

Monoterapia con Inhibidores de la Proteasa

José Moltó

Fundació “Lluita contra la Sida”
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Hispanosida, 15 Nov 2006



Monoterapia. Concepto

Monoterapia. Concepto



Monoterapia. Concepto



Monoterapia IP. Rationale

Monoterapia IP. Rationale

↓ Toxicidad nucs



Monoterapia IP. Rationale

↓ Toxicidad nucs



↓ N° comprimidos



Monoterapia IP. Rationale

↓ Toxicidad nucs



↓ N° comprimidos



↓ Costes



Monoterapia IP. Pros / Cons

Ventajas

- No toxicidad nucs
- Menor N^o pastillas
- Menos costes
- Futuras opciones rescate

Inconvenientes

- Disminución potencia ARV
- Riesgo fracaso
- Riesgo resistencias

Monoterapia IP. Antecedentes

Indinavir (ACTG 343)

IDV 800 mg tid vs AZT/3TC/IDV
24w

- Fracaso virológico 23% vs 4%
- Resistencias 65%

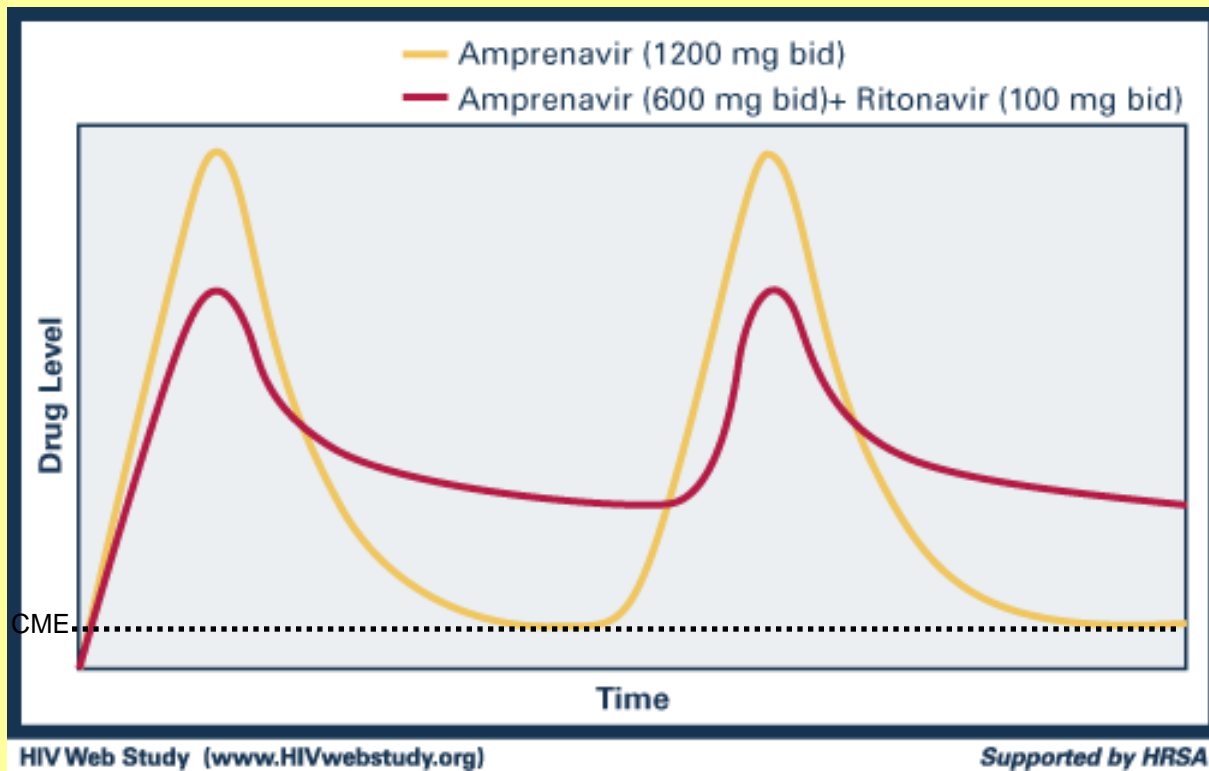
Pero.....

- Dosificación incómoda
- Perfil farmacocinético no adecuado

Havir DV, AIDS 1998



Monoterapia IP "potenciados"



Monoterapia Kaletra[®]. Bases

- Elevada potencia ARV intrínseca
- Perfil farmacocinético favorable
- Baja incidencia resistencias en fracasos



Monoterapia Kaletra[®]. Escenarios

➤ Pacientes naïve

MONARK

➤ Inducción / mantenimiento

M03-613

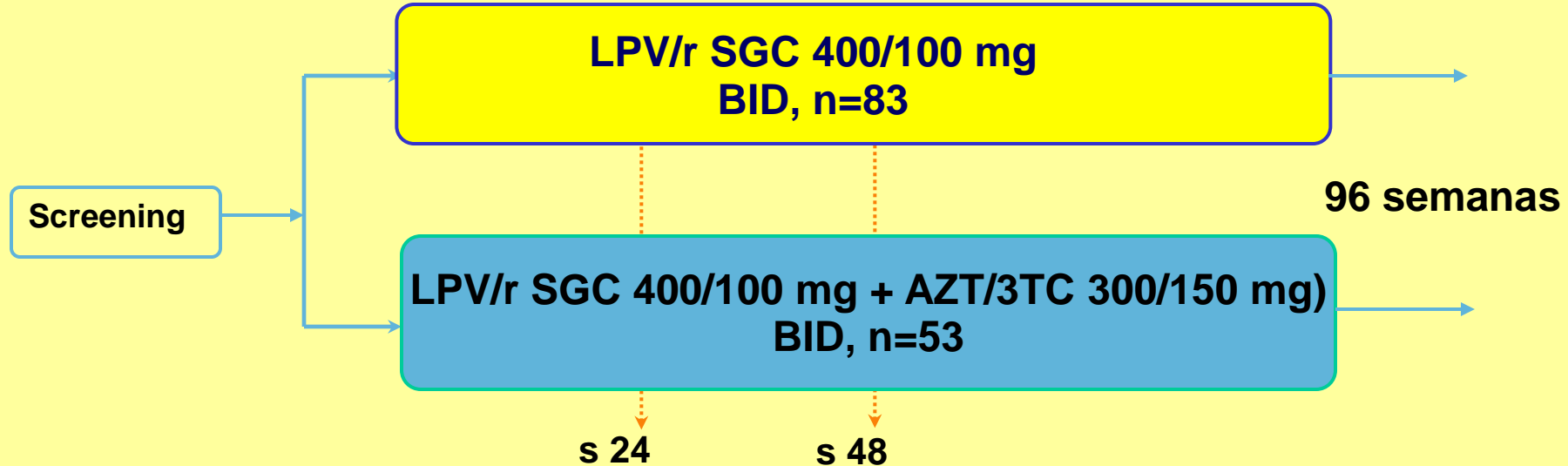
➤ Simplificación TARV

OK / OK2004

MONARK

Criterios Inclusión

- Pts naïve
- HIV-1 RNA <100.000 c/mL
- CD4 > 100 cells/mm³

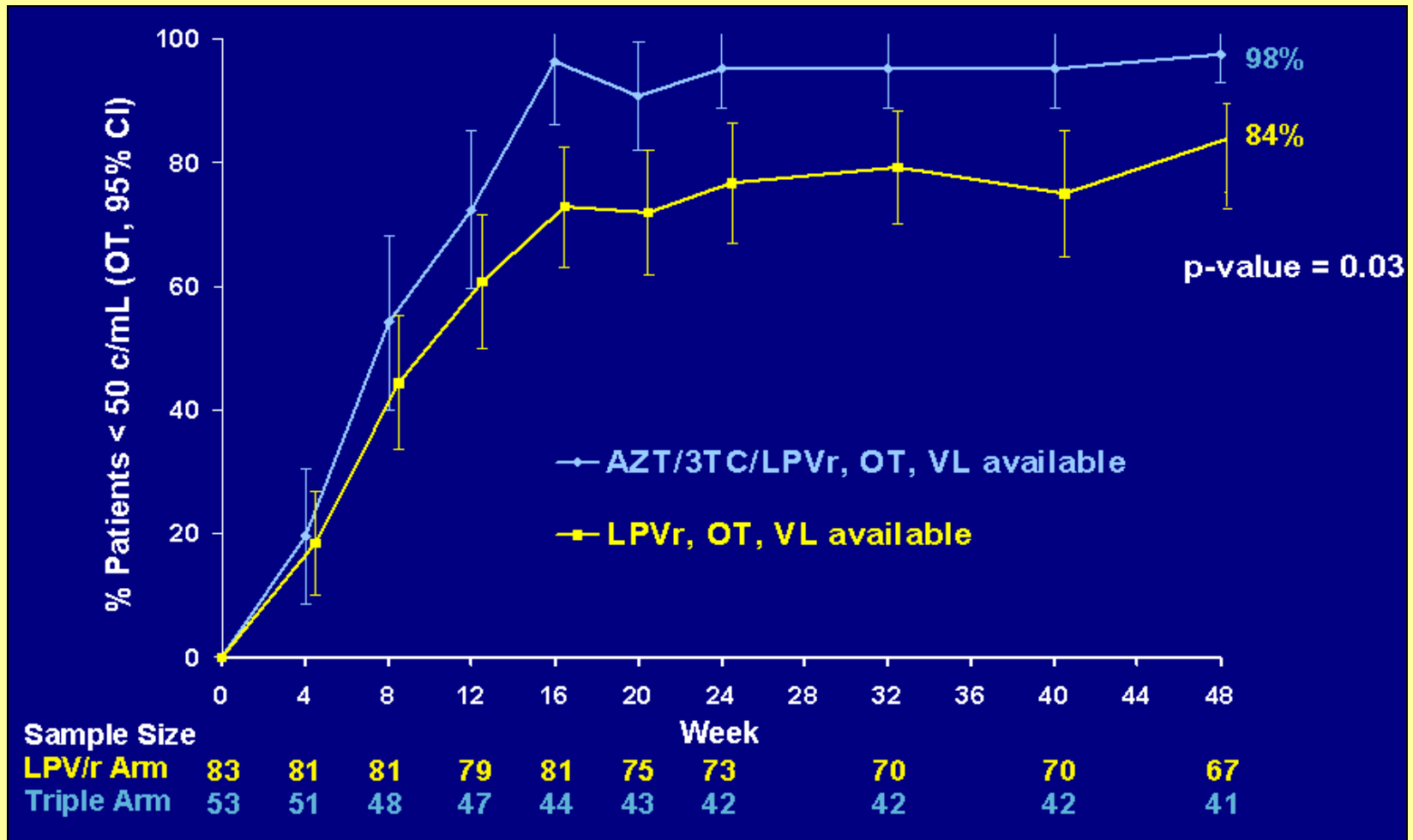


Análisis eficacia

- Proporción de pacientes con HIV-1 RNA < 400 cp/mL a semana 24
Y < 50 cp/mL a semana 48

Delfraissy JF. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0202

MONARK



Delfraissy JF. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0202



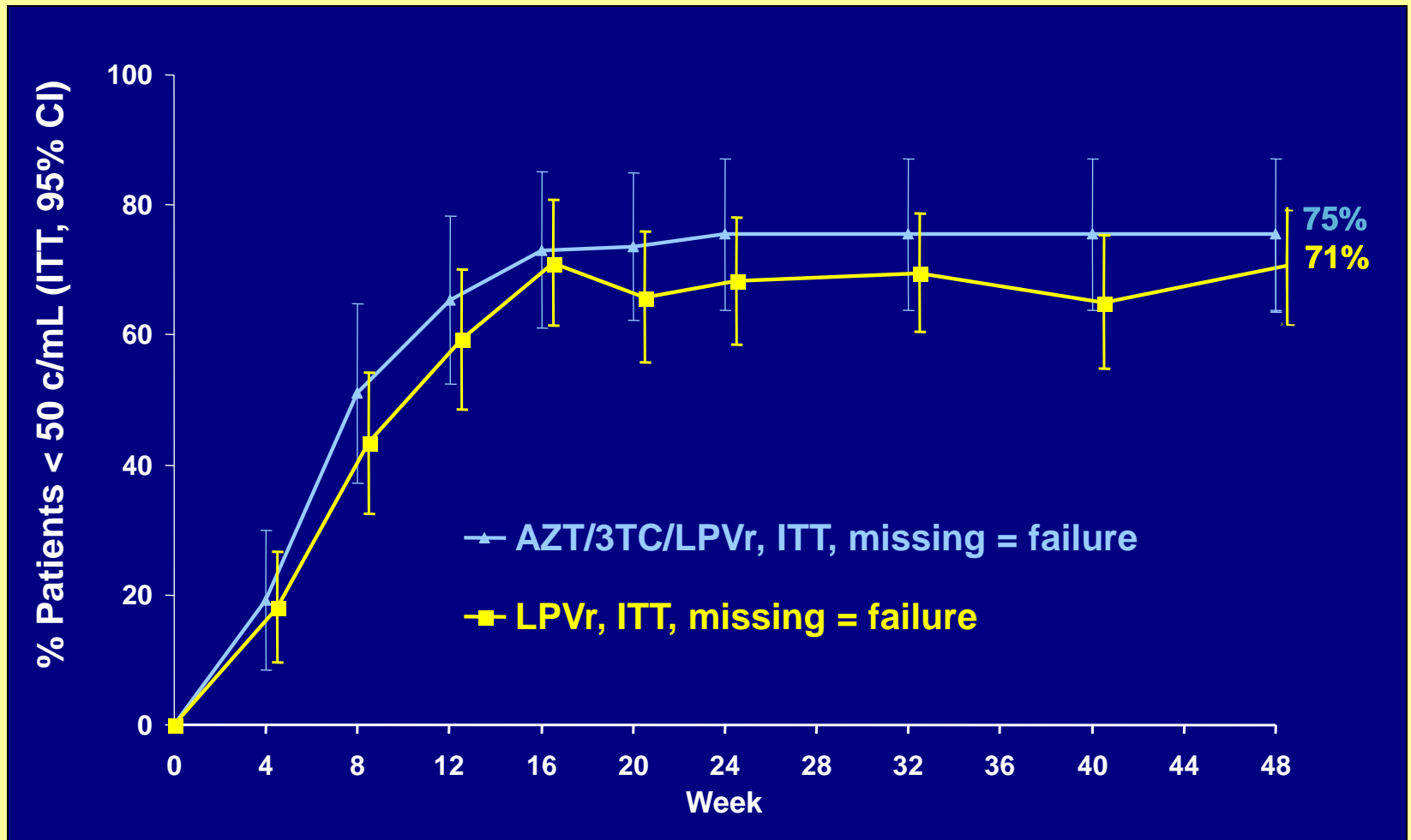
MONARK

	LPV/r (n=83)	LPV/r + AZT/3TC (n=53)
Aumento CD4	152	159
Abandono tratamiento	19%	30%
Estudios de resistencias	21	3
Pts con mutaciones IP	2*/21	0/3
Pts con mutaciones AZT	0/21	0/3
Pts con mutaciones 3TC	0/21	1/3

Norton M. *et al.*, XV IHDRW, Sitges, 2006, #74



MONARK



Delfraissy JF. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0202

MONARK

	LPV/r (n=83)	LPV/r + AZT/3TC (n=53)
Aumento CD4	152	159
Abandono tratamiento	19%	30%
Estudios de resistencias	21	3
Pts con mutaciones IP	2/21	0/3
Pts con mutaciones AZT	0/21	0/3
Pts con mutaciones 3TC	0/21	1/3

Norton M. *et al.*, XV IHDRW, Sitges, 2006, #74



MONARK. Conclusiones

- La monoterapia con LPV/r como TARV de inicio tiene una **elevada eficacia virológica**.
- La monoterapia con LPV/r se asocia con **más episodios de viremia** (50-400 c/mL) comparado con el tratamiento convencional.
- Es importante **identificar los factores predictores del fracaso** del tratamiento con LPV/r en monoterapia para identificar correctamente a los pacientes que se pueden beneficiar de esta estrategia.

Delfraissy JF. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0202



Monoterapia Kaletra[®]. Escenarios

➤ Pacientes naïve

MONARK

➤ Inducción / mantenimiento

M03-613

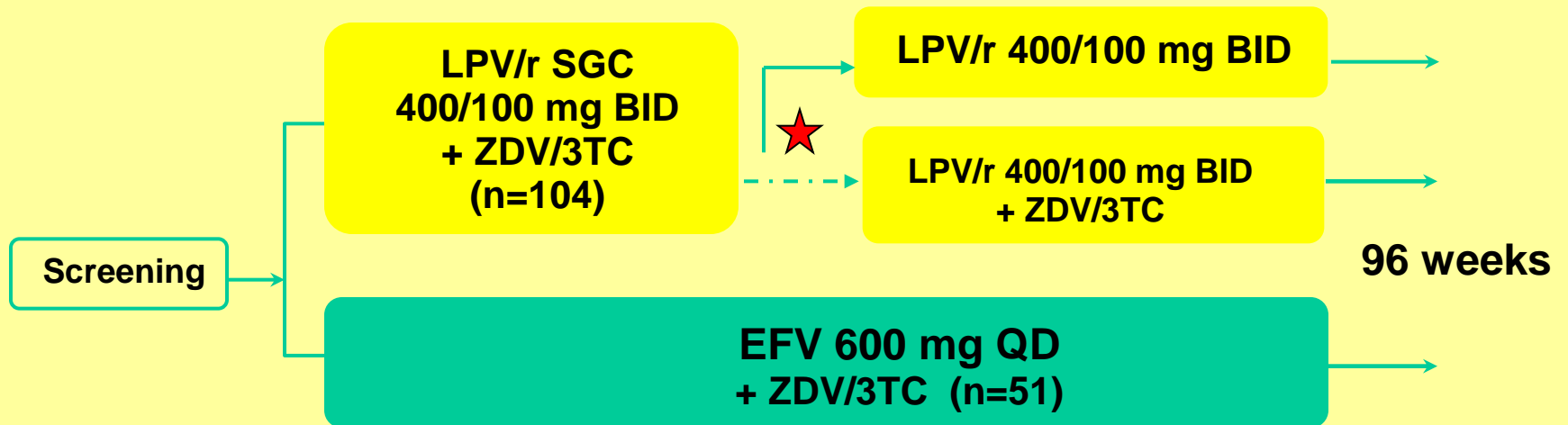
➤ Simplificación TARV

OK / OK2004

M03-613

Criterios Inclusión

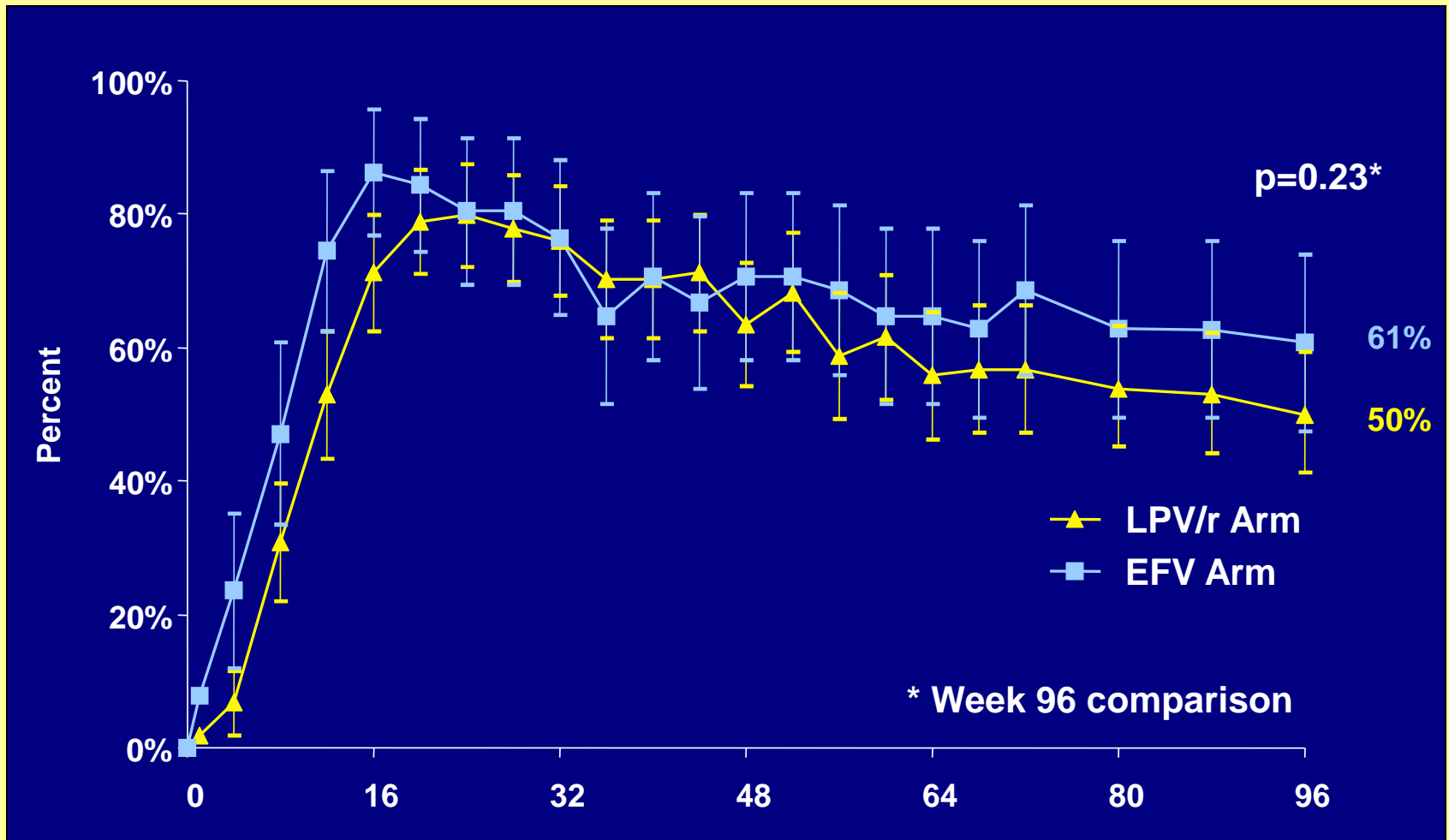
- Pts naïve
- HIV-1 RNA >1.000 c/mL
- No resistencia fármacos estudio



Análisis de eficacia: HIV-1 RNA < 50 c/mL a 96 semanas

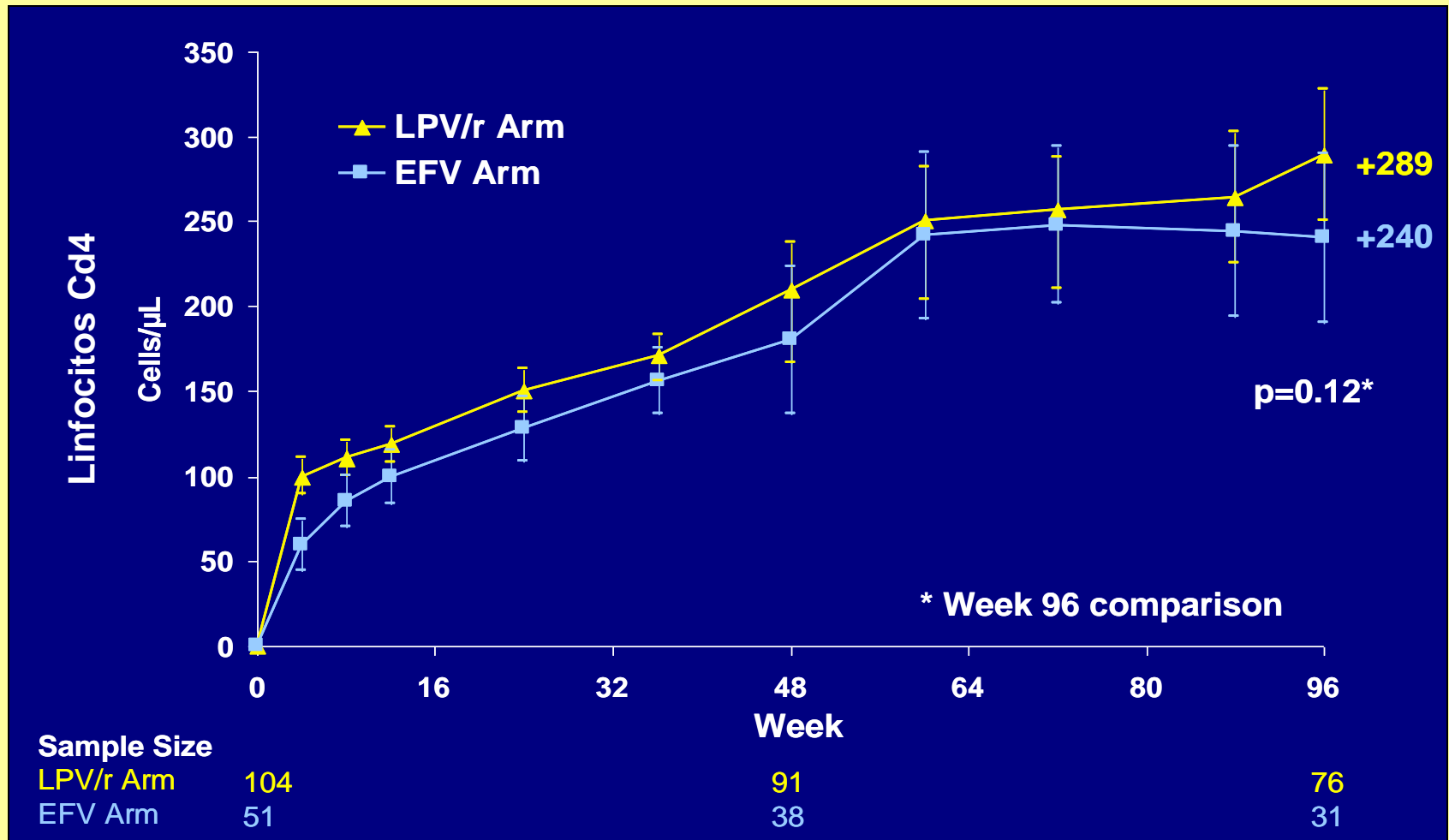
Cameron DV. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0201

M03-613



Cameron DV. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0201

M03-613



Cameron DV. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0201



M03-613

Mutaciones en el estudio de resistencias

LPV/r

Genotipo disponible	15
Mutaciones IP	3 / 15 (20%)
M184V	2 / 15 (13%)

EFV

Genotipo disponible	5
Muts NNRTI	1 / 5 (20%)
M184V	1 / 5 (20%)

Cameron DV. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0201

M03-613. Conclusiones

- La monoterapia con LPV/r como TARV tiene una **elevada eficacia virológica** tras una inducción con LPV/r-AZT-3TC.
- La monoterapia con LPV/r se asocia con **más episodios de viremia** (50-500 c/mL) comparado con el tratamiento convencional con EFV.
- La **aparición de mutaciones** de resistencia fue **similar** entre la monoterapia con LPV/r y el tratamiento convencional con EFV.

Cameron DV. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0201



Monoterapia Kaletra®. Escenarios

➤ Pacientes naïve

MONARK

➤ Inducción / mantenimiento

M03-613

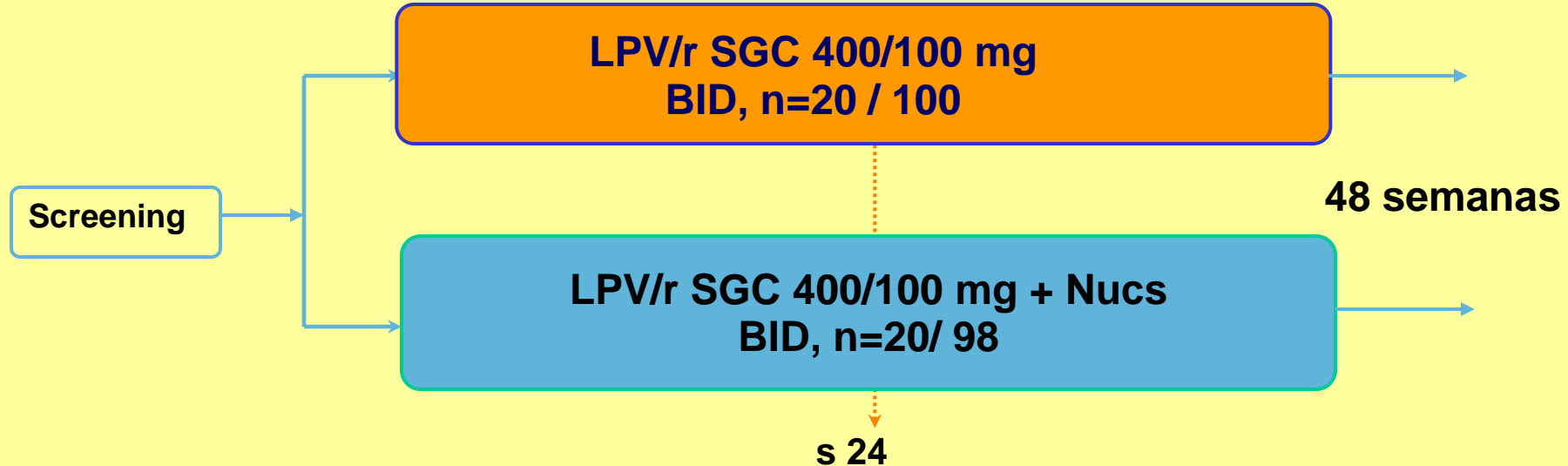
➤ Simplificación TARV

OK / OK2004

OK / OK 2004

Criterios Inclusión

- Tratamiento LPV >4s
- HIV-1 RNA <50 >24s
- No resistencia ni fracaso previo a IP

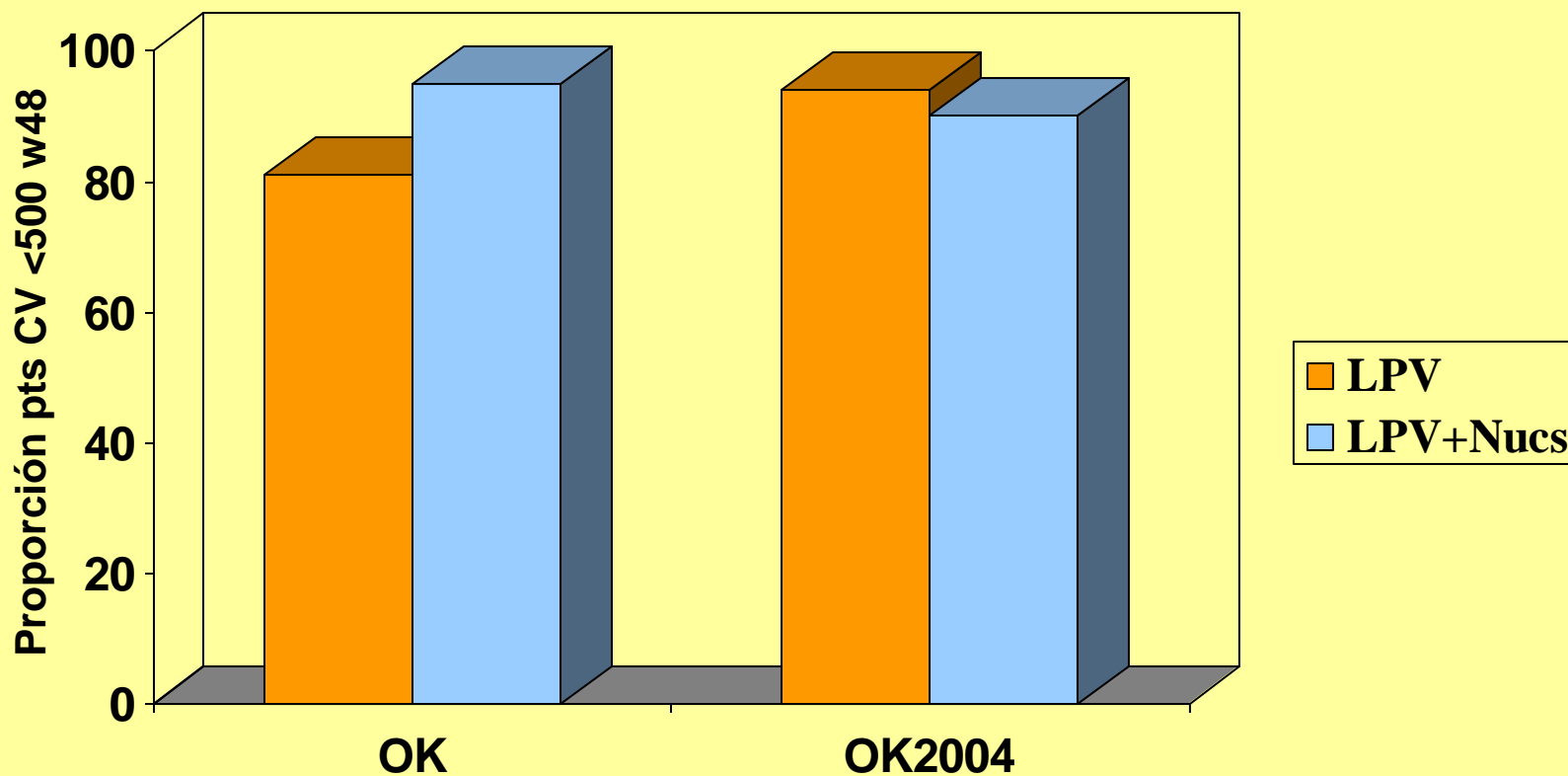


Análisis eficacia

- Proporción de pacientes con CV <500 cp/mL a semana 48

Arribas JR. *et al.*, *JAIDS* 2005
Arribas JR. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0203

OK / OK 2004



Arribas JR. *et al.*, *JAIDS* 2005
Arribas JR. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0203

OK / OK 2004

Fracasos

LPV/r monoterapia	LPV/r + Nucs
OK	OK
1 abandono 3 fracasos	1 hiperTG severa
OK2004	OK2004
3 abandonos 2 fracasos 1 cambio TARV	4 abandonos 3 fracasos 3 EA

→ **Mala adherencia TARV**

→ **Tiempo previamente indetectable**

Arribas JR. *et al.*, *JAIDS* 2005
Arribas JR. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0203

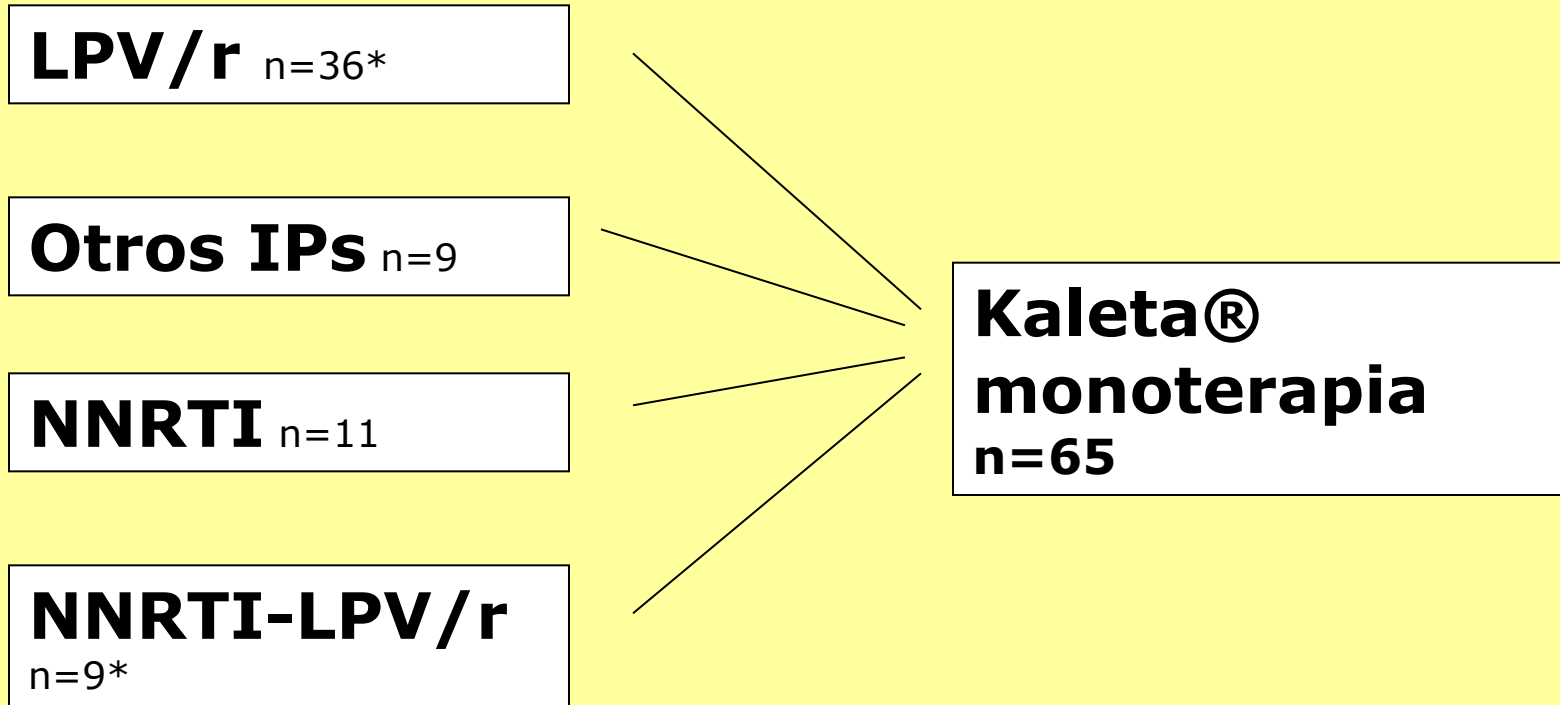
OK / OK 2004. Conclusiones

- La monoterapia con LPV/r como estrategia de simplificación tiene una elevada eficacia virológica.
- La monoterapia con LPV/r se asocia con más episodios de viremia (50-500 c/mL) comparado con el tratamiento convencional.
- El fracaso del tratamiento se relacionó con la adherencia y la duración de la supresión de la carga viral.
- La aparición de resistencias a LPV es poco frecuente y similar a la del tratamiento convencional.

Arribas JR. *et al.*, *JAIDS* 2005
Arribas JR. *et al.*, XVI IAC, Toronto, 2006, #THLB0203



Can Ruti. Experiencia clínica



* Duración tto LPV/r 28 meses (1-61)

Can Ruti. Experiencia clínica

Evolución

Seguimiento 44w (2-214)

29 pts FU \geq 48w

Motivo fin	n	wFU
Toxicidad	1	45
Fracaso viroológico	4	21 [9-40]
QD/stop	7	20 [2-48]

→ 53 pacientes continúan en monoterapia con LPV/r y CV<50 cp/ml tras 50w (2-214) FU !!

Conclusiones

La monoterapia con LPV/r

- parece una estrategia con una eficacia similar al TARV convencional.
- no se asocia con una mayor incidencia de resistencia que el TARV convencional.
- se asocia a más episodios de viremia comparado con TARV convencional.

→ **Es importante identificar a los pacientes que puedan obtener un mayor beneficio de esta estrategia.**

Conclusiones

El paciente ideal para recibir monoterapia con LPV/r podría ser

- **Pacientes sin experiencia antirretroviral previa**

Estadío A

Carga viral <100.000 cp/mL

CD4 >100-200/mm³

- **Pacientes con experiencia antirretroviral previa**

Ausencia de fracaso previo a IPs

Carga viral <50 cp/mL durante al menos 6-12 meses

