

Nouveaux antirétroviraux évaluation

Y Yazdanpanah

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
Tourcoing

Les différents types d'enquêtes épidémiologiques

Boyer et al. Epidémiologie. Principes et méthodes quantitatives, 1995



Les différents types d'enquêtes épidémiologiques

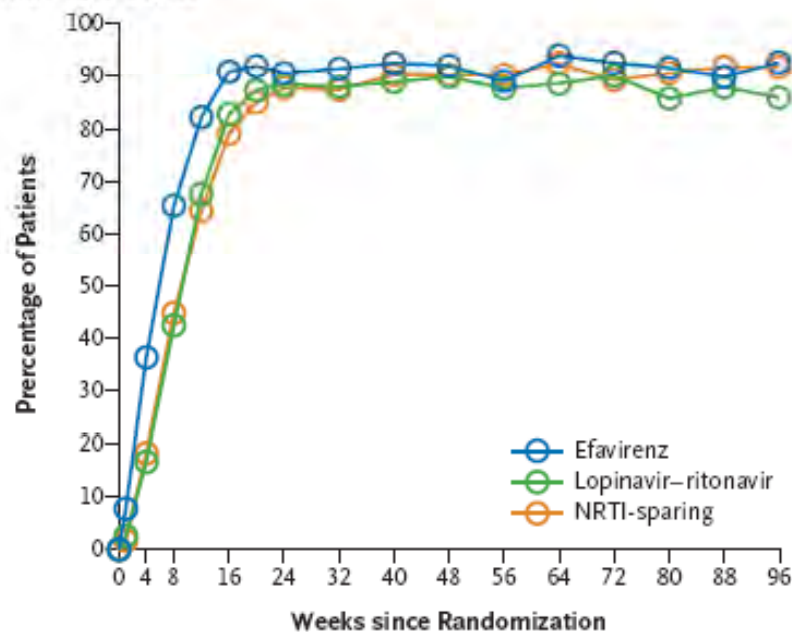
- Expérience : l'attribution de l'exposition est contrôlée par l'investigateur
- Enquêtes d'observation :
 - aucune forme d'intervention n'est envisagée,
 - résultats observés dans les conditions naturelles, puis analysés en fonction des facteurs d'exposition.

Class-Sparing Regimens for Initial Treatment
of HIV-1 Infection

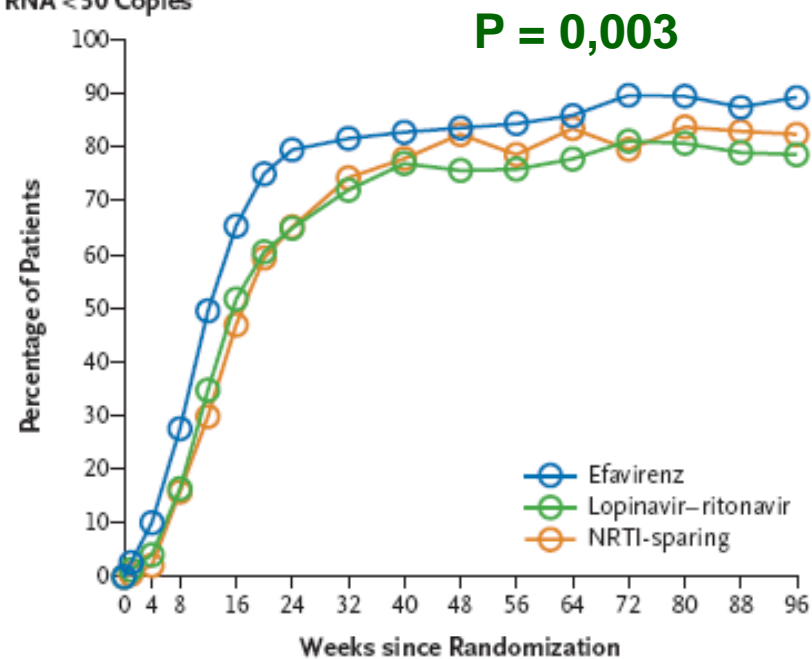
Sharon A. Riddler, M.D., M.P.H., Richard Haubrich, M.D., A. Gregory DiRienzo, Ph.D., Lynne Peeples, M.S.,
William G. Powderly, M.D., Karin L. Klingman, M.D., Kevin W. Garren, Ph.D., Tania George, Pharm.D.,
James F. Rooney, M.D., Barbara Brizz, M.H.S.Ed., B.S.N.,* Umesh G. Laloo, M.D., Robert L. Murphy, M.D.,
Susan Swindells, M.B., B.S., Diane Havlir, M.D., and John W. Mellors, M.D.,
for the AIDS Clinical Trials Group Study A5142 Team†

Efavirenz + 2 NRTIs vs. Lopinavir/r + 2 NRTIs vs. Efavirenz + lopinavir/r

A HIV-1 RNA <200 Copies



B HIV-1 RNA <50 Copies



D:A:D 2008

- Cohorte D:A:D : au cours de 157 912 années-patient, survenue de 517 IDM
⇒ incidence de 3,3 pour 1 000 années-patient
- Evaluer l'impact de l'utilisation cumulée, récente (en cours ou arrêt depuis < 6 mois), et passée (arrêt depuis > 6 mois) des différents INTI (3TC, d4T, ZDV, ddI et ABC)

Les différents types d'enquêtes épidémiologiques

- Expérience :
 - Comparabilité des groupes +
 - Capacité de montrer que les associations sont de nature causale +
 - Validité externe –
 - Faisabilité
 - Considérations éthiques
- Enquêtes d'observation :
 - Les groupes sur lesquels portent la comparaison peuvent différer par d'autres facteurs que le facteur d'exposition étudié -
 - Réflète plus fidèlement la réalité +

W Once-daily atazanavir/ritonavir versus twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naive HIV-1-infected patients: 48 week efficacy and safety results of the CASTLE study

*Jean-Michel Molina, Jaime Andrade-Villanueva, Juan Echevarria, Ploenchan Chetchotisakd, Jorge Carral, Neal David, Graeme Moyle, Marco Mancini, Lisa Percival, Rong Yang, Alexandra Thiry, Donnie McGrath, for the CASTLE Study Team**

	Atazanavir/ritonavir (N=440)	Lopinavir/ritonavir (N=443)	Overall (N=883)
Age (years)	34 (19-72)	36 (19-71)	35 (19-72)
Sex (female)	138 (31%)	139 (31%)	277 (31%)
CDC Class C AIDS	19 (4%)	24 (5%)	43 (5%)
HIV RNA (\log_{10} copies per mL)	5.01 (2.60-5.88)	4.96 (3.32-5.88)	4.98 (2.60-5.88)
HIV RNA ≥ 100000 copies per mL	225 (51%)	208 (47%)	433 (49%)
CD4 cell count (cells per μ L)	205 (2-794)	204 (4-810)	205 (2-810)
CD4 count < 50 cells per μ L	58 (13%)	48 (11%)	106 (12%)
HBV positive	24 (5%)	20 (5%)	44 (5%)
HCV positive	40 (9%)	33 (7%)	73 (8%)
HIV subtype B	280 (67%)	276 (65%)	556 (66%)

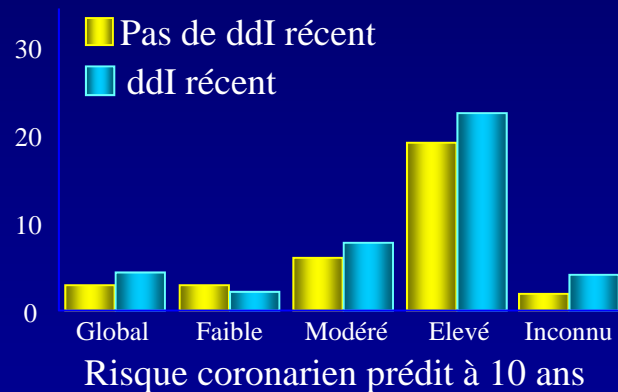
Data are n (%) or median (range).

Table 1: Baseline characteristics of the as-randomised patients

D:A:D 2008 : l'abacavir et la didanosine, mais pas les analogues thymidiniques, sont associés avec le risque d'IDM

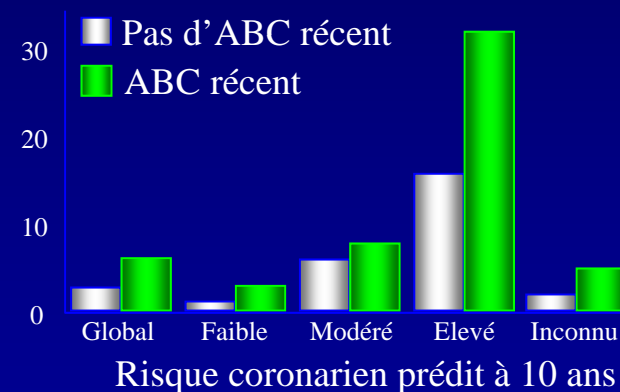
Incidence observée d'accident coronarien en fonction du niveau de risque prédit par l'équation de Framingham
Taux pour 1 000 années-patient

Stratifié sur utilisation récente ddI



Evénements	393	124	78	24	86	26	134	34	95	40
Années-patient	130184	27728	59281	13102	14289	3383	6914	1474	9700	9770

Stratifié sur utilisation récente ABC



Evénements	325	192	60	42	79	33	100	68	86	49
Années-patient	126581	31331	57628	14754	13372	4300	6293	2095	49288	10182

- Méta-analyse des essais terminés :
« analyse statistique des résultats de plusieurs études évaluant l'efficacité d'un traitement afin de produire une estimation unique de l'efficacité »

An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults

John A. Bartlett^a, Michael J. Fath^b, Ralph DeMasi^c, Ashwaq Hermes^b, Joseph Quinn^d, Elsa Mondou^d and Franck Rousseau^d

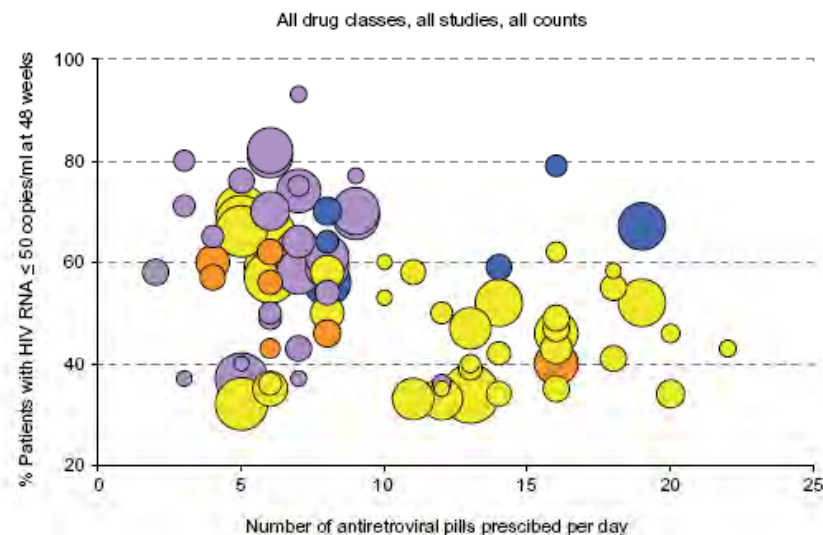
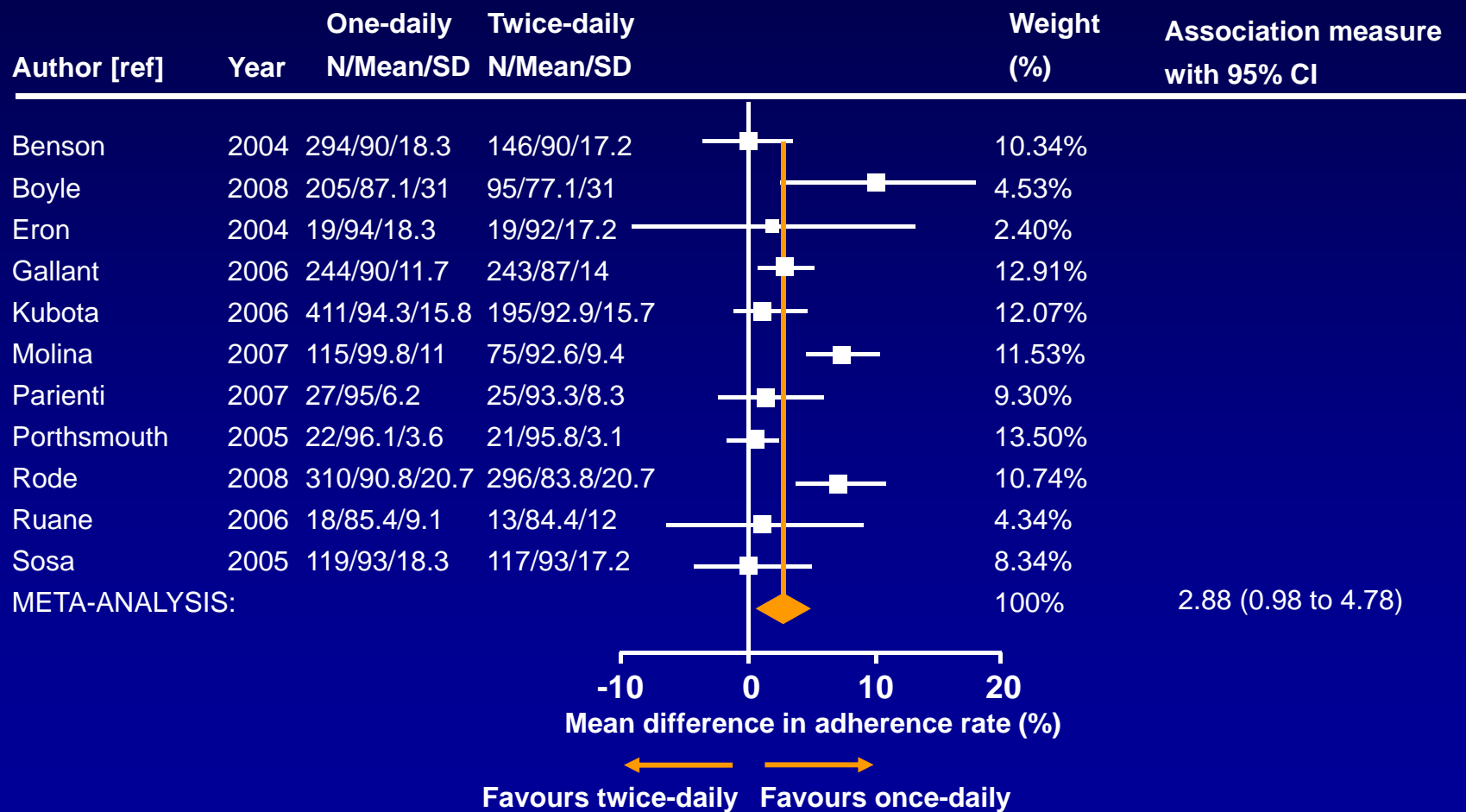


Fig. 2. Bubble plot displaying the relationship between the percentages of subjects with plasma HIV RNA levels $<$ 50 copies/ml at week 48 and pill counts. The size of the bubble reflects the numbers of subjects, and the bubbles are color-coded by regimen type. Univariate analysis demonstrated a significant relationship between lower pill counts and virologic responses, ($P = 0.0053$; $r = -0.323$). However, after adjustment in the multivariate linear regression, the correlation between pill count and response was no longer significant. ●, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; ●, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; ●, protease inhibitor; ●, boosted protease inhibitor.

Meilleure observance avec des combinaisons en une fois/jour



Adapted from Parienti J-J et al Clin Infect Dis 2009; 48:484–488.

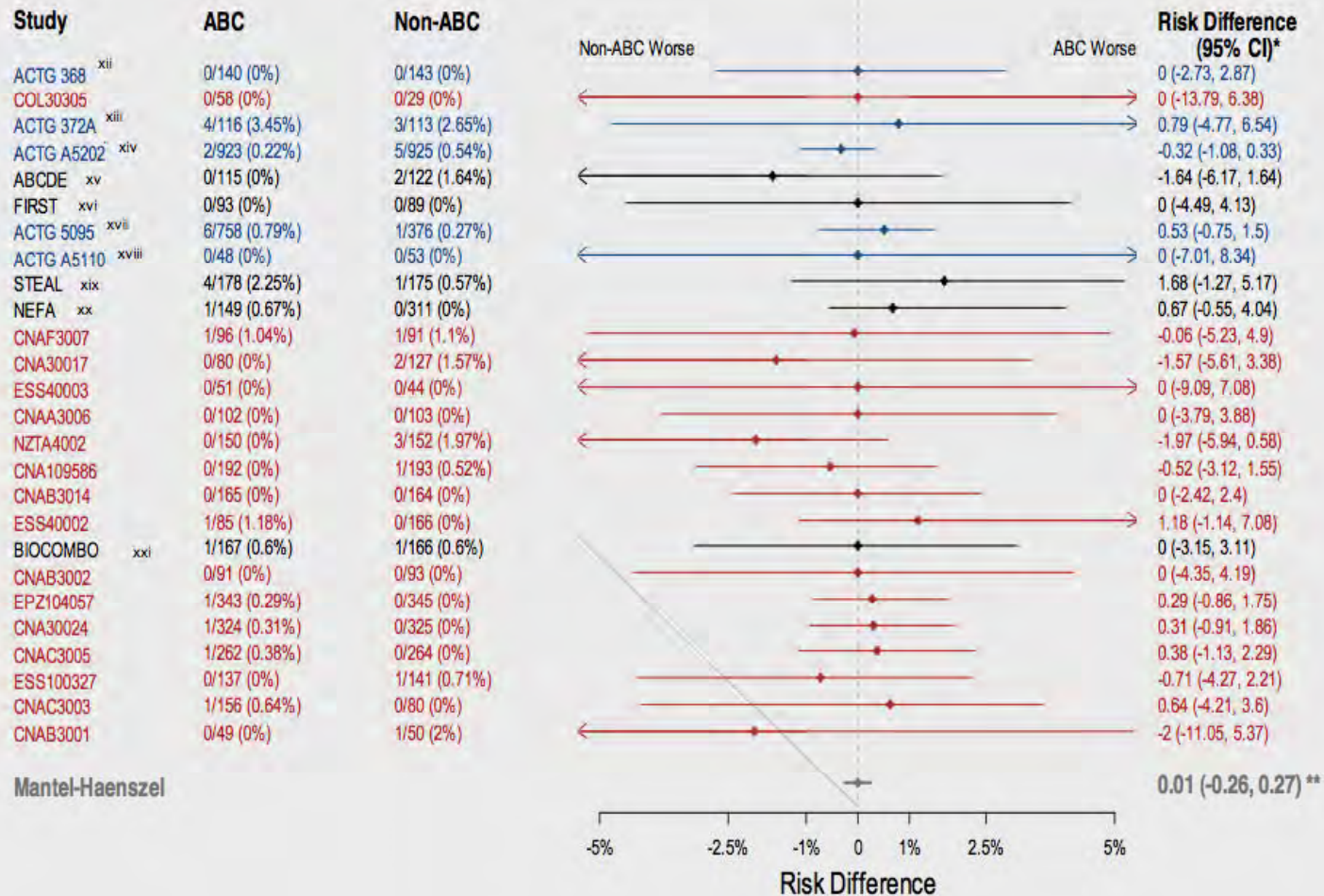


No Association of Myocardial Infarction with Abacavir Use: Findings of an FDA Meta-analysis

Xiao Ding†, Eugenio Andraca-Carrera†, Charles Cooper‡, Peter Miele*, Cynthia Kornegay†, Mat Soukup†, and Kendall Marcus*



Figure 1 - Forest Plot of Meta-Analysis Results: Trials sorted based on duration of person-years of follow-up (shortest on bottom to longest on top)



Quel est l'objectif d'un traitement antirétroviral ?

- Diminuer la mortalité
- Diminuer la morbidité
- Améliorer la qualité de vie du patient

Critères de substitution pour le VIH

- Obtenir une réponse virologique soutenue (VIH ARN < 50 copies/ml)
- Améliorer les fonctions immunitaires

HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm³ on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population

Lewden et al. JAIDS 2007

- Pas de toxicité

1987- 2009: Evolution des problématiques et des exigences

1987

2010

Demandes pour un nouvel antirétroviral

● Puissance

● Puissance

● Puissance

● Puissance **élevée**

● Tolérance

● Tolérance à **court et long terme**

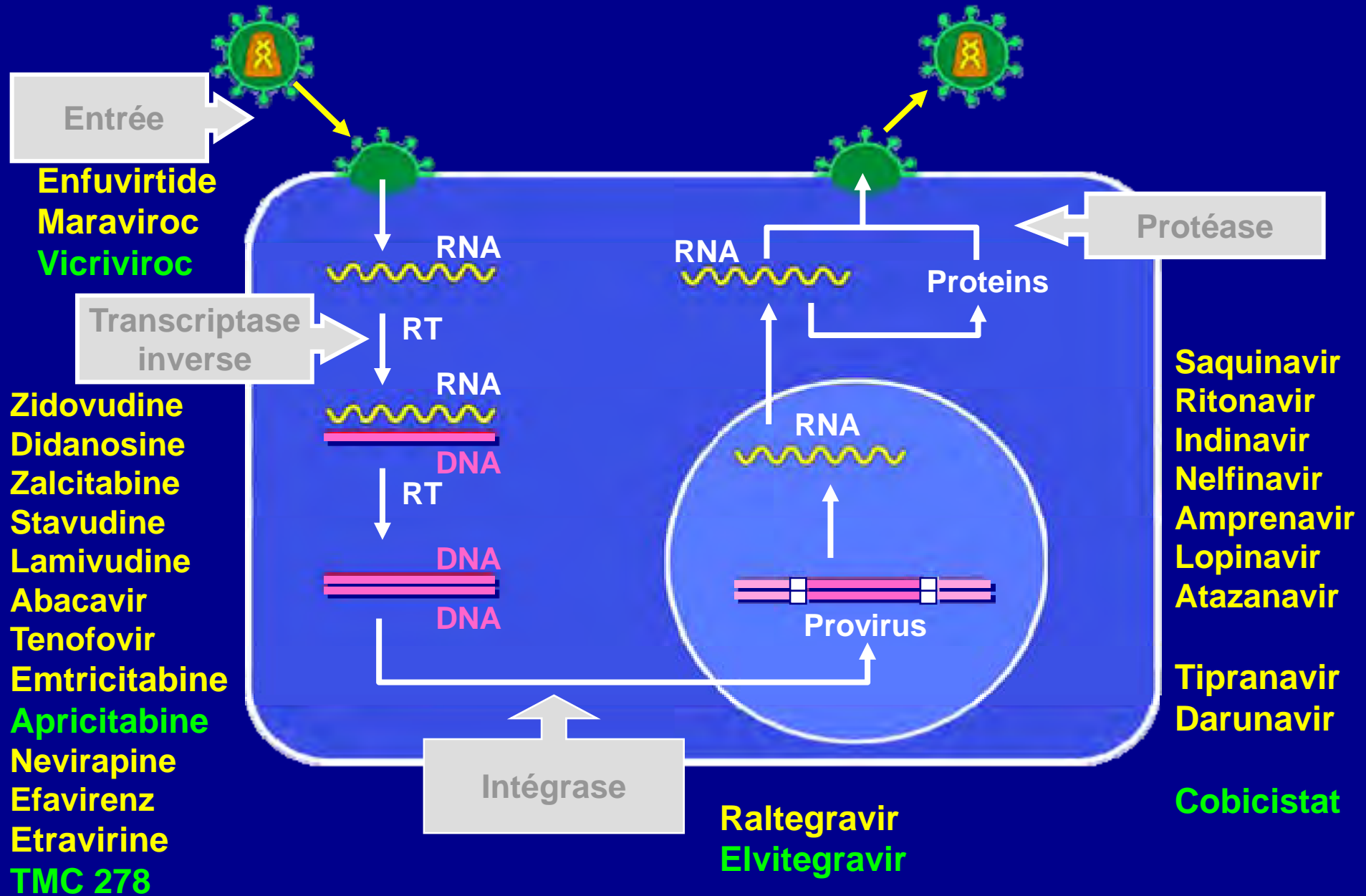
● **Pas ou peu de résistance acquise**

● **Facilité de prise**

● Tolérance à court et long terme

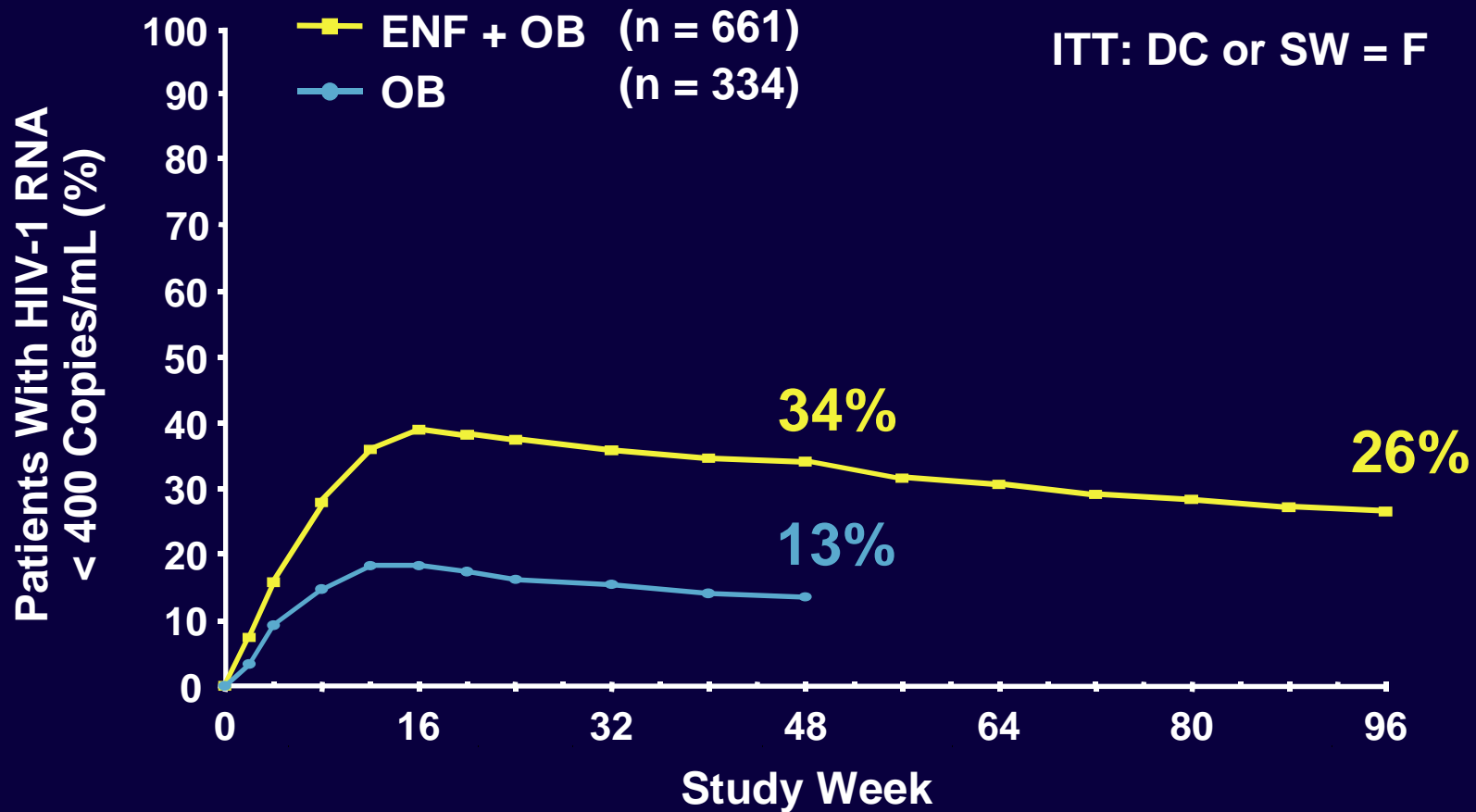
● **Facilité de prise, pas ou peu d'interactions**

ARV disponibles en 2010

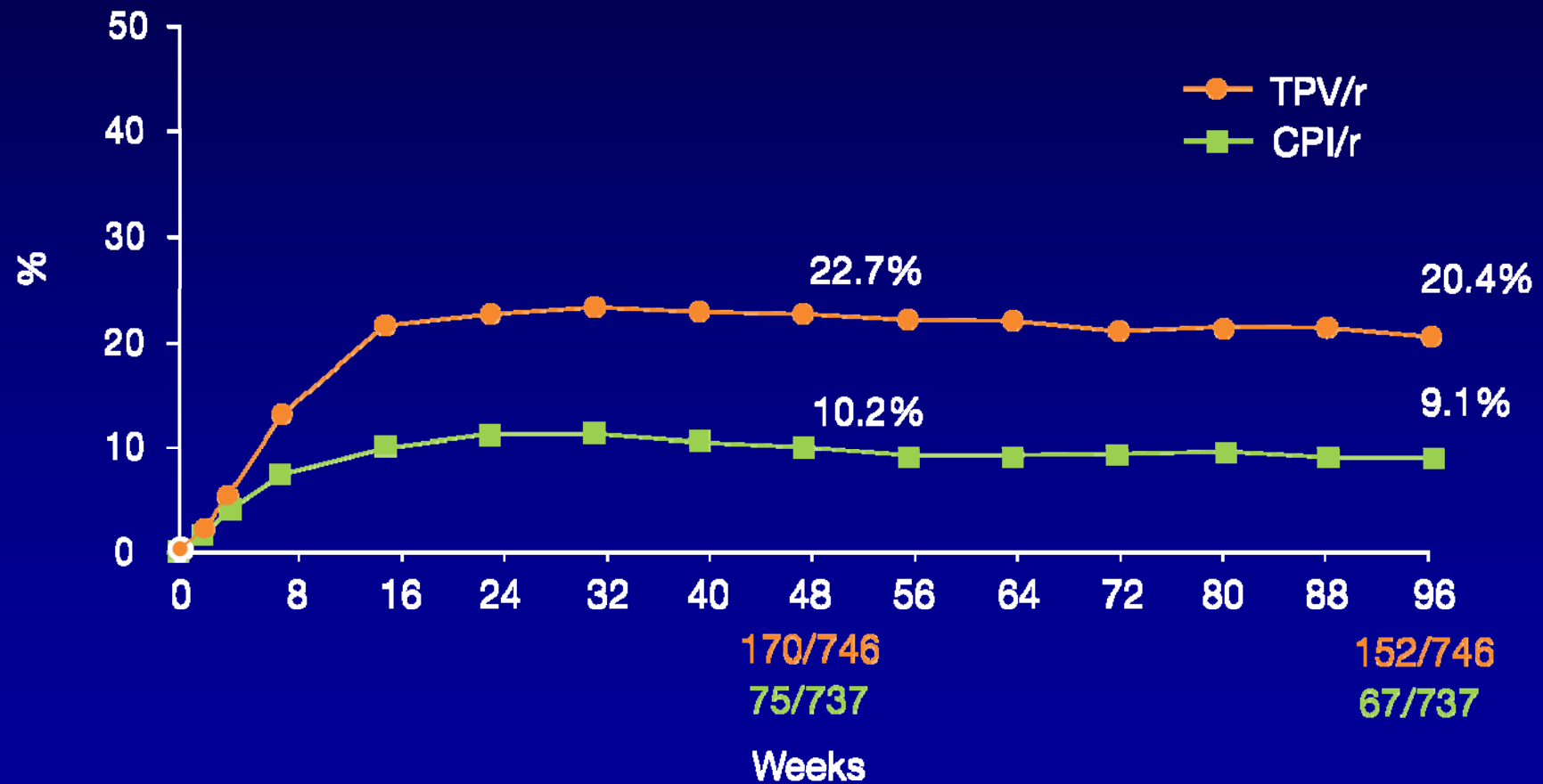


**Nouvelles molécules -
le traitement des
patients en échec
thérapeutique**

TORO: Virologic Response to Enfuvirtide + OB Regimen



Semaine 96 RESIST : % des patients avec CV < 50 copies/mL



Farthing, C., et al. 46th ICAAC. 2006. San Francisco. Abs. H-1385

Gazzard, B., et al. 8th Int. Congr. Drug Therapy in HIV Infection. 2006. Glasgow, UK. Abs. P23

L'arrivée simultanée de plusieurs molécules qui sont à une phase avancée de développement clinique :

- Raltegravir (MK-0518)
- Darunavir (TMC 114)
- Etravirine (TMC 125)
- Maraviroc

**Inhibiteurs de protéase
de dernière génération:
Darunavir, Prezista®**

POWER 1 et 2 : Semaine 48

Résultats avec DRV/RTV + OBR

- Ongoing 96-week phase 2b 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)

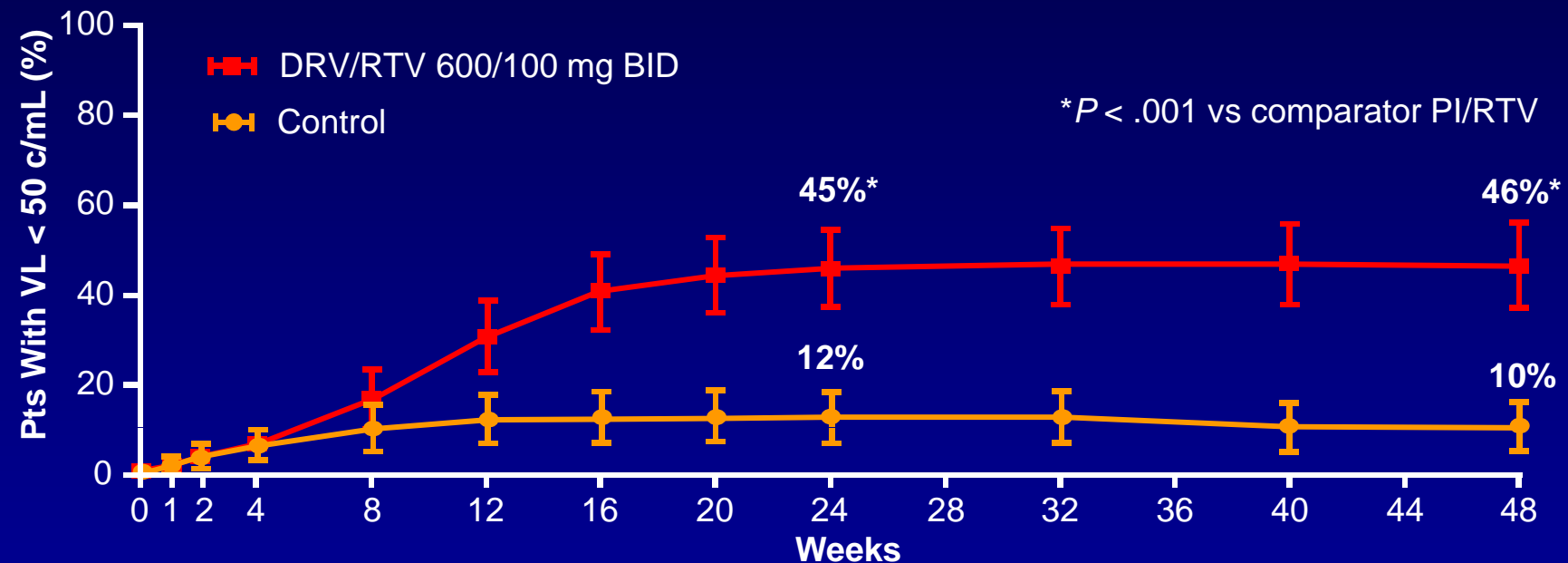
DRV/RTV 600/100 mg BID
+ OBR
(n = 131)

Investigator-selected PI +
OBR
(n = 124)

Power 1-2 : Caractéristiques des patients

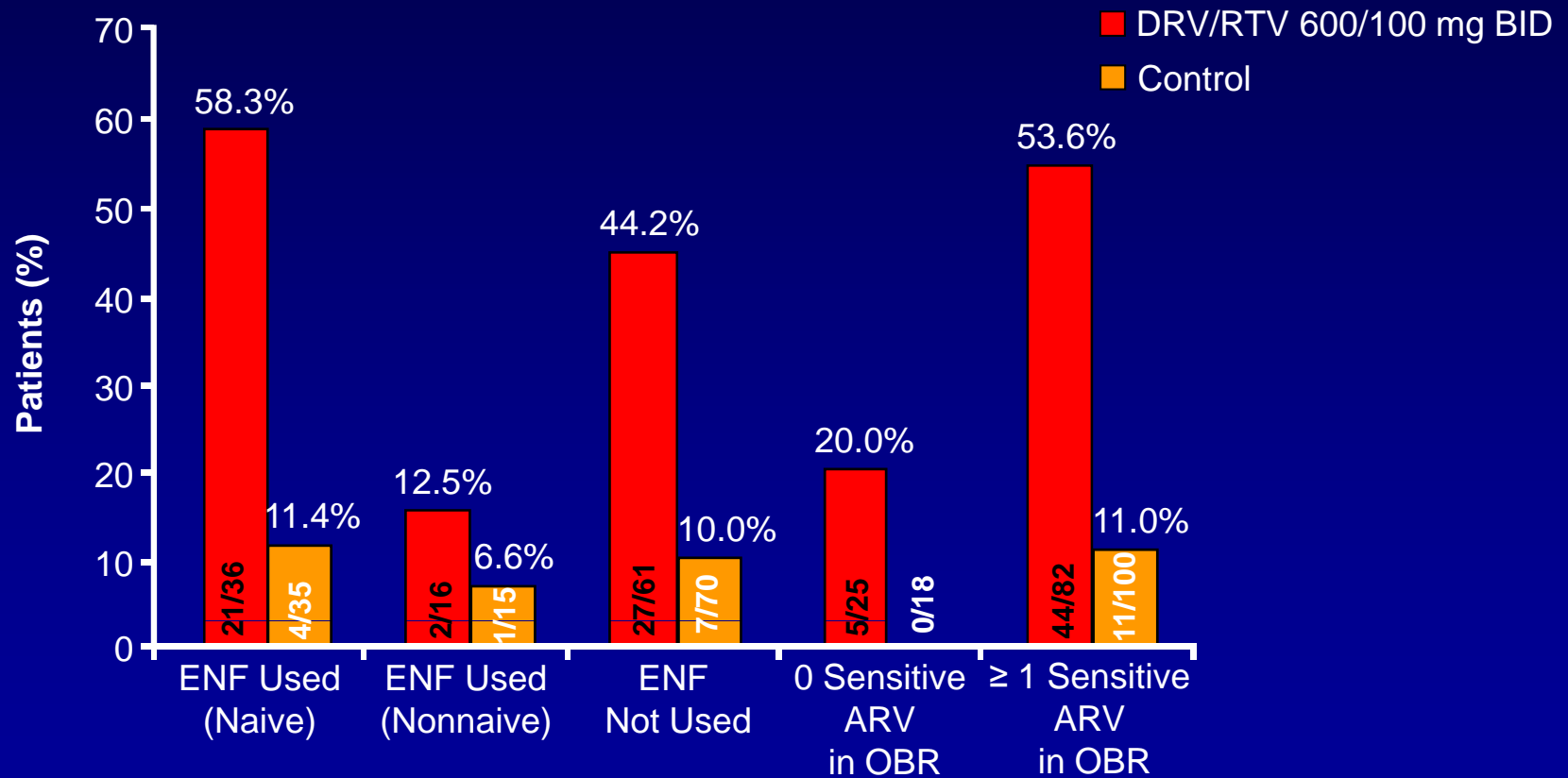
	DRV/r N = 131	CPI/r N = 124
Demographics		
Genders (% male)	89%	88%
Mean age (years)	44	43
CDC class C (%)	36%	43%
Mean VL	4.61 (0.69)	4.49 (0.78)
Median CD4	153 (3 – 776)	163 (3 – 1274)
Median primary PI mutations	3 (0 – 5)	3 (0 – 5)
Median PI associated mutations	8 (0 – 12)	8 (1 – 13)
≥ 1 SS PI available (%)	36%	39%
≥ 1 SS NRTI in OBT (%)	72%	73%
ENF in OBT	32%	30%

POWER 1 et 2: CV < 50 copies/ mL semaine 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 et 2: CV < 50 copies/mL semaine 48 par groupe



**Nouvelle classe d'ARV:
Inhibiteurs de CCR5
Maraviroc, Celsentri®
Vicriviroc**

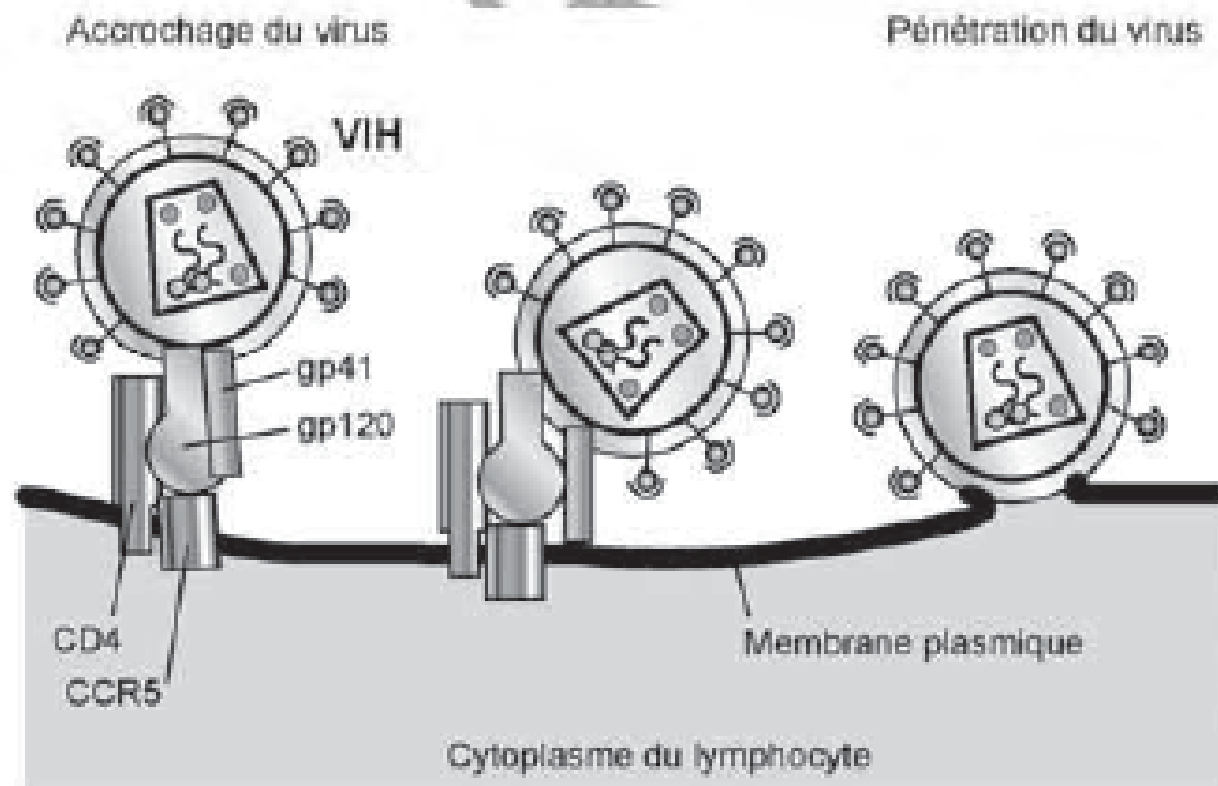


Fig. 1. Fixation du VIH sur la cellule-hôte via le récepteur CD4 et le co-récepteur CCR5.

Co-récepteurs CCR5 et CXCR4 indispensables à l'entrée du virus dans les cellules-cibles

- Un virus capable d'utiliser CCR5 mais pas CXCR4 est appelé R5 ;
- Un virus capable d'utiliser CXCR4 mais pas CCR5 est appelé X4 ;
- Un virus capable d'utiliser l'un ou l'autre des 2 co-récepteurs est appelé R5X4 ou à double tropisme

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

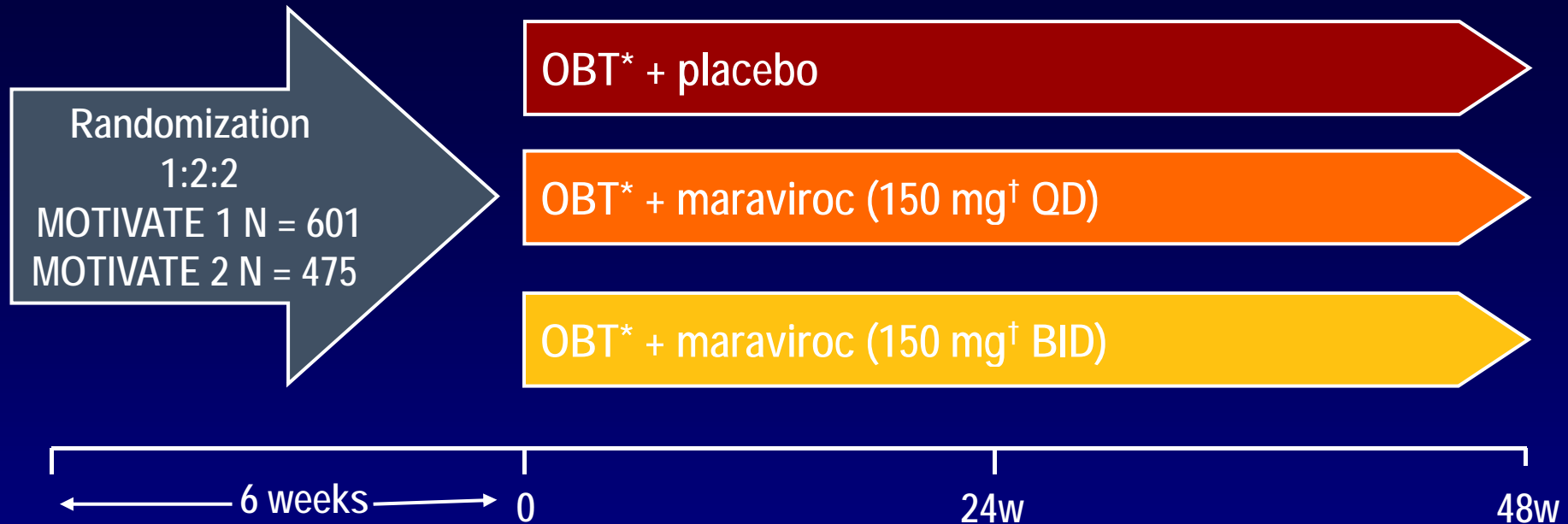
OCTOBER 2, 2008

VOL. 359 NO. 14

Maraviroc for Previously Treated Patients with R5 HIV-1 Infection

Roy M. Gulick, M.D., Jacob Lalezari, M.D., James Goodrich, M.D., Ph.D., Nathan Clumeck, M.D., Ph.D., Edwin DeJesus, M.D., Andrzej Horban, M.D., Ph.D., Jeffrey Nadler, M.D., Bonaventura Clotet, M.D., Ph.D., Anders Karlsson, Ph.D., Michael Wohlfeiler, M.D., John B. Montana, M.D., Mary McHale, M.B., B.S., M.R.C.P., John Sullivan, B.Sc., Caroline Ridgway, M.Sc., Steve Felstead, M.B., Ch.B., Michael W. Dunne, M.D., Elna van der Ryst, M.B., Ch.B., Ph.D., and Howard Mayer, M.D., for the MOTIVATE Study Teams*

MARAVIROC :



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

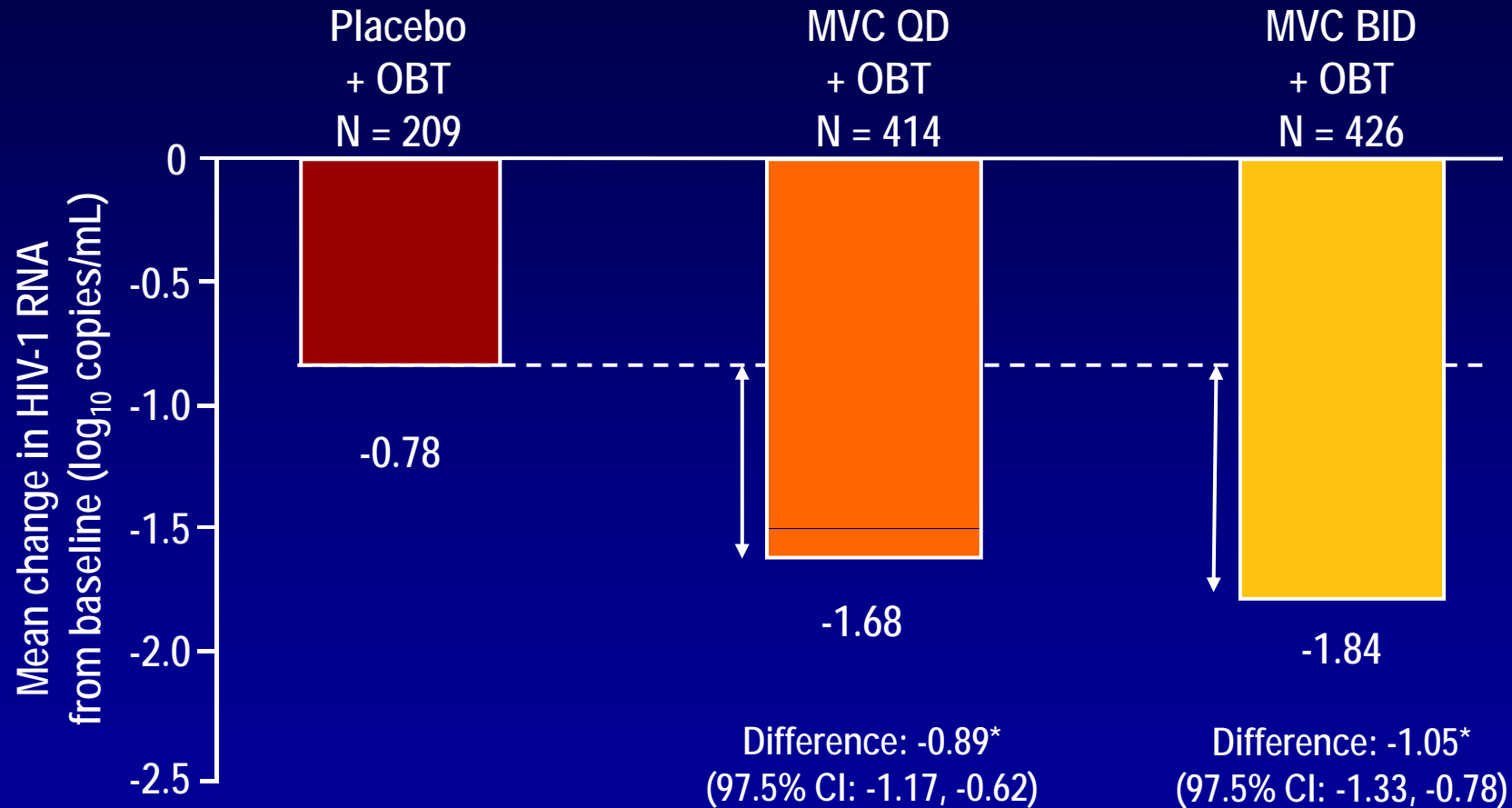
Investigational agents (darunavir, raltegravir, etravirine) were not used as part of OBT

Motivate : Caractéristiques des patients

Total N = 1049	Placebo + OBT N = 209	Maraviroc QD + OBT N = 414	Maraviroc BID + OBT N = 426
Mean age, years (range)	45.7 (29-72)	45.6 (17-75)	46.3 (21-73)
Female, n (%)	24 (11.5)	51 (12.3)	44 (10.3)
Mean CD4+count, cells/ mm ³	187.2	195.7	189.2
Mean HIV-1 RNA, log, copies/ml	4.86	4.86	4.85
GSS, n (%)			
0	51 (24.4)	91 (22.0)	102 (23.9)
1	53 (25.4)	146 (35.3)	138 (32.4)
2	41 (19.6)	63 (15.2)	80 (18.8)
≥ 3	59 (28.2)	149 (26.3)	104 (24.4)
Enfuvirtide in OBT, %	43.5	40.6	42.7
Tipranavir in OBT, %	13.9	15.9	14.8

Delta CV : inclusion – semaine 48

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

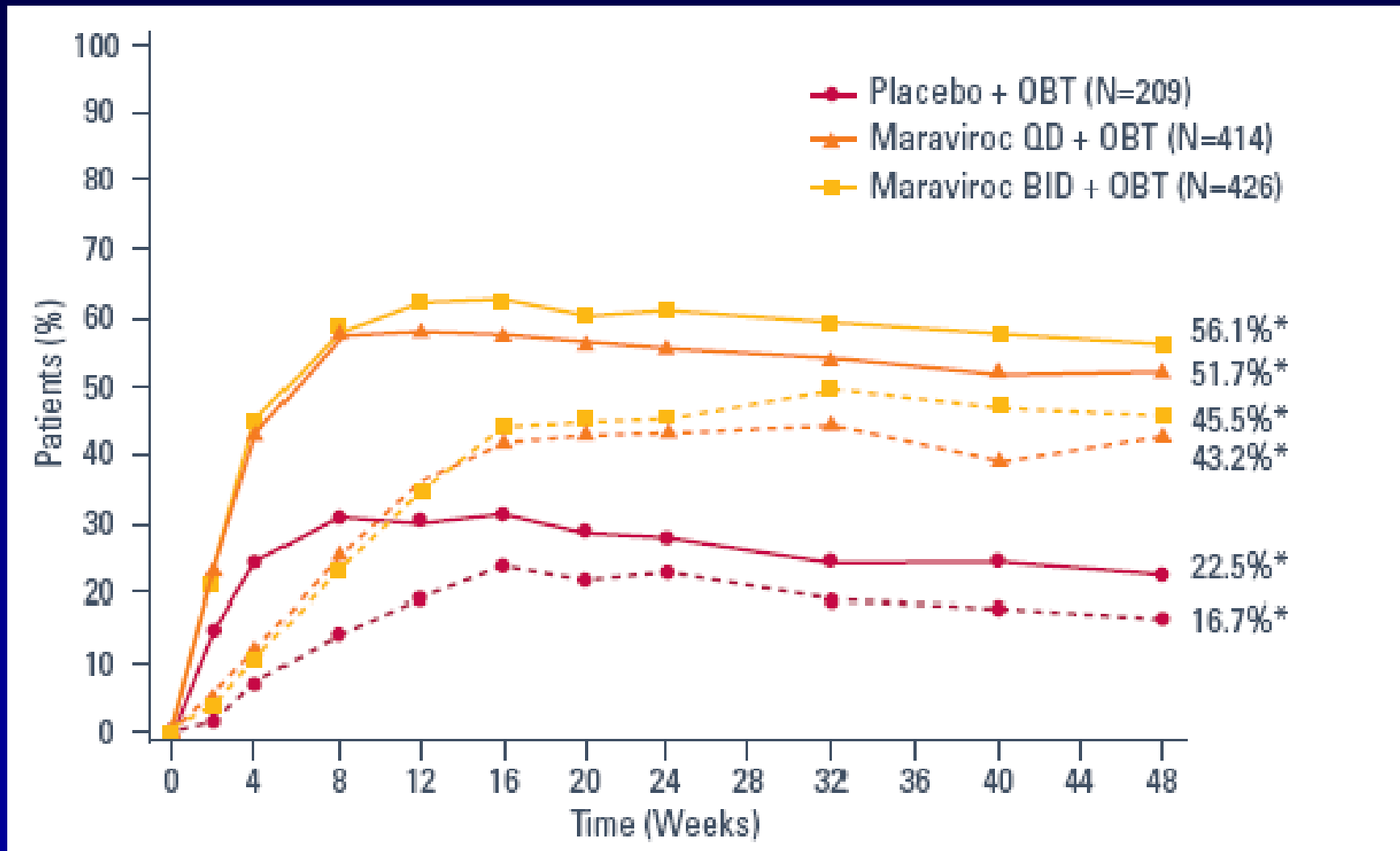


HIV-1 RNA value imputed as baseline if patient discontinued before 48 weeks

*versus placebo + OBT

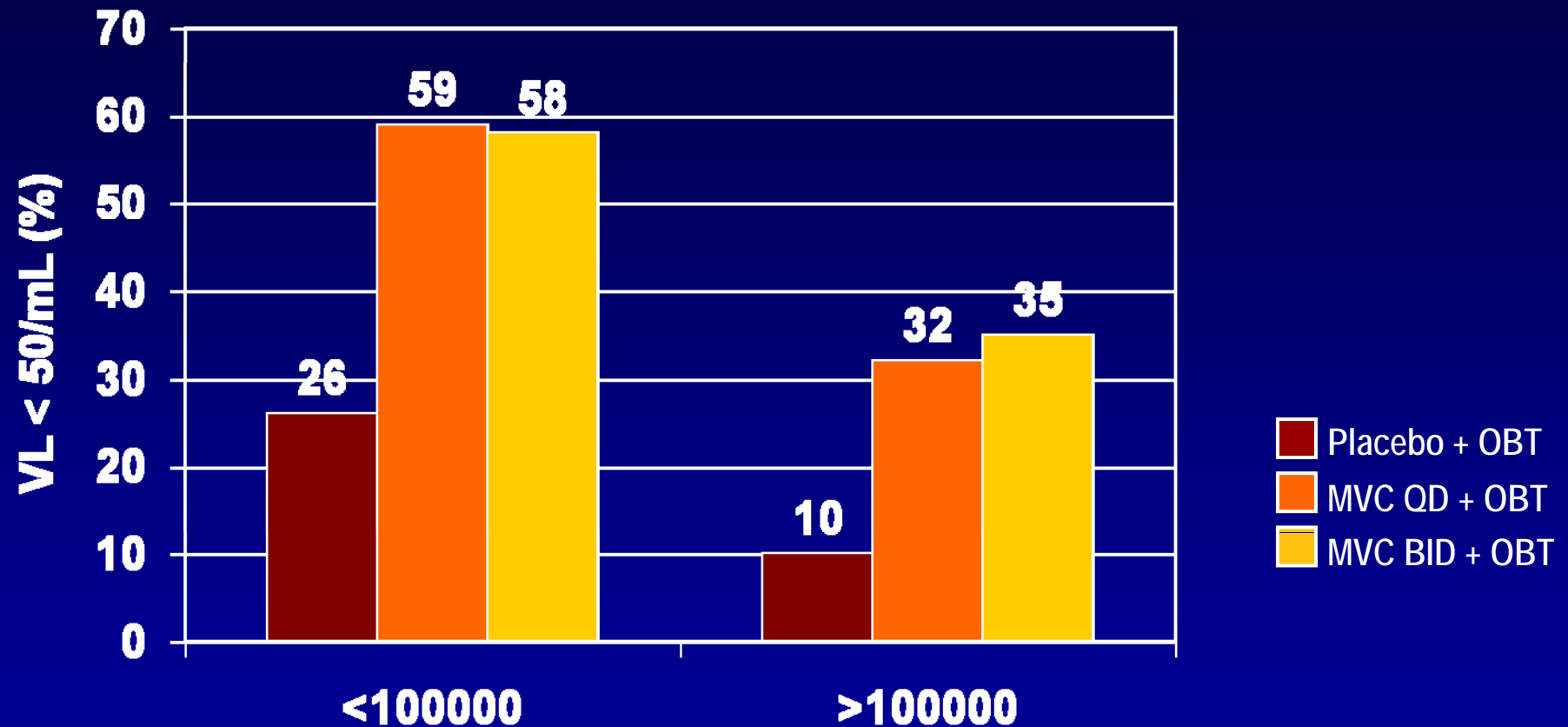
Pourcentage des patients avec CV indetectable

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

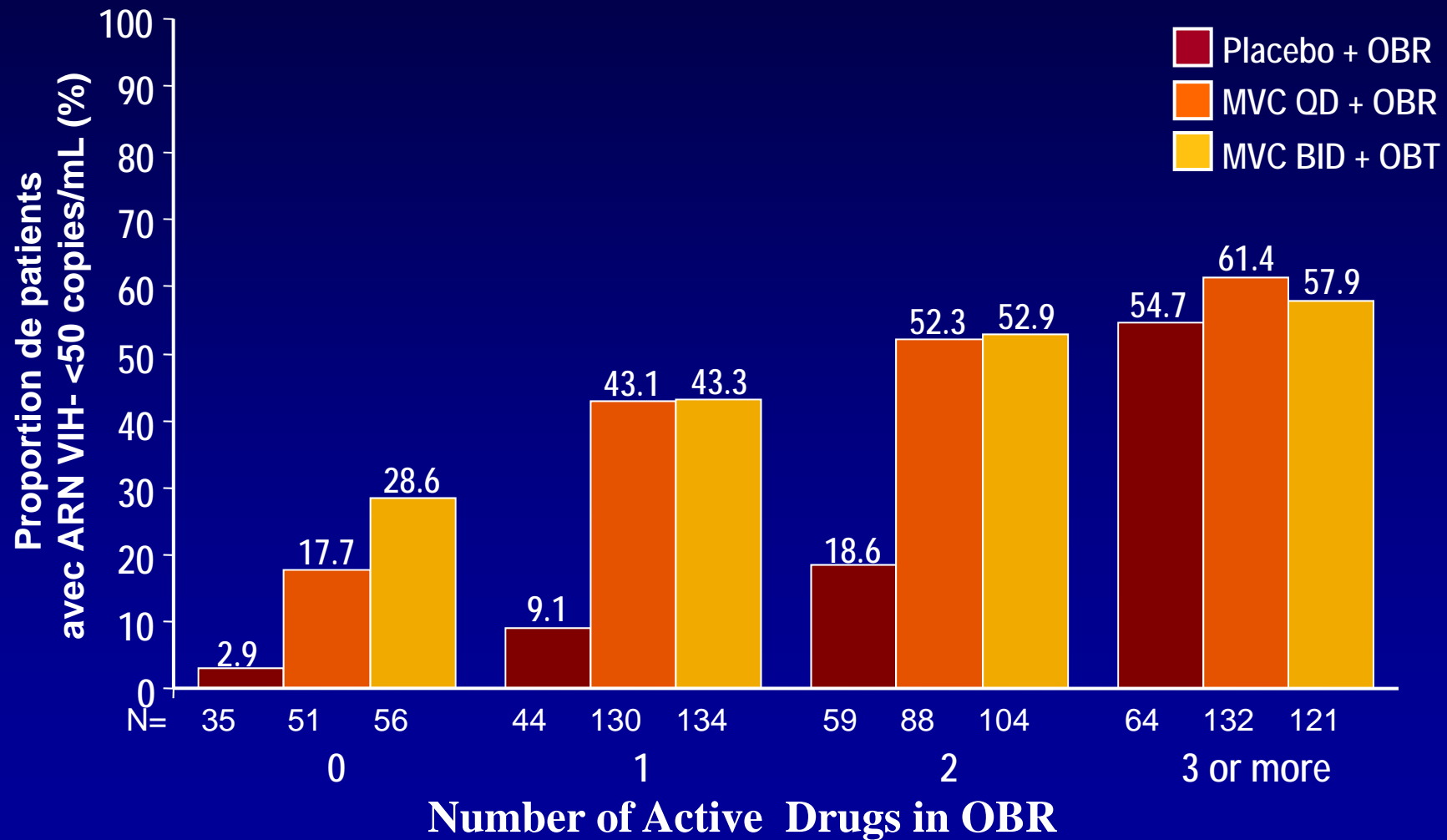


MOTIVATE -Week 48 Hardy et al. CROI 2008

Delta CV : inclusion – semaine 48 en fonction de la CV à l'inclusion



MOTIVATE 1 et 2: CV < 50 c/mL semaine 24 en fct de nombre de Trt actif ds OBR



Conséquence du blocage du CCR5 ?

Le blocage du CCR5 n'est pas sélectif

Le récepteur CCR5 aide à :

- ✓ initier des réponses immunes
- ✓ orienter les cellules immunes effectrices vers le site inflammatoire

Box. Human Leukocytes That May Express CCR5

Immune effector cells

T cells

Effector/memory T cells*

T helper type 1 effector cells*

$\alpha 4\beta 7^+$ gut homing T cells*

Activated T cells*

Natural killer cells*

Natural killer T cells*

Antigen-presenting cells

Monocytes, macrophages*

Immature dendritic cells*

Langerhans cells*

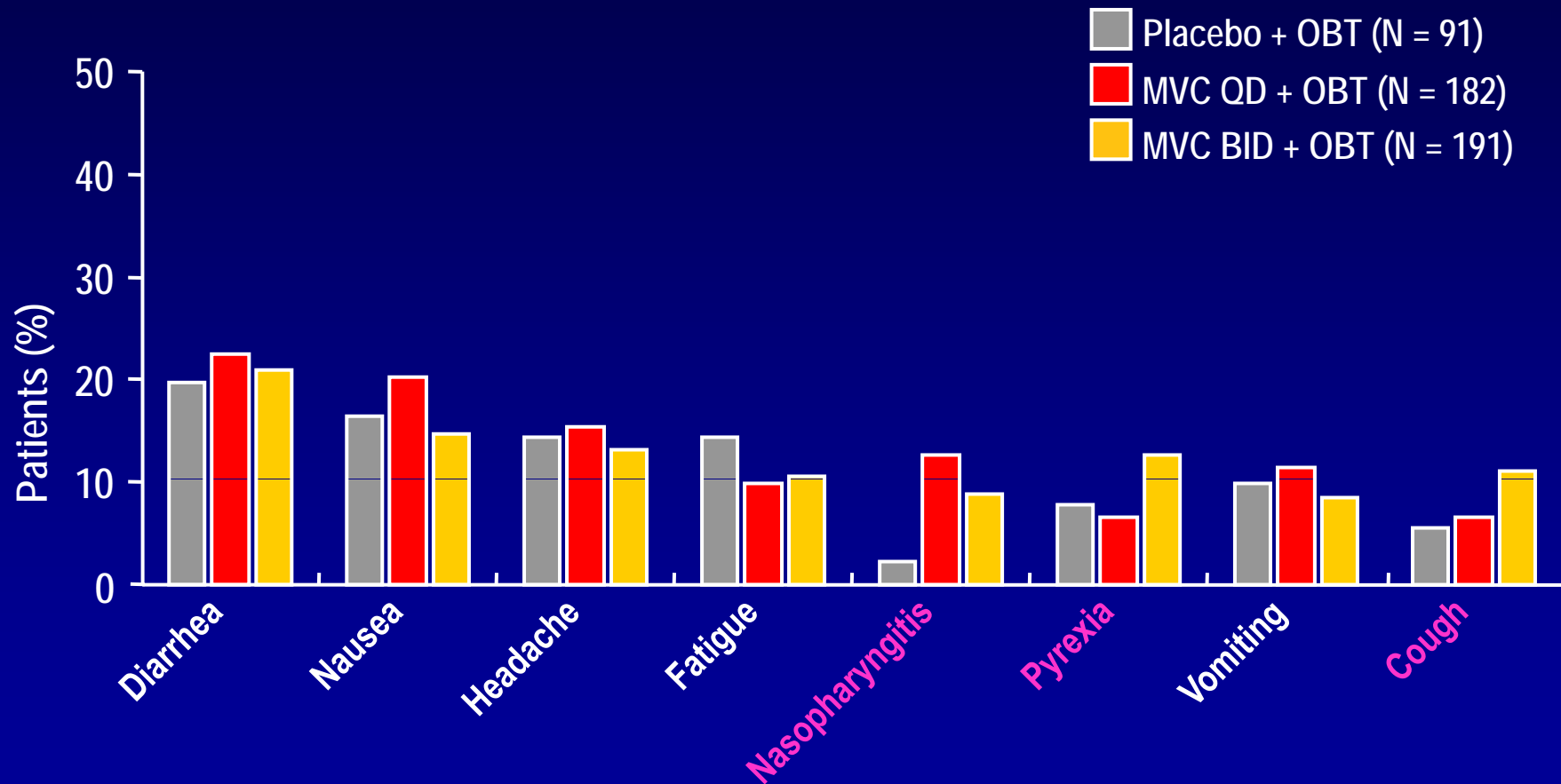
Basophils

*Can coexpress CD4; susceptible to HIV infection.

†A cell surface integrin that mediates immune cell homing.

Incidence of Adverse Events Occurring in $\geq 10\%$ of Patients in Any Group, Unadjusted for Exposure

37



Durée de participation à l'étude est plus élevée chez les patients des groupes maraviroc

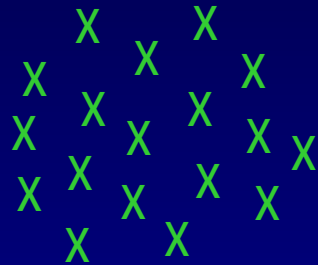
Co-récepteurs CCR5 et CXCR4 indispensables à l'entrée du virus dans les cellules-cibles

- Un virus capable d'utiliser CCR5 mais pas CXCR4 est appelé R5 ;
- Un virus capable d'utiliser CXCR4 mais pas CCR5 est appelé X4 ;
- Un virus capable d'utiliser l'un ou l'autre des 2 co-récepteurs est appelé R5X4 ou à double tropisme

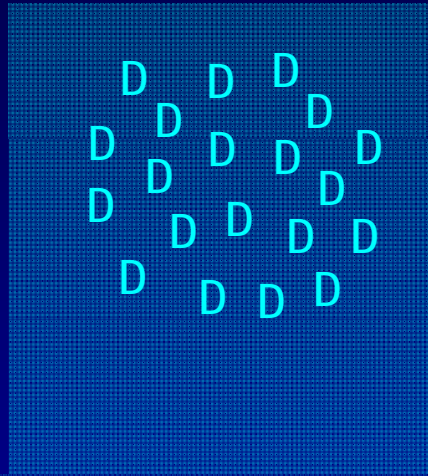
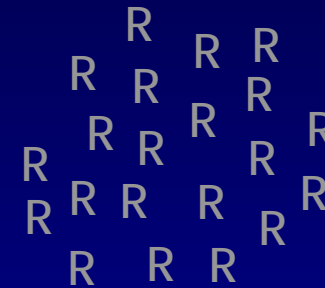
Populations virales chez un patients

A) Pure

X4

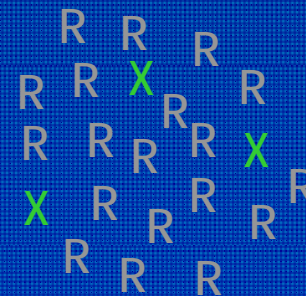
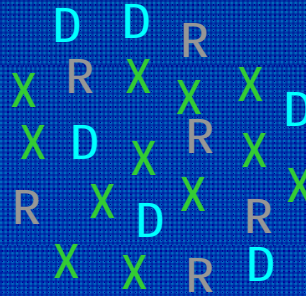
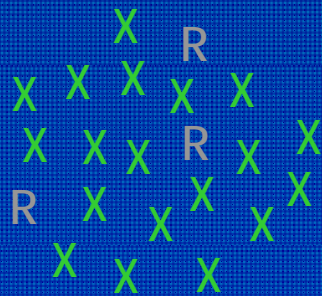


R5



B) Mixed

Dual/mixed (D/M) tropism



Etudes MOTIVATE 1 et 2 : évolution du tropisme au moment de la survenue de l'échec

	PBO + TFO N=209	MVC BID + TFO N=426
Tropisme, T0 → Echec au traitement		
Toutes causes d'échecs*	N = 97	N = 77
R5 → R5	N = 80	N = 17
R5 → D/M ou X4	N = 4	N = 32

* Exclut les patients avec un tropisme non-rendu/non-phenotypable/manquant au moment de l'échec, et les patients avec changement de tropisme entre screening et J0

MOTIVATE 1 et 2 – Semaine 48

Impact du tropisme sur le taux de CD4 chez les patients naïfs (Waters et al. CID 2008)

The Impact of HIV Tropism on Decreases in CD4 Cell Count, Clinical Progression, and Subsequent Response to a First Antiretroviral Therapy Regimen

Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1617-23

Laura Waters, Sundhiya Mandalia, Paul Randell, Adrian Wildfire, Brian Gazzard, and Graeme Moyle
St. Stephens AIDS Trust, Department of Genitourinary/HIV Medicine, Chelsea and Westminster Hospital, London, United Kingdom

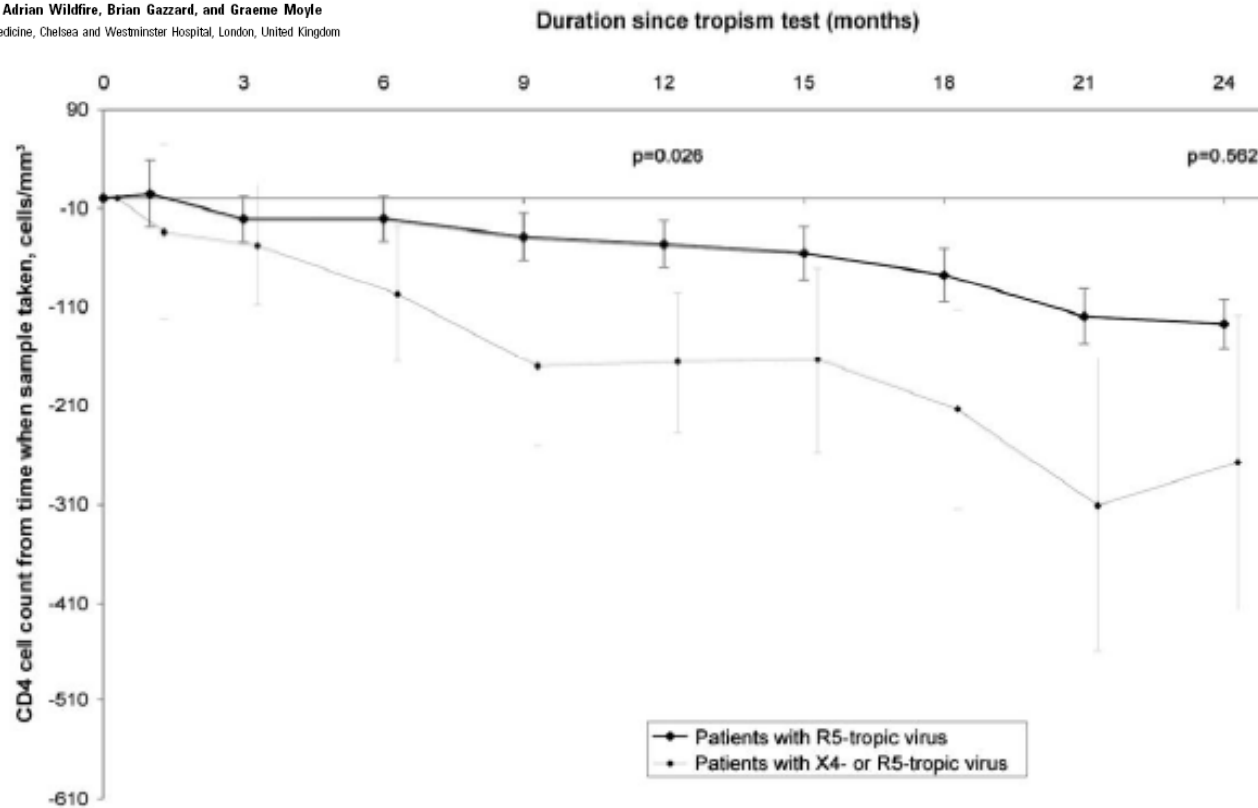


Figure 1. Decrease in CD4 cell count from baseline (time of tropism assay) in antiretroviral therapy (ART)-naïve patients. All data are from before the initiation of ART and were censored at the initiation of ART. Error bars indicate 95% CIs. Time-weighted differences in mean values from baseline were estimated using a linear MIXED model.

MOTIVATE : réversion en R5 après arrêt du traitement par maraviroc

Traitement	N	Tropisme évalué à la dernière visite chez les patients à tropisme D/M ou X4 au moment de l'échec			
		Virus D/M ou X4 à la dernière visite		Virus R5 à la dernière visite	
		# de patients	Jours (mediane)	# de patients	Jours (mediane)
MVC	44	14	<u>16</u>	30	<u>203</u>
TFO seul	3	2	22	1	20

■ Suivi > 1 mois : 30/31 patients ont eu une réversion en virus R5 durant le suivi sans traitement

La proportion des patients ayant un tropisme R5

Study/Source	Population	N	R5, %	R5/X4, %	X4, %
ACTG 5211 ^[1]	Experienced	391	49	47	4
SCOPE ^[2]	Experienced	186	60	39.5	0.5
MOTIVATE 1 & 2 ^[3]	Experienced	2560	56	41	3
HOMER cohort ^[4]	Naive	979	82	18	< 1
Chelsea & Westminster cohort ^[5]	Naive	402	81	19	< 1
Demarest ^[6]	Naive	299	88	12	0
Pfizer 1026 ^[3]	Naive	1428	85	15	< 1

Majority of data are generated from subtype B isolates.

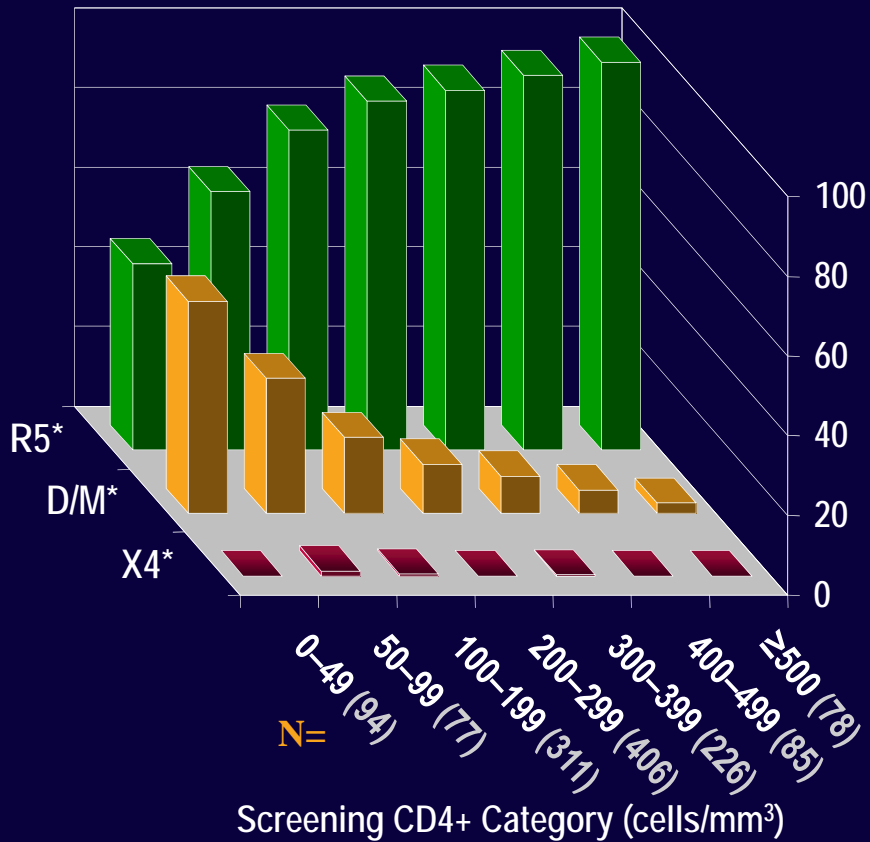
1. Wilkin T, et al. CROI 2006. Abstract 655.
2. Hunt, et al. J Infect Dis. 2006;194:926-930.
3. Coakley E, et al. Second Viral Entry Wkshp. Abstract 8.
4. Brumme ZL, et al. J Infect Dis. 2005;192:466-474.
5. Moyle GJ, et al. J Infect Dis. 2005;191:866-872.
6. Demarest J, et al. ICAAC 2004. Abstract H-1136.

Distribution du tropisme viral en fonction du taux des lymphocytes CD4

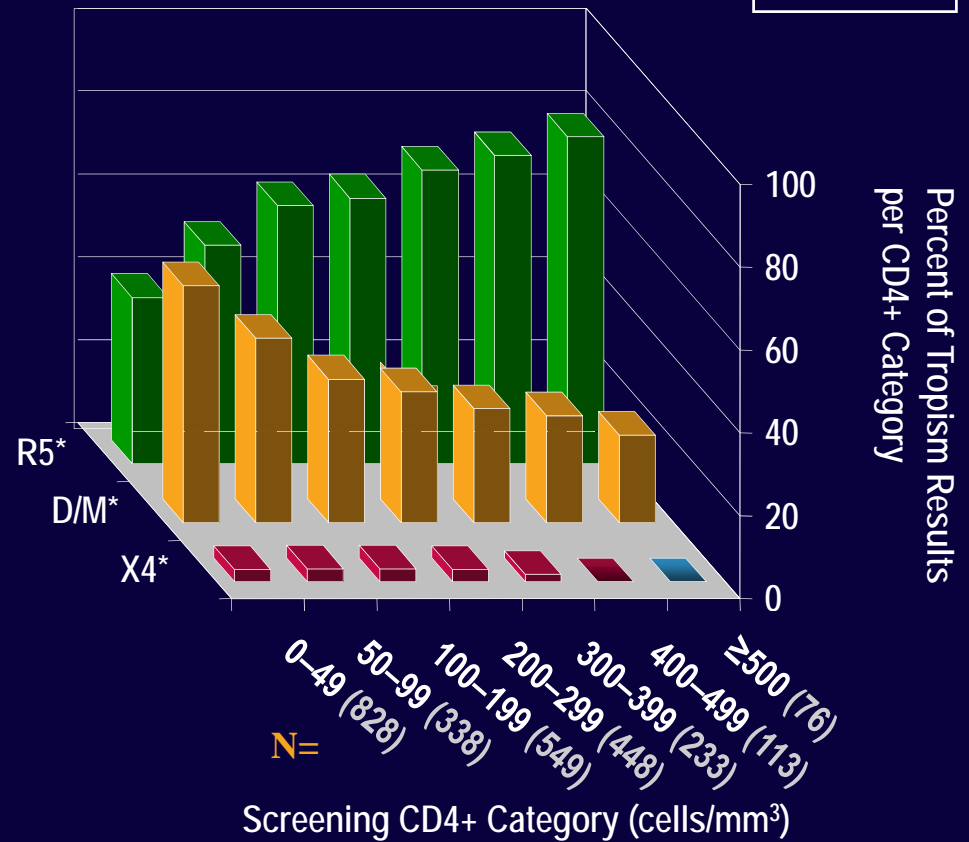
New Cases of Acquired HIV

CD4

ART Naïf (N=1,277)



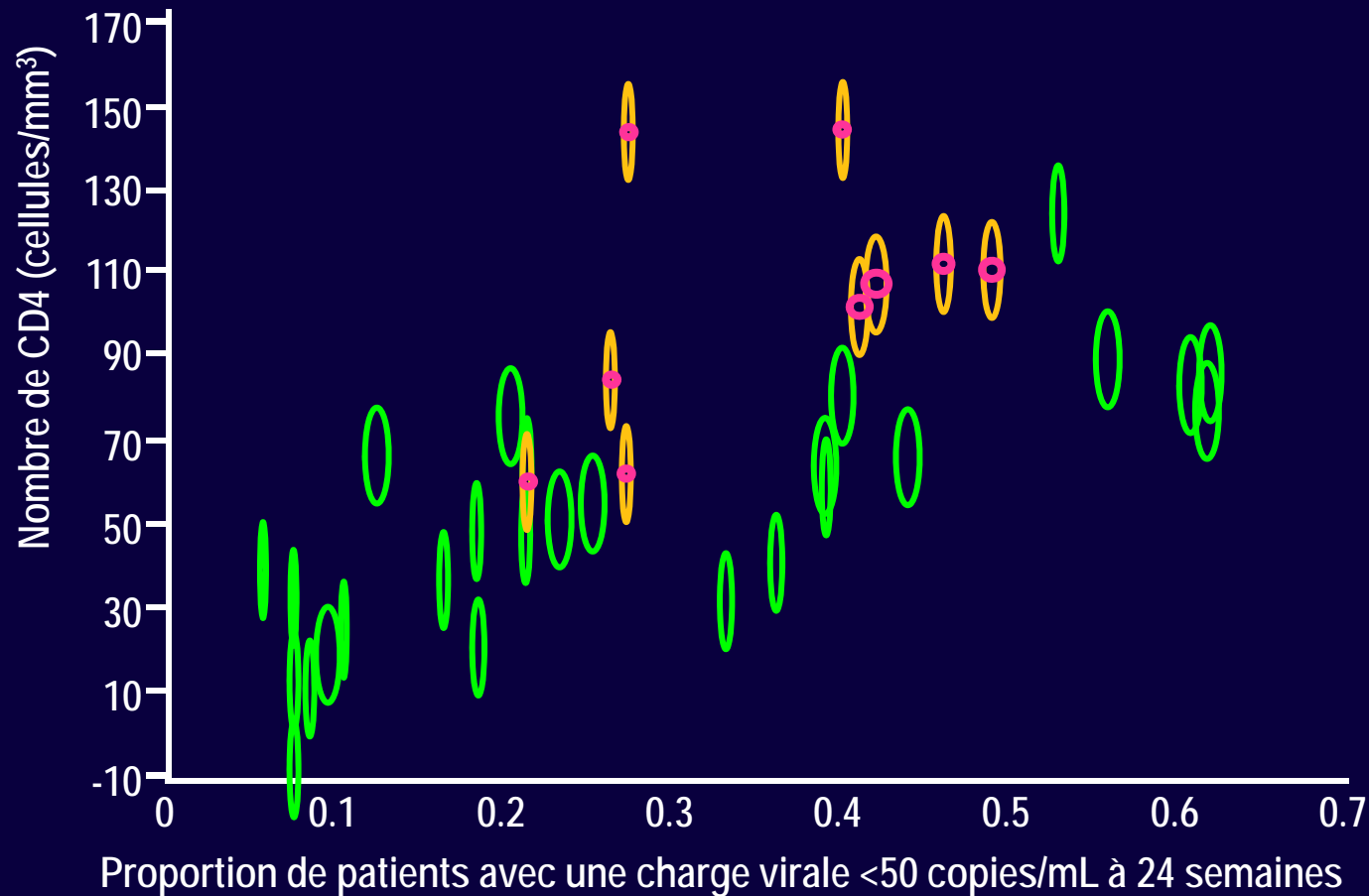
ART expérimenté (N=2,585)



Augmentation du nombre de cellules CD4+ dans 16 études de phases 2 et 3 (patients prétraités)

- Antagonistes du CCR5 (vicriviroc, maraviroc)
- Autres ARVs (etravirine, enfuvirtide, raltegravir, darunavir, tipranavir)

La taille des cercles représente la taille des échantillons



Meilleure réponse immunitaire avec les inhibiteurs de CCR5 : arguments physiopathologiques ?

Ce qui caractérise les inhibiteurs de CCR5 :

- Effet anti-viral direct (inhibition d'entrée virale)

Mais aussi

■ Effets anti-cytopathiques

- ✓ un effet anti-syncitial
- ✓ un effet d'inhibition de l'apoptose
- ✓ un effet de protection contre la lyse cellulaire

■ Effets immuno-modulateurs

Réduction de la destruction des

Dolan et al. Nat Immunol 2007

Lelievre et al. AIDS Res Hum Retroviruses 2004

Ahuja et al. Nat Med 2008



CCR5 Inhibitors and CD4 Cell Count Change in Treatment Experienced Patients:

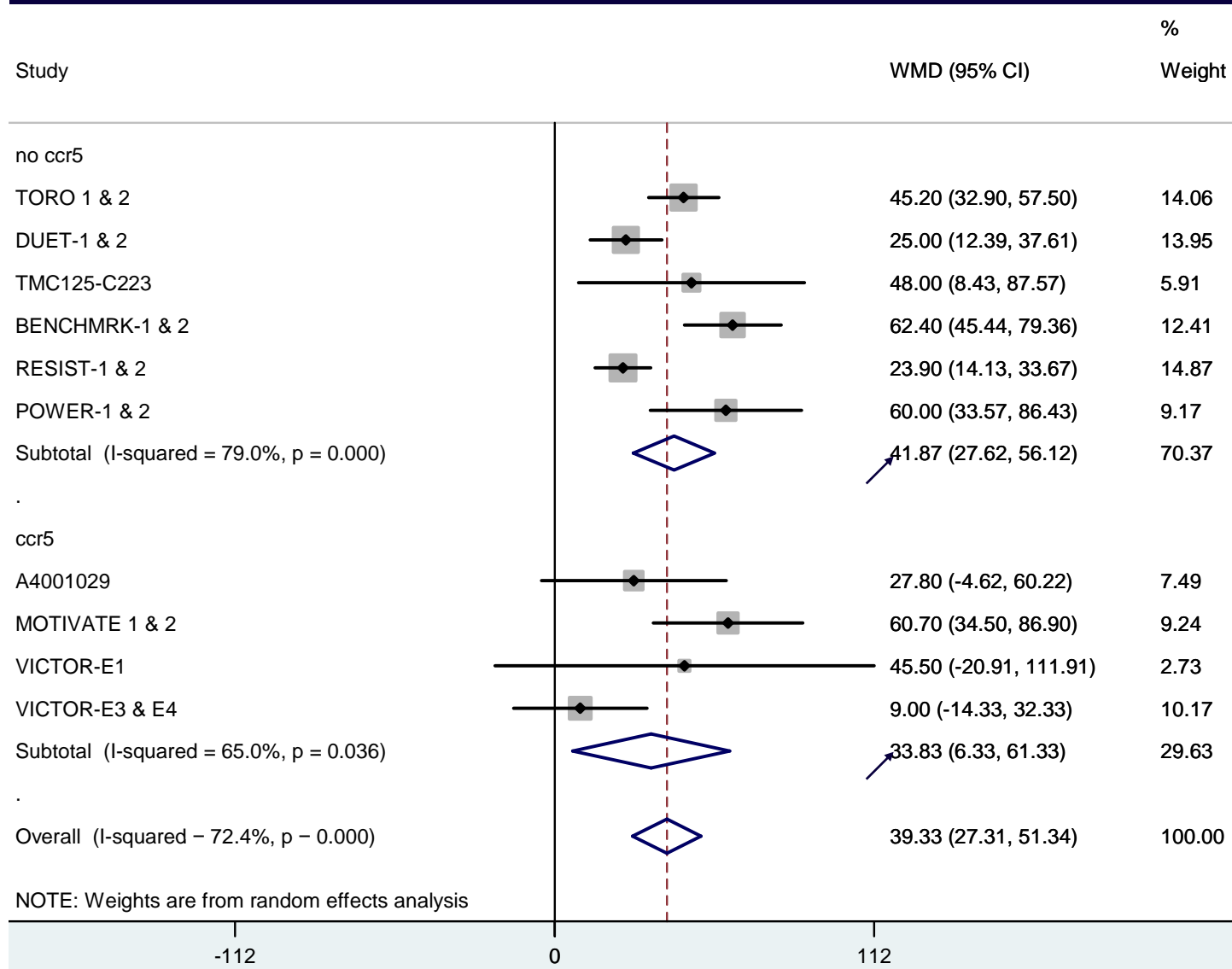
A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

M. Pichenot¹, S. Deuffic-Burban², L. Cuzin³ and Y. Yazdanpanah^{1,2}

¹Service Universitaire des Maladies Infectieuses, CH Tourcoing, France; ²ATIP-Avenir, Inserm U995, Université Lille Nord de France, France, ³CHRU Purpan, Toulouse, France



RESULTS: meta-Analysis of CCR5 inhibitors and non CCR5 inhibitors

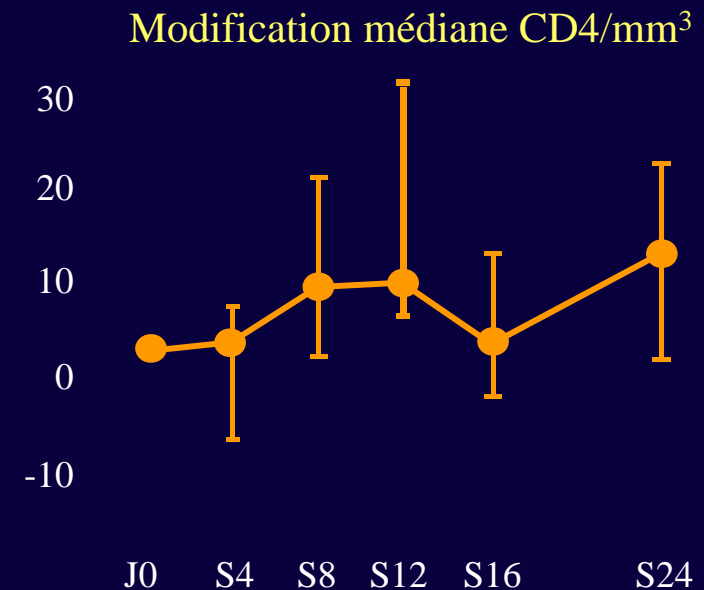
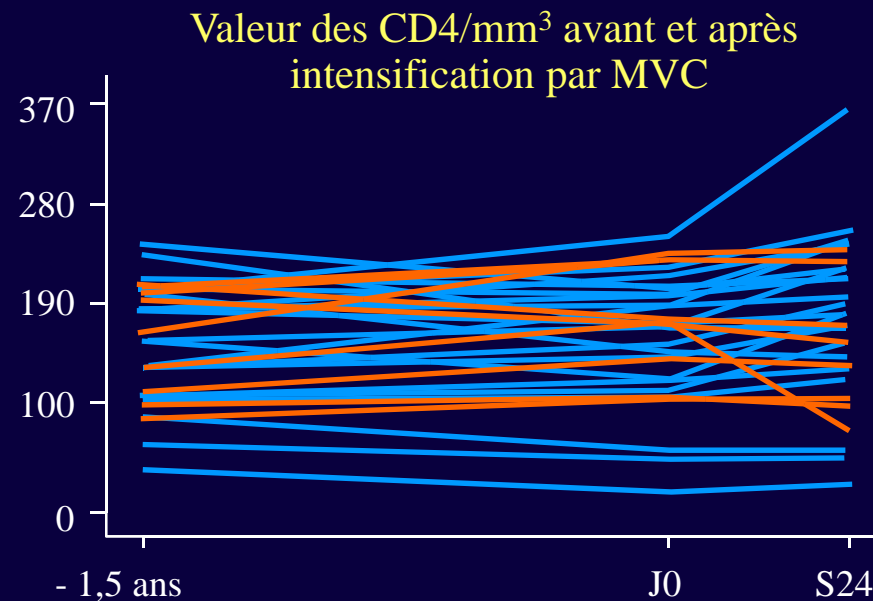


Non-CCR5 inhibitor trials
 enfuvirtide,
 raltegravir, etravirine,
 tipranavir, darunavir
 (n = 6)

CCR5 inhibitor trials
 maraviroc,
 vicriviroc
 (n = 4)

Etude ACTG A5256 : intensification par MVC ¹⁰⁹

- 34 patients sous ARV avec CV indétectable depuis ≥ 4 ans, et $CD4 < 250/mm^3$ et stables (médiane : $153/mm^3$)
- Addition de MVC pendant 24 semaines ; 32 patients évalués



Valeur estimée(/ mm^3/an) selon équation (ET)		(IC 90 %)
Pente $CD4$ pré-MVC		
Pente $CD4$ post-MVC		
Différence (post-pré MVC)		

En bleu, patients avec \uparrow $CD4$ sous MVC (n = 24)
 En orange, patients avec \downarrow $CD4$ sous MVC

Marqueurs immunitaires

- \downarrow % $CD4+/CD38+$
- \downarrow % $CD8+/CD38+$
- \downarrow % $CD4+/HLA-DR+/CD38+$
- \downarrow % $CD8+/HLA-DR+/CD38+$
- \downarrow apoptose (caspase 3+)

Nouvelle classe d'ARV: Inhibiteurs d'Intégrase

- **Raltegravir, Isentress®**
- **Elvitegravir**

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 24, 2008

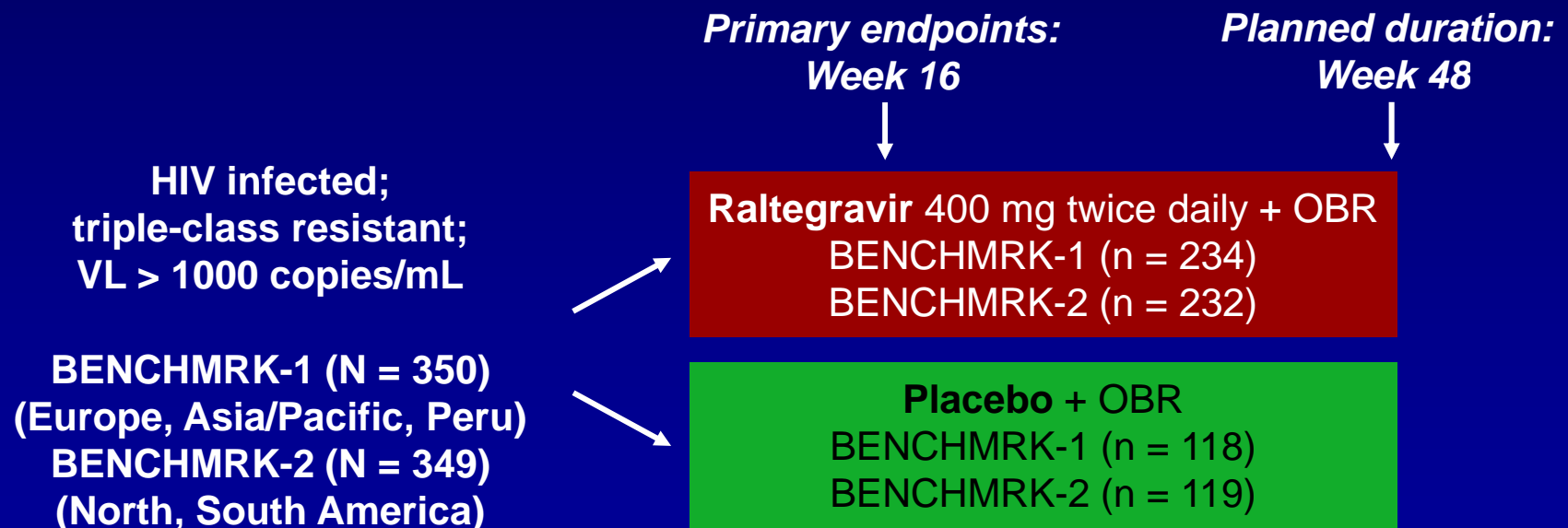
VOL. 359 NO. 4

Raltegravir with Optimized Background Therapy
for Resistant HIV-1 Infection

Roy T. Steigbigel, M.D., David A. Cooper, M.D., D.Sc., Princy N. Kumar, M.D., Joseph E. Eron, M.D.,
Mauro Schechter, M.D., Ph.D., Martin Markowitz, M.D., Mona R. Loutfy, M.D., M.P.H., Jeffrey L. Lennox, M.D.,
Jose M. Gatell, M.D., Ph.D., Jurgen K. Rockstroh, M.D., Christine Katlama, M.D., Patrick Yeni, M.D.,
Adriano Lazzarin, M.D., Bonaventura Clotet, M.D., Jing Zhao, Ph.D., Joshua Chen, Ph.D., Desmond M. Ryan, B.S.,
Rand R. Rhodes, M.S., John A. Killar, M.S., Lucinda R. Gilde, B.S., Kim M. Strohmaier, B.S., Anne R. Meibohm, Ph.D.,
Michael D. Miller, Ph.D., Daria J. Hazuda, Ph.D., Michael L. Nessler, M.S., Mark J. DiNubile, M.D., Robin D. Isaacs, M.D.,
Bach-Yen Nguyen, M.D., and Hedy Teppler, M.D., for the BENCHMRK Study Teams*

BENCHMRK-1 and -2: Raltegravir

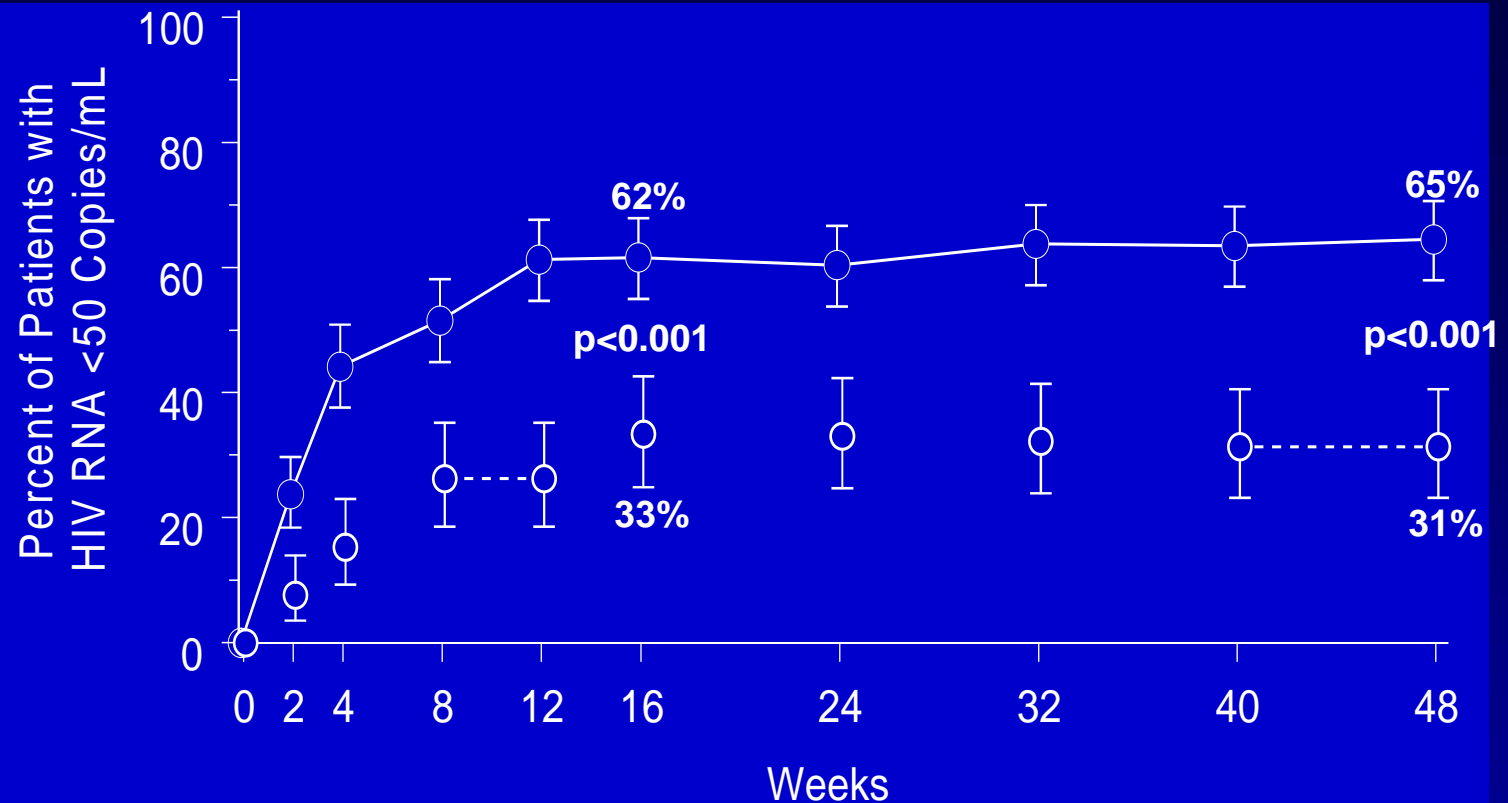
- Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel phase III studies
- Primary endpoints: VL, CD4+ cell counts, and adverse events at Week 16



BENCHMRK-1: caractéristiques des patients

	RAL + OBT N = 232	Placebo + OBT N = 118
Mean age, yrs	46	44
% male	84%	87%
Median CD4 count	140	105
Median VL	4.6	4.5
% with AIDS	94%	89%
% GSS 0 / 1	30%/33%	29%/41%
% new ENF	21%	20%
% new DRV	27%	20%

Pourcentage des patients avec CV <50/mL (95% CI) (BENCHMRK-1, Non-Completer=Failure Approach)



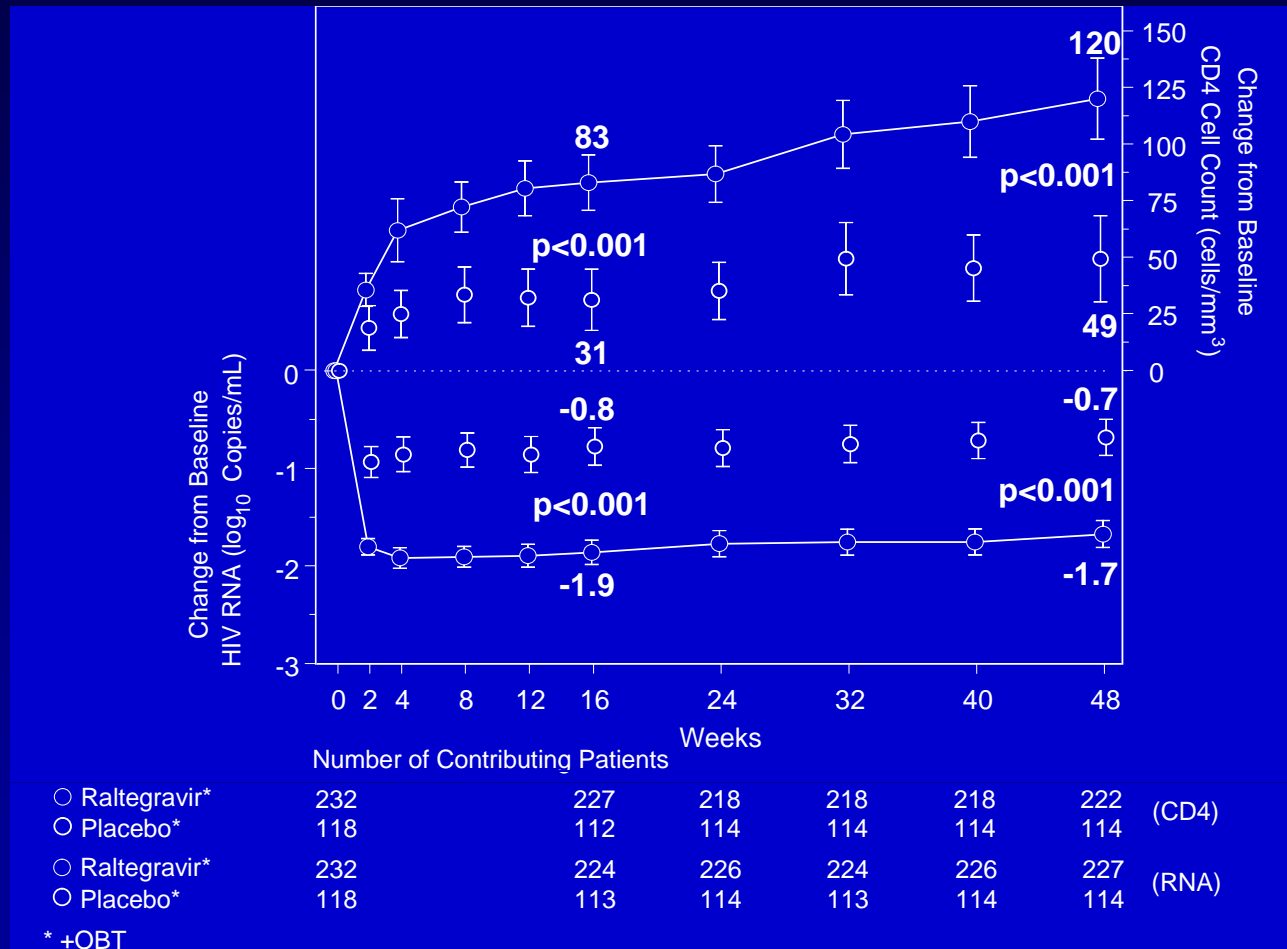
Number of Contributing Patients

○ Raltegravir*	232	231	231	230	229	232	229	230	231
○ Placebo*	118	118	118	118	117	118	118	118	118

* +OBT; p-value was derived from a logistic regression model adjusted for baseline HIV RNA level (\log_{10}), first enfuvirtide use in OBT, first darunavir use in OBT, active PI in OBT.

At Week 48, HIV RNA <400 copies/mL was achieved in 74% of the raltegravir group vs 36% of the placebo group (p<0.001)

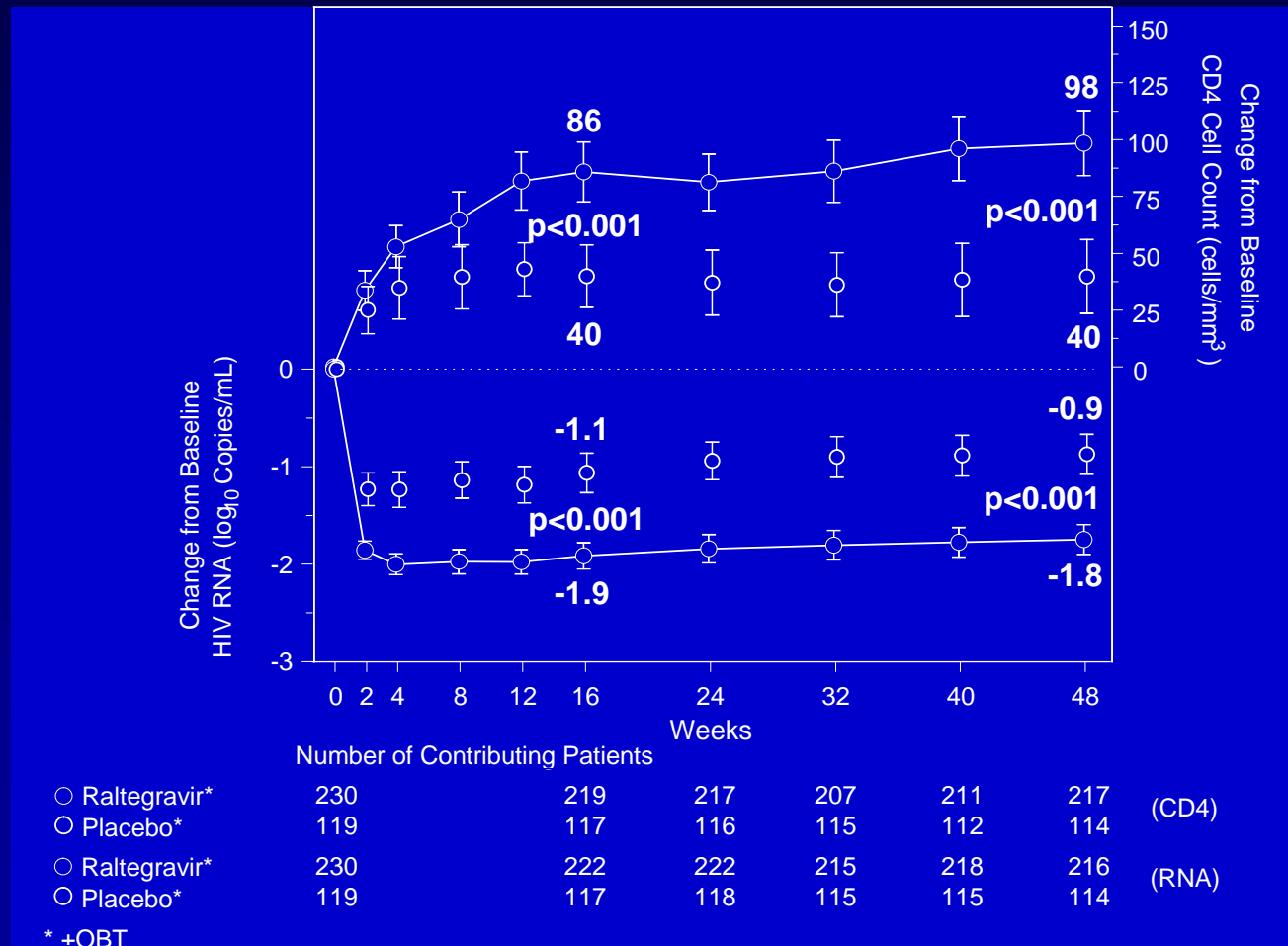
Delta CV et CD4 : inclusion – semaine 48 (BENCHMRK-1, Observed Failure Approach)



* +OBT
Note: Baseline carried forward for virologic failures.

For change from baseline in CD4 cell counts, p-value was derived from a mixed-effects model adjusted for: baseline CD4 cell count, stratum, treatment, visit, interactions between visit and previous variables. For change from baseline in log₁₀ HIV RNA level, p-value was derived from a parametric regression model adjusted for: baseline HIV RNA level(log₁₀), first enfuvirtide use in OBT, first darunavir use in OBT and active PI in OBT.

Delta CV et CD4 : inclusion – semaine 48 (BENCHMRK-2, Observed Failure Approach)



For change from baseline in CD4 cell counts, p-value was derived from a mixed-effects model adjusted for: baseline CD4 cell count, stratum, treatment, visit, interactions between visit and previous variables. For change from baseline in log₁₀ HIV RNA level, p-value was derived from a parametric regression model adjusted for: baseline HIV RNA level(log₁₀), first enfuvirtide use in OBT, first darunavir use in OBT and active PI in OBT.

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

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

AIDS 2007

Table 1. Numbers of individuals in each treatment group with HIV RNA/ml < 50 copies/ml.

Time (days) ^a	Raltegravir (mg) twice daily				Efavirenz (600mg every night) (n = 38)	P value ^b
	100 (n = 39)	200 (n = 40)	400 (n = 41)	600 (n = 40)		
1	0	0	0	0	0	1
15	12	12	19	12	4	≤ 0.047
29	25	22	31	25	8	≤ 0.003
57	33	34	37	28	14	< 0.006
85	35	34	36	35	26	0.03 ≤ P ≤ 0.10
112	29	31	35	36	27	0.02 ≤ P ≤ 1.0
168	31	34	36	38	33	0.30 ≤ P ≤ 1.0
223	28	31	34	33	31	0.40 ≤ P ≤ 1.0
280	29	29	34	34	32	0.30 ≤ P ≤ 1.0
335	24	27	31	29	29	0.20 ≤ P ≤ 1.0

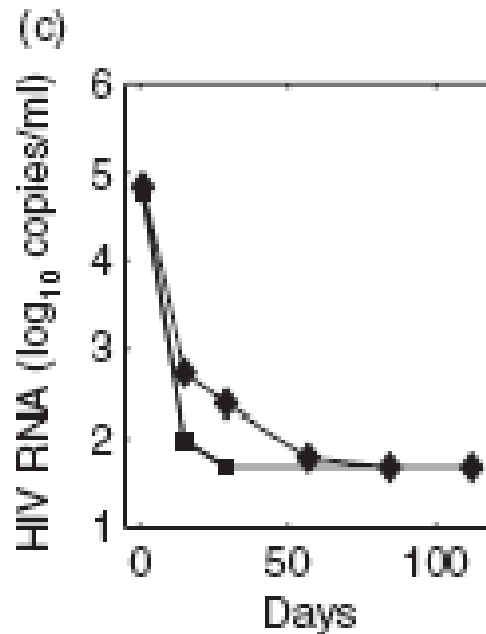
^aMean time over all patients.

^bProbability that the efavirenz treatment group was significantly different to each of the raltegravir treatment groups.

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

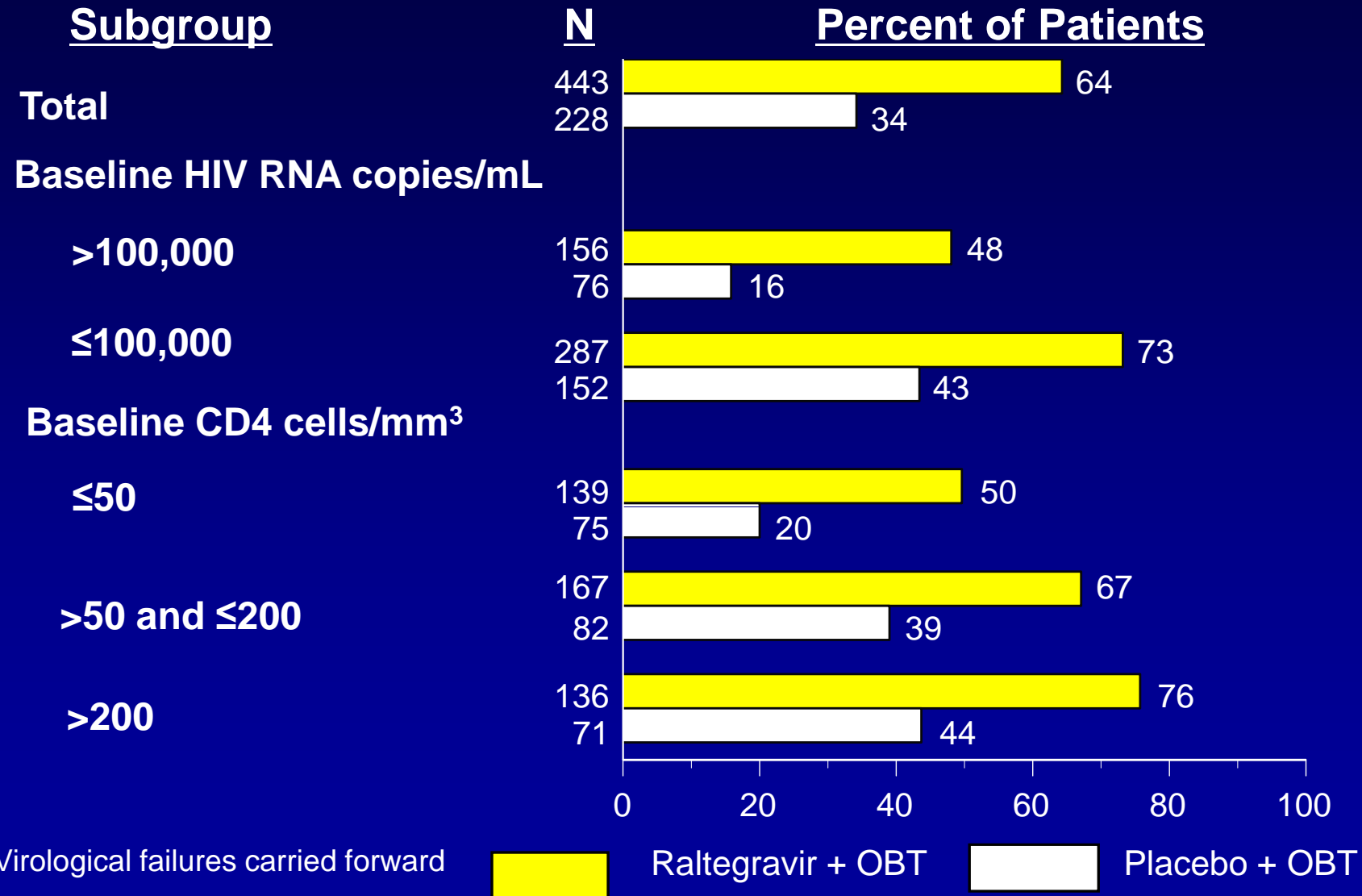
John M. Murray^{a,b}, Sean Emery^a, Anthony D. Kelleher^a, Matthew Law^a,
Joshua Chen^c, Daria J. Hazuda^c, Bach-Yen T. Nguyen^c,
Hedy Tepler^c and David A. Cooper^a

AIDS 2007



BENCHMRK-1 & 2 Combined Efficacy

Pourcentage des patients avec CV VIH < 50 copies/mL
 semaine 48 par CV et CD4 inclusion

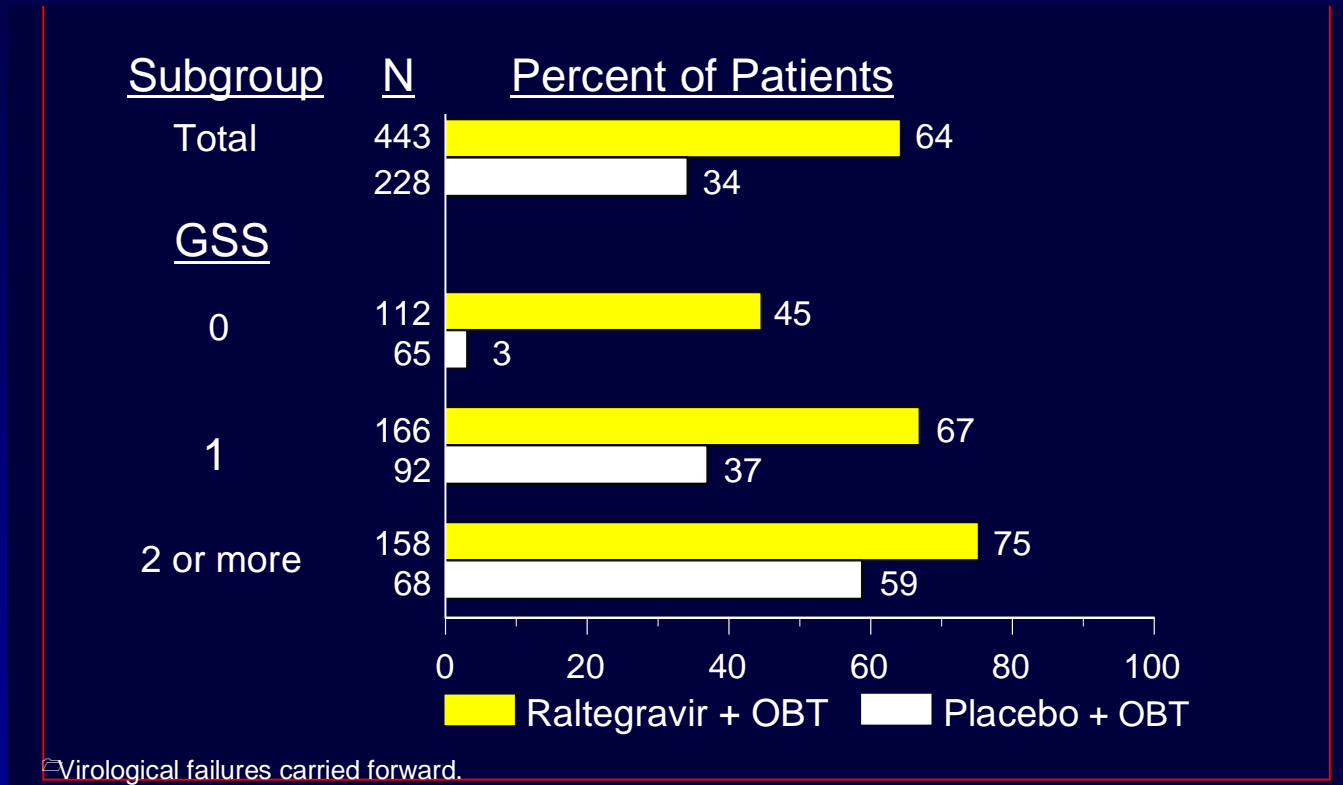


Virological failures carried forward

BENCHMRK-1 & 2 Combined Efficacy†

Pourcentage des patients avec CV VIH < 50 copies/mL

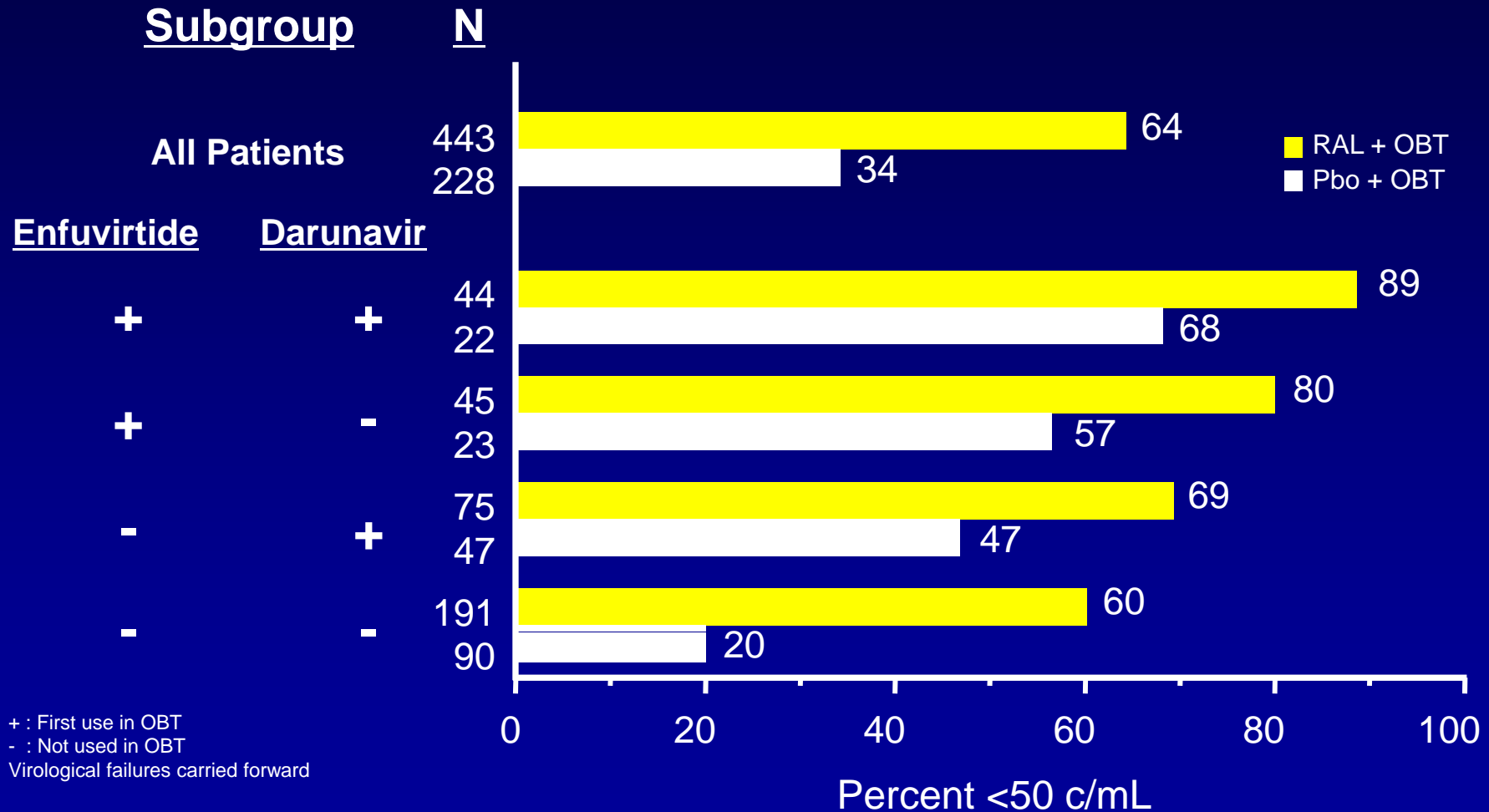
Genotypic Sensitivity Score (GSS)



For patients with GSS=1, 4 ART agents represented at least 80% of the active agents in OBT: darunavir (52%, 52% in raltegravir and placebo groups, respectively), enfuvirtide (8%, 16%), tenofovir (12%, 6%), and tipranavir (11%, 11%).

Week 48 Results

en fonction de Trt specific dans OBR



Cooper D and Steigbigel R, et al. 15th CROI; Boston, MA (2008); Absts. 788 and 789.

Protocol 005 Safety (2)

**Most Common Drug-Related Clinical AE
(Incidence \geq 5% in at least one treatment group)**

	MK-0518*			Placebo*
	200 mg N = 43	400 mg N = 45	600 mg N = 45	N = 45
Diarrhea	4 (9%)	1 (2%)	0 (0%)	7 (16%)
Nausea	3 (7%)	2 (4%)	5 (11%)	5 (11%)
Fatigue	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	1 (2%)
Injection site reaction	1 (2%)	3 (7%)	5 (11%)	3 (7%)
Headache	4 (9%)	0 (0%)	2 (4%)	3 (7%)
Pruritus	1 (2%)	2 (4%)	3 (7%)	0 (0%)

* Given bid with OBT

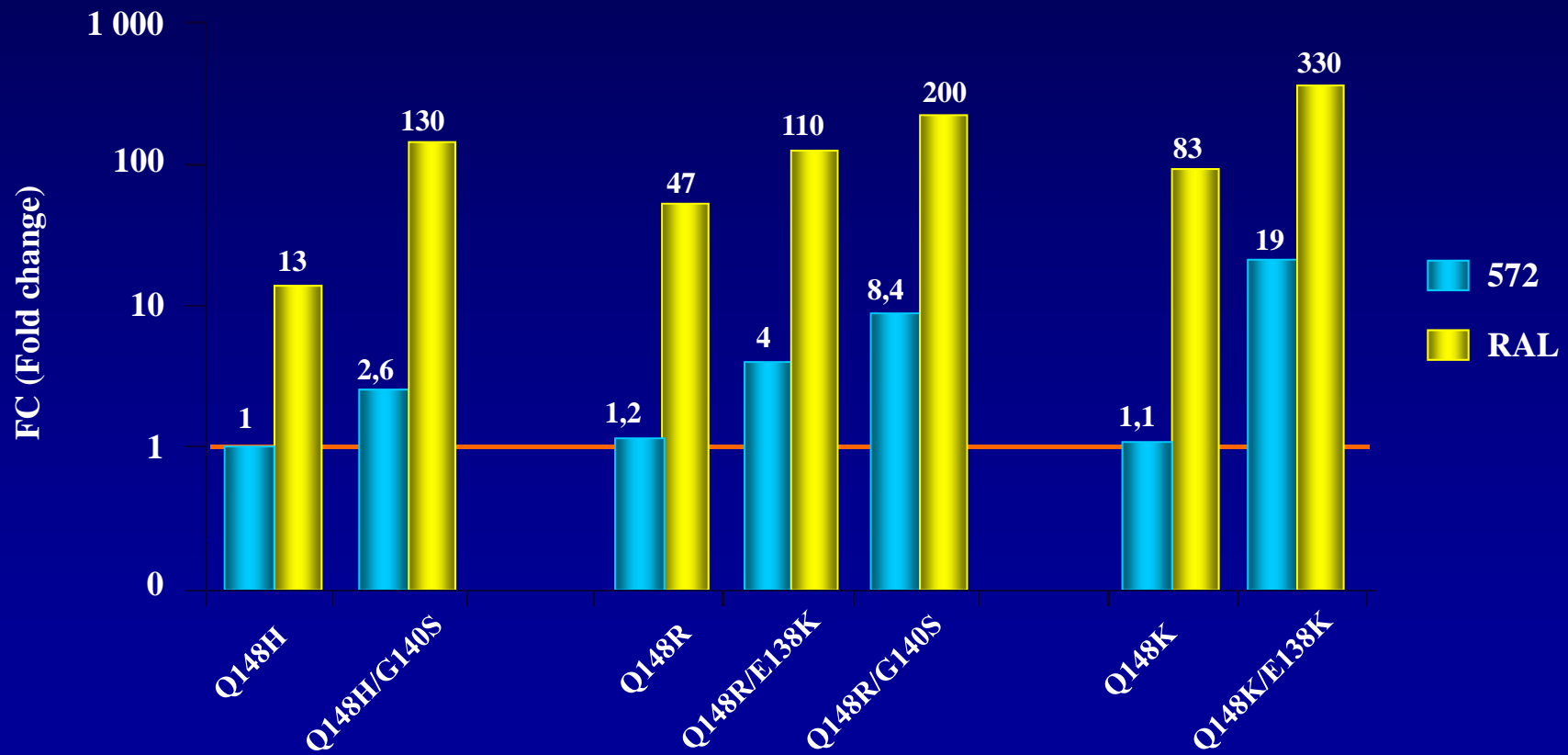
ICAAC 2006, ABS # H-1670b



14

S/GSK1349572, nouvel inhibiteur d'intégrase : résistance in vitro

Sensibilité au RAL et au S/GSK1349572



NNRTI de seconde génération:

- **Etravirine, Intelence[®]**

**Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in
treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1:
24-week results from a randomised, double-blind,
placebo-controlled trial**



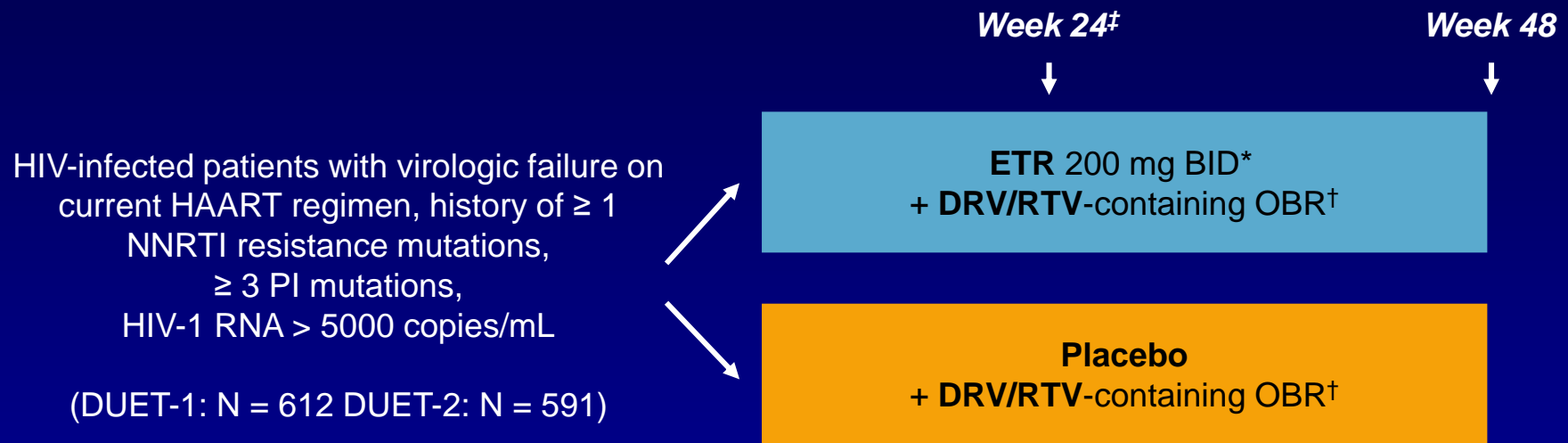
*José Valdez Madruga, Pedro Cahn, Beatriz Grinsztejn, Richard Haubrich, Jacob Lalezari, Anthony Mills, Gilles Pialoux, Timothy Wilkin, Monika Peeters, Johan Vingerhoets, Goedele de Smedt, Lorant Leopold, Roberta Trefiglio, Brian Woodfall, on behalf of the DUET-1 study group**

**Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in
treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2:
24-week results from a randomised, double-blind,
placebo-controlled trial**



*Adriano Lazzarin, Thomas Campbell, Bonaventura Clotet, Margaret Johnson, Christine Katlama, Arend Moll, William Towner, Benoit Trattier, Monika Peeters, Johan Vingerhoets, Goedele de Smedt, Benny Baeten, Greet Beets, Rekha Sinha, Brian Woodfall, on behalf of the DUET-2 study group**

DUET-1 and -2: Etravirine + DRV/RTV + OBR Phase III Trials



*New formulation equivalent to 800 mg BID with old formulation.

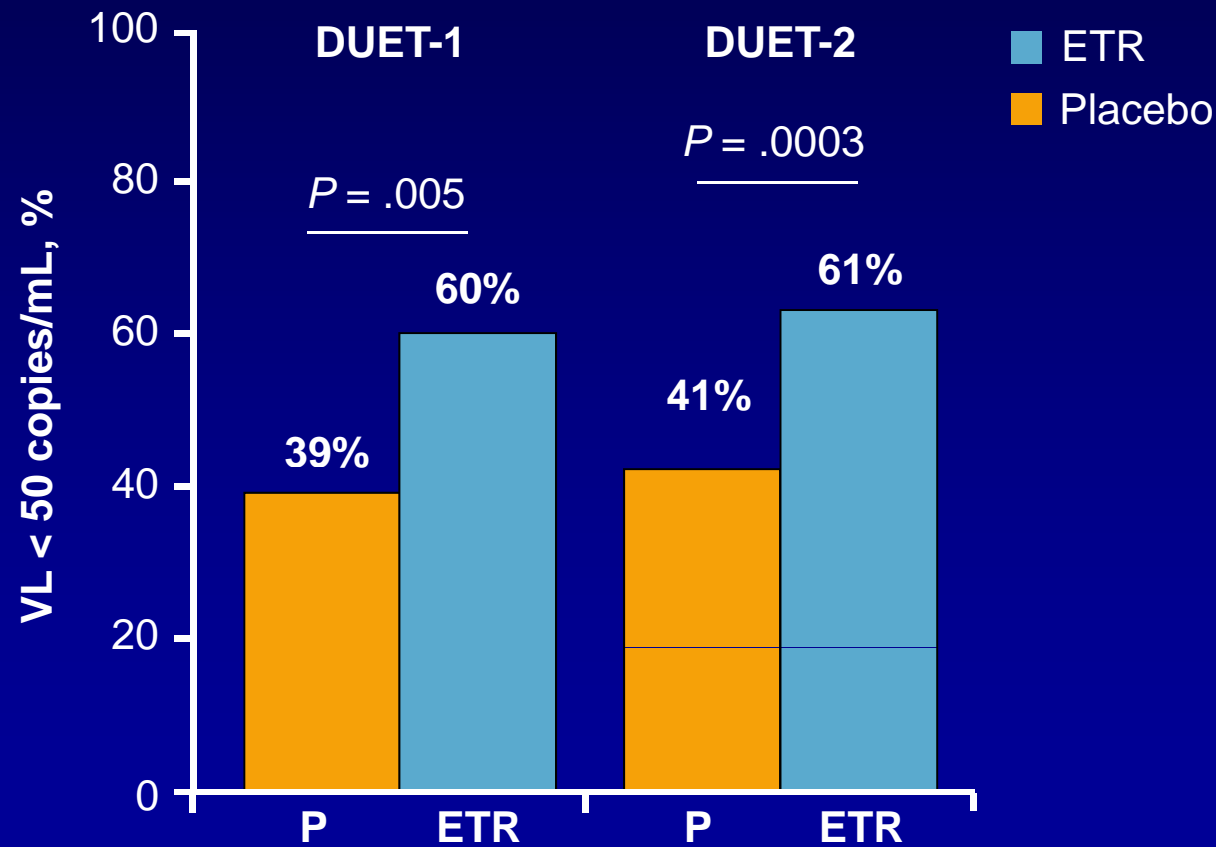
[†]Investigator-selected OBR to consist of DRV/RTV (600/100 mg/mL) + ≥ 2 NRTIs \pm enfuvirtide.

[‡]Planned Week 24 analysis: primary endpoint HIV-1 RNA < 50 copies/mL (TLOVR)

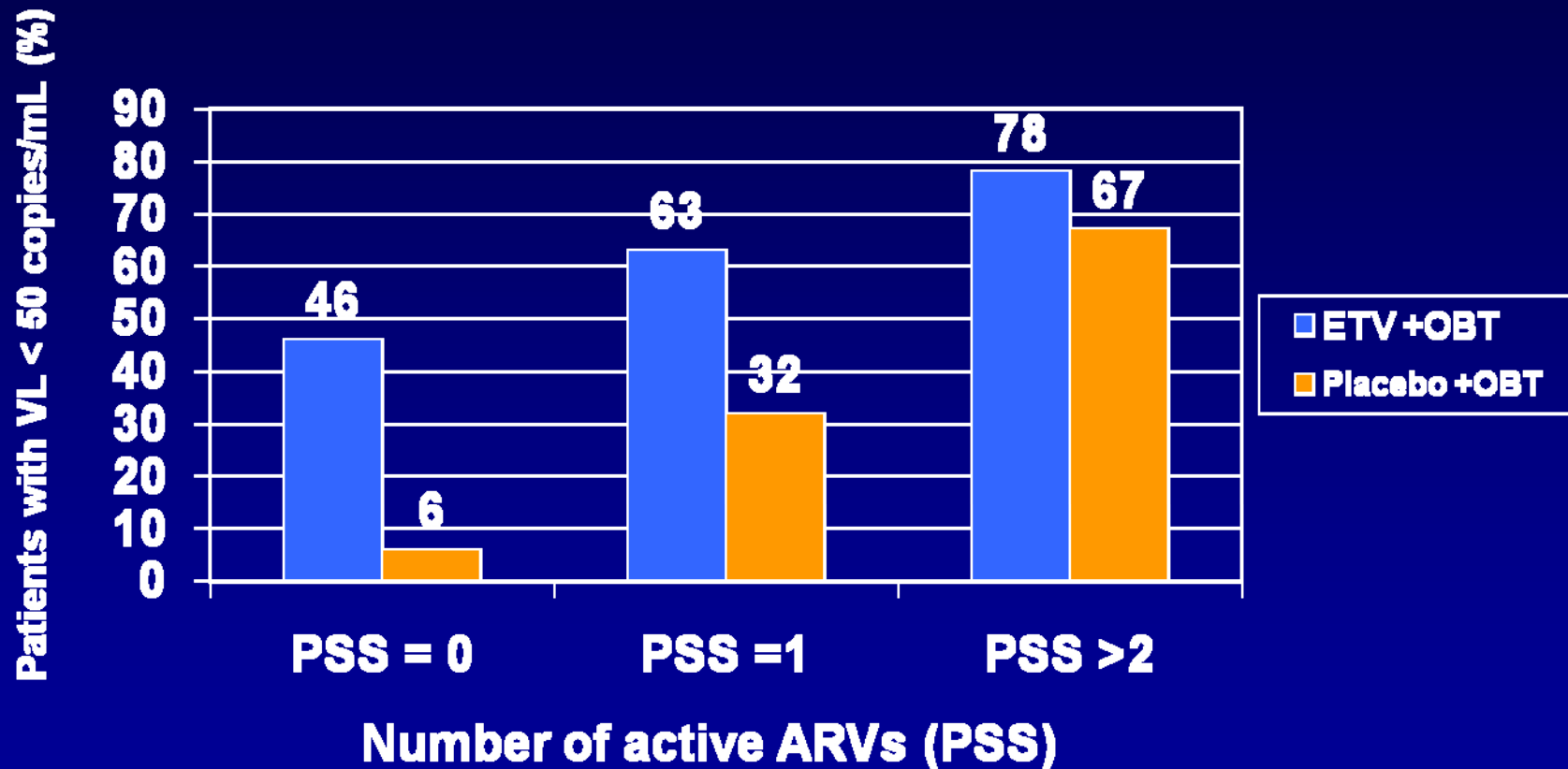
DUET-1 et 2: Caractéristiques à l'inclusion

	ETV + OBT N = 599	Placebo + OBT N = 604
VL (log copies/mL)	4.8	4.8
CD4 (cells/mm ³)	99	109
Prior AIDS (%)	58%	59%
Prior ARV use		
10 – 15 (%)	66%	65%
DRV/r (%)	4%	5%
Detectable mutations		
≥ 2 ETV RAMs	31%	28%
OBT		
ENF de novo (%)	26%	26%
PSS = 0 (%)	17%	16%
PSS = 1 (%)	37%	39%

DUET-1 and -2: réponse virologique à la semaine 48 (TLOVR Analysis)



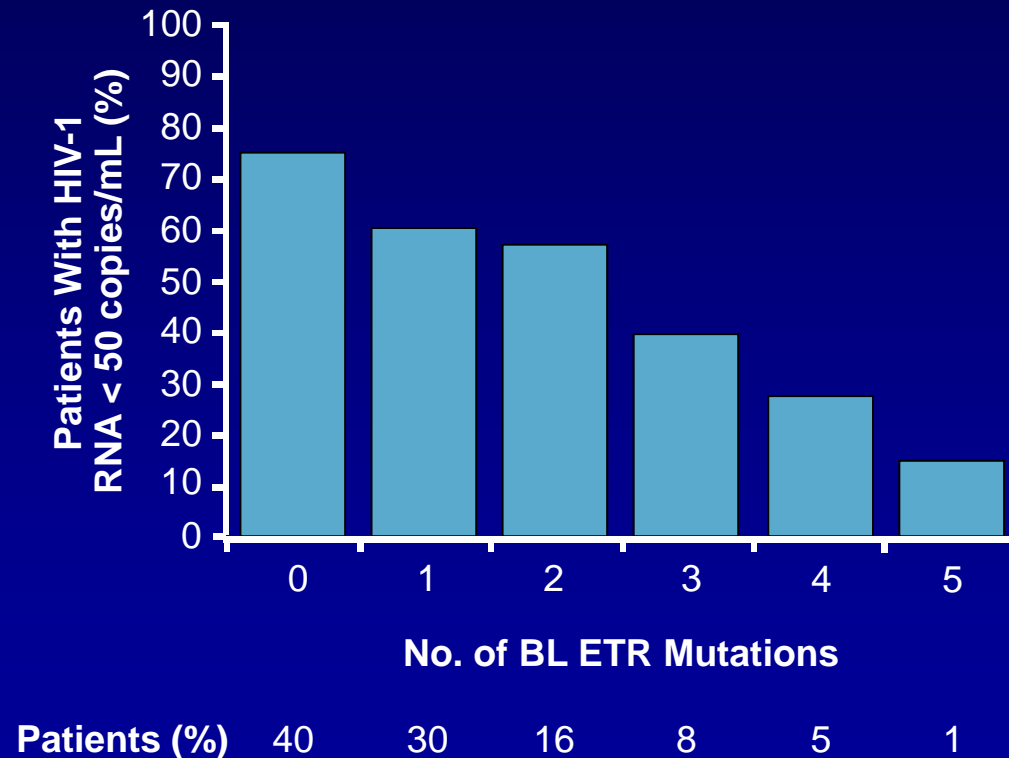
DUET-1 et-2: CV < 50 copies/mL en fct de nombre de Trt actif OBR à 48 semaines



(DRV FC < 10)

DUET-1 et-2: mutations à ETR à baseline et réponse virologique à la semaine 24

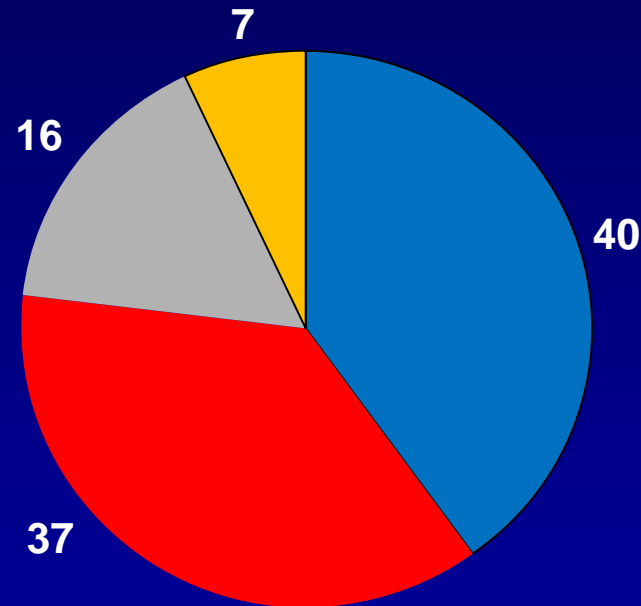
- 13 mutations associated with ETR resistance
 - V90I A98G
 - L100I K101E/P
 - V106I V179D/F
 - Y181C/I/V G190A/S
- Presence of ≥ 3 ETR mutations associated with response similar to placebo + OBR
 - 70% of patients had 0 or 1 ETR resistance mutations at BL
 - 14% of patients had ≥ 3 ETR resistance mutations at BL



Proportion des patients avec des mutations à l' ETR parmi les patients résistants aux NNRTIs

N= 226,491 samples (1/99 – 6/07)

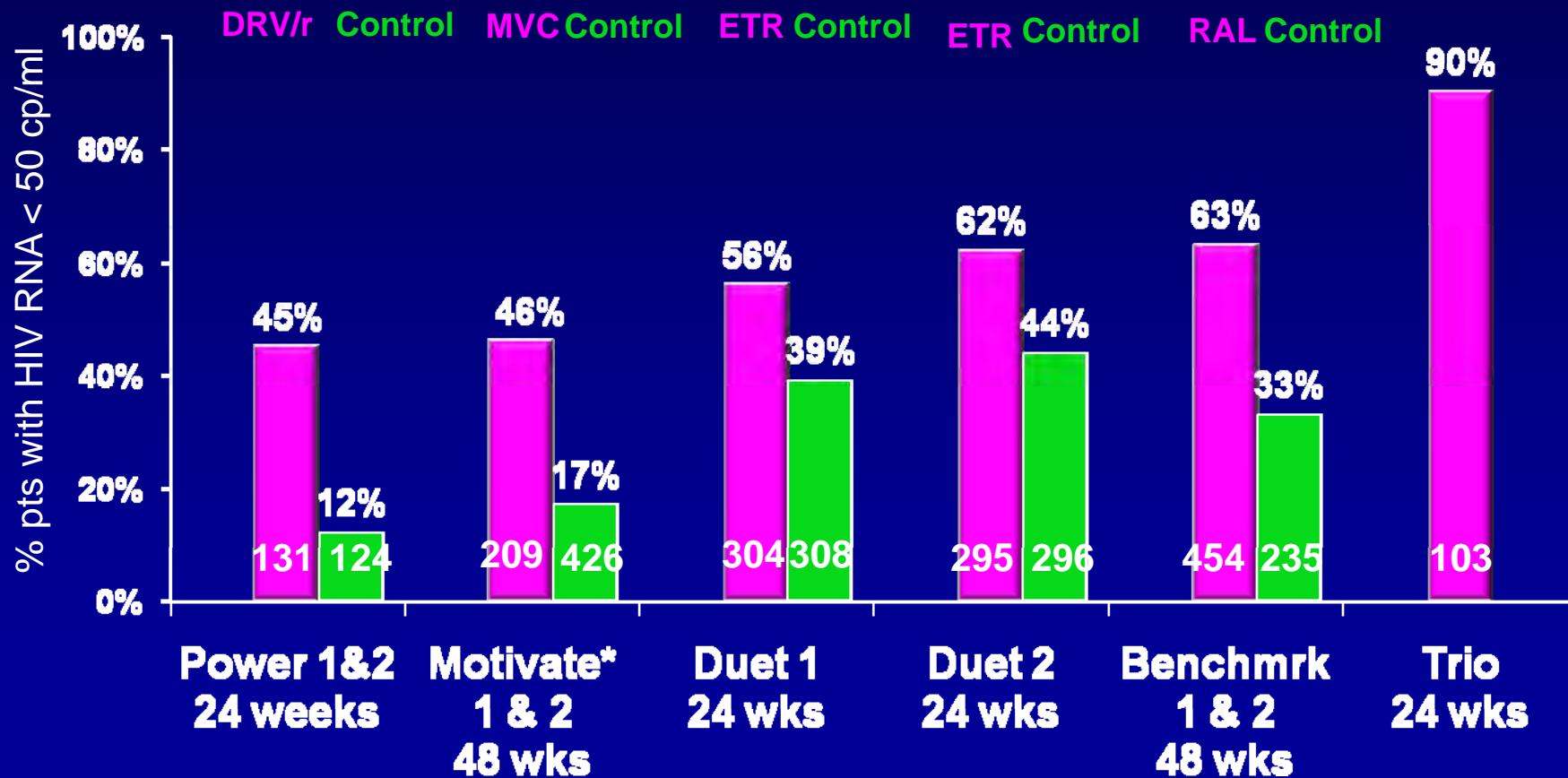
■ 0 ETR RAMs ■ 1 ETR RAM
■ 2 ETR RAMs ■ ≥3 ETR RAMs



IAS-USA Resistance isolates (n=89,113)

Essais cliniques récents dans le VIH CV < 50 copies/mL semaine 48 (ITT)

Patients pré-traités



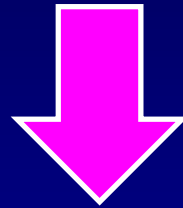
Lancet 2007, Lancet 2007, N Eng J Med 2008, N Engl J Med 2008, Clin Infect Dis 2009

Trio ANRS 139

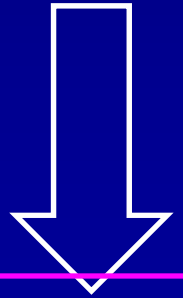
Phase II non-comparative multicenter trial

raltegravir + etravirine + darunavir/r

+/- NRTIs et/ou enfuvirtide

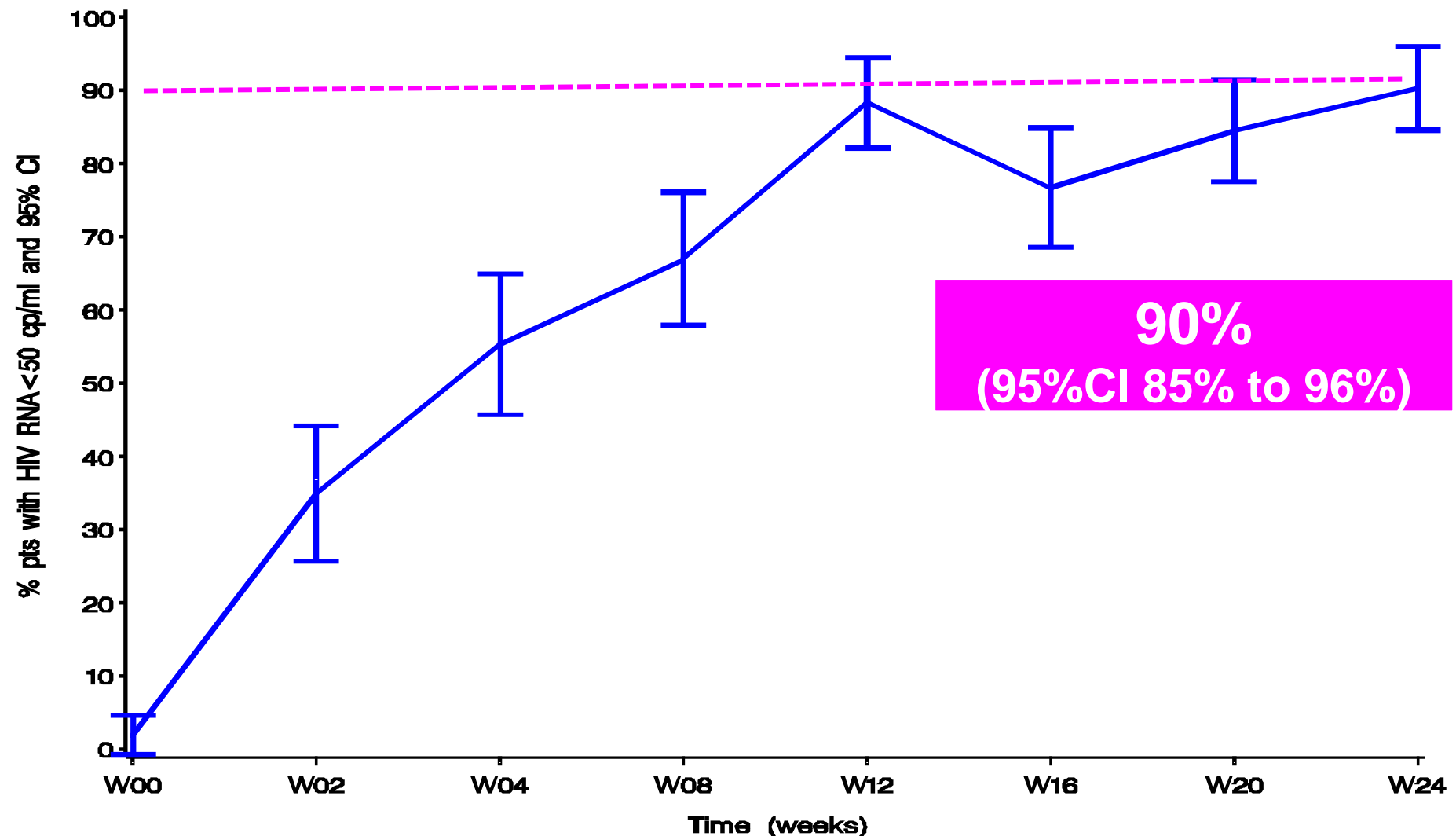


Critère de jugement : charge virale <
< 50 cp/ml à 24 semaines

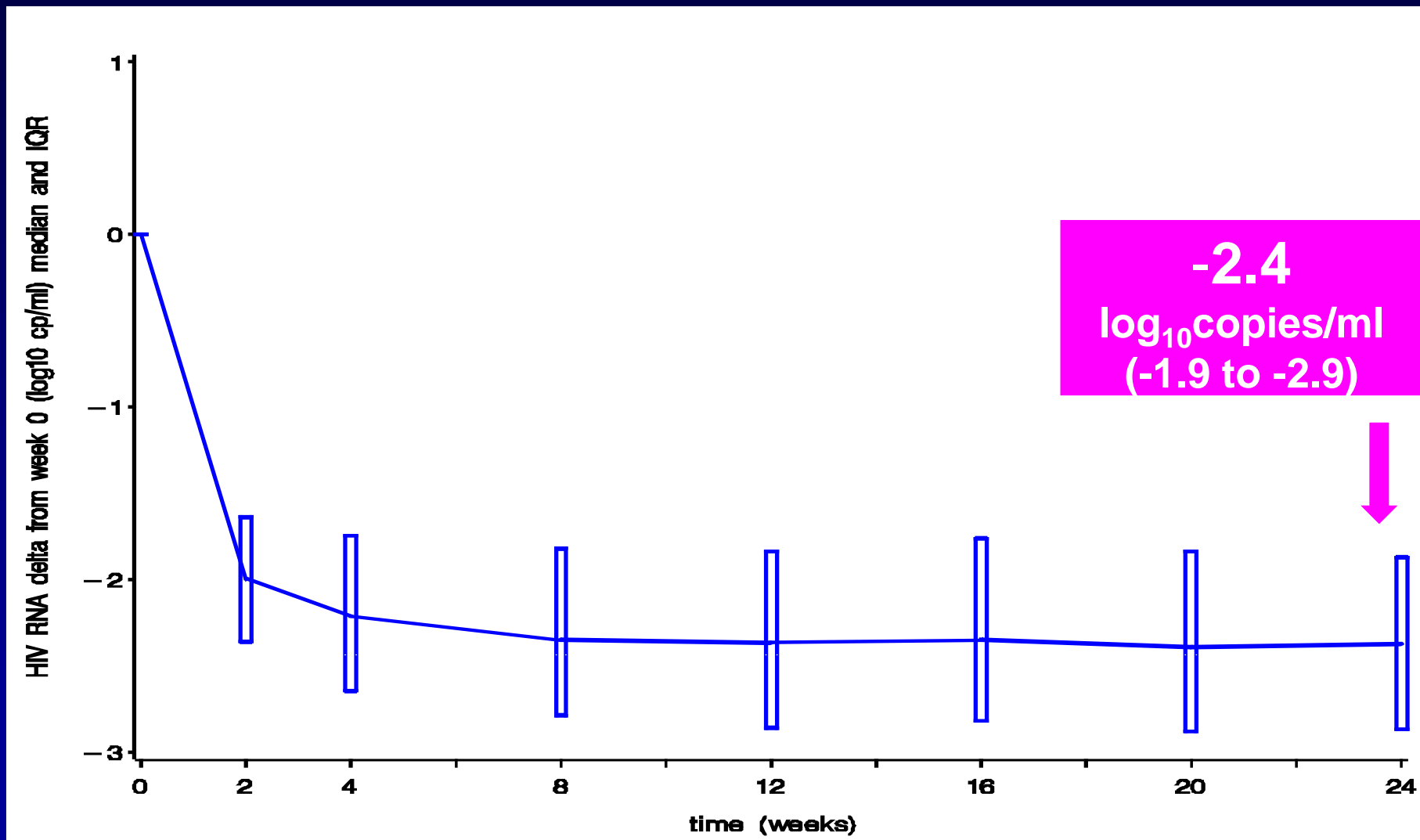


Suivi en cours jusqu'à 96 semaines

Trio ANRS 139 : Proportion des patients avec une charge virale < 50 copies/ml à 24 semaines



Trio Baisse de la charge virale entre l'inclusion et semaine 24



- **Utilisation de ces nouvelles molécules chez les patients naïfs et moins expérimentés**

Etude TITAN : DRV/r versus LPV/r chez des patients prétraités, naïfs de LPV/r - Résultats à S48 (1)

- Etude randomisée, ouverte
- Critères inclusion : prétraitement par ARV avec CV \geq 1 000 c/ml et naïfs de LPV/r
- 785 patients screenés, 595 randomisés :
 - DRV/r 600/100 mg bid + Traitement Optimisé (TO)
 - LPV/r 400/100 mg bid + Traitement Optimisé (TO)
- TO = 2 ou 3 ARVs choisis uniquement parmi INTIs et/ou INNTIs commercialisés (ENF et autres classes non autorisés)

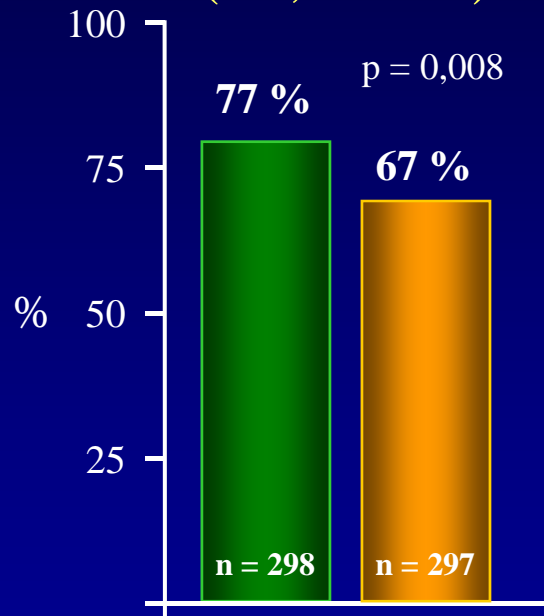
- Objectif principal : démontrer la non-infériorité du DRV/r par rapport au LPV/r pour le pourcentage de CV confirmée $<$ 400 c/ml à S48

Etude TITAN : Résultats à S48 (2)

	DRV/r (n = 298)	LPV/r (n = 297)
Hommes	77 %	81 %
CV moyenne inclusion (log ₁₀ c/ml)	4,33 ± 0,79	4,28 ± 0,81
CD4 médiane inclusion (/mm ³)	235	230
En interruption thérapeutique	22 %	24 %
Historique ARV		
• ≥ 4 INTIs	52 %	51 %
• ≥ 1 INNTI	76 %	77 %
• aucun IP	32 %	31 %
• 1 IP	36 %	39 %
• ≥ 2 IPs	32 %	30 %
Traitement Optimisé (TO) : nombre d'INTIs actifs		
• 0	10 %	15 %
• 1	24 %	26 %
• ≥ 2	65 %	51 %
Sensibilité phénotypique*, médiane FC IC ₅₀ (extrêmes)		
• DRV	0,6 (0-37)	0,6 (0-44)
• LPV	0,7 (0-74)	0,8 (0-74)

Etude TITAN : Résultats à S48 (3)

CV < 400 c/ml à S48
(ITT, TLOVR)



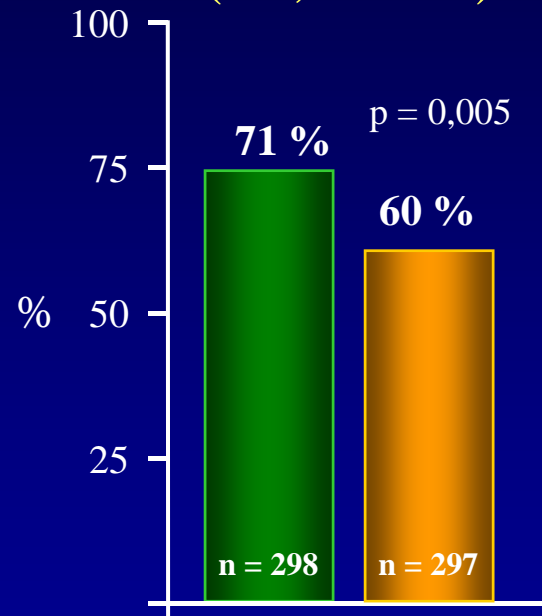
DRV/r LPV/r

≠ réponse = 10 %

(IC 95 % : 2, 17)

Non-infériorité démontrée

CV < 50 c/ml à S48
(ITT, TLOVR)

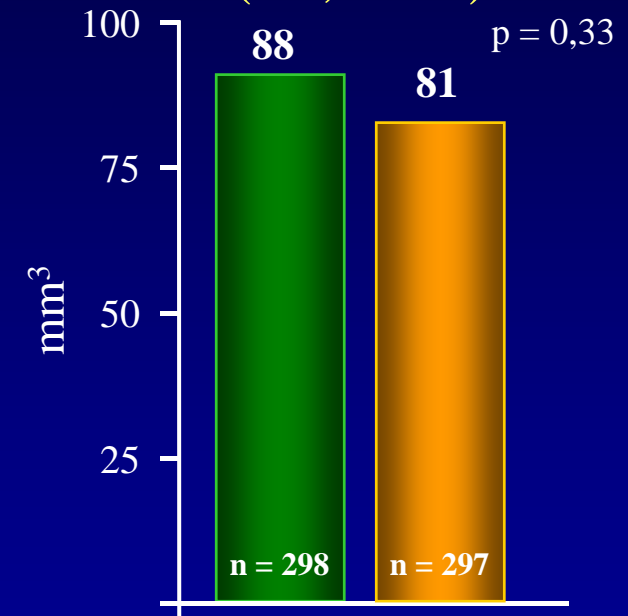


DRV/r LPV/r

≠ réponse = 11 %

(IC 95 % : 3, 19)

Δ médian CD4 à S48
(ITT, NC=E)

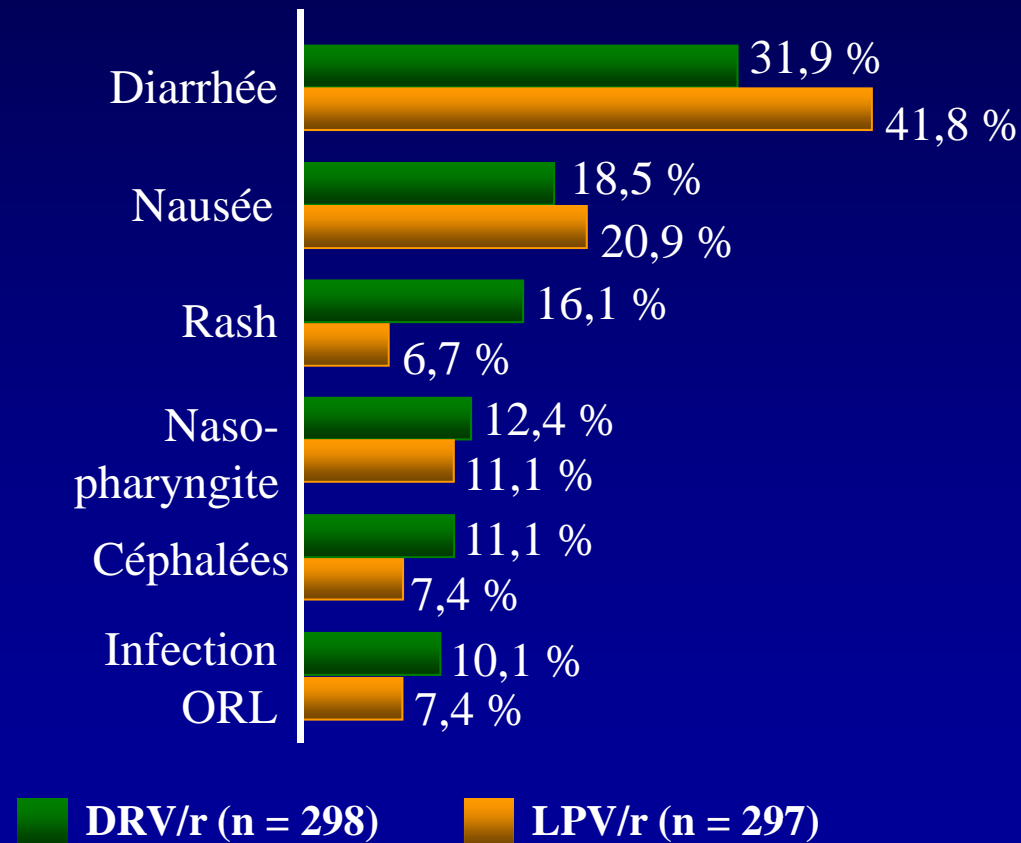


DRV/r LPV/r

L'estimation de la différence entre les 2 bras prend en compte le traitement reçu et les facteurs de stratification (CV inclusion et INNTI dans TO)

Etude TITAN : Résultats à S48 (4)

Fréquence des effets indésirables



Etude TITAN : Résultats à S48 (5)

Anomalies biologiques de grade 2-4

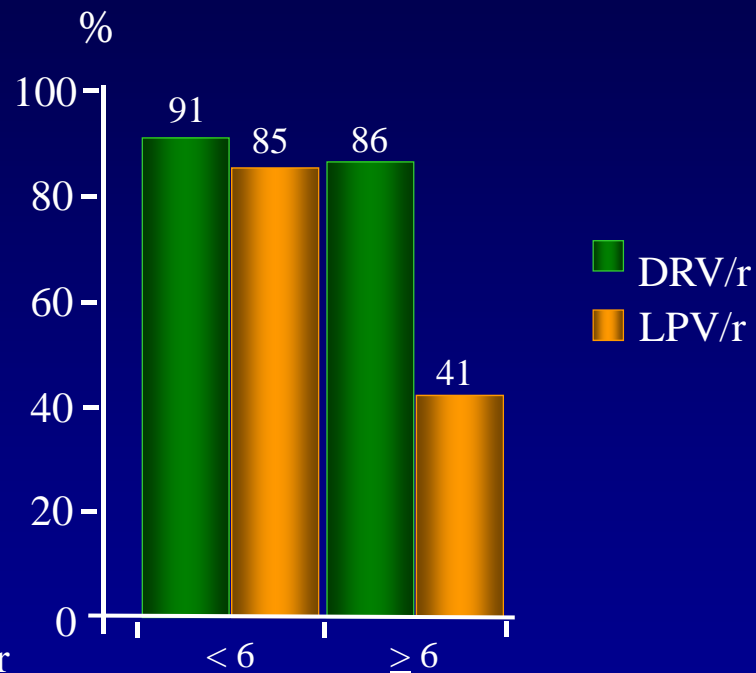
	DRV/r (n = 298)	LPV/r (n = 297)
ALAT	26 (8,7 %)	26 (8,8 %)
ASAT	20 (6,7 %)	26 (8,8 %)
Cholestérol total	94 (31,5 %)	86 (29 %)
LDL-cholestérol	56 (18,8 %)	50 (16,8 %)
Triglycérides	57 (19,1 %)	75 (25,3 %)
Hyperglycémie	26 (8,7 %)	28 (9,4 %)
Amylase pancréatique	33 (11,1 %)	26 (8,8 %)
Lipase	14 (4,7 %)	11 (3,7 %)

Etude TITAN : Résultats à S48 (6)

- Points à prendre en considération
 - Grande hétérogénéité des patients inclus :
 - 31 % naïfs d'IP, 31 % ayant reçu ≥ 2 IPs (essentiellement des IPs non boostés)
 - 24 % naïfs d'INNTI
 - Traitement optimisé déséquilibré :
 - % patients recevant ≥ 2 INTIs actifs DRV/r = 65 % versus LPV/r = 51 %
 - % patients recevant 0 INTI actif DRV/r = 10 % versus LPV/r = 15 %
 - Les patients avec virus résistants au LPV/r n'étaient pas exclus
 - % avec résistance phénotypique ≥ 10 FC au LPV/r = 12 %
- Conclusions
 - La supériorité (statistique) du DRV/r est en grande partie expliquée par l'inclusion de patients R au LPV/r et par le traitement optimisé moins fréquemment optimal dans le groupe LPV/r
 - Chez les patients sensibles au LPV/r, les 2 IPs sont équivalents

Etude TITAN : profil de résistance

CV < 400 c/ml (ITT-TLOVR)



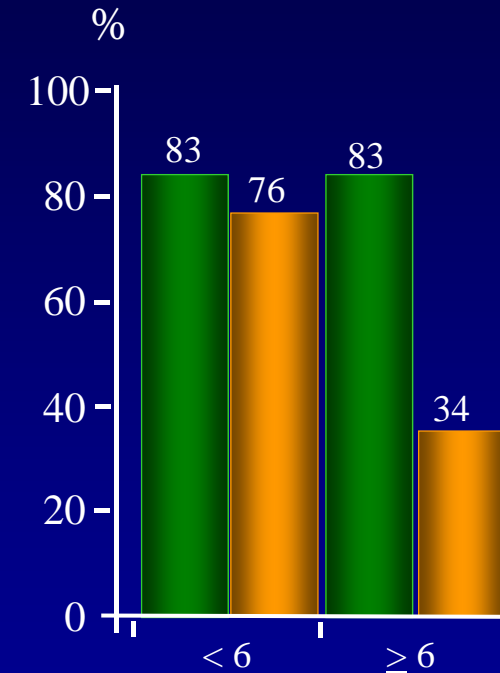
N mutations LPV/r

Nombre de patients

Mutations IAS (Sept 2006)

222	220	29	32
4	4	12	12

CV < 50 c/ml (ITT-TLOVR)



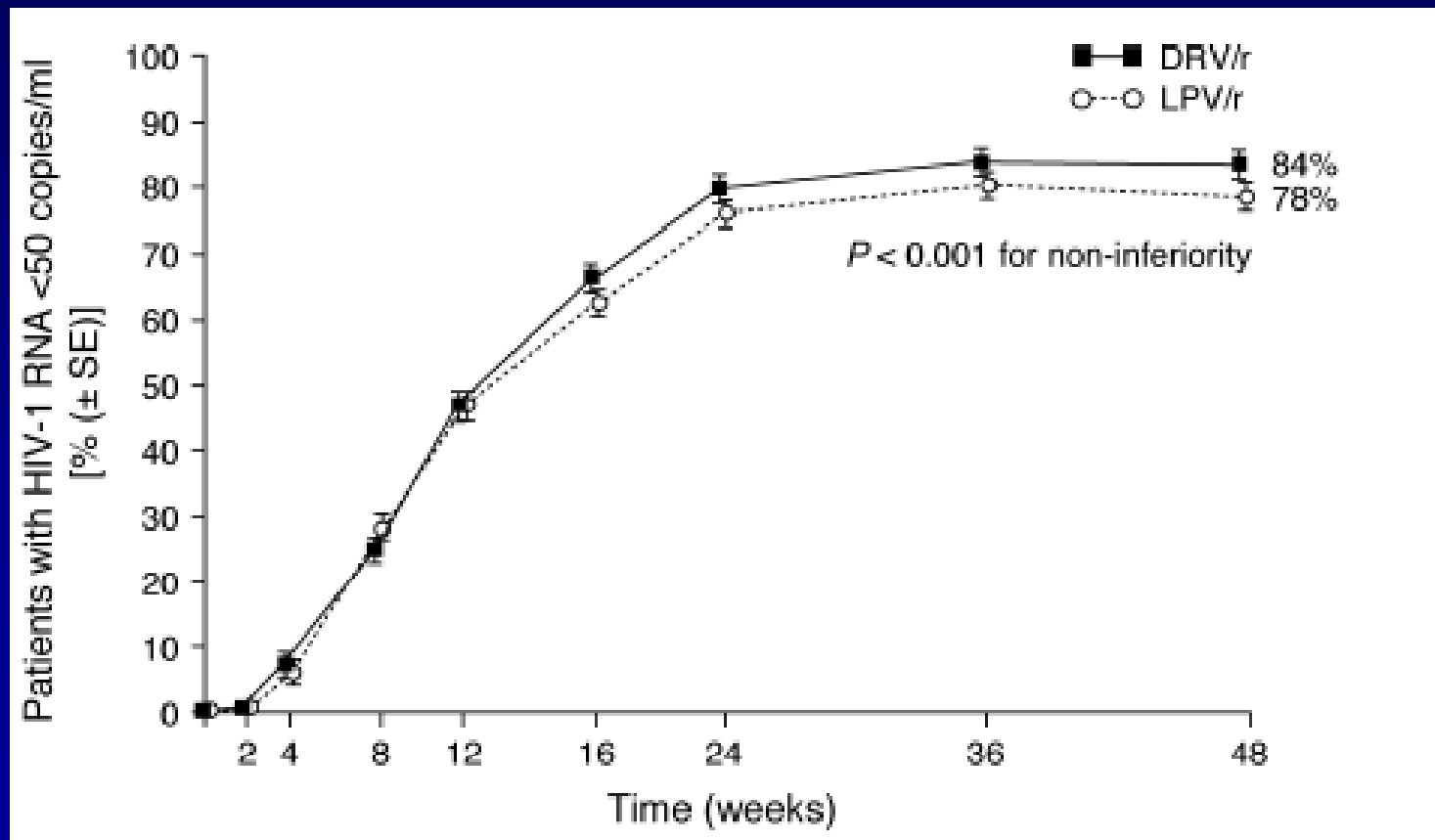
222	220	29	32
4	4	12	12

Il n'existe une différence d'efficacité entre DRV et LPV que chez des patients présentant des souches avec ≥ 6 mutations au LPV (sensibilité intermédiaire ou nulle au LPV)

Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48

Roberto Ortiz^a, Edwin DeJesus^a, Homayoon Khanlou^b, Evgeniy Voronin^c, Jan van Lunzen^d, Jaime Andrade-Villanueva^e, Jan Fourie^f, Sandra De Meyer^g, Martine De Pauw^g, Eric Lefebvre^h, Tony Vangeneugden^g and Sabrina Spinoso-Guzman^g

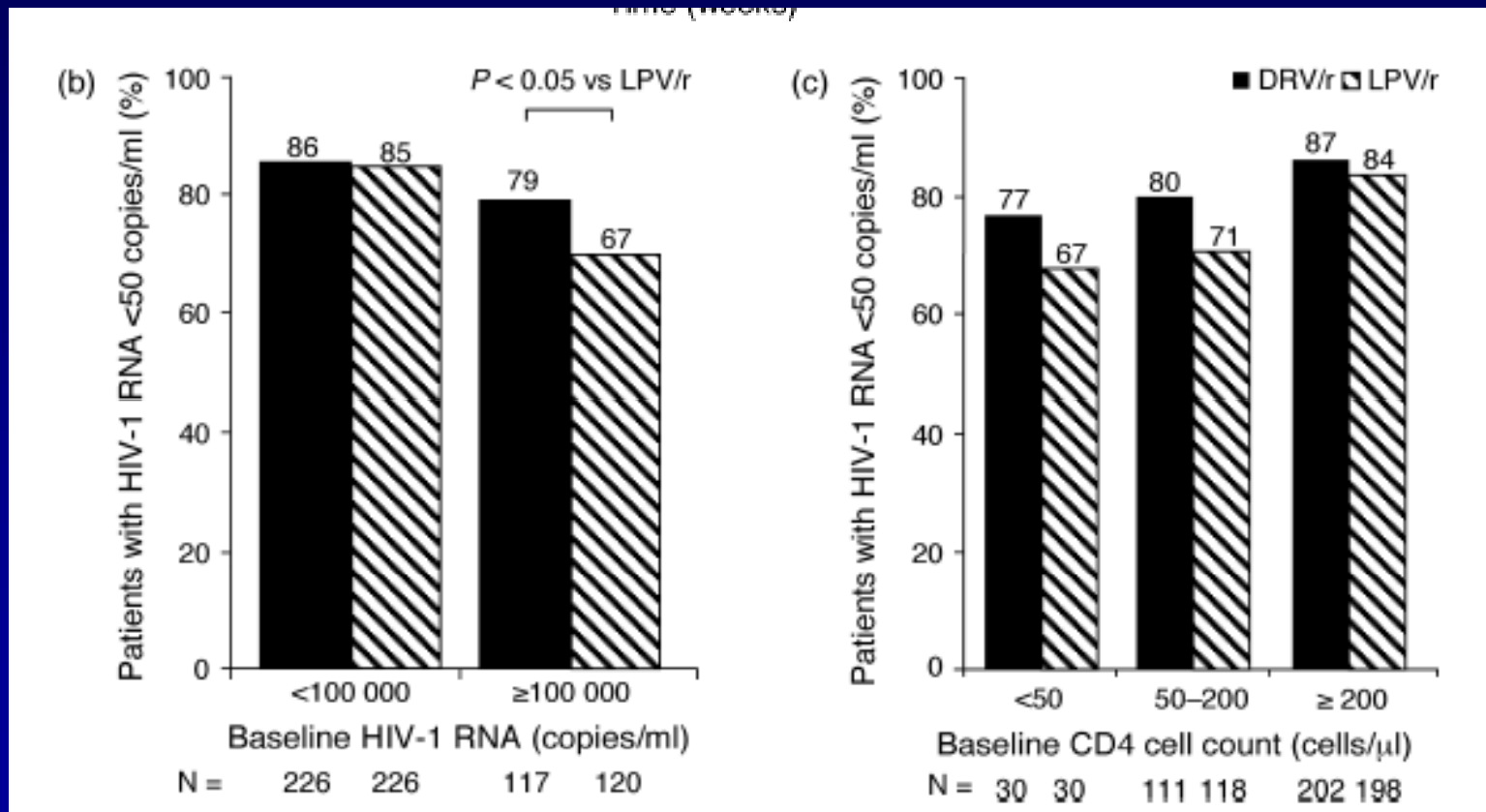
Darunavir/r + tenofovir/emtricitabine vs. Lopinavir/r + tenofovir/emtricitabine



Efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir versus lopinavir/ritonavir in treatment-naive HIV-1-infected patients at week 48

Roberto Ortiz^a, Edwin DeJesus^a, Homayoon Khanlou^b, Evgeniy Voronin^c, Jan van Lunzen^d, Jaime Andrade-Villanueva^e, Jan Fourie^f, Sandra De Meyer^g, Martine De Pauw^g, Eric Lefebvre^h, Tony Vangeneugden^g and Sabrina Spinosa-Guzman^g

Darunavir/r + tenofovir/emtricitabine vs. Lopinavir/r + tenofovir/emtricitabine



LPV/r dosing:

-77% received bid,

-15% qd,

- 8% received both bid and qd;

-15% of patients received soft-gel capsules,

-2% tablets

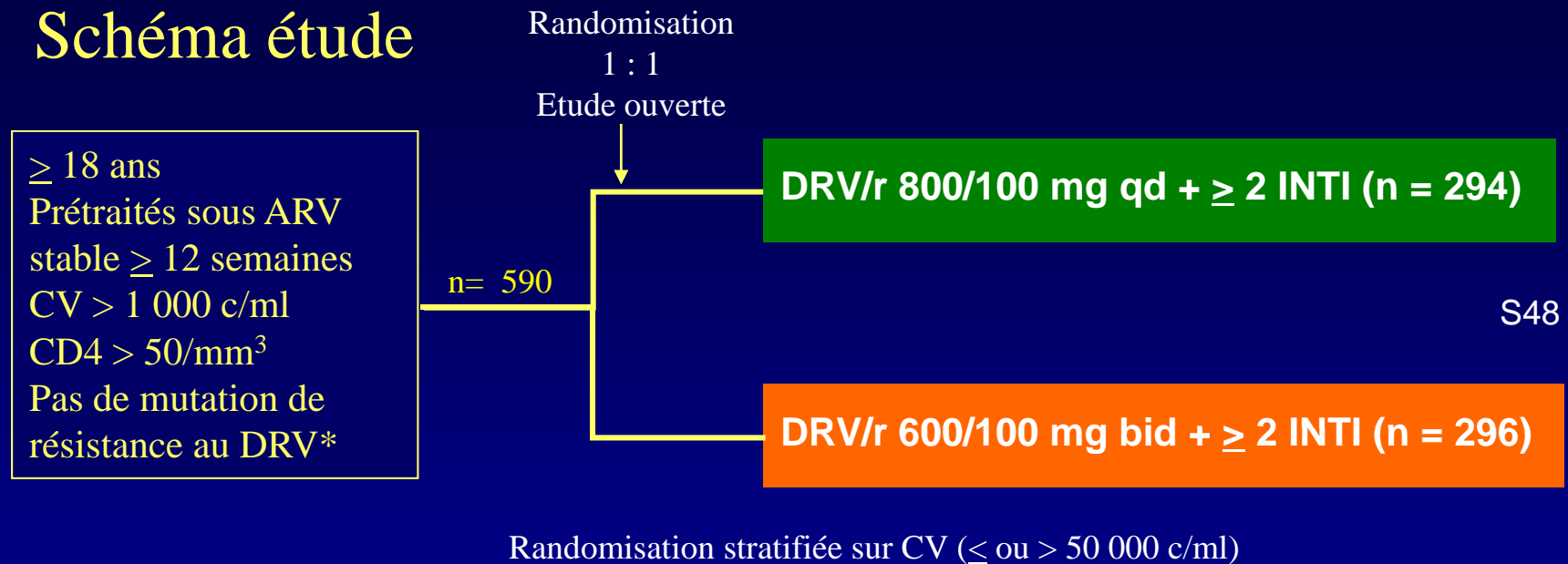
-83% switched from capsules to tablets.

Table 2. Summary of safety.

Incidence, <i>n</i> (%)	DRV/r (<i>N</i> = 343)	LPV/r (<i>N</i> = 346)
Mean treatment exposure (weeks)	54.8	53.3
≥1 adverse event	309 (90)	328 (95)
≥1 serious adverse event	25 (7)	41 (12)
≥1 grade 3 or 4 adverse event	64 (19)	75 (22)
≥1 adverse event leading to permanent discontinuation	12 (3)*	24 (7)
Grade 2–4 adverse events at least possibly related to study treatment reported in ≥2% of patients ^a		
Gastrointestinal (all adverse events)	23 (7)**	47 (14)
Diarrhea	14 (4)**	34 (10)
Nausea	6 (2)	10 (3)
Rash (all types)	9 (3)	4 (1)
Grade 2–4 laboratory abnormalities (incidence ≥2% of patients)		
Alanine aminotransferase	29 (8)	35 (10)
Aspartate aminotransferase	32 (9)	31 (9)
Hyperbilirubinemia	2 (<1)	11 (3)
Triglycerides	10 (3)***	38 (11)
Total cholesterol	44 (13)**	78 (23)
Low-density lipoprotein	44 (13)	36 (10)
Hyperglycemia	22 (6)	23 (7)
Pancreatic amylase	23 (7)	17 (5)
Neutrophil count	27 (8)	10 (3)

Etude ODIN : DRV/r qd vs bid chez des patients prétraités (1)

- Schéma étude



* Liste IAS 2008 : V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L, I54M, T74P, L76V, I84V, L89V

- Objectif

- Non infériorité de DRV/r qd vs DRV/r bid : % CV confirmée < 50 c/ml (ITT-TLOVR) à S48 (borne inférieure de l'IC 95 % de la différence = - 12 %)

Etude ODIN : DRV/r qd vs bid chez des patients prétraités (2)

Caractéristiques à l'inclusion et disposition à S48

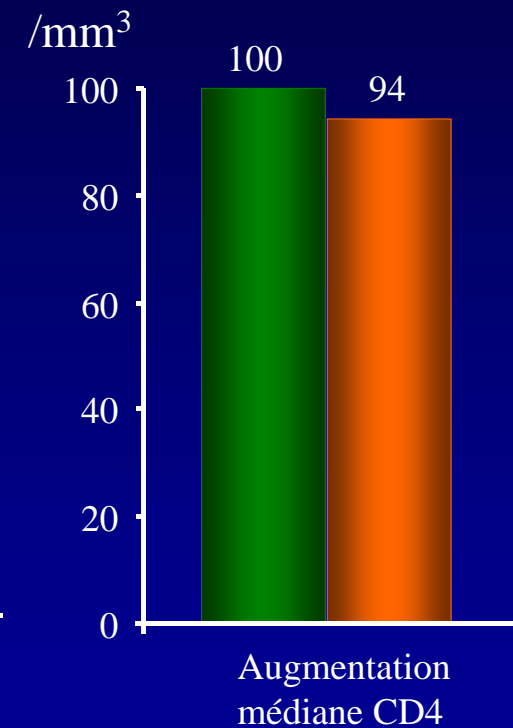
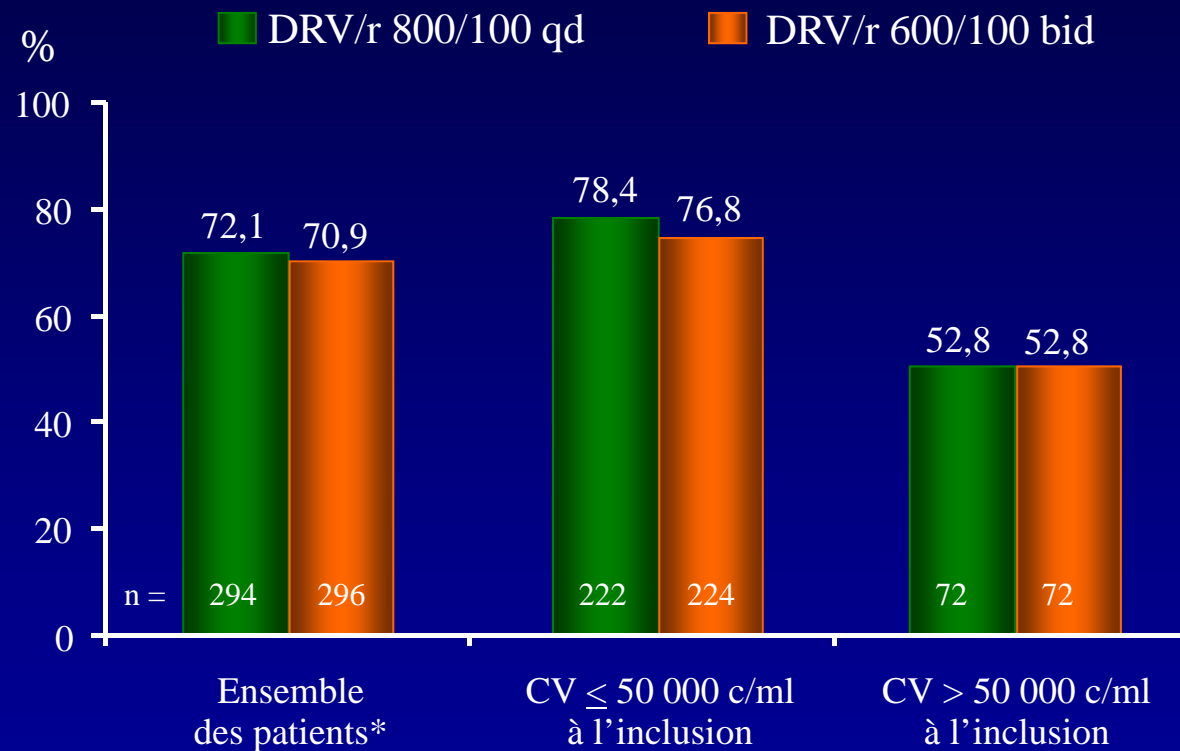
	DRV/r qd (n = 294)	DRV/r bid (n = 296)
CV (\log_{10} c/ml), moyenne	4,19	4,13
CV \leq 50 000 c/ml	76 %	76 %
CD4/mm ³ , médiane	219	236
Traitement ARV antérieur		
• \geq 3 INTI	59 %	55 %
• \geq 1 INNTI	88 %	87 %
• IP : 0 / 1 / \geq 2	46 % / 25 % / 29 %	46 % / 26 % / 28 %
Nombre médian de mutations IP dont nombre médian de mutations primaires*	3 (0–13) dont [0 (0–5)]	4 (0–14) dont [0 (0–4)]
Nombre INTI actifs prescrits avec DRV/r		
• \geq 2 / 1 / 0	75 % / 18 % / 7 %	68 % / 26 % / 5 %
Arrêt avant S48	41 (14 %)	48 (16 %)
• Pour échec virologique/pour EI	3 / 10	2 / 12

* 84 % des patients n'avaient aucune mutation primaire de résistance aux IP

Etude ODIN : DRV/r qd vs bid chez des patients prétraités (3)

CV < 50 c/ml à S48 (ITT-TLOVR)

Réponse CD4



* CV < 50 c/ml à S48 (PP) : 73,4 % vs 72,5 %

IC 95 % pour la différence

= - 6,7 ; 8,4 en PP

= - 6,1 ; 8,5 en ITT

Etude ODIN : DRV/r qd vs bid chez des patients prétraités (4)

Effets indésirables (EI)

	DRV/r qd (n = 294)	DRV/r bid (n = 296)
EI de grade 3 -4	23 (8 %)	45 (15 %)
Arrêt pour EI	3,4 %	4,7 %
EI de grade 2-4 possiblement liés à DRV		
• Nausées	3,7 %	4,4 %
• Diarrhée	3,7 %	3,7 %
• Vomissements	2,4 %	3 %
• Triglycérides	5,2 %	11 %*
• Cholestérol total	10,1 %	20,6 %**
• LDL cholestérol	9,8 %	16,7 %***
• ALAT	1,7 %	3,5 %
• ASAT	2,1 %	3,5 %

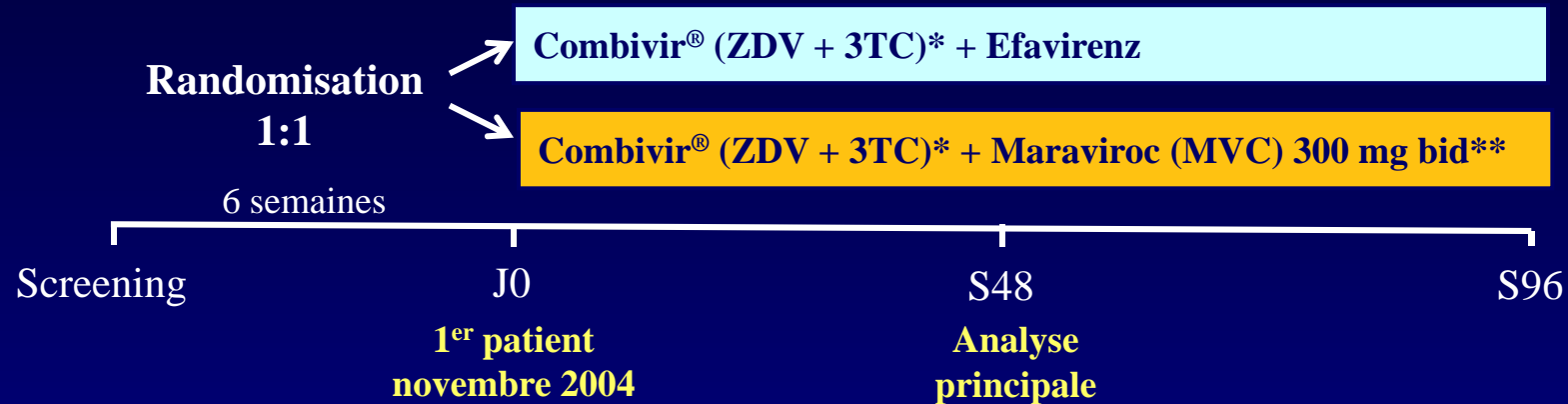
* p < 0,014 ; ** p < 0,0007 ; *** p < 0,019

Échecs virologiques et résistance

	DRV/r qd (n = 294)	DRV/r bid (n = 296)
Échec virologique	65 (22 %)	54 (18 %)
• CV jamais indétectable	54	43
• Rebond virologique	11	11
Émergence mutation primaire IP (mutation R DRV)	1/60	0/42

- **Conclusion** : DRV/r qd, en association avec ≥ 2 INTI, est une option thérapeutique chez les patients prétraités sans mutation de résistance au DRV

Etude MERIT : maraviroc chez des patients naïfs Résultats à S48 (1)



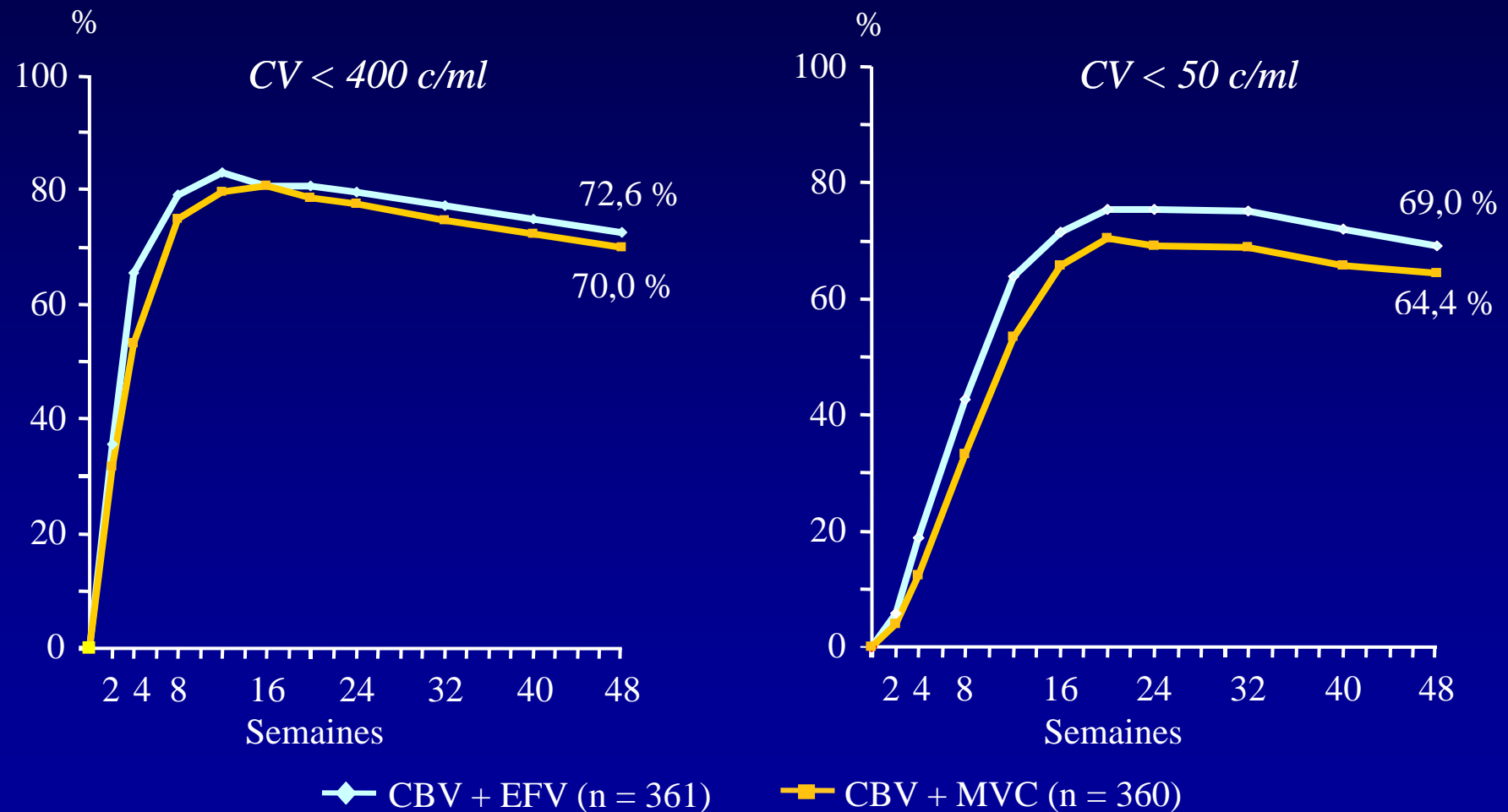
- Critères inclusion :
 - patients naïfs d'ARV, âge \geq 16 ans
 - ARN VIH-1 \geq 2 000 c/ml, pas de résistance à ZDV, 3TC, EFV
 - tropisme R5 (Trofile® Monogram)
- Stratification sur :
 - ARN VIH-1 $<$ ou \geq 100 000 c/ml au screening
 - zone géographique : Hémisphère Nord ou Hémisphère Sud

* En cas de toxicité liée à ZDV ou 3TC, substitution possible avec autres INTI

** Le 3^{ème} bras de l'étude (MVC 300 mg qd) a été arrêté prématurément (205 patients ayant atteint S16) pour efficacité insuffisante

Etude MERIT : maraviroc chez des patients naïfs Résultats à S48 (2)

% de patients avec CV indétectable par visite

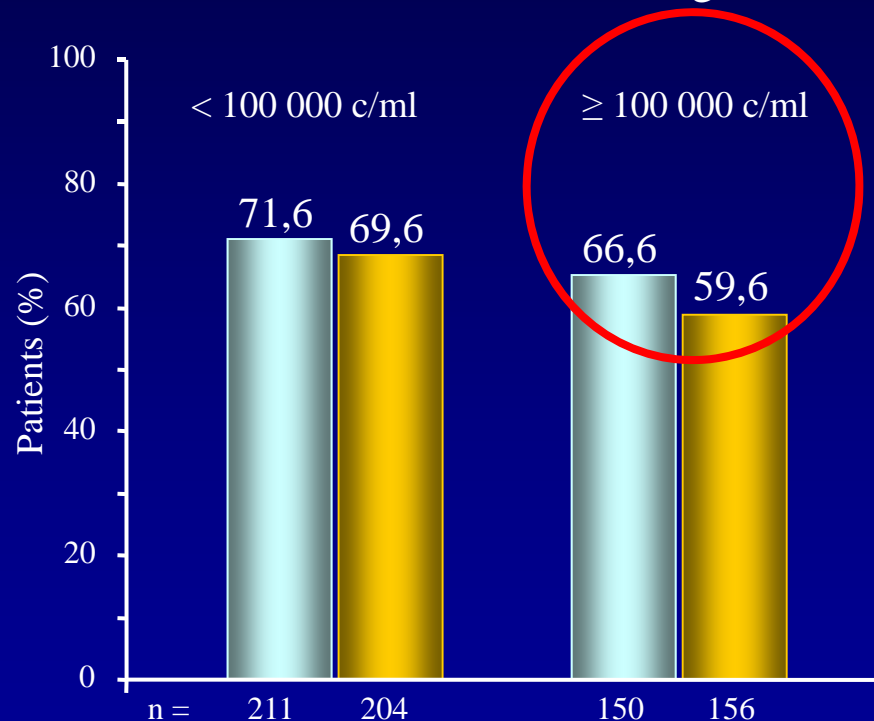


Valeur manquante = échec/non réponse

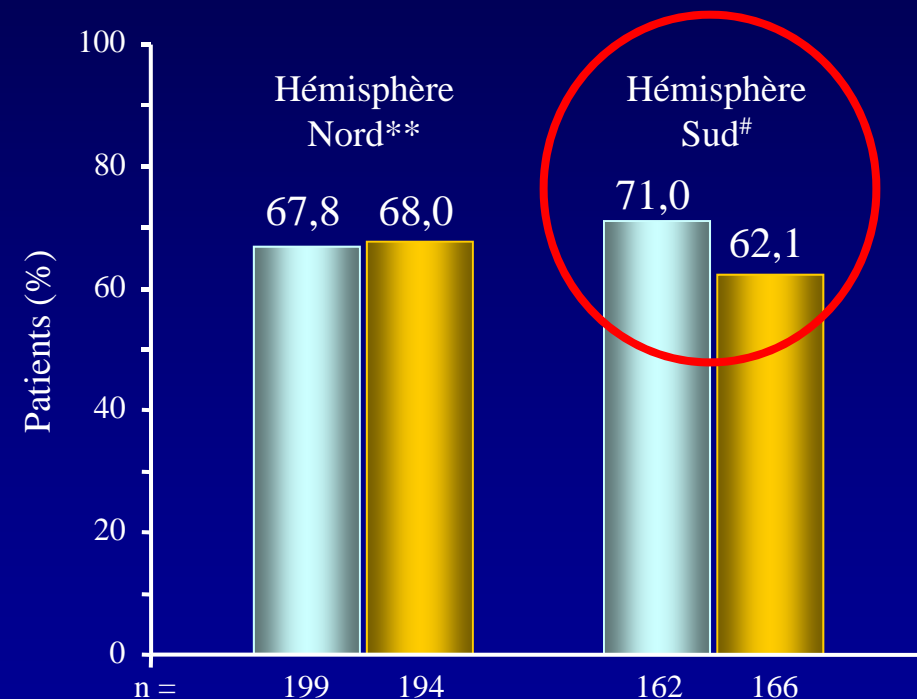
Etude MERIT : maraviroc chez des patients naïfs Résultats à S48 (6)

% des patients avec CV < 50 c/ml à S48*

En fonction de la CV au screening



En fonction de la zone géographique



■ CBV + EFV ■ CBV + MVC

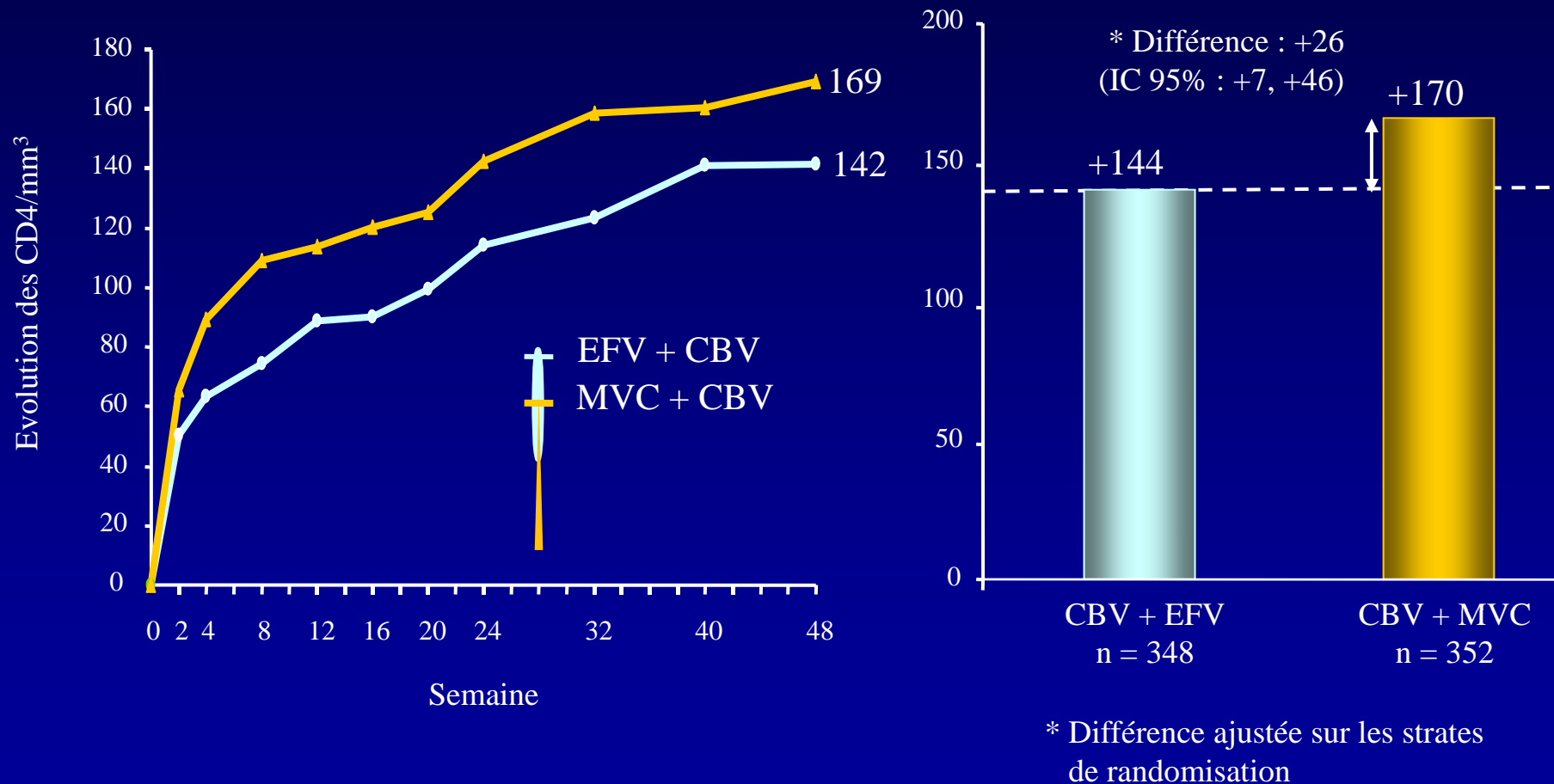
* Valeur manquante = échec/non réponse

** Hémisphère Nord : centres investigateurs Amérique du Nord et Europe

Hémisphère Sud : centres investigateurs Argentine, Afrique du Sud et Australie

Etude MERIT : maraviroc chez des patients naïfs Résultats à S48 (5)

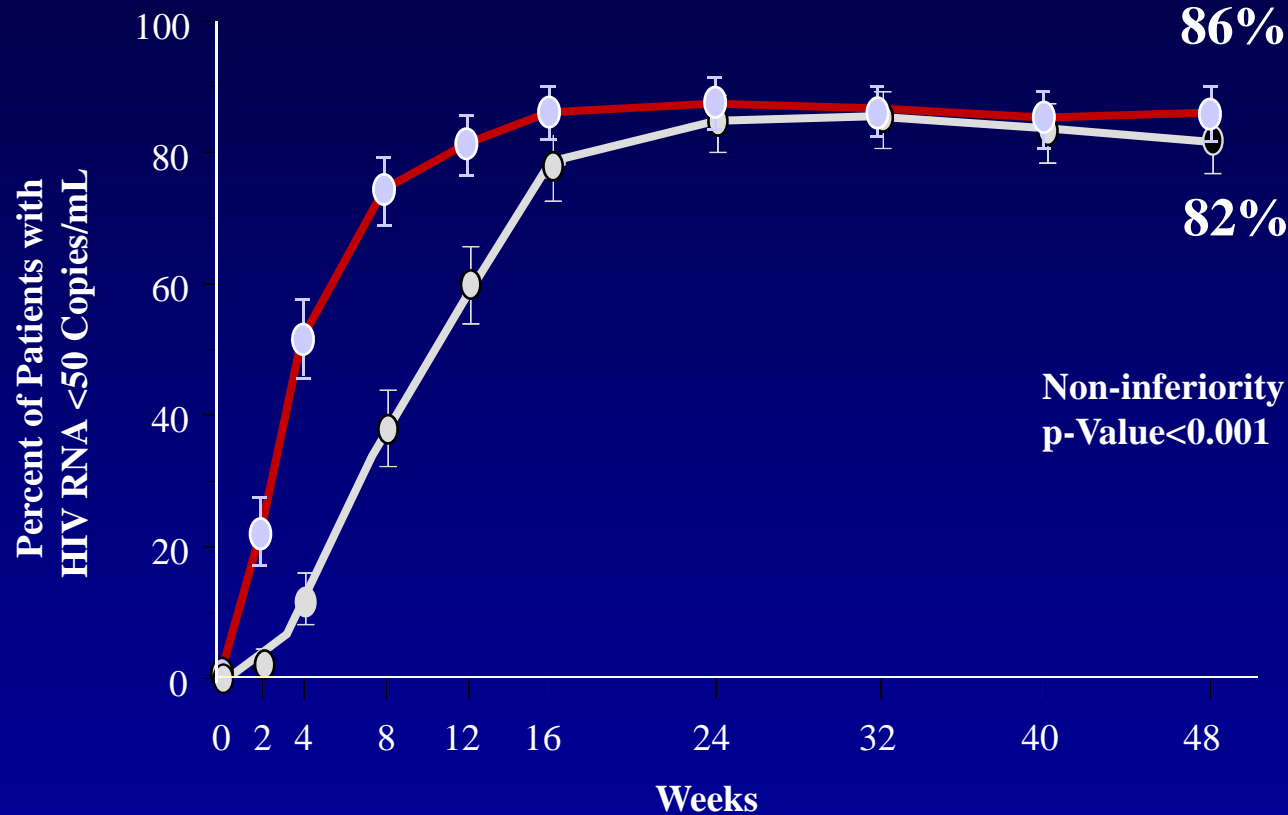
Évolution moyenne des CD4 (/mm³) à S48 (analyse LOCF)



STARTMRK

- Essai clinique randomisé, double aveugle
- Raltegravir (RAL) 400 mg b.i.d. vs efavirenz (EFV) 600 mg + tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC)
- Critères d'inclusion
 - Naïfs
 - HIV RNA >5000 copies/mL
 - Sensibilité conservée à EFV, TDF, and FTC
- Critère de jugement
 - Efficacité : HIV RNA, CD4
 - Tolérance

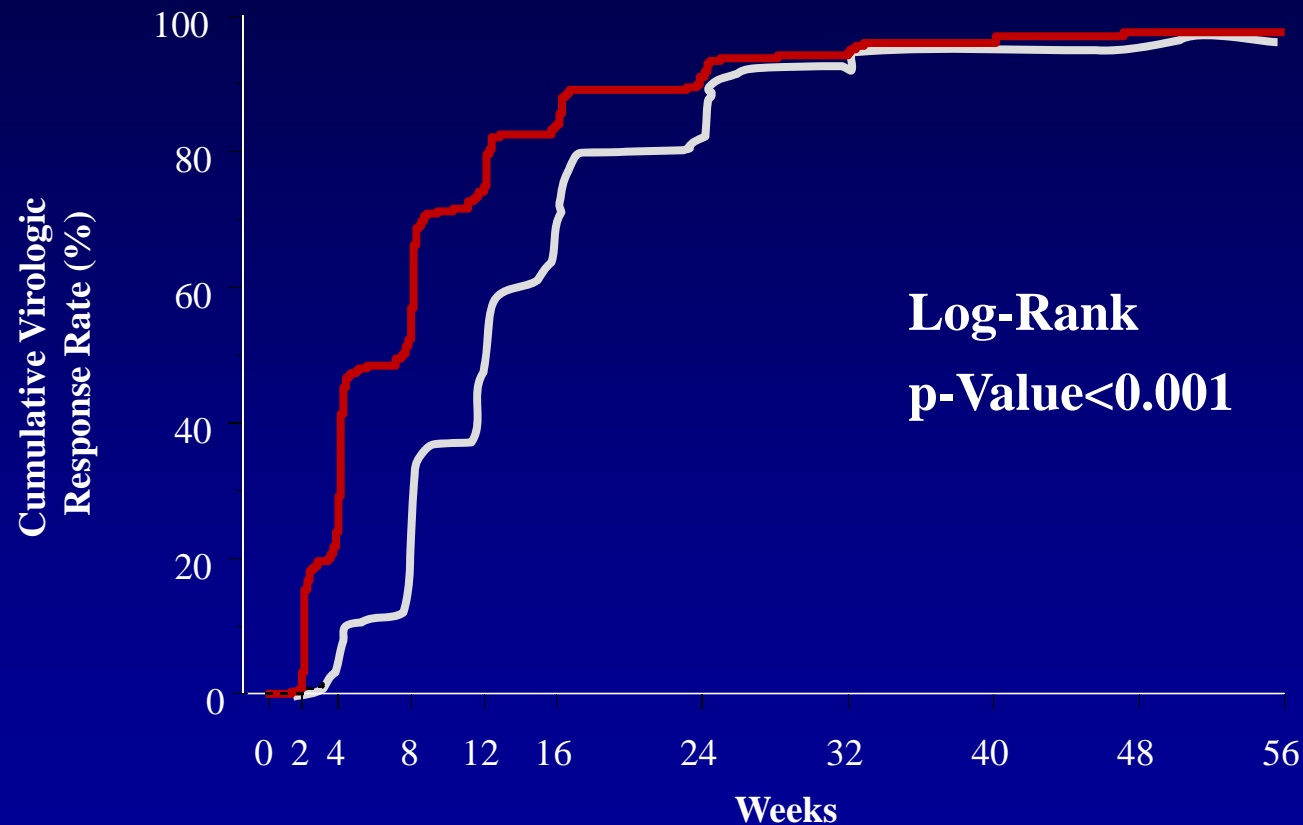
STARTMRK – Proportion des patients avec HIV RNA <50 copies/mL (95% CI)



Number of Contributing Patients

● Raltegravir 400 mg b.i.d.*	281	279	281	279	281	279	278	280	280
● Efavirenz 600 mg q.h.s.*	282	282	282	282	281	282	280	281	281

STARTMRK – Délai entre la mise en route de traitement et réponse virologique (HIV RNA <50 copies/mL)



Number of Patients at Risk

— Raltegravir 400 mg b.i.d.*	281	214	134	71	42	23	13	8	3	2
— Efavirenz 600 mg q.h.s.*	282	267	229	158	95	44	17	11	8	6

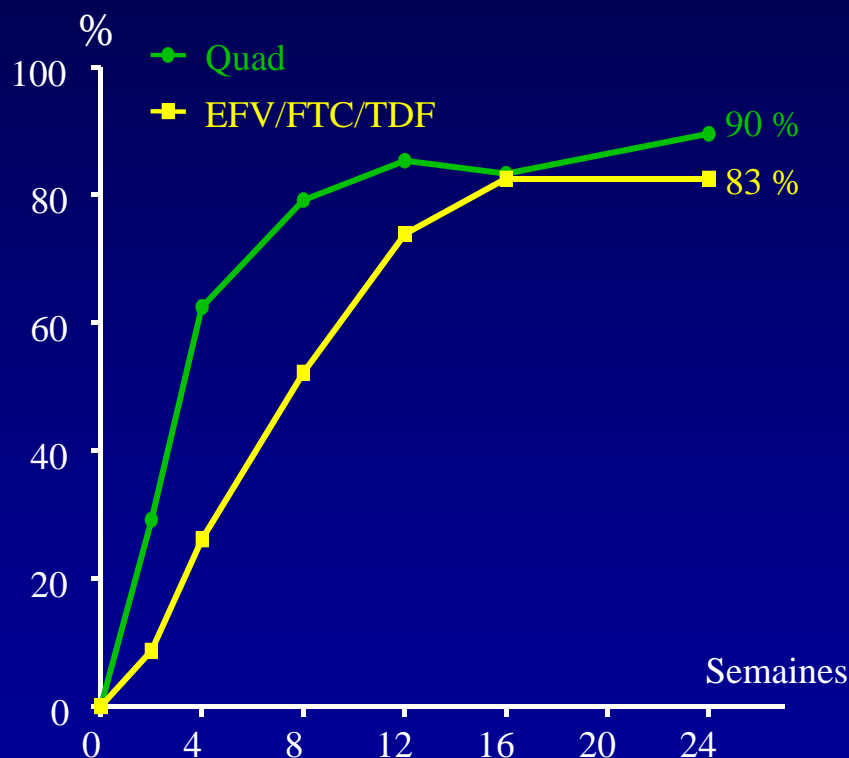
Phase 2 du QUAD (EVG/FTC/TDF/cobicistat en dose fixe qd) et du cobicistat (nouveau booster) (1)

- 2 études de phase 2 en cours, double aveugle, double placebo,
- Patients naïfs, CV > 5000 c/ml et CD4 > 50/mm³, sans résistance à INTI, INNTI et IP ; randomisation 2 : 1

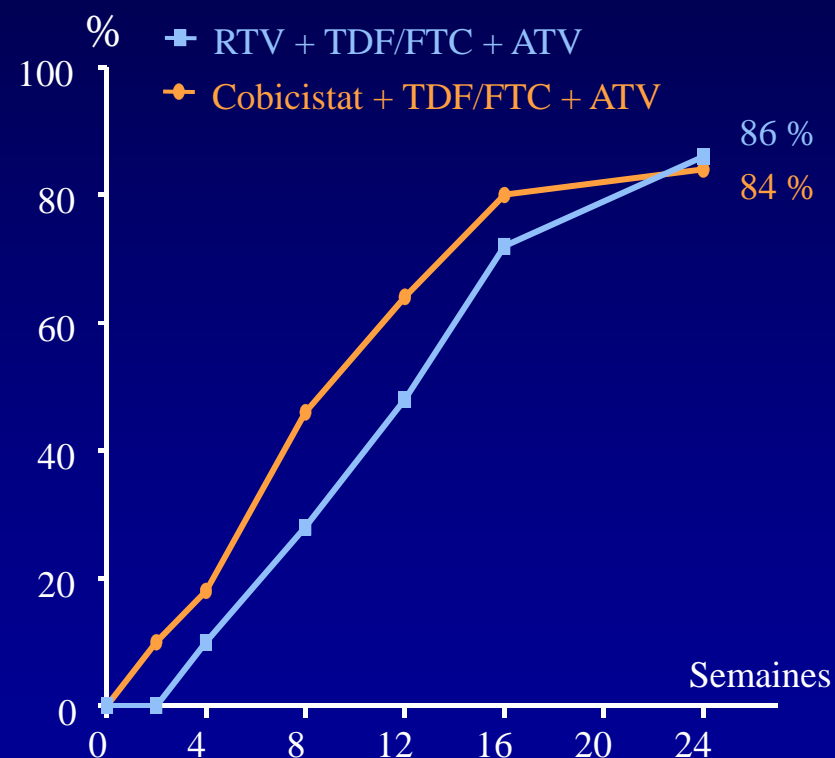
	Étude 236-0104		Étude 216-0105	
	Quad (n = 48)	TDF/FTC/EFV dose fixe (n = 23)	Cobicistat + TDF/FTC + ATV (n = 50)	RTV 100 mg + TDF/FTC + ATV (n = 29)
Caractéristiques à l'inclusion				
• CV, moyenne (log ₁₀ c/ml)	4,59	4,58	4,56	4,69
• CD4, médiane (/mm ³)	354	436	341	367
Résultats à S24				
• Interruption (dont pour EI)	3 (0)	3 (1)	4 (2)	3 (1)
• CV < 50 c/ml (ITT, M = échec)	90 %	83 %	84 %	86 %
• CV < 50 c/ml (ITT, M = exclus)	96 %	95 %	91 %	96 %
• EI lié au traitement (grade 3-4)	35 % (0)	57 % (2)	20 % (2)	24 % (0)

Phase 2 du QUAD (EVG/FTC/TDF/cobicistat en dose fixe qd) et du cobicistat (nouveau booster) (2)

CV < 50 c/ml (ITT M = échec)



Différence à S24 ajustée sur stratification
(CV ≤ ou > 100 000 c/ml à l'inclusion) :
+ 5 % (IC 95 % : - 11 % ; 21,1 %)



Différence à S24 ajustée sur stratification
(CV ≤ ou > 100 000 c/ml à l'inclusion) :
- 1,9 % (IC 95 % : - 18,4 % ; 14,7 %)

Cobicistat = DCI du GS-9350

Phase 2 du QUAD (EVG/FTC/TDF/cobicistat en dose fixe qd) et du cobicistat (nouveau booster) (3)

Événements indésirables chez > 5 % des patients : cliniques (tous grades) ou biologiques (grade 2 à 4)

	Étude 236-0104		Étude 216-0105	
	Quad n = 48	TDF/FTC/EFV dose fixe n = 23	Cobicistat + TDF/FTC + ATV n = 50	RTV 100 mg + TDF/FTC + ATV n = 29
Cauchemars, rêves anormaux	5 (10 %)	8 (35 %)	0	0
Vertiges	0	3 (13 %)	0	0
Fatigue	4 (8 %)	3 (13 %)	1 (2 %)	2 (7 %)
Somnolence	2 (4 %)	2 (9 %)	0	0
Céphalées	2 (4 %)	2 (9 %)	1 (2 %)	0
Diarrhée	4 (8 %)	1 (4 %)	3 (6 %)	3 (10 %)
Nausées	2 (4 %)	1 (4 %)	5 (10 %)	1 (3 %)
Bilirubine	0	0	40/49 (82 %)	25 (86 %)
Amylase	2 (4 %)	2 (10 %)	6 (12 %)	2 (7 %)
Neutrophiles	3 (7 %)	2 (10 %)	1 (2 %)	1 (3 %)
Cholestérol total	4 (9 %)	2 (10 %)	3 (6 %)	0
Protéinurie	1 (2 %)	2 (10 %)	2 (4 %)	0

Phase 2 du QUAD (EVG/FTC/TDF/cobicistat en dose fixe qd) et du cobicistat (nouveau booster) (4)

	Étude 236-0104		Étude 216-0105	
	Quad	TDF/FTC/EFV	Cobicistat	RTV
Modification moyenne créatinine à S24 (mg/dl)	+ 0,14	+ 0,04	+ 0,18	+ 0,14
Modification moyenne DFG à S24 (ml/min)	- 18	- 7	- 15	- 14
DFG à S24, moyenne (ml/min)	111	126	102	111
Élévation créatinine grade 1	1 (2 %)	0	6 (12 %)	0

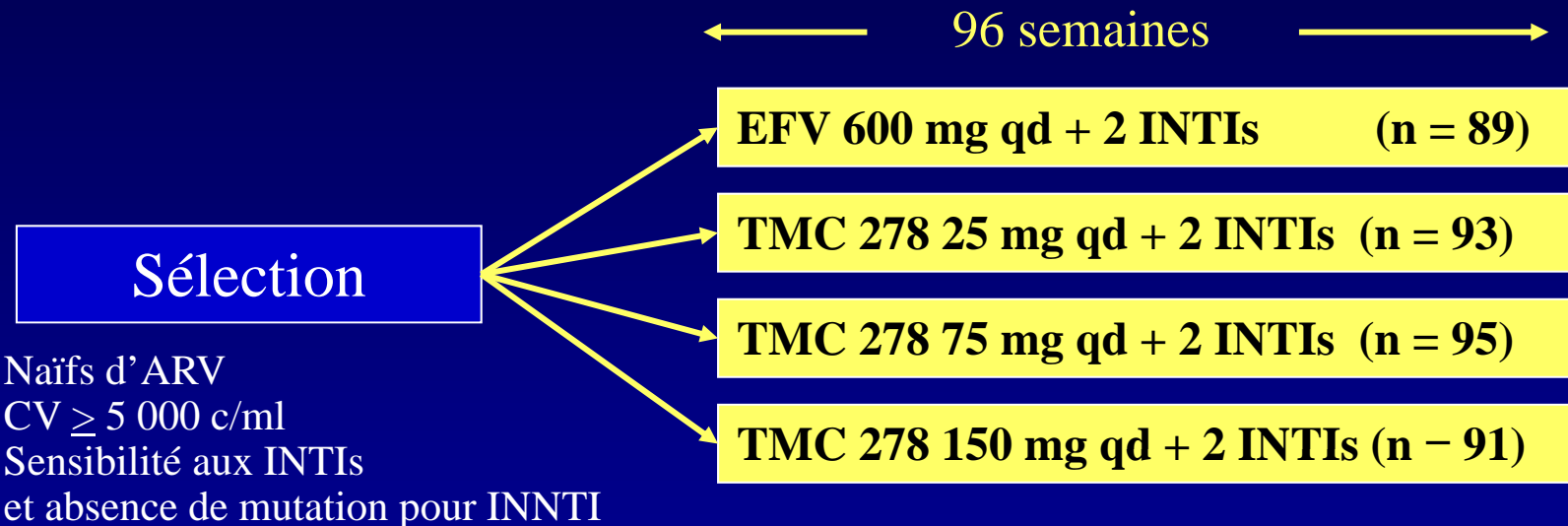
* DFG estimé par formule de Cockcroft

- Hypothèse : probable inhibition de la sécrétion tubulaire de la créatinine par le cobicistat
- Pas de modification du DFG mesuré sous GS-9350 (étude chez le volontaire sain)

TMC 278 (Rilpivirine) - Essai C204 chez les patients naïfs

Résultats à 48 semaines (1)

- TMC 278 : INNTI à demi-vie longue (45 h)
- Essai randomisé TMC 278 vs EFV, aveuglé sur la dose de TMC 278



- **Stratification sur :**
 - Association INTI choisie par investigateurs : Combivir[®] (75,3 %) ou Truvada[®] (24,7 %)
 - Zone géographique (Asie et Afrique, USA, Europe et Russie, Amérique Latine)
- **Données à l'inclusion : médiane CV = 4,85 log₁₀ c/ml, médiane CD4 = 203/mm³**

TMC 278 (Ralpivirine) - Essai C204 chez les patients naïfs

Résultats à 48 semaines (2)

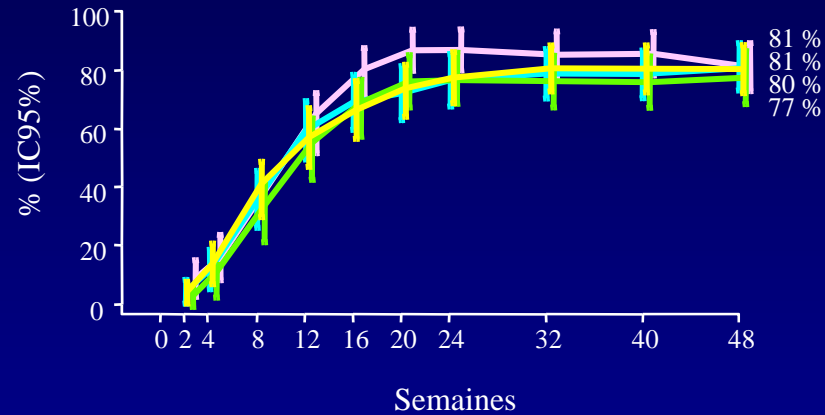
TMC 278 25 mg qd

TMC 278 75 mg qd

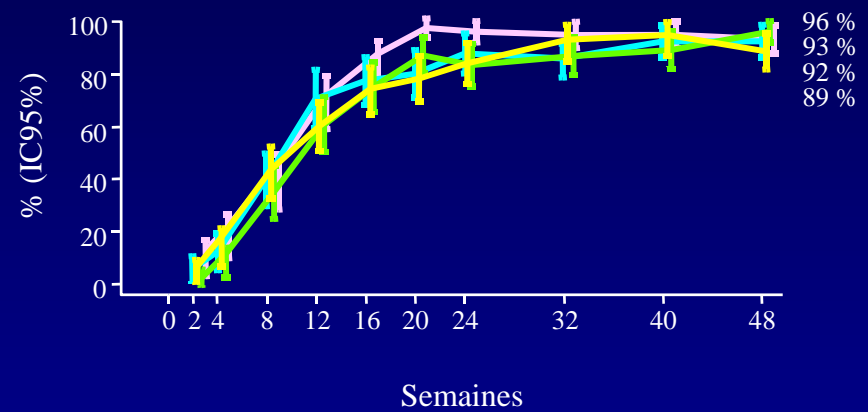
TMC 278 150 mg qd

EFV 600 mg qd

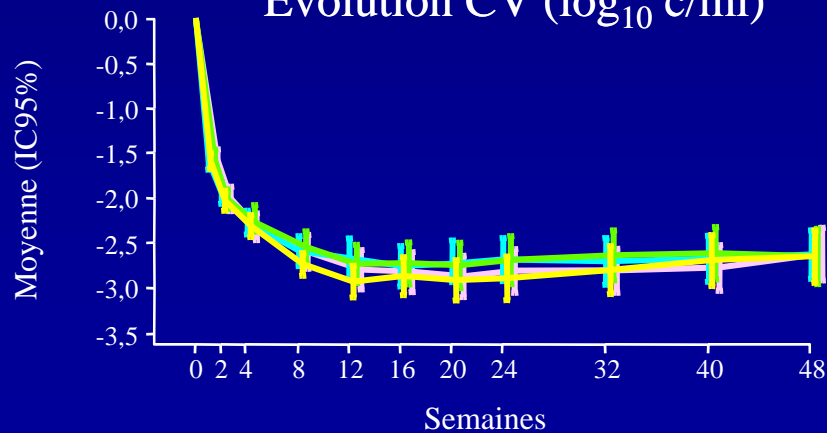
CV < 50 c/ml, ITT (NC = E)



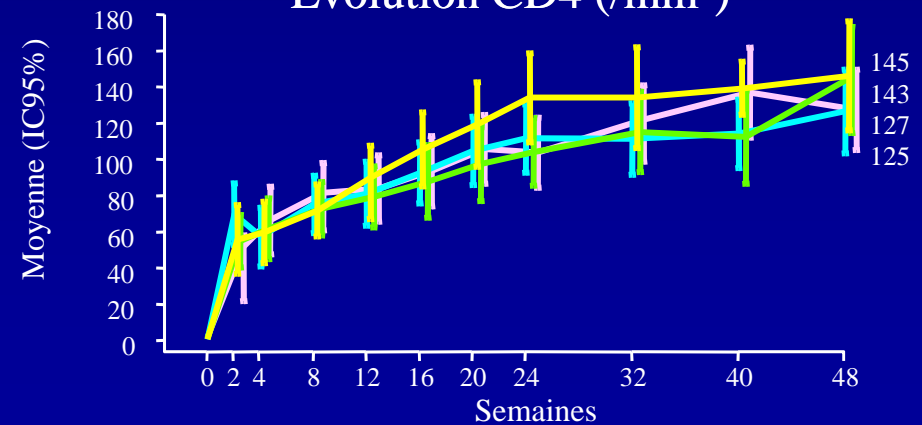
CV < 50 c/ml, sous traitement



Evolution CV (\log_{10} c/ml)



Evolution CD4 (/mm³)



TMC 278 (Ralpivirine) - Essai C204 chez les patients naïfs

Résultats à 48 semaines (3)

Effets indésirables

	TMC 278 (n = 279)	EFV (n = 89)
Rash Grade 1/2	7,9 %*	19,1 %
Sensations vertigineuses	1,1 %	11,2 %
Rêves anormaux/cauchemars	2,5 %	10,1 %
ALAT/ASAT grade 3/4	5 %	2,4 %

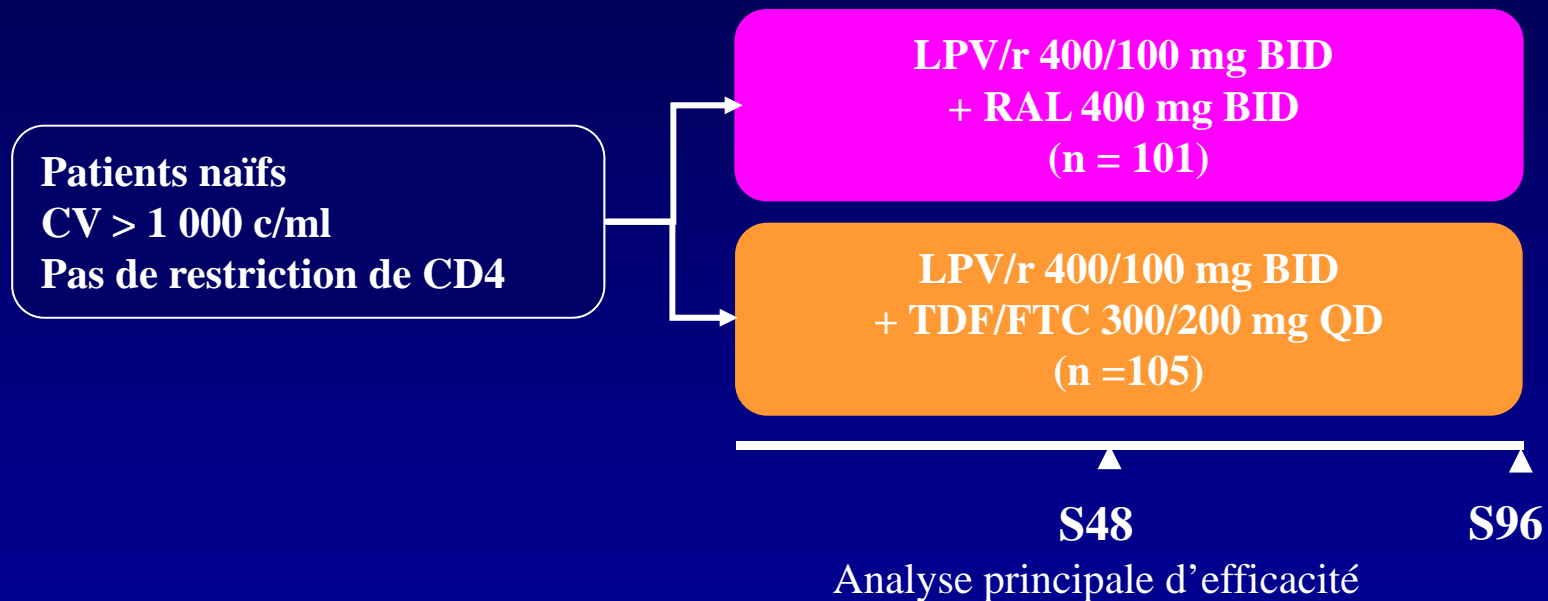
* sauf 1 de grade 3

Evolution moyenne (\pm ET) des lipides depuis J0

	TMC 278	EFV
LDL cholestérol (mg/dl)	0 (\pm 24)	31 (\pm 26)
HDL cholestérol (mg/dl)	+5 (\pm 9)	+12 (\pm 10)
Ratio cholestérol total/HDL	-0,45 (\pm 0,99)	-0,30 (\pm 0,85)
Triglycérides (mg/dl)	-10 (\pm 79)	18 (\pm 66)

Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (1)

- Protocole Abbott M10-336 : essai international, randomisé, ouvert, de 96 semaines



- Essai de non infériorité (borne inférieure de l'IC 95 % de la différence : 20 % puis 12 %)
- Analyse principale en ITT TLOVR à S48 (CV < 40 c/ml)

Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (2)

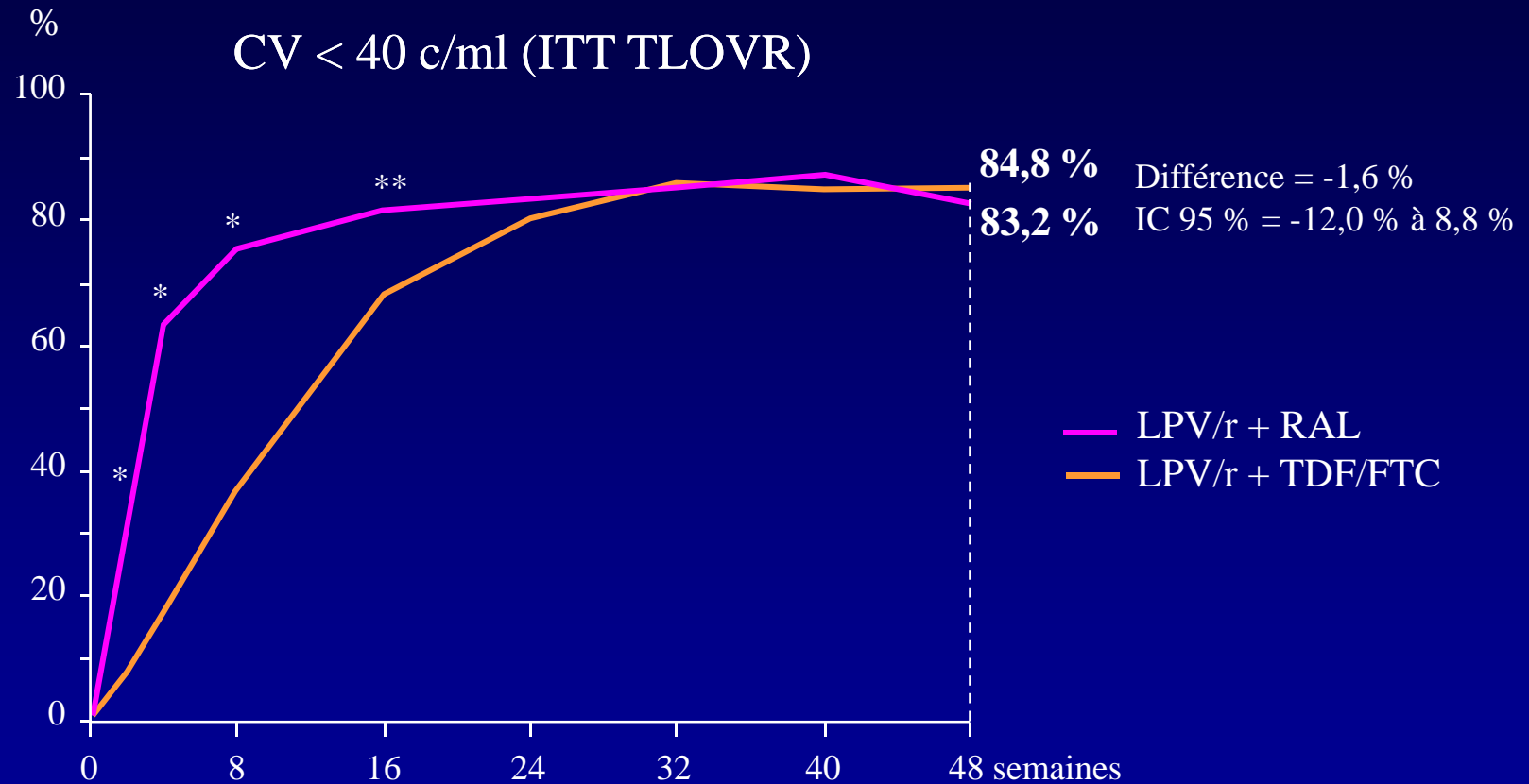
Caractéristiques des patients et devenir à S48

	LPV/r + RAL (n = 101)	LPV/r + TDF/FTC (n = 105)	Total (n = 206)
Hommes	87 %	82 %	85 %
Caucasiens/noirs/autres (%)	73/22/5	77/21/2	75/21/3
Moyenne CV (log ₁₀ c/ml) J0	<u>4,24</u>	<u>4,25</u>	<u>4,25</u>
Moyenne CD4 (/mm ³) J0	289	298	293
Arrêts traitement *	8 (7,9 %)	11 (10,5 %)	19 (9,2 %)
- événement lié au VIH	1	1	2 (1%)
- événement indésirable **	1	1	2 (1%)
- échec virologique	1	2	3 (1,5 %)
- perdu de vue	3	3	6 (2,9 %)
- retrait du consentement	1	3	4 (1,9 %)
- non observance	1	0	1 (0,5%)
- autre	1	1	2 (1%)

* Pas de différence significative entre les 2 bras

**1 arrêt pour diarrhée dans chacun des bras

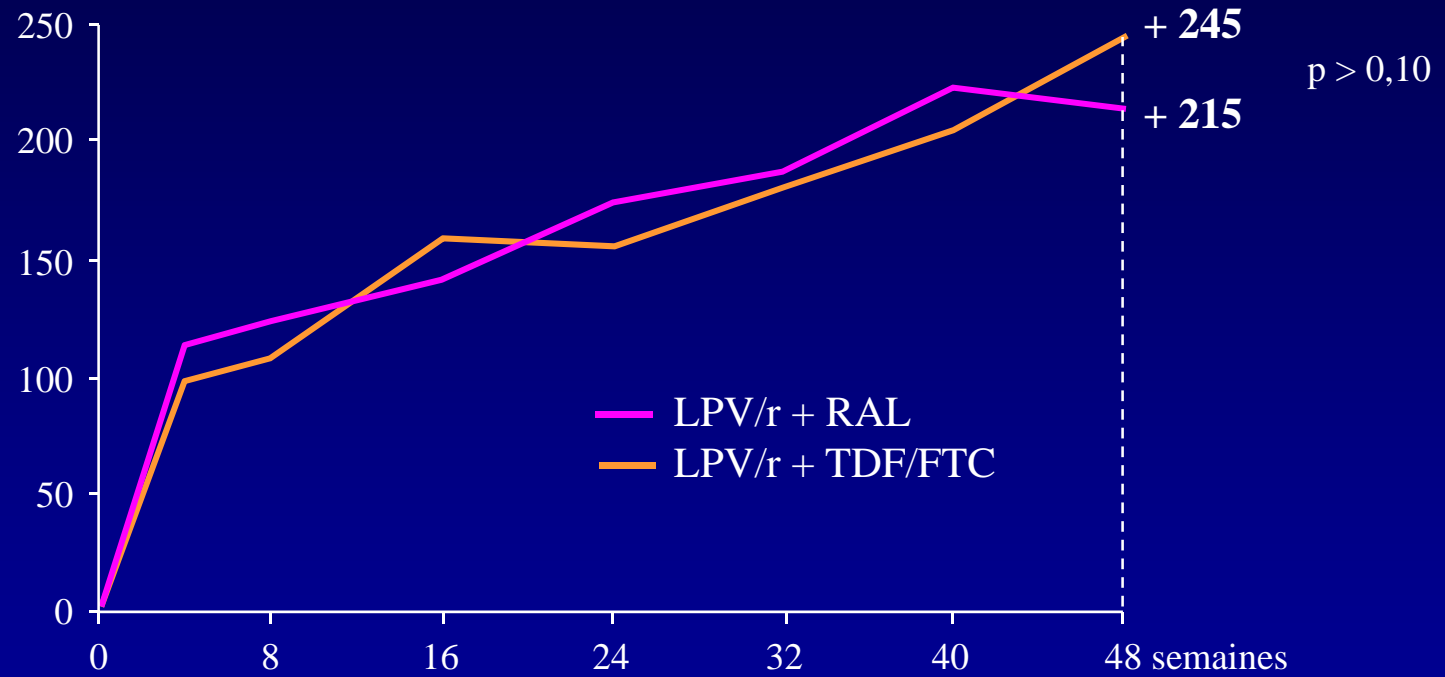
Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (3)



- Le délai à l'obtention d'une CV < 40 c/ml est plus court avec RAL (*S2, S4, S8 : $p < 0,001$; **S16 : $p = 0,038$)
- LPV/r + RAL est non inférieur à LPV/r + TDF/FTC

Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (4)

Évolution moyenne des CD4 /mm³



n	0	4	8	16	24	32	40	48 semaines
LPV/r + RAL	101	94	96	94	90	95	91	93
LPV/r + TDF/FTC	104	91	97	94	92	95	94	90

Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (5)

Analyse de la résistance

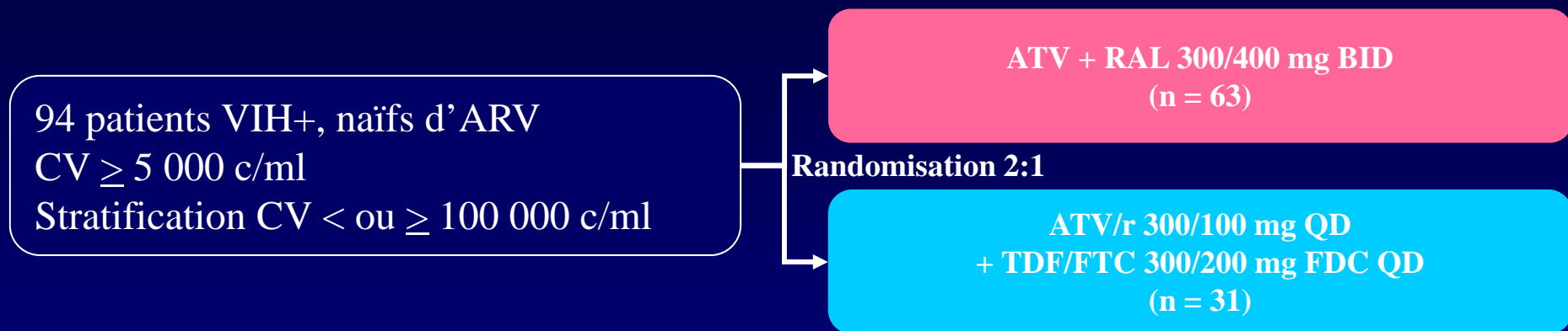
- 7 patients (4 dans le bras LPV/r + RAL, 3 dans le bras LPV/r + TDF/FTC) ont rempli les critères du protocole pour la réalisation d'un génotype de résistance
- Nouvelles mutations de résistance détectées :
 - 0 pour LPV
 - 1 pour RAL (N155H) dans le bras LPV/r + RAL
 - 0 pour TDF
 - 1 pour FTC (M184V) dans le bras LPV/r + TDF/FTC
- Au total, l'émergence d'une mutation de résistance a été détectée sur 48 semaines chez seulement 2 patients (1 dans chaque bras)

Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (6)

	LPV/r + RAL (n = 101)	LPV/r + TDF/FTC (n = 105)
Effets indésirables modérés ou sévères rapportés par l'investigateur comme possiblement liés aux ARV		
Tous événements	28 (27,7 %)	29 (27,6 %)
Diarrhées	8 (7,9 %)	14 (13,3 %)
Anomalies biologiques de grade ≥ 3 d'incidence > 2 %		
ALAT > 5 x LSN	<u>3 (3,0 %)</u>	1 (1,0 %)
ASAT > 5 x LSN	<u>5 (5,0 %)</u>	1 (1,0 %)
Créatine phosphokinase > 4 x LSN*	<u>13 (12,9 %)</u>	4 (3,8 %)
Clairance calculée de la créatinine < 50 ml/min	4 (4,0 %)	4 (3,8 %)
Cholestérol $> 7,77$ mmol/l	16 (15,8 %)	14 (13,5 %)
Triglycérides $> 8,475$ mmol/l	10 (9,9 %)	5 (4,8 %)
Lipase > 2 x LSN	1 (1,0 %)	7 (6,7 %)

* p = 0,023

Essai SPARTAN : évaluation de l'association ATV (300 mg BID) + RAL en 1^{ère} ligne (1)



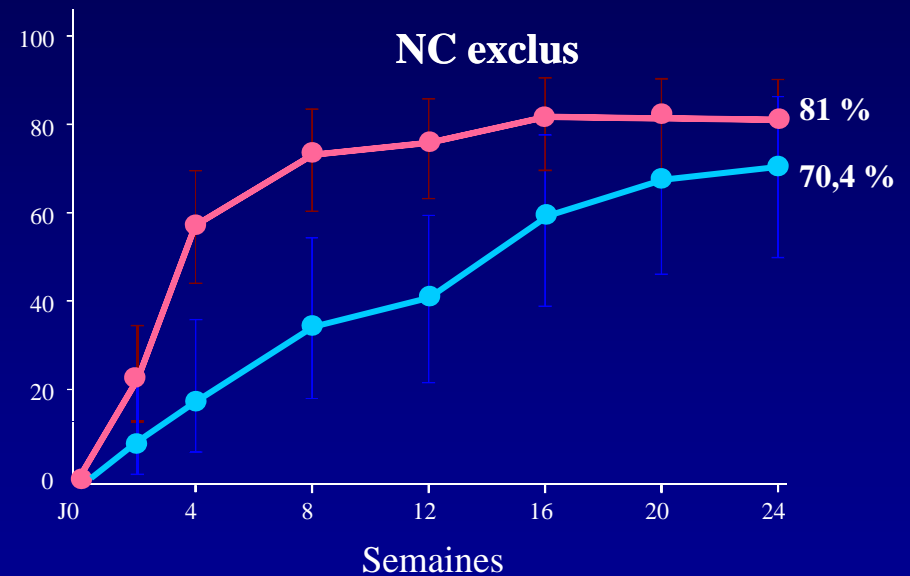
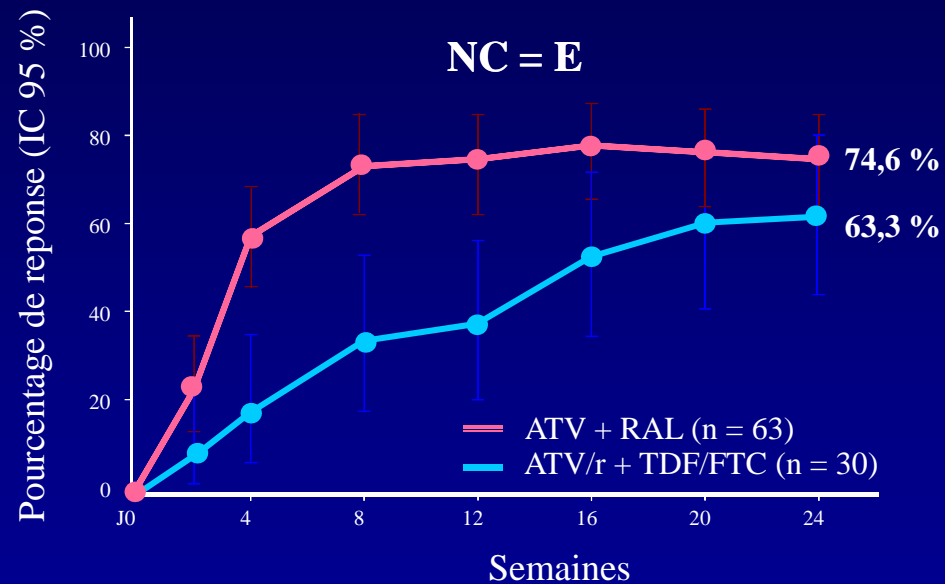
- Critère principal : proportion de patients avec CV < 50 c/ml à S24
- Caractéristiques des patients à l'inclusion

	ATV + RAL	ATV/r + TDF/FTC
CV, moyenne (\log_{10} c/ml)	4,9	4,9
CV \geq 100 000 c/ml (%)	54	43
CD4, moyenne (/mm ³)	256	261

Essai SPARTAN : évaluation de l'association ATV (300 mg BID) + RAL en 1^{ère} ligne (2)

Réponses sur 24 semaines

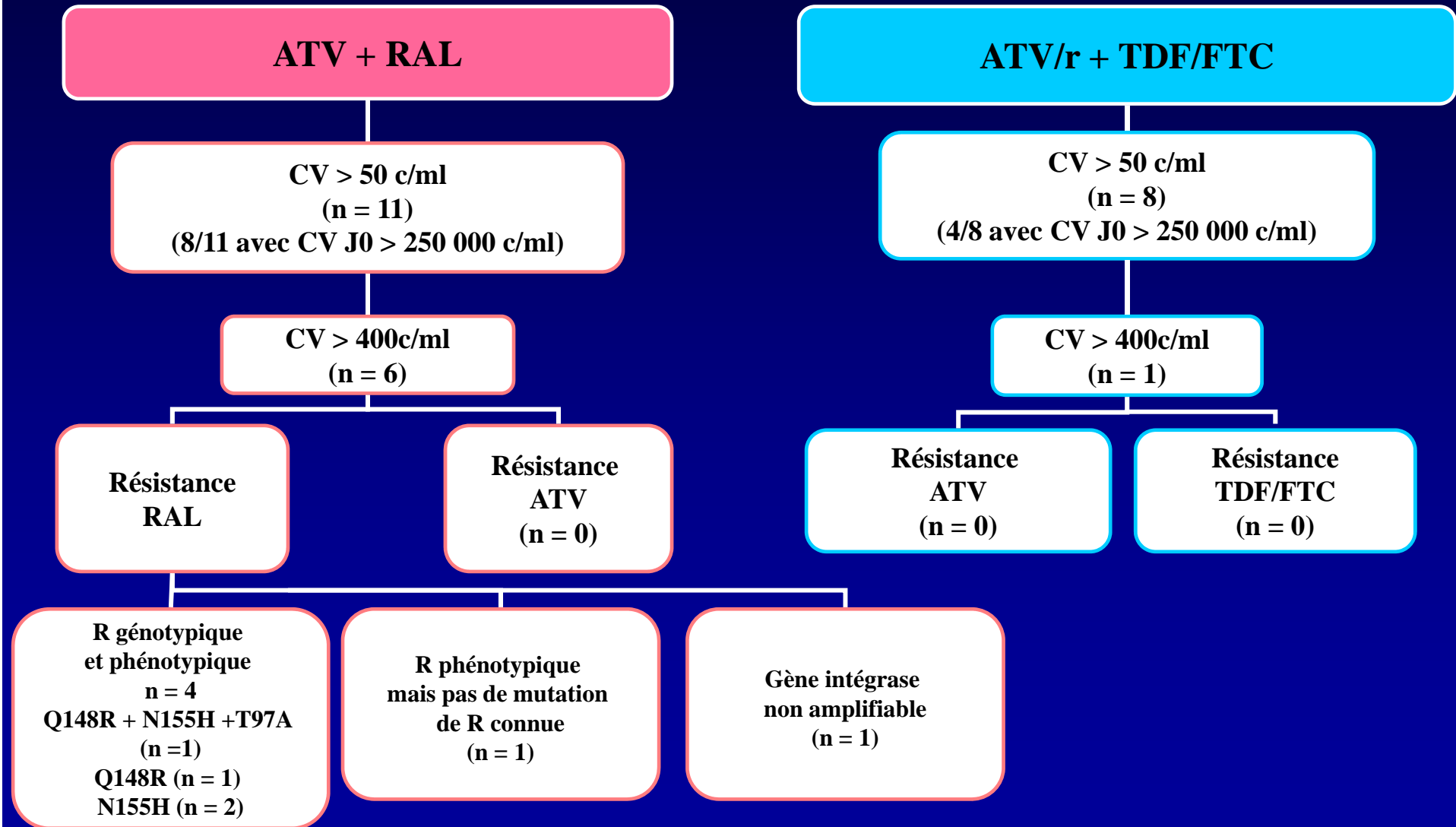
- Réponse virologique (CV < 50 c/ml)



- Réponse immunologique (évolution des CD4 de J0 à S24) :
 - ATV + RAL : +166/mm³
 - ATV/r + TDF/FTC : +127/mm³

Essai SPARTAN : évaluation de l'association ATV (300 mg BID) + RAL en 1^{ère} ligne (3)

Données de résistance à 24 semaines



Essai SPARTAN : évaluation de l'association ATV (300 mg BID) + RAL en 1^{ère} ligne (4)

Arrêts et effets indésirables à 24 semaines

	ATV + RAL	ATV/r + TDF/FTC
Arrêts	6/63 (9,5 %) (les 6 arrêts ont une CV < 50 c/ml à l'arrêt)	3/30 (10 %)
Arrêts pour effets indésirables	4/63 (6,3 %) 2 ictères, 1 arythmie, 1 cancer du poumon	0
Hyperbilirubinémie grade 4	13/63 (20,6 %)	0

- Pharmacocinétique pour ATV et RAL
Données à l'état d'équilibre pour 13 patients (moyennes géométriques)
 - Exposition ATV ($ASC_{0-24\text{ h}}$ et C_{\min}) plus élevée que celle observée dans CASTLE avec ATV/r + TDF/FTC ($ASC_{0-24\text{ h}} = 39\ 806$ versus $28\ 605\text{ ng.h/ml}$; $C_{\min} = 687$ versus 526 ng/ml)
 - Exposition RAL comparable aux données historiques



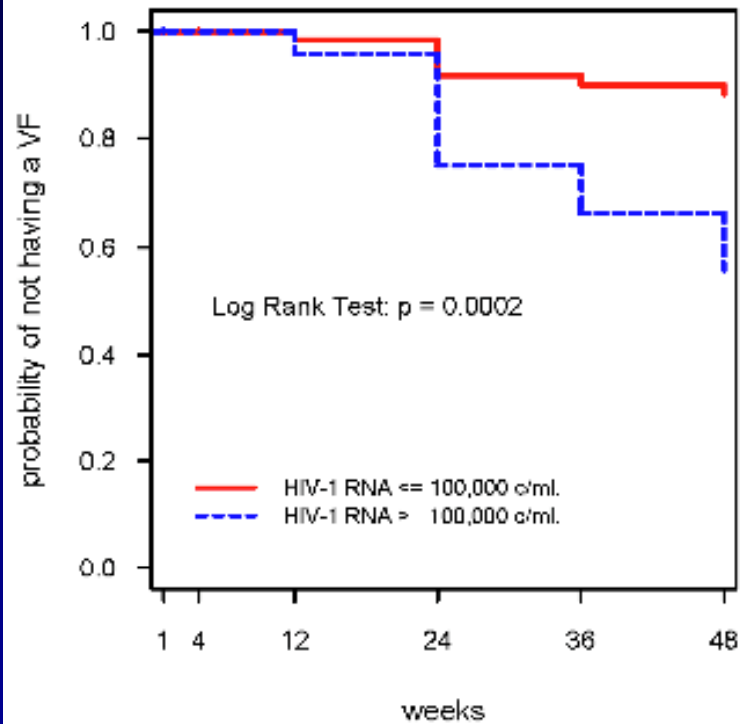
Results from a Single Arm Study of Darunavir/Ritonavir Plus Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients (ACTG A5262)

Poster #551
Session 107

Babafemi Taiwo¹, Summer Zheng², Sebastien Gallien³, Roy Matining², Daniel Kuritzkes³, Cara Wilson⁴, Baiba Berzins¹, Edward Acosta⁵, Peter Kim⁶, Joseph Eron⁷, and ACTG A5262 Team
¹Northwestern Univ., Chicago, IL, US ²Harvard Sch. of Publ. Hlth., Boston, MA, US ³Brigham and Women's Hosp. Harvard Med. Sch., Boston, MA, US ⁴Univ. of Colorado, Denver, CO, US ⁵Univ. of Alabama at Birmingham, US
⁶NIH, NIH Bethesda, MD, US and ⁷Univ. of North Carolina at Chapel Hill, US

Babafemi Taiwo, MBBCh
Northwestern University
Division of Infectious Diseases
645 N. Michigan, Suite 900
Chicago, IL 60611
b-taiwo@northwestern.edu

B: Time to VF by Baseline HIV-1 RNA



HIV-1 RNA ≤ 100,000 c/ml:						
n with VF:	0	0	1	4	1	1
n at risk:	63	63	62	59	54	50
HIV-1 RNA > 100,000 c/ml:						
n with VF:	0	0	2	10	4	5
n at risk:	49	48	48	46	35	31



Results from a Single Arm Study of Darunavir/Ritonavir Plus Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-1-Infected Patients (ACTG A5262)

Poster #551
Session 107

Babafemi Taiwo¹, Summer Zheng², Sebastien Gallien³, Roy Matining², Daniel Kuritzkes³, Cara Wilson⁴, Baiba Berzins¹, Edward Acosta⁵, Peter Kim⁶, Joseph Eron⁷, and ACTG A5262 Team

¹Northwestern Univ., Chicago, IL, US ²Harvard Sch. of Publ. Hlth., Boston, MA, US ³Brigham and Women's Hosp. Harvard Med. Sch., Boston, MA, US ⁴Univ. of Colorado, Denver, CO, US ⁵Univ. of Alabama at Birmingham, US ⁶NIAD, NIH, Bethesda, MD, US, and ⁷Univ. of North Carolina at Chapel Hill, US

Babafemi Taiwo, MBBCh
Northwestern University
Division of Infectious Diseases
645 N. Michigan, Suite 900
Chicago, IL 60611
b-taiwo@northwestern.edu

Table 2: SUBJECTS WITH INTEGRASE MUTATIONS AT VIROLOGIC FAILURE *

Baseline HIV RNA** copies/mL	Integrase Mutations at Virologic Failure	Baseline Mutations
911,043	N155H	
246,270	N155H/N	
184,212	Q148K/Q, N155H/N	
230,627	Q148Q/R, N155H/N	
147,076	N155H/N	M41L

* Tested 25/28 VF subjects. Samples for 3 could not be amplified.

**All HIV RNA > 100,000 copies/mL

Essais cliniques récents dans le VIH

CV < 50 copies/mL semaine 48 (ITT)

Patients naïfs

Gemini	64 – 65%
Klean	65 – 66%
Heat	67 – 68%
ACTG 5142	77 – 89%
Merit	65 – 69%
Artemis	78 – 84%
MK 004	87%
Castle	76 – 78%
STARTMRK	86%

Patients pré-traités

Benchmark	64%
Victor E1	56%
Motivate	42 – 47%
Power	46%
Duet	60 – 61%
Trio	90%

Essais cliniques récents dans le VIH

CV < 50 copies/mL semaine 48 (ITT)

Patients pré-traités

Benchmrk	64%
Victor E1	56%
Motivate	42 – 47%
Power	46%
Duet	60 – 61%
Titan	61 – 70%

Patients pré-traités ≥ 2 Trts actifs

Benchmrk	75%
Victor E1	67 – 72%
Motivate	52 – 61%
Power	73%
Duet	66 – 80%
Trio	90%