

**Las mejores opciones de
tratamiento ante falla terapéutica:
Cómo aprovechar mejor y más
tempranamente las tradicionales
y nuevas familias de
medicamentos**

Roberto C. Arduino, MD

Profesor de Medicina

The University of Texas-Houston

División de Infectología

¿Cómo se define el fallo virológico?

¿Cuándo cambiar el TARV?

- Selection of drug resistance does not appear to occur in patients with persistent HIV RNA levels suppressed to **<48** copies/mL, although this remains controversial
- The clinical implications of HIV RNA in the range of **>48 to <200** copies/mL in a patient on ART are controversial
- Persistent HIV RNA levels **>200** copies/mL often are associated with evidence of viral evolution and drug-resistance mutation accumulation; this is particularly common when HIV RNA levels are **>500** copies/mL
- Persistent plasma HIV RNA levels in the **200 to 1,000** copies/mL range should therefore be considered as virologic failure

Causas del fallo virológico

- Varios estudios de cohorte sugieren que el 28%–40% de los fallos virológicos y discontinuaciones de regímenes se pueden explicar por adherencia subóptima e intolerancia o toxicidad a los ARVs

Manejo del fallo virológico

Objetivo Supresión virológica, < 48 copias/mL

¿Cómo? Usar al menos 2 ARVs, idealmente 3, totalmente activos, en lo posible una clase nueva

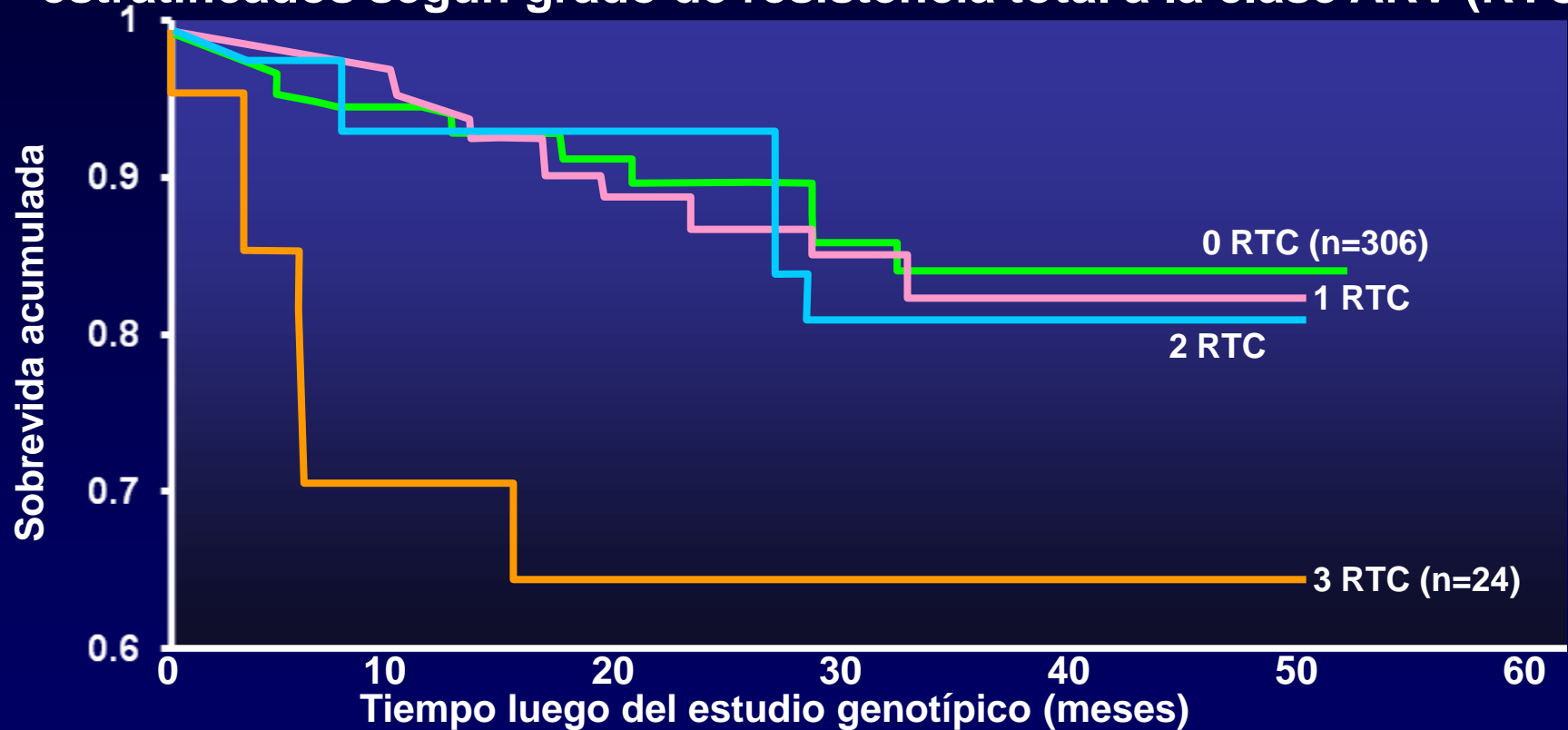
¿Cuándo? Lo antes posible, ante un fallo confirmado

¿Por qué?

- Evitar la acumulación de mutaciones (GSS)
- Evitar cambios en la IC50 (PSS)
- Preservar drogas activas en el tratamiento optimizado
- Preservar y recuperar CD4
- Reducir la morbimortalidad

Mayor progresión de la infección con resistencia a todas las clases de ARV

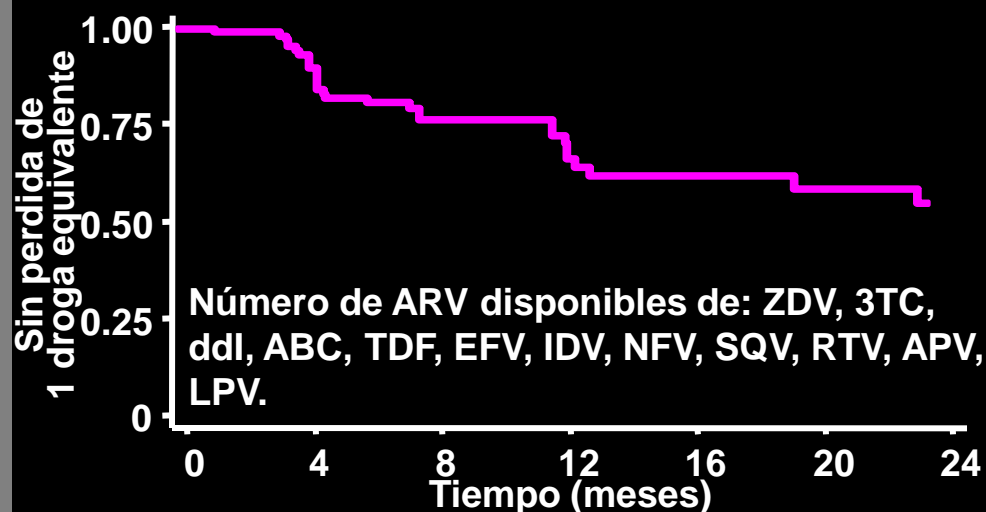
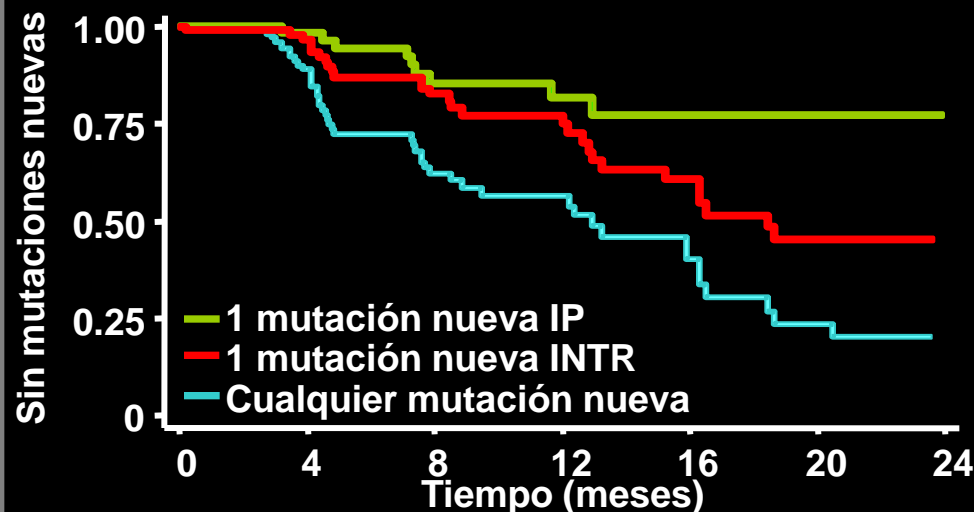
Sobrevida o probabilidad de permanecer sin eventos SIDA estratificados según grado de resistencia total a la clase ARV (RTC)



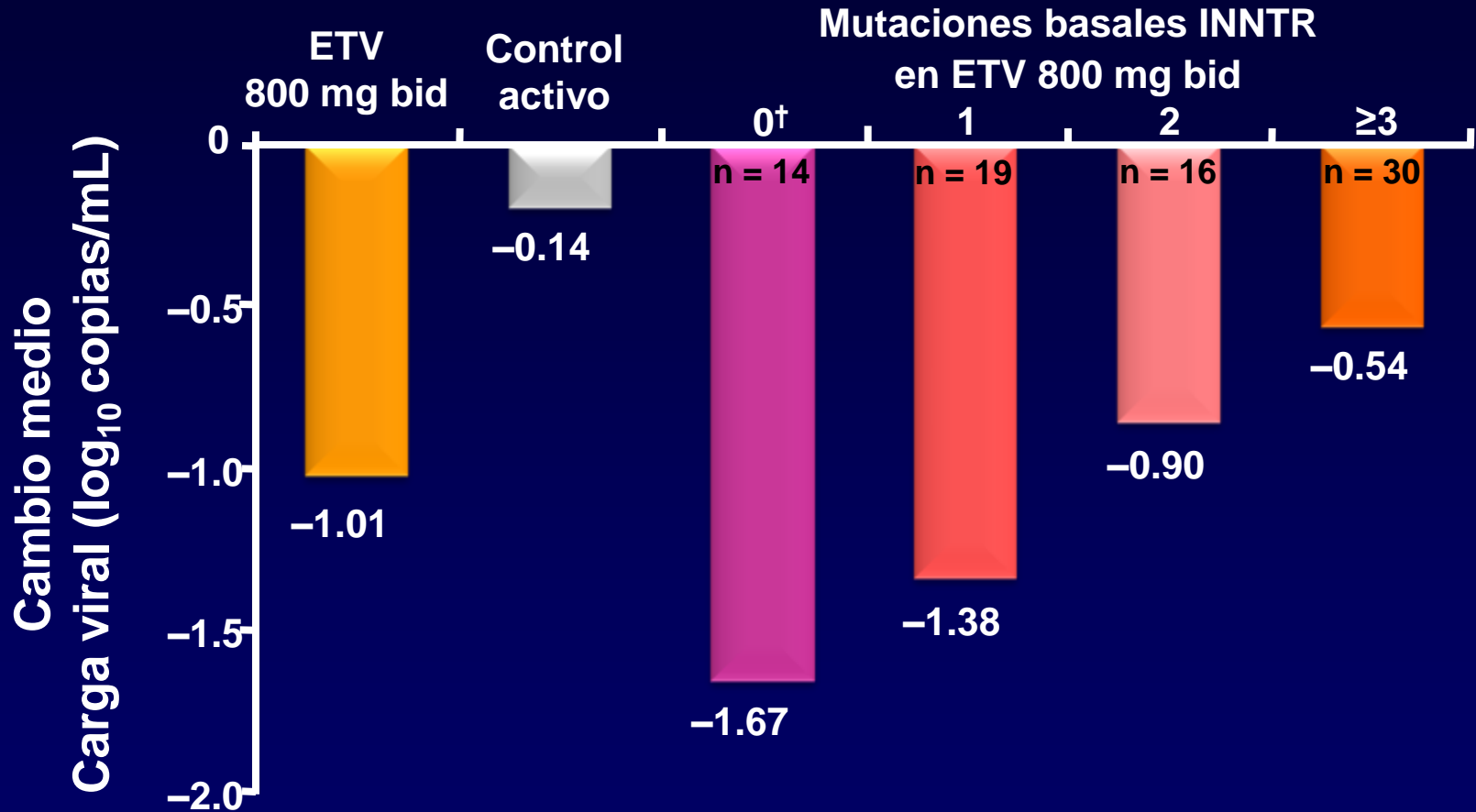
n=623 pacientes que fallaron HAART con estudio genotípico, seguidos por una media de 19 meses (IQR 12-29). Modelo multivariado de Cox: aumento del riesgo de muerte significativamente asociado con mayor CV, SIDA previo, y detección de resistencia a las 3 clases de ARV (Riesgo Relativo = 5.34 [95% CI 1.76-16.24]).

Acumulación de mutaciones resistentes

- Cohorte SCOPE: 106 pacientes con TTO previo
 - ARV estable ≥ 120 días
 - CV > 1.000 copias/mL
 - ≥ 1 mutación resistente
 - Estudio de resistencia cada 4 meses hasta ARV es modificado
- Mutaciones nuevas en el primer año
 - Cualquiera: 44% (95% CI, 33-56)
 - MAT: 23% (95% CI, 15-34)
 - IP: 18% (95% CI, 9-34)



Resistencia cruzada con los INNTR: actividad ETV según mutaciones INNTR semana 48



[†] Todos los participantes tenían mutaciones para los INNTR en el genotipo basal

Patrones de resistencia luego de la exposición a INNTR actuales: EFV o NVP

- N = 662
 - 48% EFV, 52% NVP
- Número de mutaciones desarrolladas
 - EFV
 - 1 (52%), 2 (33%)
 - NVP
 - 1 (61%), 2 (30%)

Mutación	EFV	NVP
K103N	43%	36%
Y181C	13%	28%
G190A	13%	20%
G190S	5%	4%
L100I	8%	1%

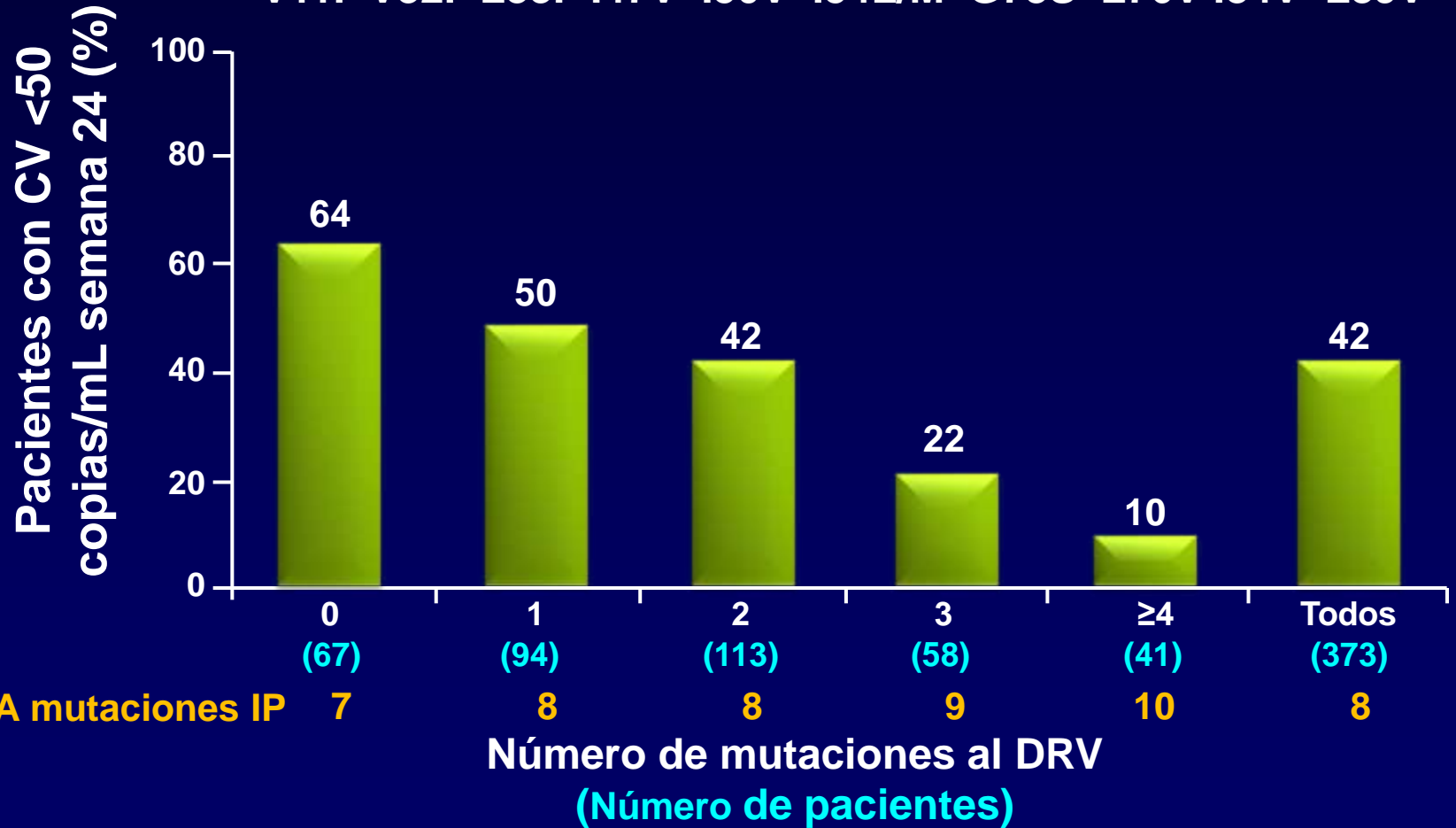
Lista actualizada de mutaciones que confieren resistencia a la Etravirina: contribución relativa de cada mutación según respuesta al tratamiento

TTC A010
P08173-

Mutación	Prevalencia (%) en el panel de 4.248 VIH-1 cepas clínicas	FC ETV en un subgrupo de VIH-1 aislamientos clínicos con 1 MAR ETV (n=1.619), independiente de la presencia de otras mutaciones a INTR o INNTR			ETV FC SDM	Efecto sobre FC	Valor Ponderado
		Mediana	Q1–Q3	n			
		Y181I	1.5	42.0			
Y181V	0.9	10.4	3.9–60.6	28	17.4	High	3
K101P	2.6	22.3	5.6–42.9	65	6.2	High	2.5
L100I	8.4	6.7	2.7–17	264	1.8	Medium	2.5
Y181C	32.0	4.4	2.1–11.6	552	3.9	Medium	2.5
M230L	1.1	4.3	2.7–10.5	20	3.4	High	2.5
E138A	2.5	2.9	1.4–10.6	44	2.0	Medium	1.5
V106I	4.4	2.6	1.4–5.2	63	NA	Low	1.5
G190S	3.7	0.8	0.6–1.7	32	0.2	Low	1.5
V179F ^b	0.7	–	–	0	0.1	Medium	1.5
V90I	6.8	2.0	0.8–3.6	97	1.5	Low	1
V179D	2.1	1.7	1.0–4.7	33	2.6	Low	1
K101E	9.9	1.5	0.8–2.5	24	1.7	Low	1
K101H	2.2	1.1	0.6–2.8	8	1.3	Low	1
A98G	9.5	1.0	0.5–1.9	127	2.5	Low	1
V179T	0.6	0.9	0.7–1.2	2	0.8	Low	1
G190A	23.3	0.8	0.5–1.5	226	0.8	Low	1

Respuesta virológica según el número de mutaciones asociadas al DRV

V11I V32I L33F I47V I50V I54L/M G73S L76V I84V L89V



IAS-USA mutaciones IP

7

8

8

9

10

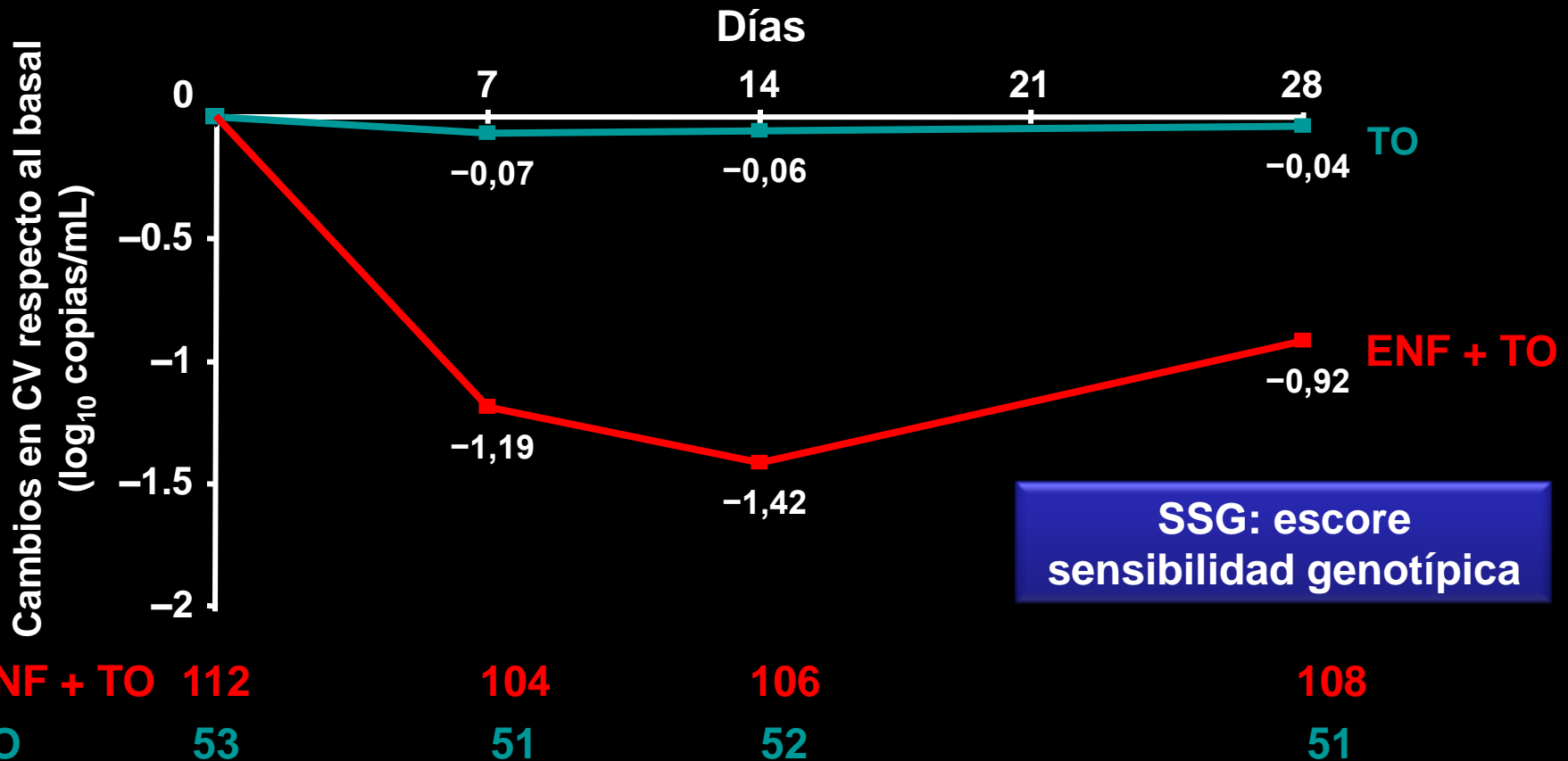
8

¿Debemos cambiar rápidamente? ¿Es realmente mejor esperar?

- Si la probabilidad de re-supresión del siguiente régimen es baja y:
 - se cuenta con uno o ningún ARV activo para el régimen siguiente
 - se anticipa acceso a nuevos ARV “en el futuro mediato”
 - y el paciente esta clínicamente estable

Cambio del tratamiento cuando hay uno o ningún ARV “activo” en el régimen

TORO: ↓ CV media en los primeros 28 días de TTO, OB GSS = 0



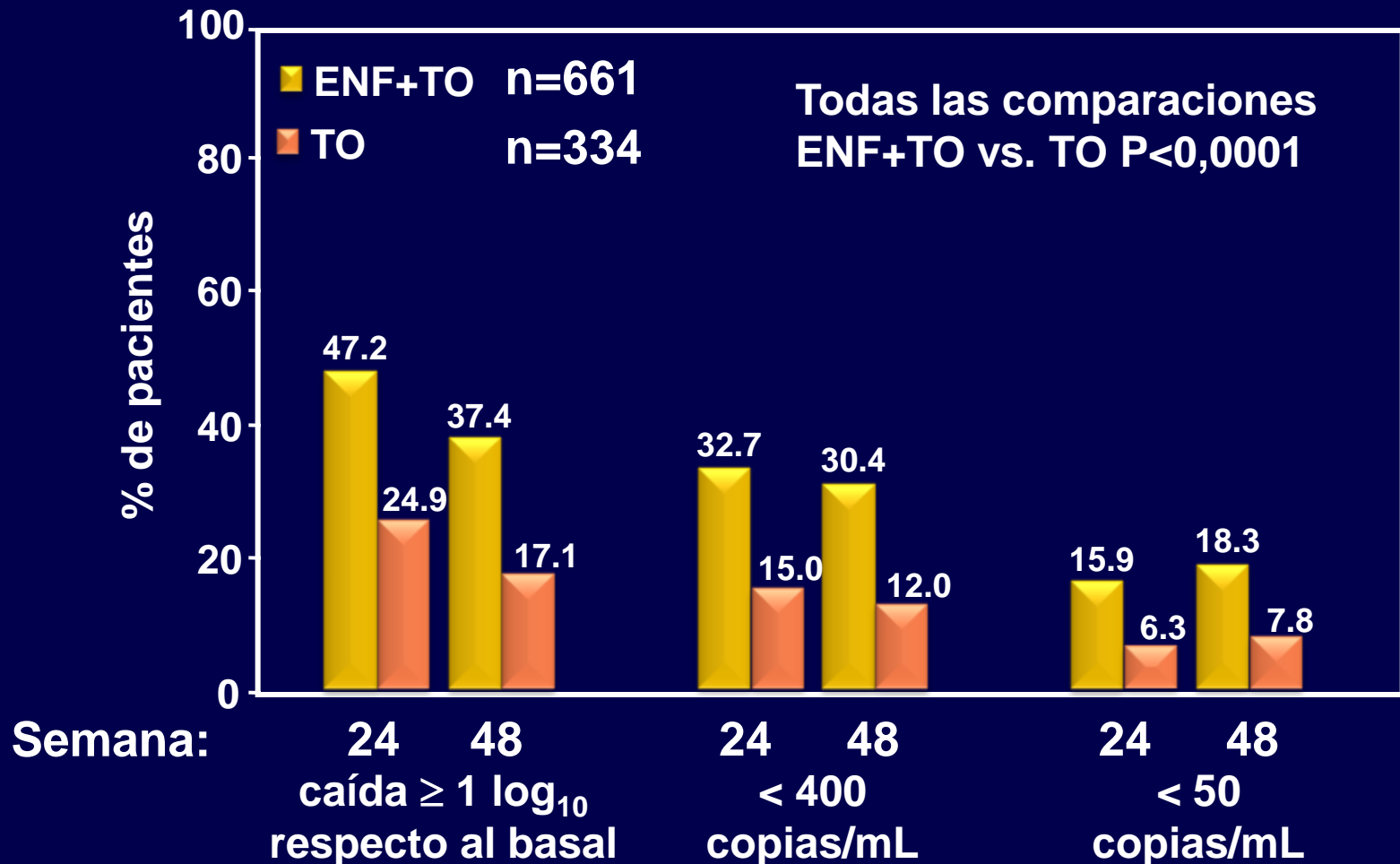
Eficacia de los nuevos antirretrovirales en TTO de rescate a las 48 semanas

Estudio	Régimen	Carga viral <50 copias/mL
TORO	Enfuvirtide + TO	18 %
	TO solo	8 %
RESIST	Tipranavir/ritonavir + TO	23 %
	IP Comparador + TO	10 %
POWER	Darunavir/ritonavir + TO	45 %
	IP Comparador + TO	10 %
DUET	Etravirina + DRV/r + TO	60 %
	Placebo + DRV/r + TO	40 %
MOTIVATE	Maraviroc 1 vez al día + TO	42 %
	Maraviroc 2 veces al día + TO	47 %
	Placebo + TO	16 %
BENCHMRK	Raltegravir + TO	63 %
	Placebo + TO	33 %

¿Cuáles son los determinantes de éxito de un nuevo régimen?

TORO 1 & 2

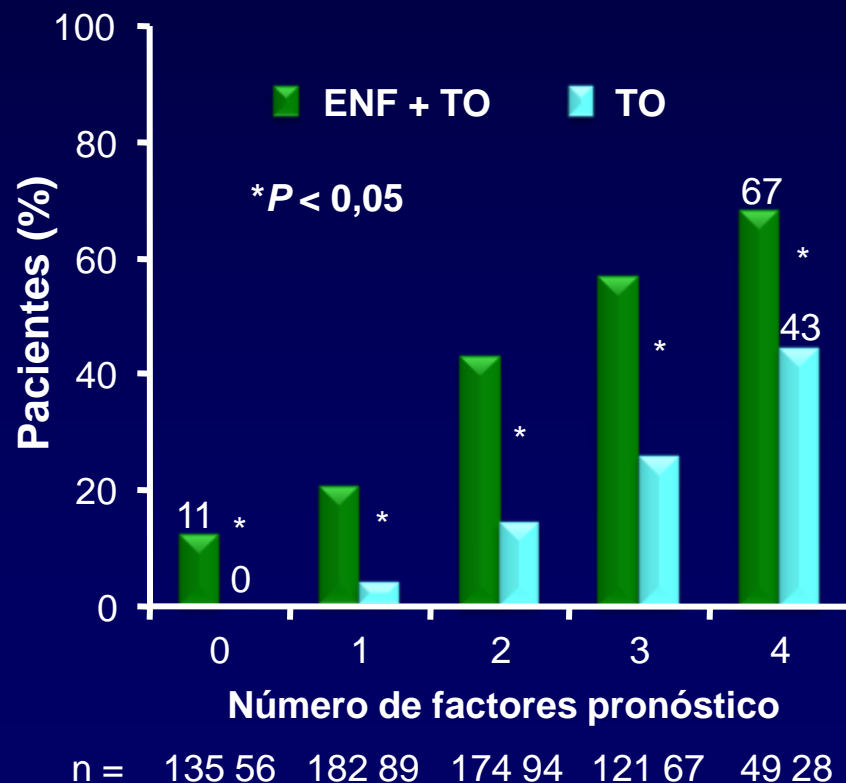
porcentaje de respondedores semanas 24 y 48



Estudios TORO: Predictores de CV < 400 copias/mL

Factor basal	OR	P
CD4 > 100 células/mm ³	2,4	< ,0001
RNA < 100.000 c/mL	1,8	< ,0032
≤ 10 ARV previos	2,4	< ,0001
≥ 2 ARV activos base	2,3	< ,0001

% pacientes con CV < 400 copias/mL según número de factores pronóstico positivo – modelo simplificado



Estudios RESIST

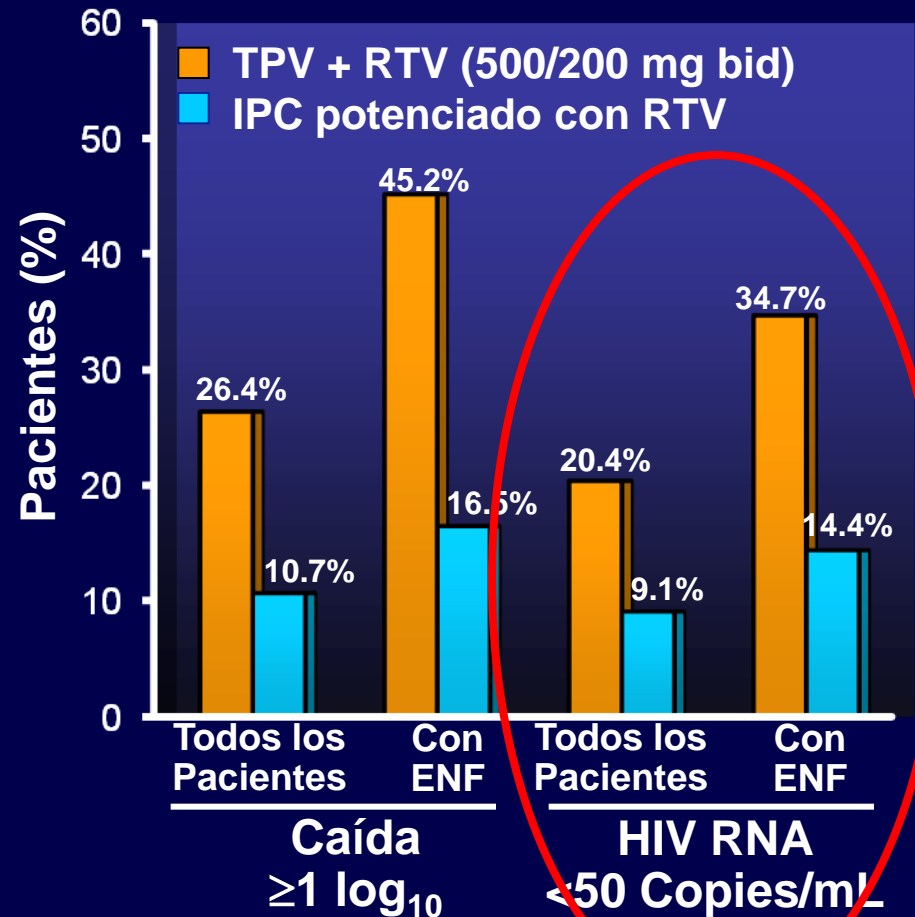
Tipranavir/r vs IP comparador potenciado con RTV

Estudios abiertos

- 1.483 pacientes con TTO previo (regímenes con >2 IP)
- Valores medios basales
 - CV: 4,7 log₁₀ copias/mL
 - CD4: 195 células/mm³

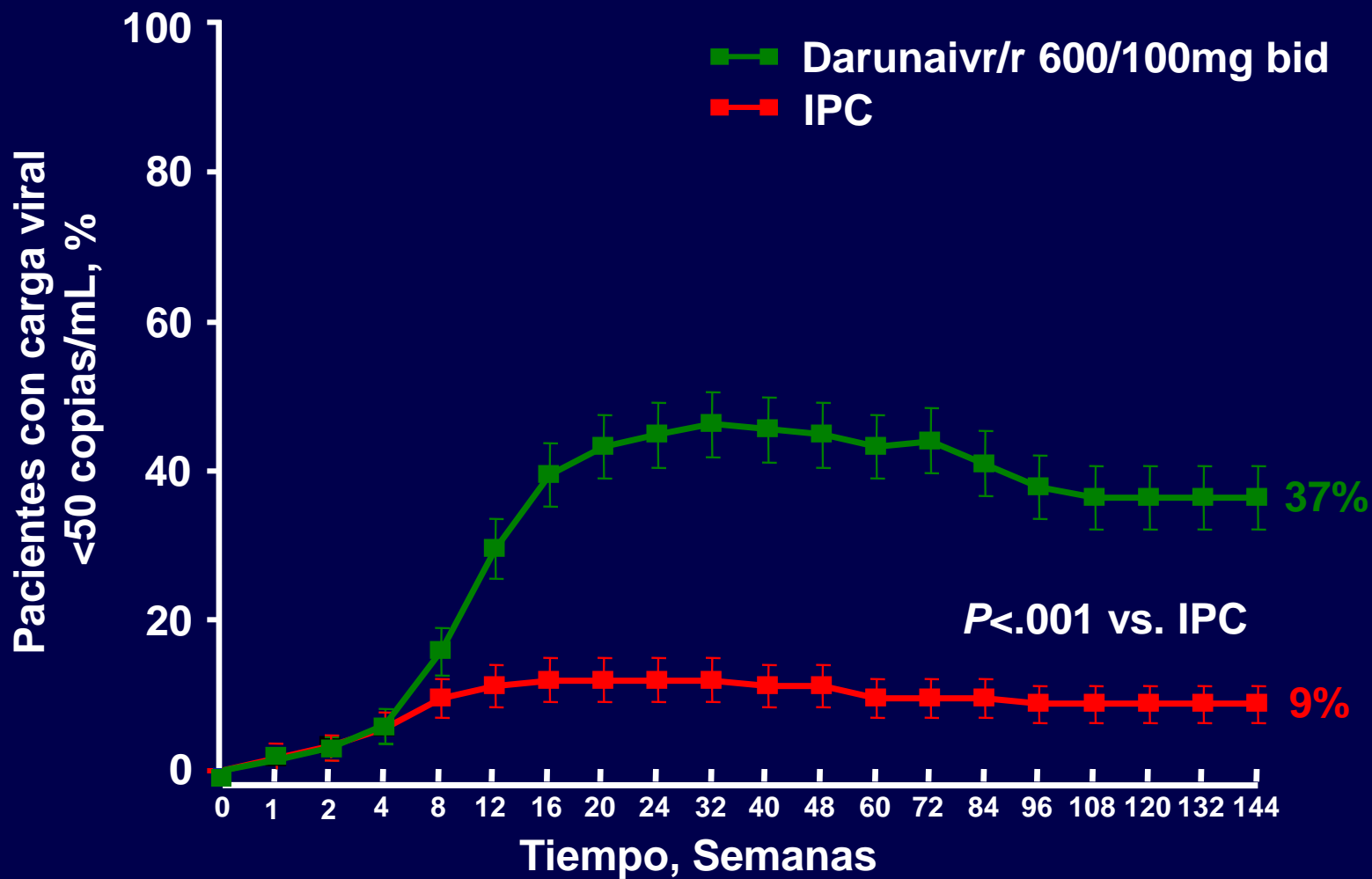
Perfil de toxicidad del TPV/r similar al IPC, 2 excepciones

- Aumento de ALT (9.7% vs. 4.2%), AST (6.1% vs. 1.8%)
- Aumento TG (24.9% vs. 13.0%), CT (2.1% vs. 0.4%)



Darunavir/r – Power 1 y 2

Porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL a la semana 144 (ITT-TLOVR)

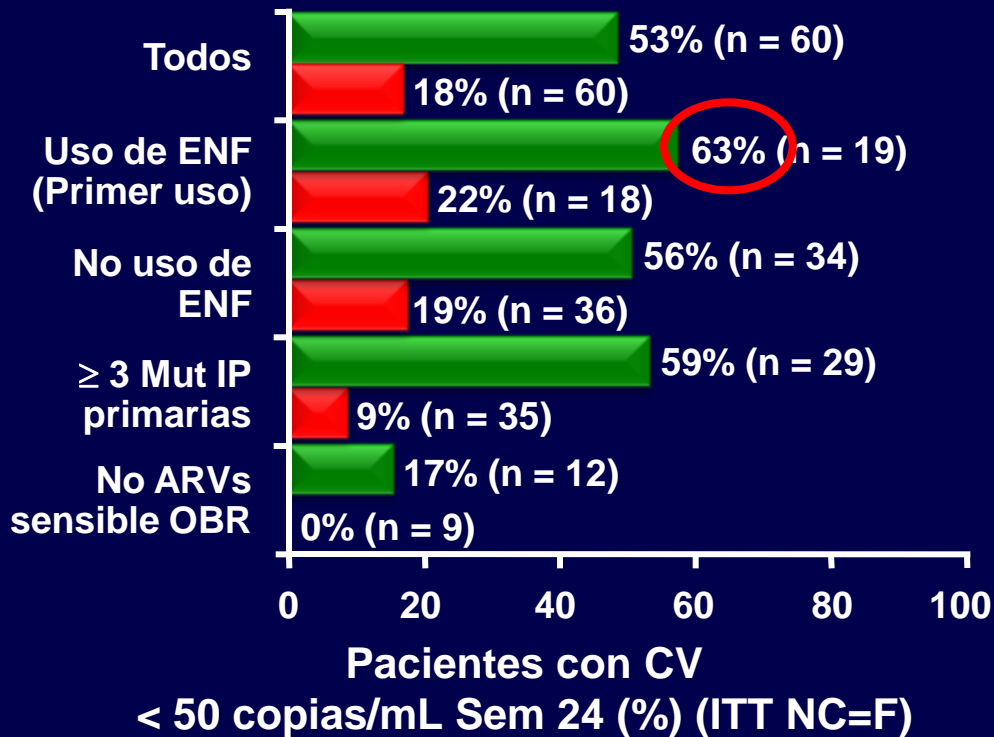


POWER: análisis de los subgrupos que respondieron a Darunavir/r 600/100 BID

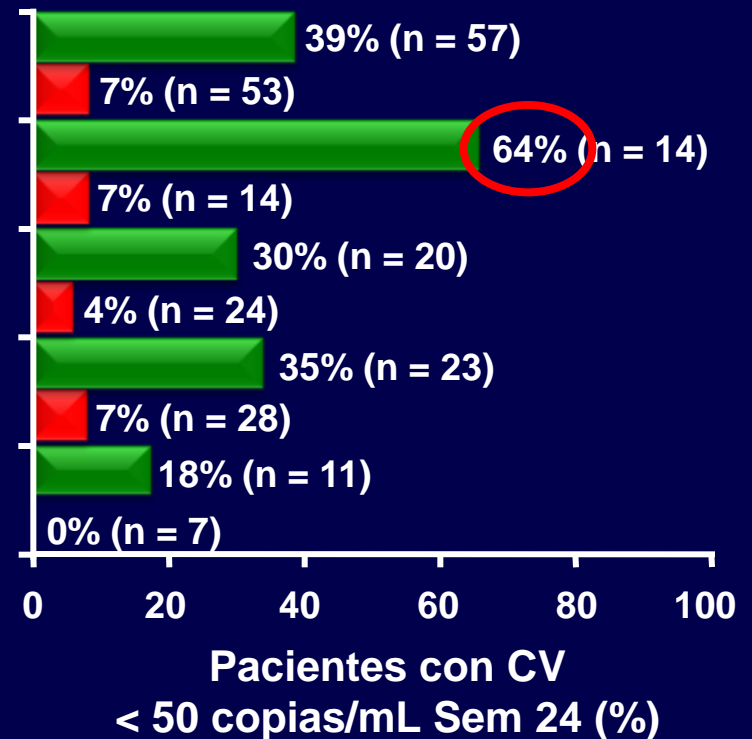
■ Darunavir/r 600/100 BID

■ Control

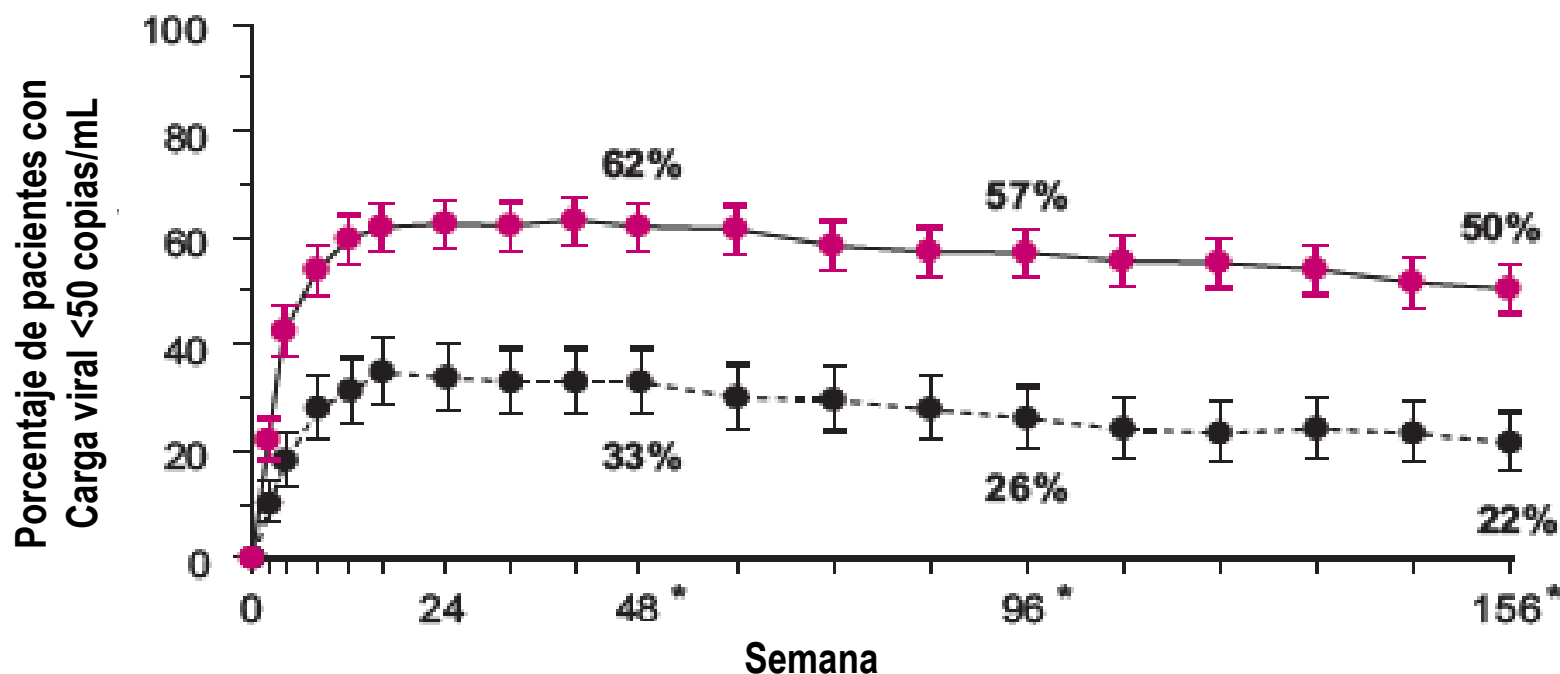
Cohorte POWER-1^[1]



Cohorte POWER-2^[2]



BENCHMARK 1 & -2: porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL (NC=F), sem 156 (IC de 95%)



Número de pacientes que contribuyen en el análisis

● Raltegravir + OBT	462	461	459	460	462
● Placebo + OBT	237	237	237	237	237

* Cada uno + TO; valor de *P* derivado de un modelo de regresión logística ajustado según niveles de CV basal (\log_{10}), primer uso de ENF en el TO, primer uso de DRV en el TO, IP activos en el TO.

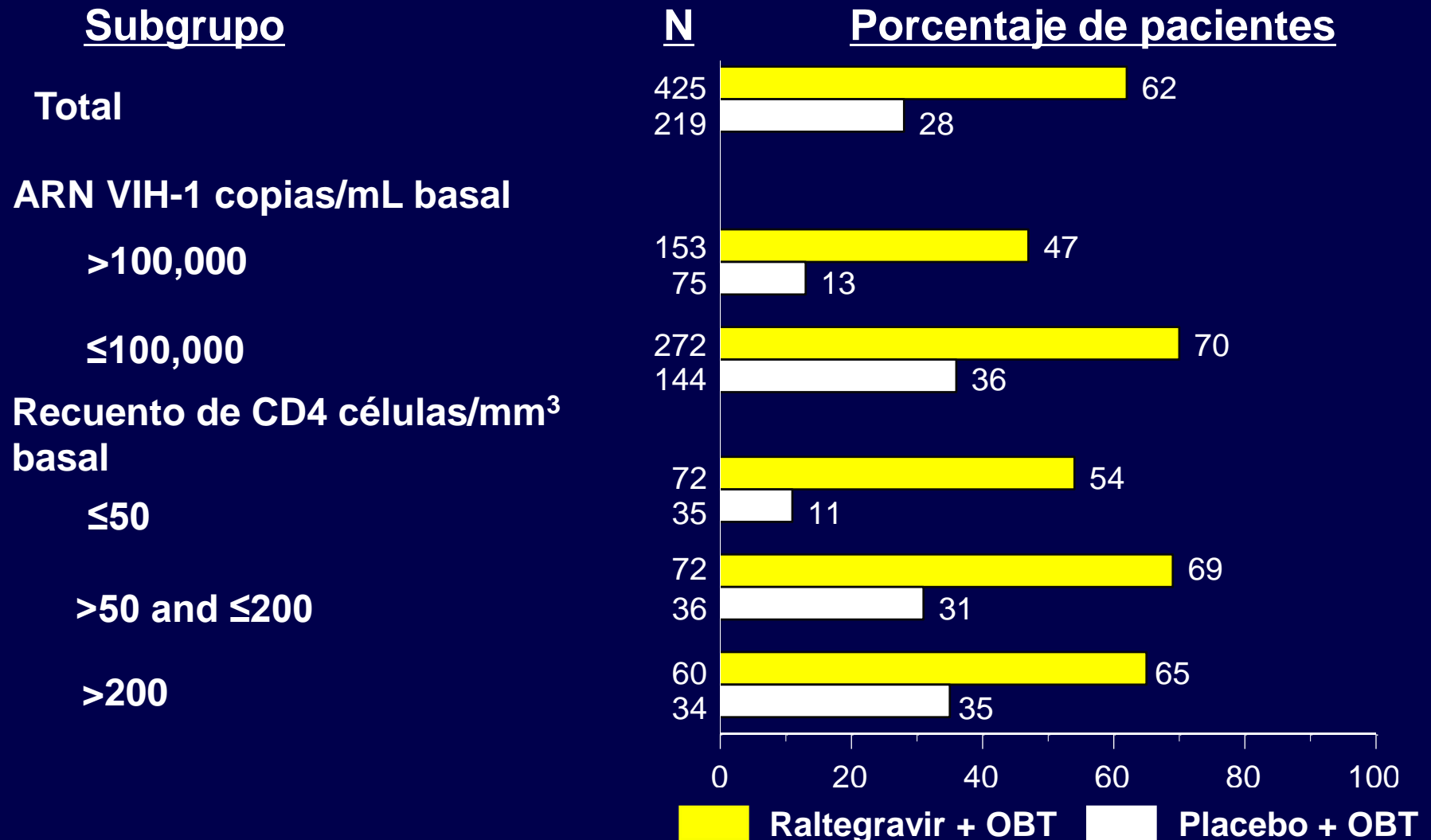
BENCHMRK-1 & 2 : Análisis Combinado a la Semana 96

Análisis de subgrupos

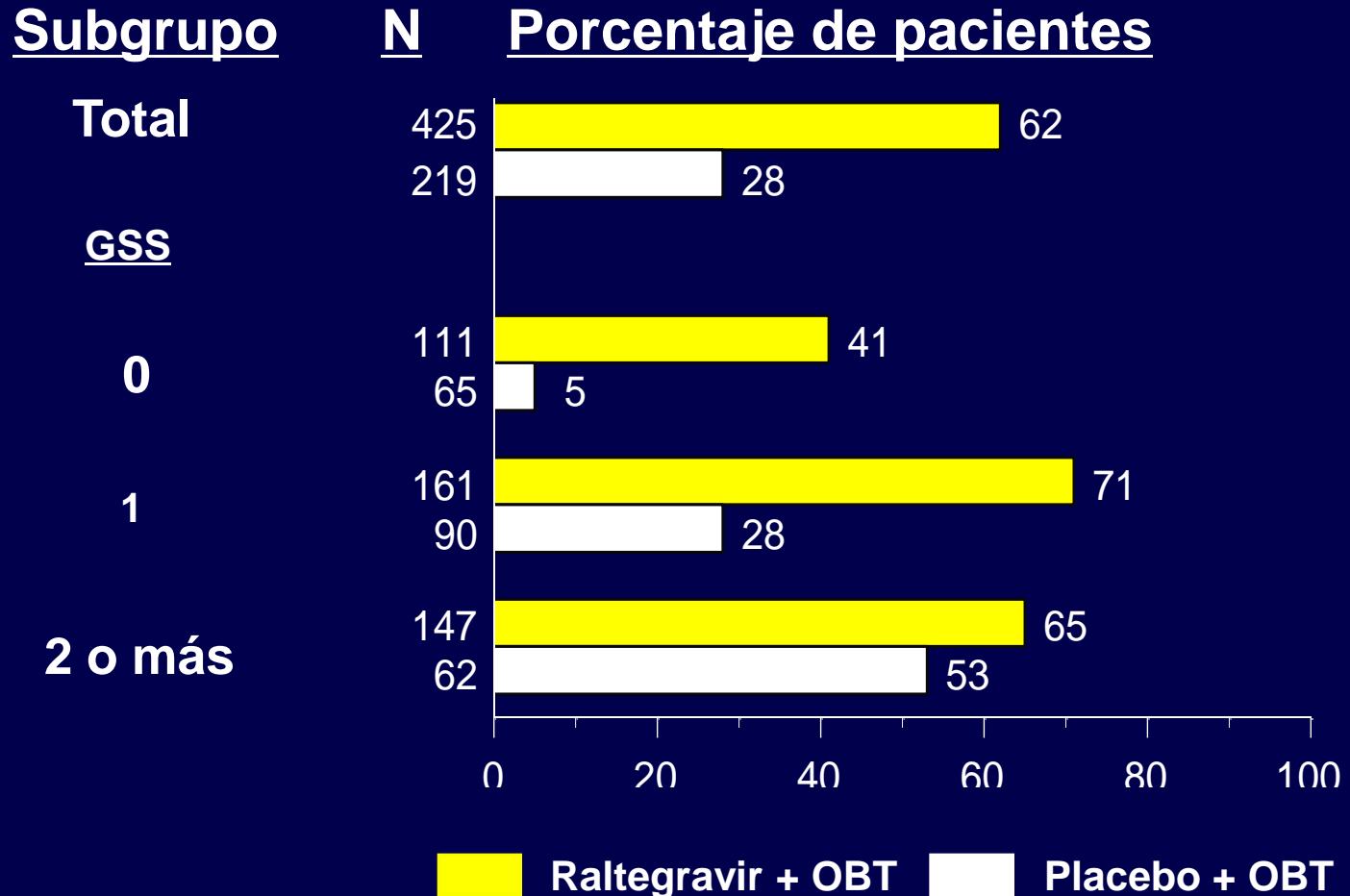
- Carga viral basal (< o > 100.000 copias/mL)
- Recuento de CD4 basal
- Número de ARV activos en el TO
- Primer uso de DRV y ENF en el TO

BENCHMRK-1 & 2: Eficacia combinada

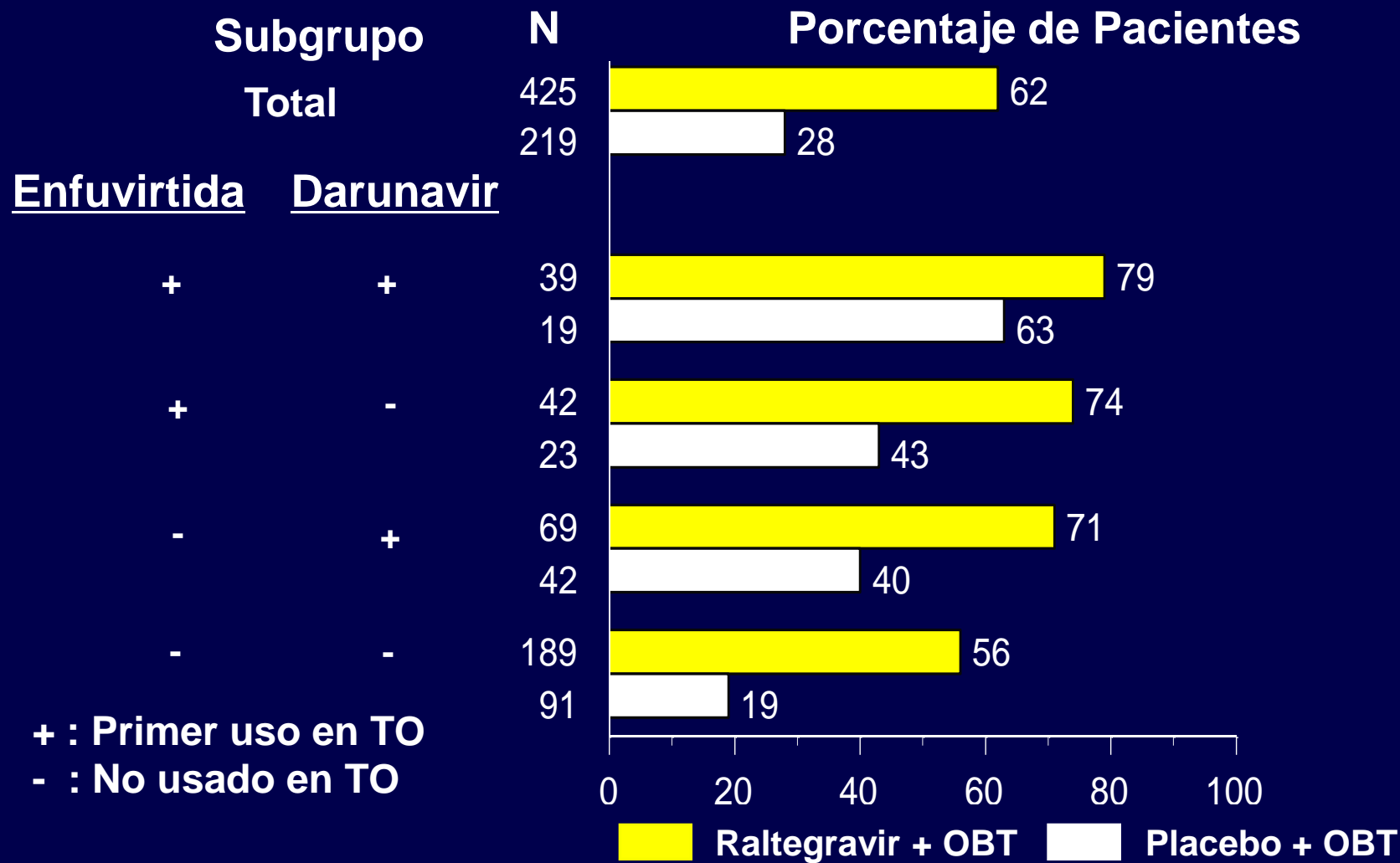
porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/mL semana 96 según ARN VIH-1 y recuento de CD4 basal



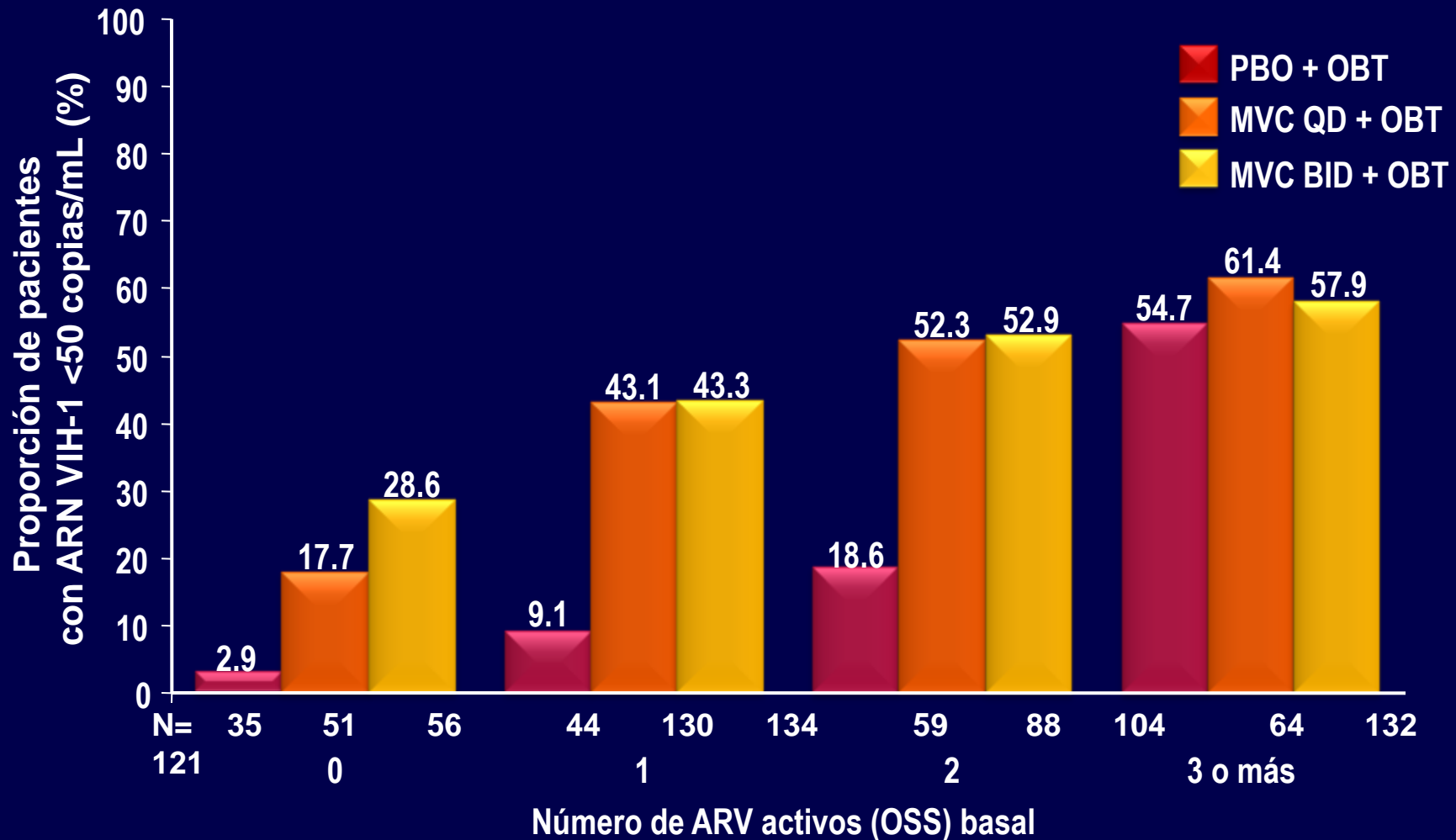
BENCHMRK-1 & 2 Eficacia combinada[†] porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/mL según Genotypic Sensitivity Score (GSS) semana 96



BENCHMRK-1 & 2: Eficacia combinada porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/mL semana 96 según ARV seleccionados en el TO



MOTIVATE 1 & 2: proporción de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/mL según número de ARV activos en el TO



Patrones de tropismo: Pacientes con y sin tratamiento previo (n= 6.245)

Estudio/Fuente	Población	N	R5	R5/X4	X4
ACTG 5211 ⁵	TTO previo	391	49%	47%	4%
SCOPE ⁶	TTO previo	186	60%	39.5%	0,5%
MOTIVATE 1 & 2 ⁴	TTO previo	2560	56%	41%	3%
sin TTO previo					
Homer cohorte ¹	Sin TTO previo	979	82%	18%	<1%
C & W cohorte ²	Sin TTO previo	402	81%	19%	<1%
Demarest ³	Sin TTO previo	299	88%	12%	0%
Pfizer 1026 ⁴	Sin TTO previo	1428	85%	15%	<1%

La mayoría de los datos están generados con asilamientos subtipo B

¹Brumme ZL, et al. *J Infect Dis.* 2005;192:466-474.

²Moyle GJ, et al. *J Infect Dis.* 2005;191:866-872.

³Demarest J, et al. *ICAAC* 2004. Abstract H-1136.

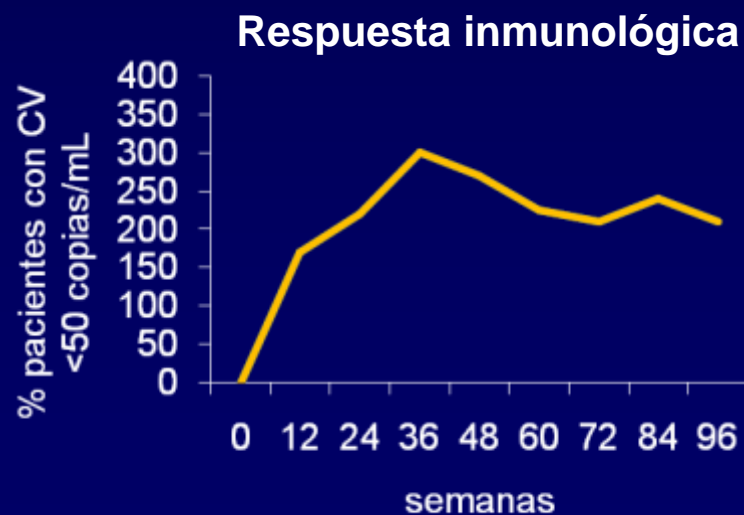
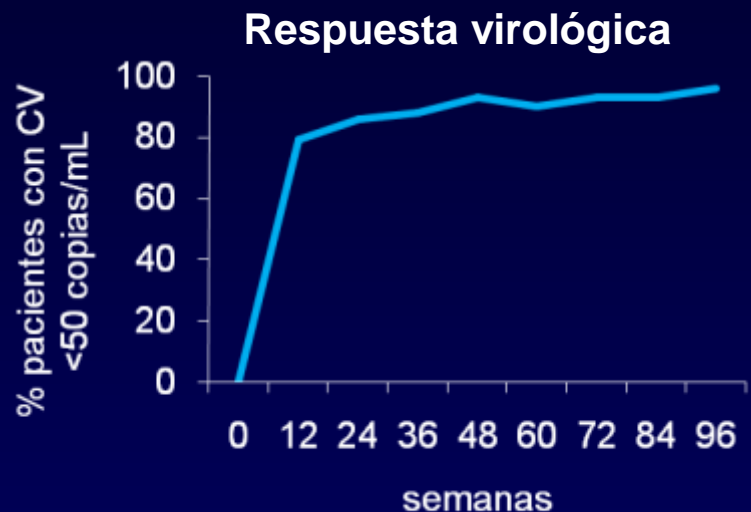
⁴Coakley E, et al. 2nd Viral Entry Workshop, Abstract 8

⁵Wilkin T, et al. *CROI* 2006. Abstract 655.

⁶Hunt et al. *J Infect Dis.* 2006;194:926-30

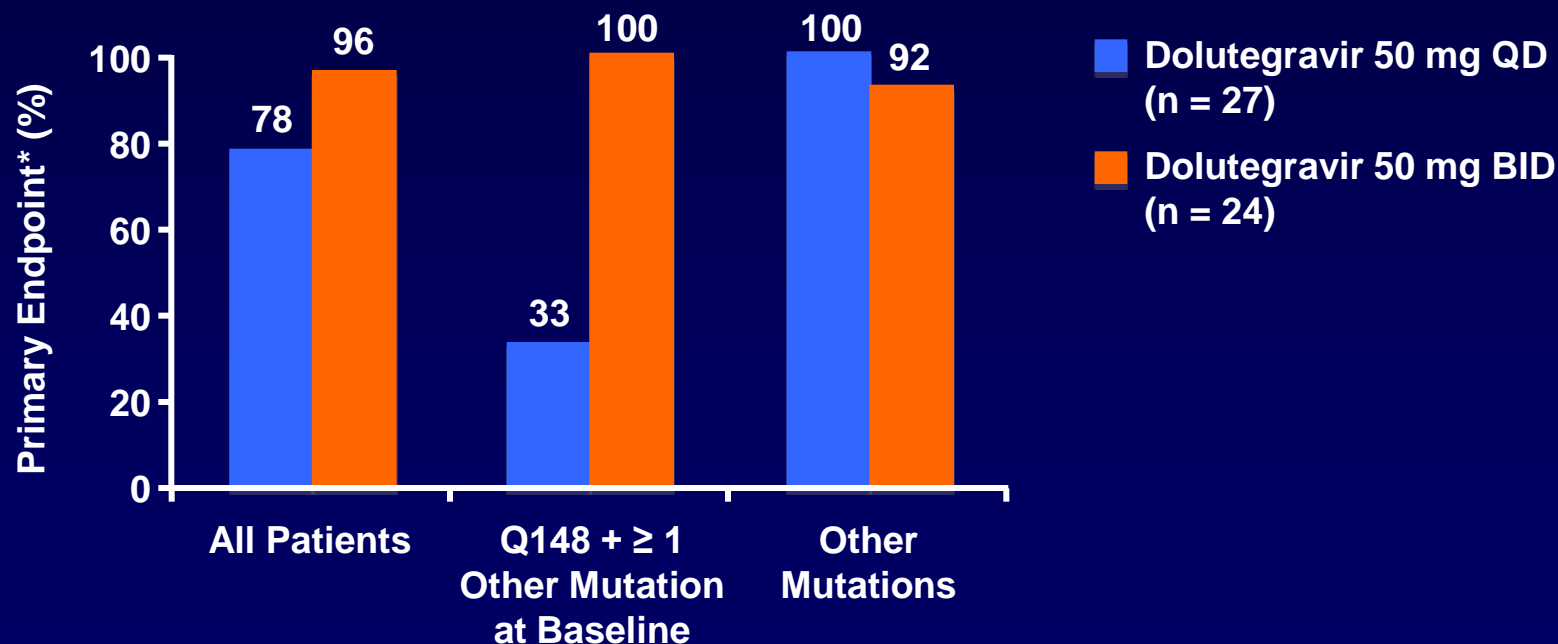
Rescate con RAL + MVC + ETR en pacientes expuestos a 3 clases de ARV

- Estudio de la respuesta virológica e inmunológica a las 96 semanas en 28 pacientes expuestos a 3 clases de ARV
- Resultados
 - Respuesta virológica sostiene a las 96 semanas con 96% CV <50 copias/mL
 - Recuperación marcada de los CD4 en pacientes tratados con sólo con RAL + MVC + ETV
 - Bien tolerado
- **Régimen sin IP y sin IRTR permitió el control virológico con buena respuesta inmune**



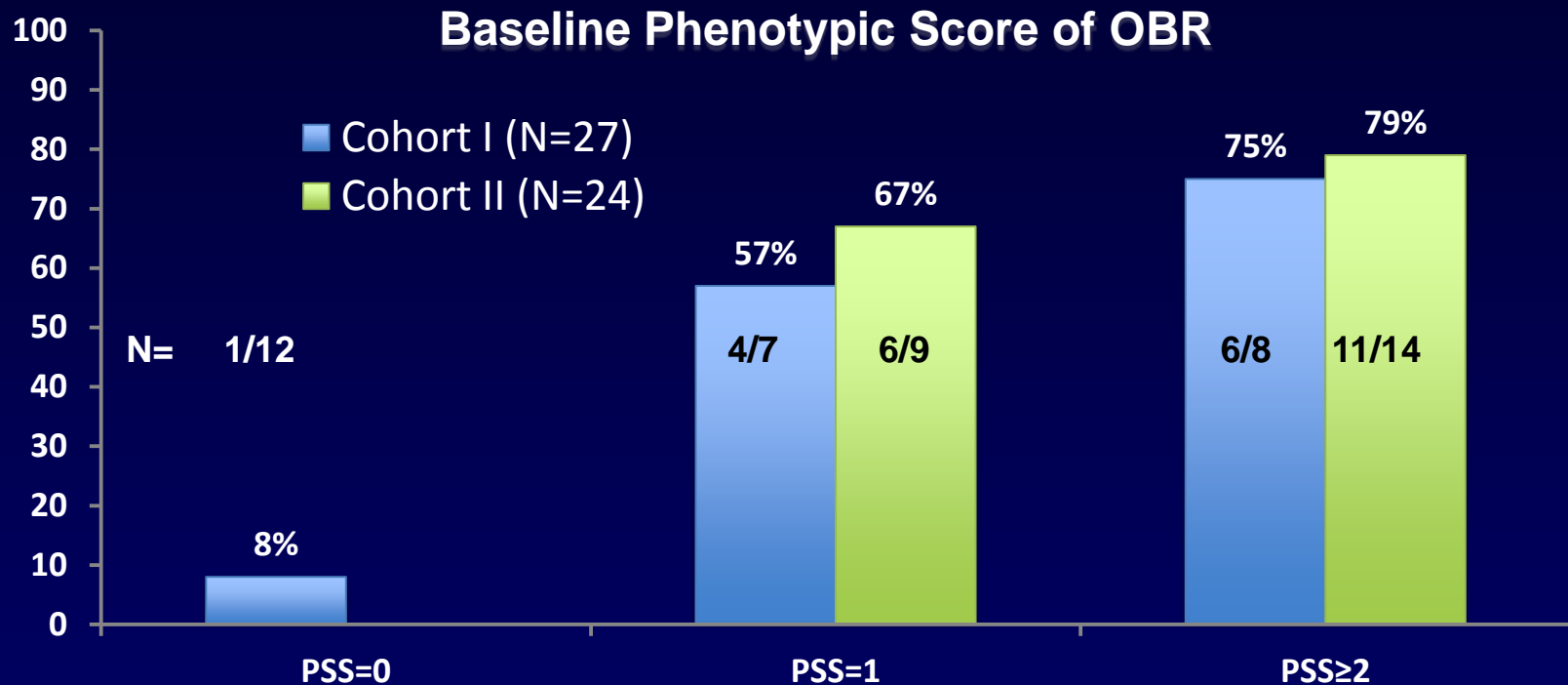
VIKING: Dolutegravir “Functional Monotherapy” in Pts With RAL Resistance

- BID dosing of dolutegravir (S/GSK1349572) more effective through Day 11 in patients with Q148 mutation
 - Q148 most common RAL mutation, confers greatest resistance



*HIV-1 RNA < 400 copies/mL or $\geq 0.7 \log_{10}$ copies/mL reduction from baseline at Day 11.

Week 24 Response (<50 c/mL; TLOVR) Predictors and Safety Findings of higher Dose



Higher CD4 count at baseline
only other significant
predictor of response

Manejo del fallo virológico

- Establecer causas del fallo
- Evaluar la adherencia
- Fallo a NNRTI:
 - Rescatar con IP/r + al menos una droga activa
 - Cambiar rápidamente en caso de fallo confirmado
- Fallo a IP:
 - Rescatar con IP/r activos más 1 o 2 drogas activas
 - Opciones de IP para rescate temprano en fallo a IP: Limitadas a DRV/r o LPV/r
 - IP para fallo tardío: DRV/r, eventualmente TPV/r
- Dependiendo del genotipo, considerar nuevas clases
- NNRTI, T-20 o RAL deben discontinuarse para preservar opciones futuras

La mejor manera de manejar el fallo es prevenirlo

1. Individualizar el esquema de tratamiento
2. Monitorear la carga viral
3. Identificar precozmente intolerancia y toxicidad
4. Considerar interacciones medicamentosas
5. Apoyar la adherencia
6. Evaluar la “fatiga de tratamiento”