



Hospital San Pedro de Alcántara
Complejo Hospitalario
Universitario de Cáceres

Terapia antiretroviral de inicio :

Inhibidores de la proteasa

Vigo 3-2-2017

Dr. Carlos Martín

C. H. Universitario de Cáceres

Declaración de conflicto de intereses

He recibido honorarios como ponente y/o recibido ayudas para la investigación de :

- Bristol-Myers Squibb
- Janssen
- Gilead
- Abbvie
- Merck
- ViiV

No tengo ningún conflicto de intereses

Hemos entrado en la **“era de los inhibidores de la integrasa”**

*... exclusivamente en el **tratamiento de inicio**, no en el resto de los escenarios.....*

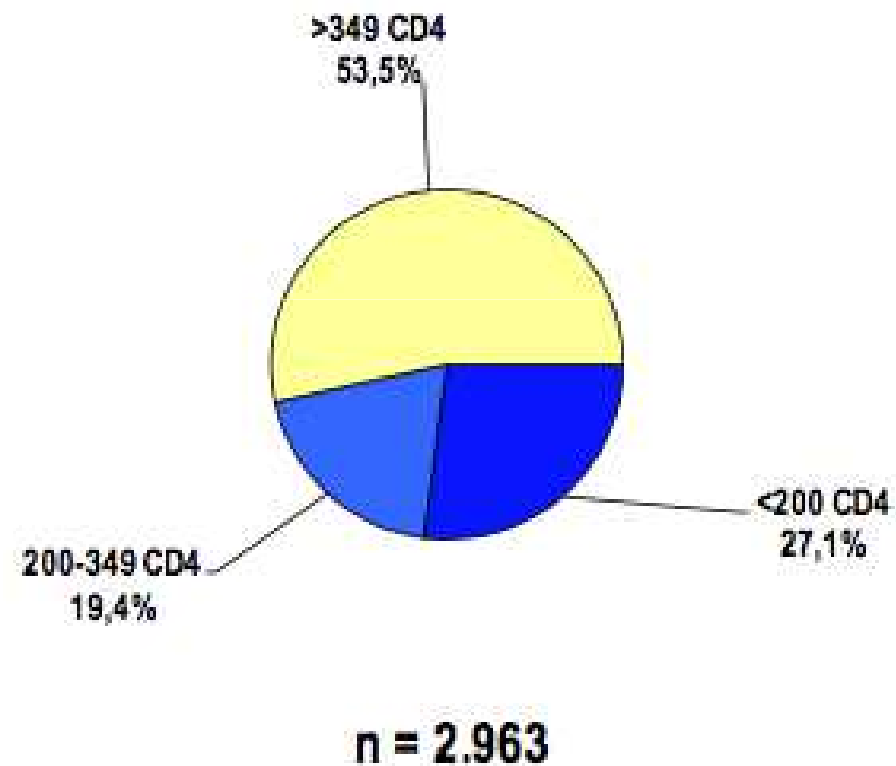
- **Fracaso virológico**
- **Pacientes “históricos” con múltiples fracasos**
- **Monoterapia**
- **Biterapias**

Guías GESIDA/PNS 2017

Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas†

3er Fármaco	Pauta†	Comentarios‡
<p><i>Preferentes. Pautas aplicables a la mayoría de los pacientes y que en ensayos clínicos aleatorizados han mostrado una eficacia superior frente a otras o mostrando no-inferioridad presentan ventajas adicionales en tolerancia, toxicidad o un bajo riesgo de interacciones farmacológicas.</i></p>		
INI	ABC/3TC/DTG	<ul style="list-style-type: none"> - ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo; cuando se prescriba se deben tomar las medidas necesarias para tratar de minimizar todos los FRCV modificables - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TFV*/FTC+DTG	<ul style="list-style-type: none"> - Información escasa en pacientes con CD4+ <200 células/μL
	TFV*/FTC+RAL	
<p>TFV/FTC+DRVp...puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia)</p>		
IP potenciado	TFV*/FTC+DRV/p**	<ul style="list-style-type: none"> - Se dispone de suficiente información con esta pauta en pacientes con CD4+ <200 células/μL por lo que puede considerarse de elección en pacientes muy inmunodeprimidos, especialmente cuando se requiera de una pauta con elevada barrera genética (pacientes con problemas de adherencia) - El uso combinado de IP potenciado y TDF incrementa el riesgo de nefrotoxicidad - Mayor potencial de interacciones que otras pautas

Figura 8
Nuevos diagnósticos de VIH. Diagnóstico tardío
España, año 2015. Datos no corregidos por retraso de notificación.



Initial Regimens: Recommended

INSTI based	<ul style="list-style-type: none">▪ DTG/ABC/3TC; <u>only</u> if HLA-B*5701 negative (AI)▪ DTG (QD) + TDF/FTC (AI) or TAF/FTC (All)▪ EVG/COBI/TAF/FTC▪ EVG/COBI/TDF/FTC; <u>only</u> if pre-ART CrCl >70 mL/min (AI)▪ RAI + TDF/FTC (AI) or TAF/FTC (All)
PI based	<ul style="list-style-type: none">▪ DRV/r (QD) + TDF/FTC (AI) or TAF/FTC (All)

Note:

3TC can be used in place of FTC and vice versa; TDF: caution if renal insufficiency

Factores que influyen en el éxito del TAR de inicio

Paciente

- Viremia
- CD-4
- Comorbilidades
- Adherencia

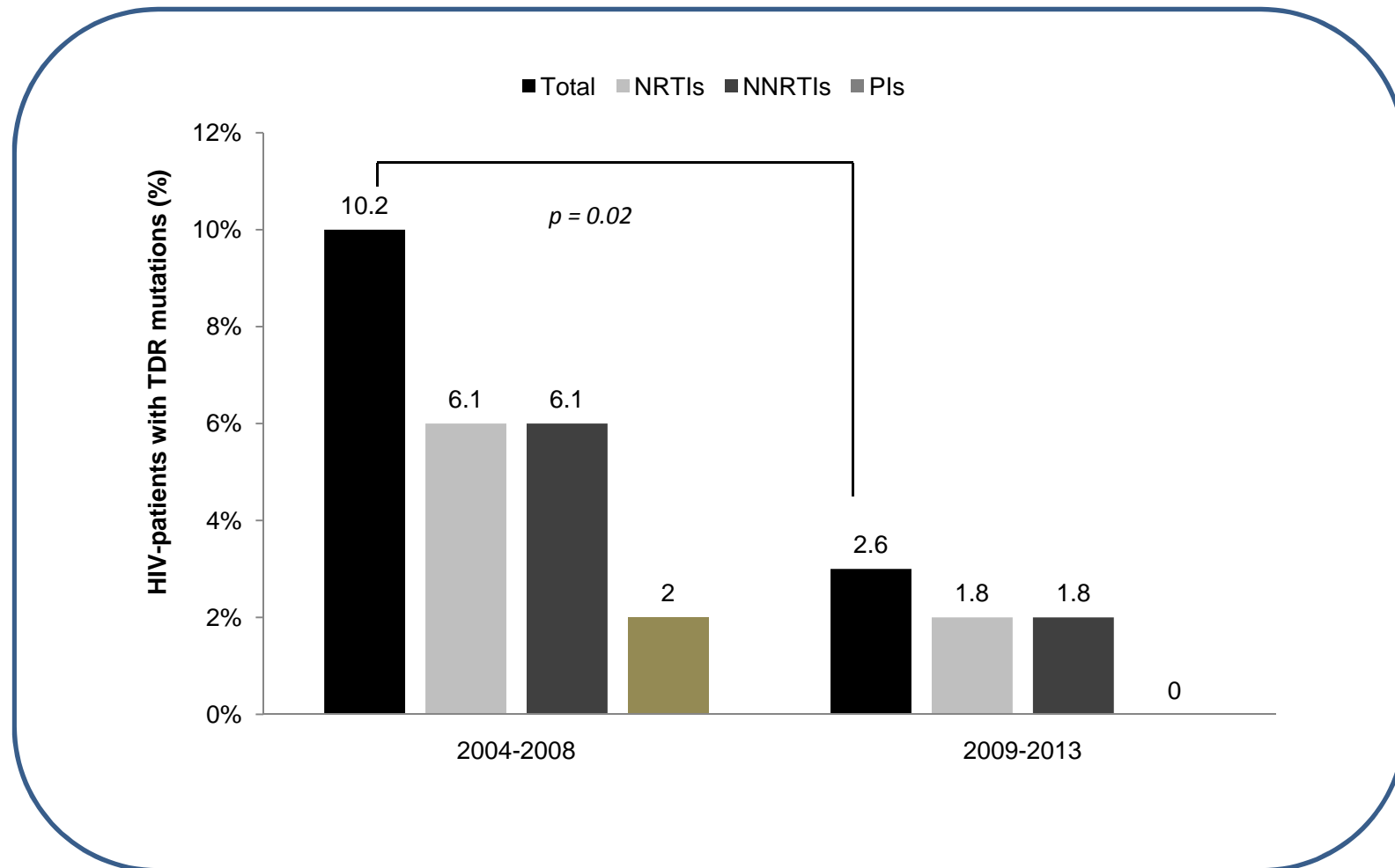
Virus

- Mutaciones basales

Fármacos

- Farmacocinética
- Farmacodinámica
- Barrera genética
- Barrera a la resistencia

Rates of TDR mutations in periods 2004-2008 and 2009-2013 in Northwest Spain

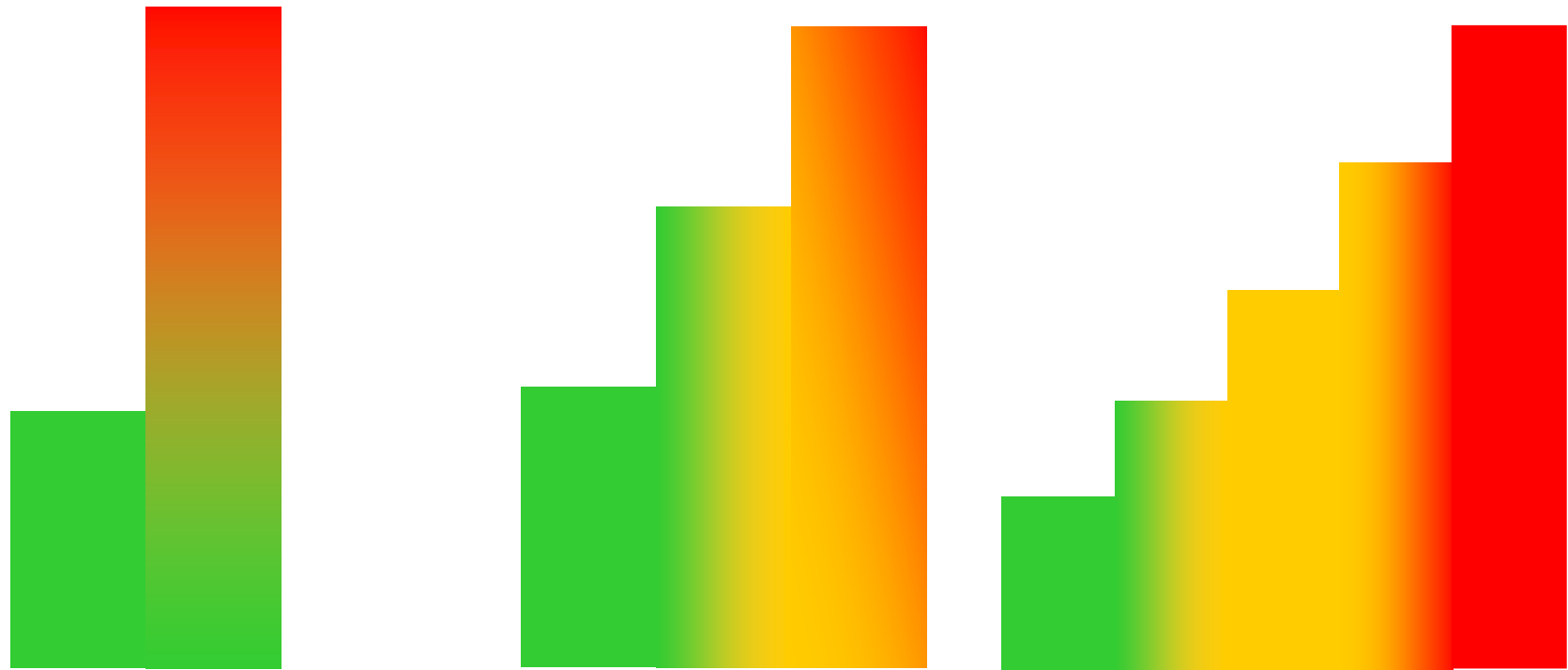


DHHS Guidelines 14-7-2016

Patient or Regimen Characteristics	Clinical Scenario	Consideration(s)	Rationale/Comments
Pre-ART Characteristics	CD4 count <200 cells/mm ³	Do Not Use the Following Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • RPV-based regimens • DRV/r plus RAL 	Higher rate of virologic failure observed in those with low pretreatment CD4 cell count.
	HIV RNA >100,000 copies/mL	Do Not Use the Following Regimens: <ul style="list-style-type: none"> • RPV-based regimens • ABC/3TC with EFV or ATV/r • DRV/r plus RAL 	Higher rates of virologic failure observed in those with high pretreatment HIV RNA.
	HLA-B*5701 positive	Do not use ABC-containing regimen.	Abacavir hypersensitivity, a potentially fatal reaction, is highly associated with positivity for the HLA-B*5701 allele.
	Must treat before HIV drug resistance results available	Avoid NNRTI-based regimens. <u>Recommended ART Regimens:</u> <ul style="list-style-type: none"> • DRV/r plus TAF/FTC or TDF/FTC • DTG plus TAF/FTC or TDF/FTC 	Transmitted mutations conferring NNRTI resistance are more likely than mutations associated with PI or INSTI resistance. Resistance to DRV/r and DTG emerges slowly; transmitted resistance to DRV is rare and transmitted resistance to DTG has not been reported to date.

Barrera genética : número de mutaciones necesarias para desarrollar resistencia

Número de mutaciones



Baja

Intermedia

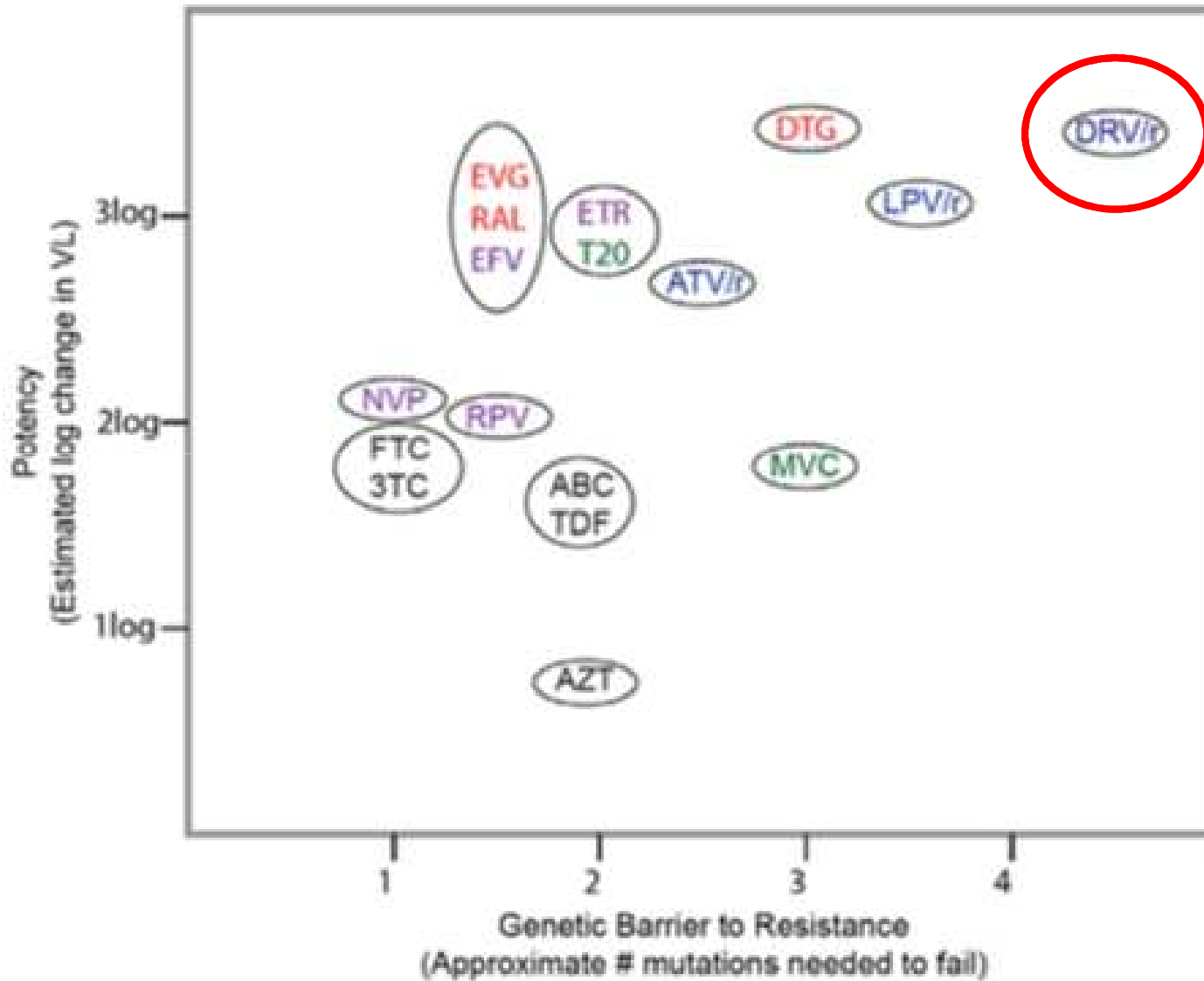
Alta

3TC/FTC , EFV, RAL

RPV, DTG

IP/p

Potencia y barrera genética de los antiretrovirales



Resistencias tras FV con IPp en primera línea

Study	n	PI	Wk	Genotypes	Major PI Mutations
CASTLE^[1]	440	ATV/RTV	96	26	1
	443	LPV/RTV		26	0
ACTG 5202^[2]	463	ATV/RTV	96	83	1
	465			57	0
Study 103^[3]	355	ATV/RTV	144	NR	0
ARTEMIS^[4]	343	DRV/RTV	96	31	0
	346	LPV/RTV		46	0
FLAMINGO^[5]	242	DRV/RTV	48	NR	0
ACTG 5257^[6]	605	ATV/RTV	96	75	0
	601	DRV/RTV		99	0

Among 4303 pts in these trials, only 2 pts developed major PI mutations at initial VF

1. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655.
2. Daar ES, et al. Ann Intern Med. 2011;154:445-456.
3. Clumeck N, et al. EACS 2013. Abstract LBPS7/2.
4. Mills A, et al. AIDS. 2009;23:1679-1688.
5. Clotet B, et al. Lancet. 2014;[Epub ahead of print].
6. Landovitz R, et al. CROI 2014. Abstract 85.

Barrera genética ≠ Barrera a la resistencia

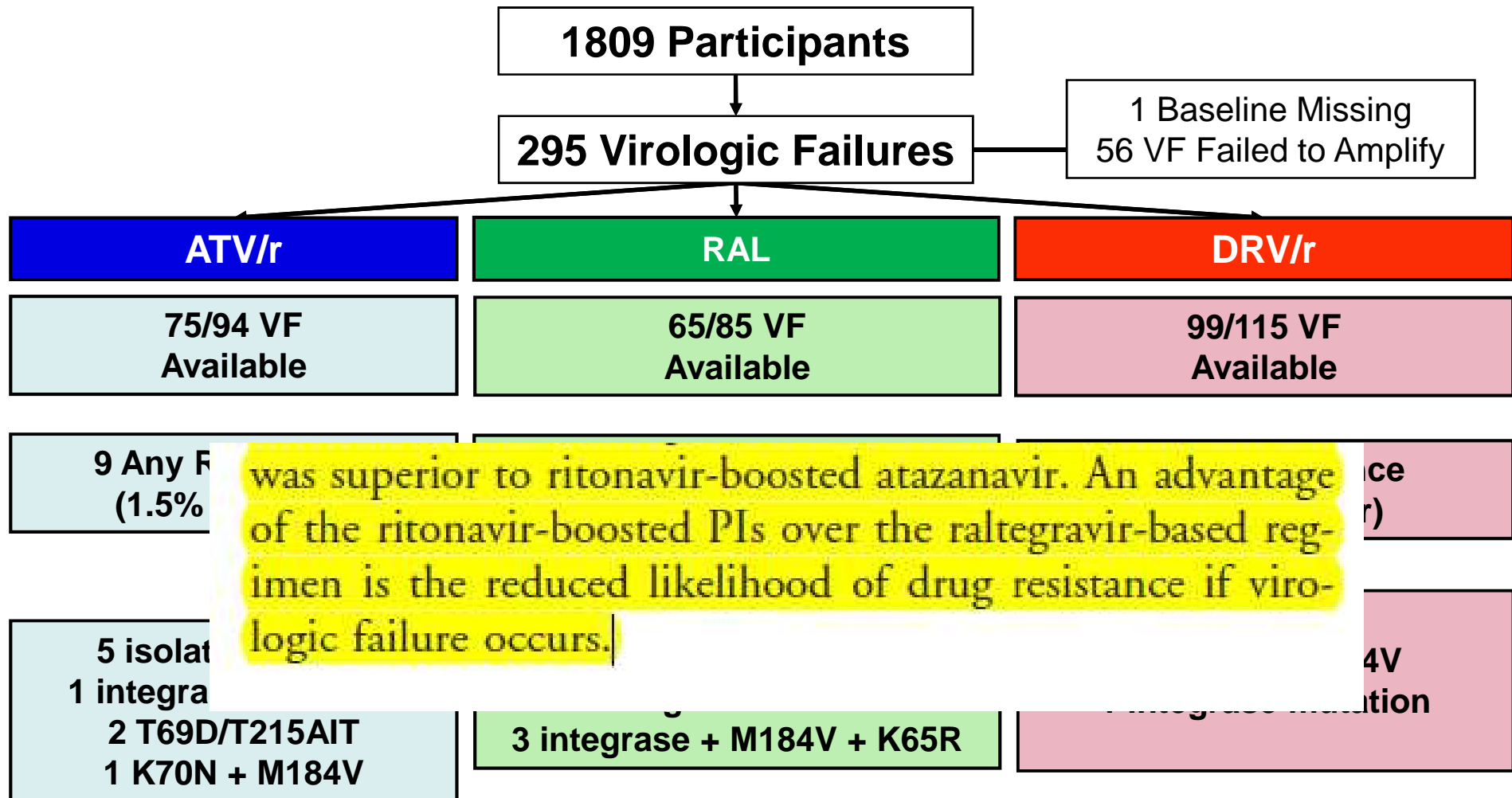
Barrera genética: conjunto de mutaciones necesarias para que se desarrolle resistencia significativa

Alta barrera genética: capacidad para acumular mutaciones de resistencia y seguir siendo eficaz

Barrera a la resistencia (robustez): probabilidad de aparición de mutaciones en presencia de replicación vírica

Alta barrera a la resistencia: dificultad de aparición de mutaciones tras el fracaso virológico

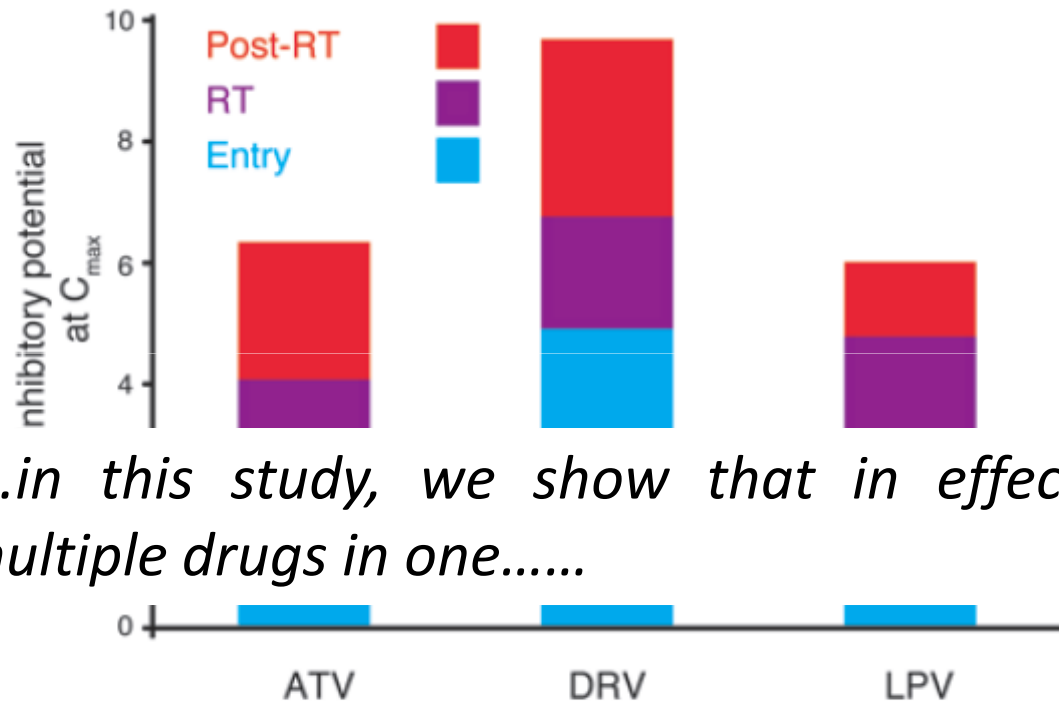
Resistance to Study Agents ACTG 5257



*Stanford University Genotypic Resistance Interpretation Algorithm V 6.3.1

Los IP actúan en diferentes pasos del ciclo viral

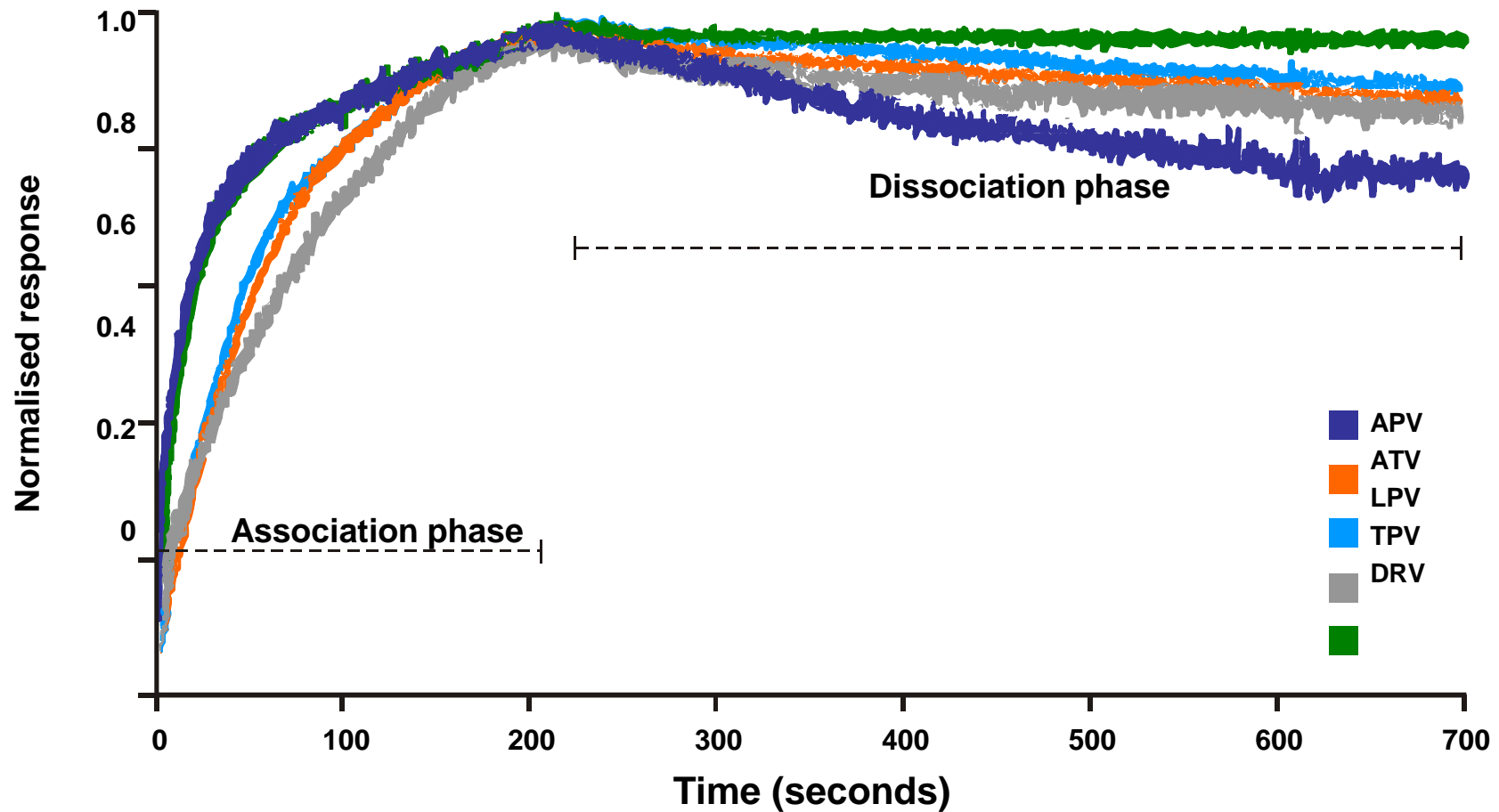
Contribution of the inhibitory effect of PIs on each step of the viral cycle



....in this study, we show that in effect, PIs act like multiple drugs in one.....

La cinética de unión a la proteasa de DRV es la más fuerte dentro de los IP

Binding kinetics of PIs to WT and MDR HIV-1 proteases: mechanistic study of the genetic barrier to resistance of darunavir



The sensorgrams were normalised to a maximum response of 1

DRV vs DTG : t1/2 dissociative

PI	$k_{on} (M^{-1}s^{-1}) \pm SEM$	$k_{off} (s^{-1}) \pm SEM$	$t_{1/2} (s)$
DRV	$(2.2 \pm 0.8) \times 10^6$	$(7.8 \pm 0.5) \times 10^{-7}$	890,000
APV	$(2.1 \pm 0.8) \times 10^6$	$(8.6 \pm 1.0) \times 10^{-4}$	810
ATV	$(3.8 \pm 0.5) \times 10^5$	$(1.4 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	5,000
IDV	$(6.6 \pm 2.3) \times 10^5$	$(7.8 \pm 1.5) \times 10^{-4}$	890
LPV	$(8.6 \pm 0.8) \times 10^5$	$(1.6 \pm 0.1) \times 10^{-4}$	4,300
NFV	$(1.3 \pm 0.4) \times 10^5$	$(2.5 \pm 0.2) \times 10^{-4}$	2,800
RTV	$(5.8 \pm 1.1) \times 10^5$	$(8.1 \pm 1.1) \times 10^{-4}$	860
SQV	$(1.4 \pm 0.5) \times 10^5$	$(1.5 \pm 0.6) \times 10^{-4}$	4,600
TPV	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^5$	$(1.1 \pm 0.5) \times 10^{-4}$	6,300

DRV/r: t1/2 dissociative: 240 h

DTG: t1/2 dissociative: 71 h

Hightower KE. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(10): 4552-4559.

Dierynck I, et al. Journal of virol. 2007;81(24):13845-13851

DRV vs DTG : ratio Cmin/IC50

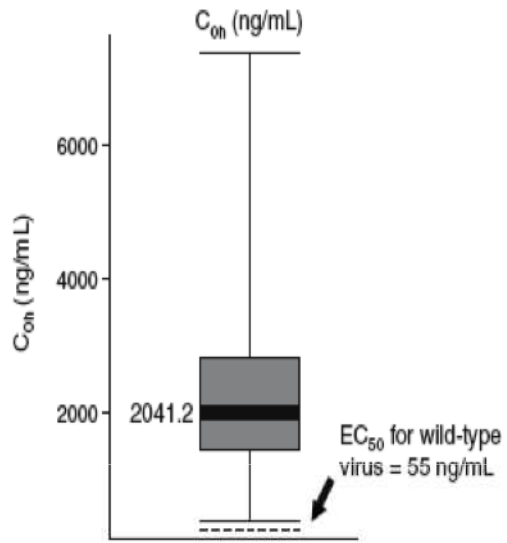
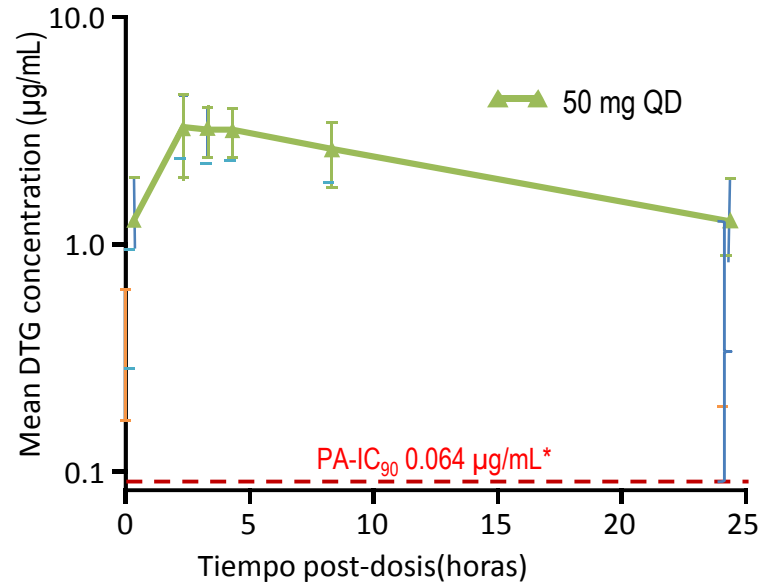


Figure 3. C_{min} darunavir levels in the ARTEMIS trial ($n = 335$, sparse sampling) versus protein-binding adjusted EC_{50} for wild-type HIV (55 ng/mL).

DRV/r: Cmin/ IC50: ↑ 35



DTG: Cmin/ IC50: ↑ 19

Van Lunzen J. Lancet Infect Dis 2012; 12: 111–18.

Nakuda T et al. J Antimicrob Chemother 2014;69:2591-2605

Barrera genética, barrera a la resistencia y resistencia cruzada

ITINAN

	Barrera genética	Barrera a la resistencia	Resistencias cruzadas
EFV, NVP	Baja	Baja	Intermedia
RPV	Intermedia		

Inh Int

RAL, EVG	Baja	Intermedia	Intermedia
DTG	Intermedia	Alta	

IPp

DRVp	Alta	Alta	Baja
------	------	------	------

... en resumen...

- Darunavir es un fármaco muy seguro cuando no se dispone de test de resistencias basal.
- Darunavir es el antiretroviral con mayor barrera genética y posee una elevada “barrera a la resistencia”, combinación que lo diferencia del resto de los antiretrovirales disponibles.
- Por esas razones, Darunavir es considerado como una de las opciones preferentes en las guías DHHS y como el tratamiento de elección en pacientes muy inmunodeprimidos en las guías GESIDA

Moitas grazas