

Nuevas estrategias de TARV: ¿hacia dónde vamos?

La terapia antirretroviral de alta eficiencia (TAAE) nació como la combinación de tres drogas en 1996, y desde entonces es el estándar de cuidado en todas las guías de tratamiento, debido a su extraordinario impacto en la reducción de la morbimortalidad asociada al VIH/sida.

Las primeras combinaciones eran complejas de tomar y tolerar para los pacientes. Las primeras generaciones de personas viviendo con VIH y de profesionales tratantes tuvieron que lidiar con esquemas de hasta 24 tabletas diarias, en tres tomas por día, con severos efectos adversos asociados tanto a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) de primera generación (zidovudina, stavudina y didanosina) como a los inhibidores de la proteasa (saquinavir, ritonavir, nelfinavir e indinavir). En la actualidad, tenemos regímenes de terapia triple más eficaces, mejor tolerados y más simples, basados en una o a lo sumo dos tabletas al día para su indicación en el inicio de tratamiento, así como en casos de personas con supresión virológica recibiendo regímenes más complejos.

Los regímenes recomendados en las guías locales e internacionales han mostrado en los estudios que fundamentaron su aprobación, niveles de supresión virológica superiores al 90%. Resulta difícil imaginar que nuevas drogas puedan exceder esa marca. Las toxicidades remanentes en los esquemas actuales (aunque marcadamente menos frecuentes y severas que las descritas en el párrafo anterior) presentan un obstáculo para la adherencia al tratamiento en ciertos casos (1).

A la fecha, el TAAE es de por vida. Y como resultado del mismo la expectativa de vida de una persona viviendo con VIH (PVCH) es similar a la de una persona VIH negativa, siempre que logre mantener suprimida la replicación viral, lo que implica la coexistencia de la infección viral crónica con las comorbilidades asociadas a la edad avanzada y la polifarmacia consecuente, con su potencial riesgo de interacciones medicamentosas.

Por lo expuesto, la investigación de nuevas estrategias se ha orientado en los últimos años a la búsqueda de opciones más simples, tendiendo a la reducción de la carga de

drogas (terapia doble) o bien regímenes de administración intermitente, por vía inyectable IM o SC, implantes o medicación oral de liberación prolongada.

En esa línea, diversos estudios exploraron la simplificación del tratamiento ARV utilizando dos drogas en vez de tres. Los estudios iniciales, basados en reducir los esquemas de dos INTR más un IP o un INNTR quitando la tercera droga, fallaron en su intento de demostrar no inferioridad. Otros intentos, asociando dos drogas (IP + INNTR; IP + maraviroc, entre otros), tampoco resultaron exitosos. Más aun, la asociación de dos excelentes fármacos como raltegravir y darunavir/ritonavir (2) no pudo demostrar no inferioridad en el estrato de pacientes con más de 100.000 copias de carga viral basal o CD4 inferiores a 200 células/mm³. Por lo observado hasta ahora, parece ser imprescindible incluir un inhibidor de la transcriptasa reversa para obtener un esquema exitoso de terapia doble.

La observación de un alto porcentaje de supresión viral con IP en monoterapia (si bien insuficiente para demostrar no inferioridad) nos motivó a considerar como pregunta de investigación qué sucedería si se asociara un IP con lamivudina (3TC) para inicio de tratamiento.

Generamos esta hipótesis basados en la excelente tolerabilidad del 3TC, su comodidad posológica, su bajo costo y su particular actividad residual, aun en presencia de la mutación M184V/I por su efecto sobre la capacidad replicativa del VIH (3).

Así nació el estudio GARDEL (4), primer estudio multicéntrico, randomizado, con poder estadístico para poder demostrar la no inferioridad del esquema de lopinavir/ritonavir más 3TC comparado con el mismo IP más dos INTR en pacientes que inician tratamiento. La no inferioridad fue demostrada a las 48 semanas y confirmada a las 96 semanas, incluyendo el estrato de pacientes con carga viral basal mayor a 100.000 copias/mL.

Posteriormente, el estudio ANDES confirmó esos hallazgos utilizando la coformulación de darunavir/ritonavir 800/100 mg asociada al 3TC.

En paralelo, observando la potencia, comodidad posológica y tolerabilidad de los inhibidores de la integrasa (INSTI) de segunda generación (dolutegravir y bictegravir), exploramos la terapia doble con dolutegravir y 3TC en el estudio PADDLE, un piloto con 20 pacientes

que mostró 90% de supresión viral a 48 y 96 semanas en el análisis por intención de tratamiento y 95% en el análisis por protocolo. Este estudio fue seguido por el ACTG 5353, que incorporó 120 pacientes, con similares resultados. Ambos estudios fundamentaron la realización de los estudios GEMINI (5), fase 3, randomizados, muticéntricos, doble ciego que incluyeron más de 1400 participantes, confirmando la no inferioridad de la asociación dolutegravir+3TC respecto del esquema dolutegravir +Tenofovir/FTC.

De esta manera se estableció una nueva alternativa para inicio del TARV en diferentes guías de tratamiento (6), incluyendo las de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y del Ministerio de Salud de la Nación.

Ya en 2017 la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) había aprobado la primera combinación de terapia doble para simplificación del tratamiento en pacientes con carga viral indetectable, consistente en dolutegravir y rilpivirina, régimen no disponible en la Argentina.

Algunas guías limitan la indicación de Dolutegravir+3TC a pacientes con carga viral inferior a 500.000 copias/mL y/o recuentos de CD4 menores a 200 células/mL, aunque esta última limitación no está establecida por la FDA ni por la European Medicines Agency (EMA).

Los estudios TANGO y SALSA demostraron la no inferioridad de DTG/3TC en simplificación para pacientes con supresión virológica respecto a la terapia triple basada en TAF (TANGO) o en cualquier régimen de triterapia (SALSA). Esta opción de terapia doble también fue incorporada en las guías arriba mencionadas.

Nuevos compuestos como el lenacapavir (inhibidor de la capsida viral) y el islatravir (inhibidor de la translocación) están siendo ensayados en estrategias de terapia dual, aunque islatravir tiene sus ensayos suspendidos por la aparición inesperada de un impacto negativo sobre el recuento linfocitario y de células CD4.

¿Implica esto el reemplazo de la triterapia por terapia doble en todos los casos? La respuesta es no. La terapia doble no ha sido ensayada en niños, mujeres embarazadas ni en casos de TBC tratada con rifampicina, está contraindicada en caso de infección activa por hepatitis B, así como en casos de fallo previo al tratamiento. Pero sin duda representa una nueva alternativa para inicio y

simplificación de tratamiento. Mientras se persiste en la búsqueda de la cura, el desarrollo de nuevas estrategias pasa por regímenes con menos carga de drogas, ya sea por reducción del número de fármacos o por estrategias de liberación prolongada que eviten la toma diaria del TARV. Hacia allí vamos.

Dr. Pedro Cahn

Director Científico de Fundación Huésped



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Bibliografía

1. Adverse Effects of Antiretroviral Agents | NIH [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents>
2. Raffi F, Gaultier A, Pozniak A, Molina JM, Jessen H, Antinori A, et al. Five-year follow-up of patients enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 randomized clinical trial: NEAT 001/ANRS 143 LONG TERM study. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jun 1;75(6):1618–22.
3. Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, et al. Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT/AIDS cohort [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/382>
4. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):572–80.
5. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 2022 Jan 1;36(1):39–48.
6. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>

New ART Strategies: Where Are We Heading?

Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) was developed as a combination of drugs in 1996, and, since then, it has been the standard of care in all treatment guidelines due to its extraordinary impact on the reduction of HIV/AIDS-related morbimortality.

The first combinations were difficult to take and tolerate for patients. The first generations of persons living with HIV and treating professionals had to deal with dosage schedules of up to 24 daily tablets, taken three times a day, with severe adverse effects associated both to first-generation Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs) (zidovudine, stavudine, and didanosine) and protease inhibitors (saquinavir, ritonavir, nelfinavir, and indinavir). Nowadays, there are more efficient, better-tolerated, simpler triple therapy regimens based on the intake of one, or at most two, daily tablets indicated at treatment initiation, as well as for virologically suppressed patients under more complex regimes.

Regimens recommended by local and international guidelines have shown, as evidenced by the studies that served as the basis for their approval, virological suppression levels greater than 90%. It is hard to think of new drugs that could achieve greater levels. Remaining toxicities under current regimens (although significantly less common and severe than those described in the above paragraph) pose an obstacle to treatment adherence in certain cases (1).

To date, HAART is a lifelong treatment. And as a result of it, the life expectancy of a person living with HIV (PLHIV) is similar to that of a HIV-negative person, as long as viral replication remains suppressed, which means that chronic viral infection coexists with comorbidities associated with old age and the resulting polypharmacy, with potential risk of drug-drug interactions.

Based on the foregoing, investigation of new strategies in recent years has been aimed at identifying simpler options, seeking to achieve either reduction of drug load (dual therapy) or intermittent administration regimens, via IM or SC route, implants, or extended-release oral drugs.

Accordingly, simplification of ARV treatment using two, instead of three, drugs was analyzed through various studies. Initial studies, based on reducing regimens of two NRTIs plus one PI suppressing the third drug failed to demonstrate non-inferiority. Other attempts associating two drugs (PI + NRTI; PI + maraviroc, among others) also proved unsuccessful. Moreover, the association of two excellent drugs like raltegravir and darunavir/ritonavir (2) failed to demonstrate non-inferiority in the group of patients having a baseline viral load above 100,000 copies or CD4 below 200 cells/mm³. Based on what has been observed so far, including a reverse transcriptase inhibitor seems to be crucial for a successful dual therapy regimen.

Observation of a high percentage of viral suppression with a PI monotherapy (although insufficient to demonstrate non-inferiority) led to consideration of the following research question: what would happen if a PI was associated with lamivudine (3TC) for treatment initiation.

This hypothesis is based on 3TC excellent tolerability, convenient dosage, low cost, and its particular residual activity, even in the presence of M184V/I mutation due to its impact on HIV replication capacity (3).

This led to the development of the GARDEL study (4), the first multicenter, randomized study with statistical power to demonstrate non-inferiority of the lopinavir/ritonavir plus 3TC regimen compared to the same PI plus two NRTIs in patients initiating treatment. Non-inferiority was demonstrated at 48 weeks and confirmed at 96 weeks, including the group of patients with a baseline viral load above 100,000 copies/mL.

Later, these findings were confirmed by the ANDES study using the darunavir/ritonavir 800/100 mg co-formulation associated with 3TC.

In parallel, based on the observed power, convenient dosage, and tolerability of second-generation integrase inhibitors (INSTI) (dolutegravir and bictegravir), a dual therapy of dolutegravir and 3TC was assessed in the PADDLE study, a pilot with 20 patients that demonstrated 90% of viral suppression at 48 and 96 weeks in the intent-to-treat analysis and 95% in the per-protocol analysis. This study was followed by ACTG 5353, which included 120 patients, with similar results. Both studies provided the basis for the phase 3, randomized, multicenter, double-blind GEMINI studies (5), which included more than 1400 participants, confirming non-inferiority of the

dolutegravir+3TC association versus the dolutegravir +Tenofovir/FTC regimen.

As a result, a new alternative for initiation of ART was established in different treatment guidelines (6), including those by the Argentine Society of Infectious Diseases (SAD) and the Argentine Department of Health.

As early as in 2017, the US Food and Drug Administration (FDA) had approved the first combination of dual therapy for simplification of treatment in patients with undetectable viral load, consisting of dolutegravir and rilpivirine, a regimen that was not available in Argentina.

The indication of Dolutegravir+3TC is limited by certain guidelines to patients having a viral load below 500,000 copies/mL and/or CD4 counts below 200 cells/mL, although the latter has not been established by the FDA or the European Medicines Agency (EMA).

The TANGO and SALSA studies demonstrated non-inferiority of DTG/3TC in simplification for virologically suppressed patients versus 3-drug TAF-based therapy (TANGO) or under any 3-drug regime (SALSA). This dual therapy option was also included in the above-mentioned guidelines.

New compounds such as lenacapavir (viral capsid inhibitor) and islatravir (translocation inhibitor) are being tested in dual therapy strategies, although Islatravir trials have been put on hold due to an unexpected negative impact on lymphocyte and CD4 cell counts.

Does this mean that 3-drug therapy should be replaced with 2-drug therapy in all cases? The answer is no. Dual therapy has not been tested in children, pregnant women, or TBC cases treated with rifampicin, and is contraindicated in case of active hepatitis B infection, as well as in cases of previous treatment failure. However, it certainly represents a new alternative for treatment initiation and simplification. While a search for a cure persists, the development of new strategies is focused on regimens with less drug load, whether by reducing the number of drugs or through extended release strategies to avoid daily intake of ART. That is where we are heading.

Pedro Cahn, M.D.
Scientific Director of Fundación Huésped



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

References

1. Adverse Effects of Antiretroviral Agents | NIH [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/adverse-effects-antiretroviral-agents>
2. Raffi F, Gaultier A, Pozniak A, Molina JM, Jessen H, Antinori A, et al. Five-year follow-up of patients enrolled in the NEAT 001/ANRS 143 randomized clinical trial: NEAT 001/ANRS 143 LONG TERM study. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Jun 1;75(6):1618–22.
3. Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, et al. Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT/AIDS cohort [Internet]. [cited 2022 Feb 3]. Available from: <https://eacs2021.abstractserver.com/program/#/details/presentations/382>
4. Cahn P, Andrade-Villanueva J, Arribas JR, Gatell JM, Lama JR, Norton M, et al. Dual therapy with lopinavir and ritonavir plus lamivudine versus triple therapy with lopinavir and ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral-therapy-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results of the randomized, open label, non-inferiority GARDEL trial. *Lancet Infect Dis*. 2014 Jul;14(7):572–80.
5. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, et al. Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy - naive adults with HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 2022 Jan 1;36(1):39–48.
6. DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV [Internet]. [cited 2022 Jan 30]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv/whats-new-guidelines>