

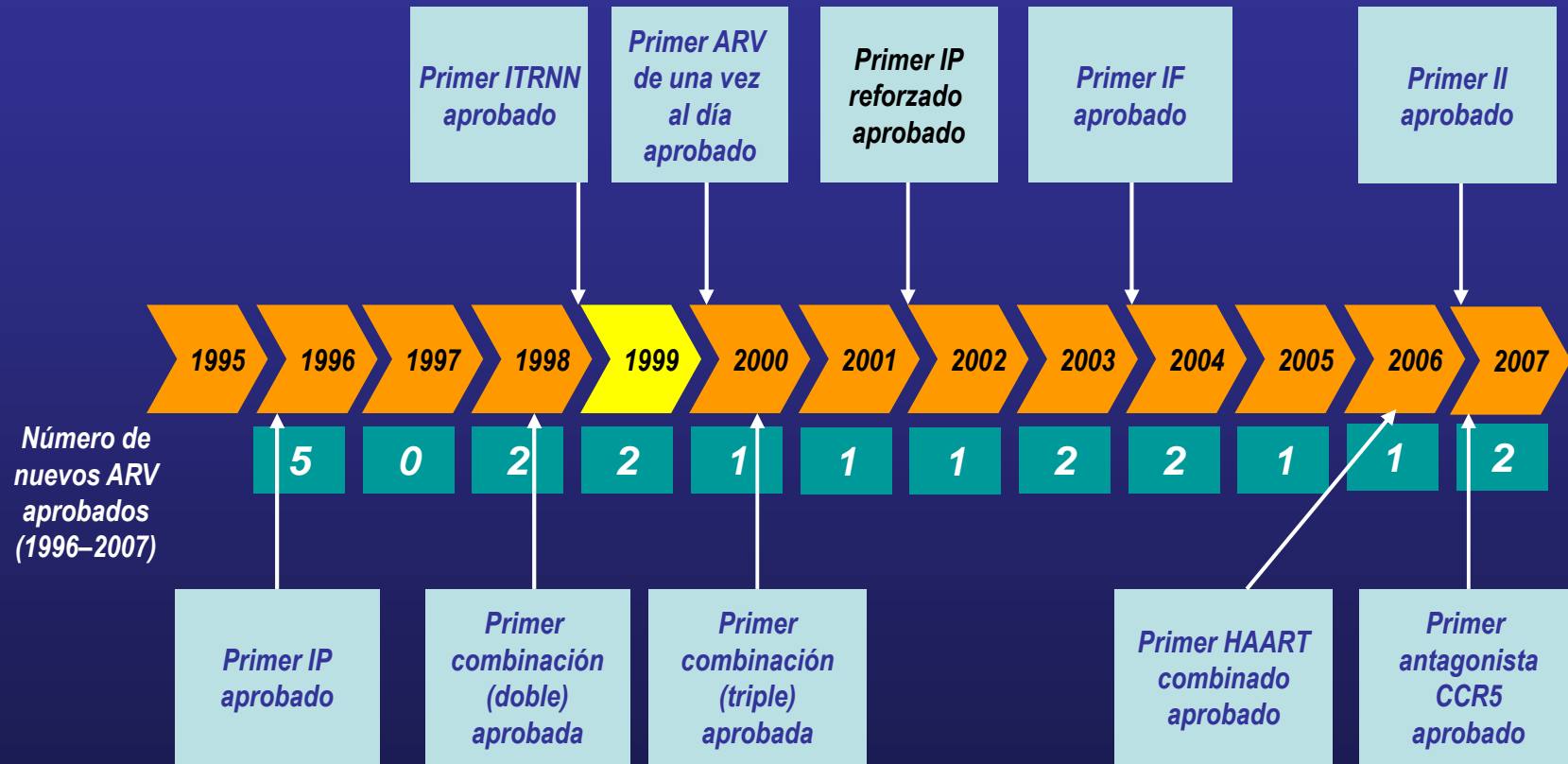
# **Inhibidores de protesas: de la evidencia y las guías a la práctica clínica**

*Dr. Juan Luis Mosqueda Gómez*

*CAPASITS León*

*COGUSIDA*

# La evolución del HAART



# IAS 2008: Regímenes recomendados para el tratamiento de pacientes naïve

## Componentes recomendados del TARV inicial<sup>a</sup>

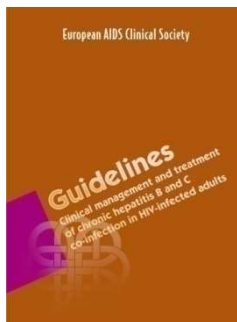
ITRNs	ITRNNs	IPs
TDF/FTC <sup>b</sup>	EFV	LPV/r
ABC/3TC <sup>c,d</sup>		ATV/r
		FPV/r
		DRV/r
		SQV/r

<sup>a</sup>El tratamiento debe incluir 2 ITRNs + ya sea EFV o un IP/r. NVP es una alternativa (restricciones de CD4+)

<sup>b</sup>O 3TC

<sup>c</sup>O FTC

<sup>d</sup>Puede tener menor actividad en pacientes con carga viral > 1,000,000 copias/mL; puede estar asociado con incremento del riesgo cardiovascular



## Régimen inicial para paciente naïve

Selecciona 1 droga de la comuna A y una combinación de ITRN de la columna B	A	B	Anotaciones
<b>Recomendado</b>	<b>ITRNN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV<sup>1</sup></li> <li>• NVP<sup>5</sup></li> </ul> <b>O IP reforzado</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ATV/r</b><sup>6</sup></li> <li>• <b>DRV/r</b><sup>6</sup></li> <li>• LPV/r<sup>7</sup></li> <li>• SQV/r</li> </ul>	TDF/FTC ABC/3TC <sup>2-3-4</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TDF/FTC co-formulado</li> <li>- ABC/3TC co-formulado</li> <li>- EFV/TDF/FTC co-formulado</li> <li>- <b>ATV/r: 300/100 mg qd</b></li> <li>- <b>DRV/r: 800/100 mg qd</b></li> <li>- LPV/r:400/100 mg bid or 800/200 mg qd</li> <li>- SQV/r:1000/100 mg bid</li> </ul>
<b>Alternativo</b>	SQV/r <b>FPV/r</b>  <b>RAL</b> <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZDV/3TC<sup>8</sup></li> <li>• ddI/3TC or FTC<sup>8</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SQV/r: 2000/100 mg qd</li> <li>- <b>FPV/r:700/100 mg bid or 1400/200 mg QD</b></li> <li>- <b>RAL : 400 mg bid</b></li> <li>- ZDV/3TC co-formulado</li> </ul>

<sup>6</sup> Estudio Castle (LPV/r vs ATV/r) ha mostrado mejor tolerabilidad de ATV/r y el Artemis (LPV/r vs DRV/r) mejor eficacia y mayor tolerabilidad de DRV/r.

<sup>9</sup> Raltegravir indicado en combinación con otros antiretrovirales para el tratamiento inicial. Estudio solo con TDF/FTC en pacientes naïve con seguimiento limitado (48 semanas).

# DHHS 2009 Tratamiento inicial: Preferido

<b>Basado en ITRNN</b>	■ EFV/TDF/FTC <sup>1,2</sup>
<b>Basado en IP</b>	■ ATV/r + TDF/FTC <sup>2</sup> ■ DRV/r (QD) + TDF/FTC <sup>2</sup>
<b>Basado en II</b>	■ RAL + TDF/FTC <sup>2</sup>
<b>Embarazada</b>	■ LPV/r (BID) <sup>3</sup> + ZDV/3TC

1. EFV no debe usarse en embarazo o en mujeres con intención de embarazarse.

2. 3TC puede usarse en lugar de FTC y viceversa.

**Cómo está cambiando la terapia  
inicial en los esquemas basados  
en IPs?**

**IP/r o ITRNN?  
Cuál IP/r?**

**Eficacia**

# Con qué iniciar: IP/r o ITRNN? Hay diferencias en eficacia?

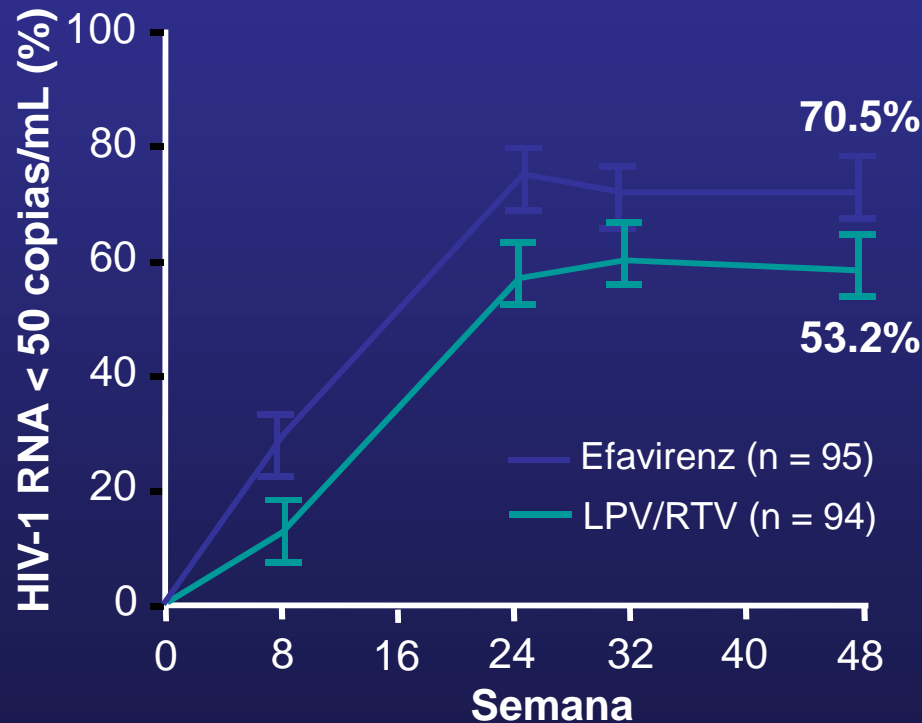
## ACTG 5142: EFV vs LPV/r

<b>Resultados: 96 semanas</b>	<b>EFV n = 253</b>	<b>LPV/r n = 253</b>	<b>EFV/LPV/r n = 250</b>
CV < 50 copies/mL	89%*	77%	83%
Cuenta de CD4 *	+241	+285	+268
Resistencia	48%*	4%	68%
Grade 3-4 ADR	18%	19%	20%

\*P < 0.05

# “Mexican ACTG 5142”: HIV-1 RNA < 50 copias/mL a Sem 48

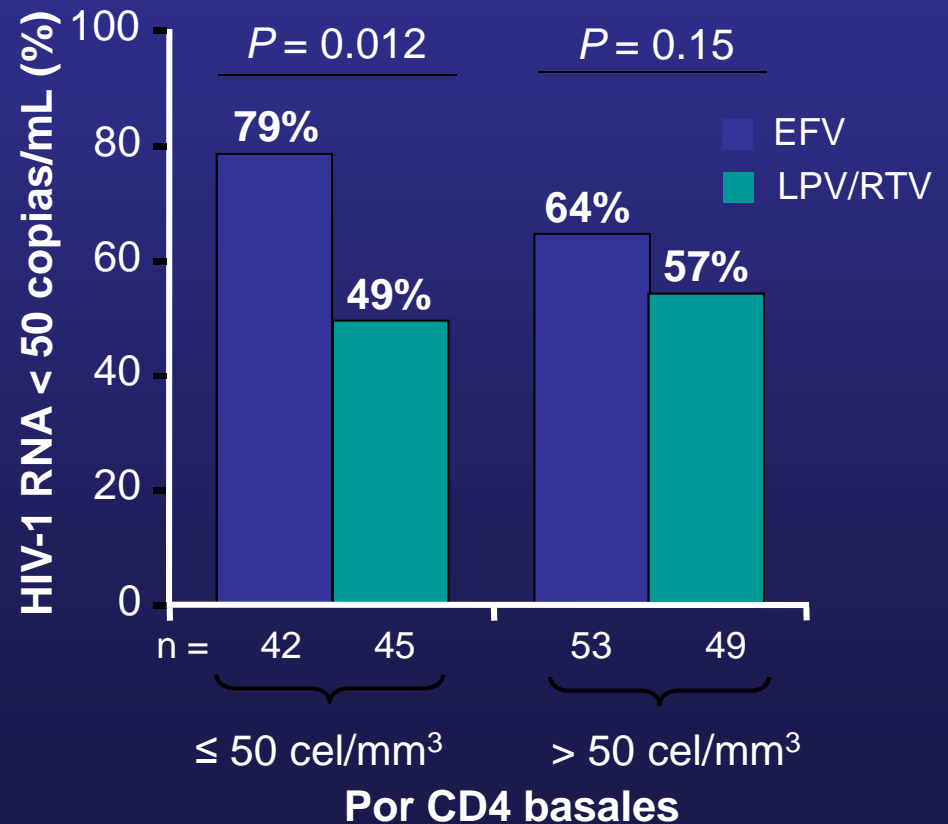
- EFV cumplió criterios de superioridad contra LPV/RTV:  $\Delta$  17% (CI 95%: 3.5% to 31.0%;  $P = .017$ )



Número de pacientes con HIV-1 RNA < 50 copias/mL

EFV	29	70	68	67
LPV	8	53	56	50

Madero JS, et al. JAIDS 2010



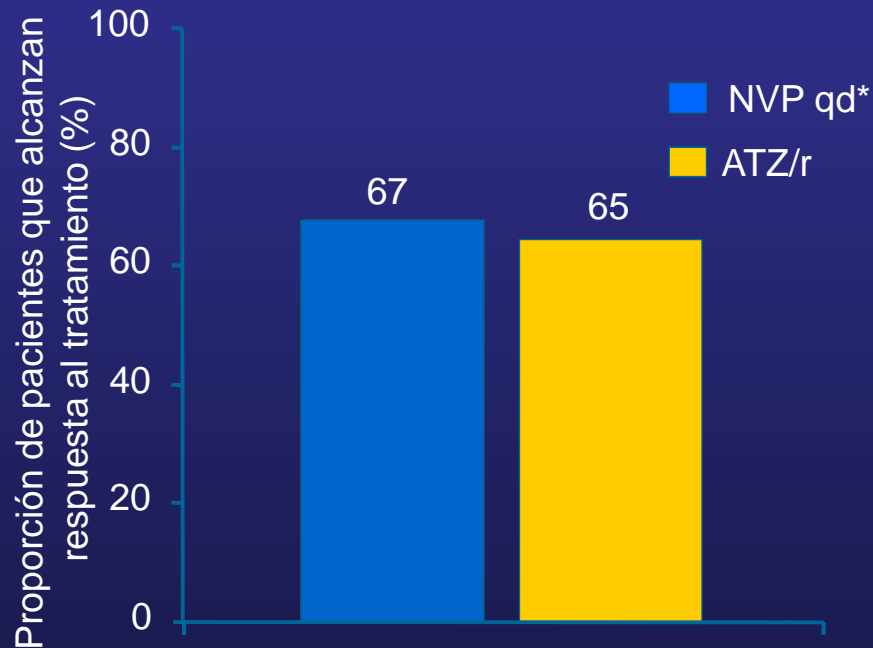
Por CD4 basales

# ARTEN : Análisis de ITT (Sem 48) NVP qd and bid

## NVP vs ATZ/r

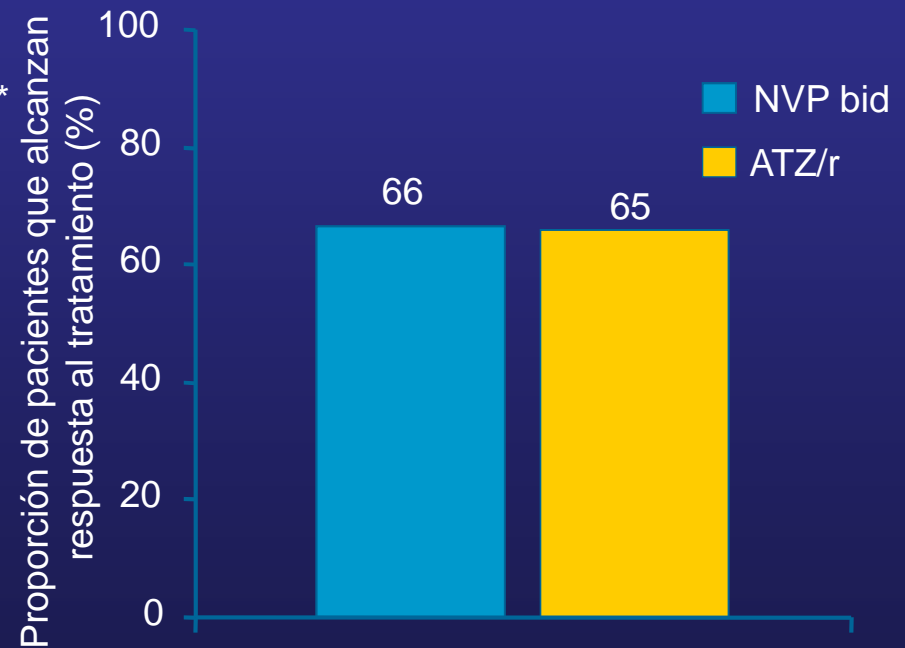
### Nevirapina qd vs ATZ/r

95% CI= -6.5% to 11.5%; p=0.58



### Nevirapina bid vs ATZ/r

95% CI= -7.7% to 10.7%; p=0.75



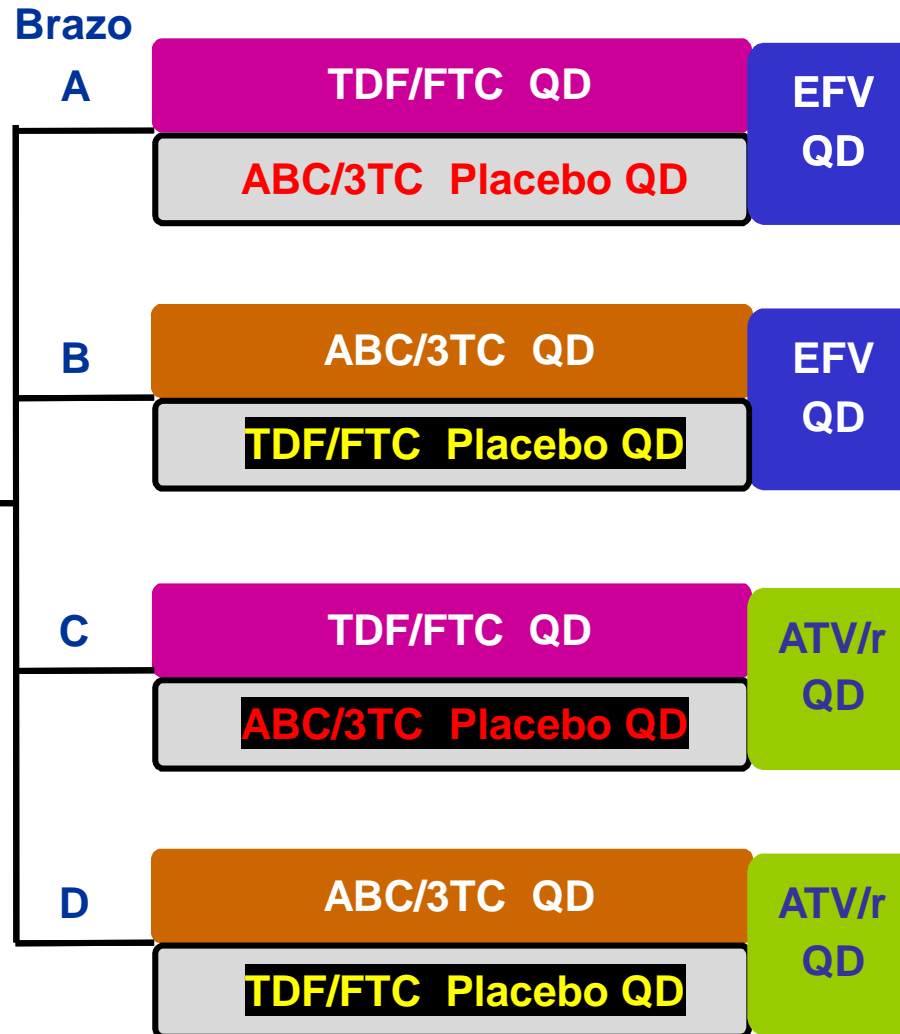
# Diseño del estudio

Carga viral  $\geq 1000$  c/mL  
 Cualquier cuenta de CD4+  $\geq 16$  años

**Fase IIIb**  
**Näive**  
**1857 enrolados**  
**Aleatorizados 1:1:1:1**

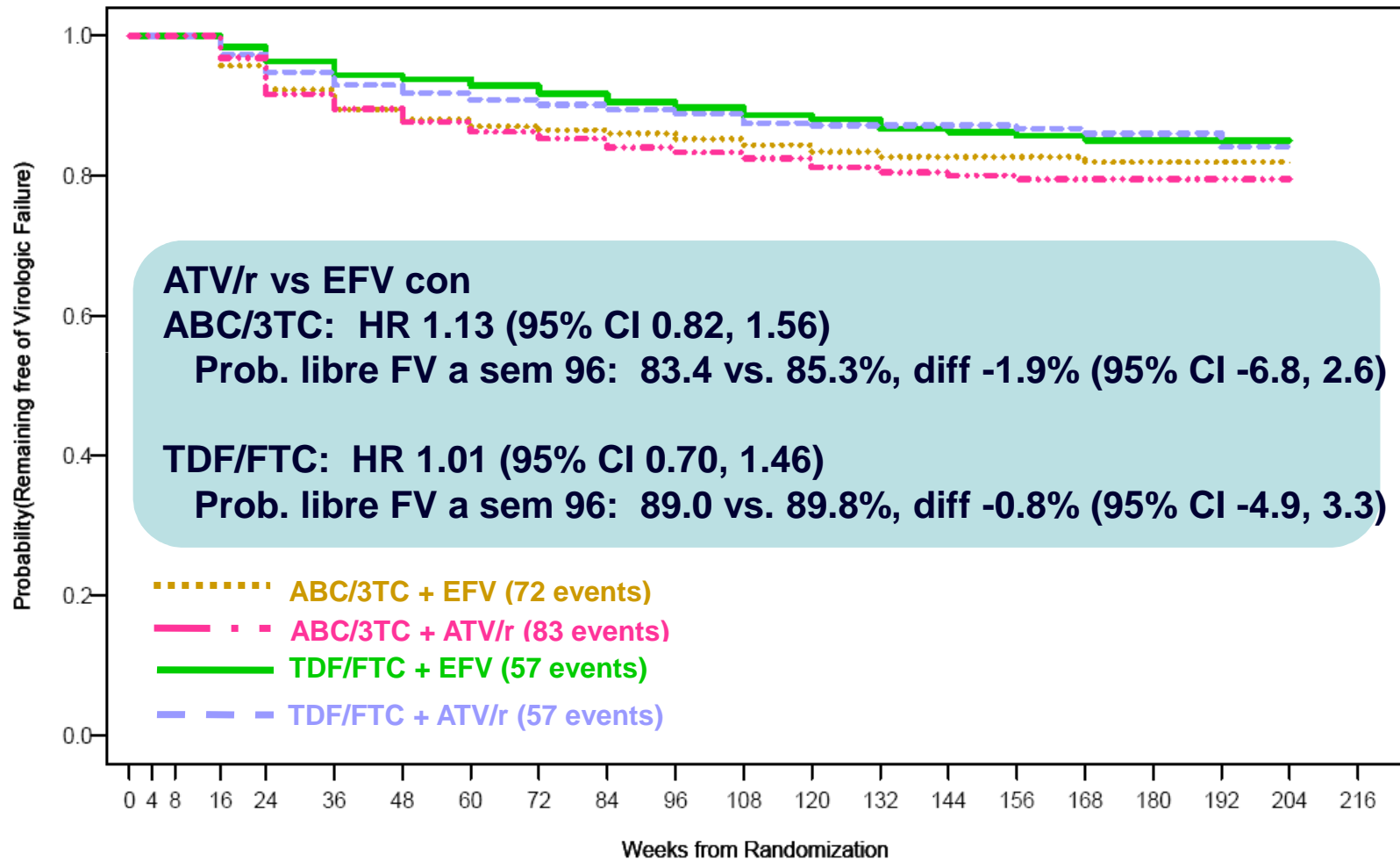
Estratificados al screening  
 CV ( $<$  or  $\geq 100,000$  c/mL)

Enrolados 2005-2007  
 Seguimiento hasta Sept 2009, 96 sem  
 después del último paciente enrolado



# ATV/r vs. EFV

## Desenlace virológico primario

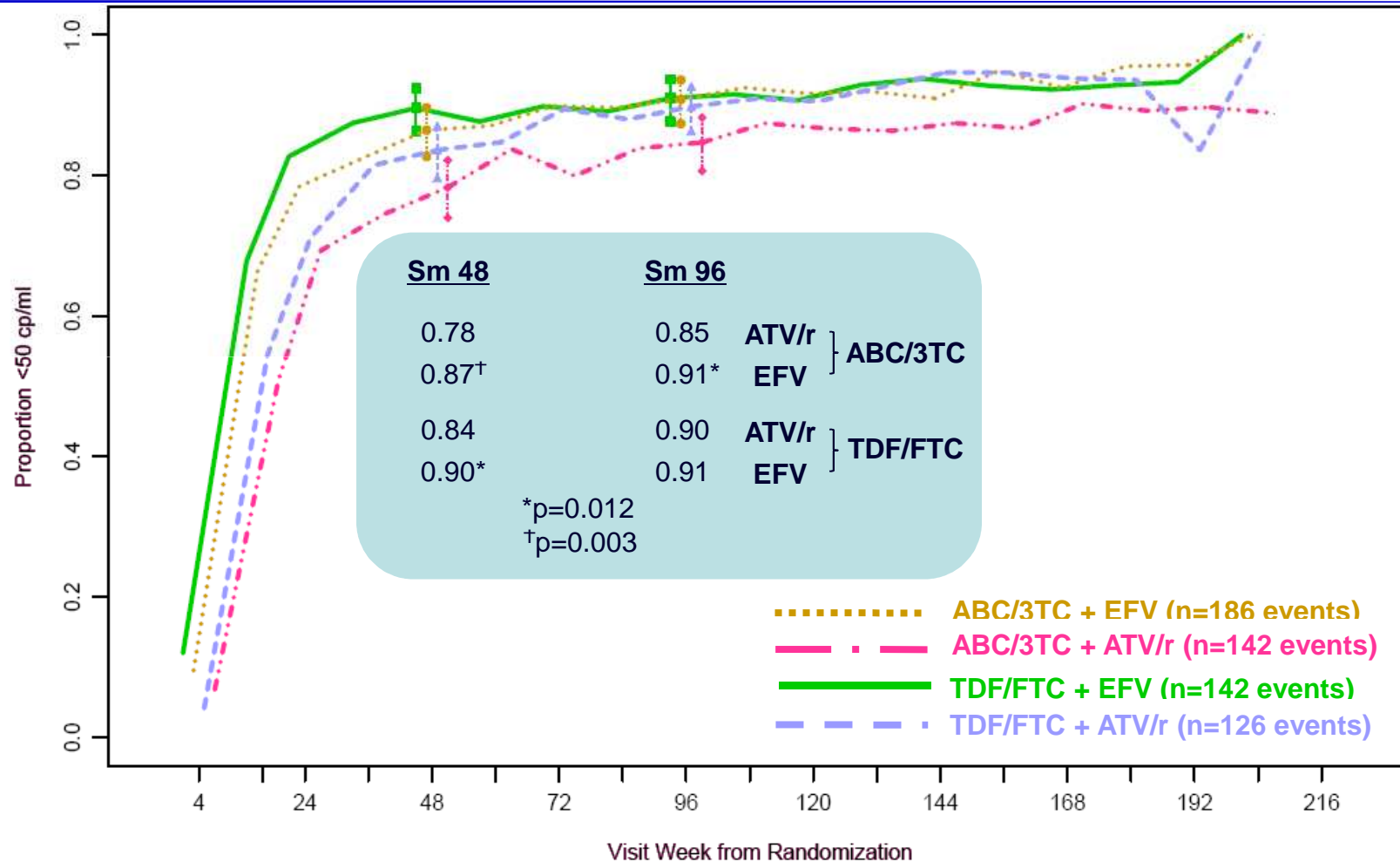


	Number at risk:																				
	0	4	8	16	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216
EFV + TDF/FTC	464			448	435	419	406	397	392	379	367	332	287	254	206	166	127	91	41	9	
EFV + ABC/3TC	465			447	420	393	373	361	353	345	331	291	264	225	191	159	114	77	38	5	
ATV/r + TDF/FTC	465			450	427	415	403	390	380	370	364	322	285	252	214	178	126	87	45	5	
ATV/r + ABC/3TC	463			449	430	398	381	367	355	347	338	303	260	226	185	154	109	74	32	6	

# ATV/r vs. EFV

A5202: Total ITT

## Desenlace secundario: Porcentaje <50 Copias/mL (Incluye aquellos con historia de FV o cambio de régimen)



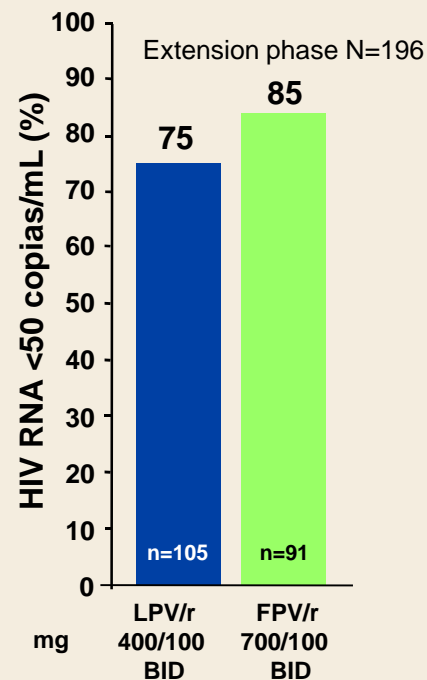
No. of subjects	4	24	48	72	96	120	144	168	192	216							
EFV + TDF/FTC	458	435	424	415	407	404	396	379	344	312	269	225	181	142	98	45	9
EFV + ABC/3TC	448	428	418	400	388	378	378	361	321	289	248	211	177	134	90	47	5
ATV/r + TDF/FTC	454	430	422	416	394	390	376	384	332	298	259	225	186	130	94	49	5
ATV/r + ABC/3TC	453	431	425	411	395	390	379	374	335	293	257	216	181	133	93	39	9

# Cuál IP/r tiene mejor eficacia?

## IPs reforzados en pacientes naïve: Supresión virológica a 96 sem

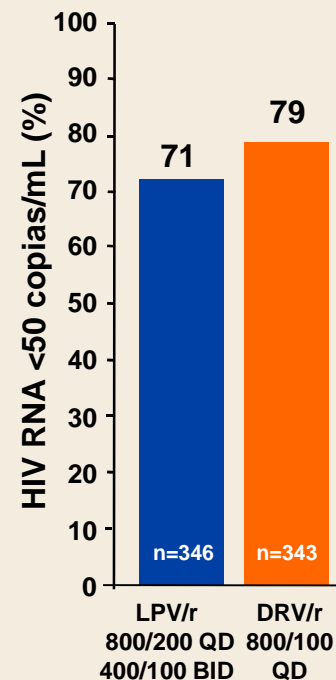
### KLEAN<sup>1</sup> (ITT-E, TLOVR)

No-inferioridad



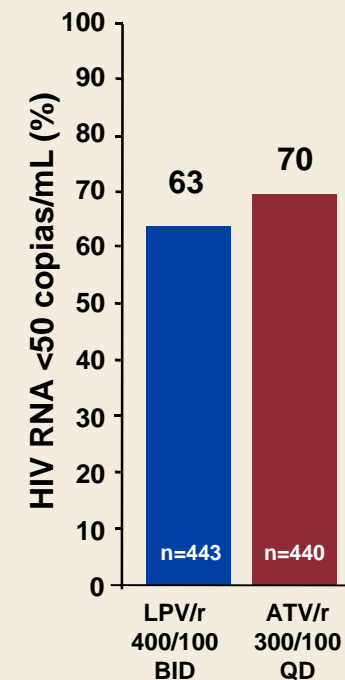
### ARTEMIS<sup>2</sup> (ITT, TLOVR)

No-inferioridad



### CASTLE<sup>3</sup> (ITT, TLOVR)

No-inferioridad

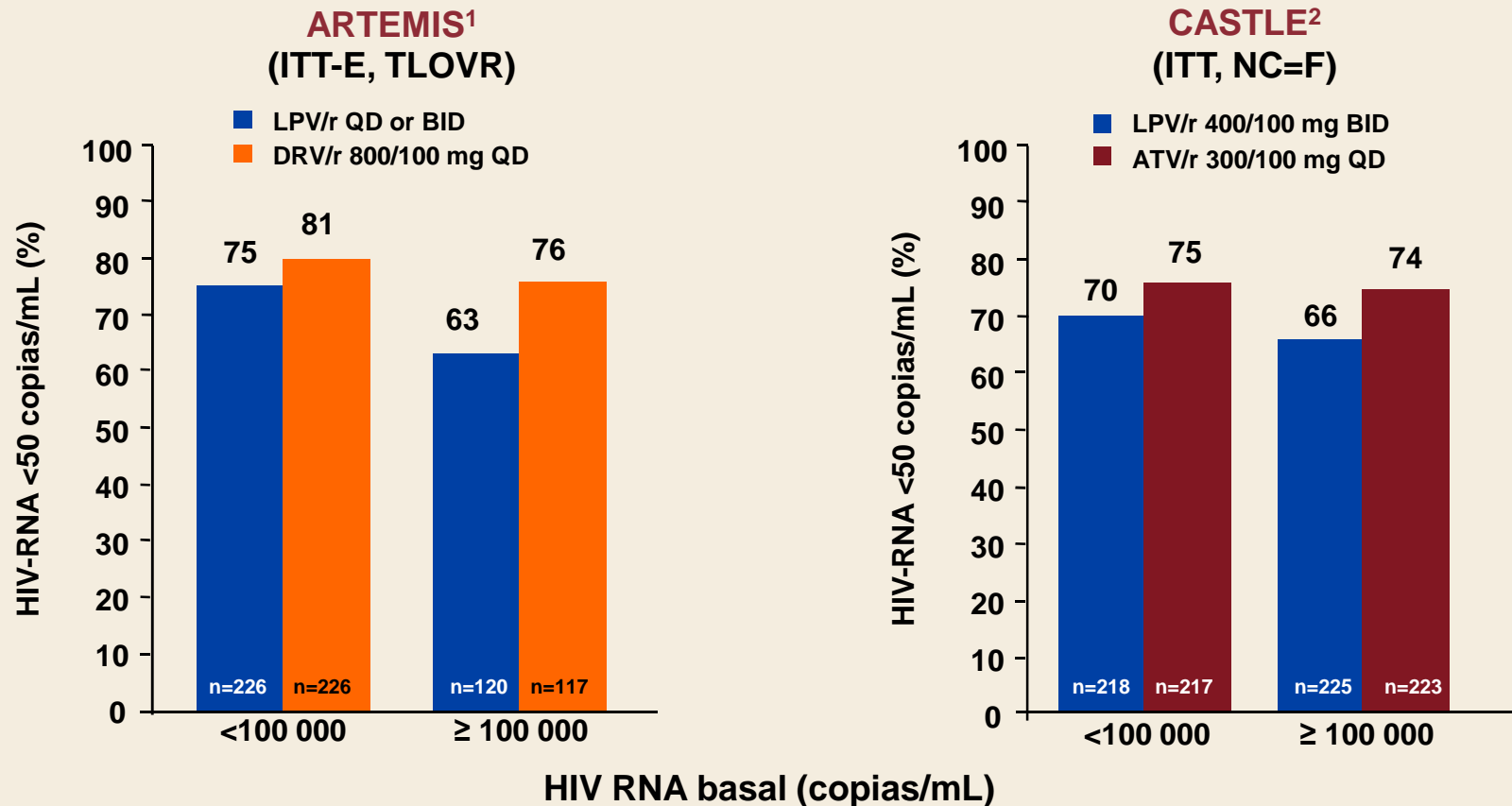


Data in figures are from different studies and cannot be compared directly

ITT, intent-to-treat; ITT-E, intent-to-treat exposed; M=NR, missing = non-response; NC=F, non-completer = failure; TLOVR, time to loss of virological response

Adapted from: 1. Pulido F, et al. 47th ICAAC Chicago, 17–20 Sept, 2007; Abstract H-361; 2. Mills A, et al. 48th ICAAC. Washington DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250c; 3. Molina JM, et al. 48th ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250d

# Cuál IP/r es mejor con cargas virales altas? IPs reforzados en pacientes naïve: (96 sem)



LPV/r QD is not approved in the EU.

Data in figures are from different studies and cannot be compared directly

ITT, intent to treat; ITT-E, intent to treat, exposed; TLOVR, time to loss of virological response; VL, viral load; NC=F, non-completer = failure

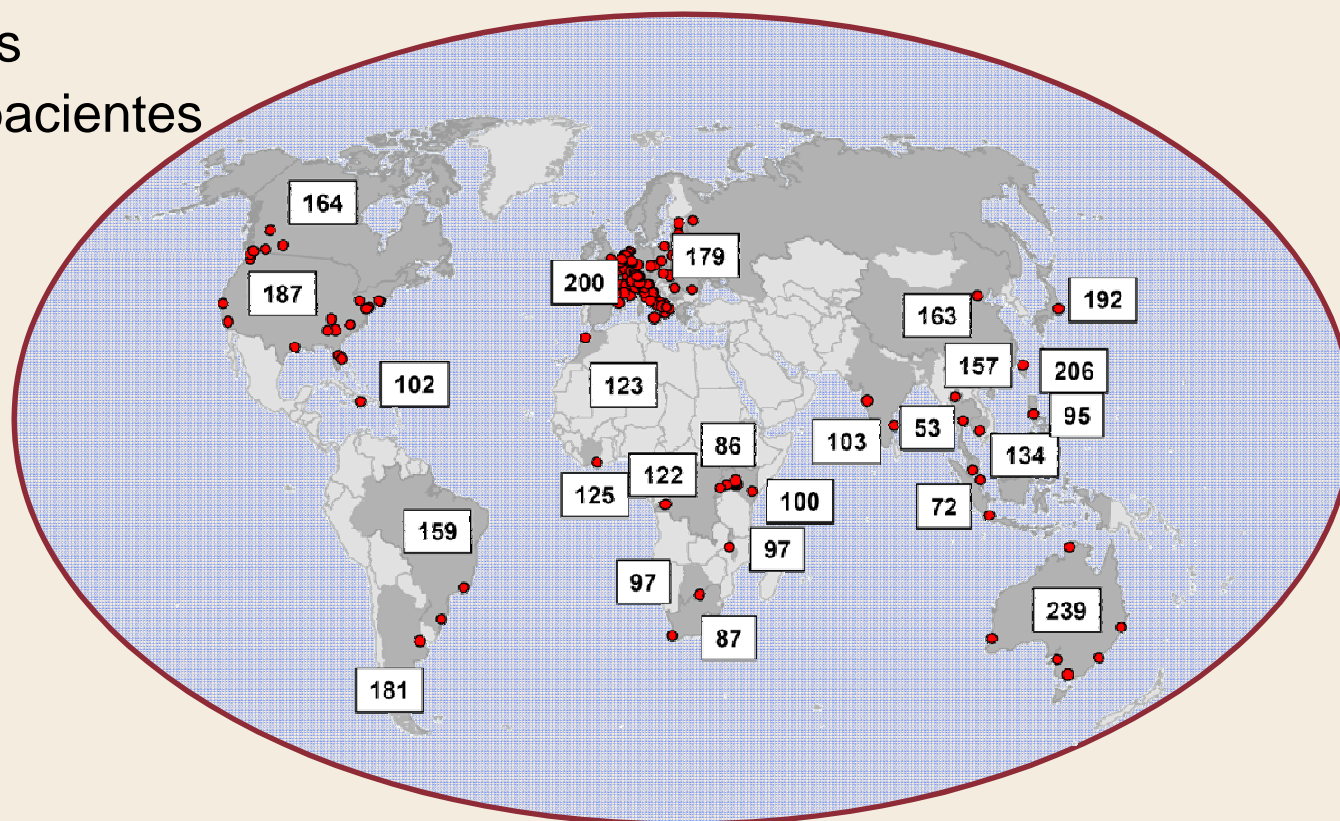
Adapted from: 1. Mills A, et al. 48th ICAAC. Washington DC, Oct 25–28, 2008, Abstract H-1250c;

2. Molina JM, et al. 48th ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008, Abstract H-1250d

# Las cuentas de CD4 son bajas al inicio del HAART

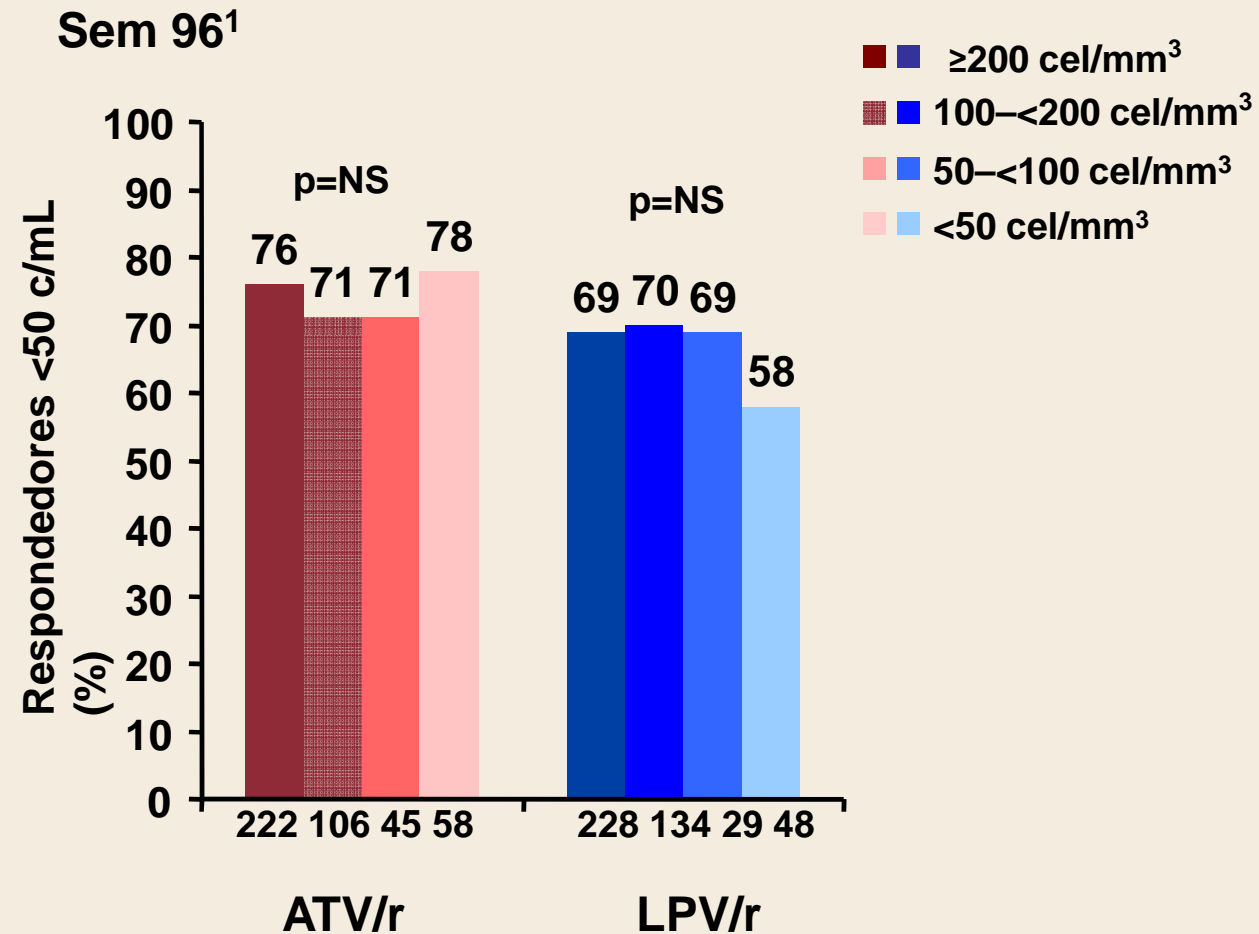
2003–2005

- 42 países
- 176 sitios
- 33,008 pacientes



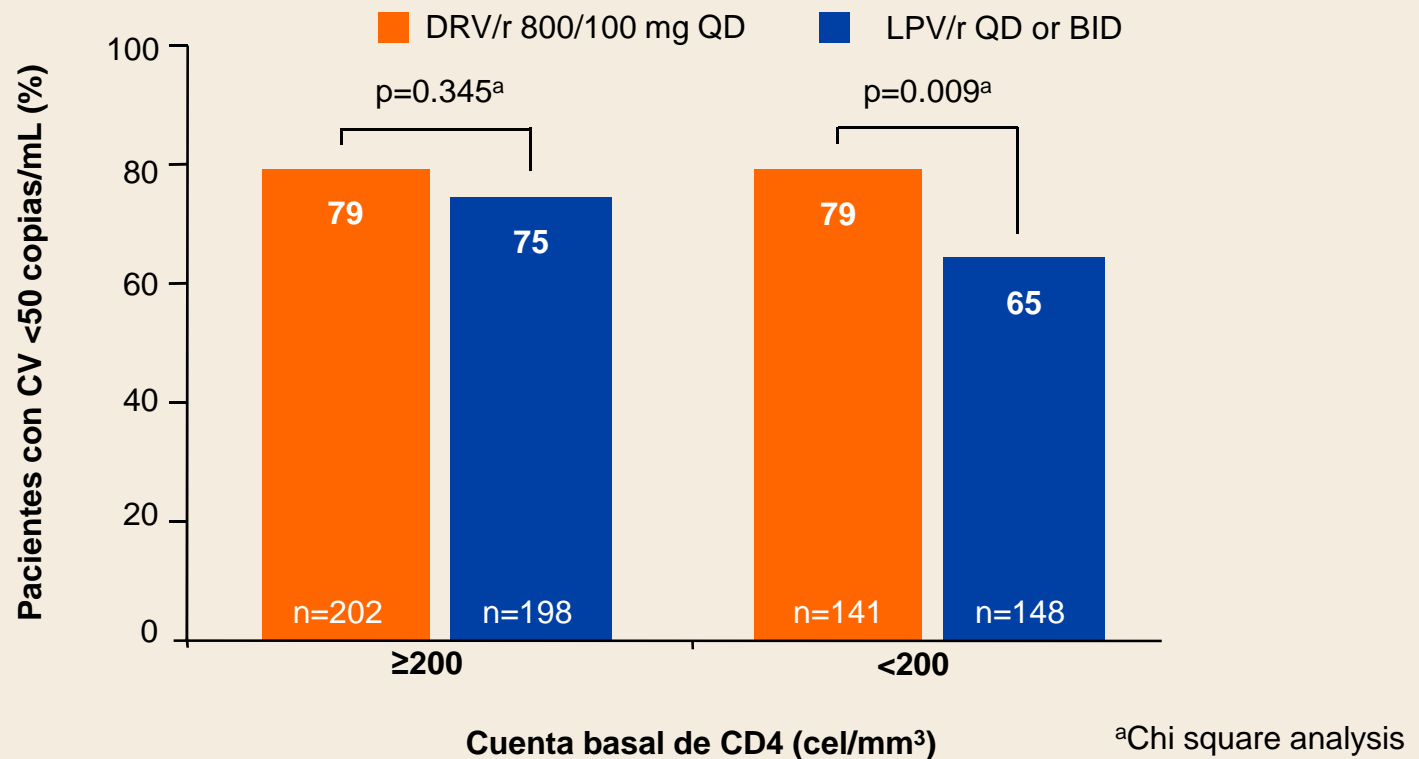
# Cuál IP/r es mejor con CD4+ bajos?

CASTLE: ITT-respuesta virológica confirmada (NC=F) por CD4 basales



p-values are from Cochran-Armitage trend test (post hoc analysis)  
 1 Molina J-M, et al. ICAAC/IDSA, Washington, USA, 2008, Poster H-1250d

# ARTEMIS: Respuesta confirmada a las 96 sem de acuerdo a cuenta de CD4 (ITT-TLOVR)



# Seguridad y Tolerabilidad

GI

Lípidos

Renal

Ósea

Lipodistrofia

## Descontinuación debida a eventos adversos es una buena medida de la aceptabilidad

Estudio	Régimen	Descontinuaciones debidas a EAs,* %
AI424-089 <sup>[1]</sup>	ATV + d4T + 3TC	3
	ATV/RTV + d4T + 3TC	8
GS934 <sup>[2]</sup>	EFV + TDF + FTC	5
	EFV + ZDV/3TC	11
KLEAN <sup>[3]</sup>	FPV/RTV + ABC/3TC	12
	LPV/RTV + ABC/3TC	10
ARTEMIS <sup>[4]</sup>	DRV/RTV + TDF/FTC	3
	LPV/RTV + TDF/FTC	7
CASTLE <sup>[5]</sup>	ATV/RTV + TDF/FTC	2
	LPV/RTV + TDF/FTC	3
HEAT <sup>[6]</sup>	ABC/3TC + LPV/RTV	4
	TDF/FTC + LPV/RTV	6
GEMINI <sup>[7]</sup>	SQV/RTV + TDF/FTC	4
	LPV/RTV + TDF/FTC	7

1. Malan N, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB024. 2. Arribas JR, et al. IAS 2007. Abstract WEPEB029. 3. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 4. DeJesus E, et al. ICAAC 2007. Abstract 718-b. 5. Molina JM, et al. CROI 2008. Abstract 37. 6. Smith K, et al. CROI 2008. Abstract 774. 7. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4.

# Seguridad y Tolerabilidad

GI

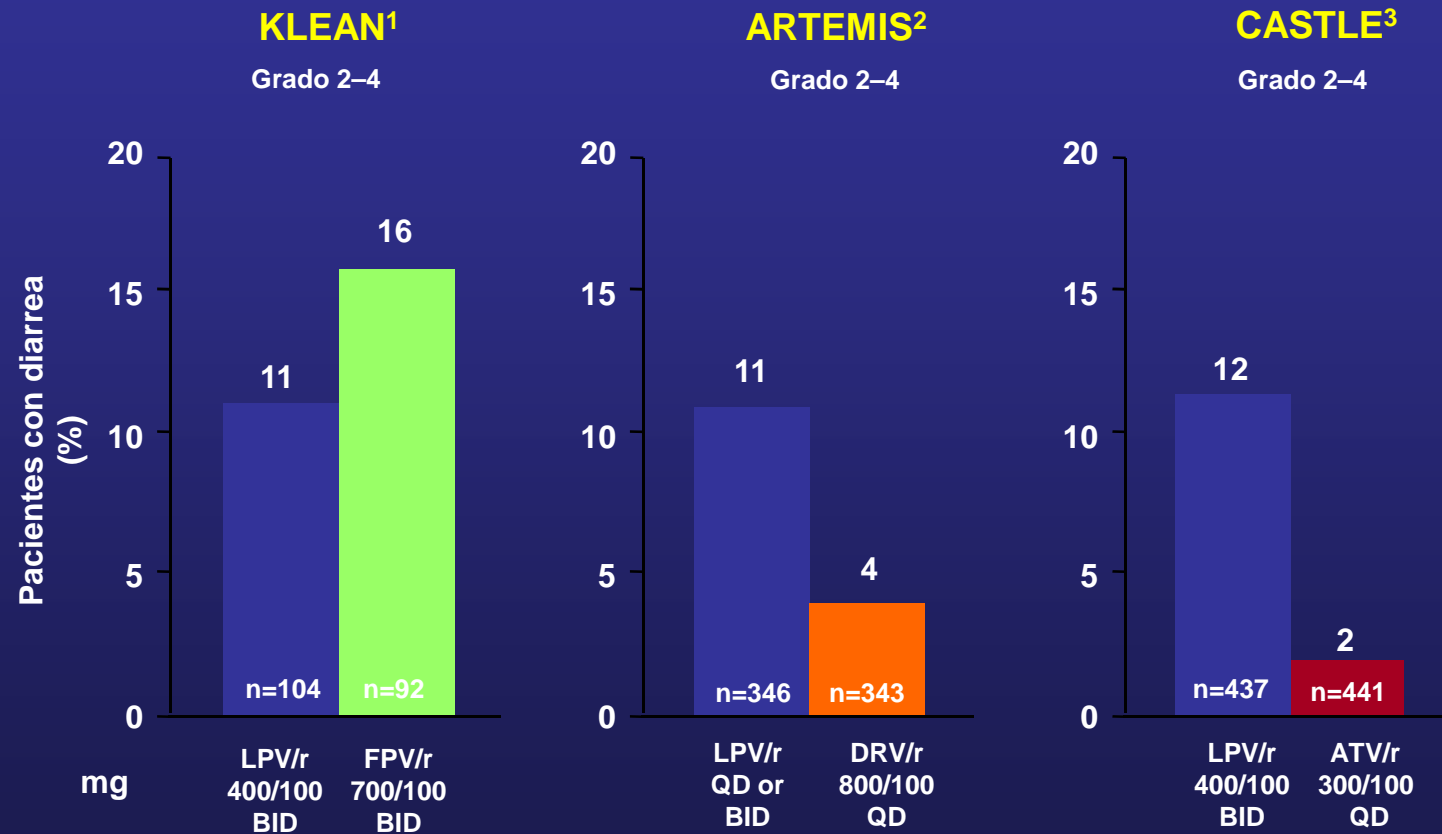
Lípidos

Renal

Ósea

Lipodistrofia

# Diarrea relacionada al tratamiento en pacientes naïve a 96 sem



LPV/r QD is not approved in the EU.  
Data in figures are from different studies and cannot be compared directly.

Adapted from: 1. Pulido F, et al. 47th ICAAC. Chicago, 17–20 Sept, 2007. Abstract H-361; 2. Mills A, et al. 48th ICAAC. Washington DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250c; 3. Molina JM, et al. 48th ICAAC. Washington, DC, Oct 25–28, 2008. Abstract H-1250d

# Seguridad y Tolerabilidad

GI

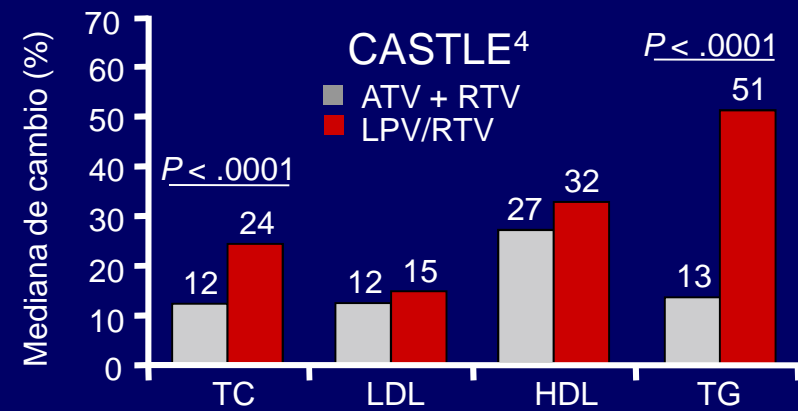
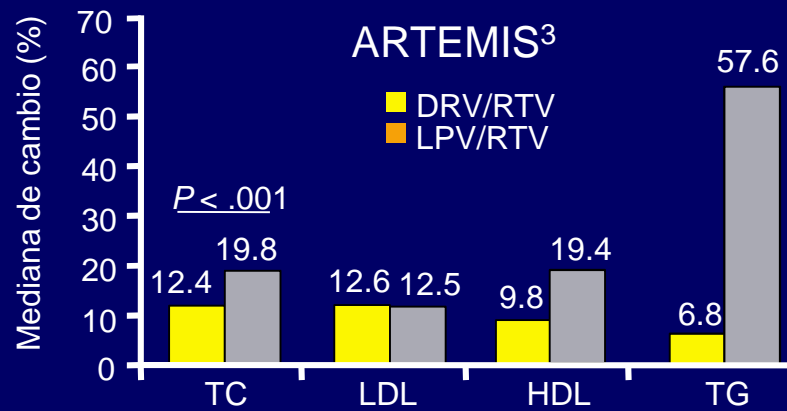
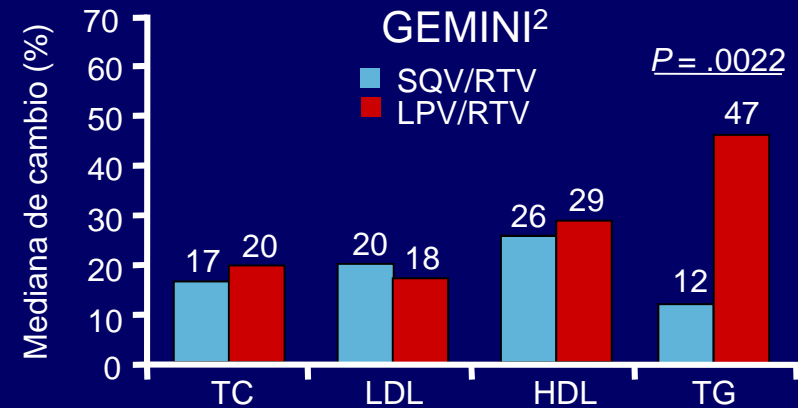
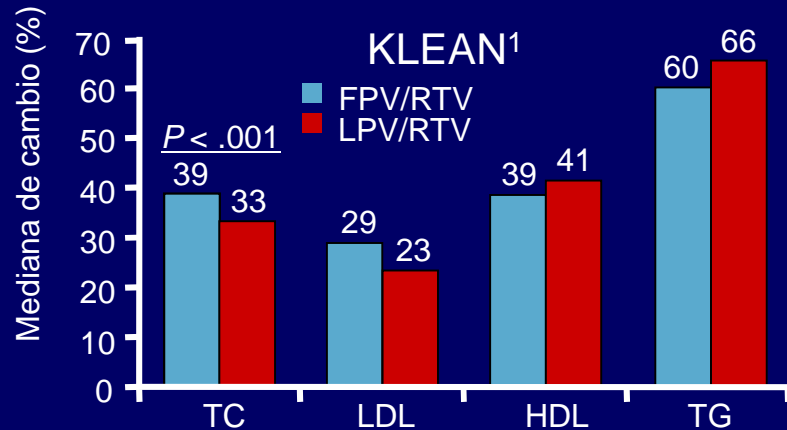
Lípidos

Renal

Ósea

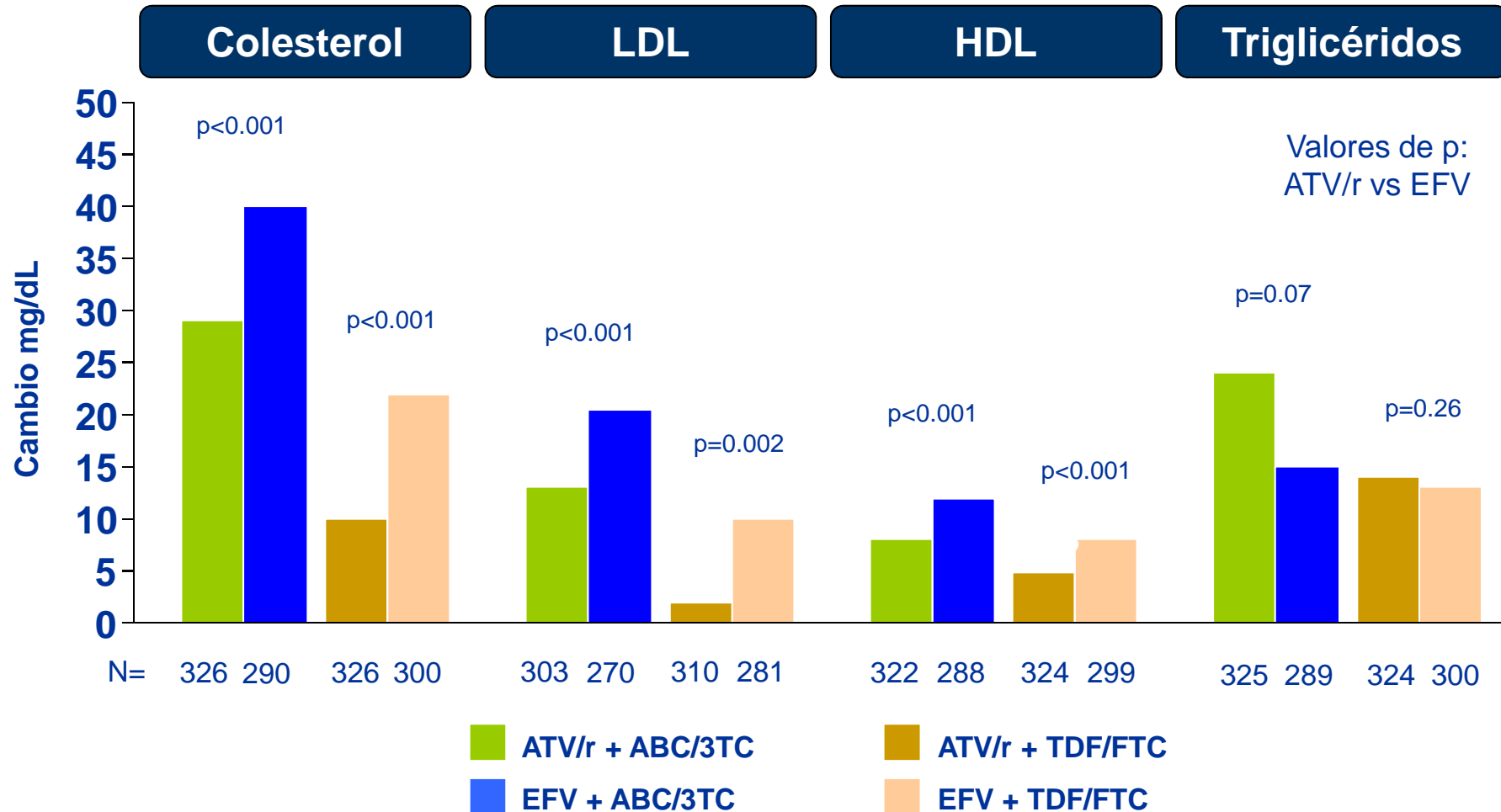
Lipodistrofia

# Cambio de lípidos a Sem 48



1. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 2. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4. 3. Nelson M, et al. Inter. Congress on Drug Therapy in HIV Infection 2008. Abstract P127. 4. Reprinted from The Lancet, v 372, Molina JM, et al, pp 646-655, Copyright 2008, with permission from Elsevier.

# Mediana de cambio en lípidos (mg/dL) Atazanavir/r vs Efavirenz, Sem 48



# Seguridad y Tolerabilidad

GI

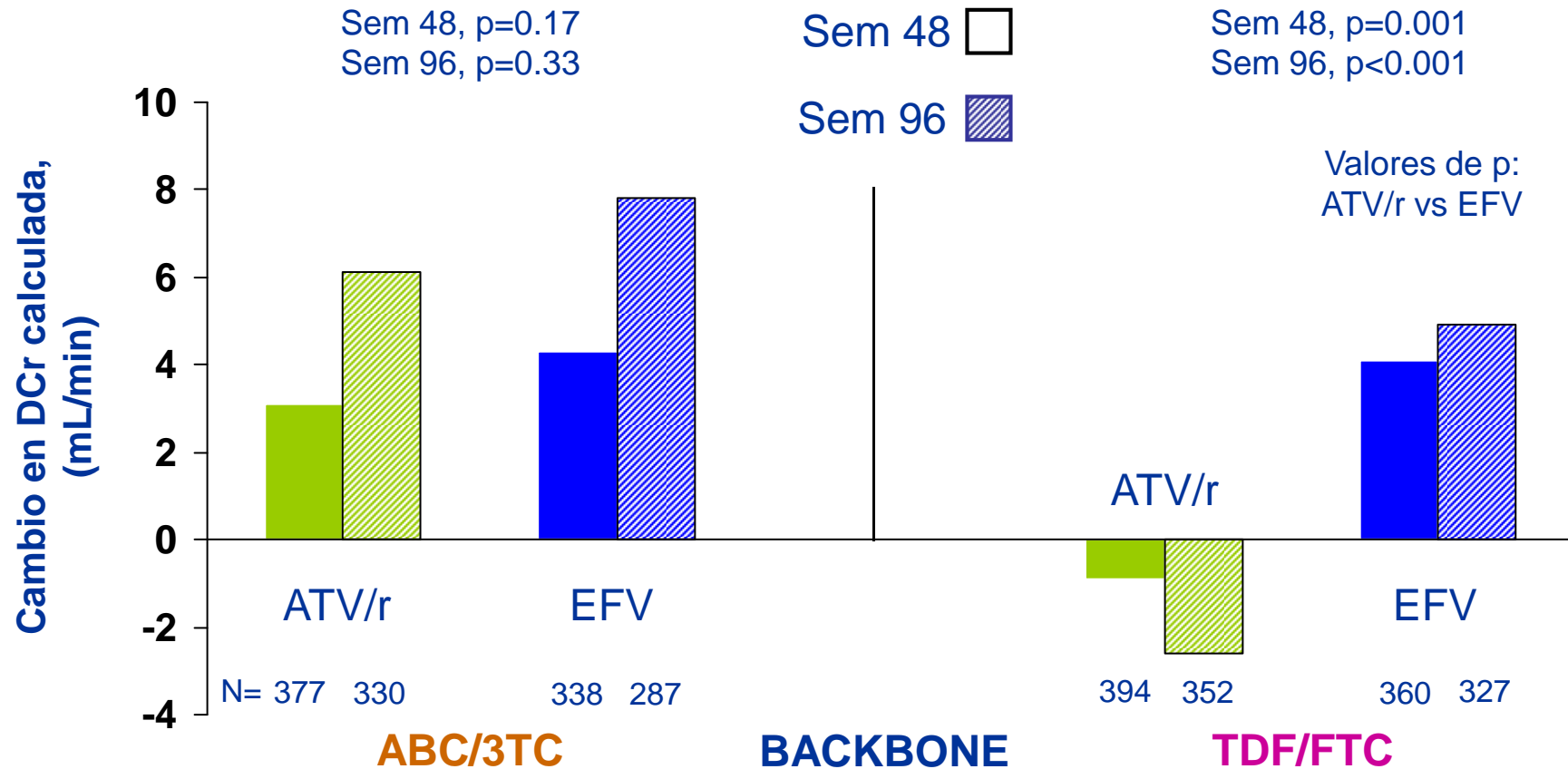
Lípidos

Renal

Ósea

Lipodistrofia

# Mediana de cambio en DCr Atazanavir/r vs Efavirenz



# Seguridad y Tolerabilidad

GI

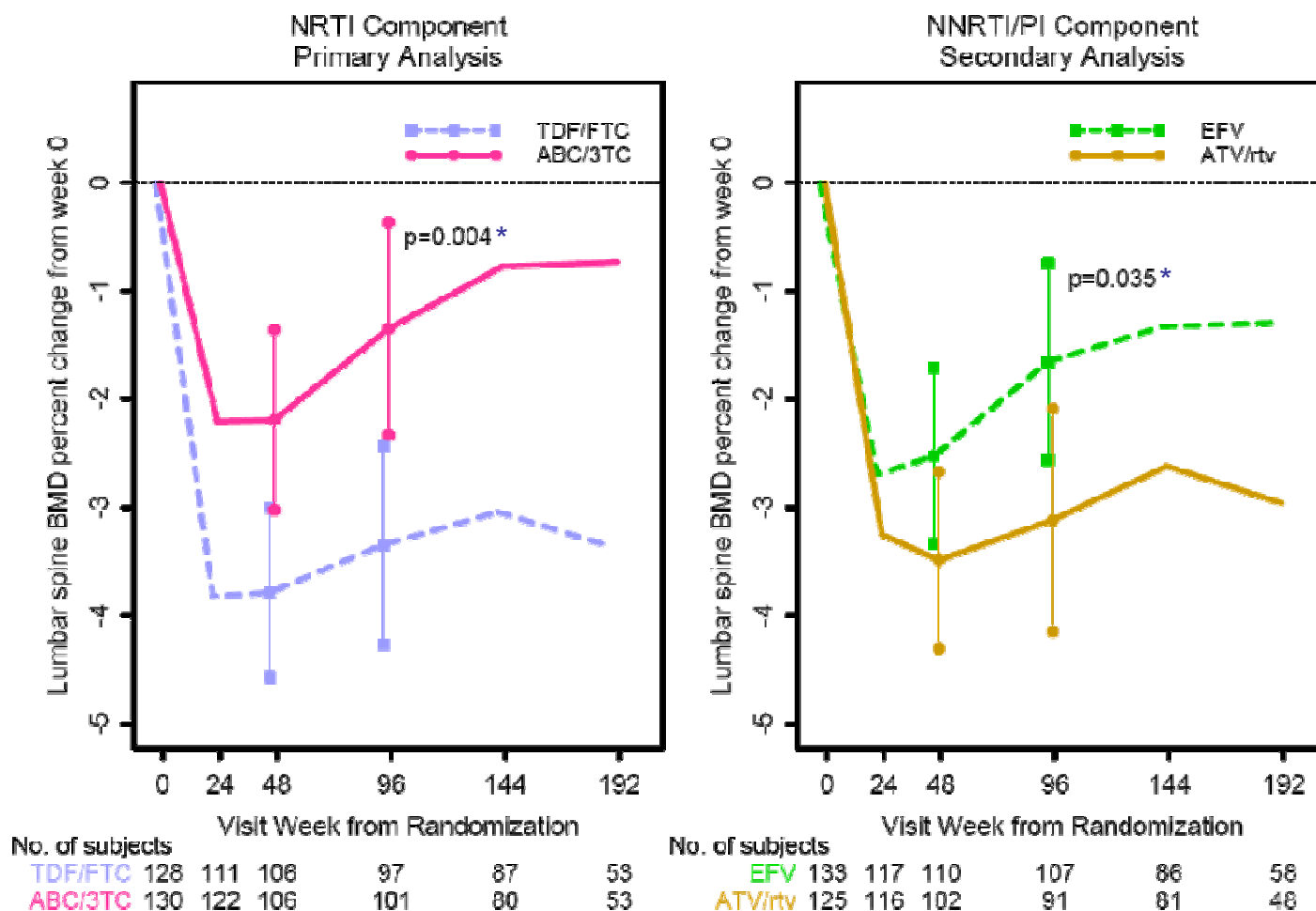
Lípidos

Renal

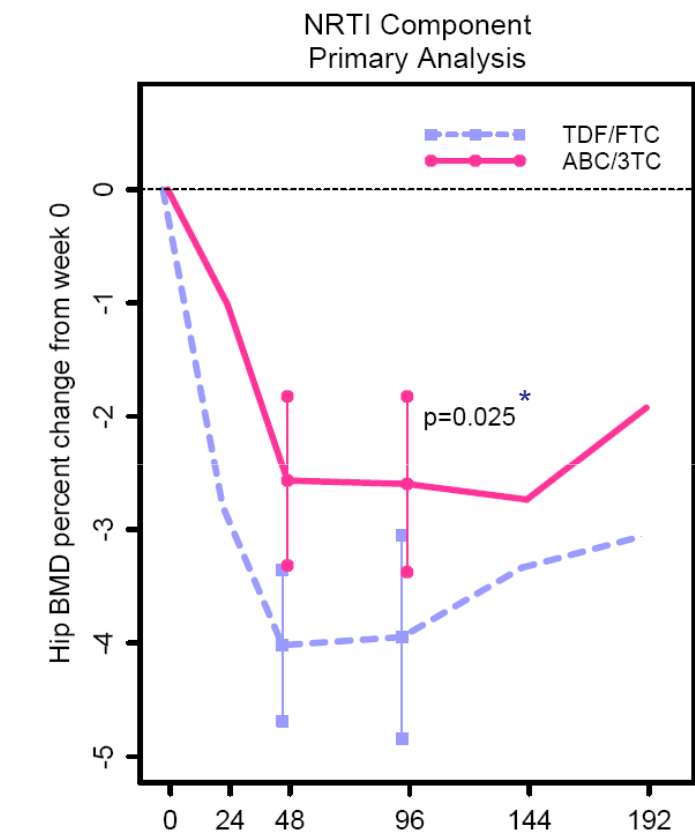
Ósea

Lipodistrofia

# Cambio promedio (95% CI) en DMO de espina lumbar (ITT)

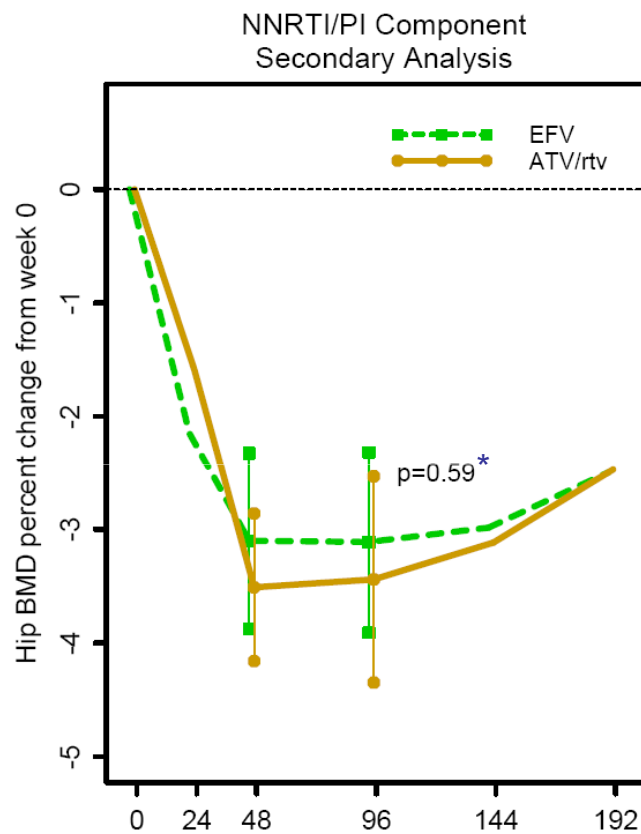


# Cambio promedio (95% CI) en DMO de cadera (ITT)



No. of subjects

Visit Week	0	24	48	96	144	192
TDF/FTC	126	109	105	96	85	53
ABC/3TC	128	119	104	99	79	54



No. of subjects

Visit Week	0	24	48	96	144	192
EFV	131	114	108	105	84	59
ATV/r	123	114	101	90	80	48

# Seguridad y Tolerabilidad

GI

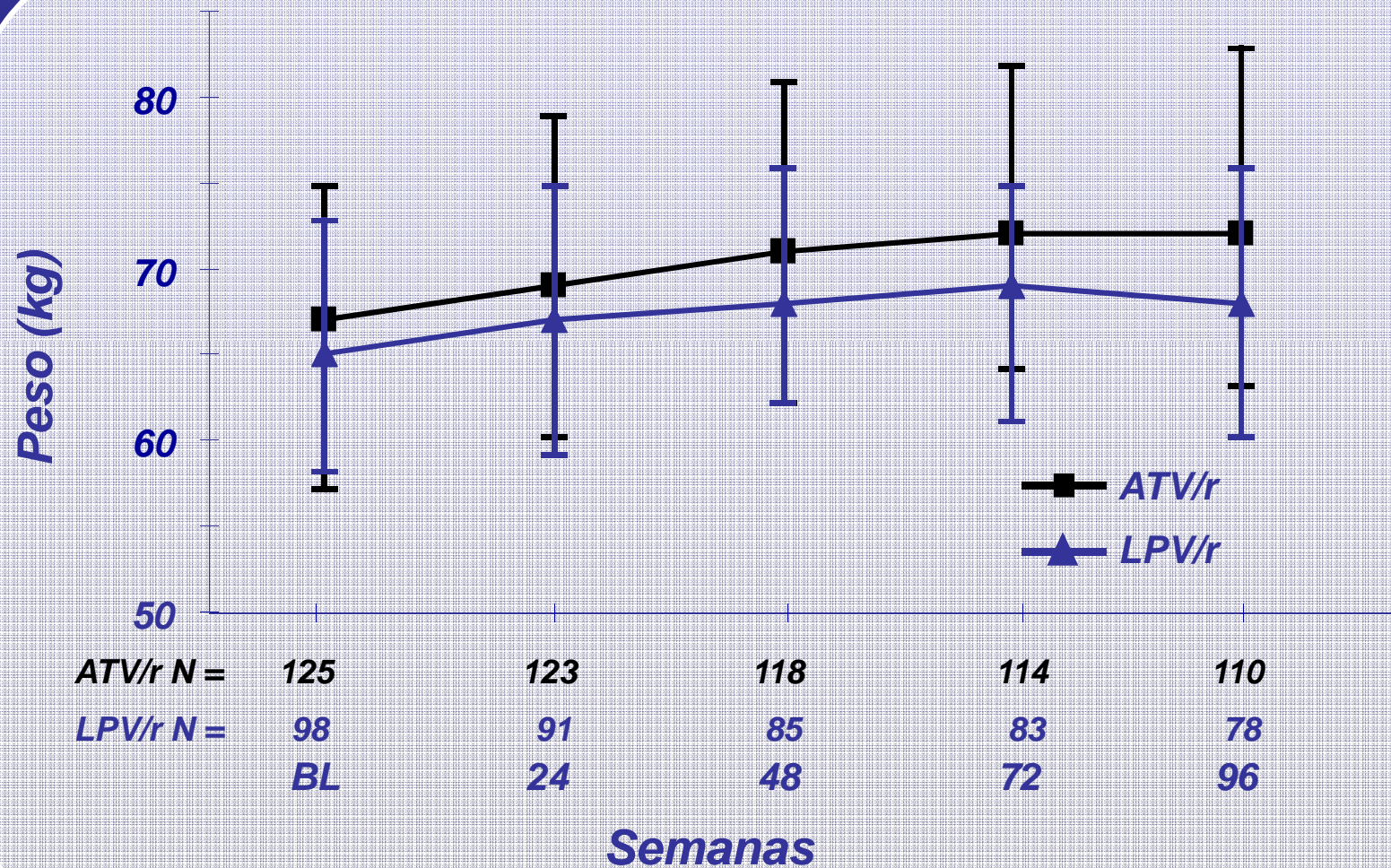
Lípidos

Renal

Ósea

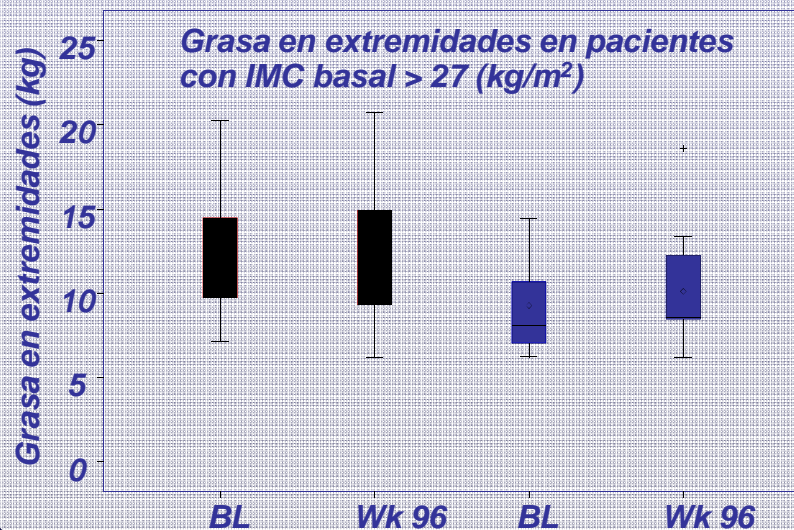
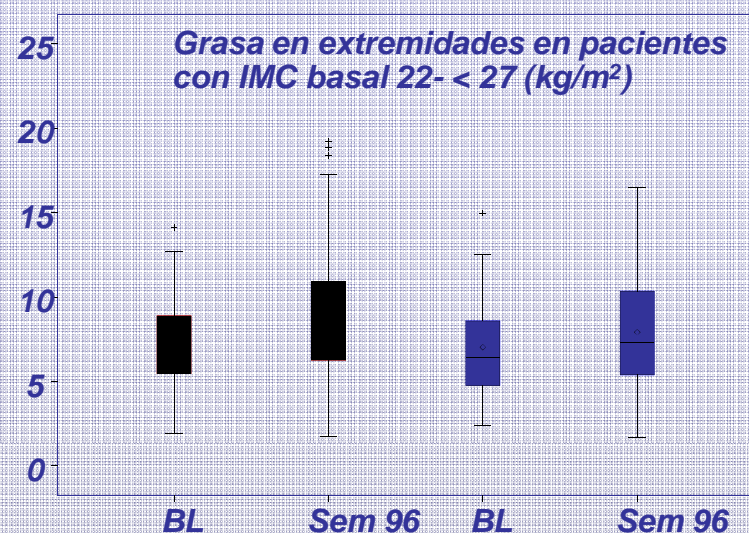
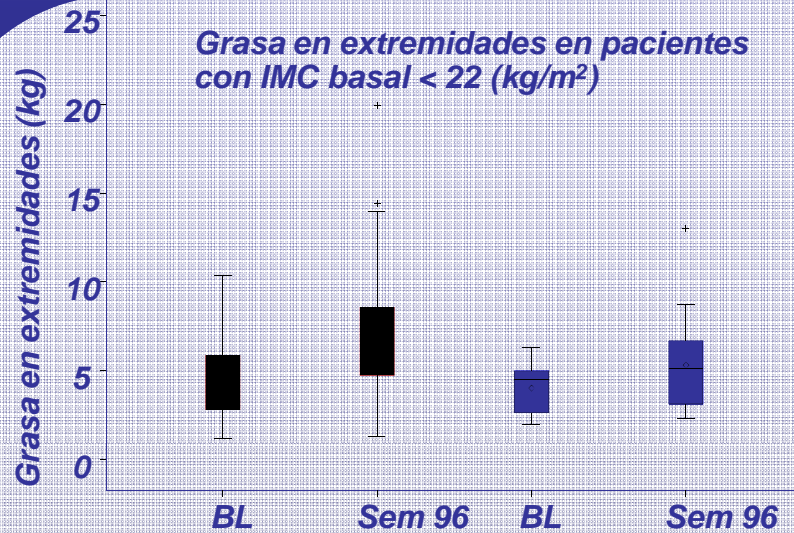
Lipodistrofia

# Castle-Cambio promedio de peso (Sem 24 a 96)



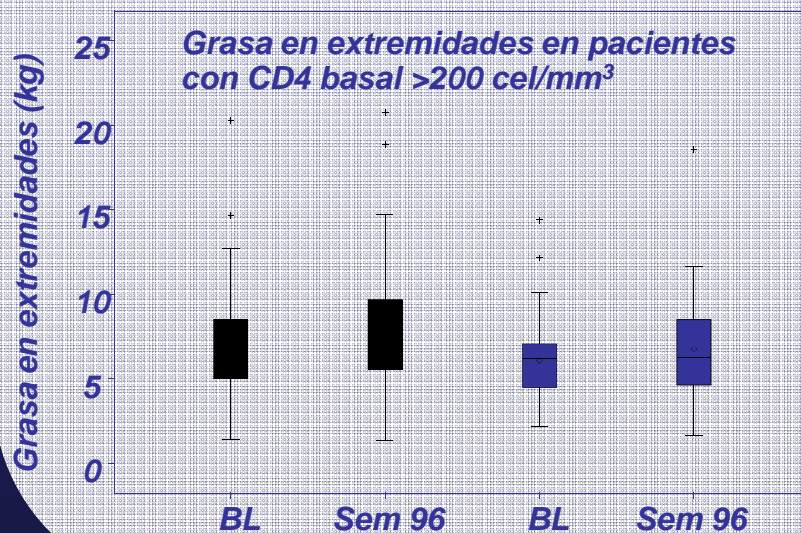
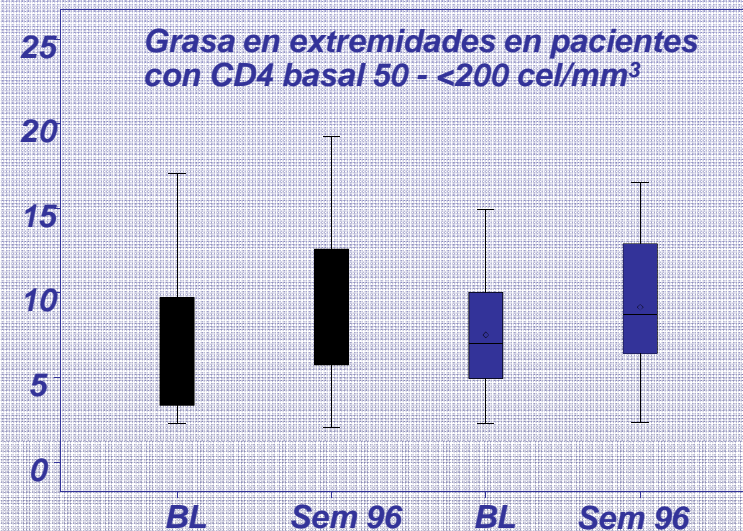
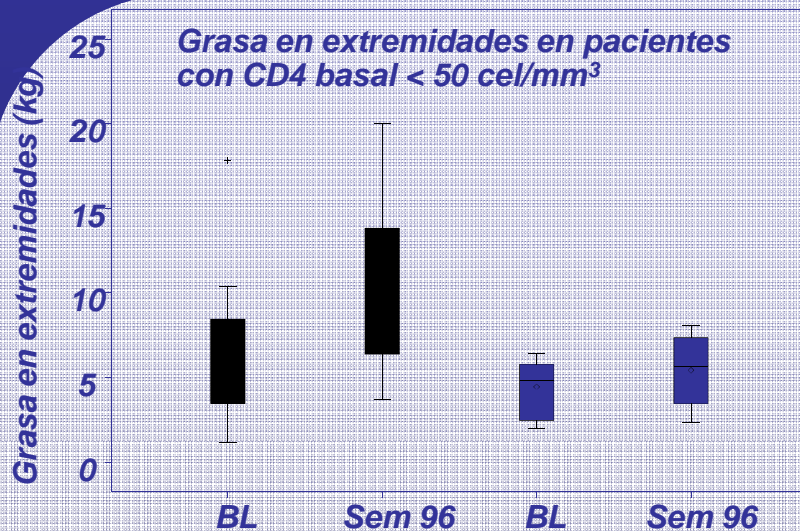
Las barras indican el primero y tercer rangos intercuantiles

# Cambio en la grasa de extremidades del basal a sem 96 de acuerdo a IMC



Cambio promedio (%) en la grasa de extremidades de basal a sem 96 de acuerdo a IMC			
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	ATV/r	LPV/r	Diferencia estimada (95% CI)
< 22	50%	26%	19.1% (-2.4%, 45.3%)
≥ 22 < 27	20%	11%	8% (-4.2%, 21.8%)
≥ 27	1%	7%	-5.5% (-19.7%, 11.2%)

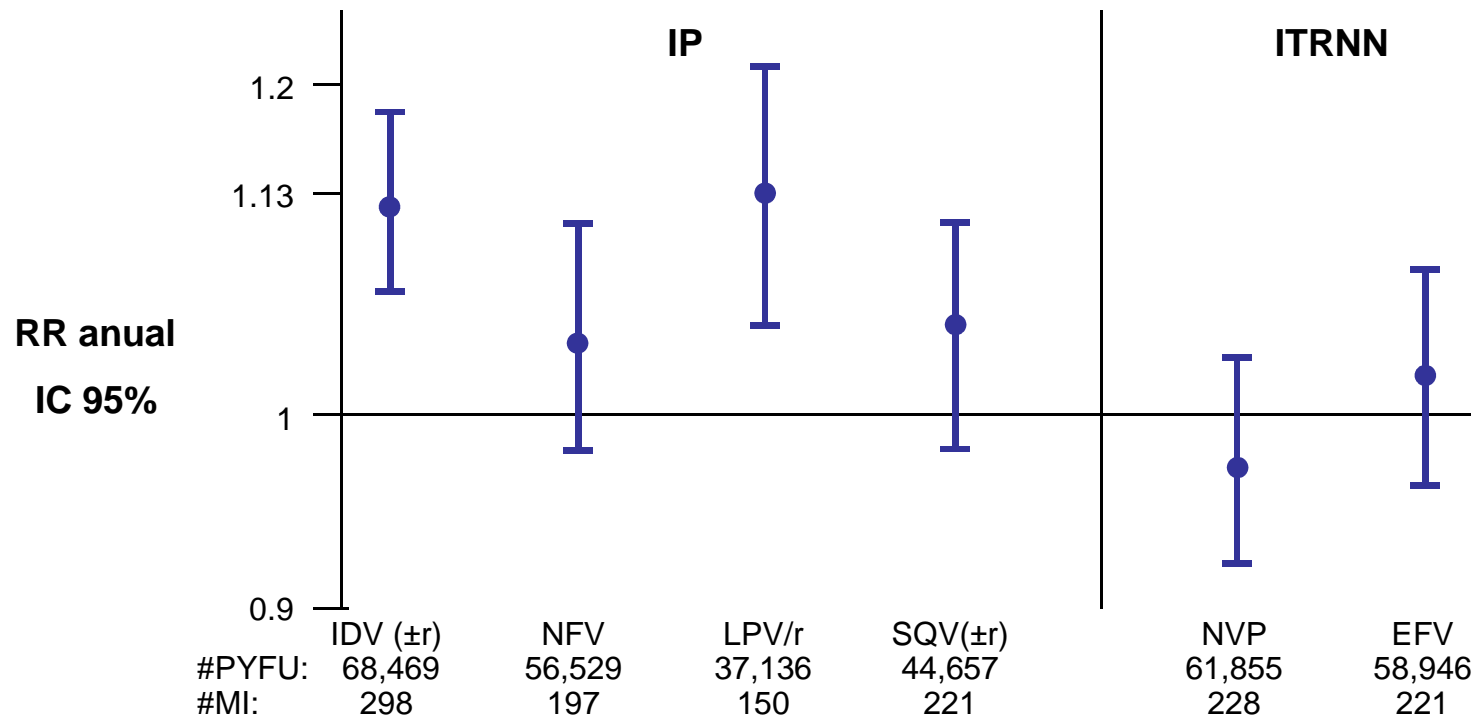
# Cambio en la grasa de extremidades del basal a sem 96 de acuerdo a cuenta de CD4



Cambio promedio (%) en la grasa de extremidades del basal a sem 96 de acuerdo a la cuenta de CD4			
CD4 (cel/mm <sup>3</sup> )	ATV/r	LPV/r	Diferencia estimada (95% CI)
< 50	73%	23%	41.5% (1.9%, 96.5%) P < 0.05
≥ 50 < 200	33%	22%	8.4% (-8.2%, 28%)
≥ 200	11%	10%	0.8% (-10.1%, 13.1%)

# Riesgo cardiovascular

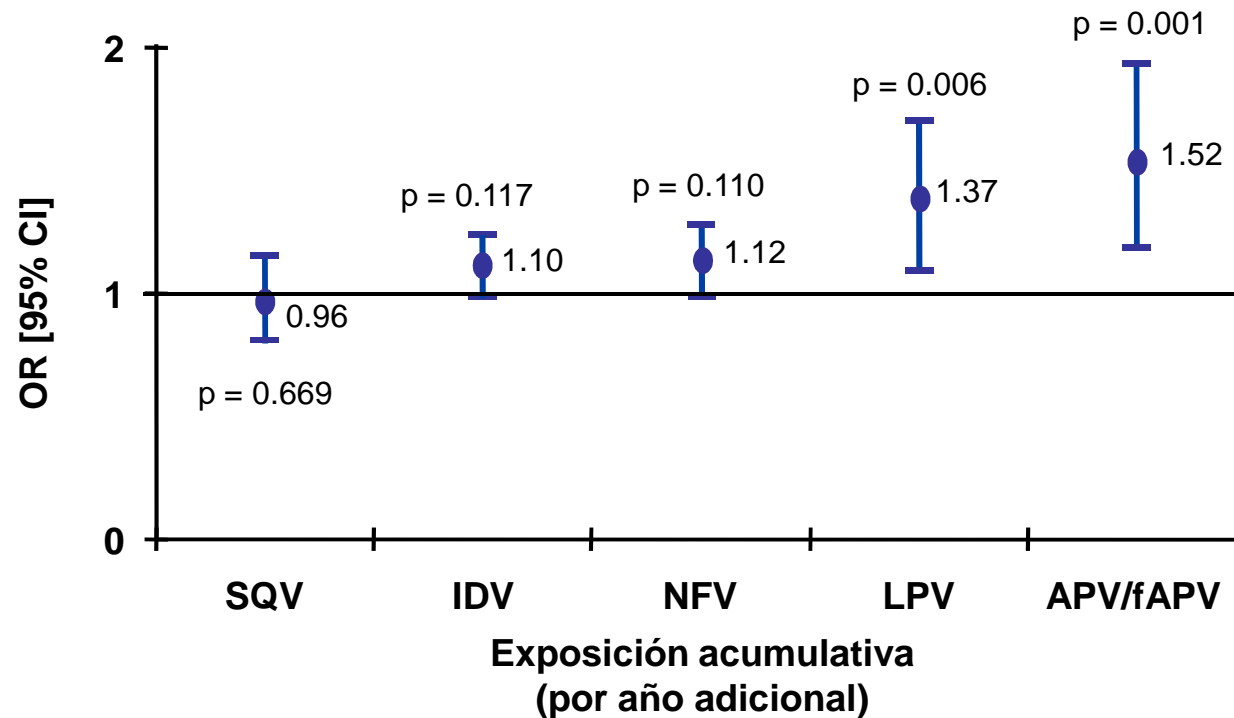
# Estudio D:A:D: IPs/ITRNNs y riesgo de IM – Exposición acumulativa a cada droga



Approximate test for heterogeneity:  $p=0.02$

Adapted from Lundgren JD et al., 16th CROI, Montreal, Canada Feb 2009; Abst LB44

# Exposición a IPs y riesgo de IM: ANRS



# expuestos	324	497	453	290	117
# casos	92	146	131	94	46

**Resistencia**

# Incidencia de mutaciones primarias a IPs en pacientes que fallan a esquema inicial con IP/r

Estudio	Droga	Proporción con mutaciones primarias
ABT863	LPV/r	0/51 (0%)
KLEAN	FPV/r	1/14 (<1%)
	LPV/r	0/21 (0%)
SOLO	FPV/r	0/32 (0%)
Gemini	SQV/r	1/11 (1%)
	LPV/r	1/5 (0%)
ACTG5142	LPV/r	0/52 (0%)
ARTEMIS	DRV/r	0/10 (0%)
	LPV/r	1/18 (<1%)
HEAT	LPV/r	0/79 (0%)
CASTLE	ATZ/r	1/28 (3.5%)
	LPV/r	0/29 (0%)
ABT730	LPV/r	0/17 (0%)

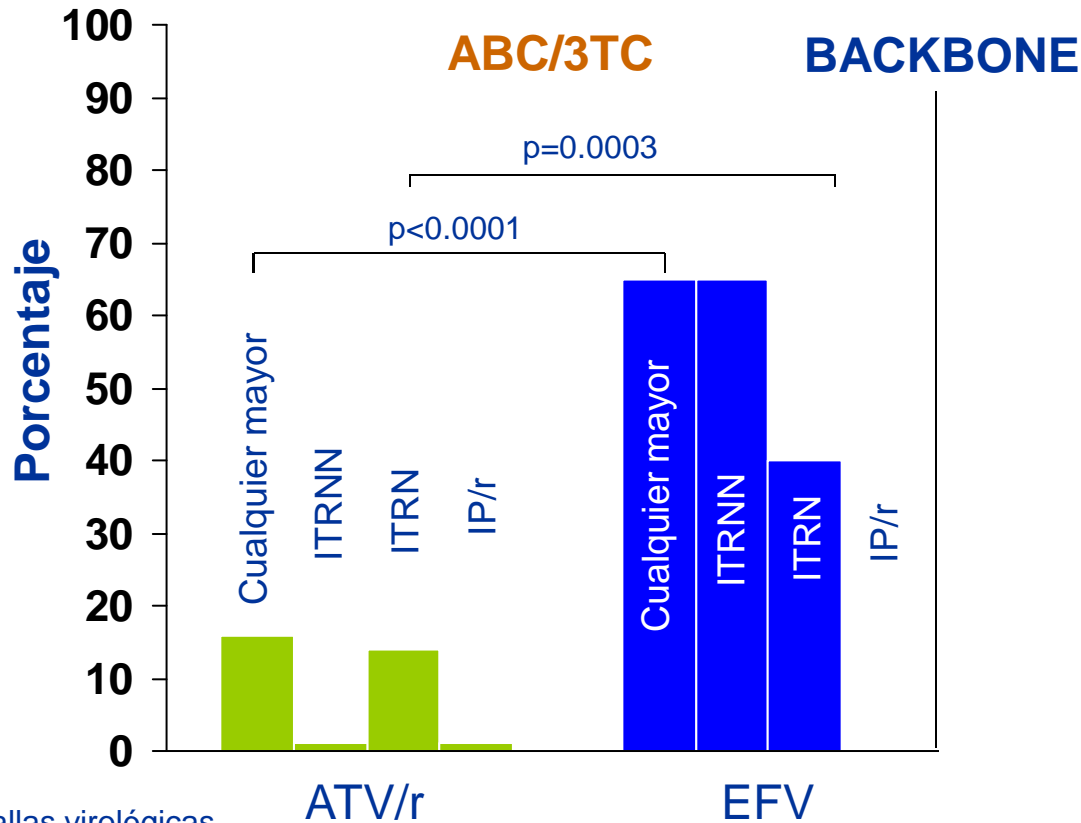
# Resistencia

## ACTG 5142: EFV vs LPV/r

<b>Resultados: 96 sem</b>	<b>EFV n = 253</b>	<b>LPV/r n = 253</b>	<b>EFV/LPV/r n = 250</b>
CV < 50 copias/mL	89%*	77%	83%
Cuenta CD4*	+241	+285	+268
Resistencia	48%*	4%	68%
EARD grade 3-4	18%	19%	20%

\*P < 0.05

Porcentaje de fallas con emergencia de mutaciones mayores de resistencia\*



Fallas virológicas

Sin resistencia basal N = 76

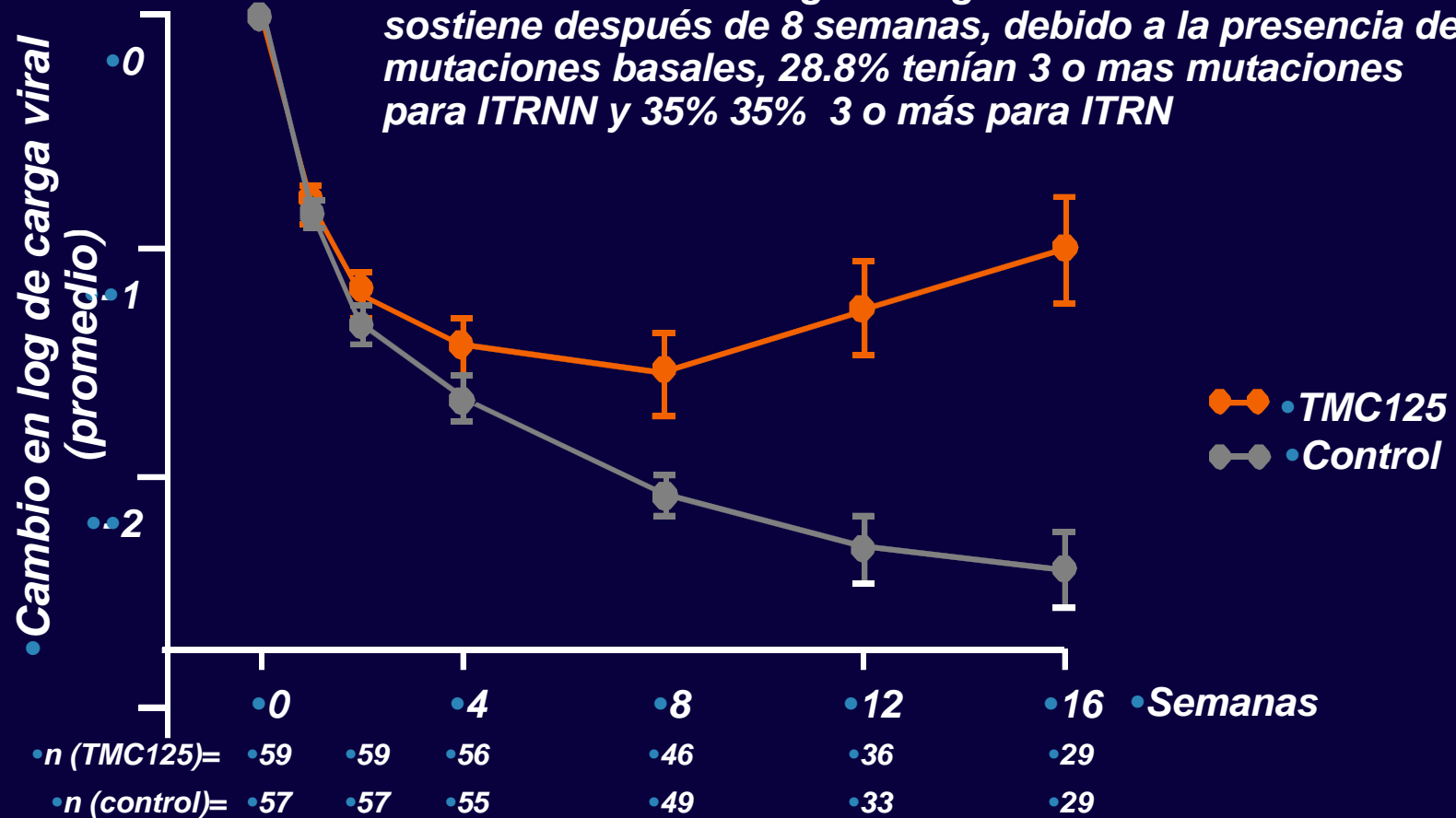
63

\*Mutaciones mayores definidas de acuerdo a la lista de IAS-USA (2008) mas T69D, L74I, G190C/E/Q/T/V for RT and L24I, F53L, I54V/A/T/S and G73C/S/T/A for PR

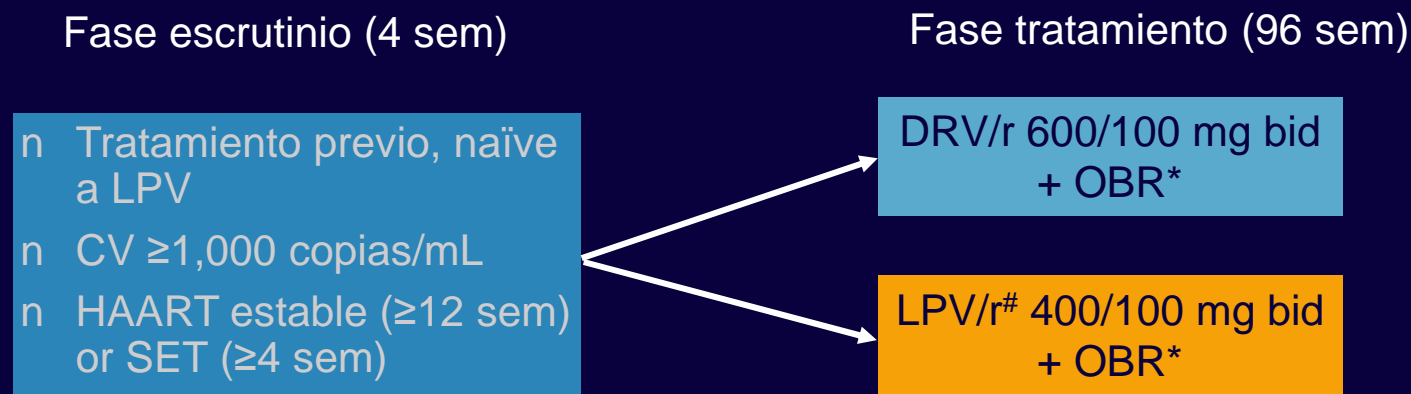
# **Cambio para la falla virológica inicial**

# Cambio después de la primera falla Etravirina vs IP/r después de un esquema con ITRNN

• Disminución de 1.3 log de carga viral al inicio no se sostiene después de 8 semanas, debido a la presencia de mutaciones basales, 28.8% tenían 3 o más mutaciones para ITRNN y 35% 35% 3 o más para ITRN



# TITAN ensayo clínico, controlado, aleatorizado de fase III



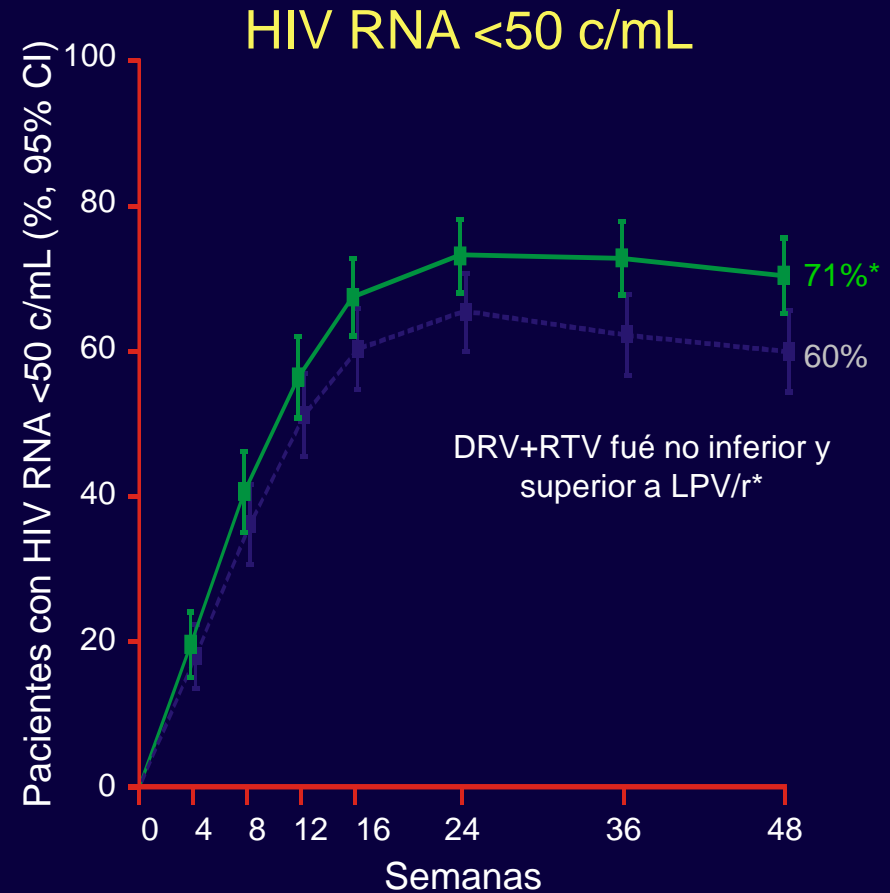
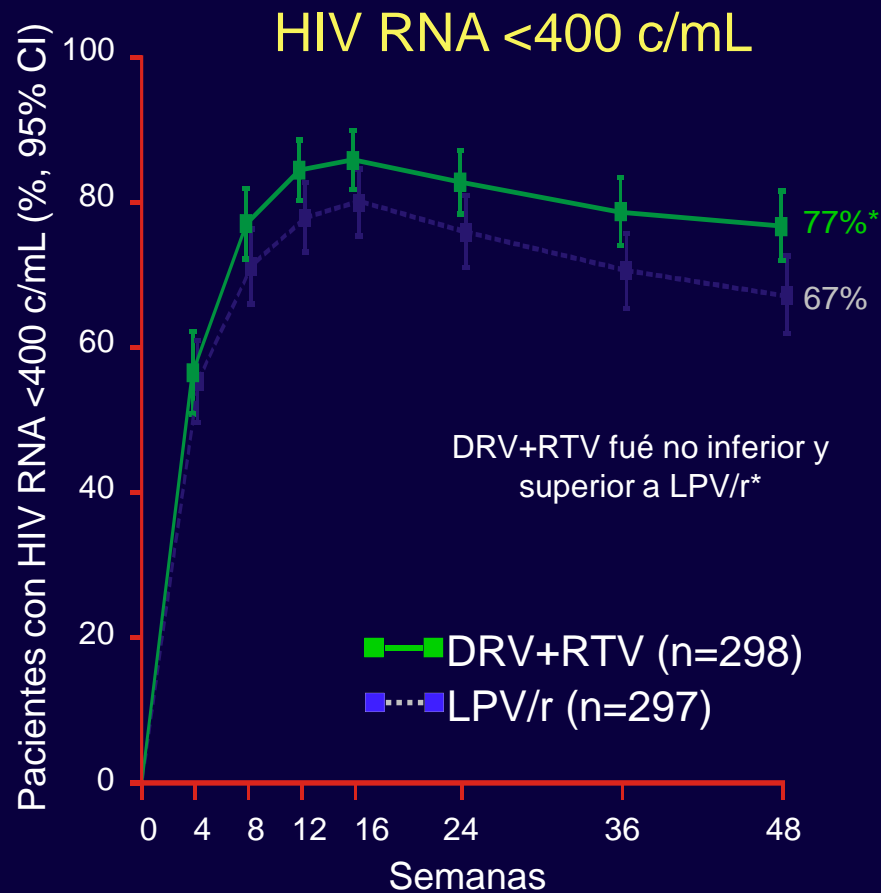
# Todos lospacientes recibieron OBT.

– 2-3 ARVs de ITRN y/o ITRNN aprobados, no se permitió enfuvirtide.

# Características basales

	DRV/r (n=298)	LPV/r (n=297)
<b>Demográfico</b>		
Masculino, n (%)	229 (77)	241 (81)
Media ( $\pm$ SD) edad (años)	41 $\pm$ 9.0	41 $\pm$ 8.6
<b>Características</b>		
CV media ( $\pm$ SD) basal log <sub>10</sub>	4.33 $\pm$ 0.79	4.28 $\pm$ 0.81
Mediana CD4, cels/mm <sup>3</sup> (rango)	235 (3–831)	230 (2–1,096)
CDC clase C, n (%)	101 (34)	94 (32)
<b>Historia de TARV</b>		
Interrupción estructurada del tratamiento, n (%)	64 (22)	71 (24)
Experiencia previa a ARV, n (%)		
NRTIs: $\geq$ 4	156 (52)	151 (51)
NNRTIs: $\geq$ 1	225 (76)	229 (77)
PIs: 0	94 (32)	93 (31)
PIs: 1	108 (36)	115 (39)
PIs: $\geq$ 2	96 (32)	89 (30)

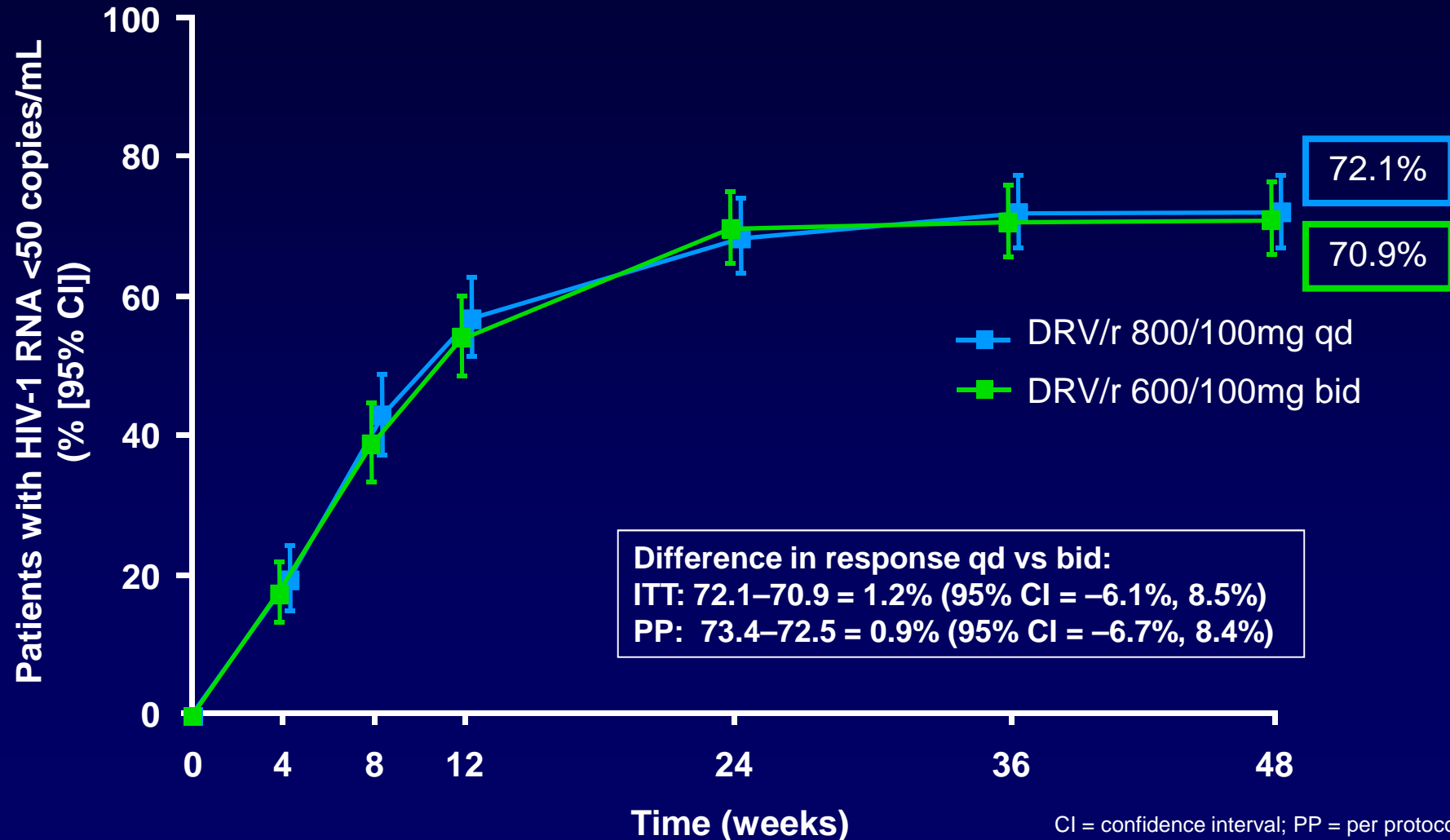
# TITAN: Eficacia virológica a la sem 48 (ITT-TLOVR)



Cambio de CD4+: +88 and +81 cells/mm<sup>3</sup>, p=NS

# ODIN: Se puede usar Drv/r QD en pacientes experimentados?

<50 copias/mL Sem 48 (ITT-TLOVR)



CI = confidence interval; PP = per protocol

Cahn P, et al. 17th CROI 2010. Abstract 57

## ODIN: uso previo de ARVs y OBT

	Once-daily DRV/r 800/100mg (N=294)	Twice-daily DRV/r 600/100mg (N=296)
<b>Previous ARV experience*, n (%)</b>		
NRTIs: ≥3	174 (59.1)	164 (55.4)
NNRTIs: ≥1	258 (87.8)	258 (87.2)
PIs: 0	135 (45.9)	137 (46.3)
PIs: 1	74 (25.2)	77 (26.0)
PIs: ≥2	85 (28.9)	82 (27.7)
<b>Sensitivity to ≥8 PIs‡</b>	248 (85.2)	247 (86.1)
<b>Optimized background therapy, n (%)</b>		
Number of active§ NRTIs used		
0	19 (6.6)	15 (5.3)
1	53 (18.3)	75 (26.4)
≥2	218 (75.2)	194 (68.3)
<b>Median (range) DRV fold-change</b>	0.5 (0.1–1.8)	0.5 (0.1–1.9)
<b>Median (range) mutations at baseline<sup>1</sup></b>		
PI RAMs	3 (0–13)	4 (0–14)
Primary PI mutations	0 (0–5)	0 (0–4)

\*There were no restrictions on previous therapy with exception of previous or current use of enfuvirtide, tipranavir and/or DRV and current use of investigational drugs; §Excluding ritonavir; ‡Phenotypes were determined by Antivirogram®

1. Johnson VA, et al. *Top HIV Med* 2008;16:138–45.

Cahn P, et al. 17th CROI 2010. Abstract 57

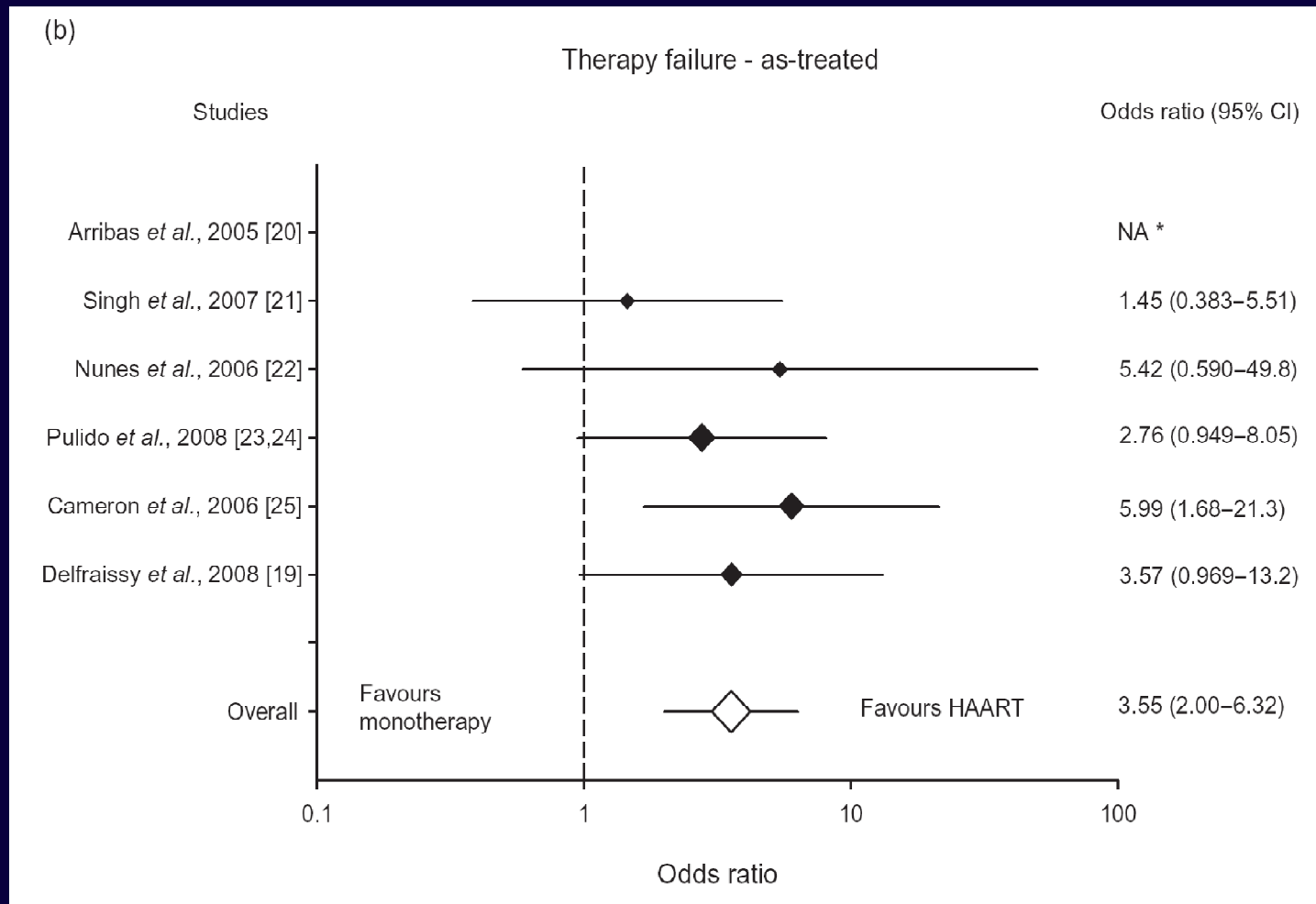
PI = protease inhibitor

# Monoterapia con IPs

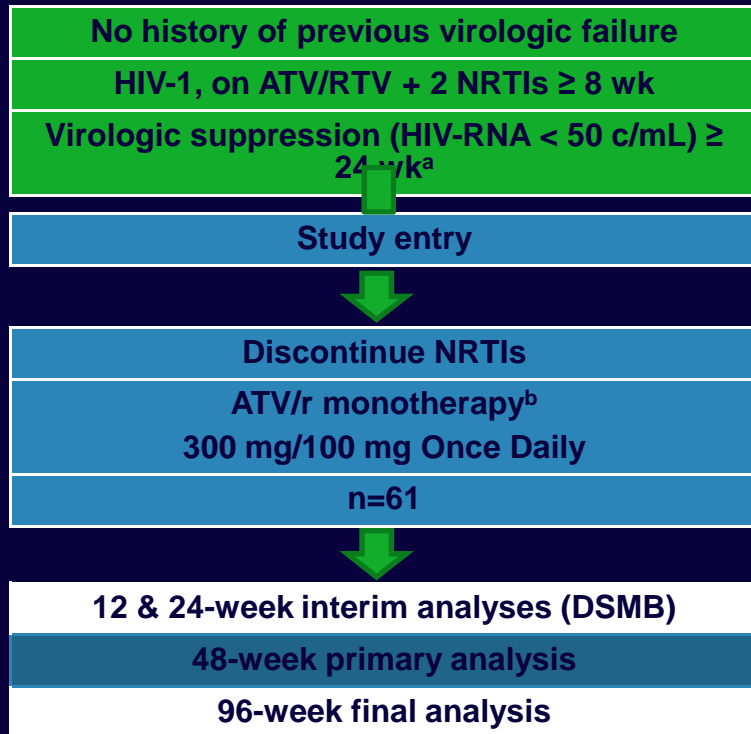
Para tratamiento inicial

Para simplificación después de  
supresión

# Revisión de monoterapia con IP/r como tratamiento inicial



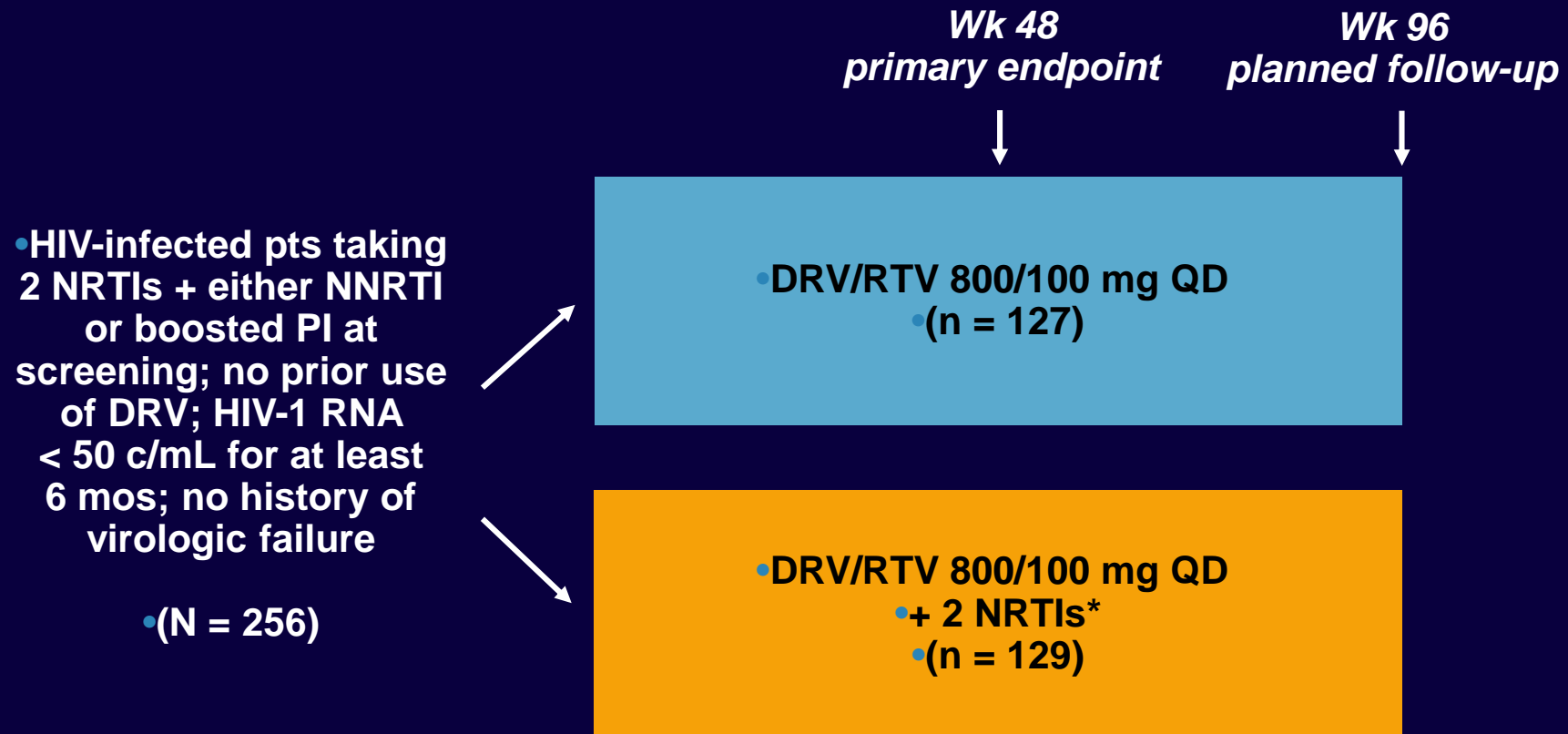
# OREY: Monoterapia Atazanavir/r



	Number of subjects/evaluables (%)
Maintained suppression < 400 c/mL	48/61 (79%)
Maintained suppression < 50 c/mL	40/60 (67%)
Triple therapy resumed with HIV RNA 50-400 c/mL	2/61 (3%)

- 2 pacientes desarrollaron N88S después de episodios prolongados de mala adherencia y replicación continua de bajo nivel

# MONET: Simplificación a DRV/RTV Monoterapia en pacientes suprimidos



- Mean duration of therapy longer in monotherapy group: 7.4 vs 6.4 yrs in the DRV/RTV + 2 NRTIs arm

•\*NRTIs optimized at BL.

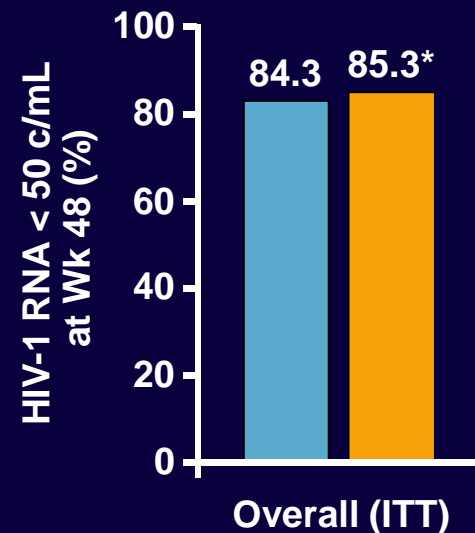
•Arribas JR, et al. IAS 2009. Abstract TUAB106LB.

# MONET: Resultados a 48-sem (ITT, TLOVR, Switch = Failure)

- DRV/RTV monotherapy noninferior to DRV/RTV HAART at Wk 48
- 1 pt with virologic failure in each arm developed primary PI and/or multiclass mutations

Drug Resistance, n	DRV Mono (n = 127)	DRV + 2 NRTIs (n = 129)
Pts with 1 genotype	13	22
No primary PI, DRV, or NRTI mutations	12	21
M184V	1	0
Primary PI mutations	1	1
DRV RAMs	0	1

- DRV/RTV mono arm (n = 127)
- DRV/RTV + 2 NRTIs arm (n = 129)



\*Noninferiority definition:  $\Delta$  lower limit < 12%; lower limit 95% CI: -1.0% to -9.9%

- Adverse events similar between groups

# MONOI: Resultados a 48 sem con DRV/RTV Monoterapia vs Triple terapia

- DRV/RTV monoterapia met criteria for noninferior virologic efficacy vs DRV/RTV + 2 NRTIs at Wk 48 in PP analysis, but not in ITT-E analysis
  - PP population = all pts from ITT population except pts who d/c tx without virologic failure or SAE (n = 10) or pts withdrawn without virologic failure or SAE (n = 6)
- Virologic failure in 3 pts (2.7%) on monotherapy vs 0 on standard therapy
  - Low DRV drug levels noted in 1 pt
  - No DRV RAMs in any pt with virologic failure
  - All 3 pts regained HIV-1 RNA < 50 c/mL on reintroduction of 2 NRTIs

Virologic Response at Wk 48, %*	DRV/RTV	DRV/RTV + 2 NRTIs	Δ	Lower Limit of 90% CI
PP analysis (n = 204)	94.1	99.0	-4.9	-9.0
ITT-E analysis (n = 225)	87.5	92.0	-4.5	-11.0

Virologic failure defined as consecutive HIV-1 RNA > 400 c/mL or treatment modification or discontinuation

# Conclusiones

- Los inhibidores de proteasa son una buena elección para la terapia inicial.
- La eficacia, tolerabilidad y los efectos adversos favorecen a atazanavir y darunavir sobre lopinavir.
- Atazanavir es el único IP reforzado que ha mostrado tener eficacia, tolerabilidad y seguridad similar a efavirenz.

# Conclusiones

- La resistencia a IPs es rara al presentarse falla virológica a los regímenes de IP reforzados.
- Los IP/r son componentes importantes de los regímenes después de la primera y subsecuentes fallas
- La monoterapia con IP/r puede ser útil en algunos pacientes.

**Gracias**