

El Futuro de la Terapia Antiretroviral

Dr. Carlos del Rio
Universidad de Emory
Atlanta, Estados Unidos

Objetivos

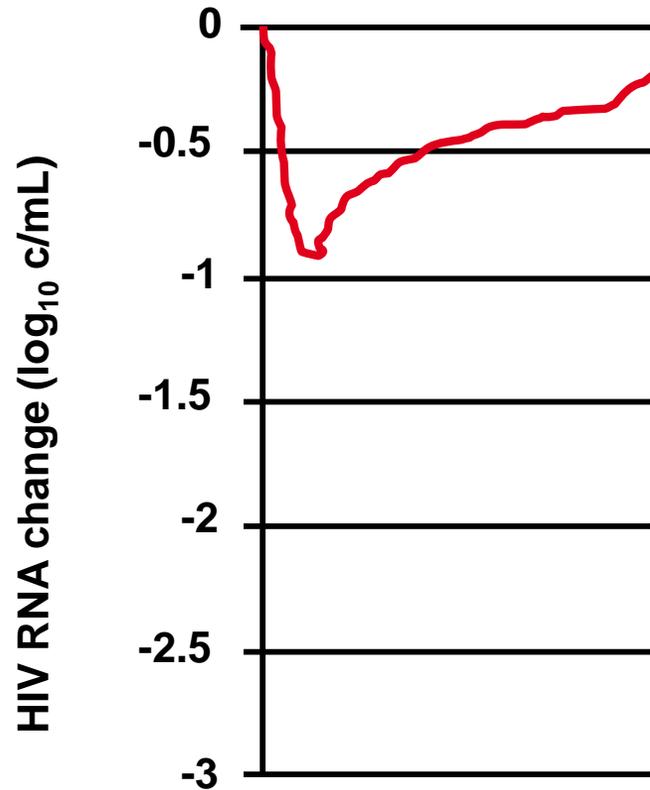
- Terapia antirretroviral en 2022
- Terapias de larga duración
- Cabotegravir/Rilpivirina
- Lenacapavir
- Fostemsavir
- Otras terapias
- Perspectivas de las terapias de larga duración

Historia de la aprobación de antirretrovirales

1981: First AIDS cases are reported in the United States.	
'85-'89	<p>1987 Zidovudine (NRTI)</p>
'90-'94	<p>1991 Didanosine* (NRTI)</p> <p>1992 Zalcitabine* (NRTI)</p> <p>1994 Stavudine* (NRTI)</p>
'95-'99	<p>1995 Lamivudine (NRTI) Saquinavir (PI)</p> <p>1996 Indinavir* (PI) Nevirapine (NNRTI) Ritonavir (PI)</p> <p>1997 Combivir (FDC) Delavirdine* (NNRTI) Nelfinavir* (PI)</p> <p>1998 Abacavir (NRTI) Efavirenz (NNRTI)</p> <p>1999 Amprenavir* (PI)</p>
'00-'04	<p>2000 Didanosine EC* (NRTI) Kaletra (FDC) Trizivir (FDC)</p> <p>2001 Tenofovir DF (NRTI)</p> <p>2003 Atazanavir (PI) Emtricitabine (NRTI) Enfuvirtide (FI) Fosamprenavir (PI)</p> <p>2004 Epzicom (FDC) Truvada (FDC)</p>
'05-'09	<p>2005 Tipranavir (PI)</p> <p>2006 Atripla (FDC) Darunavir (PI)</p> <p>2007 Maraviroc (CA) Raltegravir (INSTI)</p> <p>2008 Etravirine (NNRTI)</p>
'10-'14	<p>2011 Complera (FDC) Nevirapine XR (NNRTI) Ralpivirine (NNRTI)</p> <p>2012 Stribild (FDC)</p> <p>2013 Dolutegravir (INSTI)</p> <p>2014 Cobicistat (PE) Elvitegravir* (INSTI) Triumeq (FDC)</p>
'15-'19	<p>2015 Evotaz (FDC) Genvoya (FDC) Prezcobix (FDC)</p> <p>2016 Descovy (FDC) Odefsey (FDC)</p> <p>2017 Juluca (FDC)</p> <p>2018 Biktarvy (FDC) Cimduo (FDC) Delstrigo (FDC) Doravirine (NNRTI) Ibalizumab-uiyk (PAI) Symfi (FDC) Symfi Lo (FDC) Symtuza (FDC) Temixys (FDC)</p> <p>2019 Dovato (FDC)</p>
'20-'24	<p>2020 Fostemsavir (AI)</p> <p>2021 Cabenuva (FDC) Cabotegravir (INSTI)</p>

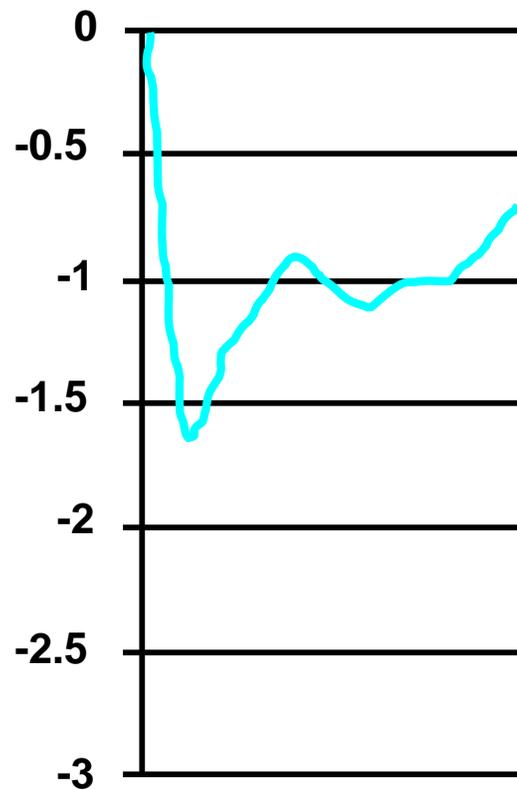
Actividad antiretroviral: 1987 - 1997

1987: AZT
Monotherapy



Fischl, *NEJM*, 1987

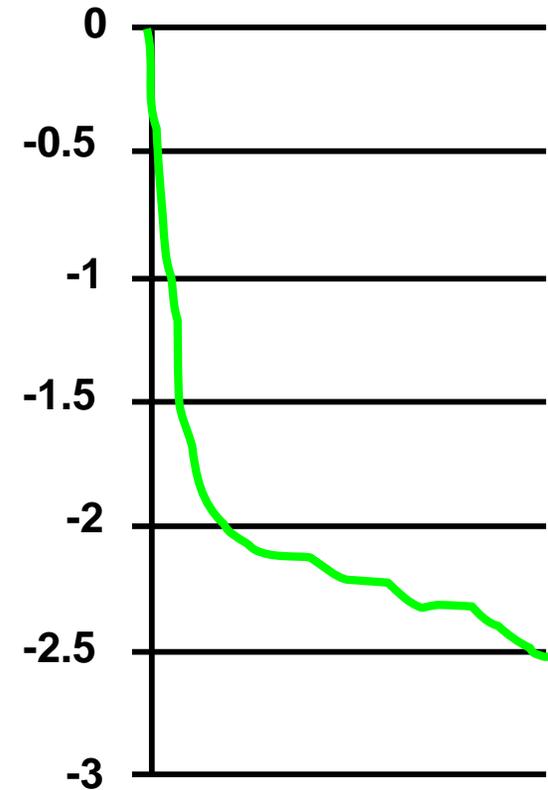
1994:
2-NRTI Therapy



24-week responses

Eron, *NEJM*, 1995
Hammer, *NEJM*, 1996

1997:
2-NRTI + PI



Gulick, *NEJM*, 1997
Cameron, *Lancet*, 1998

AZT

+

3TC

+

IDV

8AM



4PM



12 MID



Terapia antiretroviral en el 2006



tenofovir disoproxil fumarato (TDF) +
emtricitabina (FTC) + efavirenz (EFV)

Combinaciones en una sola tableta

TDF/FTC/EFV (2006)



TDF/FTC/RPV (2011)



TDF/FTC/EVG/c (2012)



ABC/3TC/DTG (2014)



TAF/FTC/EVG/c (2015)



TAF/FTC/RPV (2016)



DTG/RPV (2017)



TAF/FTC/BIC (2018)



TAF/FTC/DRV/c (2018)

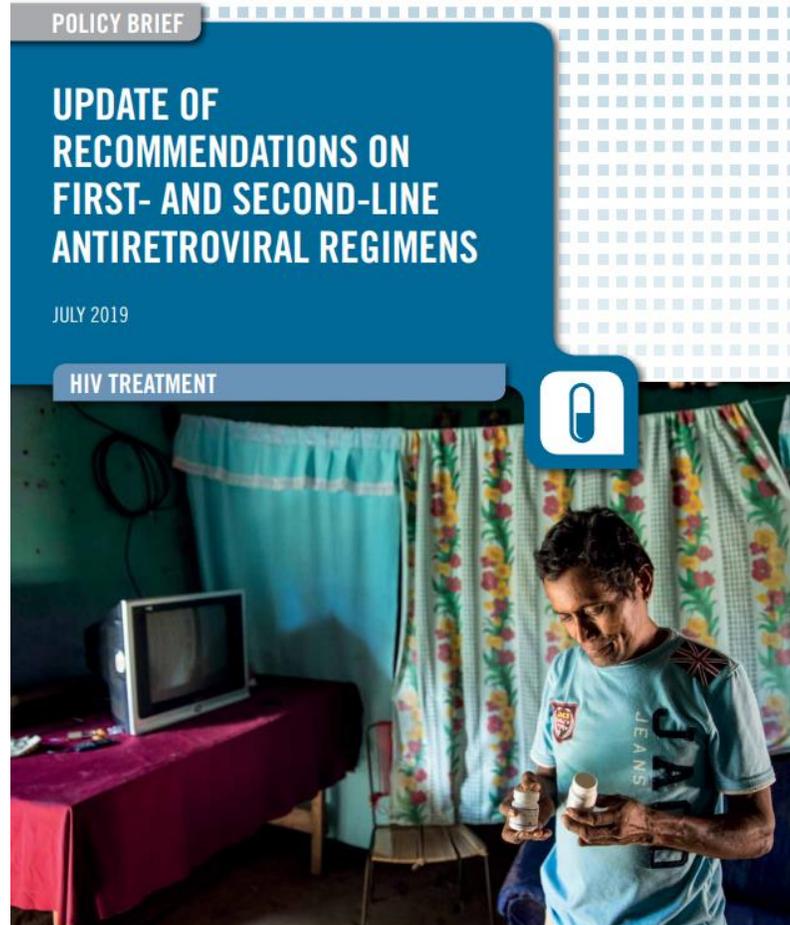


TDF/3TC/DOR (2018)



DTG/3TC (2019)





Esquemas recomendados por la OMS para primera linea

Preferido: dolutegravir + INTRs



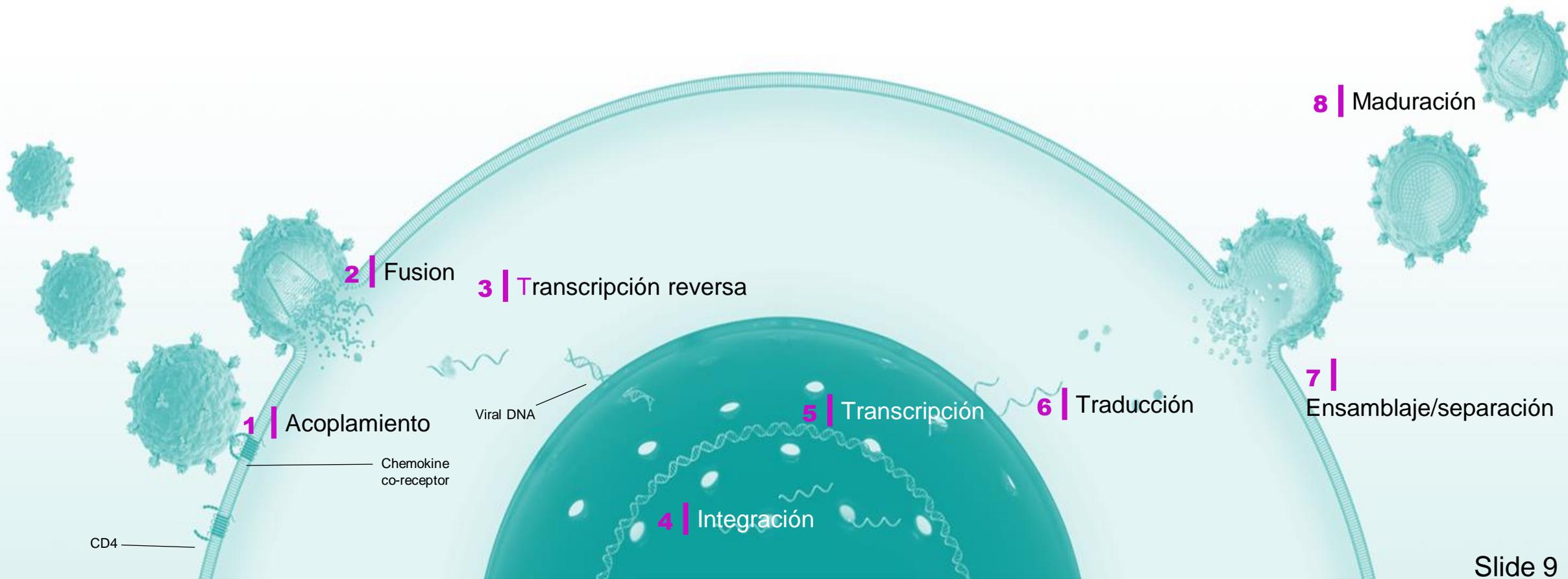
Alternativo: efavirenz + INTRs



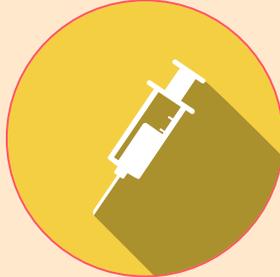


2022 Diferentes clases de antirretrovirales

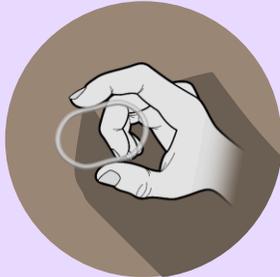
- Inhibidores de entrada
- Anticuerpos
- NRTI
NRTTI
- NNRTI
- Inhibidores de Integrasa
- Inhibidores de proteasa
- Inhibidores de capsíde
- Inhibidores de maduración



Tratamiento

Islatravir	 <p>ORAL</p>	 <p>INJECTABLE IM, SC, IV</p>	Albuvirtide	Islatravir
Lenacapavir			bNabs	MI 934
MI 254			Lenacapavir	
			Elsulfavirine	

Prevención

Dapivirine IVR	MIV 150 PC1005	 <p>IVR/TOPICAL/ MPT</p>	 <p>IMPLANTS PATCHES/IM</p>	Lenacapavir	Islatravir implant
TAF/EVG insert	Tenofovir IVR			INSTI MAP	
EVO-100 gel	Dapivirine + C			TAF implant	
MB66 film	Dual prevention pill			RPV IM	



2022, compuestos en fase de desarrollo clínico



Inhibidores de entrada

Anticuerpos

NRTI
NRTTI

NNRTI

Inhibidores de Integrasa

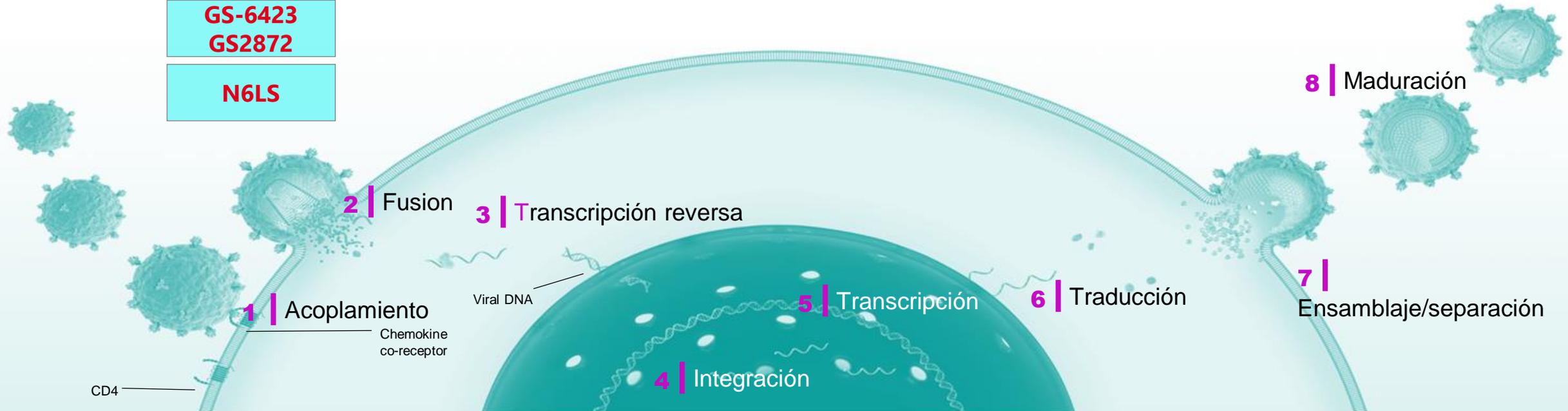
Inhibidores de proteasa

Inhibidores de cápside

Inhibidores de maduración

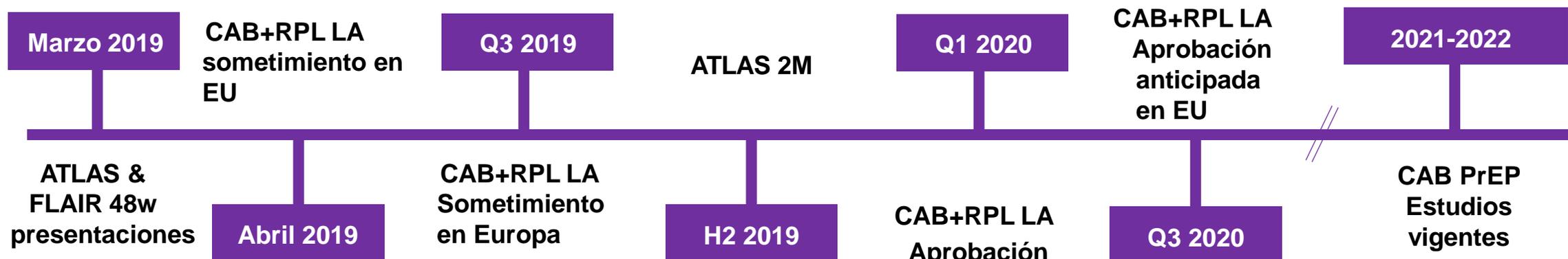
Topicos IVR /MPT

Albuvirtide	UB-421	Islatravir	Elsulfavirine	S-365598	GS-1156	Lenacapavir	GSK254	Dapivirine
	Leronlimab (PRO-140)	TAF implant	ACC007				GSK937	MIV 150 PC1005 gel
	VRC 01/LS VRC 07/LS							EVO-100 gel
	PG121 + Elipovimab							MB66 film
	GS-6423 GS2872							
	N6LS							



Terapias inyectables de larga duración

Cabotegravir/Rilpivirina, moléculas pioneras en las terapias inyectables de larga duración





CABOTEGRAVIR (CAB) + RILPIVIRINA (RPV) LA
Bi mensualmente



6 Aplicaciones por año

Aprobado por FDA y agencias internacionales

EACS
(Oct 2021)

US DHHS
(Feb 2022)

IAS
(Oct 2020)

CAB + RPV LA
Q8W

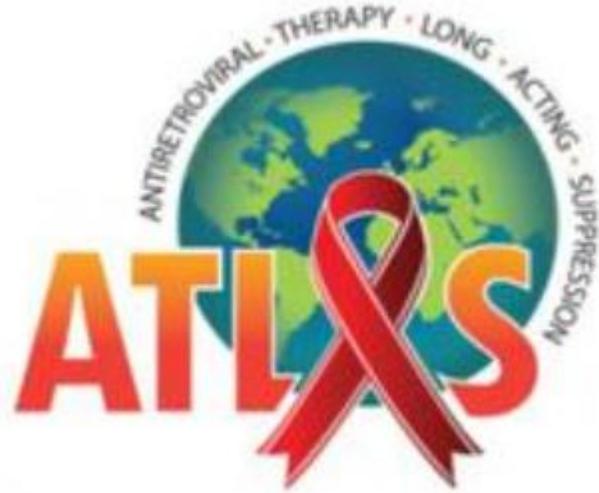
CAB + RPV LA
Q4W
FDA Q8

CAB + RPV LA
Q8W and Q4W

No disponible universalmente



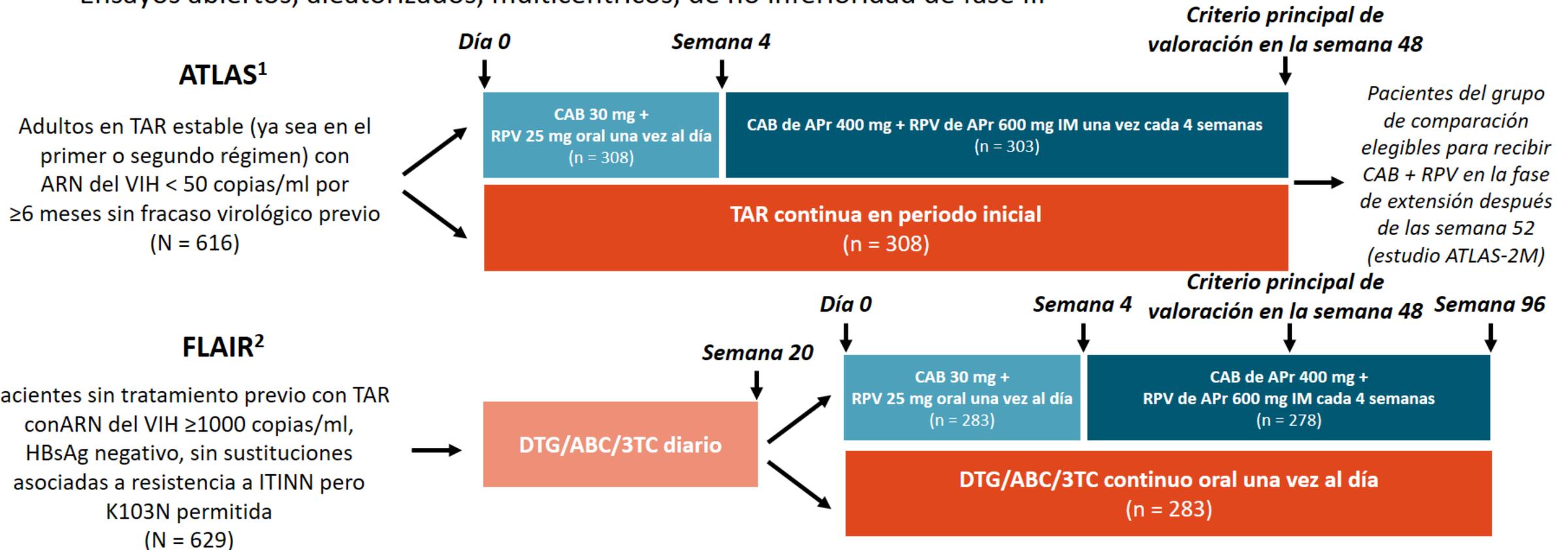
EACS guidelines Version 11.0, Oct 2021. accessed Nov 2021) 2. DHHS Guidelines. Feb 2022. accessed Nov 2021)3. Saag MS, et al. JAMA 2020;324:1651–69 4.Trezza C, et al. Curr Opin HIV AIDS 2015;10:239-45



Cabotegravir + Rilpivirina vs esquemas 3D

ATLAS y FLAIR: CAB + RPV intramuscular de acción prolongada después de supresión virológica inicial con terapia oral

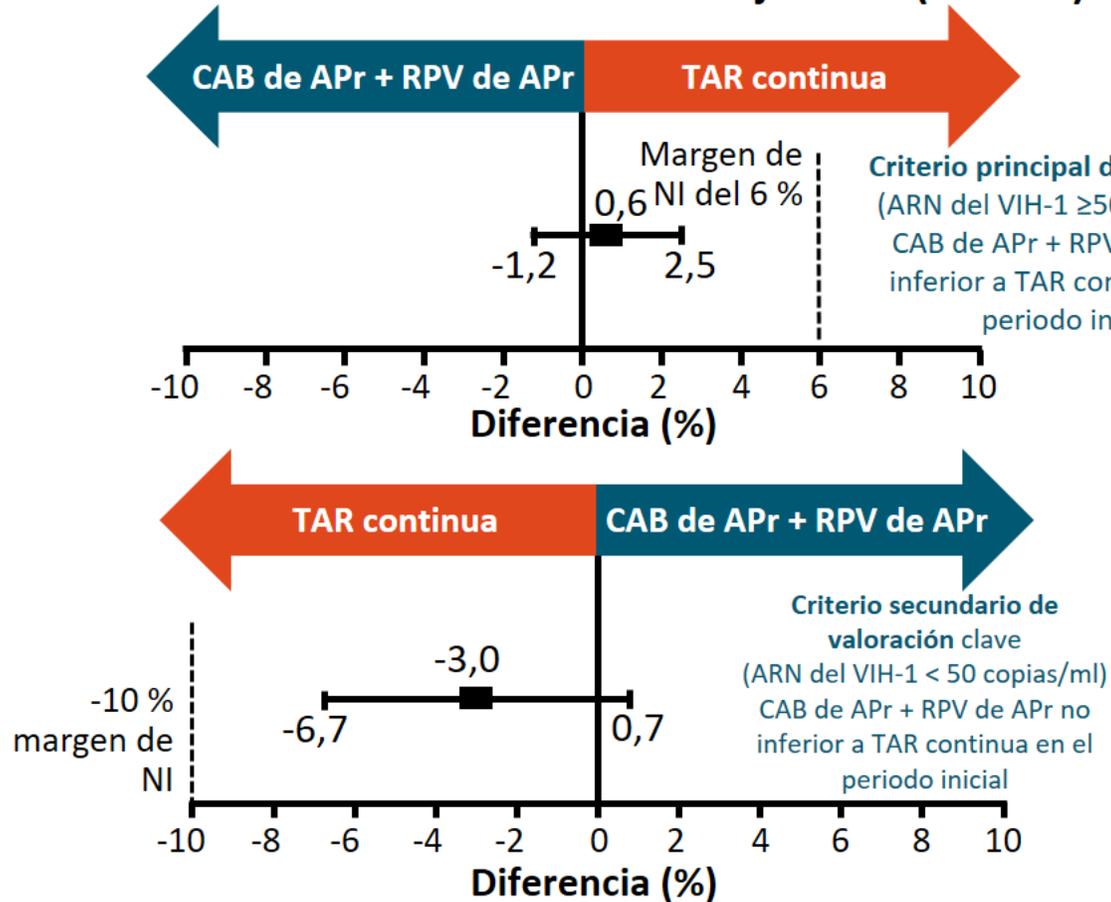
- Ensayos abiertos, aleatorizados, multicéntricos, de no inferioridad de fase III



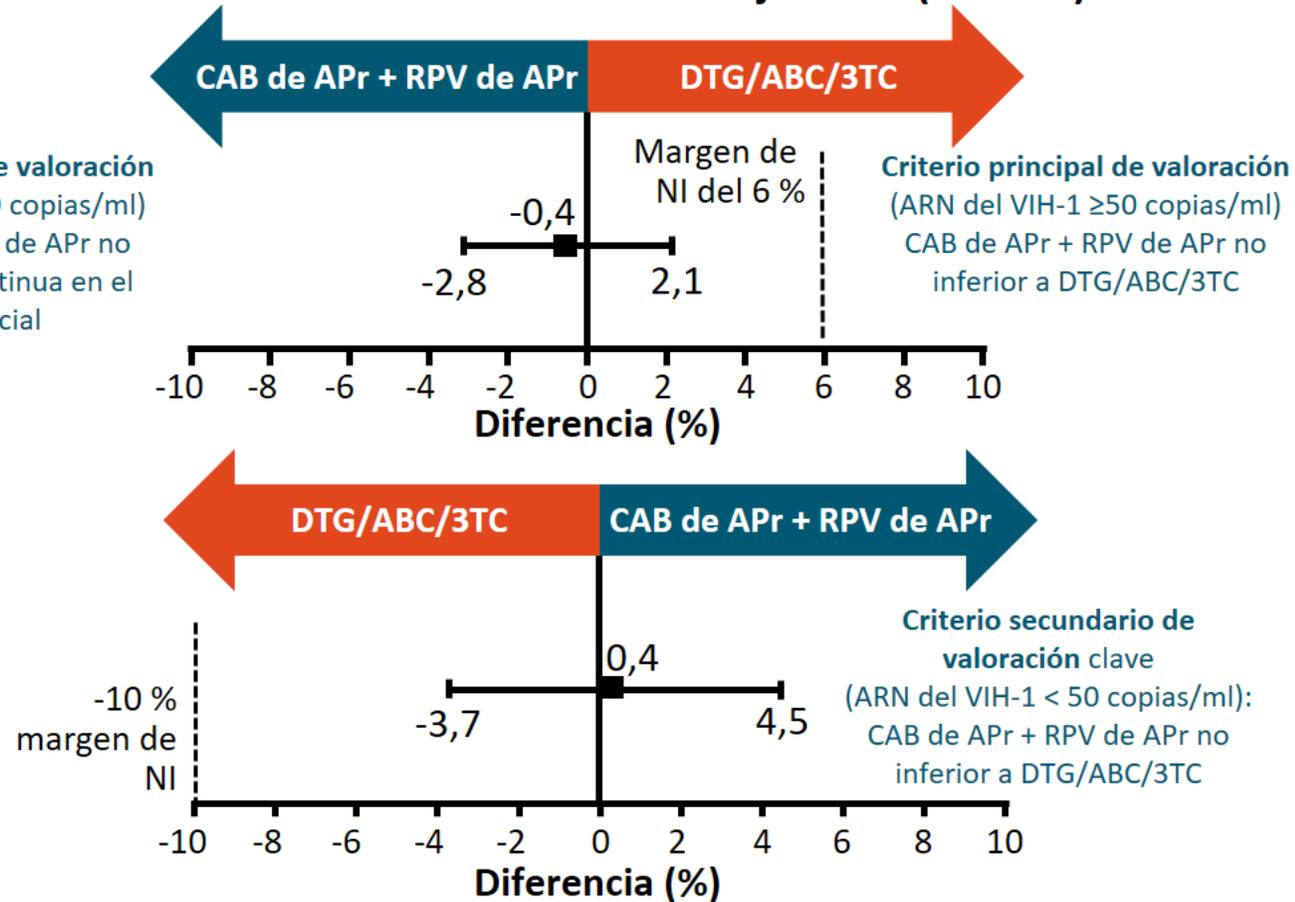
- Criterio principal de valoración para ambos ensayos: ARN del VIH ≥ 50 copias/ml en la semana 48 por datos publicados (snapshot) de la FDA en ITT-E

ATLAS y FLAIR: resultados virológicos de la semana 48 con CAB + RPV de APr

ATLAS: Diferencia de tratamiento ajustado (IC 95 %)¹



FLAIR: Diferencia de tratamiento ajustado (IC 95 %)²



1. Swindells. NEJM. 2020;382:1112. 2. Orkin. NEJM. 2020;382:1124.

Factores de riesgo del fracaso virológico con CAB + RPV de APr

- Análisis post hoc de los datos de fase III de la semana 48¹
 - ATLAS y FLAIR (dosis una vez cada 4 semanas)
 - ATLAS-2M (dosis una vez cada 4 semanas y una vez cada 8 semanas)
- 13/1039 (1,25 %) los participantes presentaron fracaso virológico confirmado (FVC) en ATLAS, FLAIR, ATLAS-2M
- Entre el 96,7 % con factor de riesgo de 0 o 1 de FVC, el 0,4 % tuvo FVC
- La dosis de una vez cada 8 semanas no fue un factor significativo asociado con el FVC

Factores asociados con el FVC		0
Sustituciones asociadas a resistencia a RPV en el periodo inicial		40,36
RPV semana 8 hasta concentración		5,00
Subtipo A6 / A1 de VIH-1 inicial (BL)		5,92
IMC (kg/m ²) en periodo inicial		1,13
Núm. de factores iniciales asociados con el FVC	FVC, %	ARN del VIH-1 <50 c/ml, %
Ninguno	0,4	95
1	0,4	96
≥2	26	71
Total	1,3	94

Nota del DHHS en relación con la infección simultánea por el VHB:
CAB + RPV de APr no es activo contra el VHB³

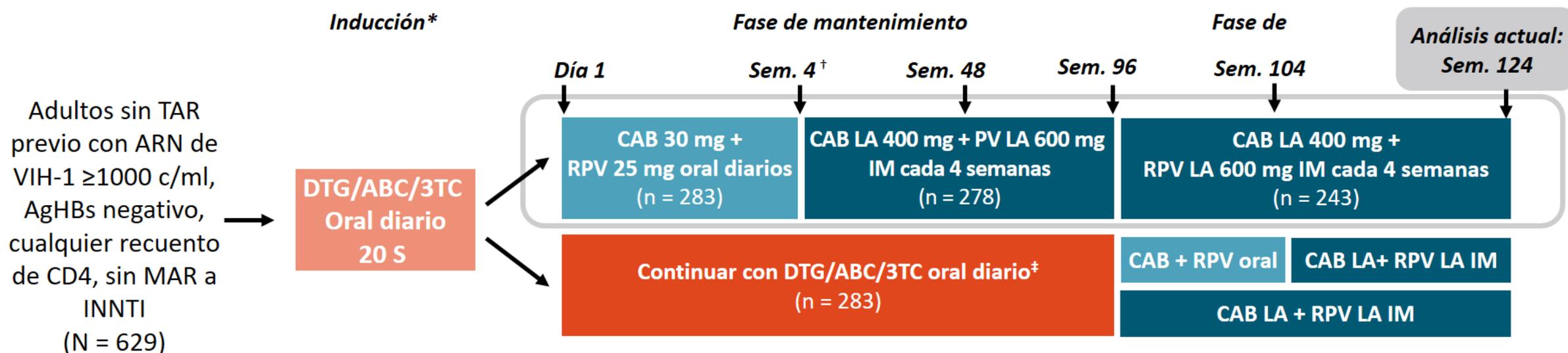
1. Cutrell. SIDA. 2021;35:1333. 2. Información de prescripción inyectable de CAB+RBV. Enero 2021.

3. Directrices del DHHS. Junio 2021.



FLAIR Sem. 124: Cabotegravir + Rilpivirina de acción prolongada para PCV que no han recibido tratamiento previo

- Ensayo de no inferioridad de fase III, multicéntrico, aleatorizado, sin enmascaramiento



*Los pacientes con ARN de VIH-1 < 50 c/ml al final de la inducción avanzaron a la fase de mantenimiento. [†] Dosis de carga: CAB LA 600 mg IM + RPV LA 900 mg IM; la administración regular se inició en la Sem. 8.

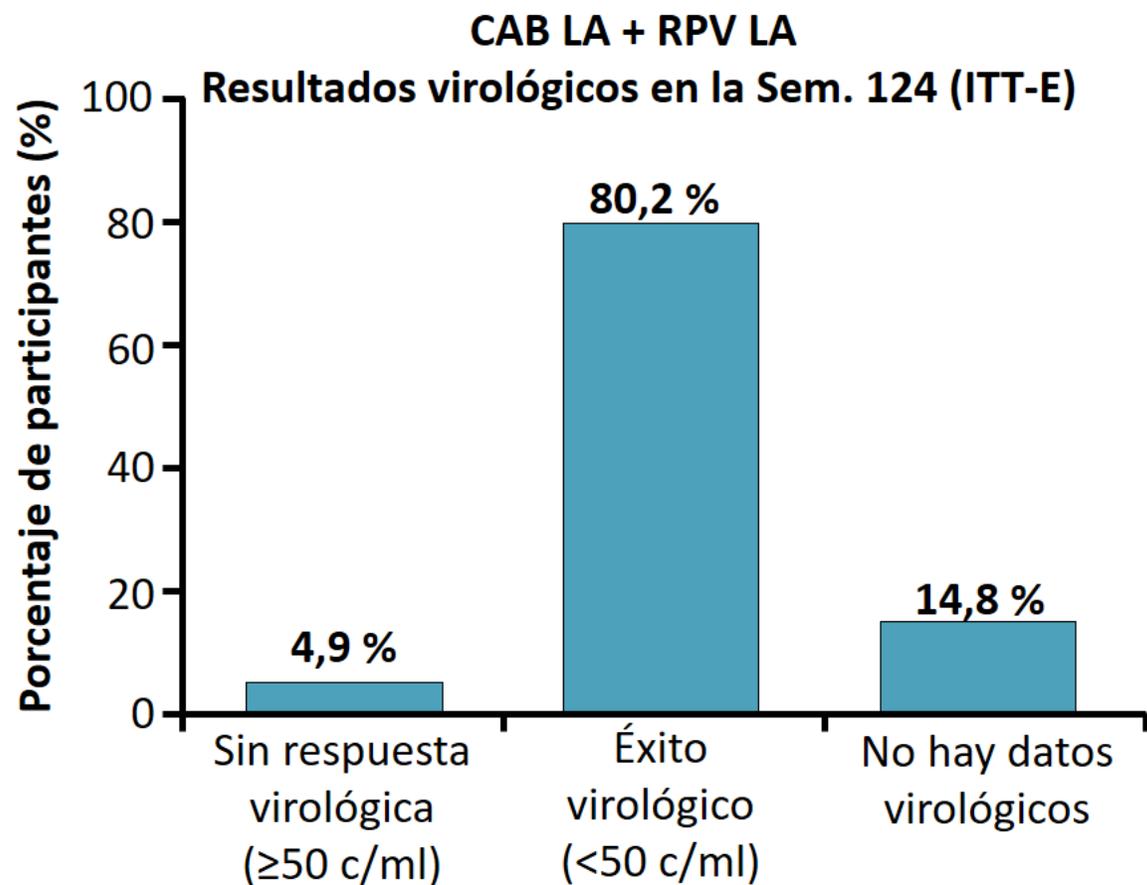
- Análisis previos demostraron la no inferioridad del cambio de los pacientes con supresión virológica de DTG/ABC/3TC oral diario a inyecciones mensuales de CAB LA + RPV LA IM durante 96 semanas^{1,2}
- **Criterios de valoración Sem. 124: ARN de VIH-1 ≥ 50 y < 50 c/ml, fracaso virológico confirmado, seguridad/tolerabilidad³**

FLAIR: Resultados virológicos mediante snapshot con CAB LA + RPV LA en la Sem. 124

- 229 participantes en curso
- Desde el análisis de la Sem. 96
 - 5 participantes adicionales tenían ARN de VIH-1 ≥ 50 c/ml
 - 1 participante adicional tenía FVC
 - 13 participantes adicionales no registrados como pacientes con supresión, sobre todo debido a razones no virológicas

Resultados virológicos, n (%)	Sem. 96	Sem. 124
Sin respuesta (≥ 50 c/ml)	9 (3,2)	14 (4,9)
Éxito (< 50 c/ml)	245 (86,6)	227 (80,2)
No hay datos virológicos	29 (10,2)	42 (14,8)
Fracaso virológico confirmado*	4 (1,4)	5 (1,8)

*2 con ARN de VIH-1 ≥ 200 c/ml en plasma consecutivos; 1 paciente adicional desde el análisis de la Sem. 96



FLAIR: Sem. 124 Seguridad y tolerabilidad

- El perfil de seguridad en la Sem. 124 coincide con análisis anteriores

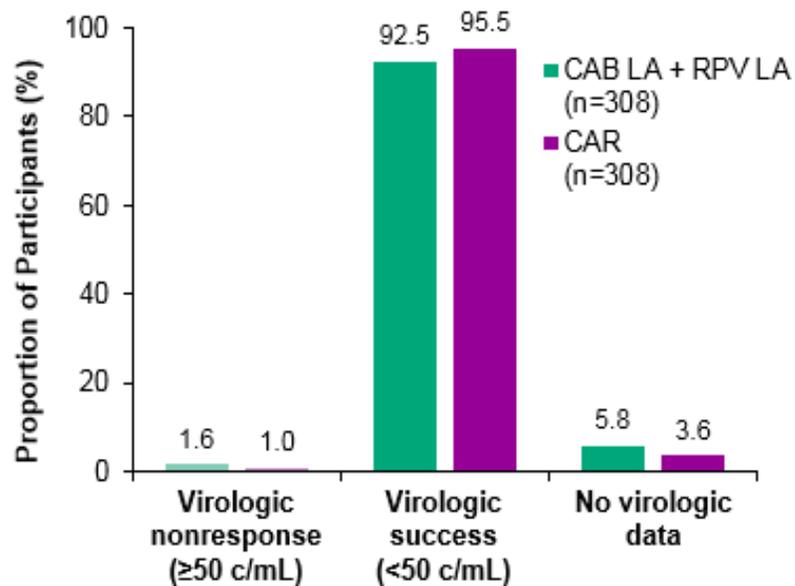
Acontecimiento adverso, n (%)	CAB LA + RPV LA Sem. 124 (n = 283)	Incremento desde Sem. 96
Cualquier AA	271 (96)	7 (2)
AA de grado 3/4	38 (13)	9 (3)
AA relacionados con el fármaco	102 (36)	7 (2)
<ul style="list-style-type: none"> Pirexia Cefalea Fatiga 	<ul style="list-style-type: none"> 18 (6) 15 (5) 10 (4) 	<ul style="list-style-type: none"> 1 (<1) 0 3 (1)
AA de grado 3/4 relacionados con el fármaco	5 (2)	1 (<1)
AA resultantes en la retirada	15 (5)	1 (<1)
Cualquier AA grave	33 (12)	2 (1)
AA graves relacionados con el fármaco	1 (<1)	0
AA mortales	0	0

- Las reacciones en el lugar de la inyección (RLI) fueron los AA más comunes, en su mayoría de grado bajo
- 17 392 inyecciones; 3732 acontecimientos RLI

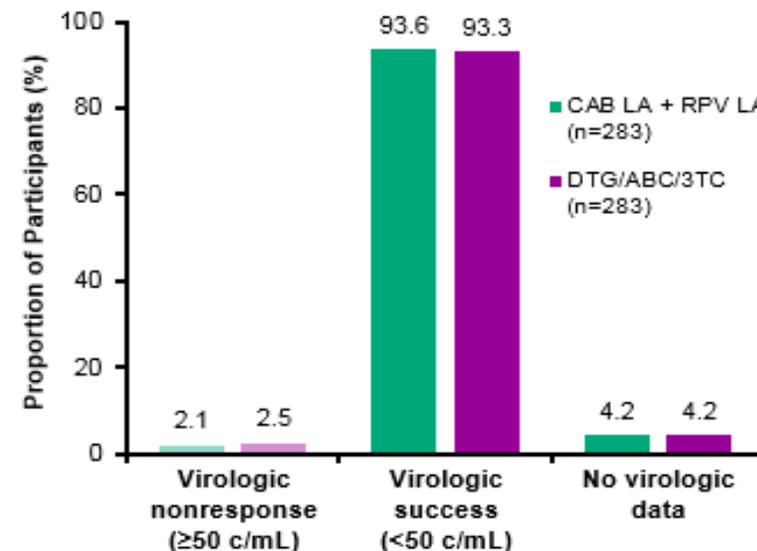
Resultado RLI	CAB LA + RPV LA Sem. 124 (n = 283)
N.º de inyecciones	17 392
Acontecimientos RLI	3732
Dolor, n (% de inyecciones)	3131 (18)
Nódulo, n (% de inyecciones)	162 (<1)
Induración, n (% de inyecciones)	158 (<1)
Mediana de la duración de RLI, días	3
Retiradas debido a RLI, n (% de participantes)	7 (2)



Virologic Outcomes



Virologic Outcomes

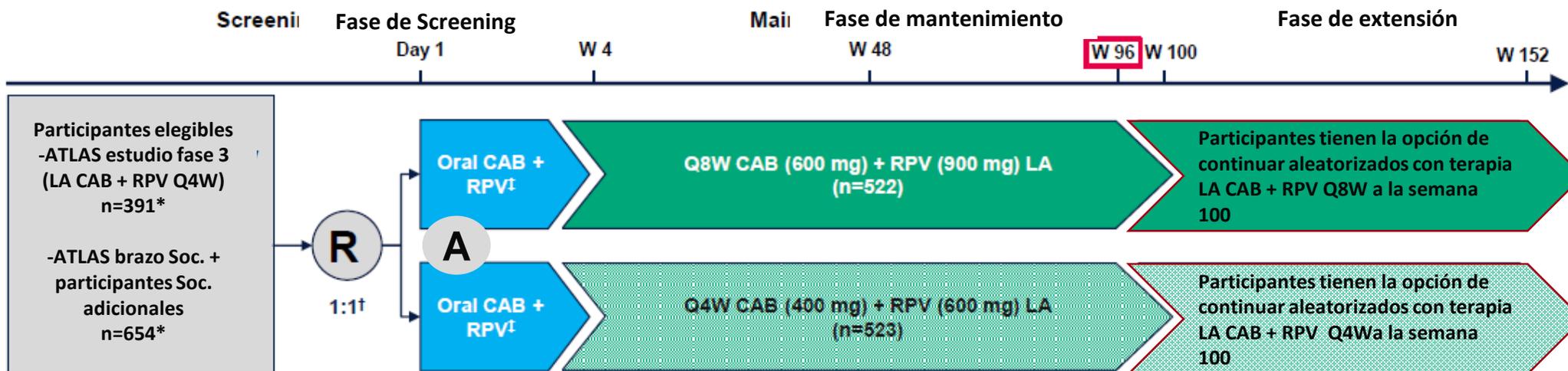


Cabotegravir + Rilpivirine inyectables mensualmente demostraron NO inferioridad vs esquemas de 3 fármacos orales



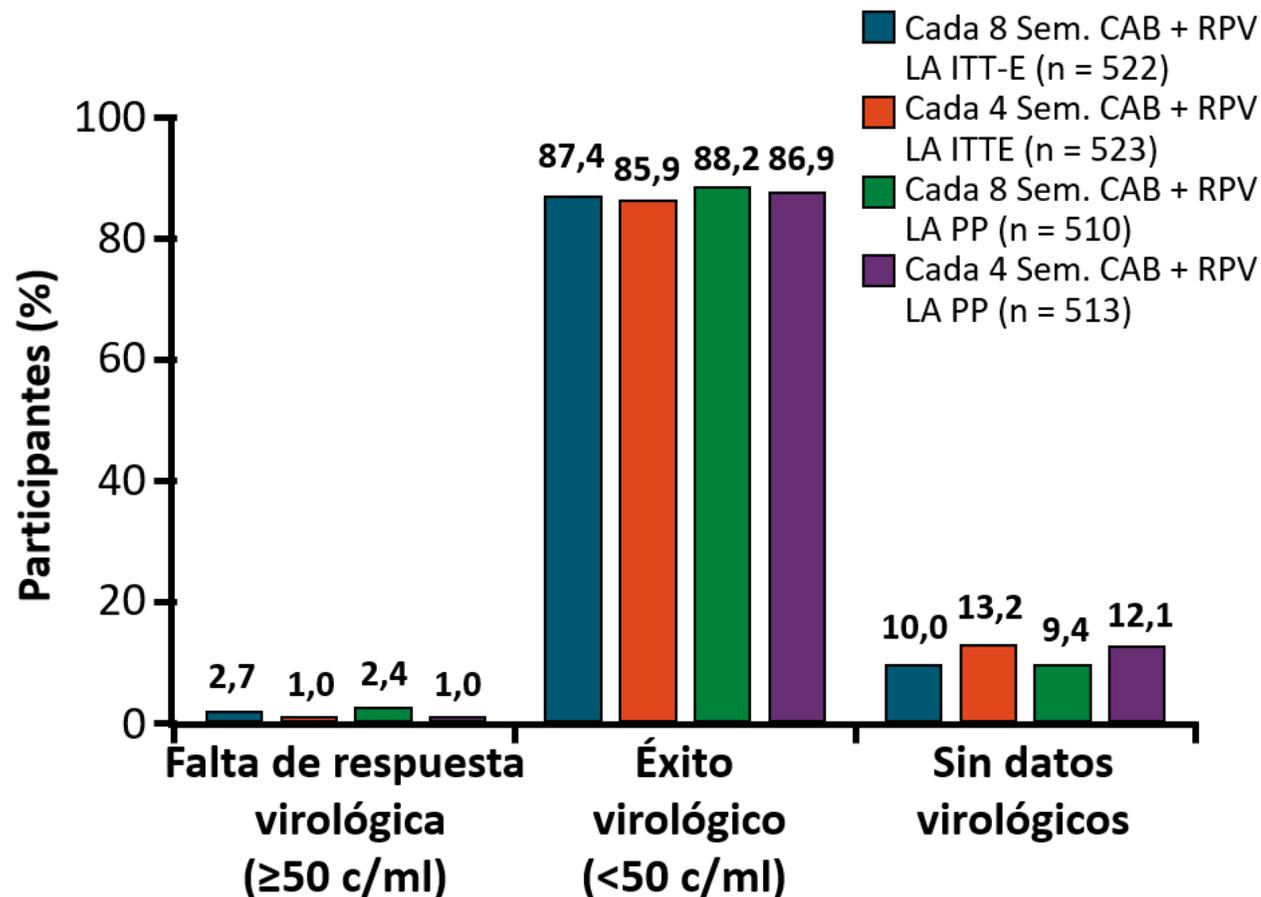
**Cabotegravir + Rilpivirina
inyectables bimensualmente en
paciente suprimidos**

ATLAS-2M: Cabotegravir/Rilpivirina cada 8 semanas



La aleatorización fue estratificada por anterior exposición a CAB + RPV (0 semanas, 1-24 semanas y >24 semanas).

ATLAS-2M: Resultados virológicos de la semana 152





Efectos adversos

Parameter, n (%)	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
Any AE	469 (90)	490 (94)
Drug-related AEs	142 (27)	167 (32)
Any Grade \geq 3 AE	66 (13)	63 (12)
Drug related*	10 (2)	10 (2)
Leading to withdrawal	17 (3)	20 (4)
Drug related	6 (1)	13 (2)
Any serious AE	48 (9)	44 (8)
Drug related	3 (<1)	3 (<1)

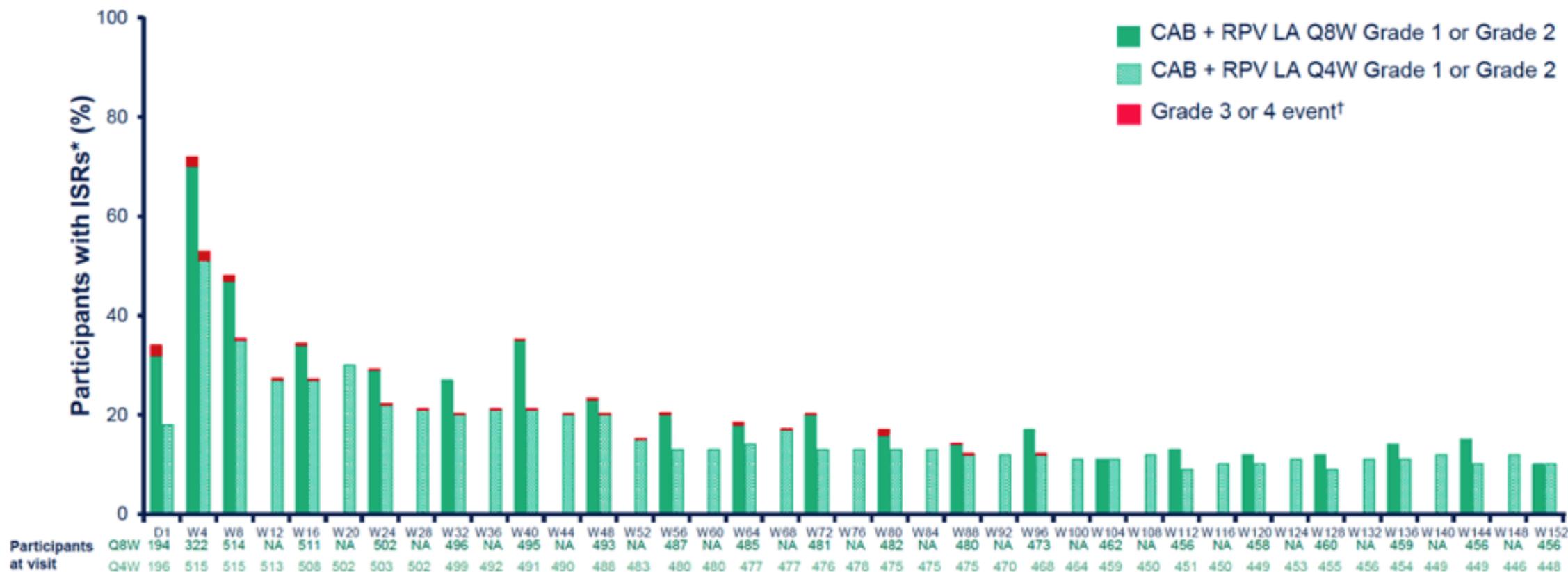
*One drug-related AE in each arm was Grade 4 (Q8W, acute pancreatitis [n=1]; Q4W, increased blood creatine phosphokinase [n=1]); none were Grade 5. AE, adverse event; ISR, injection site reaction; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks.

Parameter, n (%)	Q8W (n=522)	Q4W (n=523)
AEs occurring in \geq10% of participants		
Nasopharyngitis	97 (19)	105 (20)
URTI	80 (15)	98 (19)
Headache	66 (13)	82 (16)
Back pain	64 (12)	77 (15)
Arthralgia	62 (12)	65 (12)
Diarrhea	56 (11)	66 (13)
Pyrexia	48 (9)	73 (14)
Drug-related AEs occurring in \geq3% of participants		
Pyrexia	23 (4)	33 (6)
Fatigue	11 (2)	23 (4)

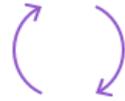
AE, adverse event; ISR, injection site reaction; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; URTI, upper respiratory tract infection.



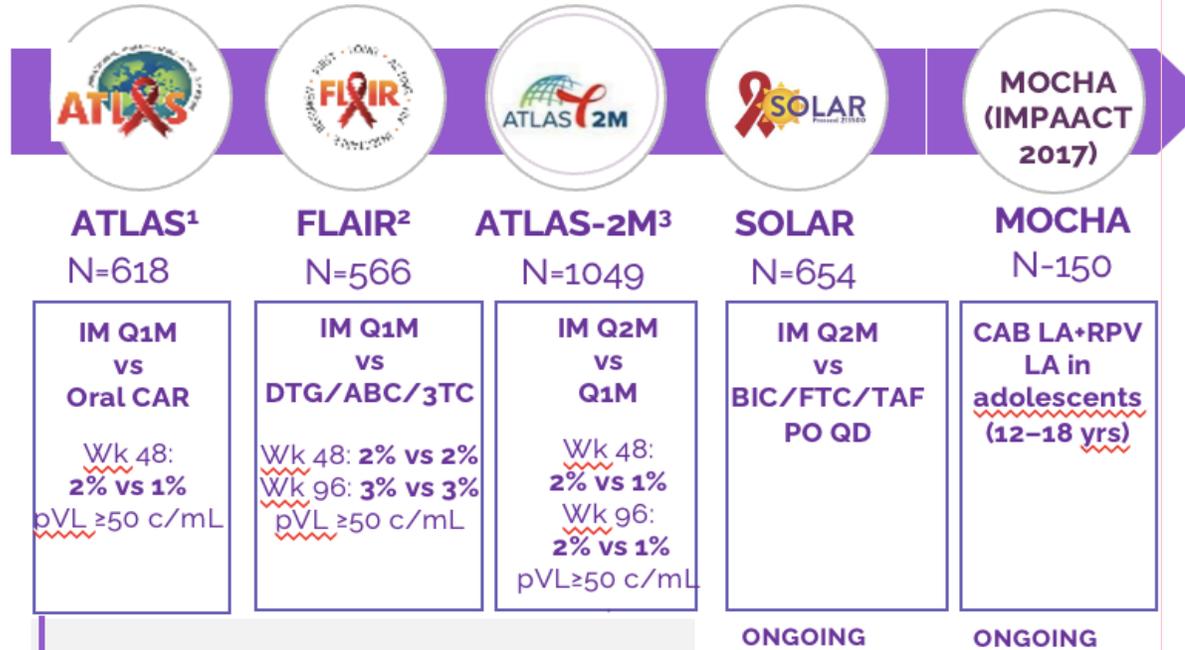
Reacciones asociadas a la inyección



*AE grade is the maximum grade reported by the participant at each visit. †There was one Grade 4 ISR at Week 136 in the Q8W arm. There were no Grade 5 ISRs.
 AE, adverse event; CAB, cabotegravir; D, day; ISR, injection site reaction; LA, long-acting; NA, not applicable; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; RPV, rilpivirine; W, week.



SUPPRESSED SWITCH



CAB +RPV LA :
Non-inferior to daily oral ART
Q2M non-inferior to Q1M dosing

Eficacia:

No inferior a terapia oral a semanas 48, 96, 124 y 152

Eventos adversos:

2% retiro de EA asociado a retiro
 Leve/moderado en severidad
 Reacciones en sitio de inyección reducida sobre el tiempo

Tasa de falla virológica confirmada: N=23/ 1431

1-1.6% global. (2.7% Q8 vs 1% Q4 ATLAS 2M)

Resistencia:

Usualmente a 2 clases y principalmente en primer año
(4/23 después de sem 48)

Carga oral:

Puede ser usada con o sin carga de via oral

Preferencias:

9 de 10 pacientes prefieren la terapia oral

Swindells S, et al. N Eng J Med 2020;382:1112-232.

Orkin C, et al. N Eng J Med 2020;382:1124-353.

Overton ET, et al. CROI 2020. Oral 3334,

Overton et al abstract 479 CROI 2022

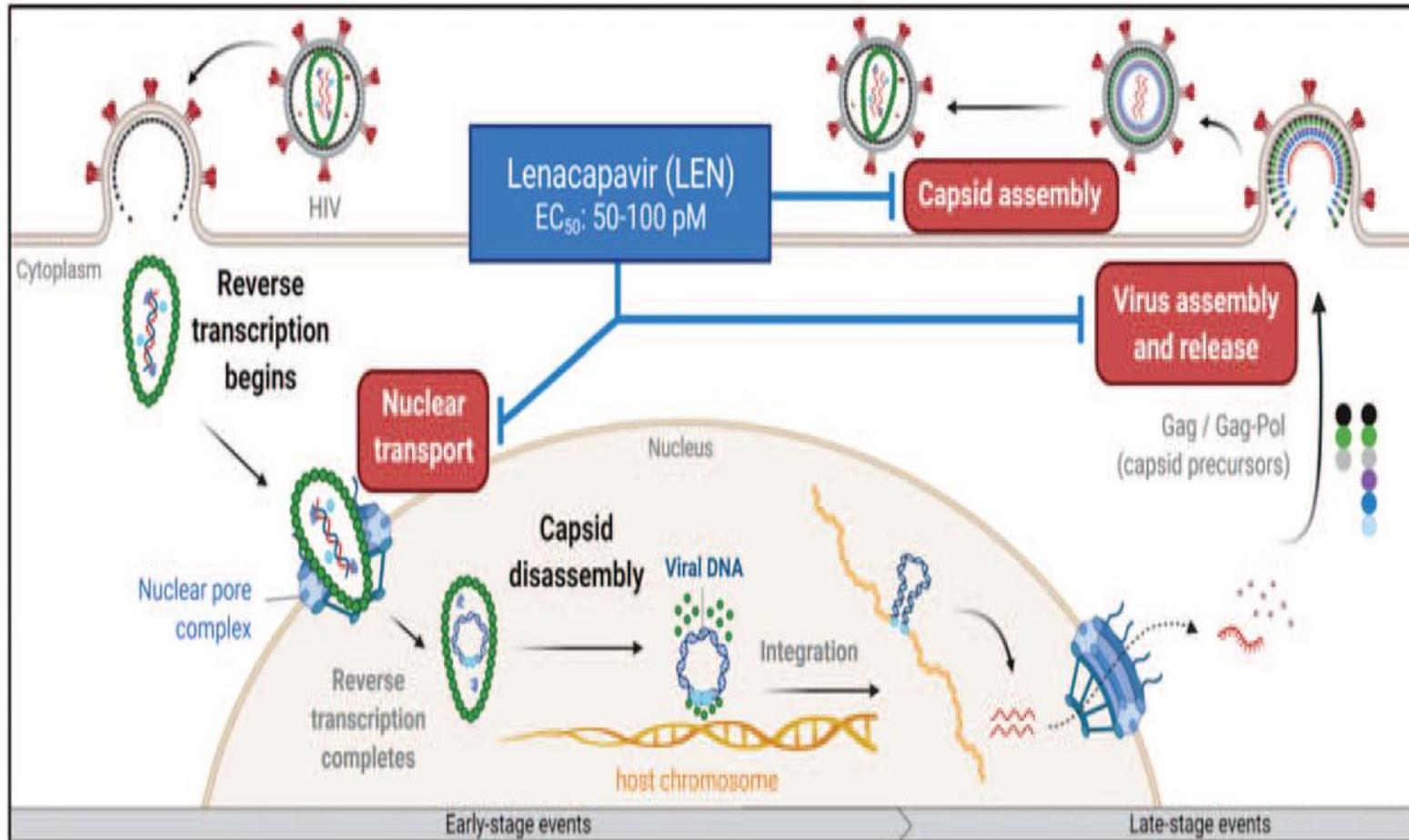


¿Quién es el candidato ideal para terapia inyectable?

- Desde la experiencia del clínico ¿Qué grupos tienen mas beneficios?
 - Grupos con mayor estigma
 - Adolescentes
 - Gente sin hogar
 - Abuso de sustancias
 - Alteraciones cognitivas
- Desde los usuarios ¿Qué tipo de terapia prefieren?
 - HSH en relaciones estables prefieren tanto métodos visibles como invisibles
 - HSH que no están en relación estable prefieren métodos invisibles
 - Mujeres jóvenes: Fuertes preferencias por implantes, inyectables, anillos vaginales



Lenacapavir: inhibidor de cápside de 1era clase



El virus del VIH tiene funciones dependientes de la cápside viral

Lenacapavir afecta el ciclo replicativo del VIH a diferentes niveles:

- Inhibe el transporte nuclear
- Inhibe la liberación del virión
- Inhibe el ensamblaje de la cápside

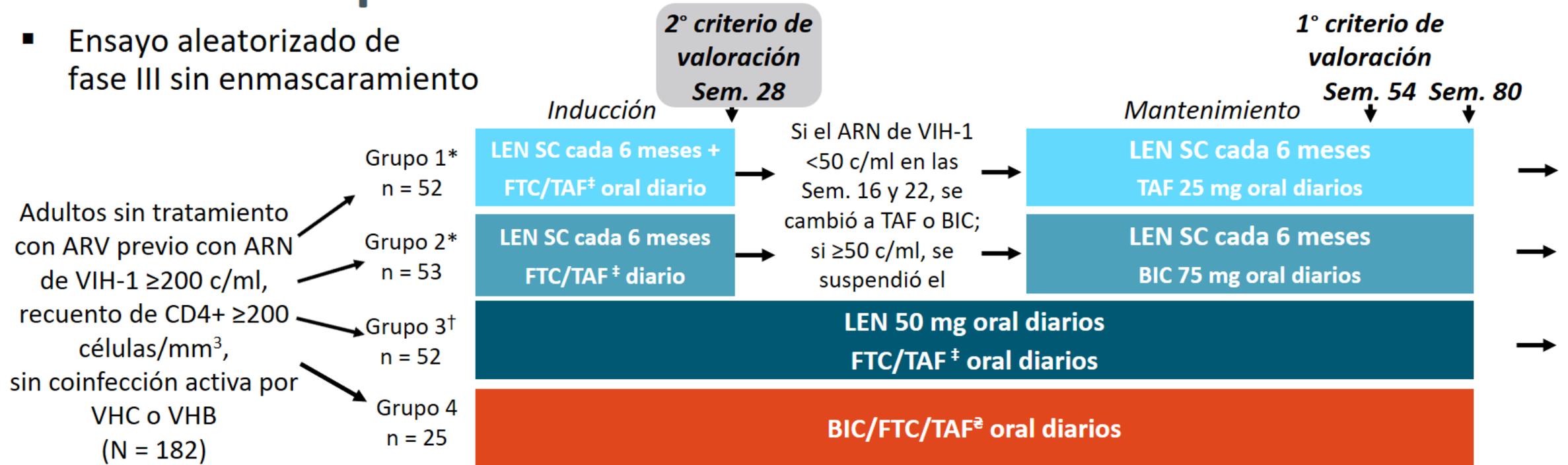
- Inhibidor de la cápside de primera clase
- Actividad en múltiples etapas en el ciclo de vida temprano y tardío
- Molécula pequeña activa a dosis picomolares
- Sin resistencia cruzada con otros antirretrovirales
- Presentación oral y subcutánea
- Admite dosis SC cada 6 meses
- El modelo LEN SC en PrEP redujo significativamente las nuevas infecciones
- La FDA había suspendido previamente [lenacapavir](#) en viales de borosilicato debido a problemas de compatibilidad de viales actualmente levantó dicha suspensión y siguen corriendo todos los ensayos clínicos.



Lenacapavir en pacientes naive

CALIBRATE: Lenacapavir en PCV que no han recibido tratamiento previo

- Ensayo aleatorizado de fase III sin enmascaramiento



*LEN oral en preinclusión 600 mg Días 1 y 2, 300 mg Día 8; LEN 927 mg SC Día 15 y luego cada 6 meses.
 †LEN 600 mg Días 1 y 2, luego 50 mg desde el Día 3. ‡FTC/TAF 200/25 mg. [‡]BIC/FTC/TAF 50/200/25 mg.

- Participantes en la situación inicial: mediana de edad 29 años; 93 % hombres; 52 % raza negra; 45 % etnia latina
- Criterio primario de valoración: proporción con ARN de VIH-1 <50 c/ml en la Sem. 54; **resultados secundarios: proporción de ARN de VIH-1 <50 c/ml en las Sem. 28, 38, y 80; cambio desde la situación inicial en log₁₀ de ARN de VIH-1 y recuento de células CD4+ en las Sem. 28, 38, 54 y 80**

CALIBRATE: Características de la población



Edad mediana 29 (19-72 años)

Mujeres al nacimiento 10-11%

Ascendencia negra 45-64% entre grupos

Hispanos/Latinos 40-48% entre grupos

CV basal en logaritmo 4.27-4.53

CV >100 000 basal 10-17% entre grupos

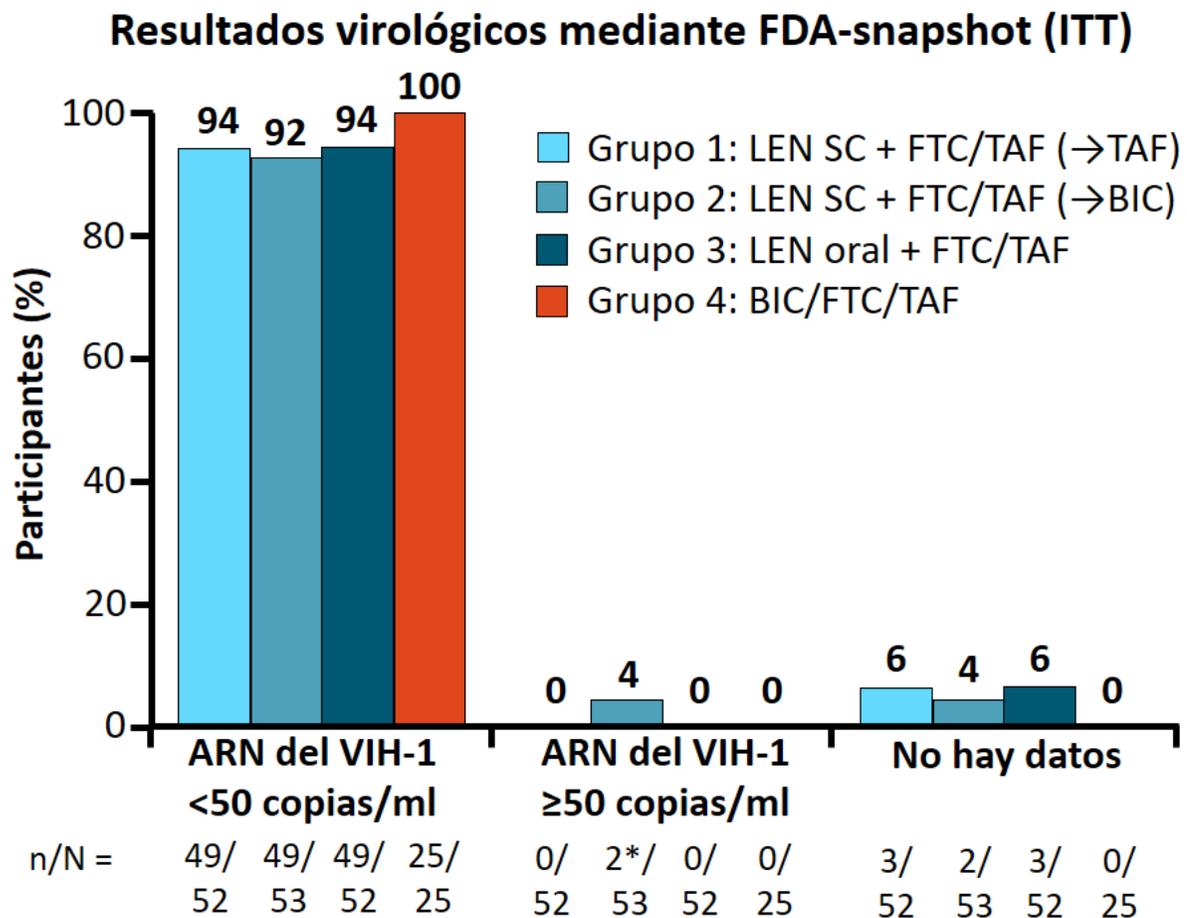
CD4+ promedio 404-482

CD4+ <200 cel/mm³ 0-6% entre grupos

CALIBRATE: resultados virológicos semanas 28 y 54

Resultados virológicos, %	LEN SC + FTC/TAF → TAF (n = 52)	LEN SC + FTC/TAF → BIC (n = 53)	LEN oral + FTC/TAF (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 25)
Análisis de Snapshot de la FDA (ITT)				
▪ CV-VIH < 50 copias/ml	90	85	85	92
▪ CV-VIH-1 ≥50 c/ml	4	4	6	0
▪ Sin datos	6	11	10	8
Análisis de Snapshot de la FDA entre pacientes con supresión virológica en la semana 28				
▪ CV-VIH < 50 copias/ml	94	92	90	92
▪ CV-VIH ≥50 c/ml	4	0	6	0
▪ Sin datos	2	8	4	8

CALIBRATE: Sem. 28 Resultados virológicos

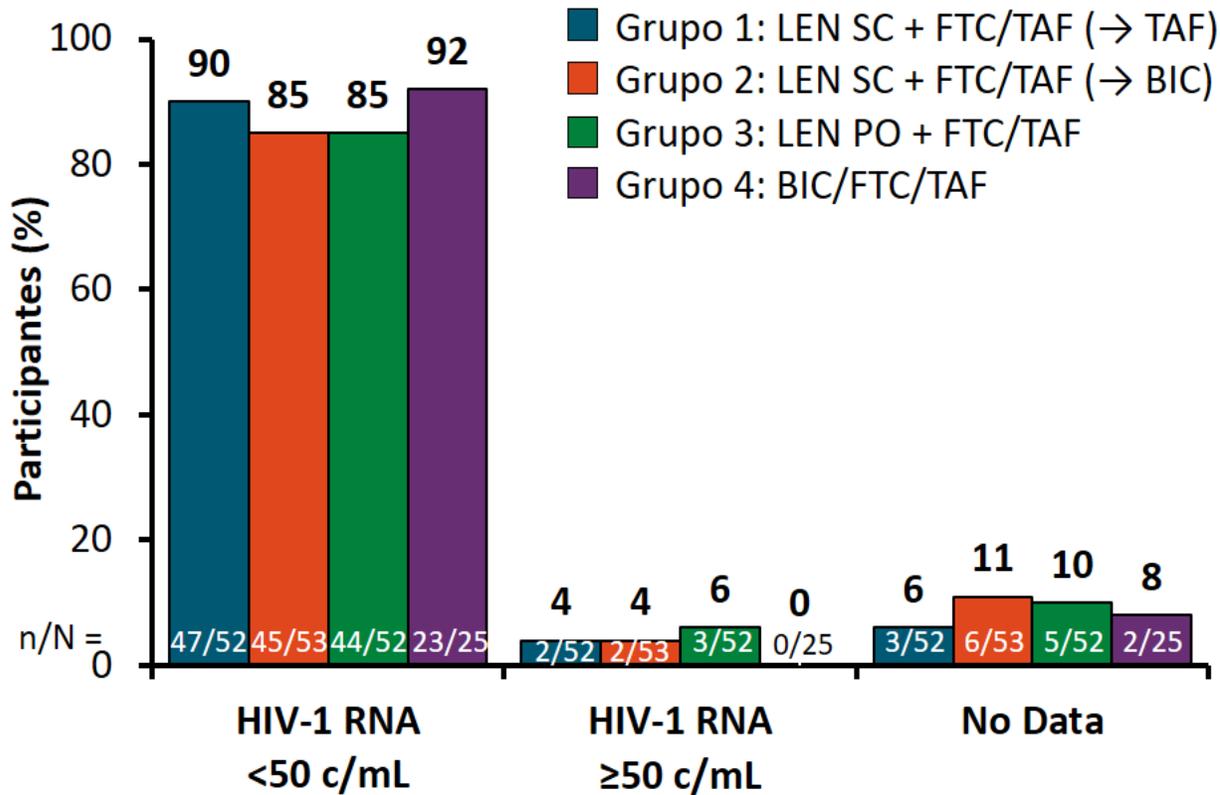


*1 suspensión debido a que no se cumplían los criterios del protocolo de ARN de VIH-1 <50 c/ml antes de la Sem. 28; suspendido el tratamiento de 1 participante el Día 2.

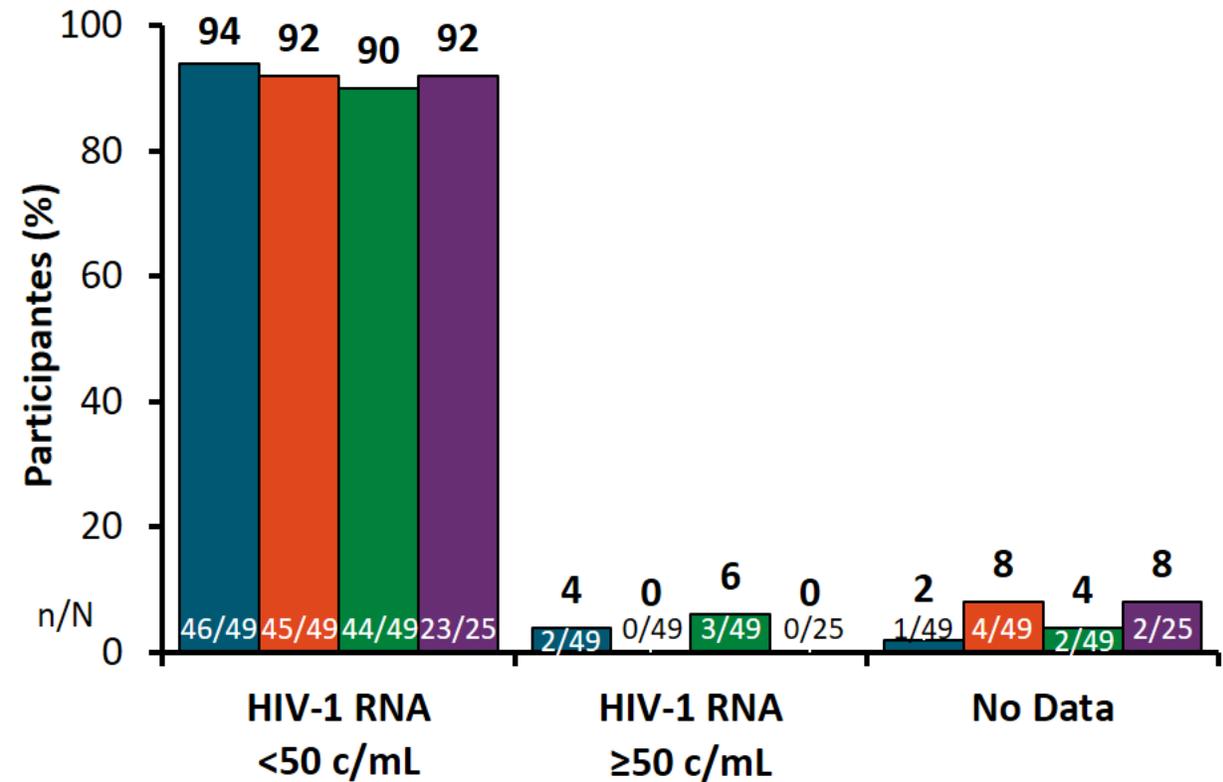
- Un participante del grupo del **LEN SC + FTC/TAF → BIC** mostró mutaciones de resistencia emergente en la Sem. 10
 - CA: Q67H + K70R (LEN cambio exponencial = 20)
 - RT: M184M/I
- Concentraciones de LEN en plasma en el rango objetivo en todos los casos

CALIBRATE: Resultados virológicos a la semana 54

Desenlace virológico por FDA Snapshot (ITT)

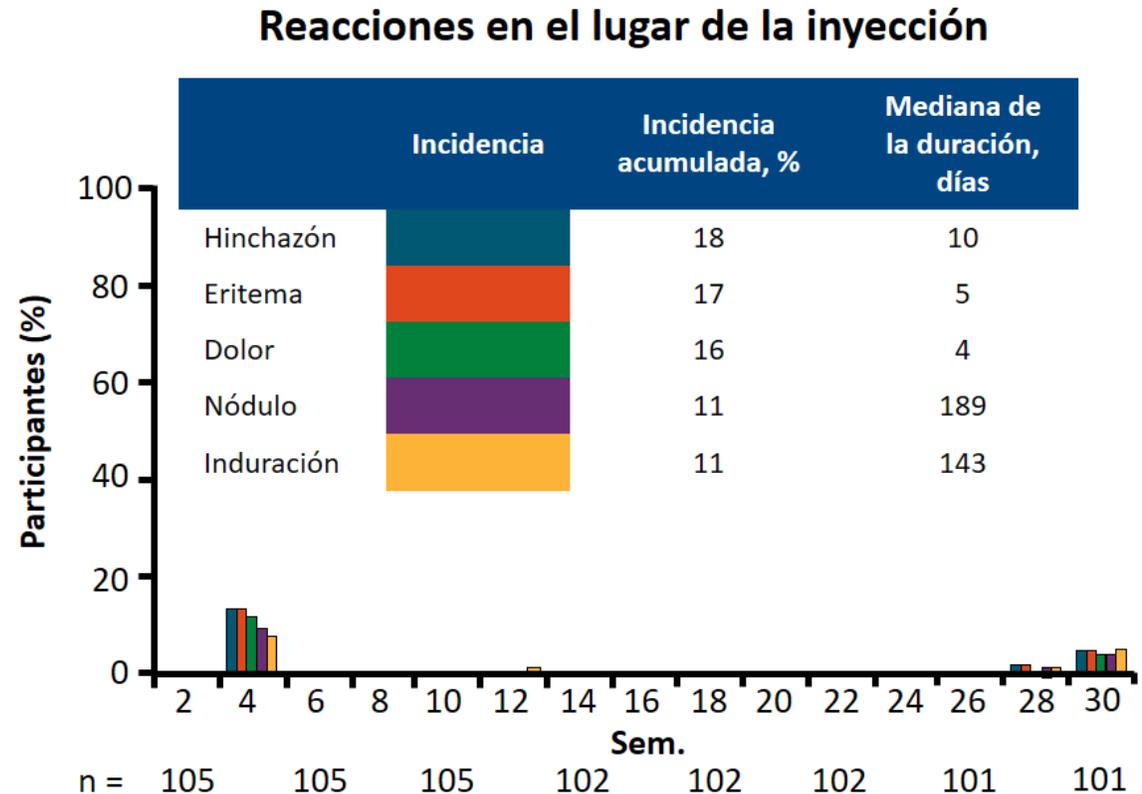


Desenlace virológico por FDA Snapshot (Pacientes virológicamente suprimidos a la sem 28)



CALIBRATE: Acontecimientos adversos y reacciones en el lugar de la inyección

- El LEN fue bien tolerado y tuvo un perfil de seguridad favorable
 - No hubo AAG ni AA de grado 4 relacionados con el fármaco en estudio
 - AA más comunes: cefalea y náuseas (11 % cada uno)
 - AA GI con LEN SC frente a LEN oral:
 - Náuseas: 12 % frente al 8 %
 - Diarrea: 6 % frente al 8 %
- RLI en el 39 % de los participantes; el 83 % de grado 1 y generalmente se resolvieron en días
- 2 suspensiones debido a RLI (induración en el lugar de la inyección de grado 1)



CALIBRATE: Resistencia y seguridad a la semana 54

- Resistencia emergente a lenacapavir observada en 2/157 (1.5%) pacientes

	Regimen	Resistencia	Aderencia
1	LEN SC + FTC/TAF → BIC a la sem 10	Q67H + K70R en CA (LEN fold change = 20) + M184M/I en TR	M184I sugiere adherencia incompleta a FTC/TAF
2	LEN PO + FTC/TAF a la sem 54	Q67H en CA (LEN fold change: 7)	No adherencia a FTC/TAF basada en conteo de píldoras y niveles séricos

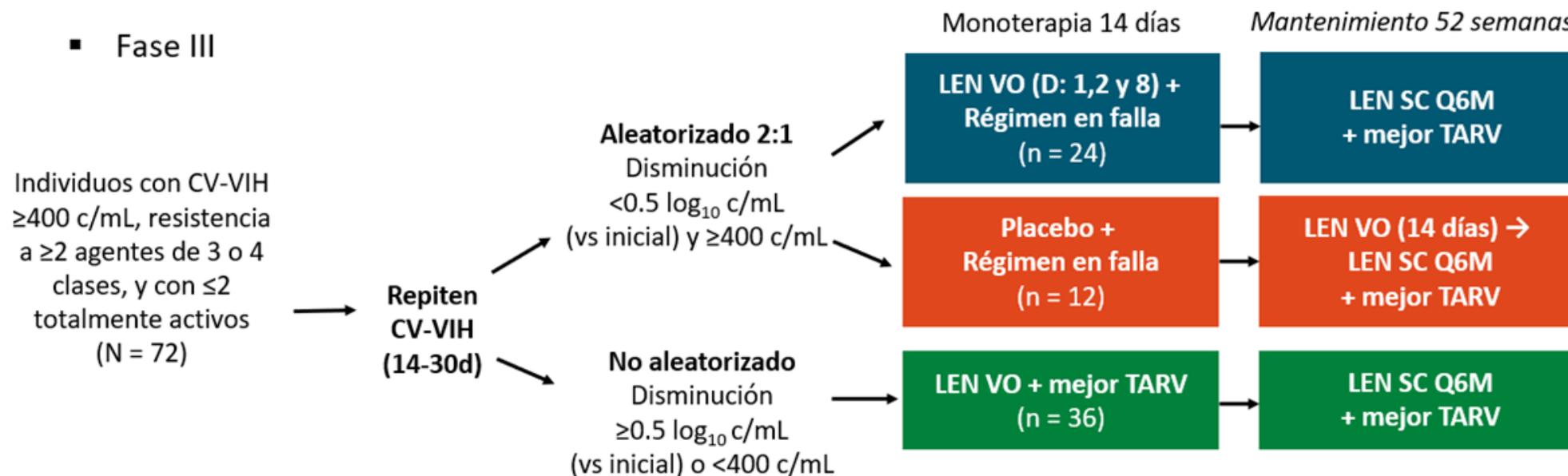
- LEN bien tolerado con perfil favorable de seguridad
 - Sin EAs graves ni EAs grado 4 relacionados al fármacos en estudio
 - EAs más común: cefalea y náusea (13% de cada uno)
- 3 discontinuaciones por reacciones en sitio de inyección (debido a induración, eritema y edema)



Lenacapavir en pacientes fuertemente experimentados

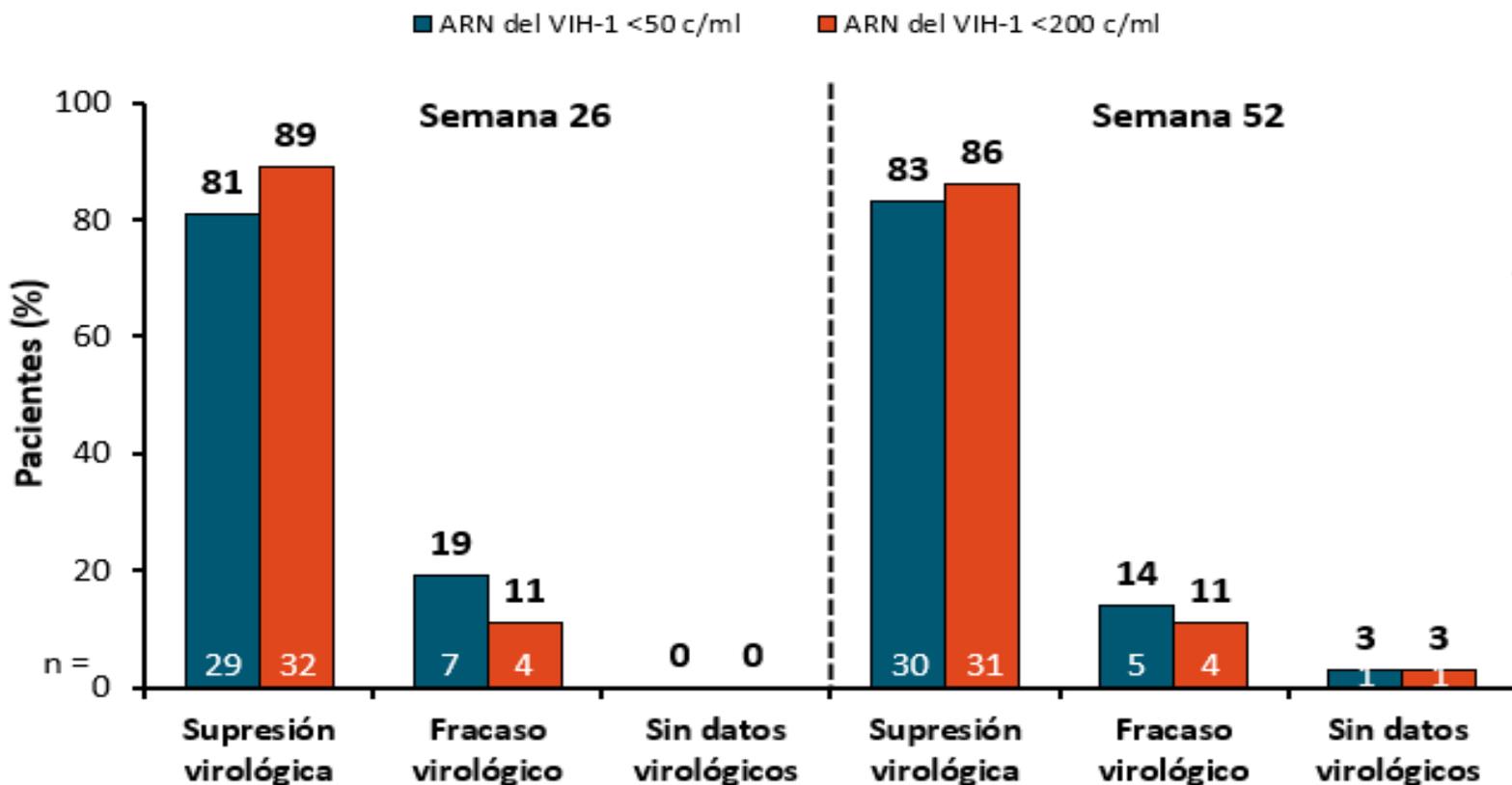
Lenacapavir en individuos con falla múltiple

- Fase III

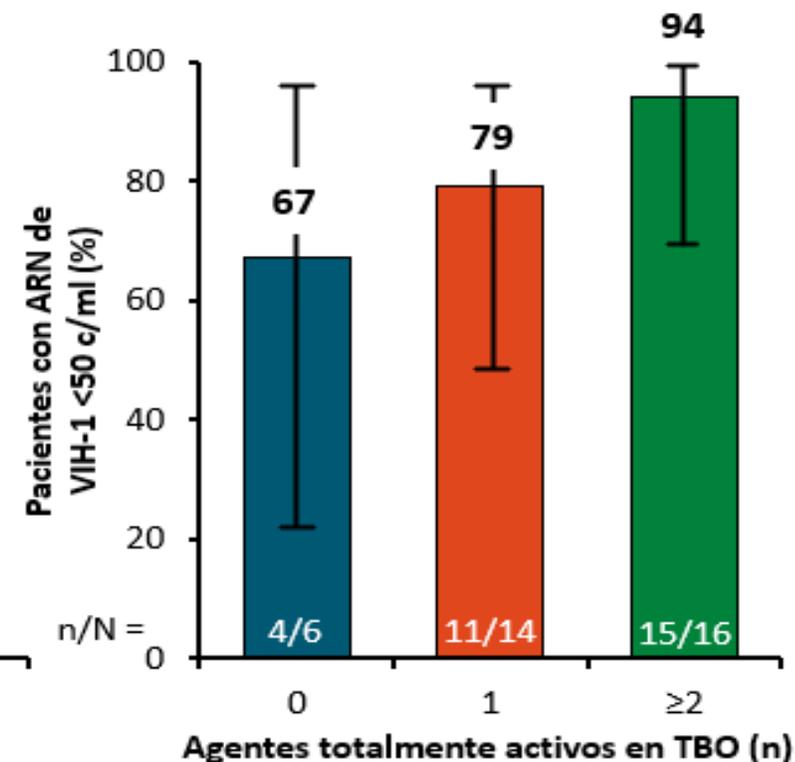


- Resistencias basales: ITRAN 99%, ITRNN 97%, IP 81%, INSTI 69%
- Objetivo primario: Descenso ≥ 0.5 -log con LEN 88% vs placebo 17% ($p < .0001$)

Algoritmo FDA-Snapshot, cohorte aleatorizada (n = 36)



Eficacia según agentes activos en TBO, cohorte aleatorizada (n = 36)



Resistencia y fallas

- 19 individuos (11 cohorte aleatorizada vs 8 cohorte 2) tuvieron criterios de resistencia.
 - **8**: sustituciones de la cápside asociadas a LEN (4 cohorte 1 [1 gpo lenacapavir vs 3 gpo placebo] y 4 cohorte 2).

- **6 = Mut M66I (1 con M66I + N74D) = ↑ factor 234**
- **1 = Mut Q67H + K70R = ↑ factor 15**
- **1 = Mut K70H = ↑ factor 265**

4/8 → resupresión ARN VIH-1 (<50 c/ml)

- 4: 2 viremia vs 1 murió 10S vs 1 suspendió
Lenacapavir 4S

4 sin agentes activos en la OBT vs 4 poca adherencia a la OBT

No EA serios relacionados al fármaco.
EA más comunes: diarrea, náusea,
Covid-19.

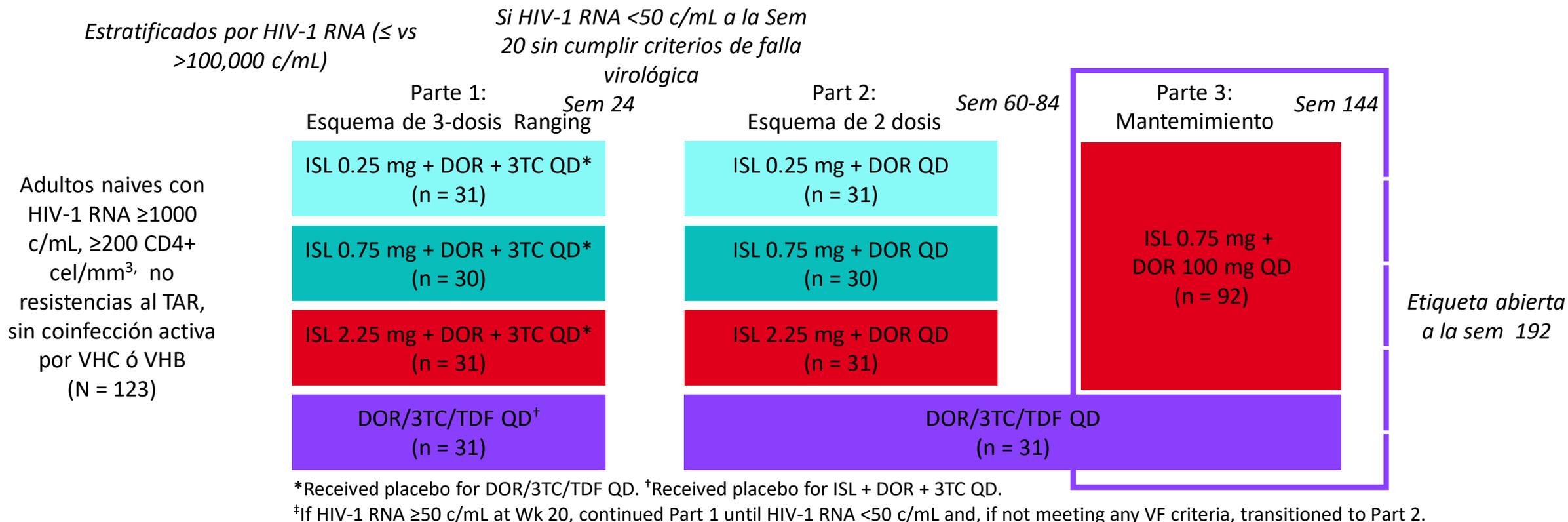
La mayoría de las reacciones al sitio de
inyección fueron grado 1-2.

Solo un individuo suspendió el fármaco
por reacción al sitio de inyección.

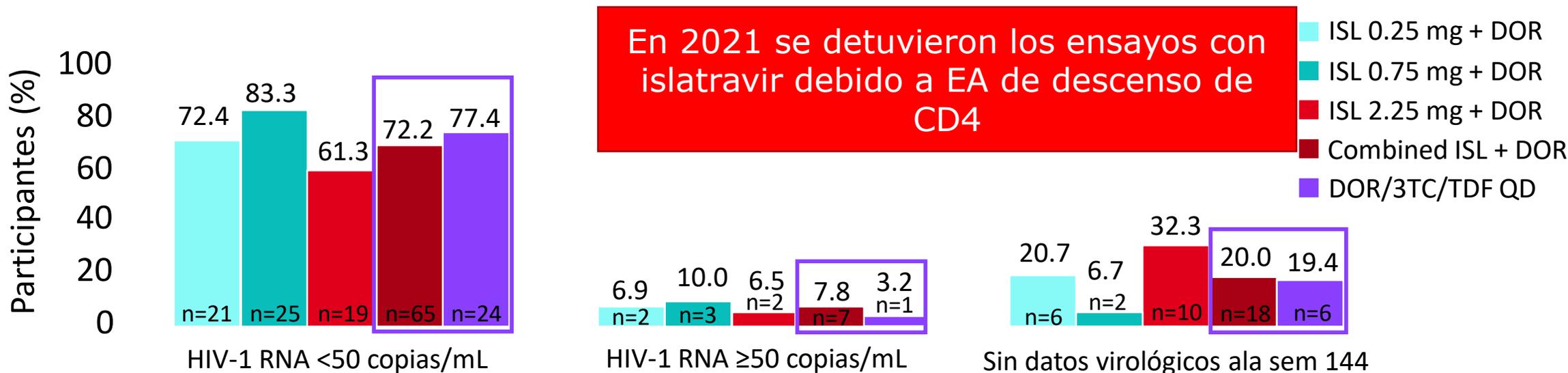
EA grado 3/4, n (%)	Población total (N = 72)
Disminución en TFG estimada	14 (10)
Elevación de creatinine	13 (9)
Glucosuria	6 (4)
Hiperglucemia	6 (3)
Reacción sitio de inyección	2 (0.3)

Islatravir + Doravirina en primera línea

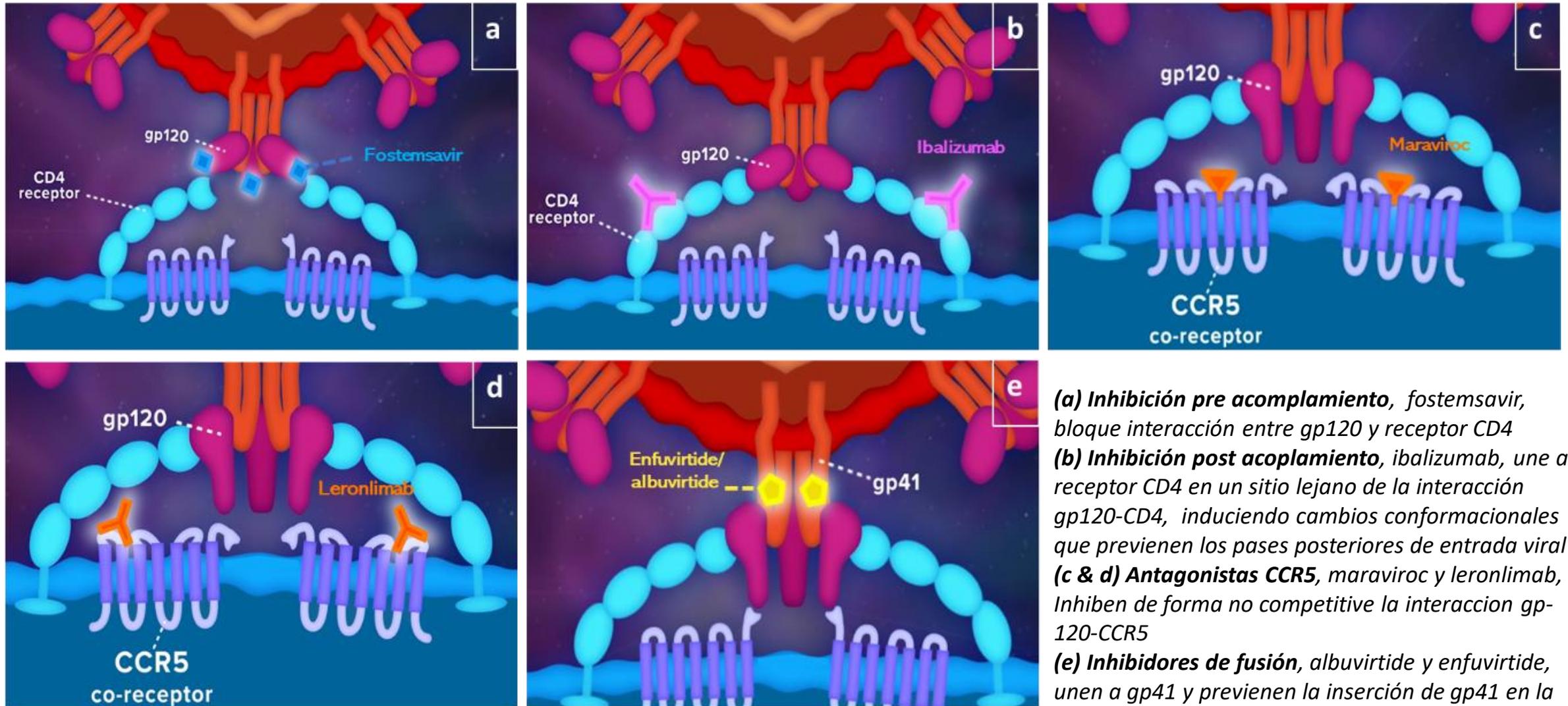
- Multicéntrico internacional, aleatorizado, doble ciego fase IIb ^{1,2}



Alta tasa de eficacia y tolerabilidad a la sem 96; ningún paciente cumplió criterios para prueba de resistencia²



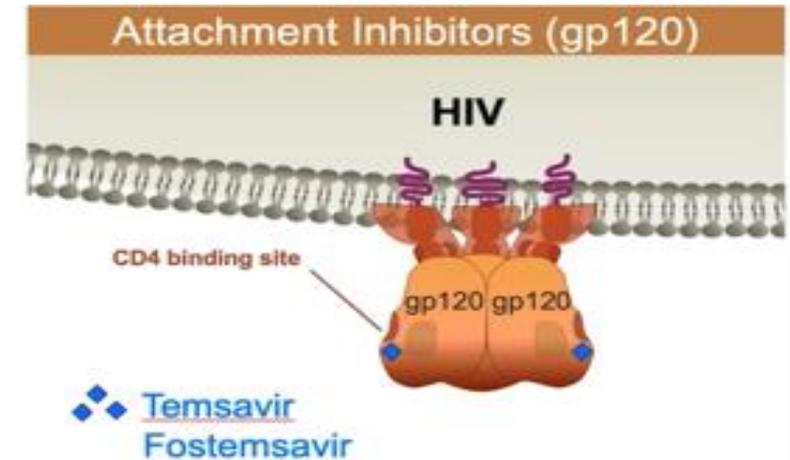
- Falla virológica definida por protocolo (PDVF, carga HIV-1 RNA ≥50 copias/mL) en n = 7 pacientes
 - Todos discontinuaron el estudio con carga confirmatoria HIV-1 RNA <80 copias/mL
- No hubo casos de viremia clínicamente relevante (HIV-1 RNA ≥200 copias/mL)



(a) Inhibición pre acomplamiento, fostemsavir, bloque interacción entre gp120 y receptor CD4
(b) Inhibición post acomplamiento, ibalizumab, une al receptor CD4 en un sitio lejano de la interacción gp120-CD4, induciendo cambios conformacionales que previenen los pasos posteriores de entrada viral
(c & d) Antagonistas CCR5, maraviroc y leronlimab, Inhiben de forma no competitiva la interacción gp-120-CCR5
(e) Inhibidores de fusión, albuvirtide y enfuvirtide, unen a gp41 y previenen la inserción de gp41 en la membrana viral

Múltiples agentes y multiples mecanismos dentro de la misma clase

- **Primero en su clase con mecanismo de bloqueo de la unión a CD4, se une directamente al bucle B20-21 de la gp120 de la envoltura del VIH**
- Esto bloquea la forma conformacional de gp120 evitando su unión con el receptor de CD4
- No presenta reactividad cruzada con otros inhibidores de entrada
- Aprobado por FDA en Tx de multiexperimentados

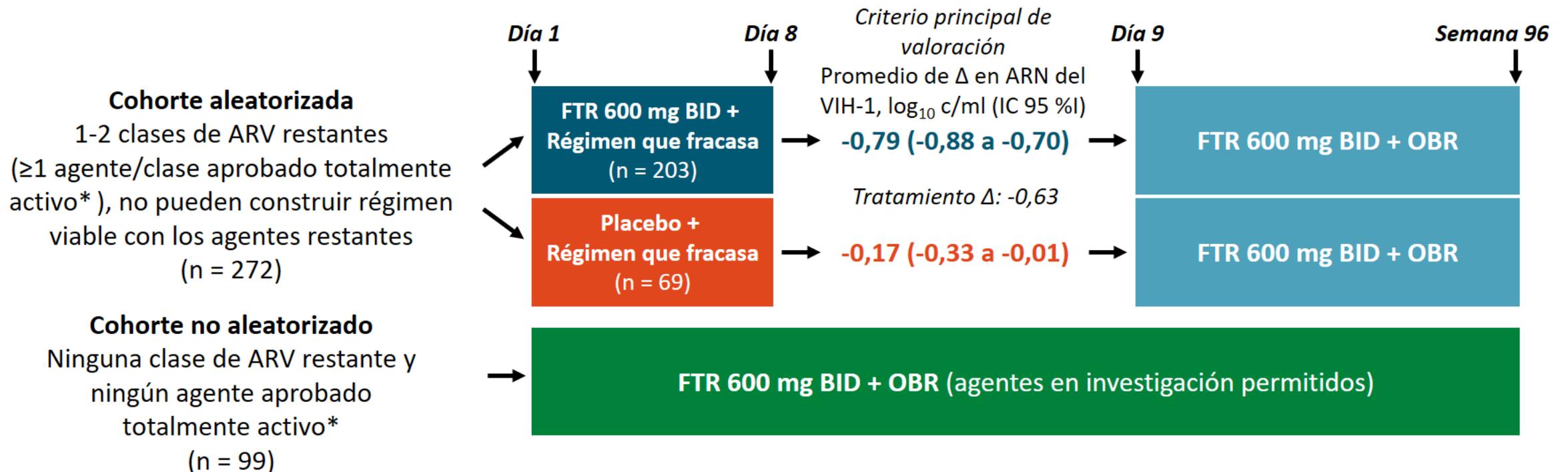


BRIGHTE

**Fostemsavir en PVVIH fuertemente
experimentados**

BRIGHTE: Fostemsavir en adultos que ya han recibido bastante tratamiento con VIH resistente a múltiples fármacos

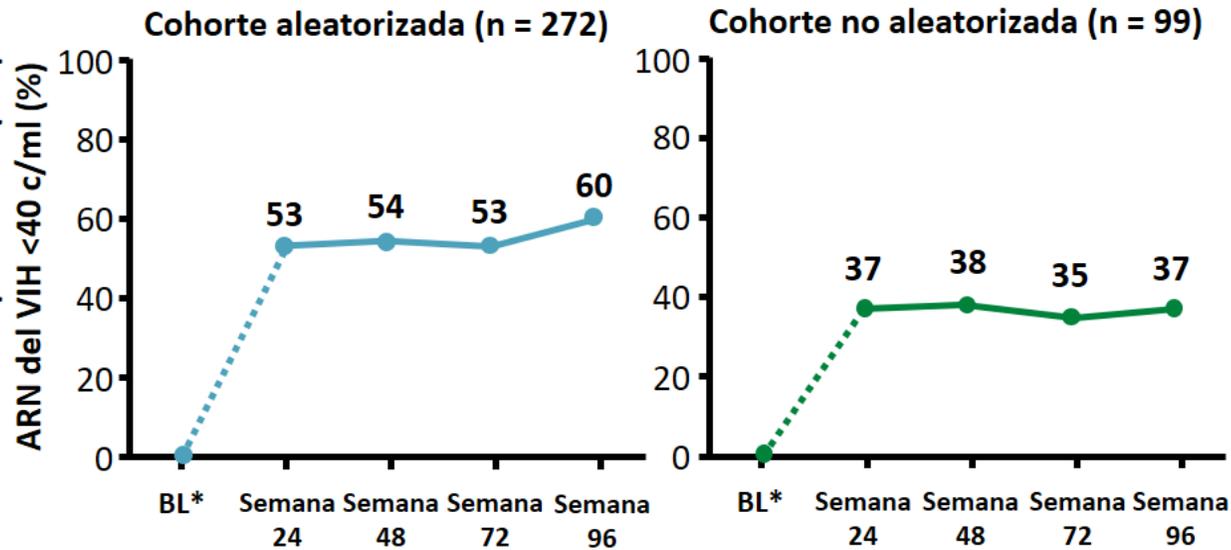
- El temsavir —metabolito activo del fostemsavir— se une a la proteína superficial 120 del VIH-1 y evita los cambios de conformación que se necesitan para la interacción viral con CD4, bloqueando así la adherencia viral y la entrada posterior



*Sin evidencia de resistencia; paciente elegible, tolerante, dispuesto a recibir el ARV.

BRIGHTE: resultados virológicos y de seguridad hasta la semana 96

Análisis de datos publicados (snapshots):



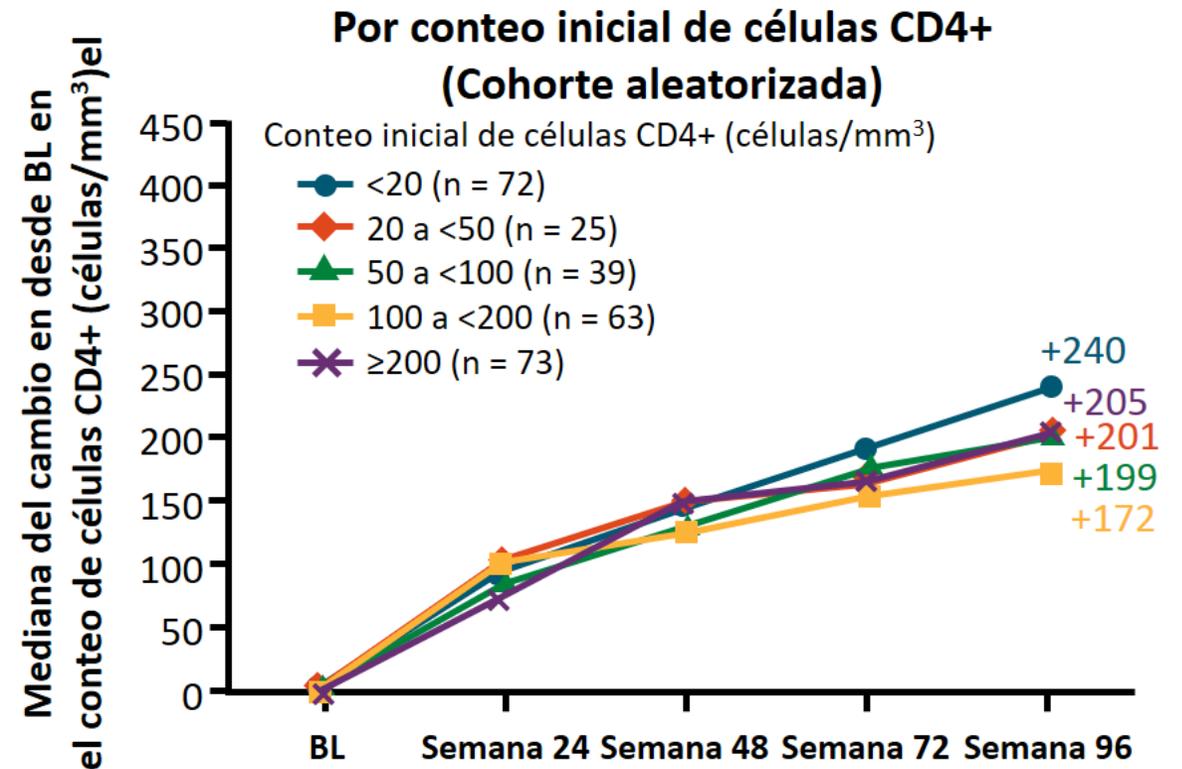
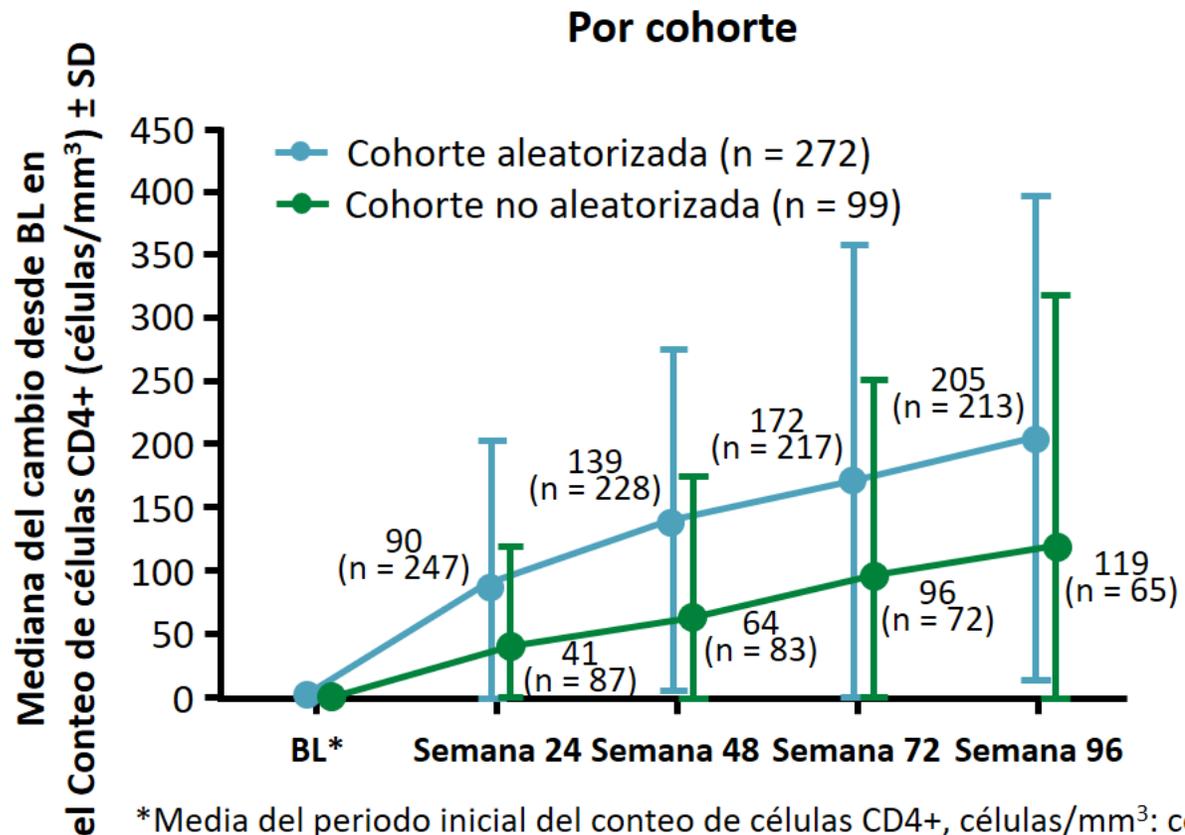
Resultados en la semana 96, n (%)	Aleatorizado (n = 272)	No aleatorizado (n = 99)
ARN del VIH-1 <math><40\text{ c/ml}</math>	163 (60)	37 (37)
ARN del VIH $\geq 40\text{ c/ml}$	81 (30)	43 (43)
No hay datos virológicos	28 (10)	19 (19)
▪ D/c debido a AA o a muerte	15 (6)	14 (14)

*Análisis de snapshot excluyó datos iniciales; 1 paciente tuvo ARN inicial del VIH-1 <math><40\text{ c/ml}</math>.

- Resultados de seguridad acumulativos hasta la semana 96 de todos los pacientes tratados
 - AA relacionados con el fármaco: grado 2-4, 21 %; graves, 3 %
 - AA conduciendo a d/c: 7 %
 - Muerte: 8 %; la mayoría debido a eventos relacionados con el SIDA o a infecciones agudas, 1 se consideró relacionada con el tratamiento (SIRI)

BRIGHTE: conteos de células CD4+ hasta la semana 96

- Entre los pacientes aleatorizados con conteo inicial (BL) de células CD4+ de $<50 \text{ cél/mm}^3$, el 56 % presentaron un conteo celular de CD4+ $\geq 200 \text{ cél/mm}^3$ en la semana 96



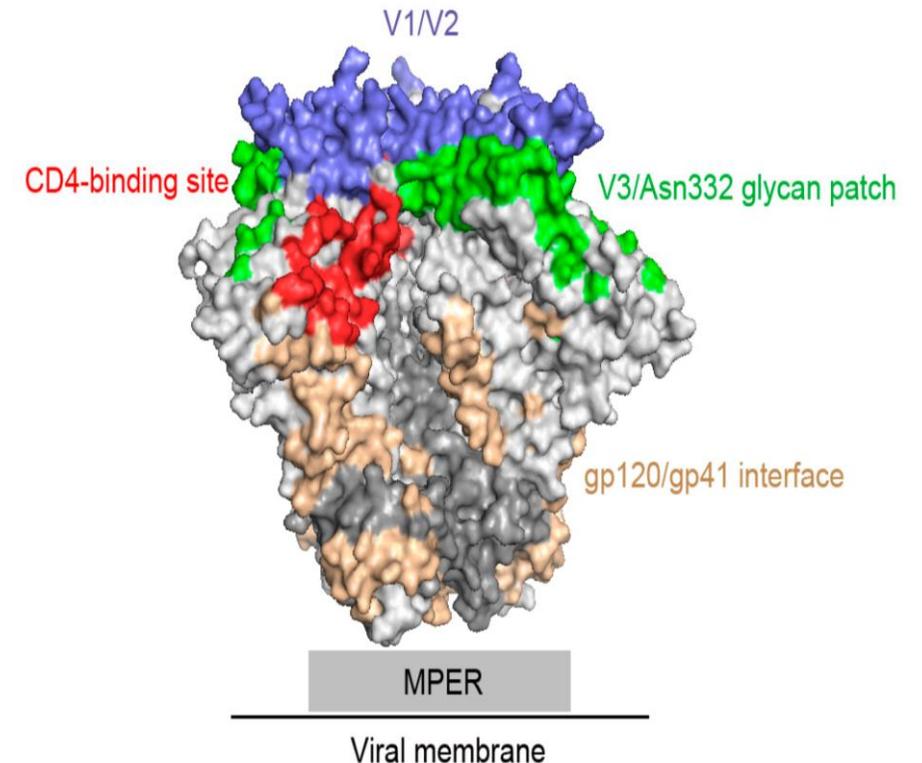
VIAS Anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs) Tratamiento & PrEP

Infusiones de larga acción (cada 6 meses)

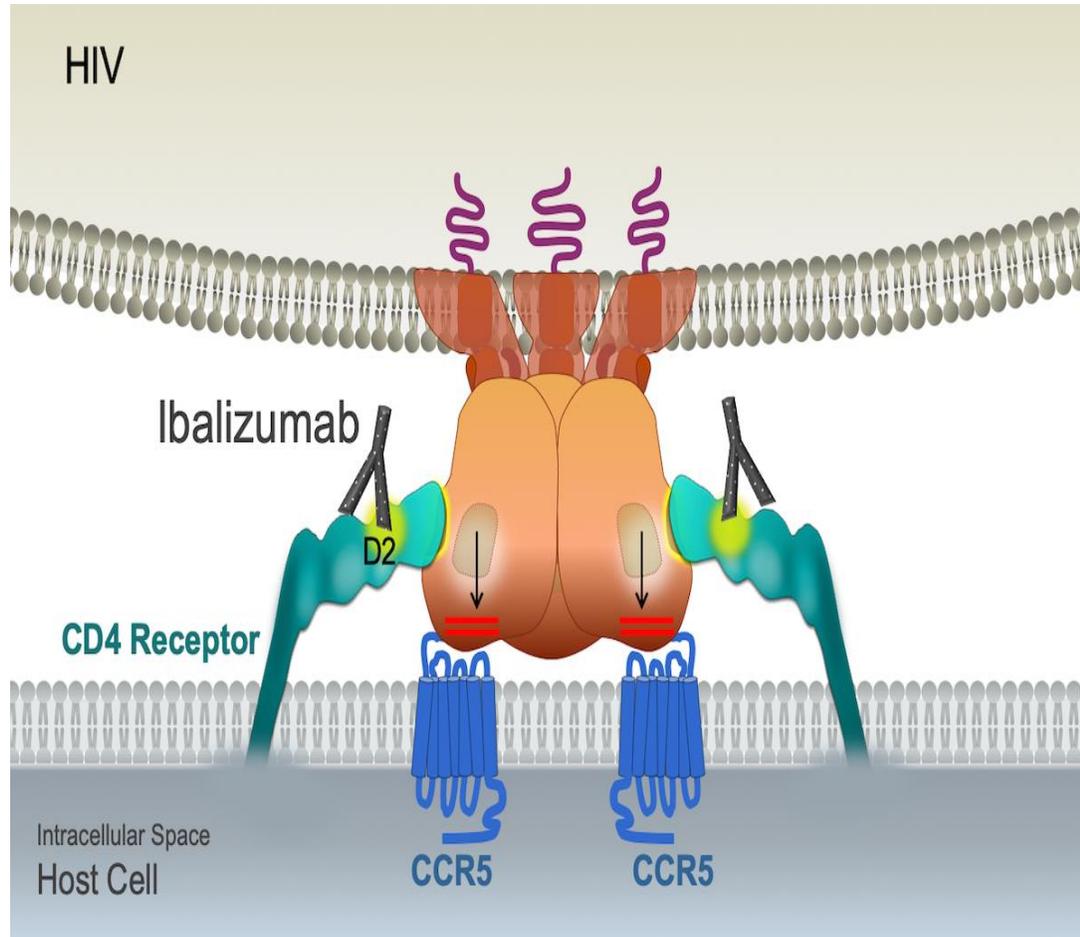
Potencial de resistencias

Ensayos clínicos actuales:
Lenacapavir + GS-5423 + GS-2872 Q6
CAB: N6LS en fase 2

PrEP: Diferentes ensayos clínicos de anticuerpos neutralizantes en prevención

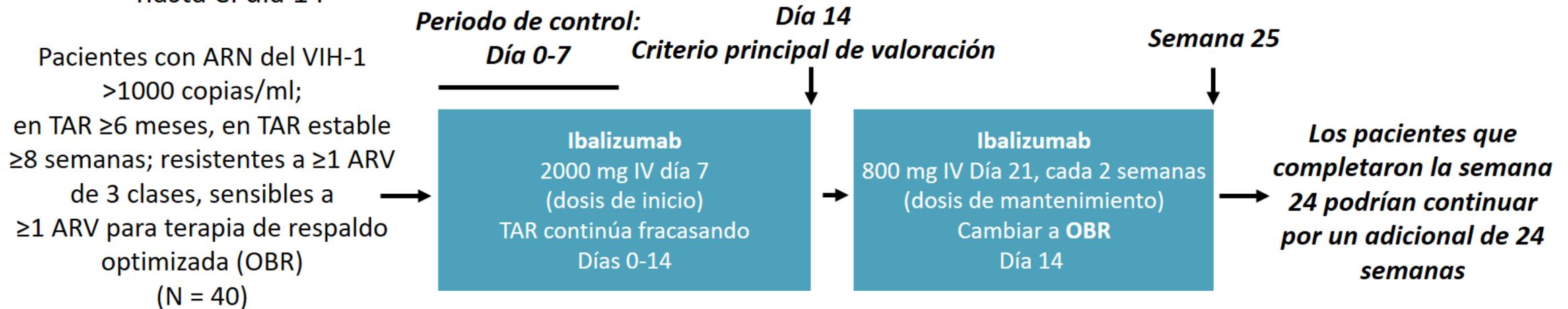


Ibalizumab



TMB-301: Ibalizumab en pacientes pretratados infectados con VIH resistente a múltiples fármacos

- Ibalizumab se fija al receptor CD4 de las células T y evita los cambios de conformación en el compuesto CD4 - gp120, bloqueando así la entrada viral
- Ensayo abierto de grupo único fase III en pacientes con fracaso virológico
 - Criterio principal de valoración: descenso del ARN del VIH-1 $\geq 0,5 \log_{10}$ copias/ml desde el periodo inicial hasta el día 14



- 53 % con resistencia a todos los fármacos de ≥ 3 clases; 68 % con resistencia a INSTI
- Carga viral (VL) inicial (BL) promedio $4,5 \log_{10}$ copias/ml; conteo inicial promedio de células CD4+: 150 cél/mm^3

TMB-301/-311: resultados virológicos hasta la semana 96

- TMB-311: los pacientes que participaron en Estados Unidos y Puerto Rico que completaron 25 semanas en TMB-301 continuaron con ibalizumab 800 mg cada 2 semanas hasta las 96 semanas

Resultado virológico	Día 14 ¹ (N = 40)	Semana 25 ¹ (N = 40)	Semana 48 ^{2,3} (N = 27)	Semana 96 ⁴ (N = 27)
≥0,5 log ₁₀ ARN del VIH-1 decrece, %	83* [†]	63	NR	NR
≥1,0 log ₁₀ ARN del VIH-1 decrece, %	60	55	67	NR
Media de log ₁₀ ARN del VIH-1 decrece	1,1	1,6	2,1	NR
Promedio de log ₁₀ ARN del VIH-1 decrece	NR	2,5	2,8	2,8
ARN del VIH-1 <50 copias/ml, %	NR	43	59	56
ARN del VIH-1 <200 copias/ml, %	NR	50	63	NR

*Criterio principal de valoración; $P < 0,0001$ vs 3 % al final del periodo de control. [†]3 pacientes sin ≥0,5 log₁₀ ARN del VIH-1 decrece el día 14 más tarde llegó a ARN del VIH-1 <50 copias/ml con ibalizumab + OBR.⁵

TMB-301/-311: resultados inmunológicos y de seguridad hasta la semana 96

AA hasta la semana 25, ¹ n (%)	Pacientes (N = 40)
Cualquier AA	32 (80)
Evaluados en lo relacionado con ibalizumab	7 (18)
Conduciendo hacia d/c de ibalizumab	5 (13)
En pacientes que murieron	4 (10)
AA graves	9 (23)
AA en >10 % de los pacientes	
▪ Diarrea	8 (20)
▪ Mareo	5 (13)
▪ Fatiga	5 (13)
▪ Náuseas	5 (13)
▪ Pirexia	5 (13)
▪ Erupción cutánea	5 (13)

- No apareció ninguna señal nueva de seguridad desde la semana 25 hasta la semana 96²
 - 22 de 27 pacientes completaron el tratamiento hasta la semana 96
 - Razones de d/c (ninguna relacionada con ibalizumab): Retirada de consentimiento: n = 2; decisión del médico n = 1; muerte: n = 2 (ECV avanzada, progresión de CMV)
- La mediana del recuento de células CD4+ aumenta desde el periodo inicial²:
 - Semana 25: 42 cél/mm³ (n = 27)
 - Semana 96: 45 cél/mm³ (n = 22)

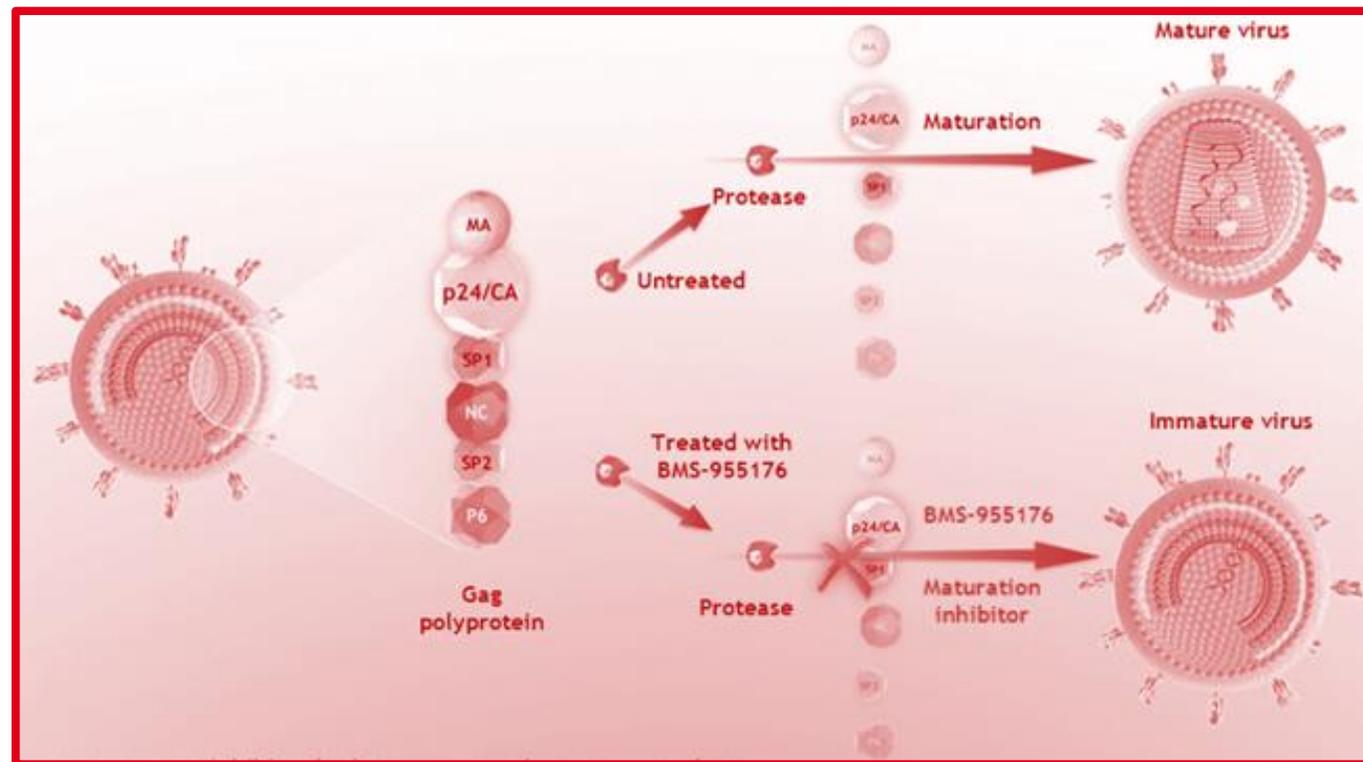
Bloquean procesamiento de proteínas en la etapa tardía del ciclo de replicación del VIH

MI 254 oral en fase II
Comparado con esquemas con FDC + DTG
5 estudios en activo

MI 937 en fase I
Larga acción: inyectable SC e IM

Administración bimensual

Posible combinación con CAB LA



Tratamiento

Inequidad racial y de género

Las disparidades de raza y género aún existen¹

Resistencia

La resistencia a 4 clases se ha reducido, pero continúa siendo una necesidad clínicamente no cubierta²

Educación

Menos resultados favorables reportados por PVVIH sin información de I=I

Las PVVIH que no viven en áreas metropolitanas de EUA tienen menos posibilidad de recibir información de I=I³

Inyectables de larga acción (ILA)

Existen retos reales a nivel mundial para la implementación de ILA (infraestructura, apoyo), con disparidad en el acceso para aquellos que no cuentan con un seguro de cobertura^{4,5}

Alcanzar poblaciones en correccionales

Defectos en la equidad en el manejo de VIH/VHC observados en poblaciones en correccionales⁶

Acceso

El COVID-19 permitió muchos avances en telemedicina, pero puso en evidencia la brecha o división digital⁷⁻¹³

Prevención

Conocimiento del PrEP

Las ideas equivocadas en los proveedores de salud permanecen, con múltiples barreras y baja confianza que les impide iniciar el PrEP^{14,15}

Bajos números de personas con ETS tenían antecedente de haber platicado o recibido información sobre PrEP (en una cohorte de veteranos de un centro médico)¹⁶

La proporción de proveedores de salud que no tienen conocimiento apropiado sobre el PrEP en adultos y adolescentes sigue siendo muy alta^{17,18}

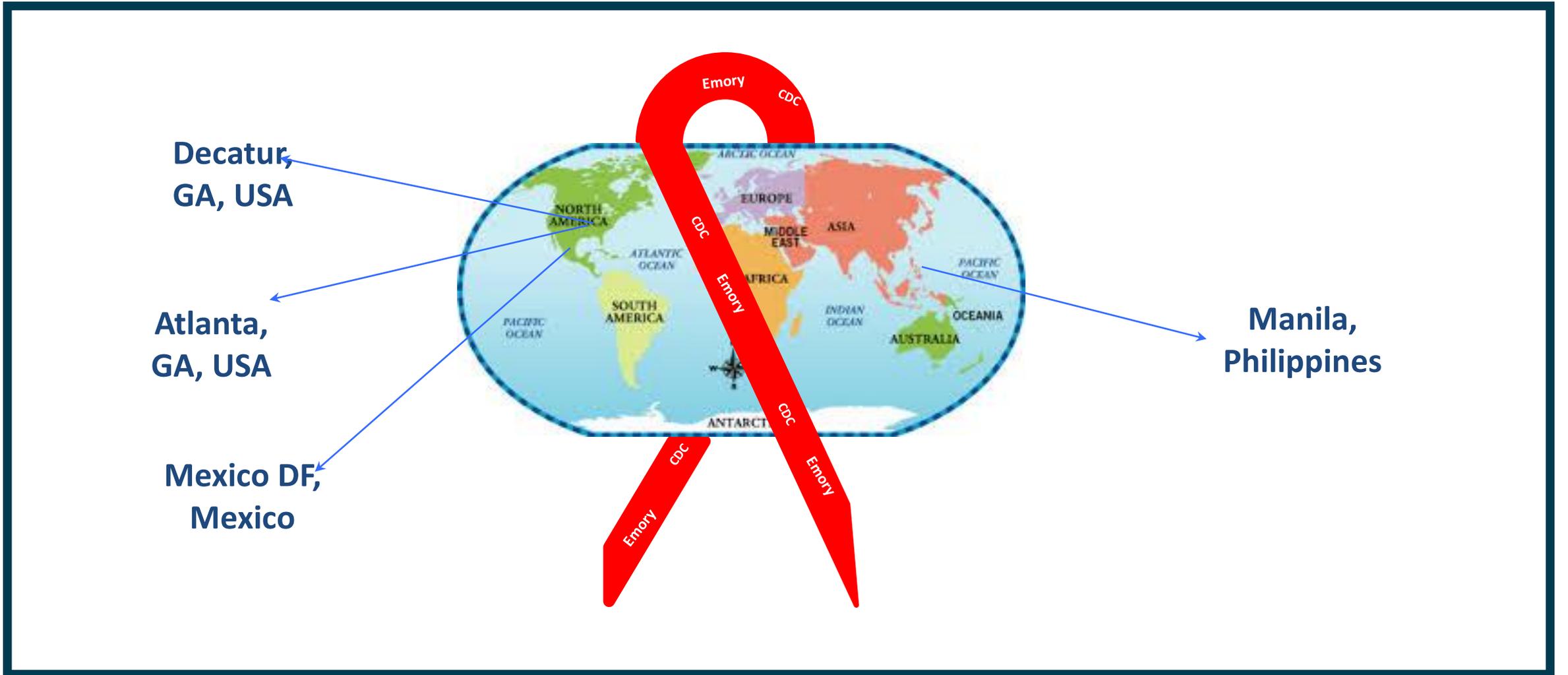
Se requiere mayor apego a la recomendación de PrEP en guías y lineamientos de tratamiento¹⁹

• **I=I, indetectable = intransmisible**

1. Pellegrino R, et al. ID Week 2021, 53; 2. Curanovic D, et al. ID Week 2021, 117; 3. Spinelli F, et al. ID Week 2021, 76; 4. Collins L, et al. ID Week 2021, 887; 5. Collins L. ID Week 2021, Symposium 85; 6. Min S, et al. ID Week 2021, 841; 7. Pierone G, et al. ID Week 2021, 886; 8. Gudipati S, et al. ID Week 2021, 867; 9. Regan N, et al. ID Week 2021, 878; 10. Cantos VD, et al. ID Week 2021, 861; 11. Nagarakanti S, et al. ID Week 2021, 874; 12. Zhang M, et al. ID Week 2021, 896; 13. Dasigi J, et al. ID Week 2021, 985; 14. Shenoi S, et al. ID Week 2021, 856; 15. Ramakrishnan A, et al. ID Week 2021, 852; 16. Kobayashi T, et al. ID Week 2021, 857; 17. Nix CD, et al. ID Week 2021, 862; 18. Allen G & Riddell J. ID Week 2021, 864; 19. Dao LT, et al. ID Week 2021, 858



EMORY-CDC CTU



Agradecimientos:

Dra. Brenda Crabtree-Ramirez

Dr. Trip Gulick



EMORY
UNIVERSITY

Center for
AIDS Research