

Nuevas modalidades de tratamiento en niños con infección HIV

**Dra Rosa Bologna
Hospital de Pediatría “Dr J.P.Garrahan”
Helios Salud**

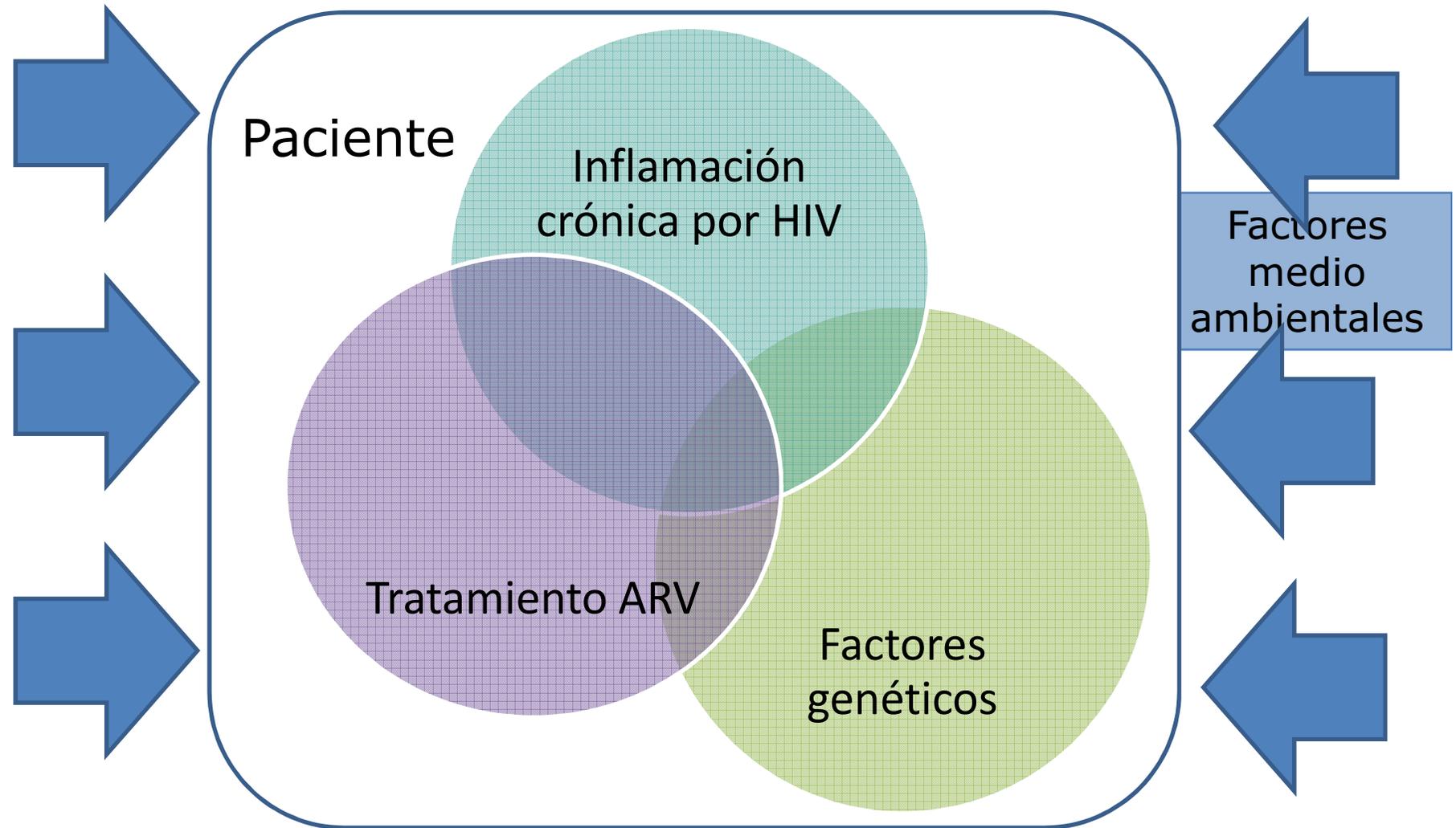
Qué le pedimos hoy a los tratamientos antirretrovirales?

- Máxima eficacia virológica (CV <50 c/ml a en > 85% de los pacientes)
- Excelente tolerancia (discontinuación por eventos adversos < 5% a 48 semanas)
- Ausencia de toxicidad a largo plazo
- Poca resistencia cruzada
- Esquemas compactos
- Uso en comorbilidades
- Costo razonable

Por qué son necesarias nuevas alternativas?

- Se requieren nuevas opciones como drogas de primera línea
- Mejores drogas como 2da o 3er opción
- Nuevas estrategias
- Pensar en máxima supresión y curación

La infección HIV como enfermedad crónica



A5257 Study Design: ARDENT

**HIV-infected patients, ≥ 18 yr, with no previous ART,
VL ≥ 1000 c/mL at US Sites**

Randomized 1:1:1 to Open Label Therapy
Stratified by screening HIV-1 RNA level (\geq vs $<$ 100,000 c/mL), A5260s metabolic substudy participation, cardiovascular risk

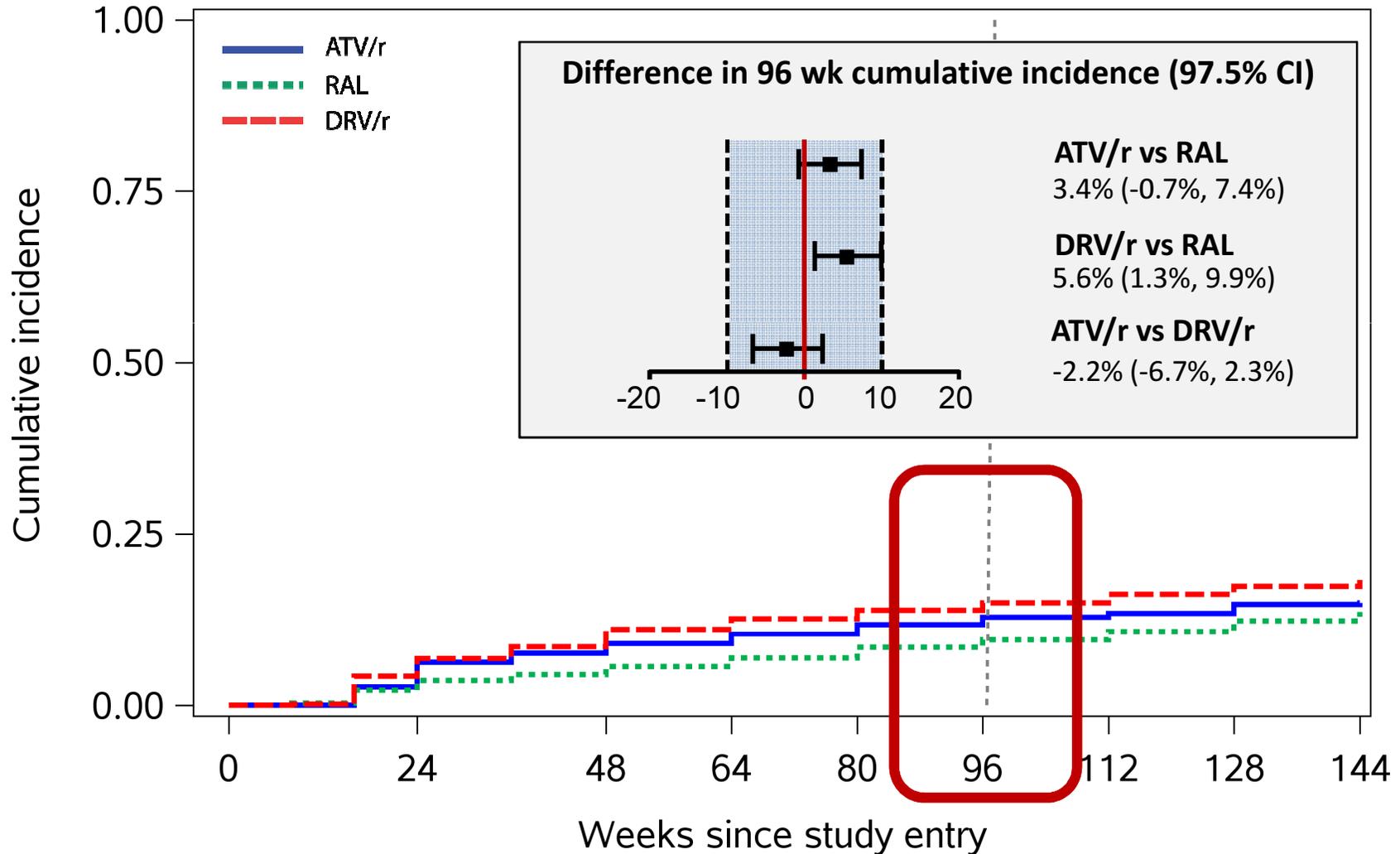
**ATV 300 mg QD + RTV QD
+ FTC/TDF 200/300 mg QD**

**RAL 400 mg BID +
FTC/TDF 200/300 mg QD**

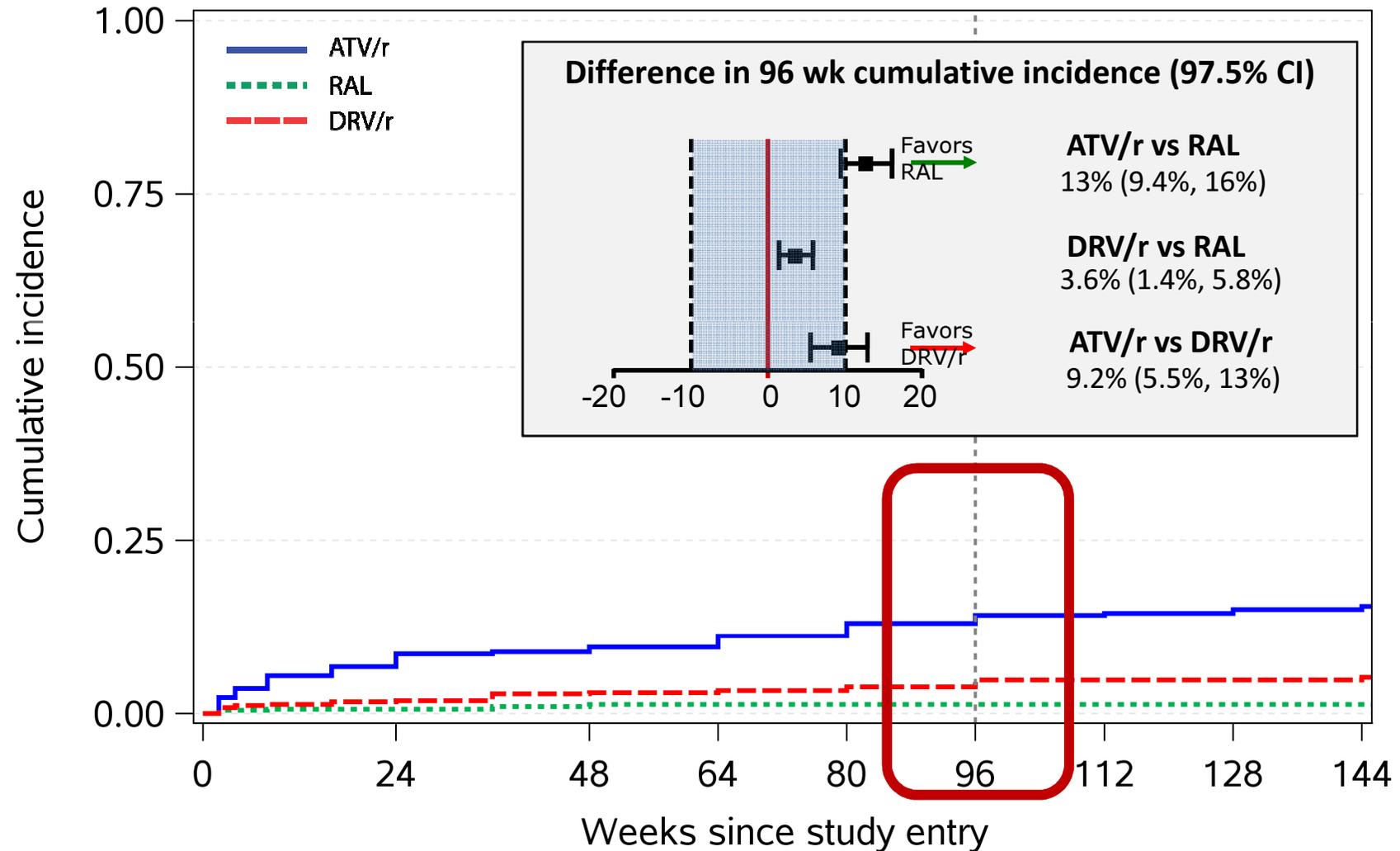
**DRV 800 mg QD + RTV QD
+ FTC/TDF 200/300 mg QD**

Study Conclusion 96 weeks after final participant enrolled

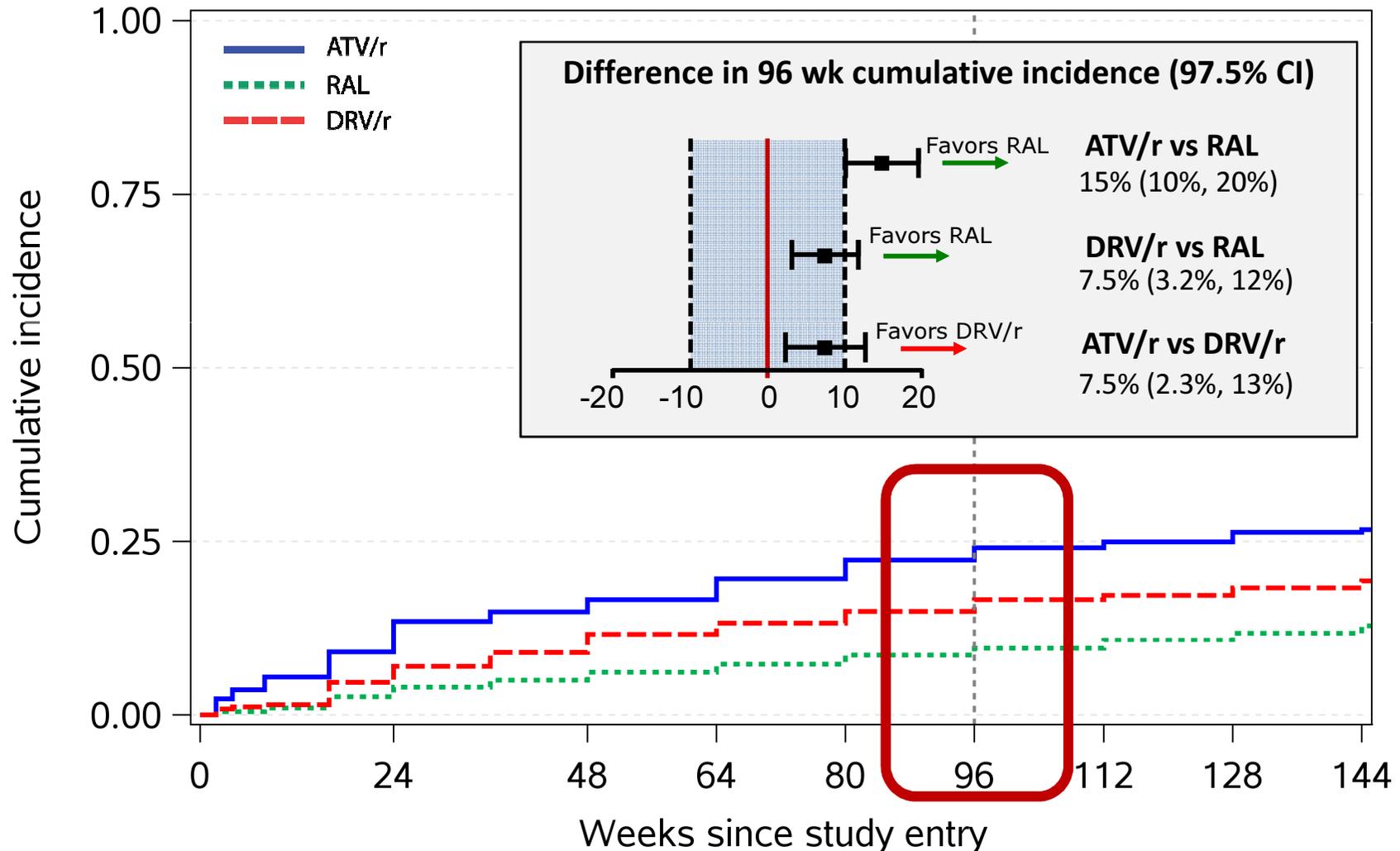
Incidencia acumulada de fallo virológico



Incidencia acumulada de fallo por intolerancia



Incidencia acumulada de fallo virológico o intolerancia



**Consistent results seen with TLOVR at a 200 copies/ml threshold*

Conclusiones

- ATV/r, RAL, y DRV/r fueron equivalentes para fallo virológico
- ATV/r fue menos tolerado que DRV/r or RAL
 - Mayormente por hiperbilirubinemia
- RAL fue superior a los otros regímenes por eficacia virológica y mejor tolerancia
 - DRV/r fue superior a ATV/r
- Fallo virológico con resistencia fue raro
 - Mayor frecuencia con RAL
- Quedan por evaluar:
 - Efectos cardiovasculares, metabólicos, esqueléticos, marcadores inflamatorios, adherencia

Complicaciones metabólicas

- Cambios en la distribución del tejido adiposo que se manifiestan a través de lipoatrofia con o sin adiposidad central asociados a alteraciones lipídicas y en la homeostasis de la glucosa
 - Prevalencia en niños 1-57%; adultos 2-84%
 - Lipoatrofia → Toxicidad mitocondrial
 - Lipoatrofia/lipohipertrofia
 - Dislipidemia
- Intolerancia a la glucosa → Inhibición de GLUT-2



AGENTES ANTIRRETROVIRALES

INTR	INNTR	IP	I.FUSION	I.INTEGRASA	I.CCR5	
	<i>Nevirapina</i>	<p>Menor toxicidad</p> <p>Menores interacciones</p> <p>Activa cepas R</p>	T-20	Raltegravir	Maraviroc	
<p>Menor toxicidad</p> <p>Activa cepas R</p>	<i>Efavirenz</i>			<p>Dosis diaria</p> <p>Activa cepas R</p>		
<i>3TC</i>	<i>Etravirina</i>					
<i>Abacavir</i>	<p>Menor toxicidad</p> <p>Menores interacciones</p> <p>Activa cepas R</p>	<i>Atazanavir/r</i>				
<i>Tenofovir</i>		<i>Fosamprenavir/r</i>			<p>Nuevo mecanismo de acción</p>	
<i>FTC</i>		<i>Tipranavir/r</i>				
			<i>Darunavir/r</i>			

AGENTES ANTIRRETROVIRALES

INTR	INNTR	IP	I.FUSION	I.INTEGRASA	I.CCR5
<i>AZT</i>	<i>Nevirapina</i>	<i>Nelfinavir</i>	T-20	Raltegravir	Maraviroc
<i>ddI</i>	<i>Efavirenz</i>	<i>Saquinavir/r</i>			
<i>3TC</i>	<i>Etravirina</i>	<i>Lopinavir/r</i>			
<i>Abacavir</i>		<i>Atazanavir/r</i>			
Tenofovir		<i>Fosamprenavir/r</i>			
FTC		<i>Tipranavir/r</i>			
		Darunavir/r		Dolutegravir	
Tenofovir alafenamida	Rilpivirina			Elvitegravir	Cenicriviroc
Amdoxovir	MK1439	TMC 310911		S-GSK 744	

Nuevas formulaciones en desarrollo

- ❖ Uso de otros potenciadores:
 - Atazanavir/cobicistat
 - Darunavir/cobicistat

- ❖ Desarrollo de ARV de larga duración:
 - Rilpivirina –LA
(nanoformulación)parenteral aplicación
IM 1 vez por mes
 - Nanoformulación de ATV/r, EFV

Estrategias de tratamiento: Nuevas formulaciones

- Tenofovir /emtricitabina /efavirenz (2006)



- Tenofovir /emtricitabina /rilpivirina (2011)



- Tenofovir /emtricitabina/
elvitegravir/cobicistat (2012)



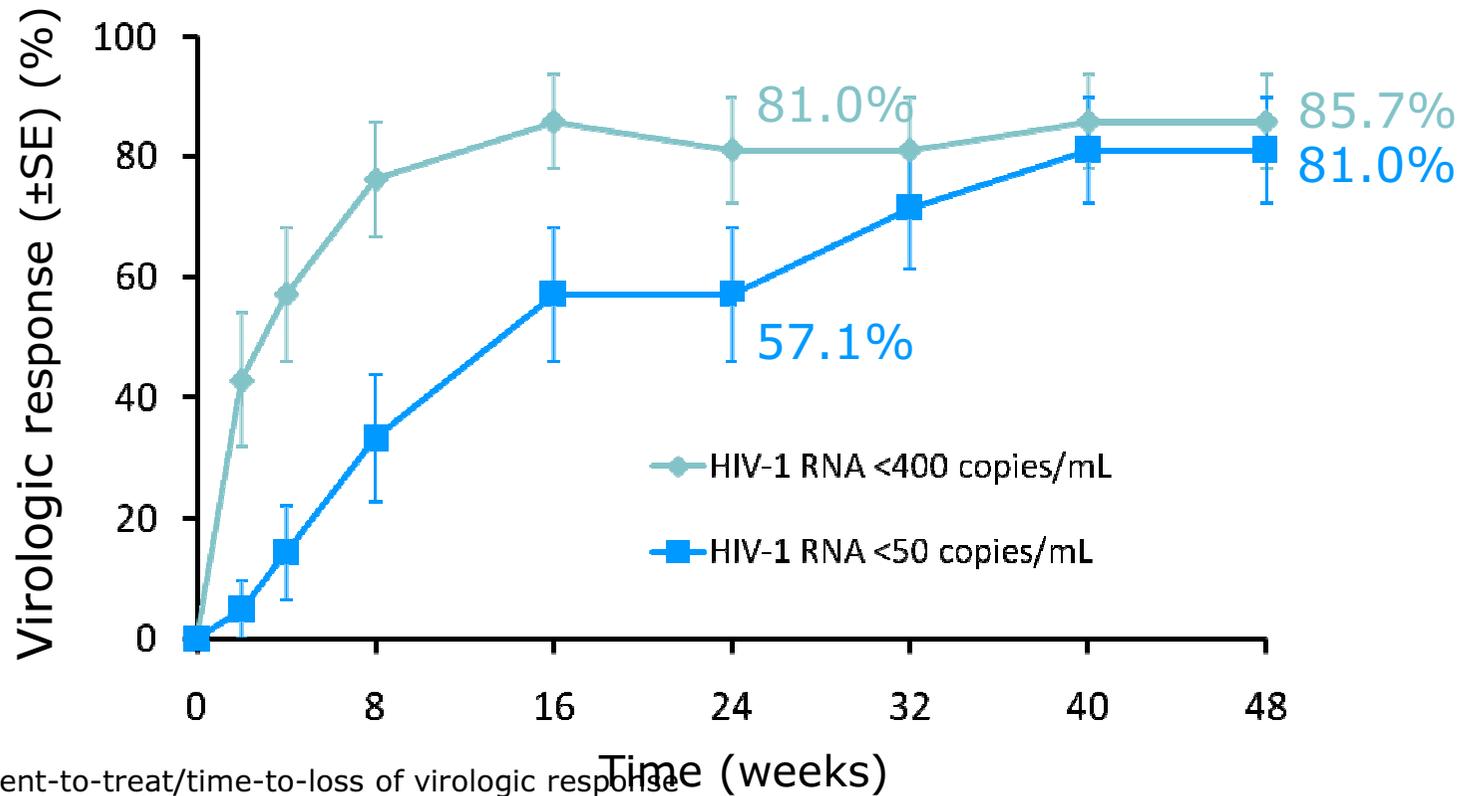
Darunavir

- Activo contra cepas altamente resistentes a IP (Power I, II, III)
- Efectos adversos moderados (GI - diarrea) –hepatotoxicidad – S.Stevens-Johnson
- *Estudio en Pediatría DELPHI N:80 (6 a 17 años)*
- Dosis según peso BID
 - 20 – 29 kg: 375 mg/r
 - 30 – 39 kg: 450 mg/r
 - 40 – 49 kg: 600 mg/r
- *Estudio en Pediatría ARIEL (3 a 6 años)*
- Dosis según peso BID
 - 10- <15 kg: 25 mg/kg
 - 15 - <20 kg: 375 mg/r
- **Aprobado por FDA para mayores de 3 años de edad**
- *Estudio DIONE (> 12 años): una dosis diaria (pacientes naive)*



Week 48 analysis of the ARIEL trial

Proportion of patients achieving virologic response over 48 weeks of treatment (ITT-TLOVR; N=21)



A. Violari,¹ R. Bologna,² N. Kumarasamy, JPID en prensa

Nuevas drogas

- **Inhibidores de la integrasa**
 - Raltegravir
 - Elvitegravir: requiere booster
 - Dolutegravir: sin booster una vez por día
- **Boosters**
 - GS-9350 Cobicistat
- **Combinaciones de drogas**

Stribild:(tenofovir/FTC/elvitegravir/ cobicistat)
una vez por día

Pharmacokinetics, Safety, and 48-Week Efficacy of Oral Raltegravir in HIV-1-Infected Children Aged 2 Through 18 Years

Sharon Nachman,¹ Nan Zheng,² Edward P. Acosta,³ Hedy Tepler,⁴ Brenda Homony,⁴ Bobbie Graham,⁵ Terence Fenton,² Xia Xu,⁴ Larissa Wenning,⁴ Stephen A. Spector,⁶ Lisa M. Frenkel,⁷ Carmelita Alvero,² Carol Worrell,⁸ Edward Handelsman,^{9,a} and Andrew Wiznia¹⁰; for the International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team

Clinical Infectious Diseases 2014;58(3):413-22

96 Niños de 2 a 18 años

Estudio de la seguridad, eficacia y PK a las 48 semanas

>25 kg:400 mg BID (6 – 18 años)

Seguridad: elevación de GOT-GPT, insomnio, rash grave

No tiene interacciones clínicamente significativas

Age	Cohort	Formulation	Final Recommended Dose	No. ^a	Mean Weight, kg	Mean Dose, mg	Mean Dose, mg/kg	Geometric Mean (CV%) AUC _{0-12hr} μM*h	Geometric Mean (CV%) C _{12hr} nM
12 to <19 y	I	Film-coated tablet	400 mg BID ^b	11	43.55	390.91	9.28	15.7 (98)	333 (78)
6 to <12 y	IIA	Film-coated tablet	400 mg BID, for patients weighing ≥25 kg	11	31.54	400.00	13.45	15.8 (120)	246 (221)
6 to <12 y	IIB	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	10	36.36	230.00	6.47	22.6 (34)	130 (88)
2 to <6 y	III	Chewable tablet	6 mg/kg BID, maximum of 300 mg BID	12	14.24	89.58	6.24	18.0 (59)	71 (55)

Lot
Exp.



3 0 0 0 6 - 0 4 7 3 - 6 1 6

Each tablet contains 27.16 mg raltegravir potassium, equivalent to 25 mg raltegravir.

Store at 20-25°C (68-77°F), excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store in the original package with bottle cap tightly closed. Keep the desiccant in the bottle to protect product from moisture.

USUAL DOSAGE: See Package Insert.

Keep this and all drugs out of the reach of children.

NDC 0006-0473-61

Isentress® (raltegravir) CHEWABLE Tablets

25 mg

For Pediatric Patients 2 to less than 12 Years of Age
Phenylketonurics: contains phenylalanine (a component of aspartame) 0.05 mg per 25 mg chewable tablet.

Rx only

60 Tablets



Dist. by:
Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manuf. by:
Partheon Pharmaceuticals, Inc.
Cincinnati, OH 45237, USA

6036303

70014074/00/3965

Lot
Exp.



3 0 0 0 6 - 0 4 7 7 - 6 1 4

Each tablet contains 108.6 mg raltegravir potassium, equivalent to 100 mg raltegravir.

Store at 20-25°C (68-77°F), excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store in the original package with bottle cap tightly closed. Keep the desiccant in the bottle to protect product from moisture.

USUAL DOSAGE: See Package Insert.

Keep this and all drugs out of the reach of children.

NDC 0006-0477-61

Isentress® (raltegravir) CHEWABLE Tablets

100 mg

For Pediatric Patients 2 to less than 12 Years of Age
Phenylketonurics: contains phenylalanine (a component of aspartame) 0.10 mg per 100 mg chewable tablet.

Rx only

60 Tablets



Dist. by:
Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC.
Whitehouse Station, NJ 08889, USA

Manuf. by:
Partheon Pharmaceuticals, Inc.
Cincinnati, OH 45237, USA

6036203

70014075/00/3972

ISENTRESS® (Raltegravir /RAL)



- ACUTALIZACION DE LA INDICACION PARA PEDIATRIA **COMPRIMIDOS MASTICABLES** (Argentina: Diciembre de 2013)
- **Para pacientes pediátricos**
 - Los **comprimidos masticables son de 25 mg y 100 mg** (2 nuevas presentaciones que se suman a la de adultos de 400 mg)
- ISENTRESS está indicado en combinación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de infecciones con HIV-1 **en niños y adolescentes de 2 años de edad y mayores, de 7 Kg de peso en adelante**
- **Esta indicación se basa en la evaluación de seguridad, tolerancia, parámetros farmacocinéticos y eficacia de ISENTRESS durante por lo menos 24 semanas en un estudio multicéntrico, abierto, no comparativo, en niños y adolescentes de a 2 a 18 años de edad, infectados por HIV-1 (ESTUDIO IMPAACT P1066)**

Dolutegravir

- Inhibidor de integrasa de alta potencia
- Puede administrarse en 1 dosis diaria
- Baja variabilidad PK
- No tiene interacciones clínicamente significativas
- Respuesta virológica rápida y durable
- Buena tolerancia
- En estudio en pediatría : Dosis 1.2 – 1.3mg/kg/día
Cápsulas de 50 mg (>12 años), 25 mg y fórmula de gránulos para suspensión en < 2 años

Dolutegravir

- Estudio IMPAACT P1093: 2 cohortes: 6 semanas – 18 años
- Cohorte 1 : Niños de 12 a 18 años naive o experimentados
- Estudio de la seguridad, eficacia y PK a las 48 semanas
- >12 años :50 mg /día
- Seguridad: buena tolerancia, no hubo efectos grado 4.

Característica	N: 10 (%)
Mediana Edad	13.7 a
Carga viral (med) log	4.9
CD4 (med)	543
Estadio CDC B,C	59%
Tiempo de trat. previo	13 a (40% R a las 3 clases de drogas)
Eficacia < 400 copias, <50 copias	90% ; 70%
Caída de CV (med)	2.6 log

Tratamiento inicial: 2 INTR+ 3er droga

	RECOMENDADO		ALTERNATIVO
< 3 años	LPV/r + 2 INTR	AI	NVP + 2 INTR
> 3 años	EFV + 2 INTR LPV/r + 2 INTR	AI	
> 6 años	ATV/r + 2 INTR EFV + 2 INTR LPV/r + 2 INTR	AI	DRV/r+ 2 INTR

Combinaciones de INTR (AI)

- ❖ ABC + 3TC Realizar el Test de HLA-B5701 previo al inicio (AI)
- ❖ AZT + 3TC
- ❖ >12 a: TDF + 3TC o FTC

Circunstancias especiales:

Niños >2 años: 2 INTR + NFV
2 INTR + RAL

Estrategias de tratamiento en estudio

- Usar las drogas en 1 vez/día: ABC - 3TC - tenofovir - emtricitabina
- Lopinavir/r – Darunavir/r en 1 vez/día
- Monoterapia con Lopinavir/r: PENTA 17 – Darunavir/r
- Esquemas de tratamiento sin nucleósidos:
RAL + Lopinavir/r – MAV+ ATV/r- MAV+ DRV/r
- Interrupción en ciclos cortos: PENTA 16 (5 días on/ 2 off)



KONCERT



Kaletra (ALUVIA) **ONCE** daily
Randomised Trial of PK, safety & efficacy of
QD v BID lopinavir/ritonavir tablets (PENTA 18)

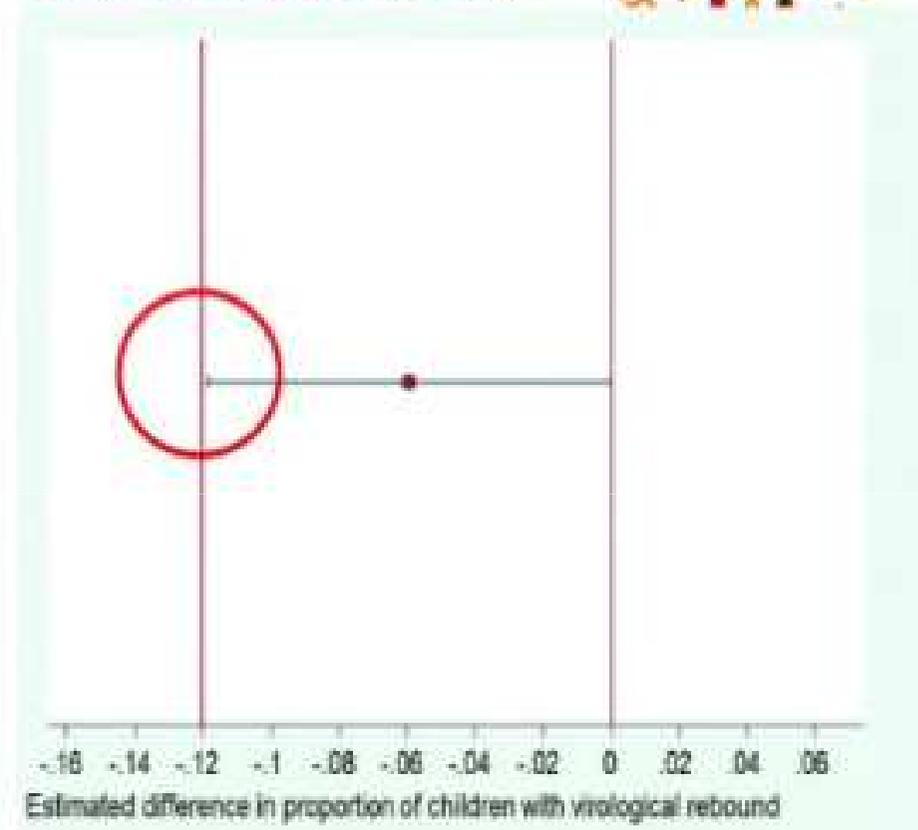
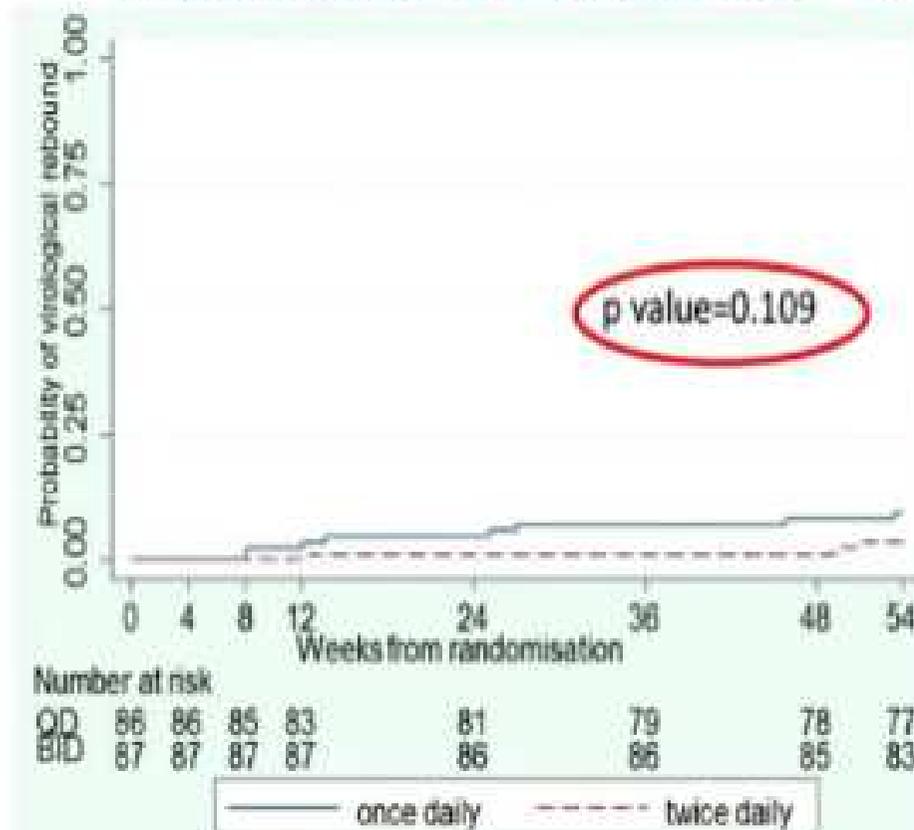
August 2010 - August 2013

Hermione Lyall on behalf of PENTA
(Paediatric European Network for the Treatment of AIDS)

SECONDARY ENDPOINT: HIV ≥ 400 at 48 weeks



Difference in time to rebound (BID - QD) - 6%, 90% CI (-12% to 0%)

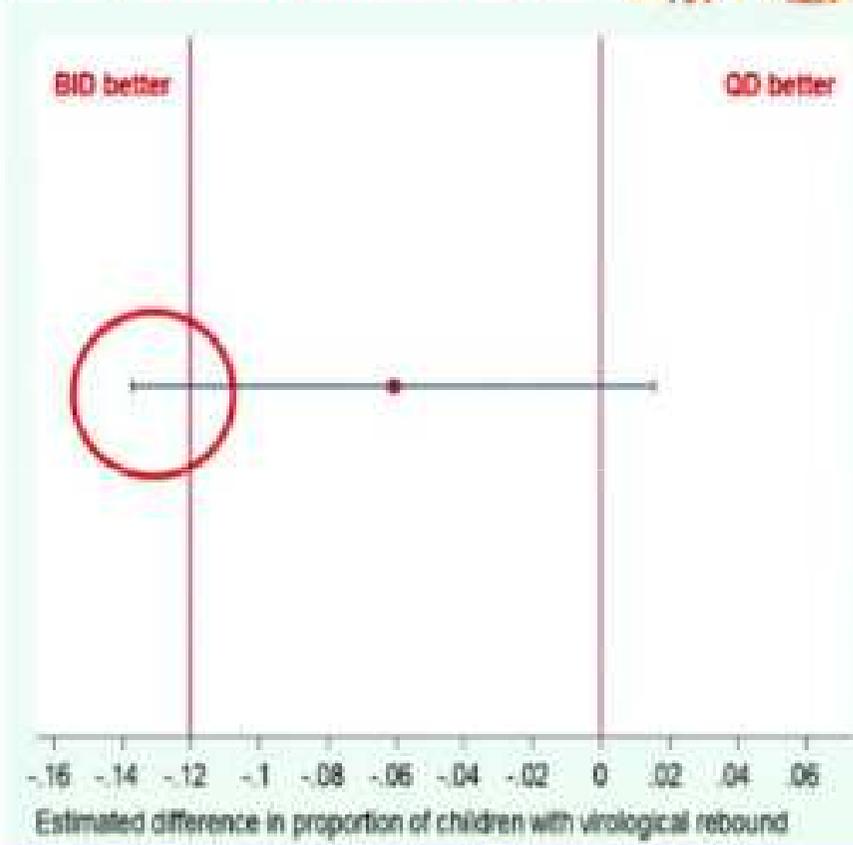
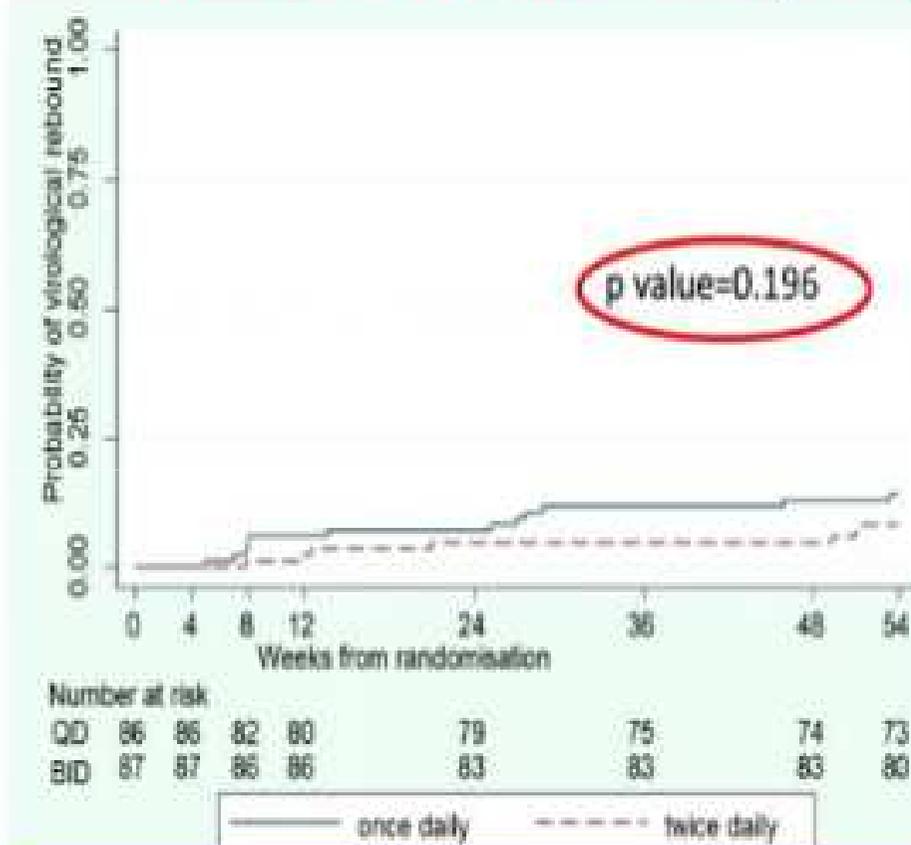


Week 48 assessment				
	Number of events	Person years at risk	Estimated probability of VL rebound	(90% CI)
BID	3	89.06	0.035	(0.014, 0.087)
QD	8	83.75	0.094	(0.054, 0.162)
		Difference (BID - QD)	-0.059	(-0.119, -0.000)

PRIMARY ENDPOINT: HIV ≥ 50 at 48 weeks



Difference in time to rebound (BID – QD) – 6%, 90% CI (-14% to 2%)



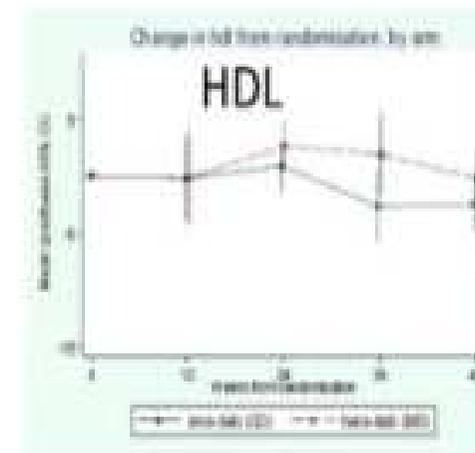
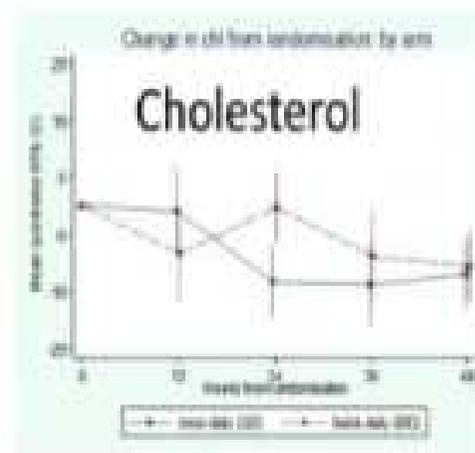
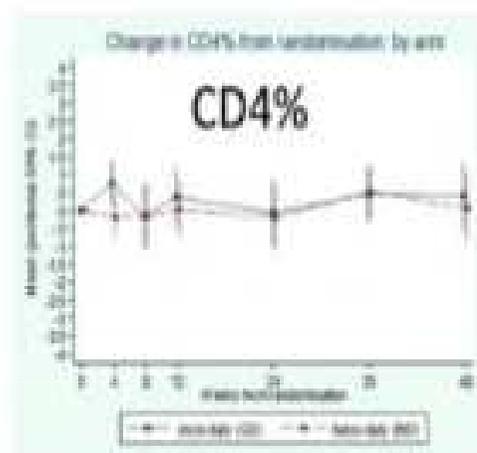
Week 48 assessment

	Number of events	Person years at risk	Estimated probability of VL rebound	(90% CI)
BID	7	87.02	0.080	(0.044, 0.145)
QD	12	80.84	0.141	(0.090, 0.217)
		Difference (BID - QD)	-0.061	(-0.136, 0.015)

Further SECONDARY ENDPOINTS TO 48 WEEKS



No significant difference in change in **CD4** or **metabolic parameters**



Acceptability questionnaires → strong preference for QD dosing (baseline & end study)

- 84% of children/carers said they preferred QD to BID

Adherence questionnaires → no significant difference between arms

- 9% (QD) and 7% (BID) children/carers reported missing a dose within 3 days of a clinic visit (p=0.206)

Table 12: Examples of Changes in ARV Regimen Components That Are Made for Reasons of Simplification, Convenience, and Safety Profile in Children Who Have Sustained Virologic Suppression on Their Current Regimen

ARV Drug(s)	Current Age	Body Size Attained	Potential ARV Regimen Change	Comment
ZDV or ddl (or d4T*)	≥1 year	N/A	ABC	Once-daily dosing (see Abacavir in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information). Less long-term mitochondrial toxicity.
ABC Twice Daily	≥1 year	Any	ABC once daily	See Abacavir in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information for full discussion.
LPV/r	≥1 year	≥3 kg	RAL	Better palatability. Less adverse lipid effect.
LPV/r Twice Daily	≥3 years	N/A	EFV	Once-daily dosing. Better palatability. Less adverse lipid effect. See Efavirenz in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information regarding concerns about dosing for children < 3 years old.
LPV/r Twice Daily	≥6 years	15 kg	ATV/r	Once-daily dosing. Lower pill burden. Less adverse lipid effect
ZDV or ddl	Adolescence	Pubertal maturity (Tanner IV or V)	TDF or ABC	Once-daily dosing. Less long-term mitochondrial toxicity. Coformulation with other ARVs can further reduce pill burden.
LPV/r Twice Daily	≥12 years	40 kg	DRV/r	Once-daily dosing possible. Lower pill burden.
Any	Adolescence	<ul style="list-style-type: none"> Pubertal maturity (Tanner IV or V) 	Co-formulated: <ul style="list-style-type: none"> TDF-FTC-EFV EVG-COBI-FTC-TDF FTC-RPV-TDF 	Once-daily dosing. Single pill. Alignment with adult regimens.

* Because of concerns about long-term adverse effects, d4T may be replaced by a safer drug even before sustained virologic suppression is achieved (see [Stavudine in Appendix A: Pediatric Antiretroviral Drug Information](#)).

Key to Acronyms: ABC = abacavir; ATV/r = ritonavir-boosted atazanavir; COBI = cobicistat; d4T = stavudine; ddl = didanosine; DRV/r = ritonavir-boosted darunavir; EFV = efavirenz, EVG = elvitegravir; FTC = emtricitabine; LPV/r = ritonavir-boosted lopinavir; RAL = raltegravir; TDF = tenofovir disoproxil fumarate, ZDV = zidovudine

towards an



cure

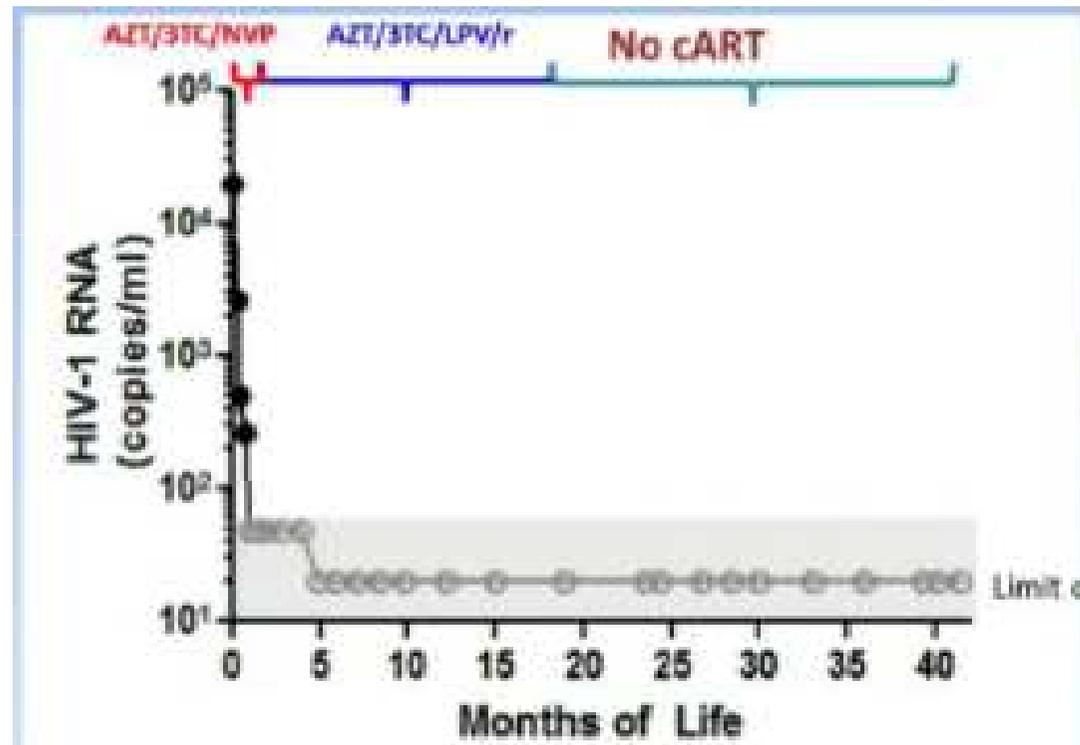
**people focused
science driven**

This edition's feature article examines the initiative to develop a global scientific agenda for an HIV cure. [page 4](#)

BRIEF REPORT

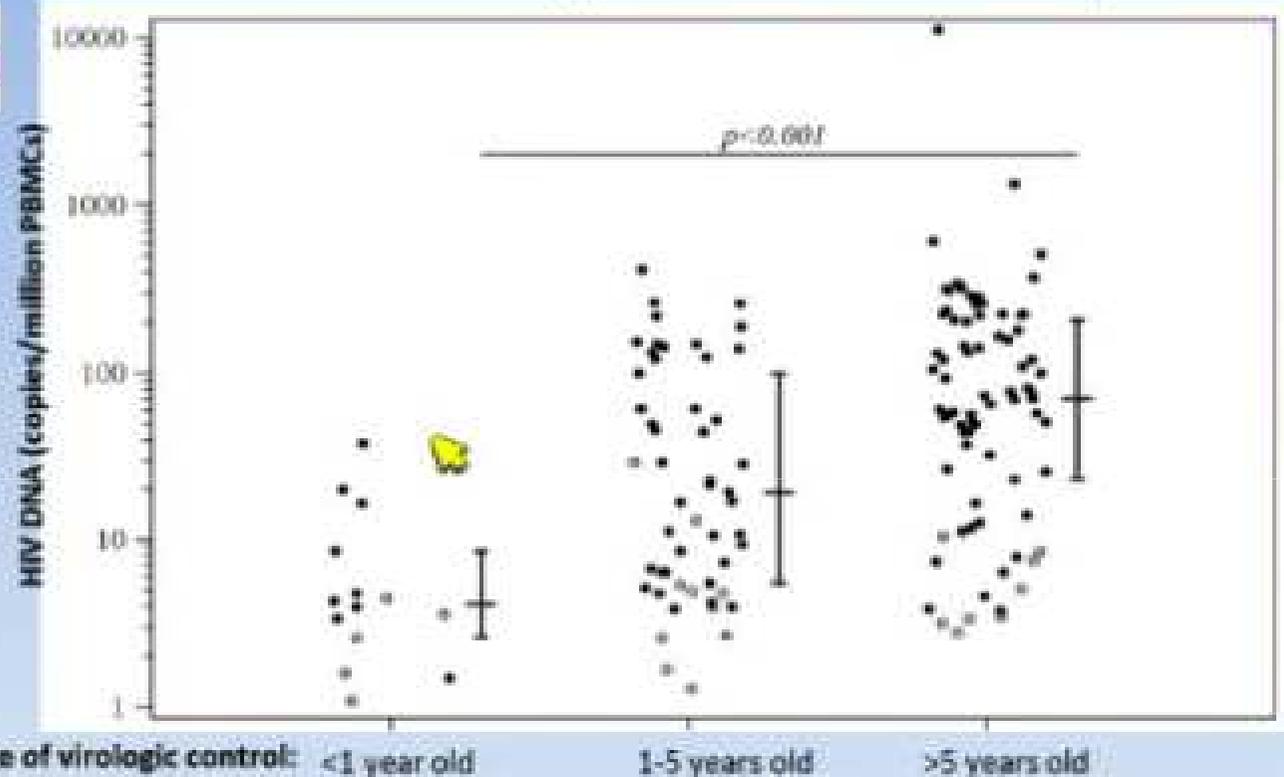
Absence of Detectable HIV-1 Viremia after Treatment Cessation in an Infant

Deborah Persaud, M.D., Hannah Gay, M.D., Carrie Ziemniak, M.S., Ya Hui Chen, B.A., Michael Piatak, Jr., Ph.D., Tae-Wook Chun, Ph.D., Matthew Strain, M.D., Ph.D., Douglas Richman, M.D., and Katherine Luzuriaga, M.D.



El tratamiento ARV muy temprano podría prevenir el establecimiento del reservorio latente y ser la base de la curación

Proviral Reservoir Size Is Smaller in PHIV-Infected Youth Who Achieved Viral Suppression before 1 year of Age



N=	14	53	77
Proviral Load (copies/million PBMCs) [IQR]	4.2 [2.6, 8.6]	19.4 [5.5, 99.8]	70.7 [23.2, 70.7]

Persaud et. al.
Abst # 72 CROI
2014

Tratamiento combinado en recién nacidos infectados

- **Por qué** iniciar?

Es necesario restringir el reservorio de virus

- **Cuándo** iniciar?

Dentro de los primeros días de vida →

Importancia del diagnóstico temprano

- **Con qué** iniciar?

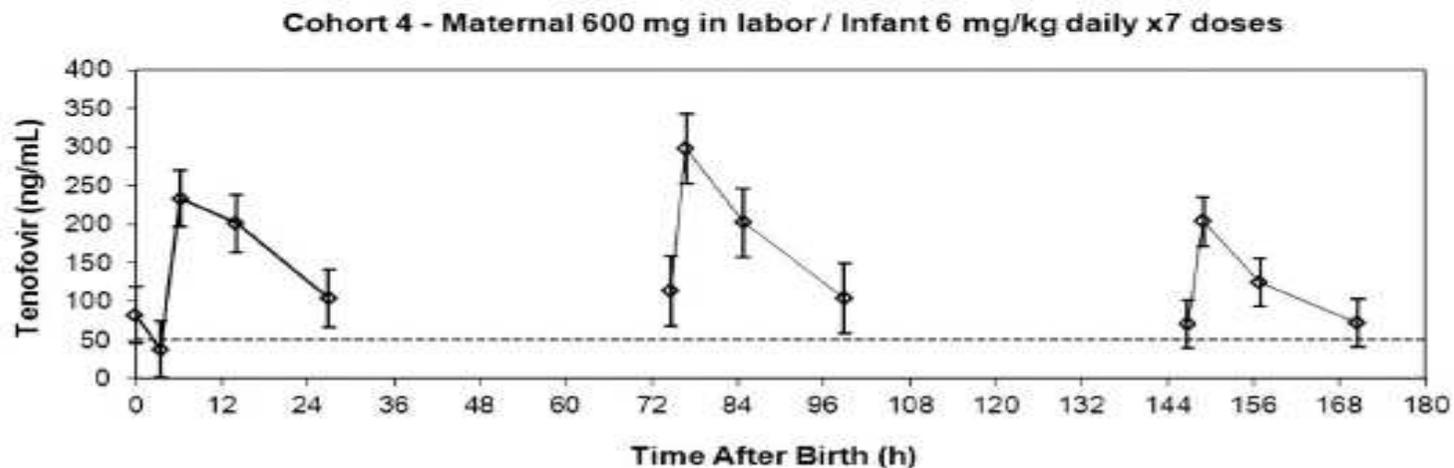
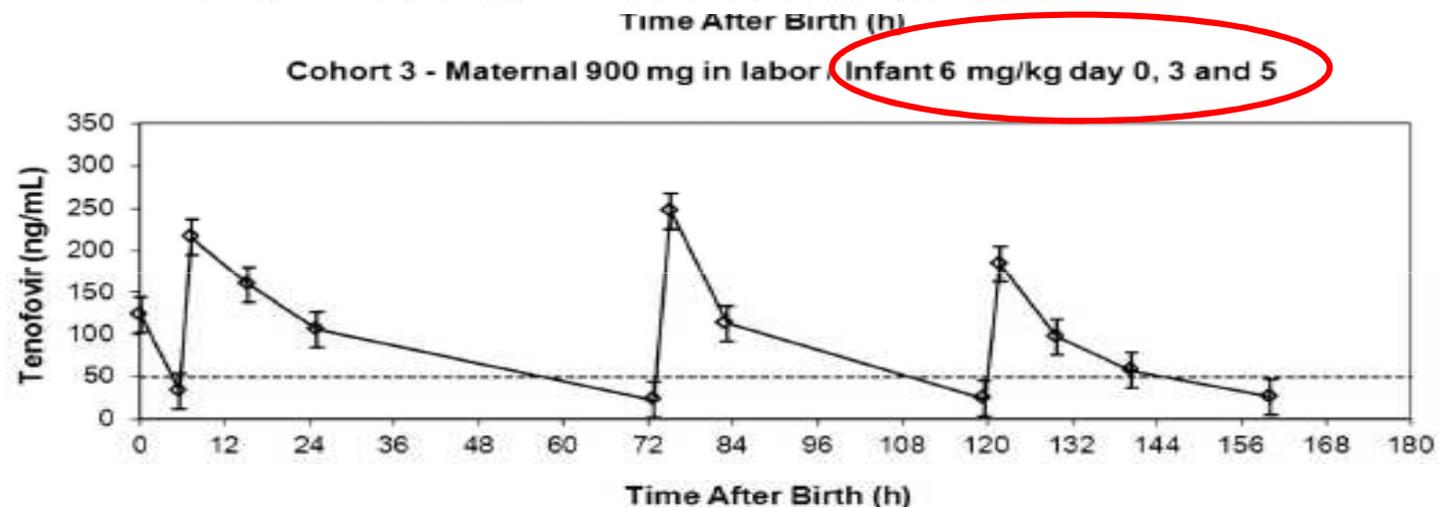
AZT + 3TC + nevirapina?

Otras drogas: en estudio

Pharmacokinetics and Safety of Tenofovir in HIV-Infected Women During Labor and Their Infants During the First Week of Life

Mark Mirochnick, MD,* Taha Taha, MD, PhD,† Regis Kreitchmann, MD, PhD,‡
 Karin Nielsen-Saines, MD, MPH,§ Newton Kumwenda, PhD,†|| Esau Joao, MD,¶ Jorge Pinto, MD, DSc,#
 Breno Santos, MD,** Teresa Parsons, PhD,†† Brian Kearney, PharmD,‡‡ Lynda Emel, PhD,§§
 Casey Herron, MS,§§ Paul Richardson, MSc,|||| Sarah E. Hudelson, BS,|||| Susan H. Eshleman, MD, PhD,||||
 Kathleen George, MPH,¶¶ Mary G. Fowler, MD, MPH,||||### Paul Sato, MD,***
 and Lynne Mofenson, MD,††† for the HPTN 057 Protocol Team

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 65, Number 1, January 1, 2014



itions
 ainst

Raltegravir (RAL) Oral Suspension

Approved \geq 4 Weeks of Age

- RAL may compete with bilirubin for bili clearance enzymes and albumin binding sites \rightarrow increased unbound bilirubin
 - *In vitro* modeling: clinically insignificant unless RAL levels 50-100X typical peak (*Pediatr Infect Dis J* 2013)
- IMPAACT P1097: washout PK neonates born to mothers on RAL
 - Neonatal plasma t_{1/2} variable (9-184 hours) (*Abst #974, CROI 2013*)

Conclusiones

- La infección HIV es una enfermedad crónica que requiere inicialmente tratamiento temprano y de por vida
- Se requieren estrategias de tratamiento que no sólo consideren la eficacia virológica e inmunológica, sino también la tolerancia, interacciones y la presencia de comorbilidades
- Considerar en la elección de los tratamientos que deben ser “un traje a medida”
- Cura= investigaciones en curso

✓

Muchas gracias!!!

Agradecimientos

Dra Solange Arazi Caillaud

Dra Débora Mecikovsky

Dra Isabel Casseti

Examples of Ongoing INSTI Switch Studies in Suppressed Pts

- Raltegravir (primarily switches for **tolerability or toxicity**)
 - TDF-based NRTI + boosted PI → RAL + boosted PI in pts with low BMD
 - Boosted PI → RAL in HIV/HCV-coinfected pts to assess effect on fibrosis progression
 - NNRTI or boosted PI → RAL to assess effect on lipids
 - LPV/RTV → RAL to assess endothelial recovery
 - NRTIs + boosted PI → RAL + boosted PI to assess safety and efficacy of NRTI-sparing regimen
- Elvitegravir (primarily switches for **simplicity**)
 - Phase IIIb open-label pilot study: RAL + TDF/FTC → EVG/COBI/TDF/FTC
 - Phase IIIb open-label study: NNRTI + TDF/FTC → EVG/COBI/TDF/FTC
 - Phase IIIb open-label study: Boosted PI + TDF/FTC → EVG/COBI/TDF/FTC

Una nueva era



Tenofovir:Farmacología

Dosis diaria única – >2 años 8 mg/kg (≥ 35 kg:300 mg)

- Larga vida $_{1/2}$ intracelular (10-50 horas) vida $_{1/2}$ serica ~17 hs
- Excrecion renal
- Interacciones
 - No interfiere con la enzima CYP450
 - Aumenta los niveles de Didanosina al co-administrarla con TDF (\downarrow dosis de ddi)
- Eventos adversos: puede asociarse con disminución de la densidad ósea – leve \downarrow en columna vertebral sin progresión a los 5 años de seguimiento
- Fallo renal – Síndrome de Fanconi
- HPTN 057: Uso en profilaxis neonatal: 1era semana de vida (dosis 6 mg/kg/día)
- Aprobado por FDA a partir de los 2 años

Nielsen K.XIX IAS Conference 2012 Estudio GS 104-0321 - Hazra R Pediatrics 2005