

Monoterapia con Ips.
¿Dónde estamos?
Predictores de eficacia y
seguridad

José Antonio Iribarren
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Instituto BioDonostia
Hospital Universitario Donostia

JORNADAS 2013

DE ACTUALIZACIÓN
EN ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE
CON PATOLOGÍAS VÍRICAS

9-10 de mayo, 2013
Madrid

Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- Datos disponibles con Ips
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - Costo
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

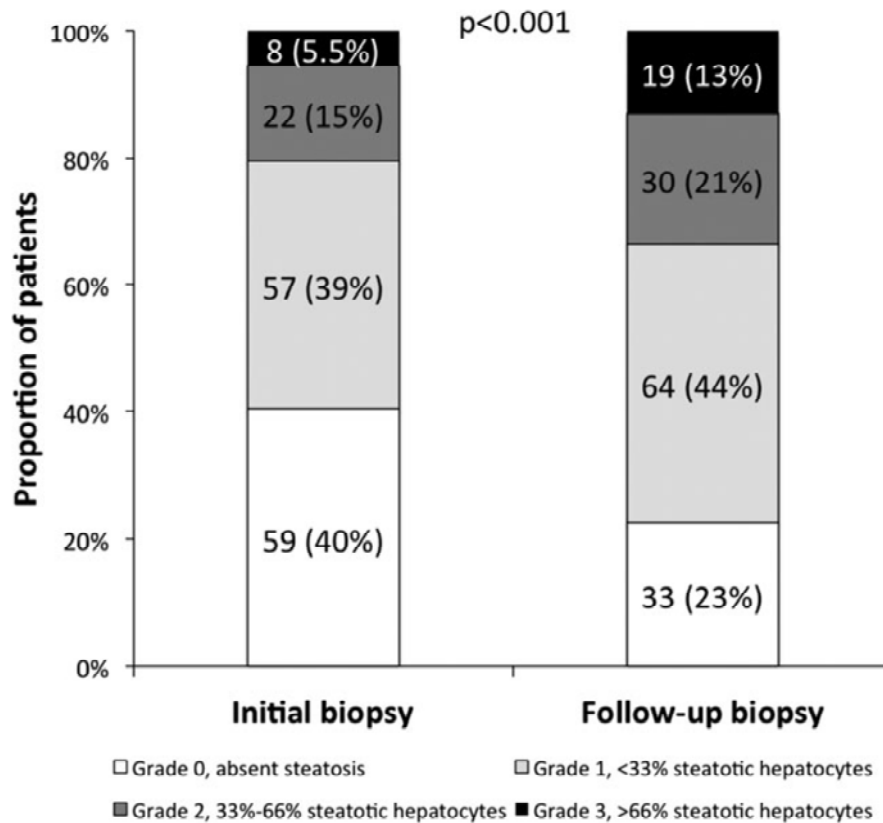
Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- Datos disponibles con Ips
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - Costo
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

Hepatic Steatosis and Steatohepatitis in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients

Juan Macías,¹ Juan Berenguer,² Miguel A. Japón,^{3,4} José A. Girón-González,⁵ Antonio Rivero,⁶ Luis F. López-Cortés,^{2,4,7} Ana Moreno,⁸ Manuel Márquez,⁹ José A. Iribarren,¹⁰ Enrique Ortega,¹¹ Pilar Miralles,³ Nicolás Merchante,¹ and Juan A. Pineda¹

Estudio retrospectivo de biopsias pareadas (mediana 3,3 años) en 146 pacientes (1989 -2008)



Progresión esteatosis: 40%

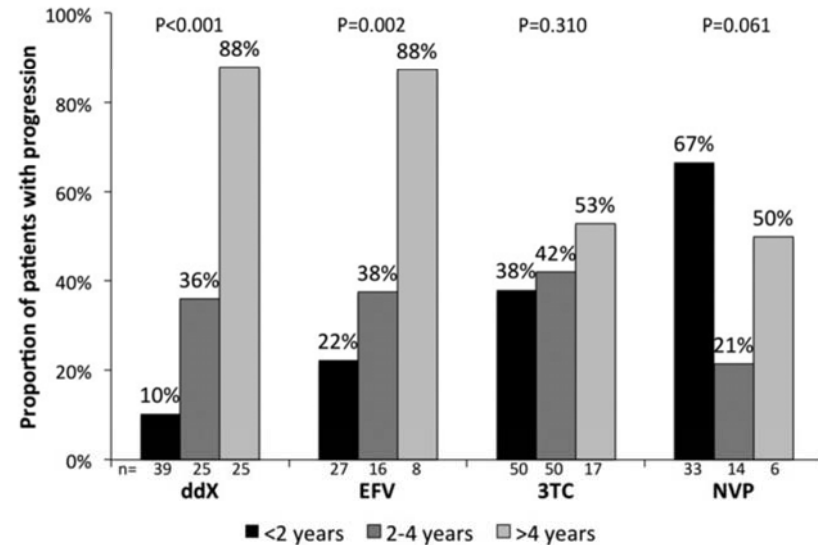
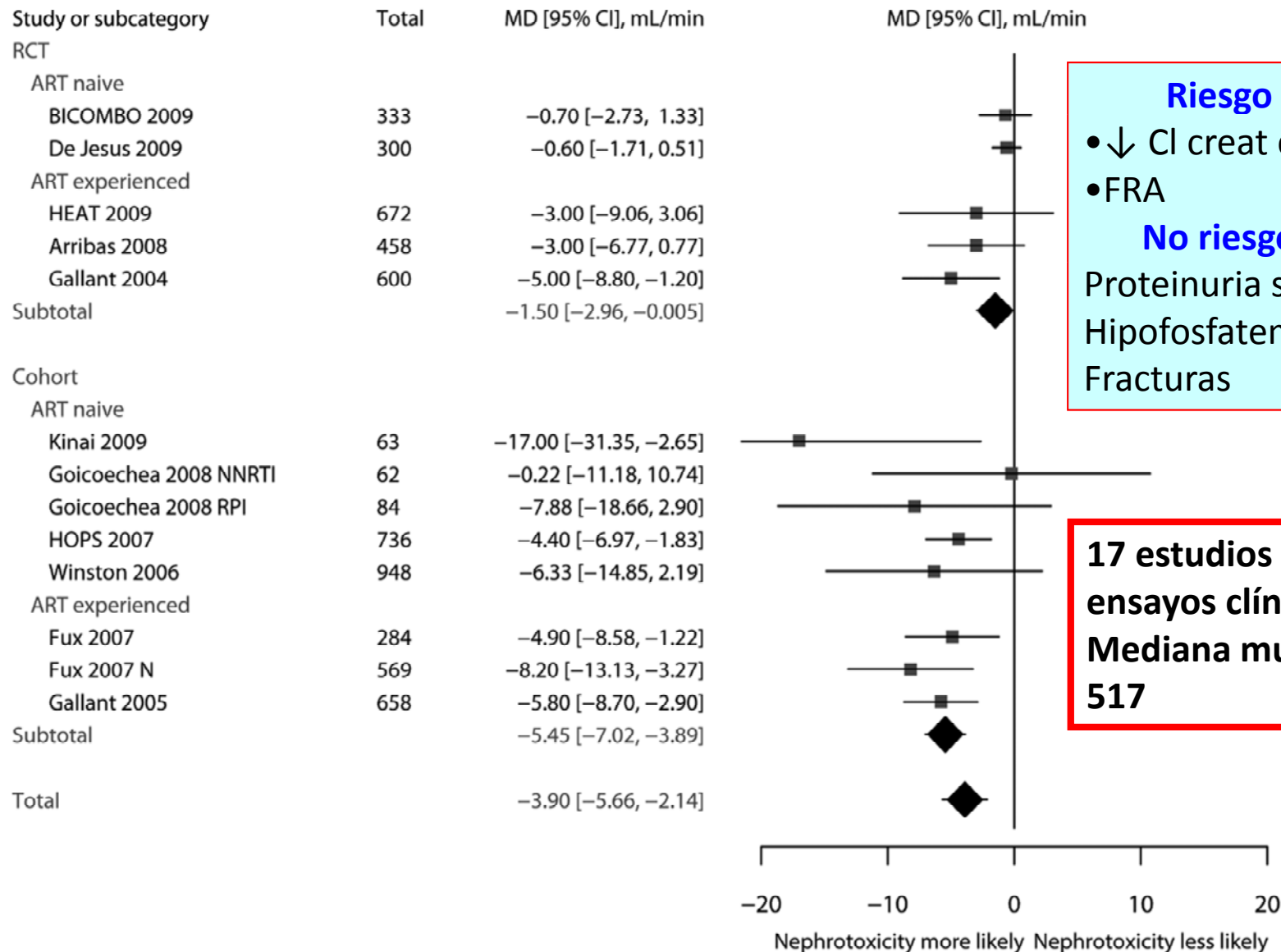


Fig. 2. Frequency of patients with progression of hepatic steatosis by the length of exposure to dideoxynucleosides, lamivudine, efavirenz, and nevirapine.

Progresión de esteatosis asociada a:
 -Cambios en glucosa en ayunas
 -Uso **ddN**

Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients



Riesgo ↑ de

- ↓ CI creat calculado
- FRA

No riesgo ↑ de

Proteinuria severa
Hipofosfatemia
Fracturas

17 estudios (9 ensayos clínicos)
Mediana muestra: 517

Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care

Cohorte CNICS

Pacientes sin TAR con al menos 1 creatinina antes y después de inicio de TAR
Abril 1996-Julio 2009, sólo Ipp ó NN como tercer fármaco
3329 pacientes, mediana seguimiento: 4,3 años

Incidencia de ERC (por mil pacientes/año)

- **Grado 3 (<60 ml/min): 10,5**
- Grado 3 severa (<45 ml/min): 3,4
- Grado 4 (<30ml/min): 1,6

Factores asociados (multivariante; OR)

- Afroamericano 1,7
- **Coinfección VHC 1,94**
- Por cada 100 CD4 más (postAR) 0,76
- Por cada log más postAR 1,31
- **TDF + IP/r 3,35**

ERC grado 3 se desarrolló en 5,7% de los pacientes con TDF + Ip/r a los 4 años de utilización de dicho régimen

No mide función tubular
Estudio americano

Muchos enfermos
Global
Tiempo de seguimiento largo

Densidad mineral ósea en el ACTG5224 (subestudio del 5202)

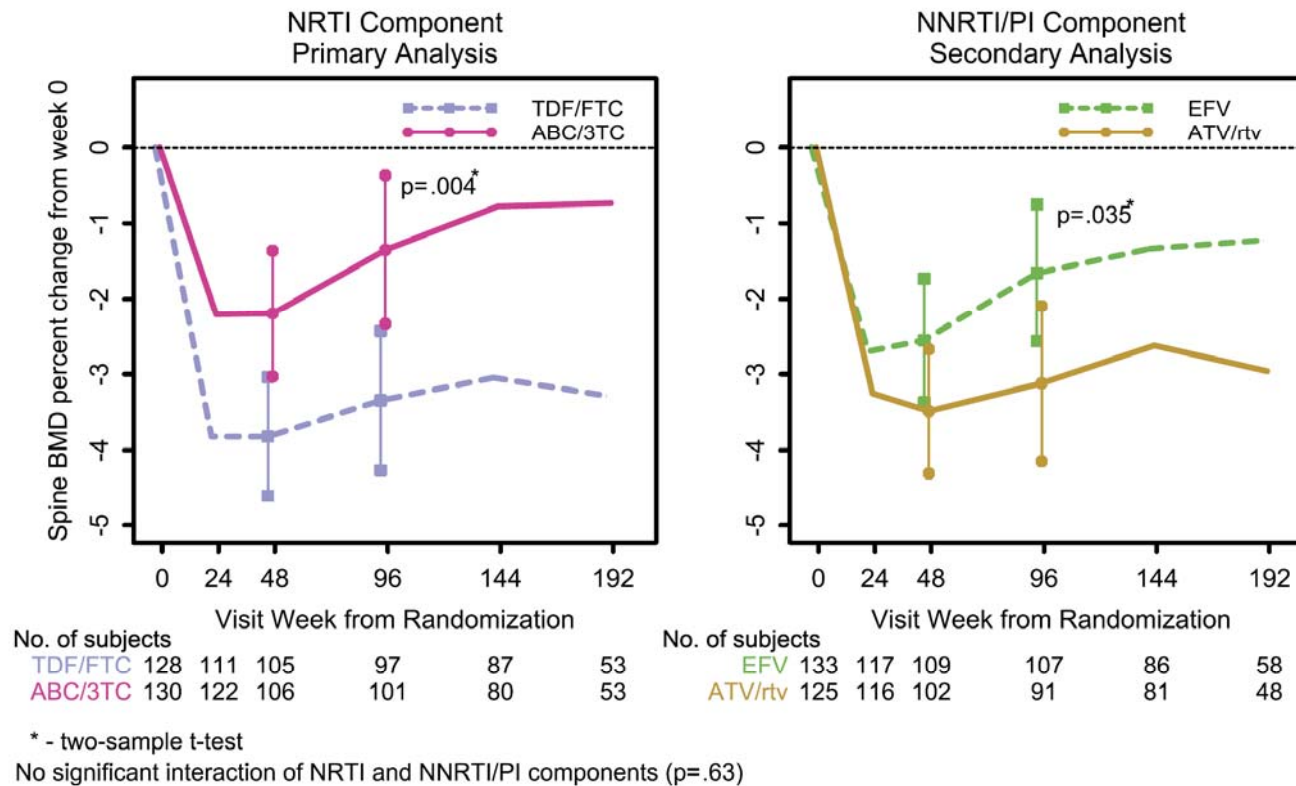


Figure 2. Mean percentage change in lumbar spine BMD by ITT analysis.

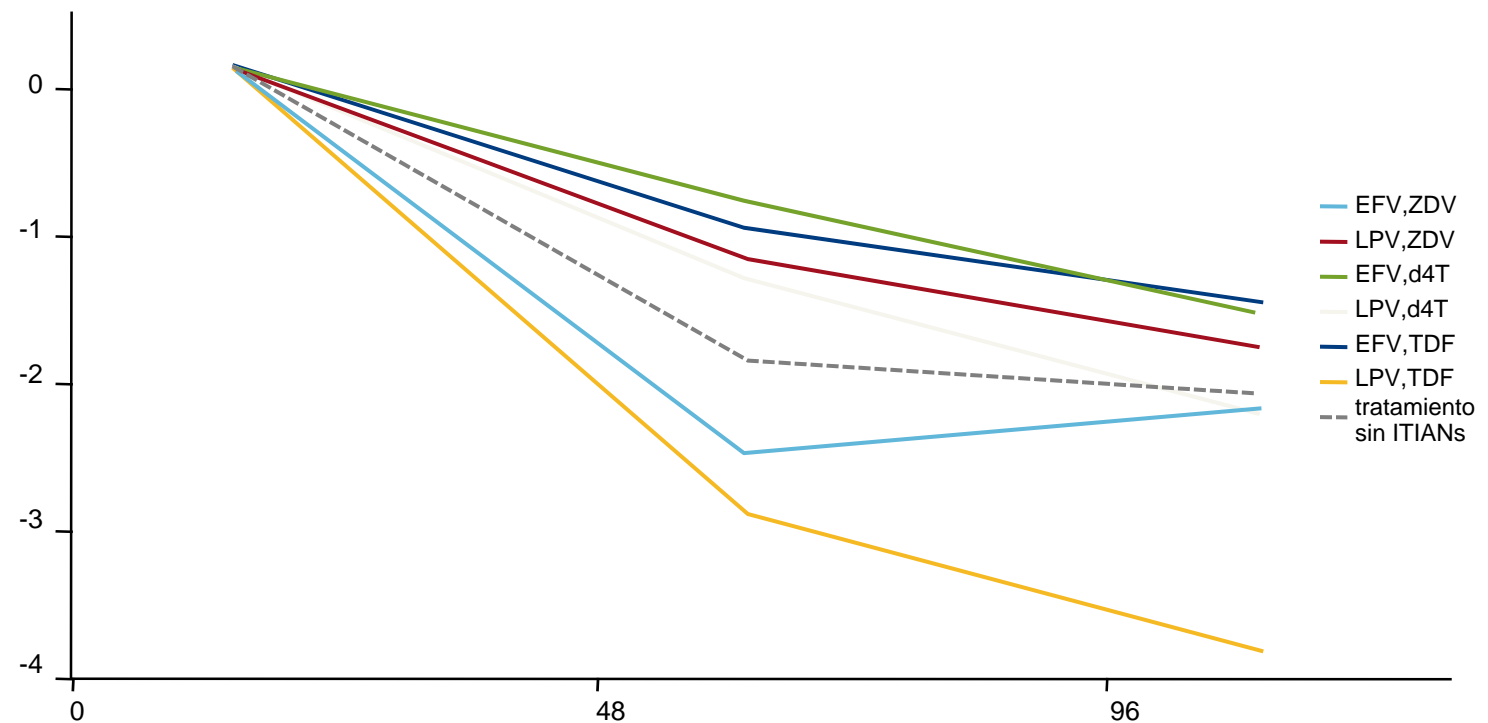
Cadera: semana 96

- ABC/3TC: -2,6%; TDF + FTC: -4%; p=0,024
- EFV: -3,1%; ATV/r: -3,4%; p=ns

A5142 – HUESO

EFFECTOS SOBRE LA DMO DE LA RANDOMIZACIÓN A IP O ITIANAN DE LA SELECCIÓN DE ITIANS

Cambio porcentual DMO desde basal



Conclusiones

EL TAR se asoció a reducción de la DMO, sobre todo el primer año de tratamiento.

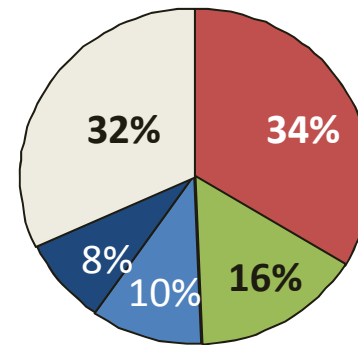
Entre los regímenes de ITIAN, TDF se asoció a mayor declive,

Para no perderse...

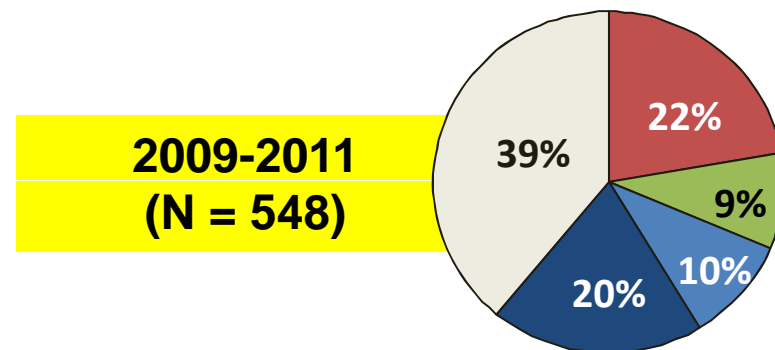
- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- Datos disponibles con Ips
 - Biterapias con IPs
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - Costo
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

D:A:D: Cambios en la causa de muerte a lo largo del tiempo, 1999-2011

- D:A:D: collaboration of 11 cohorts of HIV-infected persons from Europe, US, and Australia (N = 49,734)
- Prospective follow-up assessing causes of death
- 3802 deaths occurred in 49,734 HIV+ individuals followed for 304,695 pt-yrs (rate: **12.5/1000 pt-yrs** [95% CI: 12.1-12.9])
- **Proportion of deaths attributed to AIDS-related causes fell from 1999-2000 to 2009-2011**
 - Largely due to increase in CD4+ cell counts
- Proportion of deaths attributed to non-AIDS-defining malignancies (NADM) increased from 1999-2000 to 2009-2011



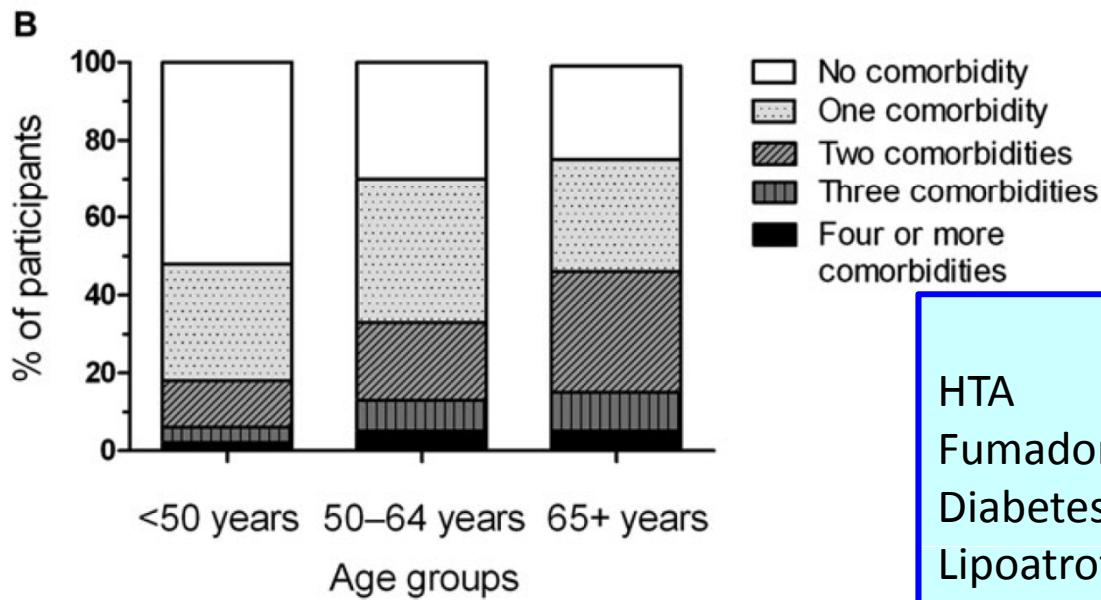
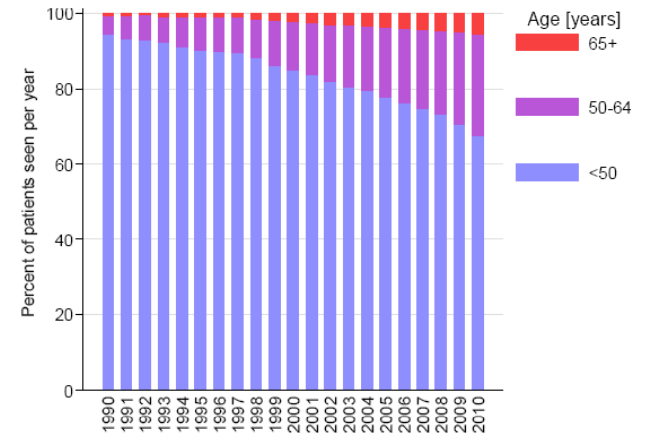
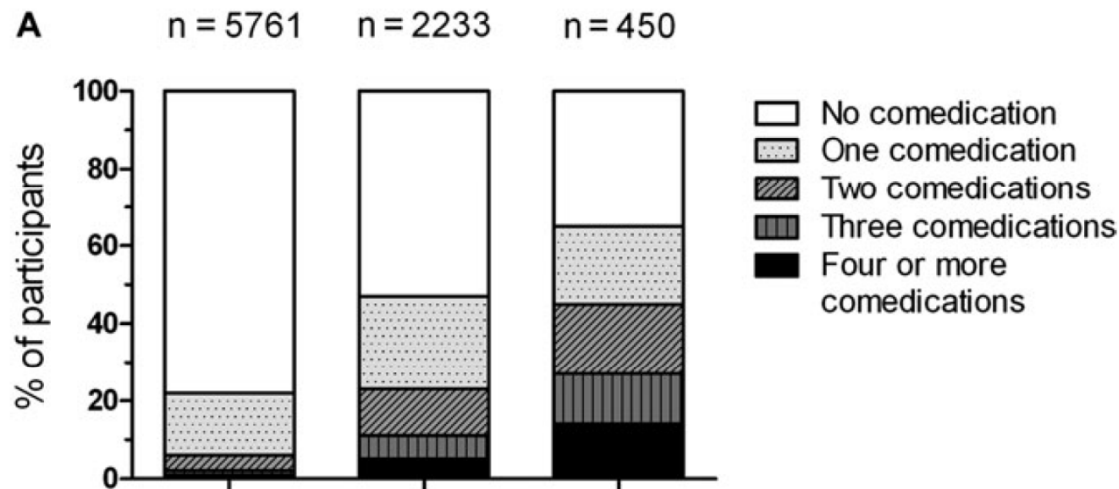
**1999-2000
(N = 255)**



**2009-2011
(N = 548)**



8.444 pacientes, cohorte suiza; enero08-dic10

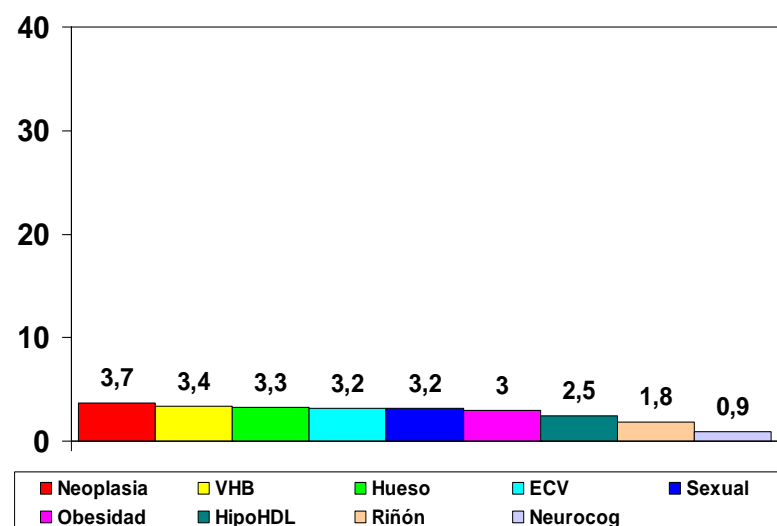
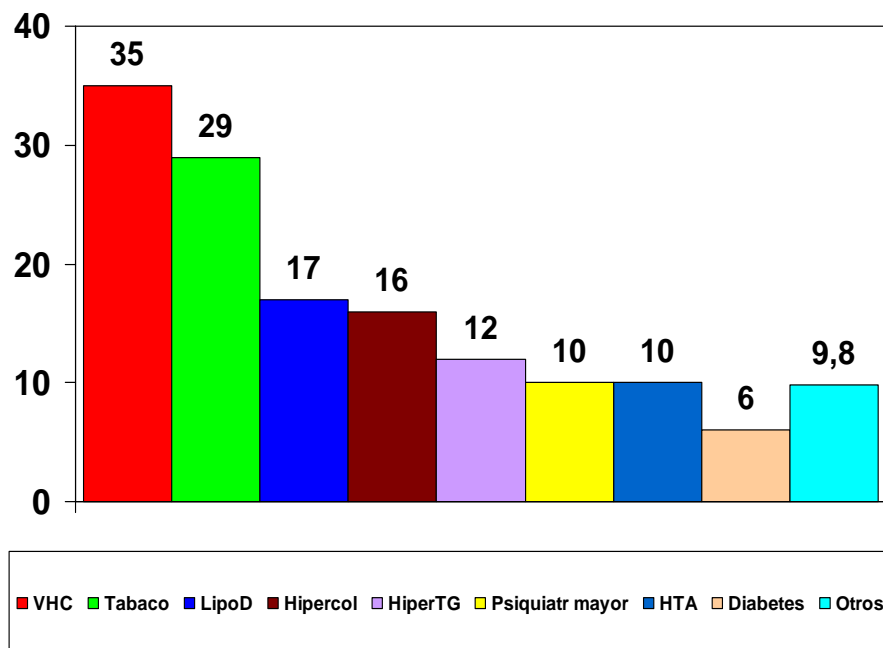


OTROS DATOS

HTA	56% (49-79%)
Fumador	44% (47-17%
Diabetes	4% (2-16%)
Lipoatrofia	17% (12-29%)
FGE	101 (106-75)

Estudio en España, octubre 2010

- Estudio de prevalencia en 1443 pacientes de 27 hospitales
- Mediana de edad: 45 años
- Tiempo de infección por VIH (mediana): 12 años
- Tratamiento antirretroviral: 91% (mediana de 10 años)



Alguna comorbilidad 76,4%

Media de comorbilidades 2,3

46% de los pacientes toma otras medicaciones

Comorbilidad Hospital Universitario Donostia

Estudio piloto (n=218)

RESULTADOS

CARACTERISTICAS BASALES

126 (57,8%) VARONES; 92 (42,2%) MUJERES.

EDAD MEDIA: 48,08 AÑOS (21-81)

VIA DE ADQUISICION DE LA INFECCION:

- UDVP :51,8% (15% PROGRAMA DE METADONA)

- HETEROSEXUAL: 25,7%

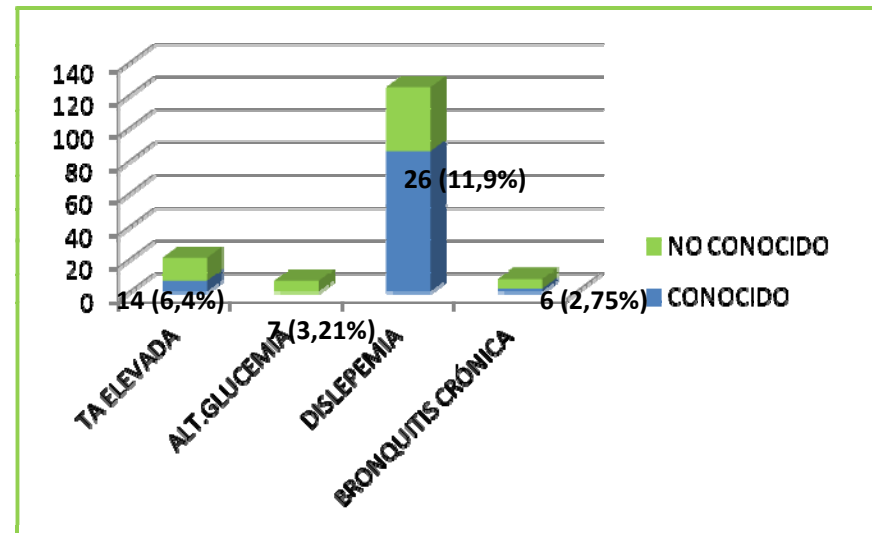
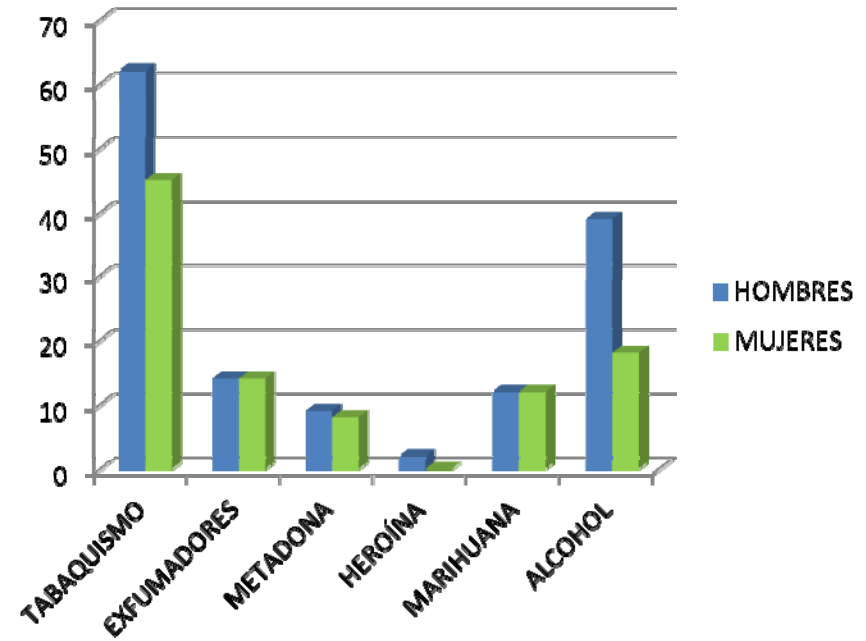
- HSH: 16%

- OTROS O DESCONOCIDO: 6,4%

INDICE DE MASA CORPORAL (IMC): 23,64 (p25-75: 20,9-25,15)

RIESGO CV (FRAMINGHAN):> 20% : 2,7%; ENTRE 10-20%: 24,7%.

Coinfección VHC	55%
CV<20 copias/ml	88%
Polimedicación	47,7%



Lessons learned from the first wave of aging with HIV

Amy C. Justice^a and R. Scott Braithwaite^b

- **Multimorbilidad**
 - “HANA conditions”
 - Comorbilidad verdadera independiente del VIH
- **Polifarmacia**
- No datos claros de “envejecimiento precoz”
- Factores conductuales, del medio y genéticos
- **Medicina “personalizada”, haciendo actos que añadan valor y no daño**

Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- **Datos disponibles con Ips**
 - **Eficacia Ips en monoterapia en simplificación**
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - Costo
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

Simplificación a monoterapia con ATV/r

Estudio	ATARITMO ^[1]	ACTG 5201 ^[2]	Karlström ^[3]	OREY ^[4]
Diseño	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a MT de mantenimiento Estudio piloto de 24 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a MT de mantenimiento Estudio piloto de 24 semanas con datos a 48 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a MT de mantenimiento Estudio piloto planificado a 72 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a MT de mantenimiento Variable 1ª a 48 sem, seguimiento a 96 semanas
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> 30 pretratados TAR ≥ 6 meses o cambio de un estudio previo de MT con IDV/RTV CV < 50 	<ul style="list-style-type: none"> 36 pretratados CV < 50 ≥ 48 wks en 2 ITIN + 1 IP CD4+ > 250 Cambio a 2 ITIN + ATV/r → a las 6 semanas, cambio a ATV/r en MT 	<ul style="list-style-type: none"> 30 pretratados CV < 20, ≥ 1 año en TAR Vírgenes de IP 	<ul style="list-style-type: none"> 61 pretratados CV < 50, ≥ 6 meses No hª de FV ITINs + ATV/r ≥ 8 sem → ATV/r
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> No hay 	<ul style="list-style-type: none"> No hay 	<ul style="list-style-type: none"> No hay 	<ul style="list-style-type: none"> No hay
Variable de medida	<ul style="list-style-type: none"> Reservorios 2 x CV > 400 o 3 x CV > 200 o 4 x CV > 100 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de fracaso virológico (2 x CV > 200) a las 24 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> Nº pacs en FV a 72 semanas FV: 2 x CV > 20 Predefinido parar el estudio si 5 casos de fracaso 	<ul style="list-style-type: none"> CV > 400 a sem 48 Suspensión trto

1. Vernazza P, et al. *AIDS*. 2007;21:1309-1315. 2. Swindells S, et al. *JAMA* 2006; 806-14; Wilkin T, et al. *J Infect Dis*. 2009;199:866-871; 3. Karlström O, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:417-422. 4. Pulido F, et al. *EACS* 2009. Abstract PS4/6.

Simplificación a monoterapia con ATV/r

Estudio	ATARITMO ^[1]	ACTG 5201 ^[2]	Karlström ^[3]	OREY ^[4]
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • 2 pacs (7%) con FV en sem 24 • 5 pacs con "blips" • 2/15 semen • 3/20 LCR 	<ul style="list-style-type: none"> • 88% no presentan FV en semana 48 tras la simplificación 	<ul style="list-style-type: none"> • Parado al llegar al paciente 15 por observar para entonces 5 FV • 9/14 (64%) suprimidos a la semana 36 de mediana 	<ul style="list-style-type: none"> • 21% con fracaso de tratamiento • 12% con rebote virológico
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ NR 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 pacientes genotipados ▪ No RAMs ▪ No se detectan tampoco variantes menores 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3 pacs genotipados ▪ No RAMs 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 7 pacs genotipados ▪ 1 pt con la N88S en semana 48 ▪ 1 paciente más con N88S + M46L después de la 48

Estudios piloto, no comparativos, con pocos pacientes

Resultados contradictorios

Abandono de la estrategia

Simplificación a monoterapia con DRV/r

Estudio	MONET ^[1] (n=256)	MONOI ^[2] (n=225)
Diseño	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simplificación a monoterapia ▪ DRV/RTV 800/100 QD (n = 127) ▪ Variable primaria en semana 48, previsto seguimiento hasta 144 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simplificación a monoterapia ▪ DRV/RTV 600/100 mg BID (n = 112) ▪ Variable primaria en semana 48, previsto seguimiento hasta 96
Variable de medida 1ª	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fracaso de tratamiento en semana 48: 2 CV > 50 en semana 48 o stop tratamiento ▪ No inferioridad en semana 48 margen inferior IC95: -12% ▪ Seguimiento a 144 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ % pacientes con éxito de tratamiento en semana 48 ▪ Fracaso de tratamiento= 2 CV consecutivas > 400 copias o cualquier cambio en el tratamiento ▪ No inferioridad: margen inferior IC90: -10%
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 256 pacientes pretratados ▪ TAR con 2 ITIN + (IP ó ITINN) ▪ Vírgenes de DRV ▪ CV < 50 durante ≥ 6 meses ▪ No hª de FV 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 225 pacientes pretratados ▪ Vírgenes de DRV en TAR → 2ITN + DRV/r 8 semanas → ECA ▪ CV < 400 durante ≥ 18 meses ▪ CV < 50 en el screening ▪ No fracaso previo IPs ▪ Nadir de CD4+ > 50/μl

Simplificación a monoterapia con DRV/r

Estudio	MONET ^[1]	MONOI ^[2]																								
Comparador	DRV/RTV 800/100 mg QD + 2 NRTIs (n = 129)	DRV/RTV 600/100 mg BID + 2 NRTIs (n = 113)																								
Resultados en variable primaria	<p>86, 2% vs 87,8%; dif -1,6% (-10,1 a +6,8)</p> <p>Table 2. Summary HIV RNA less than 50 copies/ml at week 48, for the per protocol (PP) and intent to treat (ITT) populations.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Response</th> <th>Monotherapy (%)</th> <th>Triple therapy (%)</th> <th>Delta (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV RNA < 50 (PP)</td> <td>86.2</td> <td>87.8</td> <td>-1.6% (-10.1, +6.8%)</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA < 50 (ITT)</td> <td>84.3</td> <td>85.3</td> <td>-1.0% (-9.9, +8.8%)</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA < 50 (S=I)</td> <td>93.5</td> <td>95.1</td> <td>-1.6% (-7.4, +4.2%)</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA < 50 (OF)</td> <td>91.3</td> <td>94.6</td> <td>-3.2% (-9.5, +3.1%)</td> </tr> <tr> <td>HIV RNA < 200 (OF)</td> <td>97.6</td> <td>98.4</td> <td>-0.8% (-4.2, +2.6%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>OF, observed failure, includes only virological endpoints; S=I, switch-included analysis, including data only at week 48.</p>	Response	Monotherapy (%)	Triple therapy (%)	Delta (95% CI)	HIV RNA < 50 (PP)	86.2	87.8	-1.6% (-10.1, +6.8%)	HIV RNA < 50 (ITT)	84.3	85.3	-1.0% (-9.9, +8.8%)	HIV RNA < 50 (S=I)	93.5	95.1	-1.6% (-7.4, +4.2%)	HIV RNA < 50 (OF)	91.3	94.6	-3.2% (-9.5, +3.1%)	HIV RNA < 200 (OF)	97.6	98.4	-0.8% (-4.2, +2.6%)	<ul style="list-style-type: none"> ITT: 87,5 vs 92%; dif -4,5%; IC90: de -11,2 a +2,1% PP: 94 vs 99%; dif: -4,9%; IC90: -9,1 a -0,8%
Response	Monotherapy (%)	Triple therapy (%)	Delta (95% CI)																							
HIV RNA < 50 (PP)	86.2	87.8	-1.6% (-10.1, +6.8%)																							
HIV RNA < 50 (ITT)	84.3	85.3	-1.0% (-9.9, +8.8%)																							
HIV RNA < 50 (S=I)	93.5	95.1	-1.6% (-7.4, +4.2%)																							
HIV RNA < 50 (OF)	91.3	94.6	-3.2% (-9.5, +3.1%)																							
HIV RNA < 200 (OF)	97.6	98.4	-0.8% (-4.2, +2.6%)																							
Otros resultados	<ul style="list-style-type: none"> 57% vienen de IP Coinfección VHC: 17 vs 9% En triple, 53% TDF Coinfección por VHC predictor de fracaso Más blips en MT Semana 144, por ITT, cambio=fallo: 69%; CV<50 copias: MT 69%; TT 75% (dif -5,9%; de -16,9 a +5,1); si SE PERMITEN CAMBIOS: 84 vs 83,5% (dif +0,5; de -8,7 a +9,7)³ 	<ul style="list-style-type: none"> 73/64% vienen de IP Coinfección, anecdótica 3 pacs fracasan en MT, los 3 resuprimidos añadiendo ITIN Adherencia y CV basal parecen predecir éxito Más blips en MT 																								
Resistencia	<ul style="list-style-type: none"> Resistencia genotípica (no fenotípica) en 1 pac cada rama 	<ul style="list-style-type: none"> No mutaciones nuevas 																								

Simplificación a monoterapia con LPV/r

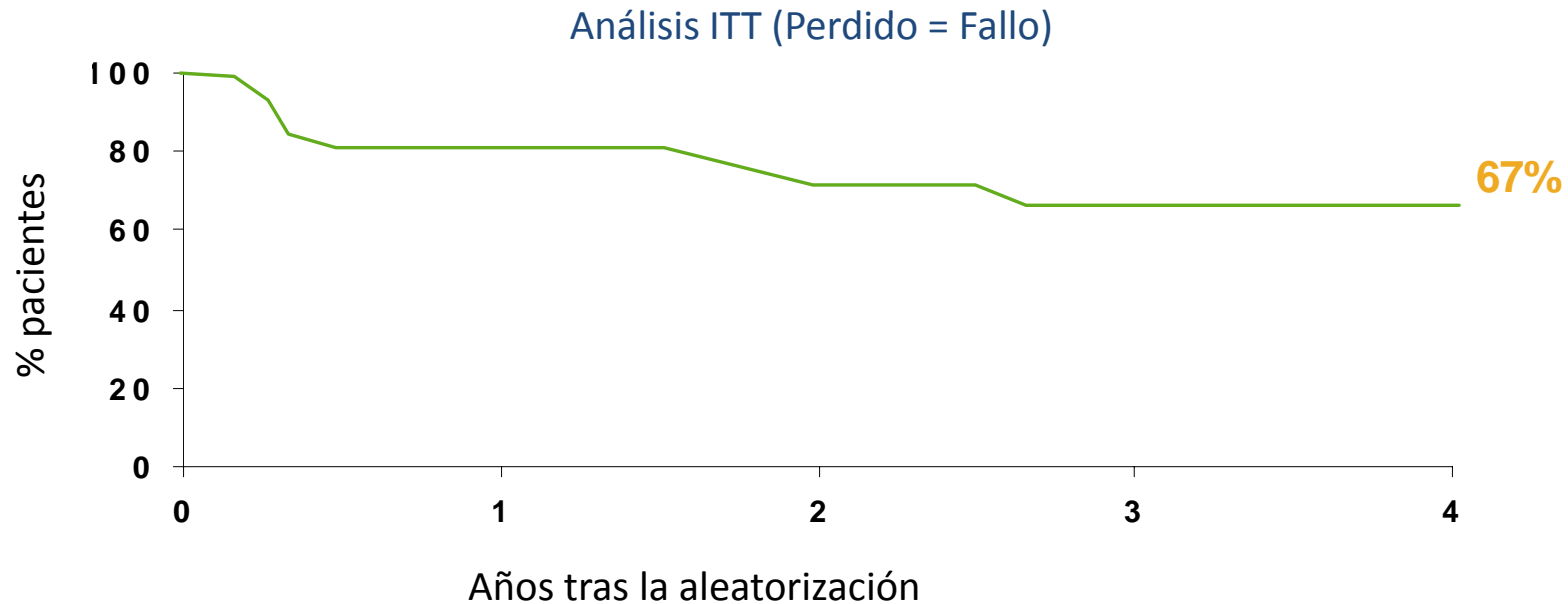
	Diseño	Pacientes	Variable de medida
OK piloto¹ n=42	<ul style="list-style-type: none"> ECA piloto de simplificación a MT vs TT 	<ul style="list-style-type: none"> CV < 50 ≥ 6 meses en 2 ITIN + LPV/r Nunca FV previo 	<ul style="list-style-type: none"> % con CV <50 en semana 48
OK Kaletra² n=205	<ul style="list-style-type: none"> ECA: Simplificación a MT con LPV/r vs 2 ITIN + LPV/r Permitido adición de ITIN IC95 sup TT-MT < 12% 	<ul style="list-style-type: none"> CV < 50 ≥ 6 meses en 2 ITIN + LPV/r Nunca FV previo 	<ul style="list-style-type: none"> % sin fracaso terapéutico (FT) en semana 48 FT: 2 CV >500 ó cambio trto (dif a reinducción o discont o perd segu o no CV<50 tras reinducción)
KALESOLO³ n=186	<ul style="list-style-type: none"> ECA: Simplificación a MT con LPV/r vs 2 ITIN + LPV/r NO permite adición de ITIN 	<ul style="list-style-type: none"> CV<50 copias > 6 meses, cualquier triple, sin FV previo con IP 	<ul style="list-style-type: none"> CV<50 en semana 48 SIN cambio de tratamiento No inferioridad= -12%
Cahn⁴ N=80	<ul style="list-style-type: none"> ECA: Simplificación a MT con LPV/r vs 2 ITIN + LPV/r Permite reintroducción ITIN 	<ul style="list-style-type: none"> CV<50 copias, > 6 meses Primer TAR 	<ul style="list-style-type: none"> CV <200 al año
KALMO⁵ n=60	<ul style="list-style-type: none"> ECA simplificación a T con LPV/r vs seguir CUALQUIER triple 	<ul style="list-style-type: none"> CV <80 copias > 6 meses CD4 >200; nadir >100; Sida excluido 	<ul style="list-style-type: none"> CV <80 en semana 96 por ITT, missing=failure
MOST⁶ n=60	<ul style="list-style-type: none"> ECA simplificación a MT con LPV/r vs seguir triple 	<ul style="list-style-type: none"> CV <50 copias, > 3 meses 	<ul style="list-style-type: none"> Fracaso en SNC o compartimento genital (+ 1 log respecto a basal o detectable)

1. Arribas JR et al; JAIDS 2005;40:280-7; 2. Pulido F, et al; AIDS 2008; 22:F1-F9; 3. Meynard JL, et al; JAC 2010; 65:2436; 4. Cahn P, et al; Plos One 2011; 6:e23726; 5. Nunes EP, et al; HIV Clin Trials 2009;10:368-74; 6. Gutmann et al; AIDS 2010; 24:2347

Simplificación a monoterapia con LPV/r

Estudio	Resultados	Otros datos	Resistencia
OK piloto¹ n=42	<ul style="list-style-type: none"> 95% TT vs 81% MT 	<ul style="list-style-type: none"> Los que fracasan en MT peor adherencia 	<ul style="list-style-type: none"> No resistencia
OK Kaletra² n=205	<p>90% TT vs 94% MT; dif -4 (de -11,8 a +3,4)</p> <p>Otras: ITT, todo fallo: 85 vs 90%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Nadir 107/103 T en indetectable: 19/17 meses 6 fallos en MT: 3/6 perd seguim 	<ul style="list-style-type: none"> 2% en MT 1% en triple
KALESOLO³ n=186	<p>CV <50 a las 48 sem: 84 vs 88%; dif: -4; IC90%: -12,4 a +4,5%</p> <p>Con ITIN: 91 vs 88%; +2,9 (-4,5 a +10,4%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> En 2/3 se incluía LPV/r de novo Mejoría grasa periférica en hombres. No dif en DMO Blips más frecuentes en MT 	<ul style="list-style-type: none"> No mutaciones
Cahn⁴ N=80	<ul style="list-style-type: none"> CV<200 al año: 95 vs 92%; dif: +3 (-7,8 a +13,8) 	<ul style="list-style-type: none"> 10% reintroducción ITIN 	<ul style="list-style-type: none"> Sin datos
KALMO⁵ n=60	<ul style="list-style-type: none"> CV<80 en semana 96 por ITT: 80 vs 86,7%; dif: -6,6 (-25,4 a +12%) 14/15 CV indetectable en semen 	<ul style="list-style-type: none"> TAR origen: 2/3 NN; 1/3 LPV/r “On treatment”: 96% en ambas ramas: sólo 1 FV en cada rama 	<ul style="list-style-type: none"> No mutaciones
MOST⁶ n=60	<ul style="list-style-type: none"> Tras una mediana de seguimiento de 48 semanas, para el estudio porque 6/29 pacs presentan FV en sangre 	<ul style="list-style-type: none"> 5 pacientes diferentes criterios de fracaso en SNC 3/6, problemas tolerancia Todos se resuprimen con ITIN 	<ul style="list-style-type: none"> No datos

Eficacia a largo plazo con LPV/r en monoterapia: resultados del estudio OK piloto a los 4 años



N=21 pacientes:

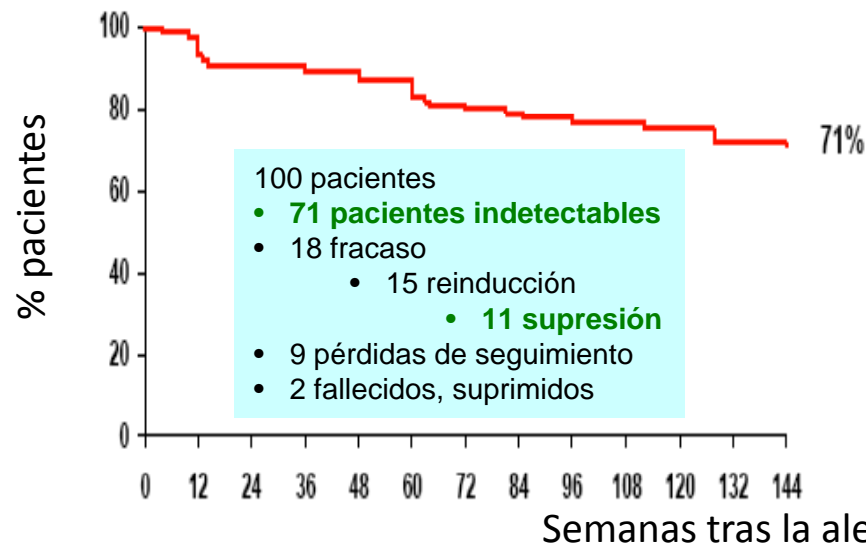
- 14 pacientes (67%) con CV < 50 cop/ml (ITT anal)
- **2 pérdida seguimiento (CV suprimida)**
- **5 pacientes (24%) con rebotes de CV: tras la reinducción de análogos consiguieron la supresión virológica.**

No aparecieron mutaciones asociadas con resistencias a IPs.

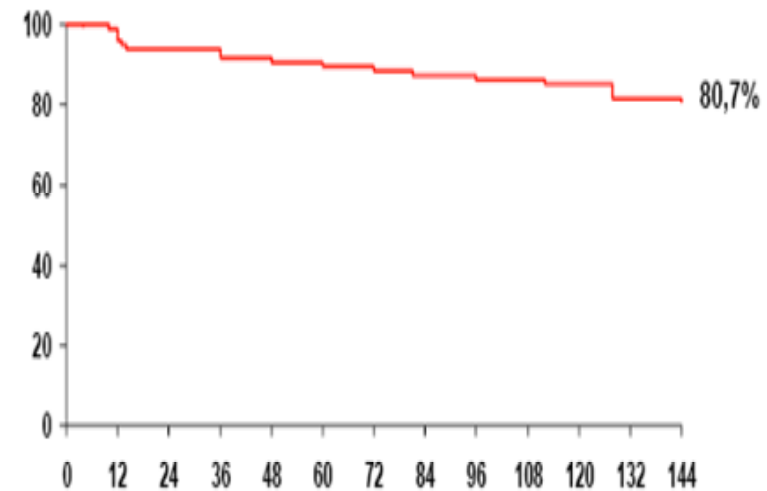
Eficacia a largo plazo con LPV/r en monoterapia: resultados del estudio OK04 a la semana 144

Tiempo hasta CV > 50 copias/mL
Análisis a la semana 144 de los pacientes que fueron aleatorizados a la rama de LPV/r monoterapia

Análisis ITT (Perdido = Fallo;
Reinducción = Fallo)



Análisis en tratamiento (Reinducción = Fallo;
Perdido o cambio tratamiento = Censurado)



De la semana 48 a la 144 no aparecen nuevas mutaciones de resistencia (0,7% pacs/año)

Eficacia a largo plazo con DRV/r en monoterapia: Datos de DNA viral en semana 144

Subestudio del MONET con 146 pacientes
Miden DNA viral en células mononucleares de sangre periférica (logs/millón de células)

	Semana 0	Semana 144	Cambio medio/mediana
DRV/r	2,5	2,49	-0,05 /-0,03
Triple	2,59	2,61	+0,03/+0,01

Globalmente, el DNA viral basal fue mayor en:

- Pacientes con CD4<200/ μ l
- Pacientes que a lo largo del estudio tuvieron alguna CV > 50 copias/ml

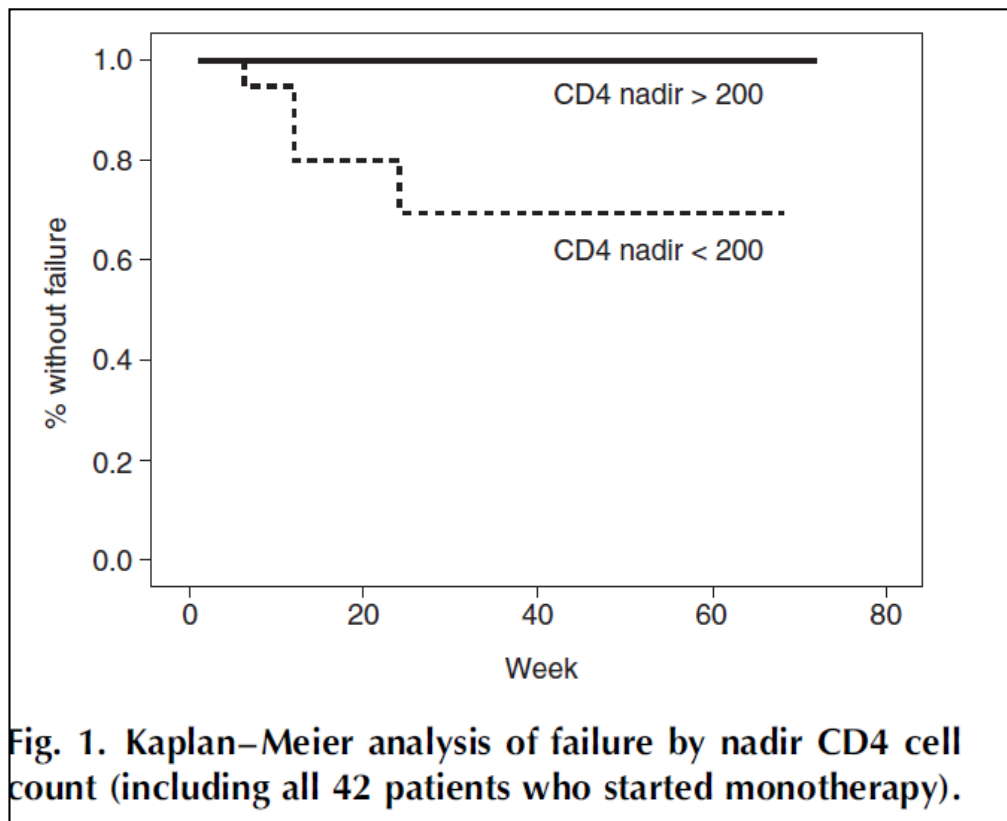
Tampoco hay diferencias entre ambas ramas en marcadores de inflamación (IL6 y PCR)

Geretti AM et al; HIV Med 2013;14:45-50

Arribas JR et al; J Antimicrob Chemother 2012;67:1804-6.

Randomized controlled study demonstrating failure of LPV/r monotherapy in HIV: the role of compartment and CD4-nadir

Methods: Randomized controlled open-label trial comparing LPV/r-MT with continued treatment for 48 weeks in treated patients with fully suppressed viral load. The primary endpoint was treatment failure in the central nervous system [cerebrospinal fluid (CSF)] and/or genital tract. Treatment failure in blood was defined as two consecutive HIV RNA levels more than 400 copies/ml.



60 pacientes incluidos, 31 a TT y 29 a monoterapia

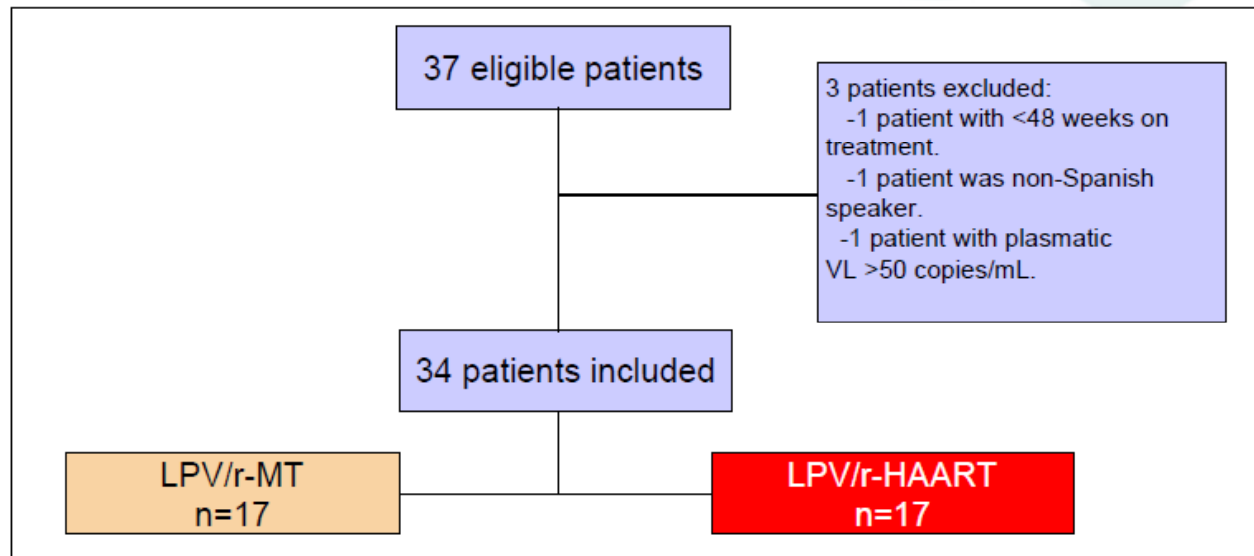
Cierre prematuro porque 6/29 pacientes presentan fracaso virológico en MT

- Todos los fracasos en pacientes con nadir CD4 < 200/ μ l
- Todos en las primeras 24 semanas
- Otros 7 pacientes, criterio de FV en LCR (4 en triple, 3 en MT); 4/6 con síntomas neurológicos

Gutmann; AIDS 2010

Respuesta de Paton et al

Estudio para comparar la presencia de replicación de VIH en LCR y rendimiento neurocognitivo en pacientes con monoterapia con LPV/r vs triple terapia estándar **durante al menos 96 semanas**



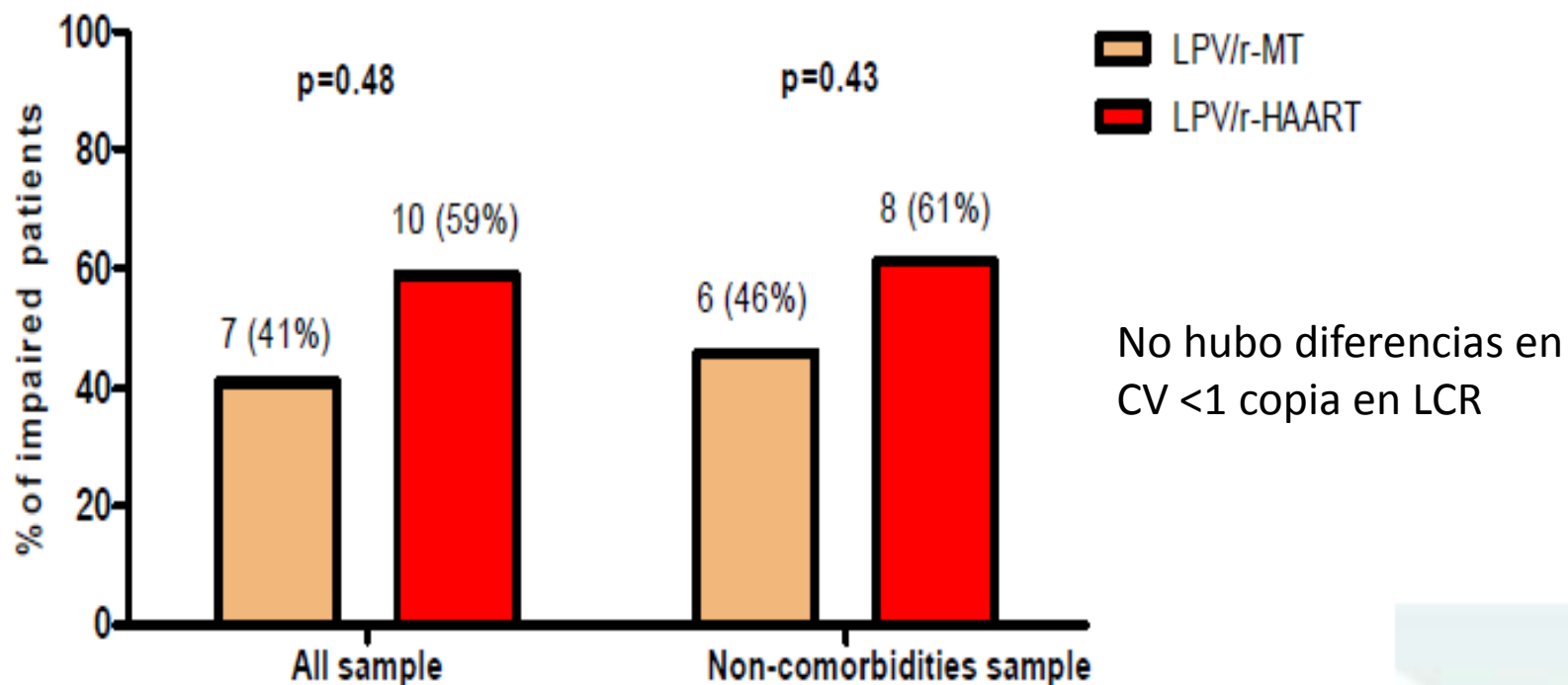
- Pareados en función de nadir de CD4, edad, género y tiempo en TAR
- Al menos 2 años de seguimiento

Además de parámetros habituales en plasma, realizan:

- PL con medición de CV por un método ultrasensible (1 copia/ml)
- Batería de tests neuropsicológicos (cobertura de 7 áreas motoras y neurocognitivas)

Neurocognitive outcomes

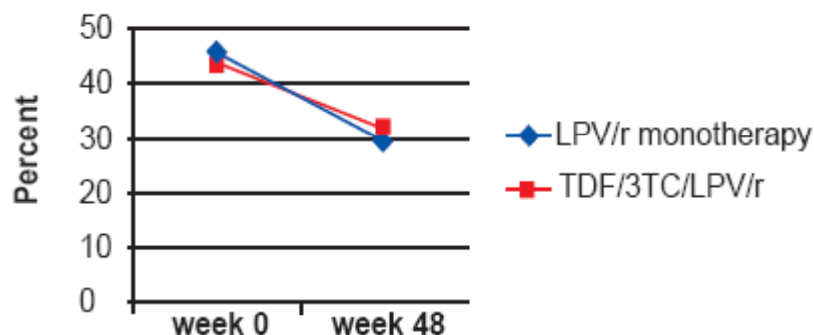
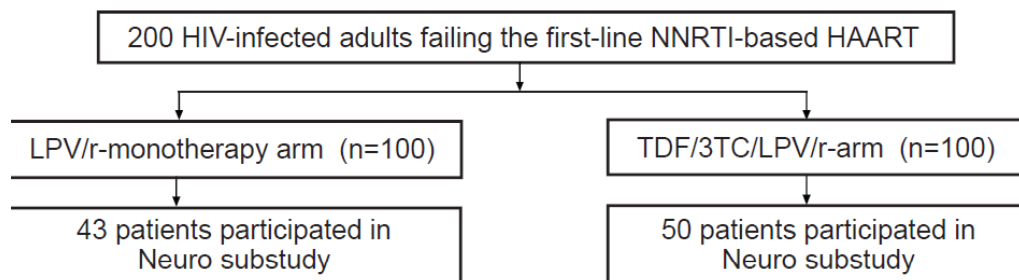
Figure 3. Percentages of subjects with neurocognitive impairment.



Confounding comorbidities included: depression or anxiety disorders, drug use, presence of a psychiatric diagnosis, psychopharmacologic treatment, or current or past opportunistic infection involving CNS.

- In the LPV/r-MT group 7 (41%) patients showed NCI while in LPV/r-HAART group this occurred in 10 (59%); $p=0.48$.
- When patients with possible confounding comorbidities were excluded, the results were similar: 6/13 (46%) patients showed NCI in LPV/r-MT group (46%) and 8/13 (61%) in LPV/r-HAART group ($p=0.43$).
- Considering neurocognitive functioning, values were mildly better in MT group. In total sample, GDS was 0.23 in MT group and 0.46 in HAART group ($p=0.025$), and in non-comorbidities sample 0.25 and 0.5 ($p=0.04$), respectively.

Figure 1. Patient disposition diagram



* No statistical difference between arms; $p > 0.05$ both at weeks 0 and 48

Prevalencia deterioro neurocognitivo

	Semana 0	Semana 48:
- MT	46%	30%
- TT	44%	32%

$p = 0,85$

- Entre los pacientes con DNC en el momento inicial: un 26% en MT y un 22% en TT experimentaron una mejora en el mismo.
- La incidencia de DNC fue del 6% con MT y de 7% con TT ($p = 0,85$).

Estudio HIV STAR

Subestudio neurocognitivo

- En el grupo de MT se observa mejoría en las puntuaciones de 4 tests y en el de TT en 2 tests a la semana 48.
- No hubo diferencias en los z-scores o NPZ-5 entre ambos grupos de tratamiento tras 48 semanas ($p > 0,05$).

Table 3. Comparison of neuropsychological testing results between week 0 and week 48 within treatment arms.

	Week 0	Week 48	P-value
mLPV/r			
Z-score color trails 1	-1.03(1.21)	-0.54(1.01)	0.01
Z-score color trails 2	-0.75(1.15)	-0.12(0.83)	<0.01
Z-score EIWA Digit Symbol	-0.86(0.88)	-0.49(1.05)	<0.01
Z-score grooved pegboard test (dominant hand)	-0.20(1.49)	-0.18(1.49)	0.78
Z-score grooved pegboard test (non dominant hand)	-0.57(1.52)	-0.33(1.40)	0.18
NPZ-5	-0.26(0.92)	0.08(0.62)	<0.01
TDF/3TC/LPV/r			
Z-score color trails 1	-0.73(1.39)	-0.49(1.31)	0.18
Z-score color trails 2	-0.58(1.18)	-0.20(1.11)	0.02
Z-score EIWA Digit Symbol	-0.76(0.97)	-0.52(0.91)	0.01
Z-score grooved pegboard test (dominant hand)	-0.19(1.29)	-0.10(1.34)	0.61
Z-score grooved pegboard test (non dominant hand)	-0.22(1.29)	-0.21(1.61)	0.98
NPZ-5	-0.01(0.77)	0.16(0.72)	0.09

Study Design

Cross-sectional 4/11-6/12

- HIV+ patients receiving:
 - ✓ 2 N(t)RTIs + LPV/r or DRV/r
 - ✓ LPV/r or DRV/r alone
- HIV-RNA <50 (≥ 1 yr)*
- Patients with confounders excluded

DRV/r or LPV/r + 2
N(t)RTIs (n=95)

DRV/r or LPV/r
(n=96)

48 weeks

Objectives

- Prevalence of NCI**
- Is MT a risk factor for NCI?
- CSF Viral escape
- Biomarkers of NCI
- Evolution of NCI (48 wks)

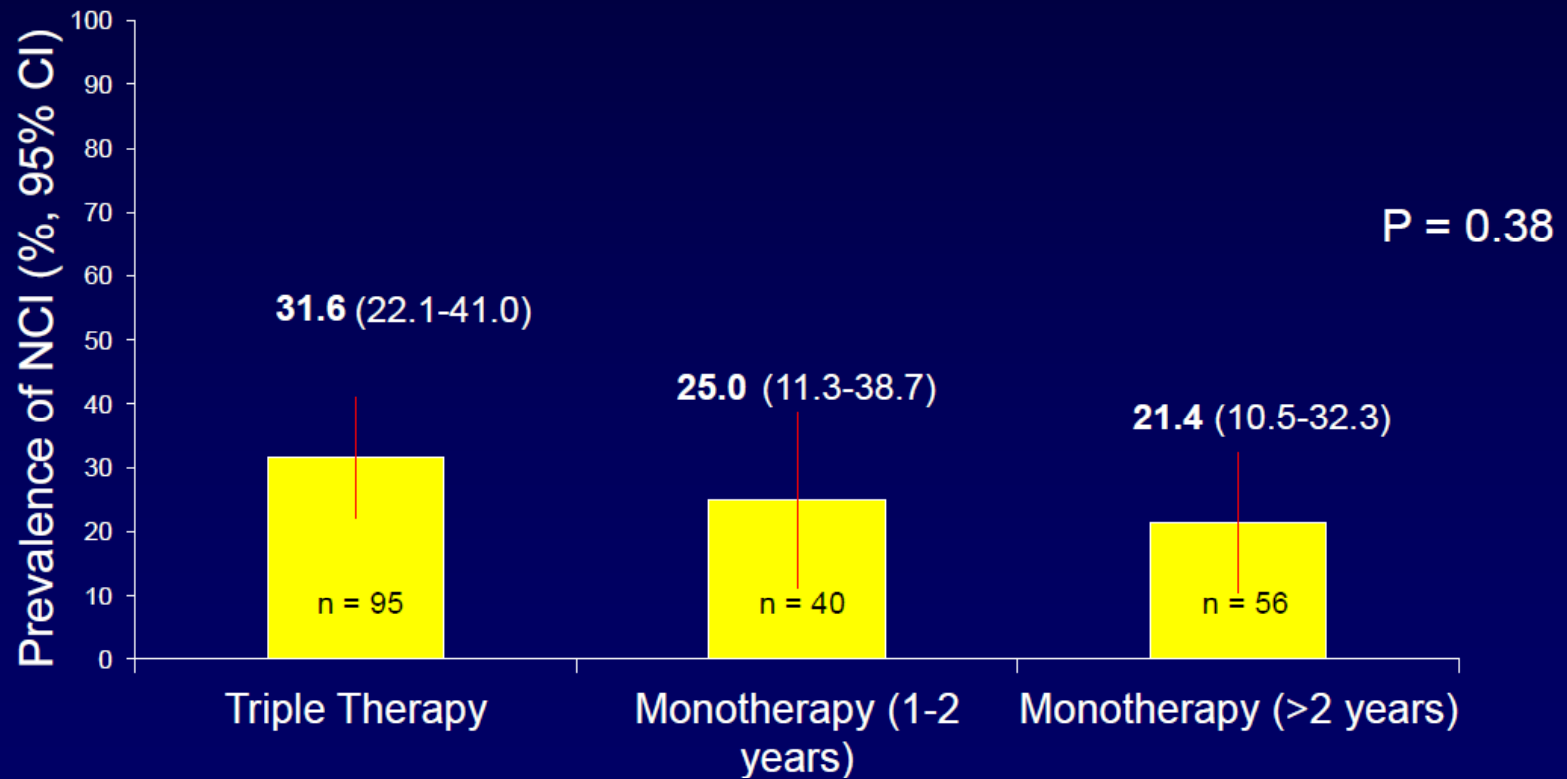
Procedures (baseline & 48 week)

- Neurocognitive assessment)
- Blood tests
- CSF & MRI (only if neurocognitively impaired)

*Single blip allowed

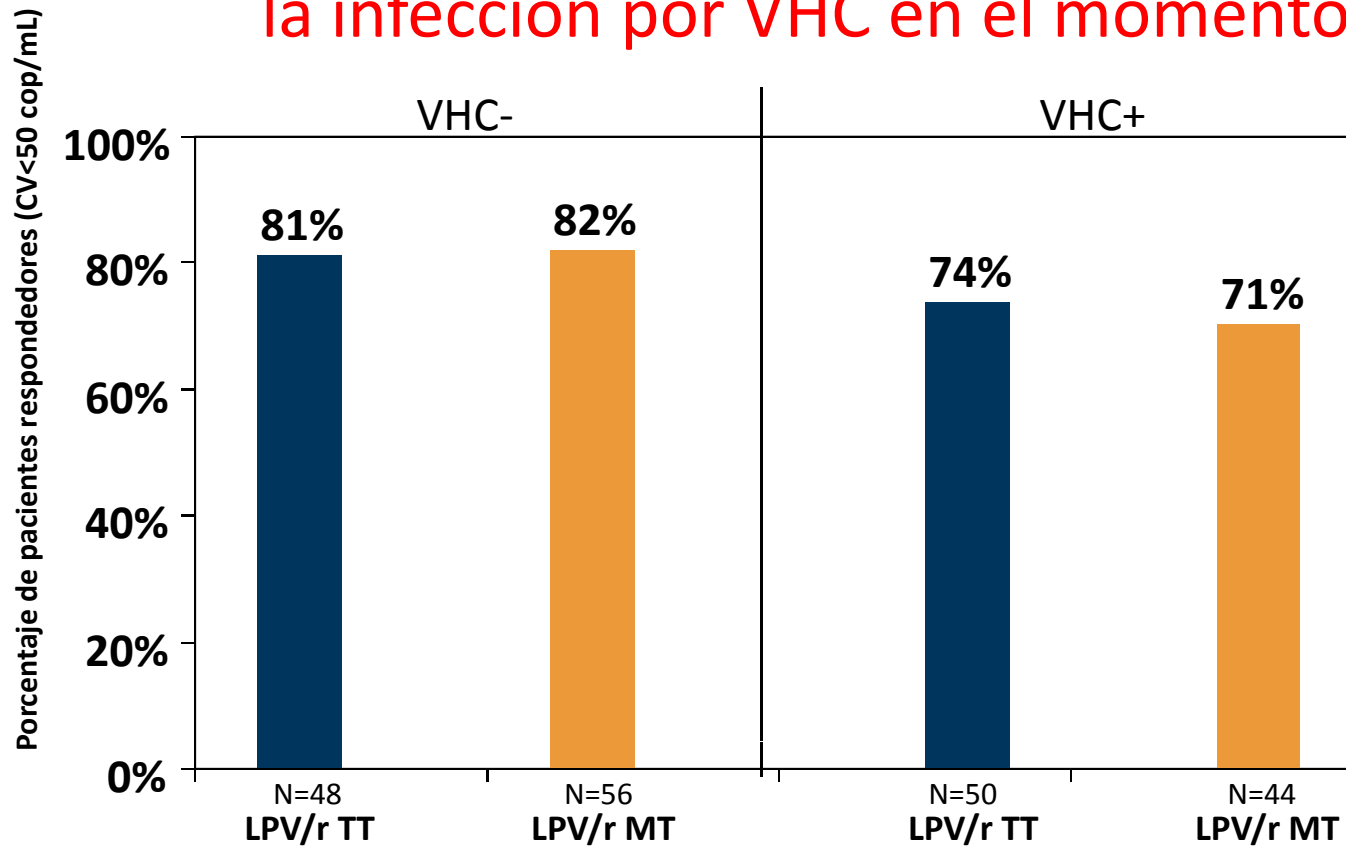
**Neurocognitive Impairment

Prevalence of Neurocognitive Impairment



All asymptomatic/mild by self report

Estudio OK04: eficacia a la semana 96 en función de la infección por VHC en el momento basal



Pulido F, et al. 6th IAS Conference, 2011. Roma, Italia. MOPE217.

Otros estudios

PEKARI¹ (N= 31/31), no diferencias a 24 semanas

MONOCO²: Simplificación a QD en coinfectados (n=21); CV <50 en semana 48:71%, fracasos relacionados con no adherencia, recuperables

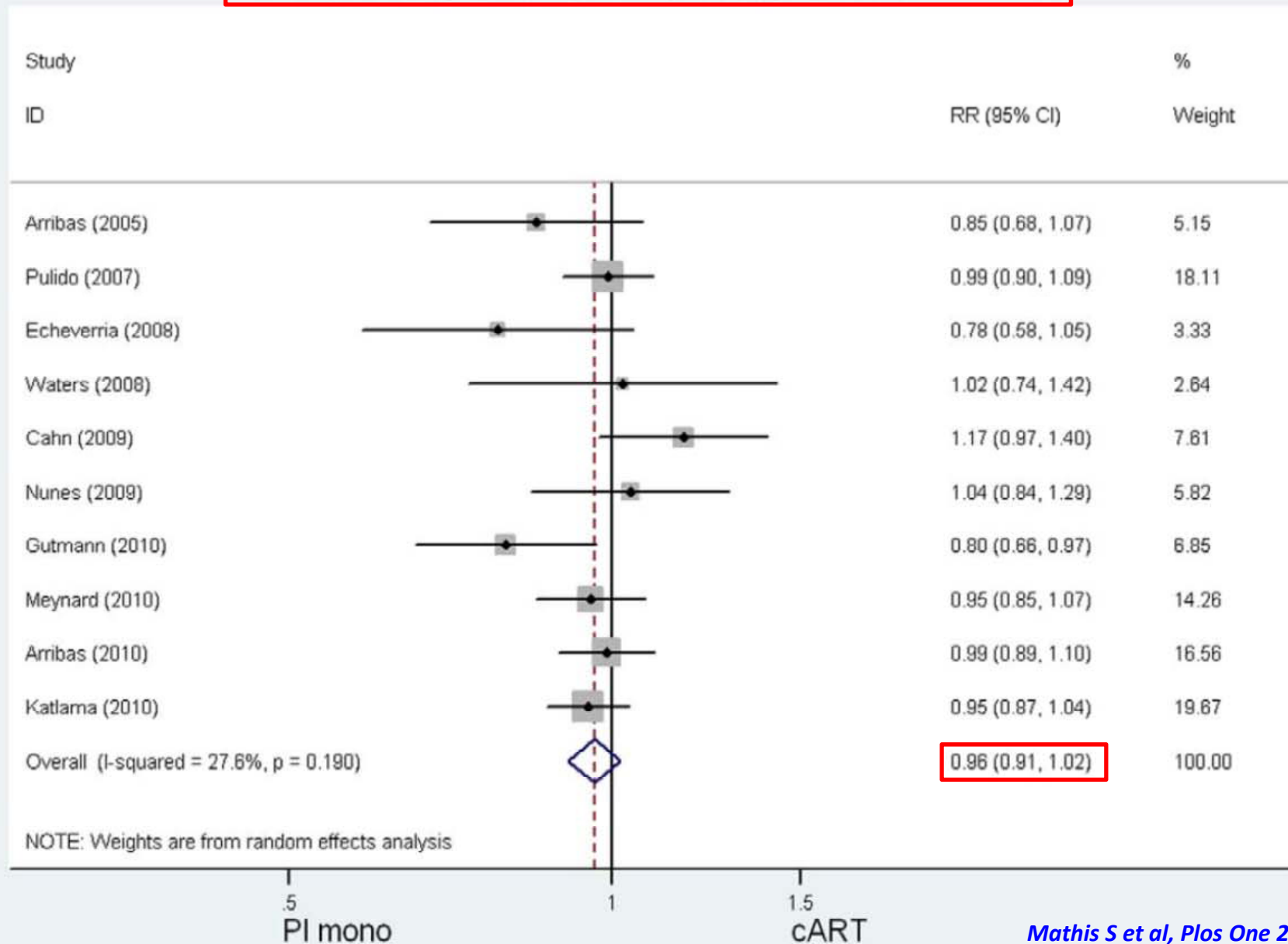
KaMon³ (N=30), no diferencias a 48 semanas

1.Ortega E; . 7th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection 2011. Milan, Italy. PO-07.

2. Cooper C; HIV Clin Trials 2012; 13:179-88 ; 3.Hasson H, et al; New Microbiologica 2012; 35:469-74

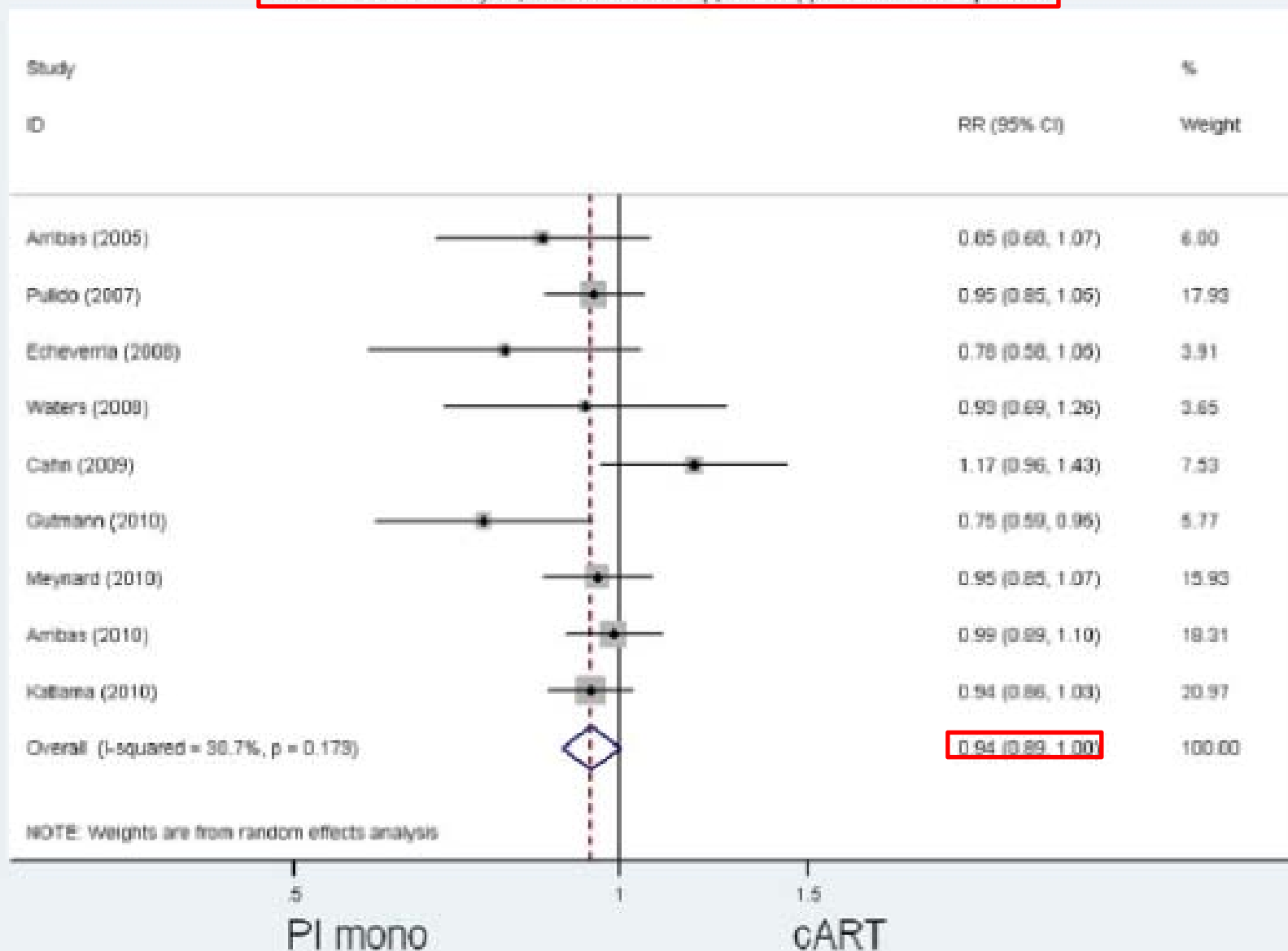
Risk ratios for maintaining viral suppression of protease inhibitor monotherapy (PI mono) and combination antiretroviral therapy (cART)

Intention to treat analysis, 48 weeks follow-up, viral suppression as defined in the trial



Risk ratios for maintaining viral suppression of protease inhibitor monotherapy (PI mono) and combination antiretroviral therapy (cART)

Intention to treat analysis, 48 weeks follow-up, viral suppression < 50 copies/ml



En 44 pacientes con FV, la reintroducción de nucleósidos llevó al 93% a CV indetectable

Effectiveness of Protease Inhibitor Monotherapy versus Combination Antiretroviral Maintenance Therapy: A Meta-Analysis

Sandra Mathis¹, Bettina Khanlari², Federico Pulido³, Mauro Schechter⁴, Eugenia Negredo⁵, Mark Nelson⁶, Pietro Vernazza⁷, Pedro Cahn⁸, Jean-Luc Meynard⁹, Jose Arribas¹⁰, Heiner C. Bucher^{1*}

- Dependiendo de la definición de la variable virológica de medida, el **aumento de riesgo absoluto de fracaso virológico a 48 semanas** con monoterapia con IP potenciados respecto a triple terapia fue, en el análisis de intención de tratar entre **un 2 y un 6% y 13% en el peor de los casos**; y en el **análisis por protocolo** entre **5-6% y 10% en el peor de los casos**
- Sin embargo, **la reintroducción de los ITIN llevó al 93% a la resupresión viral**
- **El aumento en el riesgo absoluto de fracaso virológico a 1 año en tratamiento con monoterapia con Ipp es, de un 10% y, en el peor de los casos, de un 13% y es recuperable en 93% de los casos con reintroducción de ITIN**

Recomendaciones

- Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se debe simplificar y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo o si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico **(A-I)**
- Los pacientes con supresión vírica prolongada (≥ 6 meses) y buena adherencia ($>90\%$) son los mejores candidatos a simplificación **(B-II)**
- Los pacientes sin historia de fracaso previo a IP, con CVP indetectable ≥ 6 meses, adherencia excelente y signos o síntomas de toxicidad por los ITIAN pueden simplificarse a monoterapia con LPV/r (BID) o DRV/r (QD) **(B-I)**

Other strategy:

PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.

(1) Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Actualización enero 2012. <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dccconsensos.asp>.

(2) EACS guidelines. Version 6, October 2011. Available at: <http://europeanidsclinicalociety.org/>.

Recomendaciones

- Es importante seleccionar muy bien los pacientes a los que se desea simplificar el TAR y la estrategia a seguir. La simplificación no se puede realizar a costa de la pérdida de eficacia virológica. Sólo se puede plantear una simplificación si no ha existido fracaso previo y si se utilizan fármacos plenamente activos para mantener el éxito virológico **(A-I)**

Las monoterapias con DRV/r (QD) o LPV/r (BID) deben usarse de forma excepcional y siempre y cuando el paciente presente toxicidad o intolerancia a los ITIAN. Además, esta estrategia debe restringirse a pacientes que cumplan todas las siguientes condiciones: a) ausencia de fracaso previo con IP; b) CVP <50 copias/mL durante al menos 6 meses; y c) haber demostrado una excelente adherencia **(C-I)**. Los pacientes con una cifra nadir de linfocitos CD4⁺ inferior a 100 células/ μ L pueden tener un mayor riesgo de fracaso con esta pauta terapéutica, por lo que su indicación en este contexto debe valorarse con especial cuidado.

Other strategy:

PI/r monotherapy with bid LPV/r or qd DRV/r might represent an option in patients with intolerance to NRTI or for treatment simplification. Such a strategy only applies to patients without history of failure on prior PI-based therapy and who have had viral loads < 50 c/mL in at least the past 6 months.

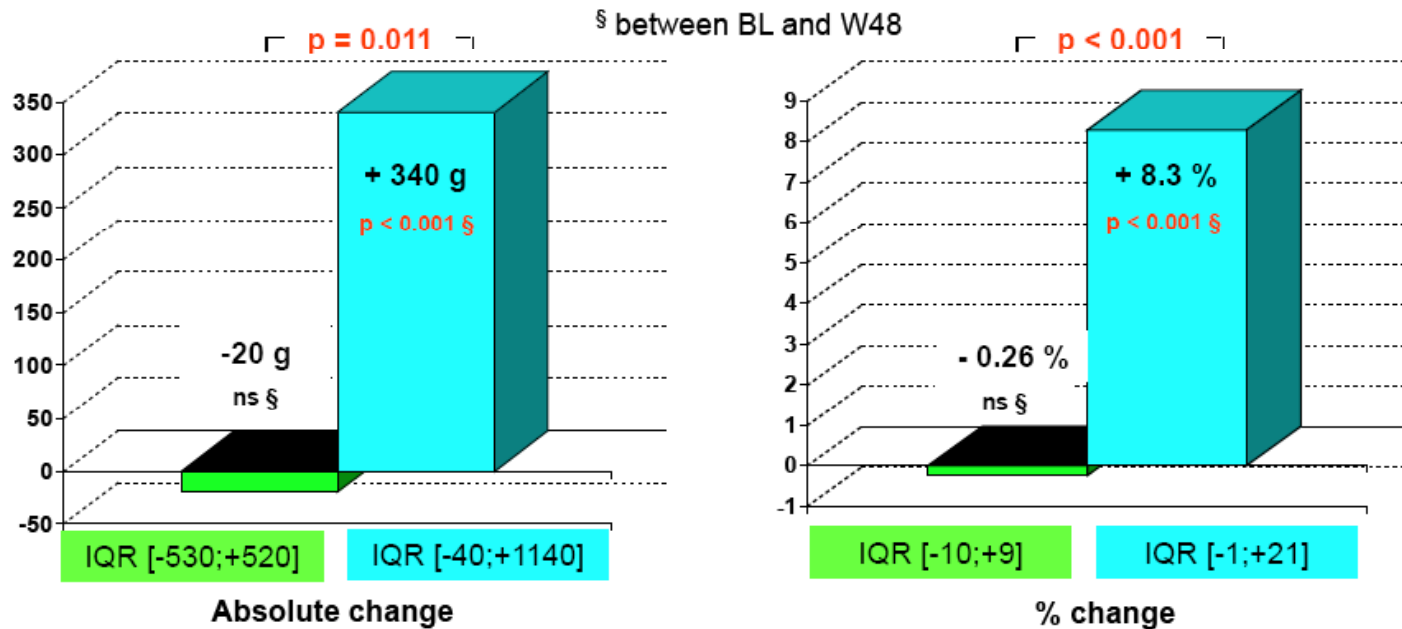
(1) Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Actualización enero 2013 <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/dcconsensos.asp>.

(2) EACS guidelines. Version 6, Nov 2012. Available at: <http://europeanaidscinicalsociety.org/>.

Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- **Datos disponibles con Ips**
 - Biterapias con IPs
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - **Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)**
 - Costo
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

MONOI: Cambio medio de la grasa de las extremidades en semana 48



- El cambio a DRV monoterapia conllevó un aumento en la grasa de las extremidades
- Menos pacientes en el brazo de MT desarrollaron lipoatrofia
- Ganancia de 340gr de grasa en las extremidades en el brazo de MT comparado con la pérdida de 20gr en el TARGA

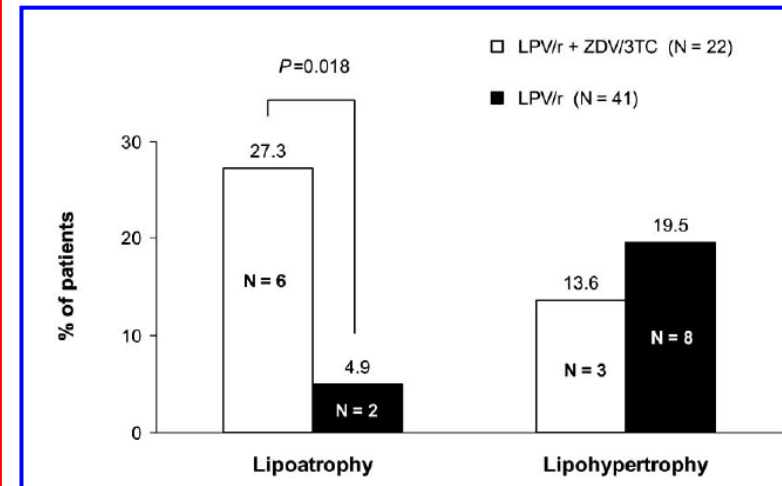
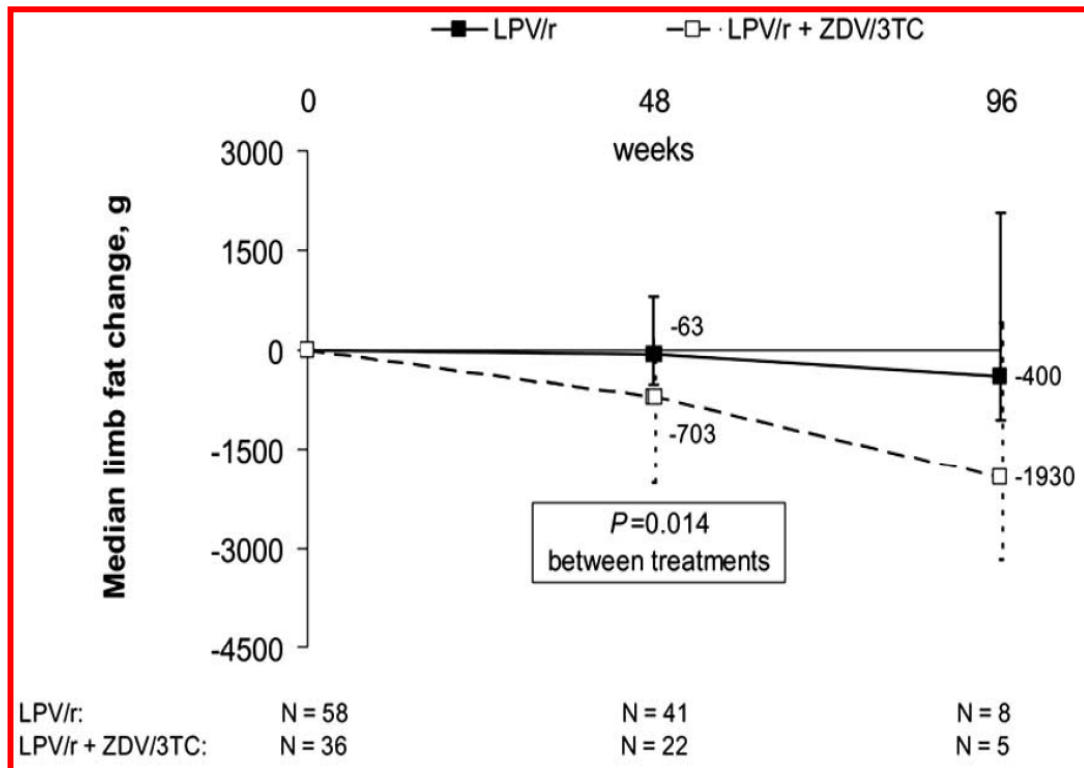
Lambert-Niclot S. 17th CROI, San Francisco. Poster #610

Tiende a igualarse en semana 96 *Valantin MA, HIV Med 2012; 13:505-15*

MONARK subestudio de grasa

Pacientes naive, ECA
comparando LPV/rMT
vs ZDV + 3TC + LPV/r
n=136

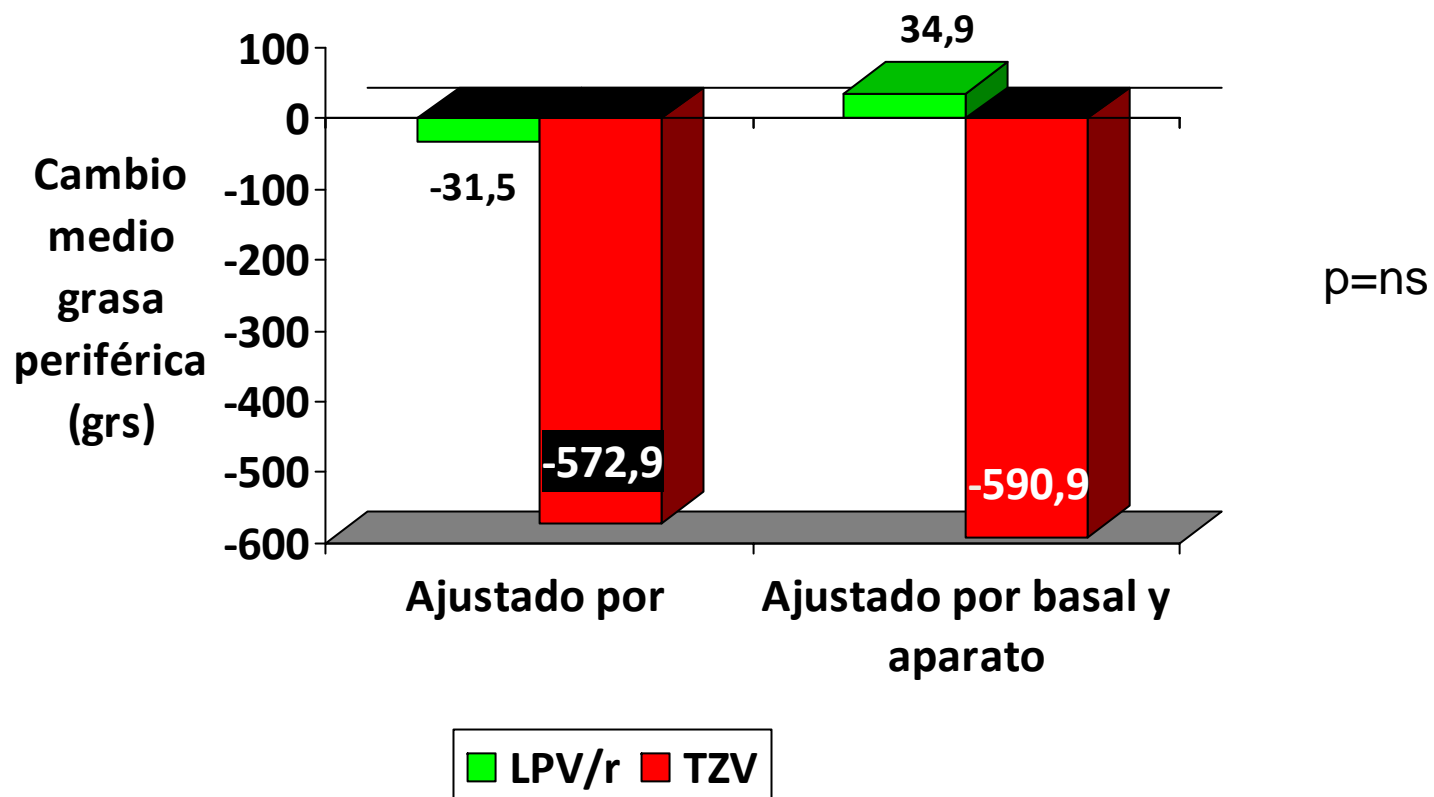
Subestudio DEXA
basal, semana 48,
semana 96
n para semana 48:
41/22



Kolta S; Curr HIV Res; 2011; 9:31-38

KALIPO Cambio medio de la grasa de las extremidades en semana 96

EC de prevención de lipoatrofia en pacientes estables en tratamiento con Trizivir
SIN LIPOATROFIA basal

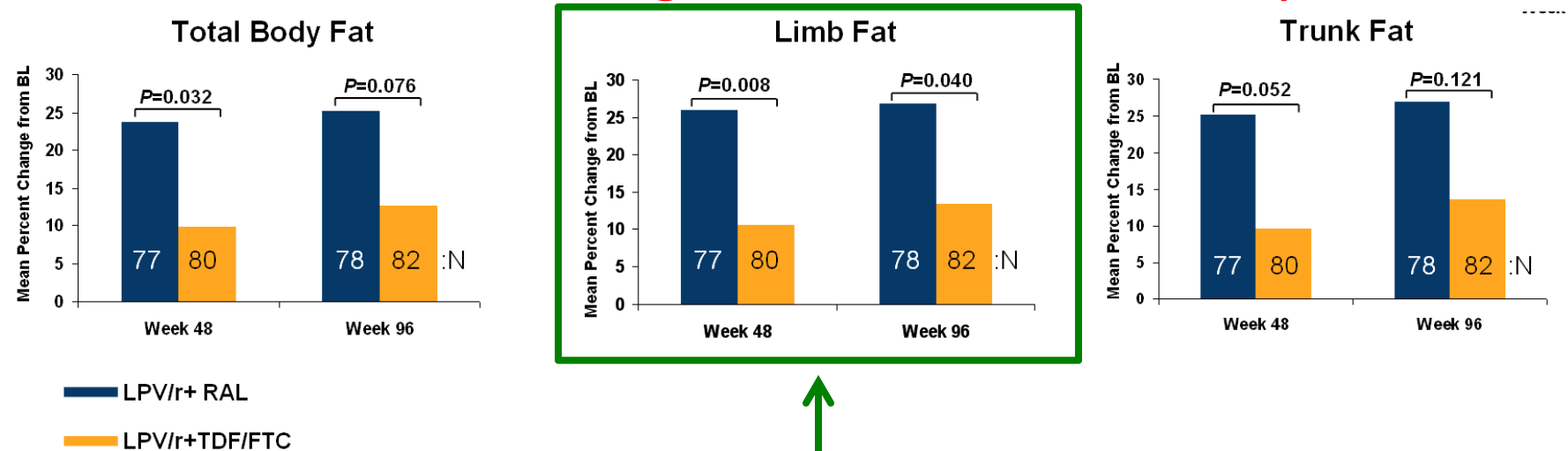


Tendencia a menor lipoatrofia percibida por el paciente en rama LPV/r

Efectos sobre la lipoatrofia del cambio a IP en monoterapia: metanálisis de ECA

Clinical trial	Mean change from baseline in limb fat:		
	PI/r arm Mean (s.e.)	Triple therapy arm Mean (s.e.)	Difference (PI/r – Triple) Mean (95% CI)
Kalesolo	+160g (267g)	-50g (242g)	+210g (-495, +915g)
Monark	-60g (181g)	-700g (248g)	+640g (+39, +1241g)
MONOI	+340g (134g)	-20g (129g)	+360g (-5, +725g)
Monarch	-57g (300g)	-288g (300g)	+231g (-600, +1062g)
KRETA	+215g (199g)	+324g (184g)	-127g (-658, +404g)
Overall			+277g (+36, +517g) p=0.024

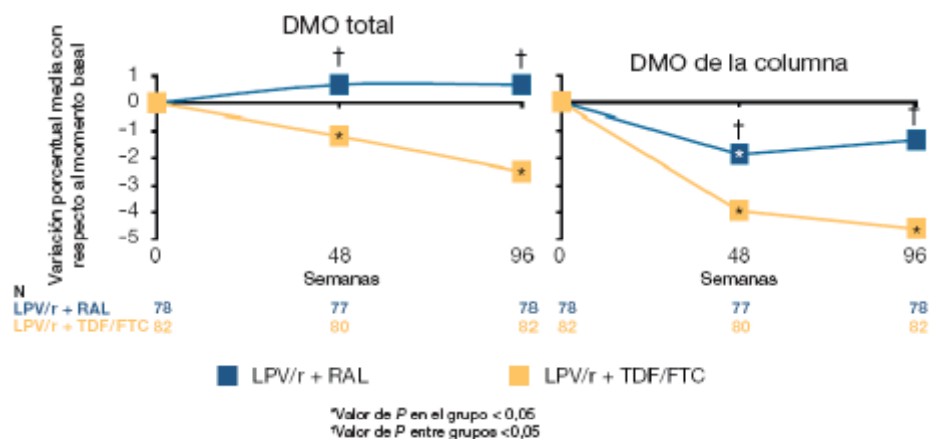
Estudio PROGRESS: cambio en los parámetros de la distribución de la masa grasa a las semanas 48 y 96



- A lo largo de las **96 semanas**, la media de la **grasa corporal total**, de las **extremidades** y **troncal** **incrementó en ambas ramas**, LPV/r + RAL y LPV/r + TDF/FTC
- **La ganancia media de la masa grasa en extremidades fue mayor en el grupo tratado con LPV/r + RAL** que en el grupo con LPV/r + TDF/FTC
 - La ganancia de grasa troncal no fue significativamente diferente entre ambos grupos
 - La ganancia de grasa fue más acusada en los pacientes del grupo con LPV/r + RAL con menor IMC basal
- Muy pocos pacientes en ambos grupos experimentaron una pérdida de grasa >30%
- Factores basales asociados independientemente con la incidencia de un **aumento >20% en la masa grasa troncal** fueron:
 - Recuento basal de **CD4 < 200 cel/ul**
 - Mayor concentración basal del **Rs TNF R2 soluble**

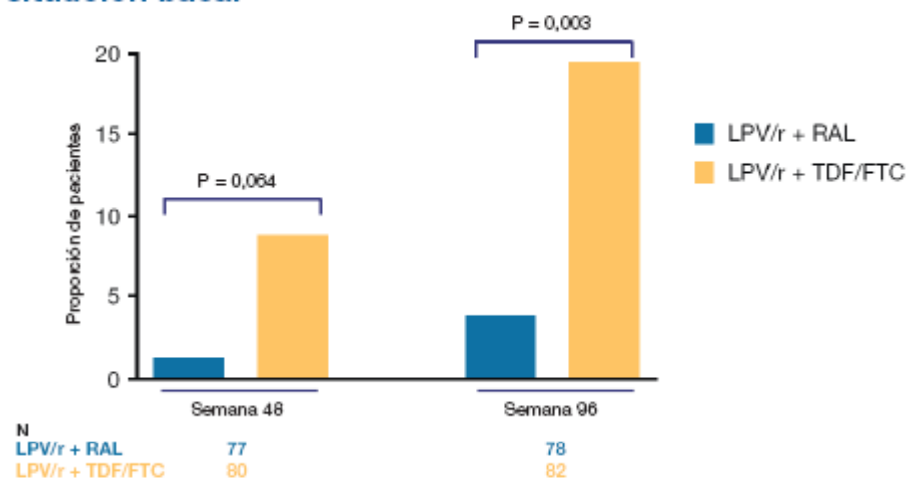
Estudio PROGRESS: subanálisis de la densidad mineral ósea a las semanas 48 y 96

Figura 4. Variaciones porcentuales medias de la densidad mineral ósea total y de columna analizada mediante DEXA en las 96 semanas de tratamiento



Los valores de P se calcularon mediante ANOVA unidireccional

Figura 5. Proporción de pacientes con una disminución $\geq 5\%$ de la densidad mineral ósea total con respecto a la situación basal



- Las variaciones entre el momento basal y las 96 semanas, en lo que respecta a la media de la DMO total y de la columna, indica que el grupo de LPV/r + TDF/FTC tuvo una disminución estadísticamente significativa de la misma
- El grupo de LPV/r + TDF/FTC tuvo mayores proporciones de pacientes con una reducción $\geq 5\%$ de la densidad mineral ósea total con respecto al valor basal en las semanas 48 y 96

Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- **Datos disponibles con Ips**
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - **Costo**
 - Algunas cohortes
- Conclusiones

Análisis farmacoeconómico del estudio OK04

- Coste diferencial **-5,563 €/paciente**, fundamentalmente a expensas de los costes diferenciales de adquisición de fármacos.
- El análisis económico mostró dominancia de la monoterapia en coste/eficacia terapéutica, coste/paciente-semana en tratamiento y eficacia virológica, y en coste/abandono debido al fármaco de estudio.
- Los análisis de sensibilidad probabilísticos mostraron que la eficacia terapéutica de la monoterapia fue coste-efectiva en el **93,65% de los escenarios** (dominancia 77,5%).

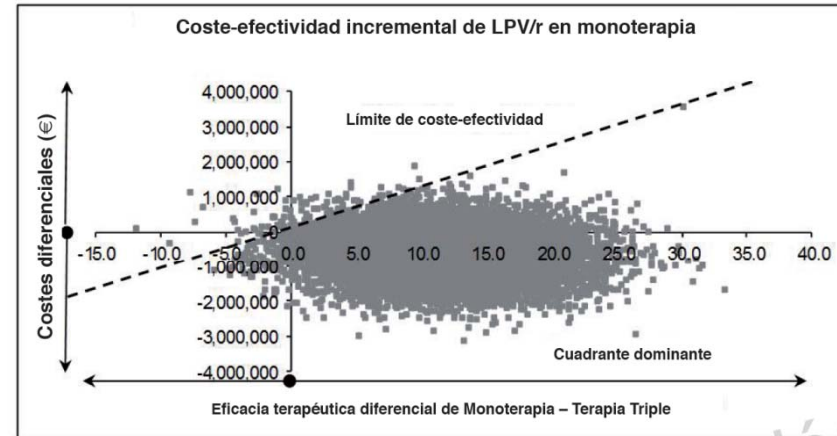
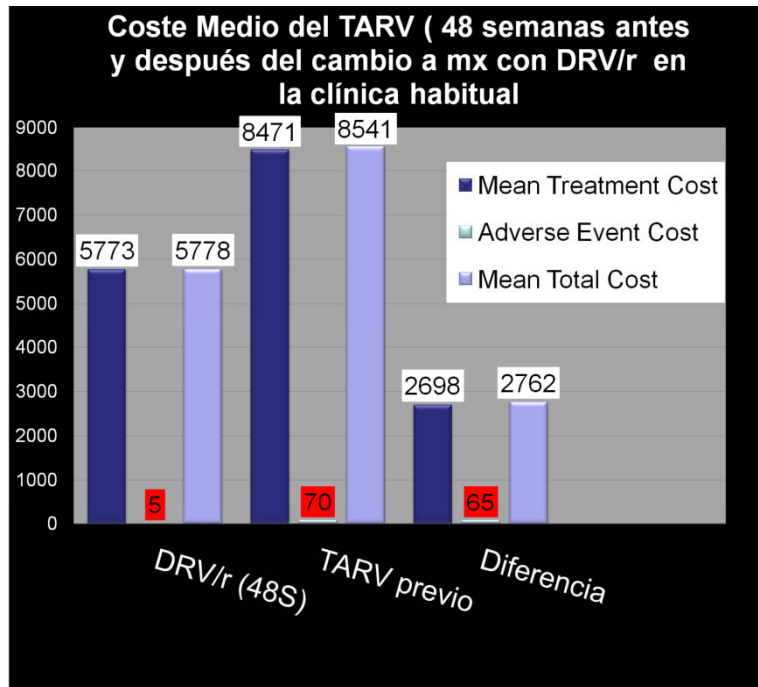
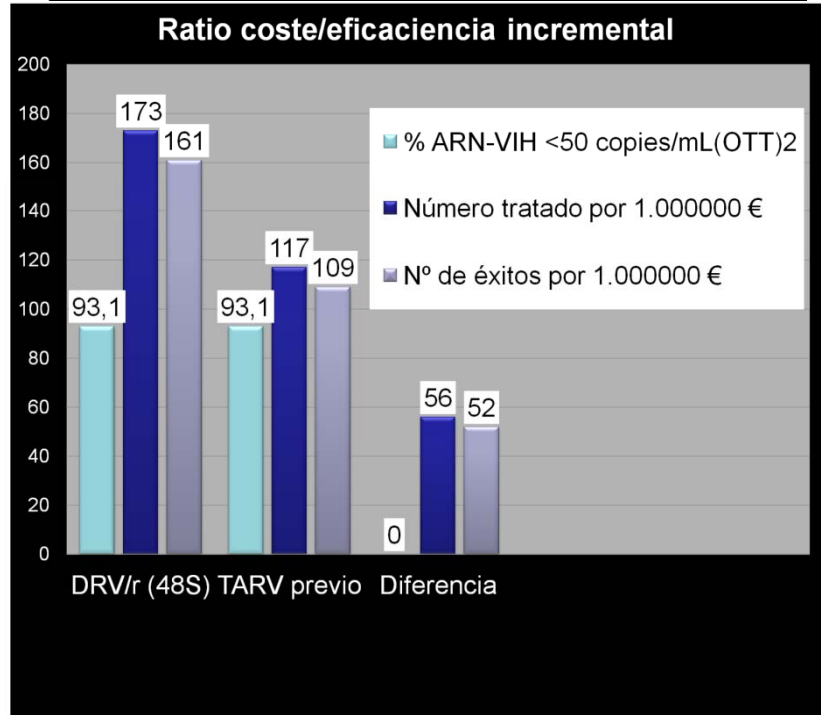
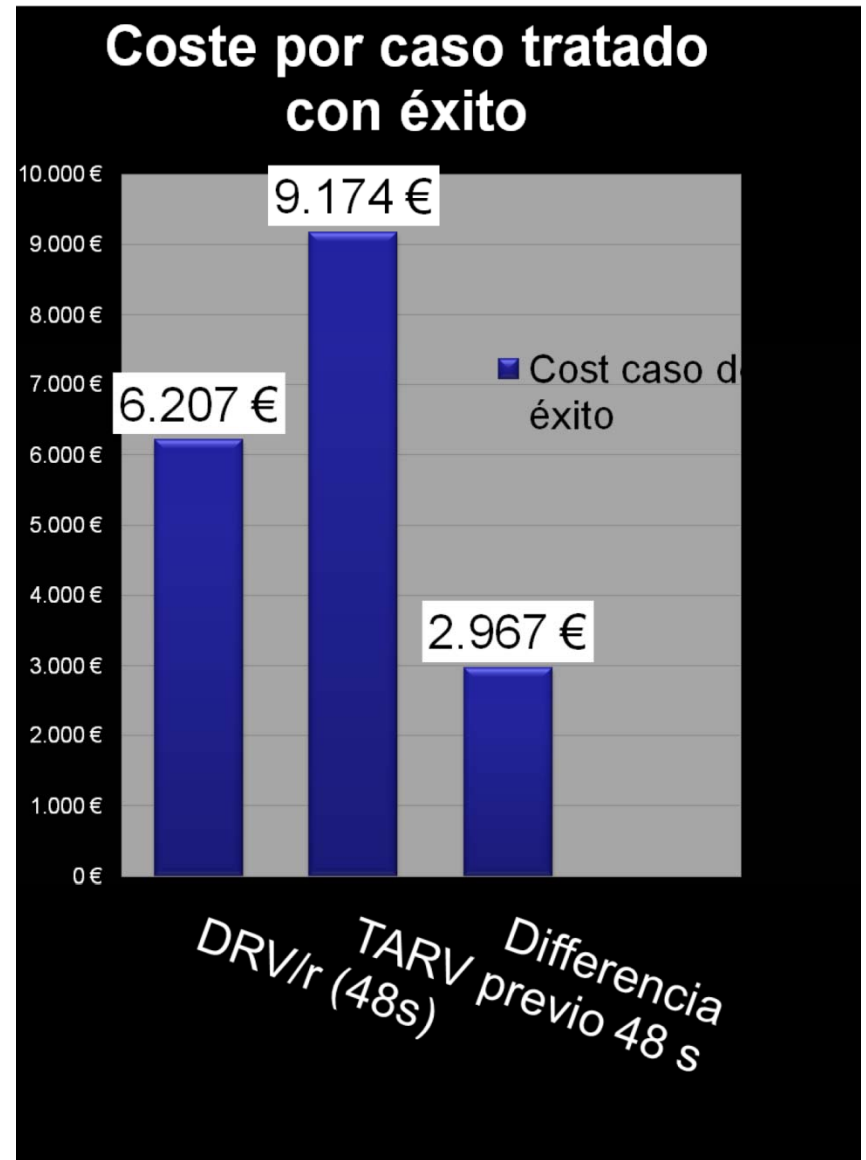


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico de la relación coste-efectividad de la eficacia terapéutica.

estrategia de mantener la carga viral en niveles indetectables con una monoterapia constituye una opción efectiva y segura, que amplía las opciones de tratamiento a lo largo del tiempo, con ahorros de costes y liberación de recursos para el sistema de salud. Esto hace que sea una alternativa con una relación coste-efectividad favorable.



Estudio basado en 147 pacientes que cambian a MT con DRV/r



Para no perderse...

- ¿Por qué?
 - Toxicidad ITIN
 - Paciente con comorbilidades
- **Datos disponibles con Ips**
 - Biterapias con IPs
 - Eficacia Ips en monoterapia en simplificación
 - Datos de mejor perfil de toxicidad (al menos para algunos aspectos)
 - Costo
 - **Algunas cohortes**
- **Conclusiones**

Simplificaciones a monoterapia.

Algunas cohortes en España

Hospital	Pacientes	Seguimiento	Resultados
Basurto ¹	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simplificación a monoterapia con LPV/r ▪ N=79 ▪ Nadir CD4: 158/μl 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 años (mediana) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 88,6% SIN FV ▪ FV: 11,4% (9 pacientes, de ellos 4 por abandono de tratamiento, con reintroducción análogos indetectabilidad) ▪ Ahorro por pacientes y mes: 298,2 euros
Virgen de las Nieves ²	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simplificación a MT con LPV/r (n=75) ó DRV/r (n=66) ▪ Nadir 209 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 20 meses (media) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ITT (pérdida=fracaso): 81% ▪ Datos observados: 91,4% ▪ 1 CV>50 copias por cada 13,5 pacientes/año des eguimiento
Hospital del Mar ³	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Simplificación a monoterapia con DRV/r (n=72) ó LPV/r (n=48) ▪ Nadir: 188 en DRV/r; 123 en LPV/r 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11 meses 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ITT <20 copias: 93,1% DRV/r; 77,1% LPV/r (p=0,01) ▪ <50 copias: DRV/r 95,8%; LPV/r 89,1% (p=ns) ▪ Si sólo se incluyen adherencia correcta y <20 copias: 91,1% DRV/r y 84,1% LPV/r

1. Muñoz P; XVI Congreso SEIMC; Bilbao, 2012; #135. 2. Pasquau J; XVI Congreso SEIMC; Bilbao, 2012; #181 3. Molas E; XVI Congreso SEIMC; Bilbao, 2012; #121.

Simplificaciones a monoterapia.

Algunas cohortes en España

Hospital	Pacientes	Seguimiento	Resultados
Can Ruti ¹	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a monoterapia con LPV/r (n=311) ó DRV/r (n=262) Nadir CD4: 196/265/μl 	<ul style="list-style-type: none"> 85/50 semanas (mediana) 	<ul style="list-style-type: none"> 74,5% SIN FV a las 192 semanas No diferencias por OT LPV/r algo menos efectivo por IT (EA) Resupresión con ITIN
Galicia ²	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a MT con DRV/r (n=104) Nadir 202/μl 	<ul style="list-style-type: none"> 7,4 meses (media) 	<ul style="list-style-type: none"> Permanecen en DRV/r 94% Suspenden 6 (exitus 2 –neo–; intolerancia 2, abandono 1, FV 1) Ahorro 4786€ paciente/año
4 hospitales Madrid, Toledo ³	<ul style="list-style-type: none"> Simplificación a monoterapia con DRV/r (n=147) Nadir: 180/μl 	<ul style="list-style-type: none"> Datos a 48 semanas 	<ul style="list-style-type: none"> CV indetectable: ITT <20 copias: 92,6%; OT 81% Mejoría significativa en función renal Mejoría de colesterol total y de cociente CT/HDL (4,46 vs 3,97) Mejoría en algunos parámetros hepáticos

Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study

Estudio **prospectivo observacional** de una cohorte de varios hospitales franceses

- Entre 2006 y 2010, 49.962 pacientes en TAR durante > 6 meses, de los que 585 con CV <50 copias/ml y no incluidos en ensayos clínicos, se cambiaron a **monoterapia con LPV/r (312); DRV/r (148) y ATV/r (69)**
- Seguimiento; 75% >12 meses; 49% > 24 meses

DEFINICIONES

- **Fracaso virológico (FV) previo** con IP: >500 copias/ml + stop IP
- **FV durante MT**: 1ª de dos CV < 50 copias ó una + stop
- **Fracaso de tratamiento** = FV, reintroducción ITIN ó muerte; cambio a otro Ip potenciado permitido

VARIABLES DE MEDIDA

- **Tiempo a FV**
- **Tiempo a fracaso de tratamiento**

Características basales y resultado principal

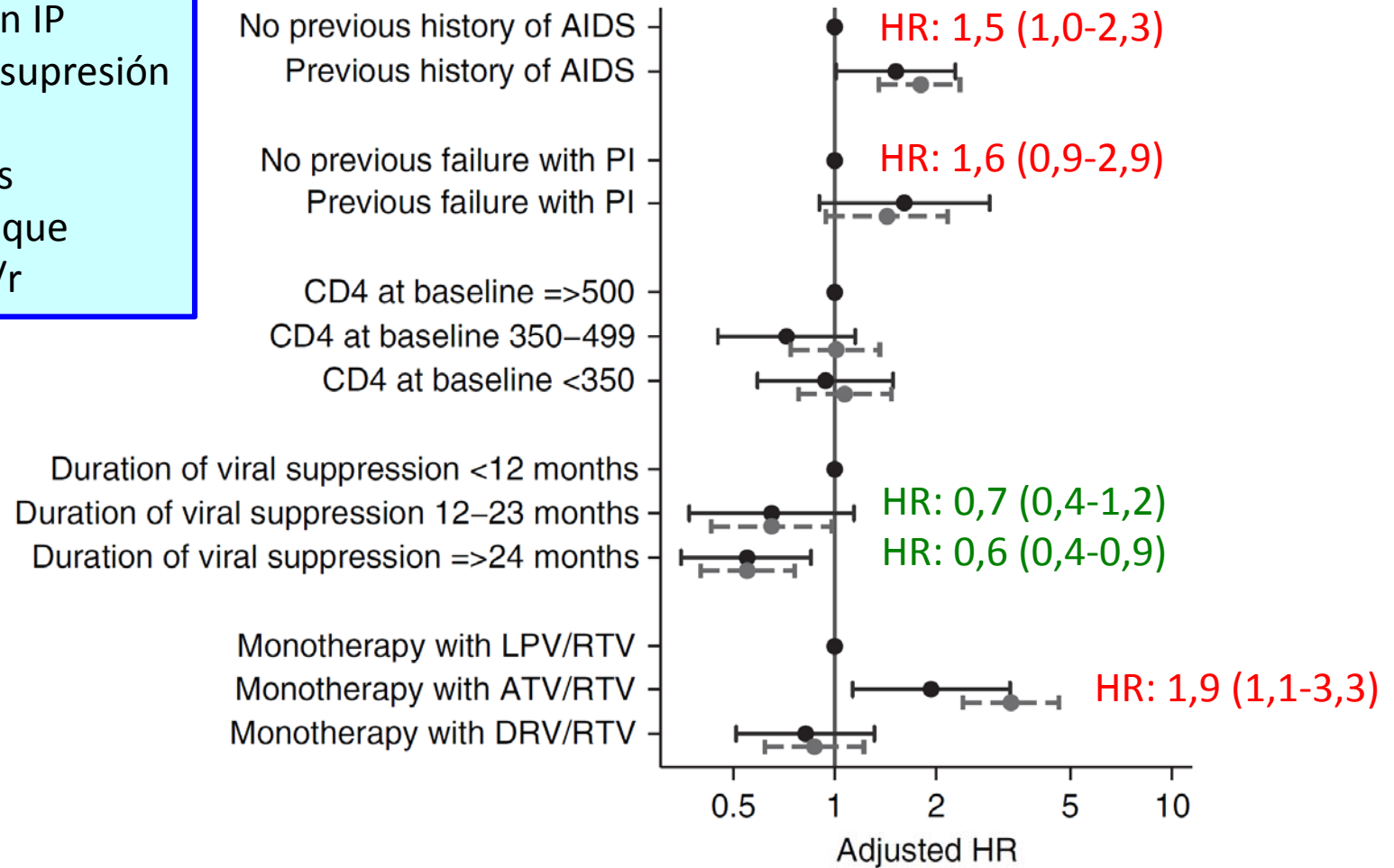
Nadir CD4 (mediana)	190
>350	11%
200-350	35,5%
<200	53,5%
Sida previo	24%
Duración TAR previo (mediana)	84 meses
Nº ARV previos (mediana)	7
Hª FV previo con IPs	9%
TAR previo a MT	
Triple	78%
2 IPs ó 1IP + 1 ITINN	11%
Otros (mayoría 1 IP + 1 ITIN)	11%
Tiempo en CV indetectable (mediana)	38 meses

	12 meses	24 meses
Probabilidad fracaso virológico	21% (17-25)	31% (27-37)
Probabilidad de fracaso de tratamiento	38% (34-43)	52% (47-57)

FACTORES DE RIESGO PARA EL FRACASO

UNIVARIANTE

- Sida previo
- FV previo en IP
- Tiempo en supresión previo
- CD4 basales
- ATV/r peor que LPV/r=DRV/r



RESULTADOS- OTROS

- **↑CD4+** de 541 a 595/ μ l a final de seguimiento
- CV durante el tratamiento
 - **2/3 de los pacientes SIEMPRE indetectables;**
 - 8% viremia transitoria > 50 copias
 - 10% CV >50 copias en última analítica
 - 14% (73 pacs) FV confirmado con una mediana de 188 copias/ml
 - 35/73 genotipados; 4 en LPV/r, mutaciones resistencia
- 8 fallecidos durante el tratamiento (1/8 después de FV)
- **39% paran MT (59% sin FV y 18% tras una única CV >50 copias)**
 - 64%: pasan a triple
 - 19%: 1 IP + otro
 - 8%: Interrupción de TAR

De los 521 pacientes vivos y sin pérdida de seguimiento

- **89% con CV <50 copias**
- 7% con 50-500 copias/ml
- 4% con > 500 copias/ml

Boosted protease inhibitor monotherapy as a maintenance strategy: an observational study

**Marguerite Guiguet^{a,b}, Jade Ghosn^{c,d}, Claudine Duvivier^{d,e,f},
Jean-Luc Meynard^g, Guillaume Gras^h, Marialuisa Partisaniⁱ,
Elina Teicher^c, Aba Mahamat^j, Franck Rodenbourg^k,
Odile Launay^l, Dominique Costagliola^{a,b,m},
on behalf of the FHDH-ANRS CO4**

Conclusion: The safety and efficacy of a maintenance strategy with BPIMT in a routine care setting matched the results of randomized clinical trials. A longer duration since last virological rebound before switching to BPIMT was associated with a decreased risk of subsequent failure.

© 2012 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2012, **26**:2345–2350

CONCLUSIONES

- Los Ips han demostrado (LPV/r y DRV/r), en **simplificación**, en pacientes sin fracasos previos, **eficacias algo inferiores (o similares cuando se analizan como estrategia) a terapias estándar**
- Hay datos que sugieren además que la monoterapia con LPV/r puede asociarse a **recuperación de grasa** en pacientes con lipoatrofia y a una **menor pérdida de DMO** en biterapia.
- La simplificación a monoterapia con IP es además atractiva desde un punto de vista económico

CONCLUSIONES

- Conocimiento progresivo del impacto del TAR en diferentes toxicidades
- Aumento de **heterogeneidad en los pacientes**, con comorbilidades y toxicidades diversas
- Cada fármaco, familia y estrategia va a tener su hueco en la optimización del TAR
- **Individualización del TAR pensando en el largo plazo**
- **Nuestro reto a medio plazo va a ser el paciente con comorbilidad y polifarmacia**

Conclusiones

