

“Restyling” de los clásicos: Raltegravir

Vicente Estrada
Hospital Clínico San Carlos, IdISSL
Universidad Complutense Madrid

Caso clínico

- Paciente de 17 años diagnosticado de infección VIH en 2009
- Varón HSH, en tratamiento en una consulta de psiquiatría para “curar la homosexualidad”
- Adenopatías y linfocitosis persistentes
- CD4 750 (34%, CD4/CD8 0,6); carga viral VIH-1 87.000 copias
- Estudio de resistencias sin mutaciones
- Seis meses hasta el inicio del TAR; CD4 estables
- Decidimos iniciar tratamiento con RAL+TDF+3TC
- Buena evolución clínica, sin complicaciones
- Tratamiento “**sin efectos adversos**”

Clásico (RAE)

- Que se tiene por modelo digno de imitación en cualquier arte o ciencia.

Fármacos clásicos en la historia del tratamiento antirretroviral

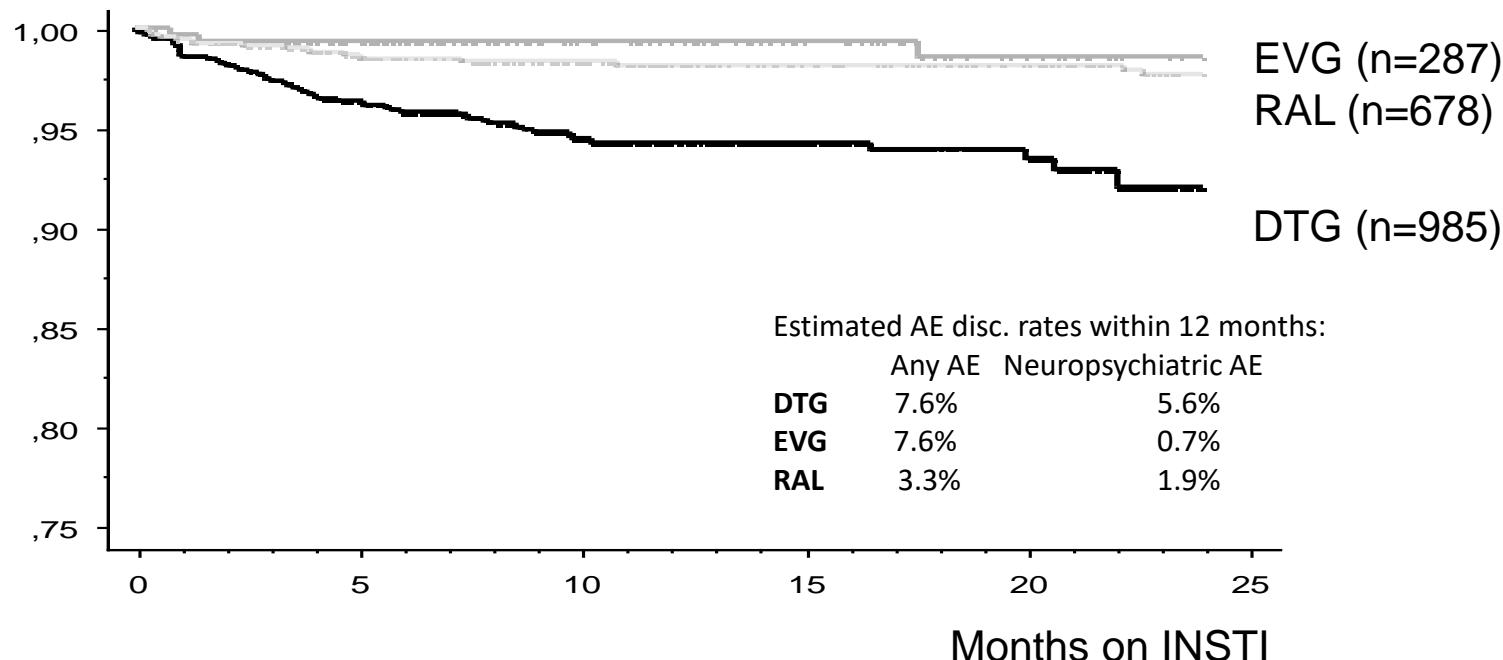
- NRTI:
 - Zidovudina, AZT
 - Estavudina, d4T
 - Lamivudina, 3TC
- NNRTI:
 - Efavirenz
- Inhibidores proteasa
 - Indinavir
 - Lopinavir/ritonavir
 - Darunavir

Los fármacos no son perfectos

**Los estudios post-autorización muestran a veces
hallazgos inesperados**

- AZT y D4T lipodistrofia
- DDI hipertensión portal no cirrótica
- Saquinavir prolongación del QTc
- Problemas de interacciones con RTV o COBI
- ABC, Lopinavir/r, Darunavir/r riesgo cardiovascular
- Efavirenz, tendencia al suicidio
- Dolutegravir efectos adversos neuropsiquiátricos

Discontinuación de INSTI en la vida real



Increased risk in - female
>60 years old
concurrent ABC initiation
Recent initiation
Not all cohorts offer similar results: selection bias?

Fármacos efectivos y seguros

Eficaces en diferentes escenarios en el seno de tratamientos compactos, con amplia experiencia clínica, sin efectos adversos relevantes ni interacciones farmacológicas significativas



LAMIVUDINA



RALTEGRAVIR

Recomendaciones de tratamiento de inicio (GESIDA 2018)



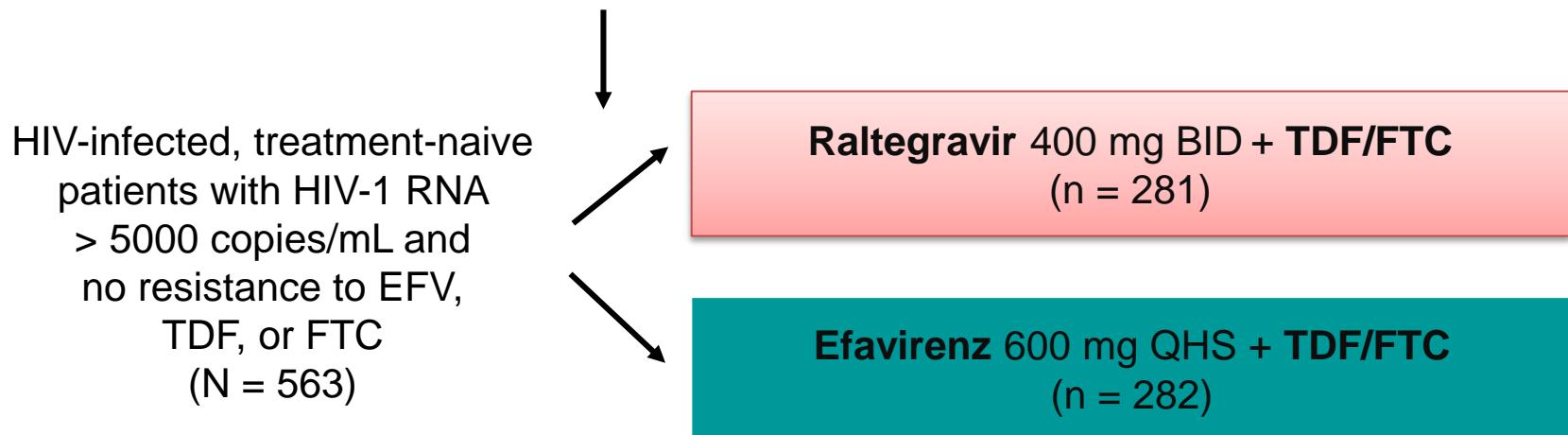
Tabla 3. Combinaciones de TAR de inicio recomendadas[†]

3er Fármaco	Pauta [†]	Comentarios [‡]
<p>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.</p>		
INI	DTG/ABC/3TC	■ ABC está contraindicado en pacientes con HLA-B*5701 positivo
	DTG+FTC/TAF	
	RAL+FTC/TAF	■ RAL puede administrarse indistintamente como 1 comprimido de 400 mg cada 12 horas, o 2 comprimidos de 600 mg (nueva formulación) cada 24 horas*.

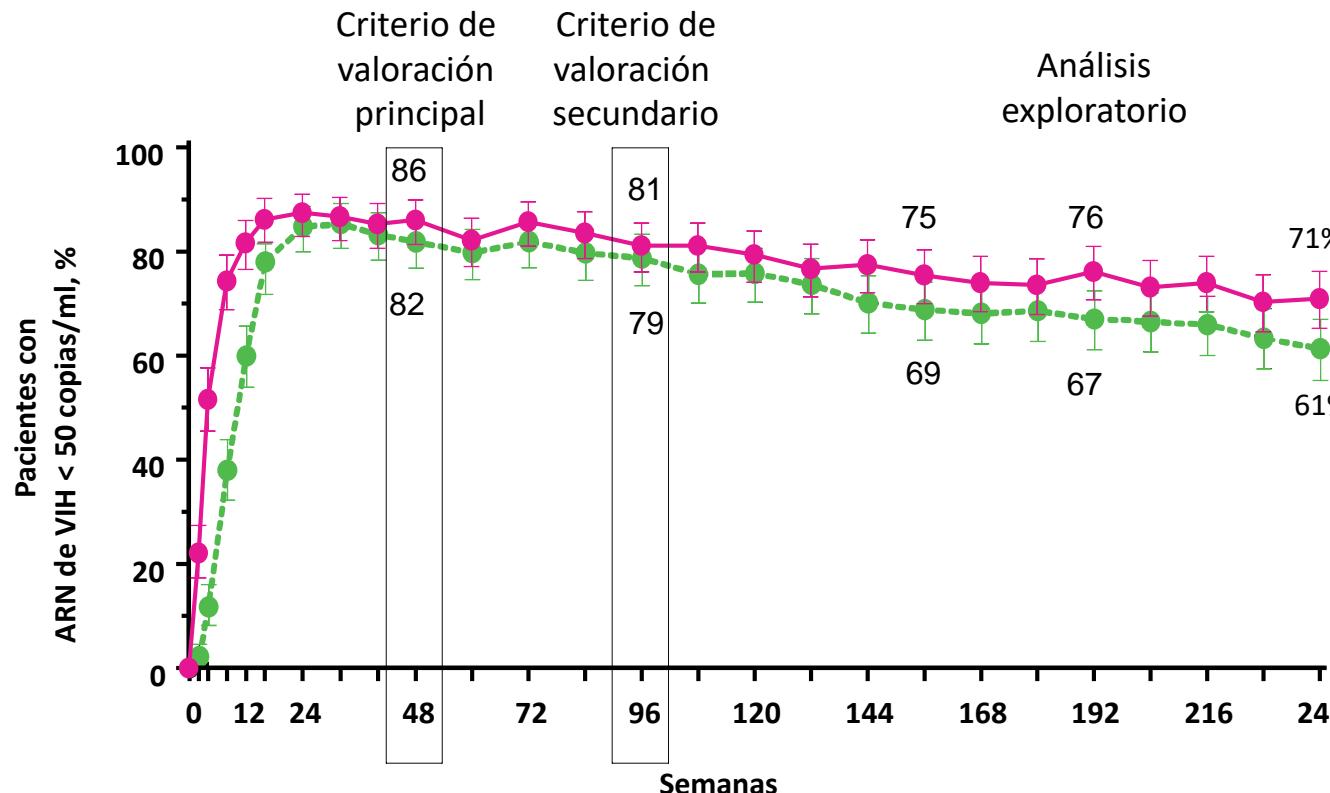
STARTMRK: Raltegravir vs Efavirenz in Treatment-Naive Patients

- Randomized, double-blind (through 5 yrs), placebo-controlled, phase III trial
- Primary endpoint: HIV-1 RNA < 50 copies/mL at Wk 48

*Stratified by HIV-1 RNA (> vs ≤ 50,000 copies/mL)
and viral hepatitis status*



STARTMRK- Porcentaje de pacientes con carga viral indetectable < 50 copias/ml a los 5 años

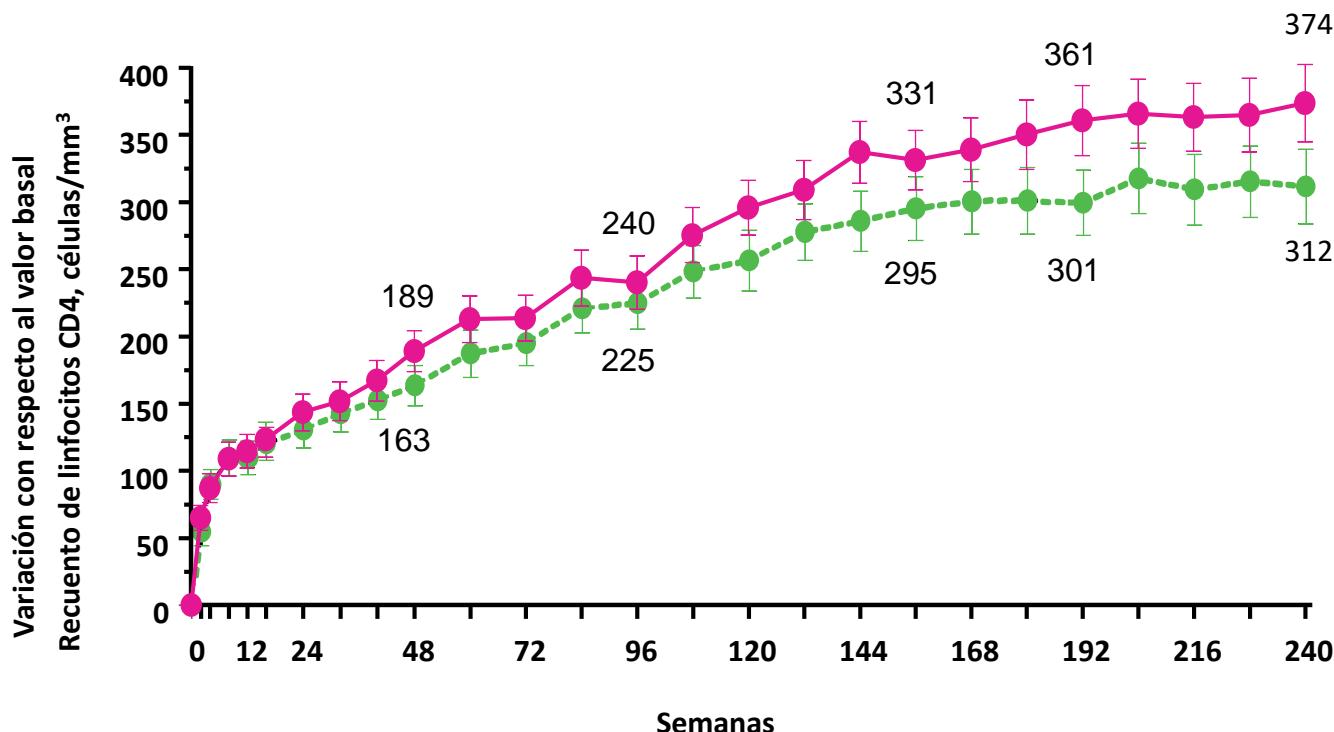


Número de pacientes que contribuyeron

Raltegravir 400 mg BID	281 278 279	280	281	281	277	280	281	281	277	279
Efavirenz 600 mg QD	282 282 282	281	282	282	281	281	282	282	282	279

STARTMRK (RAL vs EFV) a 5 años

Variación del número de linfocitos CD4



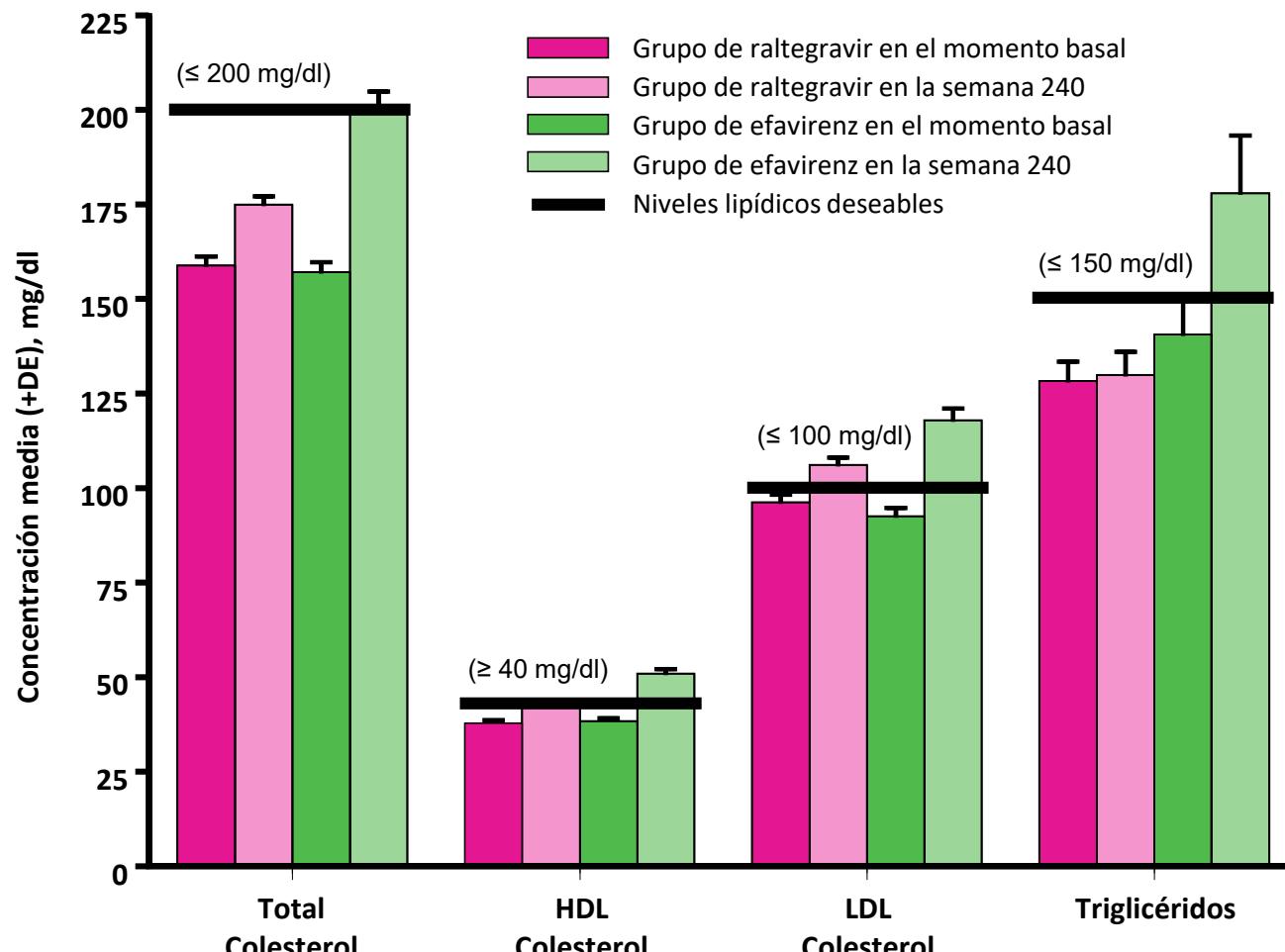
- Raltegravir 400 mg 2vd
- Efavirenz 600 mg 1vn

Número de pacientes que contribuyeron

281	272	266	258	255	250	240	235	231	235	227	222
281	268	266	251	252	243	234	228	224	220	218	212

STARTMRK 5 años

Lípidos plasmáticos



^aTomado del "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults Final Report". NIH Publication No. 02-5215 September 2002.

HDL = lipoproteínas de alta densidad; LDL = lipoproteínas de baja densidad; NCEP = National Cholesterol Education Program; EE = error estándar

Rockstroh J et al. Presentado en la AIDS 2012: XIX International AIDS Conference. Washington, DC, EE. UU. 22-27 de Julio de 2012

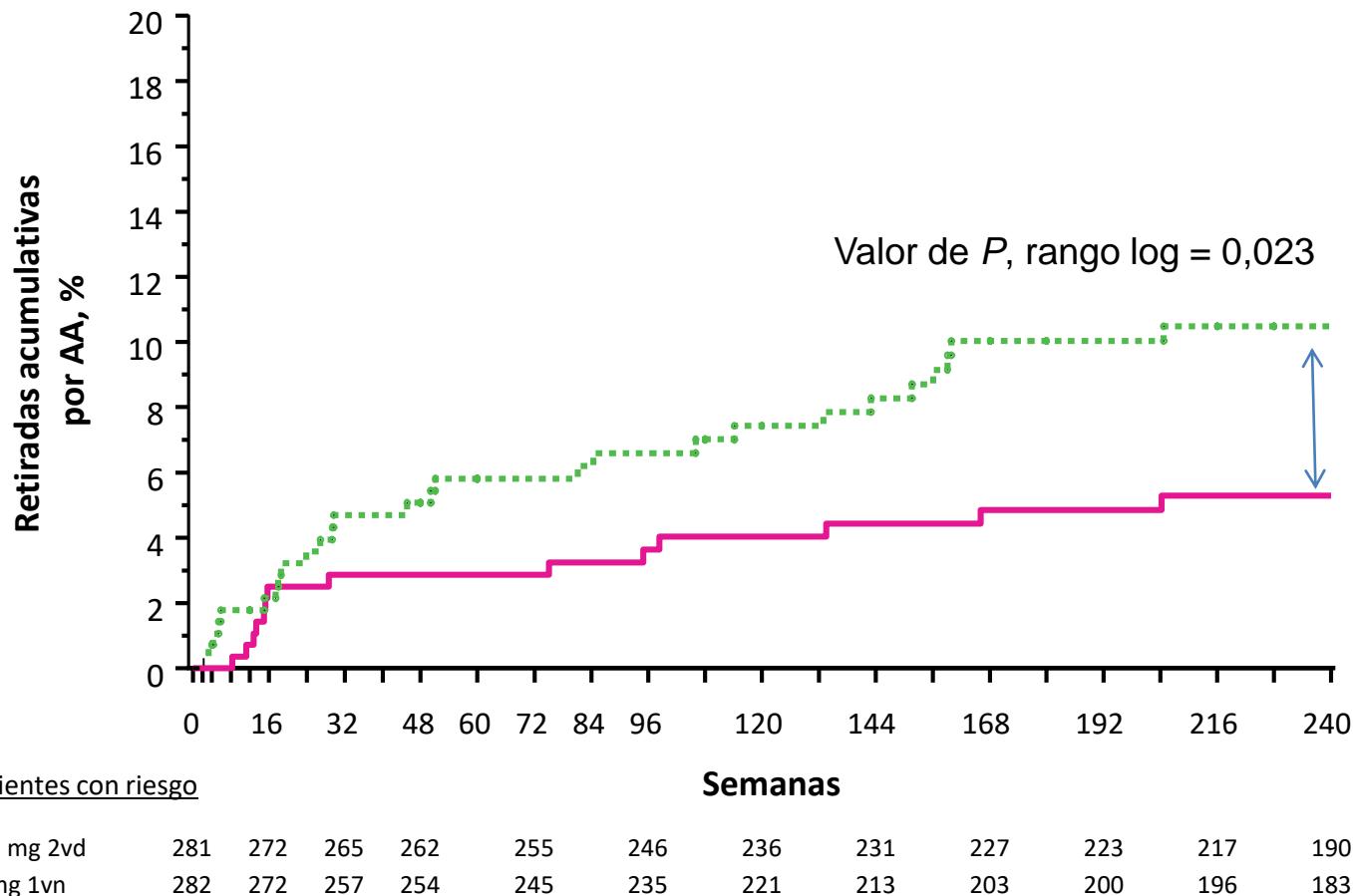
STARTMRK 5 años RAL vs EFV

Efectos adversos

Pacientes	RAL (n = 281)	EFV (n = 282)	Diferencia (RAL – EFV)	
	n (%)	n (%)	% (IC del 95%)	Valor de P
Con ≥1 AA	271 (96,4)	276 (97,9)	-1,4 (-4,6, 1,5)	0,325
Sin AA	10 (3,6)	6 (2,1)	1,4 (-1,5, 4,6)	0,325
Con AA relacionados con la medicación	146 (52,0)	226 (80,1)	-28,2 (-35,5, -20,6)	< 0,001
Con AA graves	57 (20,3)	57 (20,2)	0,1 (-6,6, 6,7)	1,000
Con AA graves relacionados con la medicación	8 (2,8)	7 (2,5)	0,4 (-2,6, 3,3)	0,801
Fallecidos	5 (1,8)	5 (1,8)	0,0 (-2,5, 2,6)	1,000
RET por AA	14 (5,0)	25 (8,9)	-3,9 (-8,3, 0,3)	0,096
RET por AA relacionados con el fármaco	3 (1,1)	14 (5,0)	-3,9 (-7,2, -1,2)	nps
RET por AA graves	11 (3,9)	10 (3,5)	0,4 (-3,0, 3,8)	nps
RET por AA graves relacionados con el fármaco	1 (0,4)	2 (0,7)	-0,4 (-2,2, 1,3)	nps

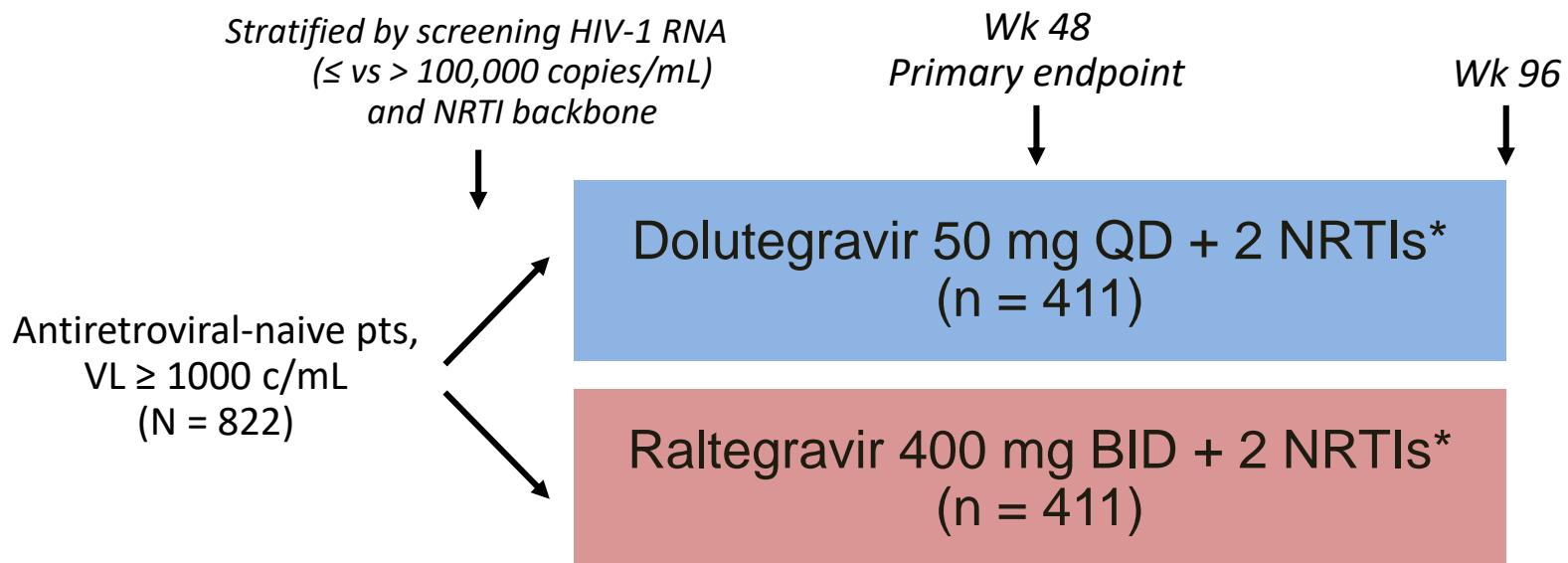
STARTMRK-5 años

Tiempo hasta la retirada por acontecimiento adverso



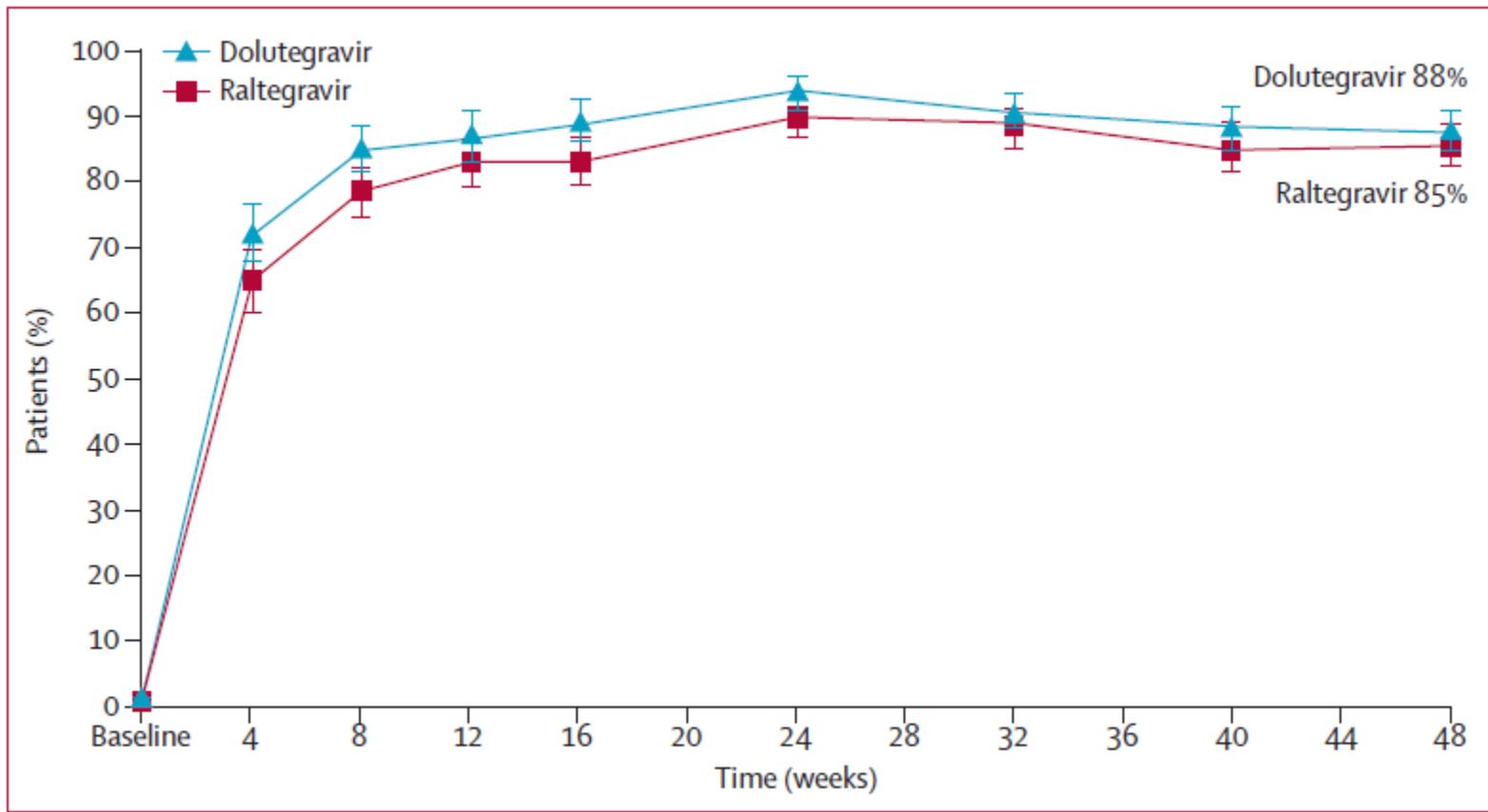
SPRING-2: Dolutegravir QD vs Raltegravir BID in Treatment-Naive Pts at 48 Wks

- Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial
 - Primary endpoint: VL < 50 c/mL at Wk 48 (FDA snapshot analysis)



*Investigator-selected NRTI backbone: either TDF/FTC or ABC/3TC.

SPRING-2: Dolutegravir Noninferior to Raltegravir at 48 Wks



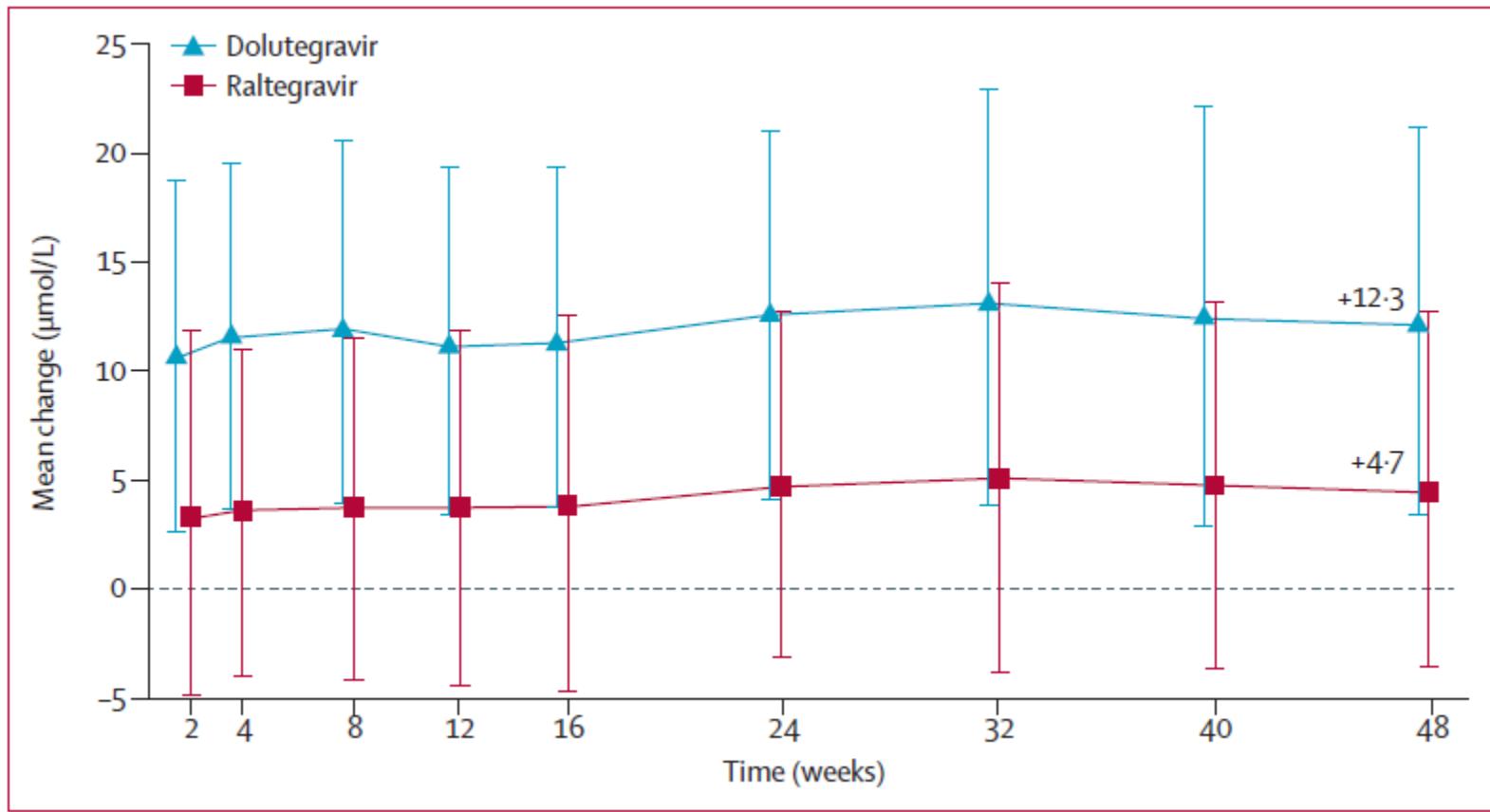
Estudio SPRING-2: Efectos adversos a 48 semanas

Outcome	Dolutegravir 50 mg QD (n = 411)	Raltegravir 400 mg BID (n = 411)
Treatment-emergent adverse events, %		
▪ Nausea	14	13
▪ Headache	12	12
▪ Nasopharyngitis	11	12
▪ Diarrhea	11	11
Serious adverse events, %	7	8
Withdrawals due to adverse events, %	2	2
Mean change in creatinine clearance, mL/min	-15.5	-5.4
Median change in lipids, mg/dL		
▪ Total cholesterol	+4	+8
▪ Triglycerides	+1	+6

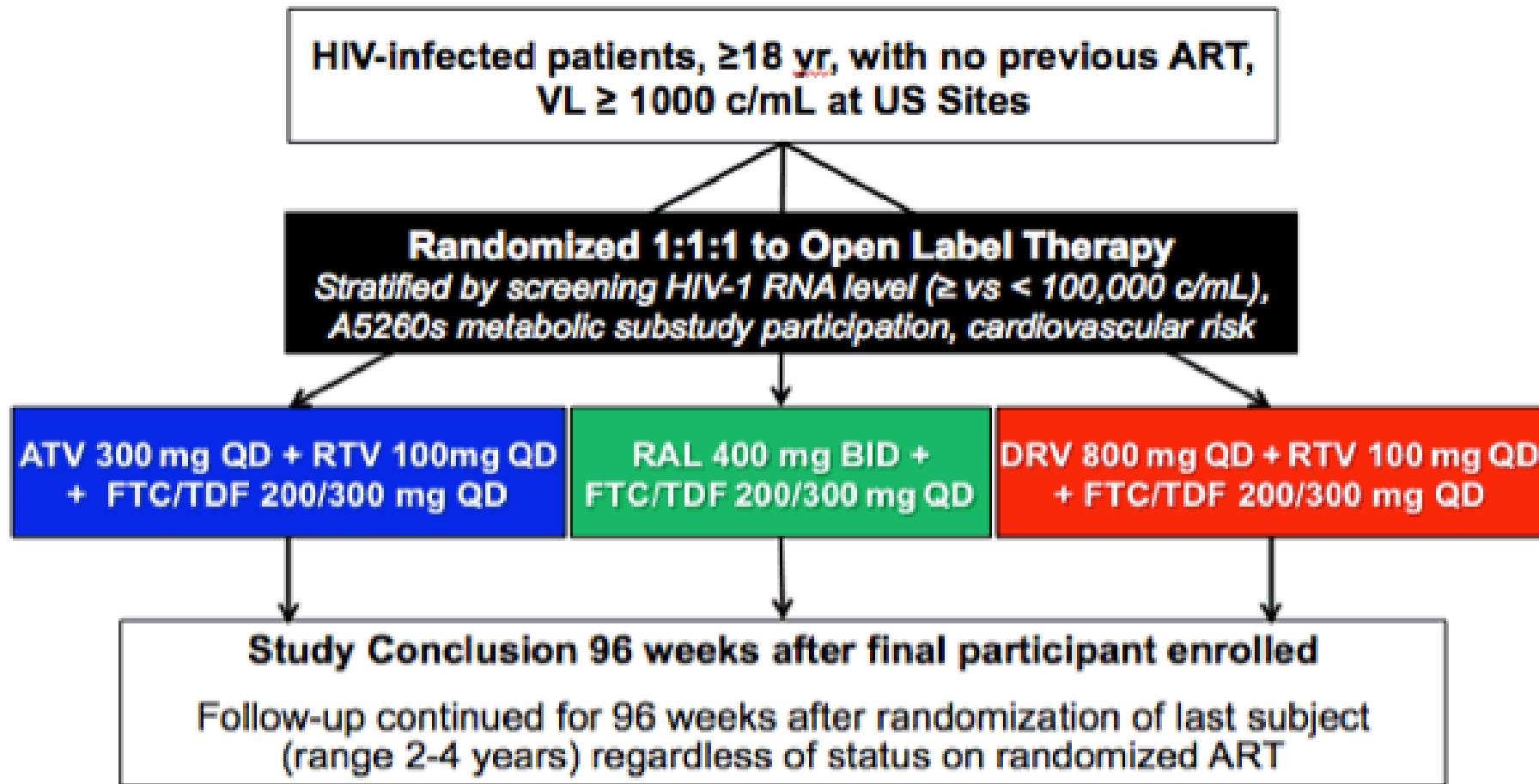
All patients received either TDF/FTC or ABC/3TC.

Estudio SPRING-2: RAL vs DTG

Creatinina plasmática



A5257 Study Design*

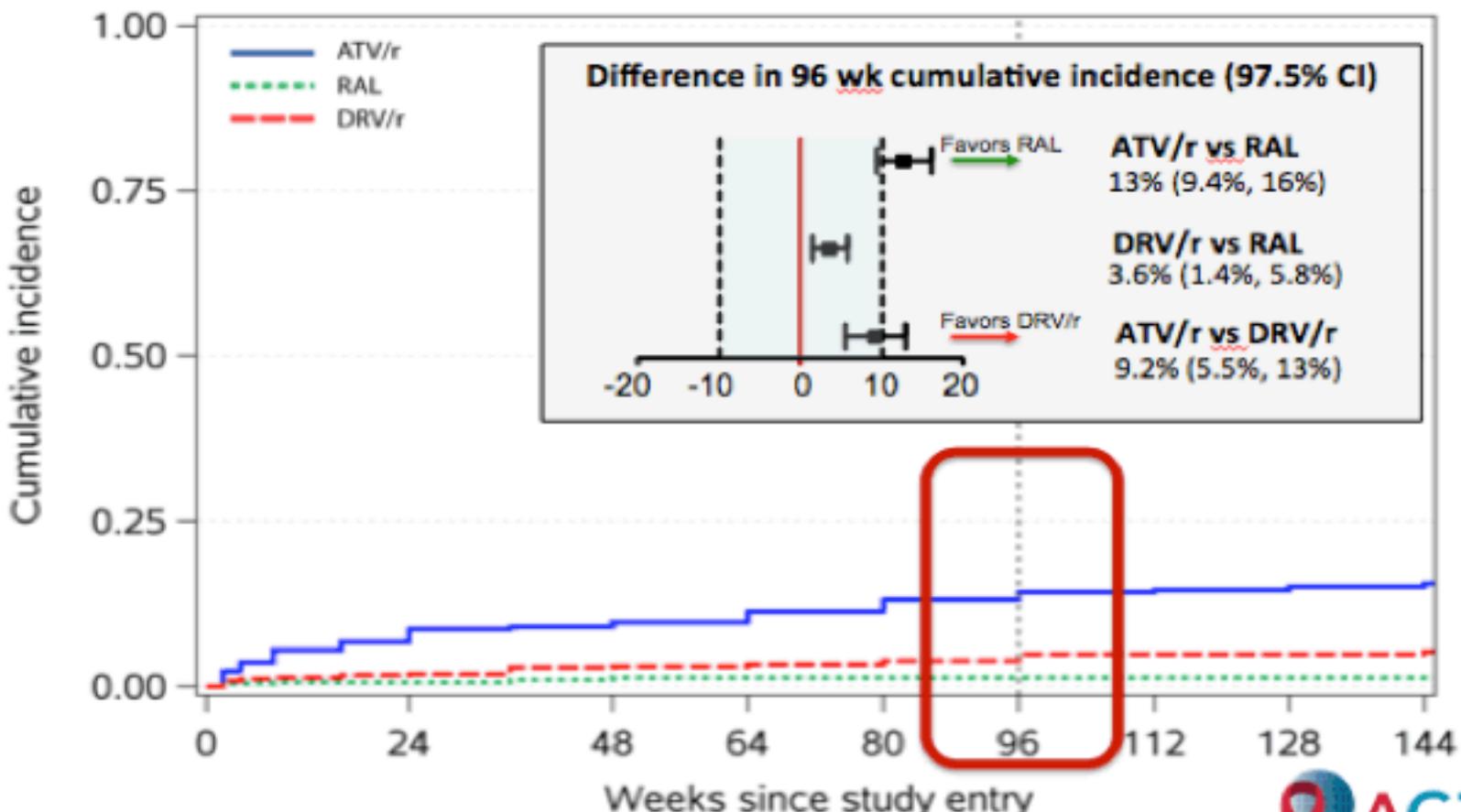


*With the exception of RTV, all ART drugs were provided by the study



ACTG 5257

Tolerability failures



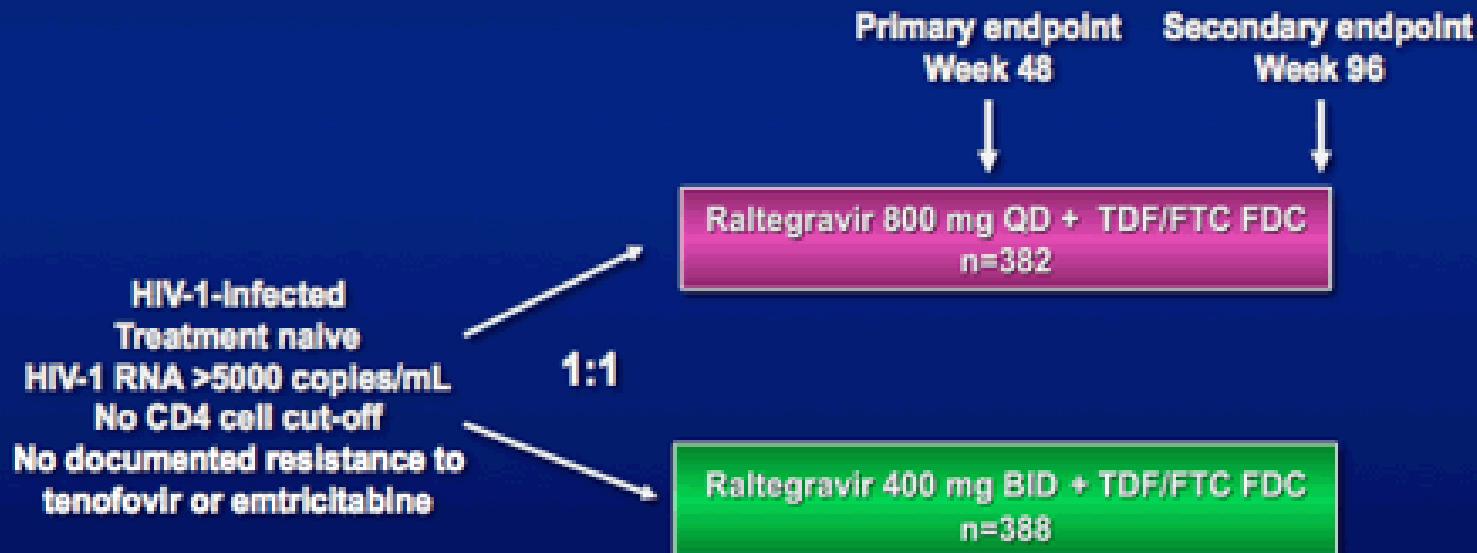
No todo es perfecto en los clásicos



RALTEGRAVIR QD

Estudio QDMRK

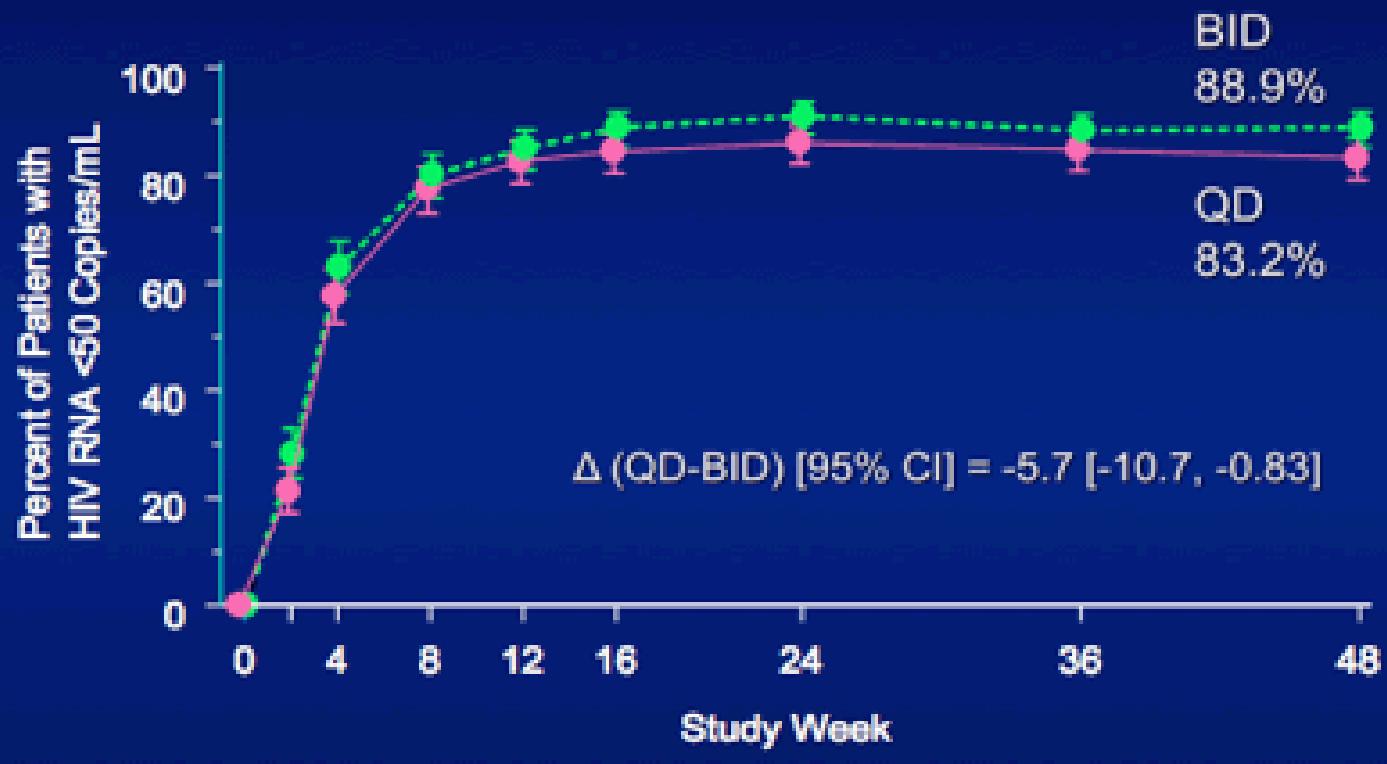
- Multicenter, double-blind, randomized, active-controlled study
- Non-inferiority design (10% margin)



Copyright © 2011 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA. All rights Reserved

QDMRK

% of Patients with HIV RNA < 50 copies/mL (NC=F[†])



Number of Contributing Patients

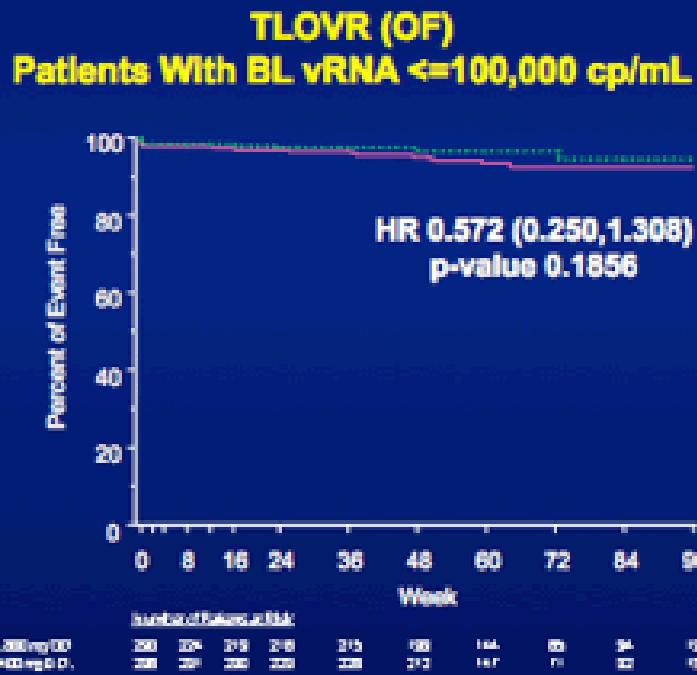
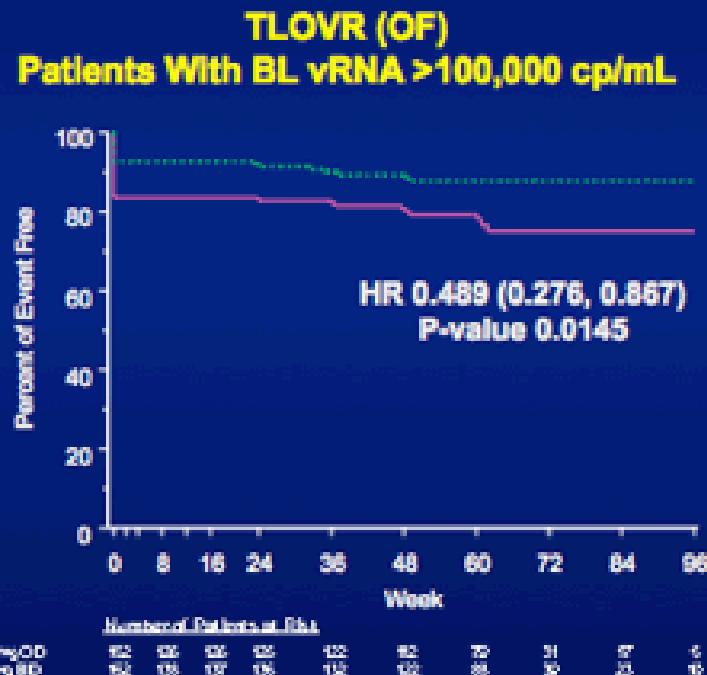
RAL 800 mg QD	382	382	377	381	379	380	381	382
RAL 400 mg BID	388	388	386	387	386	387	386	386

*All patients received TDF/FTC FDC

[†]Non-completerequals failure (NC=F) approach treats all discontinuations as failures

QDMRK

Time to Loss of Virologic Response (TLOVR)



Estudio SWITCHMRK: Reemplazo por RAL vs continuación de LPV/r

- Diseño: 2 estudios paralelos, SWITCHMRK 1 y 2



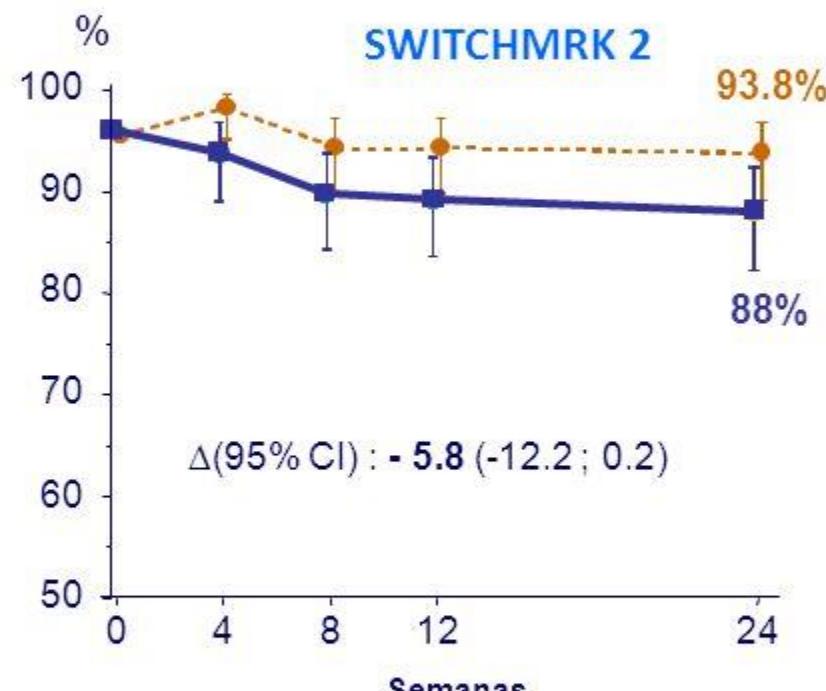
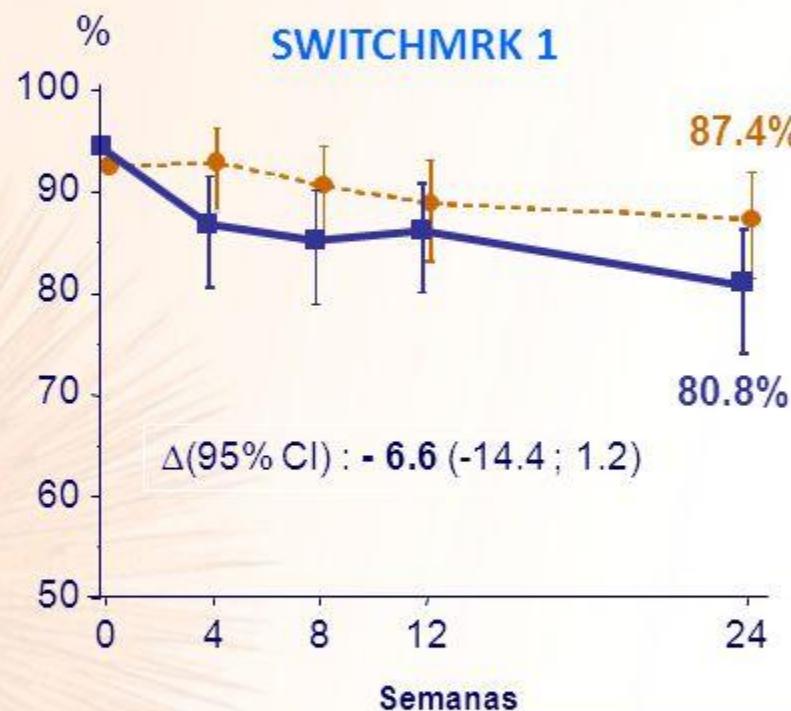
* Randomización fue estratificada por uso previo de LPV/r (\leq 1 año vs $>$ 1 año)

- Puntos finales primarios

- Media del porcentaje de cambios en lípidos en ayunas desde el basal a S12
- Proporción de pacientes con HIV-1 RNA < 50 c/mL a semana 24
- Frecuencia de eventos adversos a semana 24

Estudio SWITCHMRK: Reemplazo por RAL vs continuación de LPV/r

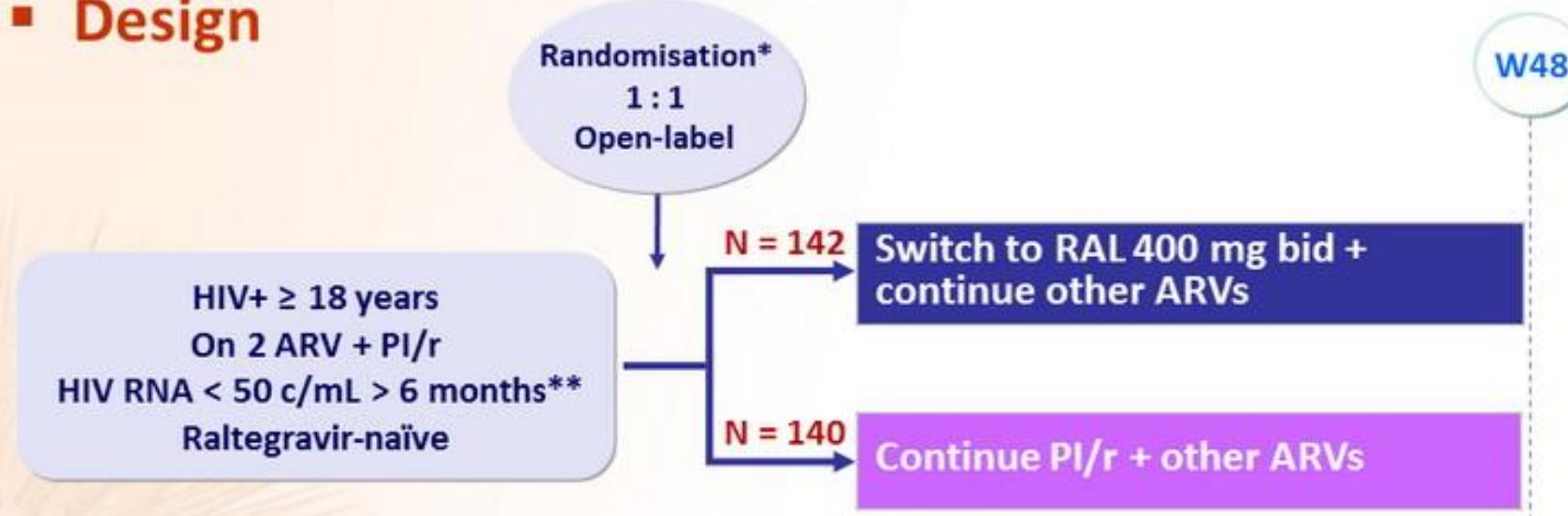
Proporción de pacientes con HIV-1 RNA < 50 c/mL



RAL + ARV	174	166	169	173	172	176	176	176	176	175
LPV/r + ARV	174	171	171	171	174	178	178	177	177	178

SPIRAL Study: Switch PI/r to RAL

■ Design



* Randomisation was stratified by current use of lipid-lowering therapy

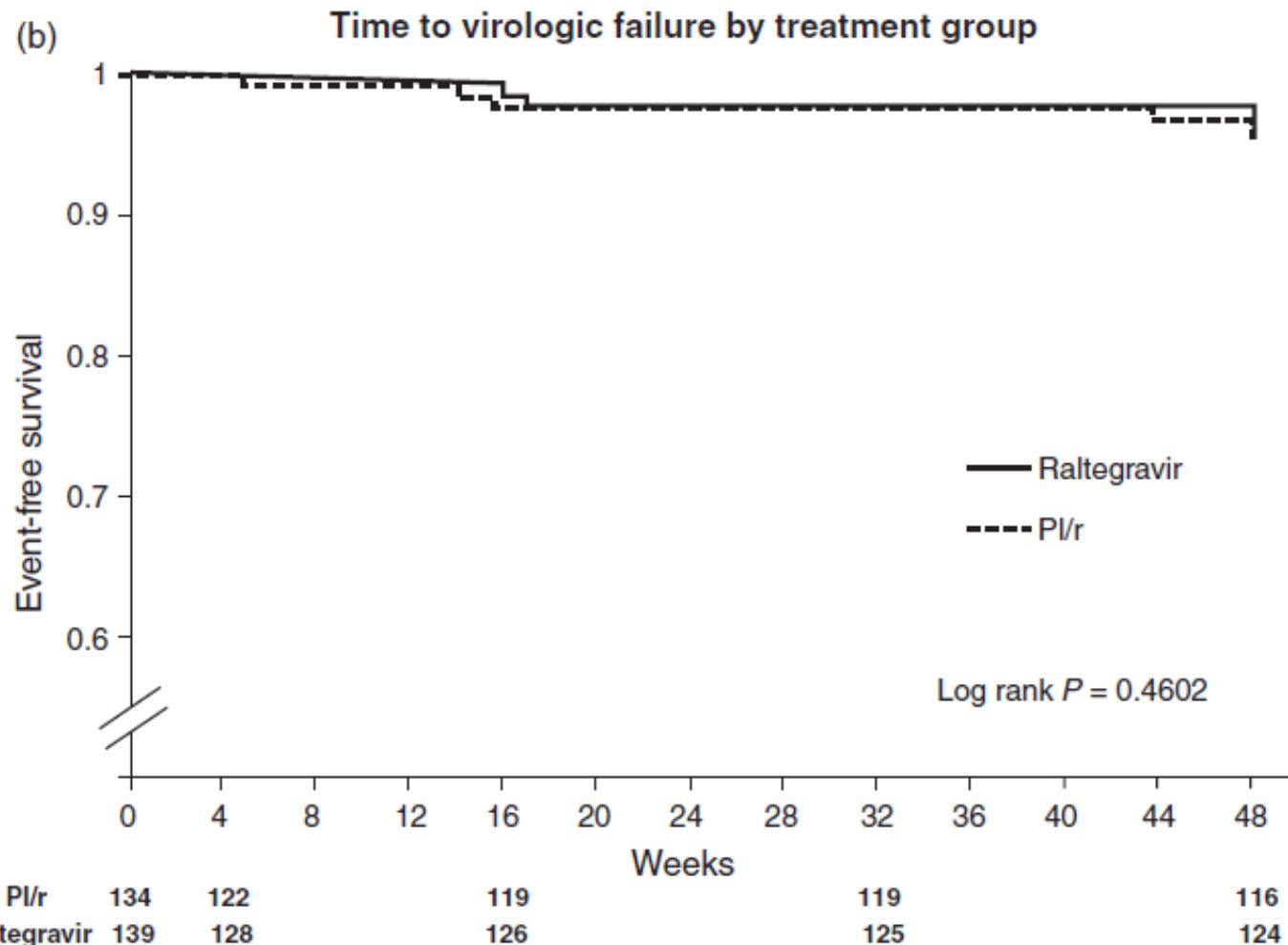
** Median time with virologic suppression was > 6 years

■ Endpoints

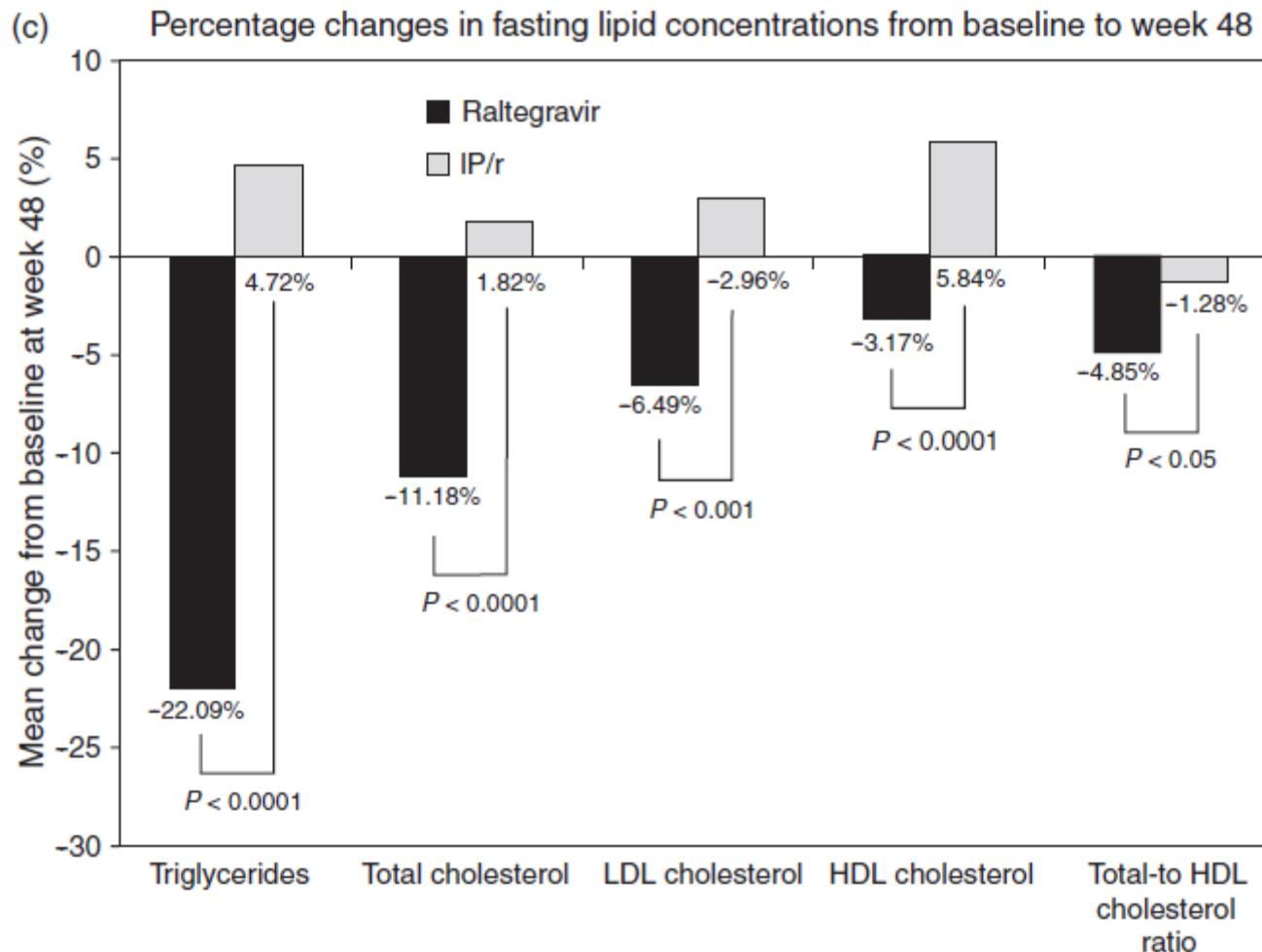
- Primary: non inferiority in the proportion of patients with treatment failure at W48* (non completer = failure, intent-to-treat analysis), lower limit of the 95% CI for the difference = - 12.5%, 80% power ;
* events occurring in the 2 weeks after W48 were included in the analysis
- Secondary: virologic failure (confirmed HIV-1 RNA > 50 c/mL), CD4, fasting lipids, adverse events

Estudio SPIRAL

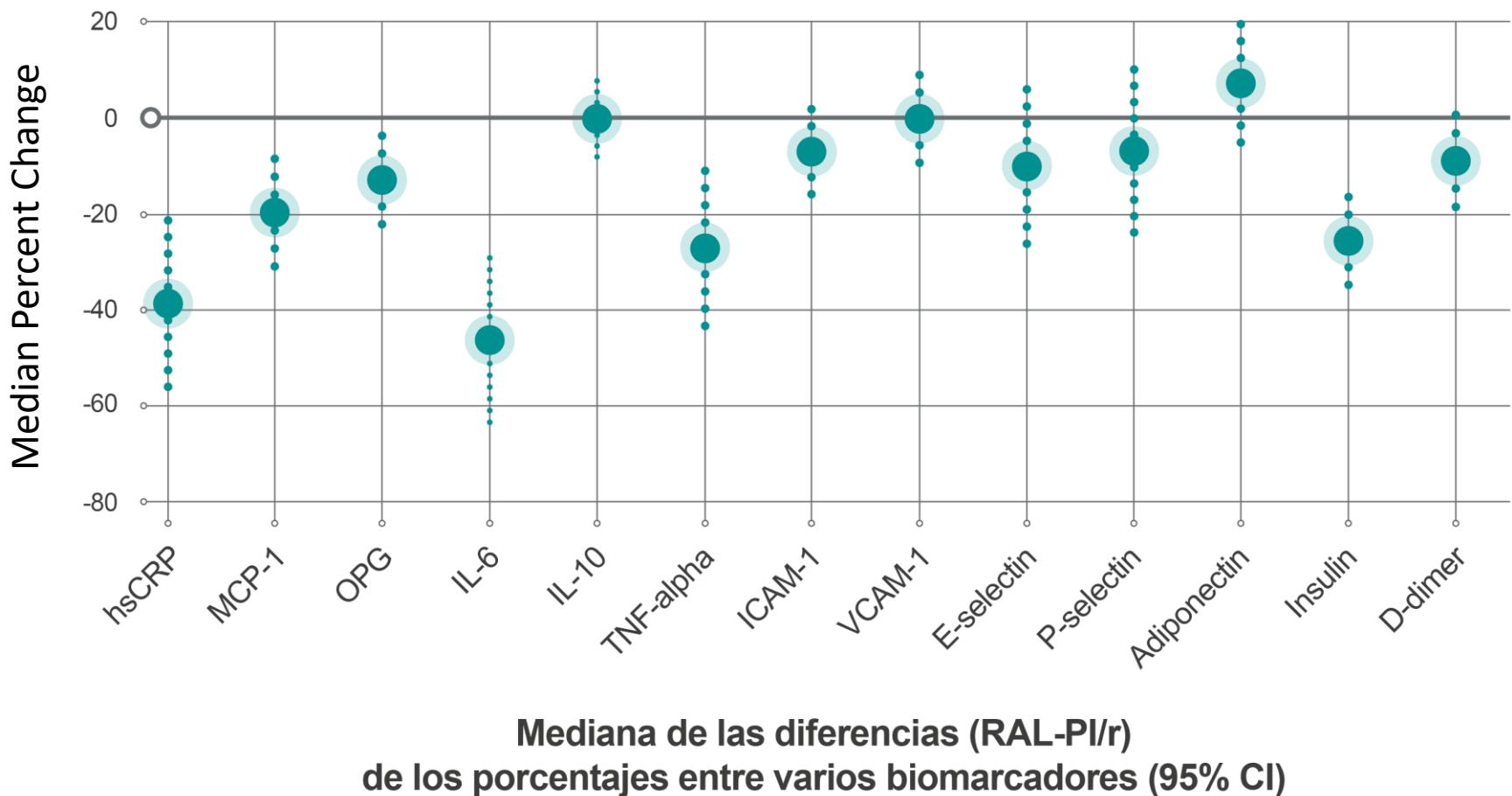
(b)



Estudio SPIRAL



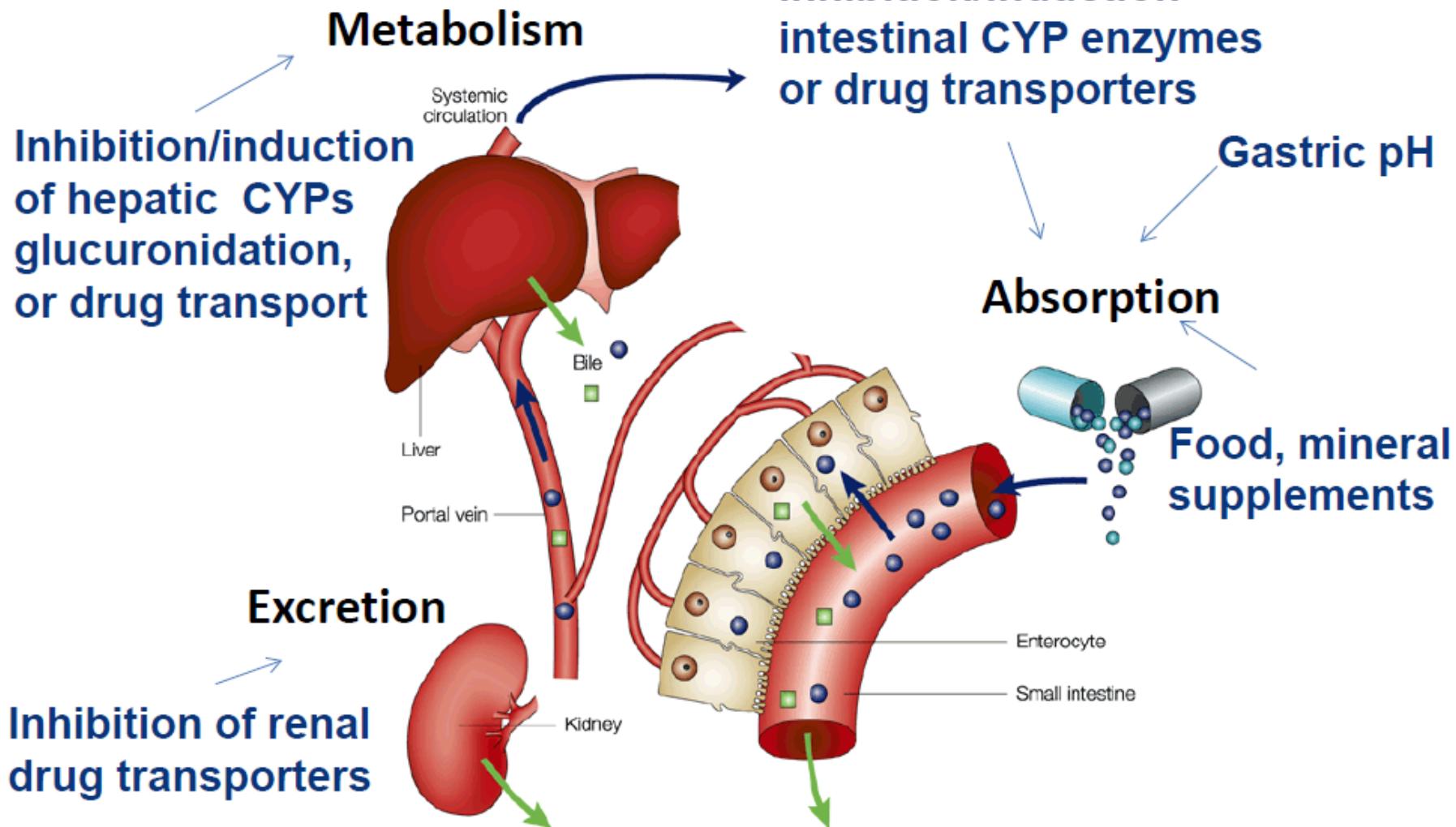
SPIRAL: Biomarker Changes after PI/r to Raltegravir Switch

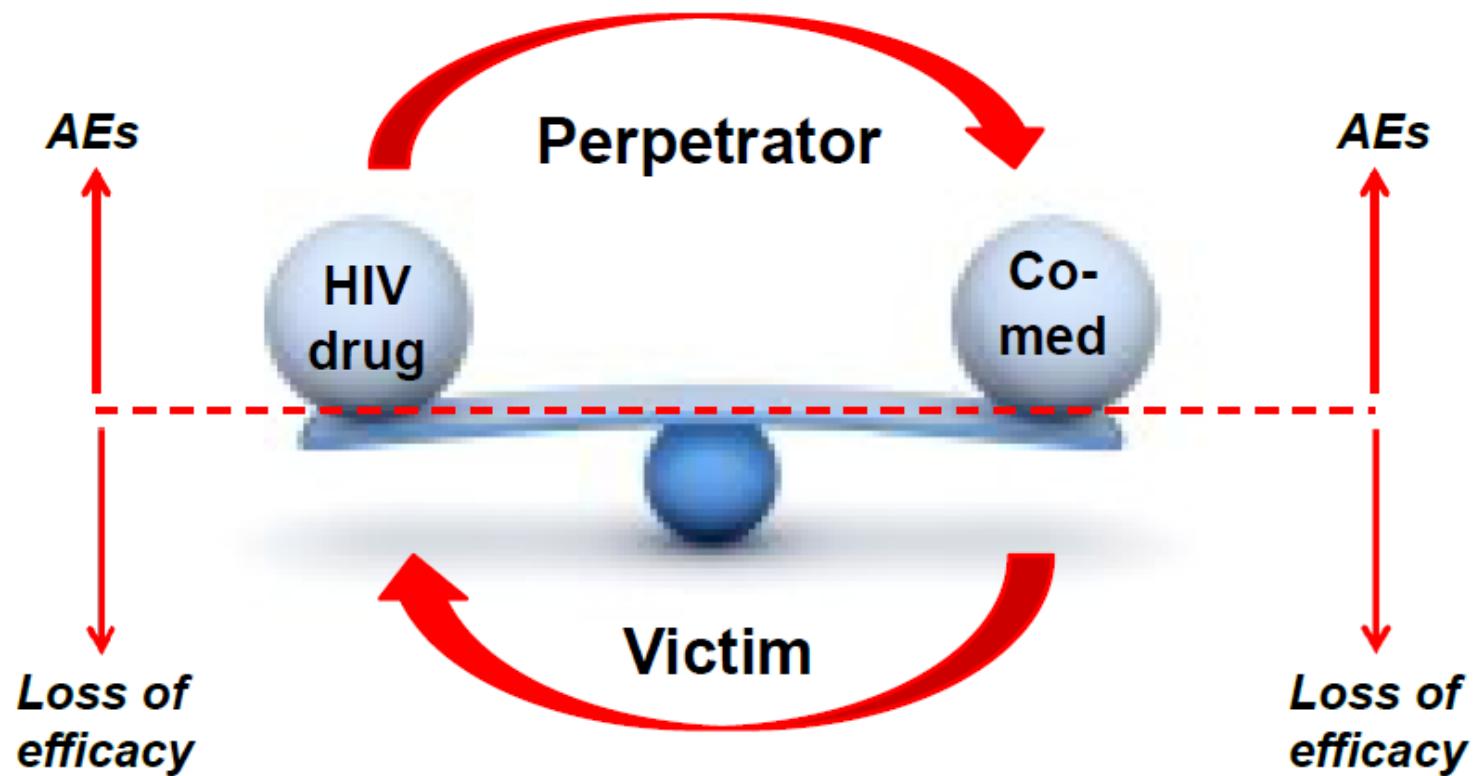


Diferencias entre los inhibidores de la integrasa

	RAL	EVG	DTG
Aprobación	2007	2012	2014
Dosis (Naïves)	2 veces/día, 1 vez/día	1 vez/día	1 vez/día
FDC	No	TDFo TAF/FTC/Cobicistat	ABC/3TC
Metabolismo	UGT1A1	CYP 3A4 - Mayor UGT1A1- Menor	UGT1A1- Mayor CYP 3A4 - Menor
Interacciones	-	++++	+
Booster	No	Si	No
Requerimiento con alimentos	No	Si	No
Barrera a resistencias	Baja	Baja	Alta
Riñon ↑ creatinina SNC	No +	Si (inh secreción + TDF) +	Sí (inh secreción) +++
Embarazo	Si	Sin datos	En estudio
Escenarios:	Naïve	Si	Si
	Simplificación	Si	Si*(pte Ensayo Clinico)
	Experimentados	Si	Si

Reasons for Drug-Drug Interactions





Note:

Understanding Exposure - Response and Exposure - Adverse Response relationship is vital to interpret PK data.

Antiretrovirals and Interaction Potential

Highest potential	Moderate Potential	Low Potential
Boosted PIs <u>Perpetrators</u> – enzyme & transporter Inhibition <u>Victim</u> - absorption (ATV); induction	Rilpivirine <u>Victim</u> of enzyme inhibition & induction. Also absorption.	Raltegravir <u>Victim</u> of few induction & absorption interactions
EVG/cobi <u>Perpetrator</u> – enzyme & transporter inhibition <u>Victim</u> - absorption; induction	Maraviroc <u>Victim</u> of enzyme inhibition & induction.	Most NRTIs Some transporter mediated
Efavirenz, nevirapine, etravirine <u>Perpetrators</u> – enzyme & transporter induction		Dolutegravir <u>Victim</u> of enzyme induction & absorption interactions

Clinical Pharmacology Profile of Raltegravir, Elvitegravir and Dolutegravir

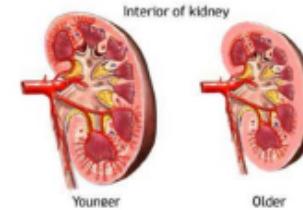
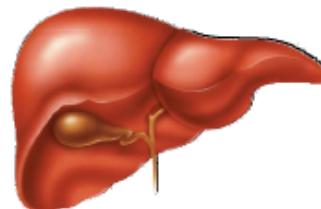
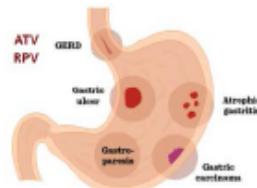
	RALTEGRAVIR	ELVITEGRAVIR	DOLUTEGRAVIR
Clinical dose	400 mg BID*	150 mg QD boosted (quad pill)	50 mg QD (INI-naïve), 50 mg BID (INI-resistant)
Half Life $t_{1/2}$	~9 hours	~12.9 hours (boosted)	~14 hours
Metabolism and excretion	UGT1A1, renal elimination ~ 9%	CYP3A (major), UGT1A1/3 (minor), renal elimination ~7%	UGT1A1 (major), CYP3A (minor), renal elimination <1%.
Protein Binding	83%	98-99%	98-9%

* Ongoing development of once daily 1200 mg formulation

1. Tivicay US Prescribing Information. ViiV Healthcare, August 2013
2. Min S, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:254-8
3. Min S, et al. *AIDS* 2011;25:1737-45
4. Isentress prescribing information (April 2013)
5. Stribild prescribing information (August 2012)
6. Ramanathan S, et al. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:229-44

Considerations in Management of the Older HIV Patient

- **Co-morbid conditions**
 - eg., *cardiovascular, hepatic, metabolic*
 - *may be exacerbated by effects of HIV or its treatment*
- **Greater medication use**
 - *overlapping side effects or potential interactions with ARVs and concomitant medications*
- **Age-related changes in drug handling (PK) to increase exposure**



Morbidity and Aging in HIV-Infected Persons: The Swiss HIV Cohort Study

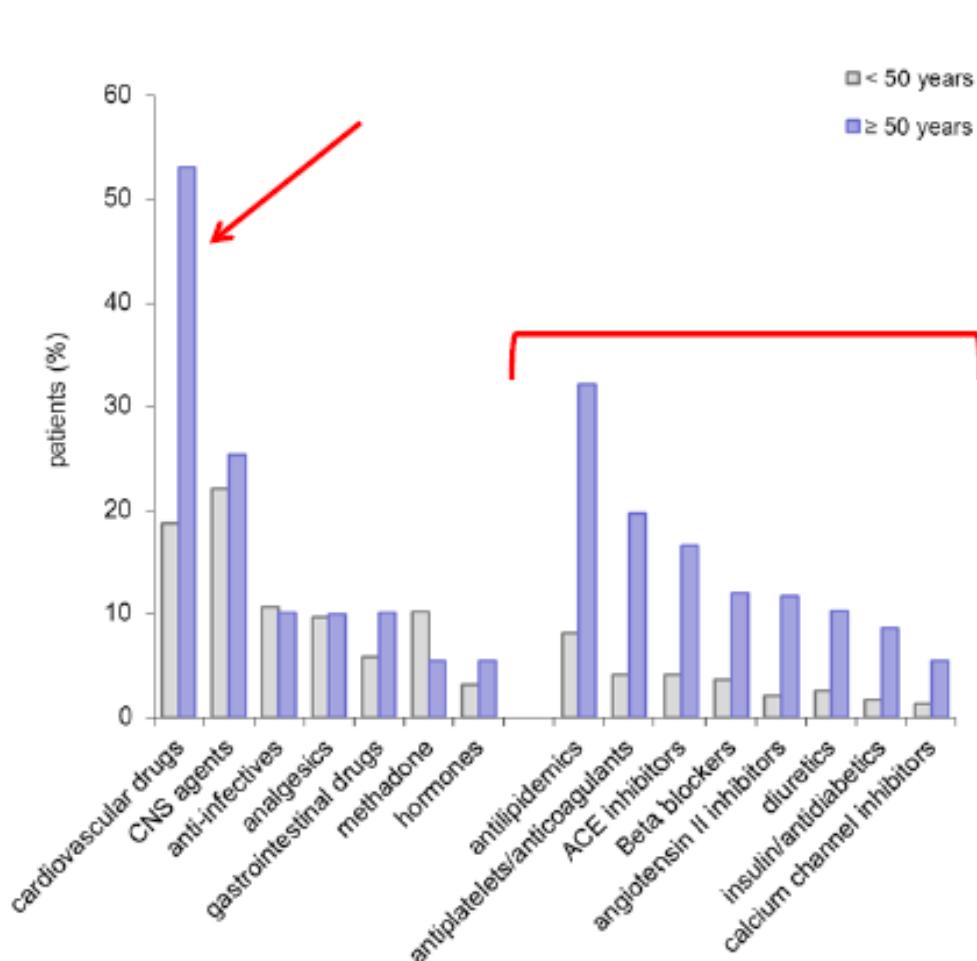
Barbara Hasse,¹ Bruno Ledergerber,¹ Hansjakob Furrer,² Manuel Battegay,³ Bernhard Hirscherl,⁴ Matthias Cavassini,⁵ Barbara Bertisch,⁶ Enos Bernasconi,⁷ Rainer Weber,¹ and the Swiss HIV Cohort Study^a

¹Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital Zurich and University of Zurich; ²Division of Infectious Diseases, Bern University Hospital and University of Bern; ³Division of Infectious Diseases, University Hospital Basel; ⁴Division of Infectious Diseases, University Hospital Geneva; ⁵Division of Infectious Diseases, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne; ⁶Division of Infectious Diseases, Cantonal Hospital of St. Gallen; and ⁷Division of Infectious Diseases, Regional Hospital, Lugano, Switzerland



Aging with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions

Catia Marzolini^{1*}, David Back², Rainer Weber³, Hansjakob Furrer⁴, Matthias Cavassini⁵, Alexandra Calmy⁶, Pietro Vernazza⁷, Enos Bernasconi⁸, Saye Khoo², Manuel Battegay¹ and Luigia Elzi¹ on behalf of the Swiss HIV Cohort Studyt



Los STR son prácticos, pero

- Si contienen Cobicistat
 - Las interacciones farmacológicas pueden ser un problema en muchos pacientes
- Si contienen ABC
 - Has de conocer que el HLA B5701 es negativo
 - Debes vigilar el riesgo CV
 - Confirmar que el paciente no tiene hep B
- Si tienen TDF
 - Vigilar el potencial riesgo renal y óseo

El “restyling” del R4



Conclusión

- Raltegravir es un fármaco no en STR, pero seguro, potente, experimentado, sin efectos adversos ni interacciones significativas.