

# Estrategias para Preservar los ITRAN con IP Reforzados

Dra. Amneris E. Luque  
Profesora Asociada de Infectología  
Directora Médica Centro del SIDA  
University of Rochester

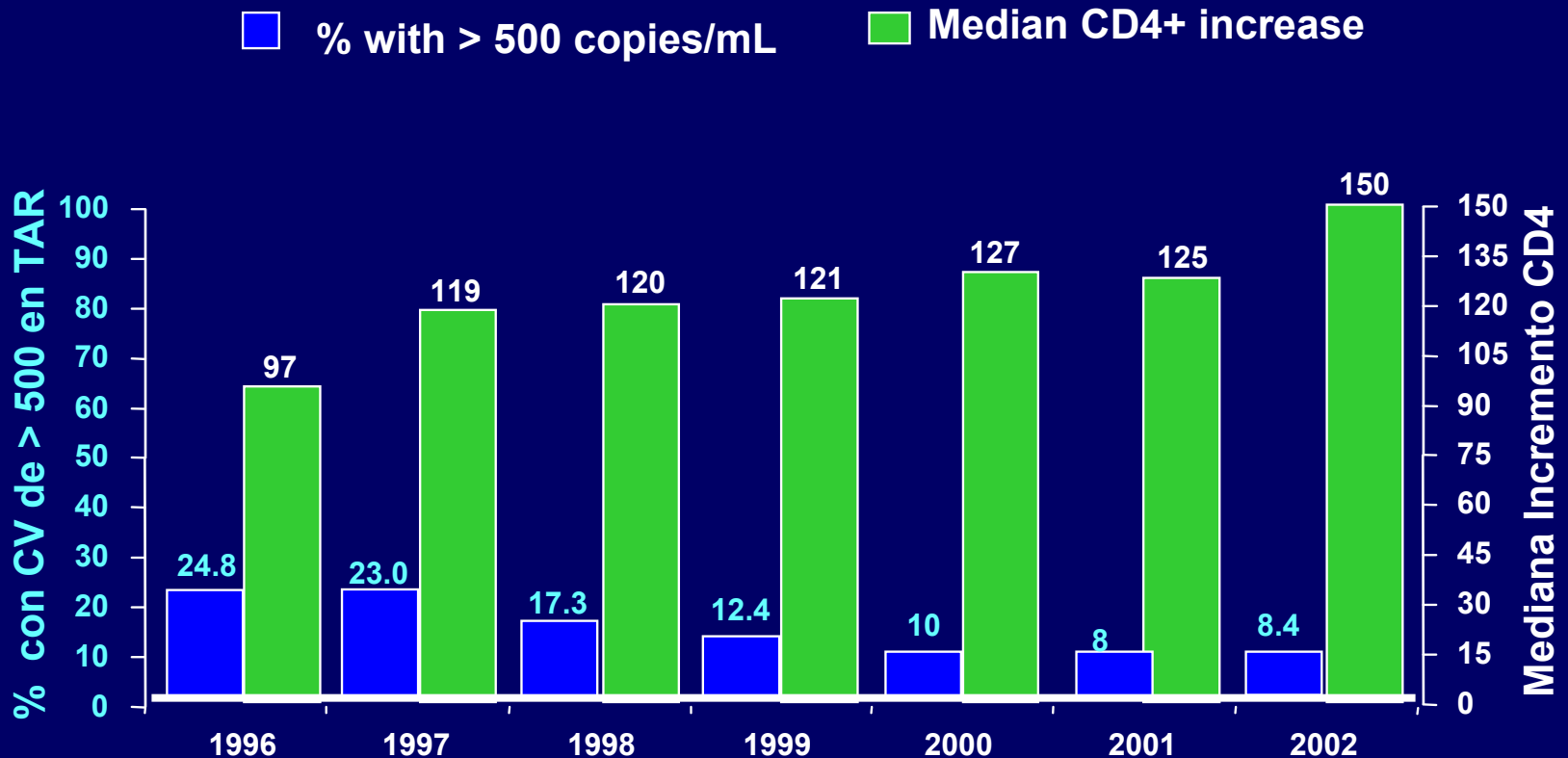
**Escoja la respuesta correcta. El uso de los inhibidores de proteasa potenciados permite:**

- a) La dosificación más conveniente de estos compuestos.**
- b) Prevenir la emergencia de resistencia a los NRTI.**
- c) Un aumento en la concentración mínima del IP con mayor actividad antirretroviral**
- d) Todas las opciones son verdaderas.**
- e) No sé, vine a aprender.**

# Inhibidores de Proteasa

| IP                          | Aprobación en EE UU (FDA) |
|-----------------------------|---------------------------|
| Saquinavir                  | 1995                      |
| Ritonavir                   | 1996                      |
| Indinavir                   | 1996                      |
| Nelfinavir                  | 1997                      |
| Amprenavir                  | 1999                      |
| <b><u>Lopinavir/rit</u></b> | <b><u>2000</u></b>        |
| Atazanavir- ATV/rit         | 2003                      |
| Fosamprenavir-fAMP/rit      | 2003                      |
| SAQ/rit                     | 2004                      |
| Tipranavir/rit              | 2005                      |
| Darunavir/rit               | 2006                      |

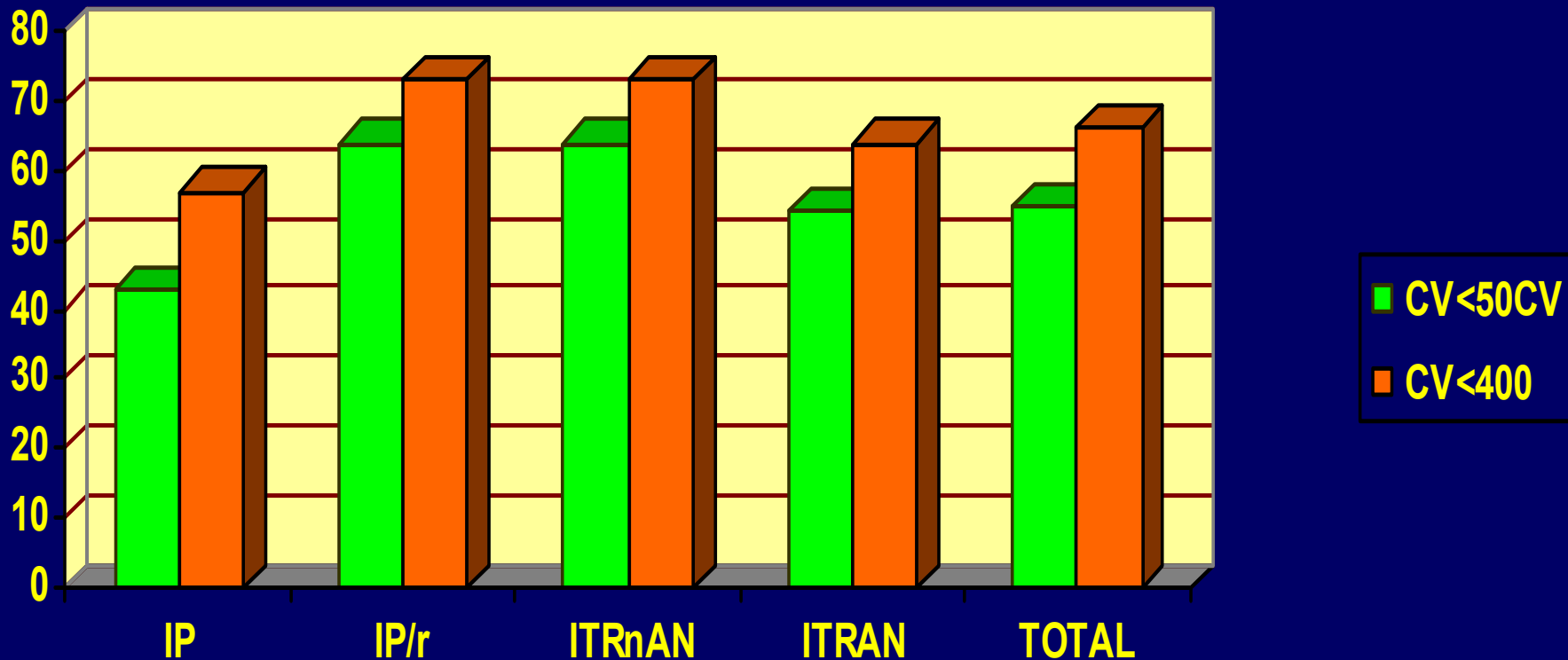
# Respuesta al TARV en el Primer Año



# Meta-Análisis de Tratamiento ARV Triple en Adultos Infeccionados con VIH no Previamente Tratados

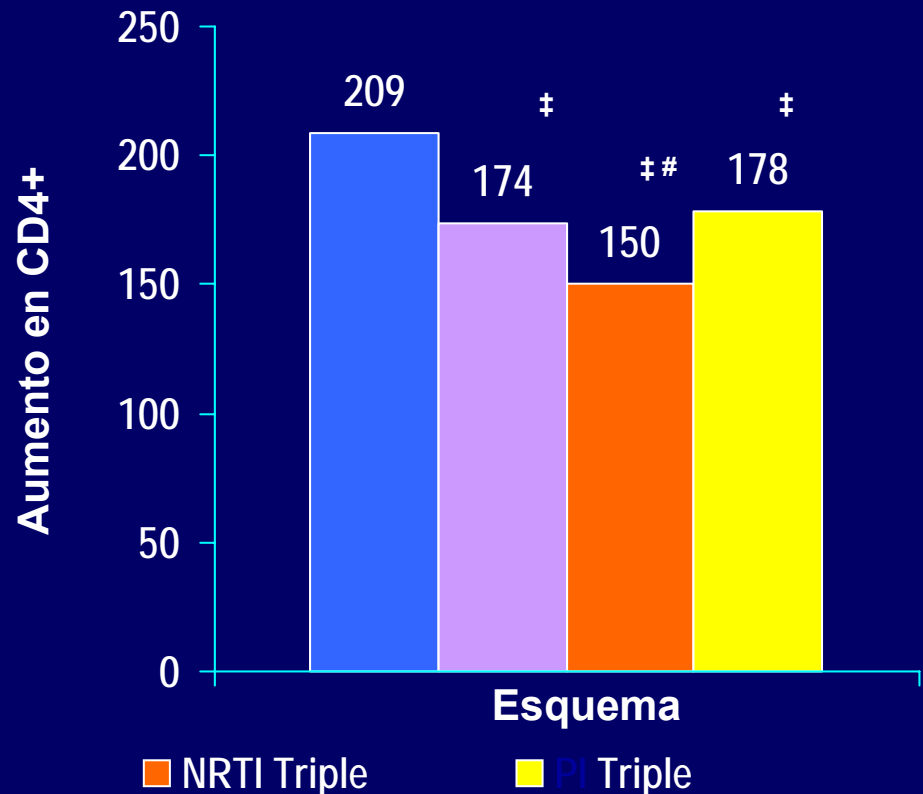
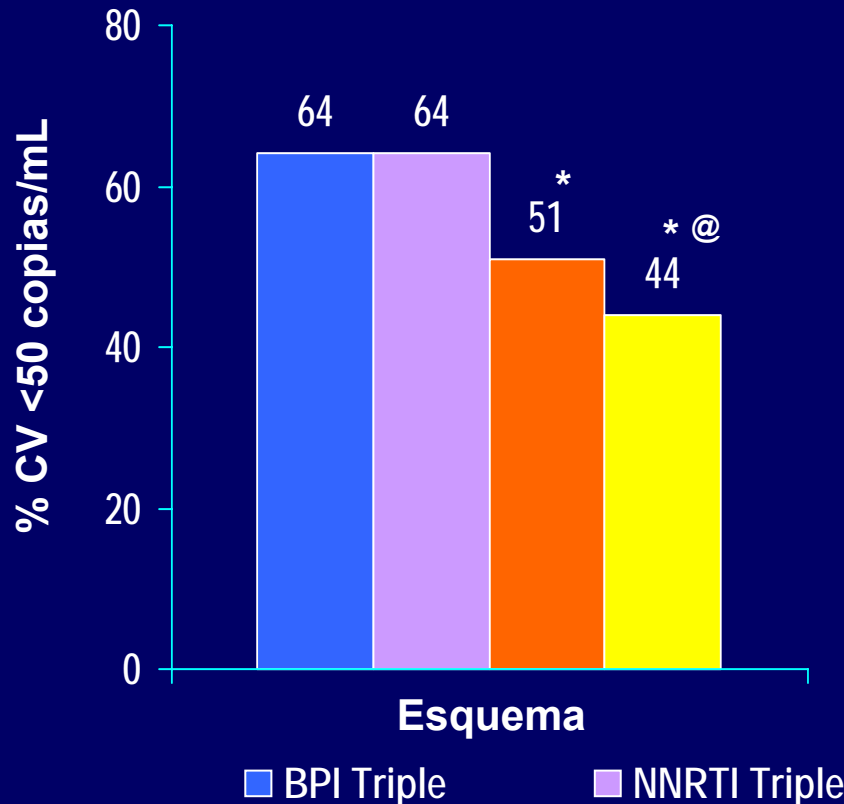
- Puesta al día de análisis previo (2001) de los resultados de estudios prospectivos con  $\geq 3$  ARVs
  - 49 estudios entre 1994 y Marzo, 2004
- Resultados vs. 2001:
  - 57% vs. 45% de los pacientes alcanzaron CV de  $< 50$  c/mL
  - Aumento promedio en CD4<sup>+</sup> de +177 vs. +158 células/mm<sup>3</sup>
  - Correlación entre el número de pastillas y la respuesta virológica solo fué significativa para los

# Porcentaje de Pacientes con Carga Viral No-detectable a 48 Semanas de Acuerdo al Tipo de Esquema ARV



Bartlett JA et al. AIDS 2006;20(16):2051-2064.

# Respuesta Viroológica e Inmunológica a las 48 Semanas por Clase de ARV



\* Significant differences from both BPI and NNRTI ( $p < 0.01$ )

@ Significant differences between NRTI and PI ( $p < 0.05$ )

‡ Significant differences between BPI and other drug classes ( $p \leq 0.003$ )

# Significant differences between NNRTI and PI classes vs NRTI ( $p < 0.05$ )

# Meta-Análisis de Tratamiento ARV Triple en Adultos Infeccionados con VIH no Previamente Tratados

- Las mejores respuestas se obtuvieron con esquemas con ITRNN y los IP reforzados
- Los estudios que mostraron la mayor respuesta virológica (% < 50 c/mL a 48 sem.)
  - Gilead Study 903 (both arms)
  - ANRS 091 (EFV + ddi + FTC)
  - DART 1 (EFV + ddi + 3TC)



# Conclusiones

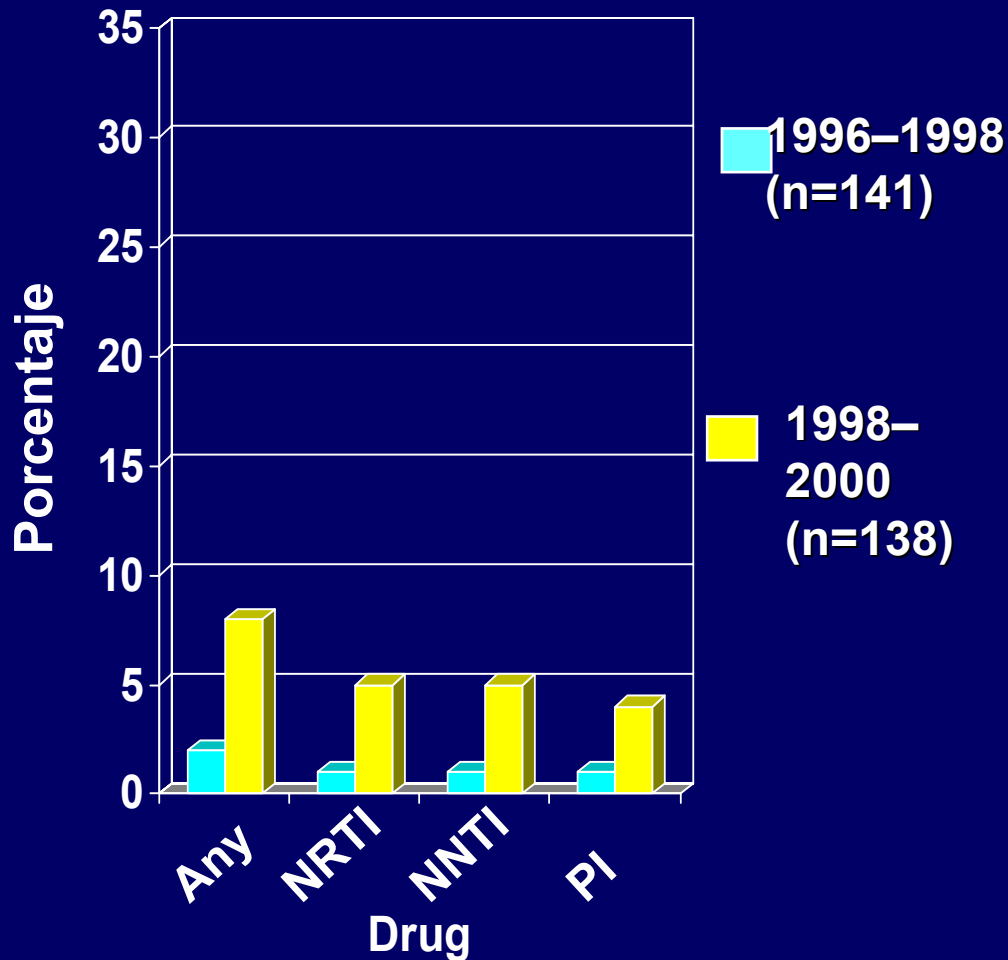
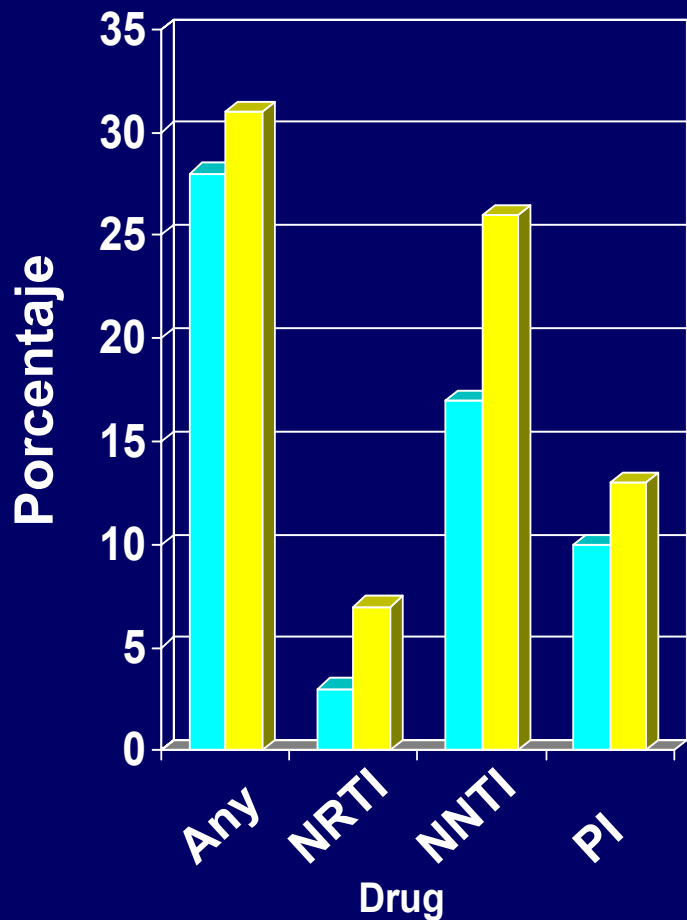
| Resultados 2001                                                               | Resultados Actuales                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No hubo diferencias significativas en la respuesta virológica por clase       | IP reforzados y ITRNN demostraron respuesta virológica superior comparado a esquemas con IP no reforzados e ITRAN |
| No hubo diferencias SS a las 48 s en el aumento de CD4 <sup>+</sup> por clase | IP reforzados demostraron mayor aumento en CD4 <sup>+</sup> a las 48 semanas comparado con las otras clases       |
| Menor # de pastillas se asoció a respuesta virológica en AVM                  | Menor # de pastillas <u>no</u> se asoció a respuesta virológica en AVM                                            |

Bartlett JA et al. AIDS 2006;20(16):2051-2064.

# Transmisión de Virus Resistente

> 2.5-veces CI 50

> 10-veces CI 50



Little SJ, et al. *Antivir Ther* 2000;5(suppl 3):134.

# Epidemiología de la Resistencia

## Prevalencia de VIH con susceptibilidad reducida a los ARV

|                                                             |                  |
|-------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Pts recién infectados<sup>1</sup></b>                    | <b>12.4%</b>     |
| <b>Pts con falla al primer esquema triple<sup>2,3</sup></b> | <b>16% a 74%</b> |
| <b>Pts con falla a múltiples esquemas<sup>4</sup></b>       | <b>95%</b>       |

## Tiempo a Falla Terapéutica<sup>5</sup>

|                               |                   |
|-------------------------------|-------------------|
| <b>Primer esquema ARV</b>     | <b>10.6 meses</b> |
| <b>Segundo esquema ARV</b>    | <b>8.1 meses</b>  |
| <b>Esquemas subsiguientes</b> | <b>6.4 meses</b>  |

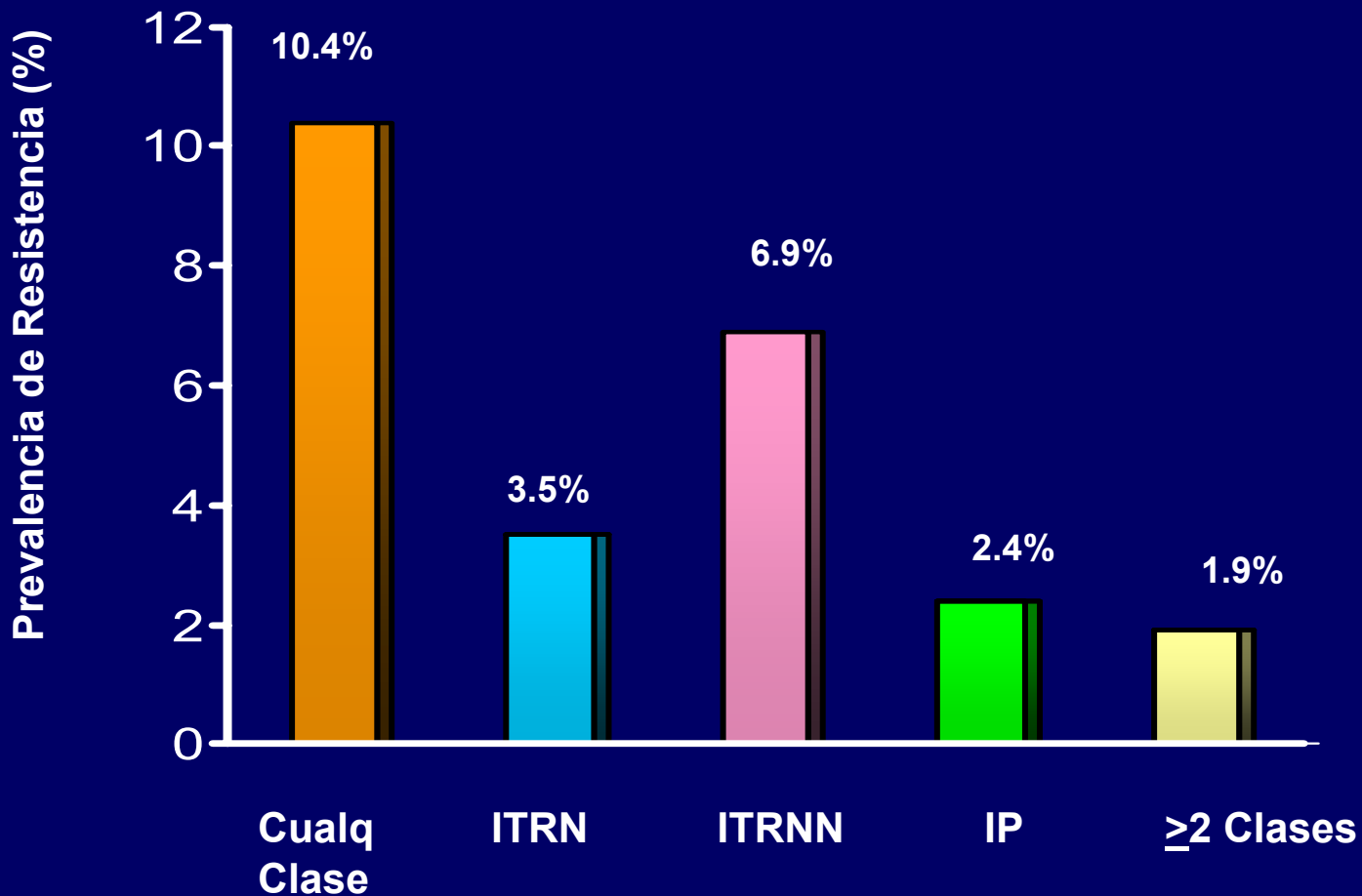
1. Little SJ, et al. *N Engl J Med.* 2002;347:385-394. 2. Haubrich R, et al. 39th ICAAC; 1999; San Francisco, Calif. Abstract 417. 3. Haubrich R, et al. 39th ICAAC; 1999; San Francisco, Calif. Abstract 1167. 4. Saag MS, et al. 39th ICAAC; 1999; San Francisco, Calif. Abstract LB-17. 5. Holmberg S, et al. 13th IAC; 2000; Durban, South Africa. Abstract ThOrC723.

# Resistencia Primaria: Marzo 2003-Octubre 2006

- Datos de 409 centros en 11 estados de EE.UU.
  - Clínicas ITS (33.2%), consejería y búsqueda de VIH (24.7%), prácticas privadas (7.8%), hospitales (6.8%), otros (33.5%)
  - Colorado, Illinois, Louisiana, Maryland, Massachusetts, Michigan, Mississippi, North Carolina, Seattle/King County, South Carolina, Virginia
- Resistencias catalogadas de acuerdo a las pautas de IAS-USA y a la Base de datos de Stanford

# Resistencia Primaria: Marzo 2003-Octubre 2006

## Prevalencia



# Mutaciones a los ITRNN

- Ocurren rápidamente con ttos no supresivos ( Baja barrera genética)
- Confieren resistencia cruzada a toda la clase
- 103N, 181

# Estudio M98-863: Lopinavir/ritonavir vs Nelfinavir

- 653 Pacientes sin TARV previo
  - 48-semanas, estudio doble ciego<sup>1</sup>
  - Seguimiento abierto hasta 60 semanas<sup>2</sup>
- Esquemas
  - Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID
  - Nelfinavir 750 mg TID

Intent-to-treat analysis (M=F).

Walmsley S, et al. *N Engl J Med*. 2002;346:2039–46.

Ruane P, et al. *1<sup>st</sup> IAS*, Buenos Aires, 2001. Abstract #6.

# Estudio M98-863: Lopinavir/ritonavir vs nelfinavir

- Ambos grupos
  - Lamivudine 150 mg BID
  - Stavudine 40 mg BID
- Ausencia de resistencia a LPV

Intent-to-treat analysis (M=F).

Walmsley S, *et al.* *N Engl J Med.* 2002;346:2039–46.

Ruane P, *et al.* *1<sup>st</sup> IAS*, Buenos Aires, 2001. Abstract #6.

\* $p < 0.001$  vs nelfinavir

† $p < 0.05$  vs nelfinavir

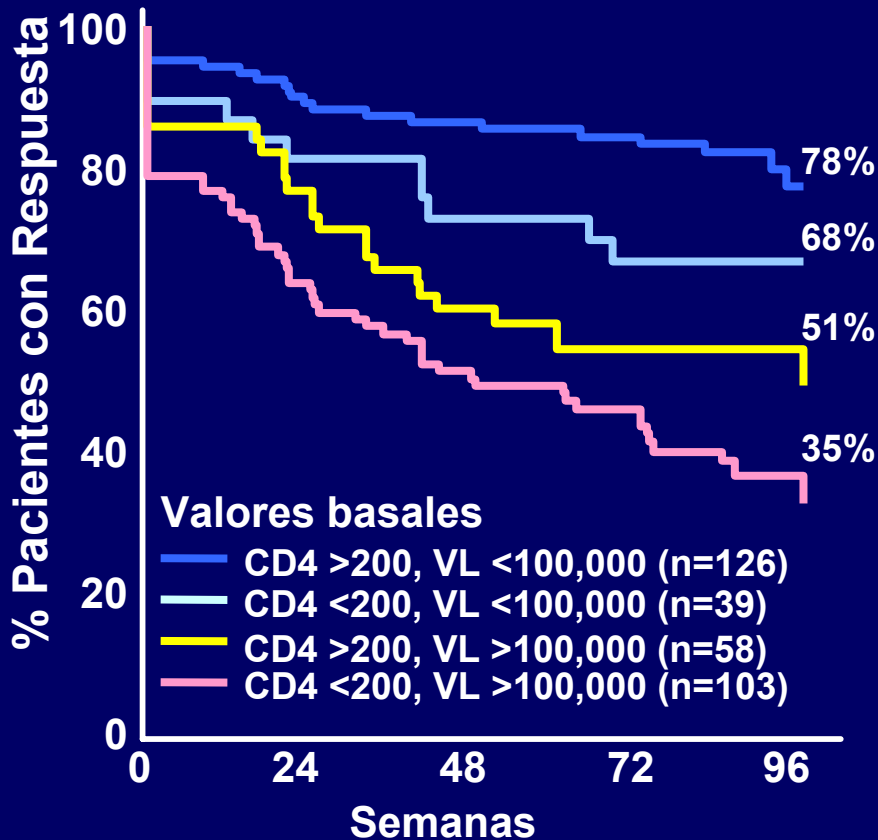


# LPV/rit vs NFV

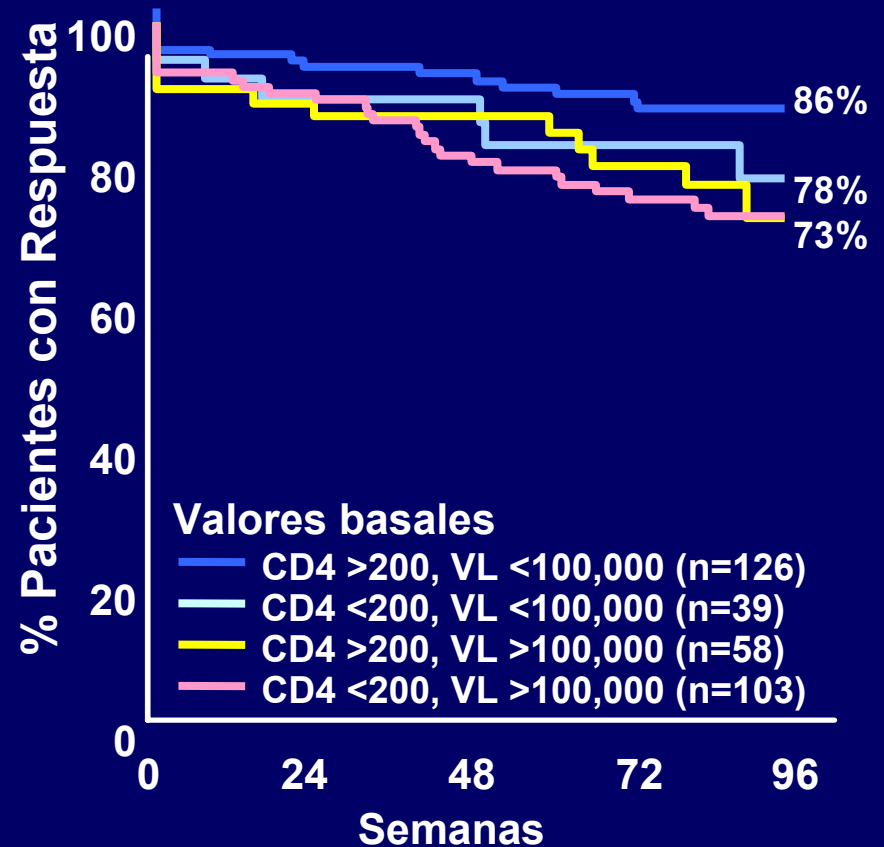
- LPV/rit vs NFV *NEJM 2002;346:2039-46*
  - Falla virológica en 30 (9.2) en el grupo NFV vs 2 (0.6) en LPV/rit.
  - LPV/rit superior a NFV
  - Aumento grado 3 o 4 Triglicéridos en LPV/rit

# Estudio M98-863: Tiempo a la falla virológica

**Nelfinavir +  
Lamivudine + Stavudine**



**Lopinavir/Ritonavir +  
Lamivudine + Stavudine**

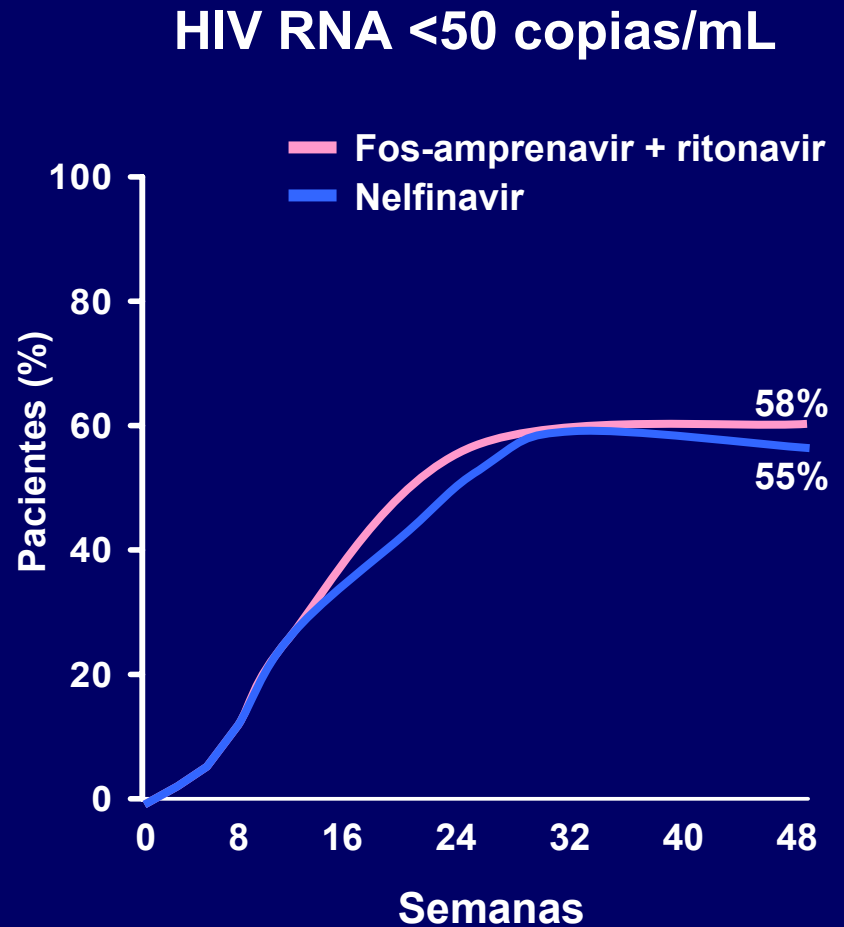


# Resistencia genotípica primaria M98-863 (Semana 90)

|                     | <b>LPV/rit<br/>(n=328)</b> | <b>NFV<br/>(n=327)</b> | <b><i>P</i> value</b> |
|---------------------|----------------------------|------------------------|-----------------------|
| Genotipo disponible | 51                         | 96                     |                       |
| Resistencia al IP   | 0/51 (0%)                  | 46/96 (48%)            | <0.01                 |
| Resistencia a 3TC   | 19/51 (37%)                | 79/96 (82%)            | <0.01                 |

# Estudio SOLO f-amprenavir/ritonavir vs nelfinavir

- Estudio propectivo abierto en pts no tratados
  - (n=649)
- Esquemas
  - Fos-amprenavir + ritonavir: 1400/200 mg QD
  - Nelfinavir: 1250 mg BID
  - ITRAN: ABC + 3TC



Intent-to-treat analysis  
(rebound or discontinuation=failure).

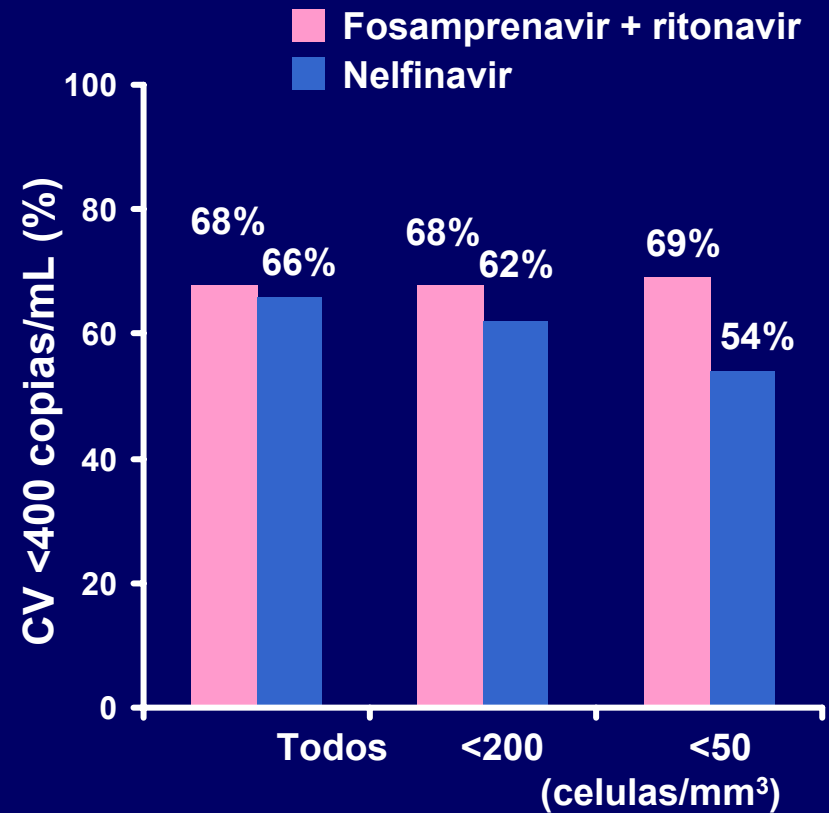
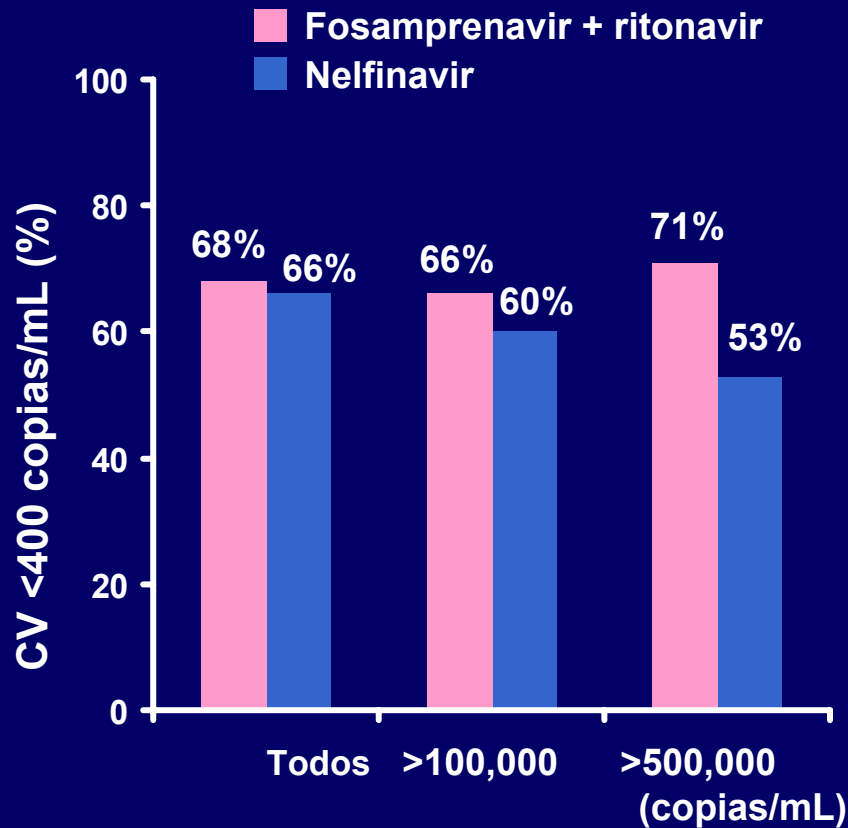
Schurmann D, *et al.* 6th ICDTHIVI, Glasgow, 2002. Abstract #PL 14.4  
<http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/1944-8114.html>. Accessed April 5, 2004

# Estudio SOLO:

## Respuesta a las 48 semanas

Por CV basal

Por CD4 basal



# Estudio SOLO

## f-AMP/rit vs Nelfinavir

- **Falla terapéutica**
  - **Fos-amprenavir + ritonavir: 7%**
  - **Nelfinavir: 17%**
- **No hubo resistencia a fos-amprenavir /reforzado con ritonavir**

Intent-to-treat analysis  
(rebound or discontinuation=failure).

Schurmann D, *et al.* 6th ICDTHIVI, Glasgow, 2002. Abstract #PL 14.4  
<http://www.ama-assn.org/ama/pub/article/1944-8114.html>. Accessed April 5, 2004

# Mutaciones con fos-APV: NEAT vs SOLO

| Emergencia de mutaciones asociadas a la resistencia         | NEAT                        |             |                     | SOLO*               |                 |                     |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|
|                                                             | fosAPV <sup>§</sup><br>n=29 | NFV<br>n=26 | Fisher's exact test | fosAPV/r QD<br>n=32 | NFV BID<br>n=54 | Fisher's exact test |
| Mutaciones 1 <sup>o</sup> or 2 <sup>o</sup> causando R a IP | 8 (28%)                     | 8 (31%)     | 1.000               | 0                   | 27 (50%)        | <0.001              |
| 3TC (M184I/V)                                               | 16 (55%)                    | 20 (77%)    | 0.157               | 4 (13%)             | 30 (56%)        | <0.001              |
| 3TC o ABC (M184I/V, K65R, L74V)                             | 16 (55%)                    | 20 (77%)    | 0.157               | 4 (13%)             | 31 (57%)        | <0.001              |

\*Polimorfismos que ocurren naturalmente en ausencia de otras mutaciones a IP o TR fueron excluidos a (NFV n=3: [M36m/l, K20k/m, L10I], fosAPV/r n=1 [V77v/i])

# KLEAN: FPV/r vs LPV/r como Tratamiento inicial

- Estudio abierto, aleatorizado con seguimiento a 48 semanas
- FPV/r 700/100 mg BID (n = 434)  
vs LPV/r (400/100 mg BID) (n = 444)
- En combinación con ABC/3TC (600/300 mg) QD



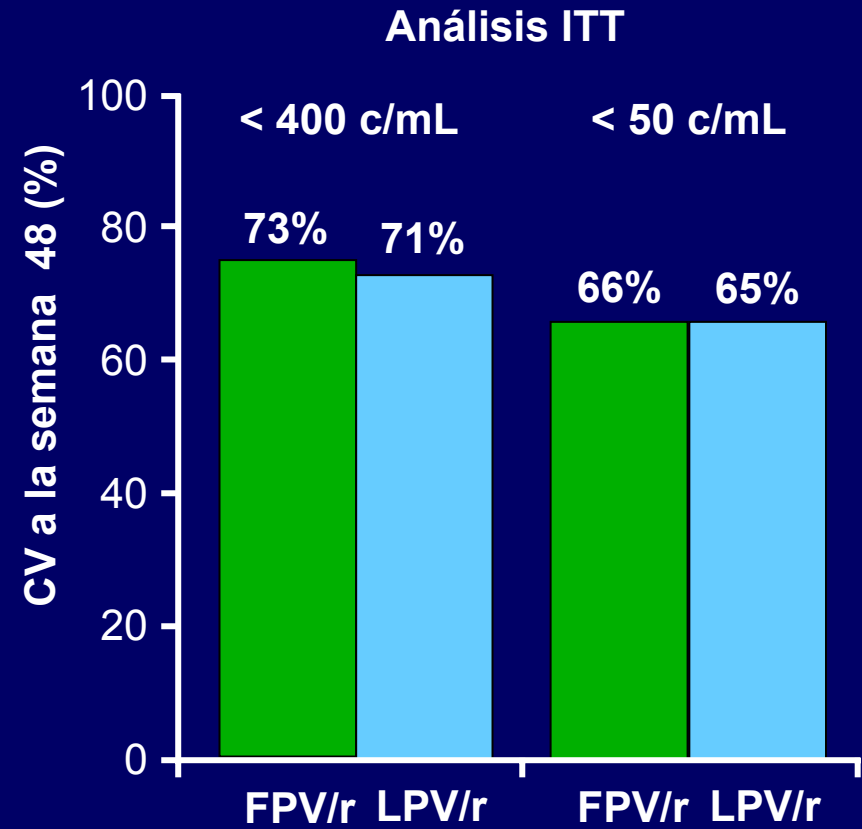
# LPV/rit vs Fos-AMP/rit (Ensayo Klean)

|               | FPV/rit<br>N=434 | LPV/rit<br>N=444 | Total<br>N=878 |
|---------------|------------------|------------------|----------------|
| Edad Promedio | 38               | 37               | 38             |
| Mujeres       | 22%              | 22%              | 22%            |
| SIDA          | 42 (10%)         | 53 (12%)         | 95 (11%)       |
| CV > 100K     | 237 (55%)        | 235 (53%)        | 472 (54%)      |
| HC +          | 50 (12%)         | 40 (9%)          | 90 (10%)       |

# KLEAN: FPV/r vs LPV/r como Tratamiento inicial

- Resultados:

Incremento en CD4+ : +176 (FPV/r) vs +191 (LPV/r) (ITT)



# LPV/rit vs Fos-AMP/rit

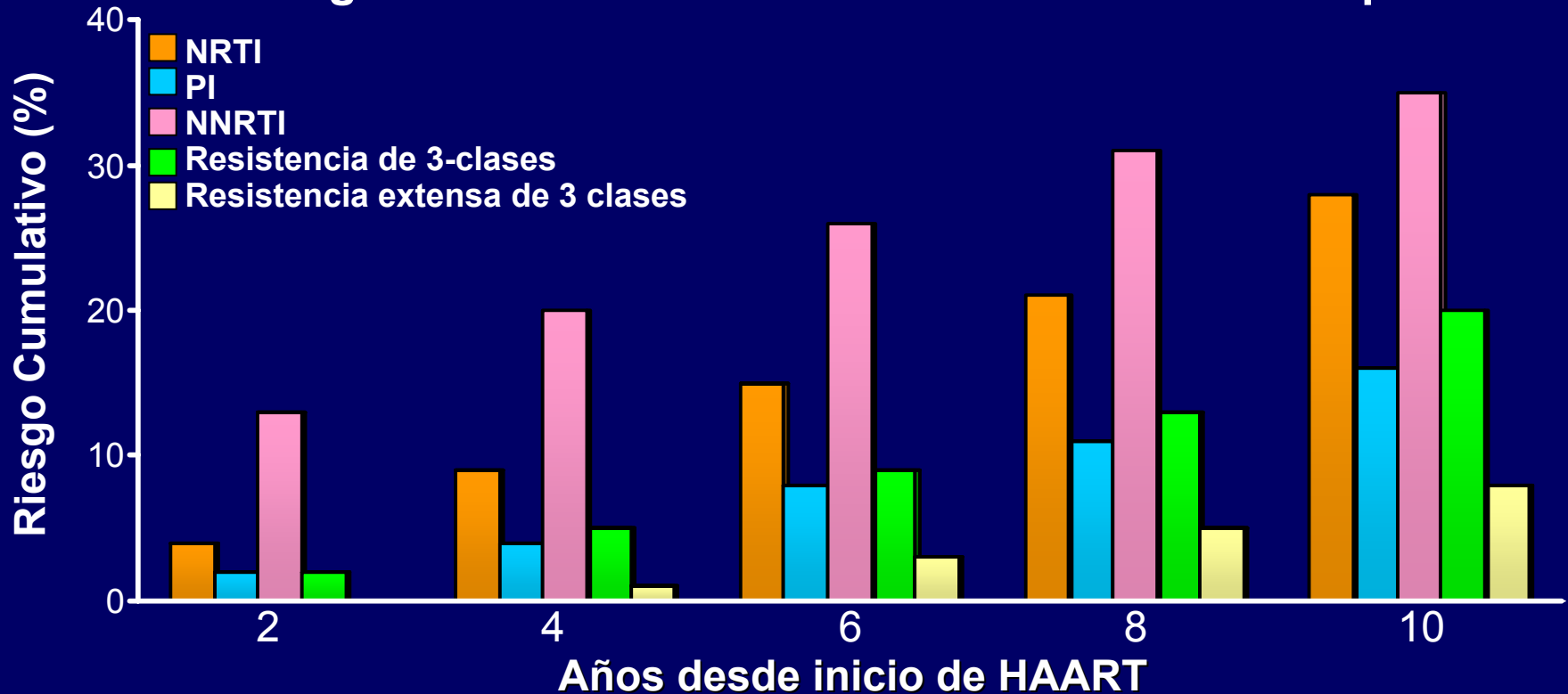
- FPV/r BID mostró eficacia similar a LPV/r BID en este estudio con ABC/3TC FDC QD como ITRAN
  - Pocos pacientes con falla virológica
  - No se encontraron mutaciones mayores a IP o disminución de la susceptibilidad fenotípica a los IP
- Ambos esquemas fueron bien tolerados con pocas interrupciones del tratamiento debido a EA

# Inglaterra Estudio CHIC: Riesgo de Fracaso

- 10,603 pacientes (38,190 persona-años de seguimiento)
  - 169 desarrollaron fallo extenso de tres clases.
- Riesgo acumulativo de falla fue mayor en aquellos que recibieron ITRAN e ITRNN.
- Células CD4 de base de  $<200$  céls/mm<sup>3</sup> se asoció con mayor riesgo de falla extensa de 3 clases (hazard ratio 2.2;  $P<0.0001$ ).<sup>1</sup>

# Inglaterra Estudio CHIC: Riesgo de Fracaso

Riesgo Cumulativo de Fracaso Extenso en 10.603 pts



Virologic failure: HIV RNA >400 copies/mL despite >4 months on HAART.

Extensive failure:

NRTI: virologic failure of  $\geq 1$  subclass: ZDV and d4T, 3TC and FTC, ddI and TDF and ABC.

PI: virologic failure of  $\geq 1$  ritonavir-boosted PI.

NNRTI: virologic failure of EFV or NVP.

# Cohorte Suiza: Resistencia con Esquemas de Primera Línea

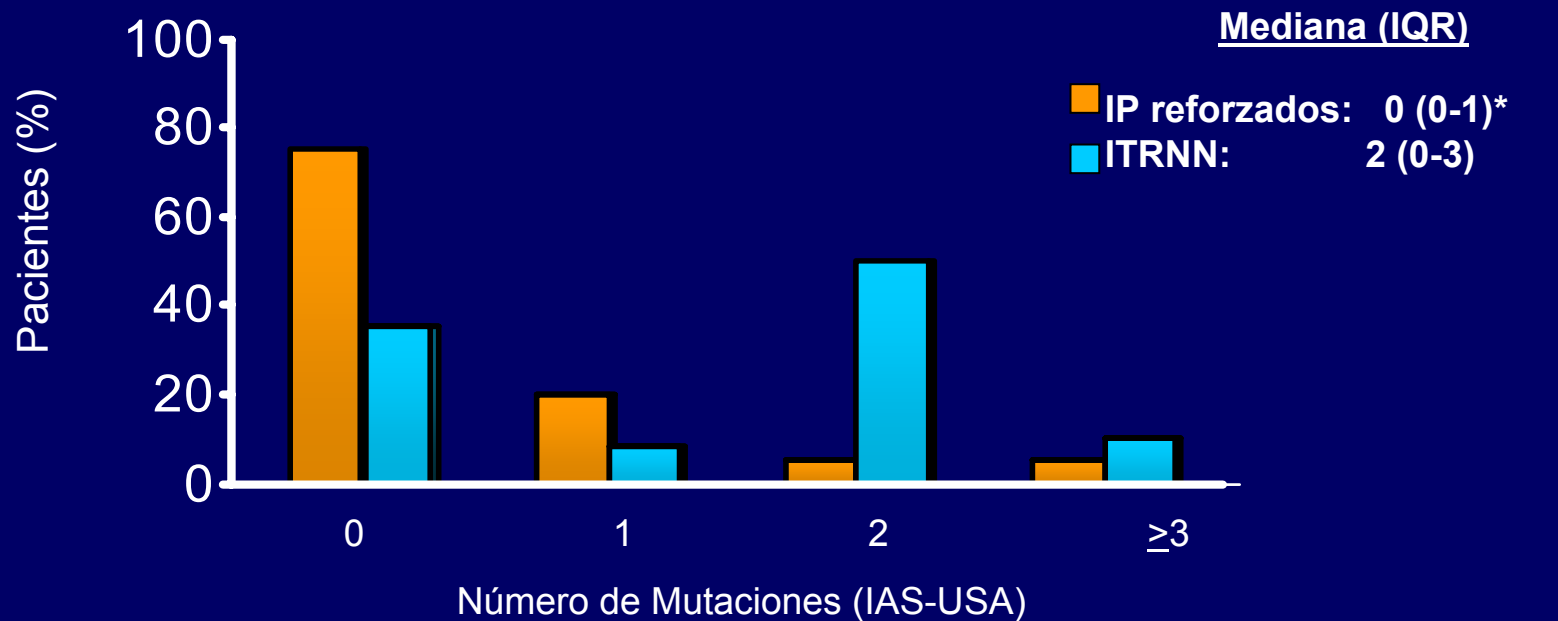
- Pacientes que iniciaron HAART (1999-2005)
  - IP Reforzados (n=508)
    - Lopinavir/ritonavir (75.5%)
    - Indinavir + RTV (10.8%)
    - Atazanavir + RTV (8.9%)
  - ITRNN (n=805)
    - Efavirenz (91.4%)
  - >94% recibieron lamivudine o emtricitabine- con NRTI de base

# Cohorte Suiza: Resistencia con Esquemas de Primera Línea

- 69 Fracayos virológicos
  - IP reforzados: 4.6% (n= 508)
  - ITRNN: 5.6% (n= 805)
- Prueba de Resistencia al fallar: 84%

# Cohorte Suiza: Resistencia con Esquemas de Primera Línea

## Falla Viroológica por Mutaciones

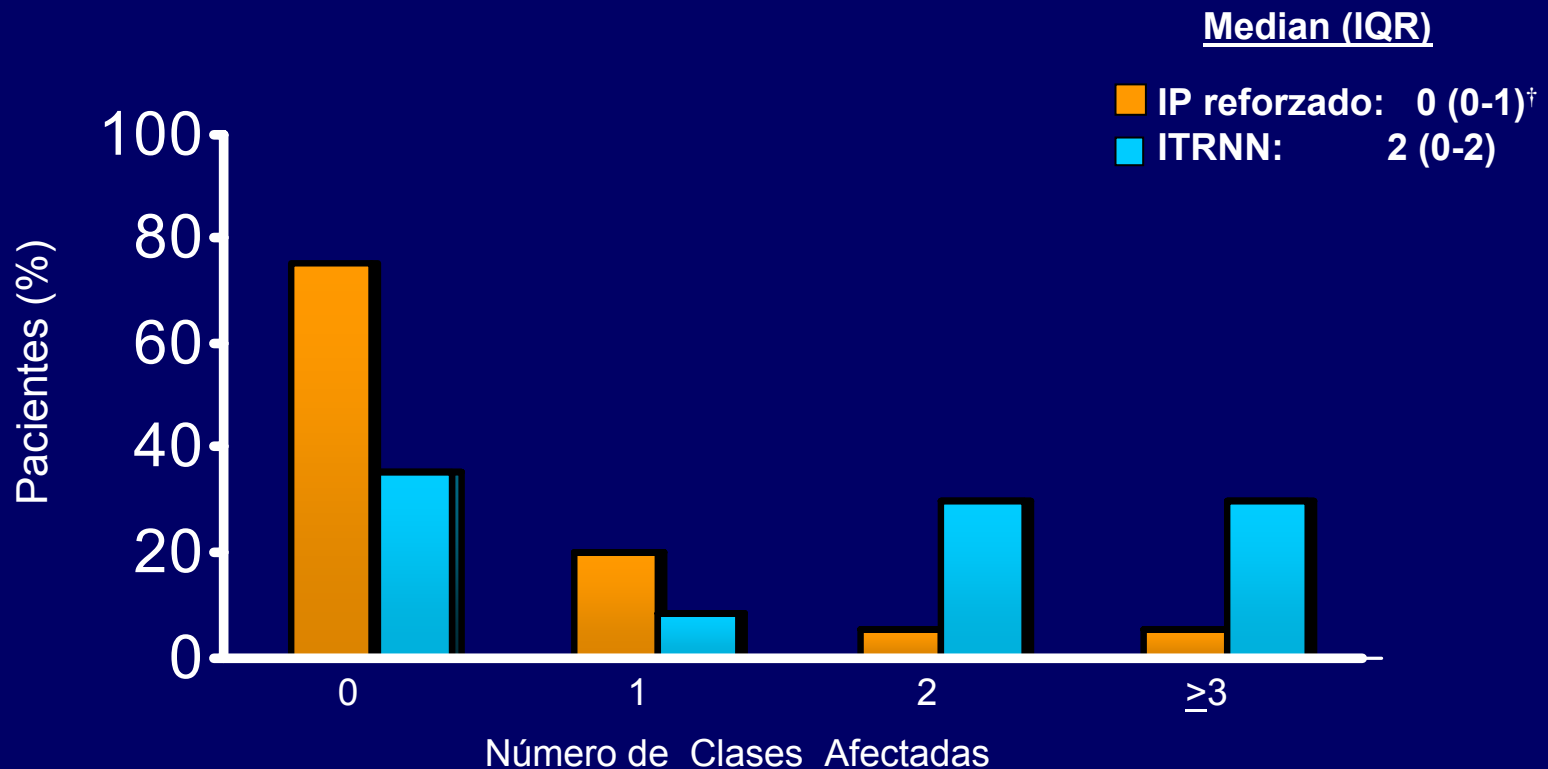


\* $P=0.0048$  (Mann-Whitney)



# Cohorte Suiza: Resistencia con Esquemas de Primera Línea

## Falla Viroológica por Clases Afectadas



# Resistencia con Esquemas de Primera Línea


- Conclusiones

- Ambos esquemas son similares en potencia
- Cuando hay falla virológica, los esquemas con IP reforzados conllevan a menor resistencia

# El Esquema Inicial Determina la Resistencia en Falla Viroológica

| Esquema Inicial         | Resistencia Esperada                                                                            |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ITRNN</b>            | Falla temprana: ITRNN y/o M184V                                                                 |
| <b>IP no reforzados</b> | Falla temprana: M184V<br>Falla prolongada:<br>+ TAMs, K65R/L74V<br>mutaciones IP                |
| <b>IP reforzados</b>    | Falla temprana: M184V o ninguna<br>Falla prolongada:<br>+ TAMs, K65R/L74V<br>no aparecen mut IP |

# IP Reforzados

- Ritonavir inhibe el citocromo p450 y resulta en aumento de los niveles plasmáticos de IP
- 
- Alarga el intervalo de la dosis, disminuye el número total de dosis o el número de pastillas, libera restricciones dietéticas
  - ? Aumento de efectos adversos por niveles altos de IP
  - Efectos de ritonavir

# Recomendaciones

- Considere la barrera genética y la potencia al iniciar el tratamiento ARV
- Los IP reforzados conllevan a menor resistencia en caso de falla

# Consideraciones importantes al iniciar el tratamiento



**Escoja la respuesta correcta. El uso de los inhibidores de proteasa potenciados permite:**

- a) La dosificación más conveniente de estos compuestos.**
- b) Prevenir la emergencia de resistencia a los NRTI.**
- c) Un aumento en la concentración mínima del IP con mayor actividad antirretroviral**
- d) Todas las opciones son verdaderas.**
- e) Lo siento, NO aprendí.**



*“El que tiene salud tiene  
esperanza y el que tiene  
esperanza lo tiene todo”*



GRACIAS

