

Impacto del CROI 2010 en la Clínica

17^a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI)
16 al 19 de febrero, 2010.
San Francisco, Cal.

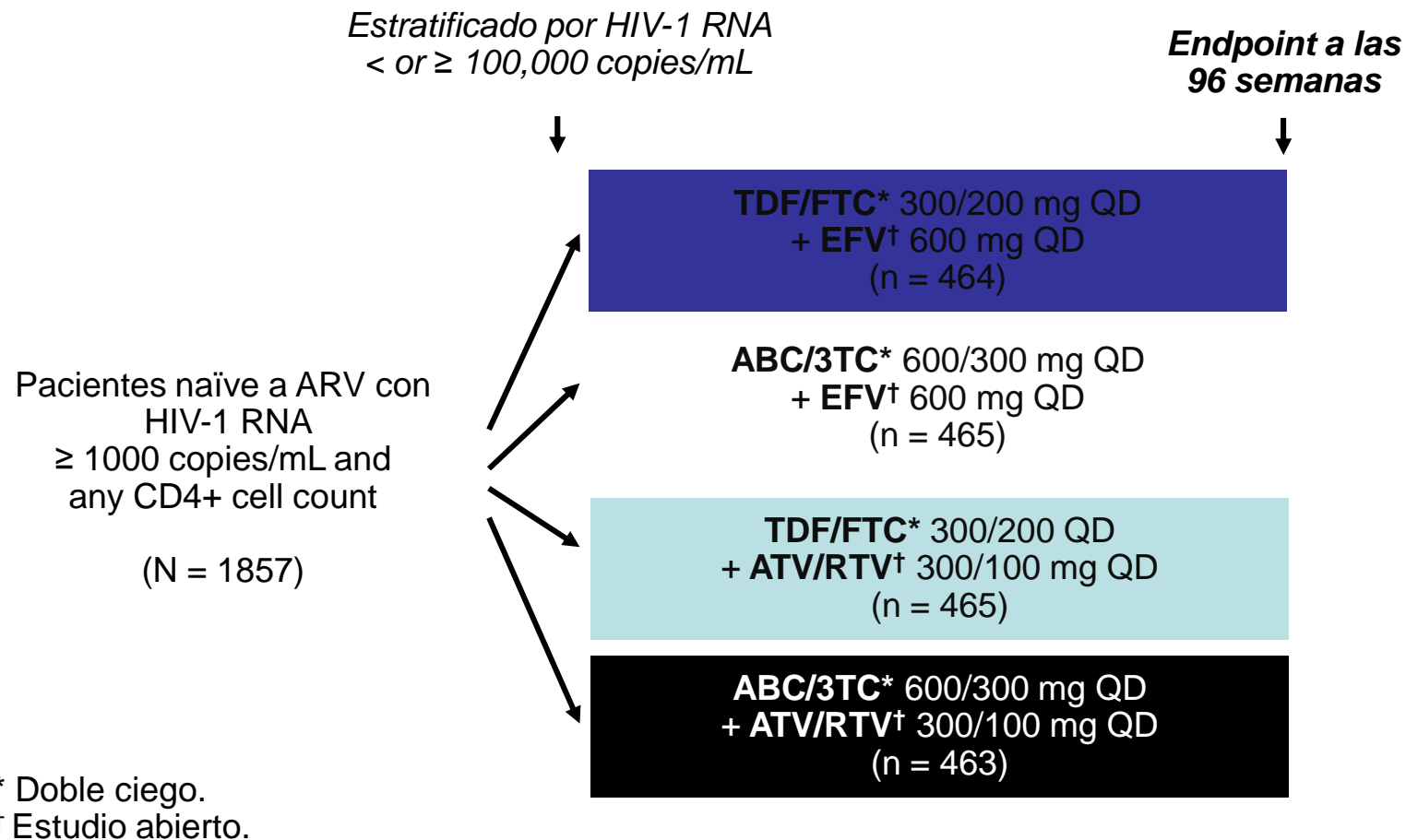
Dr. César Rivera Benítez
Jefe del Servicio de Infectología
Jefe de la Clínica de VIH/SIDA
Hospital General de México



Agentes Antirretrovirales

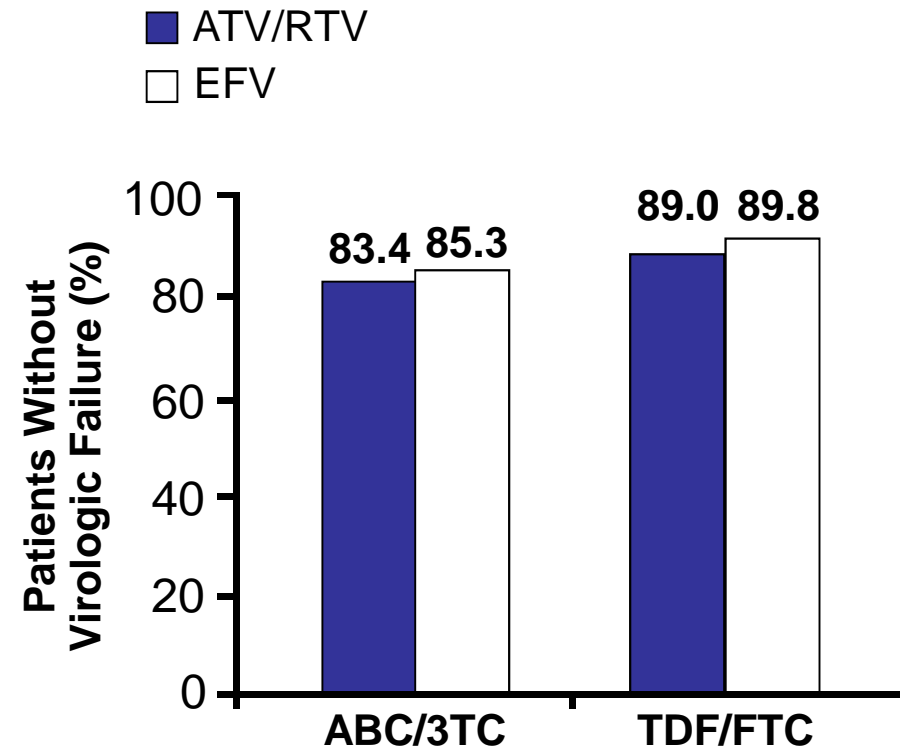
17^a Conferencia sobre Retrovirus e
Infecciones Oportunistas (CROI) 16 al
19 de febrero, 2010.
San Francisco, Cal.

ACTG 5202: Terapia de Primera Línea con ABC/3TC vs TDF/FTC + EFV vs ATV/RTV



ACTG 5202: Falla Viroológica con ATV/RTV vs EFV a la semana 96

- **Falla Viroológica Similar con ATV/RTV vs EFV cuando se combinó con ABC/3TC ó TDF/FTC en población en conjunto.**
 - Con ABC/3TC, HR: 1.13 (95% CI: 0.82-1.56)
 - Con TDF/FTC, HR: 1.01 (95% CI: 0.70-1.46)



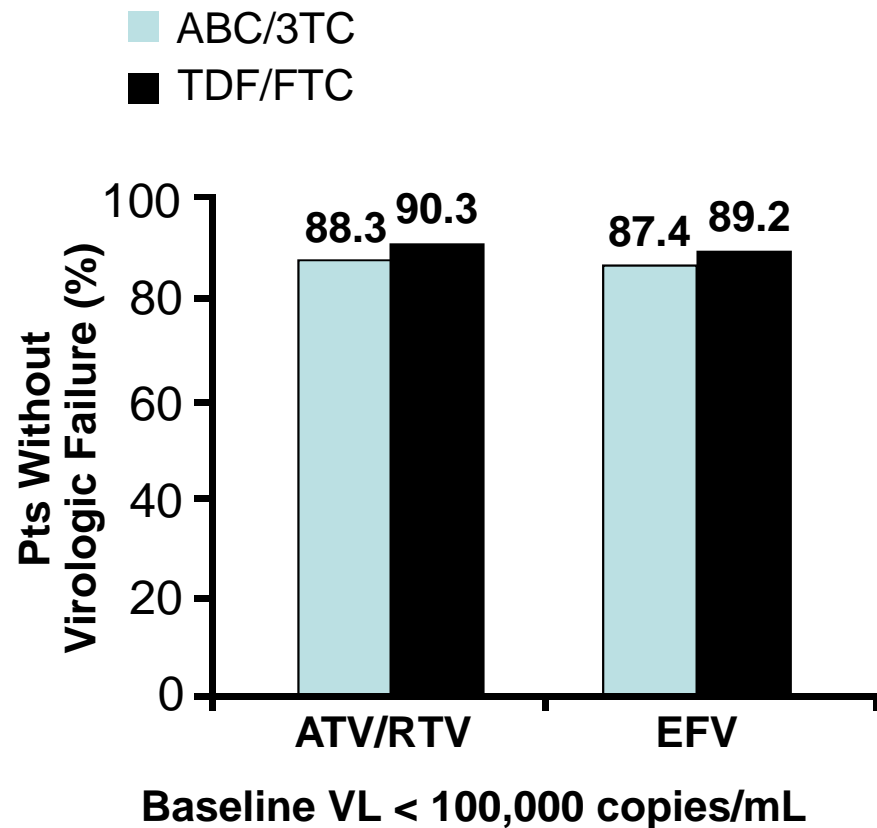
ACTG 5202: Falla Viroológica con ABC/3TC vs TDF/FTC a Sem 96

En pts con VL \geq 100,000 copies/mL

- Falla virológica temprana ABC/3TC vs TDF/FTC sin importar EFV or ATV/RTV
 - Con EFV, HR: 2.22 (1.19-4.14)
 - Con ATV/RTV, HR: 2.46 (1.20-5.05)

En pts con BL VL < 100,000 copies/mL

- Falla virológica Similar con ABC/3TC vs TDF/FTC sin importar ATV/RTV or EFV
 - Con ATV/RTV, HR: 1.26 (0.76-2.05)
 - Con EFV, HR: 1.23; (0.77-1.96)



ACTG 5202: Seguridad y Tolerabilidad para ABC/3TC vs TDF/FTC en Pts con carga viral baja

- Efectos adversos tempranos significativos de primer grado con ABC/3TC vs TDF/FTC combinado con EFV ($P = .03$) pero no hubo diferencia significativa combinado ATV/RTV ($P = .44$)
- Modificación Significante de tratamiento temprano con ABC/3TC vs TDF/FTC sin importar la asignación de de ATV/RTV ó EFV ($P = .018$ and $P = .005$, respectively)
 - Relacionados a hipersensibilidad al brazo que contiene ABC
- Incremento significativo de lípidos con ABC/3TC vs TDF/FTC sin importar la asignación a ATV/RTV or EFV
 - No significant difference in TC:HDL ratio between arms

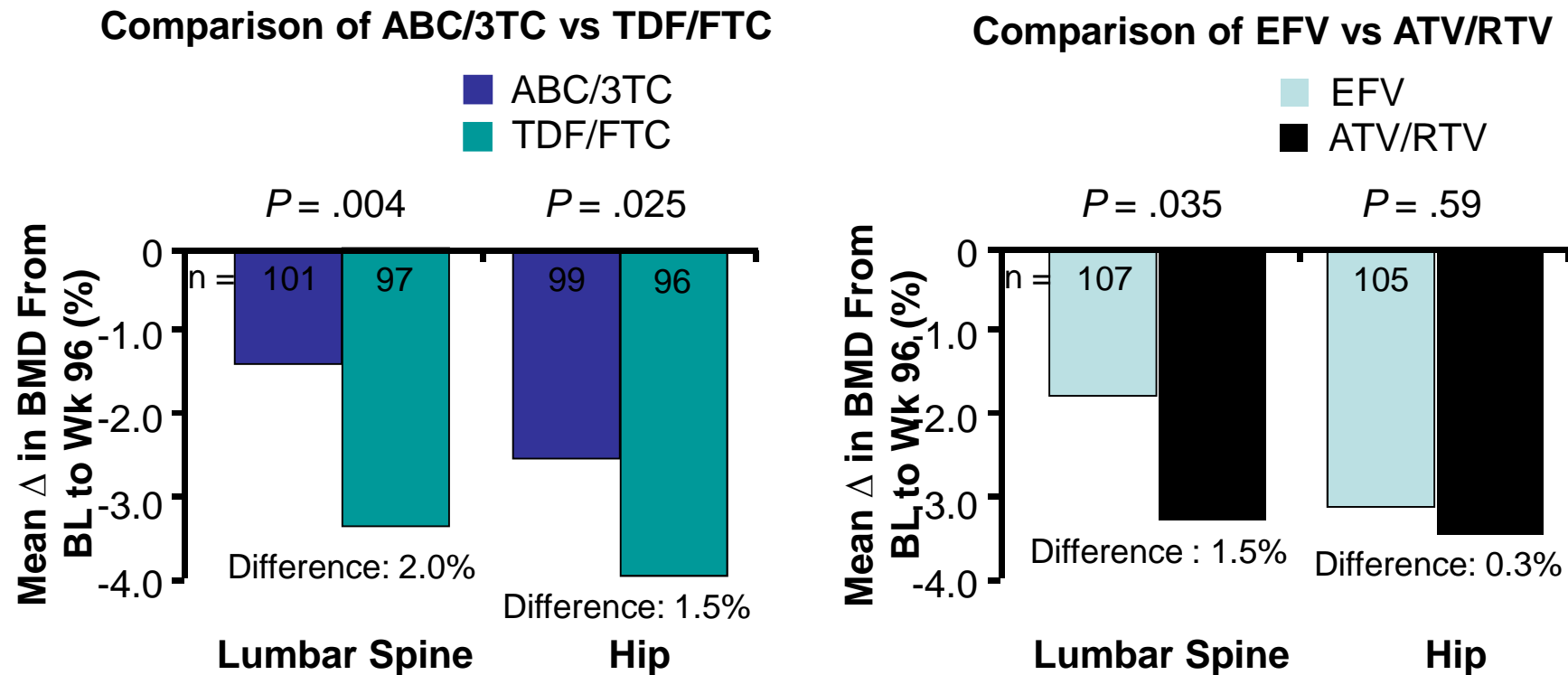
ACTG 5202: Seguridad, Tolerabilidad y Resistencia para ATV/RTV vs EFV

- **Mas baja tolerabilidad y seguridad con ABC/3TC + EFV**
 - Shorter time to grade 3/4 safety event with EFV than ATV/RTV when combined with ABC/3TC ($P = .05$) but no difference when combined with TDF/FTC ($P = .44$)
 - Shorter time to treatment modification with EFV than ATV/RTV when combined with ABC/3TC ($P = .0008$) but no difference when combined with TDF/FTC ($P = .17$)
- **Mayores mutaciones de resistencia en Falla Viroológica y con mayor frecuencia con EFV vs ATV/RTV más con ABC/3TC or TDF/FTC ($P < .001$ for both NRTI arms)**
- **Incremento mayor de la media de CD4+ en la semanas 48 y 96 con ATV/RTV vs EFV cuando se combinó con TDF/FTC pero ninguna diferencia con ABC/3TC**
 - 252 vs 221 cells/mm³ for ATV/RTV vs EFV (+ TDF/FTC) at Wk 96 ($P = .002$)
- **Incremento mayor de lípidos con EFV vs ATV/RTV ($P < .05$)**
 - No significant difference in TC:HDL ratio between arms

ACTG 5202: Resumen

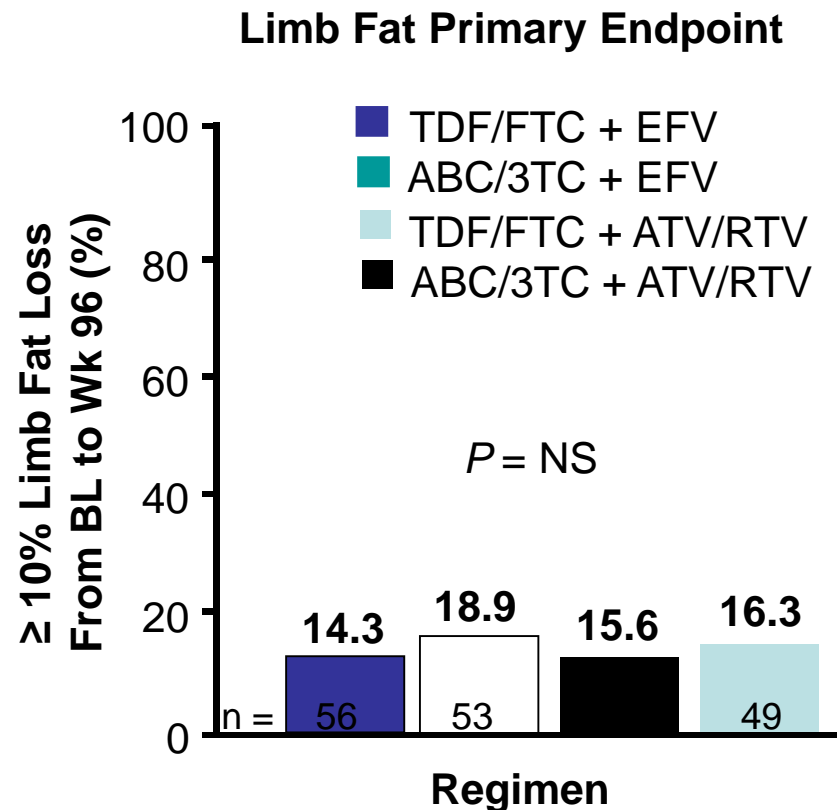
- **Eficacia virológica comparable de ATV/RTV vs EFV**
 - Misma falla virológica
 - Misma proporción de pacientes sin falla virológica en la semana 96
- **Actividad virológica inferior de ABC/3TC vs TDF/FTC en pts. con HIV-1 RNA \geq 100,000 copias/mL observado en ambos brazos**
- **Sin importar las diferencias de toxicidad y tolerabilidad, la eficacia virológica de ABC/3TC es similar a TDF/FTC en pacientes con HIV-1 RNA $<$ 100,000 copias/mL**
 - Similar time to virologic failure
 - Similar proportion of patients without virologic failure at Wk 96

Subestudio Metabólico ACTG 5202: Cambios de la DMO en Columna Lumbar y Cadera (ITT)



- **Pérdida inicial de la DMO en todos los brazos y se estabilizó al final de la semana 48**
- **No diferencias significativas en proporción de fracturas entre ambos brazos**

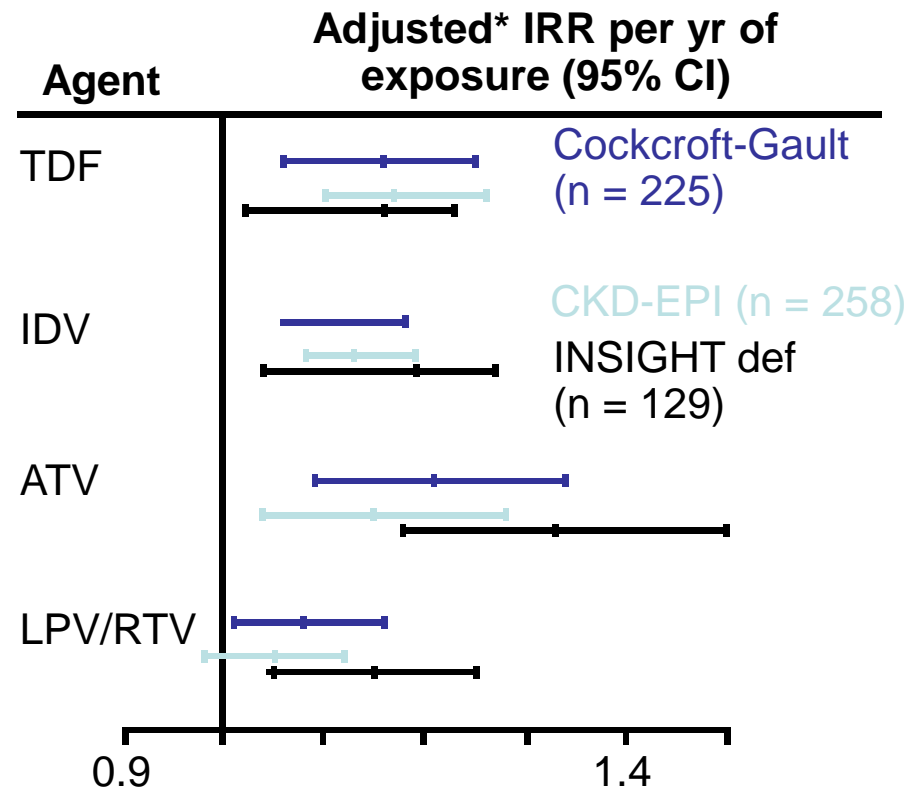
Subestudio Metabólico de ACTG 5202: Cambios Grasos en los Miembros



- Incremento similar y absoluto en % en la grasa de los miembros con ABC/3TC and TDF/FTC in ITT analysis ($P > 0.1$)
- Mayor incremento absoluto en % en miembros y tronco de grasa con ATV/RTV vs EFV in ITT and as-treated analyses ($P < .05$)

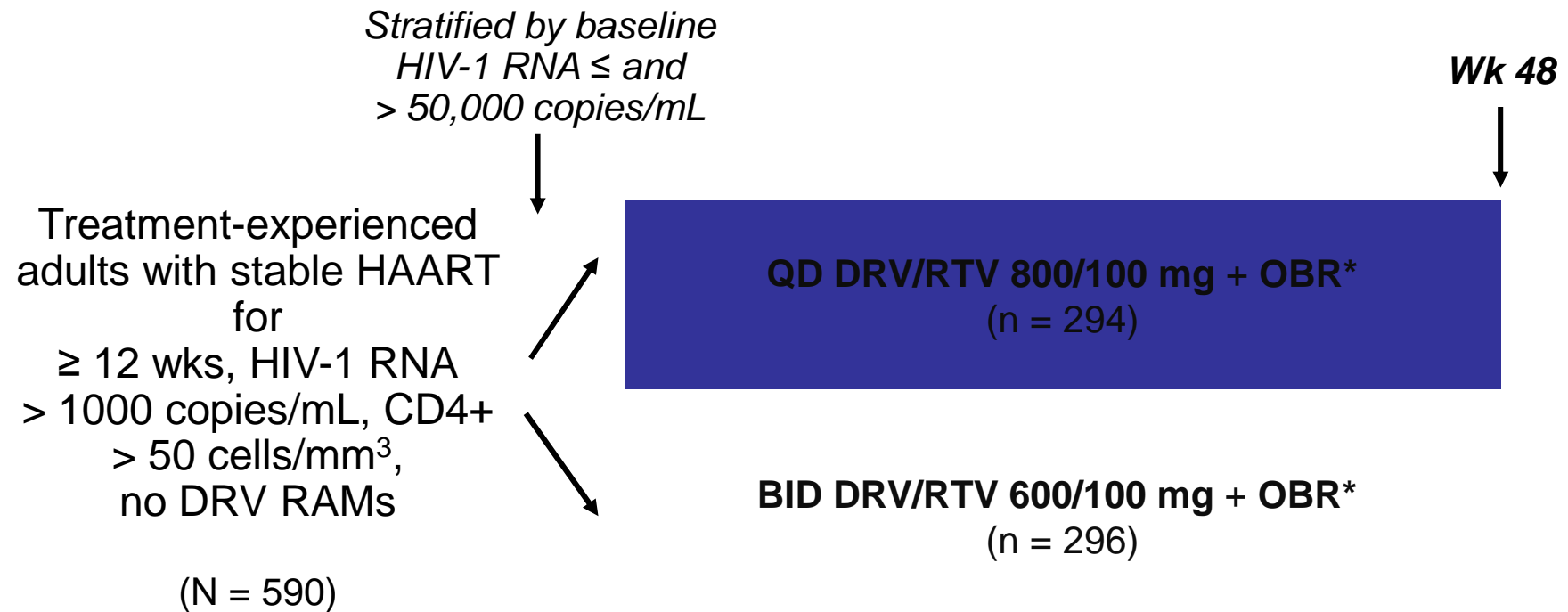
Exposición Acumulada a ARV y Riesgo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en EuroSIDA

- 6843 HIV-infected pts with ≥ 3 serum creatinine measures and corresponding body weight measures from EuroSIDA study
 - 21,482 pt-yrs follow-up
- Exposición acumulada a cada ARV TDF, ATV, LPV/RTV, or IDV estuvo asociada a riesgo de ERC**
- Riesgo de ERC después de discontinuar TDF permaneció elevada por 1 año**
- Riesgo de ERC después de parar ATV or LPV/RTV fué similar a pts nunca expuestos**



*Adjusted for baseline eGFR, AIDS during follow-up, use of nephrotoxic drugs, current CD4+, age, VL, any CV event, arterial hypertension, diabetes, HCV coinfection, non-AIDS malignancy, and patient sex.

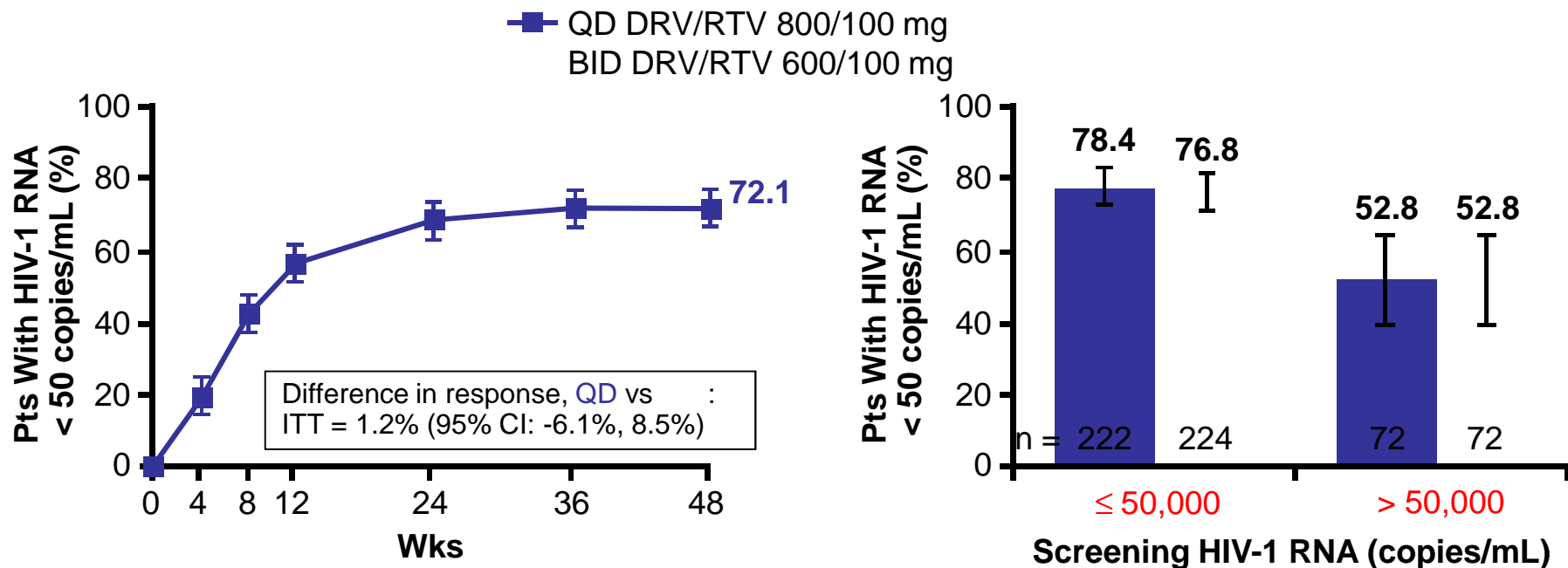
ODIN: QD vs BID Darunavir/Ritonavir + OBR en Experimentados con Tratamiento ARV



*OBR included \geq 2 active NRTIs.

- Primary PI mutations in $<$ 2% of patients in either arm

ODIN: HIV-1 RNA < 50 copies/mL en la semana Wk 48 de toda la población y por Escrutinio de HIV-1 RNA



- Igual incremento de CD4+ en ambos brazos
 - QD DRV/RTV : +100 cells/mm³
 - BID DRV/RTV : +94 cells/mm³

ODIN: Falla Viroológica : No Diferencia

Significativa entre ambos brazos

Resistance Emergence in Pts With Virologic Failure and Paired Genotypes/Phenotypes	QD DRV/RTV + OBR	BID DRV/RTV + OBR
Development of new RAMs,* n (%)		
• Primary PI	1 (1.7)	0
• Any PI	7 (11.7)	4 (9.5)
Loss of susceptibility,† n (%)		
• Darunavir	1 (1.7)	0
• Any PI	2 (3.4)	0

*Patients with paired baseline/endpoint genotypes evaluated (n = 60 in QD arm and n = 42 in BID arm).

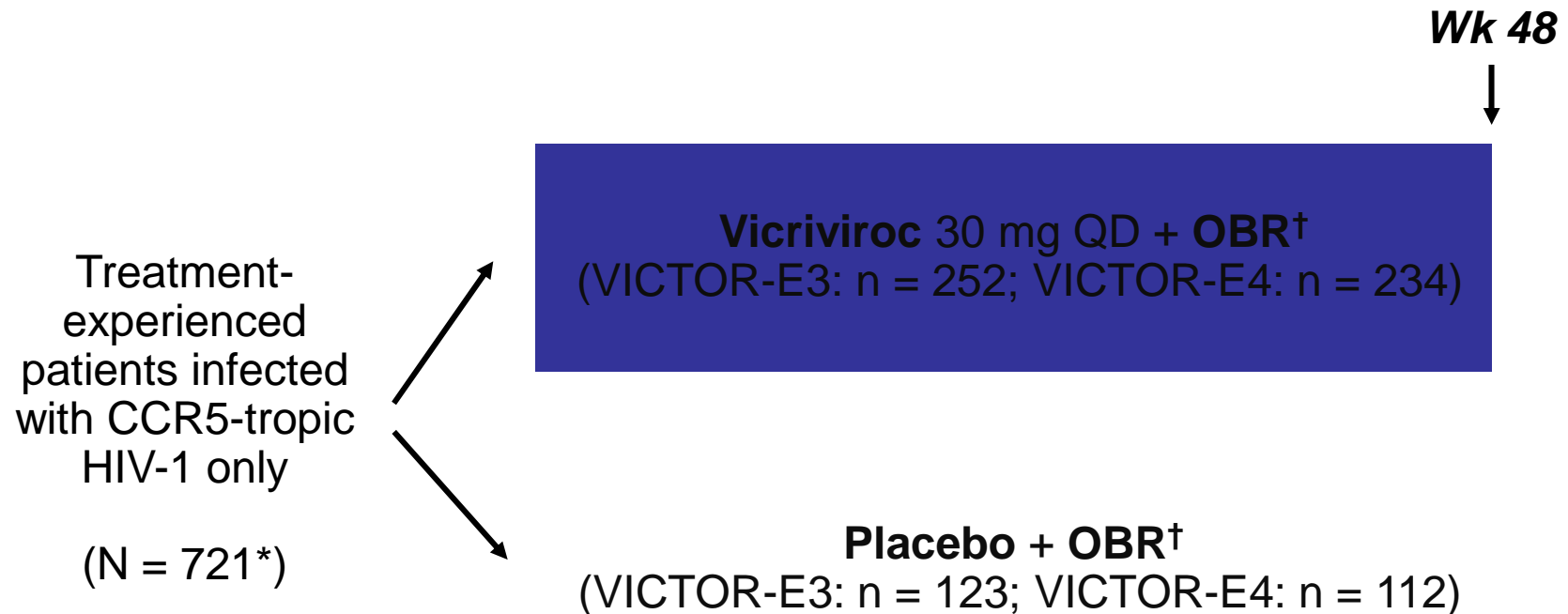
†Patients with paired baseline/endpoint phenotypes evaluated (n = 59 in QD arm and n = 41 in BID arm).

ODIN: Porcentaje más bajo de alteraciones lipídicas con DRV/RTV QD vs BID

AEs,* %	QD DRV/RTV + OBR (n = 294)	BID DRV/RTV + OBR (n = 296)	P Value
Serious AEs	5.4	9.1	--
Grade 2-4 treatment-emergent laboratory abnormalities*			
• Total cholesterol†	10.1	20.6	< .0007
• LDL-C†	9.8	16.7	< .019
• Triglycerides	5.2	11.0	< .014

*No significant differences in grade 3/4 AEs, AEs leading to treatment discontinuation, GI AEs, ALT levels, or AST levels.

VICTOR-E3 and -E4: Vicriviroc vs Placebo + OBR en Pacientes Experimentados con Tropismo CCR5-T



*Modified ITT population includes patients with CCR5-only tropism at baseline, confirmed retrospectively using enhanced sensitivity phenotypic tropism assay.

[†]OBR selected by investigator: must contain ≥ 2 fully active drugs; must include ritonavir-boosted PI; etravirine only permitted NNRTI; raltegravir and darunavir permitted.

VICTOR-E3 and -E4: HIV-1 RNA < 50 c/mL Overall and by OSS

HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48, %	Vicriviroc 30 mg QD + OBR (n = 486)	Placebo+ OBR (n = 235)	Odds Ratio	P Value
Overall	64	62	--	--
By OSS				
≤ 2	70 (n = 176)	55 (n = 85)	1.9	.02
≥ 3	61 (n = 293)	65 (n = 145)	--	--

- **CD4+ se incrementó 138 ± 7.3 cells/mm³ con vicriviroc vs 29 ± 9.4 cells/mm³ con placebo**
- **Diarrea, nausea, cefalea mas frecuente reportada como EAs, sin diferencia significativa entre los brazos (incidencia maligna 1% en ambos brazos)**
- **7 muertes en el brazo de vicriviroc vs 0 brazo placebo (not judged related to study drugs)**

Gathe J, et al. CROI 2010. Abstract 54LB.

Marcadores de sensibilidad Fenotípica en recientes estudios de VIH

- Falta de un beneficio incrementado de Vicriviroc puede reflejar fundamentalmente una alta actividad del OBR

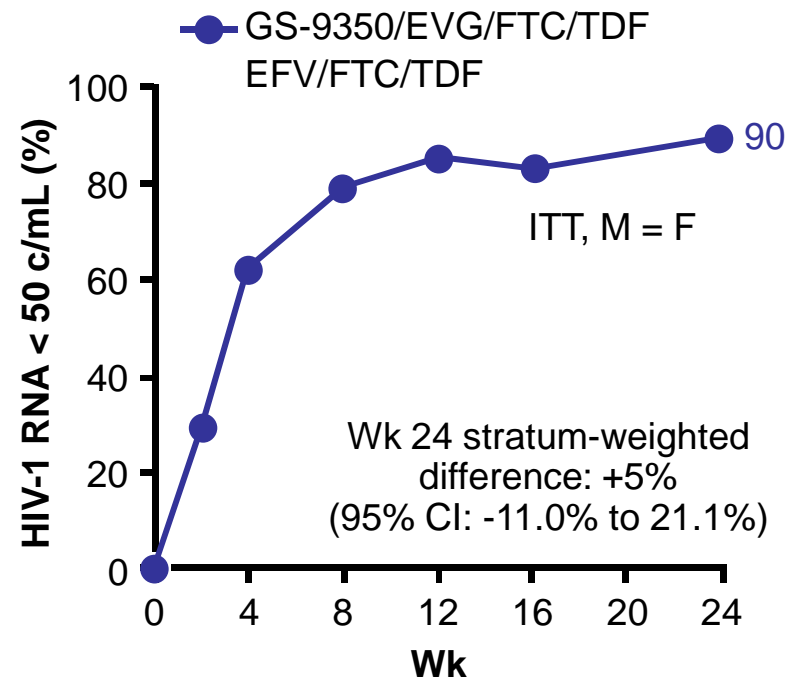
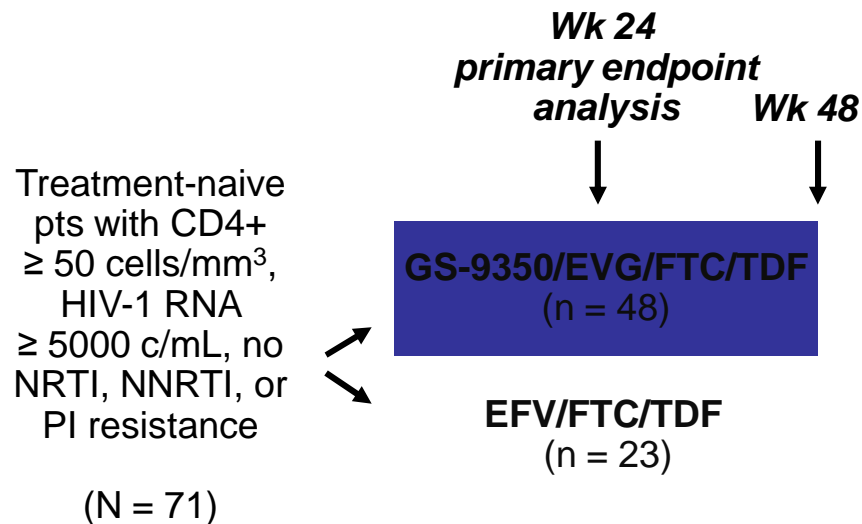
Pts, %	Vicriviroc Phase III ^[1]	Maraviroc Phase III ^[2]	Raltegravir Phase III ^[3]
PSS = 0	< 1	12	16
PSS = 1	4	26	31
PSS = 2	29	25	30
PSS = 3	67	37	19

Phenotypic Sensibility Score

- Gathe J, et al. CROI 2010. Abstract 54LB.
- Fätkenheuer G, et al. N Engl J Med. 2008;359:1442-1455.
- Steigbigel RT, et al. N Engl J Med. 2008;359:339-354.

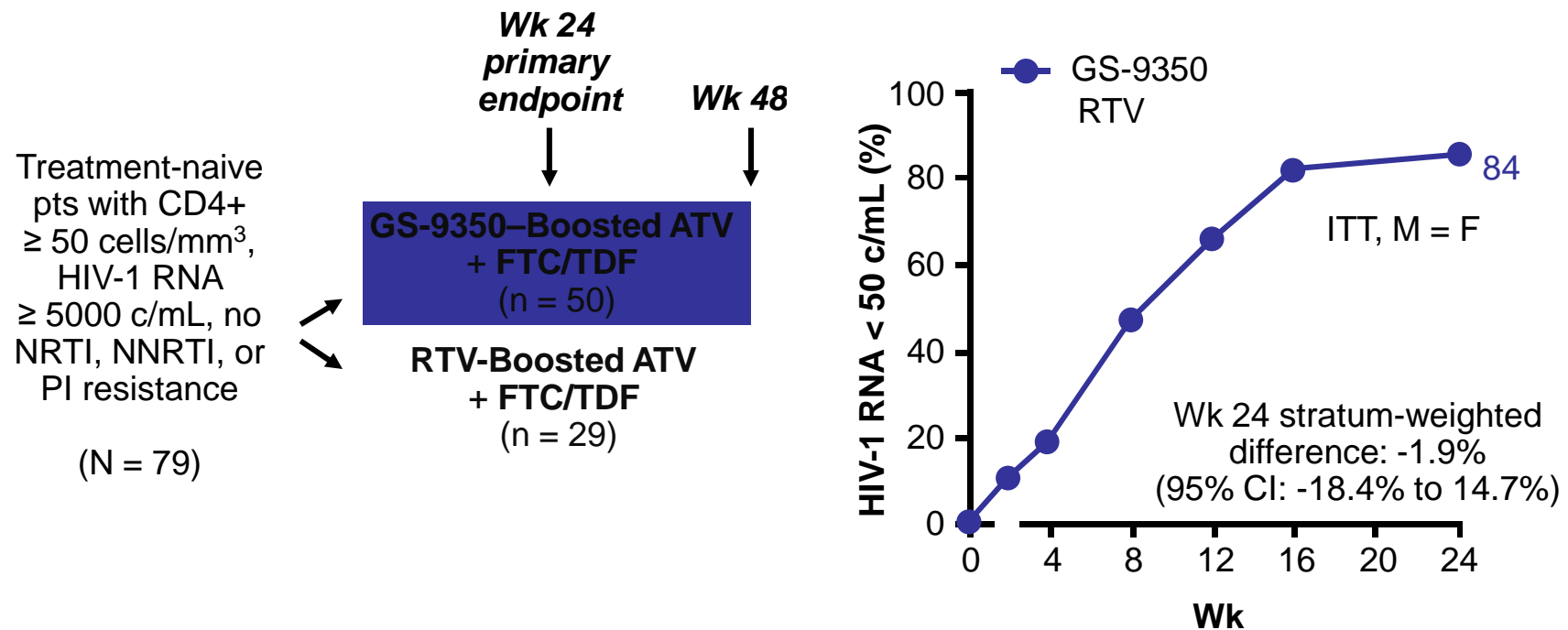
GS-9350– Elvitegravir Reforzado + FTC/TDF **No inferior** a EFV/FTC/TDF en Pts Naives

- **Cobicistat (GS-9350):** investigational CYP3A inhibitor (boosting agent)
- **Elvitegravir: investigational integrase inhibitor**



GS-9350– ATV Reforzado Similar Eficacia Viroológica a ATV/RTV en Pts Naive

- Estudio Fase II comparando **cobicistat (GS-9350)** vs ritonavir como agente reforzador para Atazanavir

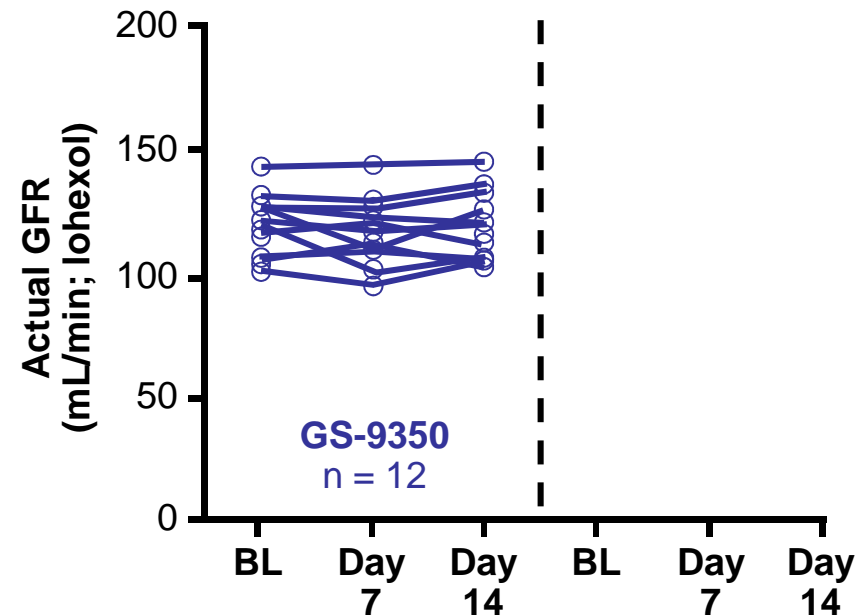


GS-9350: EAs cuando se combinó con EVG/FTC/TDF or ATV + FTC/TDF

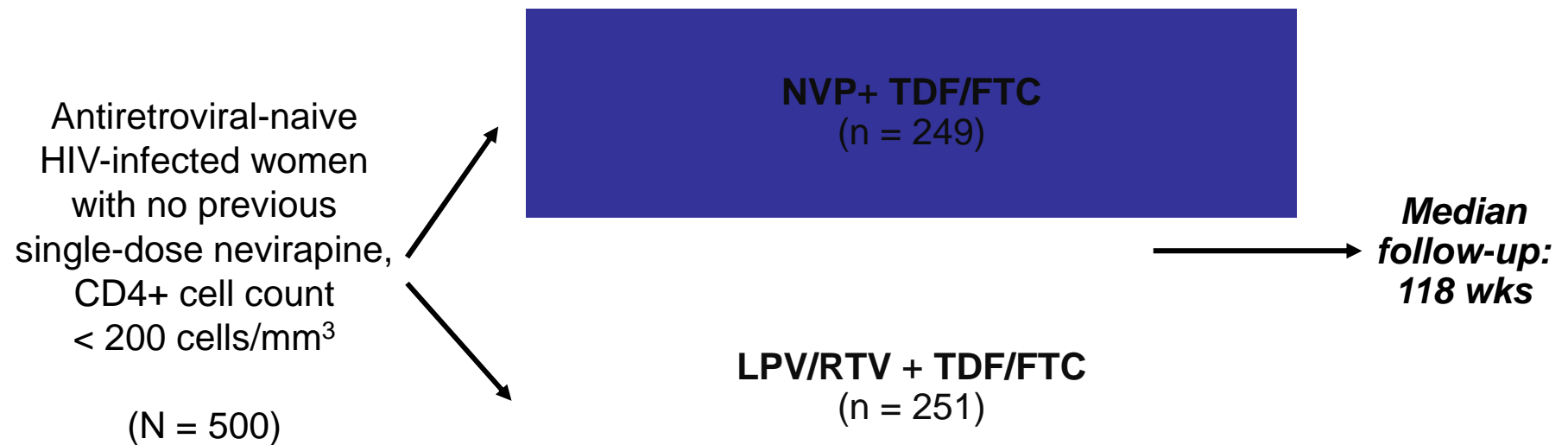
AEs, n (%)	GS-9350/ EVG/FTC/TDF (n = 48)	EFV/FTC/TDF (n = 23)	GS-9350 + ATV + FTC/TDF (n = 50)	RTV + ATV + FTC/TDF (n = 29)
Grade 1-4 AEs related to randomized drug	17 (35)	13 (57)	10 (20)	7 (24)
Abnormal dreams, nightmares	5 (10)	8 (35)	0	0
Dizziness	0	3 (13)	0	0
Fatigue	4 (8)	3 (13)	1 (2)	2 (7)
Somnolence	2 (4)	2 (9)	0	0
Diarrhea	4 (8)	1 (4)	3 (6)	3 (10)
Nausea	2 (4)	1 (4)	5 (10)	1 (3)
Bilirubin, total	0	0	40/49 (82)	25 (86)
Creatinine (grade 1)	1 (2)	0	6 (12)	0
Δ mean serum creatinine from BL to Wk 24, mg/dL	+ 0.14	+ 0.04	+ 0.18	+ 0.14
Δ mean eGFR from BL to Wk 24, mL/min	- 18	- 7	- 15	- 14

GS-9350 Parece alterar el FGR estimado, pero no el FGR actual

- Most creatinine excretion occurs by filtration, but 10-15% excreted by active tubular secretion
- **FGR estimado más bajo para GS-9350 parece ser debido a una inhibición de la secreción tubular**
 - Separate study of 7-day GS-9350 150 mg monotherapy vs placebo in healthy volunteers demonstrated no impact of GS-9350 on actual GFR (Cockcroft- Gault)



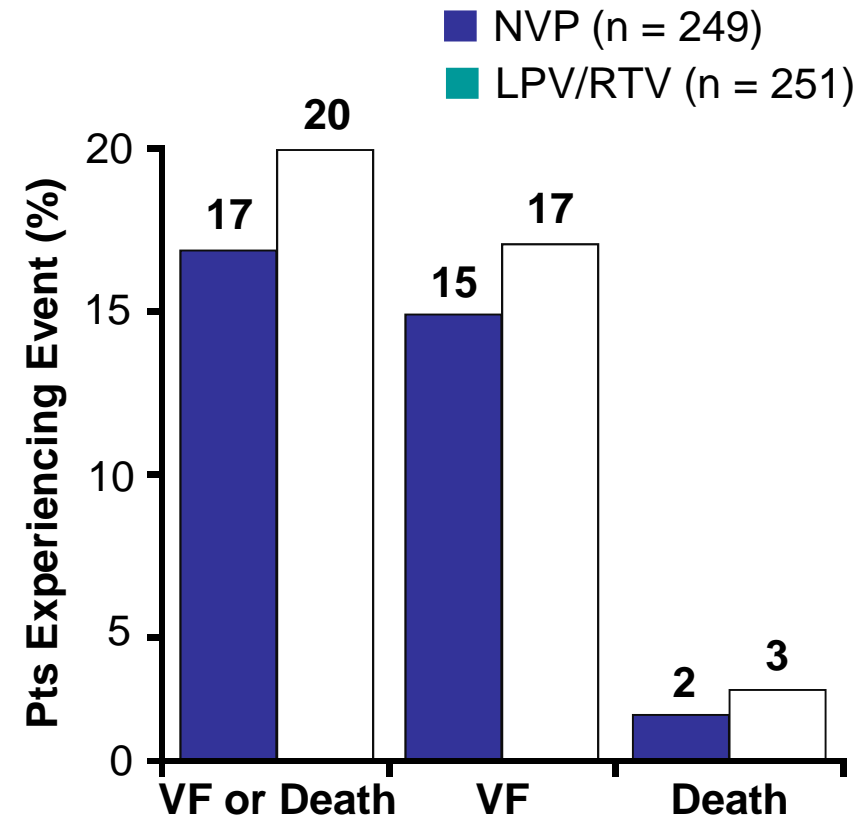
OCTANE 2: LPV/RTV vs NVP para Mujeres no Expuestas a DS-NVP para PMTCT



- **Endpoint Primario: Tiempo de Falla Viroológica o muerte; Falla virológica definida como :**
 - HIV-1 RNA < 1 log₁₀ copies/mL below baseline at Wk 12 or
 - HIV-1 RNA ≥ 400 copies/mL at Wk 24 or later

OCTANE 2: Porcentaje de FV y /o Muerte es Similar entre LPV/RTV vs NVP

- **Tiempo similar de falla virológica o muerte en el brazo de NVP vs brazo de LPV/RTV**
 - ITT HR: 0.85 (95% CI: 0.56-1.29)
- **Mayor discontinuación significativa en Mujeres con NVP vs LPV/RTV**
 - HR: 3.4 (95% CI: 2.2-5.5)
- **Razones de EAs Primarios motivo de la discontinuación de NVP**
 - 35 (14%) in NVP arm vs 0 in LPV/RTV arm ($P < .0001$)
 -



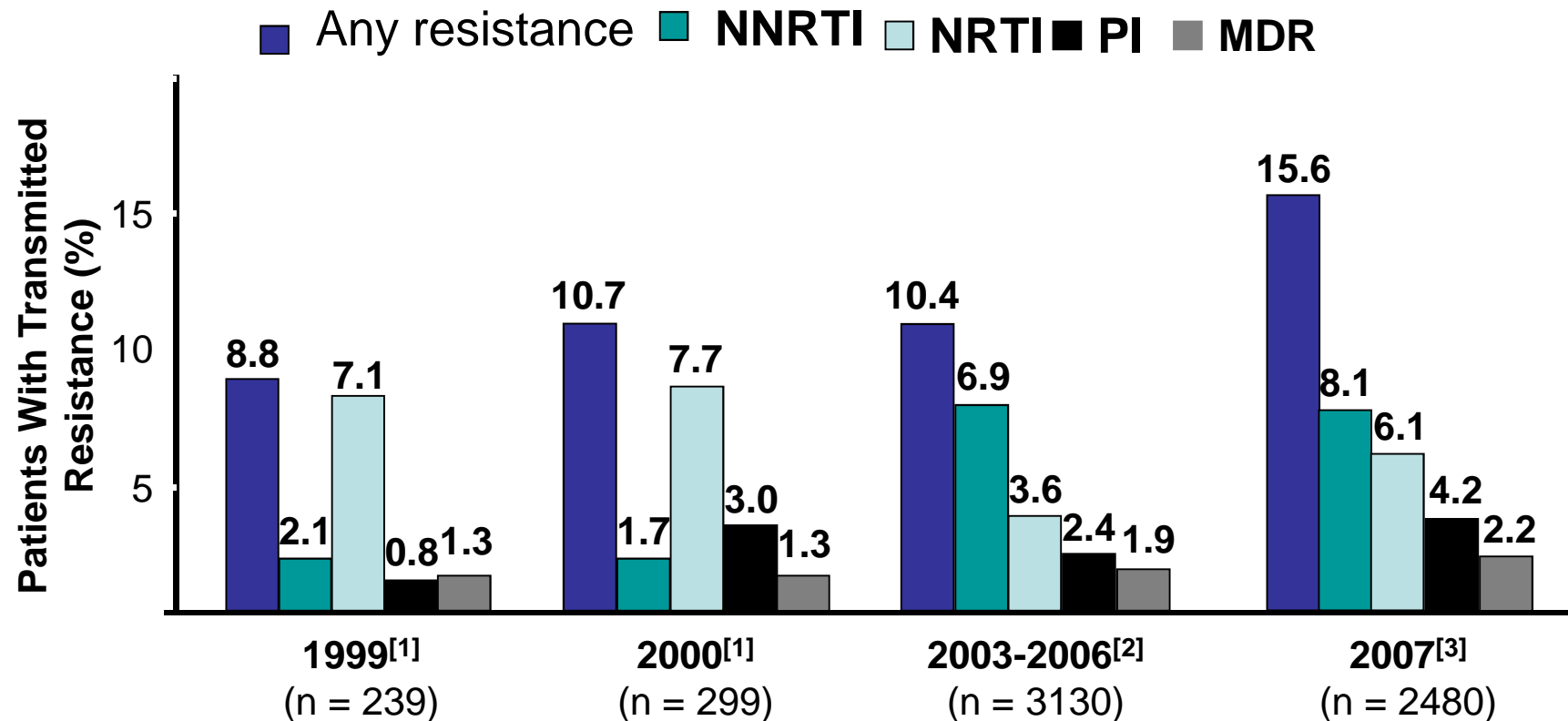
Novel CCR5 Antagonist, TBR-652, Demuestra una actividad antiviral potente en sujetos infectados por VIH con Tropicismo CCR5

- Double-blind, placebo-controlled, dose-escalating randomized trial
- Monoterapia por tiempo corto demostró potente actividad antiviral en antagonistas CCR5 naive en individuos infectados con VIH con virus únicamente con tropismo CCR5
- TBR-652 seguro y bien tolerado
- TBR-652 también incrementó las concentraciones de la Proteína-1 quimiotáctica de monocitos(MCP-1)indicando actividad contra CCR2 y efectos antiinflamatorios

Impacto de Expandir las Pruebas de Resistencia y la Terapia ARV sobre la Transmisión de VIH

17^a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI):16-19 de febrero , 2010.

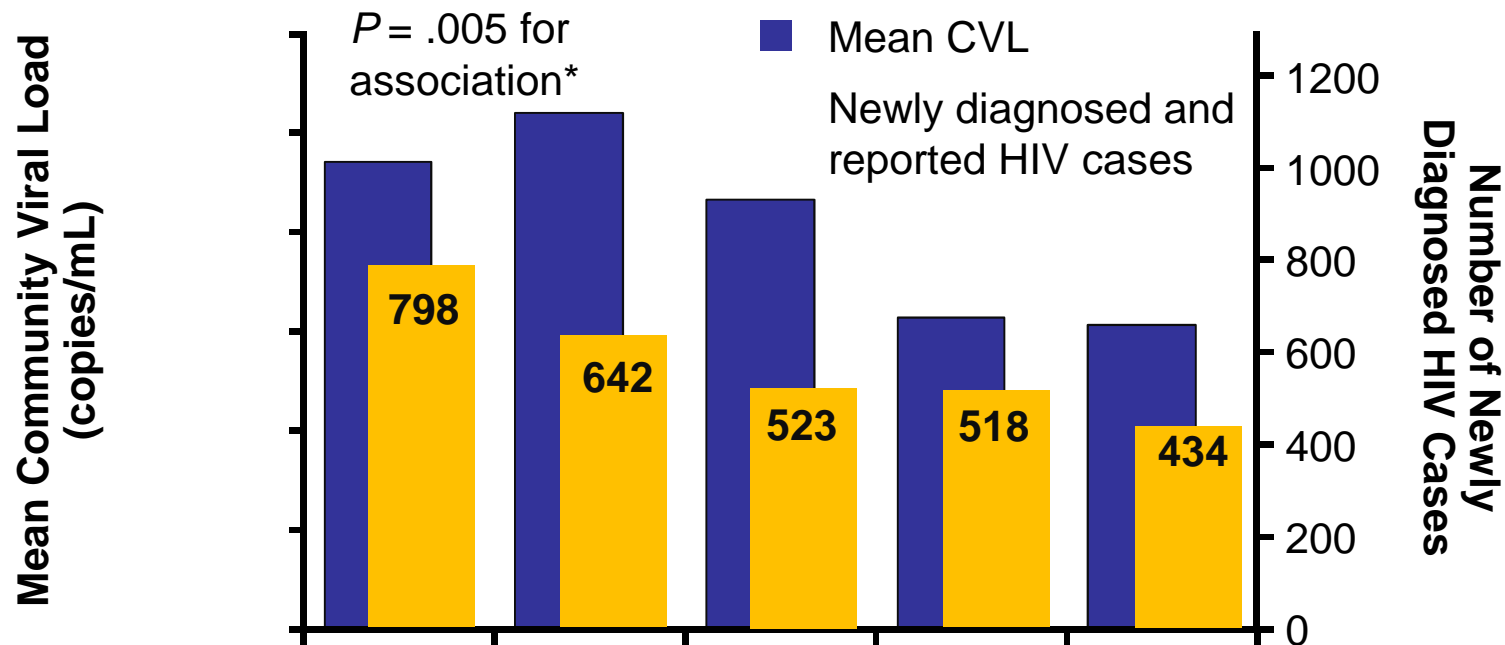
CDC Survey Update: Patrones de resistencia transmitida de ARV



1. Bennett D, et al. CROI 2002. Abstract 372. 2. Wheeler W, et al. CROI 2007. Abstract 648.
3. Kim D, et al. CROI 2010. Abstract 580.

Carga Viral de la Comunidad es un Espejo de la Disminución de los Casos Nuevos de VIH en San Francisco

- Análisis retrospectivo ´relacionado entre la carga viral de la comunidad y nuevos diagnósticos de VIH



*Data insufficient to prove significant association with reduced HIV incidence.

Das-Douglas M, et al. CROI 2010. Abstract 33. Reproduced with permission.



Riesgo de Transmisión de VIH en Parejas Heterosexuales Serodiscordantes iniciando ARV

- 92% de Riesgo más bajo de transmisión en parejas serodiscordantes en africanos con pareja infectada recibiendo terapia ARV vs parejas con su pareja infectada sin recibir terapia ARVs

- 102 of 103 cases of confirmed HIV transmission occurred in couples with HIV-infected partner not receiving ARV therapy
- Unadjusted relative risk: 0.17 (95% CI: 0.004-0.94; $P = .037$)
- Adjusted relative risk: 0.08 (95% CI: 0.002-0.57; $P = .004$)
 - Adjusted for visit and CD4+ cell count at initiation

Complicaciones Clínicas en Pacientes Infeccionados por VIH

17^a Conferencia sobre Retrovirus
e Infecciones Oportunistas
(CROI): febrero 18, 2010.

Dos estudios con Conclusiones Diferentes acerca de la duración de la terapia profiláctica para TB en pacientes infectados con VIH

- “2 nuevos estudios-uno en la India y la otra en Botswana -
- **1er estudio en la India, 712 pacientes infectados por VIH sin tuberculosis activa se aleatorizaron para recibir 800 mg de etambutol e isoniacida 300 mg una vez al día durante 6 meses, o de Isoniazida, 300 mg una vez al día durante 3 años. Todos los pacientes fueron seguidos por 3 años**
- **Grupo que recibió 6 meses de Profilaxis, la tasa de tuberculosis durante el estudio fue de 2,4 por 100 pacientes-años,**
- **Grupo de 36 meses fue de 1,6 por 100 pacientes-años. No hubo diferencias significativas en los eventos adversos o muertes entre los 2 grupos,**

17^a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI): Abstracts 104LB y 103. Presentado febrero 18, 2010.

Dos estudios, Conclusiones diferentes acerca de la duración de la terapia Anti-TB para pacientes infectados con VIH

- 2do ensayo controlado aleatorio de Botswana, 1995 adultos infectados por VIH recibieron isoniacida 300 mg al día seguido de placebo durante 30 meses o isoniazida 300 mg al día durante 36 meses.
- 0,57 por 100 paciente-años de Índice de TB, positivos de TB latente y 36 meses de TX.
- 2,22 por 100 pacientes-años en los que recibieron 6 meses de tratamiento y también positivo para la enfermedad latente.
- TB Latente negativo no diferencias de ambos grupos del estudio.
- Las tasas de eventos adversos graves después de 6 meses fue mayor en los pacientes que recibieron 36 meses de tratamiento (1,3%) que en aquellos que recibieron sólo 6 meses de tratamiento (0,9%), pero la diferencia no fue sign

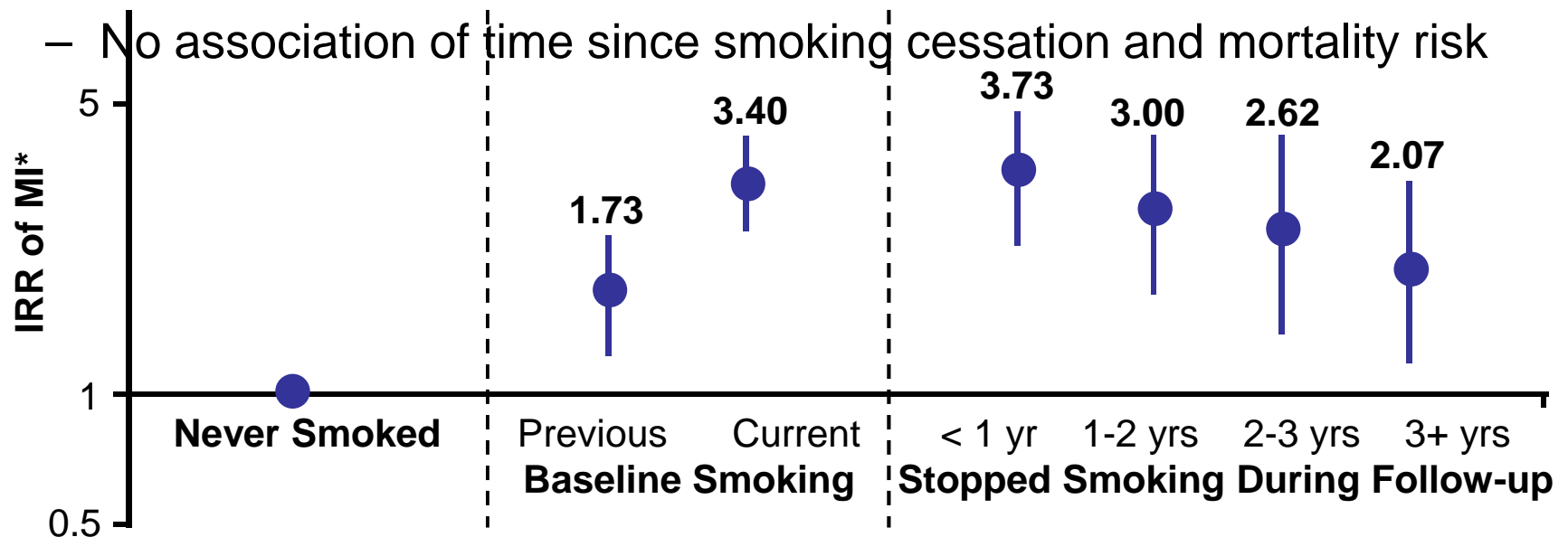
17^a Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas (CROI):
Abstracts 104LB y 103. Presentado febrero 18, 2010.

Expectación de Vida y Mortalidad en pacientes infectados con VIH

- **ART-CC: Dependiendo de cuando iniciaron TARV, Expectativa de vida es 10-30 años menor que en pacientes no infectados**
 - 32 yrs for pts with **CD4+ < 100** cells/mm³ and 50 yrs for pts for **CD4+ > 200 cells/mm³**^[1]
- **AQUITAINE cohort: Pts con CD4+ ≥ 500 por 6 años después de la combinación de TARV aseguraron una mortalidad similar a la población general**^[2]
-]
- **ATHENA cohort: Pacientes asintomáticos Infectados por VIH diagnosticados desde 1998-2007 y quienes permanecieron Naïve a ARV y Sin SIDA a la Semana 24 después del diagnóstico, la Expectativa en el Modelo de Vida en Edad y Sexo fue similar a controles no infectados en Holanda**^[4]
- 52.7 vs 53.1 yrs, respectively

D:A:D Study: Interrupción de Tabaquismo reduce el riesgo de ECV en pacientes infectados con VIH

- Interrupción de Tabaquismo Reduce el Riesgo de IM, Enfermedad Cardíaca Coronaria y Enfermedad CardioVascular



*Adjusted for: age, cohort, calendar yr, antiretroviral treatment, family history of CVD, diabetes, time-updated lipids and blood pressure assessments.

Riesgo de Cánceres No definitorios de SIDA en Pacientes Infeccionados por VIH

- Análisis Retrospectivo de la Base de Datos Permanente de Kaiser, 1996-2007

Cancer	HIV Infected (n = 19,280)		HIV Uninfected (n = 202,313)		Adjusted HR* (95% CI)
	n	Rate/100,000 py	n	Rate/100,000 py	
Infection related					
Anal	140	174	21	2	74.9 (46.8-120.0)
Hodgkin's lymphoma	44	54	29	3	17.7 (10.6-29.7)
Oral/pharyngeal	35	43	162	16	1.7 (1.1-2.5)
Infection unrelated					
Melanoma	48	59	359	35	1.8 (1.3-2.5)

*Adjusted for age, sex, smoking, overweight, alcohol/drug abuse, viral hepatitis.

- **Incidencia de cánceres de Hígado, Riñón, hematológicos, Pulmón, ColoRectal y de Próstata no son Mayores en Personas con VIH que NO Infeccionados**

Inmunodeficiencia, RNA HIV-1 ,y Riesgo de Cánceres no Definitorios de SIDA

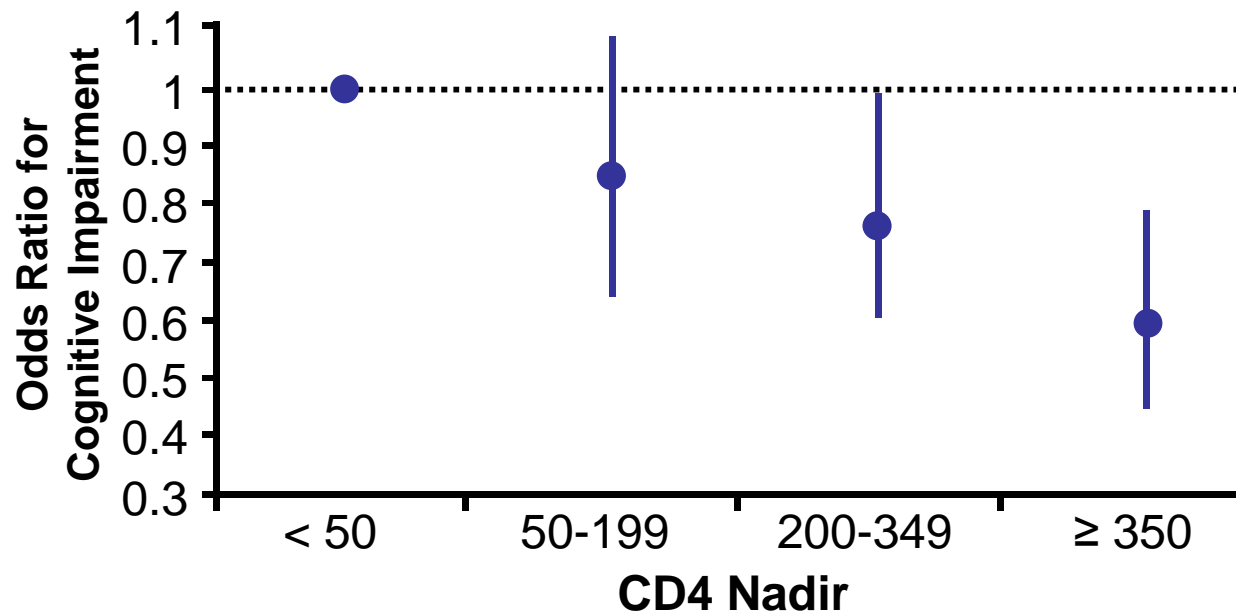
- Niveles Actuales de HIV-1 RNA no estan asociados significativamente con riesgo de cancer no definitorio de SIDA (infección relacionada o No Infección relacionada)

Adjusted HR*	HIV Infected, CD4+ Cell Count, cells/mm ³			
	< 200	201-499	≥ 500	P Value
Any infection related	12.8 [†]	5.9 [†]	3.2 [†]	< .001
Anal	164.2 [†]	83.1 [†]	34.2 [†]	< .001
Hodgkin's lymphoma	55.0 [†]	11.0 [†]	11.6 [†]	< .001
Oral/pharyngeal	3.1 [†]	1.9 [‡]	0.8	.030
Any infection unrelated	1.8 [†]	1.2	1.1	.002
Melanoma	1.3	1.9 [‡]	1.9 [‡]	.71
Lung	2.1 [†]	1.0	1.2	.083

*Adjusted for age, sex, smoking, overweight, alcohol/drug abuse, viral hepatitis; reference = uninfected
[†]P < .001 relative to uninfected. [‡]P < .05 relative to uninfected.

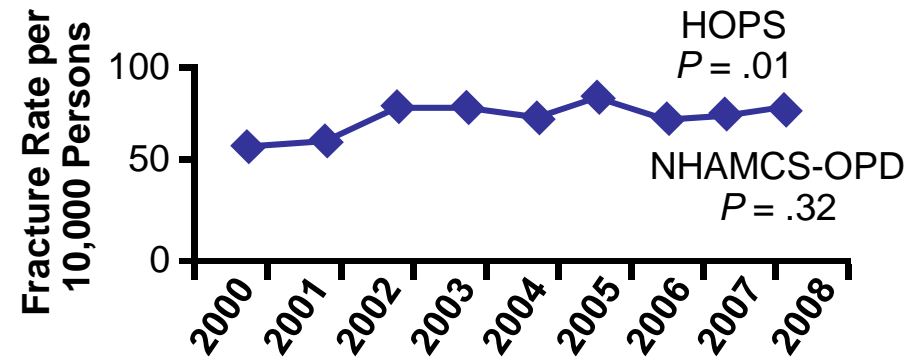
La Cuenta baja de CD4+ Nadir está asociado con Transtornos Neurovegetativos Asociados a VIH

- CHARTER: Estudio Prospectivo Observacional (N = 1525)
- Riesgo de Transtornos Neurocognitivos asociados con Nadir mas bajos CD4+ , pero NO con Células actuales de CD4+ cell count
 - Association remained significant after adjusting for other predictors: HIV-1 RNA, age, sex, race, duration of infection



El Porcentaje de Fracturas es Mayor en Pts Infectados con VIH en la Cohorte de HOPS vs Población General

- **Porcentaje de fractura de participantes para HOPS comparados con adultos hospitalizados y externos entre 25-54 años de edad**
- **Participantes de HOPS con mayor fracturas en sitios de fragilidad vs controles ($P \leq .05$ for wrist and vertebra in men and vertebra and femoral neck in women)**
 - Fractures at nonfragility sites more common in controls vs HOPS



Risk Factor	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Age ≥ 47 vs < 35 yrs	1.6	$\leq .05$
Nadir CD4+ cell count < 200 (vs ≥ 350)	1.6	$\leq .05$
Hepatitis C coinfection	1.6	.01
Diabetes	1.6	.05
Substance abuse	1.5	.05



La Severidad de la Influenza A H1N1 no se incrementó en Pts con VIH vs Pts No VIH

- **Los síntomas o cuadro clínico fueron similares, excepto:**
 - Síntomas GI más frecuente en infectados ($P = .0035$)
 - Porcentajes incrementados de neumonía y falla respiratoria en No infectados ($P < .05$)
- **Parametros pronósticos y de tratamiento iguales, excepto:**
 - Pacientes con VIH se recuperaron más rápidamente que no infectados ($P = .0056$ for difference in % of pts who recovered in < 1 wk)
 - Terapia con oseltamivir menos frecuente en pacientes no infectados
 - ($P = .0003$)
- **Cambios no significativos en cuentas de células CD4+ , CD8+ , o carga viral en la cohorte de Pts infectados por VIH durante 4-6 semanas después del diagnóstico de H1N1**