Terapia antirretroviral ante la falla a primer esquema

Ciudad de México, 26 de agosto de 2016

Alicia Piñeirúa Menéndez

Agenda

- El problema ¿por qué ocurre?
- ¿Cuándo solicitar estudios de resistencia?
- El concepto de “los fármacos activos”
- La importancia del tiempo
- Recomendaciones de guías y evidencia de opciones terapéuticas
- Estudios pendientes con posibles nuevas alternativas

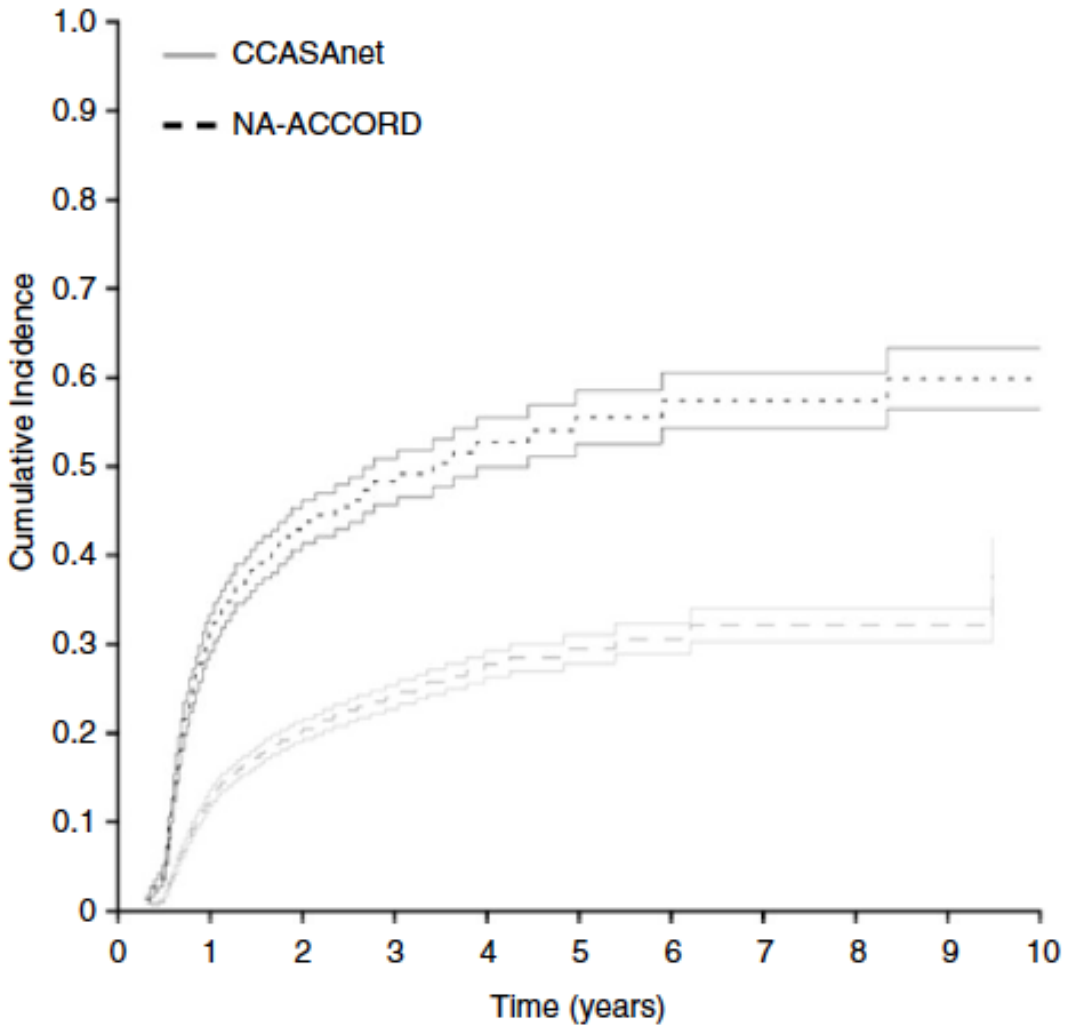
Definiciones

- DHHS 2015: incapacidad para obtener o mantener CV <200 copias/ml
- EACS /CENSIDA 2015: CV >50 6 meses después del inicio de TARV
- OMS: CV >1000 después de 6 meses de TARV en 2 ocasiones con 3 meses de diferencia después de evaluar adherencia

El problema

- Creciente **resistencia transmitida** a no nucleósidos
- Se estima que el número de pacientes recibiendo esquemas de segunda línea se incrementará de 300,000 (2013) a **2-4 mill** para el año **2030**
- Esquemas de segunda línea **2.4 veces más caros**

Falla a esquema de primera línea en población latina



- 2000-2011
- 8400 CCASANET
- 2786 NA-ACCORD

Cesar C et al. *Journal of the International AIDS Society* 2016, **19**:20684

¿Por qué ocurre?

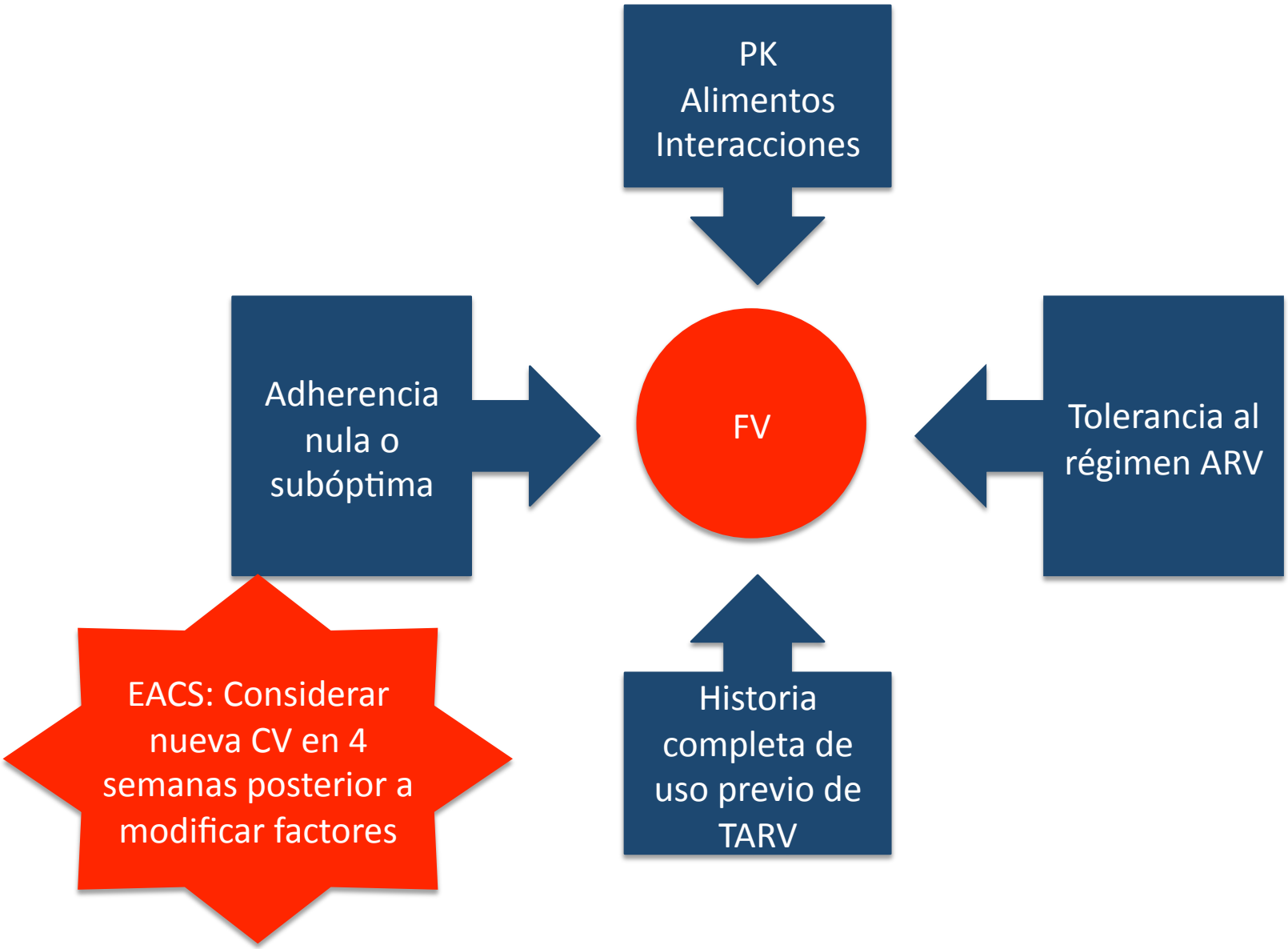
- **Factores relacionados con el paciente**

- Mala adherencia/ comorbilidades que afecten la adherencia
- Carga viral
- Resistencia transmitida

- **Factores relacionados con el ARV**

- Toxicidad/efectos adversos
- Problemas farmacocinéticos
- Potencia
- Eficacia subóptima o exposición previa del px
- Número de pastillas o frecuencia de tomas
- Interacciones medicamentosas
- Errores de prescripción
- Costo/abasto

Siempre indagar. . .



Estudios de resistencia: ¿Cuándo y cómo?

- Realizar el genotipo **MIENTRAS** el paciente recibe el tratamiento al que está fallando (DHHS AI)

ó

- Preferentemente en las primeras 4 semanas de haber descontinuado dicho régimen (DHHS AII)
- Con carga viral >1000 copias

Recomendaciones generales

- Contención: **NO** recomendada (DHHS BI)
- Suspensión de TARV: NO recomendada (DHHS AI)
- De no haber genotipo, diseñar esquema en base a historia de TARV, **especialmente si CD4+ <250 cel/mm^3**

“Los 3 fármacos activos”

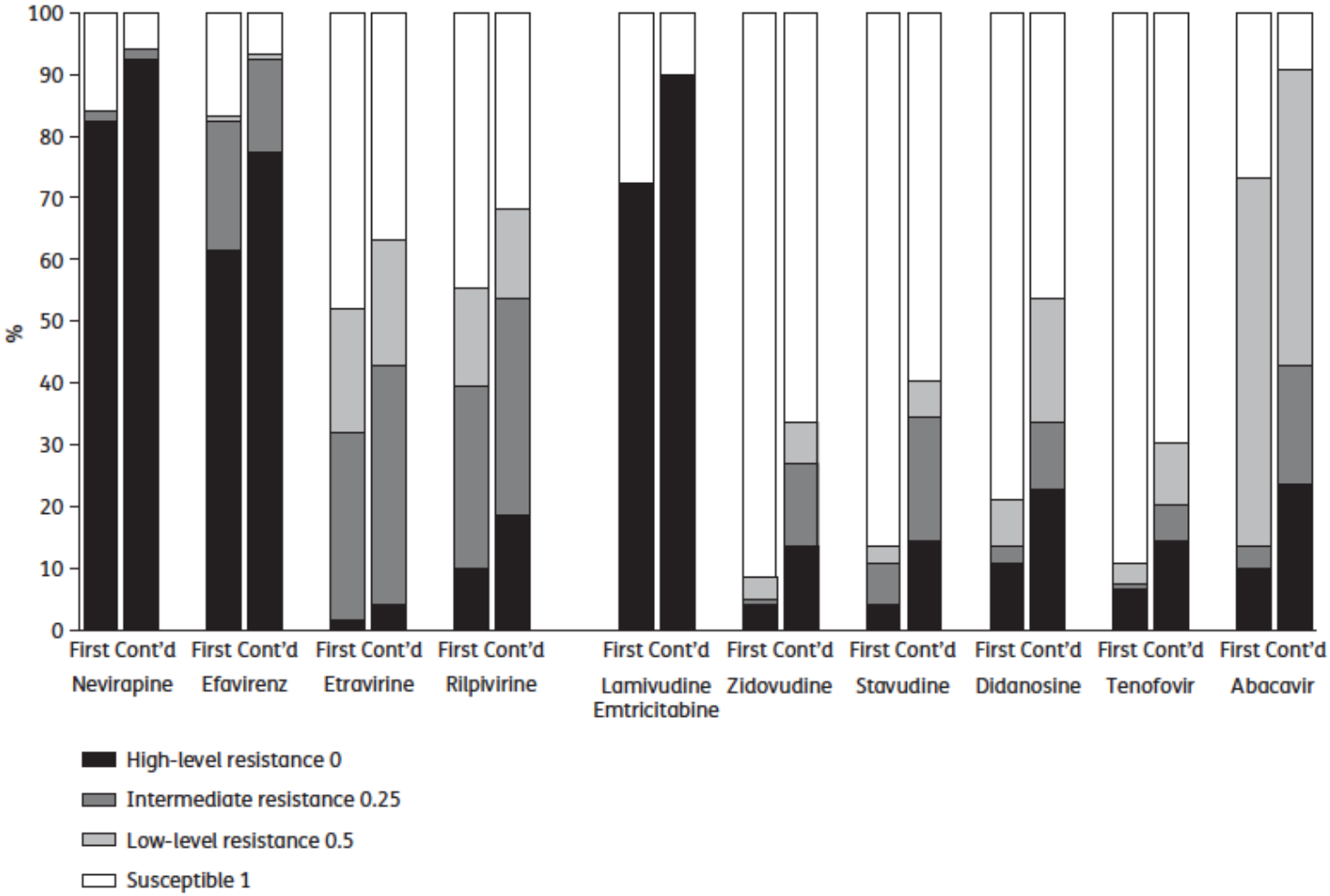
- El nuevo régimen debe contener al menos 2 o 3 fármacos activos (DHHS, AI)
- Pensar más en **susceptibilidad y potencia**
- La resistencia a INTI’s en esquema de primera línea parece tener muy poca repercusión en su eficacia en esquemas de segunda línea

La importancia del tiempo

- Modificar el régimen lo **antes** posible
- Prevenir la acumulación de mutaciones de resistencia
- Evitar el descenso de la cuenta de CD4+
- Cohorte PASER-M: acumulación de mutaciones de resistencia 1.45 (DE 2.07) por año

Boender. JAC 2016

La importancia del tiempo y las mutaciones a esquemas de primera línea



Boender. JAC 2016

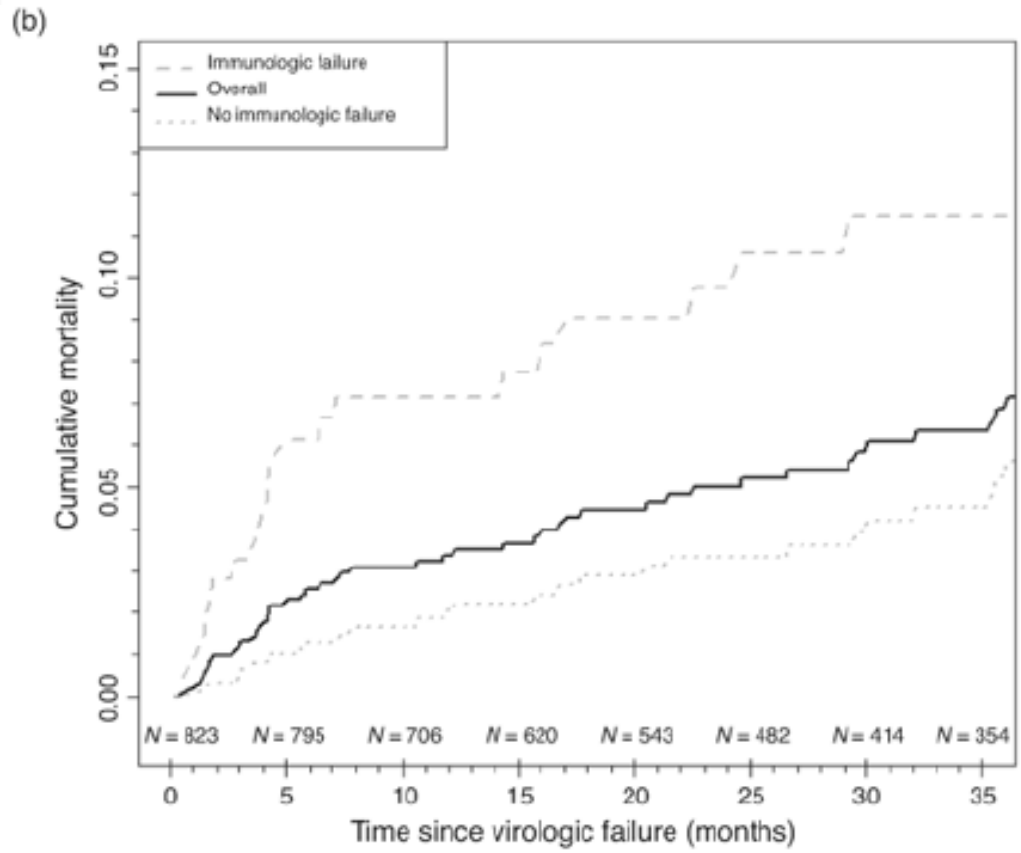
La importancia del tiempo: mortalidad

7975 pacientes
823 FV confirmada

79 (IQR 53-115) días entre la 1a y la 2a determinación de CV

Seguimiento de 2.2 años después de la falla

49 muertes
32 no switch de 1a línea



Petersen et al, AIDS, 2014

Potenciales escenarios de falla a primer esquema:

2INTI's + 1 INNTI

2 INTI's + 1 IP/r

2 INTI's + 1 II

Recomendaciones para régimenes de segunda línea

- OMS

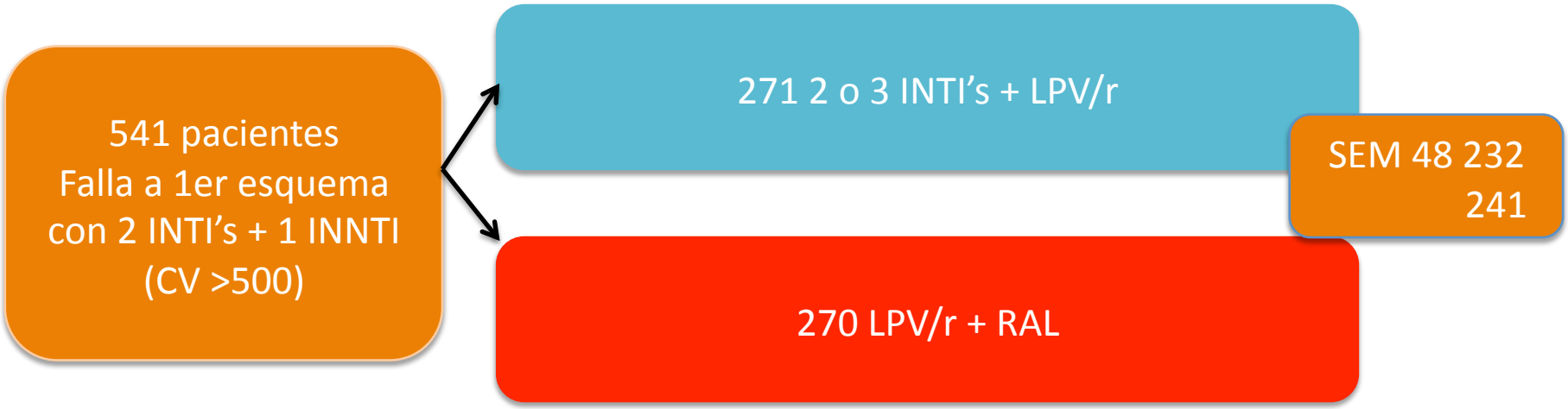
Failing first-line regimen	Preferred second-line regimen	Alternative second-line regimens
2 NRTIs + EFV (or NVP)	2 NRTIs[b] + ATV/r or LPV/r	2 NRTIs[b] + DRV/r[c]
2 NRTIs + DTG		

- Guías mexicanas:

Esquema en falla	Cambiar a
ABC/3TC o TDF/FTC + EFV o NVP *	TDF/FTC (o ABC/3TC**) + LPV/r (AII) o DRV + r (BIII)
ABC/3TC o TDF/FTC + ATV+r	
ABC/3TC o TDF/FTC + EVG o DTG o RAL ***	

EVIDENCIA DE ESTUDIOS CLINICOS

Estudio 2nd Line



Estratificación por carga viral >100,000 y <100,000
37 sitios, 15 países de alto/mediano ingreso

Boyd et al, Lancet 381, 2013

Estudio 2nd line

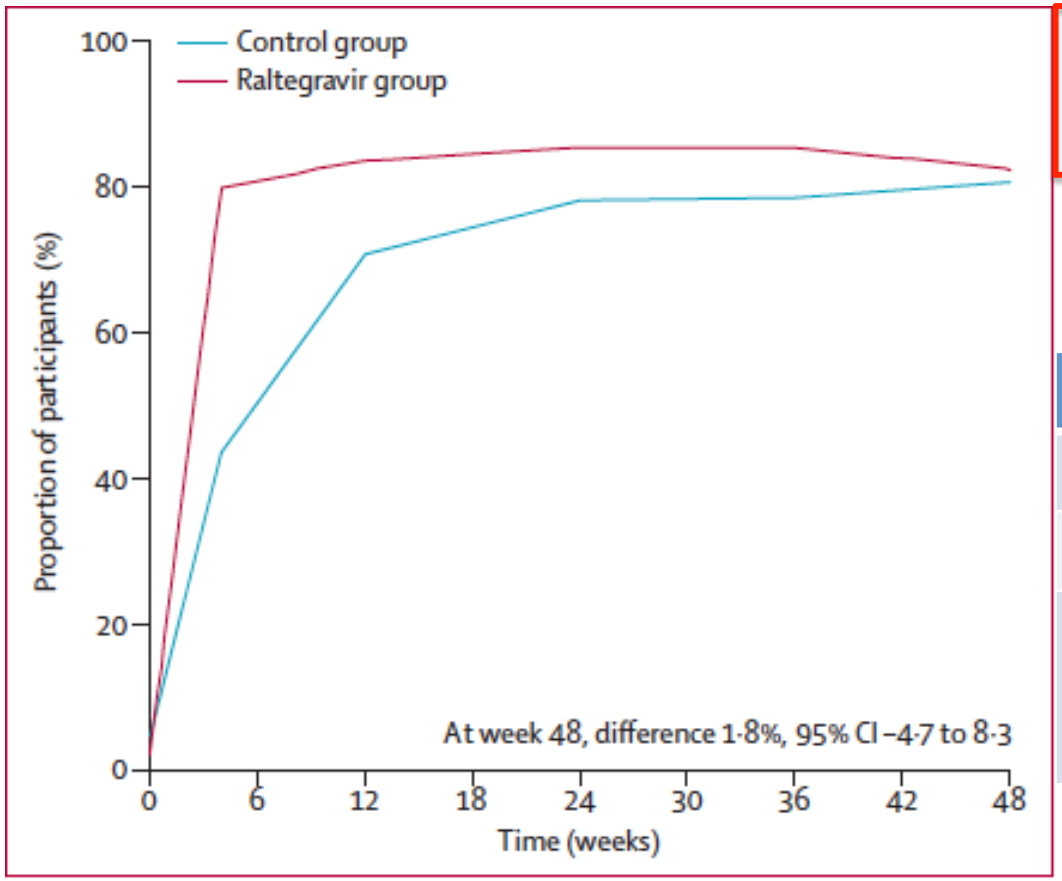


Figure 2: **Proportion of participants with plasma HIV viral load less than 200 copies per mL**

77% con análogo de timidina en el 1er régimen

Mutaciones de resistencia basales		
Sin datos	26 (9.6%)	23 (8.5%)
Datos	245 (90.4%)	247 (91.5%)
Al menos 1 mayor a INNTIs/INTIS	239 (97.6%)	240 (97.2%)

Boyd et al, Lancet 381, 2013

Estudio 2nd line: subanálisis

- Riesgo de FV a la semana 96 en los 2 brazos: más alto en pacientes con niveles más bajos de resistencia a INTI's por gGSS

VF at Wk 96 by BL Resistance Level, %	LPV/RTV + 2-3 NRTIs	LPV/RTV + RAL
High	9	14
Moderate	13	12
Low	43	38

Boyd M, et al. AIDS 2014. Abstract TUAB0105LB.

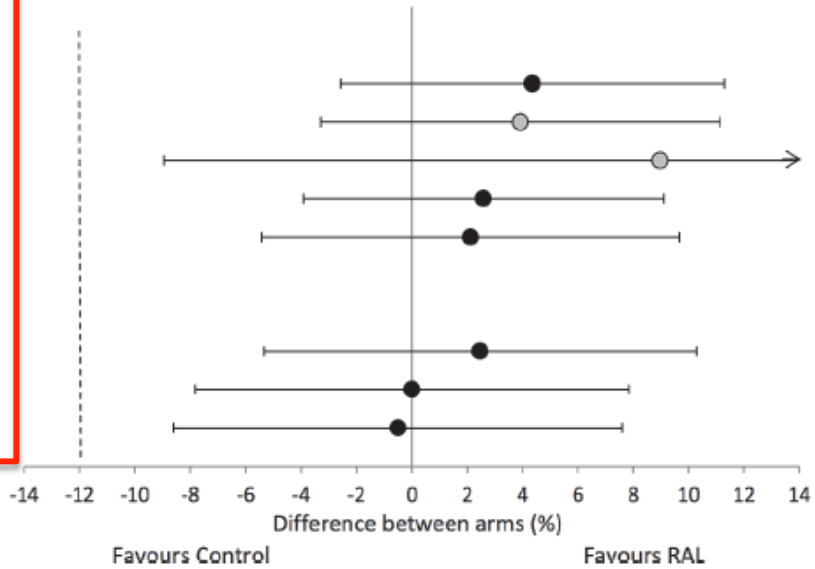
Estudio 2nd line: Factores de riesgo para FV: semana 96

Predictors of VF at Wk 96	Multivariate OR (95% CI)	*P* Value
Race		
▪ Asian	1 (ref)	
▪ White	2.28 (0.65-8.02)	
▪ Hispanic	3.13 (1.21-9.13)	NR
▪ Black	3.49 (1.68-7.28)	.007
Baseline VL, copies/mL		
▪ ≤ 100,000	1 (ref)	
▪ > 100,000	3.43 (1.70-6.94)	**< .001**
Adherence (Wk 4)		
▪ All ART in last 7 days	1 (ref)	
▪ < All ART in last 7 days	2.18 (1.07-4.47)	**.032**
Adherence (Wk 48)		
▪ All ART in last 7 days	1 (ref)	
▪ < All ART in last 7 days	3.43 (1.09-5.69)	**.03**
Resistance by gGSS		
▪ High	1 (ref)	
▪ Moderate	1.03 (0.52-2.03)	
▪ Low	4.73 (1.04-11.46)	**.002**

Boyd M, et al. AIDS 2014. Abstract TUAB0105LB.

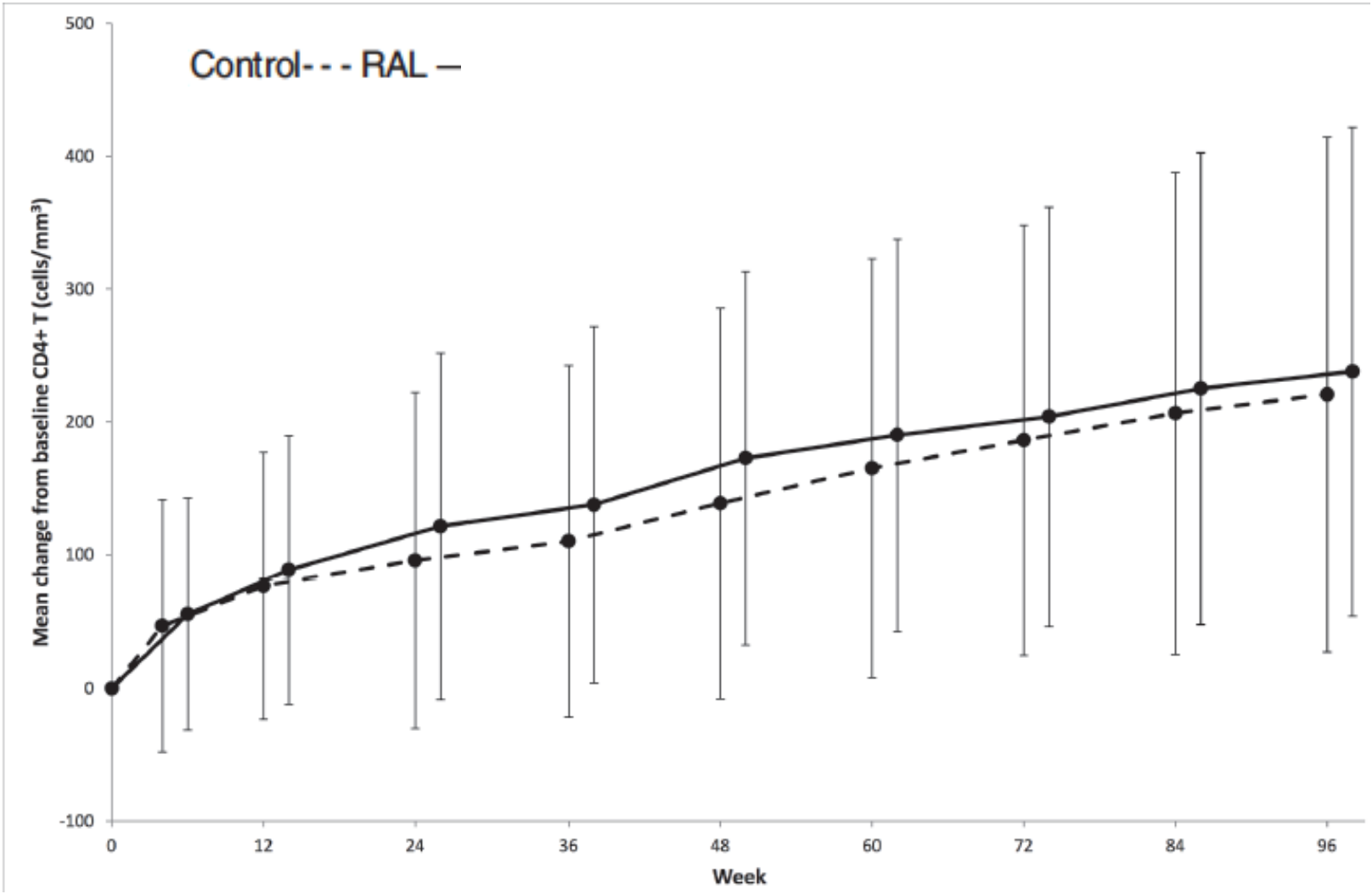
Estudio 2nd line semana 96

	RAL arm n/N (%)	Control arm n/N (%)	Difference (RAL-Control) %	(95%CI)	p-value
Plasma viral load <200 copies/mL					
Intention to treat	217/270 (80.4)	206/271 (76.0)	4.4	(-2.6, 11.3)	0.22
≤100000 copies/mL*	177/210 (84.3)	176/219 (80.4)	3.9	(-3.3, 11.1)	0.30
>100000 copies/mL*	40/60 (66.7)	30/52 (57.7)	9.0	(-8.9, 26.9)	0.33
Per protocol	200/232 (86.2)	194/232 (83.6)	2.6	(-3.9, 9.1)	0.44
Non-completion=failure	198/270 (73.3)	193/271 (71.2)	2.1	(-5.4, 9.7)	0.58
Plasma viral load <50 copies/mL					
Intention to treat	189/270 (70.0)	183/271 (67.5)	2.5	(-5.3, 10.3)	0.54
Per protocol	175/232 (75.4)	175/232 (75.4)	0.0	(-7.8, 7.8)	1.00
Non-completion=failure	173/270 (64.1)	175/271 (64.6)	-0.5	(-8.6, 7.6)	0.90



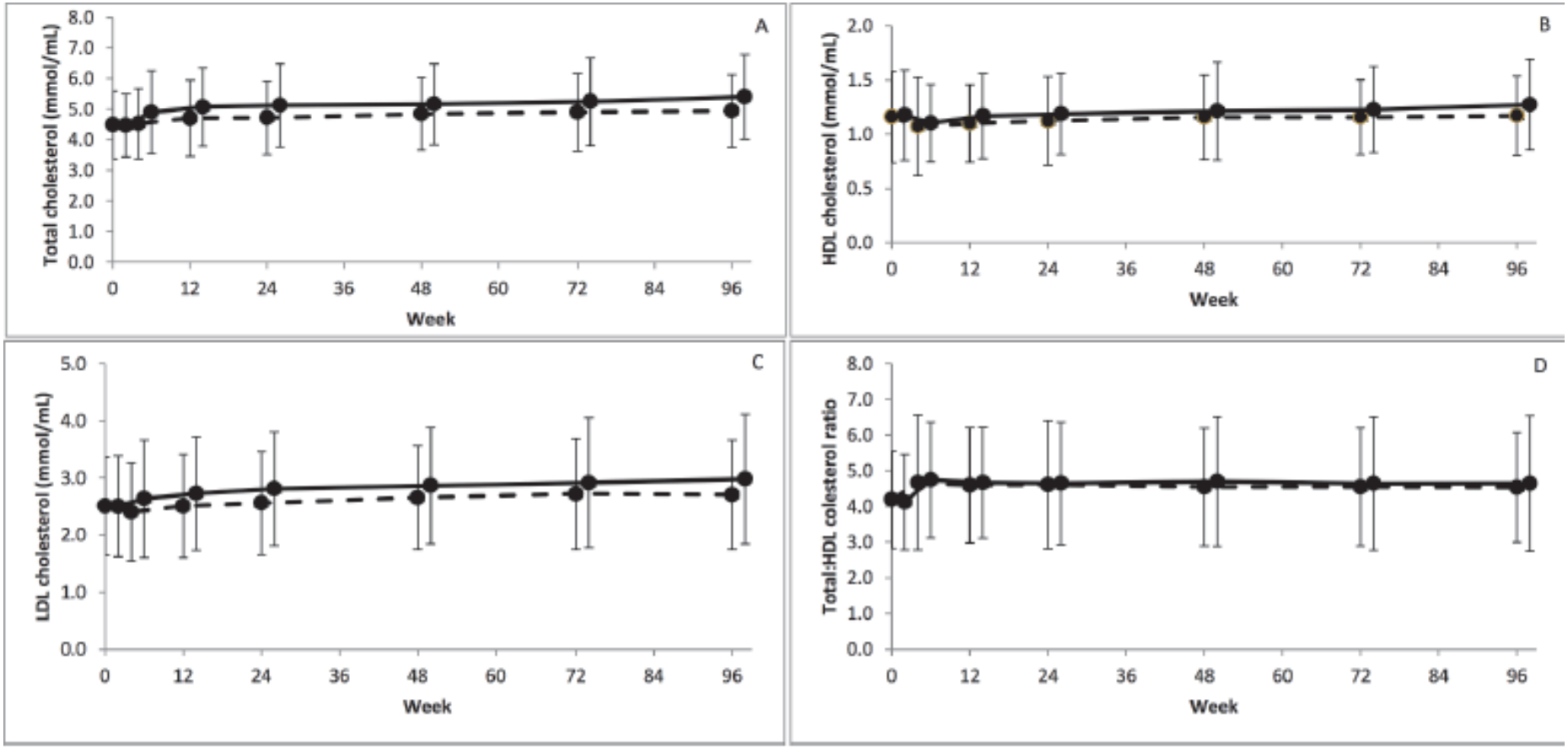
Amin J et al, PLOS One, 2015

Estudio 2nd Line-Semana 96



Amin J et al, PLOS One, 2015

Estudio 2nd line- semana 96



Control- - - RAL —

Amin J et al, PLOS One, 2015

Conclusiones estudio 2nd line

- LPV/r+RAL no inferior a 2INTI's+ LPV/r como 2da línea
- > Eventos adversos en el grupo de INTI's pero no significativo
- Mayor incremento en CT en grupo con RAL. Razón CT:HDL sin diferencia
- Pocas mutaciones a INTI's e II's seleccionadas durante el tx

Estudio Earnest

57% resistencia intermedia o alta a TDF

1277 pacientes
Falla a 1er esquema con 2 INTI's + 1 INNTI (CV >400)
Uso de esq > 12 meses

426 2 o 3 INTI's + LPV/r

433 IP+RAL

418 IP+RAL x 12 sem seguido de IP monotx

Estratificación por CD4+ basales: >200 y <200

Paton, NEJM 371:3; 2014

Estudio Earnest

- INTI's más frecuentemente seleccionados:

* TDF+ 3TC/FTC (70%)

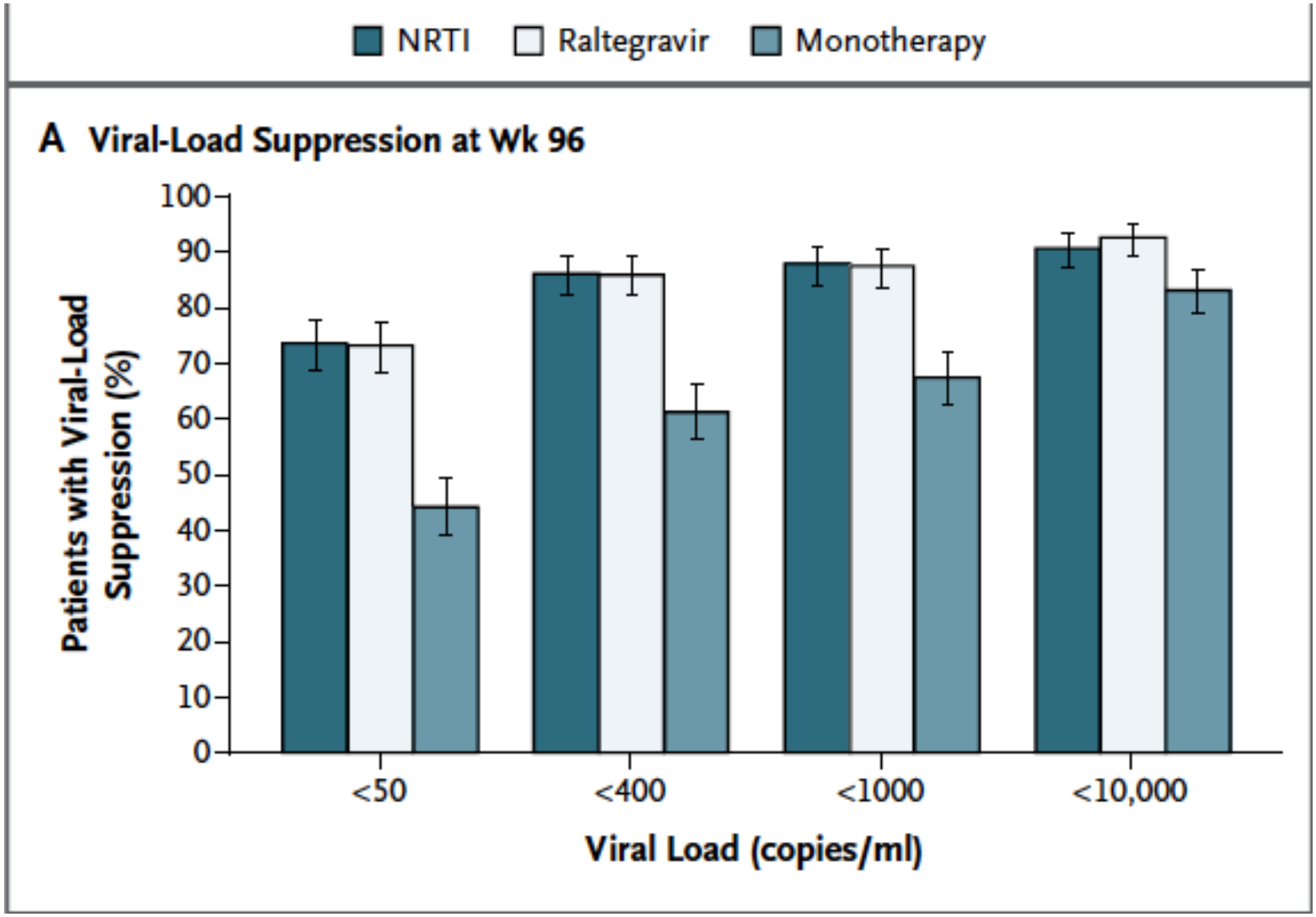
* TDF+3TC/FTC+AZT (9%)

- ¿ Cuántos INTI's "activos" en el esquema de 2da línea?

# INTI's activos	N (%)
0	230 (59)
1	128 (33)
2	33 (8)

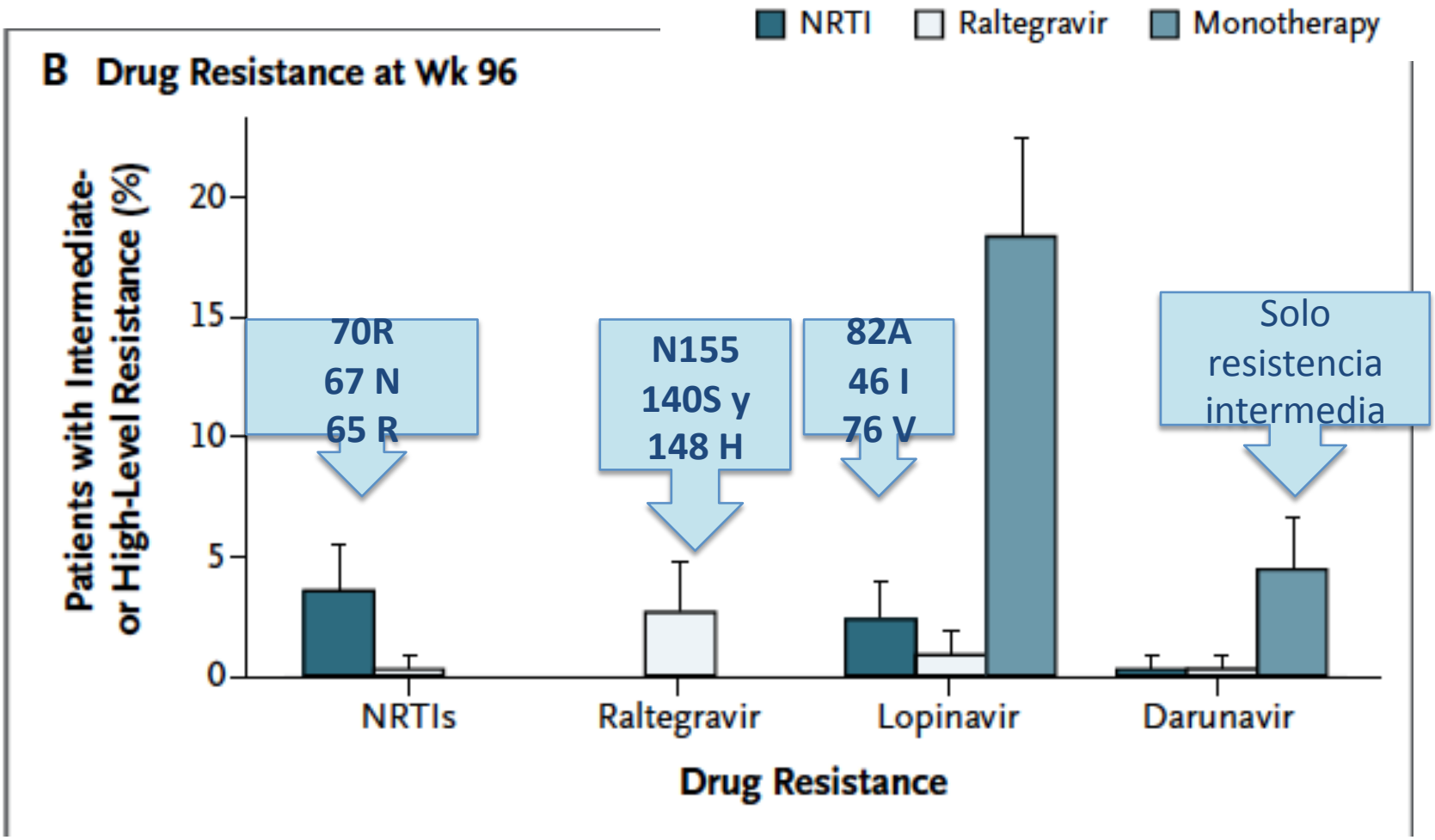
Paton, NEJM 371:3; 2014

Respuesta virológica



Paton, NEJM 371:3; 2014

Estudio Earnest



No diferencias en muertes, EA's o suspensión por EA's

Paton, NEJM 371:3; 2014

Conclusiones estudio Earnest

- RAL no inferior a INTI's +IP
- Perfiles de seguridad similares
- Monoterapia con IP: inferior en términos de supresión virológica (resultados compatibles con estudio de Tailandia)
- Resultados en grupo de INTI's apoyan efecto "residual" aún en presencia de resistencia

Study Schema: A5273

Desenlace primario a
semana 48

Mejores INTI's disponibles + LPV/r

600 pacientes
Falla a 1er esquema
con 2 INTI's + 1 INNTI
(CV >1000)

LPV/r+RAL

Desenlace primario: tiempo a FV
15 centros, 9 países bajo-mediano ingreso. 3 continentes

La Rosa et al , 23rd CROI 2016 Abstract 30

Resistencia basal

	RAL (N=258)	NRTI (N=254)
Muestras disponibles	244 (95%)	246 (97%)
Resistencia por clase		
INTI's y INNTI's	92%	96%
Solo INTI's	3%	1%
INTI's + INNTI's+IP	2%	0%
S/ mutaciones mayores	2%	2%
M184 V/I	89%	90%
TAMS (%)		
0	54%	50%
1-2	22%	26%
3-4	22%	20%
5 o más	2%	4%
K65R	23%	21%
3 o más mutaciones IAS p/INTIS	52%	53%

La Rosa et al , 23rd CROI 2016 Abstract 30

GSS calculado asignando un score a los INTI's:
0: Resistencia de alto nivel
0.25 Resistencia intermedia
0.5 Resistencia de bajo nivel
0.75 Potencial resistencia de bajo nivel
1 susceptible
* Basado en el algoritmo de Stanford versión 7.0

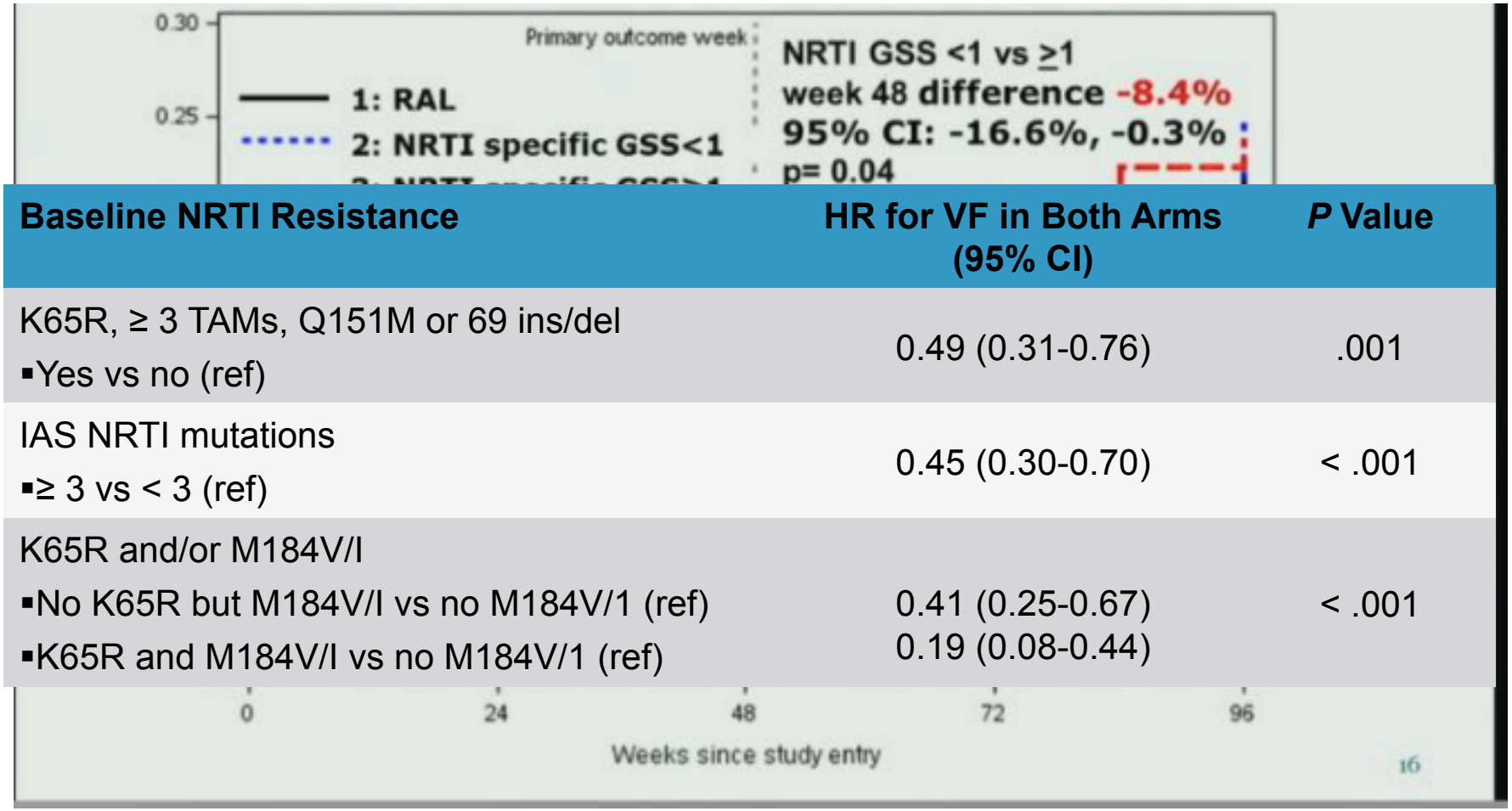
	NRTI (N=254)
Specific NRTI GSS: median (Q1:Q3)	1.00 (0.25, 1.00)
Specific NRTI GSS category	
0 - <1	48 %
1 - <2	49 %
2	3 %

ACTG 5273: Resultados

- No diferencias en eventos de SIDA, eventos serios no-SIDA o muerte entre los brazos.
- Probabilidad acumulada de toxicidad G ≥ 3 más alta en LPV/RTV + NRTIs vs LPV/RTV + RAL
  - Stratified log-rank *P* = .040
- Mayor incremento en CT, LDL-, y no-HDL, triglicéridos con RAL vs NRTIs

La Rosa et al , 23rd CROI 2016 Abstract 30

Estudio Schema: Resultados



Baseline NRTI Resistance	HR for VF in Both Arms (95% CI)	*P* Value
K65R, ≥ 3 TAMs, Q151M or 69 ins/del ▪Yes vs no (ref)	0.49 (0.31-0.76)	.001
IAS NRTI mutations ▪≥ 3 vs < 3 (ref)	0.45 (0.30-0.70)	< .001
K65R and/or M184V/I ▪No K65R but M184V/I vs no M184V/1 (ref) ▪K65R and M184V/I vs no M184V/1 (ref)	 0.41 (0.25-0.67) 0.19 (0.08-0.44)	< .001

La Rosa et al , 23rd CROI 2016 Abstract 30

Conclusiones estudio SCHEMA

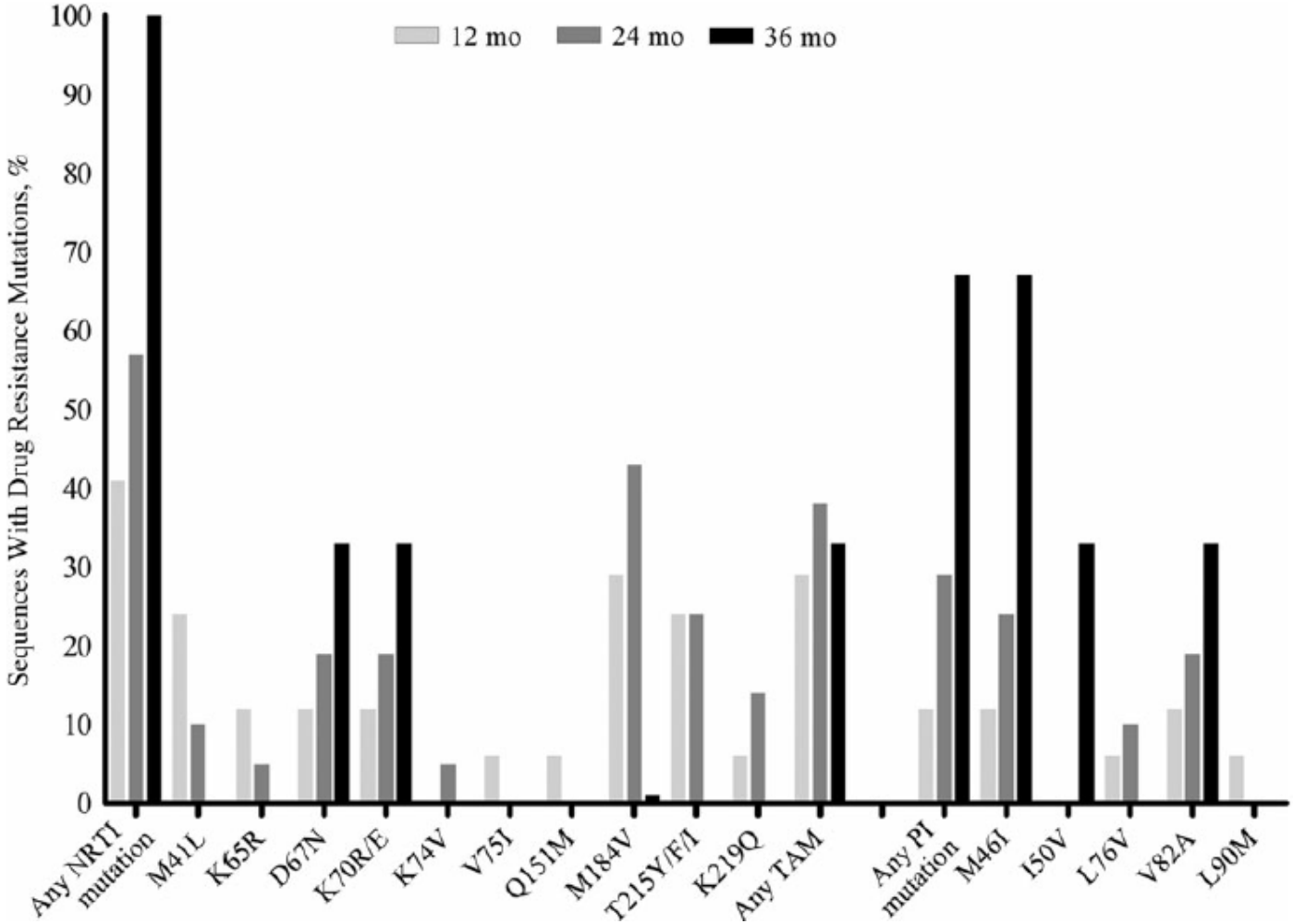
- Resultados idénticos que second line y Earnest
- Falla a primera línea con NNRTI
  - Rescate con dos nucleósidos mas LPV/r igual que LPV/r mas ralte
- Test de resistencia no es necesario
- **Mejor resultado en pacientes con mutaciones de resistencia en nucleósidos**

Resistencia a 2da línea.- seguimiento a largo plazo

- Estudio PASERM.- 13 sitios, África
- Pacientes en esquemas de 2da línea con IP
- 227 pacientes
- Mala adherencia primera causa de falla a 2nda línea
- Resistencia a INTI's en 1a línea no predictor para falla a 2da

JID, 2015

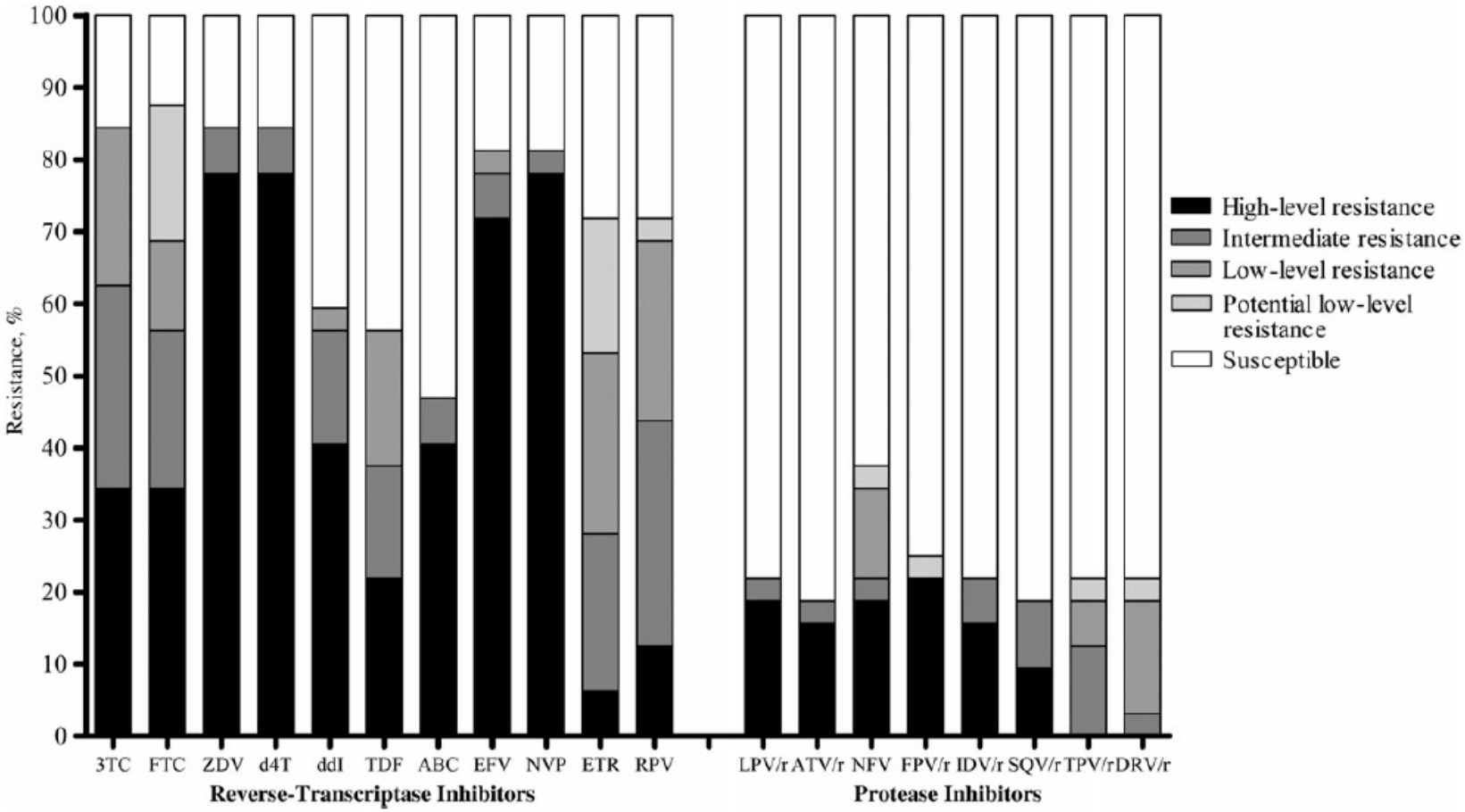
Resistencia a tx de 2da línea



- 81.3% continuaban siendo susceptibles a DRV

JID, 2015

Resistencia a tx de 2da línea



JID, 2015

Potenciales nuevas opciones. . .

ClinicalTrials.gov
A service of the U.S. National Institutes of Health

Example: "Heart attack" AND "Los Angeles"
Search for studies: Search
Advanced Search | Help | Studies by Topic | Glossary

Find Studies | About Clinical Studies | Submit Studies | Resources | About This Site

Home > Find Studies > Study Record Detail
Text Size

Comparative Efficacy and Safety Study of Dolutegravir and Lopinavir/Ritonavir in Second-line Treatment

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:
ViiV Healthcare

Collaborator:
GlaxoSmithKline

Information provided by (Responsible Party):
ViiV Healthcare

ClinicalTrials.gov Identifier:
NCT02227238

First received: August 25, 2014
Last updated: August 22, 2016
Last verified: August 2016
History of Changes

Full Text View | Tabular View | No Study Results Posted | Disclaimer | How to Read a Study Record

Conclusiones

- Problema frecuente en la atención de las PVVH
- Importante el TIEMPO para el cambio, evitar contención, puede o no realizarse genotipo
- Varios estudios muestran efectividad de INTI's + IP/r o IP+RAL
- Pendientes estudios sobre DTG como terapia de 2nda línea

Agradecimientos

- Dr. Juan G. Sierra Madero
- Dr. Florentino Badial H

Gracias!

aliciapina@yahoo.co.uk