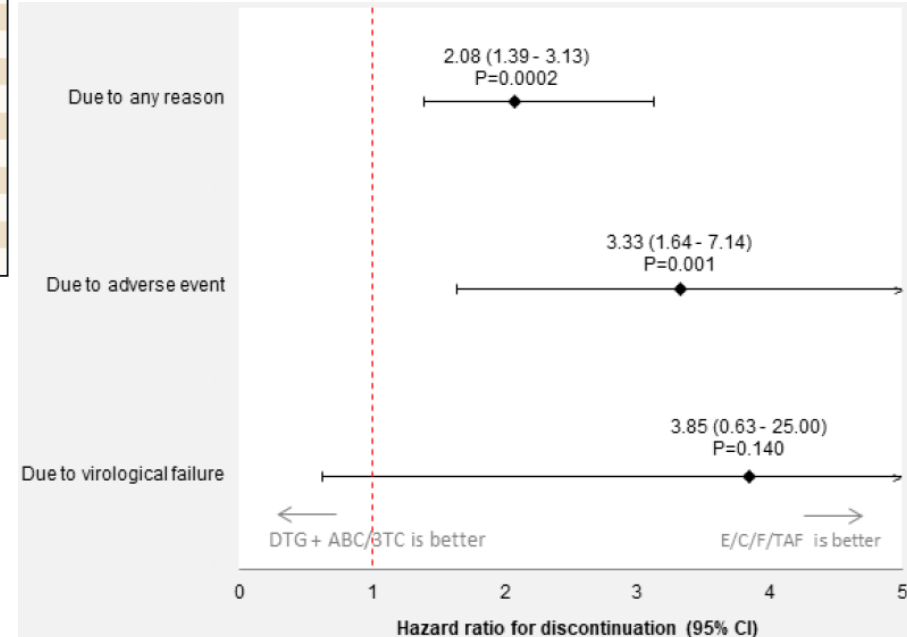
# Persistencia de los regímenes con EVG/F/TAF vs. DTG/ABC/3TC en la vida real (cohorte VACH)

- Análisis retrospectivo de la cohorte prospectiva VACH, incluidos todos los pacientes que, entre 08/2016 y 06/2017, iniciaron TAR con:
  - DTG/ABC/3TC: 600 pacientes-régimen (seguimiento 271,3 paciente-año)
  - EVG/F/TAF: 1.279 pacientes-régimen (seguimiento 643,9 paciente-año)
- Mayor persistencia del TAR con EVG/F/TAF, con discontinuaciones más frecuentes en el grupo DTG/ABC/3TC por efectos adversos (similar frecuencia de fallo virológico).

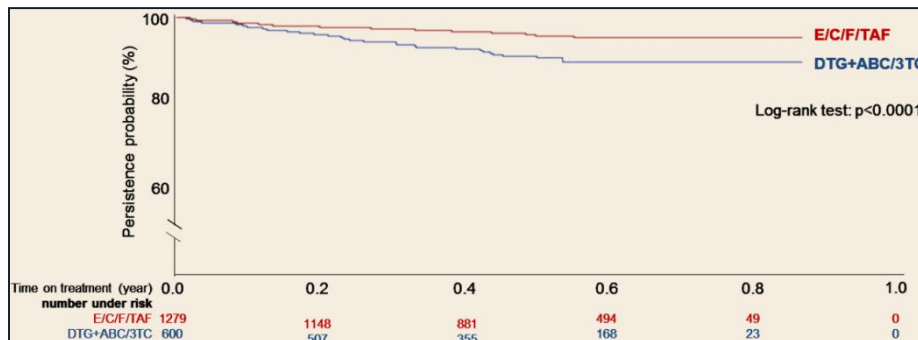
## Situación de los pacientes y razones de discontinuación

n (%)	DTG+ABC/3TC N=600	E/C/F/TAF N=1279	p value
Remains on treatment	550 (91.7%)	1181 (92.3%)	
Loss to follow up	1 (0.2%)	43 (3.4%)	
Death	0 (0%)	4 (0.3%)	
Discontinued	49 (8.2%)	51 (4.0%)	<0.001
Adverse events	14 (2.3%)	7 (0.5%)	<0.001
Simplification	8 (1.3%)	7 (0.5%)	0.139*
Avoiding long term toxicity	3 (0.5%)	3 (0.2%)	0.584*
Virological failure	3 (0.5%)	2 (0.2%)	0.379
Intolerance	1 (0.2%)	2 (0.2%)	1.000*
Drug interactions	0 (0.0%)	2 (0.2%)	0.926*
Other	18 (3.0%)	24 (1.9%)	0.125
Missing	2 (0.4%)	4 (0.4%)	

## Modelo de riesgo proporcional de Cox para el tiempo de discontinuación



## Curva KM de discontinuación por cualquier causa



# Impacto de la mutación M184V/I sobre la eficacia de DTG/3TC/ABC en pacientes con viremia suprimida (cohortes agrupadas)

- 1.626 pacientes con viremia suprimida que cambian a DTG/3TC/ABC, procedentes de 5 cohortes europeas: **ARCA, ICONA, ANRS CO3 Aquitaine, ATHENA y SHCS.**

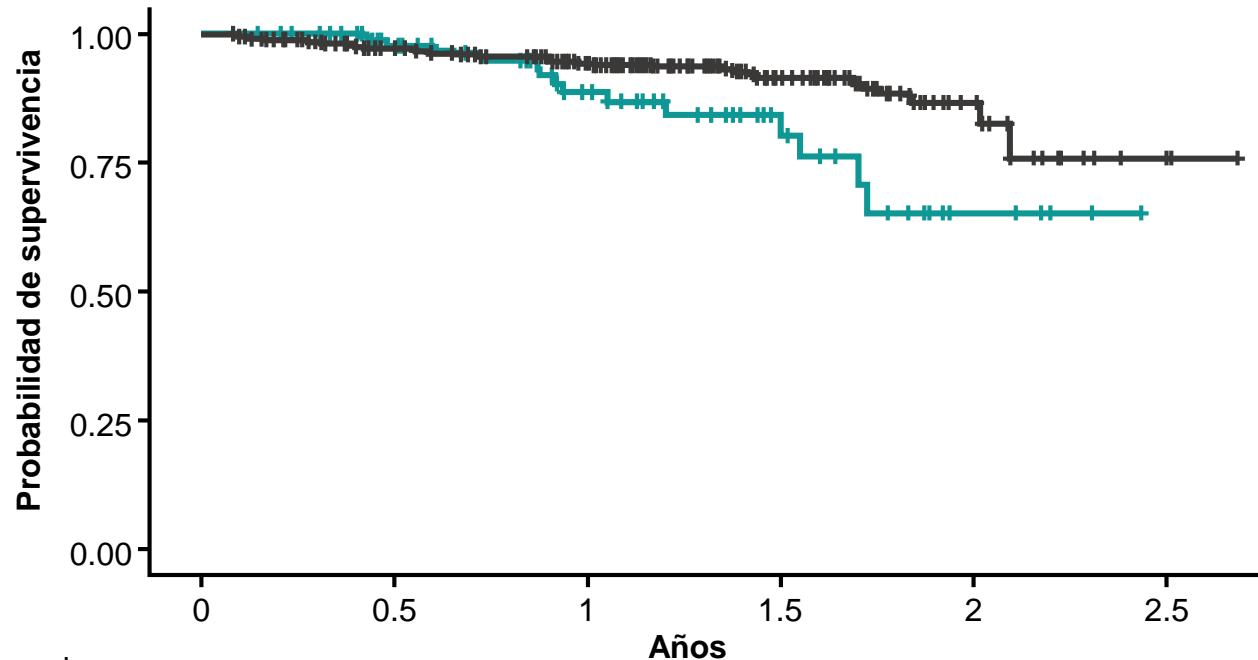
	<b>Sin M184V/I N=1.489 (91,6%)</b>	<b>Con M184V/I N=137 (8,4%)</b>	<b>Valor de p</b>
Al menos 2 TAMS	49 (3,3%)	58 (42,3%)	0,001
Al menos 3 TAMS	29 (1,9%)	40 (29,9%)	0,001
Tiempo desde el Dx de VIH (años)	8.9 (IQR 5,7–14,2)	20,8 (IQR 17,1–24,5)	<0,001
Dx previo de SIDA	277 (19,52%)	38 (30,4%)	0,004
Tiempo desde el inicio de TAR (años)	7,1 (IQR 4,2–12,1)	18,8 (IQR 14,3–21,1)	<0,001
Supresión viral previa al cambio (meses)	76,16 (IQR 43,7–117,5)	133,4 (IQR 105,6–166,8)	<0,001
Paciente con FV* previo documentado	453 (30,4%)	127 (92,7%)	<0,001
Fallo virológico (FV) tras el cambio	17 (1,1%)	4 (3%)	p=0,78
Incidencia de VF (por 1.000 pers-año)	13,5 (8,43–21,83)	29,8 (11,17–79,39)	p=0,093
Blips virológico* (BV) (≥1) tras el cambio	63 (4,2%)	12 (8,8%)	p=0,016
Mediana de CV, copias/mL(IQR)	79 (62–122)	72 (58–154)	p=0,84

\***FV**: 2 mediciones consecutivas de ARN VIH >50 cop/mL, o 1 medición or one measure >50 cop/mL junto con un cambio del TAR.

**BV**: determinación aislada de ARN VIH >50 cop/mL, seguida de supresión virológica <50 cop/mL.

- La presencia de M184V/I se relaciona con enfermedad VIH más prolongada, más avanzada, con TAR más prolongado y con más frecuentes fallos virológicos previos.

# Impacto de la mutación M184V/I sobre la eficacia de DTG/3TC/ABC en pacientes con viremia suprimida (cohortes agrupadas)



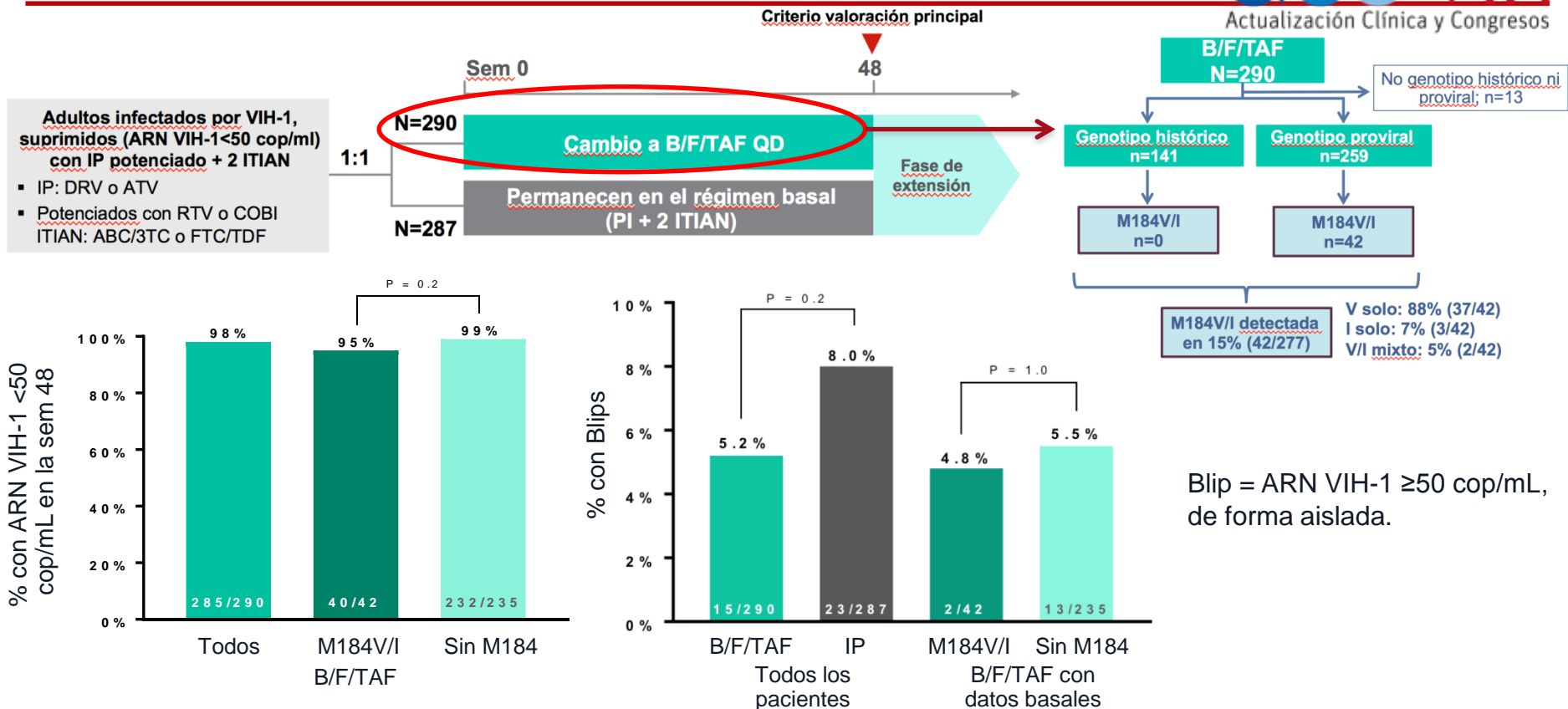
Número en riesgo:

— No M184I/V	1480	1006	496	180	20	2
— Con M184I/V	137	100	49	21	5	0

**Probabilidad estimada de no sufrir fallo virológico y/o blips (resultado combinado) en presencia de M184V/I**

- Muy escasos fallos virológicos: 21 pacientes (1,29%), tras el cambio a DTG/3TC/ABC.
- La mutación M184V/I archivada no compromete la eficacia, y no es responsable de más frecuentes fallos virológicos ni blips.

# Eficacia virológica de Bictegravir/F/TAF en pacientes con viremia suprimida. Impacto de la mutación M184V/I (estudio 1878)



- Mutación M184V/I preexistente con frecuencia alta (15%) en muestras de genotipo proviral.
- Se mantienen niveles muy elevados de supresión viral con B/F/TAF, independientemente de la presencia (95%) o ausencia (99%) de la mutación M184V/I.
- Blips más frecuentes con IP que con B/F/TAF.
- Frecuencia similar de blips en la rama de B/F/TAF con/sin la mutación M184V/I.

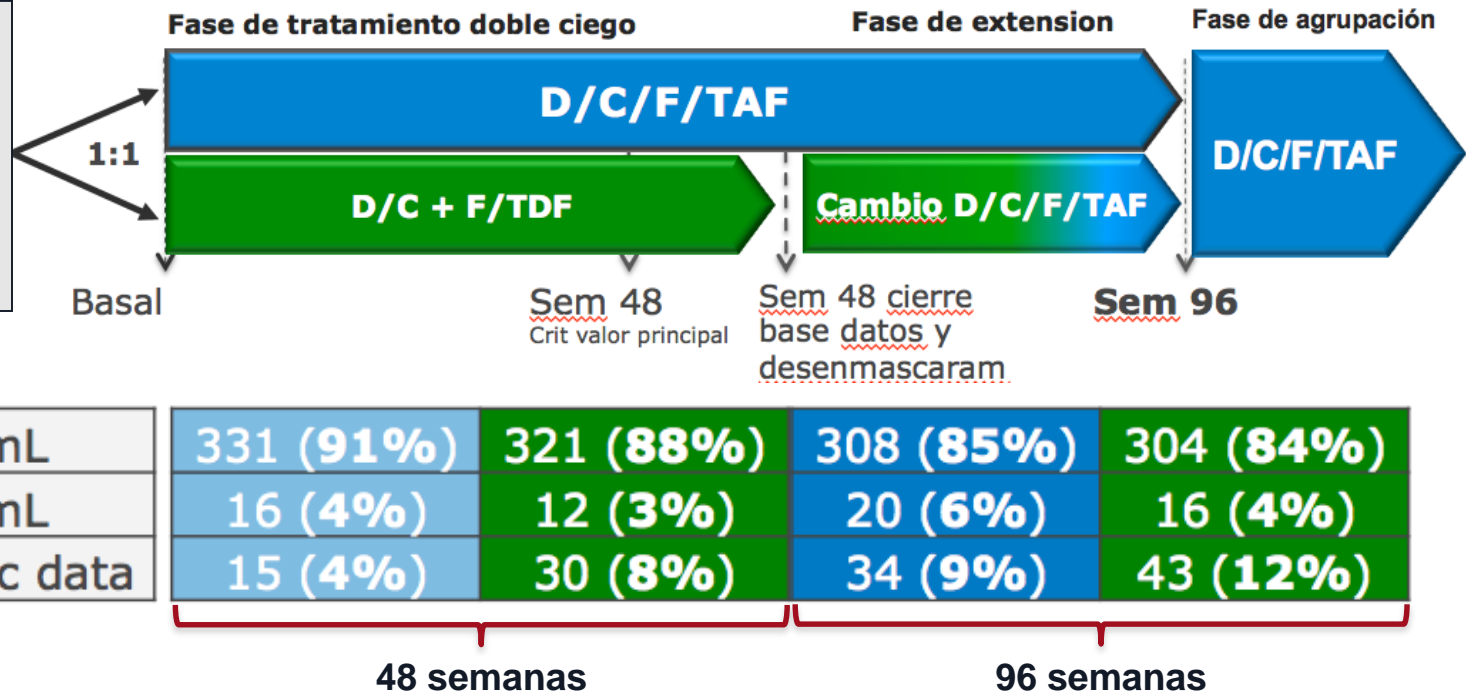


# Eficacia y seguridad de DRV/Co/F/TAF en régimen de combinación fija (STR) en pacientes naïve: estudio AMBER (96 semanas)

## Diseño del estudio y respuesta virológica a las 48 y 96 semanas

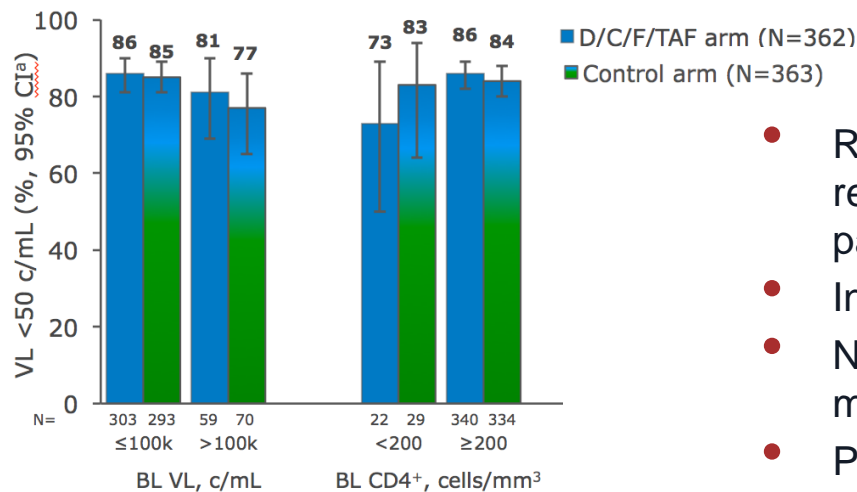
### Adultos naïve para TAR (N=725)

- CV plasmática al screening  $\geq 1.000$  c/mL
- CD4<sup>+</sup> >50 céls/mcL
- Sensibles genotipo a DRV, FTC y TFV
- HBV/HCV negativo



- Se demuestra la no inferioridad de D/C/F/TAF frente a D/C+F/TDF (48 semanas, Snapshot).
- Altas tasas de respuesta virológica a las 96 semanas (85% CV<50 cop/mL).

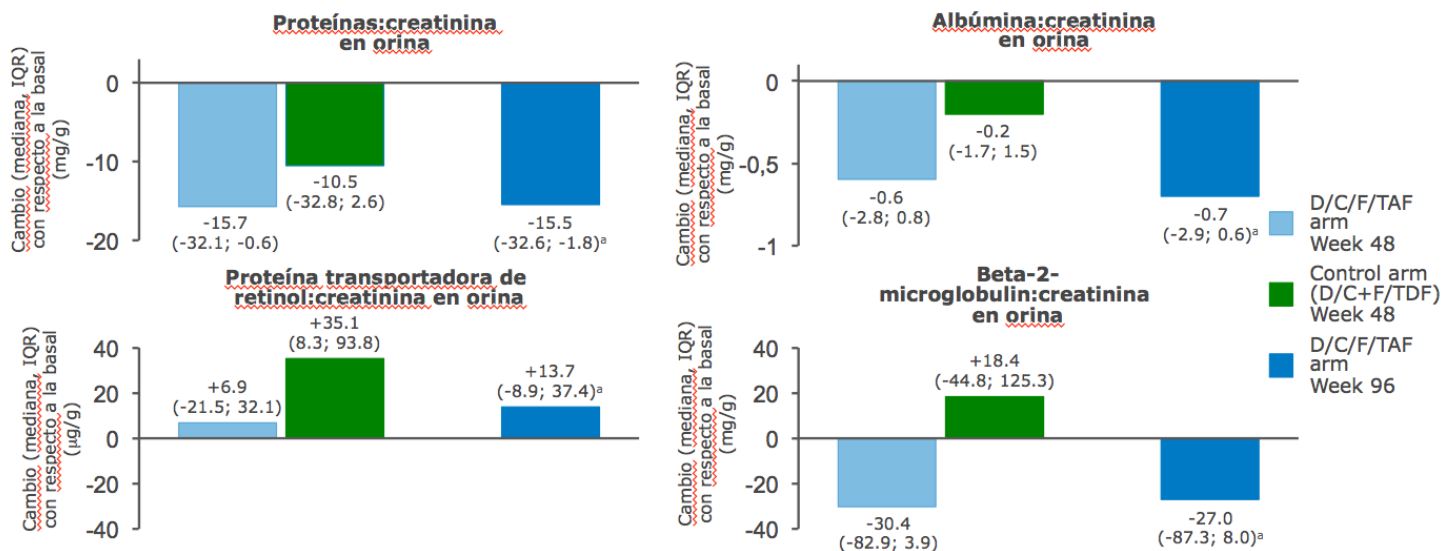
# Eficacia y seguridad de DRV/Co/F/TAF en régimen de combinación fija (STR) en pacientes naïve: estudio AMBER (96 semanas)



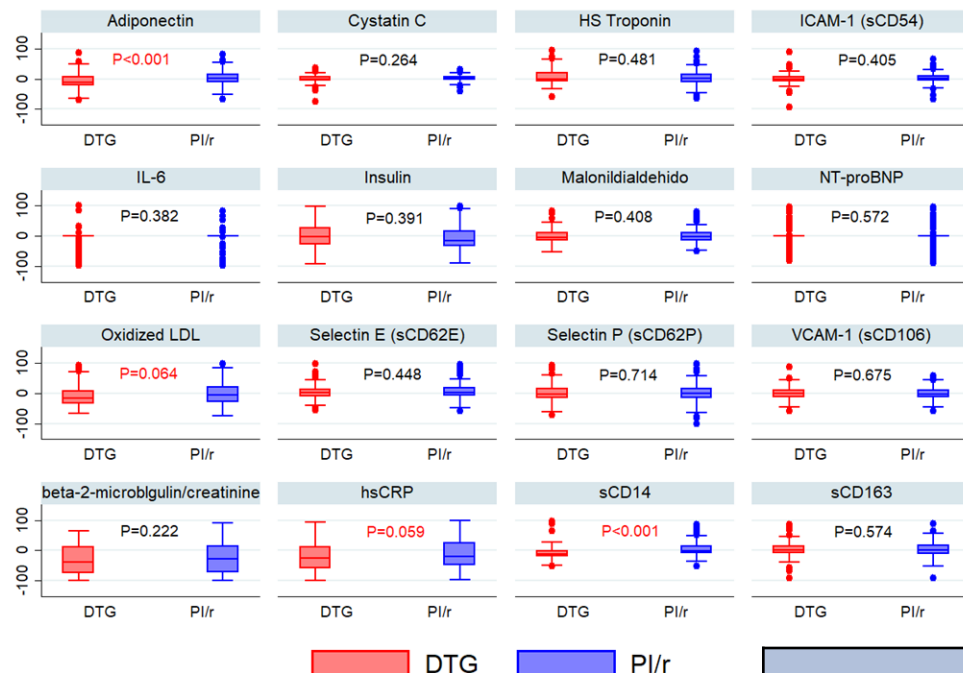
Respuesta virológica (Snapshot) por subgrupos (semana 96)

- Resultados consistentes por subgrupos (menor respuesta virológica si CD4<sup>+</sup><200 cél/mcL: 22 pacientes).
- Infrecuente fallo virológico (6%).
- No desarrollo de mutaciones a DRV ni a TDF (1 mutación M184I/V en cada rama).
- Perfil de seguridad ósea, renal y lipídica acorde con los componentes (TAF y Cobicistat).

## Cambios (mediana) en la proteinuria hasta la semana 96



# Estudio NEAT022 (cambio de IP/r a DTG): subestudio de biomarcadores a 48 semanas



- Estudio NEAT022 aleatorizado y abierto, en 415 pacientes con viremia suprimida recibiendo IP/r+2ITIAN (cambio inmediato/diferido a DTG+2ITIAN).
- Subestudio de biomarcadores en un subgrupo de 313 pacientes (a 48 semanas).
- Descenso de sCD14 y de adiponectina, de posible impacto cardiovascular opuesto.

Cambios porcentuales (mediana) de los biomarcadores desde la situación basal a la semana 48

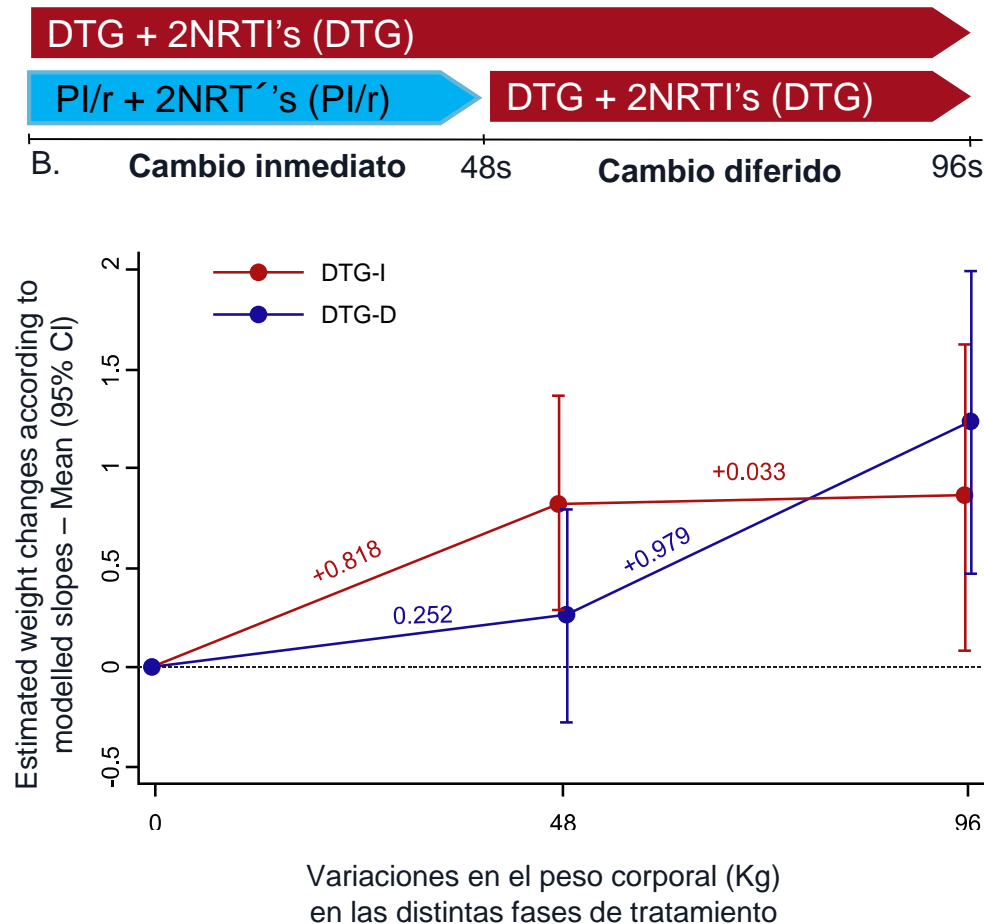
- Aunque el impacto cardiovascular global (lípidos...) del cambio de IP/r a DTG fue positivo, **el descenso de adiponectina se correlacionó con un incremento del IMC (aumento de peso).**

## Correlaciones entre adiponectina y el IMC

			Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup> en situación basal	Cambio porcentual de IMC a las 48 semanas
Rho de Spearman	Adiponectina en situación basal	Coefficiente	-0,284**	0,089
		valor de P	<0,001	0,122
		N	309	305
	Cambio porcentual de adiponectina desde la situación basal a la semana 48	Coefficiente	0,039	-0,227**
		Valor de P	0,490	<0,001
		N	308	304

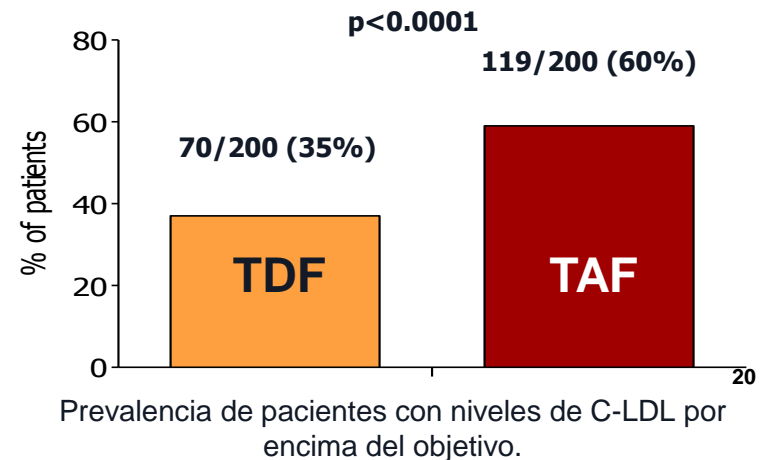
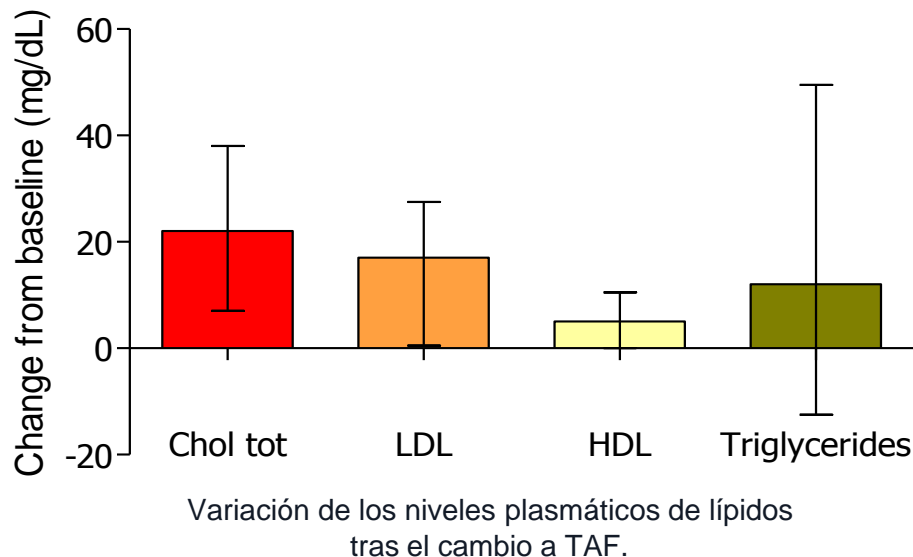
# Aumento del peso corporal tras el cambio a DTG desde IP/r: estudio NEAT-022

- Estudio NEAT022 aleatorizado y abierto, en 415 pacientes con viremia suprimida recibiendo IP/r+2ITIAN (cambio inmediato/diferido a DTG+2ITIAN).
- Aumento de peso y aumento del IMC, estadísticamente significativos, en relación con las fases de introducción de DTG (**DTG-I y DTG-D**, respectivamente).
- Análisis multivariable sobre el aumento del IMC con DTG:
  - Factores asociados: Framingham >15% (P=0,042) e hipertensión (P=0,035).
  - Factores protectores: cambio a DTG desde un IP diferente a DRV/ATV (P=0,032), tabaquismo activo (P=0,006), ejercicio diario (P=0,036) y Col-HDL (P<0,001).
- Tras ajustar para el IMC basal, el único factor independiente asociado con el aumento del IMC fue **el cambio desde DRV (P=0,018)**.



# Importancia clínica del impacto lipídico derivado del cambio de TAR incluyendo TDF a TAF

- Cohorte de 221 pacientes (Universidad de Milán) con TAR estable a base de TDF (98% viremia suprimida): 45,7% INI/co – 43,3% ITINN – 6% IP/co – 5% INI.
- Se calculó la puntuación de riesgo cardiovascular y el objetivo de colesterol LDL (C-LDL) (Guías de dislipidemia ESC/EAS 2016).
  - Riesgo CV: Alto (5%) o Muy alto (6%).
- El criterio de valoración principal fue alcanzar un nivel de C-LDL por encima del objetivo, al sustituir TDF con TAF, sin otros cambios en el resto del TAR (no estatinas).
- Aumentaron todas las fracciones lipídicas tras cambiar a TAF (seguimiento 34 semanas; IQR 19-42).
- La prevalencia de C-LDL por encima del objetivo pasó del 35% al 60% ( $p < 0,0001$ ).



# Importancia clínica del impacto lipídico derivado del cambio de TAR incluyendo TDF a TAF

- Se realizó análisis de regresión logística para calcular los factores de riesgo de alcanzar un nivel de C-LDL por encima del objetivo relacionado con su riesgo cardiovascular, tras el cambio de TDF a TAF.
- El impacto lipídico del cambio a TAF es mayor en los pacientes que reciben cobicistat.

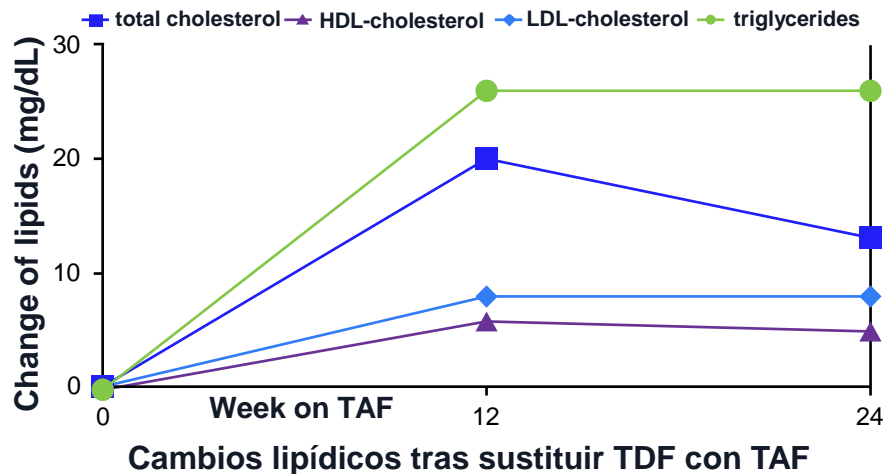
## Factores de riesgo asociados con alcanzar nivel de C-LDL por encima de objetivo, tras TAF

Población global	OR (IC95%)	P	AOR (IC95%)*	P
• Con Cobi (vs Sin Cobi)	3,3 (1,8-5,9)	<0,0001	24 (10-51)	0,03
• PUNTUACIÓN de riesgo CV				
- Bajo	1		1	
- Moderado	4,7 (2,4–9,4)	<0,0001	4,7 (1,9-11,9)	0,0013
- Alto y muy alto	8,5 (2,4-30,3)		6,2 (1,3-29,8)	
• LDL basal (por cada mg/dL adicional)	1,1 (1,05-1,1)	<0,0001	1,1 (1,0-1,1)	<0,0001
*Ajustado también para el tiempo entre las evaluaciones lipídicas				

- Se prevé la necesidad de reforzar la optimización del estilo de vida, y de administrar tratamiento hipolipidemiante con más frecuencia en la era TAF.

# Implicaciones lipídicas derivadas del cambio de TDF a TAF (estudio longitudinal de cohorte única)

- Estudio longitudinal, 385 pacientes (Center for HIV and Hepatogastroenterology, Düsseldorf), con supresión virológica y tratamiento hipolipemiante estable.
- Cambio de TDF a TAF (sin modificar el resto del TAR), por razones ósea o renal.
- Análisis retrospectivo, con medición lipídica basal, y 12 y 24 semanas post-cambio a TAF.



**Grade TC 12-24 weeks after switch to TAF**

Grade TC before switch		1	2	3
	1	157	79	10
	2	10	61	42
	3	0	2	24

**Cambios en los niveles de C-total tras sustituir TDF con TAF (n=385) Grado 1: <200 mg/dL; 2: 200-240 mg/dL; 3: >240 mg/dL.**

- Se observó aumento del C-total en 1/3 de los pacientes, tras el cambio de TDF a TAF.
- El riesgo de alcanzar C-total >240 mg/dL se asoció (análisis multivariable) con:
  - Edad >50 años (OR 1,58; p<0,01)
  - IMC >25 kg/m<sup>2</sup> (OR 2,08; p<0,01)
- Incremento del C-total más acusado en los pacientes con mayor riesgo cardiovascular basal.



# Eficacia y seguridad de Doravirina/3TC/TDF en pacientes naïve, con mutaciones de resistencia frente a los ITINN

- Ensayo clínico fase 2, abierto, multicéntrico, con brazo único, para estudiar la respuesta virológica a Doravirina (DOR) en pacientes naïve con una mutación única a ITINN (K103N, Y181C o G190A).
- Régimen de TAR: DOR/3TC/TDF (QD), seguimiento 48 semanas.
- Se incluyeron 10 pacientes (2 pacientes excluidos del análisis, por no confirmación de la mutación K103N en laboratorio central, y por fallo virológico por falta de adherencia, respectivamente).

## Características basales de todos los pacientes tratados

Género (V/M)	8/2
Edad, años Mediana (rango)	32,5 (25 a 56)
CD4+, cél/mcL Mediana (rango)	408 (213 a 607)
CV, log cop ARN/mL Mediana (rango)	4,2 (3,1 a 5,5)
Mutaciones a ITINN	K103N (8 pacientes) G190A (2 pacientes)

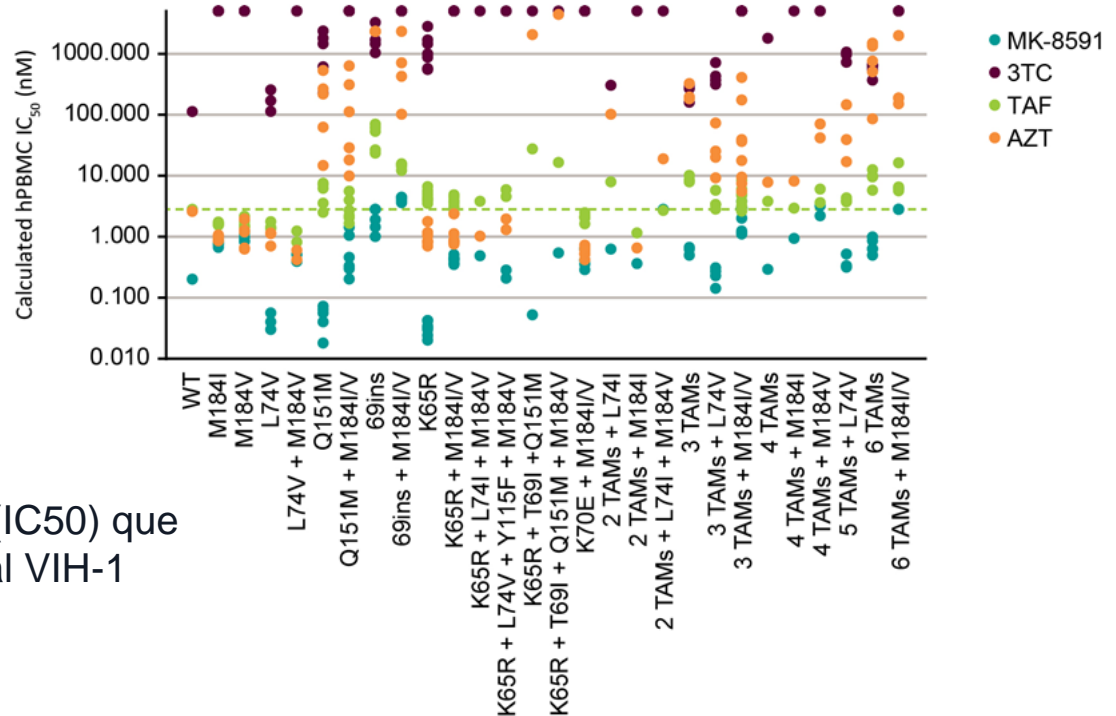
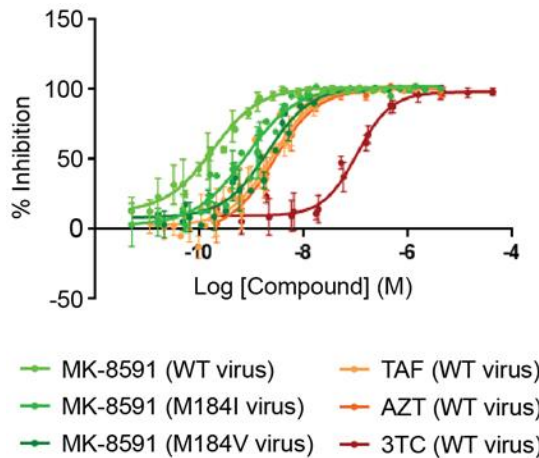
## Eficacia virológica hasta la semana 48

Proportion of Participants with HIV-1 RNA <50 copies/mL			
Study Visit	n/N	%	(95% CI)
Week 4	3/9	33.3	(7.5, 70.1)
Week 8	5/8	62.5	(24.5, 91.5)
Week 12 <sup>a</sup>	6/7	85.7	(42.1, 99.6)
Week 16	7/9	77.8	(40.0, 97.2)
Week 24	8/9	88.9	(51.8, 99.7)
Week 36	7/9	77.8	(40.0, 97.2)
Week 48	8/8	100	(63.1, 100)

- DOR/3TC/TDF se toleró bien: no discontinuaciones por efectos adversos.
- No se desarrolló ninguna mutación de resistencia.
- Apoya la actividad de DOR en pacientes con VIH-1, con mutación K103N y tal vez G190A.

# MK-8591: un nuevo ITIAN con actividad frente a cepas de VIH-1 resistentes al resto de ITIAN

- 4'-Etil-2-Fluoro-2'-deoxyAdenosina (EFdA) es un inhibidor de la transcriptasa inversa a través de la inhibición de la traslocación.
  - Interrumpe la replicación viral a varios niveles.
- Posee actividad pan-subtípica (activo frente a 11 subtipos diferentes del VIH-1).



- Es al menos 10 veces más potente ( $IC_{50}$ ) que otros ITIAN (AZT, 3TC, TAF) frente al VIH-1 salvaje.
- Más potente que cualquier otro ITIAN frente a virus con mutaciones específicas de familia:
  - Menor impacto sobre  $IC_{50}$  de MK-8591 por M184V/I, TAM, 69ins, K65R y K70E.
  - Mutaciones K65R, L74V y Q151M provocan hipersusceptibilidad viral frente a MK-8591.

# Metanálisis acerca de la seguridad de la PrEP

- Metanálisis de 13 ensayos clínicos aleatorizados sobre PrEP (VOICES, PROUD, IPERGAY, FEM-PrEP, TDF-2, iPREX, IAVI Kenya, IAVI Uganda, PrEPare, PARTNERS, US Safety study, Bangkok TDF study y W African TDF study), con 15.678 participantes incluidos:
  - TDF/FTC o TDF, vs. placebo o control.

	PrEP	Control	Risk Difference (95% CI)	Significance
	Events/ People	Events/ People		
<b>Grade 3/4 AE</b>	1306/ 7504	1259/ 7502	0% (-1% to 2%)	<b>p = 0.53</b>
<b>Serious Adverse Events</b>	740/ 7843	795/ 7835	0% (-1% to 1%)	<b>p = 0.80</b>
<b>Bone Fractures</b>	217/ 5789	189/ 5795	0% (0% to 1%)	<b>p = 0.50</b>
<b>Grade 3+ Creatinine Elevations</b>	8/ 7843	4/ 7835	0% (0% to 0%)	<b>p = 0.68</b>
<b>All Creatinine Elevations</b>	336/ 7843	178/ 7835	2% (0% to 3%)	<b>p = 0.04</b>

- No diferencias significativas en las mediciones de seguridad (efectos adversos grado 3/4, efectos adversos graves, fracturas óseas o daño renal clínicamente significativo).
- No diferencia entre los estudios con tratamiento de duración mayor o menor de 1 año.
- Los resultados no justifican el empleo de TAF en sustitución de TDF.

# Riesgo de defectos del tubo neural (DTN) por exposición a Elvitegravir o Bictegravir durante la gestación

## Total de informes de gestaciones con Elvitegravir (EVG)

Prospective Reports <sup>a</sup> N=264 (41.9%)			Retrospective Reports <sup>a</sup> N=318 (50.5%)			Unknown if Retrospective or Prospective Reports N=48 (7.6%)			Total
Timing of Exposure in Pregnancy <sup>d</sup>									
Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	
155 (24.6%)	22 (3.5%)	87 (13.8%)	218 (34.6%)	69 (11.0%)	31 (4.9%)	16 (2.5%)	3 (0.5%)	29 (4.6%)	630

- **Ningún caso *prospectivo*** documentado de DTN, sobre **630** embarazos con EVG.
- **2 casos *retrospectivos*** de DTN: exposición antes de la concepción y en torno a la concepción.
- Estos casos representan los riesgos de DTN en la población general.

## Total de informes de gestaciones con Bictegravir (BIC)

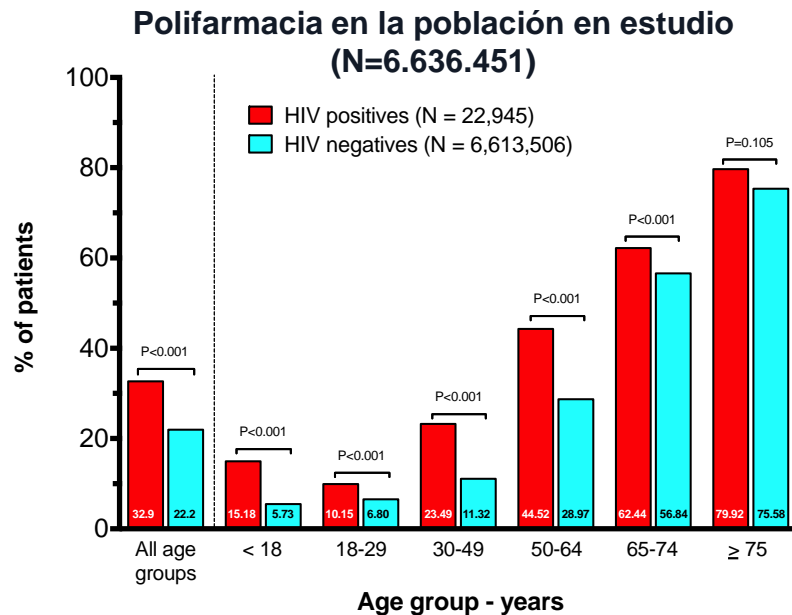
Prospective Reports <sup>a</sup> N=20 (80.0%)			Retrospective Reports <sup>a</sup> N=4 (16.0%)			Unknown if Retrospective or Prospective Reports N=1 (4.0%)			Total
Timing of Exposure in Pregnancy <sup>d</sup>									
Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	Preconception or 1 <sup>st</sup> Trimester	After 1 <sup>st</sup> Trimester	Unknown	
18 (72.0%)	0	2 (8.0%)	4 (16.0%)	0	0	1 (4.0%)	0	0	

- ***Ningún caso de DTN*** identificado, sobre **25** embarazos con BIC.

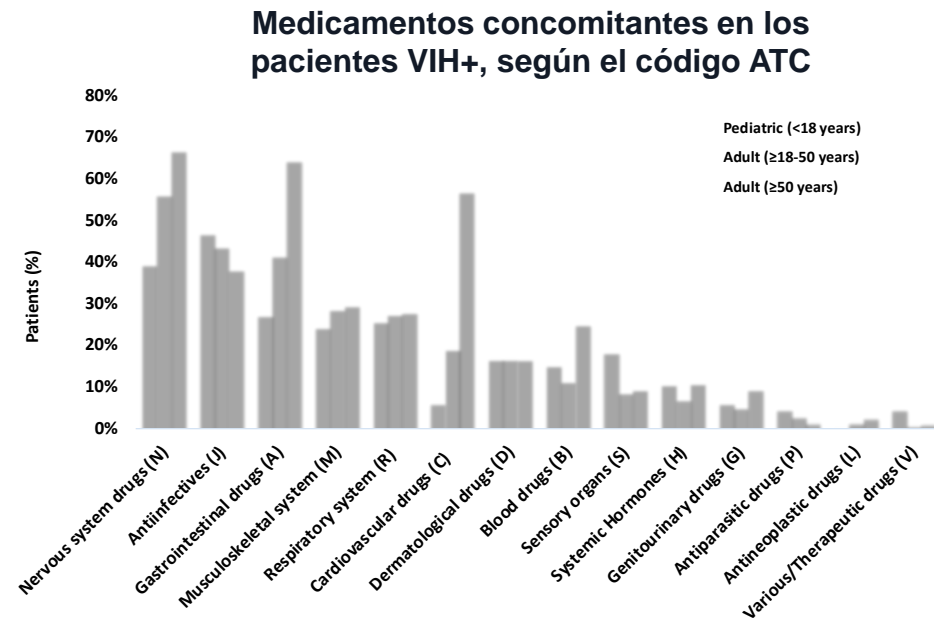
**Actualmente no hay evidencias de un aumento del riesgo de DTN con EVG o BIC durante la gestación**

# Polifarmacia e interacciones farmacológicas en los pacientes VIH+ en la Comunidad de Madrid

- Estudio transversal de base poblacional, Comunidad de Madrid, SERMAS (01 – 06/2017).
- Base de datos de SERMAS, cruzada con base de datos de interacciones farmacológicas (DDI) de la Universidad de Liverpool (códigos semafóricos).
- Polifarmacia = prescripción de  $\geq 5$  fármacos concomitantes (con/sin ARV, según VIH).



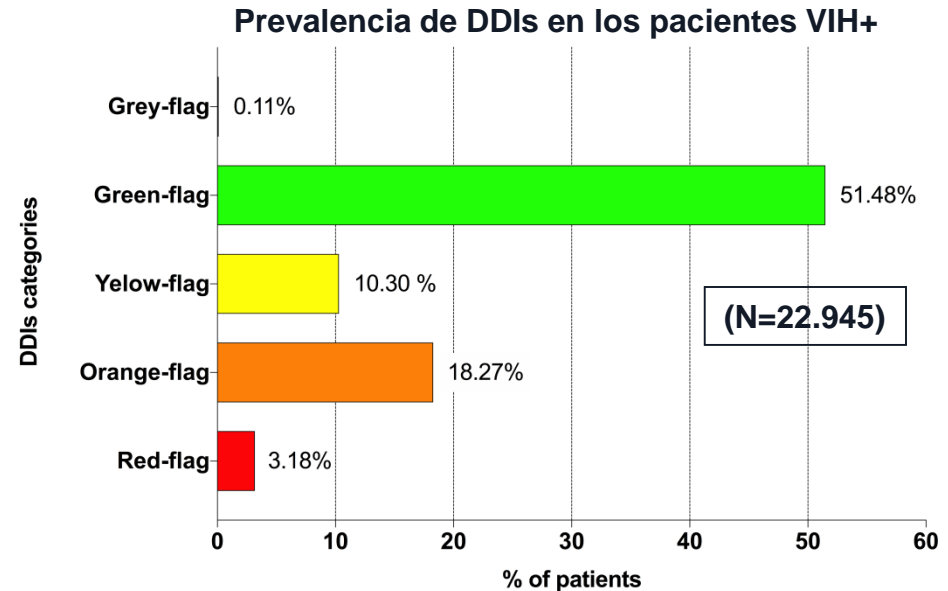
Valores de P para las comparaciones entre las proporciones de pacientes con polifarmacia entre los grupos.



- La polifarmacia fue significativamente más frecuente en los pacientes con infección VIH respecto a los no infectados, en todos los estratos de edad, excepto en los  $\geq 75$  años.
- Los fármacos del sistema nervioso, seguidos de los fármacos gastrointestinales y los anti-infecciosos fueron los medicamentos concomitantes más frecuentes en los pacientes con infección VIH.

# Polifarmacia e interacciones farmacológicas en los pacientes VIH+ en la Comunidad de Madrid

- La prevalencia de DDI de **código rojo** en los pacientes VIH+ fue del **3,2%**.
  - Rojo** = contraindicado
  - Naranja** = interacción potencial
  - Amarillo** = interacción potencial débil
  - Verde** = no interacción clínicamente significativa
  - Gris** = ausencia de datos
- Los fármacos más frecuentemente implicados (**código rojo**) entre los ARV fueron los IP potenciados, seguidos por los ITINN y los INI potenciados.



DDIs en los pacientes VIH+ (N=22.945), según los fármacos ARV

ARV class	Red-flag		Orange-flag		Yellow-flag		Green-flag		Grey-flag	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Boosted PIs	616	2.68	1,950	8.50	1,263	5.50	2,707	11.80	21	0.09
nnRTIs	89	0.39	1,911	8.33	789	3.44	4,478	19.52	6	0.03
Boosted INSTIs	46	0.20	204	0.89	75	0.33	197	0.86	1	0.00
Non-boosted INSTIs	1	0.00	368	1.60	185	0.81	5,912	25.77	0	0.00
nRTIs	0	0.00	127	0.55	265	1.15	6,083	26.51	0	0.00
CCR5 antagonist	0	0.00	8	0.03	8	0.03	126	0.55	0	0.00

# Polifarmacia e interacciones farmacológicas en los pacientes VIH+ en la Comunidad de Madrid

- Los fármacos más frecuentemente implicados (**código rojo**) entre los medicamentos concomitantes fueron los corticosteroides (51,4%), seguidos por los fármacos antipsicóticos, las estatinas y los derivados imidazólicos y triazólicos.

## DDIs en los pacientes VIH+ (N=22.945), según los fármacos concomitantes

Co-meds (ATC Code)	Red-flag		Orange-flag		Yellow-flag		Green-flag		Grey-flag	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Nervous system drugs (N)	115	0.50	1,833	7.99	1,163	5.07	5,686	5.07	25	0.11
Cardiovascular drugs (C)	97	0.42	674	2.94	730	3.18	3,512	3.18	0	0.00
Musculoskeletal system (M)	1	0.00	575	2.51	16	0.07	3,208	0.07	0	0.00
Antiinfectives (J)	7	0.03	353	1.54	128	0.56	3,179	0.56	0	0.00
Respiratory system (R)	314	1.37	324	1.41	386	1.68	2,248	1.68	0	0.00
Blood drugs (B)	61	0.27	368	1.60	0	0.00	1,998	0.00	0	0.00
Gastrointestinal drugs (A)	62	0.27	273	1.19	9	0.04	1,841	0.04	1	0.00
Dermatological drugs (D)	117	0.51	394	1.72	90	0.39	953	0.39	0	0.00
Systemic Hormones (H)	5	0.02	466	2.03	0	0.00	905	0.00	0	0.00
Genitourinary drugs (G)	11	0.05	342	1.49	20	0.09	674	0.09	0	0.00
Antineoplastic drugs (L)	0	0.00	15	0.07	0	0.00	230	0.00	0	0.00
Sensory organs (S)	0	0.00	23	0.10	31	0.14	179	0.14	0	0.00
Antiparasitic drugs (P)	0	0.00	42	0.18	84	0.37	134	0.37	0	0.00
Various/Therapeutic drugs (V)	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00





**HIV Glasgow 2018**

**HIV Drug Therapy**

**Glasgow, UK**

**28-31 Octubre 2018**