

Uso actual de los inhibidores de la integrasa

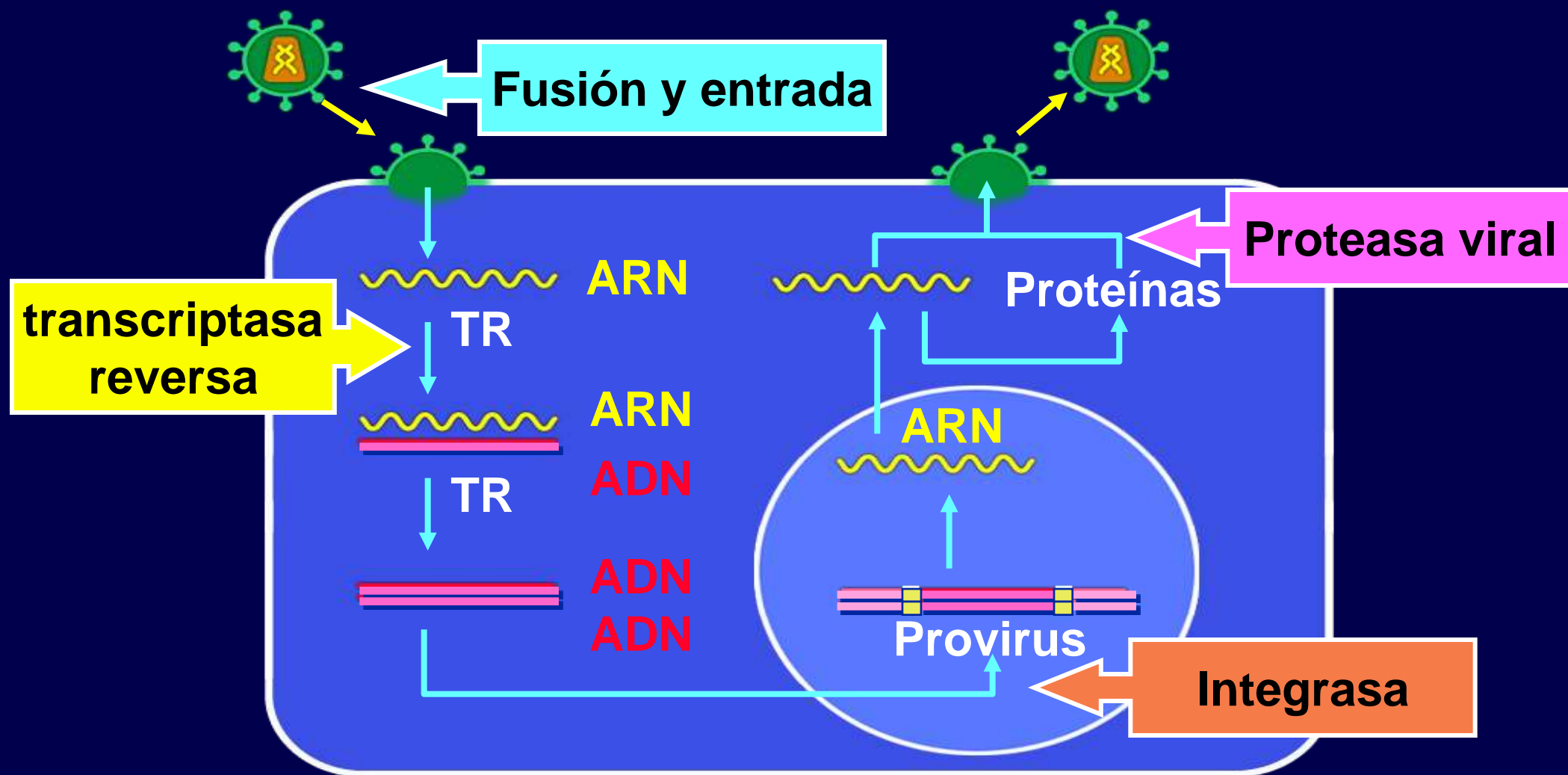
Roberto C. Arduino

Profesor de Medicina

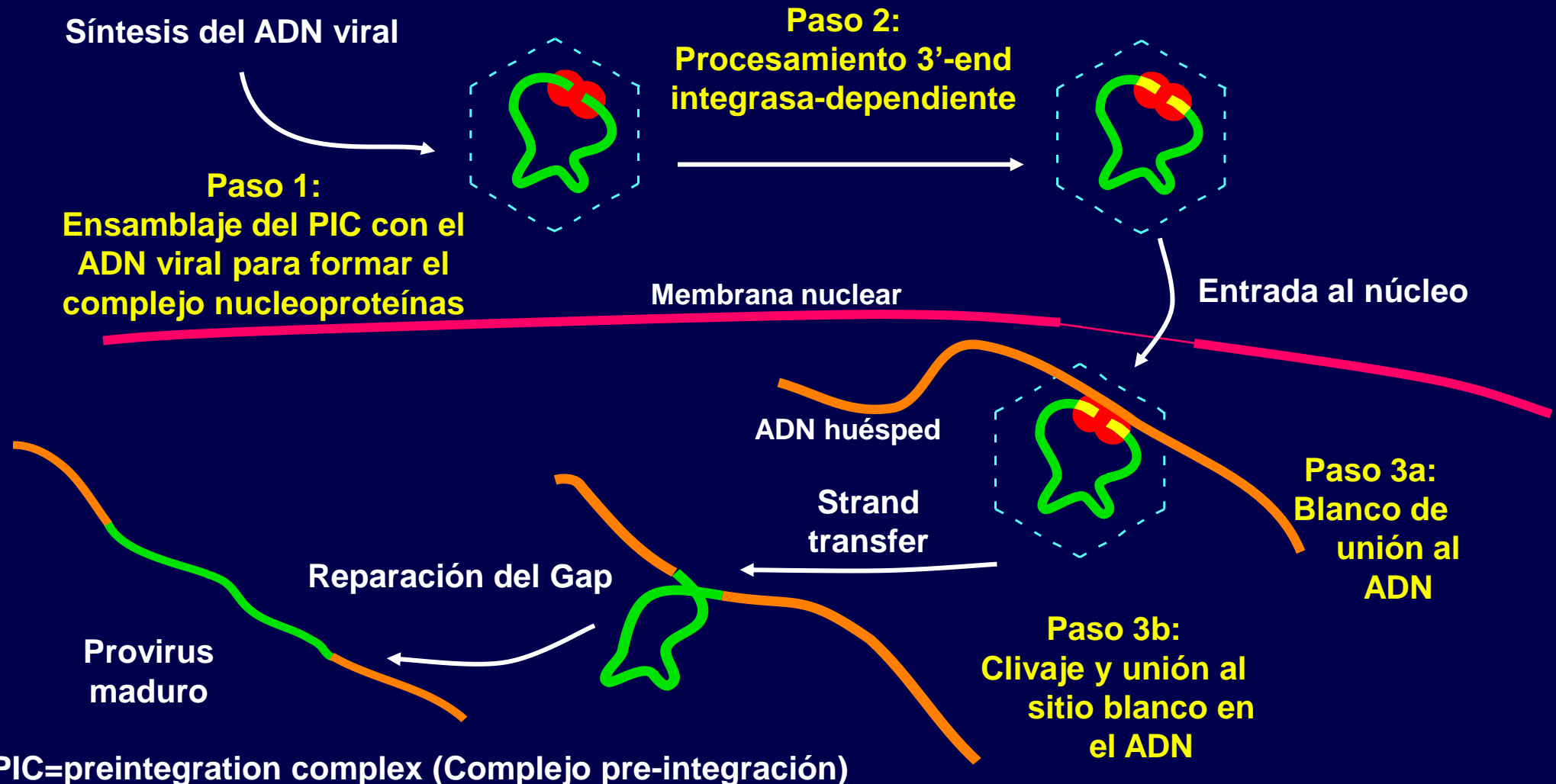
División de Enfermedades Infecciosas

The University of Texas Medical School-Houston

Ciclo viral del VIH-1



La integración al genoma del ADN VIH-1 requiere múltiples pasos



PIC=preintegration complex (Complejo pre-integración)

Uso de potencial de los inhibidores de la integrasa

- Pacientes sin TARV previo
- Fallo al TARV temprano o de rescate (VIH multi-resistente)
- Otros usos
 - Intolerancia a los INNTR (exantema, toxicidad en el SNC) o IP (a cualquier dosis de RTV)
 - Alteraciones en los lípidos o riesgo CV aumentado
 - Resistencia transmitida a los INNTR (asegurarse que el VIH es sensible a lo ARV acompañantes)
 - Embarazo
 - Profilaxis post-exposición
 - Respuesta inmunológica parcial
 - Tratamiento de la viremia residual (1 a 50 copias/mL)

Inhibidores de la integrasa

- **Raltegravir** (análogo de la pirimidinona)^[1]
 - Primero en ser aprobado por la FDA
 - Aprobado para pacientes con y sin TARV previo
- **Elvitegravir** (diketoácido derivado del ácido dihidroquinolina-3-carboxílico)^[2]
 - Actualmente es estudios clínicos de fase III
- **S/GSK1349572**^[3]
 - Activo *in vitro* frente a cepas de VIH resistentes al raltegravir y al elvitegravir
 - Actualmente en estudios clínicos de fase IIb

Estudios clínicos de los Inhibidores de la integrasa

● Estudio en pacientes sin TARV previo

- STARTMRK: **RAL** 96 semanas
- Protocolo 004: **RAL** 192 semanas
- GS-US-236-0104 “Estudio QUAD:” **ELV**/GS-9350 24 semanas

● Estudios en pacientes con TARV previo

- BENCHMRK: **RAL** 156 semanas
- GS 183-0105: **ELV** 24 semanas
- GS-US-183-144/145: **ELV**/r vs. **RAL**
- ING111521: **S/GSK1349572** 10 días mono-terapia

● Estudios de sustitución

- EASIER: **RAL**
- SWITCHMRK: **RAL**

Raltegravir

- Características farmacológicas
- Estudios clínicos

Características farmacocinéticas del RAL

- Vida media: 9 horas
- Metabolismo
 - Se metaboliza principalmente por glucuronidación (UGT 1A1)
 - No es inhibidor ni inductor potente del citocromo P-450, incluyendo CYP3A4
- 83% de unión a proteínas plasmáticas
- 7-14 % se excreta por orina sin cambio
- Biodisponibilidad: cuando menos de 32%
- No ajuste de dosis en fallo hepático o renal

Interacciones medicamentosas del RAL

Efecto de otros fármacos sobre raltegravir

	C_{12h}	ABC*	C_{max}
Atazanavir/ATV ^{††}	↑ 77%	↑ 41%	↑ 24%
Ritonavir (RTV) [†]	↓ 1%	↓ 16%	↓ 24%
Etravirina ^{††}	↓ 34%	↓ 10%	↓ 11%
Efavirenz [†]	↓ 21%	↓ 36%	↓ 36%
Tipranavir/RTV ^{††}	↓ 55%	↓ 24%	↓ 18%
Rifampicina [†]	↓ 61%	↓ 40%	↓ 38%
Tenofovir ^{††}	↑ 3%	↑ 49%	↑ 64%

Mecanismo probable:
Inhibición de la
UGT1A1

Mecanismo probable:
Inducción de la
UGT1A1

Mecanismo
desconocido

* $ABC_{0-\infty}$ para raltegravir en DU; ABC_{0-12h} para raltegravir en DM

† Dosis múltiples del fármaco concomitante más dosis única (DU) de raltegravir

†† Dosis múltiples del fármaco concomitante más dosis múltiples (DM) de raltegravir

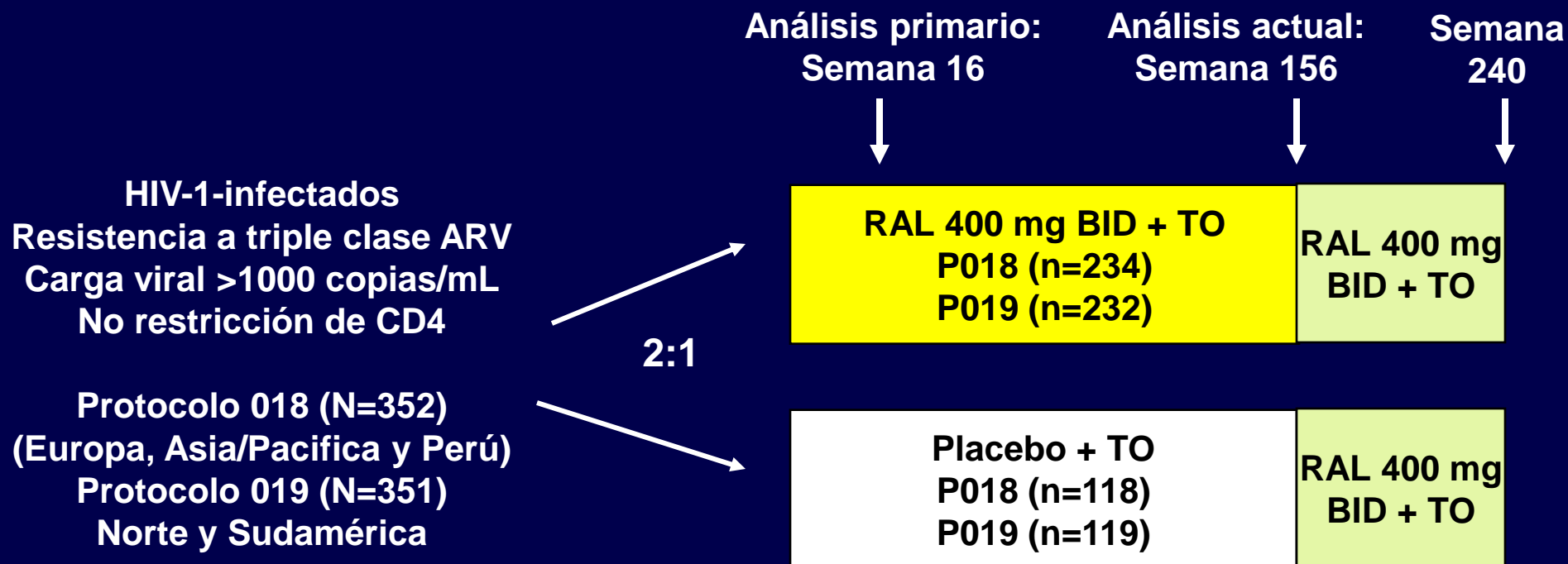
Uso de raltegravir en pacientes con TARV previo

- BENCHMRK-1 – Protocolo 018
 - Europa, Asia Pacifico, Perú (n = 352)
- BENCHMRK-2 – Protocolo 019
 - Norteamérica y Sudamérica (n= 351)

BENCHMARK 1 & 2: Raltegravir

Randomizado (2:1), doble ciego, placebo-controlado

- Análisis primario a la semana 16; análisis secundario a la semana 48; duración planeada del estudio **240** semanas
- Análisis actual 156 semanas – final de la comparación a doble ciego



BENCHMRK-1 & 2:

Características basales de los pacientes

	BENCHMRK-1 & -2	
	Raltegravir + TO N = 462	Placebo + TO N = 237
Edad media, años (DE)	46 (9)	45 (8)
% Hombres	88	89
% Caucásicos	65	73
Recuento medio de CD4, células/mm ³	119	123
MG de carga viral, copias/mL (log ₁₀ ARN VIH)	44.897 (4,7)	39.059 (4,6)
% con SIDA	92	91
Mediana años de ARV previos (mediana # ARV)	10 (12)	10 (12)
% Hepatitis B+ / % Hepatitis C+ / ambas	8 / 8 / 1	3 / 11 / 1
% SSG [§] 0/1	25 / 39	28 / 41
% SSF [§] 0/1	15 / 31	19 / 30
% con enfuvirtide nueva en TO	20	20
% con darunavir nuevo en TO	36	38

† GSS/PSS = total ART in OBT to which patient's virus showed geno/phenotypic sensitivity by Phenosense GT assay. First use of enfuvirtide and darunavir were each counted at +1 active agent and added to GSS/PSS.

BENCHMRK-1 & 2: distribución de los pacientes

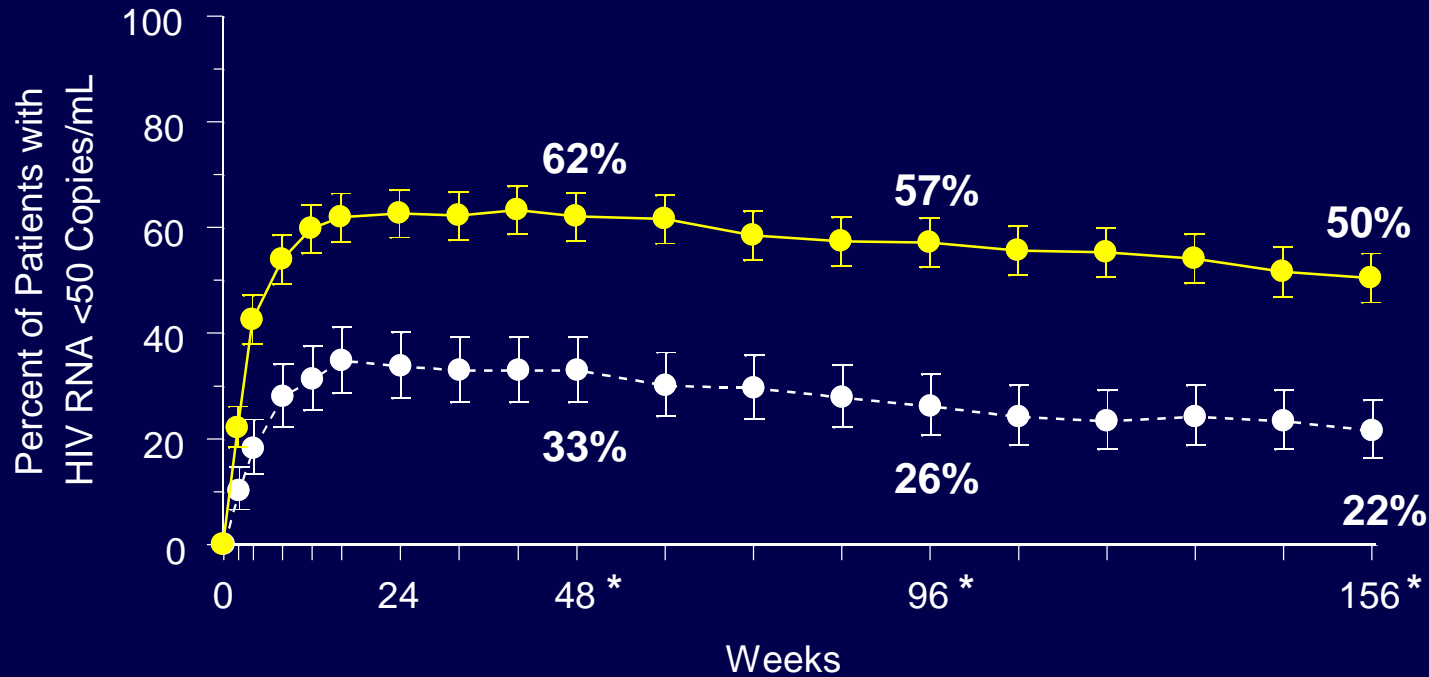
	BENCHMRK-1 & -2	
	Raltegravir + TO 466	Placebo + TO 237
Distribuidos al azar (N)		
Tratados - N (%)	462 (99)	237 (100)
Completaron 156 semana de la fase doble ciego – continúan fase abierta - N (%)	247 (53)	48 (20)
Pasaron a fase abierta tras el fracaso - N (%)*	99 (21)	131 (55)
Abandonaron el estudio - N (%)	116 (25)	58 (24)
– Abandonaron por un EA - N (%)	22 (5)	13 (5)

* Definición del fracaso virológico:

- 1) $<1 \log_{10} \downarrow$ ARN del VIH respecto al inicio y ARN del VIH >400 copias/ml a las 16 semanas, O BIEN
- 2) recaída virológica: $>1 \log_{10} \uparrow$ ARN del VIH arriba del nadir o >400 copias/ml respecto al nadir tras una respuesta <400 copias/ml (en 2 mediciones consecutivas con intervalo mínimo de 1 semana).

BENCHMARK 1 & 2

porcentaje de pacientes con CV <50 copias/mL
(NC=F), semana 156 (IC de 95%)



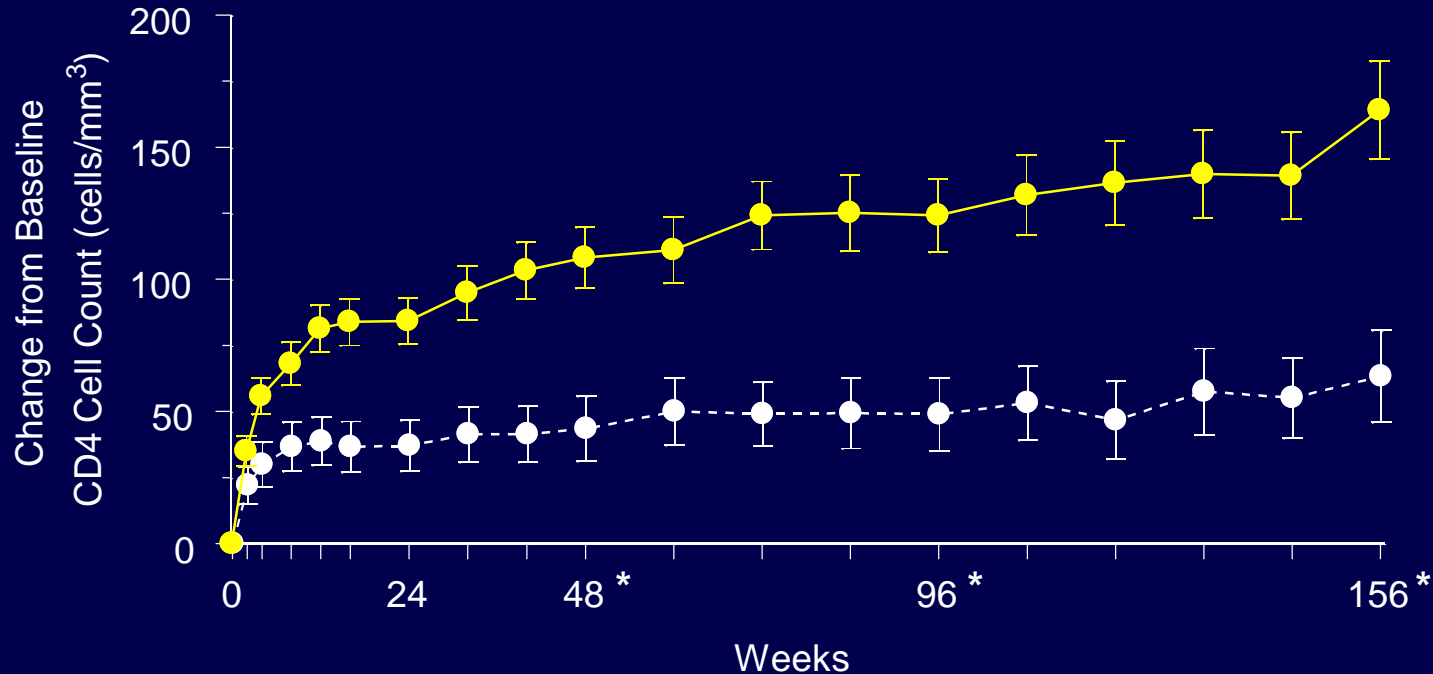
Number of Contributing Patients

● Raltegravir + OBT	462	461	459	460	462
● Placebo + OBT	237	237	237	237	237

* Cada uno + TO; valor de P derivado de un modelo de regresión logística ajustado según niveles de CV basal (log10), primer uso de ENF en el TO, primer uso de DRV en el TO, IP activos en el TO.

BENCHMARK 1 y 2

Respuesta inmunológica a la semana 156

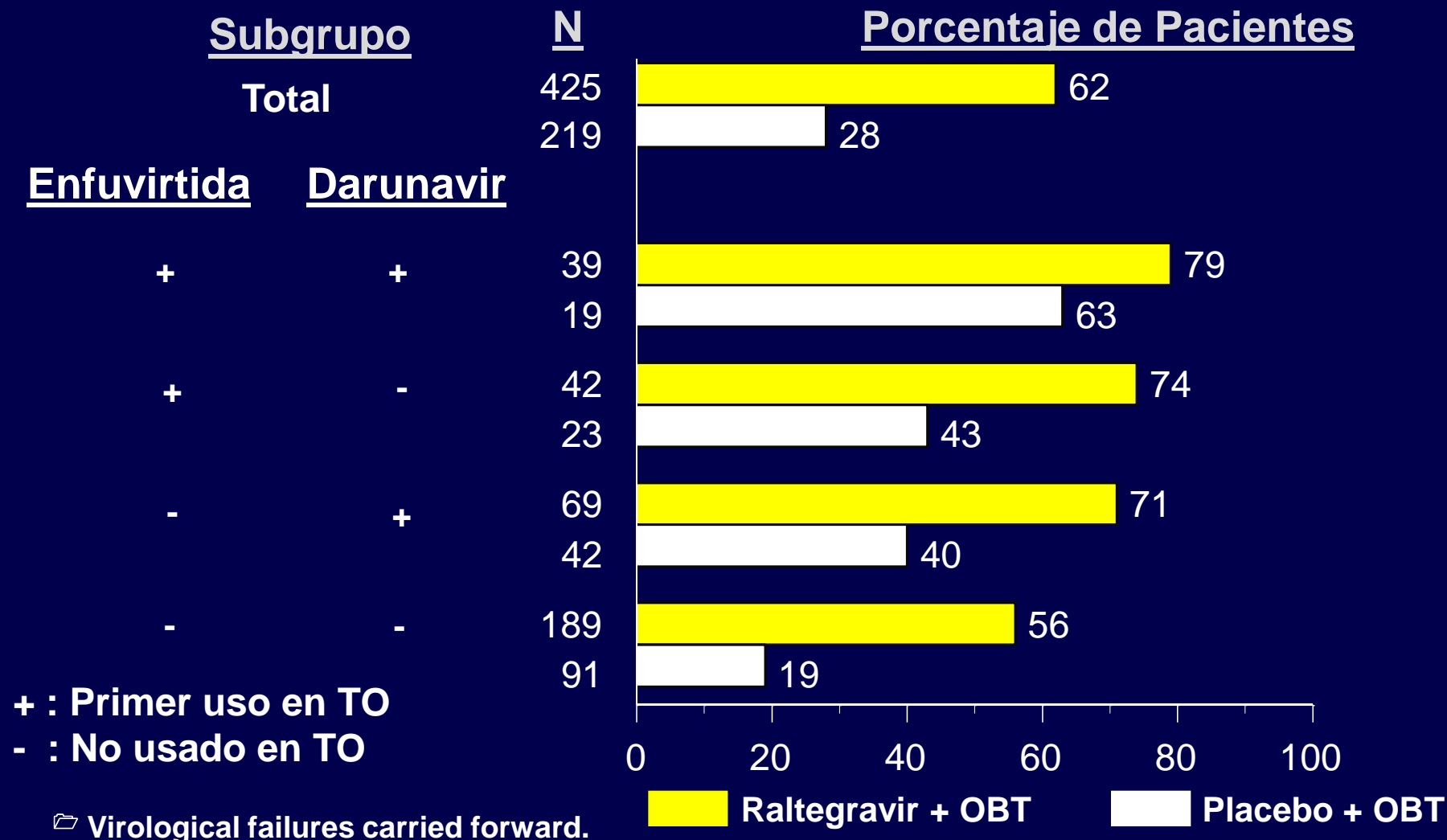


Number of Contributing Patients

● Raltegravir + OBT	462	435	439	418	397
● Placebo + OBT	237	230	228	219	208

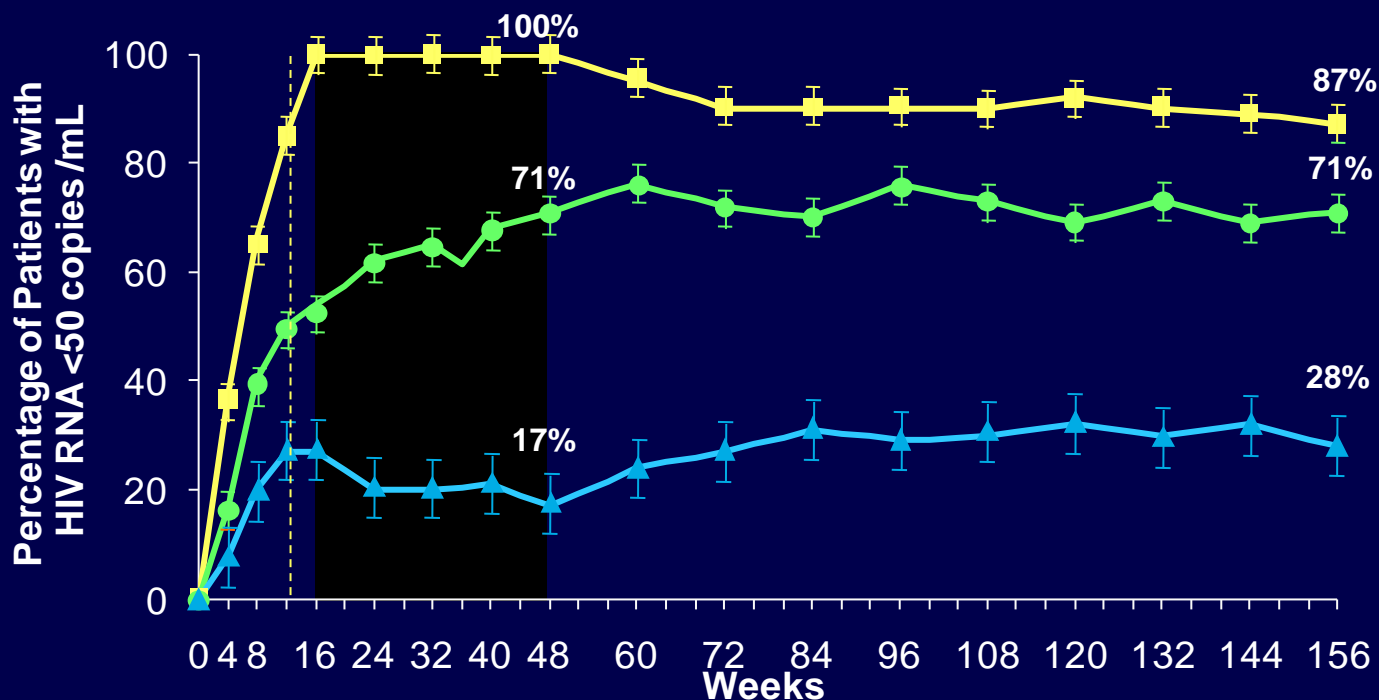
* p-value was derived from a mixed-effects model adjusted for: baseline CD4 cell count, stratum, treatment, visit, interactions between visit and previous variables.

BENCHMRK-1 & 2: Eficacia combinada porcentaje de pacientes con ARN VIH-1 <50 copias/mL semana 96 según ARV seleccionados en el TO



BENCHMRK: Análisis de la respuesta virológica temprana en pacientes tratados con RAL

Categoría		Definición de respuesta temprana: Carga viral observada (copies/mL) entre semanas 16-48 (5 mediciones)	RAL N=462
Supresión Continua	SC	Todo el tiempo <50	199
Bajos Niveles de Viremia	BNV	Siempre <400 con una o mas >50	111
No Suprimido	NS	Intermitente >400 (no consecutivas)	63
No Incluido	-	Discontinuación del doble ciego antes de la semanas 48	89



Pacientes con BNV mostraron:

- Respuesta virológica e inmunológica favorable a la semana 156 (aumento de los CD4 de 226 células/mm³ respecto al basal)
- Tiempo más corto para la pérdida de la respuesta virológica (TLOVR ≥400 copias/mL) comparado al grupo SC

Resumen de los efectos adversos

Porcentaje de pacientes (tasa según exposición ajustada†)

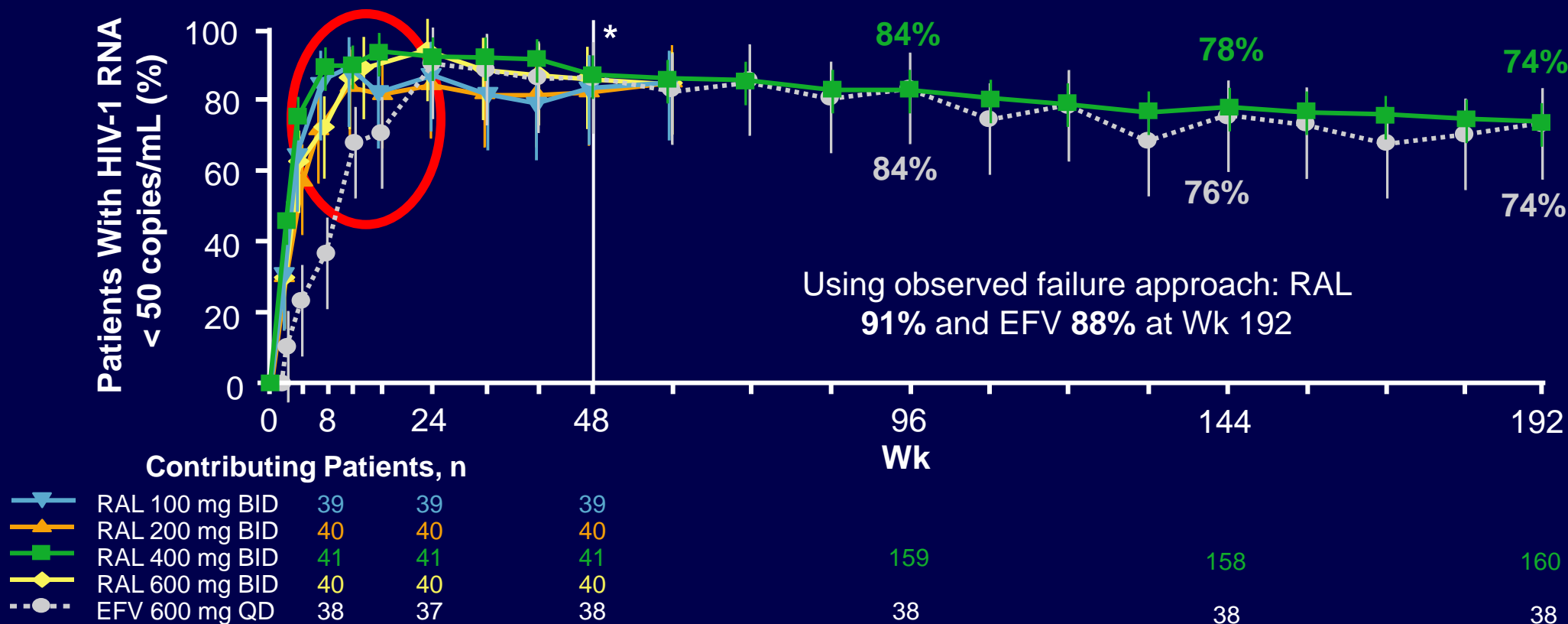
	Raltegravir + TO		Placebo + TO	
	(N = 462)		(N = 237)	
Pacientes-años en riesgo (PAR)	1051		322	
	%	(tasa†)	%	(tasa†)
Efecto adverso clínico	93.7	(41.2)	89.9	(66.1)
Relacionado a la droga	59.5	(26.2)	59.9	(44.1)
Serio	29.0	(12.7)	22.8	(16.8)
Serio & relacionado a la droga	3.0	(1.3)	3.8	(2.8)
Muertes	3.5	(1.5)	3.4	(2.5)
Discontinuación del paciente	4.3	(1.9)	5.5	(4.0)
Efectos adversos de laboratorio	34.6	(15.2)	27.4	(20.2)
Relacionado a la droga	19.0	(8.4)	15.2	(11.2)
Serio	0.9	(0.4)	0.4	(0.3)
Serio & relacionado a la droga	0.2	(0.1)	0.0	(0.0)
Discontinuación del paciente	0.2	(0.1)	0.0	(0.0)
† cada 100 persona-año en riesgo (PAR)				

Uso de raltegravir en pacientes sin TARV previo

Protocolo 004

STARTMRK

Protocolo 004: Respuesta virológica al RAL vs EFV en pacientes sin TARV previo semana 192



*After Wk 48, patients in all RAL groups continued at 400 mg BID. All patients received TDF+3TC.

Efectos adversos más comunes* relacionados a la droga en estudio (Semana 96)

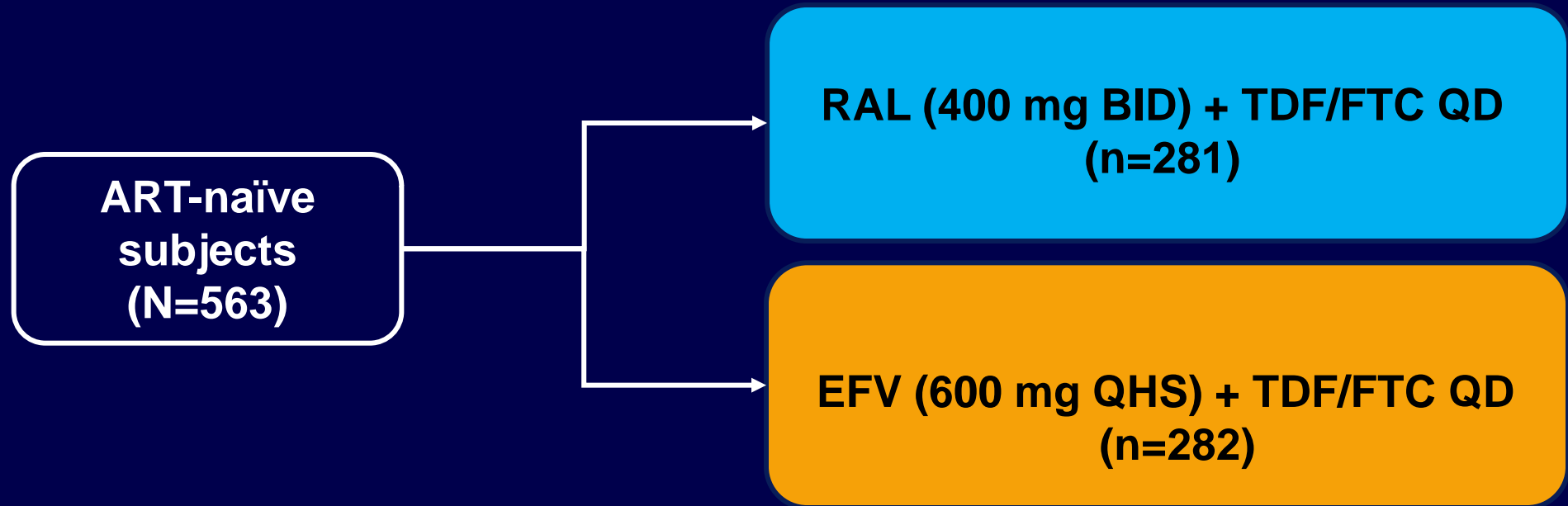
	RAL (N=160) (%)	EFV (N=38) (%)
Diarrea	6,9	10,5
Nausea	12,5	13,2
Mareos	8,8	28,9
Cefaleas	8,8	23,7
Sueños anormales	6,3	18,4
Insomnio	8,1	10,5
Pesadillas	0	10,5

RAL dos veces al día; EFV una vez al día; ambos con TDF/3TC.

* Incidencia de al menos 10% en cualquier grupo de tratamiento; incluye todos los grados de severidad.

STARTMRK 96 weeks Raltegravir vs Efavirenz

Randomized (1:1), double blind, study

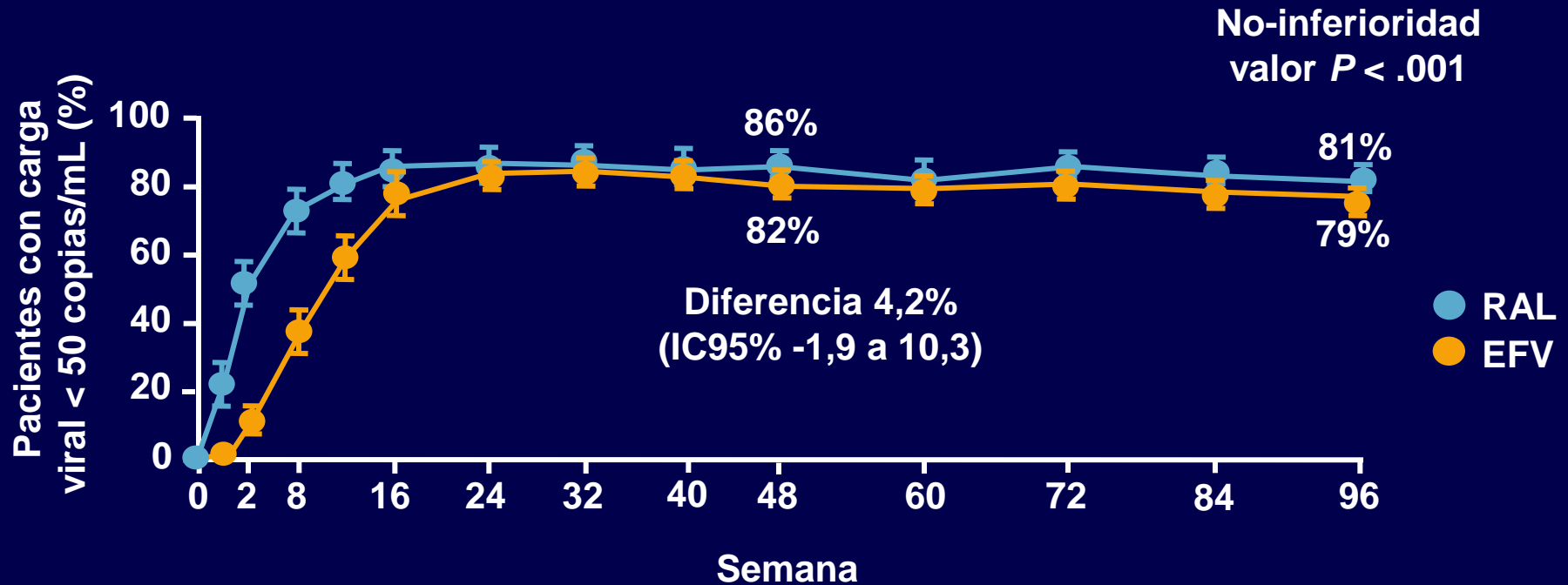


- HIV RNA >5000 c/mL
- Susceptible to EFV, TDF and FTC

STARTMRK 96 weeks: Patient Disposition

	RAL + TDF/FTC	EFV + TDF/FTC
Number of patients treated with assigned regimen	281	282
Discontinued n (%)	36 (12.8%)	50 (17.6%)
Lack of efficacy	5	5
Adverse events	10 (3.5%)	19 (6.7%)
Lost of follow-up	4	12
Miscellaneous	17	14

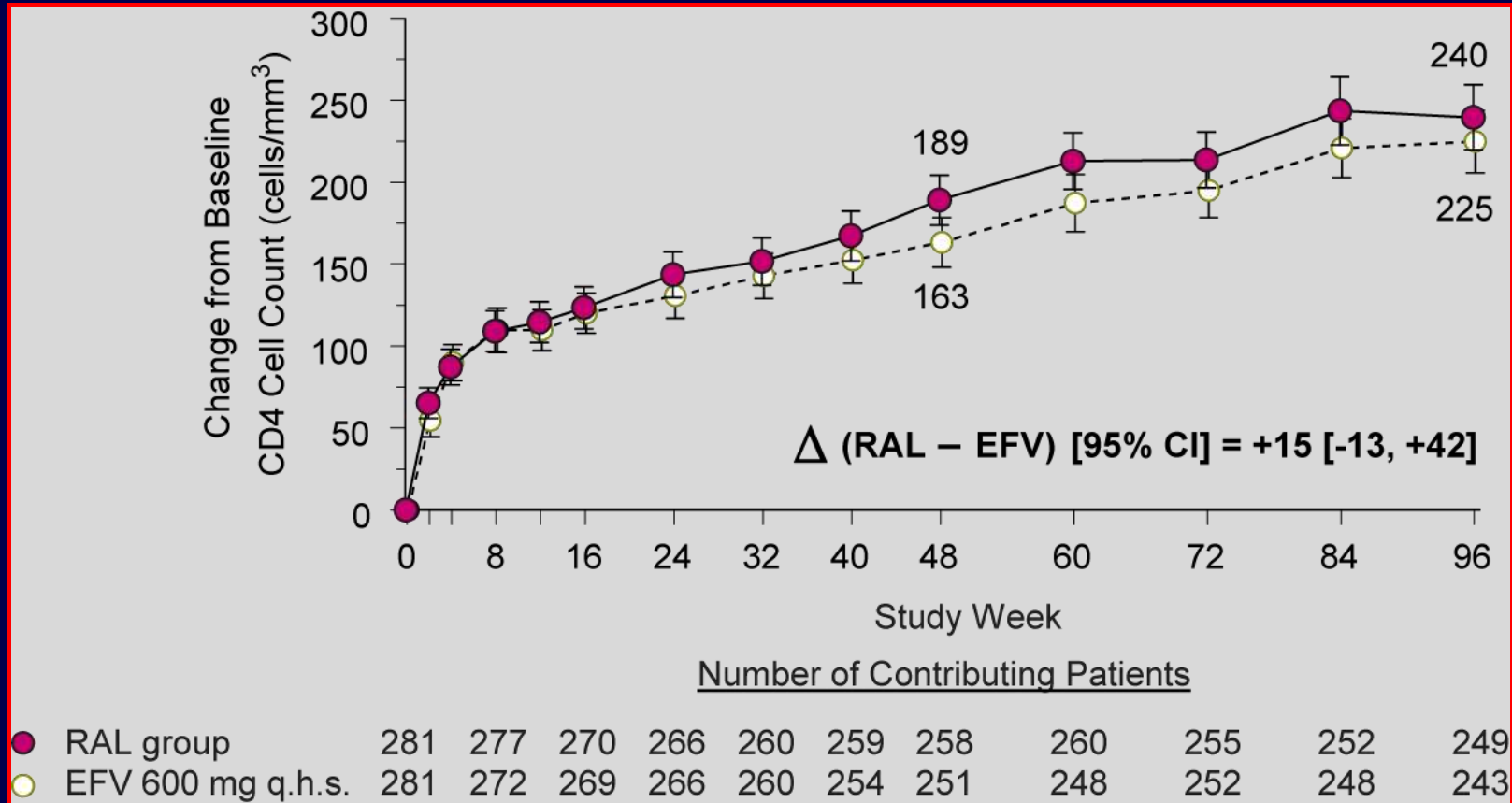
STARTMRK: eficacia virológica a las 96 semanas (NC=F)



Número de pacientes que contribuyeron

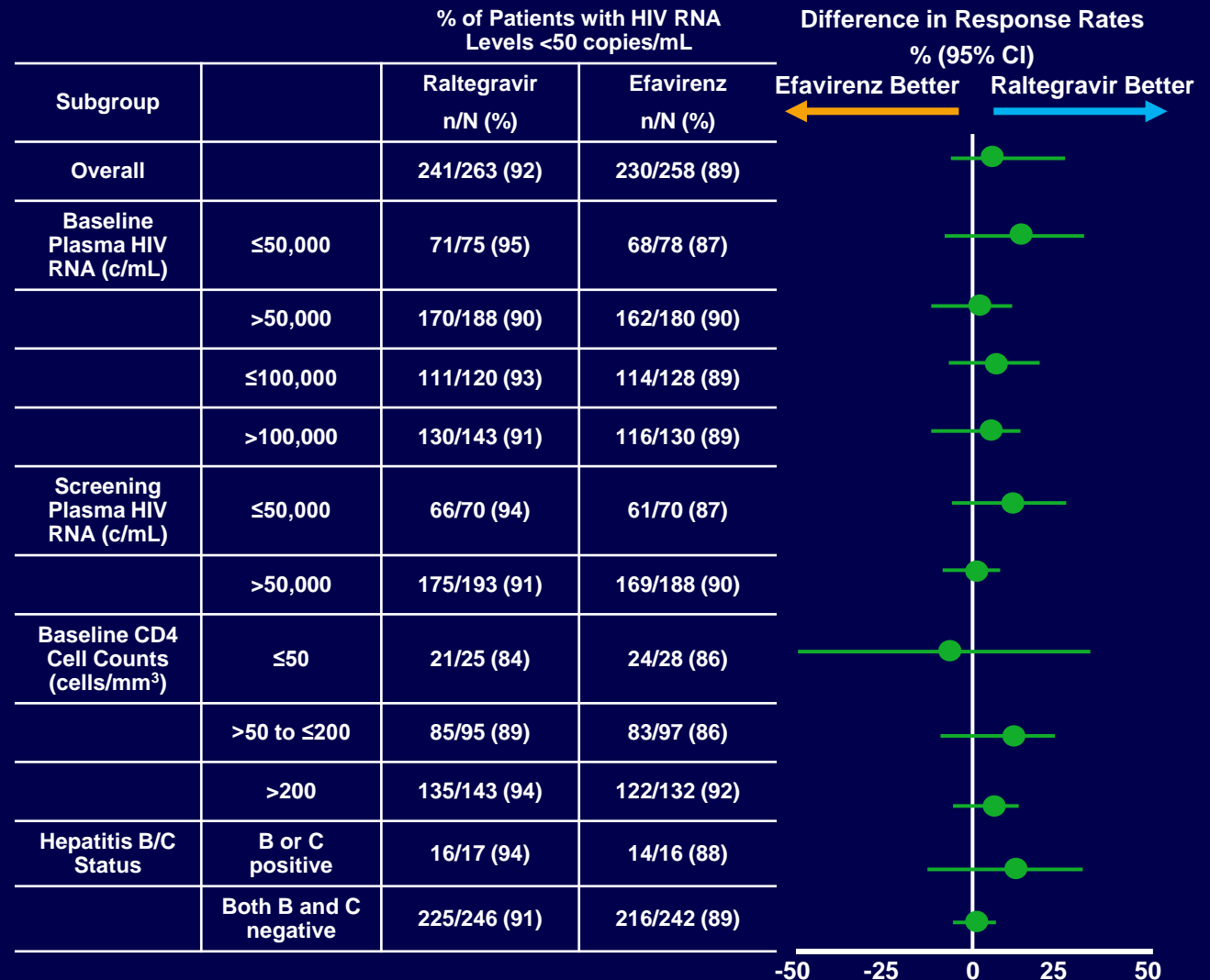
RAL n =	281	281	281	279	278	280	280	281	281	280	281
EFV n =	282	282	281	282	280	281	281	282	282	281	282

Cambios en el recuento de CD4 a las 96 semanas respecto al basal

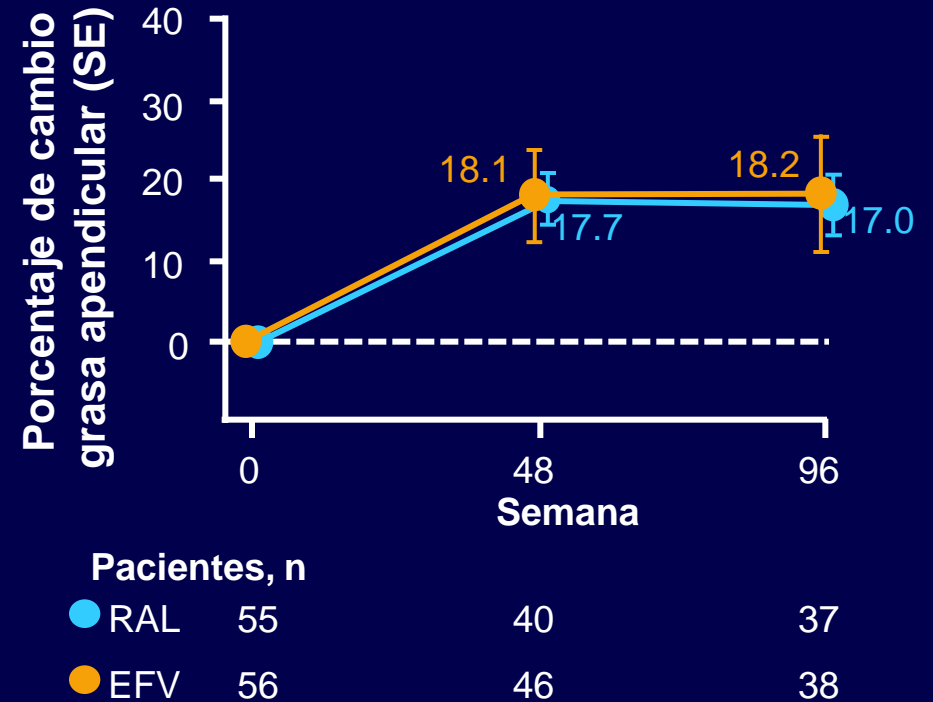
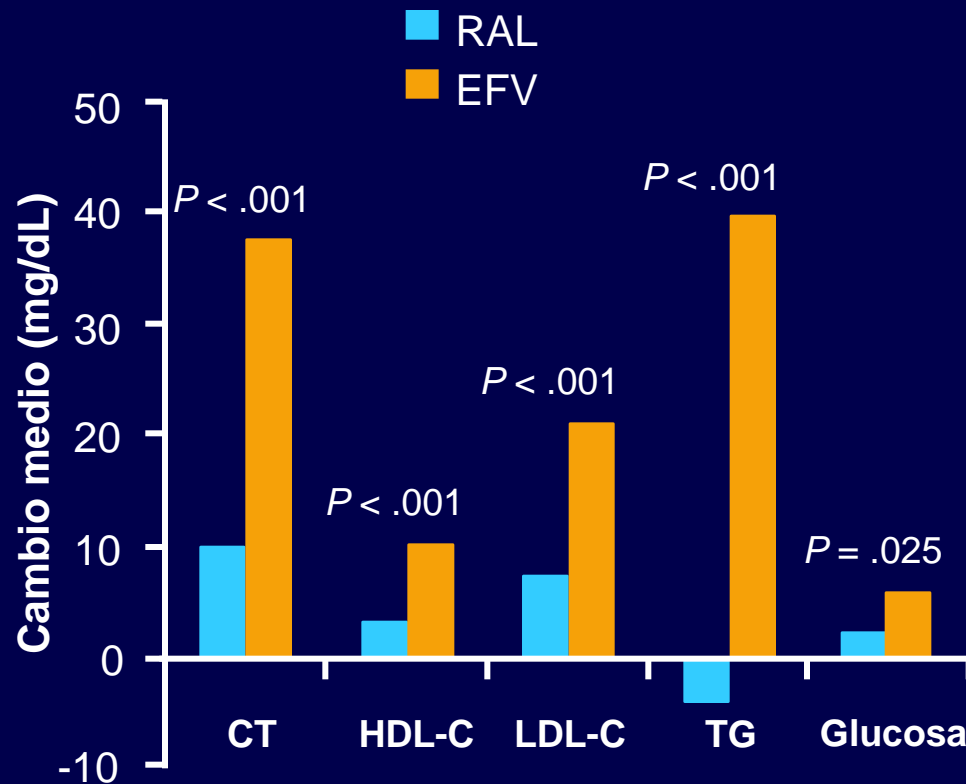


STARTMRK: Predictors of Success

- Previously reported 48 wk data demonstrated non inferiority for virologic efficacy between RAL + TDF/FTC and EFV + TDF/FTC
- Subgroup analyses support consistent efficacy across multiple virologic and immunologic parameters



STARTMRK: Cambios metabólicos y corporales a la semana 96 RAL vs EFV



Raltegravir

HIV-1 integrase strand-transfer inhibitor (InSTI)

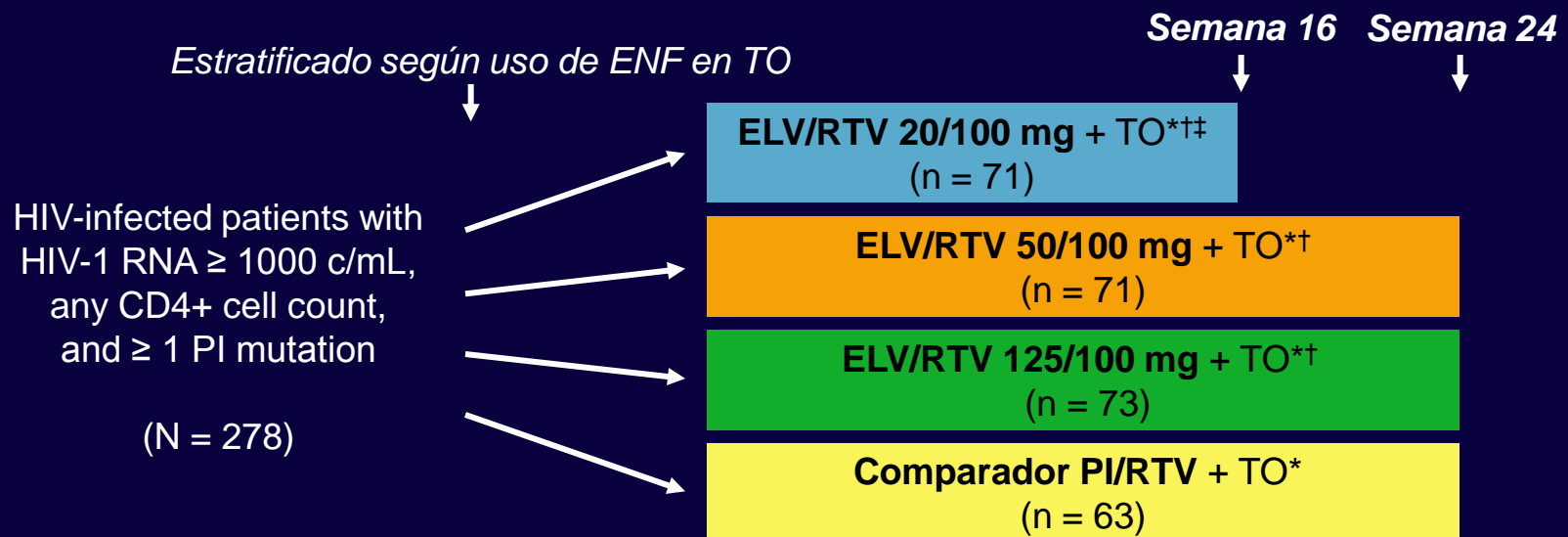
- Eficacia clínica: porcentaje de pacientes que logran una carga viral < 50 copias/mL cuando se usa en combinación con otros ART
 - **Pacientes sin TARV previo** (combinado con TDF/FTC o TDF/3TC):
 - 74% semana 192 en fase II búsqueda de dosis (Gotuzzo E, et al. CROI 2010. Poster 514)
 - 81% semana 96 en fase III estudios STARTMRK (Lennox J, et al. ICAAC 2009, Abs H-924b)
 - **En pacientes que fallaron las 3 clases de ARVs** (más TO):
 - 48% semana 96 en fase II búsqueda de dosis (Gatell J, et al. HIV DART 2008, Abs 35)
 - 50% semana 156 fase III estudios BENCHMRK-1 y -2 combinados (Eron J, et al. CROI 2010 Abstract K-128, Poster #515)

Elvitegravir

- En pacientes con TARV previo
 - GS-183-0105 fase IIb (n = 278)
- En pacientes sin TARV previo
 - GS-US-236-0104 “Estudio Quad” (n= 71)

GS 183-0105 Fase IIb: ELV/r en pacientes con TARV previo

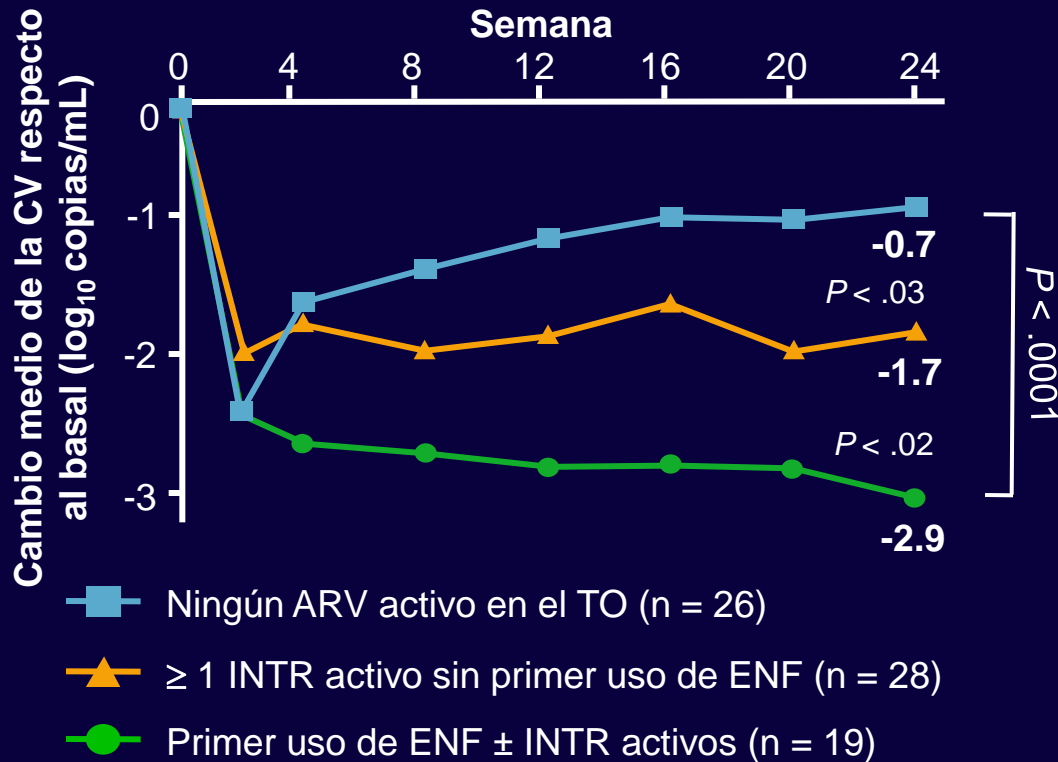
- Estudio randomizado, activo-control, ciego parcial (dosis de ELV), fase II búsqueda de dosis
 - Primary endpoint: “time-weighted average change from baseline” en carga viral a la semana 24 (DAVG24)



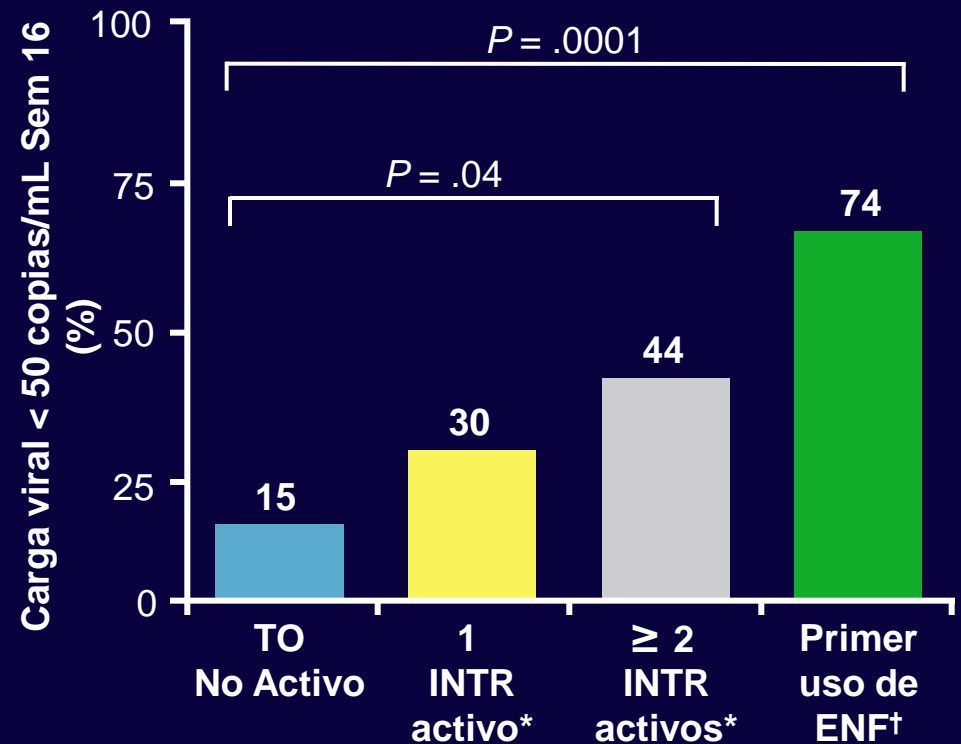
*TO = INTR ± ENF (Excluyendo INNTR). †TPV y DRV permitidos luego de la semana 16.

‡Discontinuada a la semana 16 por DSMB.

GS 183-0105 ELV/RTV 125/100 mg: Respuesta según agentes activos en el TO



Excluyen datos de los pacientes luego de agregar IP

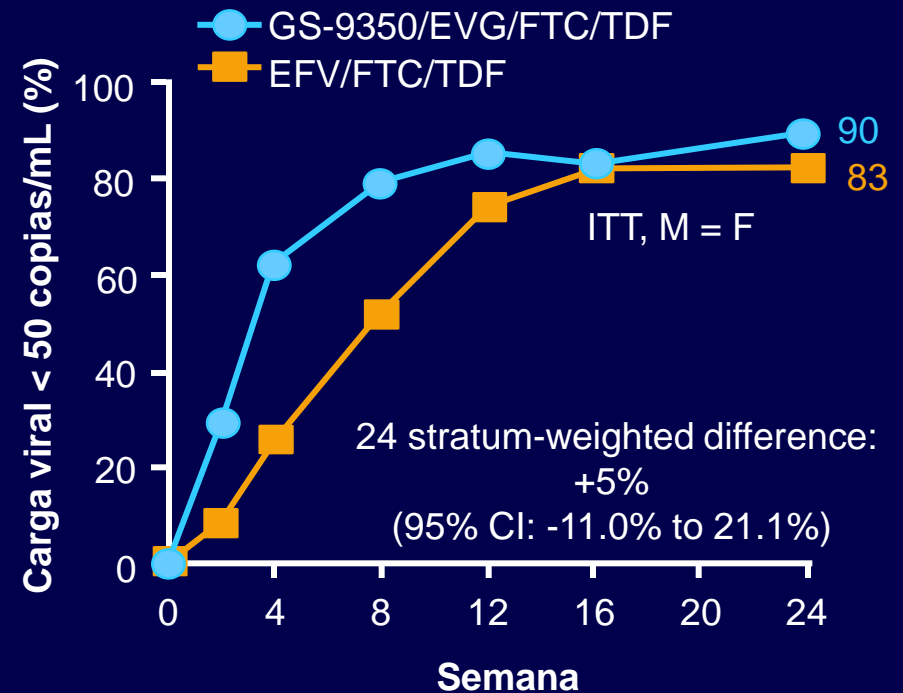
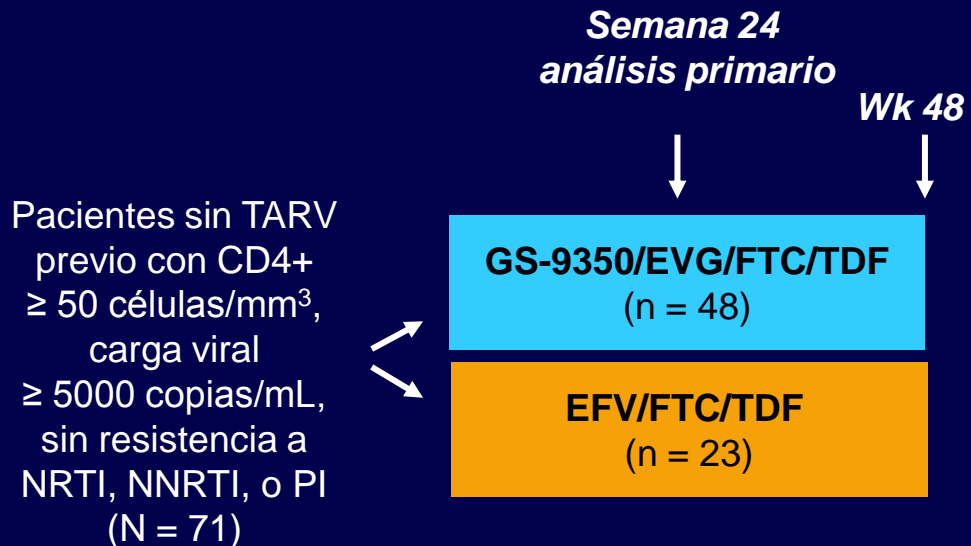


*Sin primer uso de ENF.

†Con o sin INTR activos.

Elvitegravir potenciado con GS-9350 + FTC/TDF vs. EFV/FTC/TDF en pacientes sin TARV previo Estudio "Quad"

- Cobicistat (GS-9350): inhibidor del CYP3A (potenciador)
- Elvitegravir: inhibidor de la integrasa en investigación



Eventos adversos >5% relacionados a las drogas en estudio

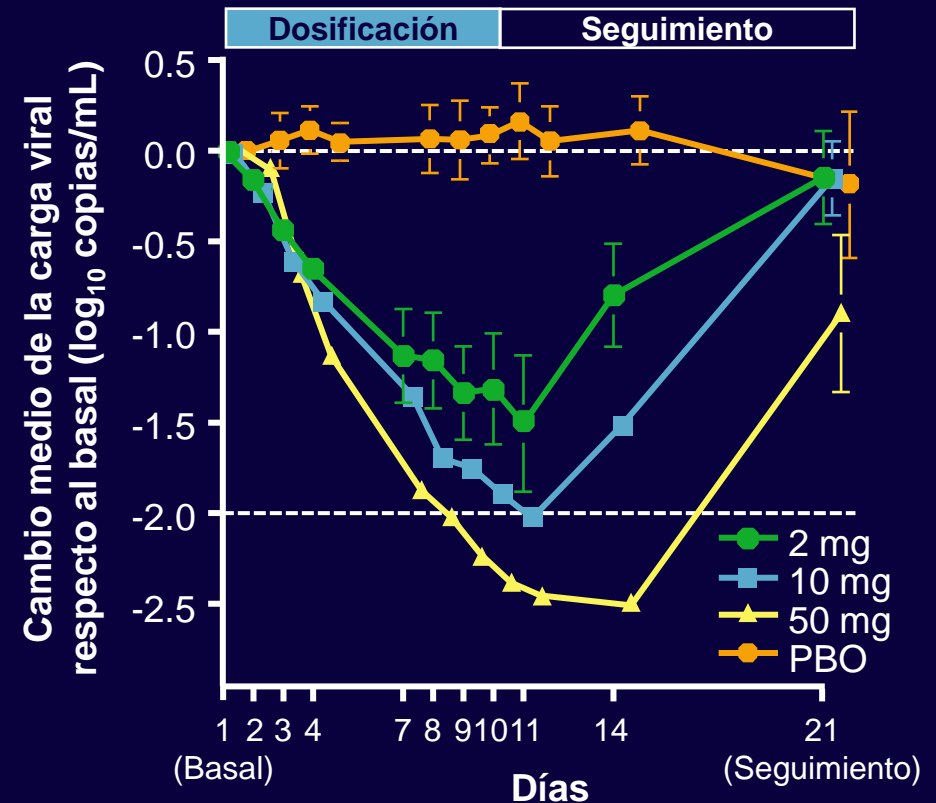
	EVG/GS-9350/TDF/FTC (n=48)	EFV/FTC/TDF (n=23)
Sueños anormales, pesadillas	5 (10%)	8 (35%)
Mareos	0	3 (13%)
Fatiga	4 (8%)	3 (13%)
Somnolencia	2 (4%)	2 (9%)
Cefaleas	2 (4%)	2 (9%)
Diarrea	4 (8%)	1 (4%)
Nauseas	2 (4%)	1 (4%)

S/GSK1349572

- 10 días de monoterapia en pacientes con TARV previo

S/GSK1349572: Estudio fase I de 10 días de mono-terapia en pacientes con TARV previo

- Pacientes VIH reactivos expuestos a 3 dosis^[1]: 2 mg, 10 mg, 50 mg
 - Reducción media de la carga viral durante los 10 días de exposición
 - -2.5 log₁₀ copias/mL en la rama de 50 mg
- Perfil de resistencia distinto del RAL y ELV^[2]
- Dosificación una vez al día (t_{1/2} = 15 hrs) ^[3]
- No induce ni inhibe al CYP y no necesita ser potenciado^[3]



Inhibidores de la integrasa

Resistencia

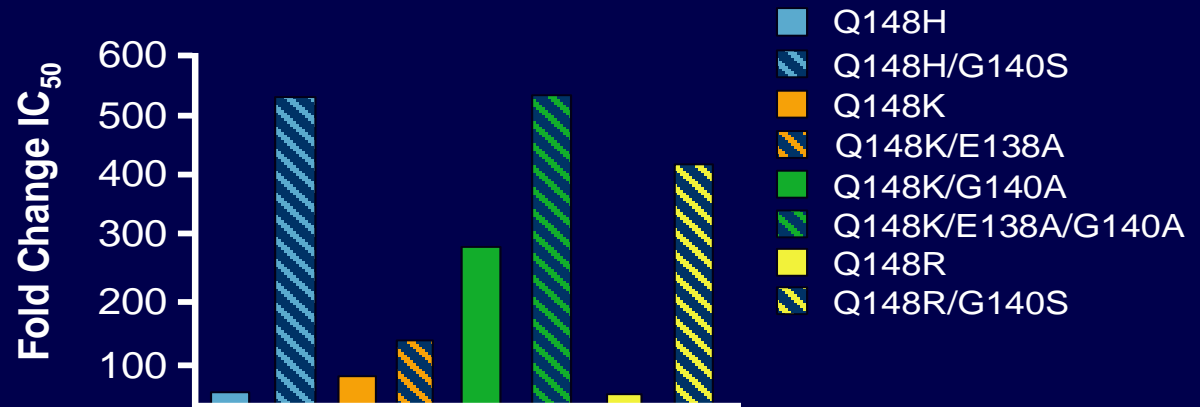
Resistencia a los inhibidores de la integrasa

- Los inhibidores de la integrasa seleccionan mutaciones específicas que les confieren resistencia
- Tres vías identificadas para el raltegravir
 - N155H
 - Q148K/R/H
 - Y143C/R
- Resistencia cruzada extensa entre raltegravir y elvitegravir
- S/GSK1349572 mantiene actividad *in vitro* contra cepas resistentes a raltegravir y elvitegravir

Mutaciones propias y secundarias que afectan la susceptibilidad al RAL

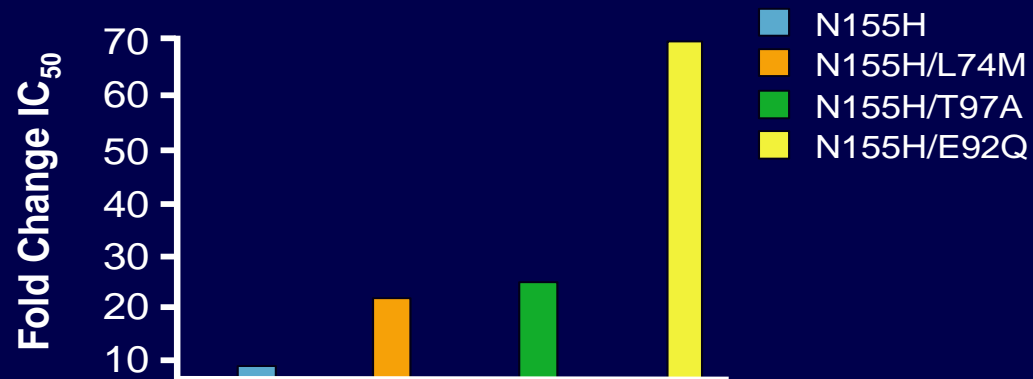
Vía Q148

Q148 mutación clave que emerge asociada a mutaciones secundarias



Vía N155

N155H mutación clave que emerge asociada a mutaciones secundarias



Susceptibilidad al S/GSK1349572 de VIH-1 resistentes al Raltegravir

Genotipo	S/GSK1349572		Raltegravir		N
	Mediana FC	Rango FC	Mediana FC	Rango FC	
N155H	1.37	1.22-1.45	19.0	14.0-36.0	5
G140S, Q148H	3.75	2.05-15.0	> 87	58 - > 87	7
G140S, Q148R	13.3	7.57-19.0	> 87	> 87 - > 87	2
T97A, Y143R	1.05	1.04-1.06	> 81	> 81 - > 81	2

Usos potenciales del RAL

● Regímenes carentes de INTR y/o RTV - pacientes sin TARV previo

- Progress → RAL + Kaletra vs. TDV + Kaletra
- RAL + ATV sin potenciar
- A5262 → RAL + DRV/r

● Regímenes carentes de INRT en terapia de rescate

- Estudio Montreal

● Regímenes que contienen RAL con o sin IP en terapia de rescate

- BRAVO → RAL + IP + TO vs. RAL + TO
- Nozza → RAL + MVC + ETR

Usos potenciales del RAL

• **Terapia de reemplazo: efectos adversos o simplificación**

- ENF → BC, Montreal, CHEER-KP, AIDS HCF-LA, EASIER
- SWITCHMRK

• **Terapia de intensificación: atacar los reservorios tisulares y potencial erradicación**

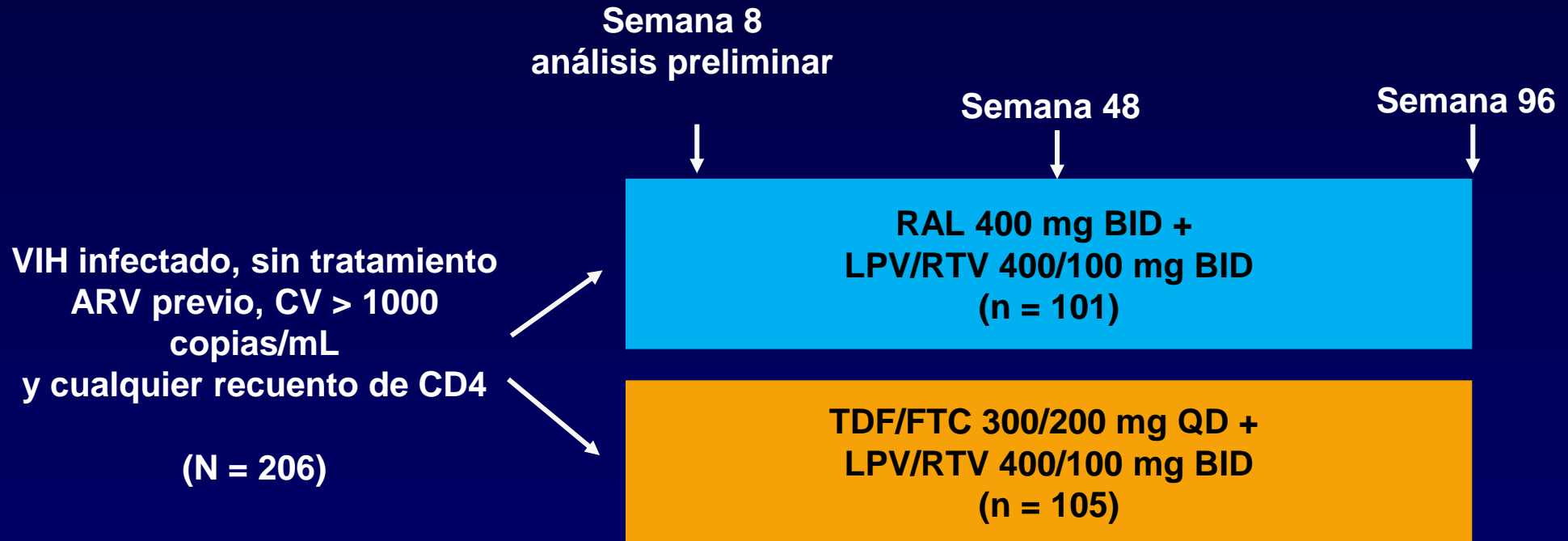
- Jones Univ. of Pittsburg presentado en Montreal → Raltegravir
- ACTG 5244 → Raltegravir

• **Profilaxis post exposición no ocupacional**

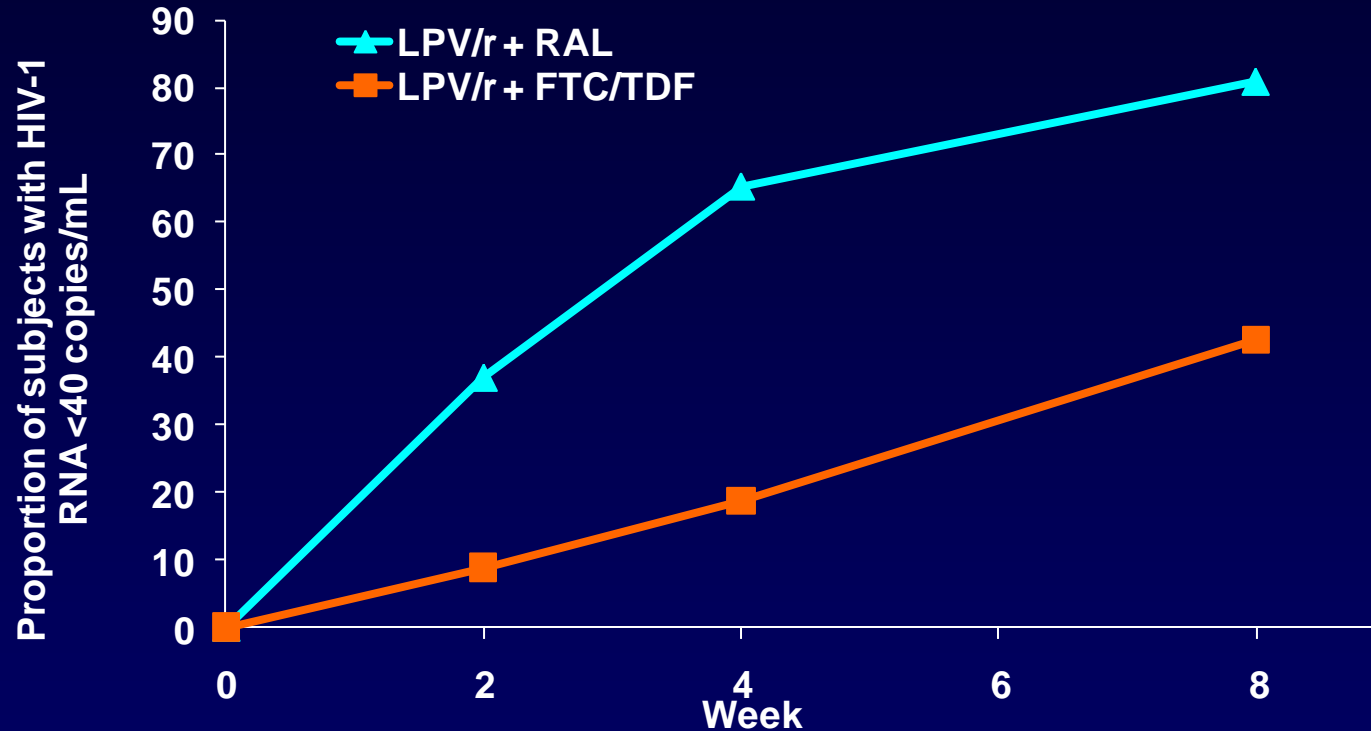
- Raltegravir más Tenofovir/emtricitabina

PROGRESS: RAL vs TDF/FTC, ambos con LPV/RTV en pacientes sin TTO previo

Estudio randomizado, etiqueta abierta, fase III



Proporción de pacientes con CV <40 copias/mL (análisis datos observados)

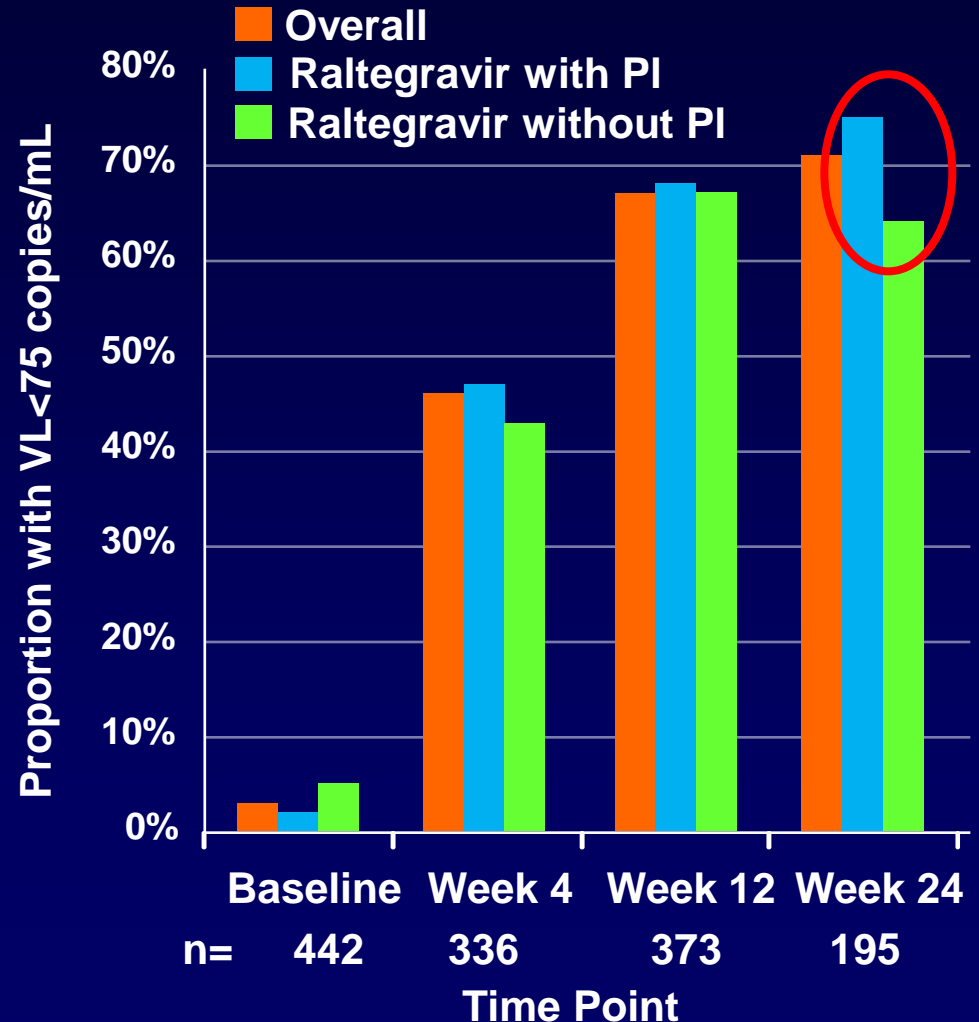


LPV/r + RAL, % (n/N)	37.0 (37/100)	65.3 (66/101)	80.8 (80/99)
LPV/r + TDF/FTC, % (n/N)	8.8 (9/102)	18.8 (19/101)	42.6 (43/101)
P-value ^a	<0.001	<0.001	<0.001

^a-comparison between treatment groups based on Fisher's exact test

BRAVO: Resultados a 24 semanas

- Mediana de tiempo CV < 400:
 - 7,4 semanas no-IP vs. 7,5 semanas IP (p = 0,19)
- Rebote virológico:
 - 3,6% no-IP vs. 3,9% IP
- GSS fue un predictor significativo de respuesta a las 12 semanas (p = 0.039)
 - Grupo de tratamiento (IP vs. no-IP) y número de ARVs no fueron predictores de éxito virológico
- Considerar estudios futuros del RAL sin IP en pacientes con tratamiento previo extenso



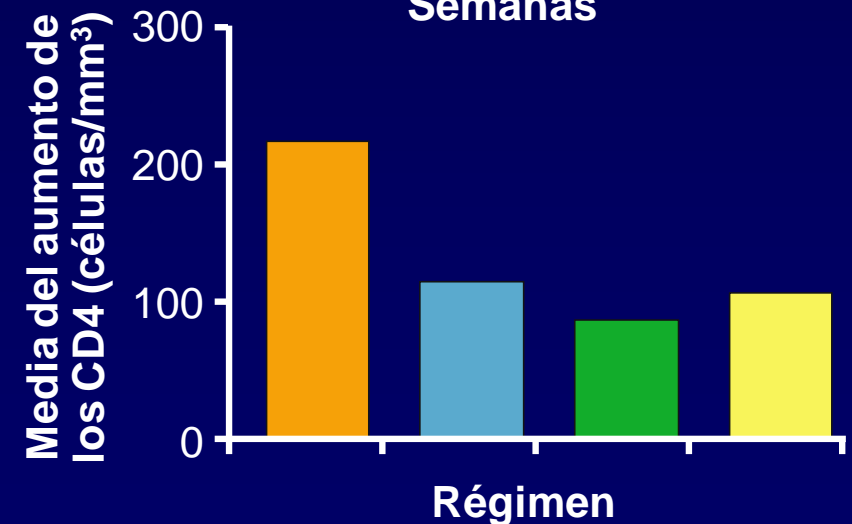
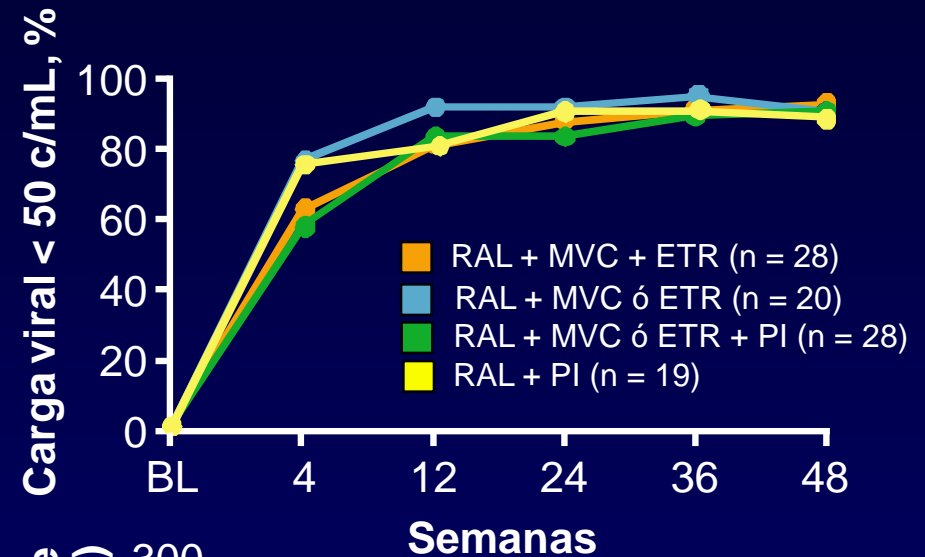
Rescate con RAL + MVC + ETR en pacientes expuestos a 3 clases de ARV

Estudio de la respuesta virológica e inmunológica a un régimen conteniendo RAL en pacientes expuestos a 3 clases de ARV (n=95)

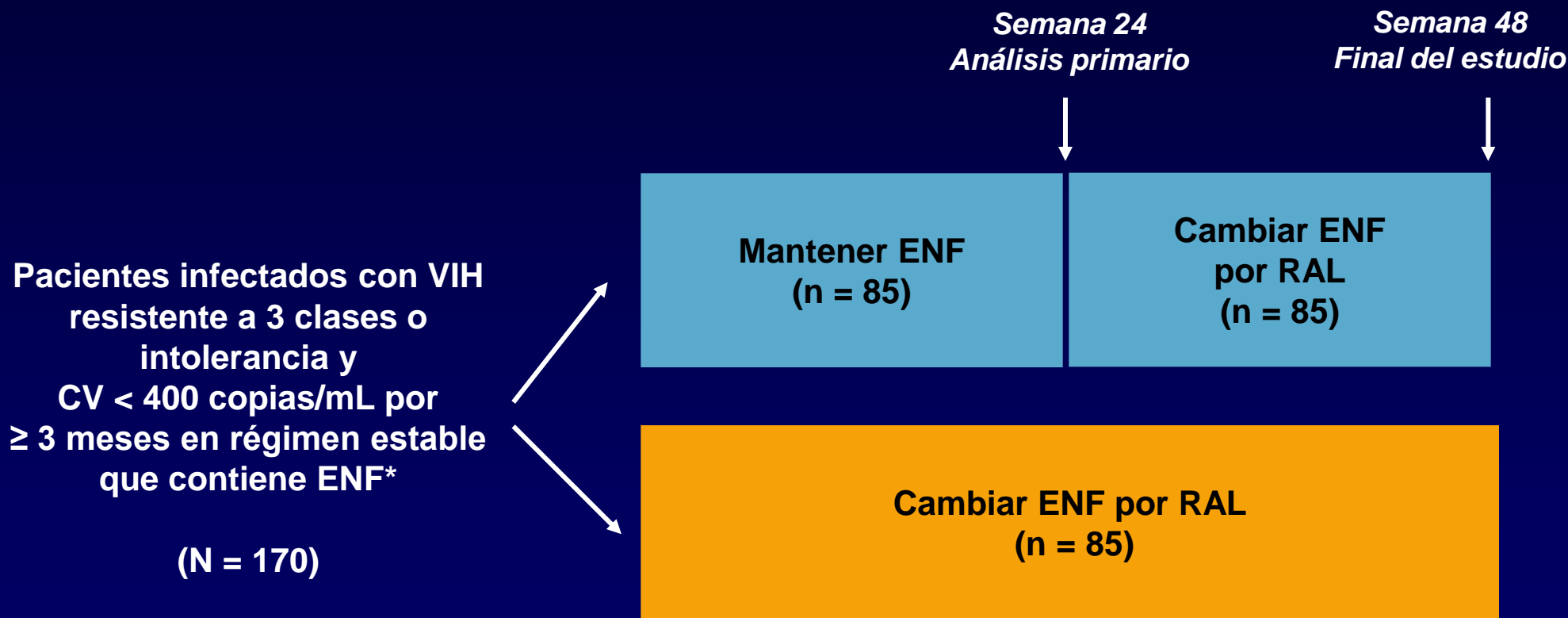
- RAL + MVC + ETR (n=28) [No IP o INTR]
- RAL + MVC ó ETR + INTR (n=20) [No PI]
- RAL + MVC ó ETR + IP (n=28)
- RAL + PI (n=19)

Resultados

- Excelente respuesta virológica en los 4 grupos
- Recuperación mas significativa de CD4 en pacientes tratados sólo con RAL + MVC + ETR

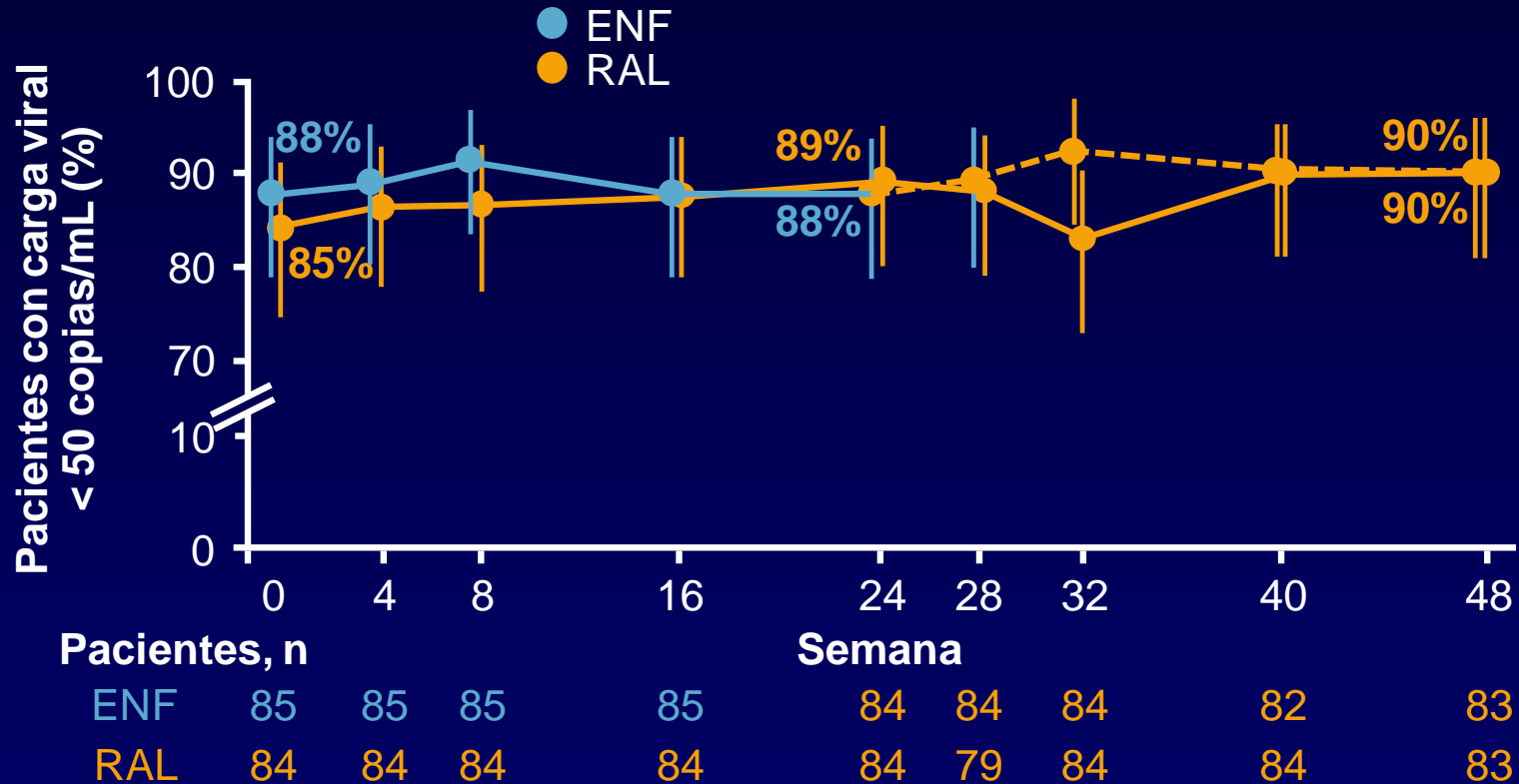


ANRS 138 EASIER: reemplazo de ENF por RAL en pacientes con CV suprimida



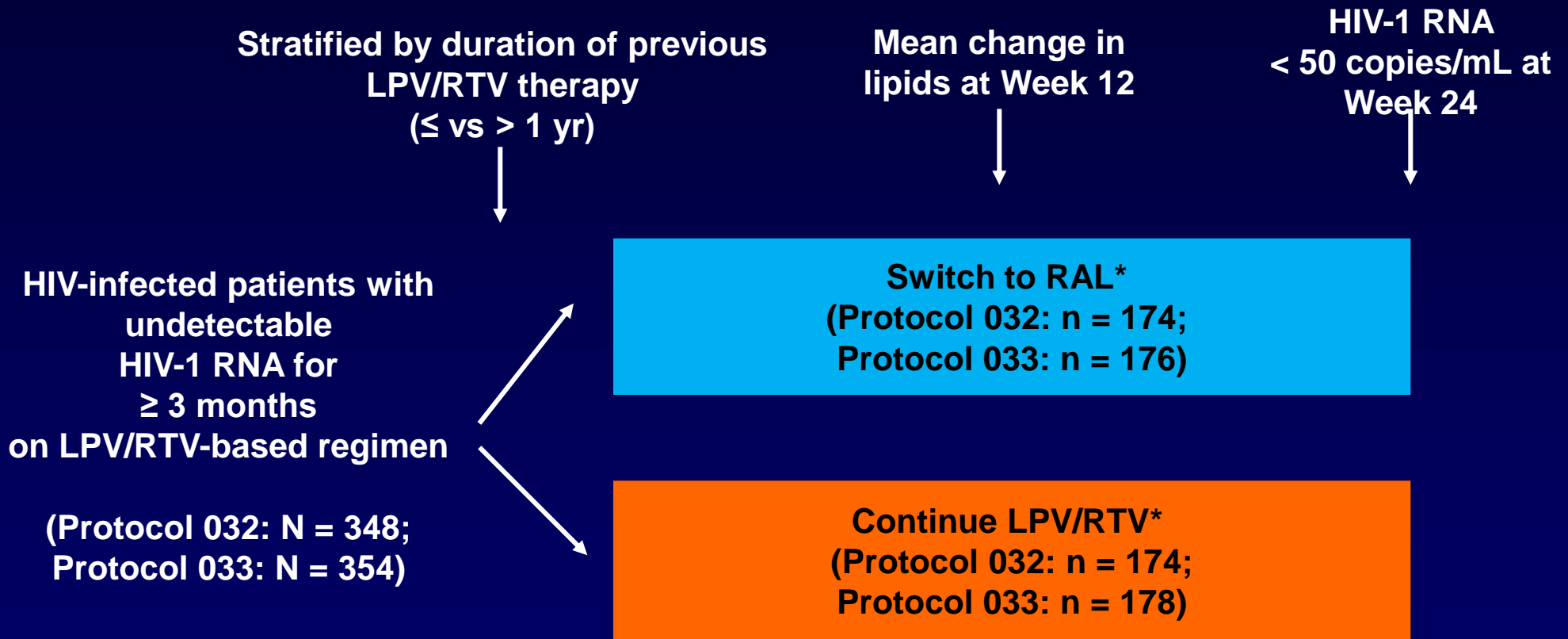
*Duración media de la terapia con ENF: rama ENF (2.2 años); rama RAL (2.5 años).

ANRS 138 EASIER: respuesta virológica a la semana 24



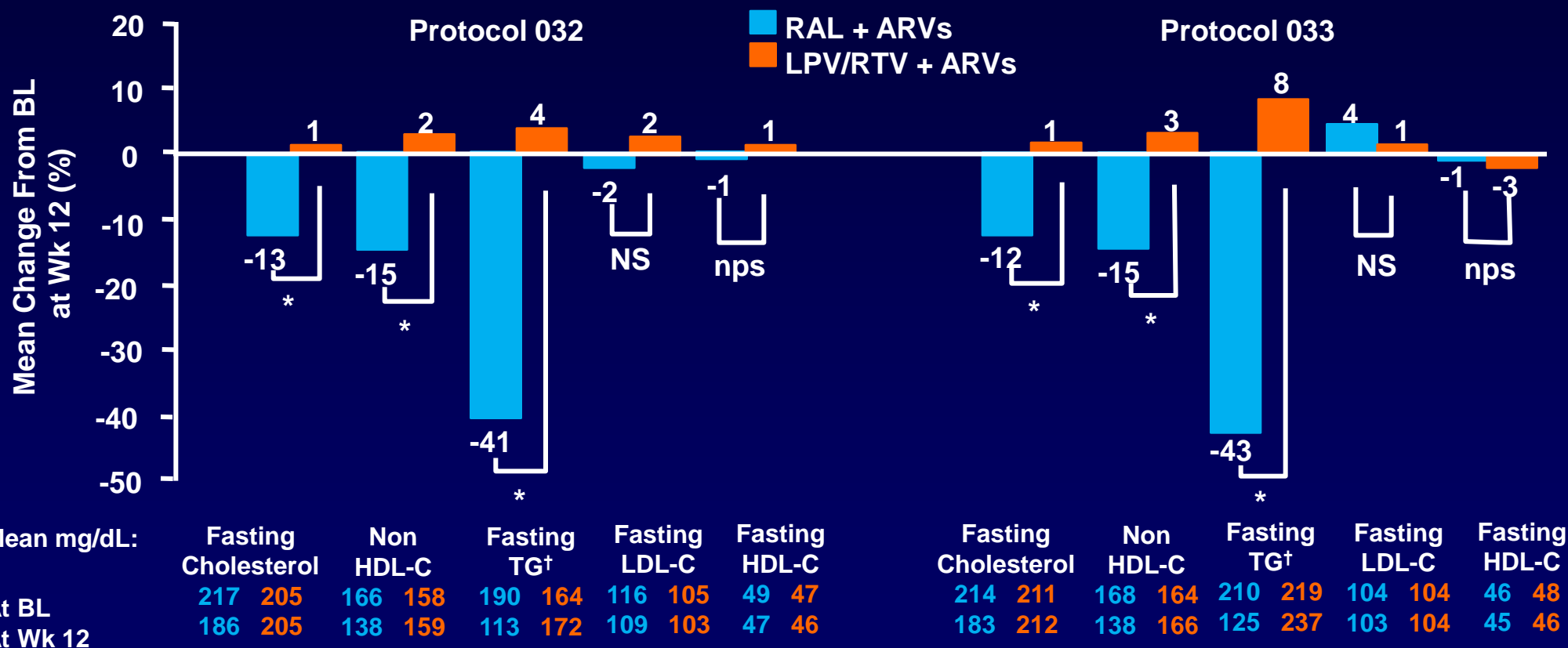
- Baja incidencia de anomalías de laboratorio 3/4 y efectos adversos en las dos ramas

SWITCHMRK -1 and -2: Switch From Stable LPV/RTV- to RAL-Based HAART



*All patients continued treatment with background regimen including at least 2 NRTIs. No exclusion for number of previous regimens or history of previous virologic failure.

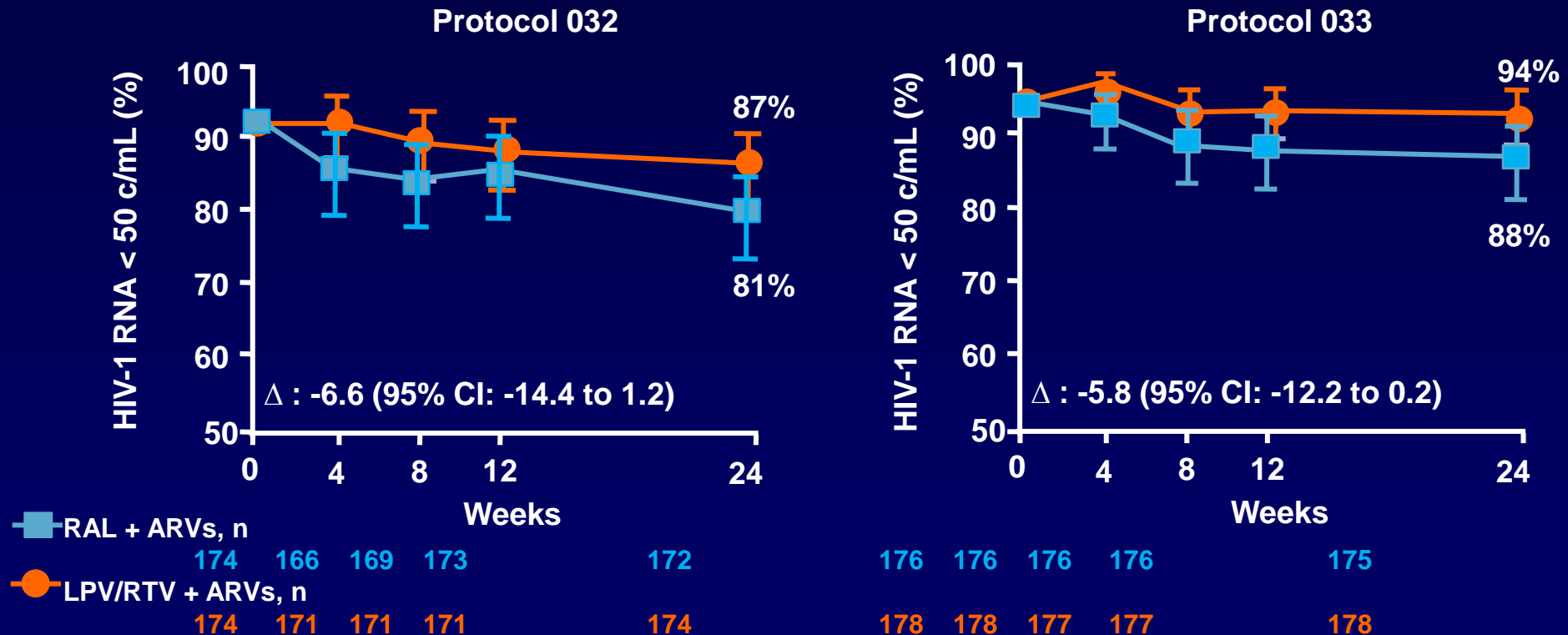
SWITCHMRK -1 and -2: Significant Decrease in Lipids With Switch to RAL



* $P < .001$; †median change from BL at Wk 12, %.

SWITCHMRK -1 and -2: Virologic Outcomes at Wk 24, NC = F

- Predefined criteria for noninferiority: lower limit of the 95% CI for treatment difference > -12%

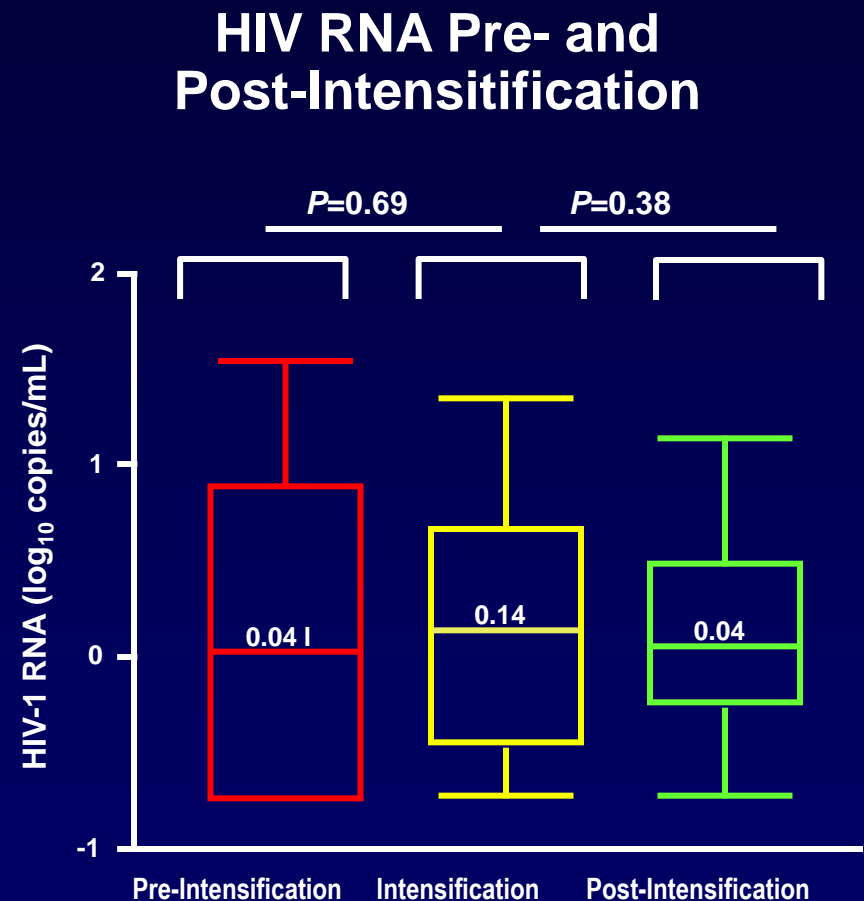


SWITCHMRK 1 & 2: Baseline Characteristics

	SWITCHMRK 1		SWITCHMRK 2	
	RAL (N=174)	LPV/r (N=174)	RAL (N=176)	LPV/r (N=178)
HIV RNA ≤ 50 copies/mL	94.3%	92.5%	96.0%	95.5%
Mean CD4 count (cells/mm ³)	478	508	471	482
LPV/r ≤ 1 yr	16.7%	17.8%	17.6%	18.5%
Median yrs of prior ART (min, max)	3.3 (0.3, 22.3)	3.6 (0.5, 20.2)	3.7 (0.5, 19.2)	4.6 (0.6, 16.3)
Median # of prior ART (min, max)	5.0 (4.0, 16.0)	5.0 (2.0, 15.0)	5.5 (3.0, 13.0)	6.0 (4.0, 14.0)

No Decrease in Residual Viremia after ART Intensification with Raltegravir

- Low level HIV replication may occur in pts with HIV RNA <50 c/mL
- Study assessed intensification with RAL to decrease low level viremia
- Intensification of current ART with RAL for 30 days in **9 patients** with HIV RNA <50 c/mL for >12 months
- HIV RNA measured with single copy HIV RNA assay with sensitivity <1 c/mL
- HIV RNA measured weekly before, during and after intensification
- Results: No decrease in HIV RNA
- Conclusion: Source of low level HIV RNA <50 copies/mL likely to be from long lived cell population rather than actively replicating cells



HIV Prevention: Post-Exposure Prophylaxis

- Tolerability of TDF/FTC + RAL
 - Comparison of tolerability in 39 men offered PEP for sexual risk vs previous standard of ZDV/3TC + PI
 - 38/39 (97.4%) completed regimen
 - Most common symptoms TDF/FTC + RAL users reported: nausea (33.3%), diarrhea (20.5%), fatigue (12.8%); all less frequent compared to ZDV/3TC + PI users ($p < 0.01$)
 - Abdominal discomfort was more common in TDF/FTC + RAL users (18.0%, $p < 0.01$)

Inhibidores de la integrasa

- **Raltegravir** (análogo de la pirimidinona)^[1]
 - Primero es ser aprobado por la FDA
 - Aprobado para pacientes con y sin tratamiento ARV previo
- **Elvitegravir** (diketoácido derivado del ácido dihidroquinolina-3-carboxílico)^[2]
 - Actualmente es estudios clínicos de fase III
- **S/GSK1349572**^[3]
 - Activo *in vitro* frente a HIV resistente al raltegravir y al elvitegravir
 - Actualmente en estudios clínicos de fase IIb