

# Preservación de los ITRAN:

*Uso “Inteligente” de los Análogos No-Nucleosídicos o IP*

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

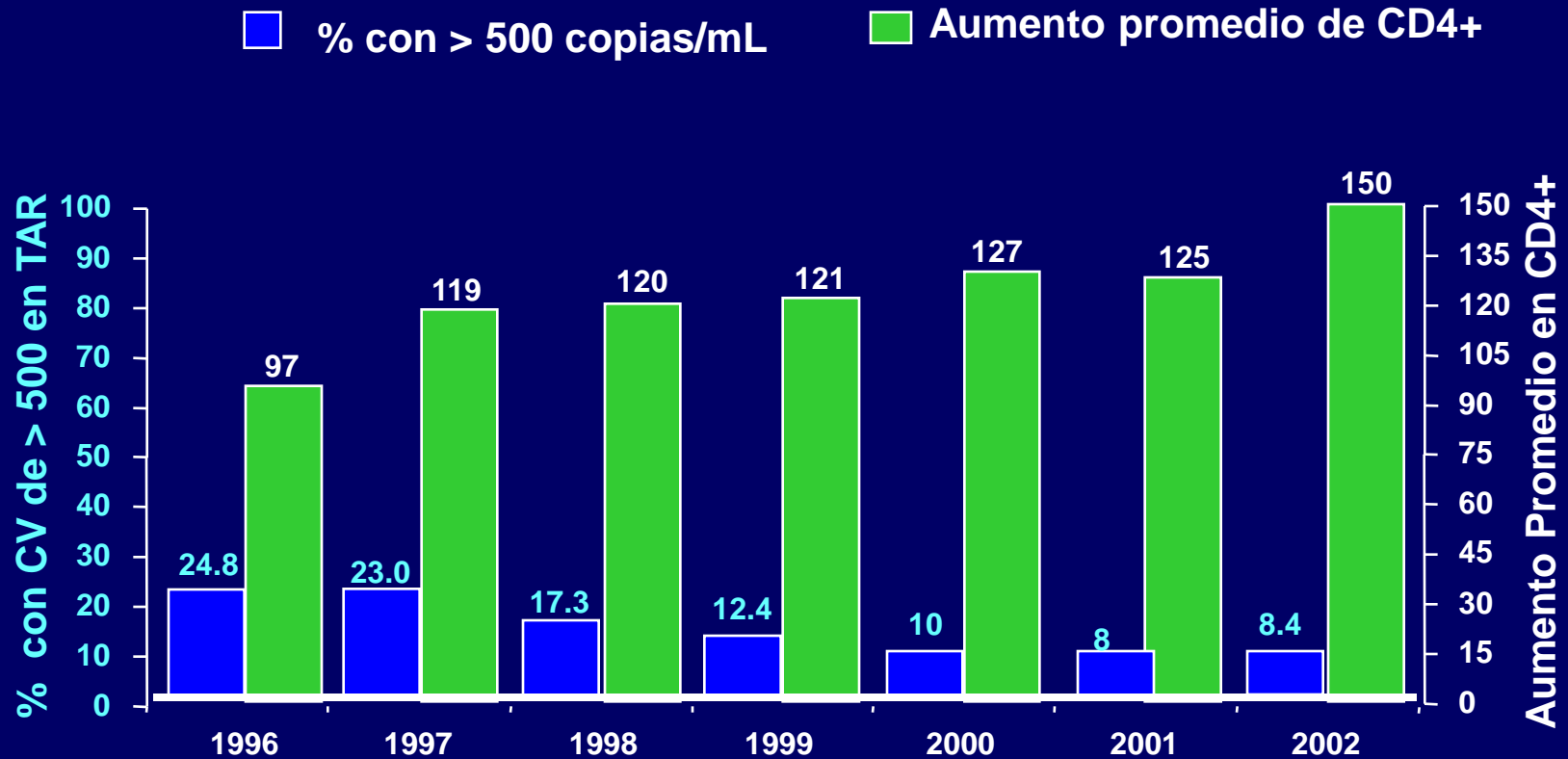
# Uso Inteligente de los ARV

- En general, mientras mayor es la supresión viral menor es el chance de resistencia.
- La restauración inmunológica tiene mejor chance de éxito si se mantiene la supresión viral

# Uso inteligente de los ARV

- Conocimiento de la eficacia y potencia de los diferentes ARV
- Conocimiento de la resistencia
  - Prevalencia local
  - Barrera genética a la resistencia de cada ARV
  - Patrones específicos de cada ARV
- Usar agentes con patrones de resistencia únicos

# Respuesta al TARV en el Primer Año



# Esquemas Recomendados para el Tratamiento Inicial (DHHS 2008):

DHHS—Seleccione 1 componente de la Columna A + 1 de la Columna B

Columna A (**NN** or **PI**)

Columna B (Dos-ITRAN)

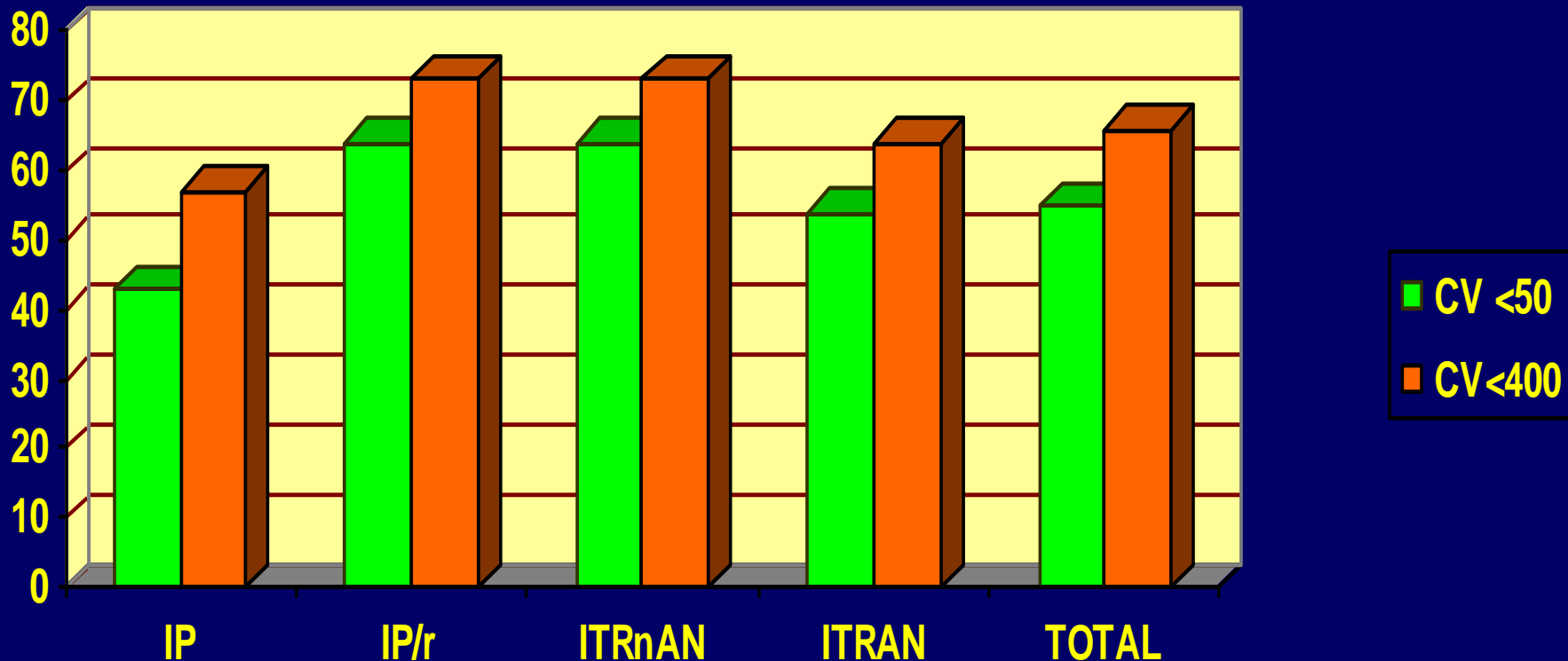
	Columna A ( <b>NN</b> <u>or</u> <b>PI</b> )		+	Columna B (Dos-ITRAN)
<b>Componentes Preferidos</b>	<b>NN</b> EFV <sup>1</sup>	<b>IP</b> ATV/r (QD), <b>DRV/r (QD)</b> , FPV/r (BID), LPV/r <sup>2</sup> ( <b>QD</b> or BID)		TDF + FTC <sup>3</sup>
<b>Alternativas</b>	<b>NN</b> NVP <sup>4</sup>	<b>IP</b> ATV <sup>5</sup> , FPV, FPV/r (QD), SQV/r		ZDV + 3TC <sup>3</sup> <b>ABC<sup>6</sup> + 3TC<sup>3</sup></b> [if HLA-B*5701 negative] ddl + (FTC or 3TC)

<sup>1</sup>Efavirenz is not recommended for use in the 1st trimester of pregnancy or in sexually active women with child-bearing potential who are not using effective contraception; <sup>2</sup>The pivotal study that led to the recommendation of lopinavir/ritonavir as a preferred PI component was based on twice-daily dosing [NEJM 2002]. A smaller study has shown similar efficacy with once-daily dosing but also showed a higher incidence of moderate to severe diarrhea with the once-daily regimen (16% vs. 5%) [JAIDS 2006]; <sup>3</sup>Emtricitabine may be used in place of lamivudine and vice versa; <sup>4</sup>Nevirapine should not be initiated in women with CD4+ T cell count >250 cells/mm<sup>3</sup> or in men with CD4+ T cell count >400 cells/mm<sup>3</sup> because of increased risk of symptomatic hepatic events in these patients; <sup>5</sup>Atazanavir must be boosted with ritonavir if used in combination with tenofovir; <sup>6</sup>HLA-B\*5701 testing is recommended prior to ABC use with positive patients not being given ABC.

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

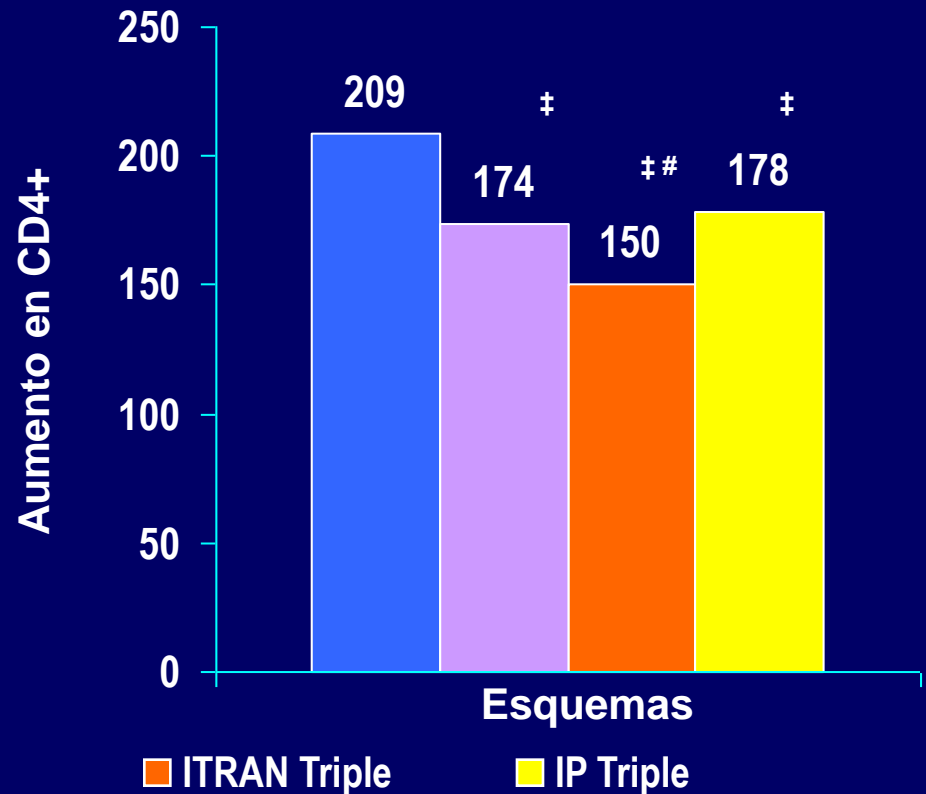
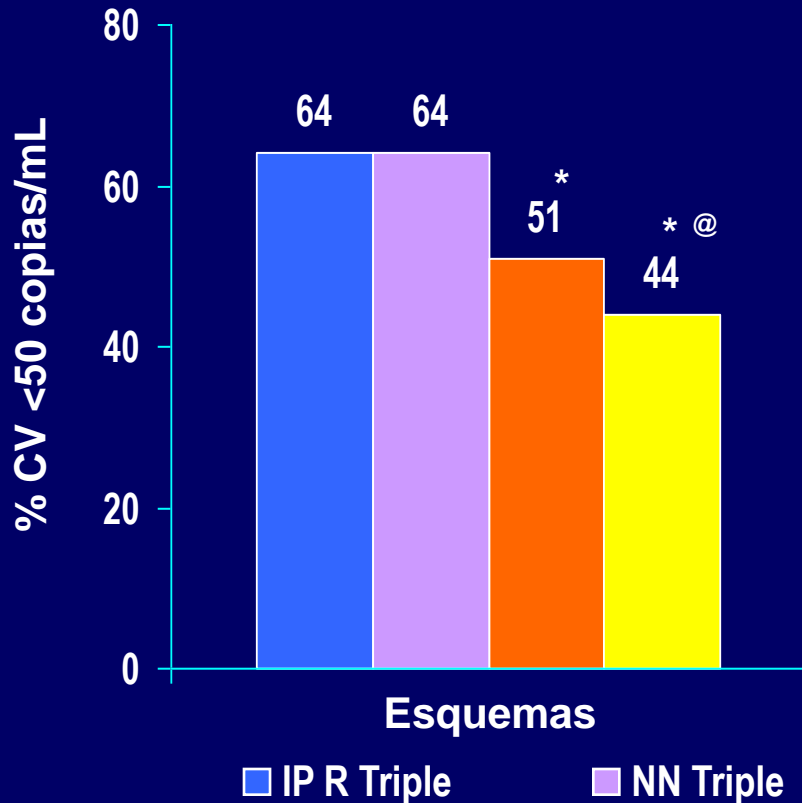
- Puesta al día de análisis previo (2001) de los resultados de estudios prospectivos con  $\geq 3$  ARVs
  - 49 estudios entre 1994 y Marzo, 2004
- Resultados vs. 2001:
  - 57% vs. 45% de los pacientes alcanzaron CV de  $< 50$  c/mL
  - Aumento promedio en CD4<sup>+</sup> de +177 vs. +158 células/mm<sup>3</sup>
  - Correlación entre el número de pastillas y la respuesta virológica solo fué significativa para los ITRAN y con esquemas con  $\leq 10$  vs  $> 10$  pastillas/día

# Porcentaje de Pacientes con Carga Viral No-detectable a las 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 NN y los IP reforzados
- Los estudios que mostraron la mayor respuesta virológica (% < 50 c/mL a 48 sem.)
  - Gilead Study 903 (ambos brazos)
  - ANRS 091 (EFV + ddl + FTC)
  - DART 1 (EFV + ddl + 3TC)

# Diseño del Estudio Clínico

## ACTG 5142

### Objetivos Primarios

- Tiempo a la falla virológica\*
- Tiempo a completar el esquema de tratamiento\*\*

753 pts randomizados  
diseño abierto

Criterio de inclusión:  
Sin TARV previa, cualquier CD4 o Carga viral  
>2000 copias/mL

LPV/r + NRTI

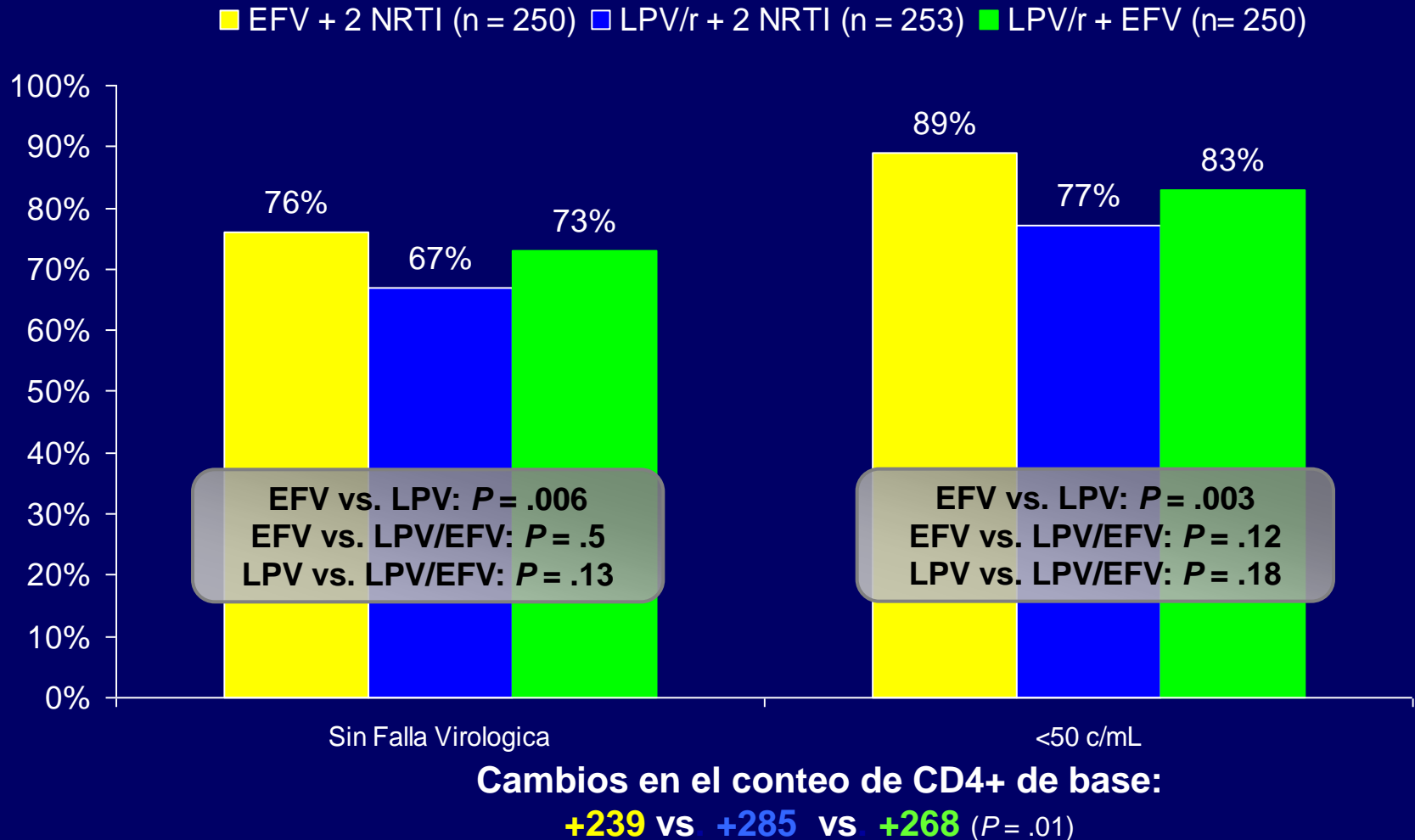
EFV + NRTI

LPV/r + EFV

\*Virologic failure defined as early (rebound or lack of suppression by 1 log<sub>10</sub>) or late (failure to suppress to <200 copies/mL or rebound)

\*\*Regimen Completion defined as virologic failure or d/c secondary to any treatment related discontinuation of any component

# EFV vs. LPV/r vs. LPV/r + EFV: Resultados a las 96-semanas (IT)



# Mutaciones a los ARV

## ACTG 5142

Muestras de Pacientes	LPV	EFV	LPV/EFV
Falla Viroológica Observada	94	60	73
Estudios Genotípicos <sup>+</sup>	78	46	56
% Cualquier mutación	21	48	70
% Mutaciones mayores a los IP	0	0	4
% Mutaciones a los NN	3	44	66
% Mutaciones a los ITRAN	19	30	11
% Mutaciones en 2 clases	1	26	7

\*P < 0.05 compared to LPV; \*\* P<0.05 compared to EFV;  
 \*\*\* P<0.05 compared to LPV/ EFV

# Esquemas Recomendados para el Tratamiento Inicial (DHHS 2008):

DHHS—Seleccione 1 componente de la Columna A + 1 de la Columna B

Columna A (**NN** or **PI**)

Columna B (Dos-ITRAN)

<b>Componentes Preferidos</b>	<u><b>NN</b></u> EFV <sup>1</sup>	<u><b>IP</b></u> ATV/r (QD), <b>DRV/r (QD)</b> , FPV/r (BID), LPV/r <sup>2</sup> ( <b>QD</b> or BID)	+	TDF + FTC <sup>3</sup>
<b>Alternativas</b>	<u><b>NN</b></u> NVP <sup>4</sup>	<u><b>IP</b></u> ATV <sup>5</sup> , FPV, FPV/r (QD), SQV/r		ZDV + 3TC <sup>3</sup> <b>ABC<sup>6</sup> + 3TC<sup>3</sup></b> [if HLA-B*5701 negative] ddl + (FTC or 3TC)

<sup>1</sup>Efavirenz is not recommended for use in the 1st trimester of pregnancy or in sexually active women with child-bearing potential who are not using effective contraception; <sup>2</sup>The pivotal study that led to the recommendation of lopinavir/ritonavir as a preferred PI component was based on twice-daily dosing [NEJM 2002]. A smaller study has shown similar efficacy with once-daily dosing but also showed a higher incidence of moderate to severe diarrhea with the once-daily regimen (16% vs. 5%) [JAIDS 2006]; <sup>3</sup>Emtricitabine may be used in place of lamivudine and vice versa; <sup>4</sup>Nevirapine should not be initiated in women with CD4+ T cell count >250 cells/mm<sup>3</sup> or in men with CD4+ T cell count >400 cells/mm<sup>3</sup> because of increased risk of symptomatic hepatic events in these patients; <sup>5</sup>Atazanavir must be boosted with ritonavir if used in combination with tenofovir; <sup>6</sup>HLA-B\*5701 testing is recommended prior to ABC use with positive patients not being given ABC.

# Diseño Estudio CASTLE

Internacional, multicéntrico, abierto, randomizado, 96-semanas para determinar la eficacia y seguridad de ATV/r y LPV/r en el tratamiento de pacientes infectados con VIH no tratados previamente

Carga viral  $\geq 5000$  c/mL, cualquier conteo de CD4+  
Estratificado por carga viral  $< 100,000$  c/mL vs  $\geq 100,000$  c/mL and geographic region

(1:1)

ATV/r 300/100 mg QD  
+ TDF/FTC QD  
(n=440)

LPV/r 400/100 mg BID  
+ TDF/FTC QD  
(n=443)

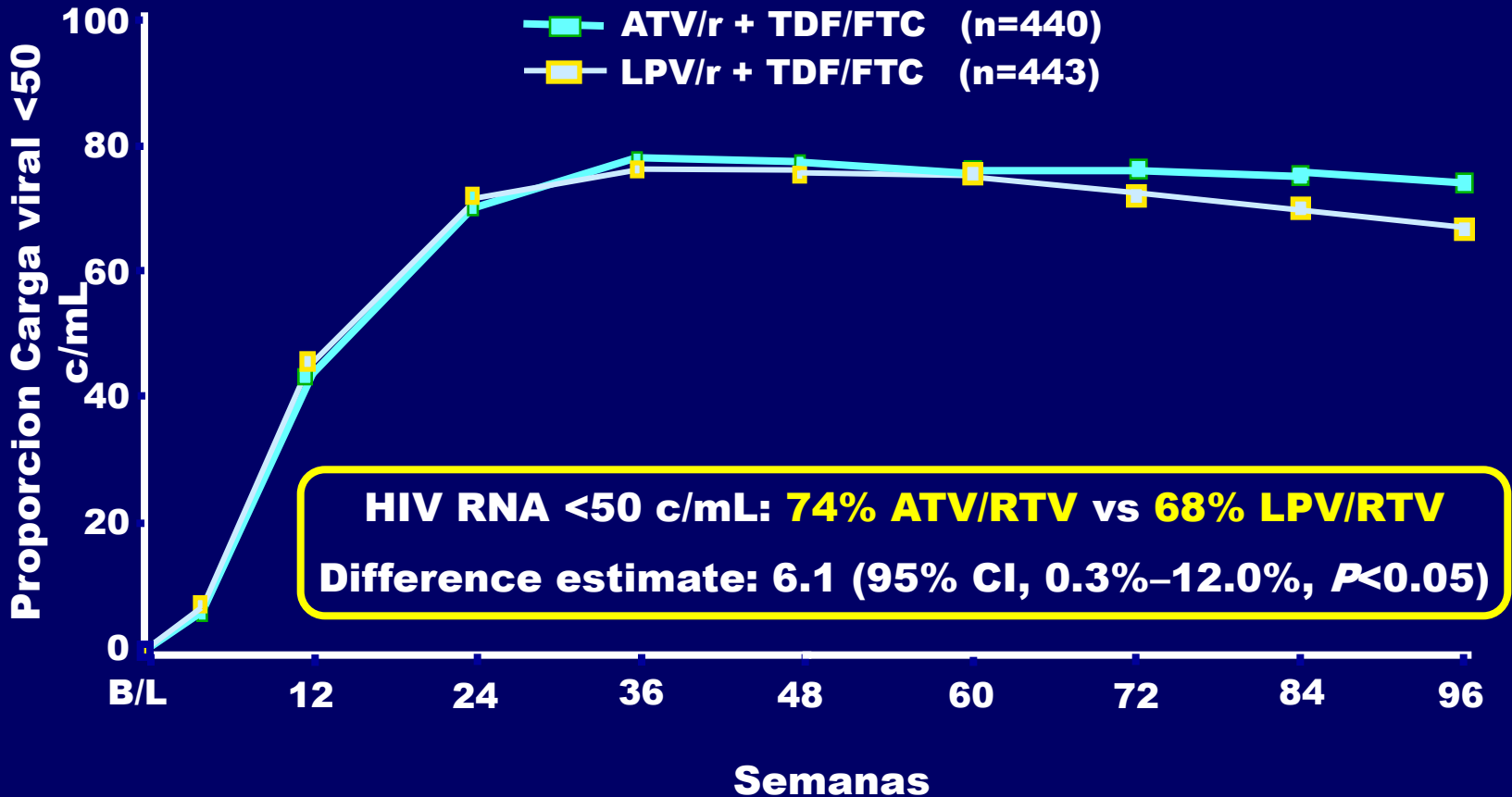
# CASTLE:

## Características Basales

	<b>ATV/r + TDF/FTC (n=440)</b>	<b>LPV/r + TDF/FTC (n=443)</b>	<b>Total N=883</b>
<b>Edad promedio (años)</b>	34	36	35
<b>Mujeres, n (%)</b>	138 (31)	139 (31)	277 (31)
<b>CDC Clase C, n (%)</b>	19 (4)	24 (5)	43 (5)
<b>Carga viral promedio (log<sub>10</sub> c/mL)</b>	5.01	4.96	4.98
<b>RNA VIH ≥100,000 c/mL, n (%)</b>	225 (51)	208 (47)	433 (49)
<b>Promedio CD4 (cels/mm<sup>3</sup>)</b>	205	204	205
<b>CD4 &lt;50 células/mm<sup>3</sup>, n (%)</b>	58 (13)	48 (11)	106 (12)
<b>HBV o HCV +ve, n (%)</b>	61 (14)	51 (12)	112 (13)
<b>HIV subtipo B, n (%)</b>	291 (67)	285 (66)	576 (66)

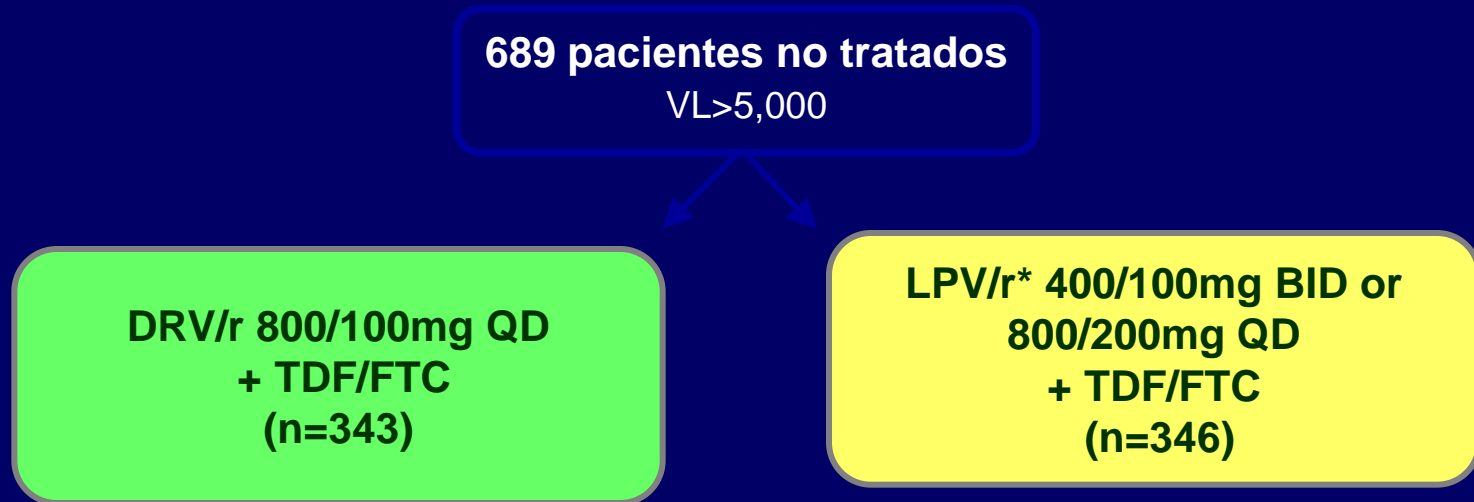
# CASTLE:

## Carga viral <50 c/mL (CVR, NC = F)





# ARTEMIS: Estudio Fase III



**Resultado Primario:**  
Proporción de pacientes con carga viral <50 copias/mL a la semana 48  
**Objetivo:**  
Demostrar la no inferioridad de DRV/r QD vs LPV/r

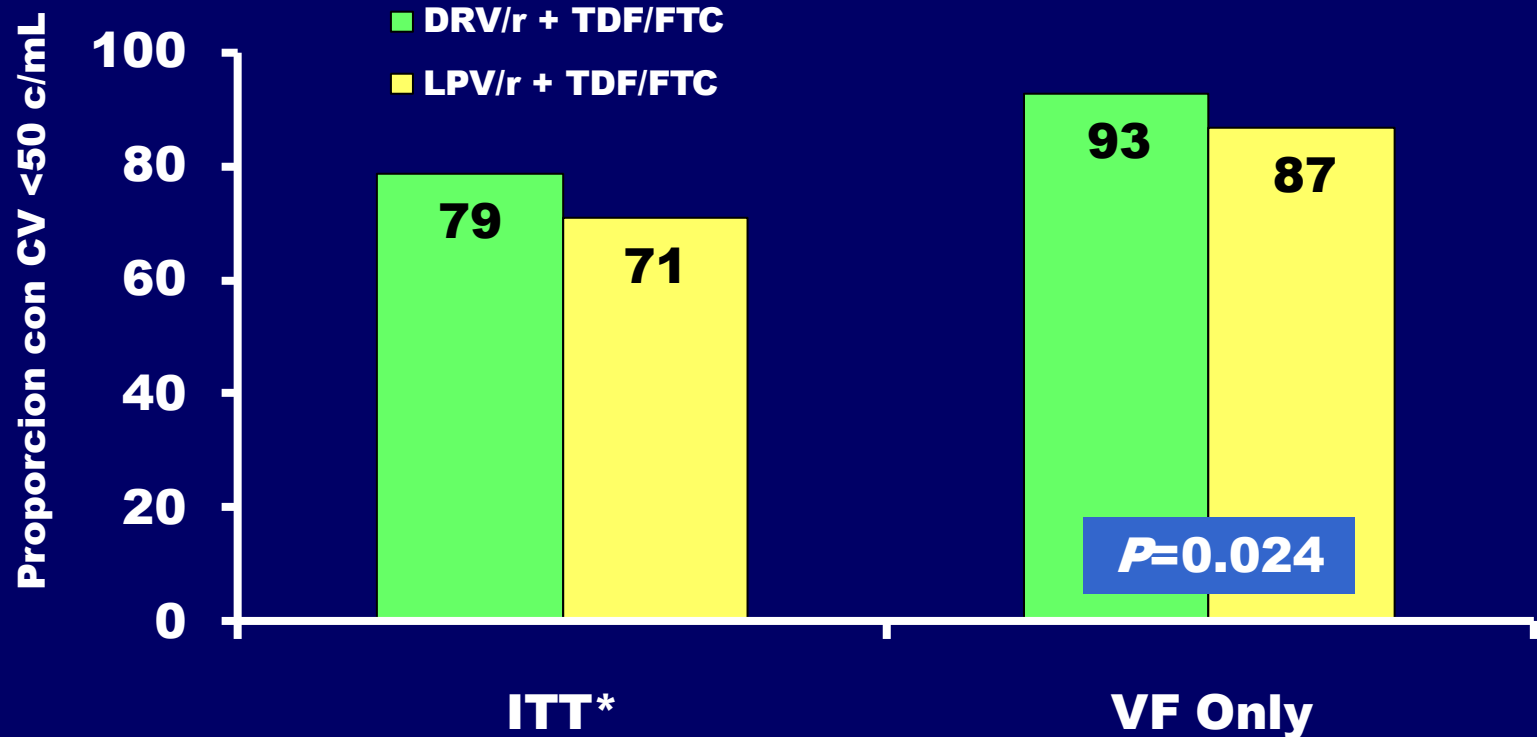
\*Dosing was based on regulatory approval; switch was made according to local regulatory approval and drug availability.  
LPV/r BID 75%; Capsule/tablet switch 86%

# ARTEMIS:

## Cracteristicas Basales

	<b>DRV/r + TDF/FTC QD (n=343)</b>	<b>LPV/r + TDF/FTC QD (n=267)</b>
<b>Datos demograficos basales</b>		
Mujeres, N (%)	104 (30)	105 (30)
Caucasicos	40%	44%
<b>Caracteristicas de base</b>		
Carga viral promedio (c/mL)	70,800	62,100
Promedio CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )	228	218
Co-infeccion HBV/HCV	13%	14%
<b>Estratificacion al tamizado</b>		
Conteo CD4 <200 cells/mm <sup>3</sup>	41%	43%
Carga viral plasmática ≥100,000 c/mL	34%	35%

# ARTEMIS: Carga viral <50 c/mL a la semana 96 (TLOVR)



\*Estimated difference in response vs LPV/r for non-inferiority: PP = 8.4% (95% CI 1.9;14.8, *P*<0.001)

\*Estimated difference in response vs LPV/r for superiority: ITT = 8.3% (95% CI 1.8;14.7, *P*=0.012)

# El Esquema Inicial Determina la Resistencia en Falla Viroológica

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

# Uso de los ITRAN y ITR No Nucleosídicos

Esquema inicial		Segundo Esquema
TDF + FTC + EFV		ZDV o d4T + 3TC o FTC/IP/r
TDF+ FTC + NVP	FALLA	ZDV o d4T + 3TC o FTC + IP/r
ABC + 3TC + EFV		ZDV o d4T + 3TC o FTC + IP/r
AT + 3TC o FTC +EFV		TDF + FTC + IP/r

PRUEBA DE RESISTENCIA

# Uso de los IP

Esquema inicial		Segundo esquema
ATV/rit		IP reforzado (no NFV ni ATV) FPV/rit (I50 L o N88S)
FPV/rit		LPV/rit o ATV/rit
NFV/rit		FPV/rit (N88S/D)
LPV/rit		SQV/rit (I47A), DRV/rit, TPV/rit



**Prueba de Resistencia**

# Recomendaciones

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

# Consideraciones importantes al iniciar el tratamiento







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



**GRACIAS**