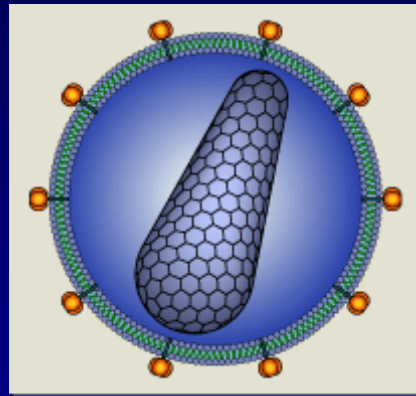


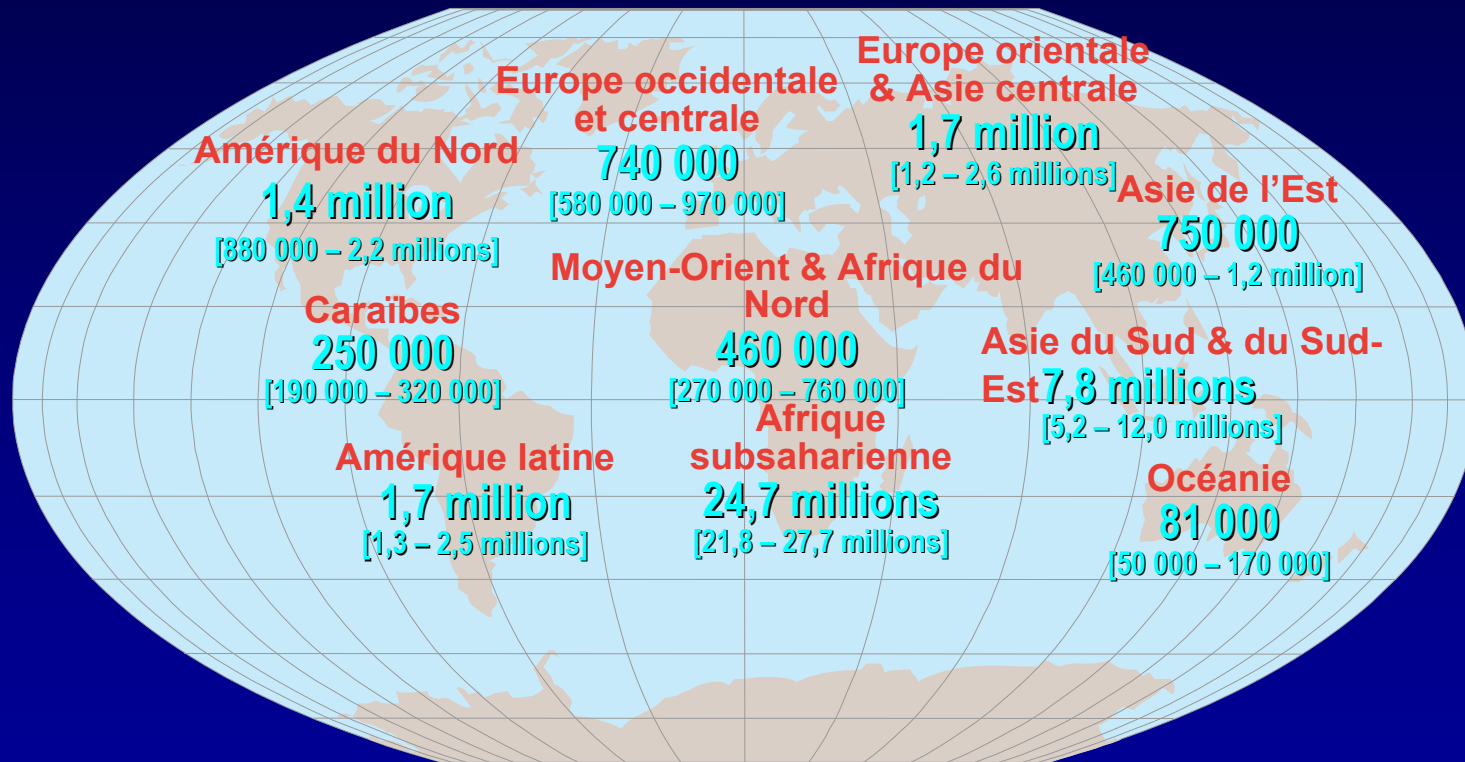
ANTIRETROVIRAUX

2007



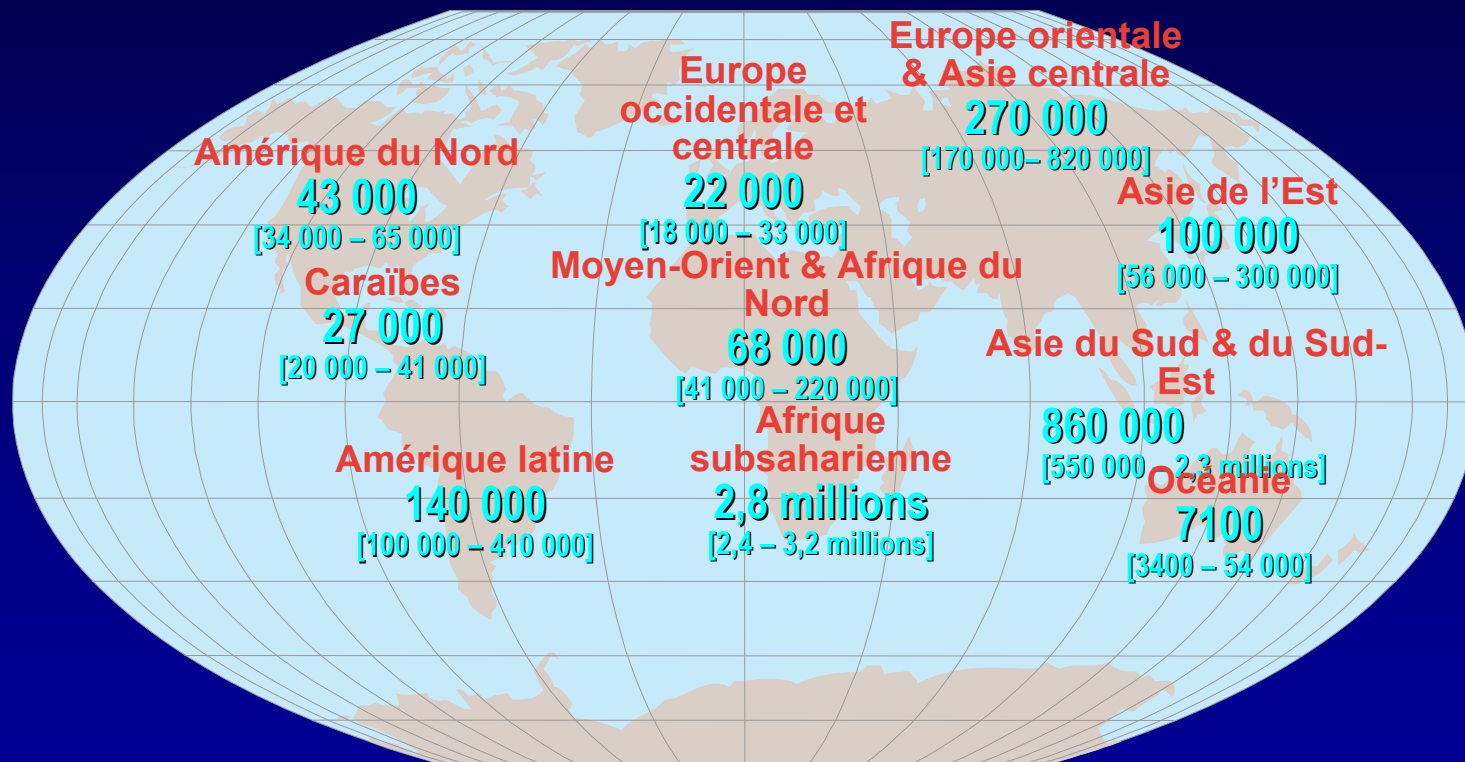
Christophe Piketty
Hôpital Européen Georges Pompidou

Adultes et enfants vivant avec le VIH, estimations en 2006



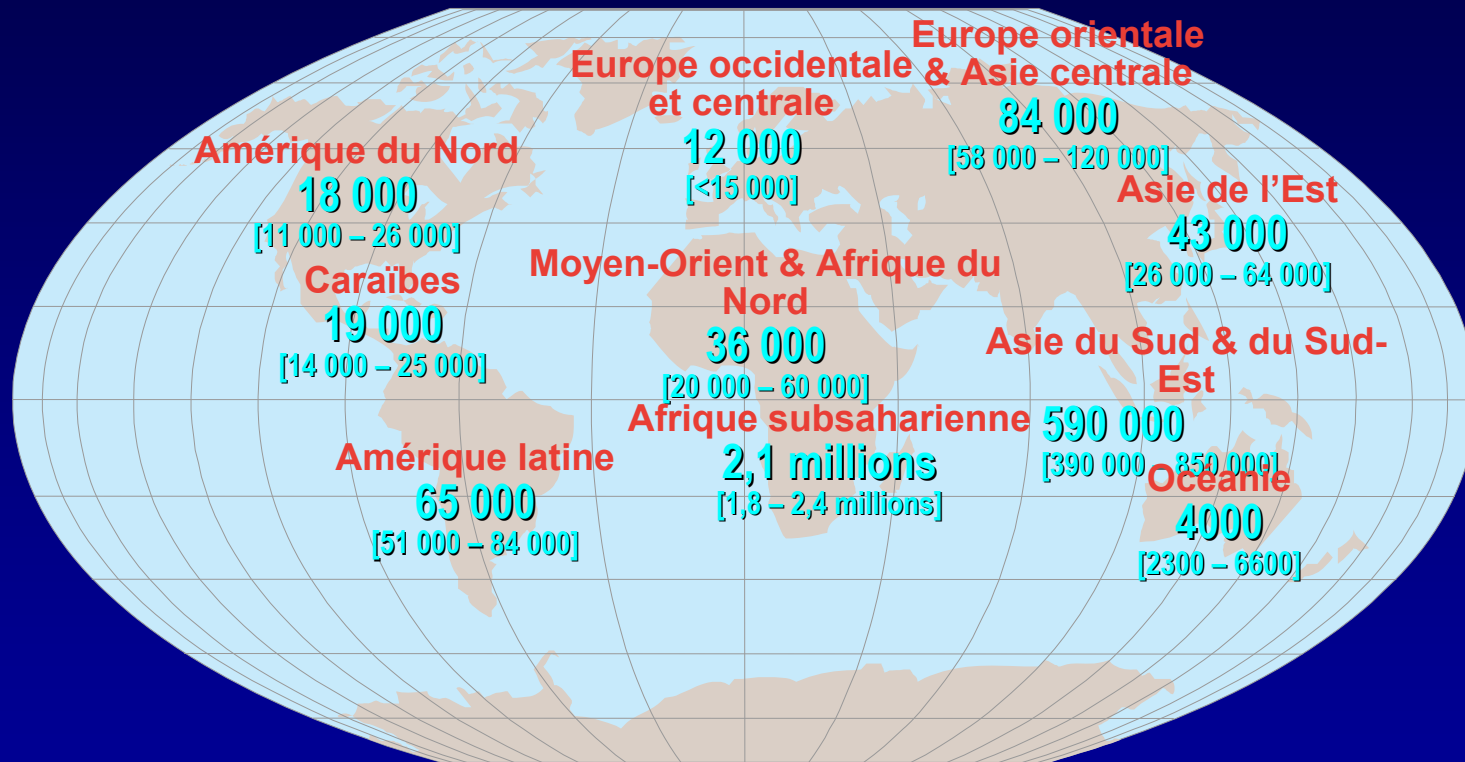
Total: 39,5 (34,1 – 47,1) millions

Nombre estimatif d'adultes et d'enfants nouvellement infectés par le VIH en 2006



Total: 4,3 (3,6 – 6,6) millions

Nombre estimatif de décès par SIDA chez l'adulte et l'enfant en 2006



Total: 2,9 (2,5 – 3,5) millions

Environ 11 000 nouveaux cas d'infection à VIH par jour en 2006

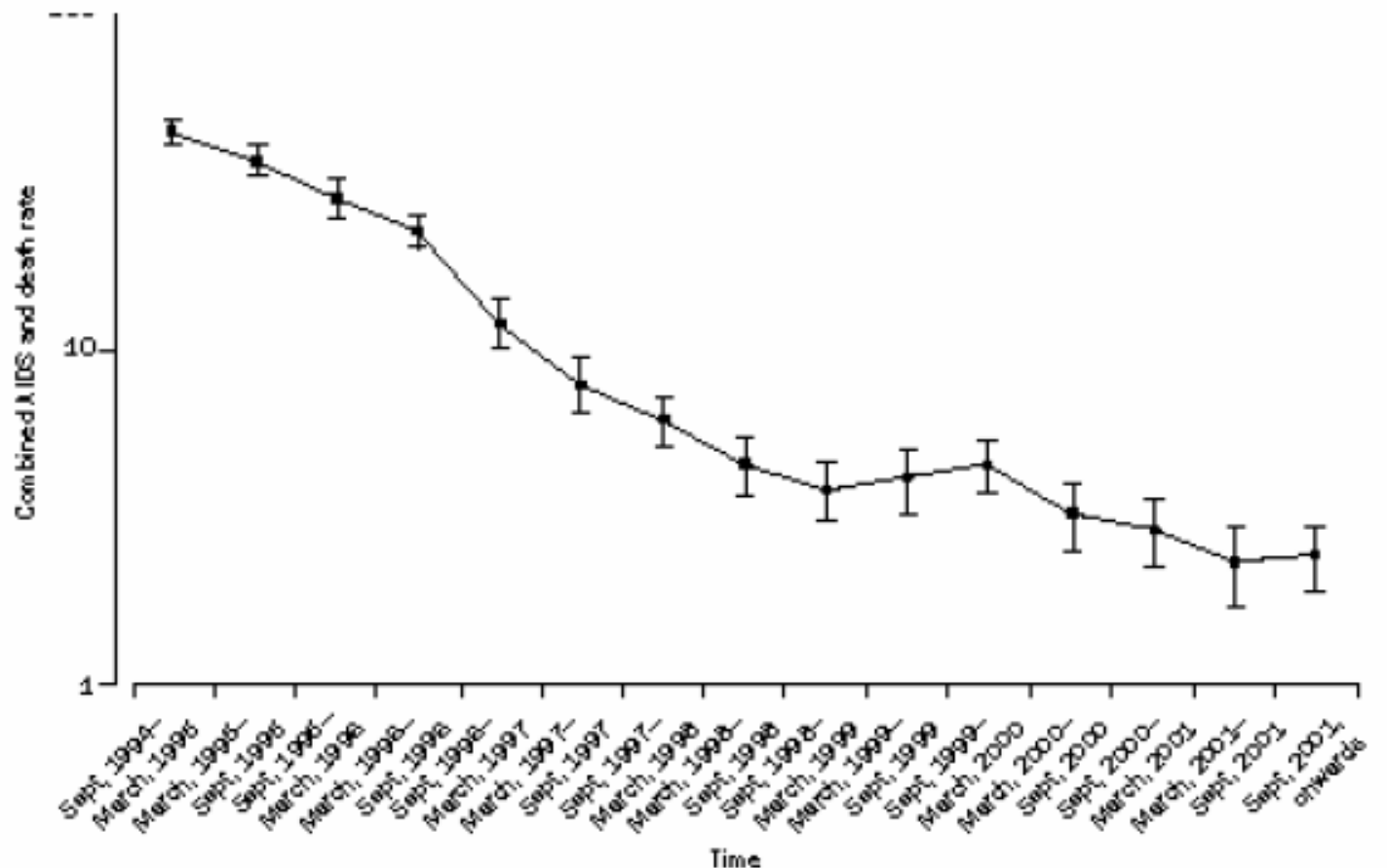
- **Plus de 95% des cas dans les pays à revenu faible et moyen**
- **Près de 1500 cas chez les enfants de moins de 15 ans**
- **Environ 10 000 cas chez l'adulte (15 ans et plus), dont:**
 - **près de 50% chez les femmes**
 - **40% environ chez les jeunes (15–24 ans)**

TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL

Les combinaisons antirétrovirales ont fait la preuve de leur efficacité sur :

- évolution clinique (mortalité et morbidité)
- réplication virale (plasma, certains sanctuaires)
- Prévention de la transmission mère-enfant
- déficit immunitaire (quantitatif \pm qualitatif)

Declining rates of AIDS and death in EuroSIDA study patients (n= 9 803)



Events (n)	522	351	227	292	146	87	140	105	84	88	114	80	69	58	73
Median CD4 (cells/ μ L) at event (IQR)	29 (10-84)	27 (9-100)	30 (10-100)	31 (10-87)	62 (25-161)	89 (35-223)	108 (47-208)	127 (45-244)	149 (40-285)	100 (25-222)	125 (40-265)	150 (30-318)	187 (80-303)	220 (107-402)	220 (80-397)

Change in CD4 count overtime (EuroSIDA cohort)

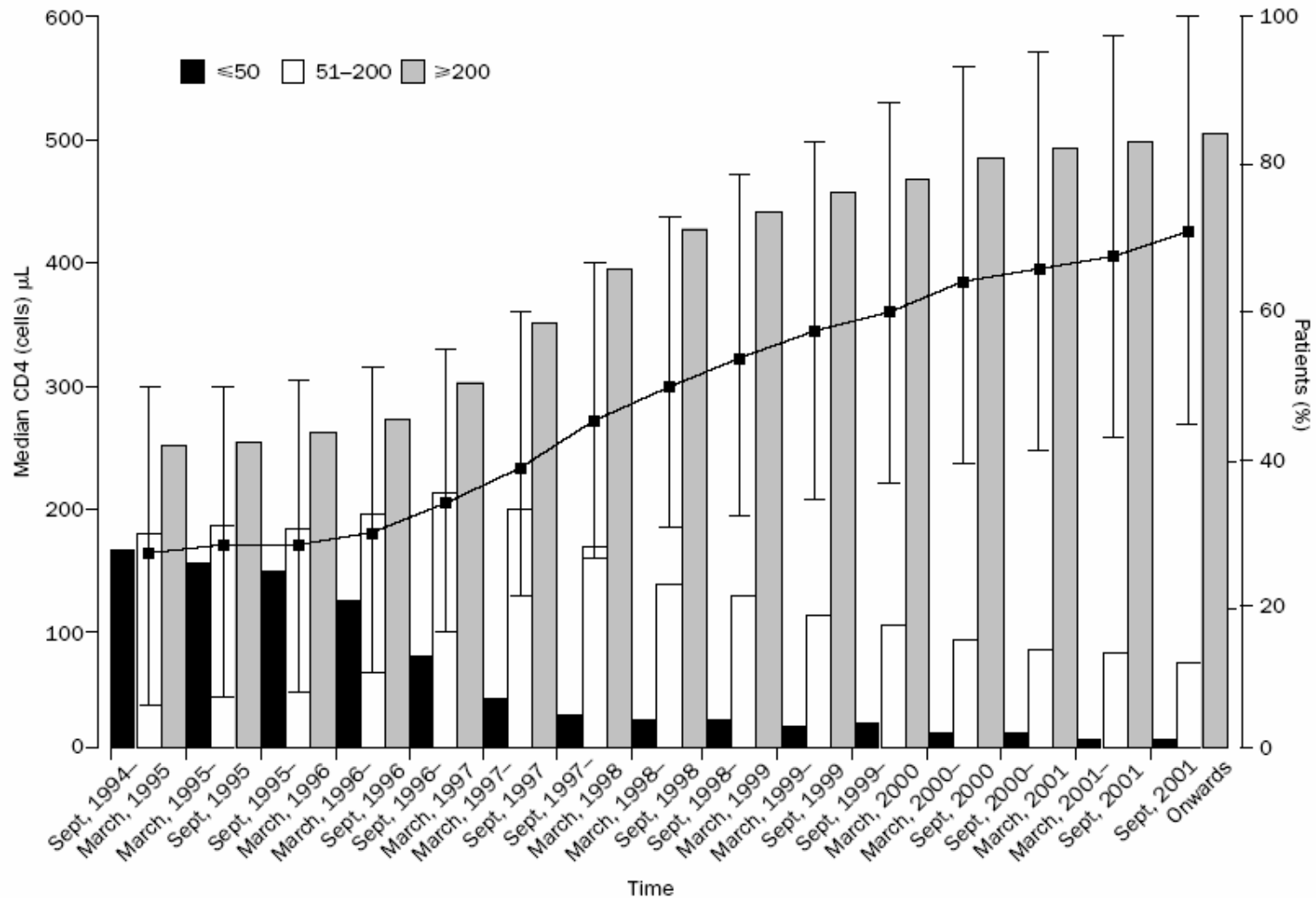


Figure 1: Change in CD4 count over time
Vertical bars=IQR.

TRAITEMENTS ANTI RETROVIRAUX EN FRANCE DEBUT 2004

- **19.5% des patients ne reçoivent pas de traitement**
 - 12% de patients naïfs
 - 7.5% de patients en interruption de traitement
- **6% des patients traités reçoivent une bithérapie**
- **58% des patients traités sont en succès virologique prolongé**
- **35% des patients traités ont une charge virale détectable**
- **médiane des CD4 = 430 / mm³ EIQ [285-610]**
- **6% des patients sont en échec thérapeutique sévère**
- **Patients vus au stade SIDA, non traités, souvent migrants et en situation de précarité**

LES PRINCIPALES DIFFICULTES (1)

1) L'accès au traitement :

- 25 - 30 000 adultes infectés par le VIH, non dépistés
- conditions psycho-sociales compatibles avec le suivi thérapeutique
- 90 à 95% des personnes infectées dans le Monde n'ont pas accès aux ARV

2) Les conditions de l'observance thérapeutique (« compliance »)

LES PRINCIPALES DIFFICULTES (2)

3) Les toxicités à court-moyen terme

- hématologiques
- neurologiques (SNC ; périphériques)
- digestives
- cutanées et allergiques
- polyviscérales : cytopathies mitochondriales
- métaboliques : insulino-résistance et dyslipidémie, acidose lactique
- anomalies de répartition des graisses

LES GRANDS PRINCIPES

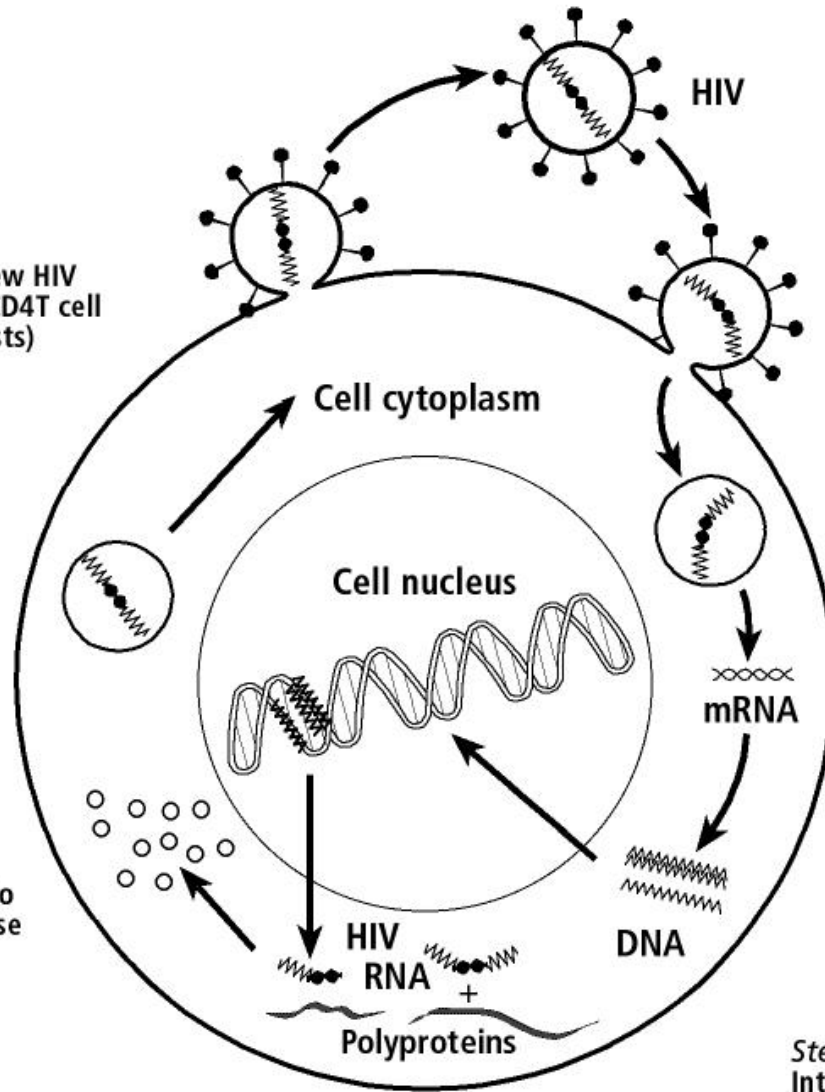
- **Le déficit immunitaire est lié au niveau de la réplication virale**
- **Une restauration immunitaire est possible**
- **Le mécanisme principal d'échappement virologique fait intervenir des phénomènes de résistances (sélection médicamenteuse)**
- **L'activité antirétrovirale est bien reflétée par la quantification virale plasmatique**
- **L'éradication virale ne peut pas être obtenue avec les thérapeutiques actuelles**

LES GRANDES QUESTIONS

- 1) Quand débiter le traitement ?
- 2) Quelle est la meilleure stratégie initiale ?
- 3) Quand changer de traitement ?
- 5) Quelle est la place des immunothérapies
- 6) Quel est l'impact à long terme des toxicités des ARV ?

Cycle répliatif du VIH et cibles des antirétroviraux

ANTIRETROVIRALS WHICH INHIBIT HIV REPLICATION CYCLE AT DIFFERENT TARGETS



Step 1
Viral attachment and entry

- T20
- maraviroc

Step 2
Uncoating and release of viral RNA

Step 3
Reverse transcription (HIV RNA into DNA)

Non-nucleoside and nucleoside Reverse transcriptase inhibitors decrease reverse transcriptase activity

Nucleoside Reverse transcriptase inhibitors:

- zidovudine (azt)
- didanosine (ddi)
- stavudine (d4t)
- lamivudine (3tc)
- zalcitabine (ddc)
- abacavir
- tenofovir (TDF)

Non-nucleoside Reverse transcriptase inhibitors:

- neviramine
- efavirenz
- delavirdine
- etravirine (TMC 125)
- TMC 278

Step 4
Integration (HIV DNA is spliced into cell DNA in the nucleus)

- raltegravir (MK 0518)
- elvitegravir (GS 9137)

Step 5
Transcription and translation (new HIV RNA and structural unprocessed polyproteins)

Step 6
Processing (of viral proteins into shorter useful pieces by protease enzymes)

Protease inhibitors decrease protease activity: e.g.

- saquinavir
- zalcitabine
- ritonavir
- Lopinavir/r
- indinavir
- atazanavir
- nelfinavir
- tipranavir
- amprenavir
- darunavir

Step 7
Viral assembly (HIV RNA and proteins form new viral capsid or shell)

Step 8
Viral budding (or new HIV virus destroys the CD4T cell membrane as it exists)

Molécules antirétrovirales (1)

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

- AZT-zidovudine RETROVIR®
 - DDI-didanosine VIDEX®
 - DDC-zalcitabine HIVID®
 - 3TC-lamivudine EPIVIR®
 - D4T-stavudine ZERIT®
 - Abacavir ZIAGEN®
 - Tenofovir VIREAD®
 - FTC EMTRIVA®
 - COMBIVIR®, KIVEXA®, TRUVADA®
 - ATRIPLA®
 - TRIZIVIR®
-
- Fozivudine
 - Lodenosine, Fdda
 - BCH 10652
 - DAPD
 - ACH-126 443
 - Alovudine (FLT)
 - Reverset (D-D4FC)

Molécules antirétrovirales (2)

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse

- Nevirapine VIRAMUNE®
- Efavirenz SUSTIVA®
- Delavirdine RESCRIPTOR®

- Etravirine TMC 125
- TMC 278
- GW 4751
- GW 3011
- GW 4511
- Capravirine

Molécules antirétrovirales (3)

Inhibiteurs de protéase

- Saquinavir 200 mg et 500 mg INVIRASE®
- Saquinavir soft gel 200 mg FORTOVASE®
- Indinavir CRIXIVAN®
- Ritonavir NORVIR®
- Nelfinavir 250 mg VIRACEPT®
- Amprenavir AGENERASE®
- ABT-378 – lopinavir/r KALETRA®
- Atazanavir REYATAZ®
- Fosamprenavir TELZIR®
- Tipranavir APTIVUS®
- Darunavir (TMC 114) PREZISTA®

- PD-178390
- DPC 684

- DMP 450
- TMC 126

DPC 681

Molécules Antirétrovirales (4)

Inhibiteurs d'entrée

- Antagonistes du récepteur CD4 (TNX-355 (IgG4 anti-CD4))
- Antagonistes du récepteur CCR5 (AK 602, TAK 220, TAK-779, **maraviroc (UK-427-857)**, Schering (SCH-C, SCH-D)
- Antagonistes du récepteur CXCR4 (ALX40-4C, AMD 3100, AMD 11070, T22)
- Inhibiteurs de fusion (T20 (efuvirtide) FUZEON[®], T1249)

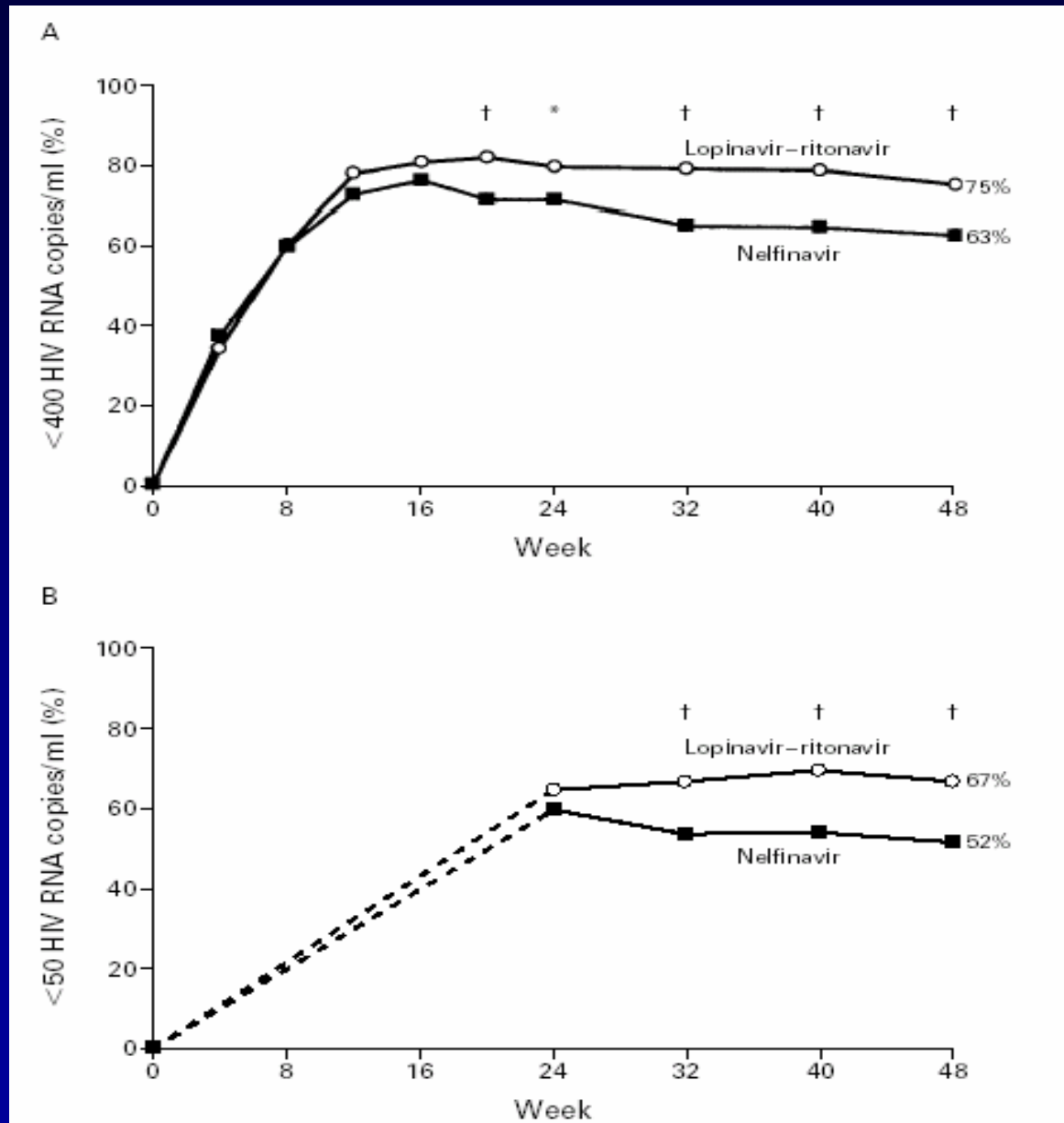
Inhibiteurs de l'intégrase

- Raltegravir (MK 0518) ISENTRESS[®]
- Elvitegravir (GS 9137)
- MK 2048

Inhibiteurs de maturation

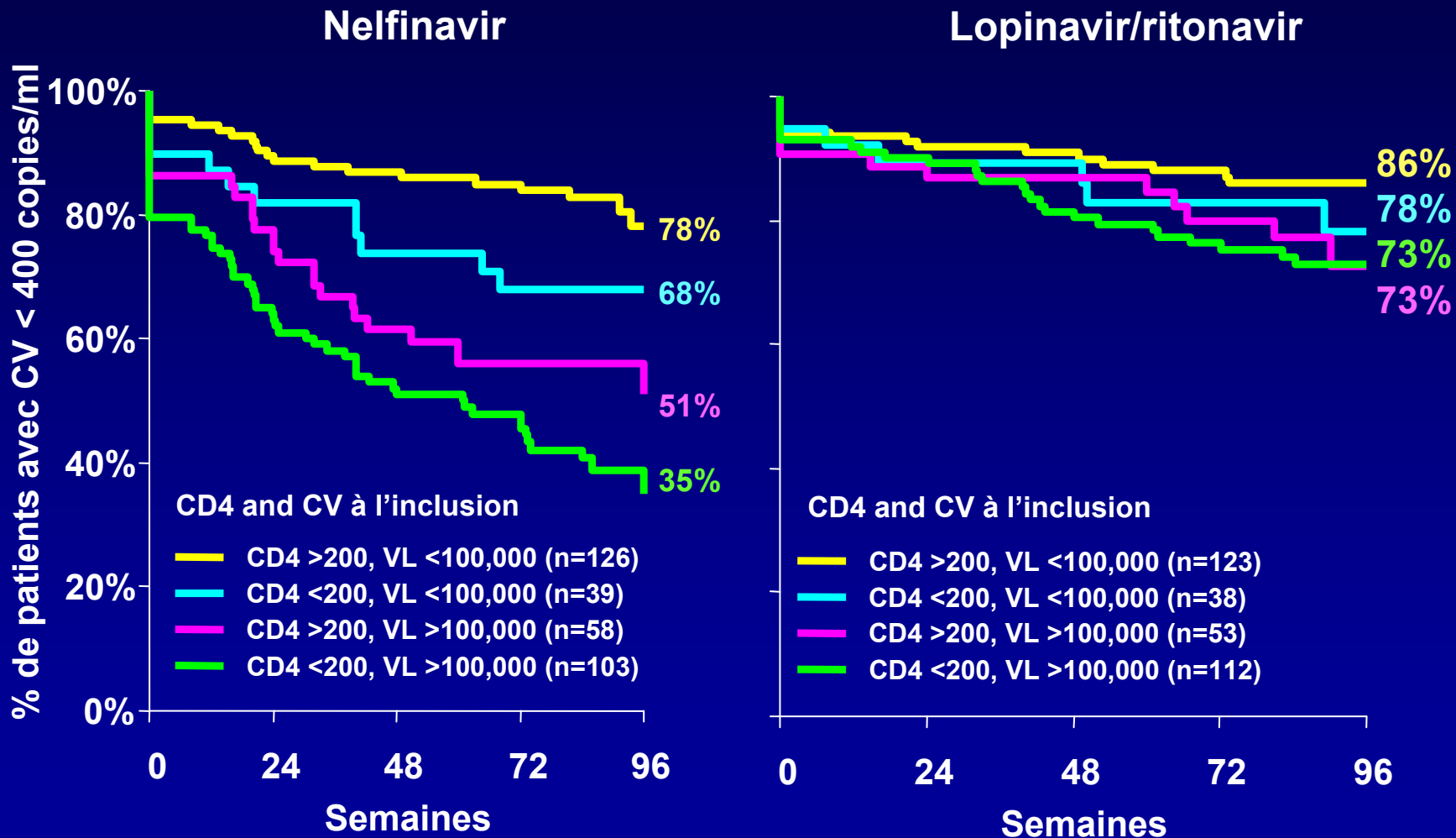
- PA 457

Lopinavir/r in naive patients



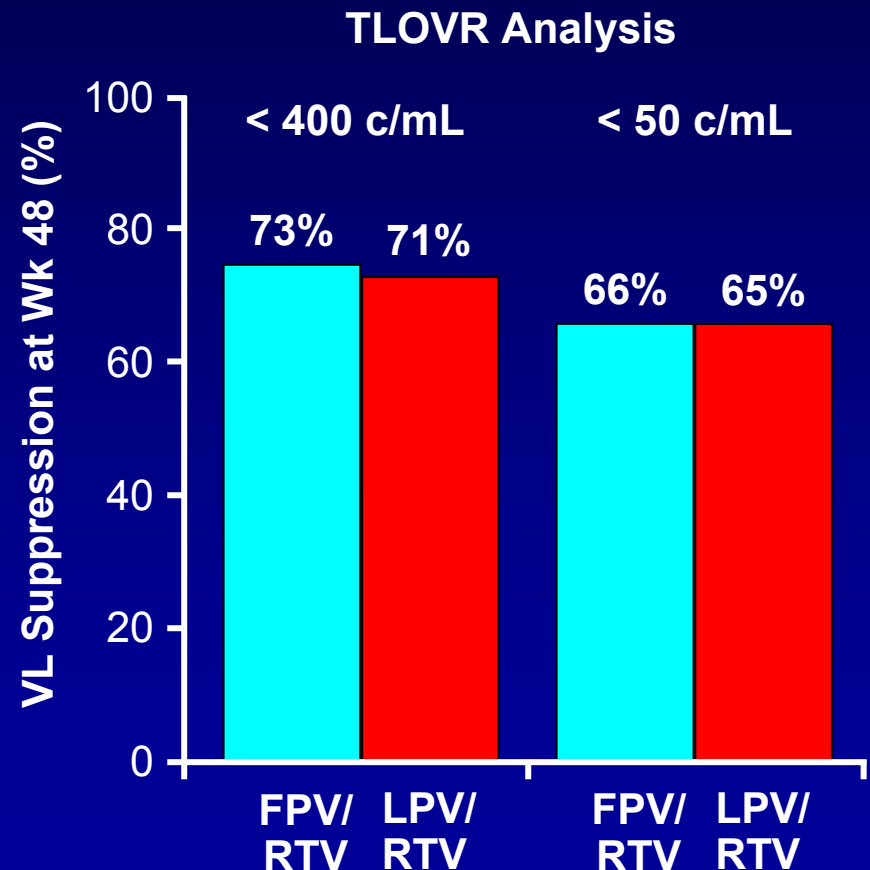
Etude 863

LPV/r vs NFV patients naïfs

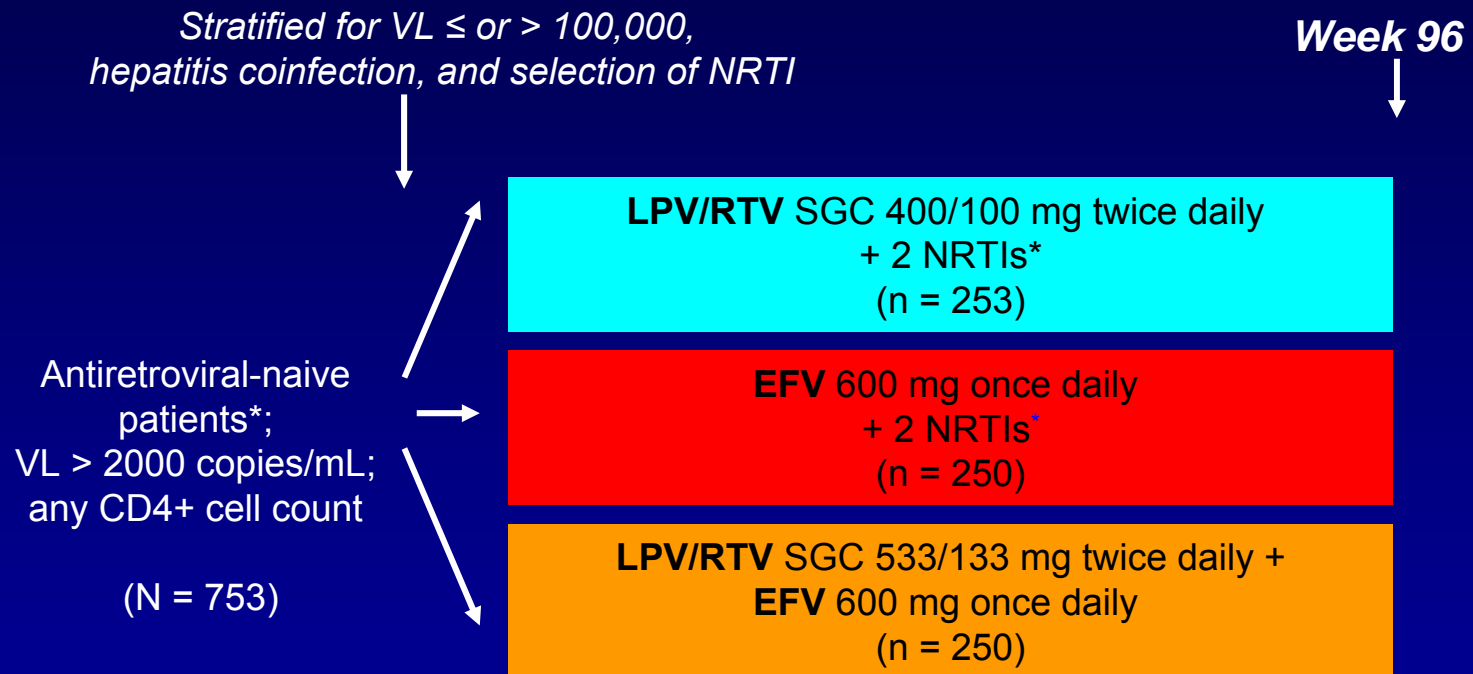


KLEAN: FPV/RTV vs LPV/RTV as Initial Therapy

- Phase IIIb, randomized, open-label, 48-week study
- FPV/RTV 700/100 mg BID (n = 434) vs LPV/RTV SGC (400/100 mg BID) (n = 444)
 - + ABC/3TC (600/300 mg) QD
- No difference in virologic outcome overall or stratified by baseline VL or CD4+ count
- CD4+ gain: +176 (FPV/RTV) vs +191 (LPV/RTV) (ITT-E)



ACTG 5142: LPV/RTV vs EFV vs LPV/RTV + EFV

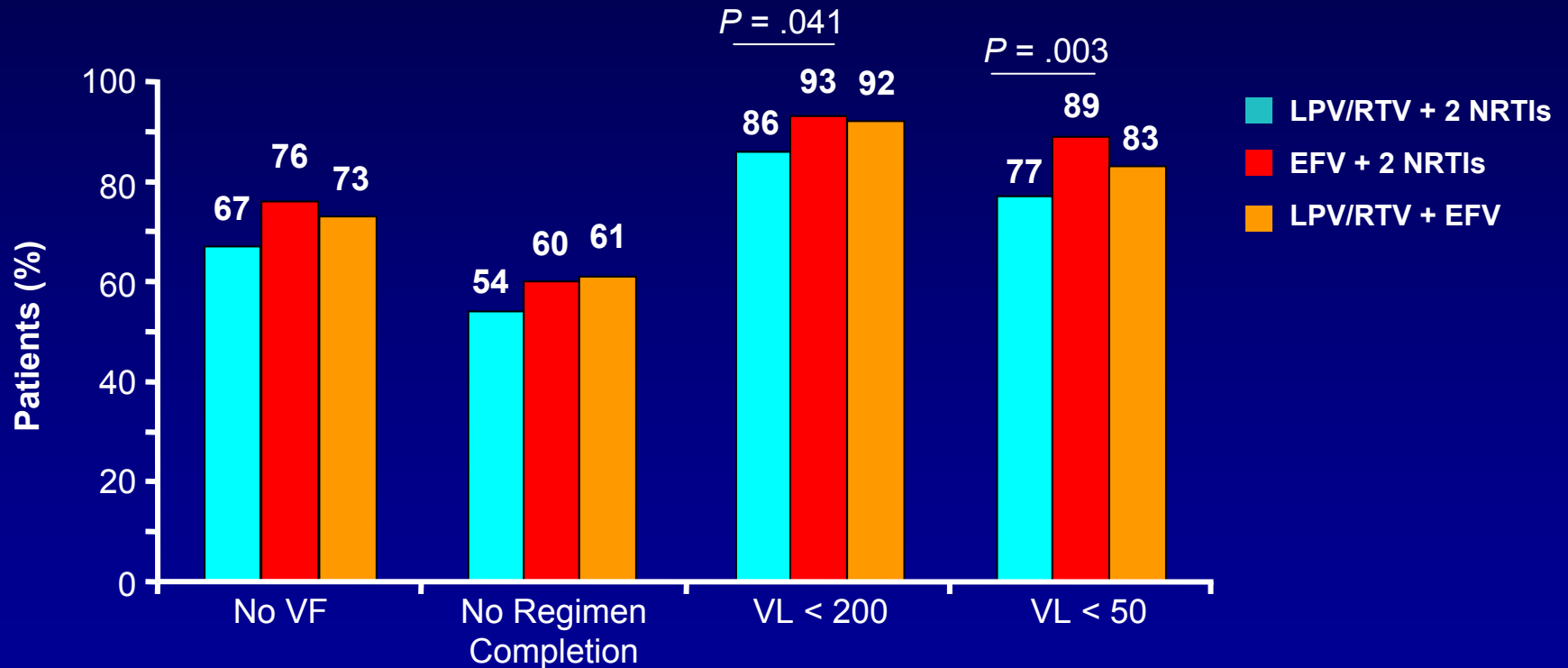


*Lamivudine plus either ZDV, d4T XR, or TDF, selected by investigator before randomization.

- Primary endpoints

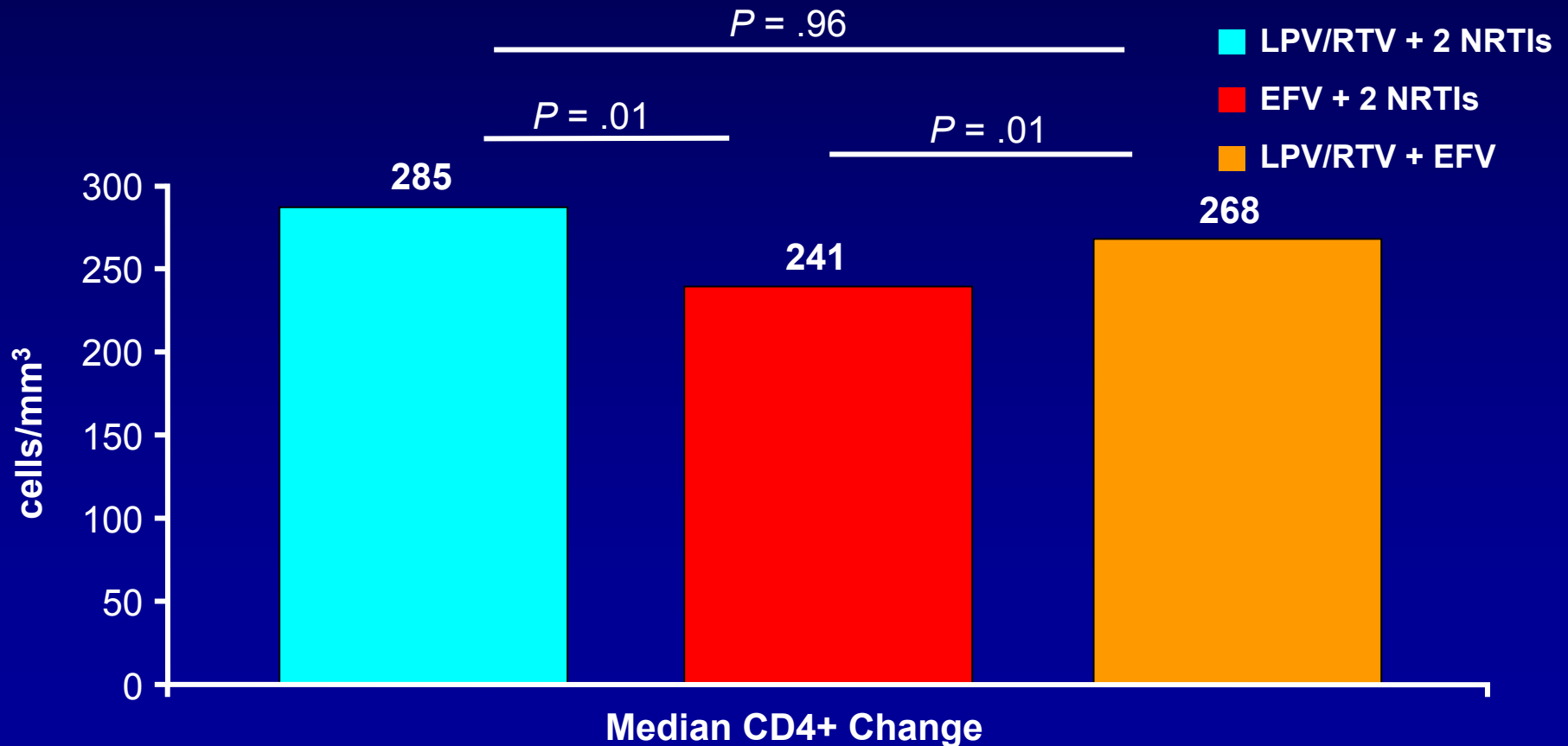
- Time to virologic failure
- Regimen completion: virologic failure or toxicity-related discontinuation of any regimen component

ACTG 5142: Outcomes at Week 96 (ITT)



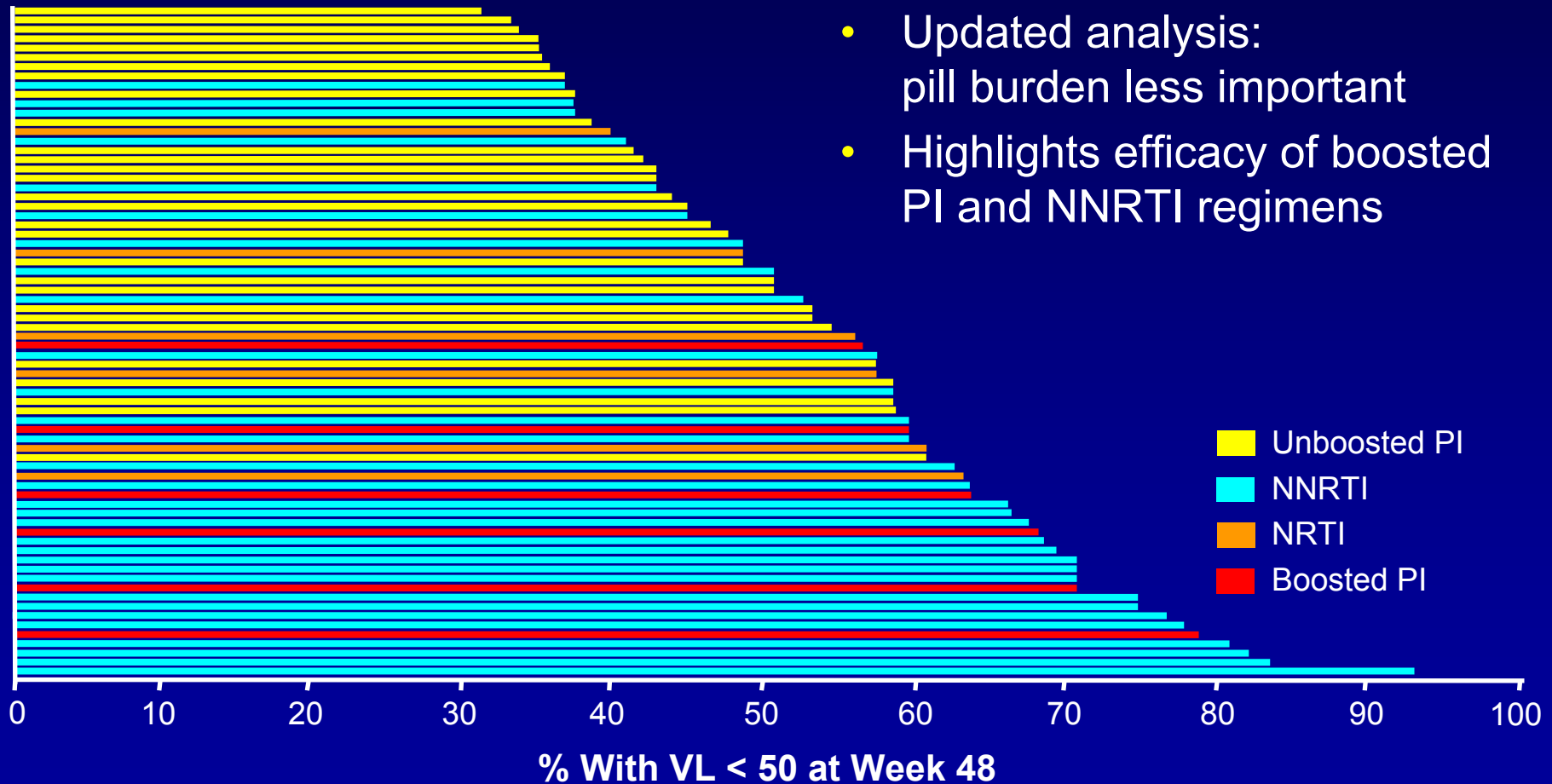
- EFV + 2 NRTIs superior to LPV/r + 2 NRTIs in primary endpoints of
 - Time to virologic failure ($P = .006$)
 - Time to regimen completion ($P = .02$)
- Protocol-defined threshold for significance: $P < .016$

ACTG 5142: Change in CD4+ Cell Count at Week 96



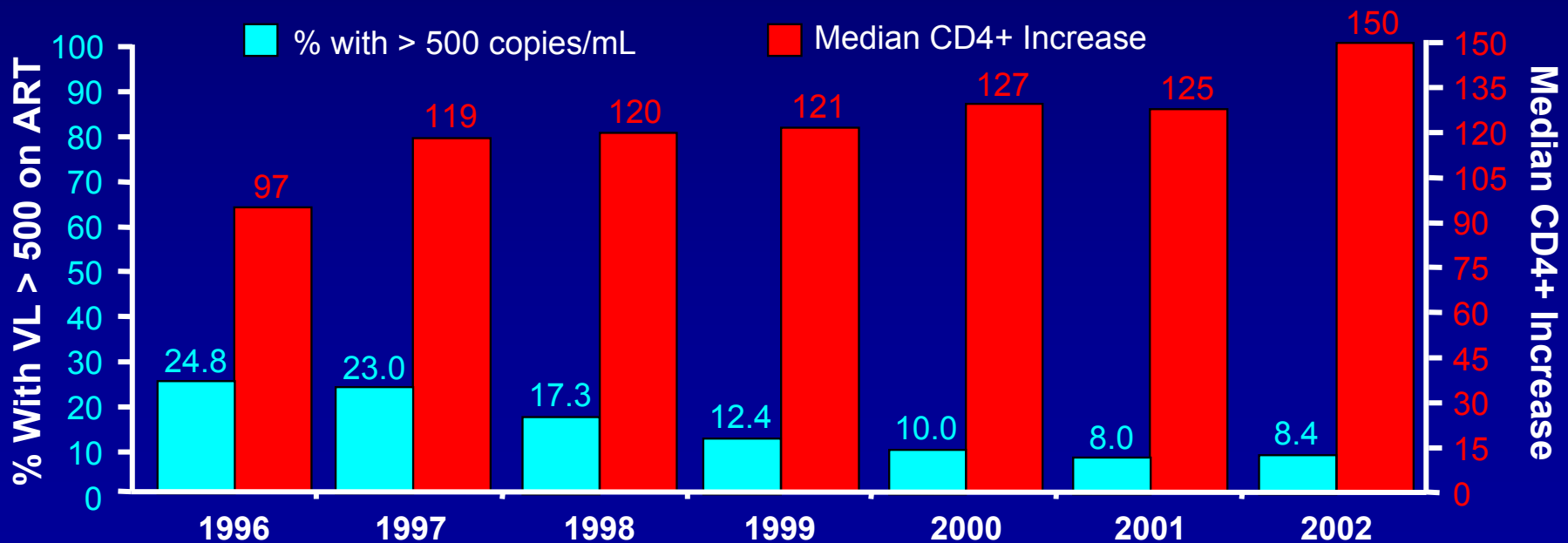
Collated Results of HAART Studies

- Previous analysis emphasized relation between pill burden and response
- Updated analysis: pill burden less important
- Highlights efficacy of boosted PI and NNRTI regimens



Treatment Responses in 1st Year of HAART Improving Over Time

- 4143 subjects from 5 clinic cohorts in Europe and Canada
- Treatment naive; started HAART from 1996-2002
- ↓ risk of virologic failure, ↑ median CD4+ count increase in later years
 - In recent years, most “failure” due to loss to follow-up or treatment discontinuation



Tolérance des antirétroviraux

- Effets indésirables spécifiques pour chaque molécules
- Effets indésirables « communs » à toutes les molécules
 - Troubles métaboliques
 - Lipodystrophies
 - Lipo-accumulation: plutôt les IP
 - Lipo-atrophie: plutôt les NRTIs (d4T +++)



Lipoatrophie: fonte des boules de Bichat



Lipohypertrophie: bosse de bison



Lipohypertrophie:
accumulation intra-
abdominale



Lipoatrophie
périphérique

Mitochondriopathies

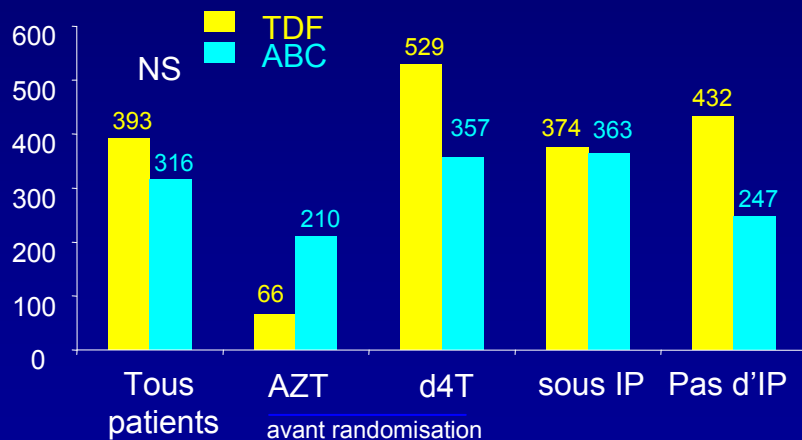
A l'origine des effets indésirables de tous les analogues nucléosidiques

- Anémie
- Neuropathie
- Myopathie
- Acidose lactique
- Lipodystrophie

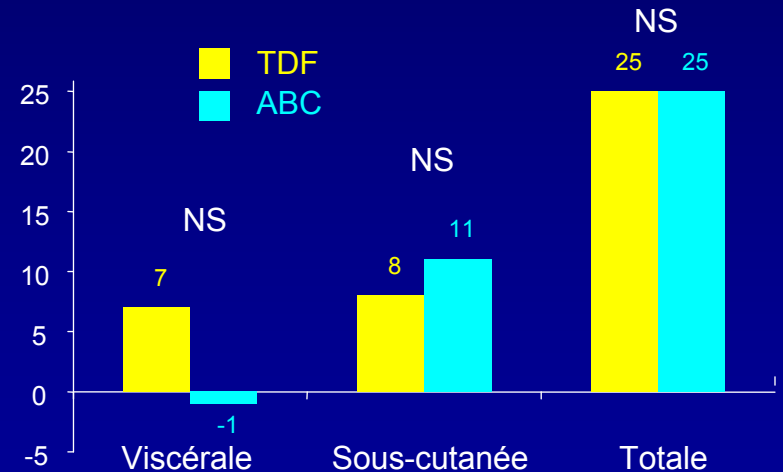
Le switch avec TDF ou ABC améliore la lipoatrophie chez les patients lipoatrophiques sous analogue de la thymidine : Etude RAVE

- Etude randomisée :
 - 105 patients avec lipoatrophie modérée à sévère sous HAART comportant AZT ou d4T, avec CV < 50 c/mL
 - Switch pour Ténofovir ou Abacavir, évaluation à S48
 - Critère principal : masse grasseuse des membres par DEXA

Augmentation de la graisse périphérique (g)



Modification de la graisse abdominale (cm³)



- Restauration similaire de la graisse des membres (+ 10 % environ) ou sous-cutanée abdominale avec TDF ou ABC
- Amélioration dyslipidémie dans bras TDF

LES GRANDES QUESTIONS

1) Quand débiter le traitement ?

Aucun essai thérapeutique contrôlé ne permet de répondre

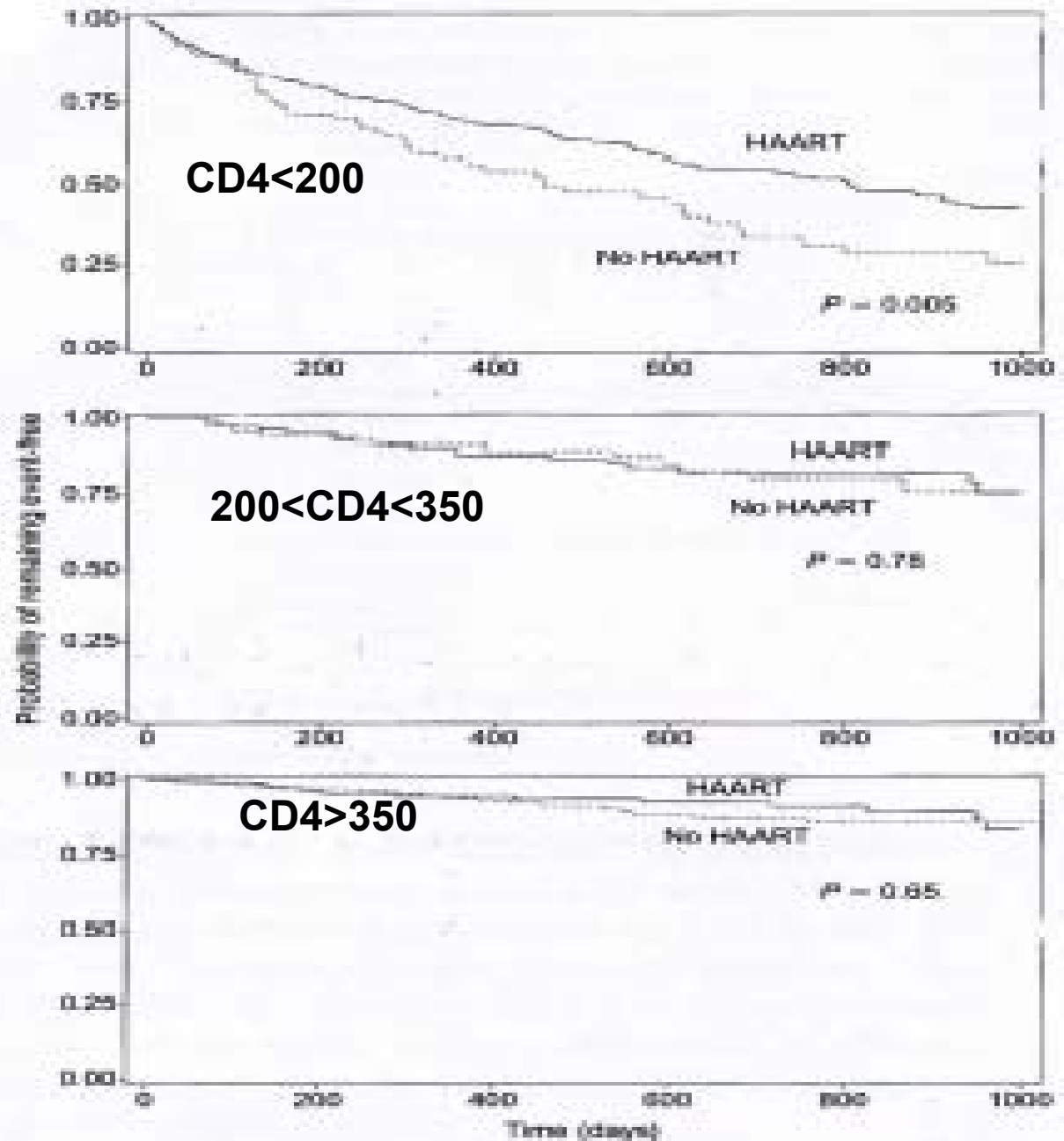
Les recommandations actuelles sont fondées sur les études observationnelles

Le concept « frapper tôt, frapper fort » a vécu

Les indications thérapeutiques doivent impérativement tenir compte de l'acceptation prévisible du traitement

New AIDS or death Selon CD4

Sterling,
AIDS 2001



New AIDS or death selon CV

Sterling,
AIDS 2001

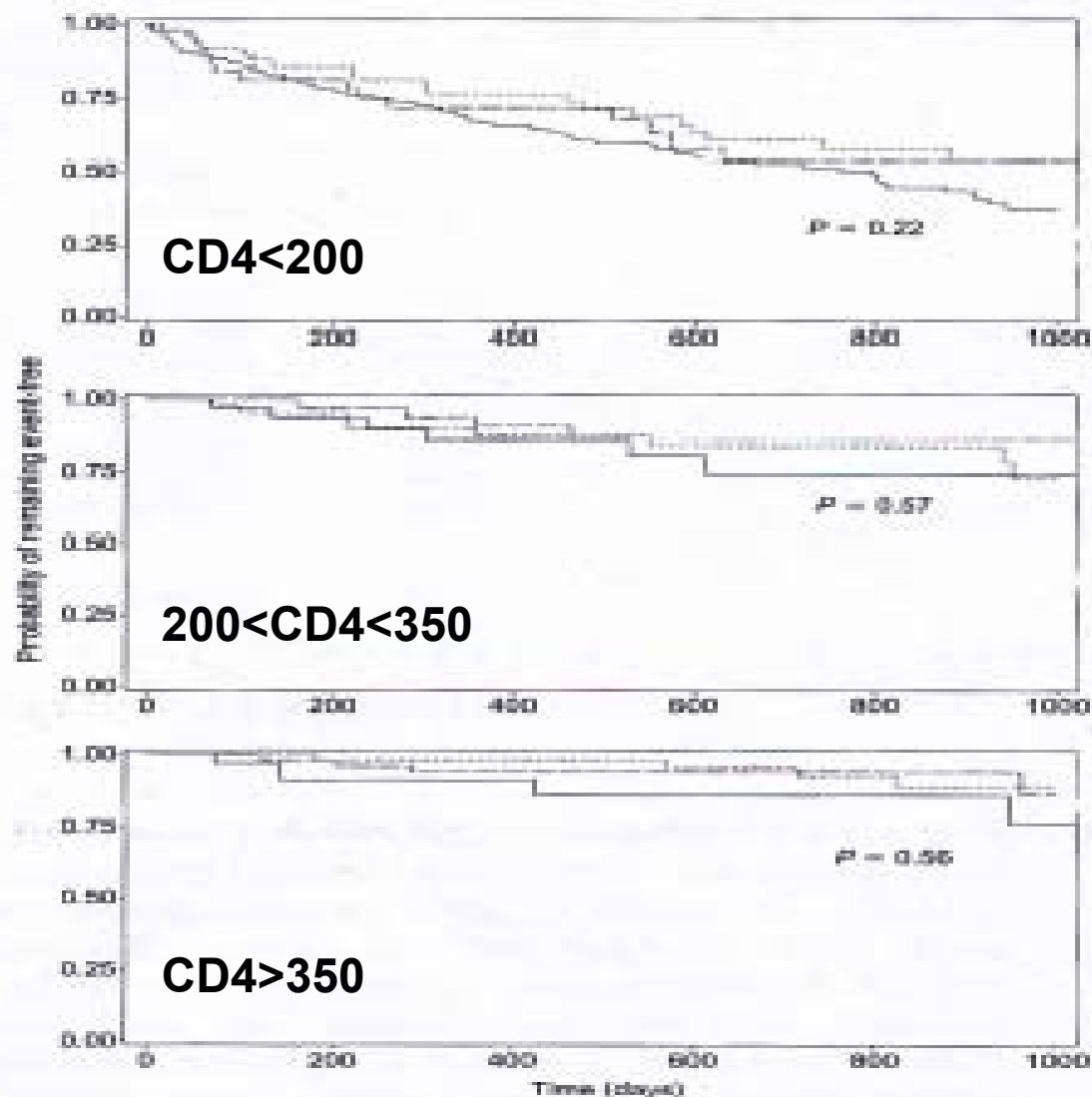
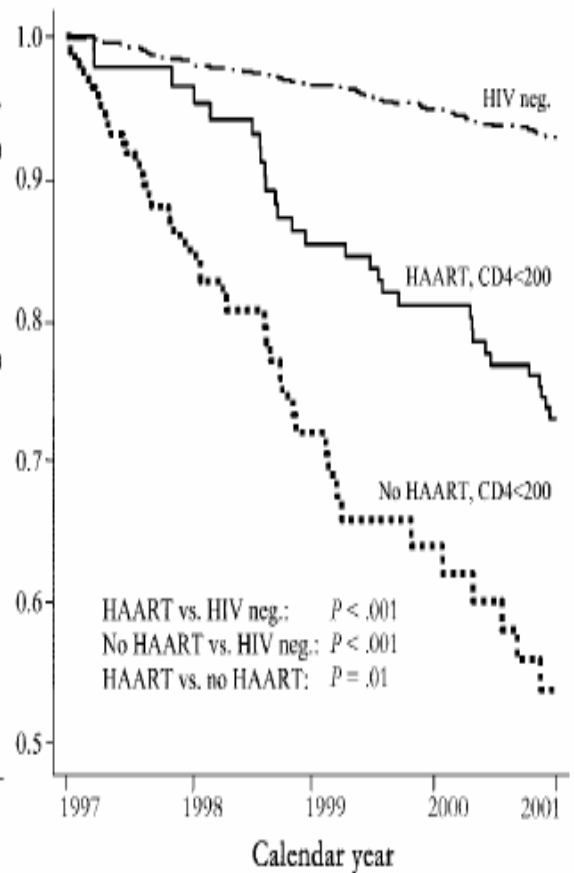
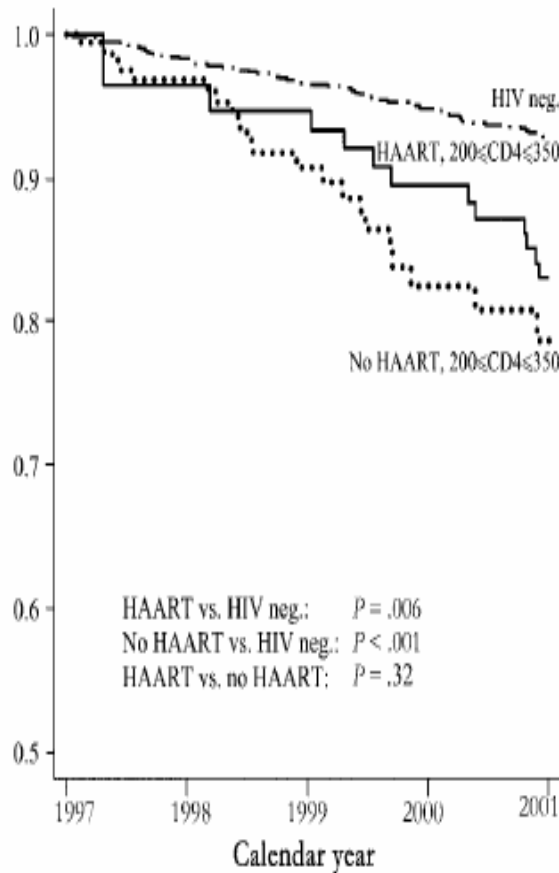
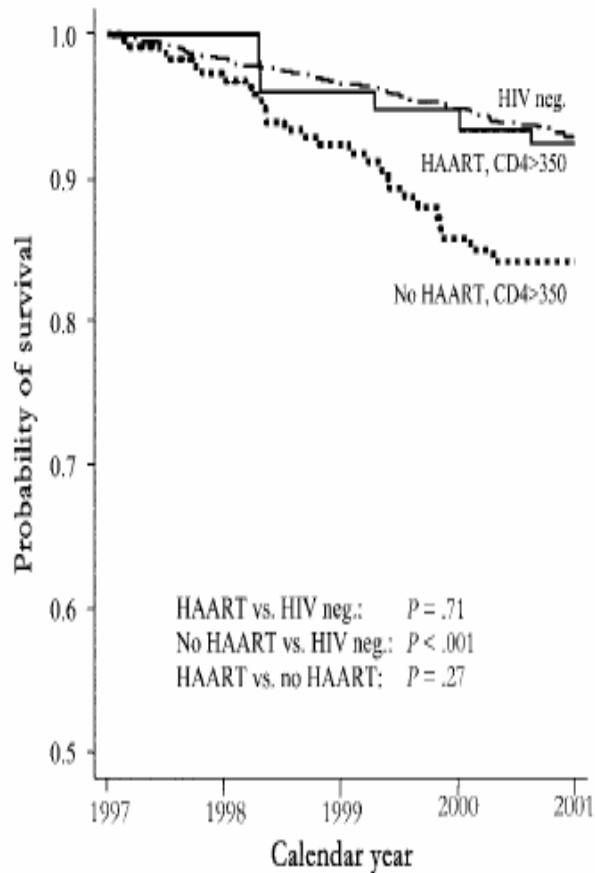


Fig. 2. Kaplan–Meier estimates of a new AIDS-defining illness or death (event) over time (days) stratified by HIV-1 RNA level at baseline among patients receiving HAART. HIV-1 RNA strata: ----, < 5000 copies/ml; - - -, 5001–55 000 copies/ml; —, > 55 000 copies/ml. Top panel, CD4 T-lymphocyte count $\leq 200 \times 10^6$ cells/l; centre panel, CD4 T-lymphocyte count 201–350 $\times 10^6$ cells/l; lower panel, CD4 T-lymphocyte count $> 350 \times 10^6$ cells/l.

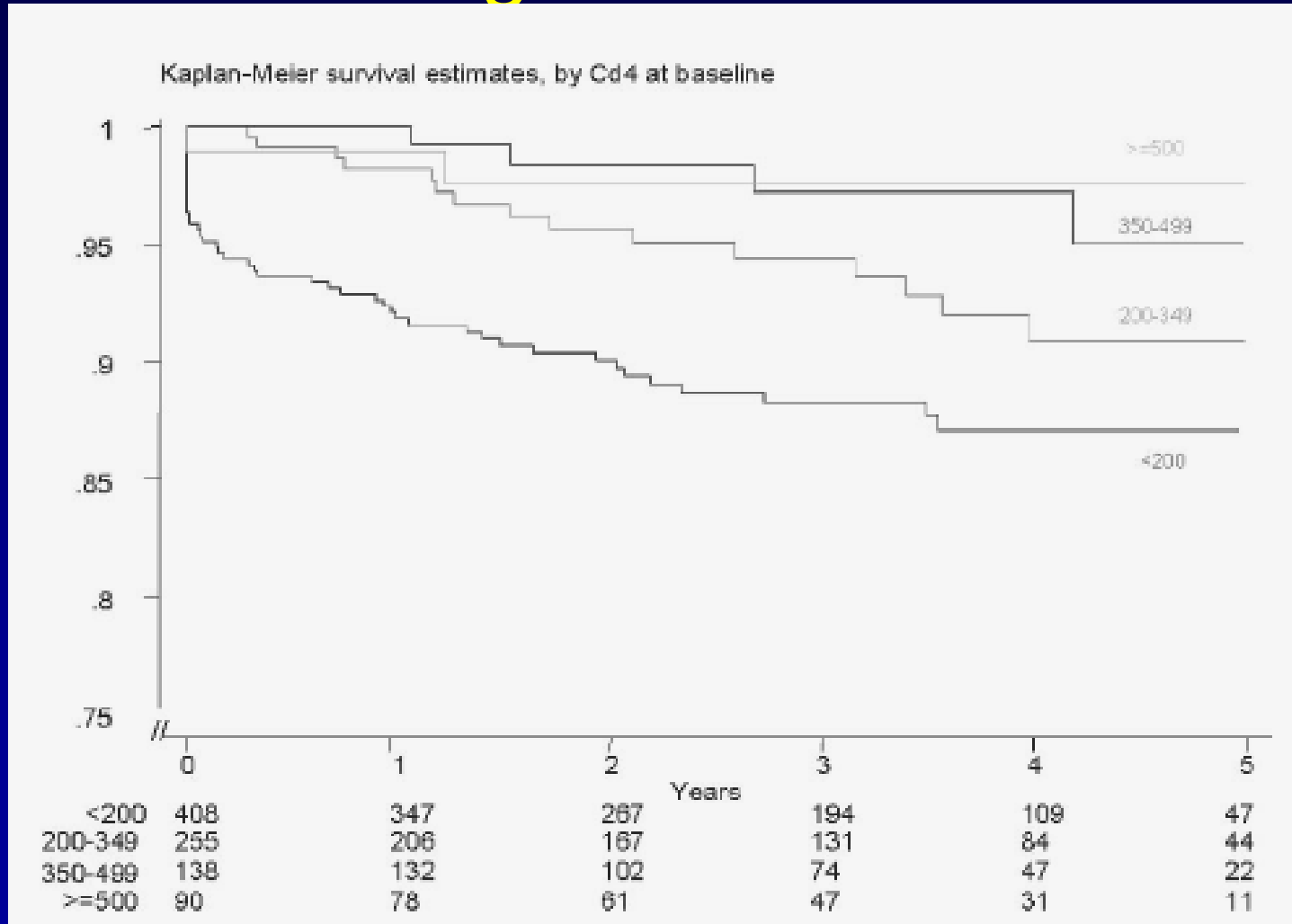
Mortality in HIV-Seropositive versus Seronegative persons



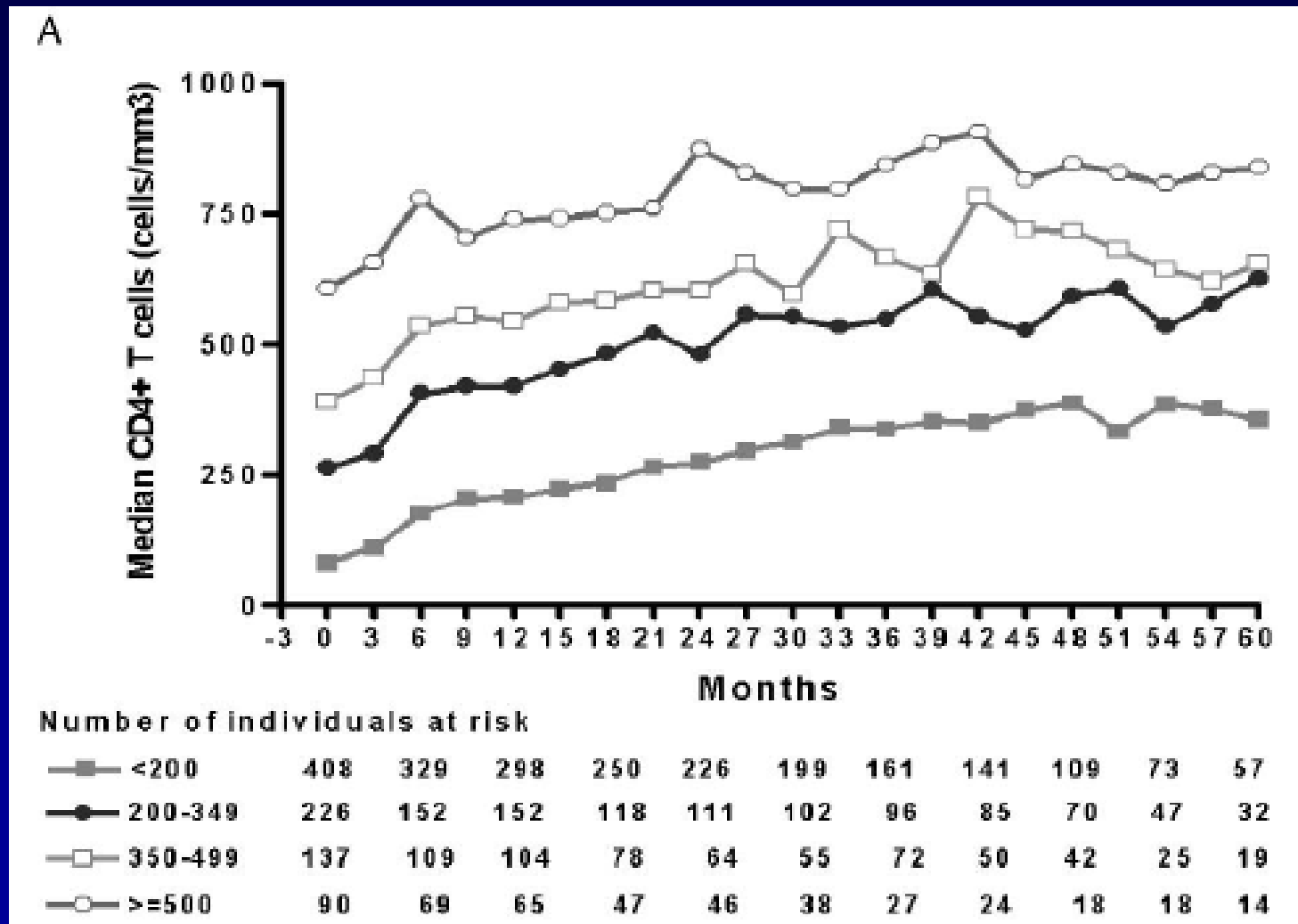
583 versus 920 IVDUs

Wang JID 2004

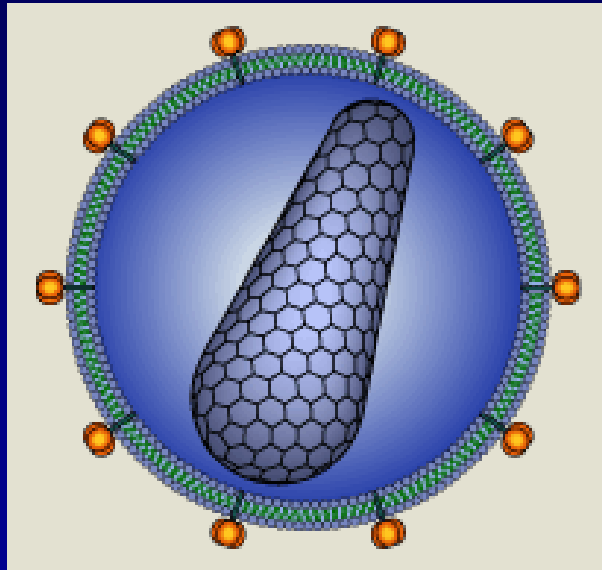
Cumulative progression to AIDS or death for treatment-naive patients starting HAART according to baseline CD4



Long-Term CD4+ T-Cell Response to HAART According to Baseline CD4



Stratégie antirétrovirale



Posologies des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse

DCI	Formulation	Posologie	Forme Pédiatrique
Abacavir (ABC) (Ziagen®)	Comprimés à 300 mg	300 mg bid ⁽¹⁾	Solution à 20 mg/ml, 8 mk/kg bid, DM ⁽³⁾ 600 mg/j
Didanosine (ddl) (Videx®)	Gélules gastro résistantes à 125, 200, 250 ou 400 mg. AJ	> 60 kg : 400 mg od ⁽²⁾ < 60 kg : 250 mg od ⁽²⁾	Gélules GR CI chez - de 6 ans, poudre pour solution orale. (AJ) + de 6 ans : 240 mg/m ² en od ou bid
Lamivudine (3TC) (Epivir®)	Comprimés à 300 mg	300 mg qd	Solution orale : 4 mg/kg en bid de 3 mois à 16 ans (SIR). DM 300 /kg/j
Stavudine (d4T) (Zérit®)	Gélules à 15, 20, 30 et 40 mg.	40 mg bid	> 60 kg : 40mg en bid 30 - 59 kg : 30 mg en bid < 30 kg : 1 mg/kg en bid
Zidovudine (ZDV) (Rétrovir®)	Gélules à 100 et 250 mg et comprimé à 300 mg	500 ou 600 mg bid ou tid	Sol. Buvable à 10 mg/ml 360 à 480 mg/m ²
Ténofovir (d4T) (Viréad®)	Comprimés à 300 mg	300 mg od	
Emtricitabine (Emtriva®)	gélules à 200 mg	200 mg od	—

(1) bid = deux fois par jour

(2) od = une fois par jour AJ = à jeun

(3) DM = dose maximale

Combinaisons fixes d'Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT

DCI	Formulation	Posologie
Combivir (AZT + 3TC)	Comprimés à 300 + 150 mg	Un comprimé bid
Kivexa (ABC + 3TC)	Comprimés à 600 + 300 mg	Un comprimé qd
Truvada (TDF + FTC)	Comprimés à 300 + 200 mg	Un comprimé qd
Trizivir (AZT + ABC + 3TC)	Comprimés à 300 + 600 + 150 mg	Un comprimé bid
Atripla (TDF + FTC + EFV)	Comprimés à 300 + 200 + 600 mg	Un comprimé qd

Posologies des Inhibiteurs non nucléosidiques de la RT

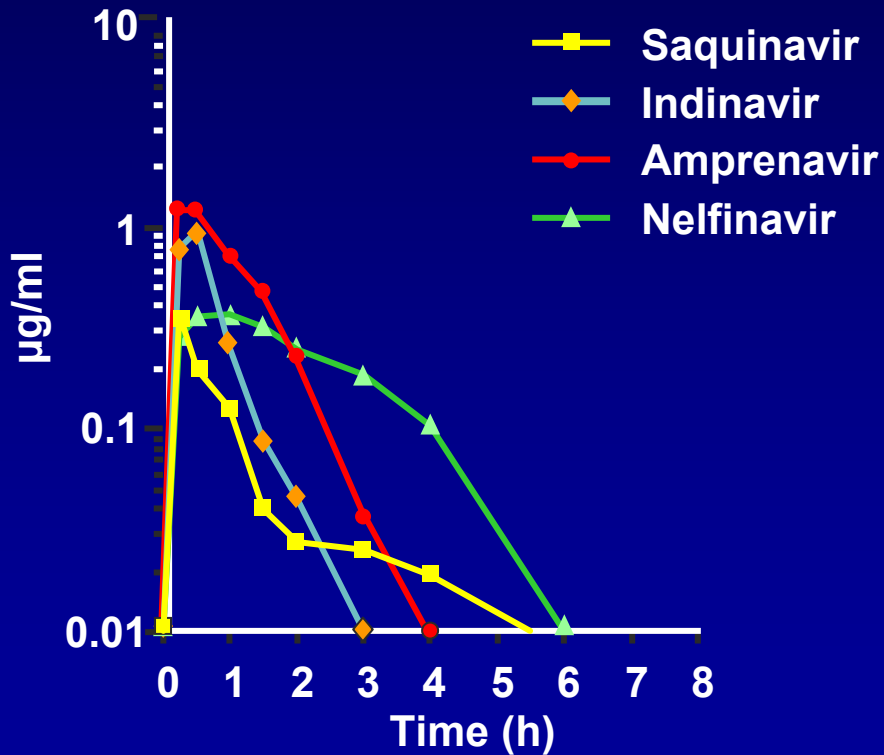
DCI	Formulation	Posologie	Forme Pédiatrique
Efavirenz	Comprimé à 600 mg	1 x 600 mg en dose unique journalière (au coucher ⁽¹⁾)	Gélules à 50, 100 et 200 mg. Dose unique journalière en fonction du poids
Névirapine	Comprimés à 200 mg	1 x 200 mg 1 fois/j (14 j) puis 2 fois /j ⁽²⁾	Suspension, posologie en fonction de l'âge, à partir de 2 mois.

(1) prévention des troubles neuropsychiques

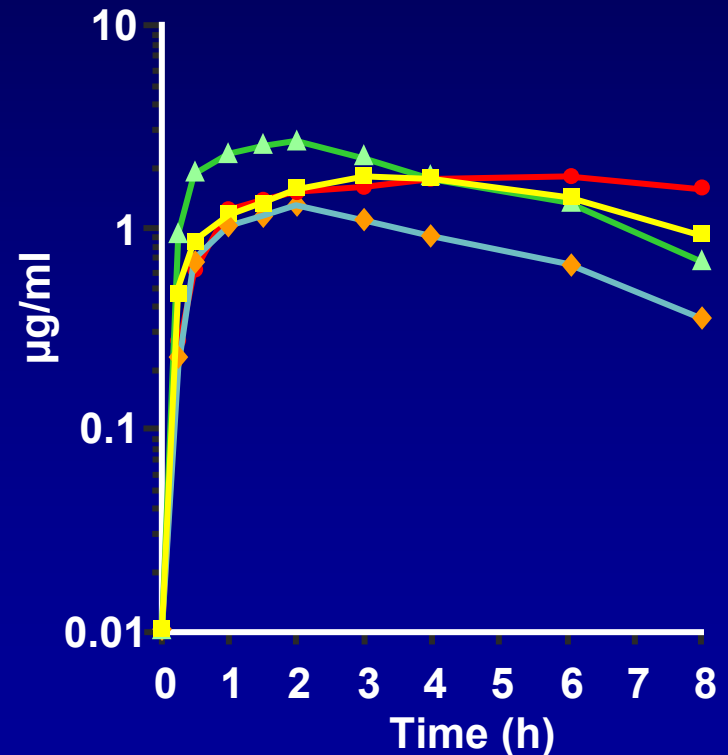
(2) dose réduite lors des 14 premiers jours pour améliorer la tolérance

Apport du ritonavir utilisé en “booster”

Sans RTV



Avec RTV

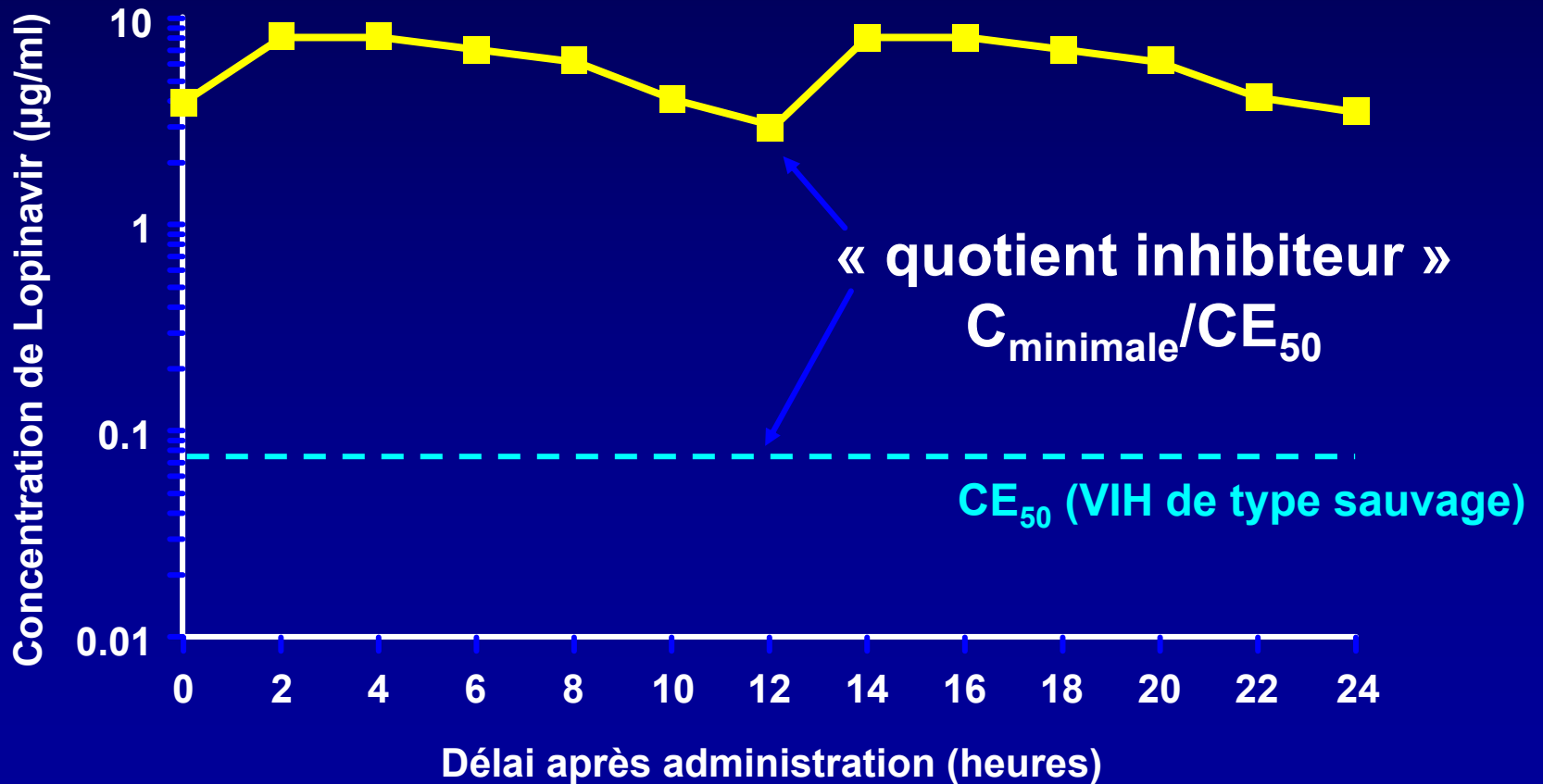


Posologies des Inhibiteurs de la protéase

DCI	Formulation	Posologie	Nb/j	Forme Pédiatrique
Indinavir (IDV) (Crixivan®)	Gélules à 200 et 400 mg	- 3 x 800 mg /j - 2 x 400 à 800 mg/j + rtv 100 mg bid	4 à 6	Solution à 20 mg/ml, 8 mk/kg/bid
Nelfinavir (NFV) (Viracept®)	Comprimés à 250 mg	2 x 1250 mg/j	9	25 à 30 mg/kg tid
Saquinavir (SQV) (Invirase®)	comprimés à 500mg	1000mg bid + rtv 100 mg bid	6	
Amprénavir (APV) (Agénérase®)	Capsules à 150 mg	1200mg bid	18	Sol. Buv; 15mg/ml 20 mg/kg bid
Lopinavir /r (LPV/r) (Kaletra®)	Comprimés à 200/100 mg	400/100 mg bid	4	Solution buvable 400/100 mg pour 5 ml 230/57,5 m2 bid
Ritonavir (RTV) (Norvir®)	Capsules à 100 mg, Sol. Buv. 80mg/ml	2 x 600 mg/j 1 à 2 x 100 à 200 mg/j	2 à 12	600mg en bid ⁽¹⁾
(fosAPV) (Telzir®)	Comprimés à 700 mg	2 x 700 mg/j + rtv 2 x 100 mg	4	
atazanavir (ATV) (Reyataz®)	Gélules à 150 et 200 mg	1 x 300 mg/j + rtv 1 x 100 mg	3	

Pharmacocinétique de Kaletra[®]

400/100 mg 2x/j



Indication du traitement antirétroviral de première intention en 1997-2000

Il est impératif de traiter précocement

« To hit hard and early »

« Eradication »

Recommandations pour la mise en route d'un traitement antirétroviral 1997 -2000

Symptomes*	Lymphocytes CD4/mm ³	Recommandations
Absents	>500	Abstention. Suivi de la charge virale 2 fois par an. Traitement envisageable en cas de charge virale > 10 000 /mL
Absents	300 à 500	Décision en fonction: -de la pente du taux de CD4 -de la charge virale > 5 à 10 000/mL
Absents	< ou = 300	Débuter le traitement
Présents	Indifférent	Débuter le traitement

*Symptômes directement liés au VIH ou témoignant d'une infection opportuniste.

Recommandations pour la mise en route d'un traitement antirétroviral 2000 -2004

Il est impératif de traiter le plus tard possible ?

Adhérence au long cours

Troubles métaboliques

lipodystrophies

Développement des résistances

Recommandations pour la mise en route d'un traitement antirétroviral 2006

Retour à un traitement plus précoce

Nouvelle génération d'ARV

moins toxiques

moins de prises

Cohortes observationnelles

Quand débiter un traitement antirétroviral ?

Lymphocytes T CD4 < 200/mm³ (ou < 15%)

ou patients symptomatiques

Traitement nécessaire dans tous les cas.

Lymphocytes T CD4 < 350/mm³

le traitement doit être entrepris dans cette fourchette

Le patient doit être préparé à la mise sous traitement dès que les CD4 sont <350/mm³.

Le moment de l'initiation doit être choisi en fonction de 3 critères:

- » État de préparation du patient
- » La pente de décroissance des lymphocytes CD4
- » La valeur de la charge virale plasmatique.

Lymphocytes T CD4 > 350/mm³ (ou ≥ 20 %):

Traitement non recommandé

Cependant une CV > 100 000 copies/ml ou % CD4 < 15% peuvent constituer un argument pour la mise en route d'un traitement ARV.

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (1)

Options à préférer					
2 IN		+	1 INN	Ou	1 IP/r
Zidovudine ⁽¹⁾ ou Ténofovir ou Abacavir (2)	+	Lamivudine ⁽¹⁾ Ou Emtricitabine	Efavirenz ⁽²⁾		Fosamprénavir/r ou Lopinavir/r ou Saquinavir/r

- (1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée
- (2) Il existe des risques de survenue précoce d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral (2)

Autres choix possibles

2 IN (voir diapositive précédente) + atazanavir/r ou indinavir/r⁽⁶⁾

Didanosine ou ténofovir ou zidovudine + lamivudine ou emtricitabine +
nevirapine

Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®) ⁽³⁾

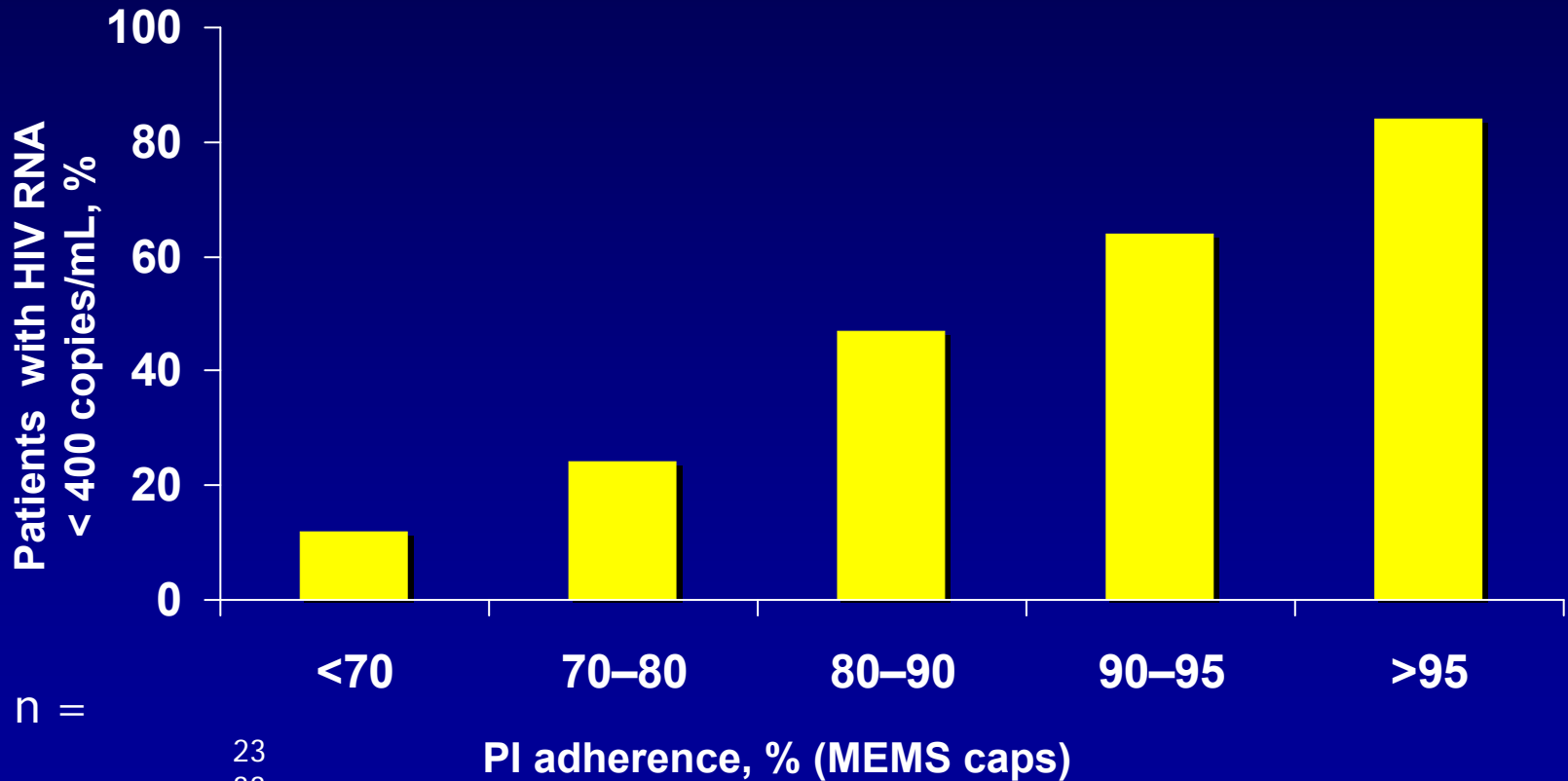
•(3) si CV<100 000 copies/ml et contre indication à l'usage d'IP ou INNTI

CRITERES DE CHOIX DES COMBINAISONS THERAPEUTIQUES INITIALES

- Simplicité et tolérance
- Efficacité antivirale
- Préserver les options futures en cas d'échappement virologique
- Réduire le risque de lipodystrophie
- Réduire le risque métabolique
- Tenir compte des co-infections virales
- Tenir compte du désir d'enfant

Paterson : What Degree of Adherence is Needed?

Adherence to a PI-containing regimen correlates with HIV RNA response at 3 months



n =

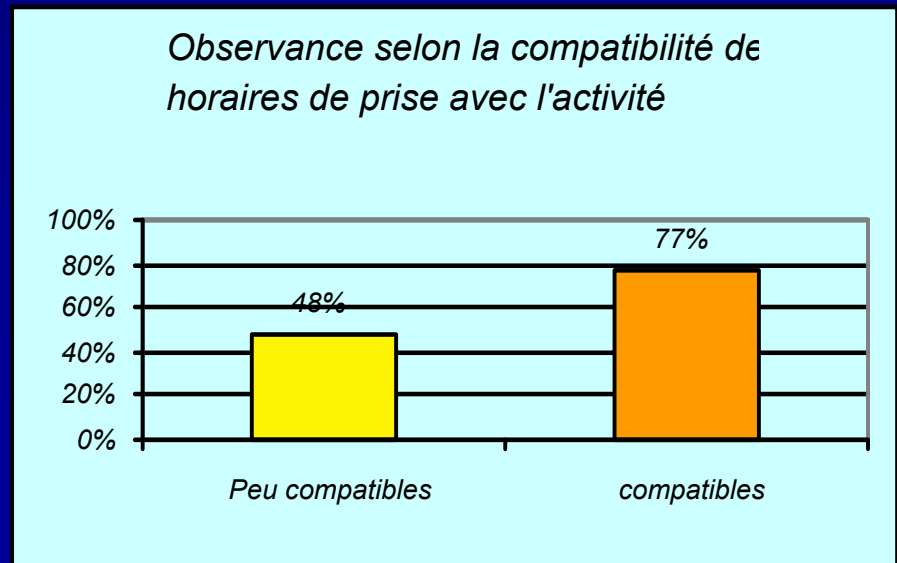
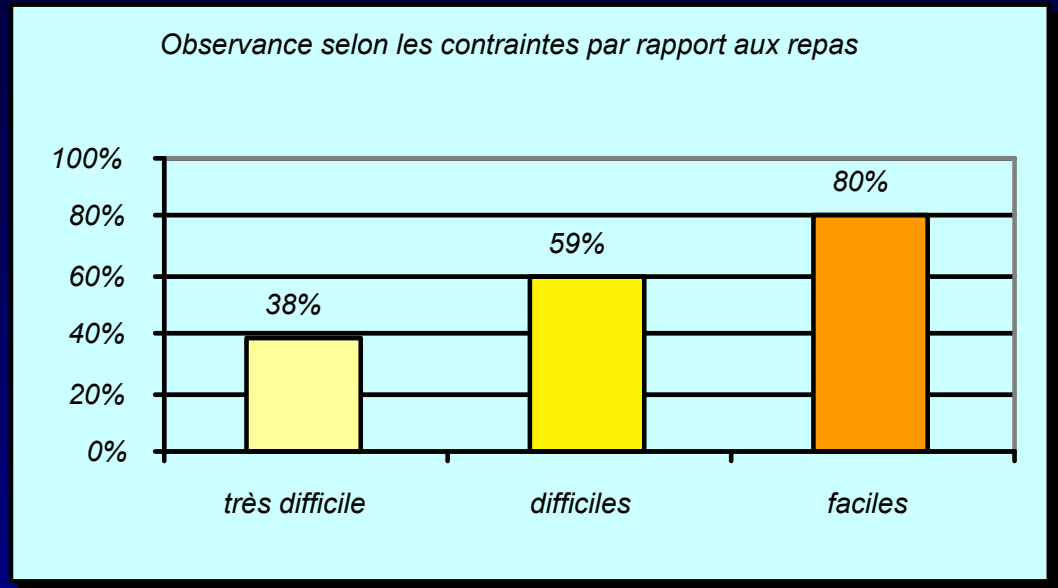
Indinavir :	23
Nelfinavir :	33
Ritonavir :	3
Saquinavir :	3
Ritonavir & Saquinavir :	17
Amprénavir :	2

PI adherence, % (MEMS caps)

Observance et prise en charge

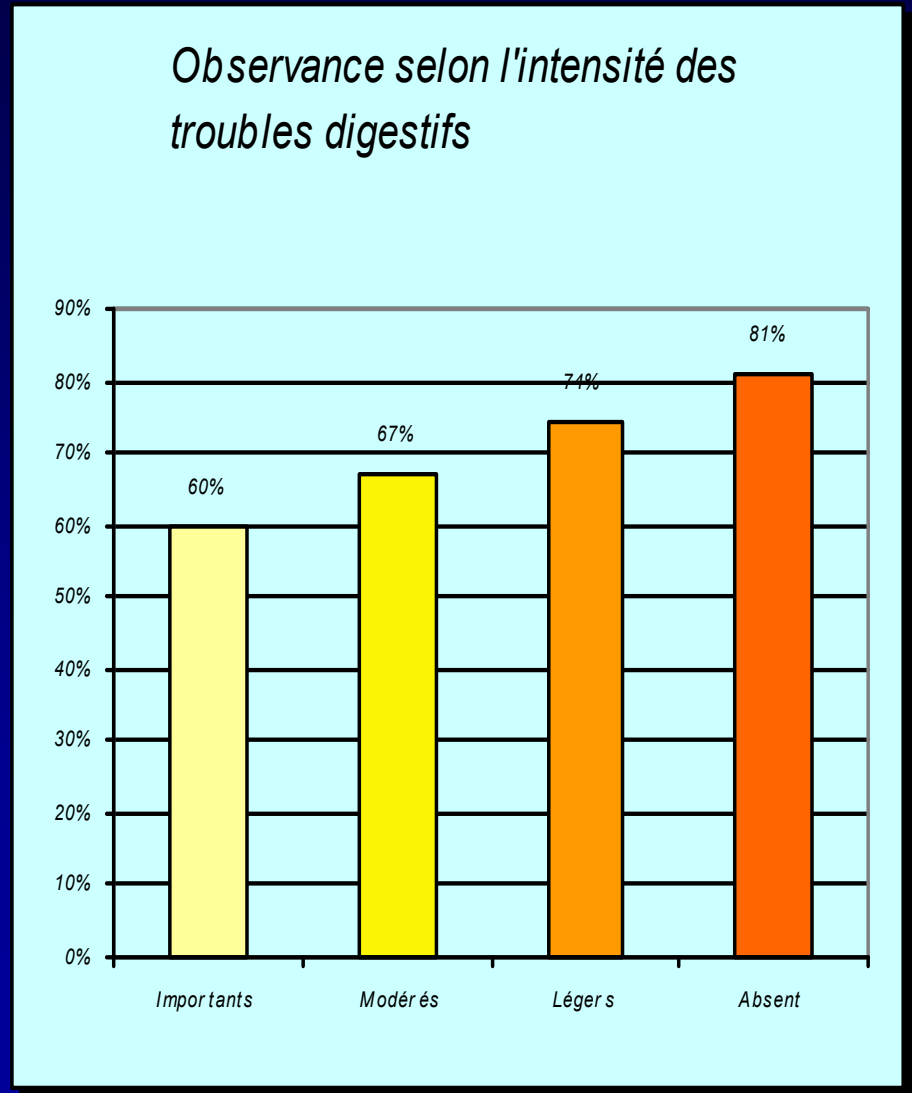
- Contraintes des traitements
- Plus les contraintes sont perçues comme importantes et plus le traitement est difficile à prendre

Ippothès, 2002

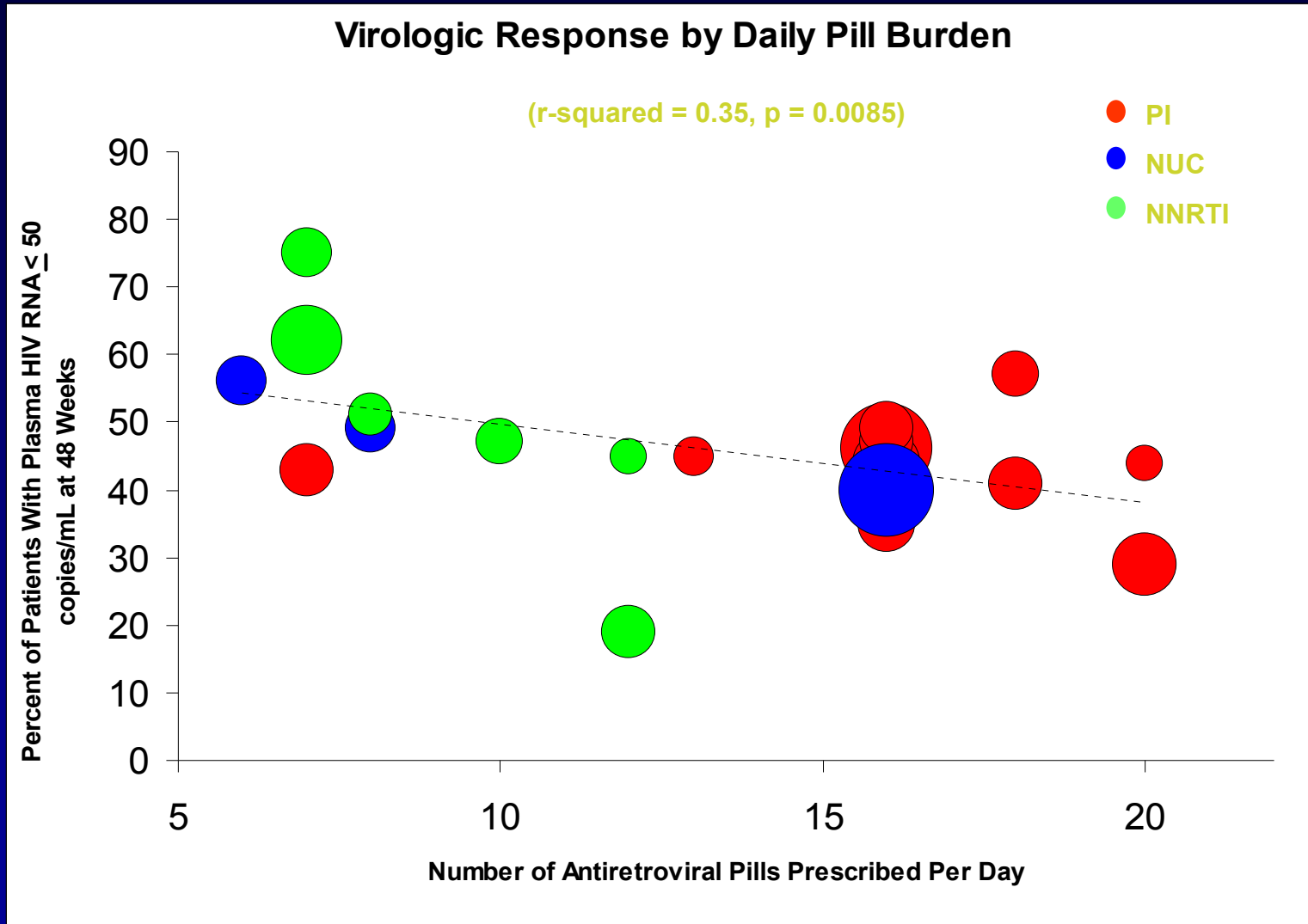


Observance et prise en charge

- Contraintes des traitements
- Effets indésirables : plus ils sont importants, plus la prise des médicaments est difficile
- Exemple des troubles digestifs
Ippothès, 2002

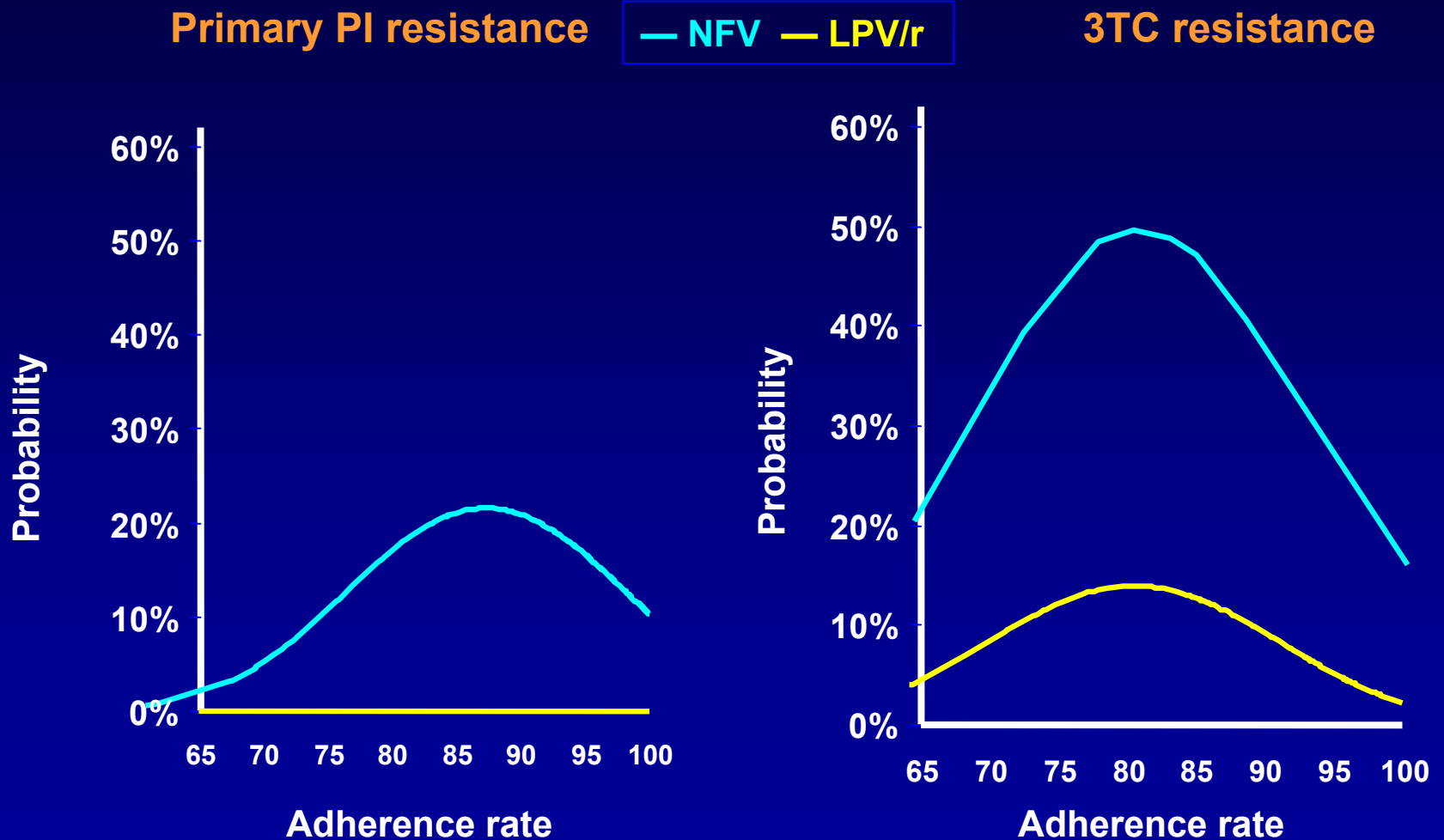


Pill burden explains 35% of the efficacy of HAART



Note: Size of symbol is directly proportional to weight of the data point in the analysis.

Adhérence et apparition de résistance



MODELE LOGISTIQUE

avec les situations de précarité & vulnérabilité

- 1/ **Contraintes par rapport aux traitements** (p = 0.0002)
- 2/ **Absence de confiance** dans les soignants et
dans l'efficacité des traitements (p = 0.0031)
- 3/ **Chômage**, absence de travail (p = 0.0038)
- 4/ Nombre de **situations de précarité** (p = 0.0054)
- 5/ **Mauvaise connaissance** de la maladie (p = 0.0355)
- 6/ Nombre de **situations de vulnérabilité** (p = 0.0586)

Once-A-Day HAART ?

Drugs with inherent pharmacokinetic characteristics supporting QD dosing:

- Efavirenz*
- Didanosine*
- Tenofovir*
- Lamivudine (3TC)*
- Emtricitabine (FTC)*
- Atazanavir*
- Abacavir*
- Nevirapine
- Amprenavir/ritonavir*
- Fosamprenavir/ritonavir*
- Atazanavir/ritonavir *
- Saquinavir/ritonavir*
- Lopinavir/ritonavir

* FDA-approved for QD dosing.

LES GRANDES QUESTIONS

3) Quand changer de traitement ?

- En cas d'intolérance
- En cas de progression clinique (rare)
- En cas d'échappement virologique:
 - ❖ Après nouveau contrôle
 - ❖ Quel seuil ?

Échecs virologiques : les forces en présence

• Le Patient

- Difficulté d'observance
 - Prises inadaptées
 - Non respect des horaires/repas
 - Prises insuffisantes
- Troubles de l'absorption



EDUCATION
THERAPEUTIQUE

ECHEC : EMERGENCE
DE RESISTANCE

• Le traitement

- Interactions médicamenteuses
- Interactions non médicamenteuses
- Posologies insuffisantes
- Compartimentalisation : insuffisance de pénétration des molécules dans certains sites → risque de monothérapies « locales »
- $T_{1/2}$ des molécules → risque de monothérapie en cas d'arrêt simultané de molécules de $T_{1/2}$ différentes



SUIVI PHARMACOLOGIQUE

• Le Virus

- Infection d'emblée par une souche résistante
- Sélection antérieure de virus résistant (antécédents de traitement suboptimaux)

GENOTYPE
de résistance



Définitions possibles de l'échec thérapeutique

L'échec clinique : survenue de manifestations cliniques, témoins de la progression de la maladie (le plus souvent associé à CD4 effondrés et charge virale élevée).

L'échec immunologique : absence d'ascension des CD4 malgré un traitement ARV efficace depuis au moins 6 mois.

L'échec virologique : situation la plus fréquente.

Analyse d'un échec virologique

Histoire thérapeutique

- Antécédents de traitement sub-optimal
- Antécédents d'échecs virologiques

Données pharmacocinétiques

- Interactions médicamenteuses possibles
- Interactions non médicamenteuses
- Absorption

Adhésion et observance

Gestion de l'échec virologique

Échec primaire (ARN-VIH détectable malgré 4 mois de traitement)

- Analyse observance +++, pharmacologie
- Solutions
 - Arrêt et nouvelle préparation au traitement ?
 - Intensification du traitement ?

Échec secondaire (ARN-VIH à nouveau détectable)

- Analyse observance +++, pharmacologie
- Charge virale basse
 - Intensification du traitement ?
 - Changement de traitement ?
- Charge virale élevée
 - Analyse du génotype de résistance
 - Changement de traitement
 - Introduction de nouvelles classes thérapeutiques
 - Utilisation d'IP à forte dose (association au ritonavir)

Quel traitement en cas d'échec virologique ?

- **Choix difficile**

- **Toujours ajouter au moins deux nouvelles molécules dans la mesure du possible**
- **Intérêt des tests de résistance**
- **Intérêt des dosages pharmacologiques**
- **Multi-échec et arrêt de traitement ?**

POWER 1 and 2: Week 48

Outcomes With DRV/RTV + OBR

- Ongoing 96-week randomized trial in 3-class experienced patients
 - ≥ 1 primary PI mutation
 - VL > 1000 copies/mL
- DRV/RTV 600/100 mg BID chosen as optimal dose at Week 24
- Baseline VL: 4.4-4.7 \log_{10} copies/mL
- Baseline CD4+ cell count:
 - POWER-1: 99-113 cells/mm³
 - POWER-2: 176-197 cells/mm³

Treatment Arms

DRV/RTV 400/100 mg QD
+ OBR
(n = 129)

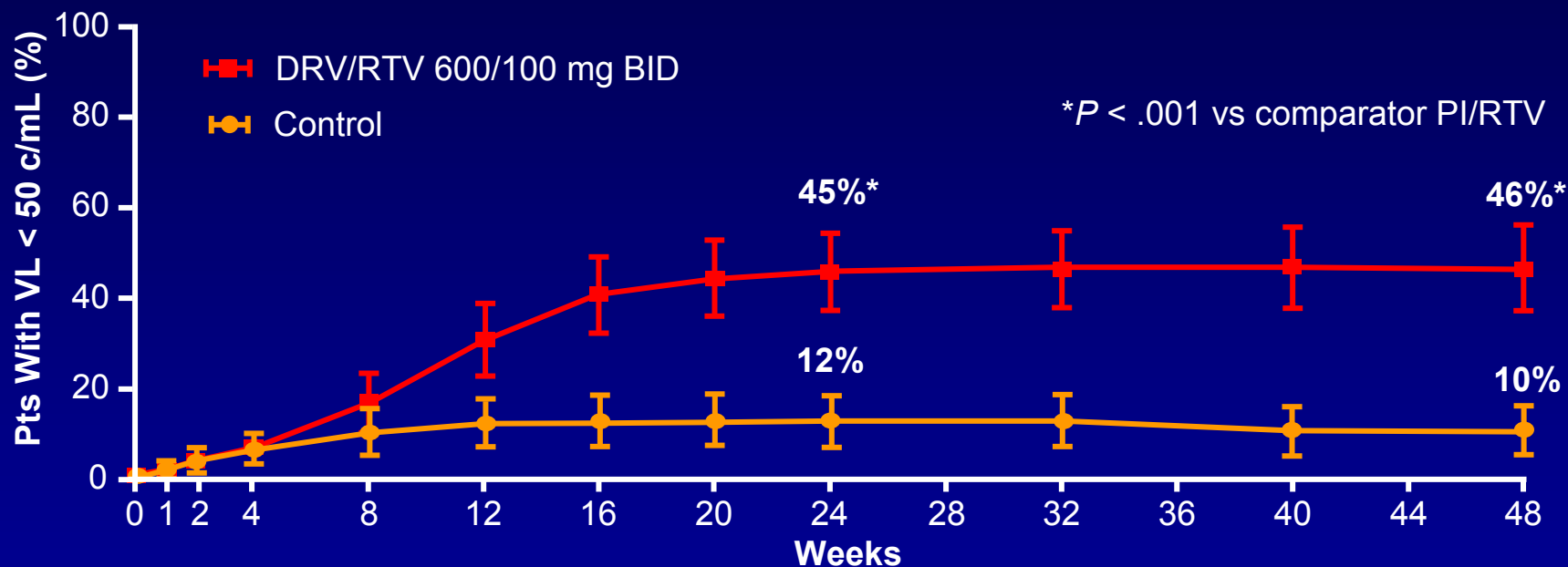
DRV/RTV 800/100 mg QD
+ OBR
(n = 127)

DRV/RTV 400/100 mg BID
+ OBR
(n = 126)

DRV/RTV 600/100 mg BID
+ OBR
(n = 131)

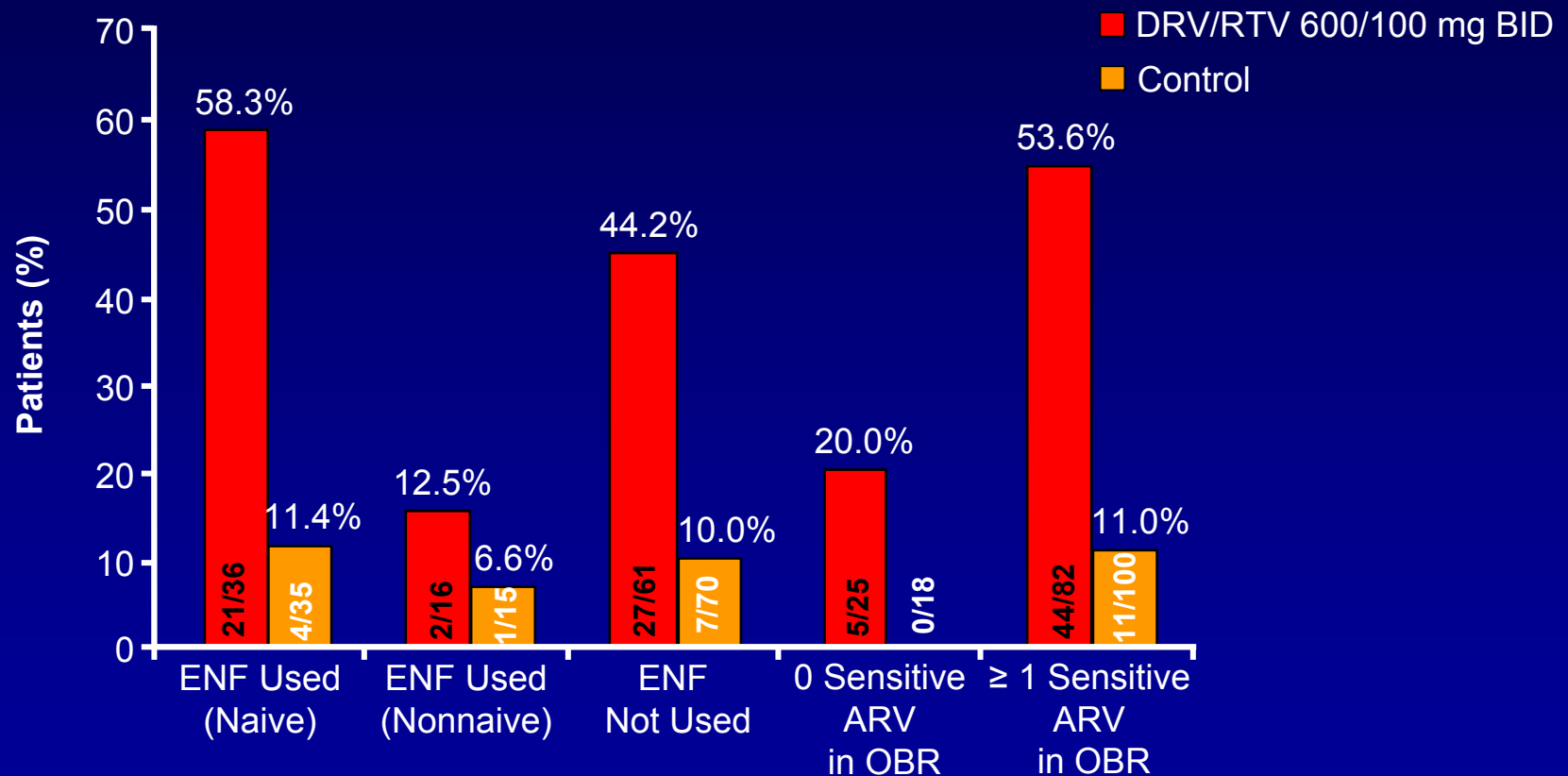
Investigator-selected PI +
OBR
(n = 124)

POWER 1 and 2: HIV RNA < 50 copies/ mL at Week 48 (ITT-TLOVR)

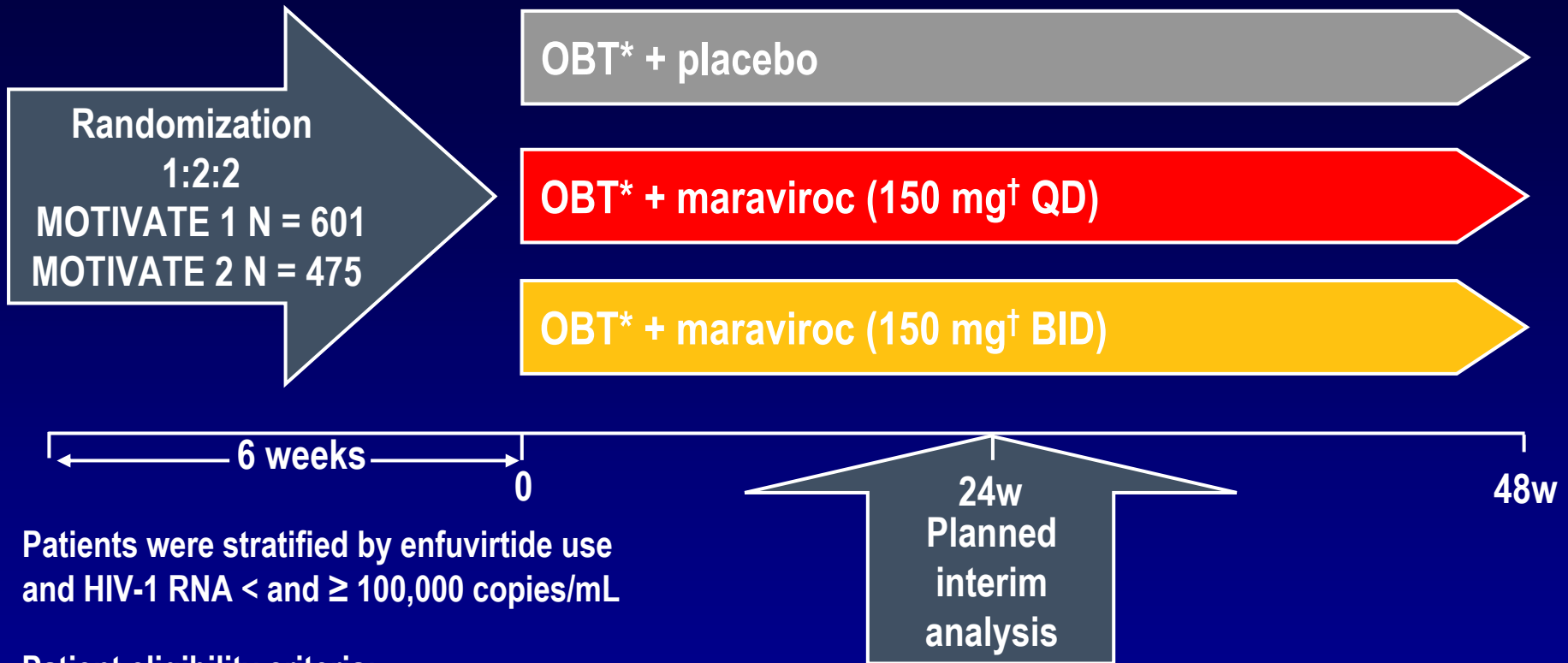


Not all patients had reached Week 48 at the time of analysis; patients who had not reached Week 48 were censored at their last available visit

POWER 1 and 2: VL < 50 copies/mL at Week 48 by Baseline Subgroups



MARAVIROC : Trial Design



Patients were stratified by enfuvirtide use and HIV-1 RNA < and \geq 100,000 copies/mL

Patient eligibility criteria:

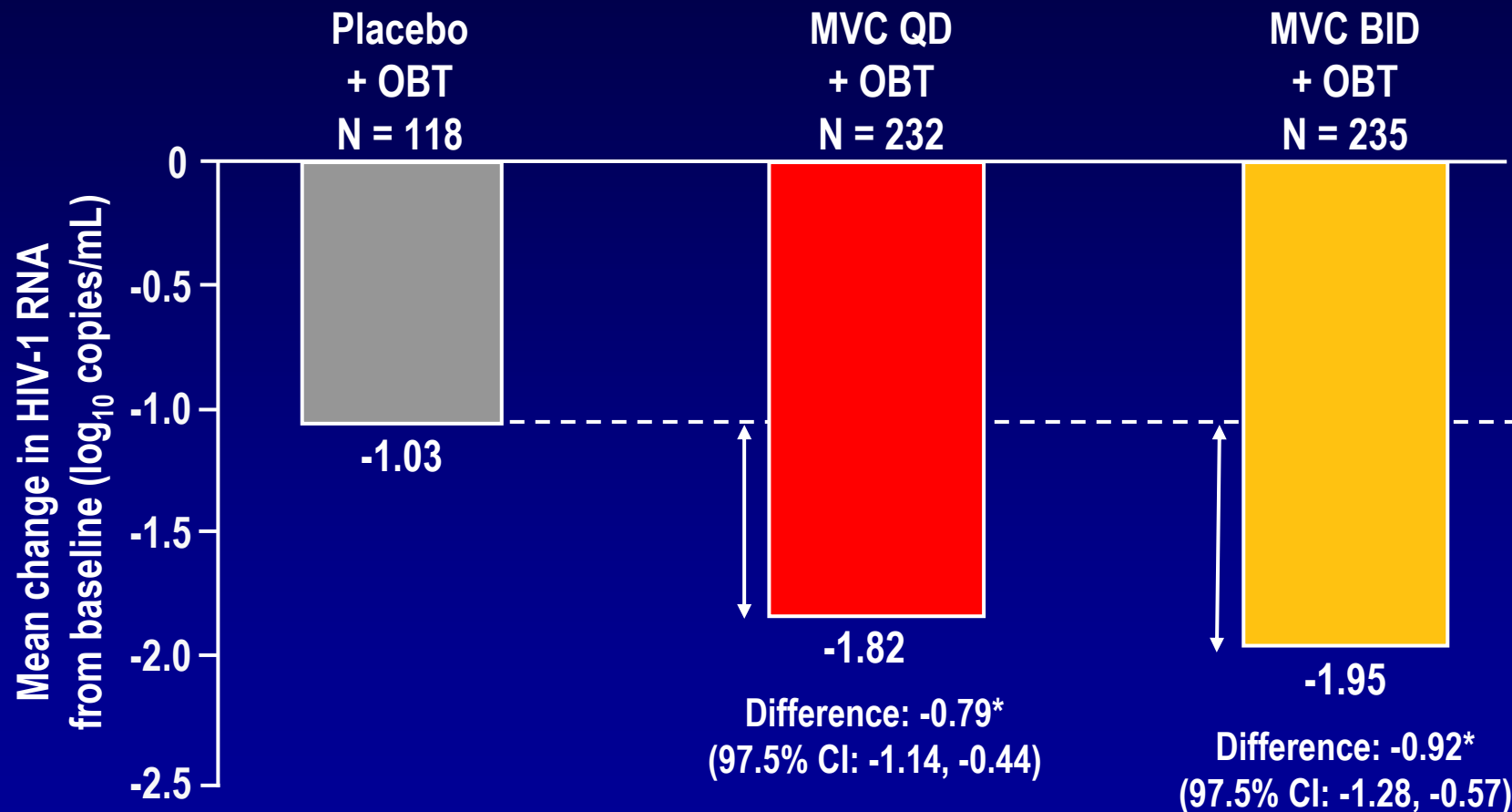
- R5 HIV-1 infection
- HIV-1-RNA \geq 5,000 copies/mL
- Stable pre-study ARV regimen, or no ARVs for \geq 4 weeks
- Resistance to and/or \geq 6 months' experience with \geq one ARV from three classes (\geq two for PIs)

* OBT = optimized background therapy of 3–6 ARVs (PK boosting doses of RTV not counted as an ARV)

[†] Patients receiving a PI (except TPV) and/or delavirdine in their OBT received 150 mg dose of MVC, all other patients received 300 mg dose of MVC

Mean Change in HIV-1 RNA from Baseline at Week 24

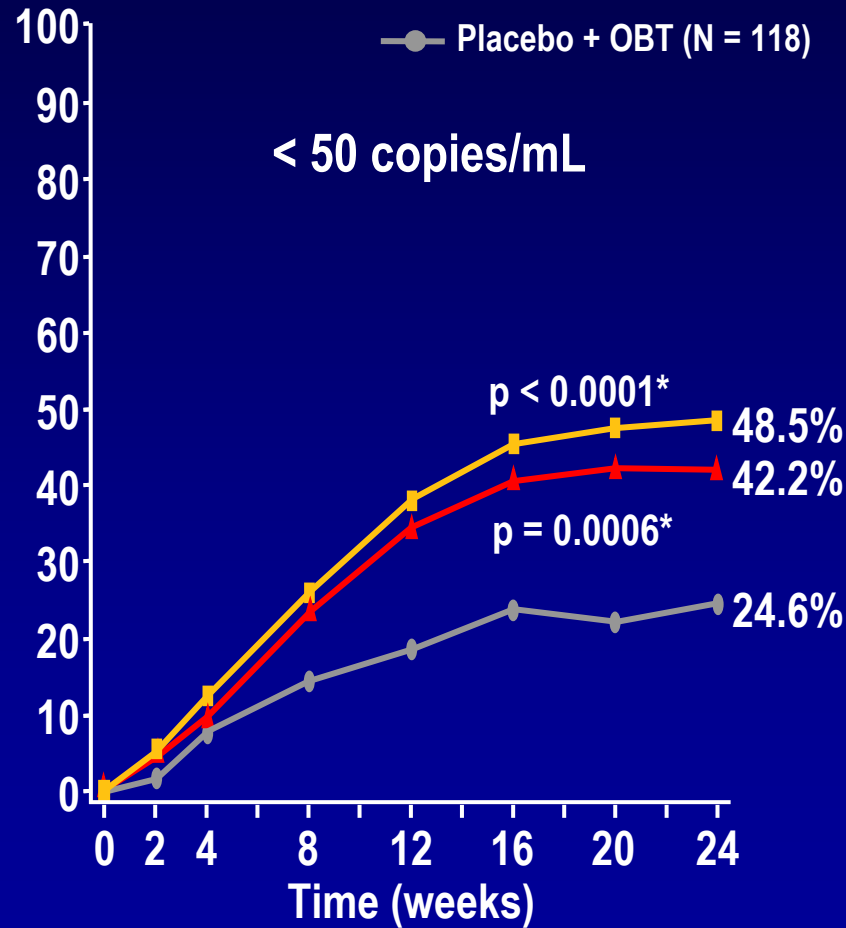
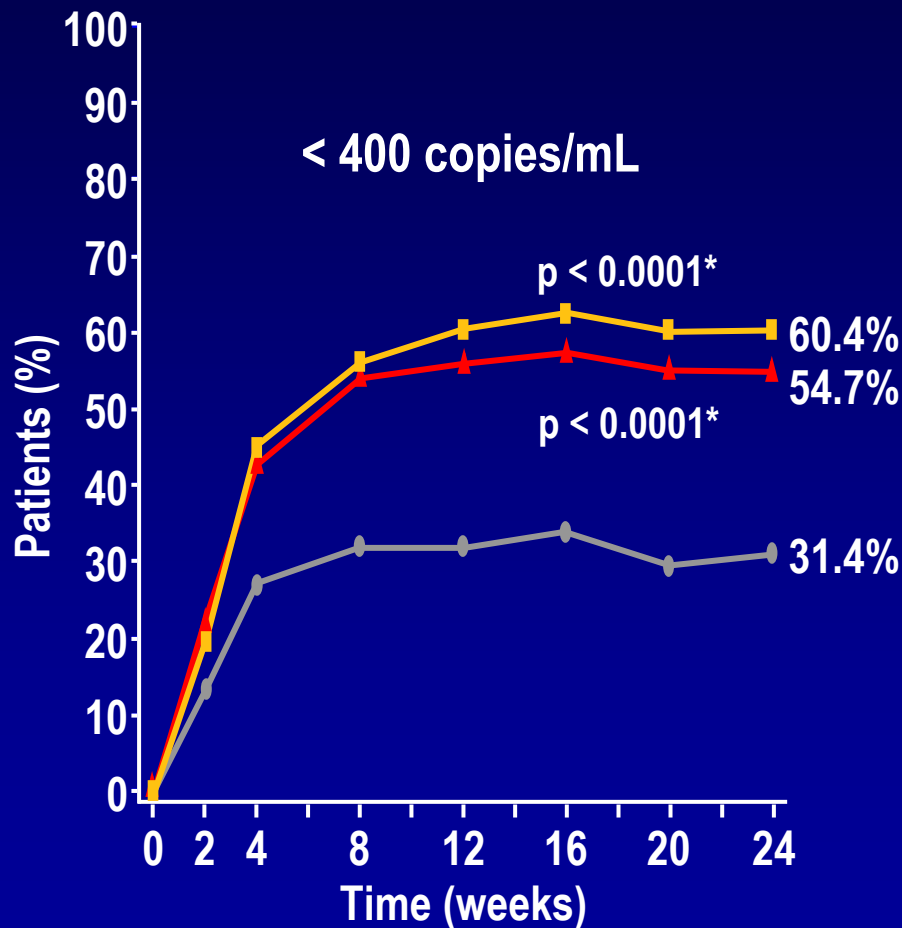
Includes all patients who received at least one dose of study medication



Percentage of Patients with Undetectable HIV-1 RNA

Includes all patients who received at least one dose of study medication

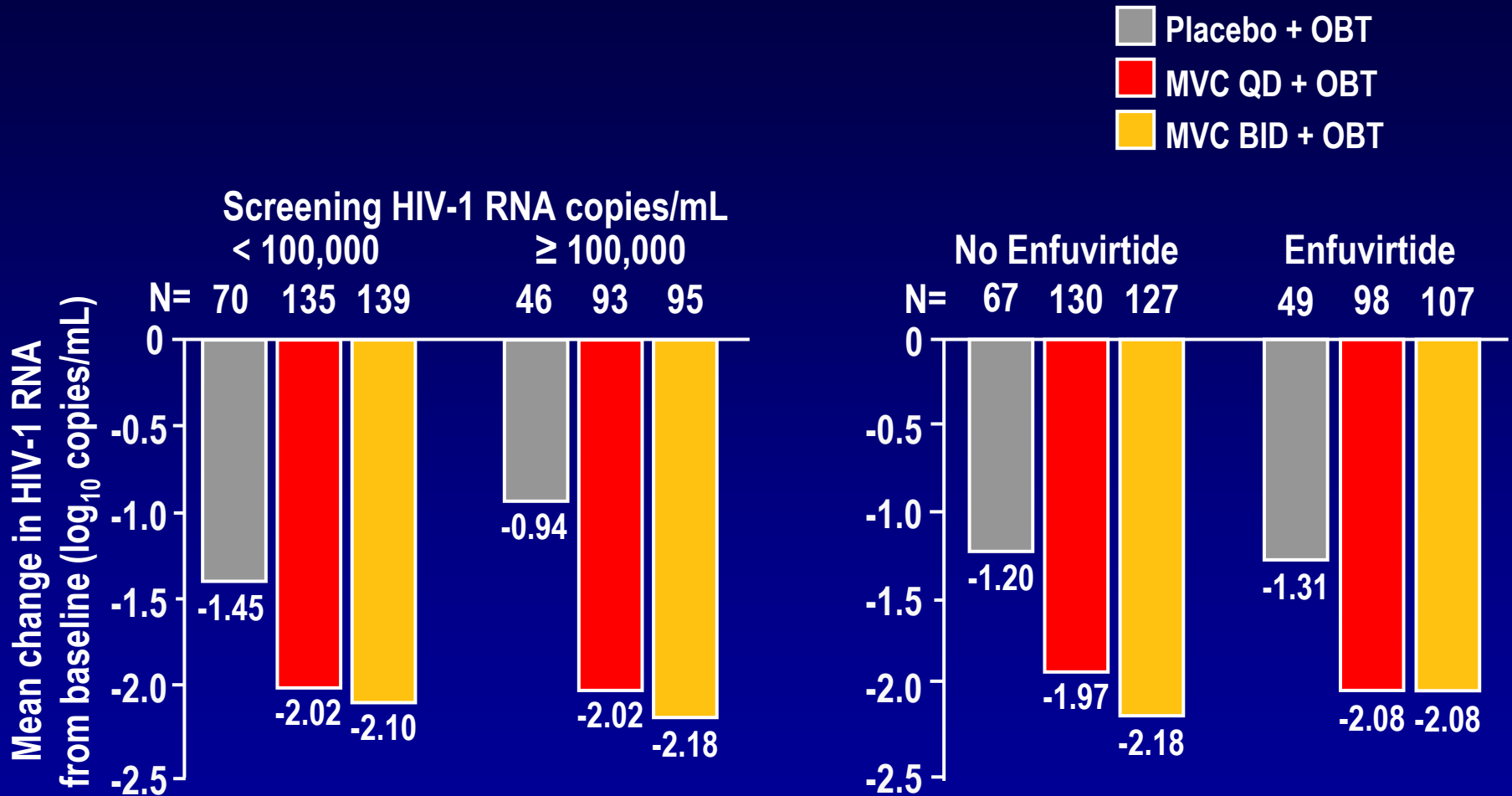
- MVC BID + OBТ (N = 235)
- ▲ MVC QD + OBТ (N = 232)
- Placebo + OBТ (N = 118)



HIV-1 RNA value imputed as baseline if missing or if patient discontinued before 24 weeks

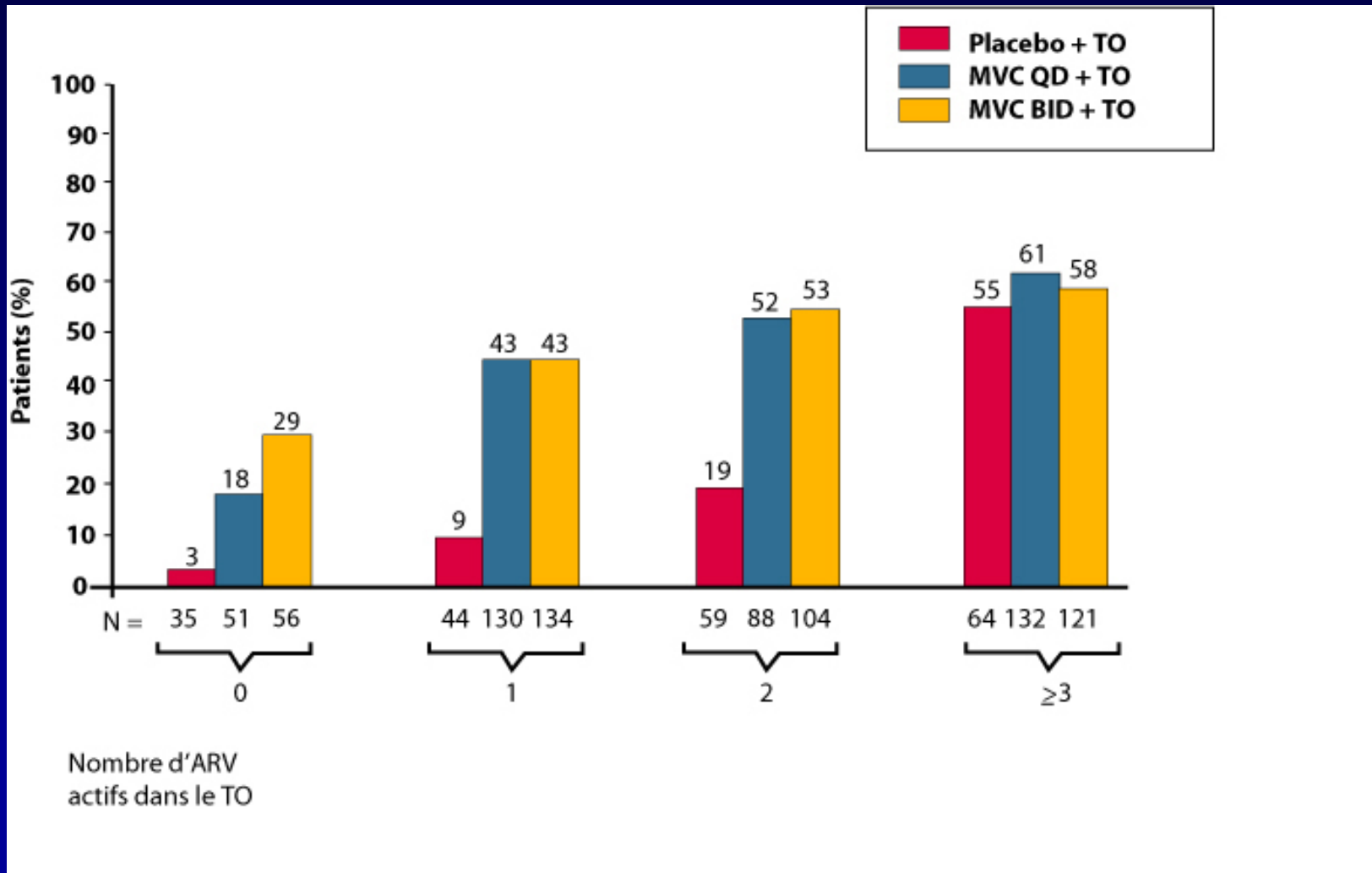
*versus placebo + OBТ

Mean Change in HIV-1 RNA from Baseline at Week 24 According to Screening HIV-1 RNA and Enfuvirtide Use in OBT*



* Protocol-defined randomization strata
LOCF

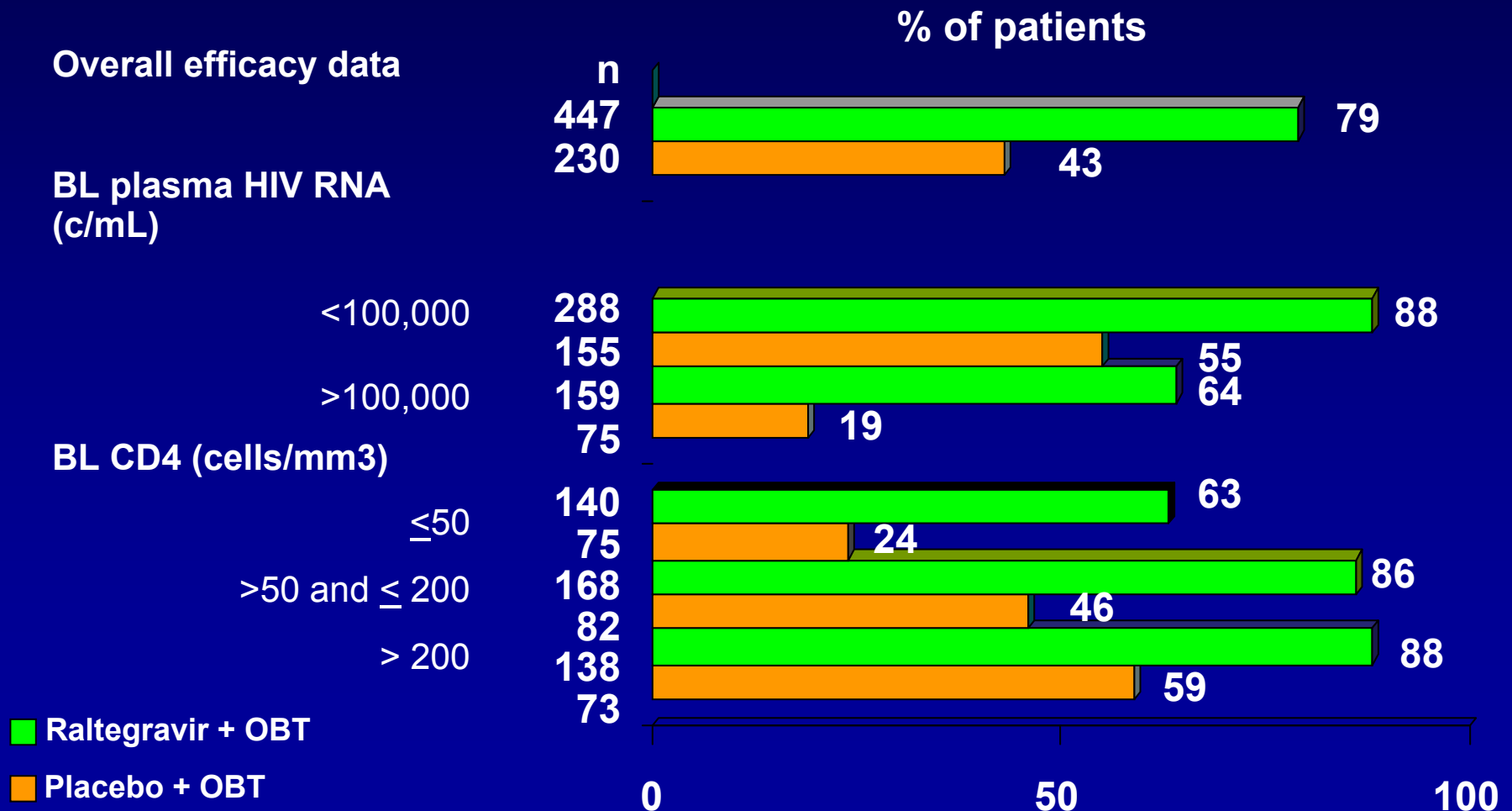
CV <50 copies en fonction du nombre d'ARV actifs



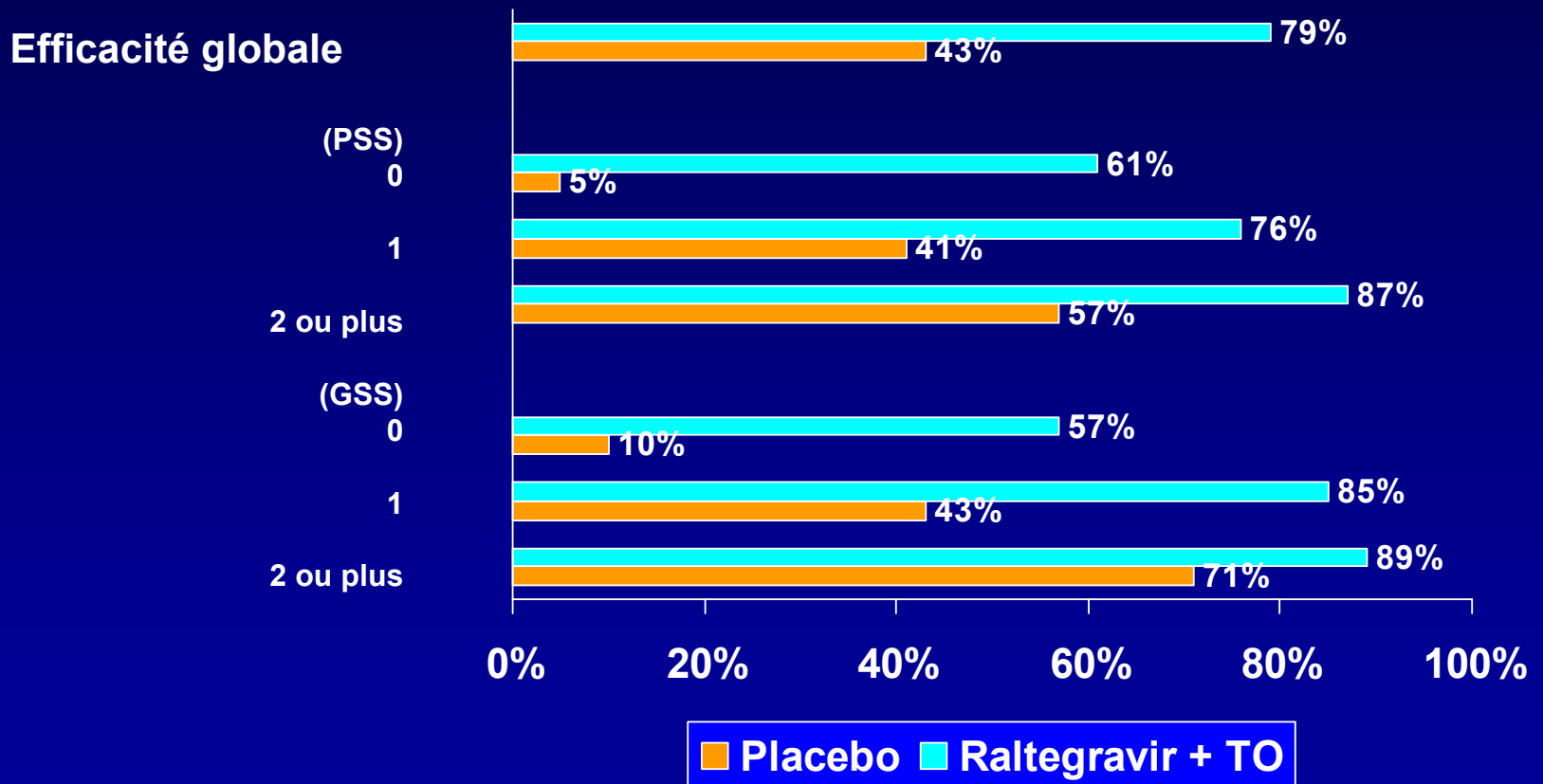
Results of BENCHMARK-1, a Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of MK-0518, a Novel HIV-1 Integrase Inhibitor, in Patients with Triple-class Resistant Virus

David Cooper et al., CROI 2007 105aLB

% patients with HIV RNA <400c/mL at wk 16 by BL HIV RNA & CD4 cell count



BENCHMARK : CV < 400 à S16 en fonction du PSS/GSS



Stratégie de simplification

Améliorer la qualité de vie et favoriser l'observance

- Diminuer le nombre de comprimés
- Diminuer le nombre de prises : TID vs BID, BID vs QD
- Limiter les contraintes alimentaires
- S'assurer d'une bonne tolérance

Préserver l'avenir : peu ou pas d'induction de résistance

Assurer la durabilité : peu ou pas d'échappement secondaire

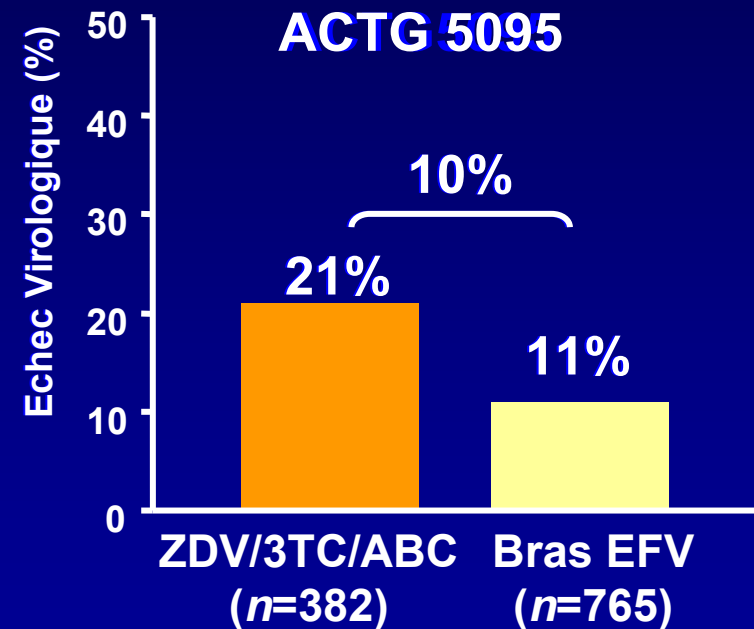
Epargner une (ou des) classe(s) thérapeutique(s) ?

Simplification d'emblée ou en switch

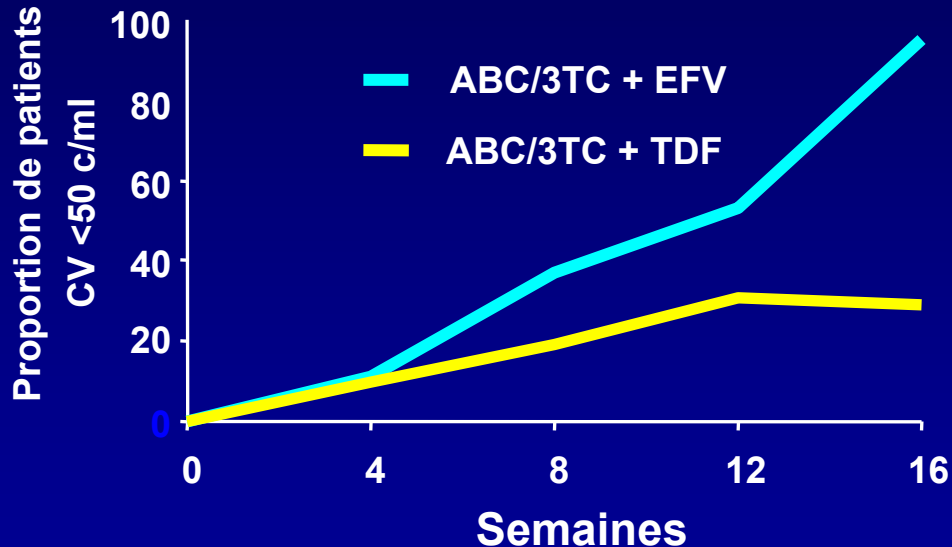
Trithérapie de nucléosidiques ZDV/3TC/ABC

ABC/COM vs. IDV/COM chez naïfs à S48 (CNA 3005)*		
	IDV/COM	ABC/COM
% <400 c/ml	51 %	51 %
% <50 c/ml	46 %	40 %
>100.000 c/ml à inclusion	45 %	31 %

* Analyse en ITT (M=E)



Trithérapie de nucléosidiques



Etudes pilotes ABC/3TC/TDF QD

Echec virologique ($\leq S24$)

- C. Farthing (IAS 2003) 11/19 (58%)
- R. Landman (CROI 2004) 12/36 (33%)

Etude pilote ddI/3TC/TDF QD

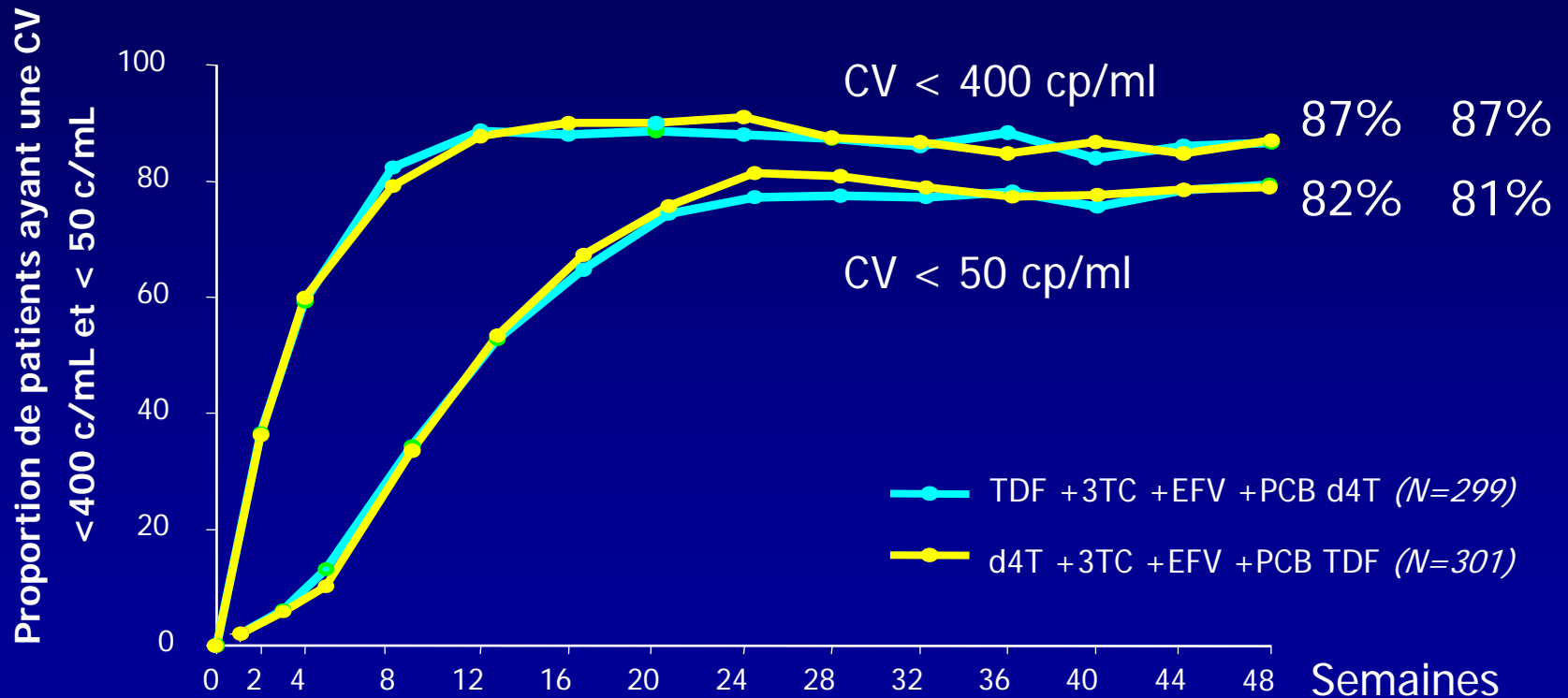
Echec virologique ($\leq S24$)

- J. Jemsek (CROI 2004) 20/24 (83%)

Trithérapie 2 INTI + 1 INNTI - Etude 903

600 patients naïfs, moyenne ARN VIH = 81300 cp/ml
(43% > 5 log), CD4 = 280/mm³

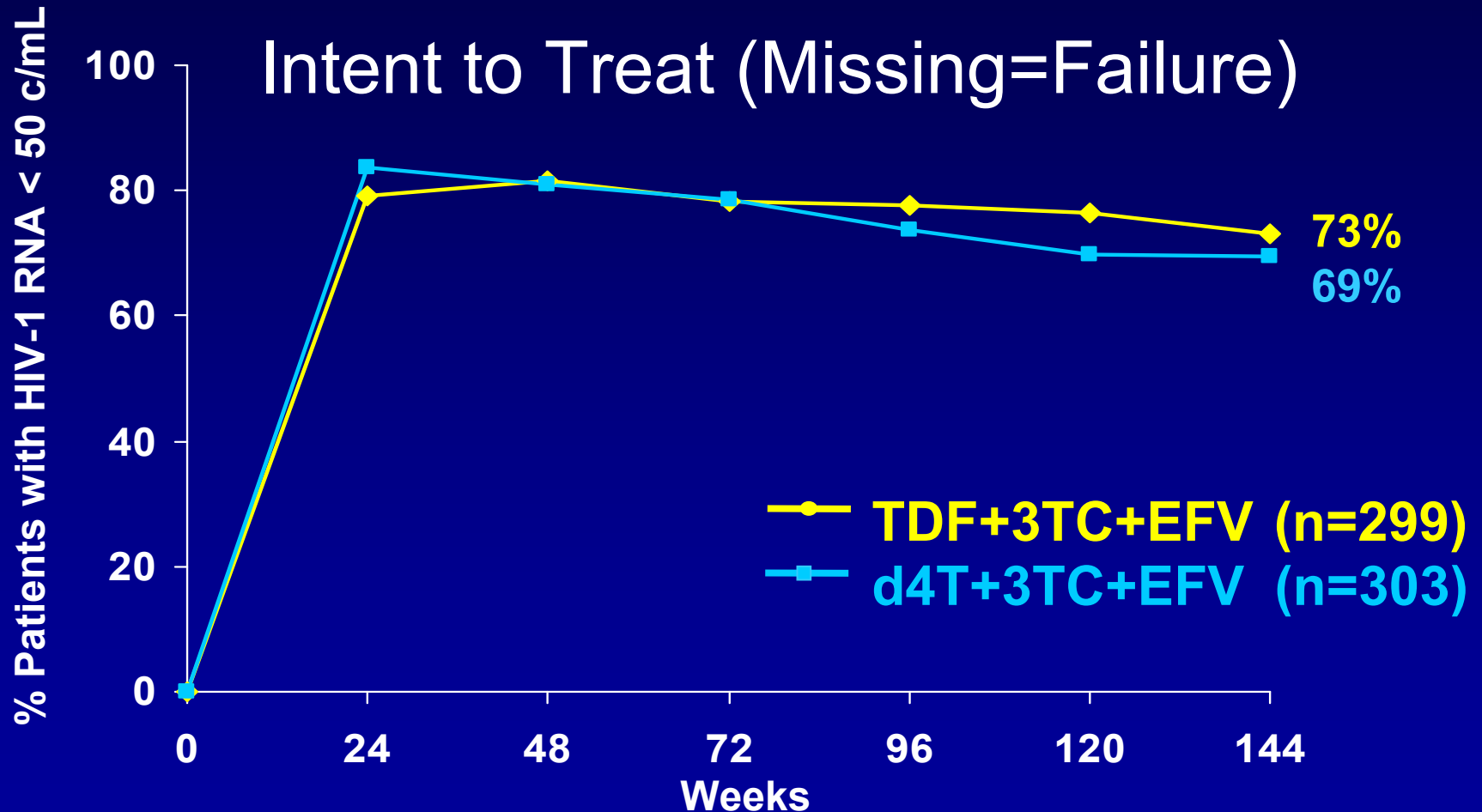
ARN VIH Semaine 48 - Intention de Traiter (DM=E)



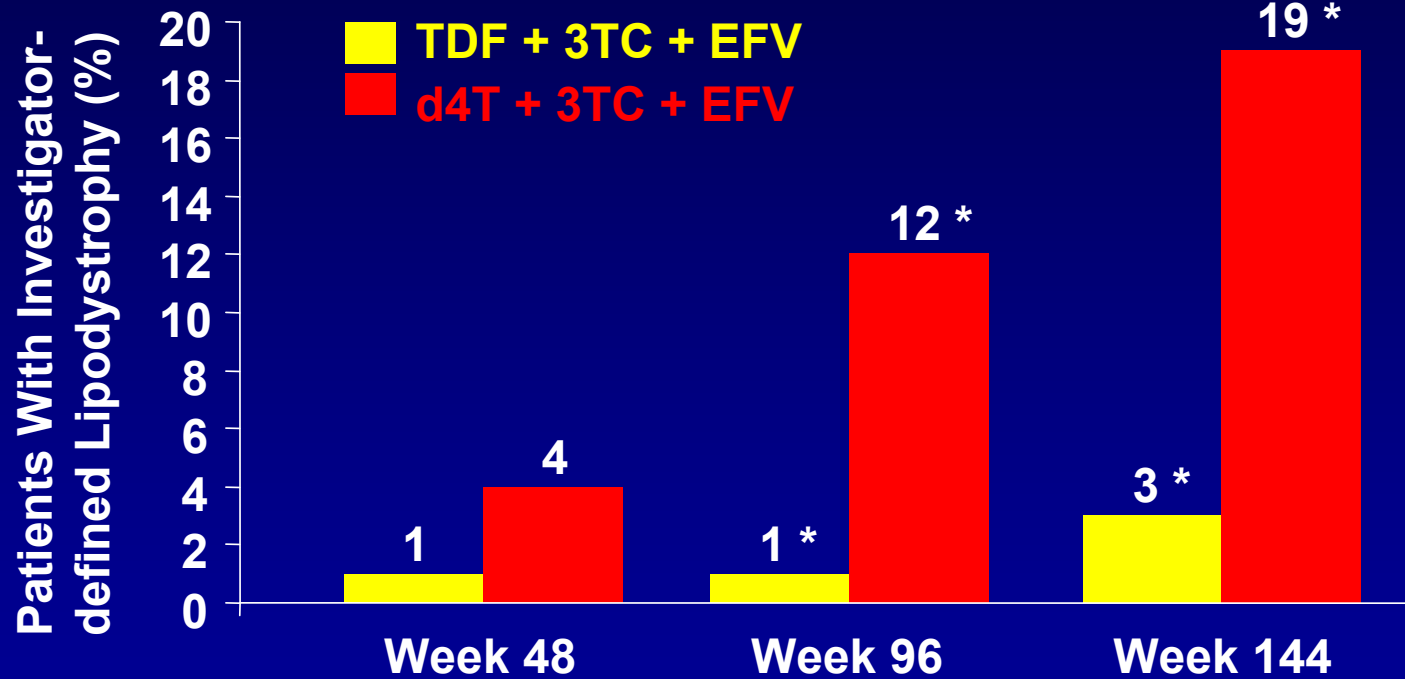
Study 903: 3 years

TDF or d4T (+ 3TC + EFV)

Study population: HIV+, rx-naïve, VL >5K (n=602)

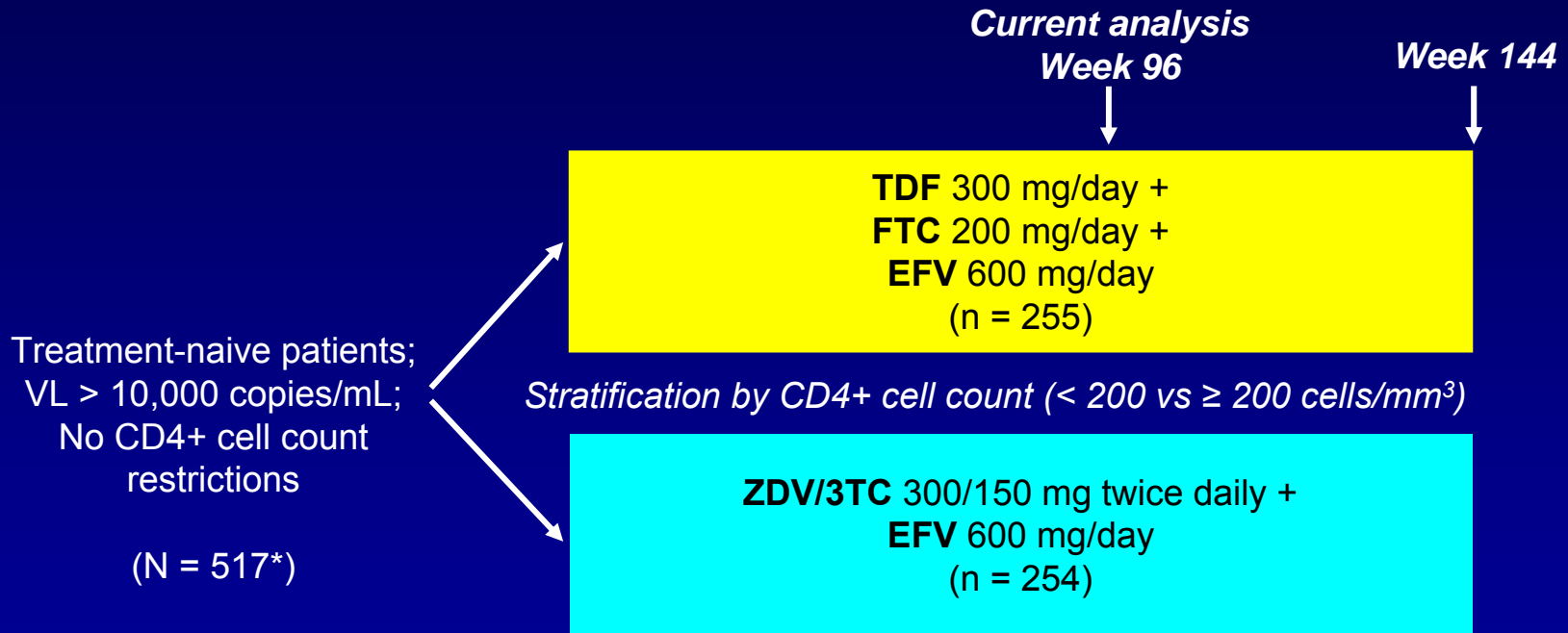


GS 903: Lipodystrophy



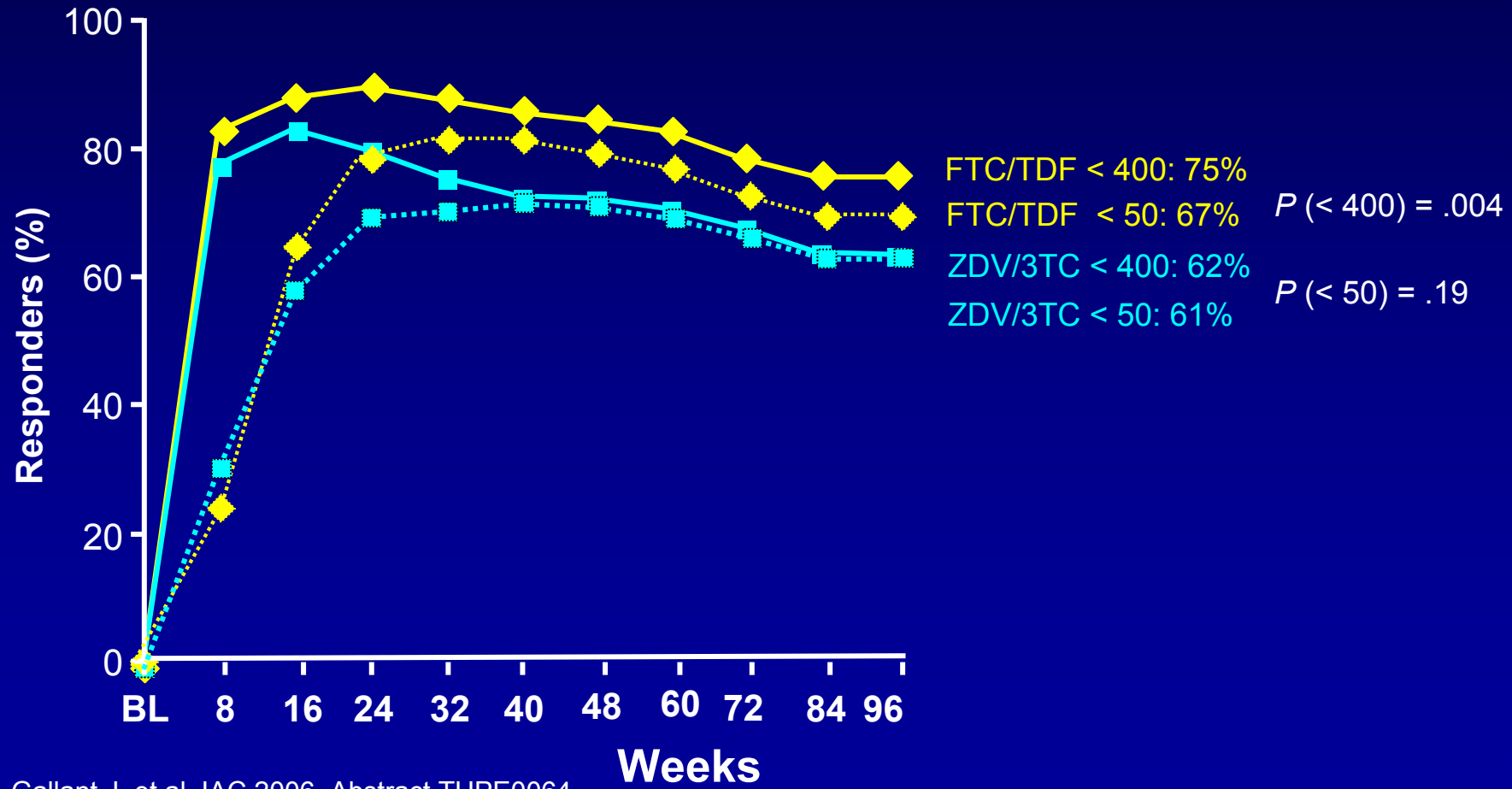
* $P < .001$

GS934: 96-Week Outcomes With ZDV/3TC vs TDF/FTC, Each With EFV



*8 patients excluded from ITT analysis due to prior antiretroviral treatment or because never received study medication.

GS934: HIV RNA < 400 and < 50 copies/mL at Week 96 (TLOVR)

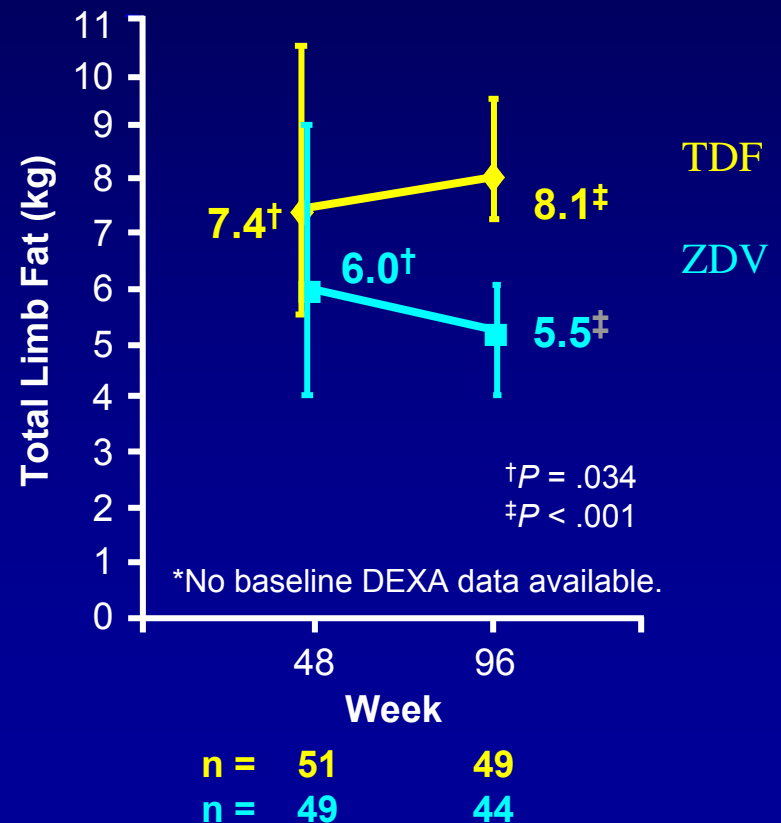


Gallant J, et al. IAC 2006. Abstract TUPE0064.

GS934: Changes in Limb Fat and Renal Function

- Significantly higher glomerular filtration rate (by MDRD calculation only) in ZDV/3TC vs TDF + FTC arm
 - 108 vs 100 mL/min/1.73 m² at Week 96; $P = .006$
 - Difference not *clinically* significant
 - No significant decline over time within each arm

Changes in Limb Fat by DEXA in Patients With Data at Week 48*



Studies of LPV/RTV Monotherapy as First-Line or Maintenance Therapy

Study	MO3-613 ^[1]	MONARK ^[2]	OK04 ^[3]	KALMO ^[4]
	<ul style="list-style-type: none"> Induction-maintenance monotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> First-line monotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> Simplification monotherapy 	<ul style="list-style-type: none"> Simplification monotherapy
Patient population	<ul style="list-style-type: none"> Naive VL > 1000 Any CD4+ 	<ul style="list-style-type: none"> Naive VL < 100,000 CD4+ > 100 	<ul style="list-style-type: none"> Experienced w/o PI failure VL < 50 for > 6 mos On LPV/r rx for > 1mo 	<ul style="list-style-type: none"> VL < 80 for > 6 mos No Hx of VF CD4+ > 200
Comparator	<ul style="list-style-type: none"> EFV + ZDV/3TC 	<ul style="list-style-type: none"> LPV/r + ZDV/3TC 	<ul style="list-style-type: none"> LPV/r + 2 NRTIs 	<ul style="list-style-type: none"> Continued HAART
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> VL < 50 at Wk 96 (ITT, prior failure = failure) 	<ul style="list-style-type: none"> VL < 400 at Wk 24 <u>and</u> < 50 at Wk 48 	<ul style="list-style-type: none"> Therapeutic failure at Wk 48, defined as 2 VLs > 500 2 wks apart w/o resuppression with added NRTIs Change of randomized therapy Treatment D/C Lost to follow-up 	<ul style="list-style-type: none"> VL < 80 by Wk 48 (with VF = confirmed VL > 1000)

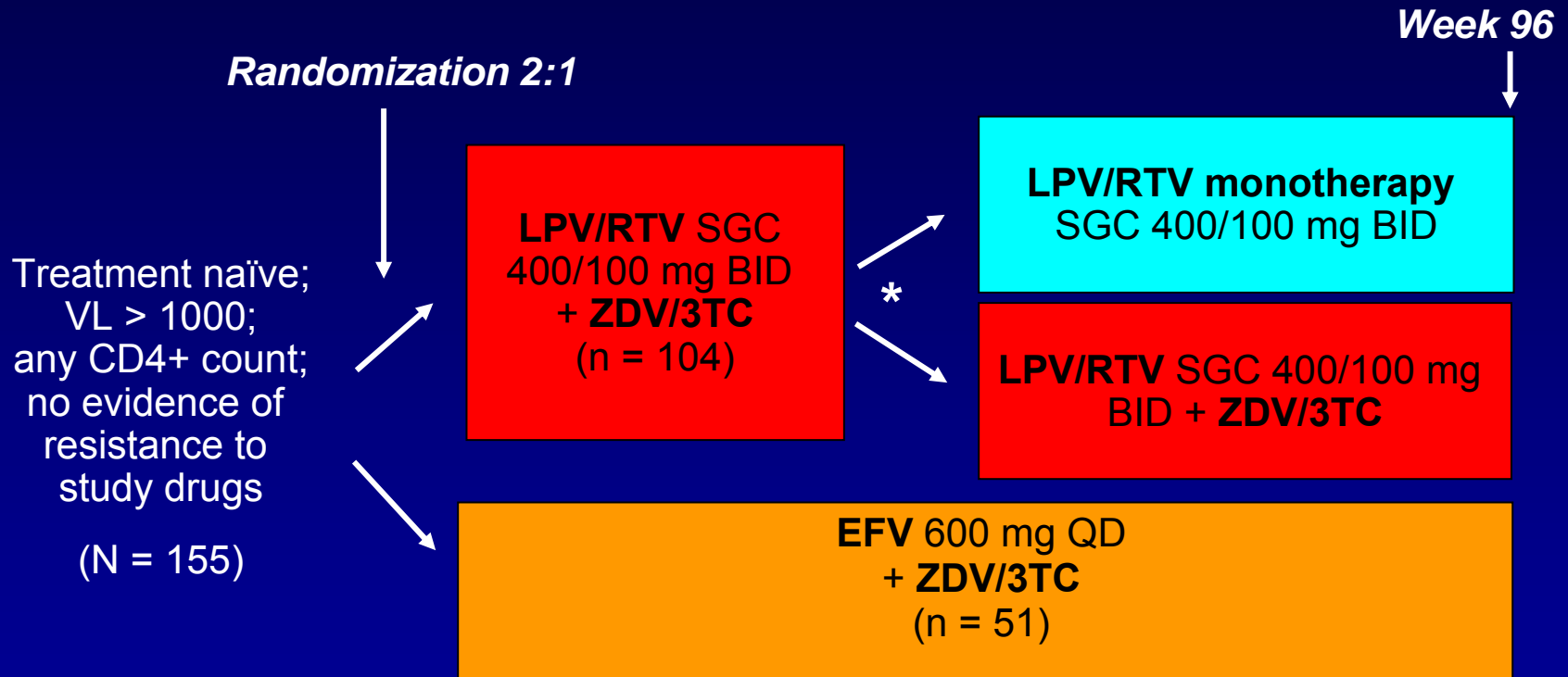
1. Cameron DW, et al. IAC 2006. Abstract THLB0201. 2. Delfraissy JF, et al. IAC 2006. Abstract THLB0202.
3. Arribas J et al. IAC 2006. Abstract THLB0203. 4. Nunez EP, et al. IAC 2006. Abstract THAB0102.

Studies of LPV/RTV Monotherapy as First-Line or Maintenance Therapy

Study	MO3-613 ^[1]	MONARK ^[2]	OK04 ^[3]	KALMO ^[4]
Results	VL < 50 copies/mL at Wk 96 (ITT, prior failure = failure): <ul style="list-style-type: none"> • Mono: 50% • EFV + ZDV/3TC: 61 % (p=0.23) 	VL < 400 at Wk 24 and <50 at Wk 48: <ul style="list-style-type: none"> • Mono: 65% • LPV/r + ZDV/3TC: 75% (p=0.25) 	Proportion w/o therapeutic failure at Wk 48: <ul style="list-style-type: none"> • Mono: 94% • HAART: 89.8% • Noninferiority proven • Time to VF not significantly different 	VL < 80 at Wk 96: <ul style="list-style-type: none"> • Mono: 86% • HAART: 83%
Resistance	LPV/r arms (combined): <ul style="list-style-type: none"> • 3/15 (20%): PI mutations • 2/15 (13%): M184V EFV arm: <ul style="list-style-type: none"> • 1/5(20%) NNRTI mutation • 1/5 (20%)M184V 	Mono arm: <ul style="list-style-type: none"> • 2/21 PI mutations • No NRTI mutations LPV/RTV + ZDV/3TC arm: <ul style="list-style-type: none"> • 1 patient with M184V • No PI mutations 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 patients with primary mutations on monotherapy arm vs 1 on HAART 	<ul style="list-style-type: none"> • 2 VF, 1 in each arm • No evidence of resistance in either case

1. Cameron DW, et al. IAC 2006. Abstract THLB0201. 2. Delfraissy JF, et al. IAC 2006. Abstract THLB0202.
 3. Arribas J et al. IAC 2006. Abstract THLB0203. 4. Nunez EP, et al. IAC 2006. Abstract THAB0102.

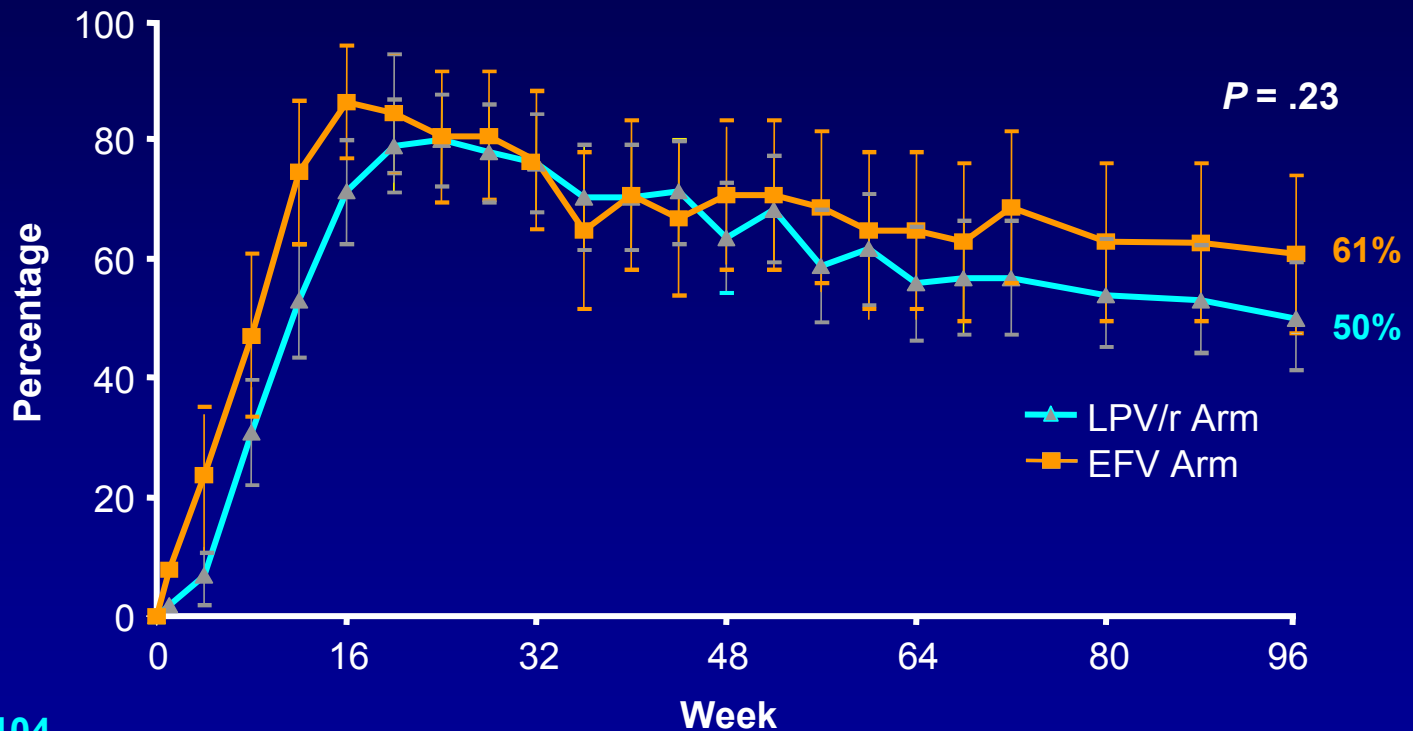
MO3-613: Maintenance Monotherapy vs HAART



*Patients switched (nonrandomized) to monotherapy if VL < 50 for 3 consecutive months, starting at Week 24, but no later than Week 44.

Primary endpoint: Proportion with VL < 50 at Week 96 (ITT; > 50 copies/mL x 2 = failure)

MO3-613: Viral Load < 50 c/mL at 96 Weeks

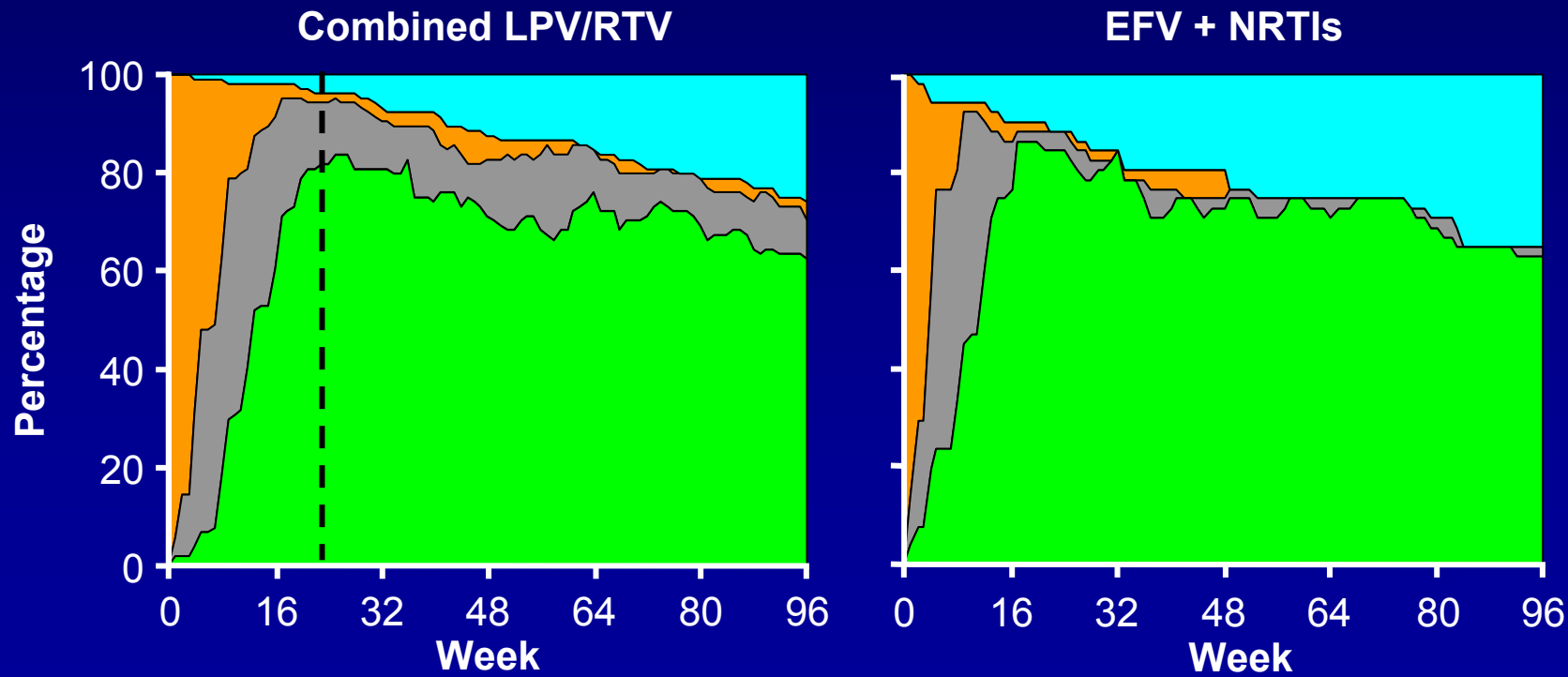


Sample Size
LPV/r Arm 104
EFV Arm 51

- 62% vs 50% of LPV/RTV and EFV arms maintained suppression 72 weeks after switch to monotherapy (LPV/RTV arm) or 3rd VL < 50 (EFV arm) ($P < .001$)

MO3-613: Point Prevalence of Disposition and Virologic Response

- Discontinued
- On study, HIV RNA > 500 c/mL
- On study, HIV RNA 50-500 c/mL
- On study, HIV RNA < 50 c/mL



Cameron DW, et al. IAC 2006. Abstract THLB0201.

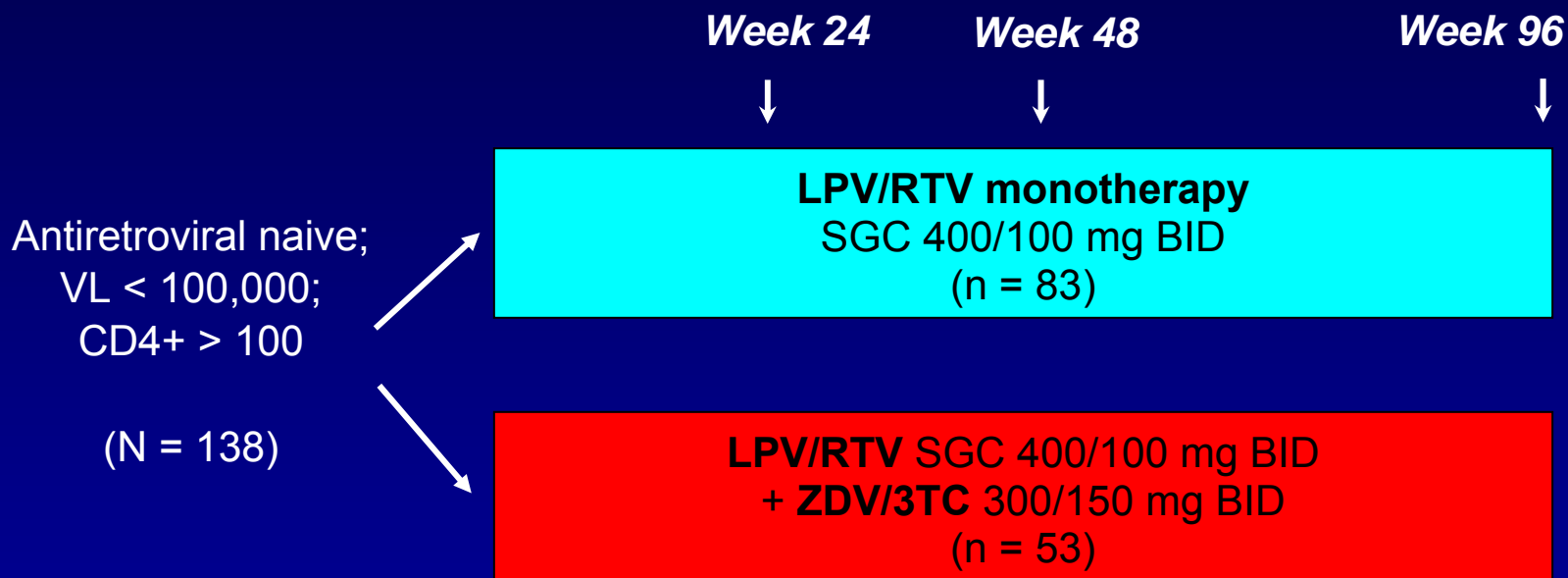
MO3-613: Development of Resistance

Genotype Results ^[1]	LPV/RTV	EFV
Genotype results available, n	15	5
PI mutations	3/15 (20%) [†]	--
NNRTI mutations	--	1/5 (20%)
M184V	2/15 (13%)	1/5 (20%)

*Genotyping performed at time of virologic failure (defined as 1st of 2 consecutive VL > 500 c/mL)^[2]

[†]2 subjects on monotherapy, 1 subject on combination therapy

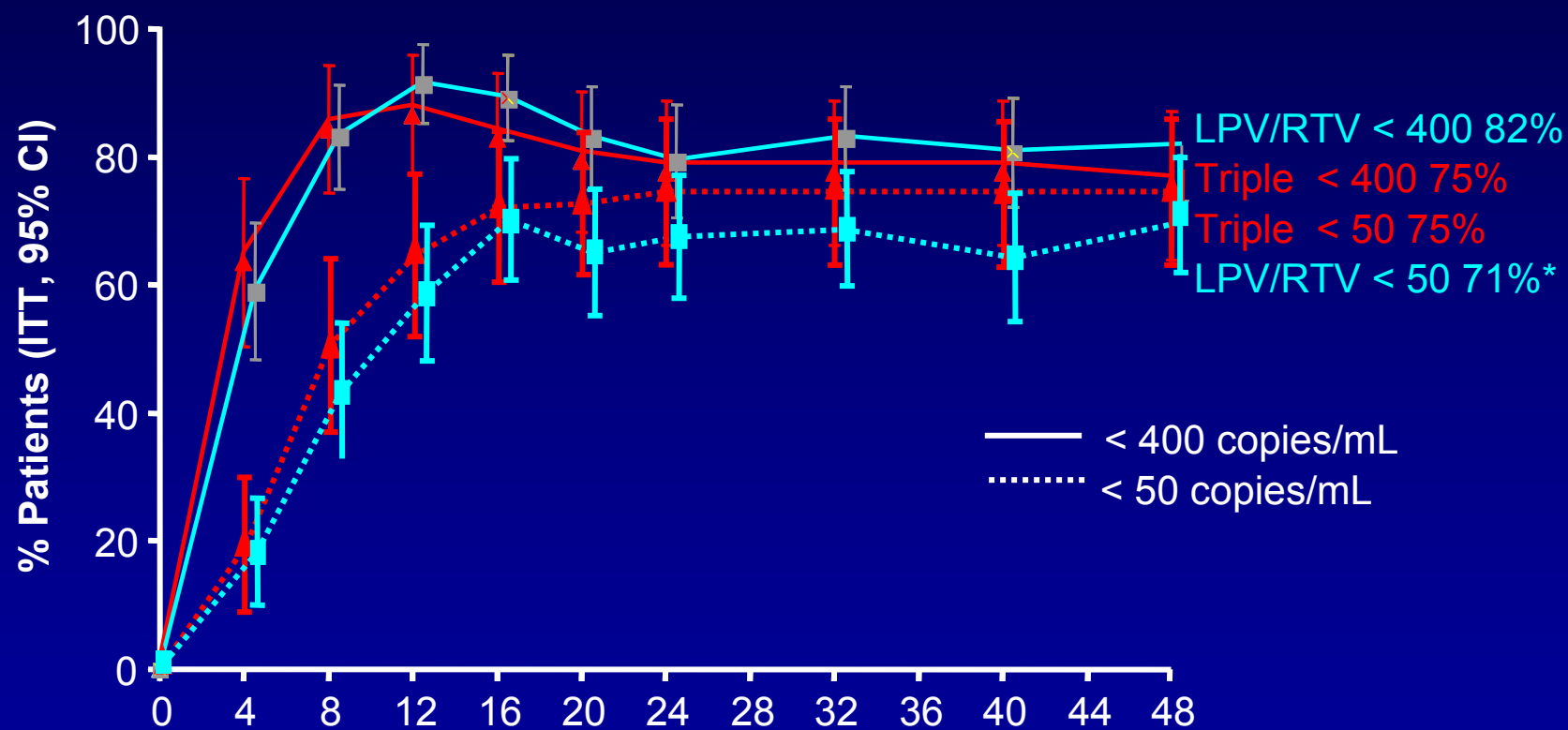
MONARK: LPV/RTV Monotherapy vs LPV/RTV + 2 NRTIs in Naive Patients



Primary efficacy analysis

- Proportion of subjects with HIV-1 RNA < 400 copies/mL at Week 24 AND < 50 copies/mL at Week 48

MONARK: HIV RNA < 400 and < 50 copies/mL at Week 48 (ITT Analysis)



LPV/r < 400 82%
 Triple < 400 75%
 Triple < 50 75%
 LPV/r < 50 71%*

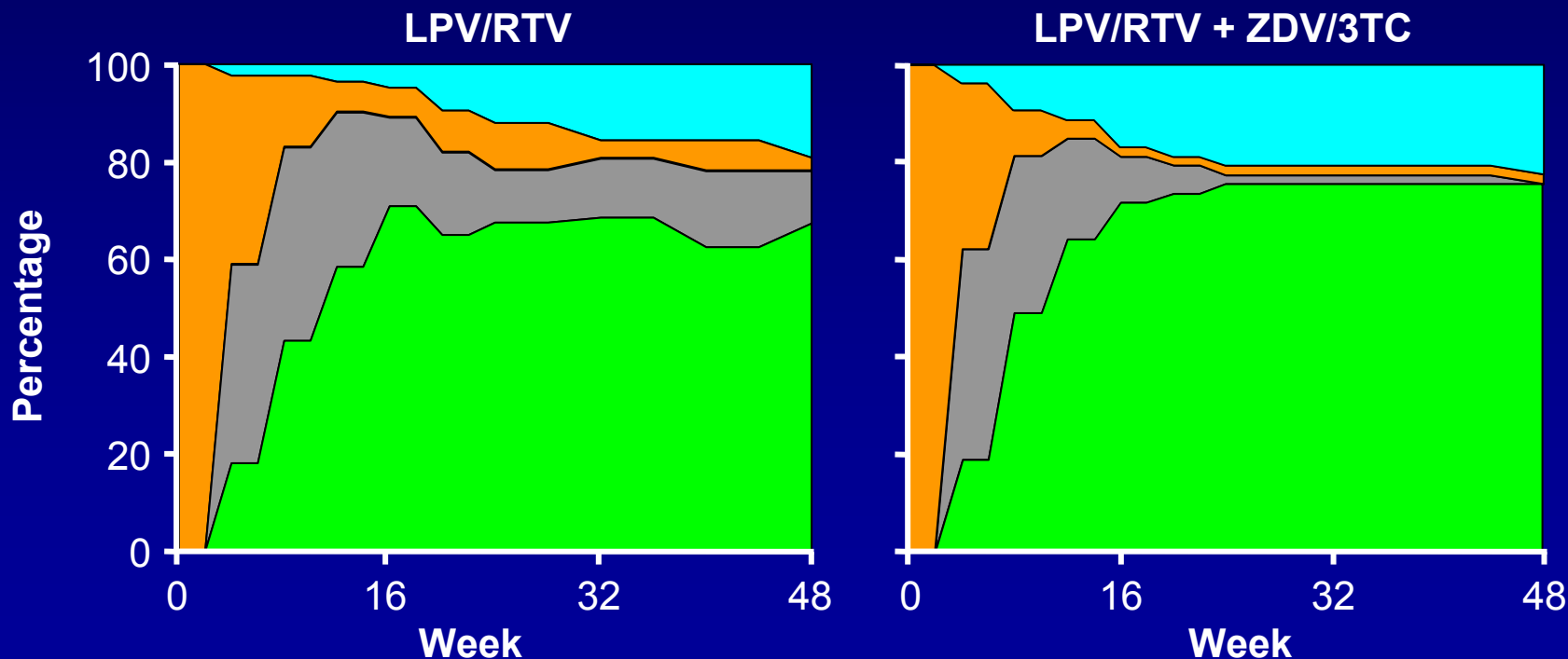
— < 400 copies/mL
 < 50 copies/mL

Sample Size
 LPV/r Arm: 83
 Triple Arm: 53

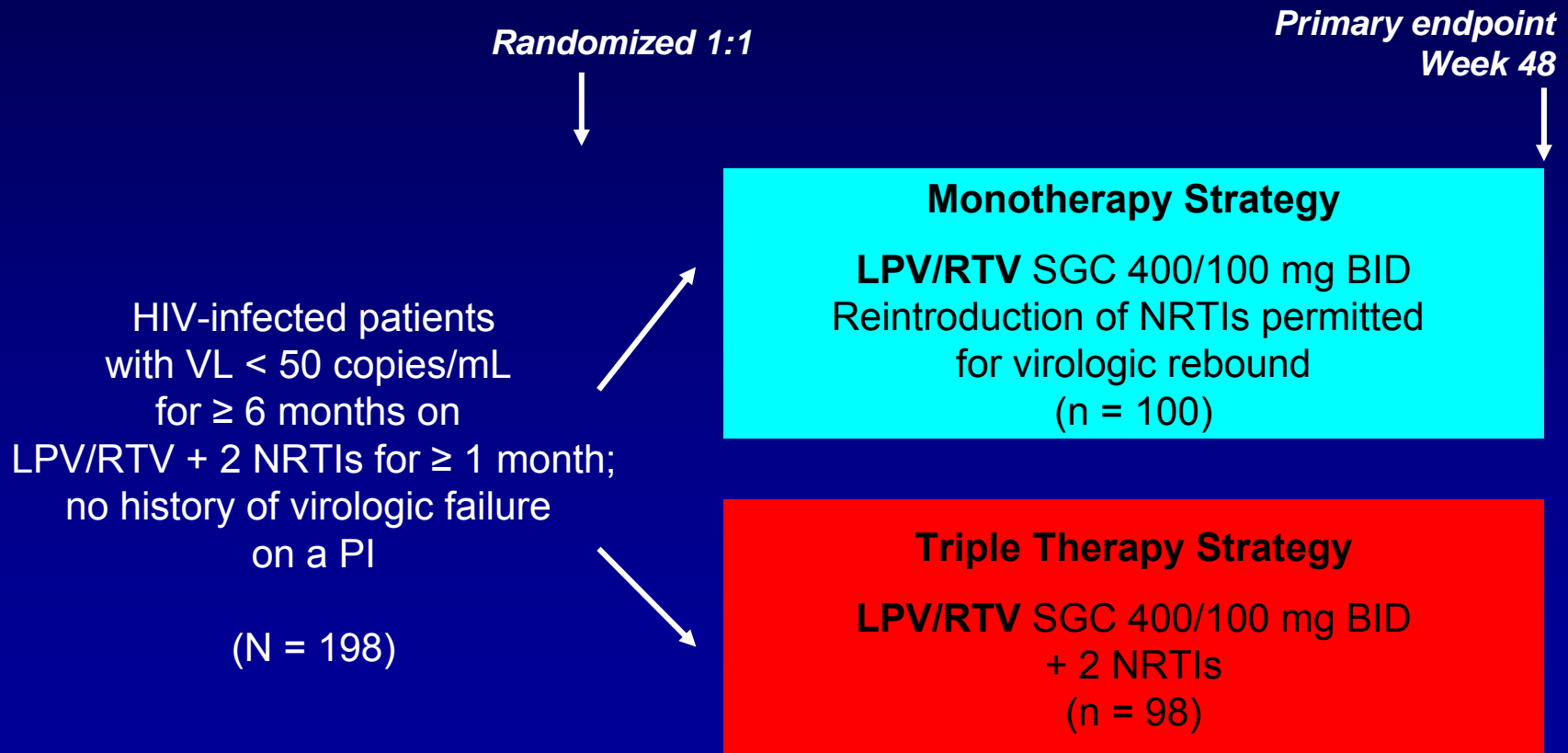
*3 intensified with ZDV/3TC

MONARK: Point Prevalence of Disposition and Virologic Response

- Discontinued
- On study, HIV RNA > 400 c/mL
- On study, HIV RNA 50-400 c/mL
- On study, HIV RNA < 50 c/mL



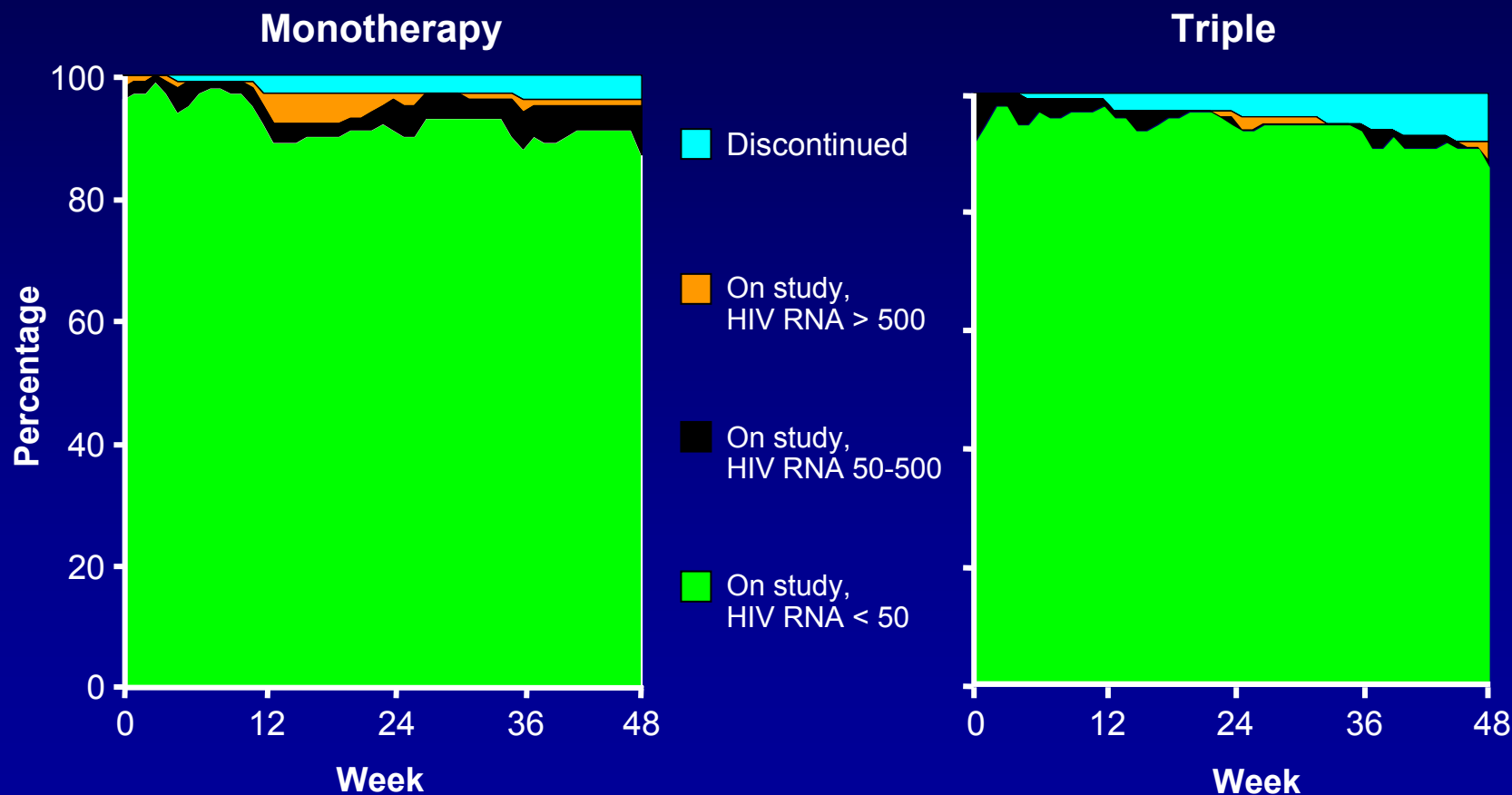
OK04 Study: LPV/r Maintenance Monotherapy vs Continued HAART



OK04 Study: LPV/RTV Maintenance Monotherapy vs Continued HAART

- Similar median time < 50 copies/mL at baseline in both groups (17-19 mos)
- Proportion without therapeutic failure
 - 94.0% vs 89.8% for monotherapy vs triple therapy
- Time to virologic failure not significantly different
 - 4 LPV/RTV monotherapy pts required intensification with NRTIs for virologic rebound > 500 copies/mL
- Sensitivity (ITT) analysis (reintensification = failure)
 - 85.0% vs 89.8% for monotherapy vs triple therapy
- Primary PI resistance mutations
 - 2 pts on monotherapy vs 1 on triple therapy

OK04: Point Prevalence of Virologic Response and Discontinuations



Use of Boosted-PI Monotherapy: Caveats

- Use of boosted-PI monotherapy associated with maintenance of suppression in large proportion of patients
- Merits further study as a simplification strategy; however
 - In most studies, small proportion of patients fail to maintain VL < 50 copies/mL
 - May be ↑ risk of resistance at failure
 - Concern that monotherapy may fail to penetrate potential viral reservoirs, particularly CSF
 - Most are small studies

Stratégies d'interruption thérapeutique

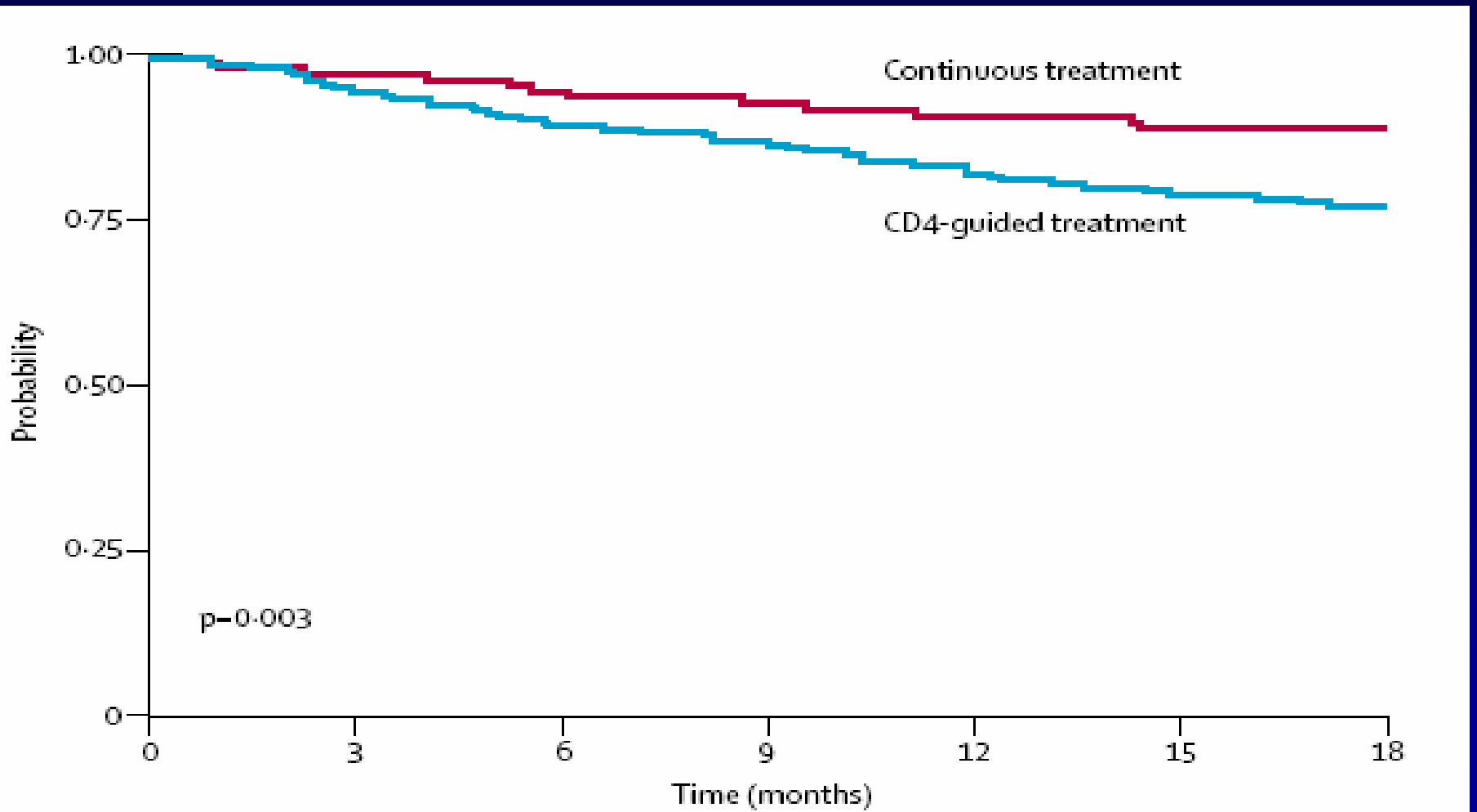
- Interruptions guidées par les CD4
- Interruptions programmées
 - Différents schémas:
 - “week on week off”
- Interruption de ces stratégies ?

« Trivacan »

- Ivory Coast, 840 patients, ARV-naïves, CD4 count 150-350
- Treated > 6 months until VL < 300, CD4 > 350

1. CT
2. 2 months off / 4 months on
3. CD4-guided STIs: Stop if CD4 > 350, start if CD4 < 250

Trivacan: probability of remaining free from serious morbidity. *Lancet* 2006; 367: 1981–89



« DART »

- Uganda/Zimbabwe
- Treated with ZDV/3-TC plus either NVP, TFV or ABC until CD4 > 300
- 813 patients randomized, median CD4 351

1. CT

2. 12 weeks on / 12 weeks off

DART: Premature Stop of the STI Arm

Incidence per 100 years of follow-up

Event	12 wowo STI arm	CT arm	p
AIDS (WHO stage 4)	8.3	3.2	0.003
ART change for toxicity	0.5	3.1	0.02

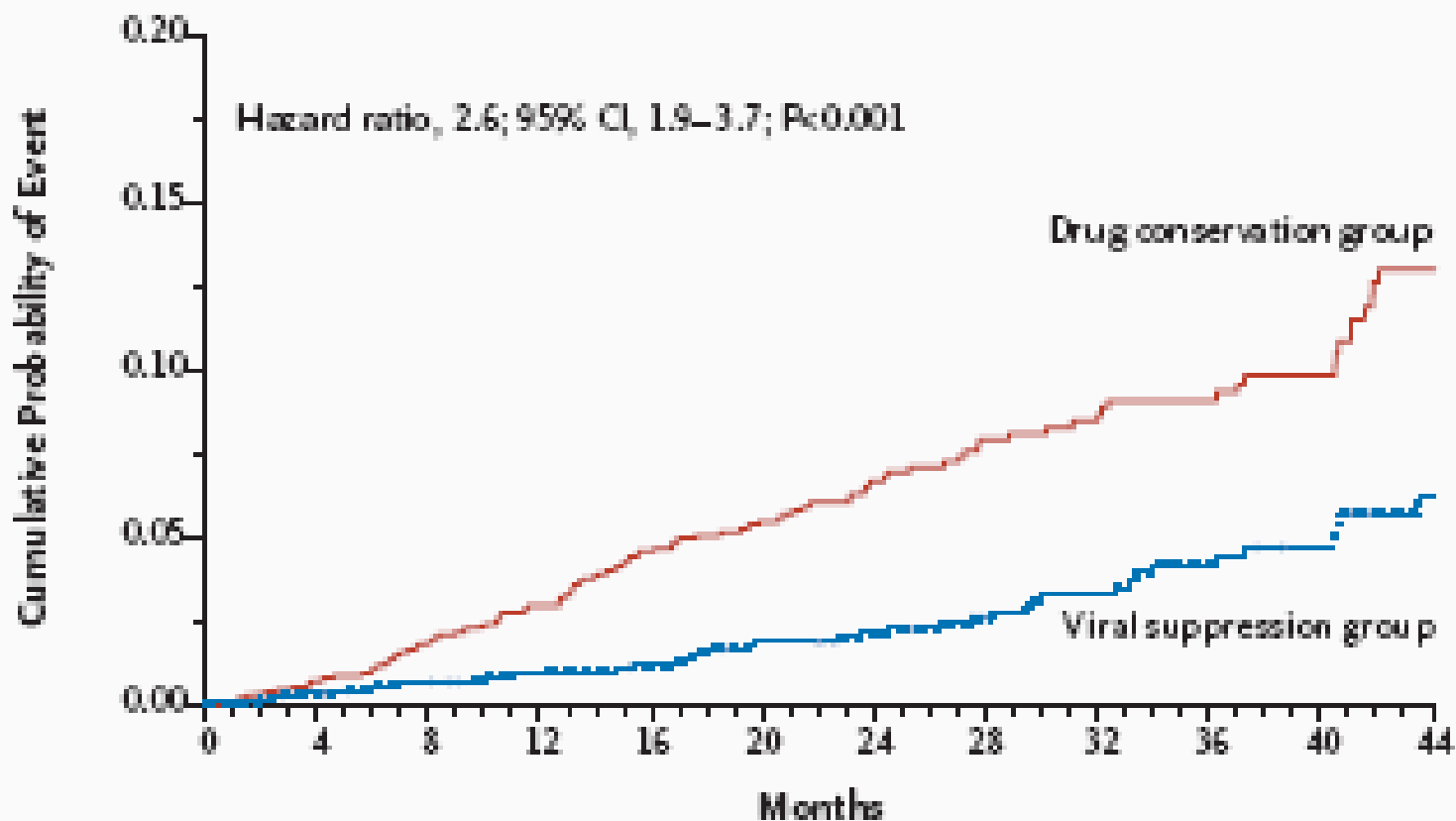
DART: Premature Stop of the STI Arm

Number of cases

Event	12 wowo STI arm	CT arm
Esophageal candidiasis	17	4
Extrapulmonary TB	4	2
Cryptococcosis	2	2
Herpes simplex	2	1

Smart : la fin d'une stratégie ?

A Opportunistic Disease or Death from Any Cause



No. at Risk

Drug conservation	2720	2074	1666	1301	1040	870	689	540	444	372	280	162
Viral suppression	2752	2081	1695	1310	1077	906	724	572	474	388	288	173

SMART Trial: Further Analyses of Adverse Outcomes of STI

HIV-1-infected patients with CD4+ cell count > 350 cells/mm³

(N = 5472)

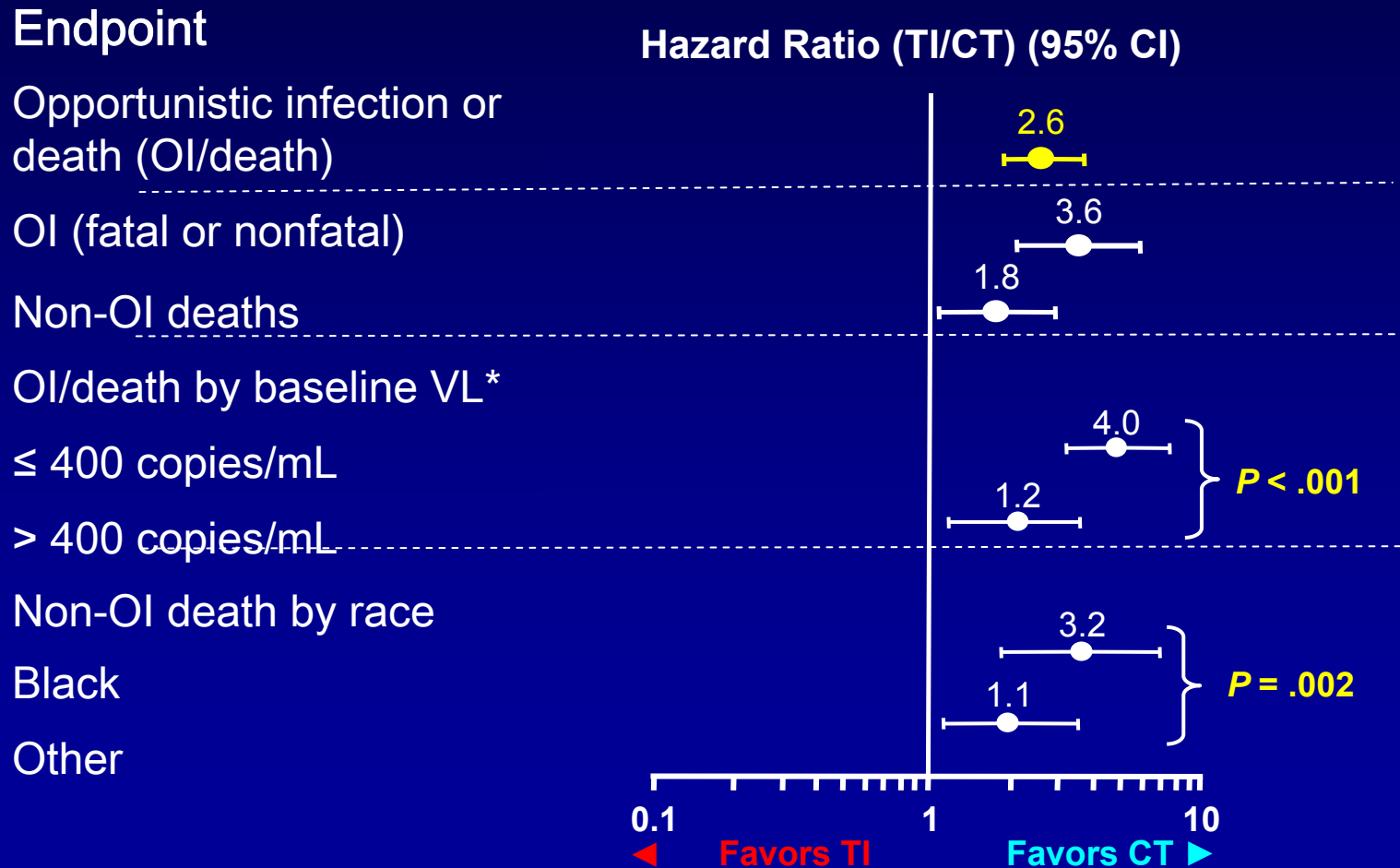
95.4% treatment experienced



Continuous antiretroviral therapy throughout follow-up
(n = 2752)

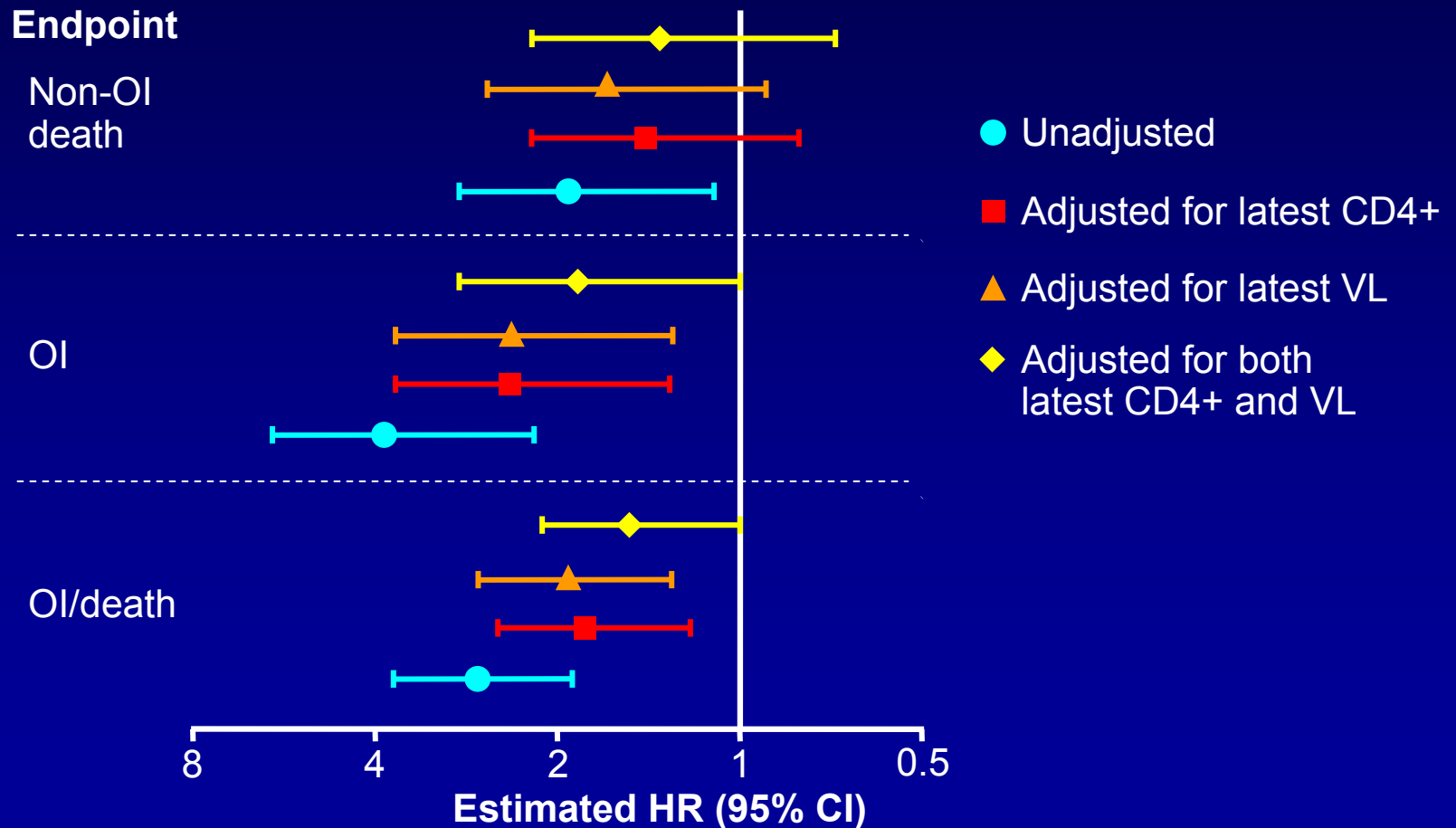
Antiretroviral therapy stopped/deferred until CD4+ cell count < 250 cells/mm³ then episodic antiretroviral therapy to increase CD4+ cell count to > 350 cells/mm³
(n = 2720)

SMART: OI and Non-OI Deaths, by Baseline VL and Race

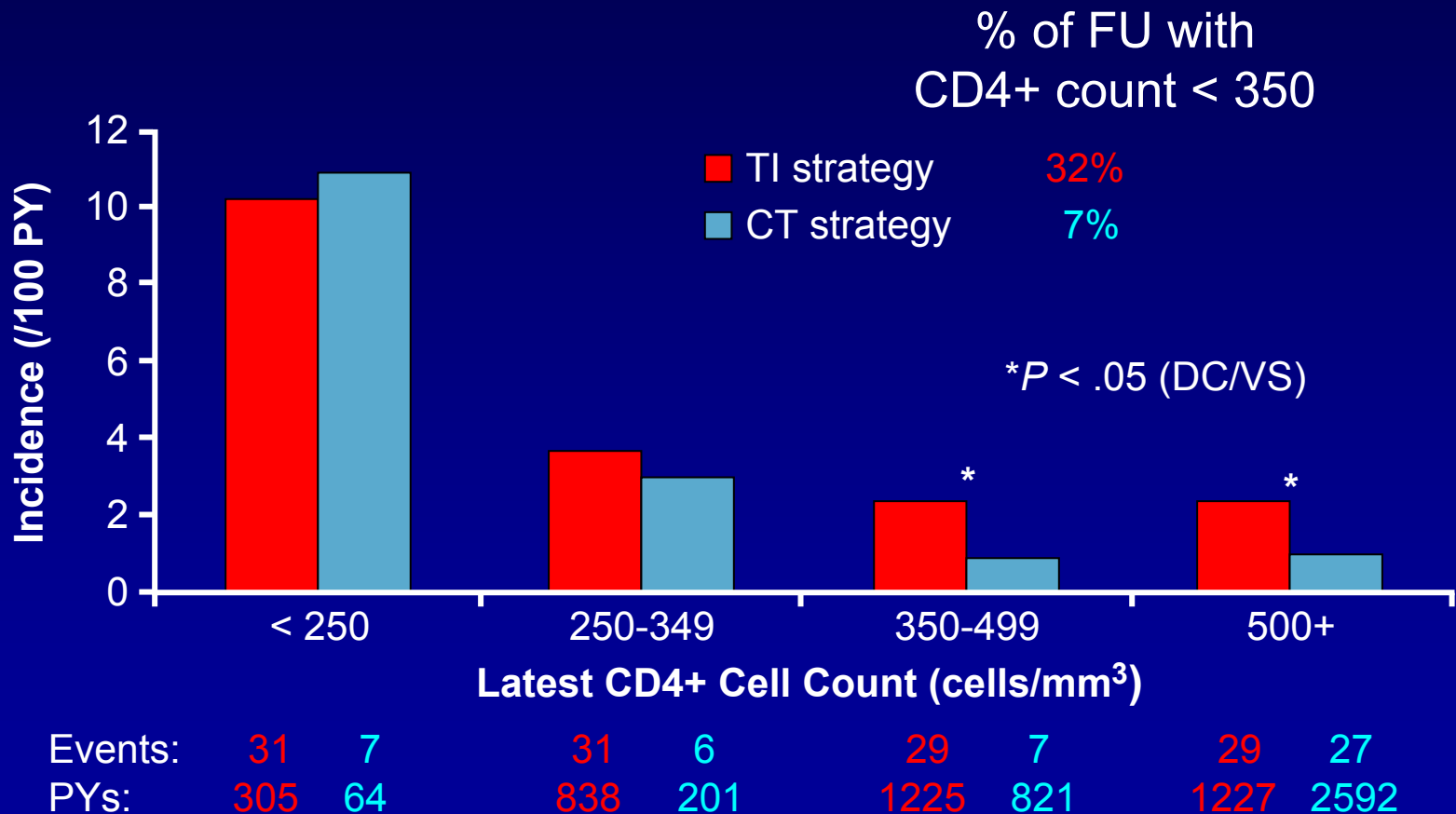


*Among those on antiretroviral therapy at baseline.

SMART: Lower CD4+ and Higher VL With STI Partially Explains Results



SMART: Risk of OI/Death by Latest CD4+ Cell Count



Interruption : conclusion

- Pas de recommandation pour les patients en routine
- Une place pour des patients bien sélectionnés ?
 - Nadir de CD4
 - ADN proviral
 - Pas d'antécédents d'IO
- Durée limitée