

Effets indésirables des Inhibiteurs d'intégrase

Florian Lemaitre
MCU-PH - Service Pharmacologie
CHU Rennes / Université Rennes 1



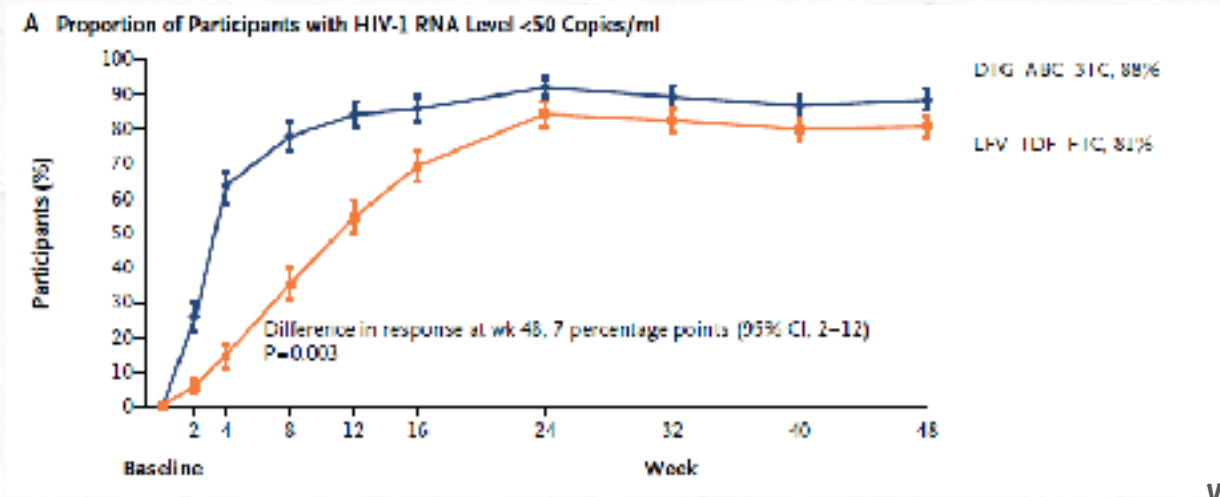
1.

Etat des lieux

Où l'on comprend pourquoi les INI vont prendre le pouvoir

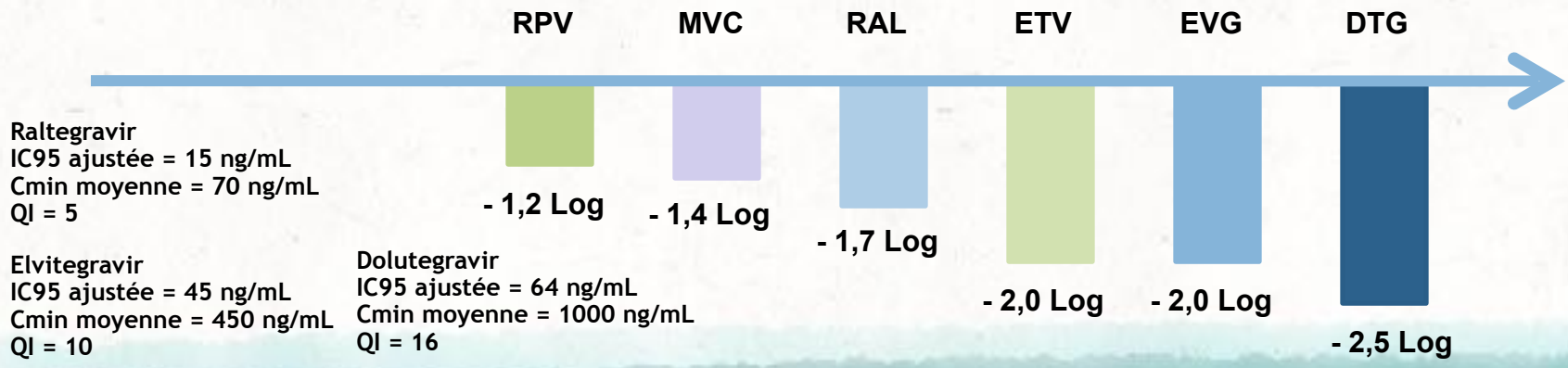
Etat des lieux

- ▶ Molécules puissantes, effet virologique rapide



Walmsley et al, NEJM 2013

Diminution de charge virale dans les études de phase II en monothérapie (7-10 jours)



Etat des lieux

► Profil pharmacocinétique

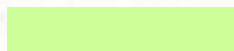
	Biodisponibilité	Substrat P-gp	Effet alim / pH	Liaison protéique	Métabolisme CYP	Elimination	Variabilité
INTI	Moyenne/Bonne	Non	Non	Faible	Non	Inchangée	+
INNTI	Moyenne	Non	Oui	Forte	+++	Métabolites	+++
InhR Protéase	Faible	Non	Oui	Forte	+++	Métabolites	+++
InhR Intégrase	?	Oui	Oui	Moyenne	+ (UGT)	Métabolites	++
InhR CCR5	Faible	Oui	+/-	Moyenne	++	Métabolites	++



Propriétés pharmacologiques générant une forte variabilité



Propriétés pharmacologiques générant une variabilité



Propriétés pharmacologiques générant une faible variabilité

► Profil de résistance

Essais cliniques : 0-3% mais modalités aléatoires de réalisation des tests de résistance (Raffi, Viruses 2014)

Etat des lieux

- ▶ Profil de sécurité intéressant
- ▶ Lipides – Risque cardiovasculaire vs IP/r
- ▶ Hyperbilirubinémie vs ATV/r
- ▶ Troubles neurologiques – hépatique vs INNTI

	Switch group (n=293)	No-switch group (n=140)
Any grade 3 or 4 laboratory abnormality	47 (14%)	37 (23%)
Gamma-glutamyl transpeptidase (>5 × ULN)	8 (3%)	2 (1%)
Creatine kinase (≥10 × ULN)	7 (2%)	9 (6%)
Alanine aminotransferase (>5 × ULN)	6 (2%)	1 (1%)
Haematuria (RBC/HPF >75)	7 (2%)	7 (5%)
Total bilirubin (>2.5 × ULN)	0	17 (12%)

Data are n (%) for treatment emergent grade 3 or 4 laboratory abnormalities that occurred in at least 2% of participants in either treatment group (safety population). ULN=upper limit of normal. RBC/HPF=red blood cells/high power field.

Table 4: Grade 3 or 4 laboratory abnormalities

Strategy-PI

N= 443 patients traités par IP/r
CV<50 cp/mL depuis 6 mois
Randomisation 2:1
Elvitegravir/cobi -FTC/TFV
Versus
IP/r-FTC/TFV

Etat des lieux

- 4 des 6 lignes recommandées pour un premier traitement ARV

2 INTI	INTI	Nb. qui Ne prises par jour	Commentaires
éfavirenz/FTC/zalcitabine 245/250 mg x 1	dolutégravir 25 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si CV < 2 log copies/ml. Précaution si CD4 < 200/mm ³ . Précaution de dosage de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas. Association à un IPP contre-indiquée.
éfavirenz/FTC/zalcitabine 245/250 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	2/1	Précaution de dosage de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pour d'interactions médicamenteuses avec la dolutégravir.
abacavir/lamivudine 300/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	1/1 ou 2/1*	Uniquement si HLA-B*57:01 négatif. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir.
tenofovir alafenamide /emtricitabine 10/200 mg x 1	éfavirenz 1500 mg x 1	1/1	Association contre-indiquée si dosage de la créatinine < 30 ml/min. Interactions médicamenteuses avec le cétastat.
éfavirenz/FTC/zalcitabine 245/250 mg x 1	raltégravir 100 mg x 2	5/2	Précaution de dosage de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le raltégravir.
2 INTI	IT/r		Commentaires
tenofovir/FTC/emtricitabine 245/250 mg x 1	darunavir 800/100 mg x 1	5/1	Intérêt particulier dans les indications suivantes : immunodépression profonde, charge virale plasmatique élevée, nécessité d'initier rapidement un traitement rapidement, grossesse. Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir.

* 2 INTI avec la même prise/jour

Les options de traitement recommandées sont toutes recommandées dans une forme de recommandation A.



2.

Profil de sécurité

Où l'on constate qu'il y a les essais cliniques... et la
vraie vie



RALTEGRAVIR

Les essais cliniques



Raltégravir



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

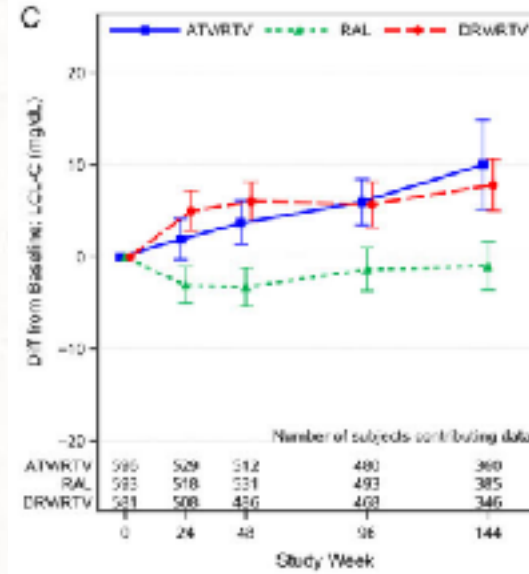
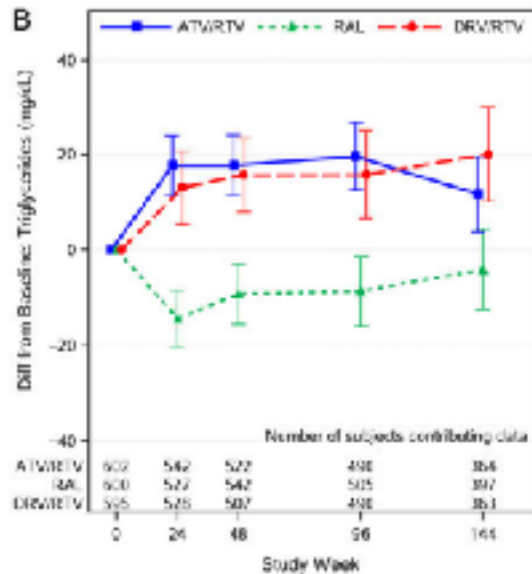
- ▶ 899 patients traités (moy = 35 semaines vs contrôle)
- ▶ Analyse poolée study 005, 018, 019
 - ▶ 400 mg BID (n= 507) vs placebo (n= 282)
 - ▶ 84,0% AE (86,2% placebo)
 - ▶ Pas d'AE avec fréquence > placebo de plus de 2%
- ▶ Update cohorte : AE > placebo de 2%
 - ▶ Fatigue (7,9 vs 4,6%) ; Herpès (4,1 vs 0,7%, IRIS?) ; Nasopharyngite (6,1 vs 3,9%) et Rash (5,3 vs 2,5%)
- ▶ Patients avec ATV et TFV (↑ concentrations RAL)
 - ▶ Rash (6,1 vs 2,7%)
- ▶ PGR : IRIS, Cancers, Rash, Transaminases, Lipodystrophies, CPK, IAM UGT1A1, Variabilité PK

Les essais cliniques



Raltégravir : ACTG A5257

- ▶ Excellente tolérance notamment lipidique
- ▶ Indiqué dans les switches pour intolérance



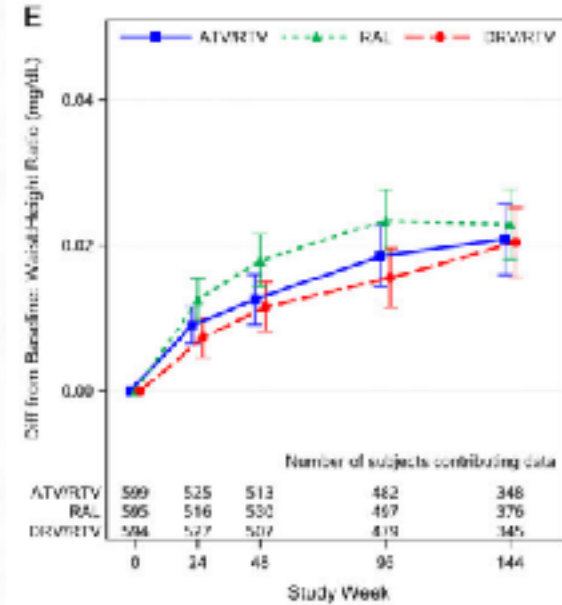
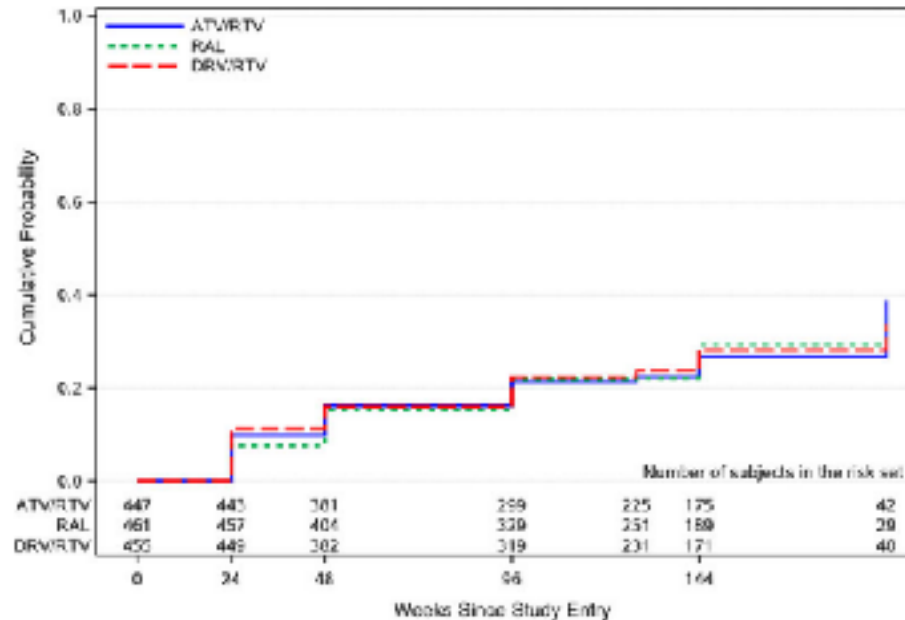
Confirmation meilleur profil biologique mais 0,2 à 0,25 mmol/L de différence...

Les essais cliniques



Raltégravir : ACTG A5257

► Et pourtant...



Risque cardiaque cumulé identique
entre les bras
LDL-c et TG = Critères substitutifs

Les essais cliniques



Raltégravir : ONCEMRK

THE LANCET

HIV Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial

	Raltegravir 1200 mg once daily (n=531)	Raltegravir 400 mg twice daily (n=266)
HIV-1 RNA <40 copies per mL	472 (89%)	235 (88%)
HIV-1 RNA >30 copies per mL		
>40 and <200 copies per mL	17 (3%)	8 (3%)
≥200 copies per mL	6 (1%)	2 (1%)
Discontinued for lack of efficacy*	11 (2%)	5 (2%)
Total	49 (5%)	15 (6%)
No virological data at week 48 window		
Discontinued study because of adverse event or death†	6 (1%)	5 (2%)
Discontinued study for other reasons‡	20 (4%)	7 (3%)
On study but missing data in window	4 (1%)	4 (2%)
Total	30 (5%)	15 (6%)

Data are n (%). Raltegravir 1200 mg once per day and raltegravir 400 mg twice per day were administered with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. †Includes participants who discontinued for other reasons and had HIV-1 RNA ≥30 copies per mL. ‡Includes participants who discontinued because of adverse event or death in the day 117 window, but had no virological data during the specified window. †Other reasons: lost to follow-up, non-compliance with study drug, physician decision, pregnancy, and withdrawal by participant.

Table 2. Virological outcomes at week 48. US Food and Drug Administration snapshot approach

	Raltegravir 1200 mg once daily (n=531)	Raltegravir 400 mg twice daily (n=266)	Total (n=797)
With drug-related clinical adverse event	130 (24%)	68 (26%)	198 (25%)
With serious drug-related clinical adverse event	1 (<1%)	2 (1%)	3 (<1%)
Discontinued due to drug-related clinical adverse event	0	2 (1%)	2 (<1%)
Drug-related clinical adverse events with ≥2% incidence			
Gastrointestinal disorders			
Any	76 (14%)	32 (12%)	108 (14%)
Abdominal pain	16 (3%)	2 (1%)	18 (2%)
Diarhoea	12 (2%)	7 (3%)	19 (2%)
Nausea	39 (7%)	18 (7%)	57 (7%)
Vomiting	13 (2%)	3 (1%)	16 (2%)
Metabolism and nutrition disorders			
Any	14 (3%)	1 (<1%)	15 (2%)
Decreased appetite	11 (2%)	0	11 (1%)
Nervous system disorders			
Any	28 (7%)	23 (9%)	51 (6%)
Lethargy	12 (2%)	8 (3%)	20 (3%)
Headache	16 (3%)	17 (6%)	33 (4%)
Psychiatric disorders*	20 (4%)	10 (4%)	30 (4%)
Skin or subcutaneous tissue disorders†	16 (3%)	9 (3%)	25 (3%)

Data are n (%). Raltegravir 1200 mg once per day and raltegravir 400 mg twice per day were administered with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *All specific events in the categories of psychiatric disorders and skin or subcutaneous tissue disorders had <2% incidence; see the appendix (p 12) for a list of these events.

Table 3. Summary of treatment-related clinical adverse events

Post-marketing



Raltégravir

- ▶ DRESS syndrome : patients africains HLA-B*53:01
- ▶ Elévation CPK (10-20%) et douleurs musculaires (1.5-23%) : généralement modérées et ne conduisant pas à l'arrêt (éviter association avec comédication ↑ CPK)
- ▶ OD : plus de douleurs digestives et plus d'↑ CPK grade 4



ELVITEGRAVIR

Les essais cliniques



Elvitégravir



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- ▶ /49 patients traités (moy = 93 semaines vs contrôle (EFV ou ATV + TDF/FTC))
 - ▶ 92,7% AE (94,7% et 93,8% contrôles)
 - ▶ Diarrhées et nausées : + fréquente EVG > EFV, - fréquente EVG < ATV
 - ▶ AE neuropsy : EFV > EVG > ATV
- ▶ **Profil biologique favorable**
 - ▶ Moins ↑ ASAT grade 3/4 (2,9 vs 5,7 et 5,7%),
 - ▶ Moins ↑ GGT grade 3/4 (1,3 vs 6,6 et 2,3%)
 - ▶ Moins ↑ CPK grade 3/4 (6,6 vs 14,2 et 10,2%)
- ▶ **Profil rénal moins favorable (TDF)**
 - ▶ + ↑ Créat (mais grade 1+++), + protéinurie
- ▶ **PGR : Tox rénale, AE osseux, Tox hépatique, Pancréatite, acidose lactique, lipodystrophie (TDF/FTC), Suicide et IAM (EVG)**



Elvitégravir

- ▶ Peu de données dans la littérature
- ▶ Diminution débit de filtration glomérulaire (surtout dans les 6 premiers mois)
- ▶ Elevation enzymes hépatiques chez les co-infectés VHC
- ▶ Interactions médicamenteuses

Post-marketing



Elvitégravir

Fewer pills do not mean fewer drug–drug interactions: severe rhabdomyolysis on Elvitegravir/Cobicistat and statin treatment



Carlo Perrone^a, Andri Rauch^a, Hansjakob Furrer^a, Markus Hug^a and Gilles Wandeler^{a,b}, ^aDepartment of Infectious Diseases, Bern University Hospital, ^bInstitute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, and ^cMédecine interne générale, Delémont, Switzerland



Antiviral Therapy

Case report

Acute leg ischaemia in an HIV-infected patient receiving antiretroviral treatment

Jordi Navarro, Adrian Curran, Joaquin Burgos, Ariadna Torrella, Inma Ocaña, Vicenç Falcó, Manuel Crespo, Esteban Ribera

PHARMACOTHERAPY



Cobicistat Significantly Increases Tacrolimus Serum Concentrations in a Renal Transplant Recipient with Human Immunodeficiency Virus Infection

Zhe Han,¹⁻⁴ Brenna M. Kane,¹ Lindsay A. Pety,² Michelle A. Josephson,³ Jozsef Suor,⁴ and Kenneth J. Puseell²

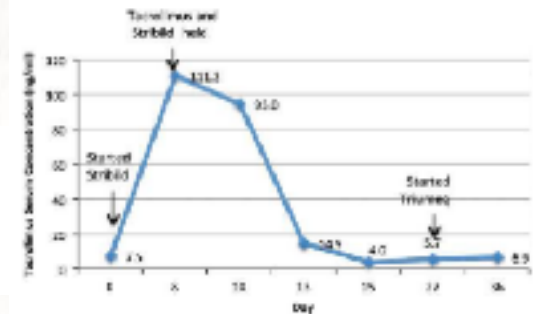


Figure 1. Serum tacrolimus concentrations following the initiation of Stribild.

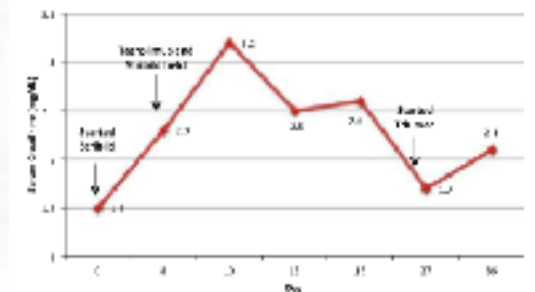


Figure 2. Serum creatinine (S_{cr}) following the initiation of Stribild.



DOLUTEGRAVIR

Les essais cliniques



Dolutégravir



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- ▶ 1871 patients traités (suivi = 24-96 semaines vs contrôles (RAL > EFV))
 - ▶ 89% AE dans SINGLE (92,0% pour EFV)
 - ▶ Faible nombre d'arrêts pour AE 2% (\neq RAL)
 - ▶ Toxicité grade 3/4 rares
- ▶ Toxicité hépatique rapportée dans les phase pré-cliniques
- ▶ Mais fréquence = contrôles dans les essais, 1 cas d'hypersensibilité avec toxicité hépatique sévère
- ▶ \uparrow créat 10 μ M (inhibition OCT2) : non cliquement significatif
- ▶ PGR : Réactions hypersensibilité, Tox hépato-biliaire, Interactions, Rash, Tb rénaux, Tox GI, \uparrow CPK, Lipasémie, Tb psychiatriques, IRIS, Phototoxicité

Les essais cliniques



Dolutégravir

- ▶ Signaux études non-randomisées : AE cardiaques, neuropsychiatriques et IRIS
- ▶ Méta-analyse essais (Single, Spring-1, Spring-2, Flamingo, Aria, Sailing, Striving, Neat 022, Sword)

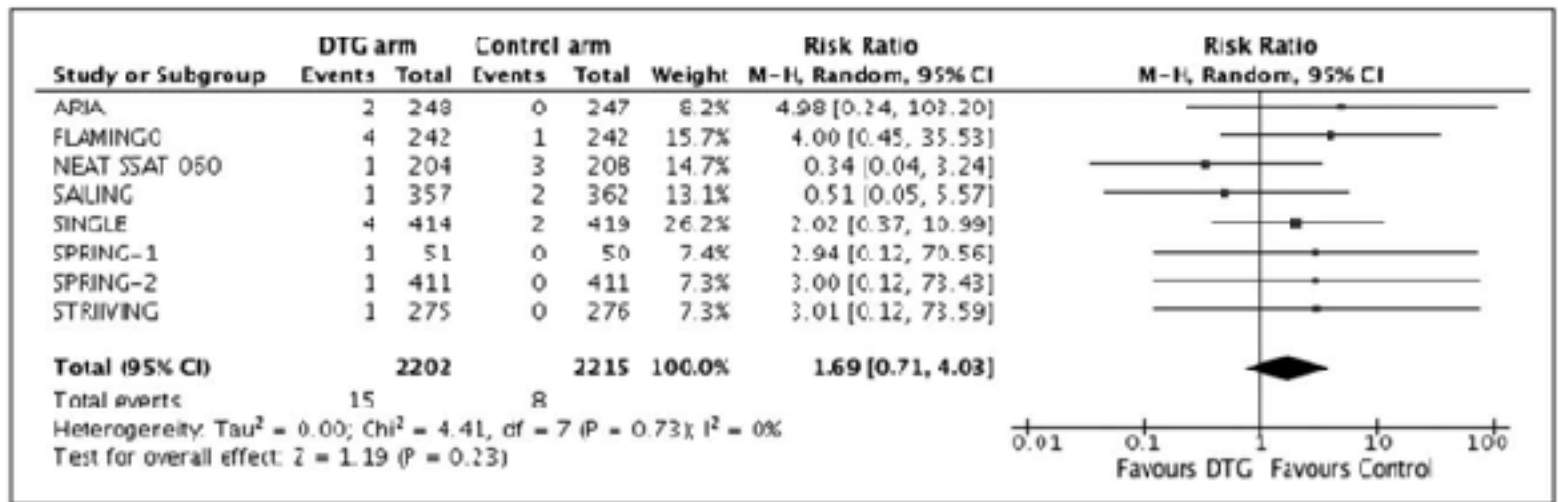


FIGURE 1. Meta-analysis of cardiac serious adverse events in randomized trials of dolutegravir.

Les essais cliniques



Dolutégravir

- ▶ Faible fréquence IRIS
- ▶ Différence non-significative pour idées suicidaires
- ▶ Différence significative pour l'insomnie

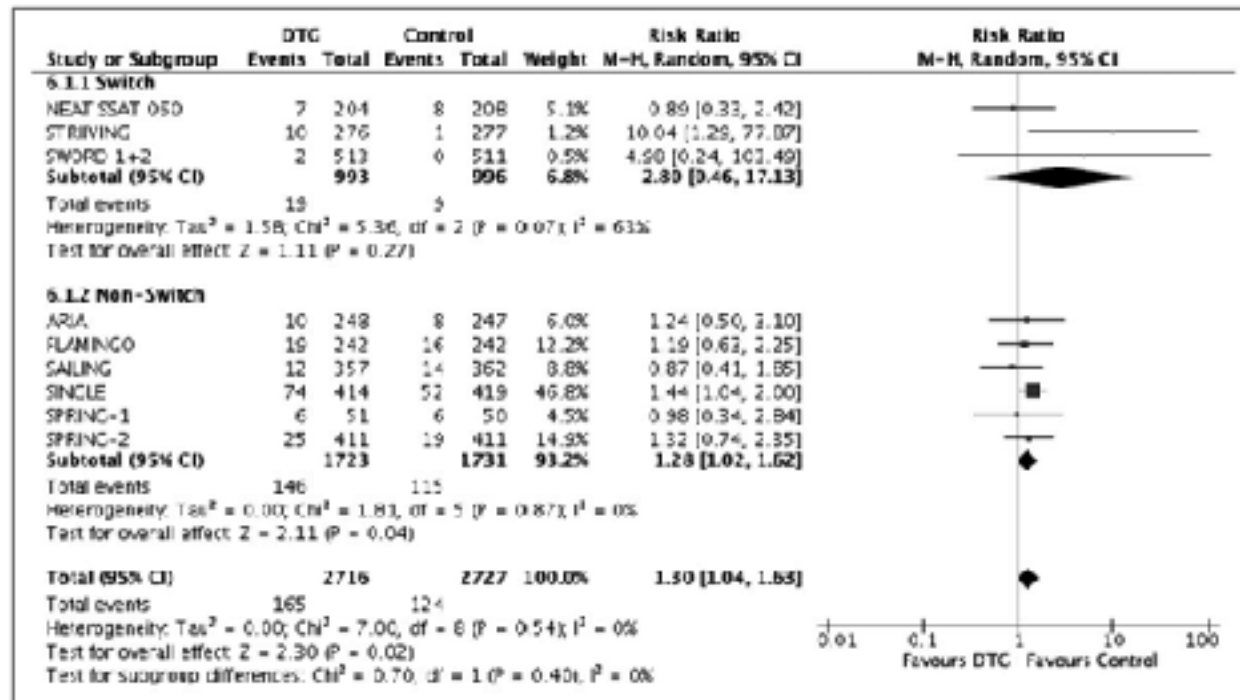


FIGURE 3. Meta-analysis of insomnic adverse events in randomized trials of dolutegravir.



Dolutégravir

- ▶ File active d'environ 3 000 patients, suivis à Amsterdam
- ▶ 387 patients mis sous DTG depuis 2014 (65 naïfs, 322 prétraités), suivi médian de 7,3 mois
- ▶ **Interruption DTG chez 16 % des patients**
 - 20 % des naïfs vs 15,2 % des prétraités (ns)
 - 16,7 % des hommes vs 11,4 % des femmes (37,5 % des femmes naïves, $p = 0,01$)
 - Pour intolérance chez 56/62 (90,3 %)
 - Troubles du sommeil n = 19 (4,9%)
 - Troubles digestifs n = 18 (4,7%)
 - Troubles neuropsychiatriques n = 12 (3,1%)
 - Asthénie n = 9 (2,3%)
 - Céphalées n = 8 (2,1%)
 - Paresthésies n = 6 (1,6%)
 - Allergie n = 1
 - Autres n = 5

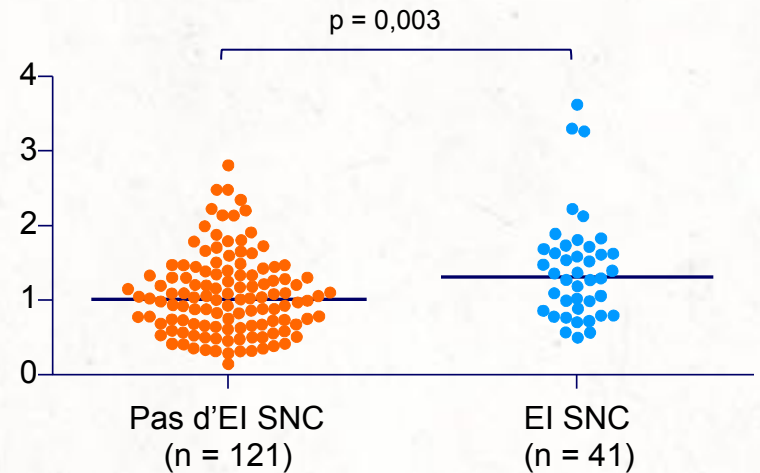
Post-marketing



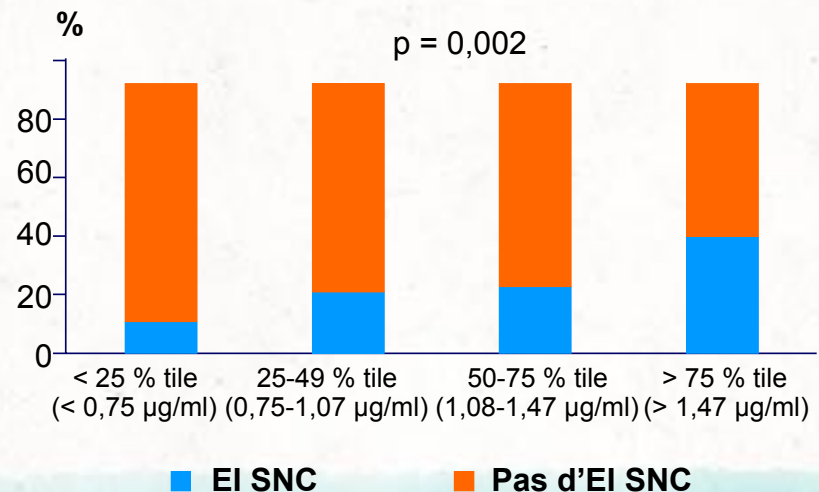
Dolutégravir

- ▶ **Objectifs** : rechercher une association entre C_{\min} plasma de DTG et événements indésirables du SNC
- ▶ **Méthode** : mesure des C_{\min} plasma de DTG (20 +/- 4h) par LC-MS
- ▶ 162 patients (Japon) répartis en 2 groupes comparables
- ▶ 41 patients avec EI neuropsychiatriques:
 - 42 ans, 95 % hommes, 65 kg, 10 % ATCD psychiatriques (vs 12% groupe sans EI)
 - sous DTG depuis 88 jours
- ▶ **Conclusions**
 - C_{\min} DTG > chez patients avec des EI du SNC (médiane 1,34 vs 1,03 mg/l ; $p = 0,003$)
 - Corrélation positive entre C_{\min} DTG et fréquence des EI SNC

Comparaison des C_{\min} DTG selon les EI SNC



Association entre C_{\min} DTG et EI SNC





3.

Face à face !

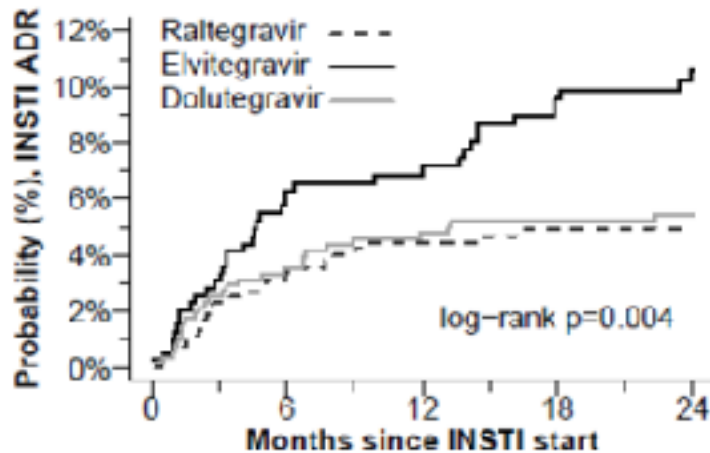
Quel inhibiteur d'intégrase pour quelle situation ?

Post-marketing



Raltégravir, Elvitégravir, Dolutégravir

- ▶ Cohorte colombie britannique 1^{er} traitement par INI (naifs ou prétraités)
- ▶ Objectif principal : arrêt pour AE, Suivi 2 ans, n=1464



	Number at risk (n events)					Total events
Raltegravir - -	551 (0)	455 (17)	410 (5)	360 (2)	321 (0)	24
Elvitegravir —	394 (0)	340 (24)	323 (2)	288 (9)	272 (3)	38
Dolutegravir —	519 (0)	476 (18)	454 (6)	433 (2)	420 (1)	27

Plus d'arrêts dans le groupe EVG (9,6% vs 5,2 % DTG et 4,4% RAL)
AE digestifs+++

Tendance à plus arrêts AE neuropsych dans le groupe DTG (3,5% vs 2,8% EVG et 1,6% RAL)

Switch intra-classe ne semble pas à risque de présenter le même AE

Post-marketing



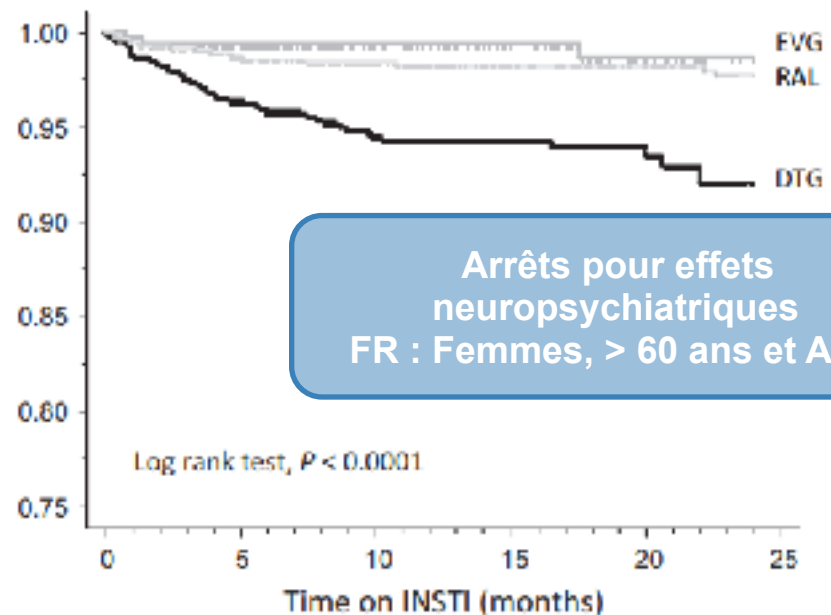
Raltégravir, Elvitégravir, Dolutégravir

- ▶ Analyse rétrospective allemande 1^{er} traitement par INI (naifs ou prétraités)
- ▶ Objectif principal : arrêt pour AE, Suivi 2 ans, n=1950

	Dolutegravir	Elvitegravir	Raltegravir
Total INSTI therapies (n)	1073	342	776

All AEs leading to discontinuation over entire follow-up period

Renal [% (n)]	0.7 (7)	3.5 (10)	0.0 (0)
Gastrointestinal [% (n)]	0.7 (7)	2.8 (8)	0.9 (6)
Hepatic [% (n)]	0.1 (1)	0.0 (0)	0.1 (1)
Skin [% (n)]	0.3 (3)	0.7 (2)	0.1 (1)
Other [% (n)]	0.5 (5)	1.4 (4)	0.9 (6)
Neuropsychiatric [% (n)]	5.0 (49)	1.0 (3)	2.1 (14)





4.

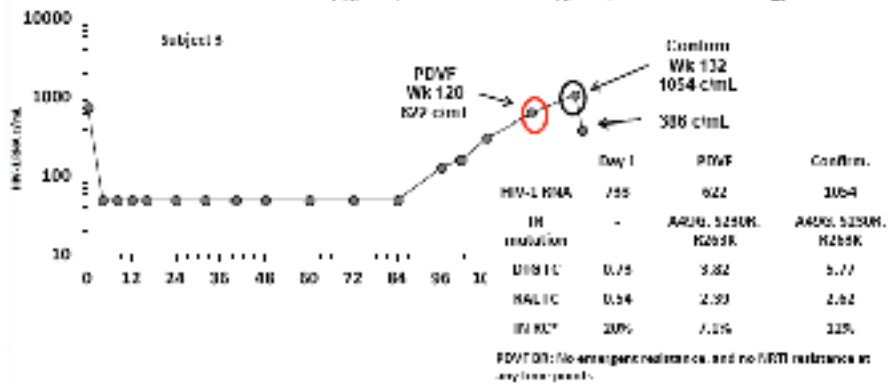
Un effet indésirable particulier
L'échec de traitement par sous-exposition !

Variabilité des concentrations

► Analyse des résistances dans SAILING¹

Subject 3: Virologic Characteristics

- Day 1: Clade B; PSS = 2, GSS = 7
- Regimen (PSS_{Day 1}): tenofovir (1) and emtricitabine (1)
- DTG COP: Wk 4 = 0.36 µg/mL, Wk 24 = 0.22 µg/mL, Wk 48 = 0.03 µg/mL



Subject 5: Virologic Characteristics

- Day 1: Clade A; PSS = 2, GSS = 0.5
- Regimen (PSS_{Day 1}): abacavir (1) and lamivudine (1)
- DTG COP: Wk 4 = 1.14 µg/mL; Wk 24 = <0.02 µg/mL (BQL); Wk 48 = 1.60 µg/mL



Concentrations suboptimales ou indétectables en DTG = émergence de résistance
Évitable avec une prise en charge optimisée ?

Interactions médicamenteuses



Raltégravir (Dolutégravir)

	Effet alim / pH	Liaison protéique	Métabolisme	Potentiel interaction
Raltégravir	+++	83%	UGT	Faible
Elvitegravir/r	+	98%	CYP3A4	Elevé
Dolutegravir	+	99%	UGT/CYP3A4	Modéré

 www.hiv-druginteractions.org

Antiretroviraux (NNRTIs)	Raltégravir
Delavirdine	◆
Etravirine	■
Nevirapine	◆
Rilpivirine	◆

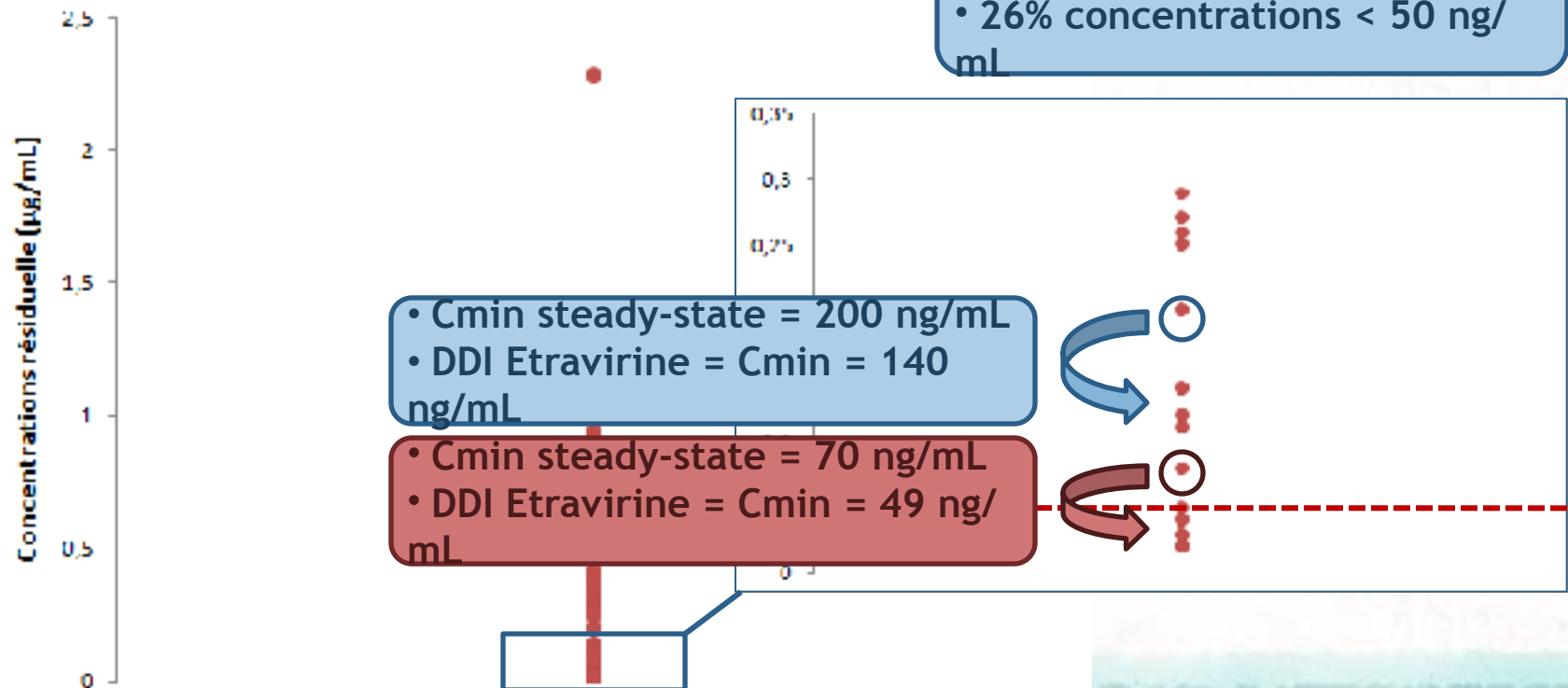
Diminution de 30% des concentrations de RAL

Aucun problème pour utiliser RAL + ETR ?

Interactions médicamenteuses

Importance de la variabilité

Concentrations résiduelles en raltégravir CHU de Rennes 2014-2015



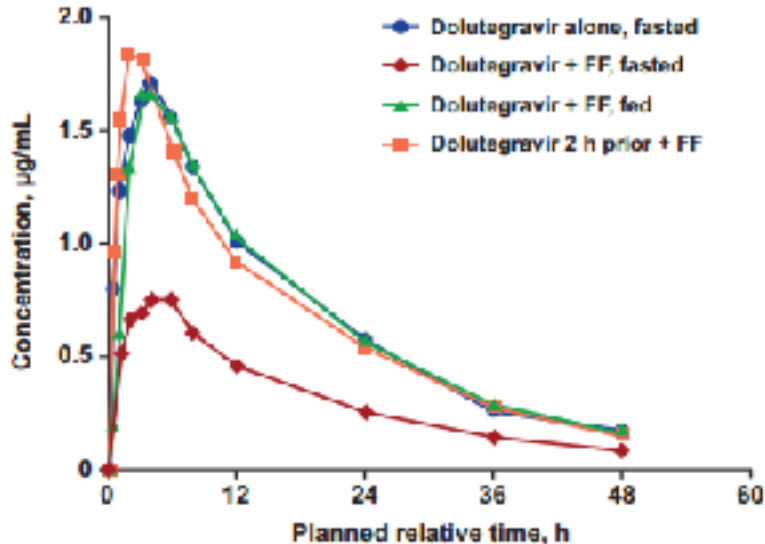
- Elvitegravir CV intra = 40%
- Dolutegravir CV intra = 20-40%

- Coefficient de variation 105%
- Facteur 114 entre min et max
- 26% concentrations < 50 ng/ml

Interactions médicamenteuses

Associations à risque ?

- Dolutegravir et les ions¹



DTG 50 mg + Fer (324 mg fumarate)
↓ AUC de 54%

DTG 50 mg + Ca²⁺ (1200 mg carbonate)
↓ AUC de 39%

Interaction limitée si DTG 2h avant fer

DTG + Fer/Ca²⁺ pendant le repas = DTG à jeun

DTG à jeun

DTG repas faible graisse

DTG repas moyen graisse

DTG repas riche graisse

DTG à jeun

↑ AUC 33%

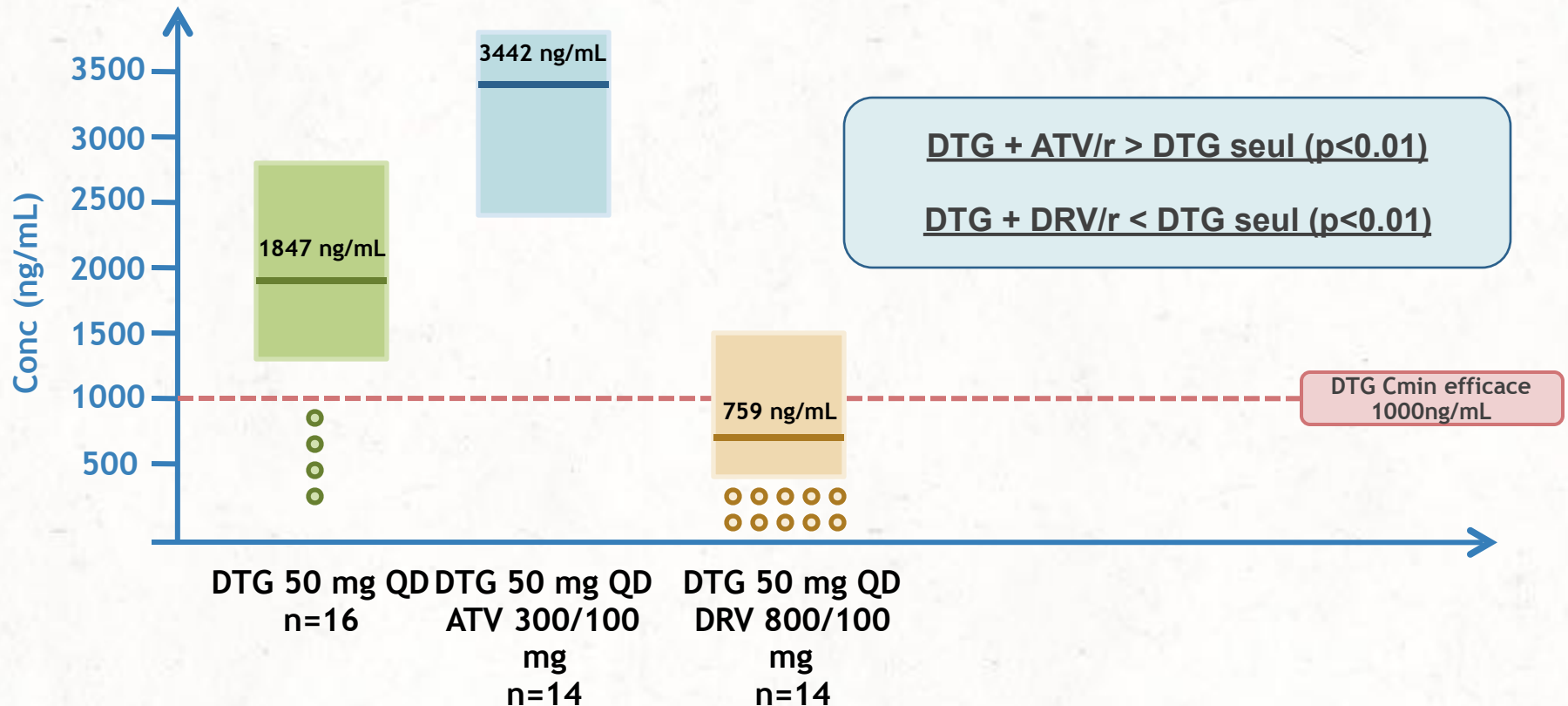
↑ AUC 41%

↑ AUC 66%

Interactions médicamenteuses

Associations à risque ?

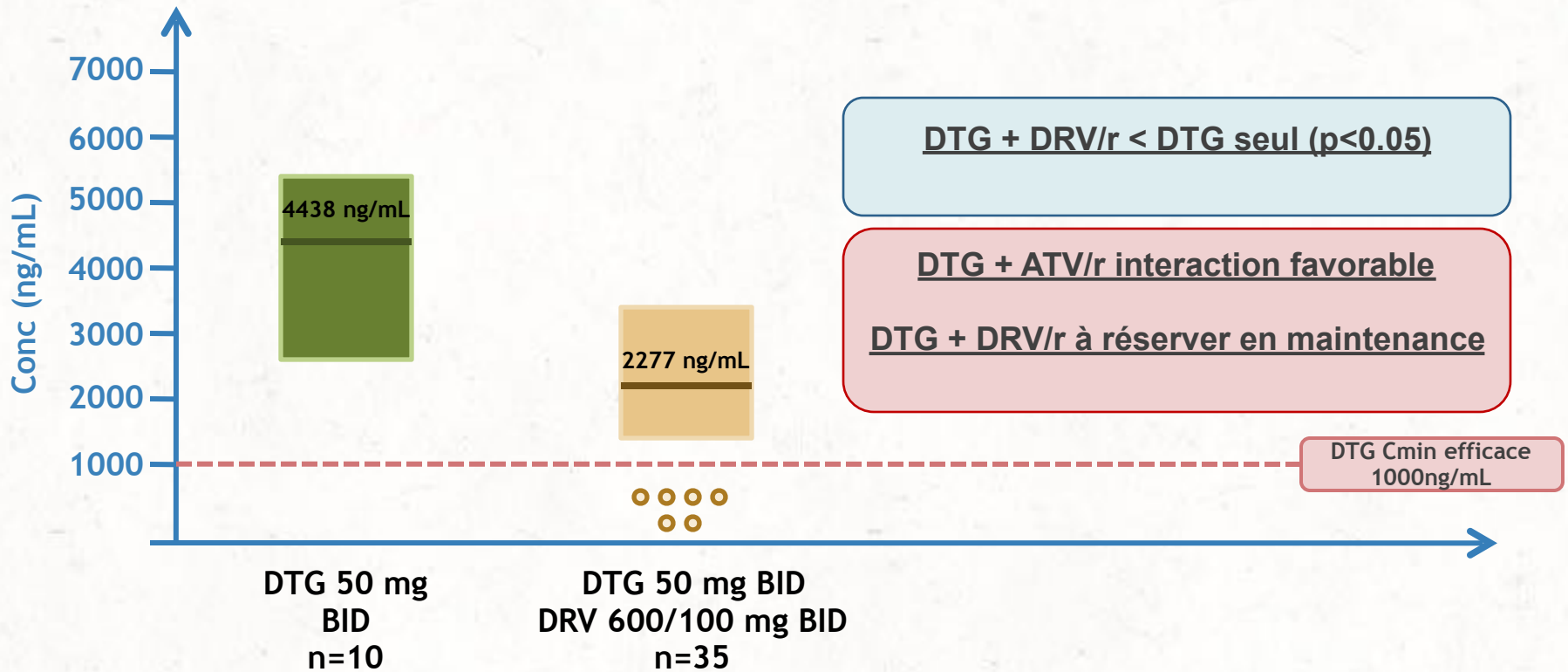
- Dolutegravir et IP/r¹



Interactions médicamenteuses

Associations à risque ?

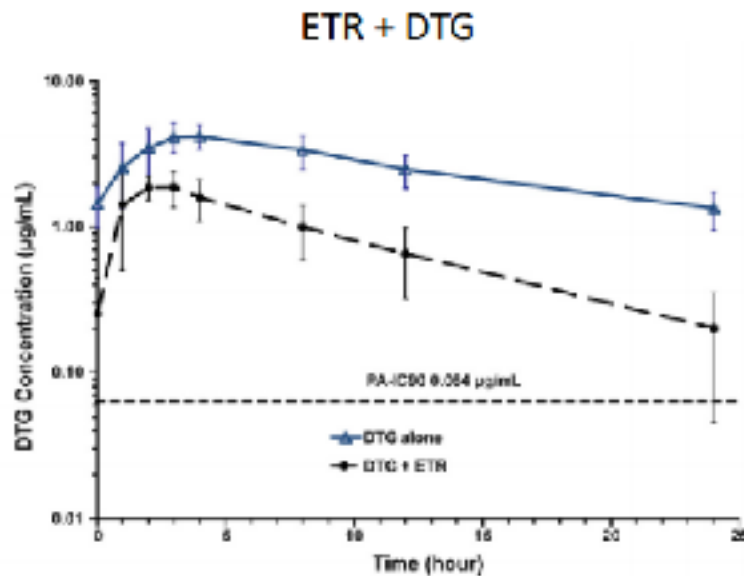
- Dolutegravir et IP/r¹



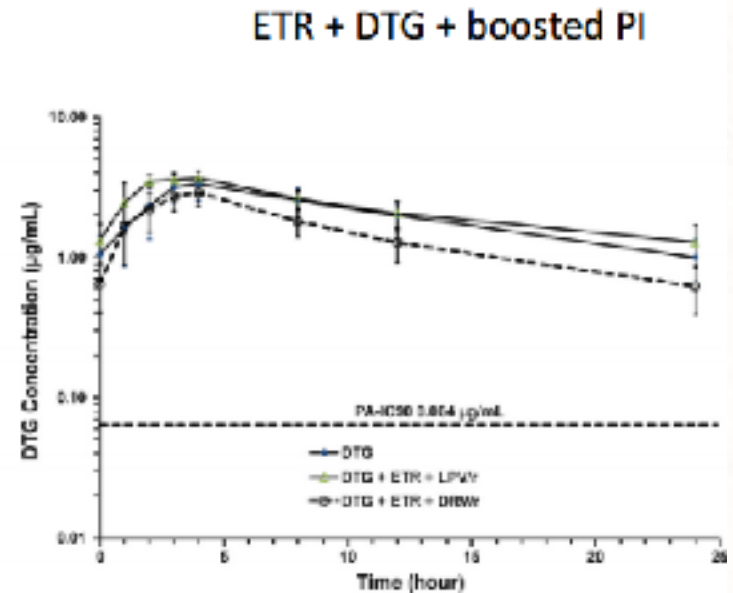
Interactions médicamenteuses : c'est complexe...

Associations à risque ?

► Comment on peut encore s'en sortir ?



DTG AUC: -71%



DTG AUC: -25/+11%

“

Terminons sur une note positive (et régionale!)

Données base nationale de Pharmacovigilance




Déclaration AE

- ▶ **Raltégravir : 659 cas dont 6 cas Rennais et 6 cas Brestois**
- ▶ **Interactions médicamenteuses : 3 cas**

- ▶ **Elvitégravir : 278 cas dont 1 cas Rennais et 7 cas Brestois**
- ▶ **Interactions médicamenteuses : 12 cas (1 Brestois)**

- ▶ **Dolutégravir : 526 cas dont 7 cas Rennais et 5 cas Brestois**
- ▶ **Interactions médicamenteuses : 2 cas**

A large, soft-edged red watercolor circle is centered on the page. The color is a vibrant red with some lighter, pinkish tones at the edges, giving it a hand-painted appearance. The text is centered within this circle.

5.
Conclusion

Conclusion



Inhibiteurs d'intégrase

- ▶ **Bon profil de sécurité**
- ▶ **Essais cliniques \neq Vraie vie**
- ▶ **RAL : douleurs musculaires CPK, Tb digestifs (OD)**
- ▶ **EVG : Tb rénaux (TDF?), IAM et Tb digestifs**
- ▶ **DTG : Tb neuropsych, (Tb cardio?)**
- ▶ **Variabilité concentrations++ : Echec et AE**