

Organiza



## XII Jornadas de formación y sensibilización en VIH y VHC ConVIHve 2021

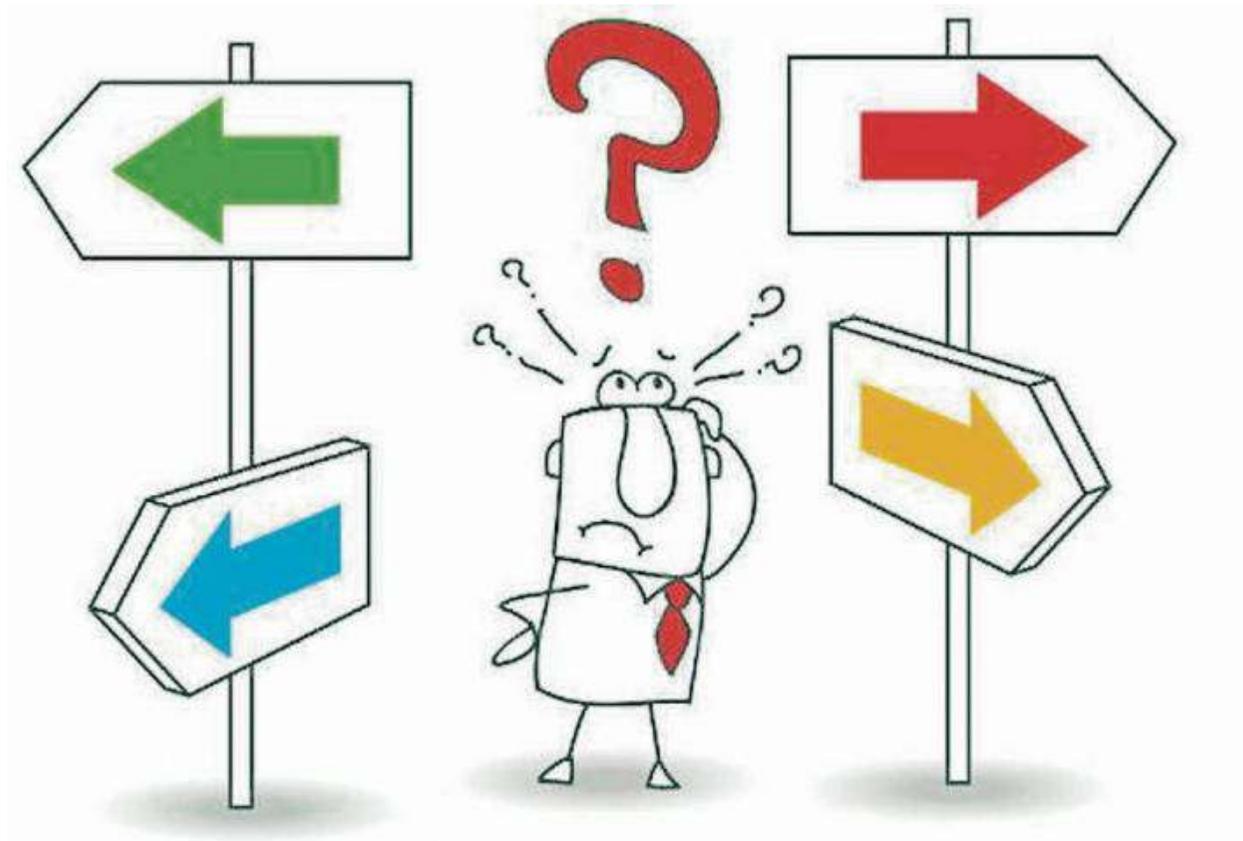
¿Qué podemos esperar  
del tratamiento antirretroviral  
en los próximos años?

MCarmen Ricart Olmos  
Servicio de Enfermedades Infecciosas  
Hospital General de Valencia  
20 Octubre 2021



- No erradicación de la enfermedad
- Fracaso en la vacuna
- Injusticia social
- Estigma

¿Dónde estamos y dónde queremos estar?



# Preocupaciones e hitos a lo largo de la Historia del VIH

**1981**

Evitar la Muerte

**1994**

Prevenir la transmisión vertical del VIH en mujeres embarazada

**1996**

Seguridad y Toxicidad de los Antirretrovirales

**2007**

Conseguir pocos efectos adversos

**2016**

Envejecimiento Prematuro

Comorbilidades

Prevenir la transmisión sexual



HMMIndiana



**INDETECTABLE = INTRANSMISIBLE**



# Problemas actuales de las personas que viven con el VIH:



## Miedo a revelar que viven con VIH<sup>1,3-5</sup>

El estigma que rodea al VIH es una preocupación importante para las PVIH, que en muchas ocasiones lleva a no revelar que viven con VIH.



*Cuando salgo con mis amigos o vienen a verme, no me tomo la medicación, nunca podría decirles que tengo VIH”<sup>4</sup>*



## Ansiedad por ser adherente<sup>1,5</sup>

A las PVIH les preocupa la adherencia por mantenerse indetectables y evitar así la transmisión del VIH.<sup>4</sup>



*“...todavía siento ansiedad sobre si me he tomado las pastillas o no, y una o dos veces duplico la dosis’, simplemente porque no lo recuerdo y vuelvo a contarlas-siento mucha ansiedad ...”<sup>2</sup>*



## Recuerdo diario de su enfermedad<sup>1,5</sup>

La toma de TAR oral diario tiene impacto emocional para algunas PVIH.



*“Me haría sentir más normal, porque no pensaría en ello a diario cuando tomo mis pastillas. Pienso, me lo tengo que tomar porque soy VIH+”<sup>2</sup>*

1. Von Wichmann MA. SEISIDA Reunión virtual: “La respuesta al VIH más allá del 2020” 1 octubre 2020. Disponible en: <http://www.seisida.net/reunion2020/wp-content/uploads/2020>
2. Mantsios A, et al . Cult Health Sex. 2020; May 21; 1-13
3. Positive Voices Survey, Nov 2018. Available from: <https://www.nat.org.uk/sites/default/files/publications/web>
4. Katz IT, et al. J Int AIDS Soc 2013;16:18640.
5. de los Rios. AIDS and Behav. 2021;25(3):961-972

# ¿Cuál es la próxima gran apuesta de la medicina ?

- Mejorar la calidad de vida
- Reducir la dependencia de los fármacos antirretrovirales
- Reducir el Estigma

## Vamos hacia ...



- 1- Terapias más simples: menos fármacos
- 2- Terapias más simples:  
→ efectos más prolongados
- 3- Terapias para virus resistentes
- 4- Nuevas estrategias:  
→ terapias que potencian  
la respuesta inmune

**y Nuevas promesas con las vacunas contra el VIH**

## Vamos hacia ...



- 1- Terapias más simples: menos fármacos
- 2- Terapias más simples:  
→ efectos más prolongados
- 3- Terapias para virus resistentes
- 4- Nuevas estrategias:  
→ terapias que potencian  
la respuesta inmune

y Nuevas promesas con las vacunas contra el VIH

Ya no es número sino el tipo de fármacos lo que condiciona la efectividad del tratamiento

**BIC/FTC/TAF**

BIKTARVY®

**DTG + FTC/TAF**

TIVICAY® + DESCOVY®

**DTG + FTC/TDF**

TIVICAY® + TRUVADA®

**DTG/ABC/3TC**

TRIUMEQ®

**DTG/3TC**

DOVATO®

ESTUDIO  
GEMINI

## GEMINI-1 y -2: Tratamiento de inicio

Semana 144



No inferior

**DOVATO®**  
Lamivudina+ Dolutegravir



+



**TRUVADA® + TIVICAY®**

## Vamos hacia ...



- 1- Terapias más simples: menos fármacos
- 2- Terapias más simples:  
→ efectos más prolongados
- 3- Terapias para virus resistentes
- 4- Nuevas estrategias:  
→ terapias que potencian  
la respuesta inmune

y Nuevas promesas con las vacunas contra el VIH



Una realidad:

Cabotegravir- Rilpivirina

# La eficacia de CAB + RPV AP se ha demostrado en tres ensayos clínicos de fase III

DOSIFICACION  
MENSUAL



VS

TAR ORAL  
DIARIO



DOSIFICACION  
CADA DOS  
MESES



VS

DOSIFICACION  
MENSUAL



## FLAIR<sup>1</sup> (N=566)

Adultos con VIH-1 *naïve*,  
virologicamente  
suprimidos\* tras 20  
semanas con TAR oral  
diario

## ATLAS<sup>2</sup> (N=616)

Adultos con VIH-1  
virologicamente  
suprimidos\*  $\geq 6$  meses con  
TAR oral diario

## ATLAS-2M<sup>3</sup> (N=1045)

Adultos con VIH-1 virológicamente  
suprimidos\*  $\geq 6$  meses con TAR oral  
diario o en tratamiento con CAB + RPV  
AP mensual

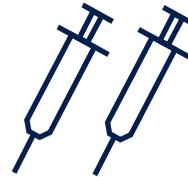
1. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020;382:1124–351. 2. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020;382:1112–23. 3. Overton ET, et al. Lancet 2021: 396;1994-2005

# Ensayos Clínicos de Fase III: Eficacia



CAB + RPV AP mensual fue no inferior al TAR oral diario a semana 48 (FLAIR, ATLAS,)<sup>1,2</sup>.

La no inferioridad se mantuvo a semana 96 (FLAIR)<sup>1</sup>.



CAB + RPV AP cada dos meses fue altamente eficaz y no inferior a la dosificación mensual a 48 y 96 semanas (ATLAS-2M)<sup>3</sup>



El estudio LATTE-2 a 256 semanas proporciona evidencia de la eficacia a largo plazo de CAB + RPV AP<sup>4</sup>

1. Orkin C, et al. N Engl J Med 2020;382:1124–351 2. Swindells S, et al. N Engl J Med 2020;382:1112–23 3. Overton ET, et al. Lancet 2021: 396;1994–2005 4. Smith et al. IDWeek 2020™; Virtual. Poster 638. Available at: [https://www.natap.org/2020/IDWeek/IDWeek\\_53.htm](https://www.natap.org/2020/IDWeek/IDWeek_53.htm) (acceso julio 2021)

## Vamos hacia ...



- 1- Terapias más simples: menos fármacos
- 2- Terapias más simples:  
→ efectos más prolongados
- 3- Terapias para virus resistentes
- 4- Nuevas estrategias:  
→ terapias que potencian  
la respuesta inmune

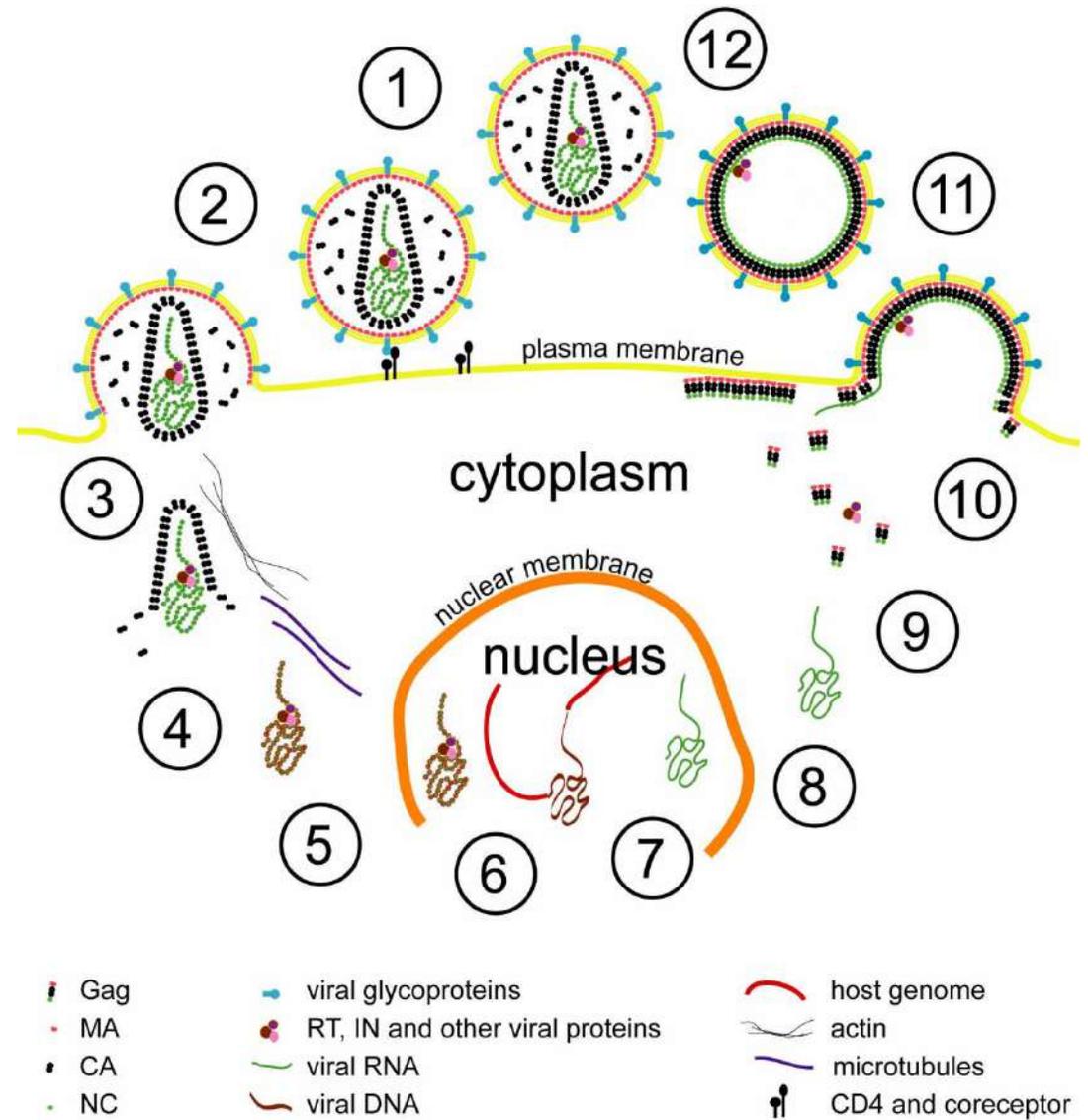
y Nuevas promesas con las vacunas contra el VIH

# Ciclo de Vida del VIH

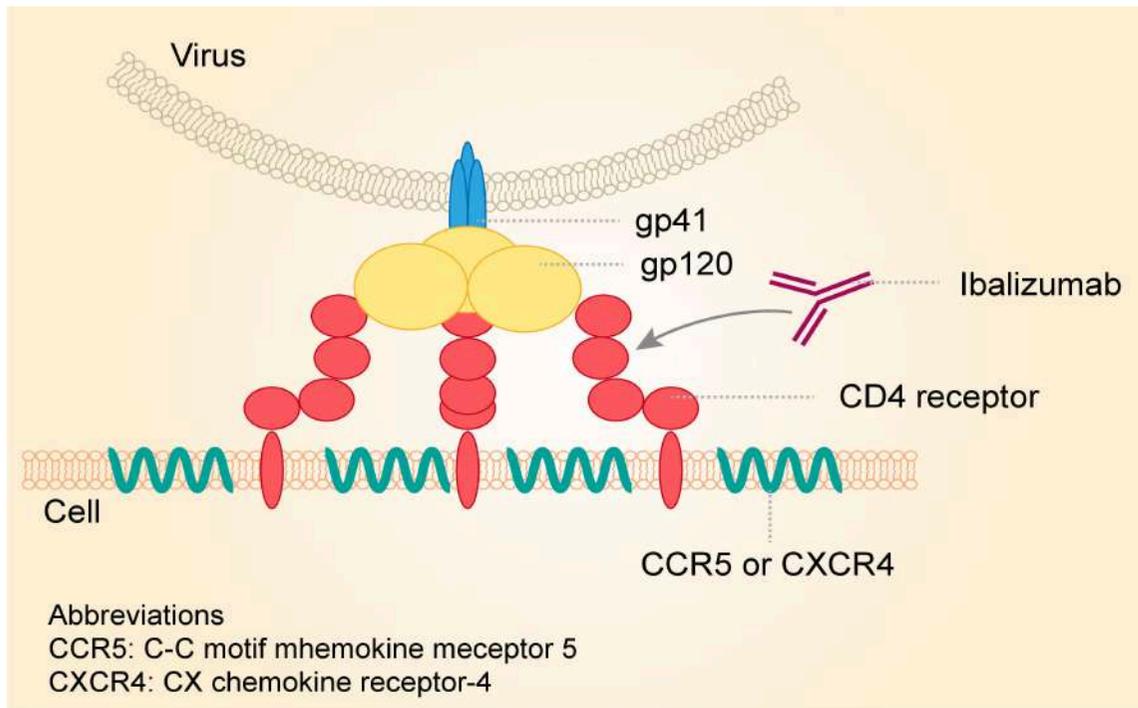
## Fusión y Entrada:

El virus se une a una molécula CD4 y a un tipo de correceptor (CCR5 o CXCR4)

Después de la unión el virus y la célula se fusionan



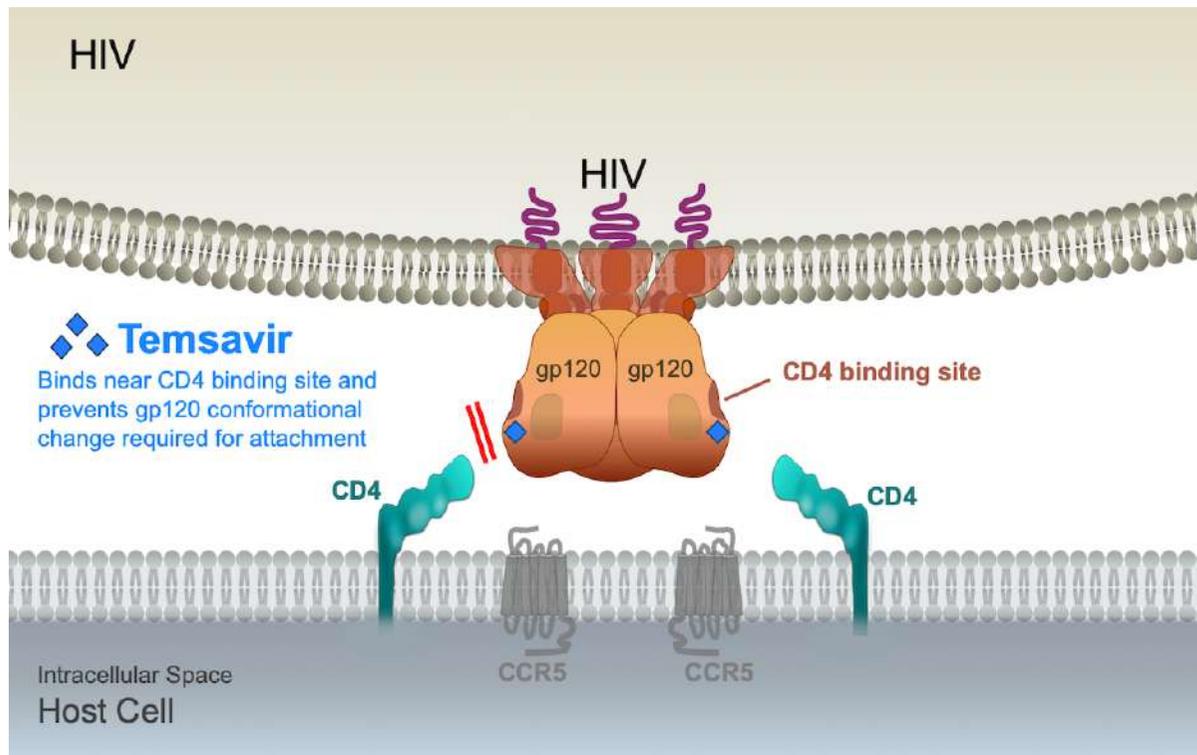
# Ibalizumab: AC Monoclonal/Administración IV



Se fija al receptor CD4 de las células T y evita los los cambios de conformación en el compuesto CD4 - gp120, bloqueando así la entrada viral



# Fostemsavir



El temsavir se une a la proteína superficial gp120 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



## Fostemsavir e Ibalizumab:

### **Aprobados para fracaso de tratamiento**

- Fostemsavir : 1 comprimido oral dos veces al día
- Ibalizumab : infusión IV cada dos semanas
- Ambos necesitan combinarse con otros agentes activos para lograr supresión viral

EL FUTURO

PRÓXIMA SALIDA



# El Futuro...

## 1. Terapéutica del VIH en desarrollo

### ○ **Islatravir**

- Islatravir + Doravirina estudio en fase IIb pendiente de fase III
- Islatravir en PreP

### ○ **Lenacapavir**

- GSK3640254
- MK-8507

## 2. Anticuerpos ampliamente neutralizantes

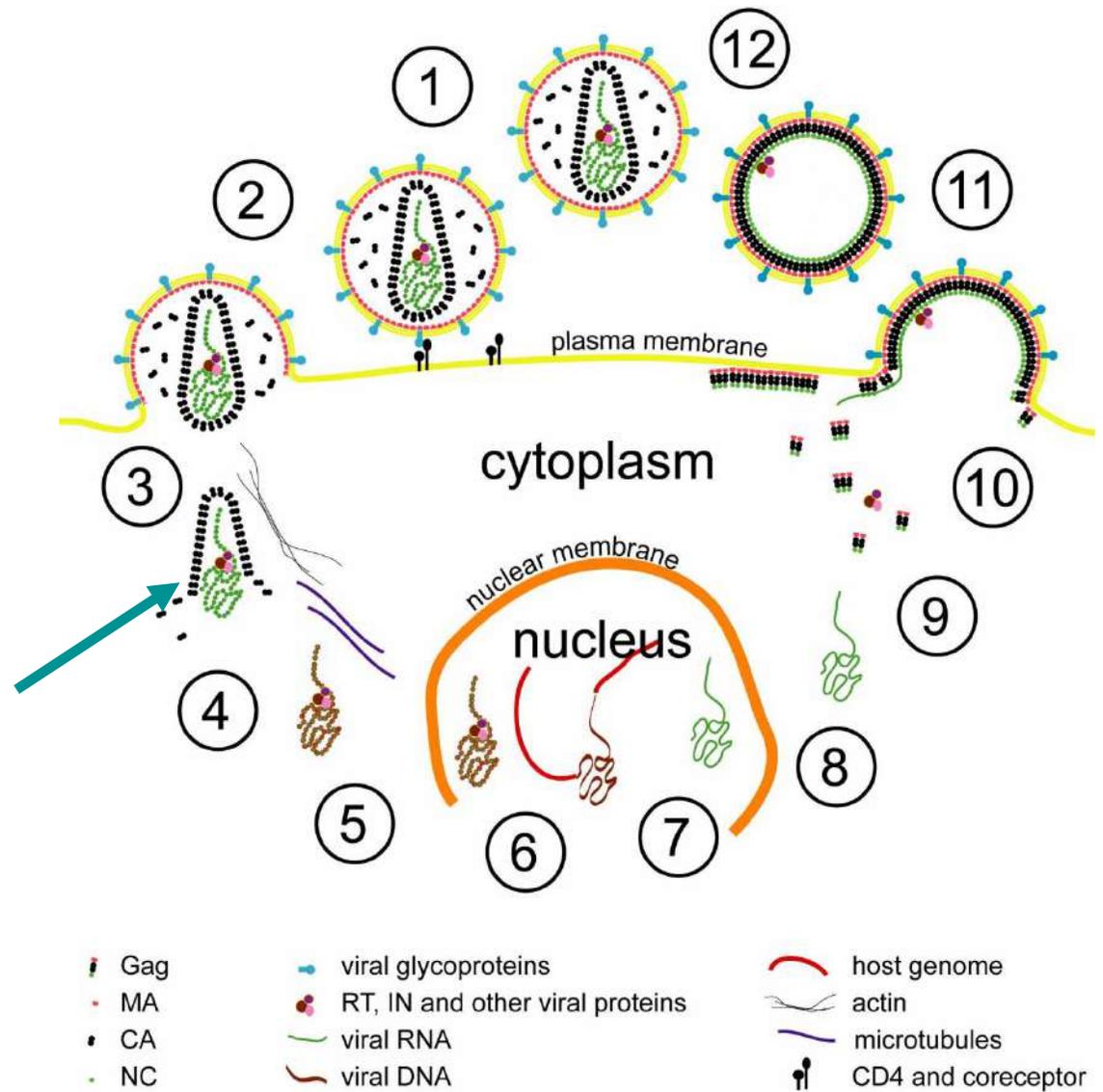
## 3. Vacunas

## 4. Investigación sobre curación

# Ciclo de Vida del VIH

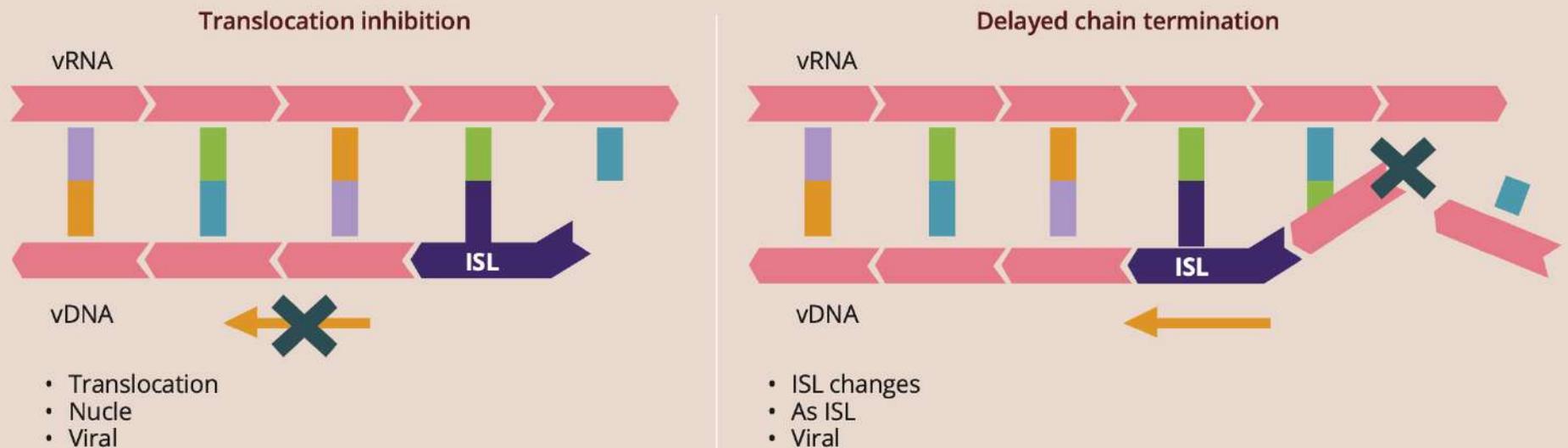
## Transcripción inversa:

La enzima transcriptasa inversa hace un “reflejo opuesto” de los hilos de ARN virales para crear cadenas dobles de ADN



# ISLATRAVIR

**FIGURE 1.** Translocation Inhibition and Delayed Chain Termination <sup>6</sup>



ISL, islatravir; RT, reverse transcriptase; vDNA, viral DNA; vRNA, viral RNA.

# Islatravir:

Vida media larga → podría dar lugar a tratamientos semanales

- **Islatravir:** inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de los nucleósidos (ITTIN) en fase de investigación clínica
- **Islatravir + Doravirina**
  - Ensayo internacional aleatorizado, doble ciego de fase IIb

Se prevé la realización de estudios para probar una combinación oral de islatravir y MK-8507 (80mg) que se administraría una vez a la semana.

# ISLATRAVIR



El implante tiene 4 cm de largo y un grosor de 2 mm

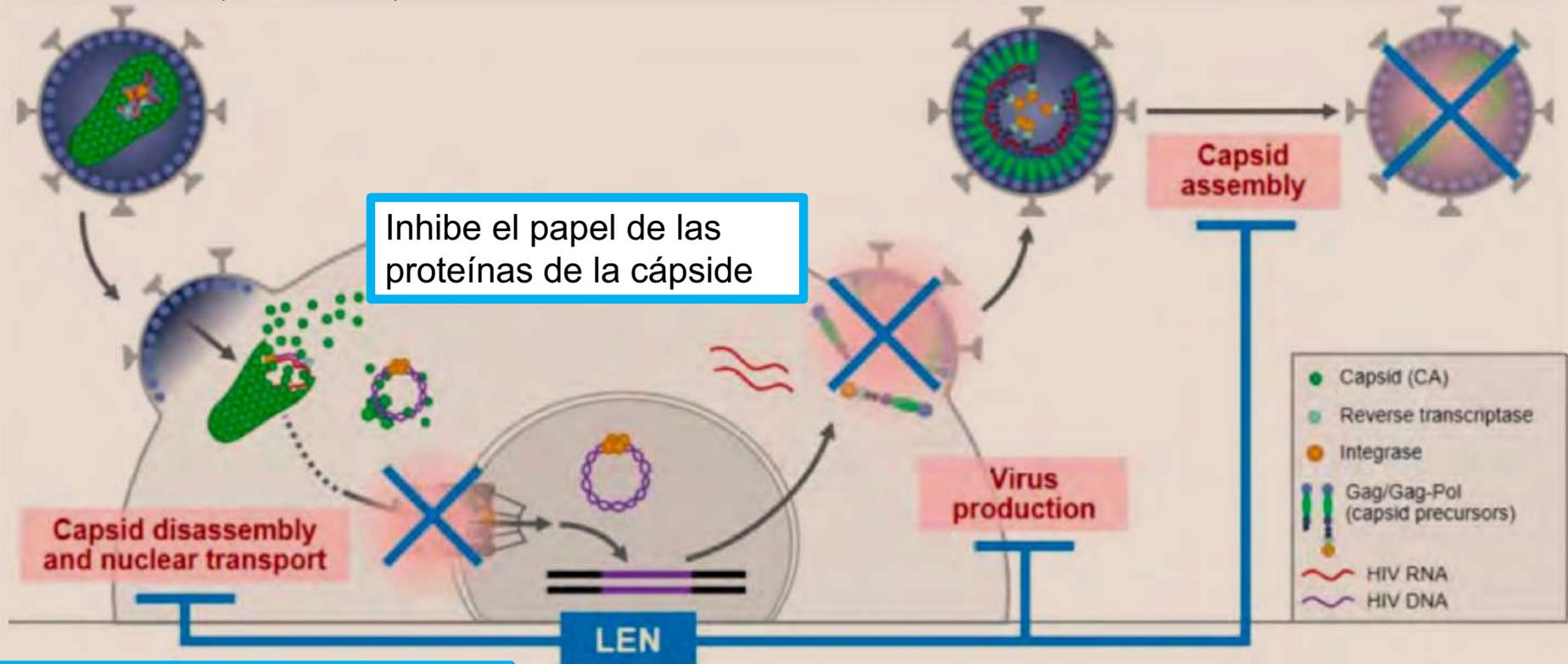


## Lenacapavir:

Es el primer inhibidor de la cápside  
y se podría administrar dos veces al año



**FIGURE 2.** Lenacapavir: HIV Capsid Inhibitor <sup>19</sup>



Interrumpe el ensamblaje del núcleo de la cápside

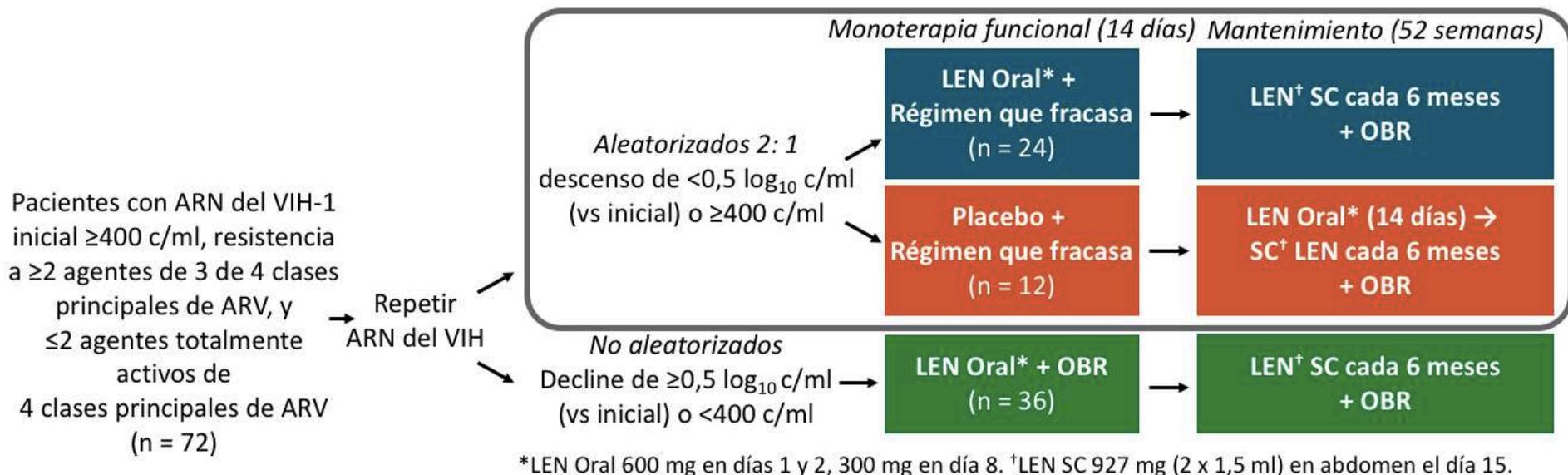
Inhibe el papel de las proteínas de la cápside

Interfiere con el desensamblaje del núcleo de la cápside

# Estudio CAPELLA:

## Lenacapavir en personas con VIH multitratados

- **Lenacapavir: inhibidor de la cápside del VIH en fase de investigación clínica**
- Ensayo de seguimiento de largo plazo de las fases II/III en curso



- Participantes con resistencia inicial (BL) conocida a  $\geq 2$  fármacos de clases de ARV: ITIAN, 99 %; ITINN, 97%; PIs, 81 %; INSTI, 69 %

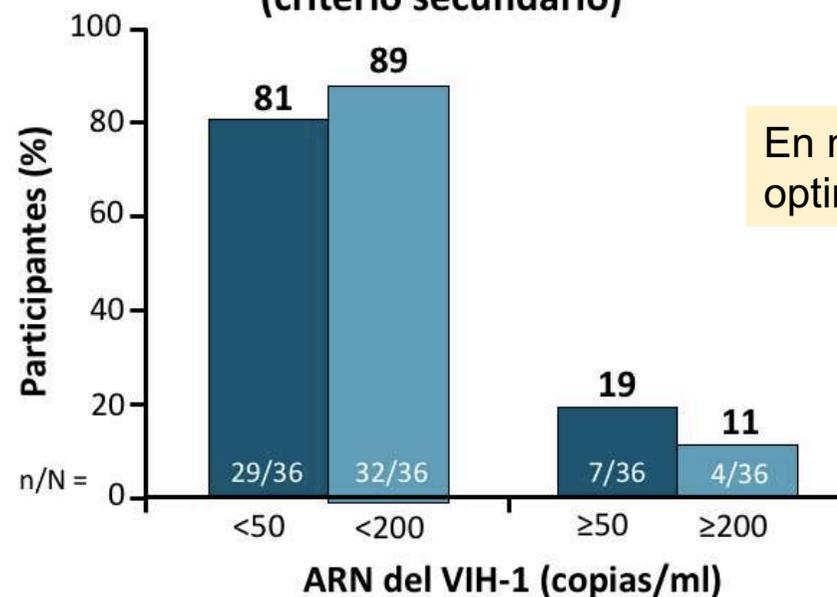


# Estudio CAPELLA:

A la semana 26

el 81% tenían Carga Viral <50 cp/ml y el 89% < 200 cp/ml

Eficacia de la semana 26 en Cohorte aleatorizada  
mediante algoritmo de snapshot de la FDA  
(criterio secundario)<sup>2</sup>



En más del 50% no tenían un régimen optimizado con más de 1 fármaco activo

## Estudio CALIBRATE:

Lenacapavir SC (cada 6 meses) de acción prolongada en pacientes que no han recibido tratamiento antirretroviral previo

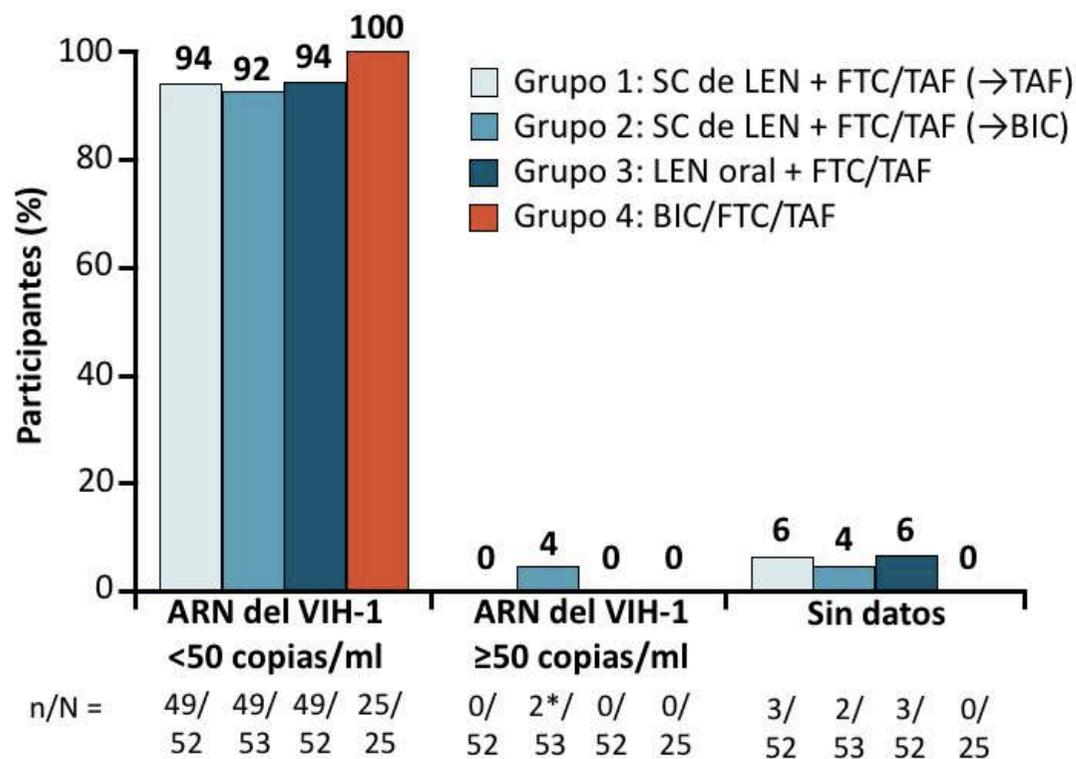
Investiga las combinaciones de:

- lenacapavir con bictegravir (BIC),
- lenacapavir con FTC / TDF y
- lenacapavir con TDF

En comparación con el estándar de atención (BIC / F / TAF)

# Estudio CALIBRATE: semana 28

Resultados virológicos de snapshot de la FDA (ITT)



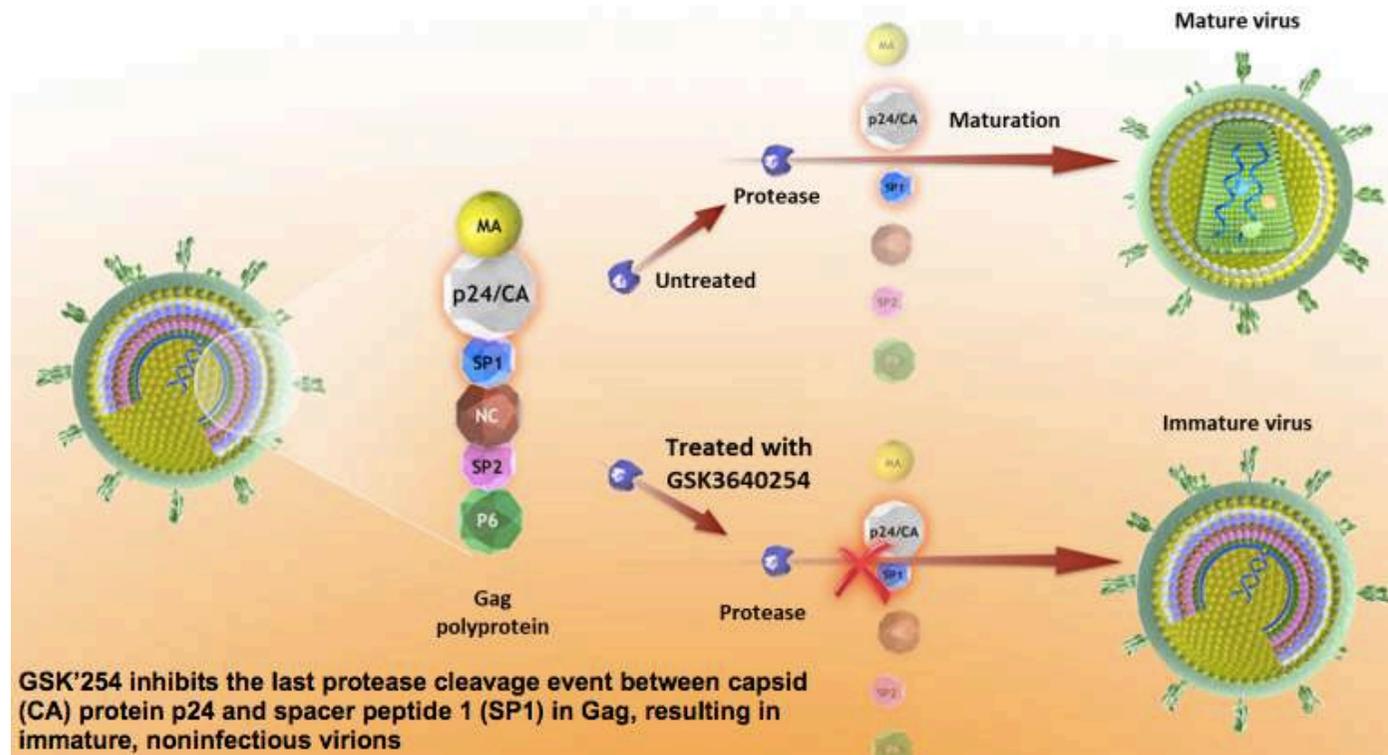
\*1 discontinuación debida a no cumplir un criterio del protocolo de ARN del VIH-1 <50 c/ml previo a la semana 28; 1 participante discontinuó en día 2.

# Islatravir/Lenacapavir

- Tanto el islatravir como el lenacapavir son tratamientos prometedores contra el VIH actualmente en desarrollo
- La variedad de formulaciones y opciones de dosificación extendidas de estos tratamientos permitirán adaptar mejor el tratamiento de un paciente a sus necesidades
- Se está investigando una formulación con la combinación de ambos fármacos tanto oral como inyectable

# GSK-3640254: un nuevo inhibidor de la maduración

**Maduración:** la enzima proteasa acaba de cortar las cadenas combinadas de proteína del VIH en proteínas individuales. Estas se combinan para formar un virus nuevo funcional



## ¿A quién cambiar a TAR acción prolongada?

- Para disminuir el estigma asociado a la toma diaria y disminuir la ansiedad asociada a la adherencia
- “Mala adherencia” (olvidos de fin de semana, horarios laborales cambiantes, viajes frecuentes ...)
- Problemas para la toma oral
- Cuadros de malabsorción por patología médica o quirúrgica
- Deterioro neurocognitivo o patología psiquiátrica que condiciona la adherencia con apoyo social/familiar
- Adolescentes
- ...

## ¿Cuándo cambiar a TAR acción prolongada?

- ✓ Adultos virológicamente suprimidos en un TAR estable
- ✓ Sin evidencia previa o actual de resistencia a ITINN e INI
- ✓ Sin fracaso virológico previo a regímenes basado en ITINN e INI
- ✓ Sin infección por Virus de la Hepatitis B
- ✓ Sin contraindicaciones o potenciales interacciones medicamentosas
- ✓ Paciente motivado
- ✓ Disponibilidad de tiempo para asistir a las visitas de inyección cada dos meses

## Vamos hacia ...



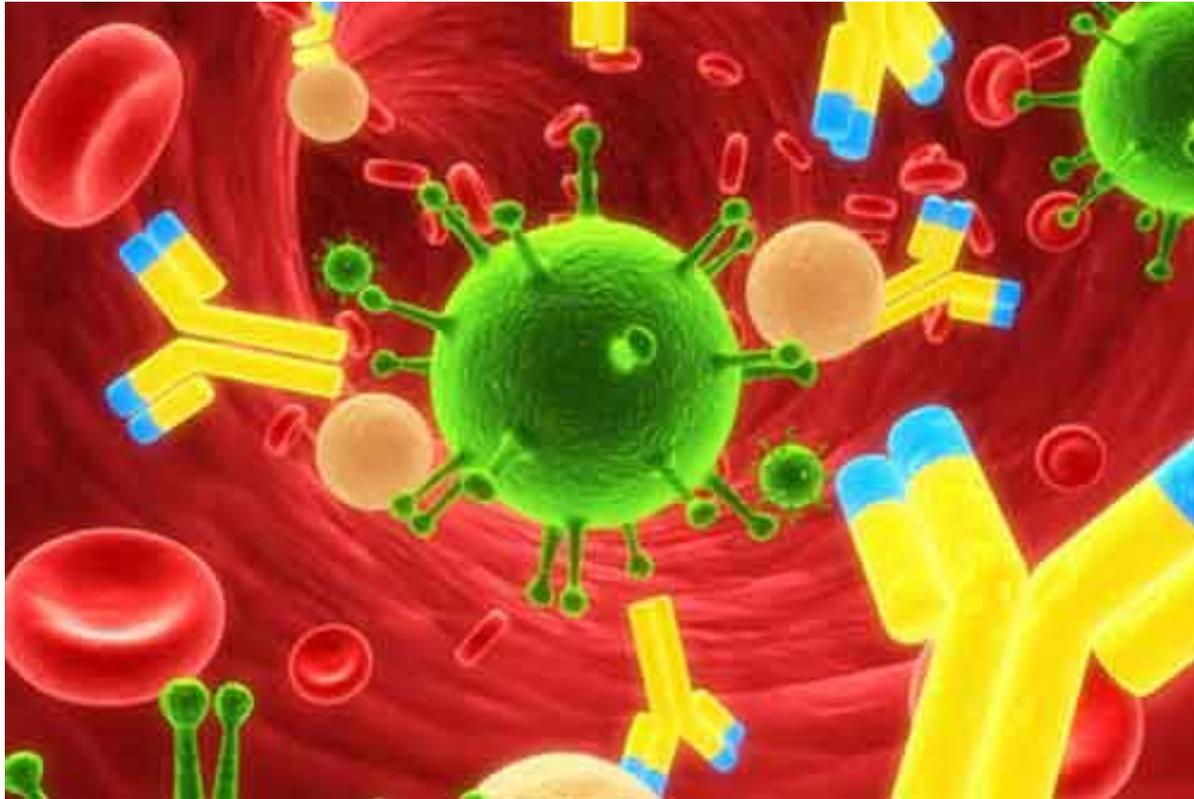
- 1- Terapias más simples: menos fármacos
- 2- Terapias más simples:  
→ efectos más prolongados
- 3- Terapias para virus resistentes
- 4- Nuevas estrategias:  
→ terapias que potencian  
la respuesta inmune

y Nuevas promesas con las vacunas contra el VIH

# Inmunoterapia:

Anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH (bNAbs)

Objetivo: mantener supresión viral sin TAR



# Inmunoterapia:

## Anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH (bNAbs)

### Características

- Anticuerpos monoclonales humanos capaces de neutralizar un amplio rango de aislados del VIH-1
- Atacan la envoltura vírica del VIH-1
- Mejoran las diferentes funciones efectoras
- Se pueden manipular genéticamente para combinar múltiples especificidades o extender la vida media biológica

# Inmunoterapia:

## Anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH (bNAbs)

### Usos clínicos potenciales

- Intensificación del tratamiento del VIH mediante un uso concomitante de TAR + bNAbs
- Terapia de mantenimiento para personas suprimidas virológicamente
- Inmunoterapia del VIH: posible alternativa de tratamiento (ej. resistencia a múltiples fármacos [MDR] o intolerancia a TAR)
- Prevención: profilaxis post exposición y profilaxis pre exposición; prevención de transmisión de madre a hijo

# Inmunoterapia:

Anticuerpos ampliamente neutralizantes del VIH (bNAbs)

## Ventajas potenciales

- Pocas dosis
- No generan resistencia cruzada con los fármacos ARV
- Potencial para vencer las dificultades de cumplimiento y reducir el estigma
- Potencial para mejorar la inmunidad específica al VIH

# Conclusiones

- La próxima gran apuesta de la medicina en el campo del VIH es diseñar e implementar estrategias innovadoras para mejorar la calidad de vida de los pacientes reduciendo la dependencia de los fármacos y el estigma
- Cabotegravir más Rilpivirina intramuscular cada 2 meses es el primer TAR de acción prolongada que va a estar disponible
- Están aprobados fármacos Fostemsavir e Ibalizumab para casos de fracaso terapéutico
- En investigación hay nuevas clases de terapias contra el VIH con nuevas dianas y de acción prolongada
  - Dos de los tratamientos más avanzados en desarrollo son islatravir y lenacapavir.
  - Los anticuerpos ampliamente neutralizantes es una de las terapias más esperadas por sus potenciales efectividad y tolerabilidad



**FIN**

**MUCHAS GRACIAS  
POR SU ATENCIÓN  
¿ALGUNA  
PREGUNTA?**

