

**Dans le cadre d'une étude expérimentale, on a démontré que le raltégravir, en association avec d'autres médicaments contre le VIH, est aussi efficace que l'éfavirenz pour supprimer la charge virale et augmenter le nombre de cellules CD4 chez différentes populations de patients infectés par le VIH qui n'ont jamais été traités et dont le taux de virus est élevé**

**Des études de phase III ont démontré que le raltégravir, en association médicamenteuse, entraînait une réduction importante de la charge virale jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine chez des patients déjà traités, infectés par des VIH résistants à trois classes d'antirétroviraux**

Montréal, Québec, 11 février 2009 – De nouvelles analyses de sous-groupes, effectuées dans le cadre d'une étude de phase III (STARTMRK) visant à comparer un inhibiteur de l'intégrase de Merck, le raltégravir, à l'éfavirenz (l'un des antirétroviraux les plus répandus pour le traitement de patients infectés par le VIH n'ayant jamais été traités), ont montré que le raltégravir était aussi efficace que l'éfavirenz pour supprimer la charge virale et qu'il a amélioré la fonction immunitaire de différentes populations de patients jusqu'à la 48<sup>e</sup> semaine. L'utilisation du raltégravir, chez des patients infectés par le VIH n'ayant jamais été traités, constitue un traitement expérimental. Les deux médicaments ont été associés au ténofovir et à l'emtricitabine. (Affiche 573).

Dans d'autres études de phase III, BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2, le raltégravir, en association avec un traitement de fond optimisé (TFO), a été plus efficace que l'association d'un placebo avec un TFO pour réduire la charge virale jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine chez des patients infectés par des VIH résistants à trois classes d'antirétroviraux et ayant connu un échec thérapeutique. (Affiche 571b).

Ces résultats, et les données de trois autres études, ont été présentés cette semaine dans le cadre du 16<sup>e</sup> Congrès sur les rétrovirus et les infections opportunistes, tenu à Montréal, au Canada.

« Comme les médecins continuent d'associer le raltégravir au traitement des patients déjà traités, les nouvelles données de suivi à long terme qui viennent d'être présentées, issues des études BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2, accroîtront leur confiance à l'égard du rôle du raltégravir dans le traitement des patients traités depuis un certain temps, affirme la docteure Sharon L. Walmsley, FRCPC, MD, MSc, professeure de médecine à l'Université de Toronto. »

**Dans le cadre de l'étude STARTMRK, le raltégravir s'est avéré efficace, de façon constante, pour réduire la charge virale chez différents groupes de patients**

Dans le cadre de l'étude STARTMRK, les résultats des analyses de sous-groupes ont montré que le raltégravir, en association médicamenteuse, avait, à la 48<sup>e</sup> semaine, fait baisser la charge virale sous le seuil de détection (moins de 50 copies/mL) chez 96 % des femmes (47 sur 49) par rapport à 93 % des femmes (42 sur 45) ayant reçu l'éfavirenz en association médicamenteuse.

De plus, le raltégravir s'est avéré aussi efficace que l'éfavirenz pour réduire la charge virale chez les patients de race noire [89 % du groupe raltégravir (24 sur 27) par rapport à 91 % du groupe éfavirenz (20 sur 22)], d'origine asiatique [91 % (31 sur 34) par rapport à 87 % (26 sur 30)], d'origine hispanique [93 % (54 sur 58) par rapport à 86 % (53 sur 62)] ou de races diverses [91 % (31 sur 34) par rapport à 83 % (30 sur 36)].

À la 48<sup>e</sup> semaine, l'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 était de 170 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes du groupe raltégravir par rapport à 168 cellules/mm<sup>3</sup> chez les femmes du groupe éfavirenz. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 par rapport à la valeur initiale était semblable peu importe l'origine ethnique du patient. Les résultats pour les patients du groupe raltégravir et du groupe éfavirenz ont été respectivement : patients de race noire (163 cellules/mm<sup>3</sup>; n=26 par rapport à 125 cellules/mm<sup>3</sup>; n=21), patients d'origine asiatique (185 cellules/mm<sup>3</sup>; n=32 par rapport à 152 cellules/mm<sup>3</sup>; n=28), patients d'origine hispanique (196 cellules/mm<sup>3</sup>; n=58 par rapport à 150 cellules/mm<sup>3</sup>; n=62) et patients de races diverses (182 cellules/mm<sup>3</sup>; n=34 par rapport à 168 cellules/mm<sup>3</sup>; n=36).

Chez les patients dont la charge virale initiale était élevée, soit supérieure à 100 000 copies/mL, 91 % des patients du groupe raltégravir ont vu leur charge virale baisser sous le seuil de détection par rapport à 89 % des patients du groupe éfavirenz. L'augmentation moyenne du nombre de cellules CD4 chez les patients dont la charge virale initiale était élevée, soit supérieure à 100 000 copies/mL, a été de 196 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe raltégravir, contre 192 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe éfavirenz.

Dans cette étude, 563 patients infectés par le VIH n'ayant jamais été traités ont reçu soit 400 mg de raltégravir par voie orale deux fois par jour en association avec du ténofovir et de l'emtricitabine, soit 600 mg d'éfavirenz par voie orale une fois par jour, en association avec du ténofovir et de l'emtricitabine. La réduction de la charge virale à moins de 50 copies/mL à la 48<sup>e</sup> semaine et l'évaluation de l'innocuité et du profil de tolérance constituaient les paramètres principaux de l'étude. Les paramètres secondaires incluaient notamment l'activité antirétrovirale mesurée d'après la réduction de la charge virale à moins de 400 copies/mL et la variation du nombre de cellules CD4 par rapport aux valeurs initiales à la 48<sup>e</sup> semaine.

### **Les résultats des études BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2 ont montré que les effets du raltégravir ont persisté et que le profil de tolérance s'est maintenu jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine chez les patients déjà traités**

On a aussi présenté cette semaine les résultats à la 96<sup>e</sup> semaine issus des deux études de phase III BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2. Après 96 semaines de traitement, 57 % des patients (262 sur 460) du groupe raltégravir + TFO ont vu leur charge virale diminuer au-dessous du seuil de détection de 50 copies/mL, par rapport à 26 % des patients (62 sur 237) du groupe placebo + TFO,  $p < 0,001$ . De plus, l'augmentation du nombre de cellules CD4 a été nettement plus élevée dans le groupe raltégravir, 123 cellules/mm<sup>3</sup> contre 49 cellules/mm<sup>3</sup> pour les patients du groupe placebo + TFO,  $p < 0,001$ , à la 96<sup>e</sup> semaine.

Dans ces études, les patients ont reçu soit 400 mg de raltégravir par voie orale deux fois par jour en association avec un TFO (n=462), soit 400 mg d'un placebo par voie orale deux fois par jour, en association avec un TFO (n=237). Les données ont montré que l'association raltégravir + TFO était puissante et plus efficace que le placebo + TFO quant à l'activité antirétrovirale et à la réponse immunologique. La réduction de la charge virale et l'efficacité immunologique ont persisté jusqu'à la 96<sup>e</sup> semaine : chez 57 % des patients du groupe raltégravir + TFO et chez jusqu'à 79 % des patients à qui on a administré de l'enfuvirtide et du darunavir en TFO avec le raltégravir, la charge virale a été maintenue à moins de 50 copies/mL. Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables a été de 4 % dans le groupe raltégravir + TFO et de 5 % dans le groupe placebo + TFO, respectivement. Le risque de tumeur maligne était semblable dans le groupe raltégravir et dans le groupe comparateur.

Les taux d'incidence ajustés en fonction de l'exposition au médicament des effets indésirables reliés au médicament les plus courants, quelle qu'en soit l'intensité, survenus chez au moins 2 % des patients du groupe raltégravir + TFO par rapport au groupe placebo + TFO ont été les suivants (par 100 patient-années) : maux de tête (2,7 contre 4,5), nausées (2,3 contre 4,1), diarrhée (1,8 contre 4,5), fatigue (1,8 contre 0,7), distension abdominale (1,2 contre 1,5), vomissements (0,8 contre 1,9) et pyrexie (0,5 contre 2,2), respectivement.

Dans les deux études BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2, le taux de cancer chez les patients du groupe raltégravir + TFO a été de 3,0 par 100 patient-années, par rapport à 2,6 dans le groupe placebo + TFO, et le risque relatif, de 1,1 (0,5, 3,1). Le taux de maladies définissant le sida, nouvelles ou récidivantes, a été de 2,2 par 100 patient-années dans le groupe raltégravir par rapport à 4,1 dans le groupe placebo, respectivement, et le risque relatif, de 0,5 (0,2, 1,3).

### **Évaluation de l'incidence du cancer dans les études cliniques sur le raltégravir**

En plus des résultats de l'étude STARTMRK visant à comparer le raltégravir et l'éfavirenz et de ceux des études BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2 menées chez des patients déjà traités infectés par des VIH résistants à trois classes d'antirétroviraux, on a présenté une évaluation de l'incidence du cancer dans les études cliniques sur le raltégravir menées chez des patients n'ayant jamais été traités et des patients déjà traités. L'incidence du cancer, complication connue de l'infection par le VIH, a été étudiée dans cinq études cliniques menées à double insu, avec répartition au hasard, sur le raltégravir administré tant à des patients n'ayant jamais été traités qu'à des patients déjà traités, et dans le cadre d'un programme d'accès élargi mené en phase ouverte. L'analyse des données regroupées de deux études de phase II (études 004 et 005) et de trois études de phase III (BENCHMRK-1, BENCHMRK-2 et STARTMRK) comportant un suivi d'au moins 48 à 120 semaines (plus de 1 700 patient-années d'exposition au raltégravir), a révélé, durant la phase à double insu, des taux de cancer légèrement moindres chez les patients traités au moyen du raltégravir (1,7 par 100 patient-années, définition élargie des cas de cancer, incluant les récurrences, les cancers de la peau avec mélanome bénin et les carcinomes *in situ*), par rapport aux patients du groupe comparateur ayant reçu des antirétroviraux (2,2 par 100 patient-années, définition élargie des cas de cancer); la différence entre les groupes n'était pas significative, le risque relatif était de 0,75 et l'intervalle de confiance, de 0,40 à 1,46.

Les taux de cancer sont demeurés semblables à ceux constatés au cours de la phase à double insu après environ 600 patient-années d'expositions supplémentaires au raltégravir au cours des phases ouvertes (2,1 par 100 patient-années). Dans le programme d'accès élargi, la période de suivi médiane était de 24 semaines pour plus de 5 400 patients (plus de 2 200 patient-années d'exposition au raltégravir) et les taux de cancer ont été semblables à ceux observés lors des études cliniques sur le raltégravir.

Dans le cadre de l'étude 004, le raltégravir a été administré à des doses de 100 à 600 mg deux fois par jour pour un maximum de 48 semaines, et à la dose de 400 mg par la suite. Dans le cadre de l'étude 005, le raltégravir a été administré à des doses de 200 à 600 mg deux fois par jour pour une période d'au moins 24 semaines pendant la phase à double insu, puis, tous les sujets ont reçu la dose de 400 mg pendant la phase ouverte. L'analyse des études regroupées de phase II et de phase III portait sur 1 039 patients qui avaient reçu le raltégravir et 605 patients qui avaient reçu un traitement comparateur; parmi ces derniers, 173 sujets ont reçu le raltégravir durant les phases ouvertes. Dans tous les cas, le raltégravir a été administré en association médicamenteuse. Nous disposons des données des phases à double insu et en phase ouverte pour une période d'au moins 48 semaines dans l'étude de phase III STARTMRK, de 96 semaines dans les études BENCHMRK-1 et BENCHMRK-2, et d'au moins 120 semaines dans les études de phase II (études 004 et 005).

### **À propos d'ISENTRESS<sup>MC</sup>**

ISENTRESS<sup>MC</sup> (raltégravir) a été approuvé au Canada en novembre 2007, en association avec d'autres antirétroviraux pour le traitement de l'infection par le VIH-1 chez l'adulte prétraité présentant des signes de répllication virale et infecté par des souches de VIH-1 résistantes à plusieurs antirétroviraux. Le raltégravir attaque le VIH d'une façon qui diffère des autres traitements antirétroviraux disponibles. Il s'agit du seul médicament approuvé à bloquer l'action

de l'intégrase, une enzyme essentielle à la réplication du virus. En ciblant cette enzyme, le raltégravir limite la capacité du virus à se répliquer et à infecter de nouvelles cellules. Lorsqu'il était utilisé en association avec d'autres antirétroviraux, le raltégravir s'est révélé efficace pour faire baisser la charge virale sous le seuil de détection et pour faire augmenter la numération des cellules CD4 chez des patients vivant avec le VIH-SIDA ayant déjà été traités par d'autres antirétroviraux. Le raltégravir est offert en comprimé à 400 mg administré deux fois par jour, avec ou sans aliments, en association avec d'autres antirétroviraux<sup>1</sup>.

### **L'engagement de Merck Frosst à l'égard de la recherche sur le VIH**

Merck Frosst a à cœur la mise au point de médicaments novateurs qui marquent des progrès dans le domaine des traitements contre les maladies infectieuses, notamment le VIH. Les efforts consentis par l'entreprise pour mettre au point des traitements expérimentaux contre le VIH-SIDA se poursuivent depuis plus de 20 ans. Nous avons commencé à faire de la recherche sur les inhibiteurs de l'intégrase en 1993 et avons été les premiers à démontrer une inhibition de l'intégrase du VIH *in vitro* et *in vivo*. La recherche fondamentale de Merck sur les maladies infectieuses, notamment le VIH, a lieu au Centre de recherche thérapeutique de Merck Frosst, à Montréal.

### **L'engagement de Merck quant à l'accès aux médicaments**

Merck a à cœur d'assurer l'accès à ses médicaments antirétroviraux (ARV) par l'entremise d'une politique de différenciation des prix qui lui permet d'offrir ses ARV à des prix très bas – sans réaliser de bénéfice – aux gens qui vivent dans les pays en développement les moins avancés et dans les pays les plus durement touchés par l'épidémie, selon les divers indices des Nations Unies. Merck s'est également engagé à trouver de nouvelles façons de réduire le coût de ses ARV pour les gens qui vivent dans les pays les plus pauvres et dans les pays les plus durement touchés par l'épidémie, y compris en établissant des partenariats avec des fabricants et des fournisseurs externes pour réaliser des gains d'efficacité et des économies.

### **À propos de Merck Frosst Canada Ltée**

Chez Merck Frosst, les patients passent avant tout. Merck Frosst Canada Ltée est une société de recherche pharmaceutique qui découvre, met au point et commercialise une vaste gamme de produits et vaccins novateurs destinés à améliorer la santé humaine. Merck Frosst est l'un des 20 plus importants investisseurs en recherche et développement au Canada. En 2007, l'entreprise a investi près de 110 millions de dollars. On peut obtenir de plus amples renseignements sur Merck Frosst et sur ISENTRESS<sup>MC</sup> à l'adresse [www.merckfrosst.com](http://www.merckfrosst.com).

### **Déclarations prospectives**

Ce communiqué de presse contient des « déclarations prospectives » au sens du *Private Securities Litigation Reform Act* de 1995. Ces déclarations prospectives sont basées sur les estimations actuelles de la direction et comportent des risques et des incertitudes, susceptibles d'entraîner des résultats considérablement différents de ceux projetés. Les déclarations prospectives peuvent comprendre des déclarations relatives au développement des produits, à leur potentiel et à leur performance financière. Aucune déclaration prospective ne peut être garantie, et les résultats réellement obtenus peuvent être considérablement différents de ceux prévus. Merck n'est pas tenue de publier des mises à jour des déclarations prospectives, que ce soit suite à de nouvelles informations, à des événements futurs ou à tout autre élément. Il convient d'évaluer les déclarations prospectives figurant dans ce communiqué de presse en tenant compte des nombreuses incertitudes qui touchent les activités de Merck, plus particulièrement celles mentionnées à l'Article 1A, Avertissements, du formulaire 10-K de Merck pour l'année s'achevant le 31 décembre 2007, et dans les rapports périodiques figurant sur les formulaires 10-Q et 8-K, que la société incorpore par renvoi.

<sup>MC</sup> Marque de commerce de Merck & Co., Inc., utilisée sous licence.

**Pour obtenir de plus amples renseignements ou pour obtenir une entrevue, veuillez contacter :**

Muriel Haraoui  
HKDP Communications et affaires publiques  
Tél. : 514-395-0375, poste 235  
[mharaoui@hkdp.qc.ca](mailto:mharaoui@hkdp.qc.ca)

Martine Drolet  
Merck Frosst Canada Ltée  
Tél. : 514 428-3037  
Cellulaire : 514-833-6780  
[martine\\_drolet@merck.com](mailto:martine_drolet@merck.com)

1. Monographie d'ISENTRESS<sup>MC</sup>.