



# PHASE 3 STUDY OF IBALIZUMAB FOR MULTIDRUG-RESISTANT HIV-1

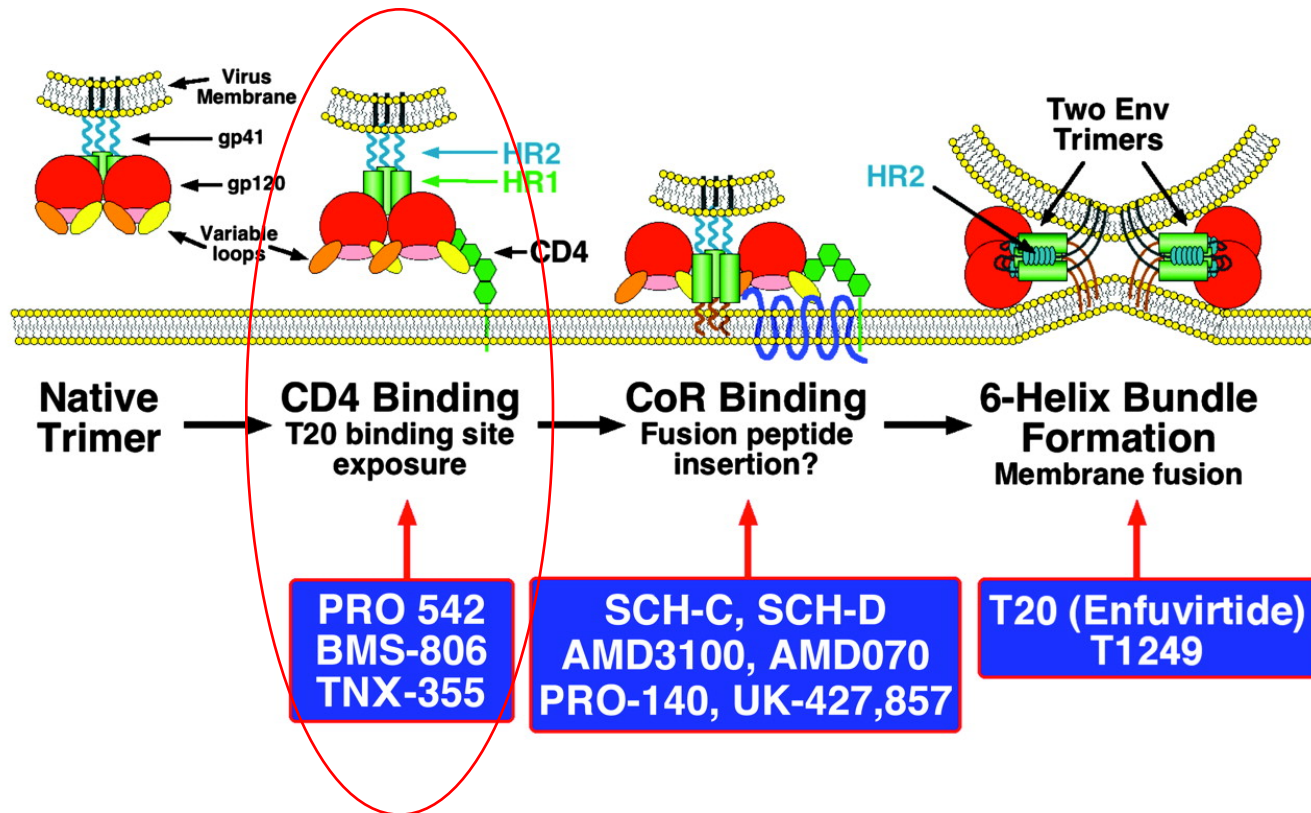
Brinda Emu, M.D., Jeffrey Fessel, M.D., Shannon Schrader, M.D., Princy Kumar, M.D., Gary Richmond, M.D., Sanra Win, M.D., Steven Weinheimer, Ph.D., Christian Marsolais, Ph.D., and Stanley Leweis, M.D.

# INTRODUCCIÓN

- Lo más frecuente es que los pacientes infectados por el VIH en seguimiento regular en nuestras consultas mantengan la supresión virológica.
- Sin embargo, en todas las cohortes aparecen algunos pacientes en fracaso virológico y virus resistentes a varias familias de fármacos.
- Estos pacientes tienen muy pocas opciones de tratamiento y un pronóstico malo a corto y medio plazo.
- Seguimos necesitando nuevos fármacos que actúen frente a estos virus multirresistentes (VMR).

# INTRODUCCIÓN II (IBALIZUMAB)

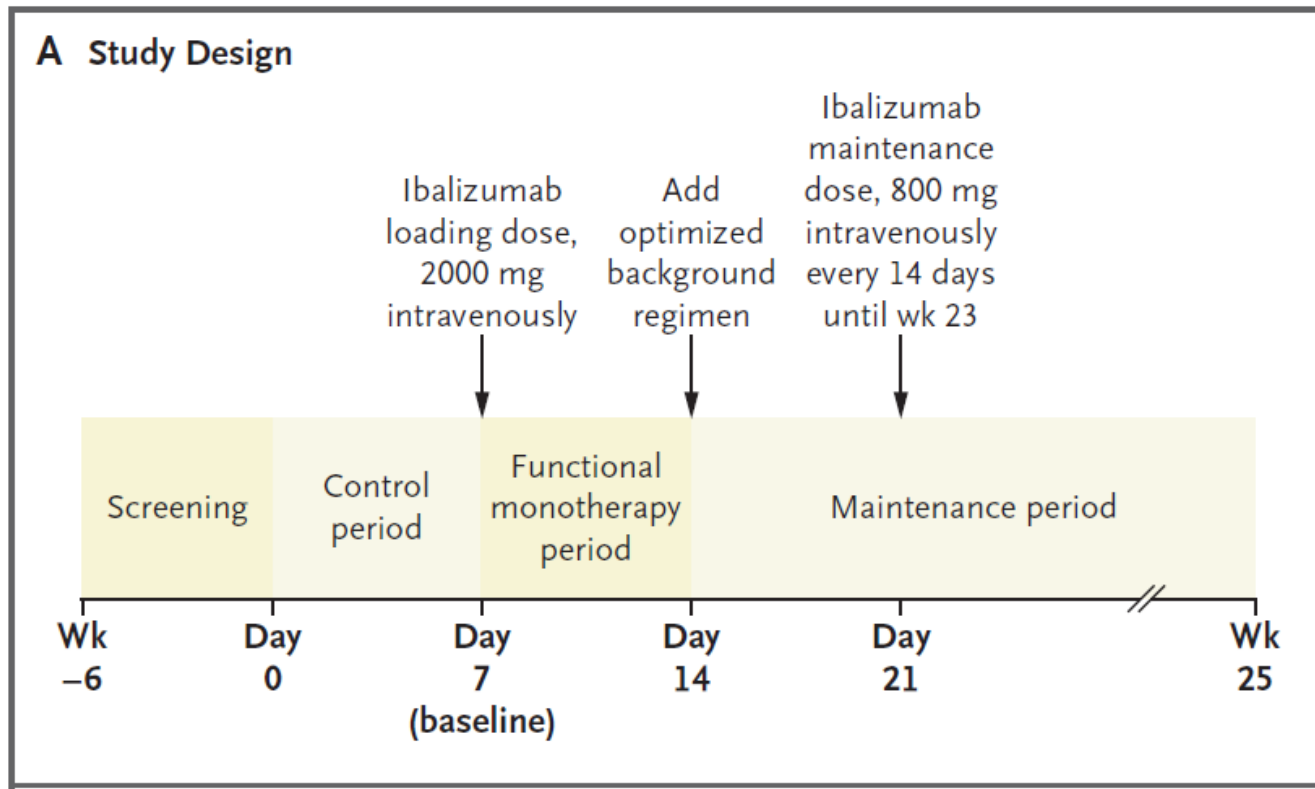
- Ibalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor CD4 de manera no competitiva bloqueando así la entrada del VIH-1



# MÉTODOS

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Pacientes infectados por VIH-1, mayores de 18 años, con CV > 1000 cp/ml mientras reciben TAR.

Debían tener resistencia genotípica y/o fenotípica documentada a al menos un fármaco de 3 clases diferentes de antirretrovirales.



# OBJETIVOS DEL ESTUDIO

- **OBJETIVO PRIMARIO:**

- Proporción de pacientes con una disminución de la carga viral de 0,5 log desde el día 7 al 14.

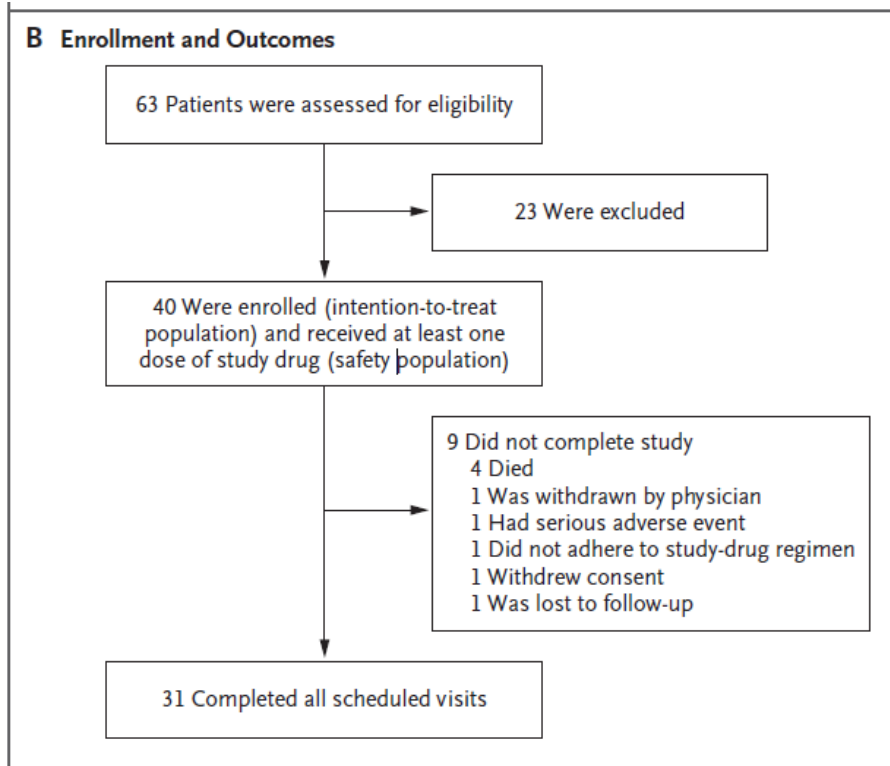
- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Cambio medio de carga viral desde el día 7 al día 14.
- Proporción de pacientes con disminución de 0,5 log o 1 log en semana 25.
- Proporción de pacientes con  $CV < 50$  o  $CV < 200$  en semana 25.
- Cambios medios en carga viral y CD4 desde la visita basal hasta la semana 25.

# ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se incluyen todos los pacientes que reciben una dosis del fármaco.
- Se hacen estudios de eficacia en intención de tratar (IT).
- El análisis se hace según método “Snap-shot” definido por la FDA.

# RESULTADOS: CARACTERÍSTICAS BASALES



| CARACTERÍSTICAS BASALES                         |               |
|---|---------------|
| Edad  | 53 (23-65)    |
| Años desde el diagnóstico                       | 23 (2-30)     |
| Carga viral (log)                               | 4,6 (2,5-5,9) |
| CD4   | 73 (0-676)    |
| N fármacos tomados                              | 10 (3-22)     |
| Resistencia a al menos un fármaco de cada clase |               |
| - ITIN  | 37 (93%)      |
| - ITINN   | 37 (93%)      |
| - IP  | 36 (90%)      |
| - II  | 27 (68%)      |
| - Antagonistas Correceptores                    | 33 (87%)      |
| - T-20  | 9 (24%)       |

Variables continuas: mediana y rango; ITIN: Inhibidores transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; IP: Inhibidores de la proteasa; II: inhibidores de la integrasa.

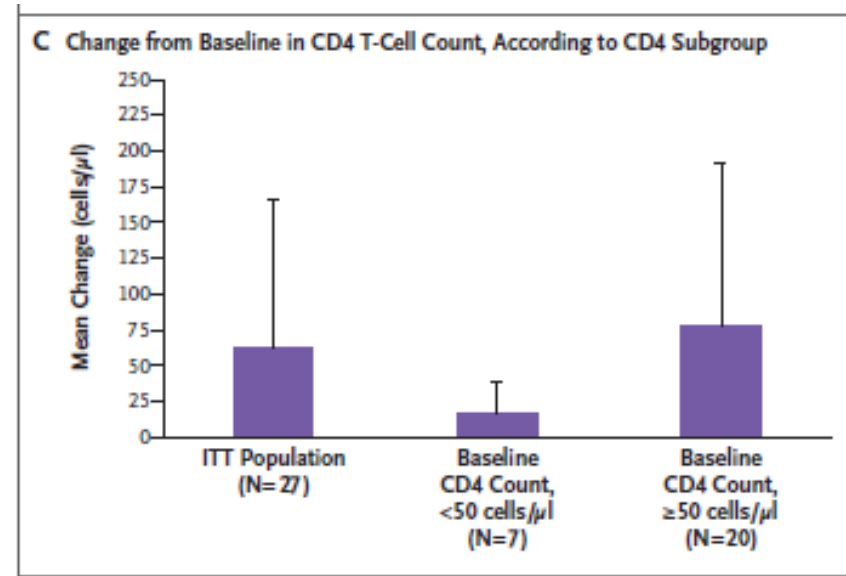
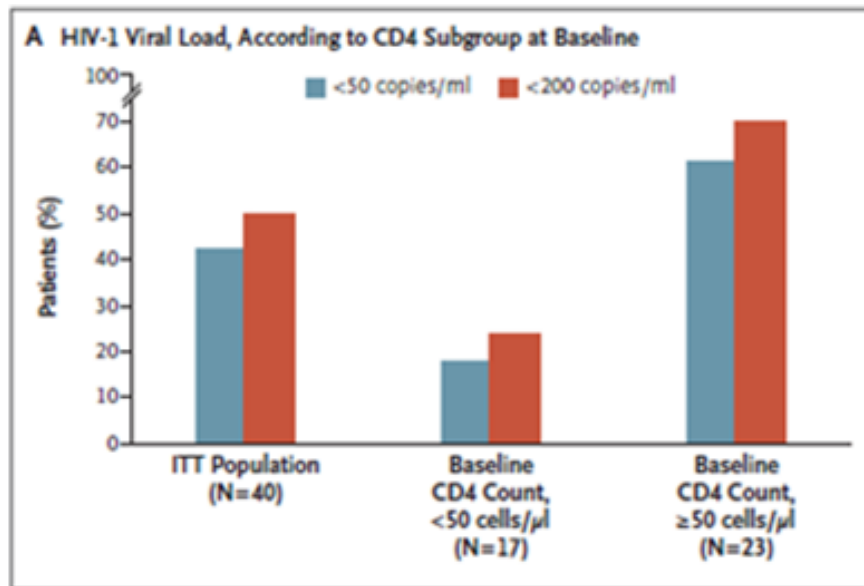
# RESULTADOS: RESPUESTA VIROLÓGICA

**Table 2.** Virologic Response before and after Loading Dose of Ibalizumab and at 25 Weeks in the 40 Study Patients.\*

| Response  | Before and after Loading Dose |                               |         | Week 25  |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------|----------|
|   | Control Period                | Functional Monotherapy Period | P Value |          |
| Decrease in viral load of $\geq 0.5$ log <sub>10</sub> copies/ml<br>— no. (%) | 1 (3)†                        | 33 (83)                       | <0.001  | 25 (63)  |
| Decrease in viral load of $\geq 1.0$ log <sub>10</sub> copies/ml<br>— no. (%) | 0                             | 24 (60)                       | NA      | 22 (55)  |
| Mean change in viral load from baseline<br>— log <sub>10</sub> copies/ml      | 0.0±0.2                       | -1.1±0.6                      | <0.001  | -1.6±1.5 |



# RESULTADOS: RESPUESTA VIRAL E INMUNE



# RESULTADOS: EFECTOS ADVERSOS

**Table 3. Adverse Events in the 40 Study Patients.**

| Adverse Event                             | No. of Patients (%) |
|---|---------------------|
| Any adverse event*                        | 32 (80)             |
| Assessed as related to ibalizumab†        | 7 (18)              |
| Leading to discontinuation of ibalizumab  | 5 (13)              |
| Occurring in patients who died            | 4 (10)              |
| Serious adverse event‡                    | 9 (23)              |
| Adverse event reported in >5% of patients |                     |
| Diarrhea                                  | 8 (20)              |
| Dizziness                                 | 5 (13)              |
| Fatigue                                   | 5 (13)              |
| Nausea                                    | 5 (13)              |
| Pyrexia                                   | 5 (13)              |
| Rash§                                     | 5 (13)              |
| Vomiting                                  | 4 (10)              |
| Lymphadenopathy                           | 4 (10)              |
| Nasopharyngitis                           | 4 (10)              |
| Decreased appetite                        | 3 (8)               |
| Excoriation                               | 3 (8)               |
| Headache                                  | 3 (8)               |
| Upper respiratory tract infection         | 3 (8)               |

En 10 pacientes hay fallo virológico:

- 7 no llegan a tener respuesta y en 3 hay rebrote.
- En 9 aparece disminución de la sensibilidad del VIH al fármaco respecto a la basal.
- Esto se asocia con cambios en la proteína gp120, viral.

# DISCUSIÓN

- Continúa existiendo la necesidad de tener fármacos con diferentes mecanismos de acción para pacientes en fracaso con VMR.
- En este sentido Ibalizumab ha demostrado disminución de carga viral y aumento de CD4 en este tipo de pacientes.
- La respuesta es menor en pacientes más inmunodeprimidos.
- La tolerancia al fármaco fue buena. Hubo muchos efectos adversos, pero más relacionados con las características de los pacientes (VIH muy evolucionado) que con la toxicidad del fármaco.
- Limitaciones del estudio: no hay grupo control y son pocos pacientes.
- Lo ideal sería dar el IBALIZUMAB con otro fármaco nuevo (inhibidores del anclaje, Efavirenz, etc).
- Ibalizumab está aprobado por la FDA en USA, su precio es de 118000 \$ al año.

# EDITORIAL

---

## Ibalizumab in Multidrug-Resistant HIV — Accepting Uncertainty

Virginia Sheikh, M.D., M.H.S., Jeffrey S. Murray, M.D., M.P.H., and Adam Sherwat, M.D.

- La FDA es más flexible a la hora de aprobar fármacos para tratar enfermedades con pocas opciones, como puede ser el VIH multirresistente.
- Para el VIH se publicaron unas guías para aprobación de estos fármacos en 2005. Las características de las guías son:
  - Tamaño de muestra corto.
  - La eficacia virológica se comprueba en los primeros 7-14 días. El fármaco se dará como monoterapia funcional y se comparará con placebo o en el caso de este estudio con el mismo paciente antes de tomar el fármaco.
  - En cuanto se tome la muestra para el objetivo primario se administrará un régimen optimizado.
  - La duración y los análisis de eficacia se harán a las 24 y no a las 48 semanas.

# EDITORIAL

- Este estudio ha demostrado una disminución de 0,5 log en 82,5% de los pacientes. Una reducción así se ha asociado con disminución del riesgo de progresión.
- Los efectos adversos estuvieron relacionados sobre todo con tener un VIH muy evolucionado y no con toxicidad del fármaco.
- En total (en este y otros estudios) 292 pacientes se han tratado al menos con una dosis de ibalizumab. En esta base de datos, de momento, el fármaco ha resultado seguro.
- La FDA avisa de que aún así son pocos los pacientes tratados por lo que hay que ser cauto a la hora de prescribir el fármaco. Además, cualquier información de farmacovigilancia post-autorización del fármaco será muy relevante.