

# NUEVOS INHIBIDORES DE PROTEASA

Dra. Amneris E. Luque

Profesora Asociada de Infectología

Directora Médica del Centro del SIDA

Universidad de Rochester

**Escoja la respuesta falsa en relación a los resultados del ensayo clínico reciente que comparó el uso de darunavir/rit (DRV/rit) con Lopinavir/rit (LPV/rit) en pacientes previamente tratados:**

- a) DRV/rit se mostró no inferior a LPV/rit.**
- b) DRV/rit resultó superior a LPV/rit.**
- c) Las conclusiones del estudio fueron similares para respuesta. virológica de  $< 400$  copias/ml y  $< 50$  copias /ml.**
- d) La superioridad de DRV/rit se mantuvo cuando el análisis se limitó a los pacientes randomizados al IP al cual tenían susceptibilidad conservada.**
- e) No sé, vine a aprender.**

# Nuevos Inhibidores de Proteasa

- Tipranavir (TPV)
- Darunavir (DRV, TMC 114)
- Brecanavir (GW 640385)

# Tipranavir

- Primer IP no peptídico-Aprobado por el FDA en 2005
- Dihidropirona que contiene sulfonamida
- Las concentraciones eficaces (CE90) oscilan entre 0,07 y 0,18 mM (42 – 108 ng/ml).
- Inhibe las cepas resistentes a los inhibidores convencionales de la proteasa
- La dosis diaria recomendada de tipranavir es de 500 mg (dos cápsulas de 250 mg BID) con 200 mg de ritonavir
- La administración con alimentos incrementa la absorción y la tolerancia de tipranavir

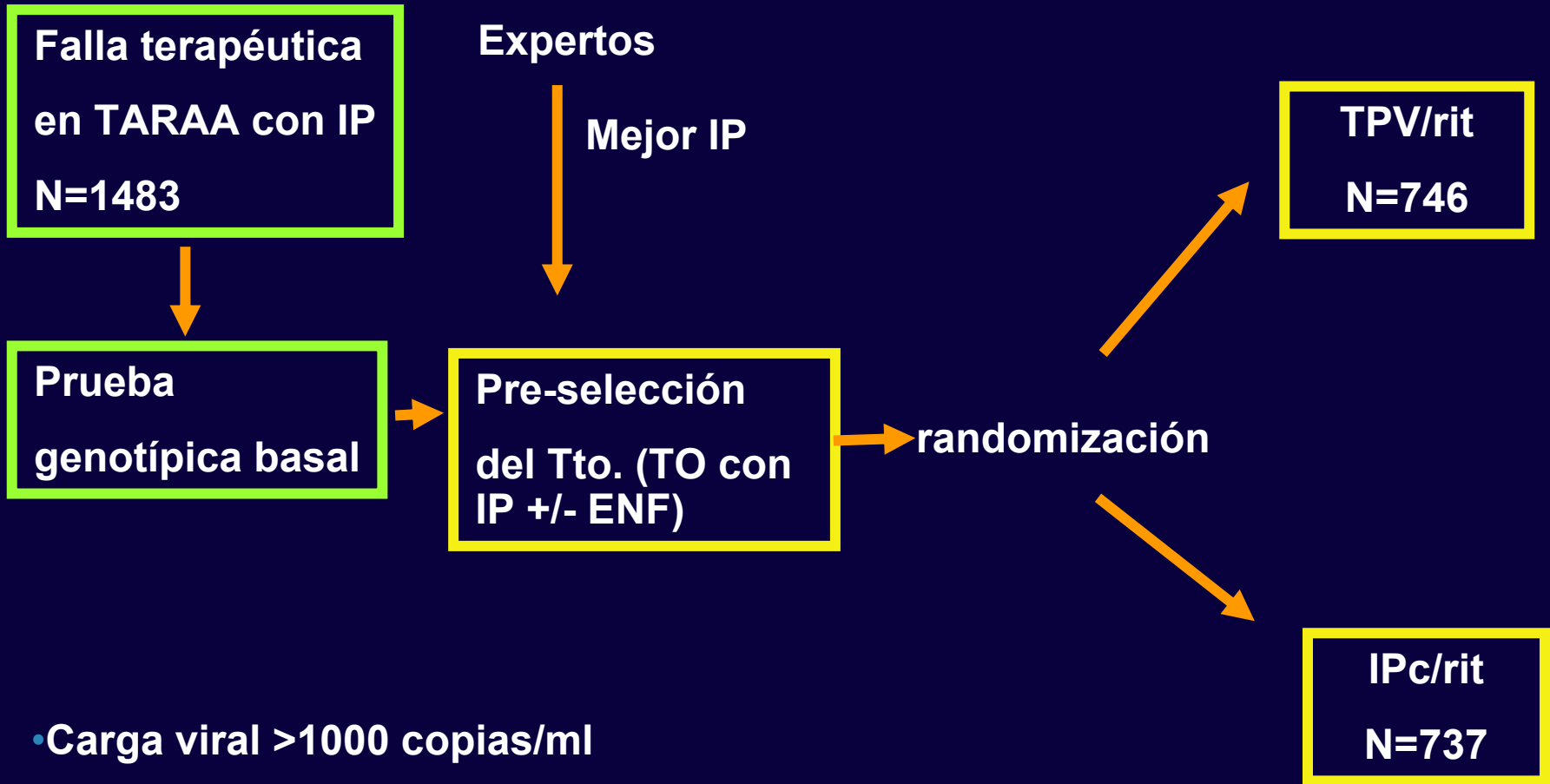
# Tipranavir

- En sangre, tipranavir se une a proteínas en más del 90%.
- TPV se metaboliza principalmente por vía hepática a través del sistema enzimático citocromo P450, sobre todo CYP3A4.
- Tipranavir también es sustrato de la proteína de transporte P-glicoproteína (P-gp).
- La eliminación se produce principalmente de forma inalterada a través de las heces.

# Tipranavir

- La media de eliminación de tipranavir es de 5-6 horas.
- TPV está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (clase Child-Pugh B o C).
- La eficacia y tolerancia de este nuevo medicamento fueron evaluadas en los estudios clínicos RESIST (*Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multidrug resistant patients with Tipranavir*).
- En total, se evaluaron ~1200 pacientes que habían recibido varias combinaciones de antirretrovirales eficaces.

# Estudios RESIST 1 y 2



- Carga viral >1000 copias/ml
- >1 mutación 1ª IP
- <3 mut 33,82,84,90

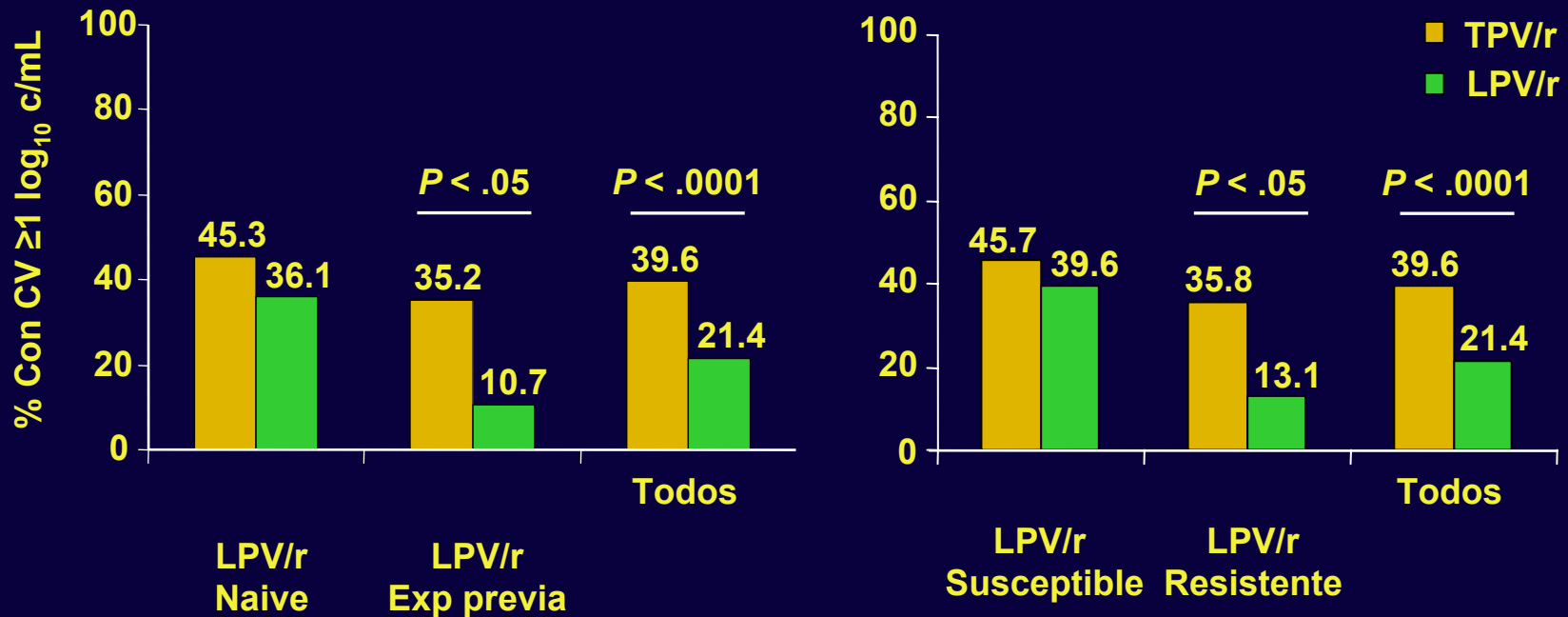
# RESIST 1 y 2-Resultados a las 48s

	TPV/rit n=746	IPc +TO n=737	P value
Respuesta todos	33.6%	15.3%	<0.001
≥1 ARV activo TO	48.5%	20%	
CV <400 copias	30.4%	13.8%	<.0001
CV < 50 copias	22.8%	10.2%	<.0001
Δ promedio CD4 <sup>+</sup>	45 cel/mm <sup>3</sup>	21cel/mm <sup>3</sup>	<.001
Tiempo promedio a falla terapéutica	113 días	0	<.001



# Tipranavir/rit Superior a LPV/rit

## Estudios RESIST



# Tipranavir/rit Superior a LPV/rit en los Estudios RESIST

- Uso comparable de ENF en ambos grupo de estudio: 27.1% TPV/r, 22.2% IPc/rit
- El uso de ENF mejoró la respuesta en ambos grupos
- TPV/r superior a IPc/rit con ó sin ENF

# TPV-Estudios Efectos Adversos Grado 3 y 4-Estudios RESIST 48 semanas

	TPV/rit N=746	IPc/rit N=737
Transaminasas (ALT)	10.1 %	3.3%
Transaminasas (AST)	6.3%	1.8 %
↑colesterol	4.3%	2.9%
↑ triglicéridos	30.8%	23.1%

# TPV - Otros Efectos Adversos

- Erupción 8-14% en estudios fase II y 2% en RESIST
- Riesgo aumentado de hepatitis (2.5 veces) y falla hepática en pacientes con HC ó HB
- Hemorragia intracraneal

# TPV en Pacientes sin Tratamiento Previo

•TPV/rit 500/100 BID +TDF + 3TC

•vs

•TPV/rit 500/200 BID + TDF +3TC

•vs

•LPV/rit 400/100 BID + TDF + 3TC

Estudio randomizado  
abierto, internacional, de  
no inferioridad  
Objetivo primario  
% con carga viral <50  
cp/mL a las 48 s

•48

•96

•156

# TPV en Pacientes sin Tratamiento Previo

- El grupo de estudio con la dosis de 500/200 de TPV/rit fue cerrado por mayor toxicidad hepática
  - Datos a las 48 semanas
  - Aumento asintomático de las transaminasas
- El estudio fue posteriormente cerrado completamente por no reunir los criterios de no inferioridad comparado con LPV/rit

# Nuevos Inhibidores de Proteasa

- Darunavir ( DRV, TMC 114) :
  - Similar a amprenavir, pero con mayor capacidad de enlace a la enzima proteasa incluso cuando existen mutaciones.
  - Absorción rápida con concentración pico a las 2.5-4 horas, la difusión transcelular pasiva es el mayor mecanismo de absorción intestinal.
  - In vitro DRV es sustrato e inhibidor de la p-glicoproteína con 50% conc inhibitoria (IC50) de 32.9  $\mu\text{mol/L}$ .
  - Debe ser administrado con ritonavir

# Darunavir (DRV)

- El metabolismo de DRV is mediado por P450 (CYP) 3A4. DRV is sustrato e inhibidor de CYP3A4.
- En plasma se une a alfa1-acid glicoproteína y en menor grado a la albúmina.
- Debe administrarse con los alimentos
- DRV es excretado en las heces y en menor grado en la orina.



# DRV

- Aprobado en 2006
- Dos estudios POWER 1 (Fuera de EE.UU.) y POWER 2 (EE.UU.)
- POWER 1, estudio fase 2, multicéntrico, internacional, controlado, randomizado parcialmente ciego

# POWER 1 y POWER 2 (DRV en Pacientes Previamente Tratados)

- VIH +, previamente tratados con NRTI, NNRTI e IP
- VIH RNA > 1000 copias/ml
- >1 mutación primaria para IP

• DRV/rit 400/100 QD  
• N=64/57

• DRV/rit 800/100 QD  
• N=63/56

• DRV 400/100 BID  
• N=63/55

• DRV/rit 600/100 BID  
• N= 65/57

• Grupo control IP  
• N=63/53

• Objetivo primario:

Proporción de pts con ↓

de RNA > 1 log<sub>10</sub> 24 s.

• Dia 0

• 24 s

# Resultados-POWER 1

- Duración promedio de la infección VIH 12 años
- No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a CD4, carga viral, duración de TAR, proporción de mutaciones a los IP o uso de enfuvirtide
- Respuesta virológica e inmunológica superior en los pacientes que recibieron DRV comparada con los controles
  - Mayor número alcanzó reducir la carga viral más de 1 log<sub>10</sub>
  - Mayor proporción alcanzaron a tener carga virales no detectables
  - Mayor aumento en la cuenta de linfocitos CD4+

# Resultados-POWER 1

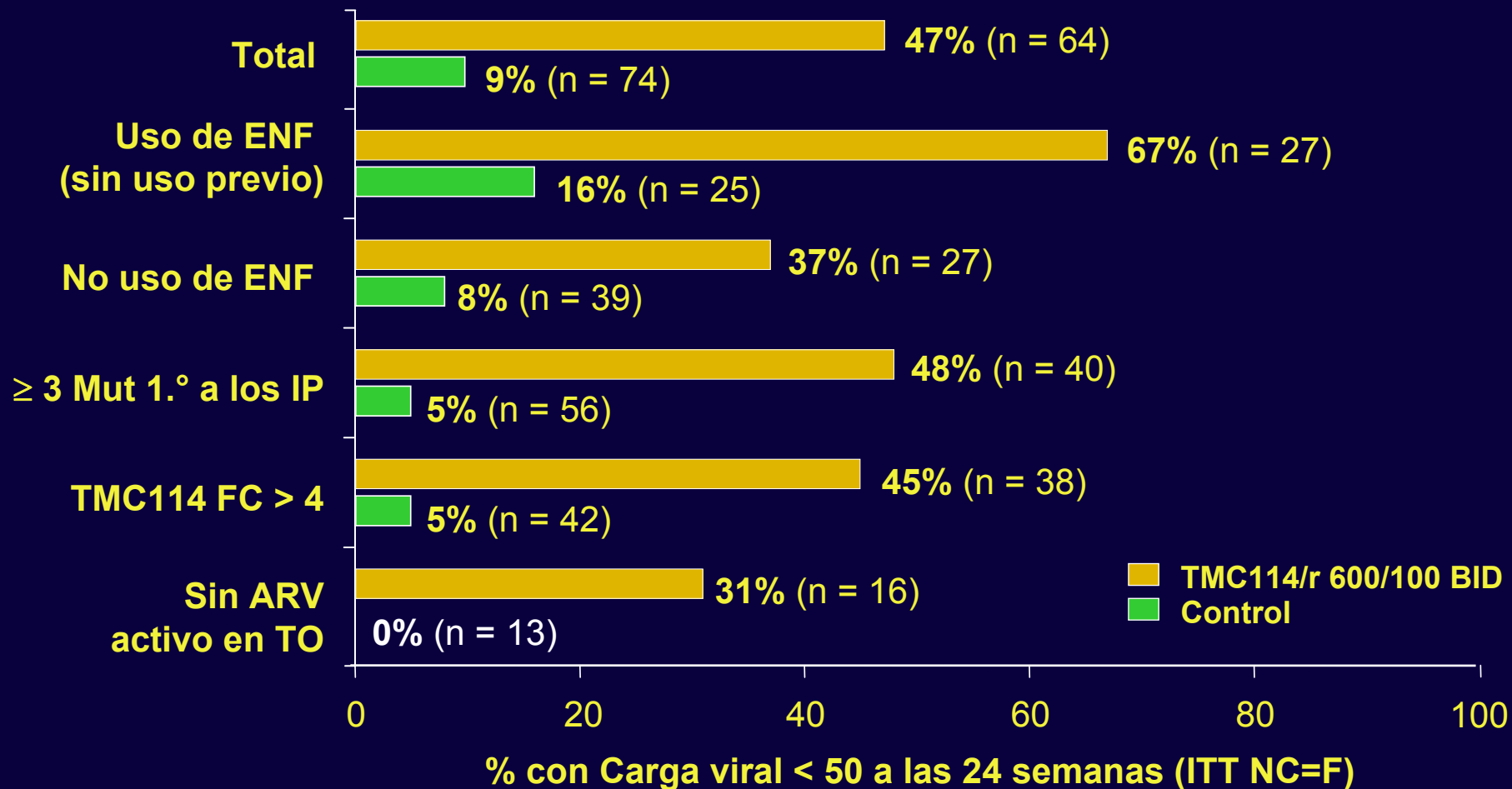
- DRV más efectivo en pacientes previamente tratados con 1-3 mutaciones primarias a los IP.
- DRV más efectivo en pts con  $> 3$  mutaciones a los IP comparado con TO solamente
- Más efectivo en pacientes con uso concomitante de enfuvirtide
- Efectos adversos comparables

# Actividad Potente de DRV/rit (TMC114/r) en Pacientes Previamente Tratados con Tres Clases de ARV.

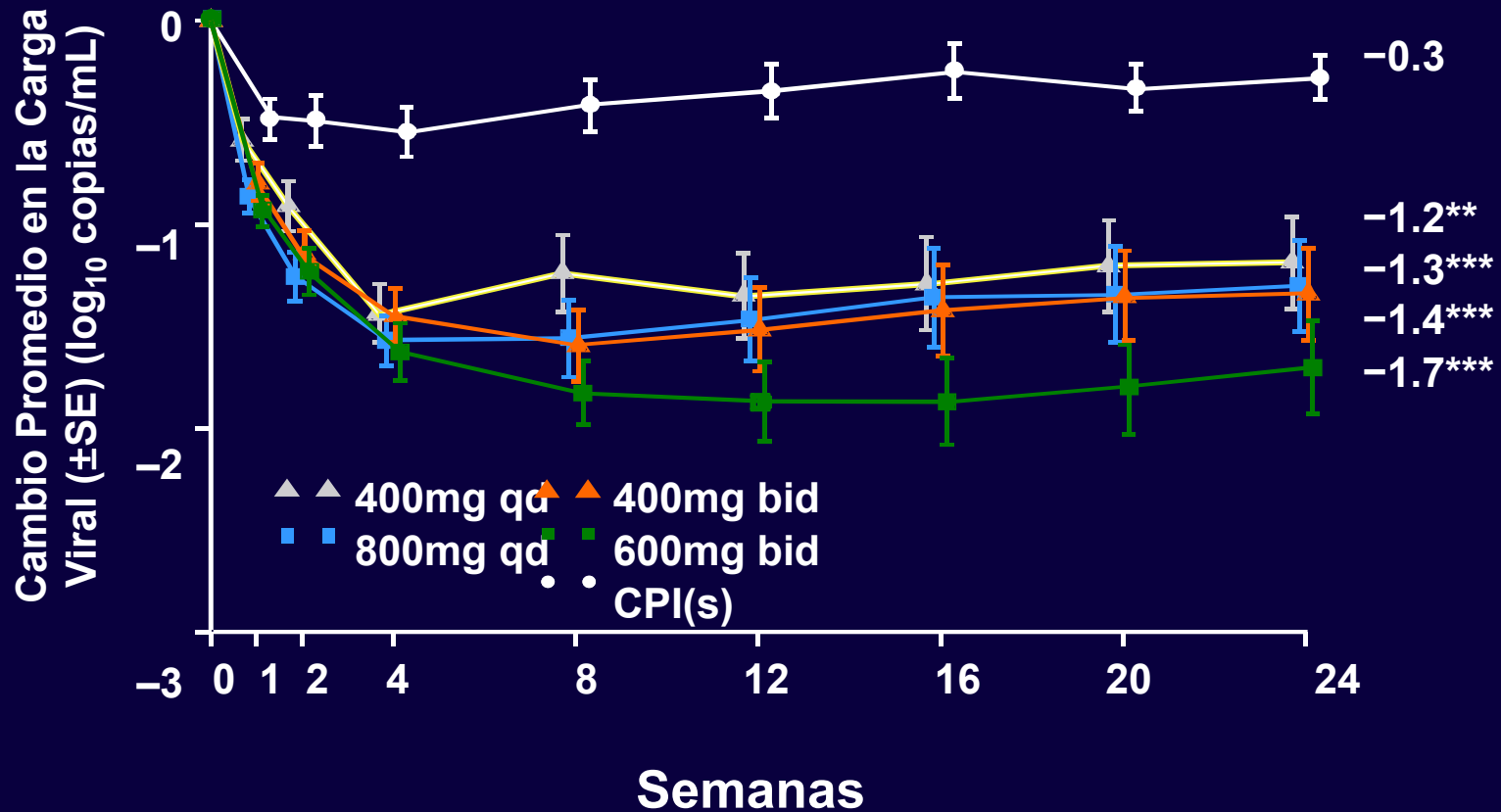
- Reducción en carga viral superior con TMC114/r
  - Aumento en cuenta CD4+ (+ 75) con TMC114/r 600/100 mg BID vs +15 en el grupo control.
- La seguridad y tolerabilidad de TMC114 en las diferentes dosis fue comparable al grupo control.

\*  
\*  
\*

# Análisis por Subgrupos de la Respuesta a DRV/rit 600/100 mg BID



# Darunavir (TMC 114): POWER 1 y 2



\*\*p<0.01 vs CPI(s); \*\*\*p<0.001 vs CPI(s)

# POWER 3-Diseño del Estudio

- 327 pacientes de dos estudios abiertos fase IIb en 13 centros internacionales y uno en Australia
  - Datos adicionales con la dosis 600/100-mg darunavir/ritonavir usados para la aprobación reglamentaria
  - Criterio de entrada:  $\geq 3$  meses de uso previo de NRTI, uso previo de  $\geq 1$  NNRTI,  $\geq 1$  esquema basado en IP por  $\geq 3$  meses, tratamiento con IP por  $\geq 8$  semanas antes de entrar, VIH-1 RNA  $> 1000$  copias/mL,  $\geq 1$  mutación primaria de entrada, sin experiencia previa con darunavir.
  - Prueba de resistencia genotípica realizada a la entrada para optimizar el tratamiento de fondo incluyendo NRTIs  $\pm$  enfuvirtide



# Diseño del Estudio

- Objetivo primario:  $\geq 1 \log_{10}$  de reducción en la carga viral a la semana 24 (intención de tratar, tiempo a la pérdida de respuesta virológica [ITT, TLOVR] análisis)
- Objetivos secundarios
  - HIV-1 RNA  $< 50$  y  $< 400$  copias/mL a la semana 24 (ITT, TLOVR análisis)
  - Cambio promedio en carga viral a la semana 24 (ITT, no completaron = fallo)
  - Cambio promedio en CD4+ a la semana 24 (ITT, última observación )
  - Poca toxicidad y tolerabilidad

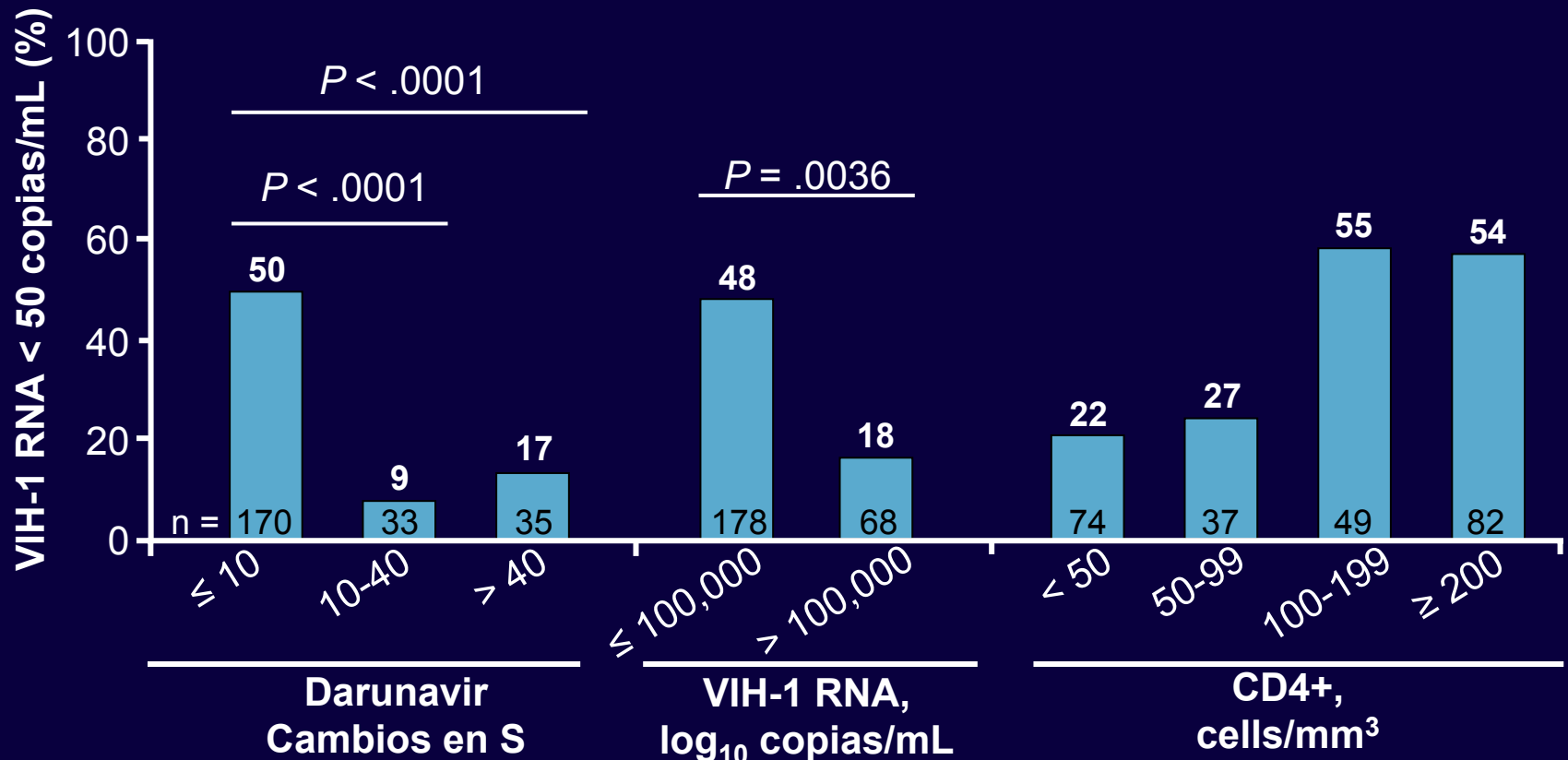
# Resultados

- Darunavir/ritonavir + OBR se asoció con respuesta virológica y recuperación inmunológica a las 24 semanas

Resultados a las 24 semanas	Pacientes
> 1 log <sub>10</sub> copias/mL de reducción de VIH-1 RNA, %	65
VIH-1 RNA < 400 copias/mL, %	57
VIH-1 RNA < 50 copias/mL, %	40
Cambio promedio en VIH-1 RNA, log <sub>10</sub> copias/mL	-1.65
Cambio promedio en CD4+, cells/mm <sup>3</sup>	+80

# Resultados (cont.)

- Cambio de susc a Darunavir  $\leq 10$  y VIH-1 RNA  $\leq 100,000$  copias/mL de base se asociaron con respuesta virológica  $< 50$  copias/mL a las 24 semanas



# Efectos Colaterales

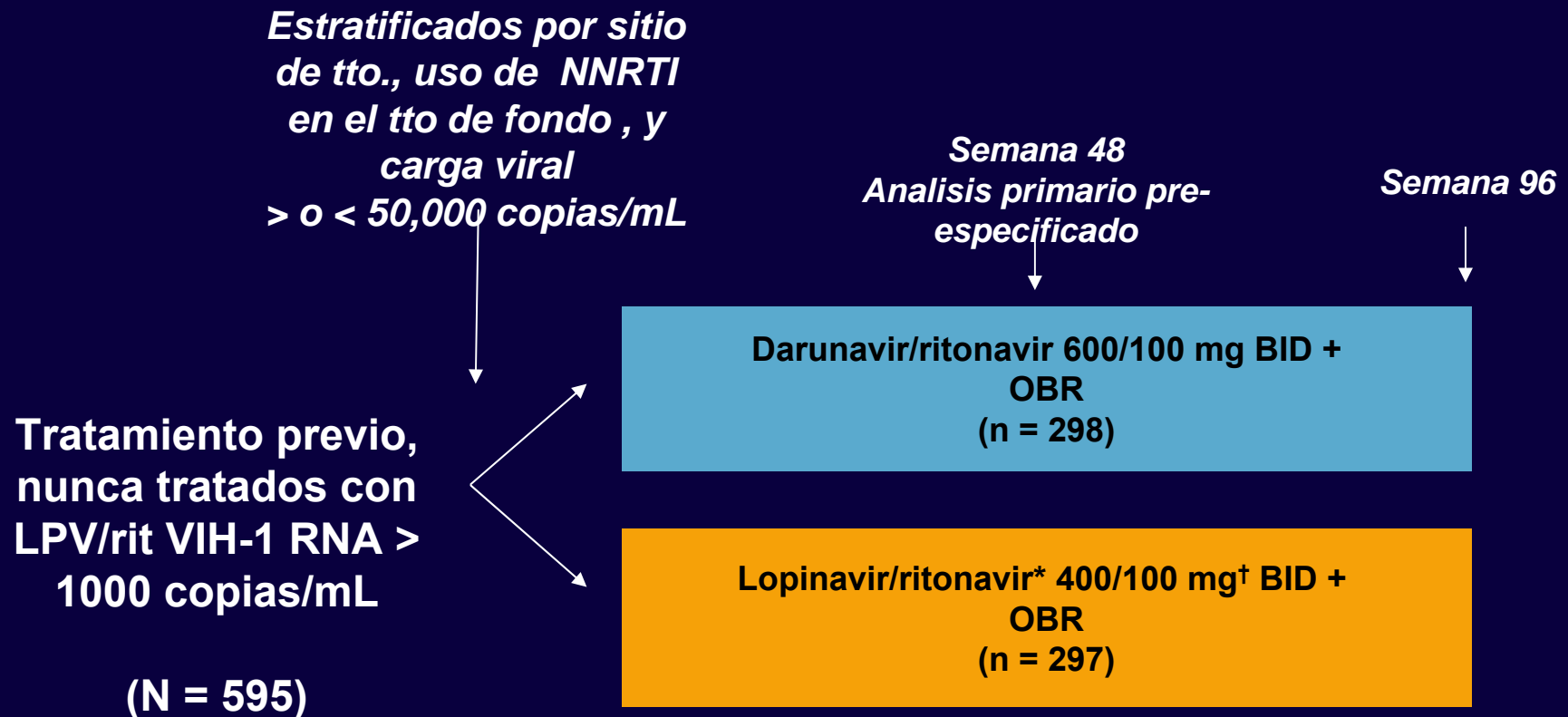
- La mayoría de los efectos colaterales fueron leves o moderados
  - 25% de los pts reportaron  $\geq 1$  evento grade 3 o 4

EA grado 3-4 con incidencia de $\geq 2$ , %	Darunavir/Ritonavir (n = 298)
Diarrea	14
Nasofaringitis	11
Náusea	10
Hypercolesterolemia	4
Hypertrgliceridemia	6
Leucopenia	7
Linfopenia	5
Aumento en la amilasa	7
Aumento en ALT	2
Aumento en AST	2
Neutropenia	5

# Conclusiones

- La dosis de 600/100 mg de Darunavir/ritonavir administrada dos veces al día es eficaz y segura en pacientes con VIH multirresistente, previamente tratados.
  - La proporción de supresión virológica fué similar a los resultados de los estudios randomizados POWER 1 y 2
  - Susceptibilidad a darunavir fue el predictor más fuerte de la respuesta
  - EL perfil de eficacia y tolerabilidad fue similar al reportado en los estudios POWER 1 y 2

# TITAN-Diseño del Estudio



\*Patients started on lopinavir/ritonavir 133.3/33.3-mg capsules and then switched to 200/50-mg tablets.

<sup>†</sup>Lopinavir/ritonavir increased to 533/133 mg twice daily (for capsules) or 600/150 mg twice daily (for tablets) if NNRTI included in OBR.

# Criterios del Estudio

## ■ Inclusión

- Edad  $\geq 18$  años
- VIH-1 RNA  $\geq 1000$  copias/mL
- Historia de Tto. con  $>3$  ARV por  $\geq 12$  semanas o interrupción de  $\geq 4$  semanas
- Co-infección con HCV ó HBV si es estable sin necesidad de Tto.

## ■ Exclusión

- Historia de haber recibido DRV, enfuvirtide, lopinavir, o agents en investigación
- SIDA
- Enfermedades concomitantes importantes
- Evidencia de fallo hepático

# Análisis

- TITAN se llevó a cabo en 159 centros en 26 países (Abril 2005 - Enero 2007)
- Eficacia y tolerancia fueron analizadas al inicio y a las semanas 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48
- Objetivo primario: demostrar la no inferioridad de DRV/rit vs lopinavir/ritonavir en la proporción de supresión viral a <400 copias/mL a las 48 semanas
  - Población del estudio
  - 95% CI  $\geq$  -12% para la diferencia entre darunavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir



# Análisis

- Objetivos secundarios: demostrar la superioridad de darunavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir en la proporción de:
  - Supresión viral  $< 400$  copias/mL a las 48 semanas (intención de tratar),
  - VIH-1 RNA  $< 50$  copias/mL,
  - VIH-1 RNA reducción de  $\geq 1 \log_{10}$  copias/mL en carga viral basal,
  - cambio promedio en VIH-1 RNA a los diferentes puntos,
  - cambio promedio en CD4+
- Seguridad: efectos colaterales, pruebas de laboratorio, índices cardiovasculares, examen físico y análisis antropométrico
- Análisis del tiempo a la pérdida de la respuesta virológica (carga viral  $< 400$  o  $< 50$  copias/mL)

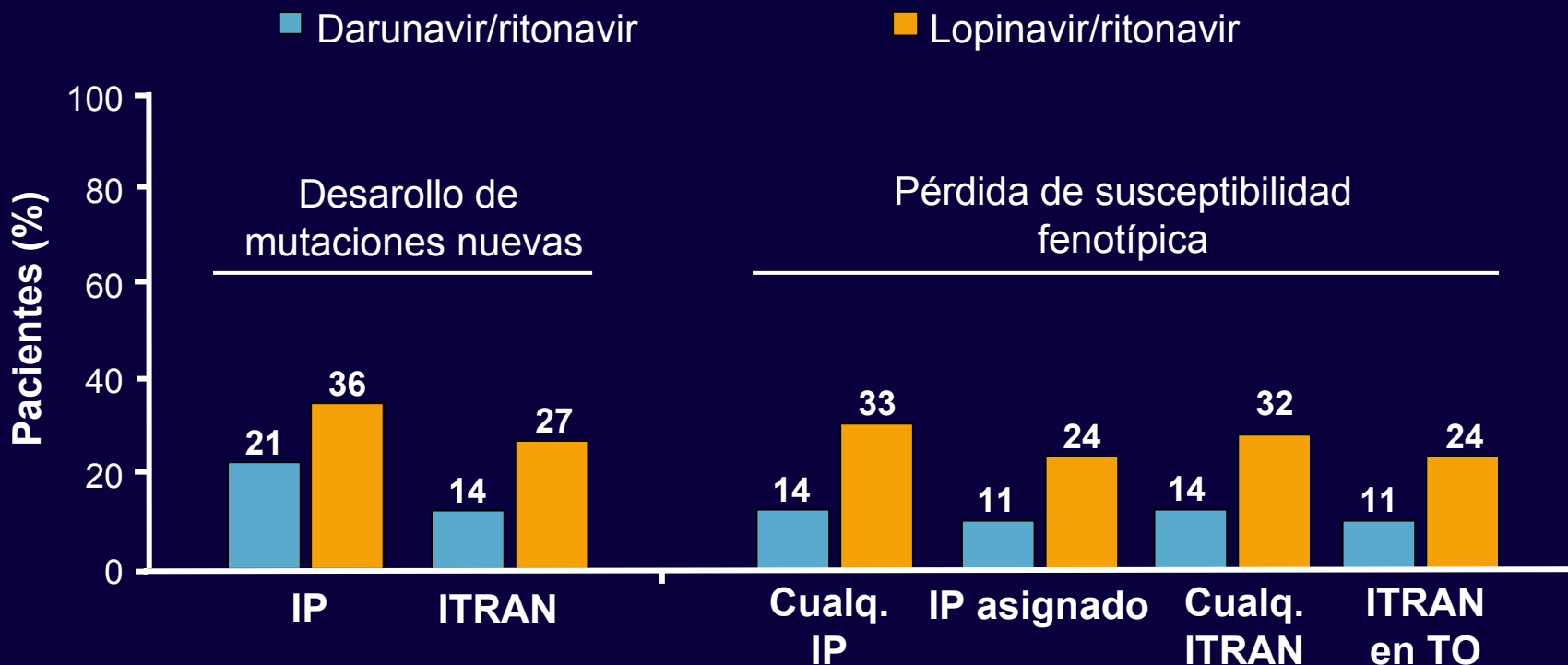
# Resultados

- DRV/rit resultó no-inferior a LPV/rit según la proporción de pacientes con carga viral de < 400 copias/mL a las 48 semanas de acuerdo al análisis del protocolo
  - Diferencia entre los grupos respectivos: 9% (95% CI: 2% a 16%;  $P < .001$ )
- DRV/rit resultó superior a LPV/rit en la proporción con carga viral < 400 copias/mL y < 50 copias/mL a las 48 semanas en análisis de intención de tratar

Resultados a las 48 semanas	Darunavir/ Ritonavir (n = 298)	Lopinavir/ Ritonavir (n = 297)	No inferioridad P Value
Carga viral < 400 copias/mL, %	77	68	< .001
Carga viral < 50 copias/mL, %	71	60	.005
Cambio promedio carga viral, log <sub>10</sub> copias/mL	-1.95	-1.72	.046
Cambio promedio cuenta CD4+ , cells/mm <sup>3</sup>	+88	+81	.33

# Resultados (cont.)

- Mayor número de pts en el grupo lopinavir/ritonavir tuvo falla virológica comparado con pts en el grupo darunavir/ritonavir: 22% vs 10%
- En pacientes con falla virológica, DRV/rit se asoció con menor proporción de mutaciones adicionales y pérdida de la susceptibilidad fenotípica a otros ARV además de LPV/rit.



# Otros Resultados

- Seguridad comparable entre DRV/rit y LPV/rit
- Tolerabilidad comparable entre DRV/rit y LPV/rit
  - Incidencia de diarrea grado 2-4 fue menor en el grupo que recibió DRV/rit (8% vs 15%)

Resultados a las 48 semanas	Darunavir/Ritonavir (n = 298)	Lopinavir/Ritonavir (n = 297)
Promedio de exposición al tto, semanas	53.5	51.5
≥ 1 EA, %	93	92
≥ 1 EA grado 3/4 , %	27	30
≥ 1 EA serio, %	9	10

# Conclusiones

- DRV/rit no es inferior a LPV/rit en la proporción de cargas virales  $< 400$  copias/mL a las 48 semanas en pacientes previamente tratados sin exposición previa a LPV/rit.
  - DRV/rit superior a LPV/rit en la proporción de CV  $< 400$  copias/mL y  $< 50$  copias/mL
- En los pts con falla virológica, DRV/rit se asoció con menor proporción de mutaciones nuevas a IP e ITRAN
- Comparable seguridad y tolerabilidad, con menor incidencia de diarrea grado 2-4

# DRV/rit vs. LPV/rit en Pacientes sin Tratamiento ARV Previo ( Estudio ARTEMIS)

Pts sin tto. Previo

Carga viral > 5000 copias/ml

Cualq. CD4

n=689

•DRV/rit 800/100 QD +TDF +FTC  
(n=343)

•LPV/rit BID ó QD + TDF+FTC  
(n=346)

# Ojetivos del Estudio ARTEMIS

- Objetivo primario: Demostrar que DRV/rit no es inferior a LPV/rit en la capacidad de alcanzar cargas virales  $< 50$  copias/ml a las 48 semanas.
- Objetivos secundarios:
  - Cambios en las células CD4<sup>+</sup>
  - Farmacocinética
  - Seguridad y tolerabilidad

# ARTEMIS-Characterísticas Basales

	DRV/rit N=343	LPV/rit N= 346
Edad Promedio	36	35
Hombres	239	241
Carga viral promedio	70,800 copias/ml	62,100 copias/ml
% > 100,000 copias/ml	36	36



# ARTEMIS-Resultados a las 48 Semanas

	DRV/rit N=343	LPV/rit N=346
Carga viral < 50 copias/ml	84%	78%
<100,000 copias/ml	86%	85%
>100,000 copias/ml	79%*	67%
Aumento promedio en CD4	137 células/mm <sup>3</sup>	141 células/mm <sup>3</sup>
Falla Viroológica		
>50 copias/ml	34(10)	49 (14)
>400 copias/ml	11 (3)	18 (5)

•DeJesus E, et al 47<sup>th</sup> ICAAC. Chicago Sept 10-20, 2007

# ARTEMIS

## Resultados a las 48 Semanas (cont)

Carga Viral < 50 copias/ml de acuerdo a CD4	DRV/rit N=343	LPV/rit N=346
> 200 células/mm <sup>3</sup>	87%	84%
50-200 células/mm <sup>3</sup>	80%	71%
<50 células/mm <sup>3</sup>	77%	67%

# ARTEMIS-Efectos Adversos

- Mayor incidencia de EA gastrointestinales con LPV/rit
- Menor número de pacientes con aumento en los lípidos con DRV/rit
- Más casos de erupción cutánea en DRV/rit
- Mayor número de sujetos interrumpieron tto en el grupo LPV/rit

•DeJesus E, et al 47<sup>th</sup> ICAAC. Chicago Sept 10-20, 2007

**Escoja la respuesta falsa en relación a los resultados del ensayo clínico reciente que comparó el uso de darunavir/rit (DRV/rit) con Lopinavir/rit (LPV/rit) en pacientes previamente tratados:**

- a) DRV/rit se mostró no inferior a LPV/rit.**
- b) DRV/rit resultó superior a LPV/rit.**
- c) Las conclusiones del estudio fueron similares para respuesta. virológica de  $< 400$  copias/ml y  $< 50$  copias /ml.**
- d) La superioridad de DRV/rit se mantuvo cuando el análisis se limitó a los pacientes randomizados al IP al cual tenían susceptibilidad conservada.**
- e) Lo siento, NO aprendí.**



**GRACIAS**