

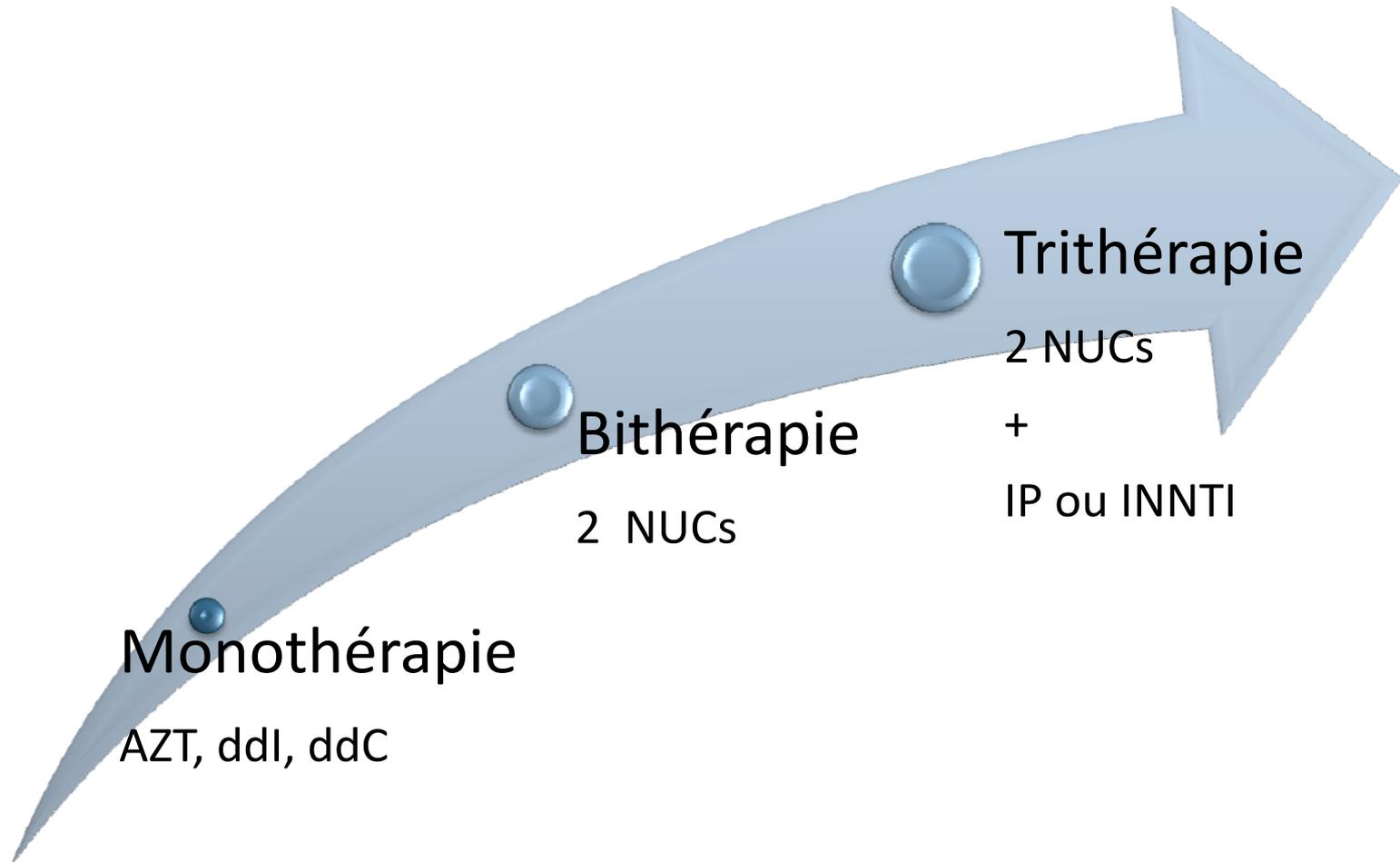
# Lecture historique et prospective du rôle de la barrière génétique

Clotilde Allavena

NANTES

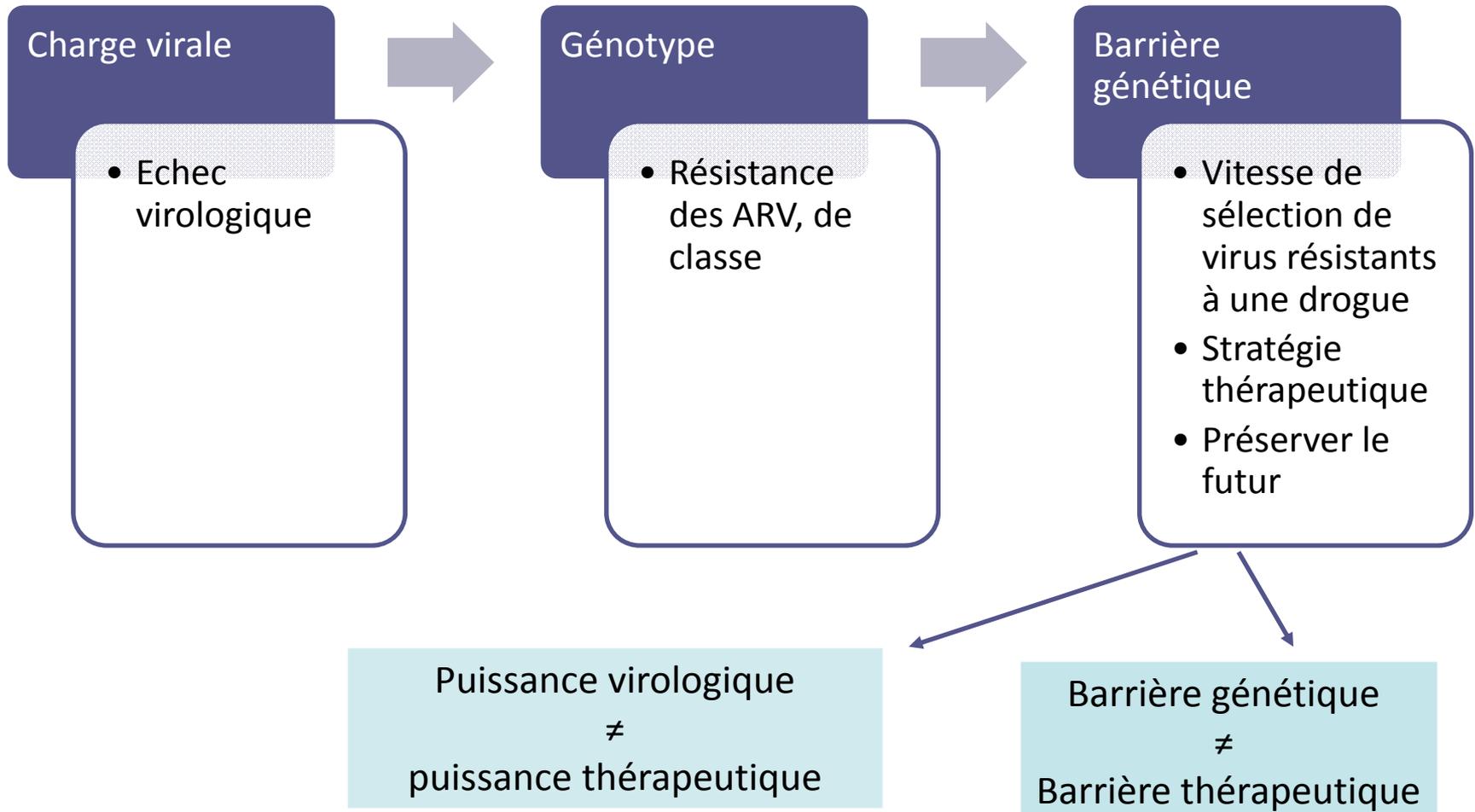
Symposium JANSSEN  
JNI 2011, Toulouse

# Jusqu'en 1996, la montée en puissance



# Depuis 1996

## Préserver les options futures



# TONUS

essai Pilote, en ouvert, multicentrique

- 40 patients HIV-1+, naifs d'ARV, CD4 < 350/mm<sup>3</sup>
  - **TDF + ABC+ 3TC en 1 prise par jour**
- Critère principal : % de pts avec CV < 400 c/mL à S48
- **Echecs virologiques à S24**
  - **12 / 36 pts 33%**
    - 9/11 (82%) : K65K/R + M184V/I
    - 2/11 (18%) : M184V/I isolée
  - **10 pts sans échec virologique (mais CV détectable)**
    - 7/10 (70%) pts avec K65/R + M184V/I
    - 2/10 (20%) pts avec M184V/I isolée
    - 1 wild-type

# Essai 2 IP ANRS 127

Essai randomisé, prospectif, en ouvert  
61 patients naïfs d'ARV

	ATV + FPV/r, n = 30	ATV + SQV/r, n = 31	Total, n = 61
Primary endpoint (HIV-1 RNA <50 copies/mL at week 16), 95% CI	12 (40%), 23%–58%	13 (42%), 25%–59%	25 (41%), 29%–53%
Reasons for failure			
drug modification before week 16	4 (13%)	4 (13%)	8 (13%)
adverse event, n	2	2	4
investigator decision, n	1	2	3
non-compliance, n	1	—	1
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL and <400 copies/mL	11 (37%)	10 (32%)	21 (34%)
HIV-1 RNA ≥400 copies/mL	3 (10%)	4 (13%)	7 (11%)

Génotype 21/22 patients

**Pas de mutation majeure sur protéase**

9 patients avec mutations mineures

6 patients avec mutations non listées IAS 2009

6 patients sans nouvelles mutations

# Aujourd'hui, dans quelles situations thérapeutiques faut-il prendre en compte la barrière génétique ?

- La première ligne
- Le traitement de maintenance
- Les virémies basses persistantes
- Les stratégies d'épargne de classe
- La grossesse

# Barrière Génétique et Première ligne ARV

## Première ligne IP/r « moderne »

	LPV/r (Castle)	ATZ/r (Castle)	LPV/r (Artemis)	DRV/r (Artemis)	EFV (Startmrk)	RAL (Startmrk)
Patients traités	443	440	346	343	282	281
Patients en échec (CV > 400 cp/ml)	26 (5,8%)	25 (5,6%)	18 (5%)	11 (3%)	8 (2,8%)	12 (4,2%)
Patients avec mutations de Résistance à • NRTIs • 3ème agent	-5 (19 %) -0	- 7 (28 %) - 2 ( 8%)	- 5 (27 %) - 0	- 2 (18%) - 0	-1 (12 %) -3 (37%)	- 3 (25 %) - 4 ( 33 %)

# Barrière Génétique et première ligne d'ARV

Effect of transmitted drug resistance on virological and immunological response to initial combination antiretroviral therapy for HIV (EuroCoord-CHAIN joint project): a European multicohort study



*Linda Wittkop, Huldrych F Günthard, Frank de Wolf, David Dunn, Alessandro Cozzi-Lepri, Andrea de Luca, Claudia Kücherer, Niels Obel, Viktor von Wyl, Bernard Masquelier, Christoph Stephan, Carlo Torti, Andrea Antinori, Federico García, Ali Judd, Kholoud Porter, Rodolphe Thiébaud, Hannah Castro, Ard I van Sighem, Céline Colin, Jesper Kjaer, Jens D Lundgren, Roger Paredes, Anton Pozniak, Bonaventura Clotet, Andrew Phillips, Deenan Pillay\*, Geneviève Chêne\*, for the EuroCoord-CHAIN study group†*

[www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published online February 28, 2011 DOI:10.1016/S1473-3099(11)70032-9

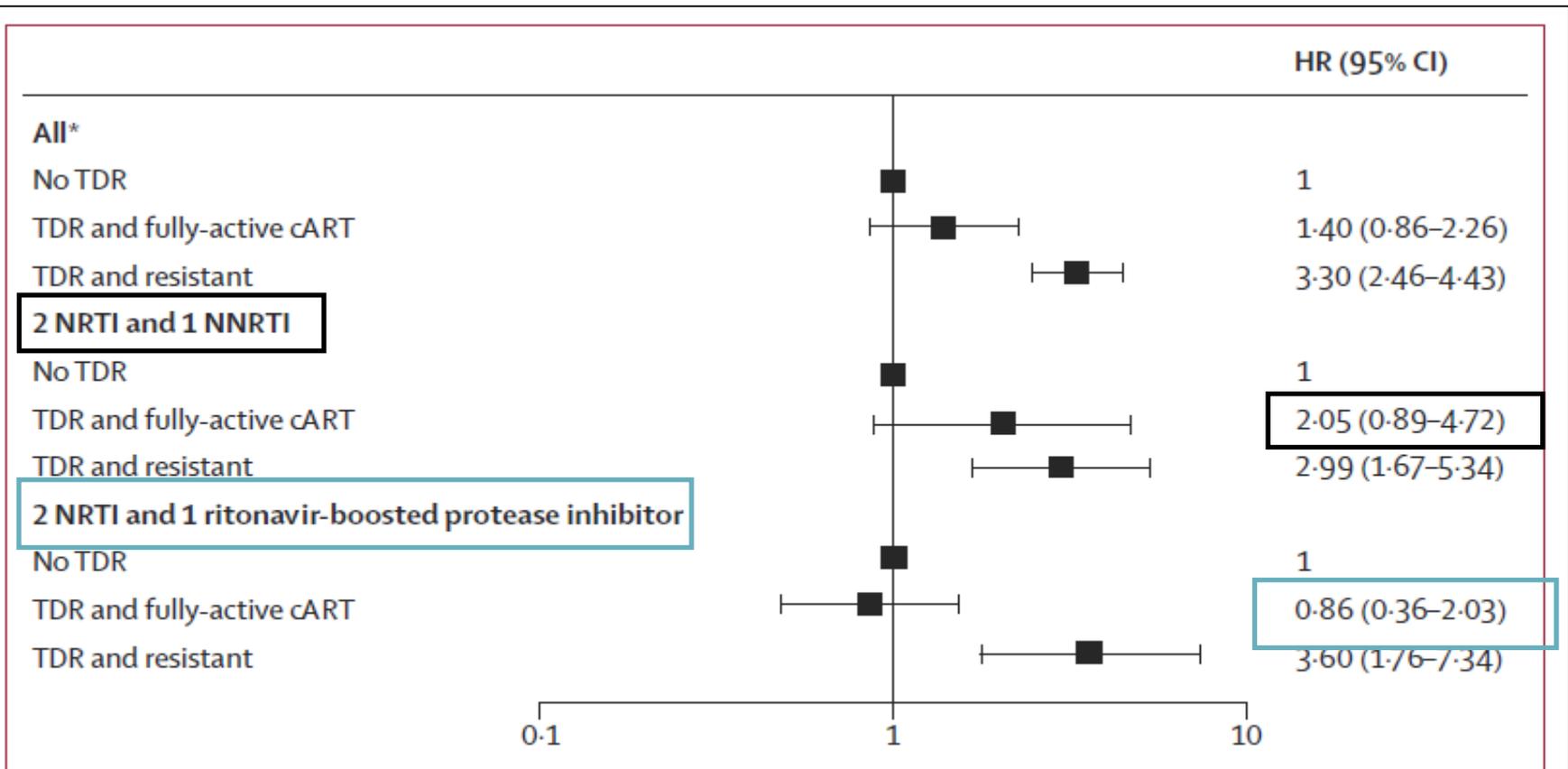
Objectif:

- Évaluer l'impact de la transmission des virus résistants sur la réponse initiale à un traitement de 1<sup>ère</sup> ligne
- en particulier chez les patients qui reçoivent un traitement actif d'après le test génotypique

N = 10 056 patients analysés (médiane de suivi de 13,3 mois)

2 NRTI + 1 NNRTI	48,5%
2 NRTI + 1 PI/r	31,0%
2 NRTI + 1 PI	12,1%
3 ou 4 NRTIs	2,8%
et autres	5,9%

Au moins 1 mutation transmise chez 954/10056 patients (9,5%, 95% CI 8,9–10,0)



**Figure 2: Adjusted HRs in all patients and patients starting a regimen containing two NRTIs plus either one NNRTI or one ritonavir-boosted protease inhibitor**

Risque un peu plus élevé d'échec virologique chez patients avec TDR qui reçoivent 2 NRTI + NNRTI "actifs" (HR 2.0, 95% CI 0.9-4.7, p=0.093) vs. no TDR

# Barrière génétique chez le patient prétraité

## SWITCHMRK -1 and -2 : Switch de LPV/r vers RAL

- Critères d'inclusion : CV indétectable (< 50 c/ml ou 75 c/ml si bDNA) sous un traitement stable depuis au moins 3 mois, comportant LPV/r et au moins 2 INTI

## Echecs virologiques et analyse de résistances

Patients, n	Protocol 032		Protocol 033	
	RAL (n = 174)	LPV/RTV (n = 174)	RAL (n = 176)	LPV/RTV (n = 178)
VF* with HIV-1 RNA > 400 c/mL	3	2 <sup>†</sup>	9 <sup>†</sup>	2
VF* with HIV-1 RNA > 50 c/mL	13	10	19	7
Known RAL resistance	1	0	7	0
PI resistance	0	1	0	2
RTI resistance	3	0	4	1

\*Repeat values of > 400 c/mL > 1 wk apart. <sup>†</sup>Genotyping not performed on 1 patient.

- 84% (27/32) des patients en échec confirmé (>50 c/mL) du groupe RAL n'étaient pas en traitement de première ligne
  - 66% (18/27) avaient des ATCD d'échec virologique antérieur

# Barrière génétique chez le patient prétraité

## Prise en charge des situations d'échec virologique

- Conséquences de l'échec virologique et indications de changement de traitement
  - Risque d'accumulation de mutations de résistance, y compris dans les sanctuaires, d'enrichissement de la population virale en virus de tropisme non-R5, de détérioration immunologique et de progression clinique
    - ⇒ **Intervention thérapeutique rapide en cas d'échec virologique, lorsque la charge virale est > 200 cp/ml (AIII), et ce quel que soit le niveau de CD4 (BIII).**
  - **Si CV confirmée comprise entre 50 et 200 cp/ml :**
    - ⇒ Surveiller étroitement ces patients afin de discuter, dans cette situation, **une modification du traitement ou son renforcement avec une molécule de préférence à haute barrière génétique (BIII)**
    - ⇒ Pas de consensus sur le moment optimal d'intervention thérapeutique

# Barrière génétique chez le patient prétraité

## Monothérapie IP Effet de l'Intensification par NRTIs

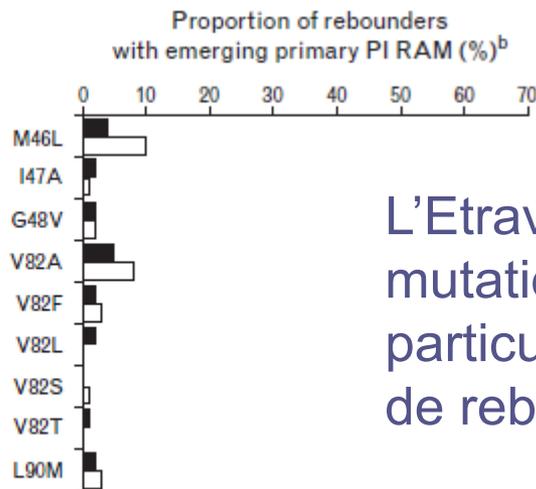
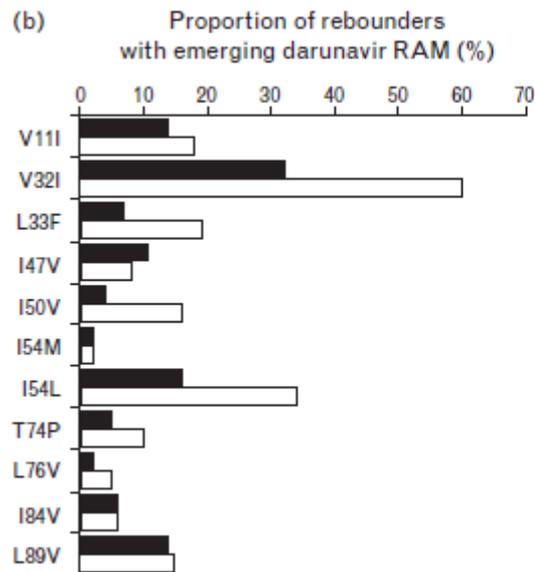
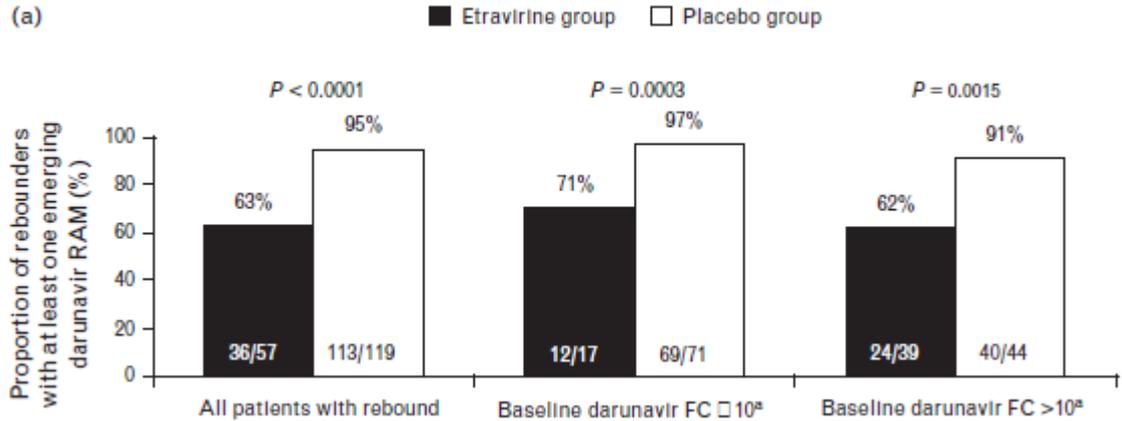
Study	Outcomes
MONET <sup>[1]</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monotherapy NOT noninferior in PP, S = F analysis at Wk 96 (<math>\Delta = -5.2\%</math>; 95% CI: -14.3% to +5.8%)</li><li>▪ If resuppression with <b>intensification</b> included as success, then mono noninferior (<math>\Delta = +2.4\%</math>; 95% CI: -4.0% to +8.8%)</li><li>▪ 7/8 viremic pts resuppressed with <b>reintensification</b></li></ul>
MONOI <sup>[2]</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monotherapy noninferior in PP, S = F analysis at Wk 48 (<math>\Delta = -4.9\%</math>; 90% CI: -9.1% to -0.8%)</li><li>▪ 3/3 viremic pts in monotherapy arm resuppressed with <b>intensification</b></li></ul>
OK04 <sup>[3,4]</sup>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Monotherapy noninferior in PP (intensification allowed) analysis at Wk 96 (<math>\Delta = -9\%</math>; 95% CI: -20% to +1.2% for triple therapy vs monotherapy)</li><li>▪ 3/4 viremic pts on monotherapy resuppressed with <b>intensification</b> at 48 wks; 10/12 viremic pts on monotherapy resuppressed with <b>intensification</b> at 96 wks</li></ul>

1. Rieger A, et al. AIDS 2010. Abstract THLBB209. 2. Katlama C, et al. AIDS. 2010;24:2365-2374.  
3. Arribas J, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005;40:280-287. 4. Arribas JR, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009;51:147-152.

# Barrière génétique chez le patient prétraité

## Etravirine limits the emergence of darunavir and other protease inhibitor resistance-associated mutations in the DUET trials

Rebond virologique  
 11 % groupe ETR  
 22 % groupe PCB



L'Etravirine limite l'apparition de mutations de R sur les IP, et particulièrement sur DRV en cas de rebond virologique

# Barrière Génétique et stratégies d'épargne de classe

Nom de l'essai de 1ère ligne (nb de patients)	Bras de randomisation	% succès virologique en ITT	Définition du succès virologique	
<b>IP/r + NNRTI</b>				
<b>ACTG A5142</b> (757 pts)	EFV + 2 INTI	89%	ARN-VIH < 50 copies/mL à S96	Resist. EFV 16/33 (48%)
	LPV/r + 2 INTI	77%		Resist. EFV 27/39 (69%)
	<b>LPV/r + EFV</b>	<b>83%</b>		
<b>IP + Anti Intégrase</b>				
<b>SPARTAN</b> (94 pts)	<b>TDF/FTC + ATZ/r</b>	<b>74,6 %</b>	ARN-VIH < 50 copies/mL à S24	<b>Résistance RAL n=4</b>
	<b>ATZ + RAL</b>	<b>63,3 %</b>		
<b>IP/r + Anti Intégrase</b>				
<b>PROGRESS</b> (206 pts)	<b>TDF/FTC + LPV/r</b>	<b>84,8 %</b>	ARN-VIH < 50 copies/mL à S48	<b>Résistance FTC n=1</b>
	<b>LPV/r + RAL</b>	<b>83,2 %</b>		<b>Résistance RAL n=1</b>
<b>ACTG A5202</b> (112 pts)	<b>DRV/r + RAL</b>	<b>74%</b>	ARN-VIH < 50 copies/mL à S48	<b>Résistance RAL 5/25</b>
<b>NEAT001/ANRS143</b> (800 pts)	<b>TDF/FTC + DRV/r</b>	<b>RECRUTEMENT EN COURS</b>		
	<b>DRV/r + RAL</b>			

# Barrière Génétique et Grossesse

## Etude PRIMEVA/ANRS135

### LPV/r vs LPV/r + ZDV/3TC au cours de la grossesse

Analyse de l'efficacité à S8 et à l'accouchement (ITT – M = E)

	Monothérapie (n = 69)			Trithérapie (n = 36)			p
	n	%	IC 95 %	n	%	IC 95 %	
<b>CV à S8</b>							
< 200 c/ml	61	88,4	78,4-97,6	34	94,4	81,3-99,3	0,18
<i>CV max (c/ml)</i>		6900			1901		
<i>LPV C<sub>min</sub> Médiane (IQR), ng/ml</i>	51	4185	2460-5970	26	3435	2914-4180	0,2
<b>CV à l'accouchement</b>							
< 200 c/ml	63	91,3	82,0-96,7	35	97,2	85,5-99,9	0,41
< 50 c/ml	55	79,7	63,3-88,4	35	97,2	85,5-99,9	0,01
<i>CV max (c/ml)</i>		890			2118		
<b>Transmission VIH</b>	0	0,0	0 - 5,2	1	2,8	0,07 - 14,5	0,34

# Barrière Génétique et Grossesse

## Protease Inhibitor–Based Antiretroviral Prophylaxis during Pregnancy and the Development of Drug Resistance

Andrea Gingelmaier,<sup>1</sup> Josef Eberle,<sup>3</sup> Bernd P. Kost,<sup>1</sup> Johannes R. Bogner,<sup>2</sup> Joerg Hofmann,<sup>4</sup> Tobias Weissenbacher,<sup>1</sup> Ralph Kästner,<sup>1</sup> Klaus Friese,<sup>1</sup> and Katharina Weizsaecker<sup>5</sup>

40 femmes enceintes VIH, sans indication maternelle de traitement ARV  
Prévention PTMC : 2 NRTIs + LPV/r (n=33) ou SQV/r (n=7)  
Charge virale Accouchement < 500 c/ml chez 39/40 (1 DM)  
Pas de contaminations de NN

Pas d'apparition de nouvelles mutations de résistance entre baseline et S4-8 après accouchement

High Genetic Barrier Antiretroviral Drugs in Human Immunodeficiency Virus–Positive Pregnancy

Maurizio Zazzi

« ...bénéfice supplémentaire en terme de conservation des options thérapeutiques futures chez la mère. »

# Conclusions

- Tirer les leçons des enseignements du passé
- Puissance virologique  $\neq$  barrière génétique
- Barrière génétique  $\neq$  barrière thérapeutique
- Dans les nouvelles stratégies d'épargne de classe en cours d'évaluation , le backbone est toujours un IP/r



Pour préserver les options futures,  
prendre en compte la barrière  
génétique