

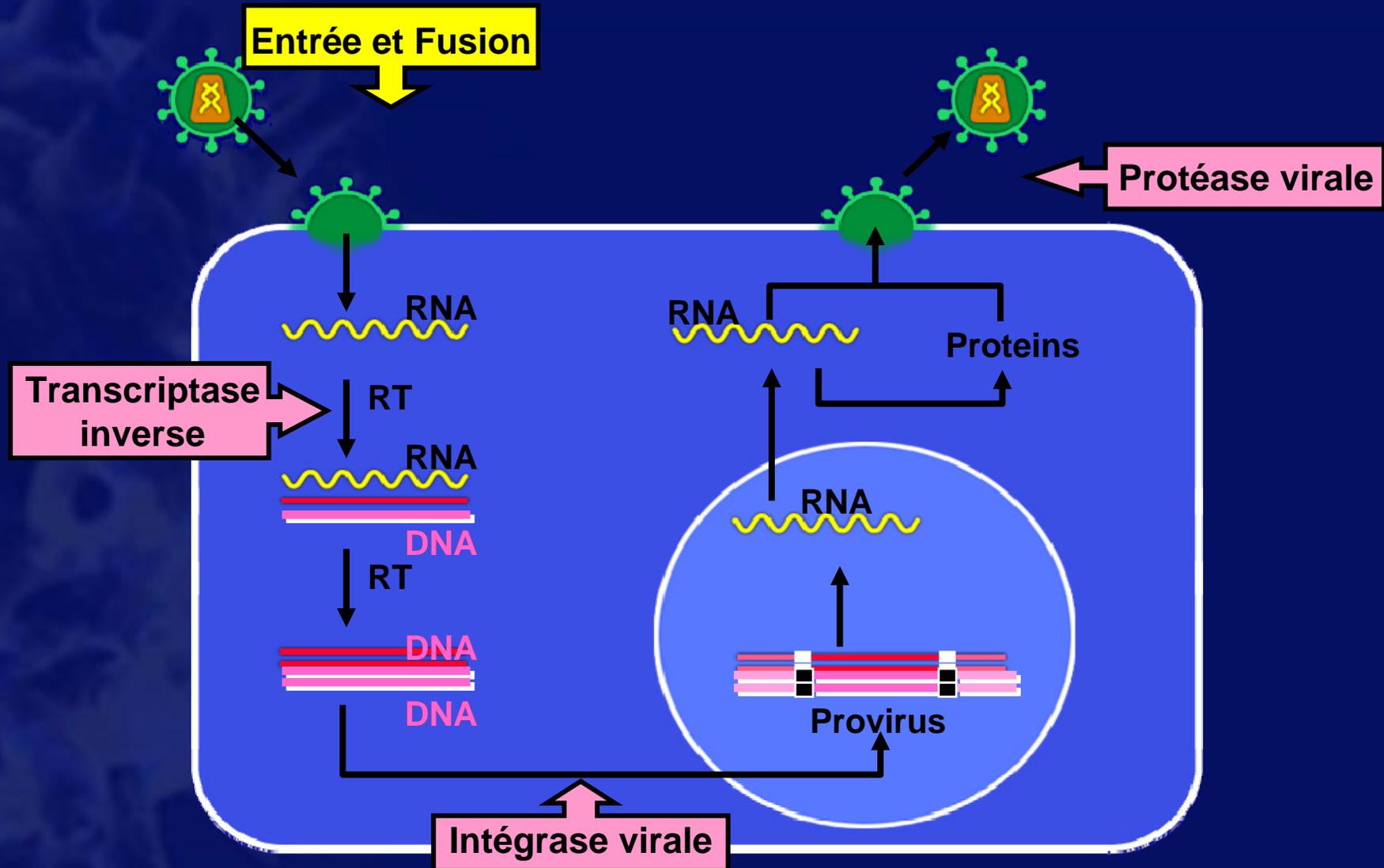
Raltegravir : données cliniques

François Raffi

Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Nantes



Cibles du traitement ARV

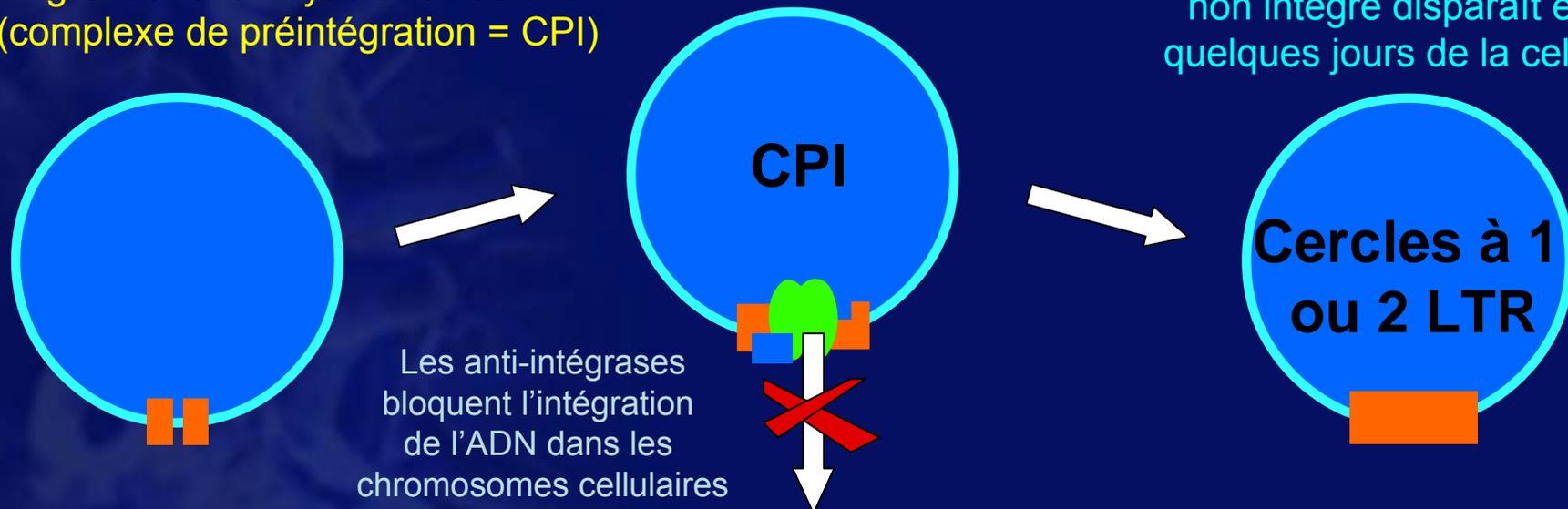


3 enzymes clés de la réplication virale

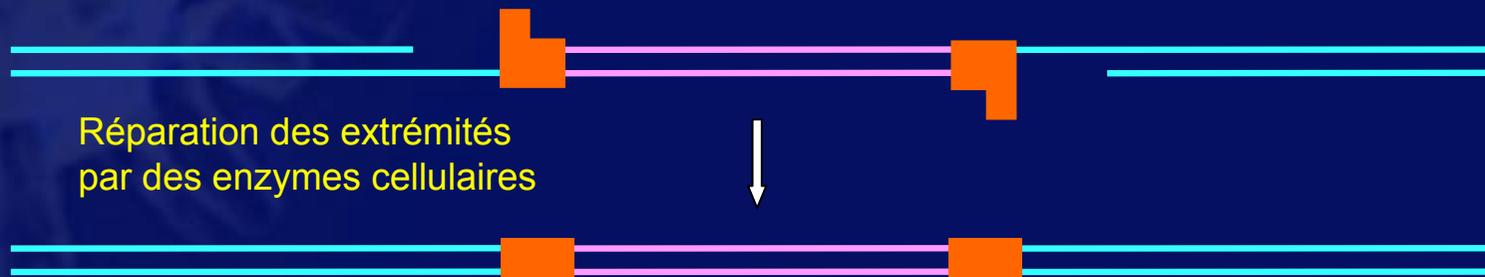
Mécanisme d'action de l'intégrase et des anti-intégrases

L'intégrase se fixe sur l'ADN viral et migre dans le noyau avec celui-ci (complexe de préintégration = CPI)

ADN proviral circularisé et non intégré disparaît en quelques jours de la cellule



Intégration



ADN proviral intégré : persistance

Raltégravir: 1^{er} inhibiteur de l'intégrase du VIH-1

- **Inhibiteur de transfert de brins**

- **Activité antirétrovirale in vitro**

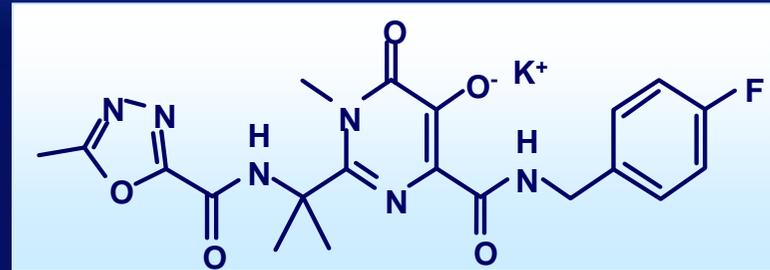
(Hydroxypyrimidinone carboxamide)⁽¹⁾

- CI_{95} : 33 nM (en présence de 50 % de sérum humain)
- Activités sur grande variété de souches, y compris R aux autres ARV
- Additif ou synergique avec autres ARV commercialisés

- **Pas de génotoxicité in vitro et chez l'animal**

- **Métabolisme**

- Pas d'effet significatif de la prise alimentaire sur absorption digestive⁽²⁾
- Diminution des taux plasmatiques biphasique : $t_{1/2} \sim 1h$
puis $t_{1/2}$ terminale = 7-12h⁽²⁾
- Glucuronidation (médiée par UGT1A1) = principal mécanisme de clairance⁽³⁾
- Pas d'effet sur enzymes Cytochrome P450⁽³⁾
- Pas d'effet du ritonavir sur PK de MK-0518⁽⁴⁾



1. Miller M et al, IAC 2006, Abs. THAA0302; 2. Petry AS, ICAAC 2006, Abs. A-376; 3. Kassahun K, ICAAC 2006, Abs. A-372; 4. Iwamoto M, ICAAC 2006, Abs. A-373

Plan de développement clinique du raltégravir

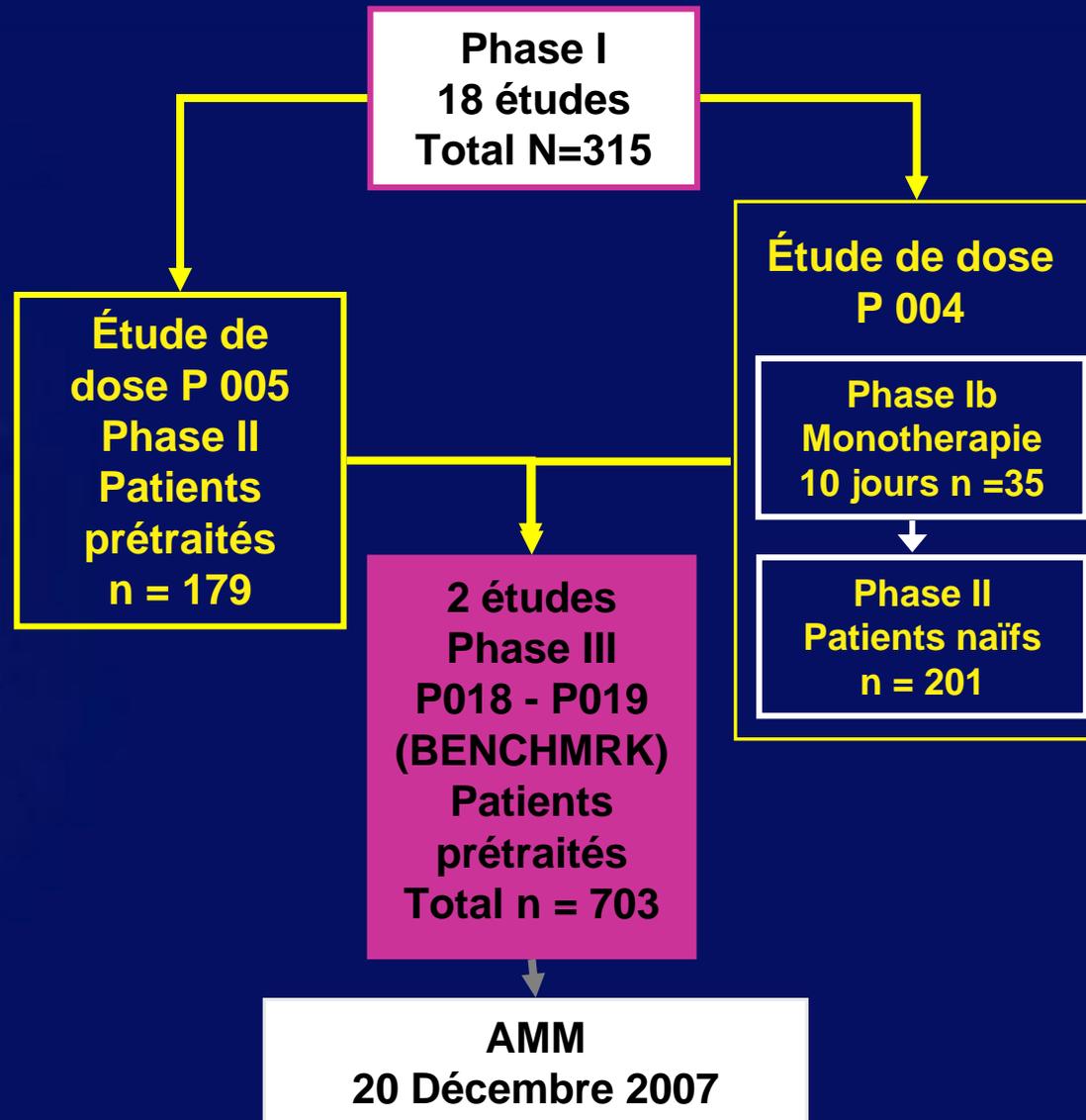
Études en cours

Expanded Access Program international (P023, n ≈ 5000)

Phase III
Patients naïfs
(raltégravir + TDF/FTC vs éfavirenz + TDF/FTC)
(n = 550)

Phase III
(2 études P032/033)
Etudes de switch
(patients contrôlés sous lopinavir/ritonavir)
(n = 680)

Etude pédiatrique
ACTG
(n ≈ 120)



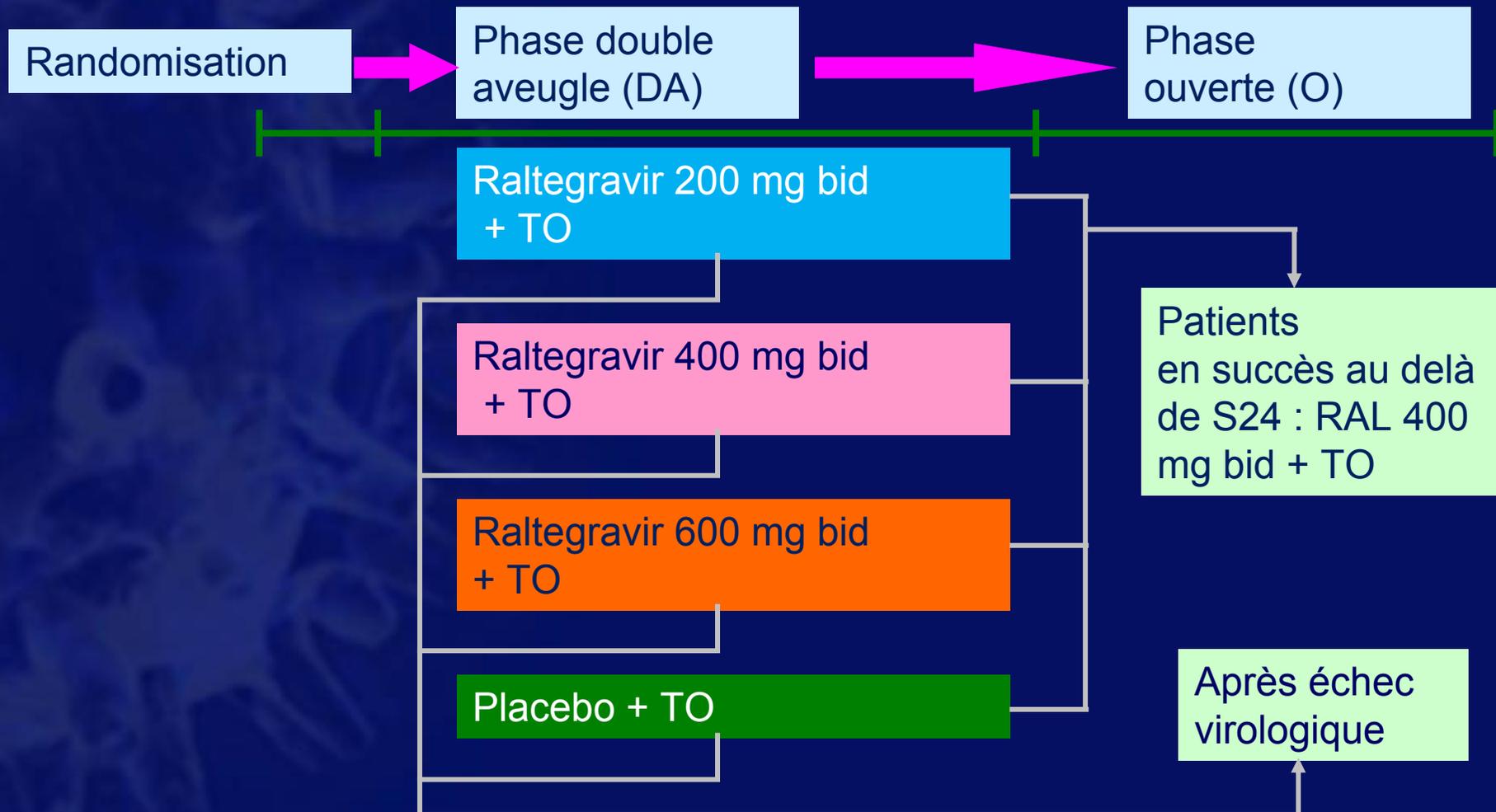
Raltegravir chez des patients en échec virologique

Essai de phase II (recherche de dose) - PN005

- Essai randomisé en double aveugle chez des patients exposés à INTI, INNTI et IP, en échec (CV > 5 000 c/ml, CD4 > 50/mm³)
- Critère de jugement principal : modification de CV et tolérance à S24
- Analyse en ITT, TLOVR
- 3 doses de raltegravir bid testées : 200 mg, 400 mg et 600 mg

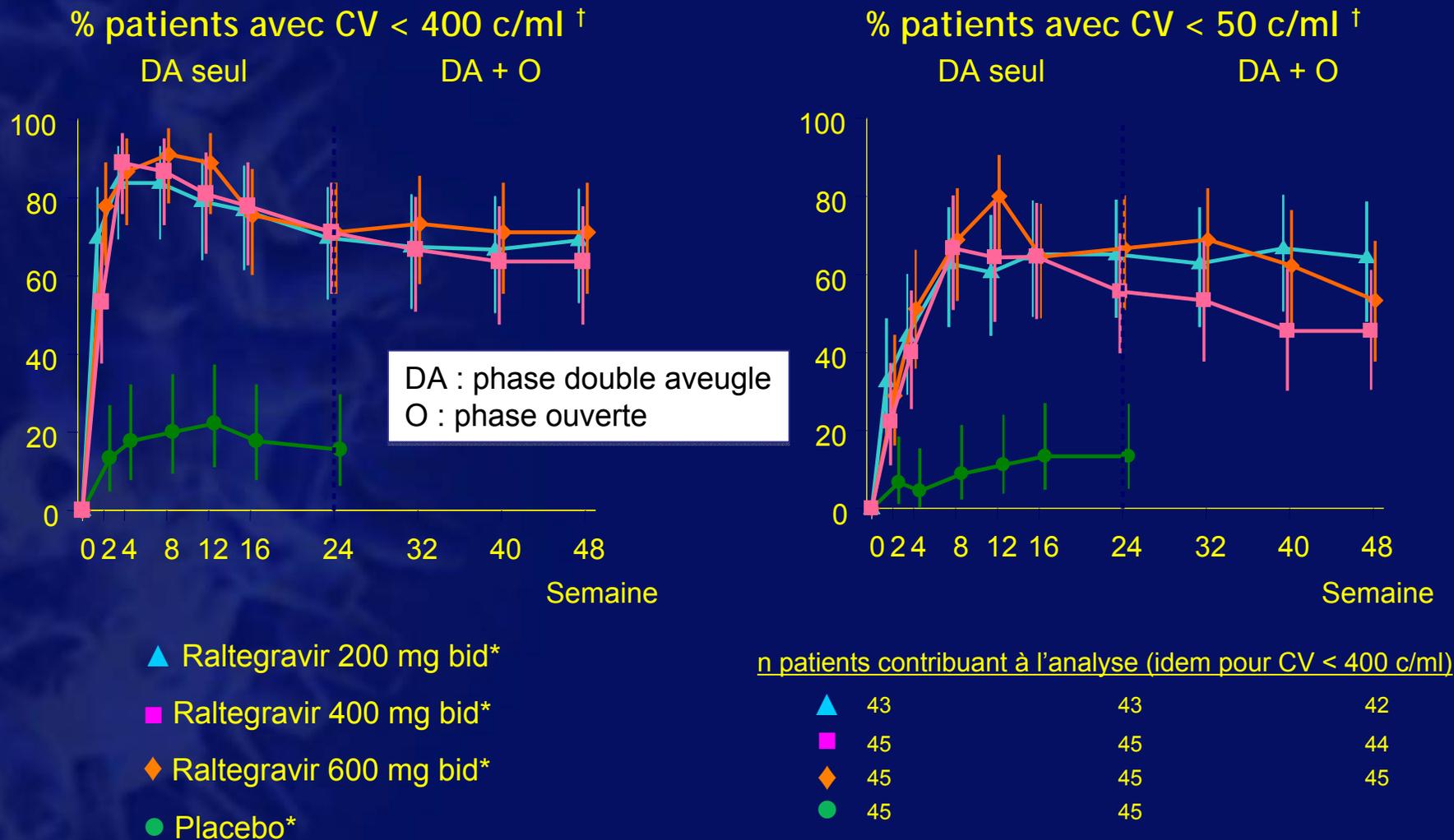
Essai de phase II - PN005 (2)

Schéma de l'essai



Raltegravir chez des patients en échec virologique

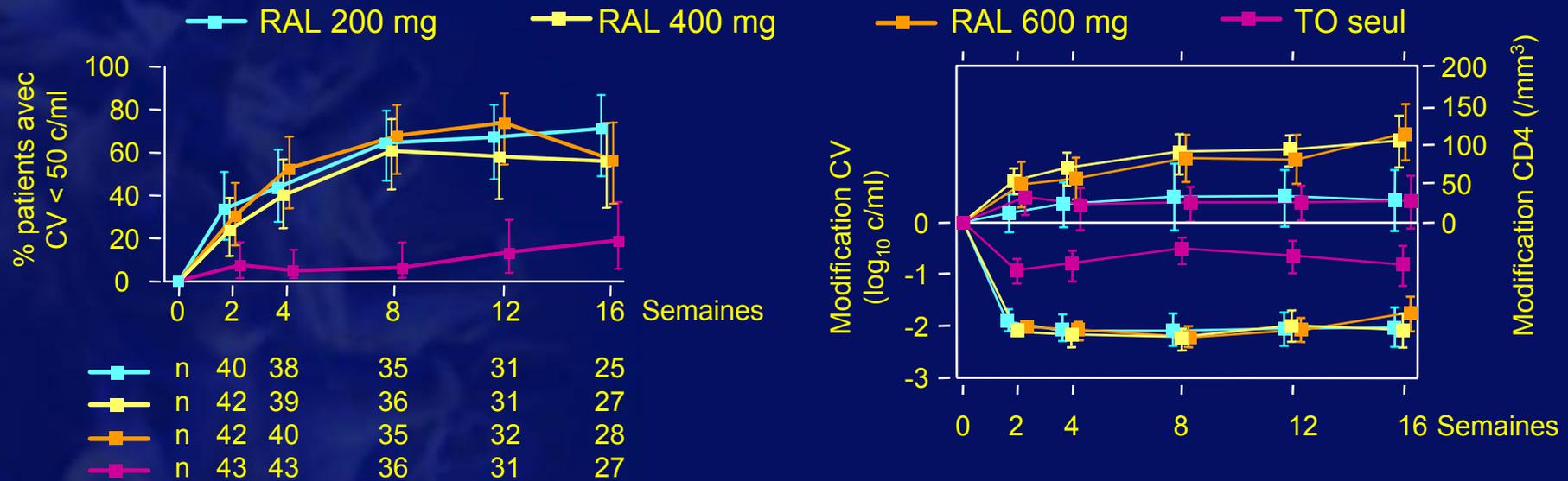
Résultats à 48 semaines de l'essai de phase II PN005 (2)



* Plus TO ; †ITT, NC=E

PN005

Effacité immunovirologique et Tolérance



Tolérance	Raltegravir			Placebo n = 45
	200 mg (n = 42)	400 mg (n = 43)	600 mg (n = 44)	
Diarrhée	2 (5 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	4 (9 %)
Nausée	2 (5 %)	2 (5 %)	5 (11 %)	5 (11 %)
Fatigue	3 (7 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	1 (2 %)
Céphalées	4 (10 %)	0 (0 %)	2 (5 %)	2 (4 %)
Prurit	0 (0 %)	1 (2 %)	3 (7 %)	0 (0 %)

Essais BENCHMRK : raltegravir chez les patients prétraités

BENCHMRK-1 (n = 350)

(Europe, Asie / Pacifique et Pérou)

BENCHMRK-2 (n = 349)

(Amérique du Nord et du Sud)

TO* + raltegravir (400 mg bid)

* Traitement optimisé (TO) pouvant comporter
des ARV en développement

TO* + placebo

- **Critères inclusion**

- ARN VIH > 1 000 c/ml
- Résistance documentée (génotype/phénotype) à au moins 1 molécule de chacune des 3 classes (INTI, INNTI, IP)
- Randomisation 2:1

- **Échec virologique**

- 1) Diminution CV < 1 log₁₀ c/ml ET > 400 c/ml à S16
OU
- 2) Rebond après CV < 400 c/ml ou remontée CV > 1 log₁₀ c/ml au dessus du nadir

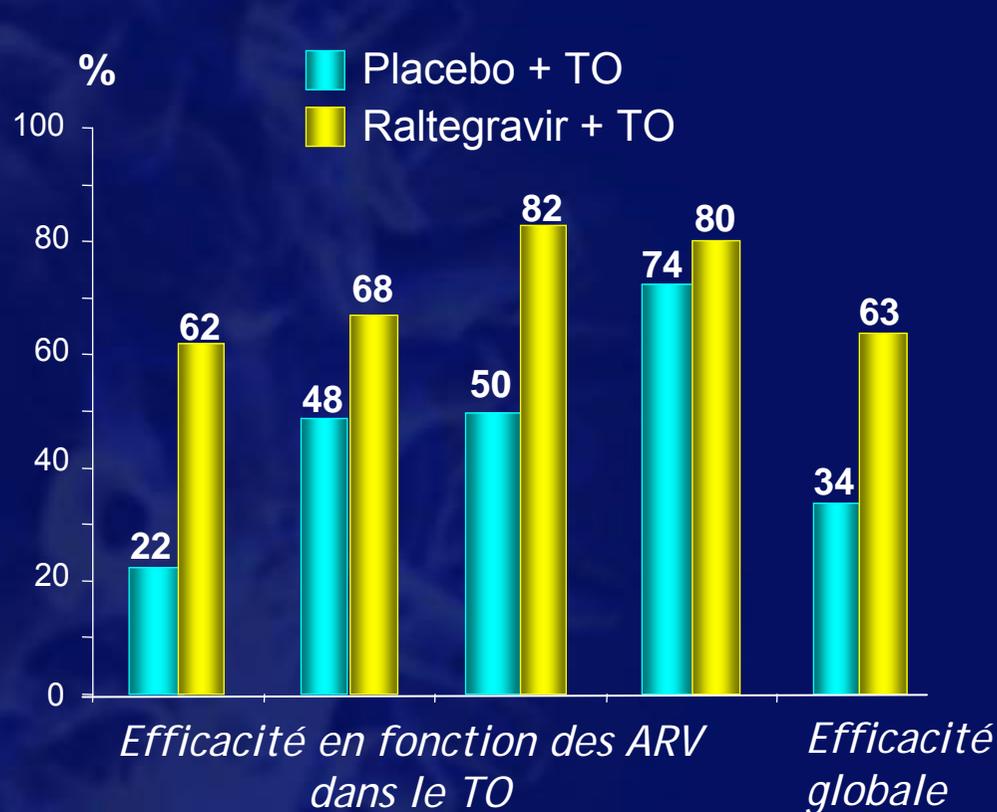
Raltegravir chez Patients Prétraités : essais de Phase 3 (BENCHMRK)

Caractéristiques des patients inclus

	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Placebo	Raltegravir	Placebo	Raltegravir
Nombre de patients	118	232	119	230
CD4/mm ³ (moyenne)	153	156	163	146
ARN VIH-1 log ₁₀ c/ml (moyenne)	4,5	4,6	4,7	4,7
Stade SIDA	90%	94%	92%	91%
GSS 0/1	29/41	30/33	26/40	20/44
PSS 0/1	18/33	19/29	19/27	10/34
ENF naïf dans TO (%)	20	21	20	19
DRV naïf dans TO (%)	25	27	50	45

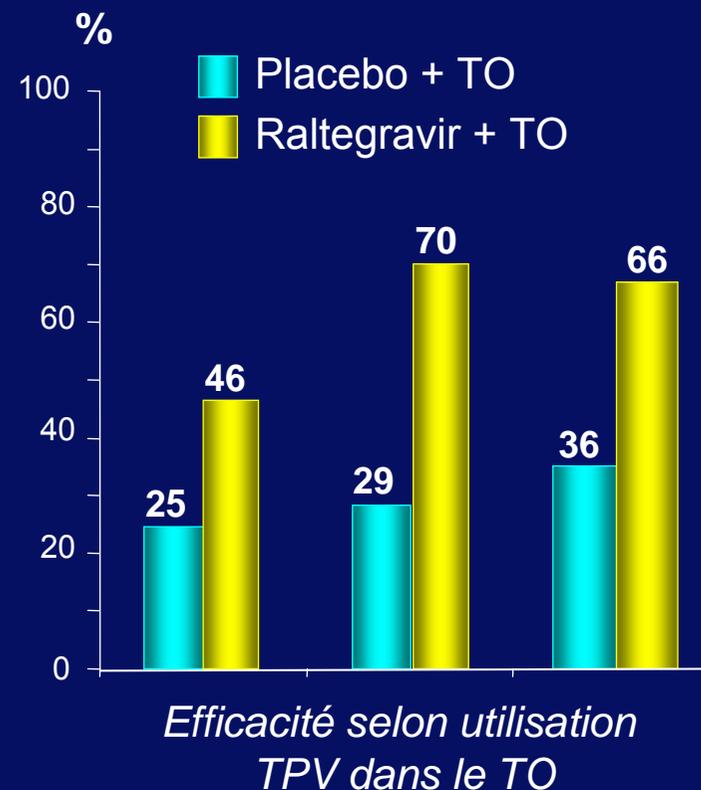
Essais BENCHMARK : raltegravir chez les patients prétraités – Résultats à S24 (3)

CV < 50 c/ml à S24 selon ARV du TO (ITT, Echec virologique = Echec)



n	91	191	48	78	24	45	23	44	230	447
ENF	-	-	+	+						
DRV	-	+	-	+						

+ : utilisé pour la première fois, - : non utilisé



n	20	44	21	53	191	350
TPV utilisé R TPV au géno						
TPV utilisé S TPV au géno						
Pas de TPV						

Essais BENCHMARK : raltegravir chez les patients prétraités - Résultats à S48 (1)

BENCHMARK-1 ^[1]	RAL + TO (n = 232)	Placebo + TO (n = 118)	P
CV < 50 c/mL (NC = E), %	65	31	< .001
CV < 400 c/mL (NC = E), %	74	36	< .001
Augmentation moyenne CD4 depuis J0 (/mm ³)	120	49	< .001

BENCHMARK-2 ^[2]	RAL + TO (n = 230)	Placebo + TO (n = 119)	P
CV < 50 c/mL (NC = E), %	60	34	< .001
CV < 400 c/mL (NC = E), %	71	38	< .001
Augmentation moyenne CD4 depuis J0 (/mm ³)	98	40	< .001

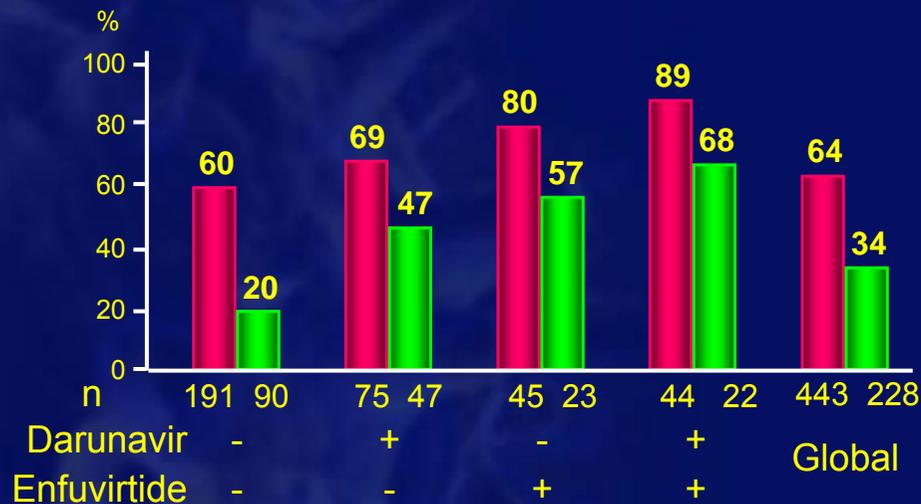
Globalement 2 fois plus de patients (60-65% vs 31-34%)
avec CV < 50 c/ml si addition RAL

1. Cooper DA, et al. CROI 2008. Abstract 788.
2. Steigbigel R, et al. CROI 2008. Abstract 789.

Essais BENCHMRK : Résultats à S48 (2)

CV < 50 c/ml (ITT, NC = E)

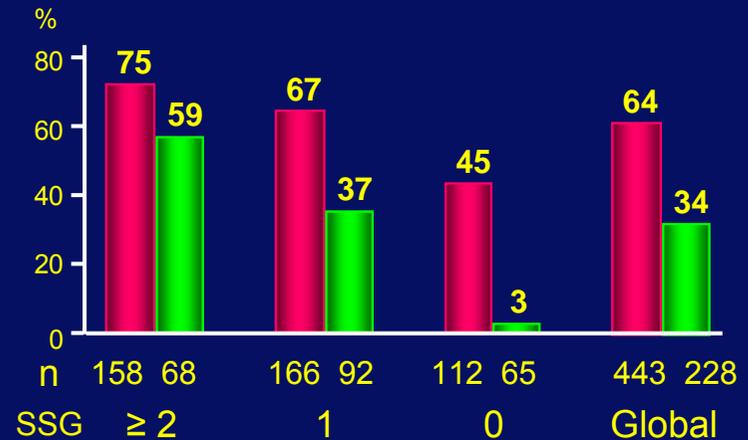
CV < 50 c/ml à S48 selon ARV du TO



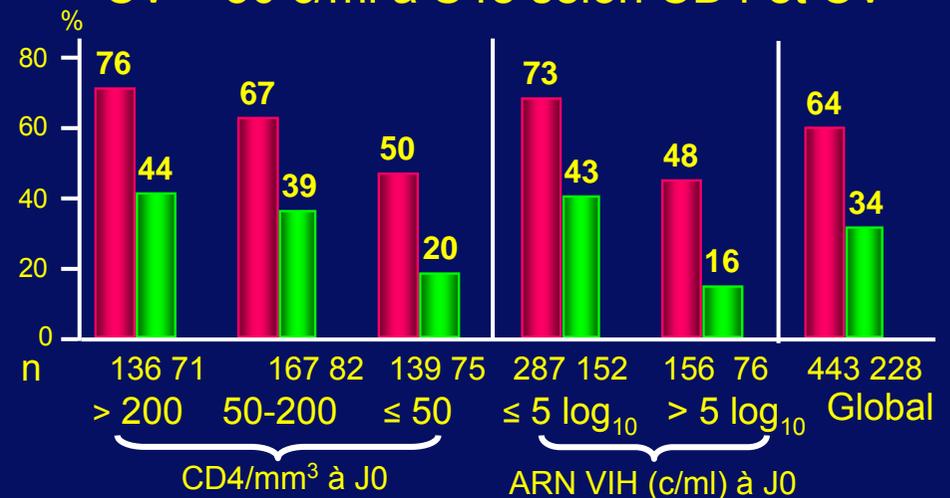
+ : utilisé pour la première fois, - : non utilisé

■ Raltegravir + TO
■ Placebo + TO

CV < 50 c/ml à S48 selon SSG du TO



CV < 50 c/ml à S48 selon CD4 et CV



SSG = Score de Sensibilité Génétique

Raltegravir chez Patients Prétraités : essais de Phase 3 (BENCHMRK)

Tolérance (Résultats à S16)

	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Placebo	Raltegravir	Placebo	Raltegravir
Sortie d'essai pour EI	3,4%	1,7%	0,8%	1,7%
EIG	13,6%	10,8%	14,3%	9,6%
EIG lié à traitement	0	2,2%	2,5%	1,3%
Décès	0,8%	1,3%	0	1,3%
ASAT grade 2	2,5%	9,9%	7,6%	8,3%
ASAT grade 3-4	2,5%	2,2%	3,3%	2,1%
ALAT grade 2	8,5%	6,9%	9,2%	6,5%
ALAT grade 3-4	2,5%	5,6%	1,6%	1,3%

Pourcentage de patients présentant des effets secondaires liés aux traitements‡ (≥2%, quelque soit l'intensité) : BENCHMRK-1

	Raltegravir+TO (N = 232)	Placebo+TO (N = 118)
Durée moyenne de suivi (semaines)	54.5	38.6
% Patients:		
Distension Abdominale	0.4	3.4
Douleur Abdominale	1.3	3.4
Diarrhée	6.9	14.4
Nauseée	3.9	6.8
Vomissement	2.6	7.6
Fatigue	2.2	0
Nodule au Site d'injection	0.4	2.5
Douleur au Site d'injection	2.6	1.7
Réaction au Site d'injection	7.3	11.9
Arthralgie	2.2	0
Céphalée	3.0	6.8
Insomnie	1.7	3.4
Lipodystrophie Acquise	1.7	3.4
Prurit	2.2	0
Nodule sous-cutané	1.7	2.5

‡ Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to any drug in the treatment regimen.

Pourcentage de patients présentant des effets secondaires liés aux traitements‡ (≥2%, quelque soit l'intensité) : BENCHMRK-2

	Raltegravir+TO (N = 230)	Placebo+TO (N = 119)
Durée moyenne de suivi (semaines)	51.7	40.2
Distention Abdominale	4.3	0.8
Douleur Abdominale	4.3	0.8
Constipation	2.2	0
Diarrhée	13.9	10.1
Flatulence	4.8	1.7
Nausée	9.6	9.2
Vomissement	3.0	2.5
Fatigue	5.2	2.5
Réaction au Site d'injection	13	9.2
Fièvre	1.3	3.4
Anorexie	0.4	2.5
Baisse de l'appétit	1.7	2.5
Malaise	2.6	1.7
Céphalée	8.7	5.0
Rash	1.7	2.5

‡ Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely related to any drug in the treatment regimen.

Pourcentage de patients présentant des anomalies biologiques de grade 3 ou 4 : BENCHMRK-1

Test Biologique (Unité)	Critère de Toxicité*		Raltegravir (N=232)	Placebo (N=118)
Bilirubine Totale (mg/dl)	Grade 3	2.6 – 5.0 x ULN	2.6	0.8
	Grade 4	>5.0 x ULN	1.7	0
ASAT (IU/L)	Grade 3	5.1 – 10.0 x ULN	2.6	2.5
	Grade 4	>10.0 x ULN	0.4	0.8
ALAT (IU/L)	Grade 3	5.1 – 10.0 x ULN	5.2	2.5
	Grade 4	>10.0 x ULN	1.3	1.7
Phosphatase Alcaline (IU/L)	Grade 3	5.1 – 10.0 x ULN	0.4	1.7
	Grade 4	>10.0 x ULN	1.3	0.8
Amylase Pancréatique (IU/L) [§]	Grade 3	2.1 – 5.0 x ULN	3.9	2.5
	Grade 4	>5.0 x ULN	0	0
Lipase (IU/L)	Grade 3	3.1 – 5.0 x ULN	1.7	0.8
	Grade 4	>5.0 x ULN	0	0
Créatine kinase (IU/L)	Grade 3	10.0 – 19.9 x ULN	3.4	2.5
	Grade 4	≥20.0 x ULN	1.3	0

*Grades 3 et 4 selon critères de toxicité DAIDS.

[§]Defined as (number of patients meeting the specific serum pancreatic amylase criteria) / (number of patients with serum amylase test result).

Réduction de l'ADN proviral sous l'effet du raltegravir ?

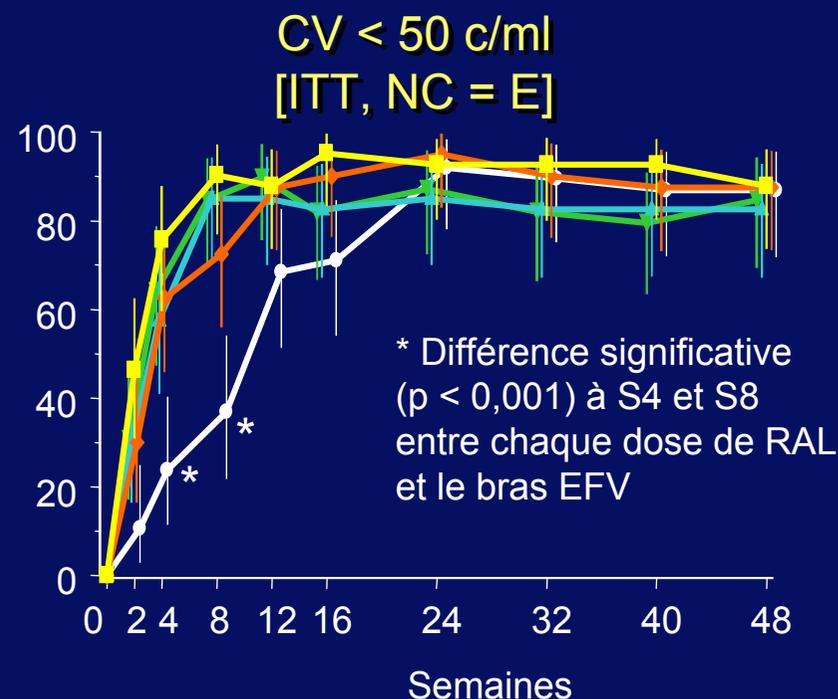
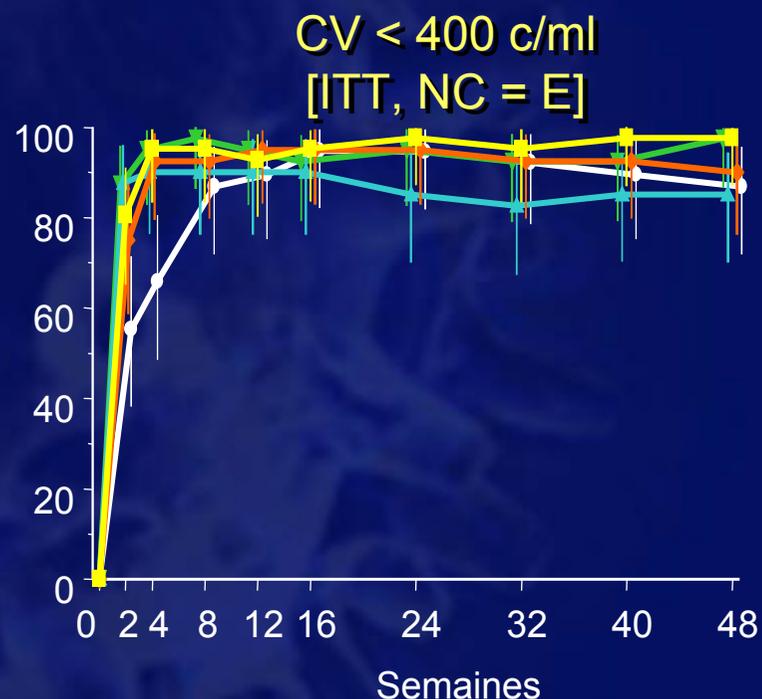
- Patients : situation d'échec thérapeutique et multirésistance
 - cas : 10 patients recevant un traitement de sauvetage comportant du raltegravir
 - témoins : 8 patients recevant un traitement de sauvetage sans raltegravir

CV, CD4 et ADN proviral après 12 semaines de traitement

	Raltegravir (n = 10)	Témoins (n = 8)	p
J0 : médiane (IQR)			
CV (log ₁₀ c/ml)	3,89 (0,82)	4,12 (2,21)	NS
CD4 (/mm ³)	264 (116)	179 (240)	NS
ADN VIH (copies/μg ADN)	113 (73)	89 (454)	NS
S12 : médiane (IQR)			
CV (log ₁₀ c/ml)	1,69 (0)	1,69 (0,29)	NS
CD4 (/mm ³)	361 (246)	212 (399)	NS
ADN VIH (copies/μg ADN)	74 (65)	130 (137)	0,02
Médiane (IQR) différences J0-S12			
CV (log ₁₀ c/ml)	- 2,19 (0,82)	- 2,32 (1,97)	NS
CD4 (/mm ³)	+ 63 (118)	+ 76 (135)	NS
ADN VIH (copies/μg ADN)	- 41 (47)	+ 51 (153)	0,03

Etude MK-0518/004 : raltégravir chez les patients naïfs - résultats à S48 (1)

- Essai international, phase IIb, randomisé
- Patients naïfs d'ARV (CV \geq 5 000 c/ml, CD4 > 100/mm³)
- 5 groupes de traitement : TDF/3TC + [RAL 4 doses différentes vs EFV]
- 8 patients dans chaque groupe RAL ont reçu une monothérapie initiale de 10 j de RAL avant J0.



▼ RGV 100 mg bid (n = 39)

■ RGV 400 mg bid (n = 41)

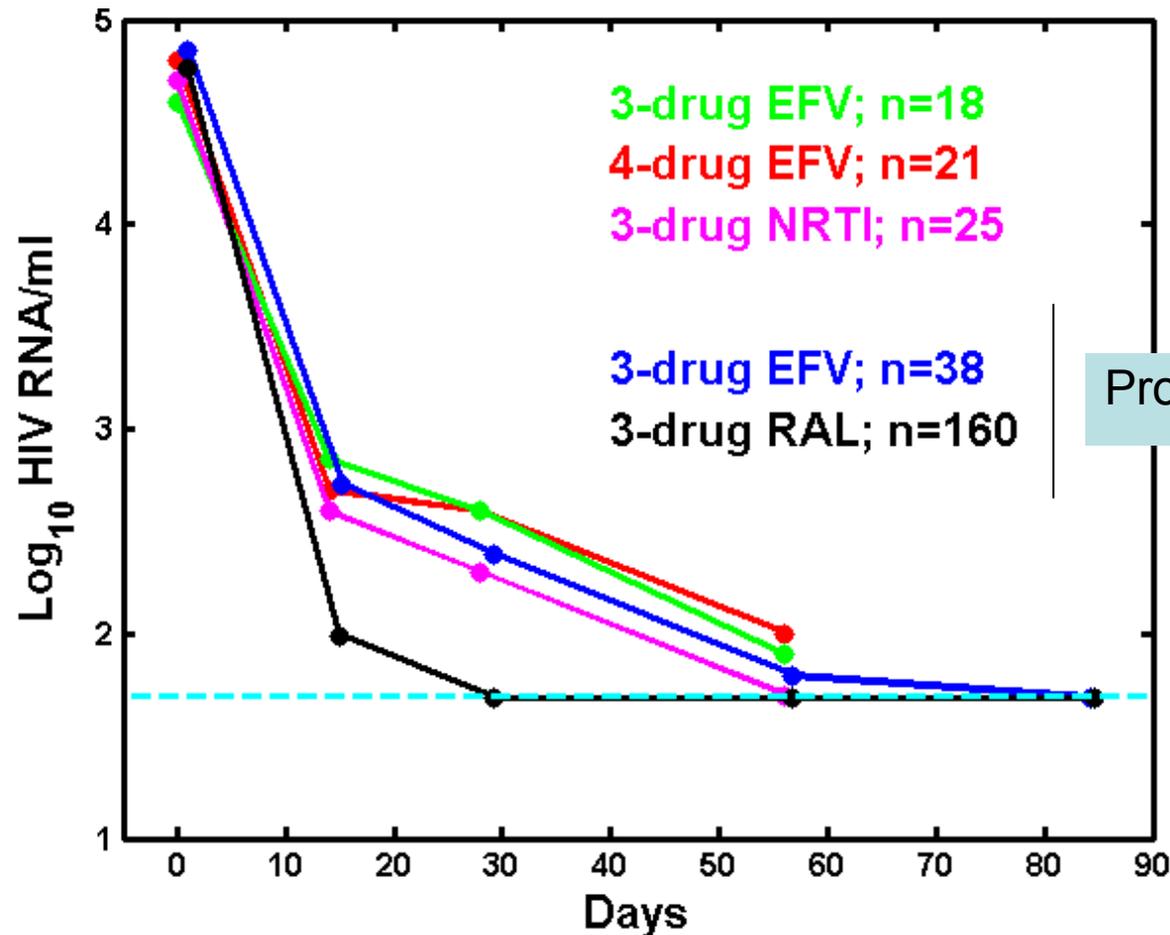
● EFV 600 mg qd (n = 38)

▲ RGV 200 mg bid (n = 40)

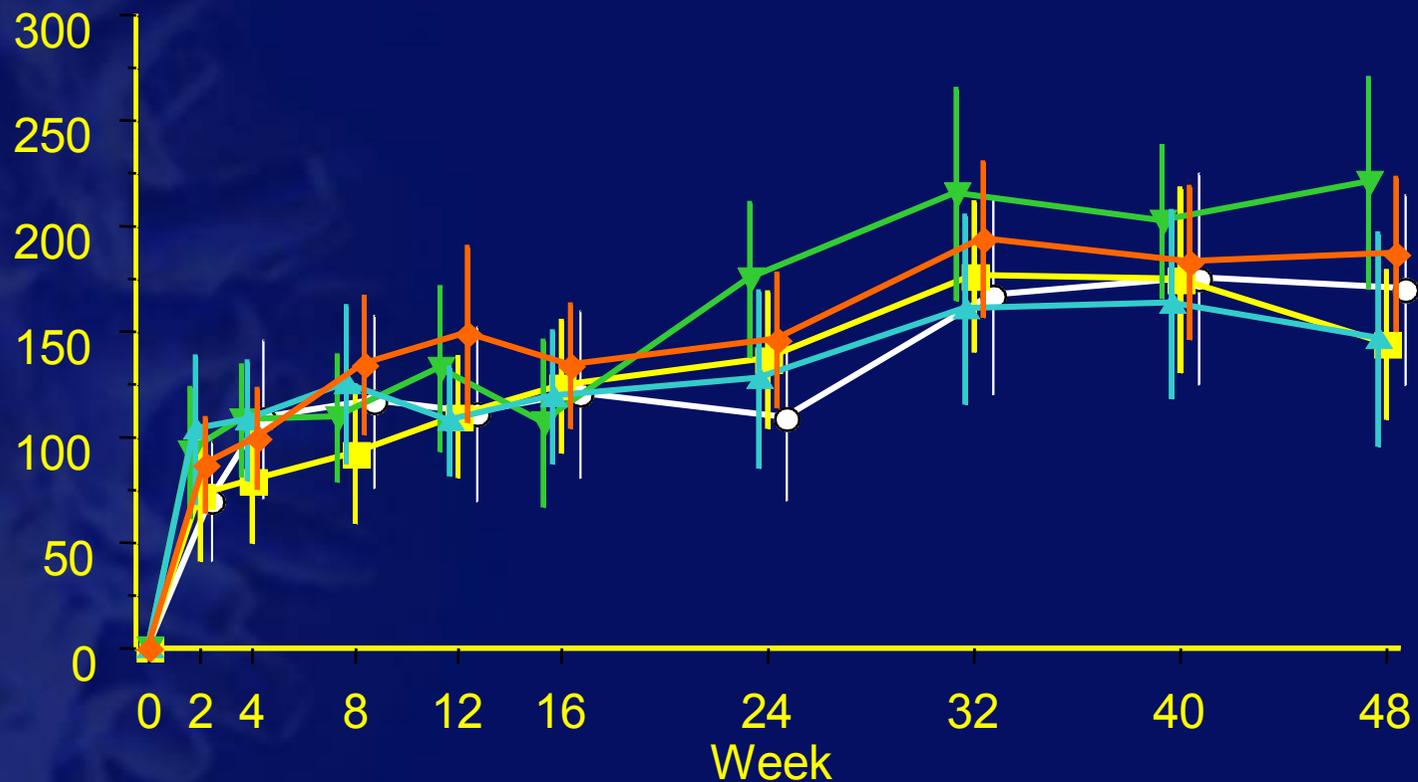
◆ RGV 600 mg bid (n = 40)

Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase

John M. Murray^{a,b}, Sean Emery^a, Anthony D. Kelleher^a, Matthew Law^a,
Joshua Chen^c, Daria J. Hazuda^c, Bach-Yen T. Nguyen^c,
Hedy Tepler^c and David A. Cooper^a



Etude MK-0518/004: Modification des CD4 (/mm³)



- ▼ Raltegravir 100 mg b.i.d. (n=39)
- Raltegravir 400 mg b.i.d. (n=41)
- Efavirenz 600 mg q.d. (n=38)
- ▲ Raltegravir 200 mg b.i.d. (n=40)
- ◆ Raltegravir 600 mg b.i.d. (n=40)

Effets Indésirables les plus fréquents liés au Traitement (% de patients)

	RAL 100mg	RAL 200mg	RAL 400mg	RAL 600mg	EFV 600mg
Diarrhée	2.6	2.5	7.3	12.5	10.5
Nausée	7.7	12.5	9.8	15.0	13.2
Malaise	15.4	12.5	2.4	5.0	28.9
Céphalée	2.6	10.0	14.6	7.5	23.7
Rêves anormaux	2.6	10.0	9.8	2.5	18.4
Insomnie	5.1	10.0	4.9	5.0	10.5
Cauchemars	0	0	0	0	10.5
Élévation ALAT	0	10.0	0	5.0	5.3

- Pas de relation dose-toxicité
- EI liés au traitement moins fréquents avec RAL (48%) que EFV (71%)
- Pas d’EI cliniques ou biologiques graves liés au traitement
- Pas d’arrêt du RAL lié aux EI cliniques ;
- 3 interruptions de traitement par RAL 600 dues à des Eis biologiques

Etude MK-0518/004 : raltégravir chez les patients naïfs - résultats à S48 (2)

Modifications des paramètres lipidiques (mg/dl)
à S48 par rapport à J0

	Raltegravir*		Efavirenz		RGV versus EFV
	Moyenne à J0	Modif. moyenne	Moyenne à J0	Modif. moyenne	
Cholestérol	165,9	-2,3	168,7	+20,7	p < 0,001
LDL-cholestérol	103,8	-7,5	108,9	+3,0	p = 0,016
Triglycérides	131,8	-1,0	127,3	+49,5	p = 0,068
Cholestérol total/HDL-chol	4,59	-0,59	4,72	-0,47	p = 0,52

* Tous bras/doses de raltegravir confondus

Conclusion

- Raltegravir, 1er inhibiteur d'intégrase
 - 3ème enzyme clé de la réplication virale
 - Nouveau mécanisme, entraînant cinétique décroissance virale différente
- Efficacité virologique et immunologique
 - équivalente à EFV à S48, en association à TDF/FTC en 1ère ligne de traitement
 - obtention d'une CV < 50 c/ml à S48 chez 64% des patients lourdement prétraités, en association à un traitement optimisé (vs 34% avec placebo + TO)
 - résultat déjà obtenu à S16 : durabilité réponse
 - CV < 50 c/ml ≥ 75 % si ≥ 2 molécules actives (DRV/r, ENF) en association à RAL : taux identique à patients naïfs avec trithérapie classique
- Tolérance bonne, clinique et biologique
- Métabolisme différents des autres ARV (glucuronidation)
 - moins d'interactions médicamenteuses, pas de boost par le rfv
- Facilité de prise
 - 1 cp à 400mg matin et soir indépendamment des repas