

El presente del Tratamiento Antirretroviral

Dr. Omar Sued

Asesor de Tratamiento de VIH, OPS/OMS
Representante de LAC en el CG de IAS

- Todos unidos en la respuesta al VIH: Ciencia, gobierno y sociedad civil
- Santiago, Chile, el 27 de octubre de 2022.

1

Lo que esta
muy bien

2

Cosas a tener
en cuenta

3

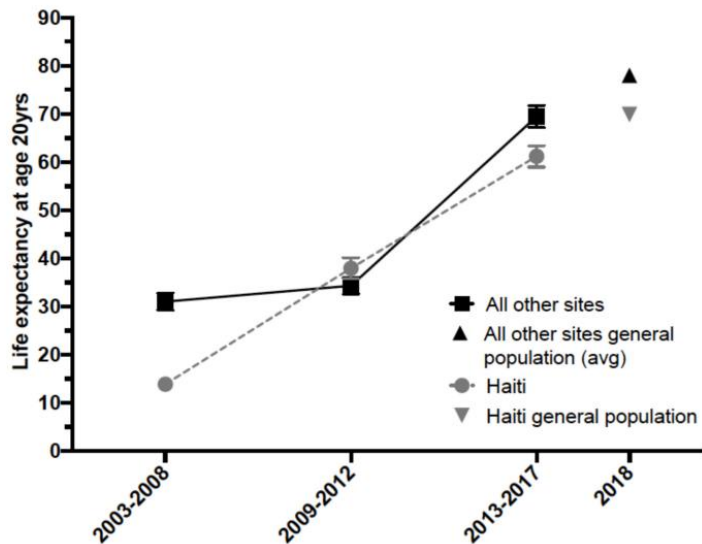
Para prestar
atención
urgente

4

Conclusiones

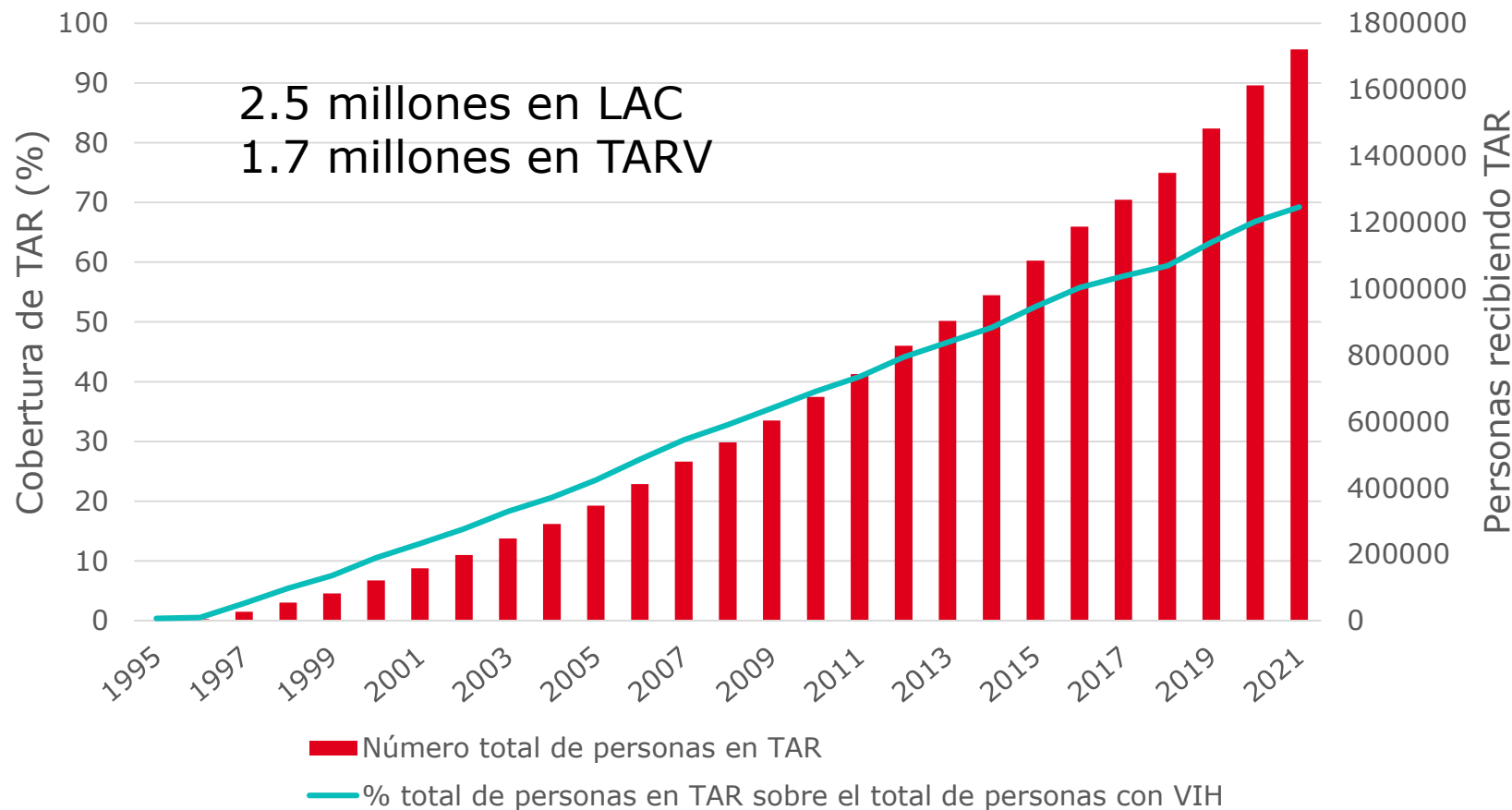
1

Lo que esta muy bien



La expansión del tratamiento se refleja en un aumento constante de la expectativa de vida, a niveles similares de la población no infectada

CCASAnet Cohort
Lancet HIV 2021



Acuerdo mundial entre las diferentes guías de tratamiento

	OMS 2019	IAS 2020	CDC-DHHS 2022	Euro 2021
Régimen de inicio para la mayoría de las personas	TDF/XTC/DTG	TDF/XTC+DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC+DTG	TDF/XTC+DTG TAF/FTC/BIC TAF/FTC+DTG ABC/3TC/DTG	TDF/XTC+DTG o RAL TAF/FTC/BIC TAF/FTC+DTG o RAL ABC/3TC/DTG
		3TC/DTG	3TC/DTG	3TC/DTG
				TAF/FTC + DOR TDF/3TC/DOR

¿Porqué dolutegravir?

- DTG es el fármaco más potente
- Tiene un perfil PK favorable
- Alta barrera genética
- Superior a EFV y a los IP/r (DRV/r, ATV/r, LPV/r)
- Los meta-análisis muestran:
 - Mejor supresión
 - Potente y durable
 - Bajo riesgo de resistencia

Meta-analysis and systematic review of the efficacy and resistance for human immunodeficiency virus type 1 integrase strand transfer inhibitors

Li-Li Yang^a, Qi Li^b, Li-Bo Zhou^c, Shu-Qing Chen^{a,*}

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Comparative efficacy, safety and durability of dolutegravir relative to common core agents in treatment-naïve patients infected with HIV-1: an update on a systematic review and network meta-analysis



Dolutegravir based antiretroviral therapy compared to other combined antiretroviral regimens for the treatment of HIV-infected naive patients: A systematic review and meta-analysis

Mario Cruciani^{1*}, Saverio G. Parisi²

Katharina Nickel¹, Nicholas J. A. Halfpenny², Sonya J. Snedecor³ and Yogesh Suresh Punekar^{4*}

¹ Infectious Diseases Unit, AUSLSS 9 scaligera-Verona, Verona, Italy, ² Department of Biotechnology, University of Padua, Padua, Italy

van Lunzen J, et al. Lancet Infect Dis 2011.

la Porte C. Curr Opin HIV AIDS. 2008.

Hare S. et al Mol Pharm 2011,

Hightower et al. Antimicrob Agents Chemother 2011.

Yoshinaga M, AAC 2021

Walmsley S, NEJM 2013, 369:808-18

Clotet B, et al. Lancet 2014;383:2222-31;

Orrell C, et al. Lancet 2017;S2352-3018:30095-4; 3

Llibre JM, et al. 24th CROI. Seattle, 2017. Abstract 44LB.

Nickelet al. BMC Infectious Diseases (2021) 21:222

Cruciani M, PLOS ONE | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222229>

Yang L, AAC, 2019, 54, 5, 547-555

	Bictegravir	Dolutegravir
Potencia	+++++	+++++
Una dosis al día	Si	Si
Barrera genética	+++++	+++++
Interacciones	Contraindicado con Rifampicina Anticonvulsivantes Ajustar cationes y metformina	Ajustar con Rifampicina Anticonvulsivantes Cationes y metformina
Datos en embarazo	Insuficientes	Seguro
Posible usar en niños	Desde 12 años	Desde 4 semanas
Uso en Insuficiencia renal	Solo >30L/min	Sin límites
Costo	+++++	+
Genéricos	No	Si

Uso aumentado de TLD

- Tenofovir
- Lamivudina
- Dolutegravir

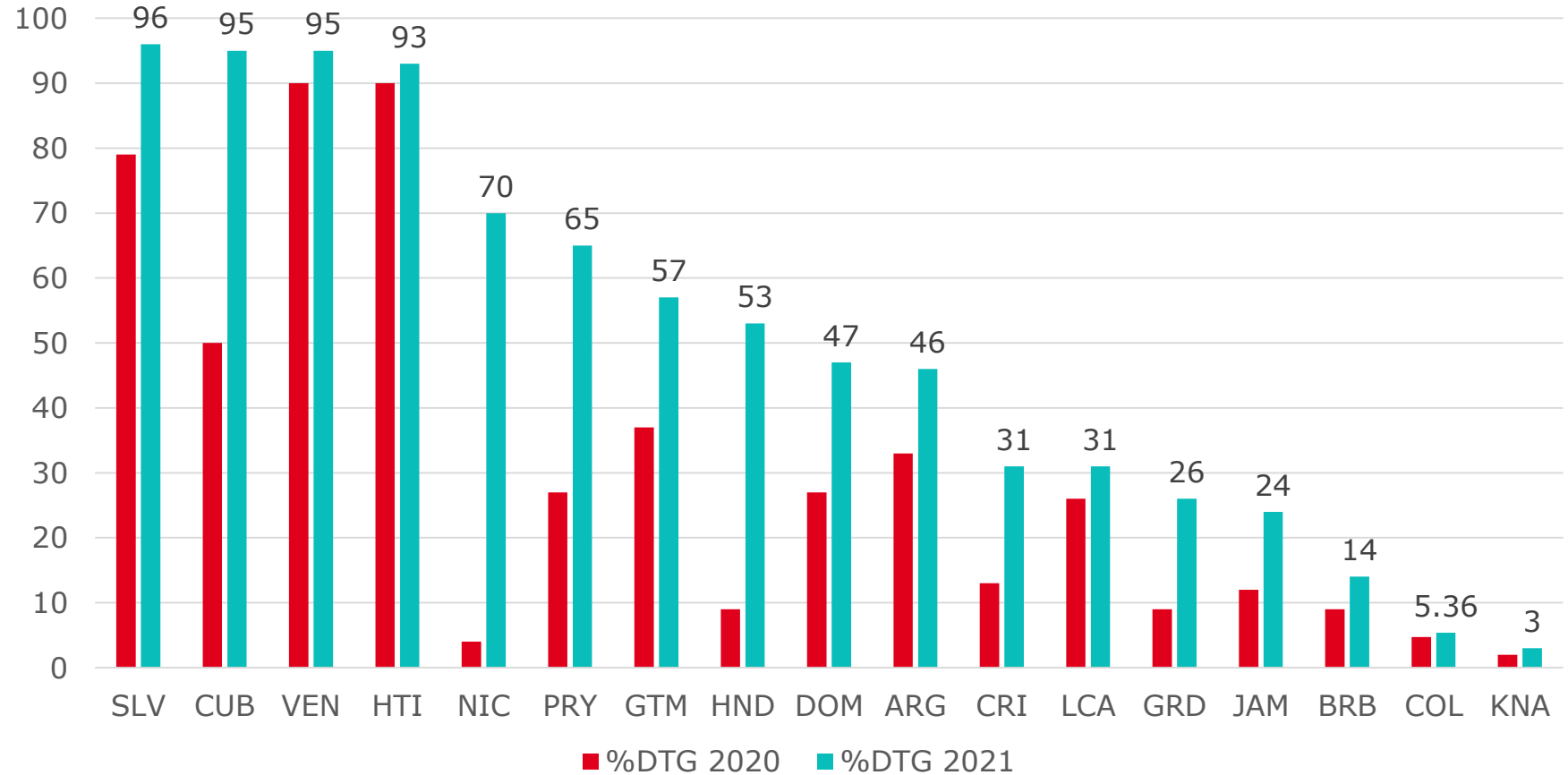
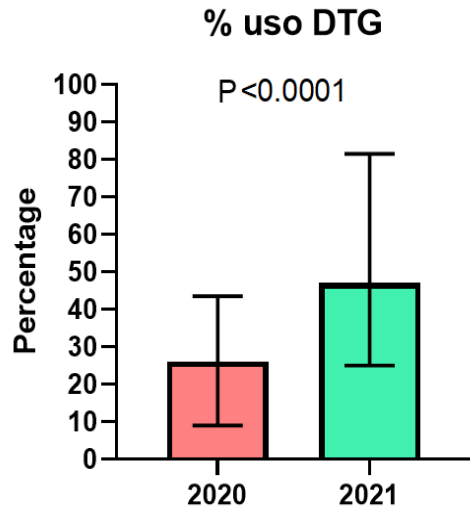
Co-formulado en frascos de 30, 90 o 180 comprimidos.

Precio: <5 USD/mes en los países sin protección de patentes (todos en LAC excepto Colombia, Mexico, Brasil y TTO)

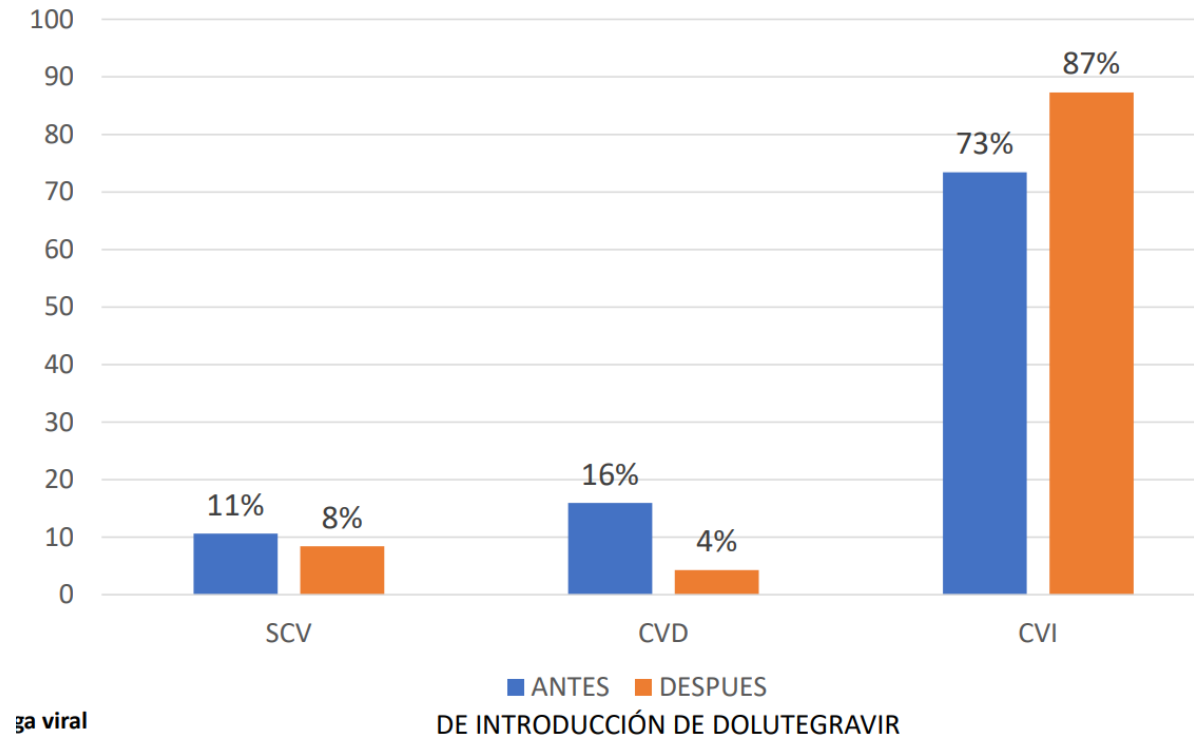
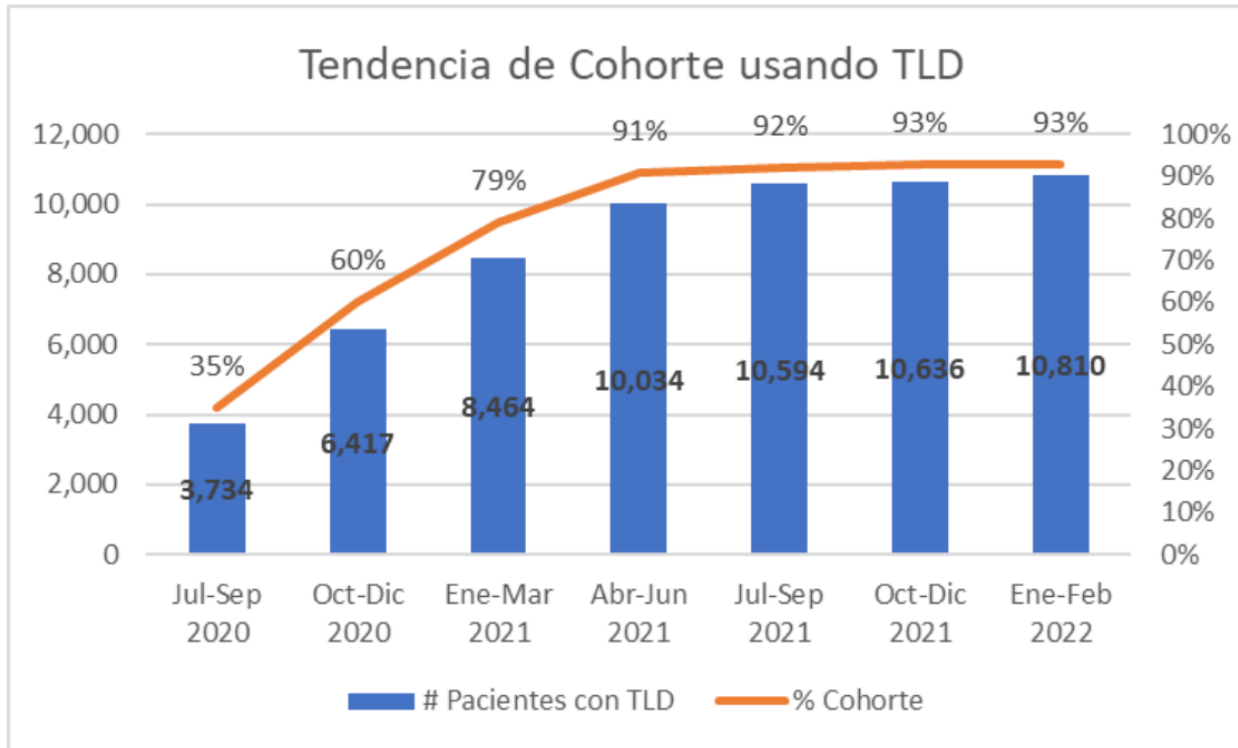


Uso de DTG en LAC

% uso DTG en primera línea



Beneficios de la transición El Salvador



arga viral

Beneficios de la transición Ecuador

Se estima que entre 2019 y 2022 la incorporación de TLD, y la transición de más del 90% de la cohorte a este esquema representó un ahorro de 11 millones de dólares lo que permitió la expansión del tratamiento

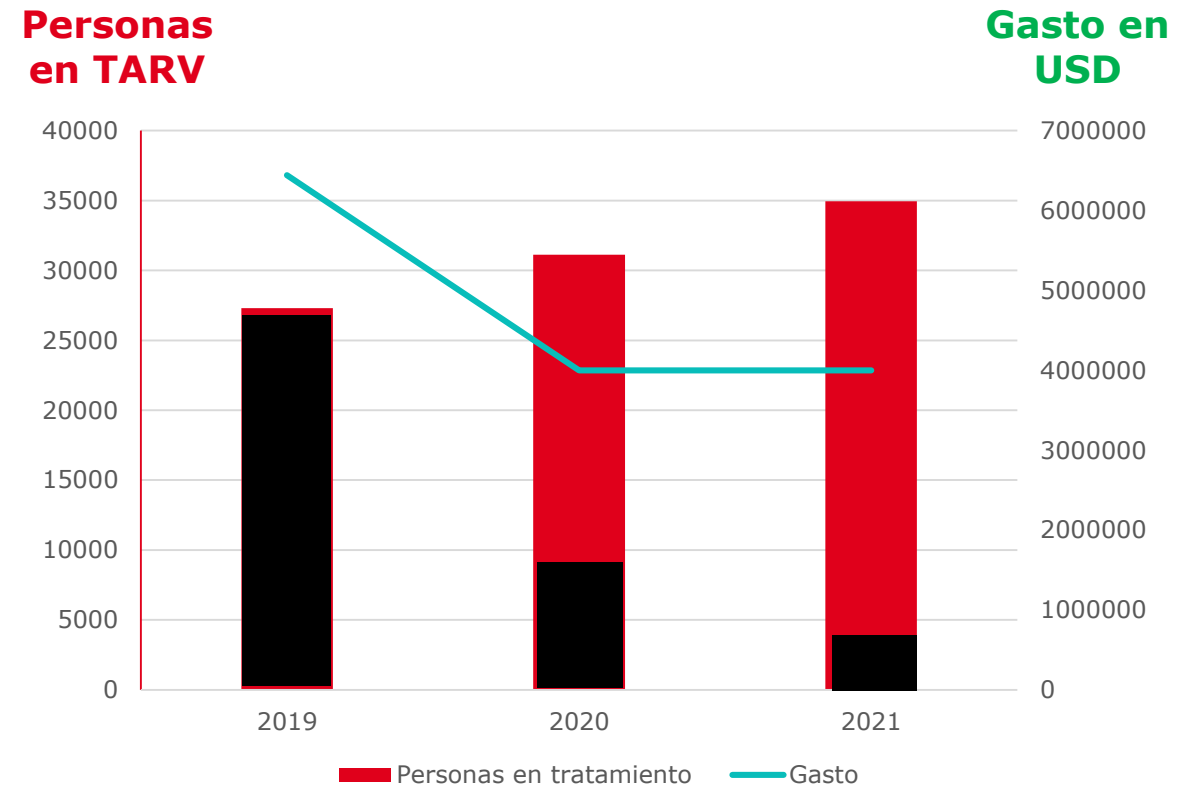


Table 4.6 Consideration for transition to TLD among adults and adolescents

Treatment transition scenario	Preferred approach	Comments
DTG for people living with HIV already using a first-line regimen		
Clinical or immunological failure or viral load non-suppressed (viral load >1000 copies/mL)	Switch to AZT + 3TC + DTG ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Consideration may be given to retaining TDF + 3TC given the advantages of TDF over AZT and recent data demonstrating that suppression of viral loads can be achieved through this approach (129). More data are anticipated • Provide adherence support
Viral load suppressed (<1000 copies/mL)	Substitution to a TLD regimen may be considered in accordance with national recommendations	<ul style="list-style-type: none"> • Substitution should be considered in the context of drug supply and patient choice. Substitution may confer new side-effects and interfere with adherence (130). However, DTG regimens may be more durable in the long term.
Clinically and immunologically established on ART ^b and viral load unknown	Give priority to viral load testing if possible or consider other programmatic or clinical indications for decision-making, and substitution to a TLD regimen may be considered	<ul style="list-style-type: none"> • Lack of viral load should not be a barrier to transition. – Recent evidence is reassuring on the effectiveness of DTG with inactive or partly active NRTI backbone – Important in settings with >10% pretreatment NNRTI resistance
Established ^b on suboptimal first-line ARV regimens	Switch to TLD	

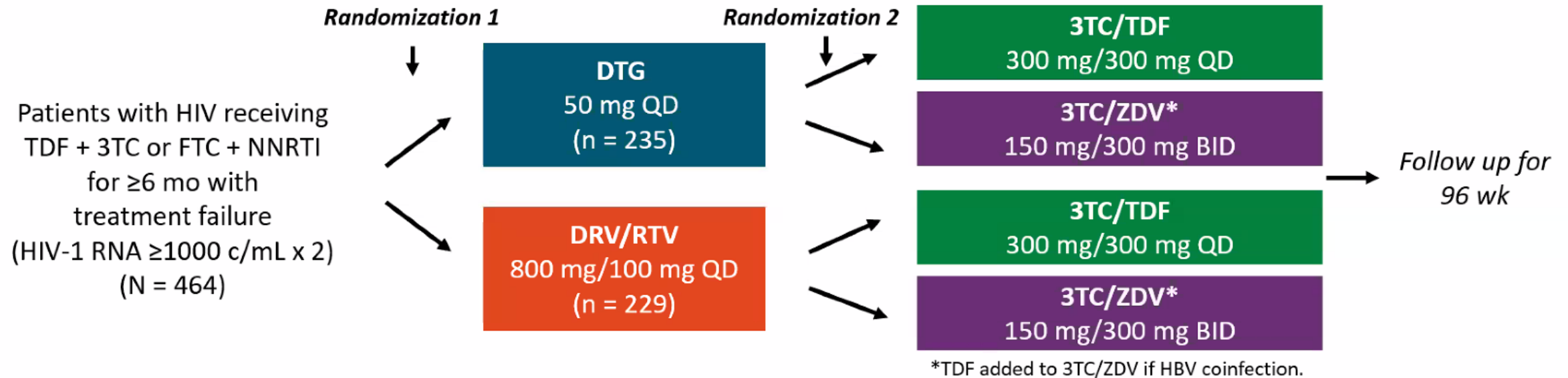
^a After adherence check and persistent detectable viral load.

^b Chapter 7 defines being established on ART.

**No
necesitamos
una carga
viral para
migrar a TLD
(OMS 2021)**

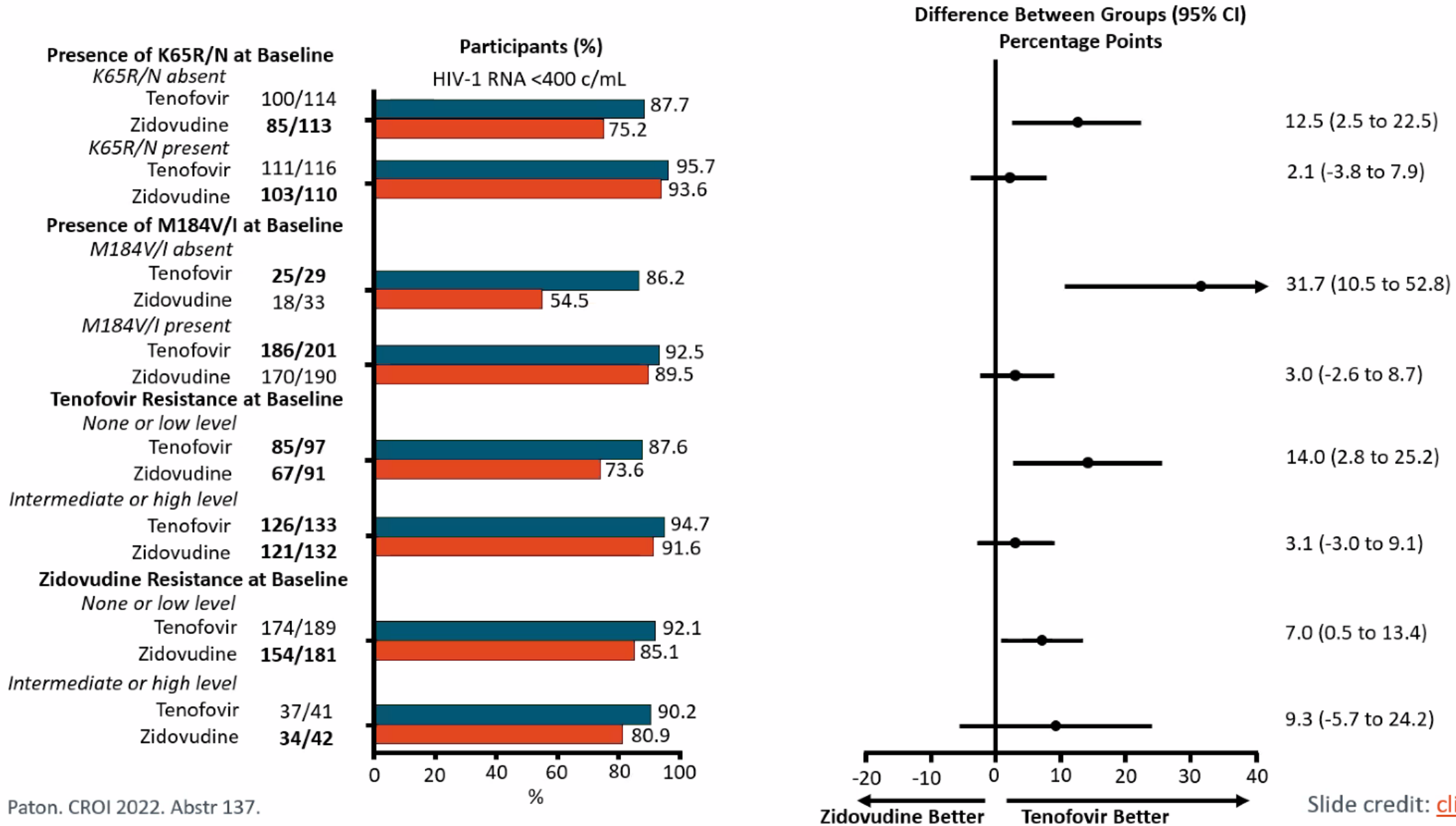
NADIA: DTG vs DRV/RTV and TDF vs ZDV for Second-line Therapy

- Multicenter, 2 x 2 randomized, open-label, noninferiority phase III trial

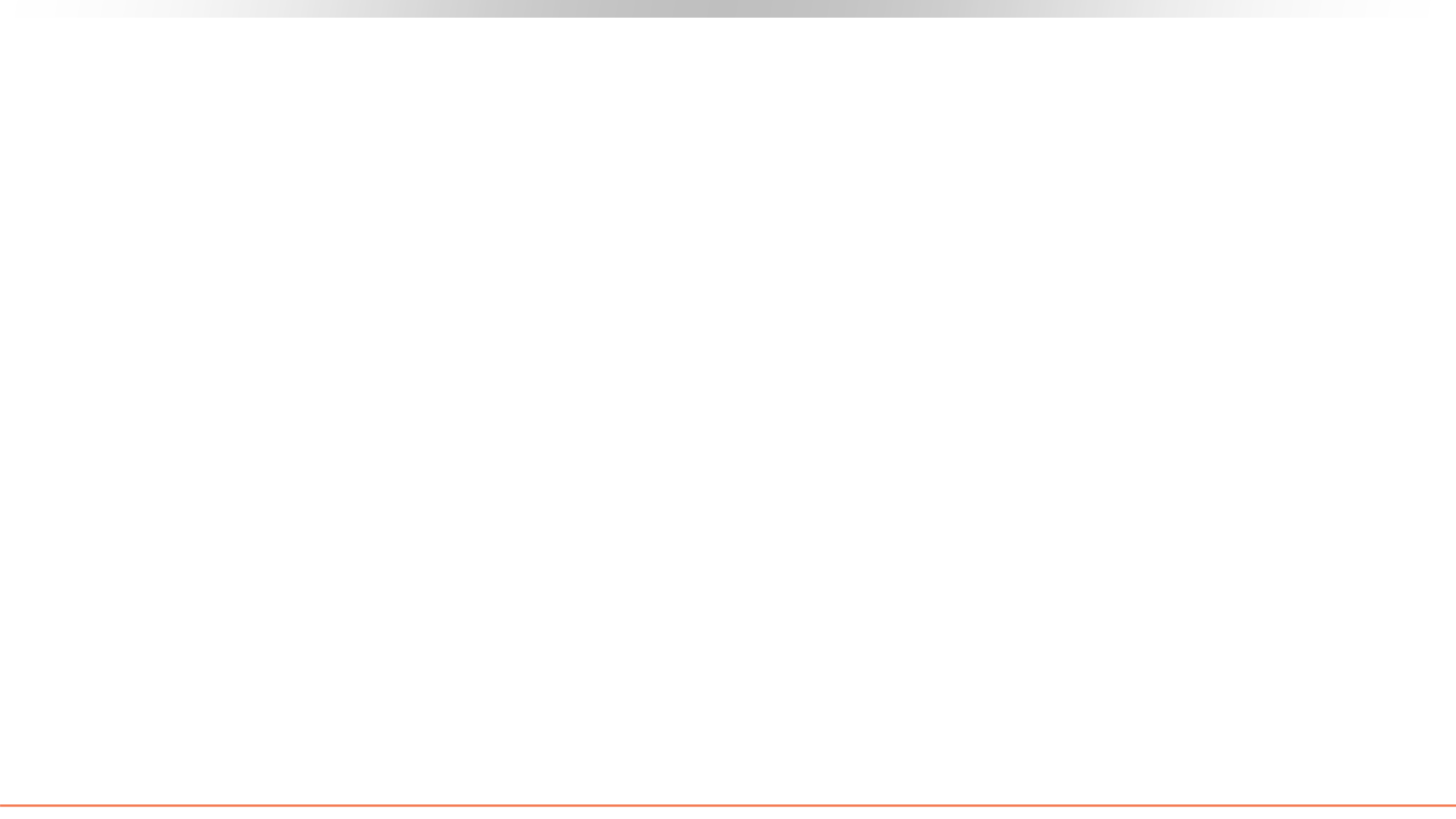


- Study aims: Evaluate noninferiority of DTG to DRV/RTV and of 3TC/TDF to 3TC/ZDV in second line
- Primary outcome: HIV-1 RNA <400 c/mL at Wk 96 by FDA snapshot
- Wk 48 results: DTG was noninferior to DRV/RTV (but 4 cases of DTG resistance); 3TC/TDF was noninferior to 3TC/ZDV

NADIA: Wk 96 Efficacy Subgroup Analysis of TDF vs ZDV



Populations	First-line regimen	Second-line regimen	Third-line regimen
Adults and adolescents	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + ATV/r (or LPV/r)	DRV/r ^a + 1–2 NRTIs ± DTG ^b Optimize the regimen using a genotype profile (if LPV is used in second-line ART)
		Two NRTIs + DRV/r	Optimize the regimen using a genotype profile
	Two NRTIs + EFV	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r, DRV/r or LPV/r) ± DTG ^b
Children	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + LPV/r (or ATV/r)	DRV/r ^c + 1–2 NRTIs ± DTG ^d Optimize the regimen using a genotype profile for children younger than three years
	Two NRTIs + LPV/r	Two NRTIs + DTG	DRV/r ^c + 1–2 NRTIs ± DTG ^d Optimize the regimen using a genotype profile for children younger than three years
	Two NRTIs + NNRTI	Two NRTIs + DTG	Two NRTIs + (ATV/r, LPV/r or DRV/r ^c) ± DTG ^d



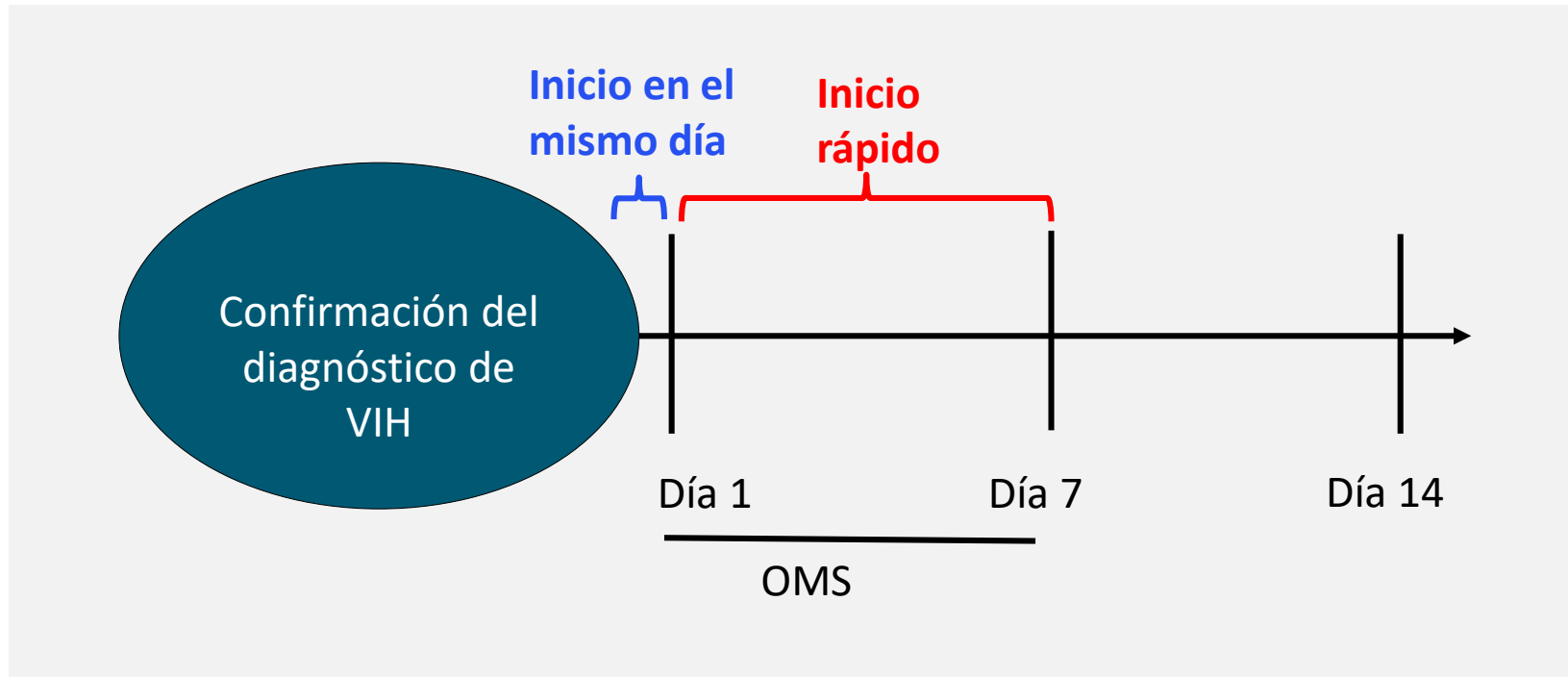
Cosas a tener en cuenta

2

El inicio rápido

La toxicidad

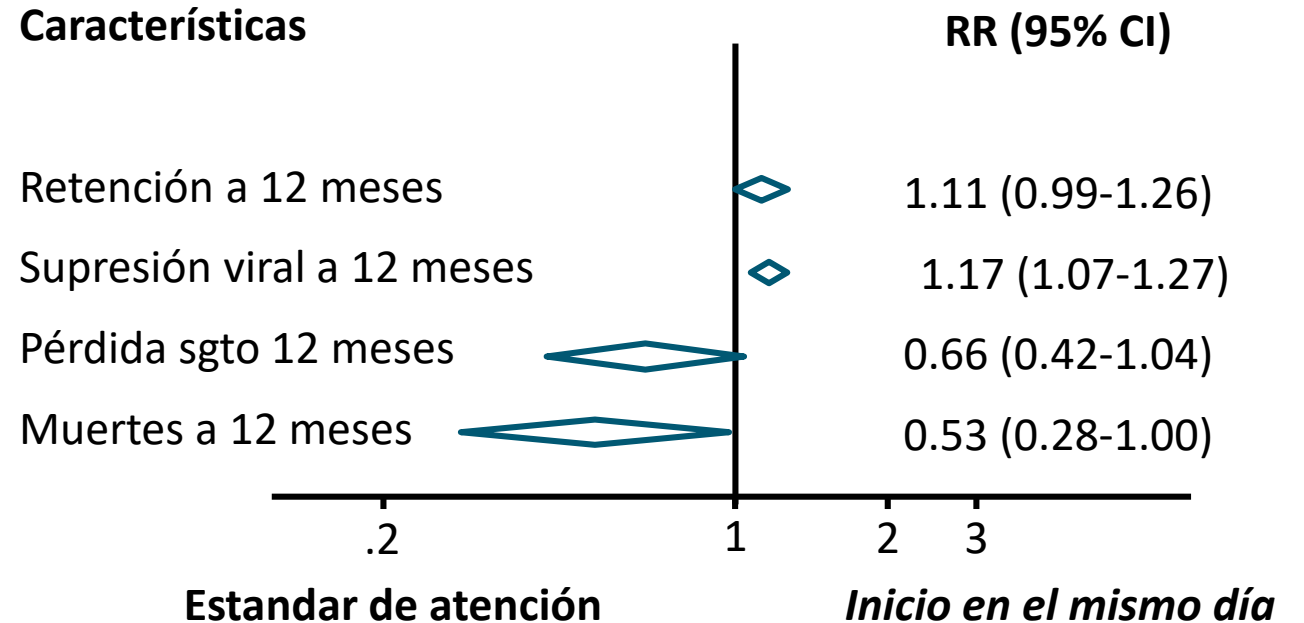
Tratamiento inmediato



Impacto clínico

Revisión sistemática¹
4 estudios randomizados²⁻⁵

Comparado con el estandar de atención, TARV en el mismo día aumentó la retención, la supresión viral y redujo la discontinuación y la mortalidad



1. Ford. AIDS. 2018;32:17. 2. Amanyire. Lancet HIV. 2016;3:e539. 3. Rosen. PLoS Med. 2016;13:e1002015.
4. Koenig. PLoS Med. 2017;14:e1002357. 5. Labhart. BMC Public Health. 2016;16:329.

Desafíos

Del sistema

- Diferencias en el sistema
- No todos los centros de testeo tienen disponible tratamiento
- Percepción de que no es responsabilidad del centro de testeo
- Demoras en la confirmación
- Logística de epidemiología, lab, farmacia y centro de referencia

Del individuo

- Disposición del paciente
 - Falta de percepción
 - Responsabilidad
 - Desconfianza
- Preocupaciones sobre resistencia
- Costo y acceso

Estudios de inicio en el primer día

	FAST¹ (N =112)	STAT² (N =131)	DIAMOND³ (N =109)
Regimen	BIC/FTC/TAF	DTG/3TC	DRV/COBI/FTC/TAF
Study design	Prospective, single-arm study at 15 sites	Prospective, single-arm, multicenter, open-label phase III study	Prospective, multicenter, open-label, single-arm phase III study at 16 sites
Patient population	Persons diagnosed with HIV infection	Adults ≥18 yr of age diagnosed with HIV infection in last 2 wk; no previous ART	Adults ≥18 yr of age diagnosed with HIV infection in last 2 wk; no previous ART, no OI, and no AIDS-defining conditions
Location	France	US	US
Treatment initiation	First dose received within 24 hr of baseline visit before lab results available	First dose received within 24 hr (before lab results available) to 15 days of baseline visit	First dose received within 24 hr of baseline visit and before lab results available
Primary endpoint	HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 24 by FDA Snapshot analysis	HIV-1 RNA <50 c/mL at Wk 48 by observed, ITT-E, and FDA Snapshot analysis	Virologic response in ITT at Wk 48 by FDA snapshot (HIV-1 RNA <50 c/mL)

Estudios de inicio en el primer día

Baseline Characteristics	FAST ¹ (N = 112)	STAT ² (N = 131)	DIAMOND ³ (N = 109)
Median age, yr (range)	36 (28-47)	31 (18-63)	28 (19-66)
Male, n (%)	98 (87.5)	120 (91.6)	95 (87)
Median HIV-1 RNA, log ₁₀ c/mL (range)	4.8 (4.4-5.5)	4.8 (<1.6-7.8)	4.6 (<1.3-8.2)
HIV-1 RNA			
▪ ≥100,000 c/mL, n (%)	50 (44.6)	51 (38.9)	27 (25)
▪ 100,000-500,000 c/mL, n(%)	29 (25.9)	32 (24)	--
▪ >500,000 c/mL, n (%)	21 (18.8)	19 (15)	--
Median CD4+ cell count, cells/mm ³ (range)	369 (240-570) (n = 110)	389 (<20-1466)	369 (7-1082)
CD4+ cell count <200 cells/mm ³ , n (%)	19 (17.2)	37 (28)	23 (21)
Median time from diagnosis to enrollment, days (range)	8 (5-17)	5 (0-15)	5 (0-14)
HBsAg+, n (%)	2 (1.8)	7 (5)	No data
Viral suppression (ITT snapshot)	24weeks: 80.4%	48 weeks: 82%	48 weeks: 84%

Use HBsAg rapid test!!!!

Toxicidad

TDF

TAF

- Toxicidad renal
- Aumento de peso

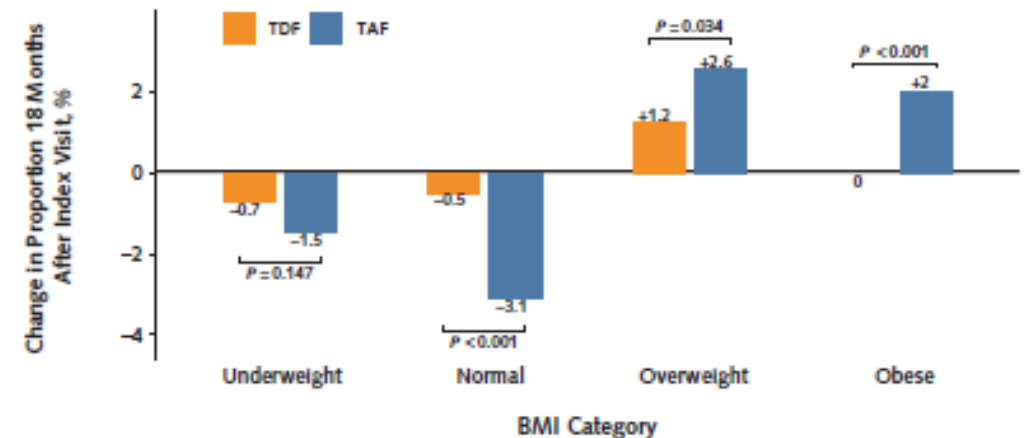
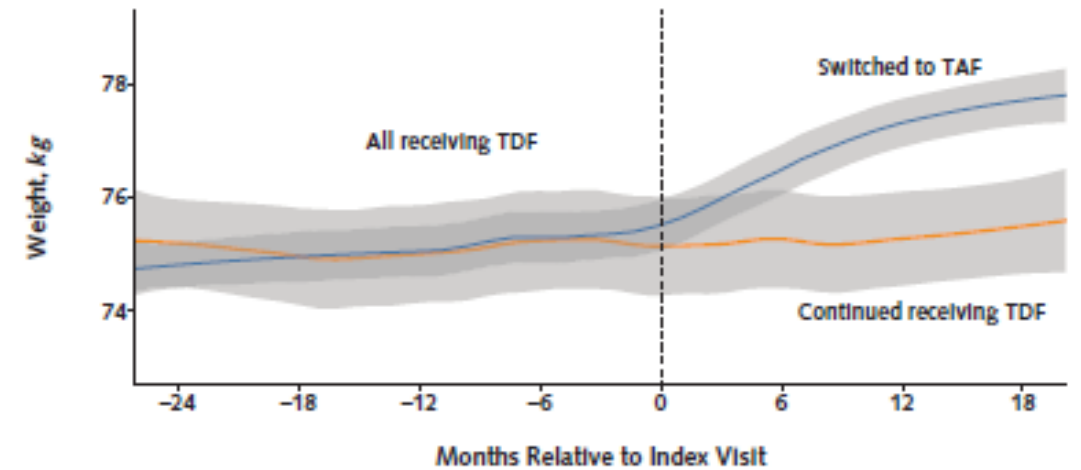
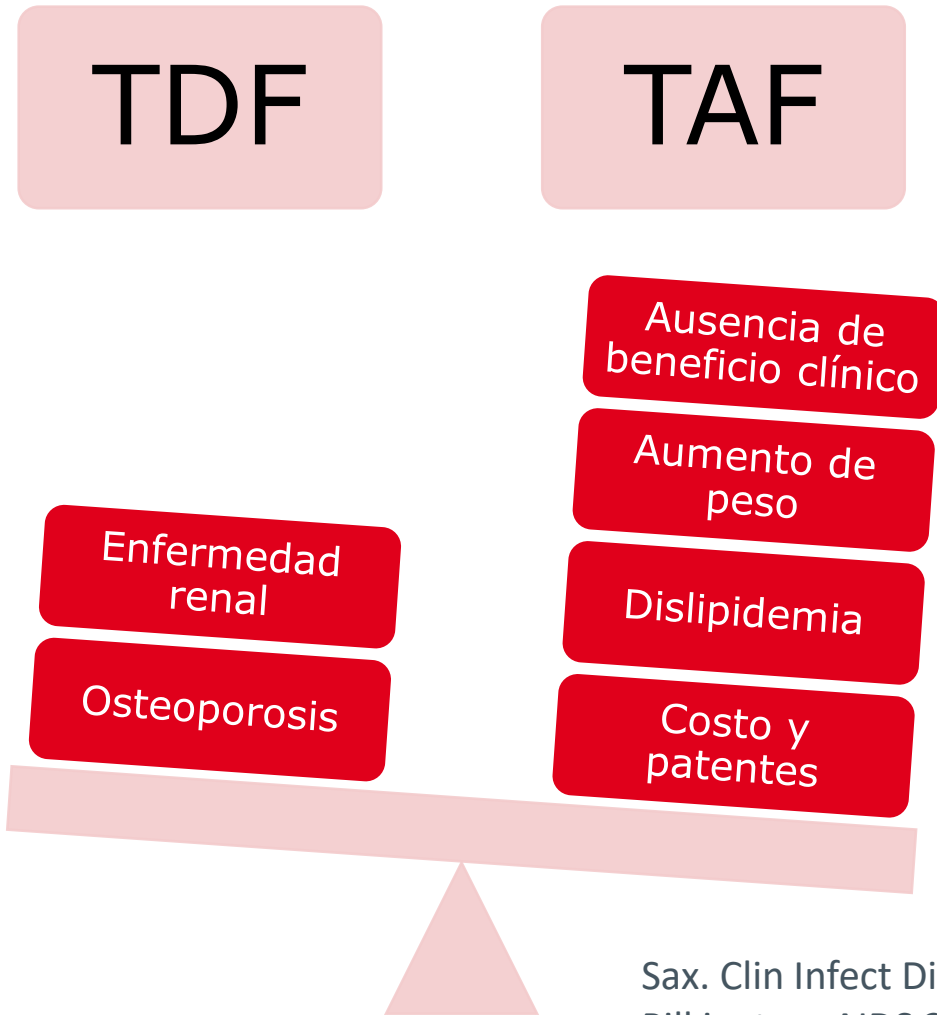
Enfermedad renal

Osteoporosis

¿Deberíamos utilizar TDF o TAF en todas las personas?

Aumento de peso

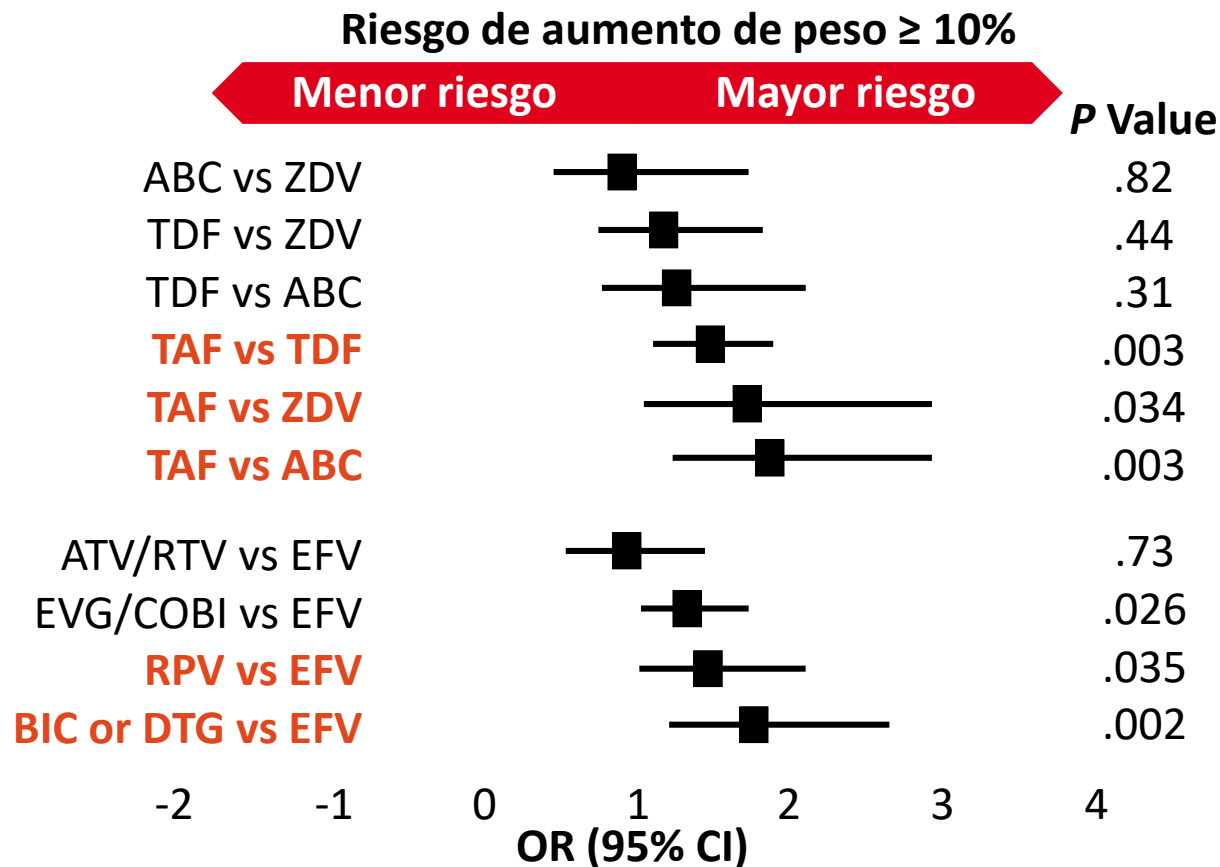
Changes in weight and BMI categories over time.



Sax. Clin Infect Dis. 2020;71:1379, Surial AIM, 2022, Pilkington, AIDS 2020, Tao, Int. J Inf. Dis 2020

Aumento de peso

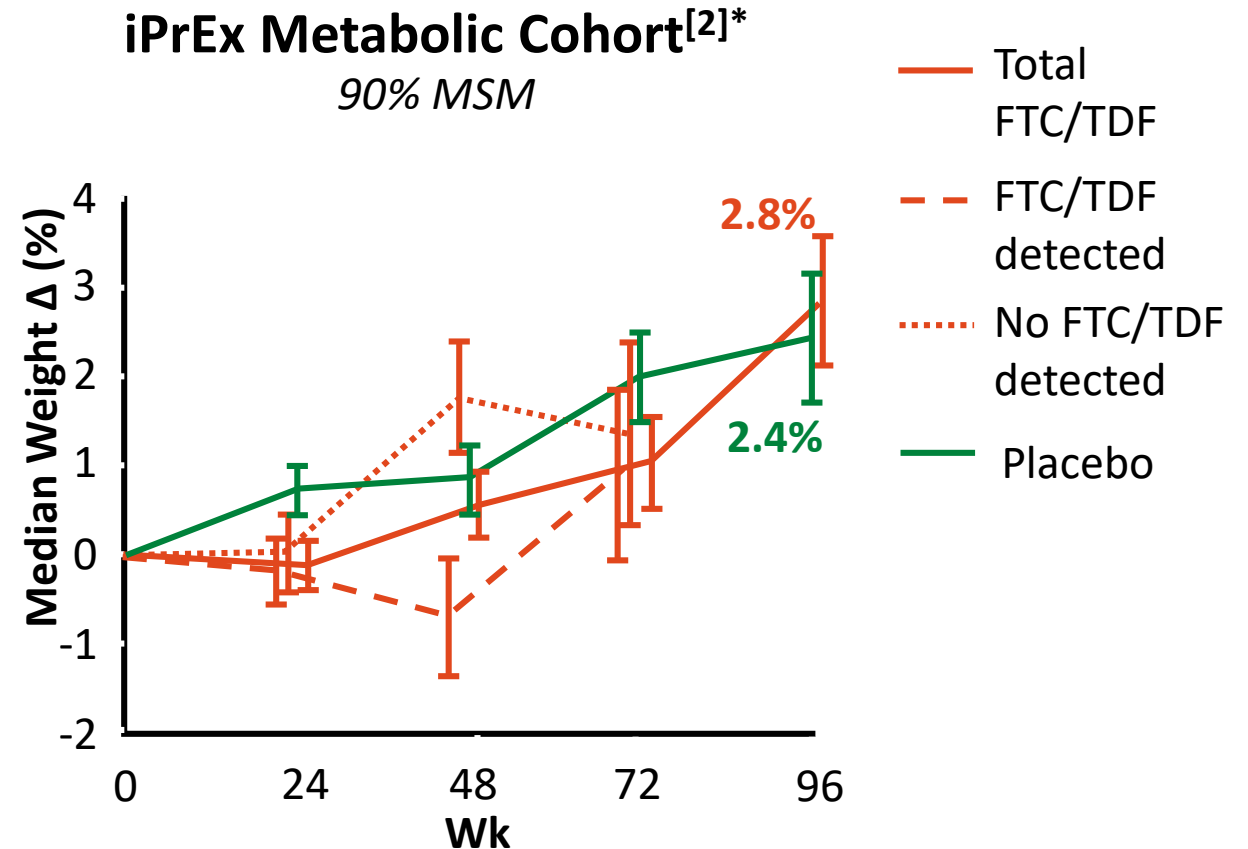
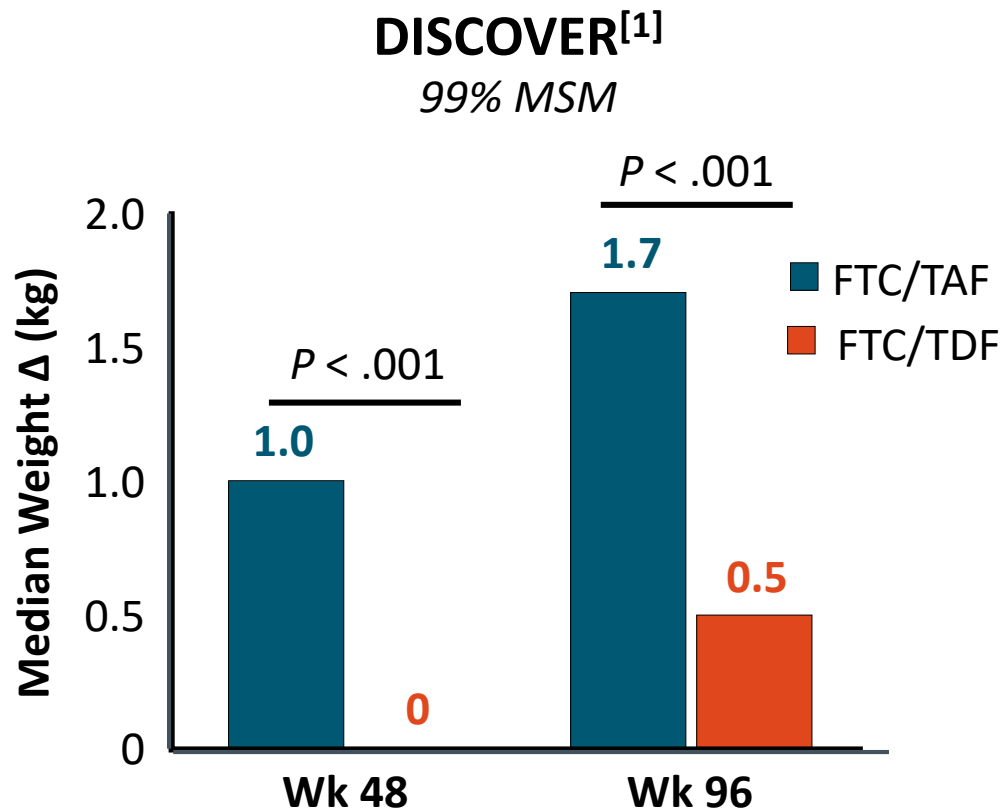
- 8 estudios fase 3 de realizados entre 2003-2015 (N = 5680)



Factor de riesgo	OR (95% CI)
CD4 < 200 cel/mm ³	4.36 (3.6-5.27)
HIV-1 RNA > 100,000 c/mL	1.98 (1.65-2.37)
IMC > 25	1.54 (1.27-1.87)
IMC > 30	1.66 (1.29-2.15)
Sexo femenino	1.54 (1.21-1.96)
Raza negra	1.32 (1.10-1.59)

Aumento de peso en estudios de PrEP

Resultados de DISCOVER y iPrEX



*Wk 24: *P* = .02 for FTC/TDF vs placebo. Wk 96: *P* = .69 for FTC/TDF vs placebo. Median time on TDF/FTC was 64 wks.

1. Ruane. EACS 2019. Abstr PE3/16. 2. Glidden. Clin Infect Dis. 2018;67:411.



Slide credit: clinicaloptions.com

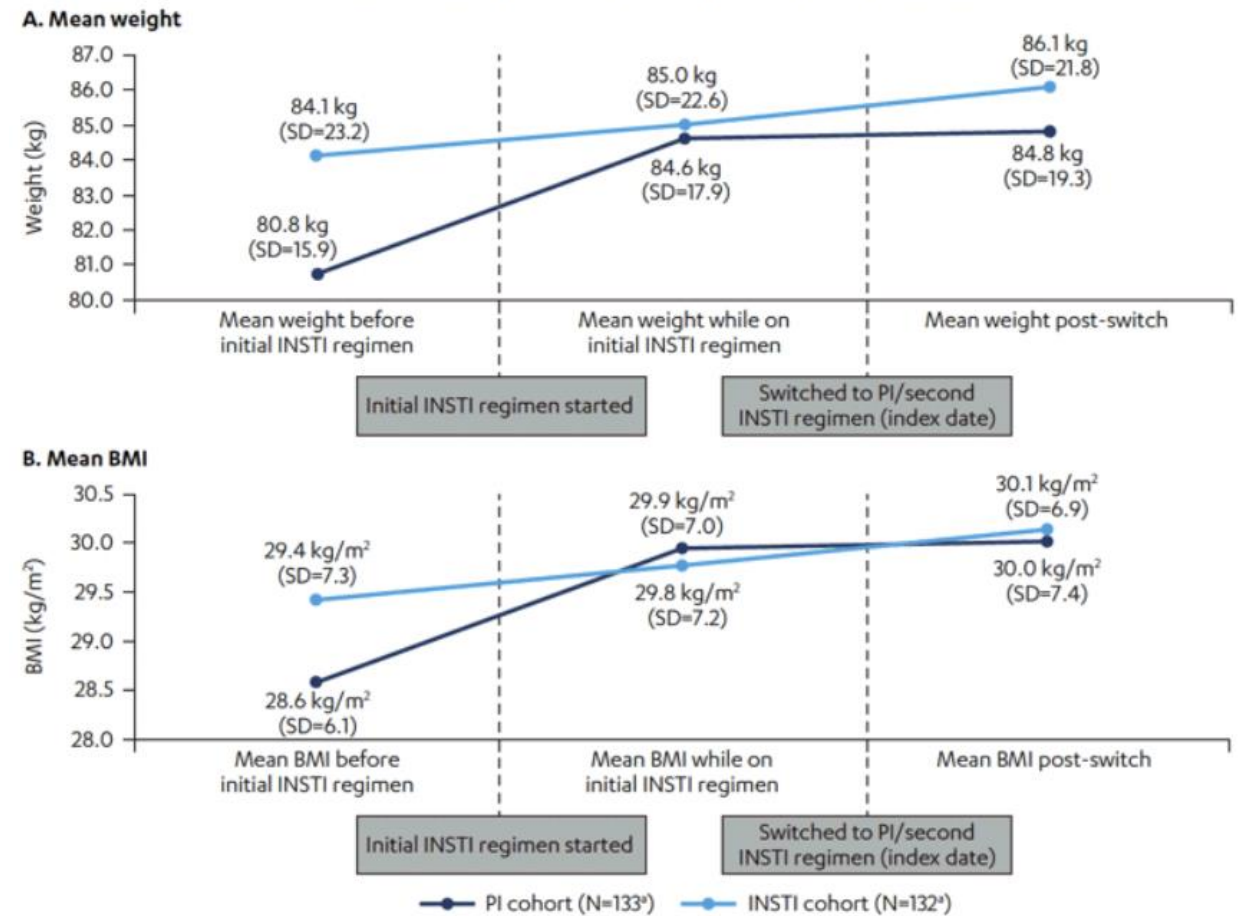
¿Que se puede hacer?

Dieta y Ejercicio

- DHHS: *“a la fecha, sigue poco claro si cambiar a un regimen sin integrasa resulta en una reversión del aumento de peso”*
- Cambio a IP vs a otro INSTI no reduce pero frena el aumento
- No hay datos de cambiar a Doravirina aún (ACTG A5391)
- LA simplificación a 3TC/DTG (TANGO y SALSA) no mostraron reducción de peso al suspender TAF.

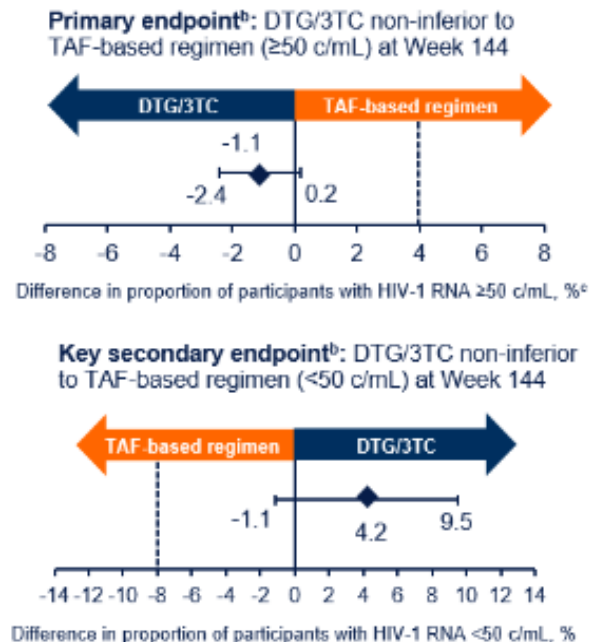
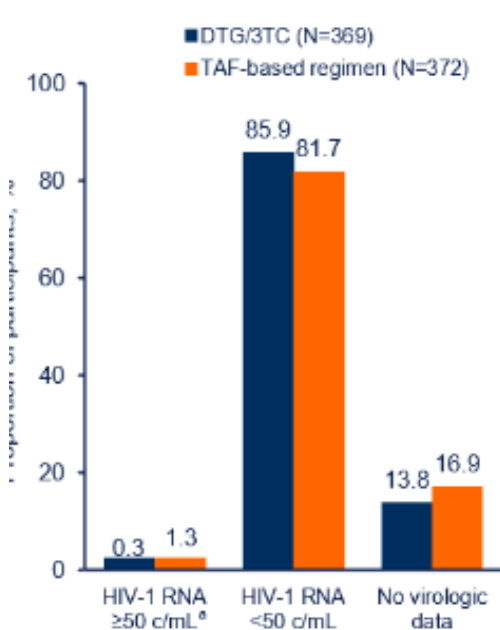
El cambio a un IP podría para el aumento continuo de peso, pero no lo reduce.

Figure 2. Change in weight and BMI pre-INSTI, during INSTI, and post-index.



3TC-DTG en AIDS 2022

TANGO 144 semanas



Similares cambios en TND, marcadores de inflamación, perfil de seguridad, y peso

Otros estudios

Knobel: Observacional. 358 D/L vs 332 B/F/T, efectivo y bien tolerado. CVND 94.6% vs 94.8%. Más discontinuaciones en B/F/T.

Schneider: TANDEM estudio de vida real. 469 (126 naïve & 192 switch en pac estables). 95.8% mantuvieron CVND. Cambio para evitar toxicidades simplificación, aumento de peso.

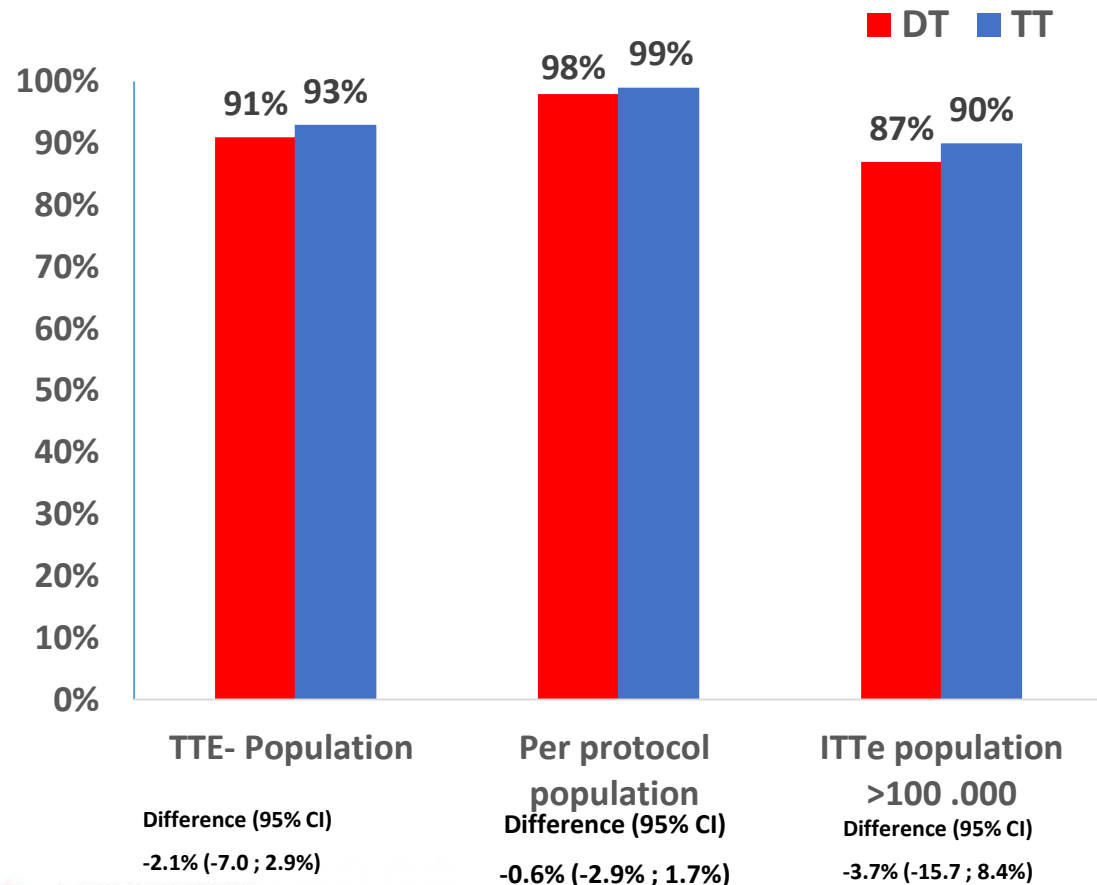
Pierone: OPERA Cohorte. 787 individuos que cambiaron a D/L. Solo 30 tuvieron > 200 c/ml durante el seguimiento.

Marinosci: SIMPL'HIV randomize 93 a D/L vs 94 a seguir ART. D/L fue no inferior a 144sem.

Llibre: Análisis secundario de TANGO y SALSA. No diferencia en marcadores de inflamación.

ANDES: DRV/r 800/100 + 3TC

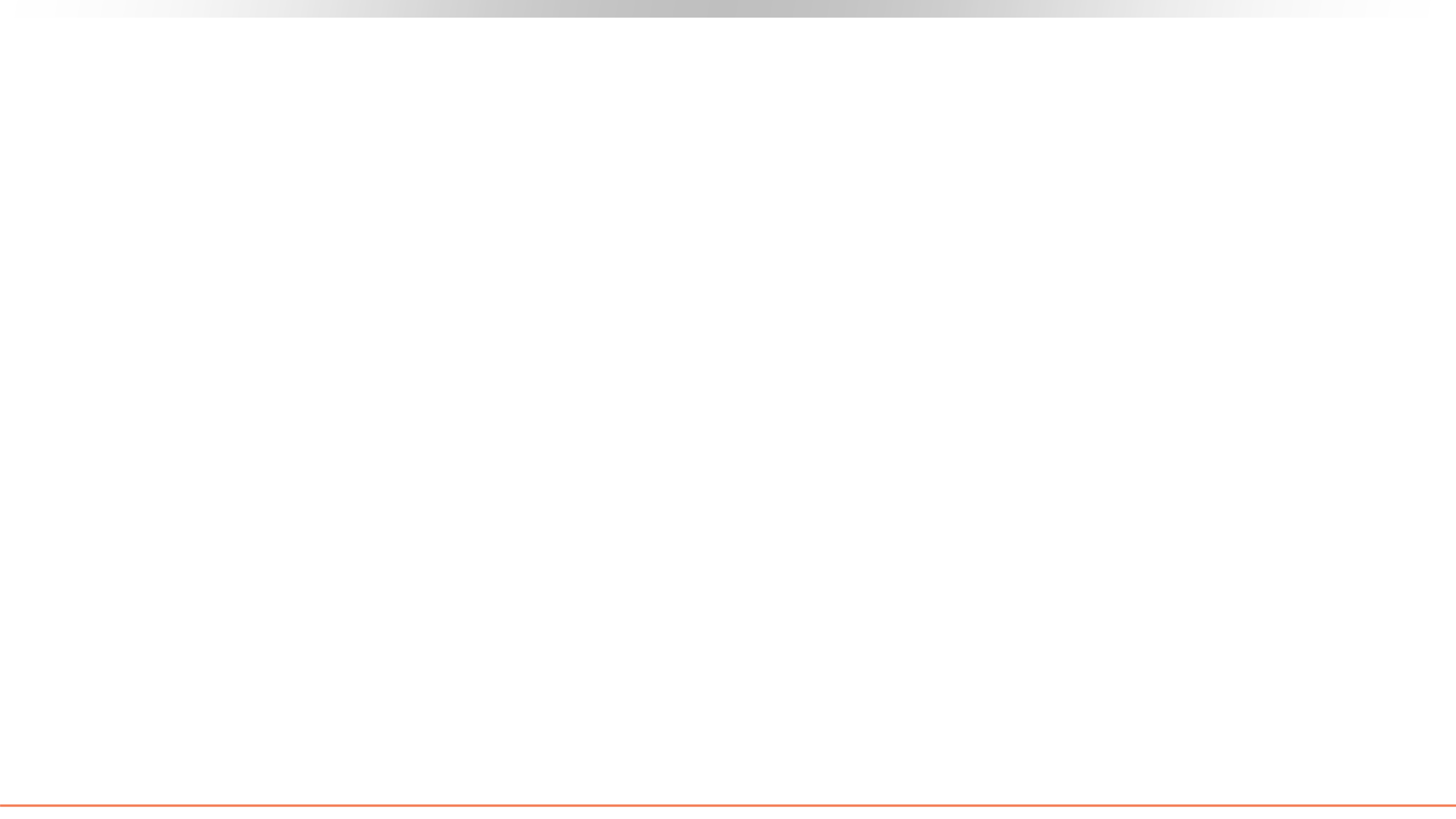
HIV-1 RNA <50 copies/mL by FDA-snapshot



Protocol defined VF: 2 consecutive VL ≥ 50 copies/ml;

Outcomes Through Wk 48 in ITT-E Population, n (%)	Pooled Analysis	
	DTG + 3TC (n = 171)	DTG + FTC/TDF (n = 165)
Confirmed virologic Failure	4	3
Treatment-emergent resistance	0	0

Mean VL at failure : 73 cp/ml
 No treatment-emergent PI or NRTI mutations observed



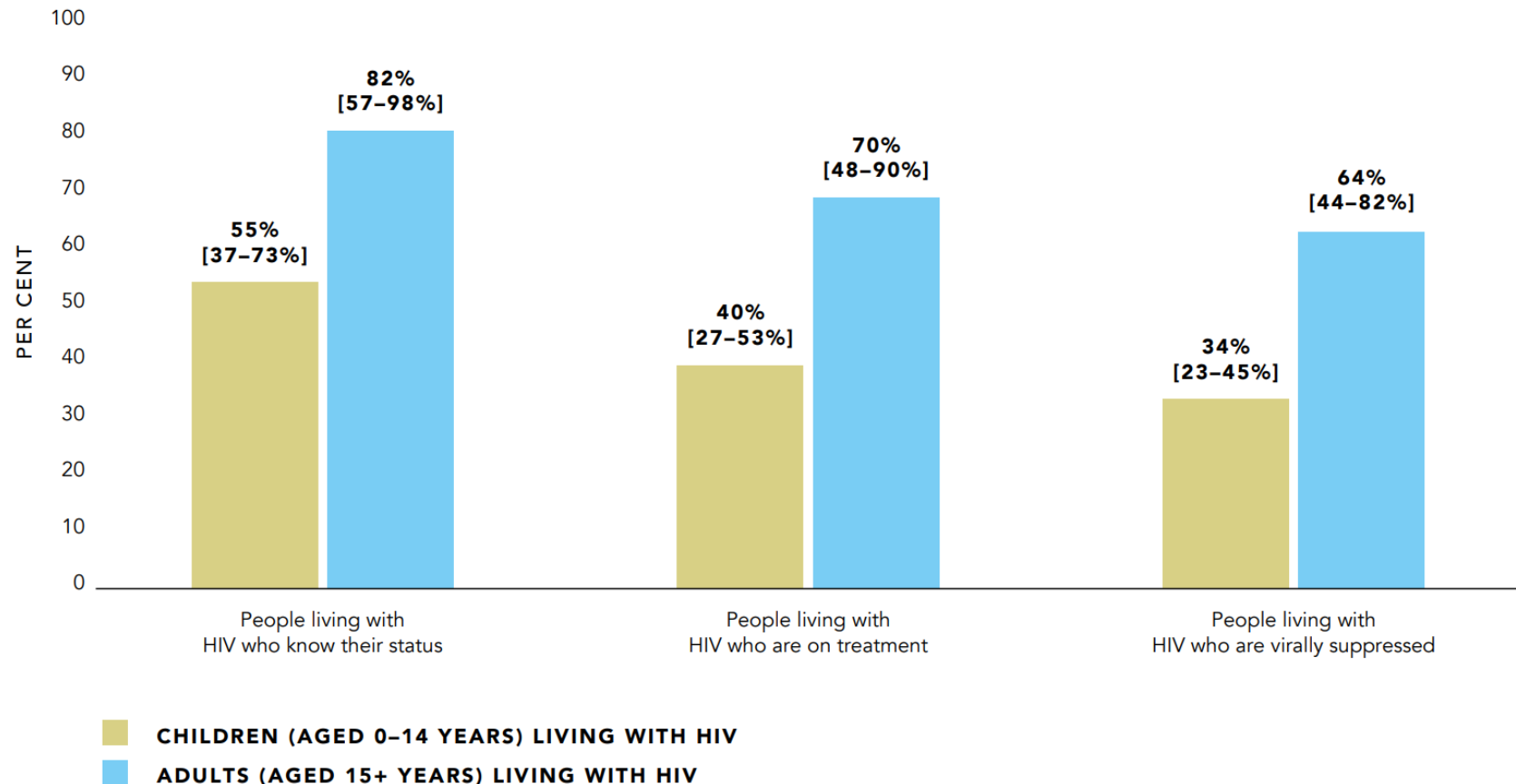
Para prestar atención urgente

3

- El tratamiento pediátrico
- Diagnóstico tardío y enf. avanzada
- Las infecciones oportunistas

La cascada en niños es muy inferior a la de los adultos

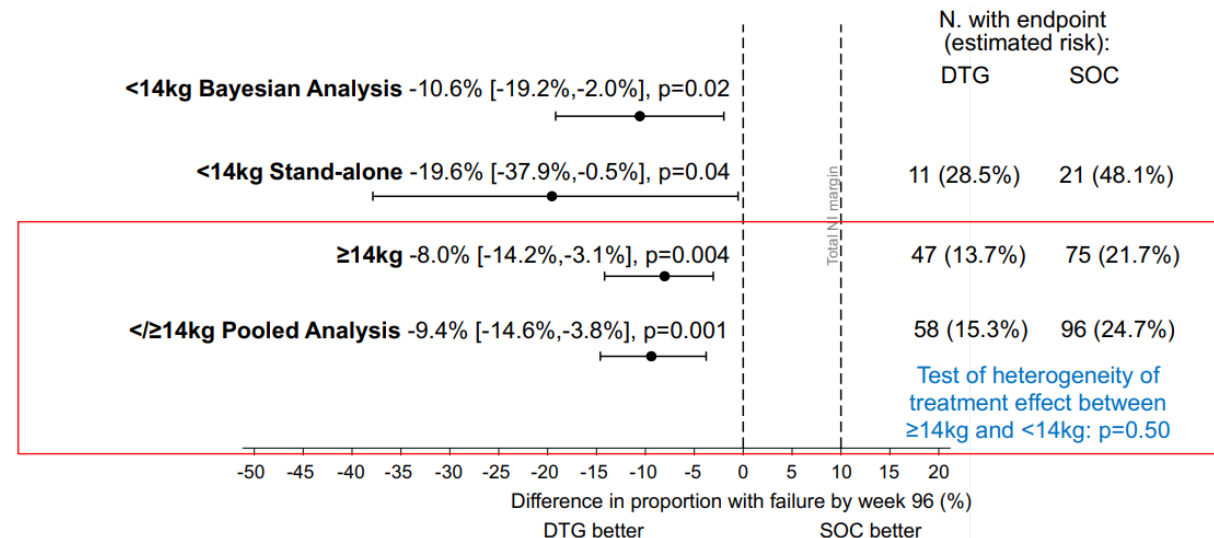
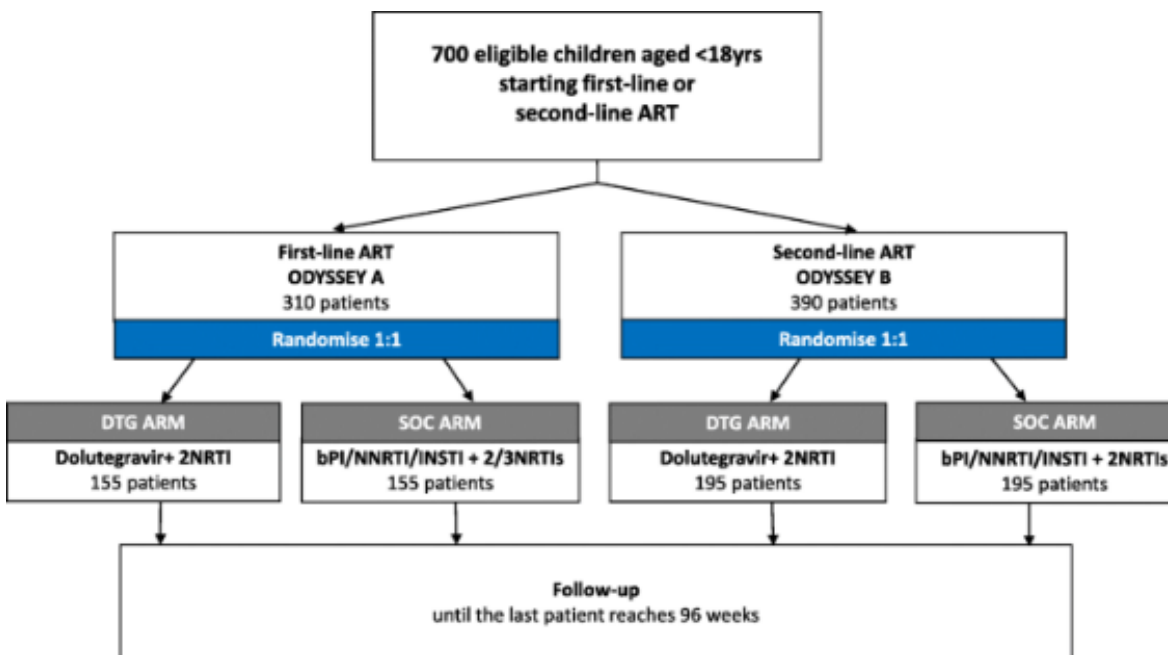
FIGURE 9.5 HIV testing and treatment cascade, children (aged 0–14 years) compared to adults (aged 15+ years), Latin America, 2021



[Full report — In Danger: UNAIDS Global AIDS Update 2022](#)

ODYSSEY

Primary outcome (children <14kg and ≥14kg): virological or clinical failure by 96 weeks



Dolutegravir fue superior a NVP o IP/r a las 96 semanas

85% supresión virológica a dos años

Eventos adversos fueron similares, con menos alteraciones de colesterol.

Recomendaciones OMS

Para todos los niños de + 4 semanas de vida

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
<p>ABC-3TC + DTG</p> <p>3 a 20 kg comp. de 10mg +20 kg DTG 50 mg +30 kg puede usar TLD</p>	<p>AZT-3TC ATV-r (o si es menor de 3 años utilizar LPV-r)</p>	<p>Utilizar genotipo</p> <p>DRV-r + 1 o 2 NRTI, + DTG BID +/- NNRTI</p>

Dolutegravir pediátrico

Países con acceso

- Argentina
- Haití
- Guyana
- Nicaragua
- Panamá
- Paraguay
- Venezuela
- Canadá
- México
- EEUU
- Colombia

- Países que iniciaron la solicitud
 - Belize
 - Cuba
 - Guatemala
 - Ecuador
 - El Salvador
- Países con pDTG en sector privado
 - Antigua and Barbuda
 - Barbados
 - Jamaica

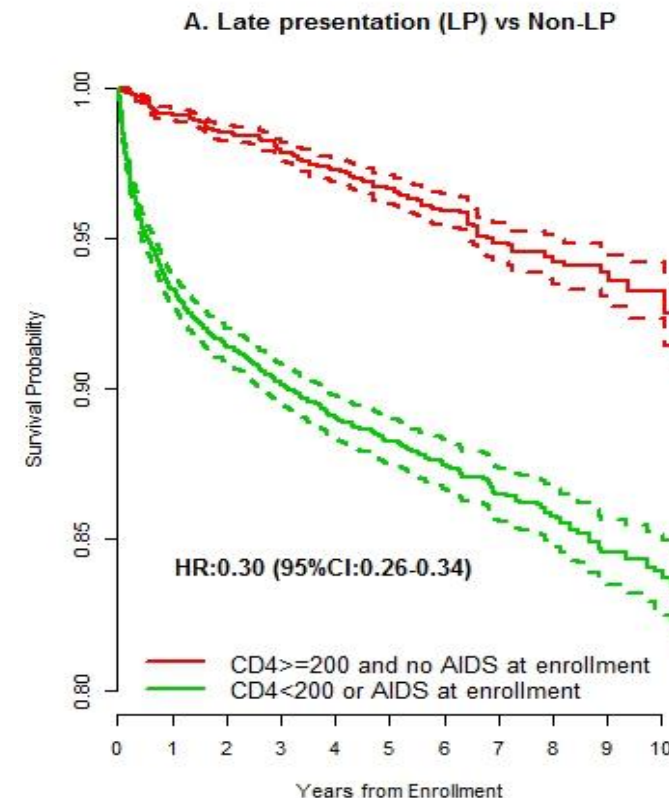
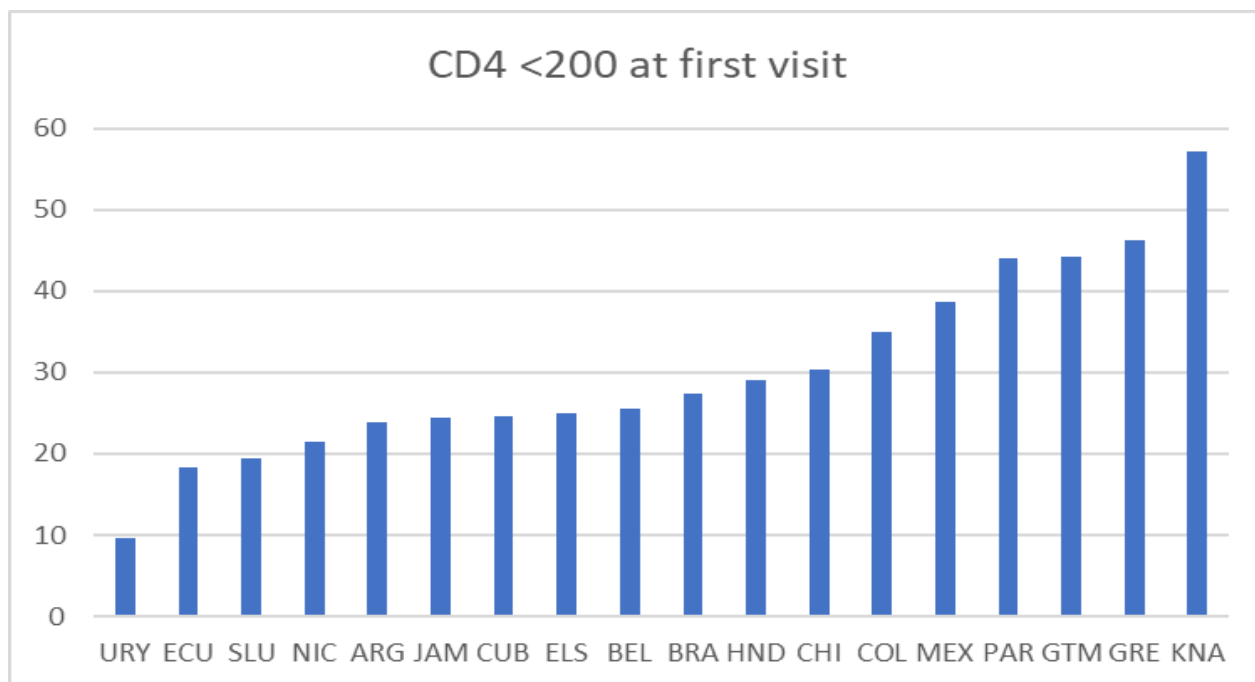


Estrategia de acceso



- Incorporación en el fondo estratégico (USD 4.5 x 90 comp)
- Cooperación técnica:
 - Incorporación en la lista
 - Guías
 - Estimaciones
 - Entrenamiento
- Apoyo de estudios
 - Estudio de eficacia DTG
 - Estudio de Resistencia
- Donaciones
 - Almacén en PAN para apoyar la introducción en países on pocos casos
 - Requiere que inicien los procesos de compra para asegurar stocks

Diagnóstico tardío

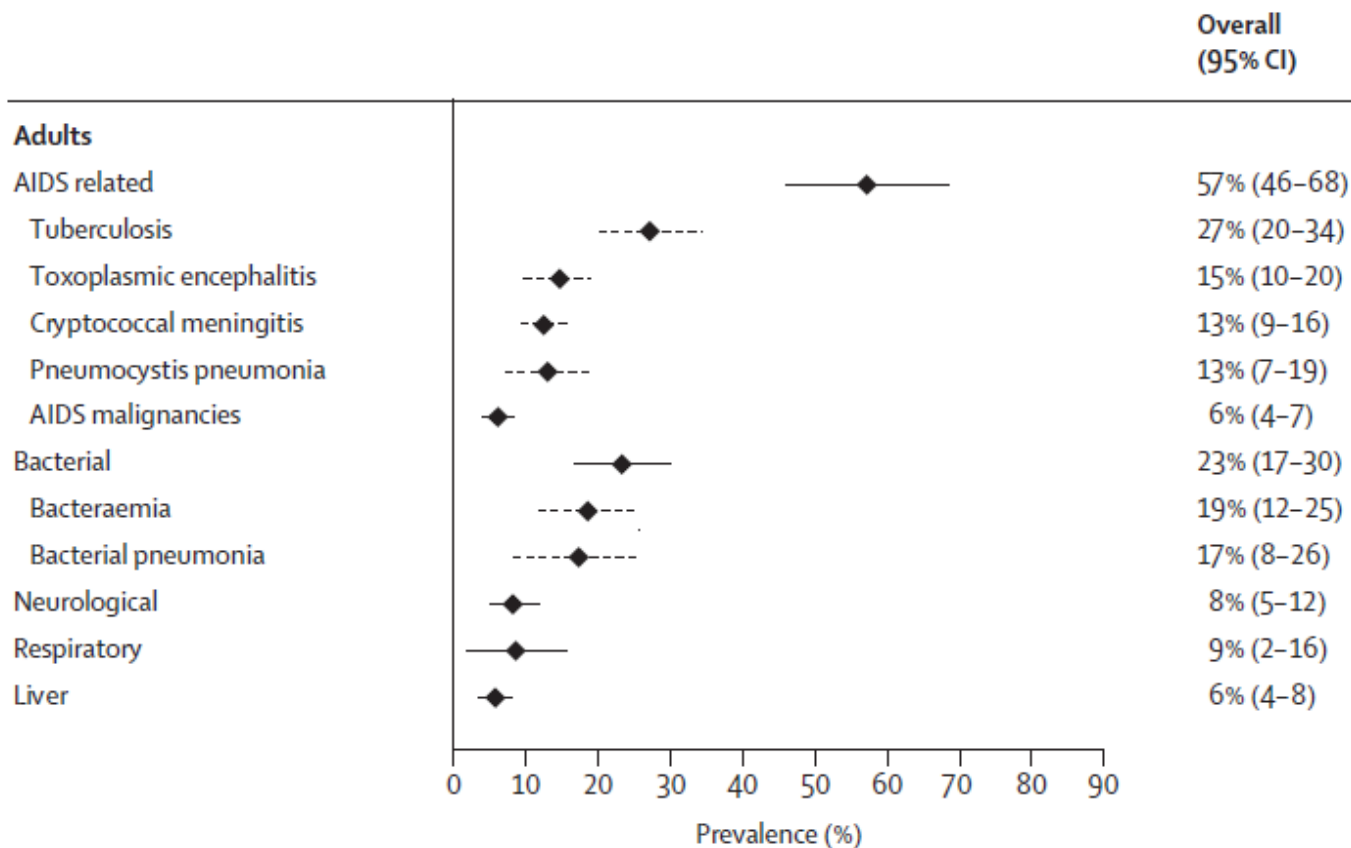


32% de las personas se diagnostica con menos de 200 CD4 en LAC.

El 86% de la mortalidad atribuible durante el primer año de tratamiento se asocia a diagnóstico tardío.

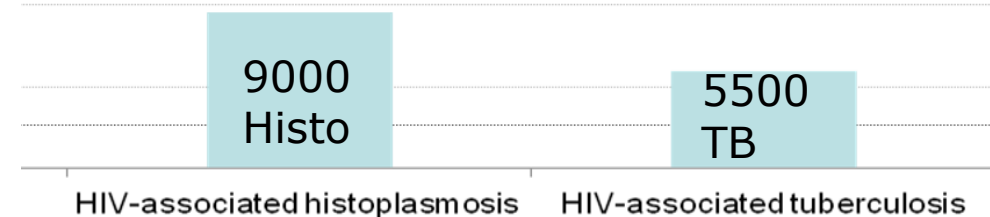
Belaunzaran-Zamudio, et al. Am J Epidemiol 2019

Infecciones oportunistas



En LAC la cantidad de muertes por histoplasmosis es mucho mayor que las muertes por TB en personas con VIH

Number of HIV deaths in LAC
Nacher M, Aids 2016

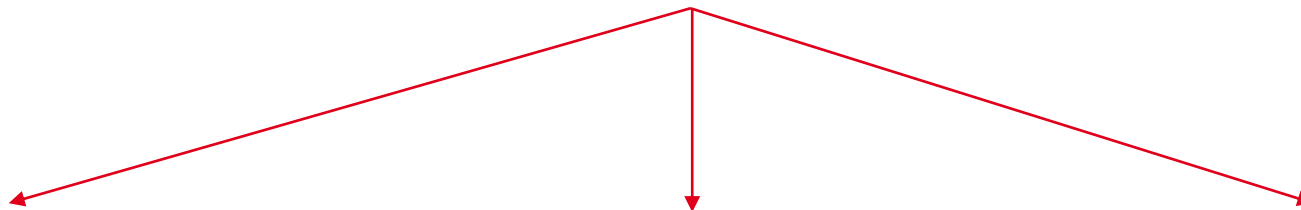


Lancet 2015, Ford N et al, [https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018\(15\)00137-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhiv/article/PIIS2352-3018(15)00137-X/fulltext)

Visitect Advance
200 CD4



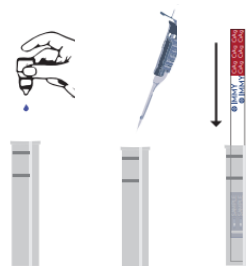
Sensibilidad 92.6%
Especificidad 89.8%
Precio 4USD



Miravista LFA Histo
Urine, 40'



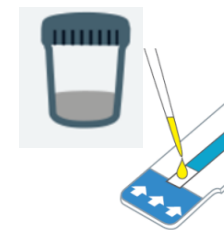
IMMY LFA Crypto



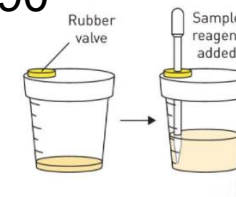
Blood
Serum
10'



TB-Alere
Urine, 25'



Xpert
Sputum,
CSF, biopsy,
90'



Histoplasmosis

Sensibilidad 96%
Especificidad 96%

Precio unitario ≈ 7-10 USD

Criptococosis

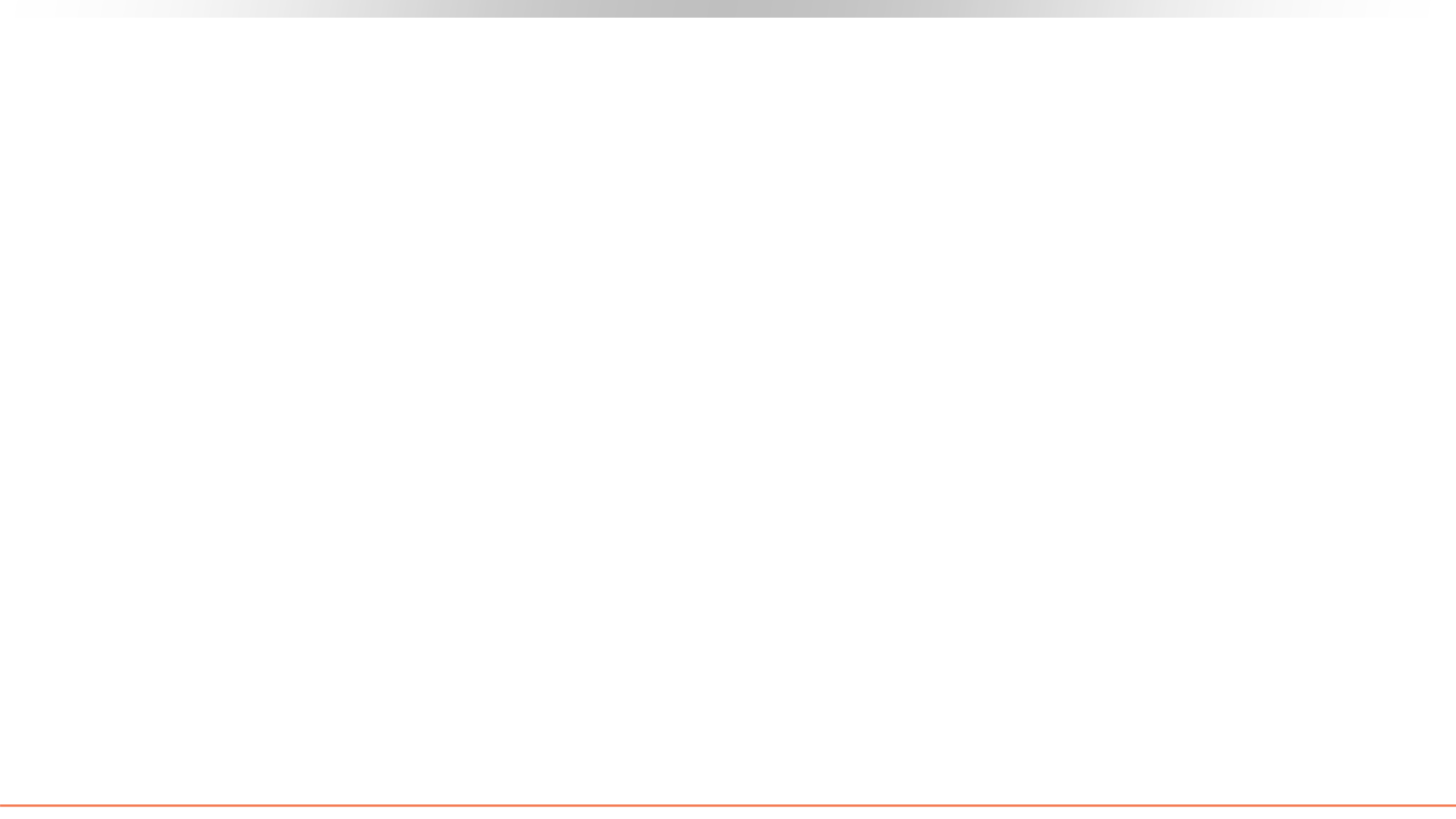
Sensibilidad 99%
Especificidad 100%

Precio unitario 4USD

Tuberculosis (LAM + Xpert)

Sensibilidad 90%
Especificidad 86%

Precio unitario 4USD (LAM) +
15USD (Xpert)



Conclusiones

4

1. El dolutegravir es **potente, seguro y costo efectivo**, por lo que se deben hacer esfuerzos en favorecer la transición a este esquema a nivel institucional e individual.
2. El uso de TLD puede facilitar los procesos de descentralización y de inicio de tratamiento en el mismo día.
3. La transición a dolutegravir pediátrico puede mejorar la tolerancia, supresión viral y sobrevida de niños y niñas con VIH
4. Mientras no expandamos el diagnóstico vamos a seguir viendo personas con enfermedad avanzada, por lo que es importante implementar programas de detección rápida de infecciones oportunistas para reducir la mortalidad

Muchas gracias

suedoma@paho.org

@doctoromarsued



Cerro Hornocal, Jujuy, Argentina