

**Quelles exigences
en 2007 pour un
nouvel Inhibiteur de
Protéase ?**

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-2-phenylethylamino]propyl} carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

15 Juin 2007

**Quelle efficacité
immuno-virologique
pour un nouvel
Inhibiteur de Protéase ?**

**Pr Gilles PIALOUX
APHP-GHU Paris EST**

**Bref rappel sur les objectifs
du traitement antirétroviral**

Objectifs du traitement ARV

- ✎ Diminuer la morbidité et la mortalité de l'infection par le VIH en restaurant un **nombre de lymphocytes CD4 supérieur à 500/mm³**

En pratique : Réduction maximale de la réplication virale (**indéteçtabilité : CV < 50 copies/ml**),
=> meilleure restauration immunitaire et \searrow risque de sélection de virus résistants

- ✎ Rechercher la **meilleure qualité de vie possible** = objectif à prendre en compte dans le choix d'un traitement antirétroviral...
- ✎ Facteurs prédictifs d'une réponse virologique durable après l'instauration d'un 1^{er} traitement ARV :
 - **Puissance du traitement antirétroviral**
 - Niveau de CV et de LT CD4 à l'initiation
 - **Observance**
 - Vitesse de réduction de CV après instauration du traitement

**« Nouveaux » IP
et patients pré-traités**

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-sulfanyl]isobutylamino} propyl} Carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl

15 Juin 2007

Essais RESIST

RESIST : principaux critères d'inclusion

- ✧ Patients ≥ 18 ans
- ✧ Traités ≥ 3 mois par INTI, INNTI et IP
 - Ayant reçu ≥ 2 lignes d'IP pendant ≥ 3 mois dont un IP est en cours
- ✧ CV ≥ 1000 copies/mL
- ✧ Genotype :
 - ≥ 1 mutation majeure IP codons
30N, 46I/L, 48V, 50V, 82A/F/L/T, 84V, ou 90M
 - ≤ 2 mutations codons 33, 82, 84, ou 90

RESIST-2

Conclusion - Efficacité

✎ Après 24 semaines, la réponse dans le bras TPV/r est supérieure à celle du bras CPI/r :

Réponse au traitement :	41,0% vs 14,9%	P < 0,001
Variation de la CV :	-0,72 log ₁₀ vs -0,22 log ₁₀	P < 0,0001
% <400 copies/mL :	33,6% vs 13,1%	P < 0,0001
% <50 copies/mL :	22,5% vs 8,6%	P < 0,0001
Variation du nombre de CD4+ :	+33 cells/mm ³ vs +1 cells/mm ³	P < 0,022

✎ La réponse au TPV/r est augmentée lorsque TPV/r est associé à d'autres ARV actifs :

- ENF
- INTI/INNTI

Essais POWER

POWER 1 et 2

Schéma et critère principal

POWER 1 + POWER 2

- Infection par VIH-1
- ≥ 18 ans
- Patients pré-traités
(IPs, INTIs et INNTIs)
- ayant reçu au moins 1 IP
pendant plus de 3 mois
- ≥ 1 mutation majeure IP*
- association comprenant un IP
depuis au moins 8 semaines
- CV $>1,000$ copies/mL

IP(s) contrôle
+ TO
(≥ 2 INTI +/- ENF)
sélectionnés par
les investigateurs

Randomisation

IP(s) contrôle + TO
(n = 124)

DRV/r 400/100mg qd
+ TO (n = 129)

DRV/r 800/100mg qd
+ TO (n = 127)

DRV/r 400/100mg bid
+ TO (n = 126)

DRV/r 600/100mg bid
+ TO (n = 131)

Critère principal :

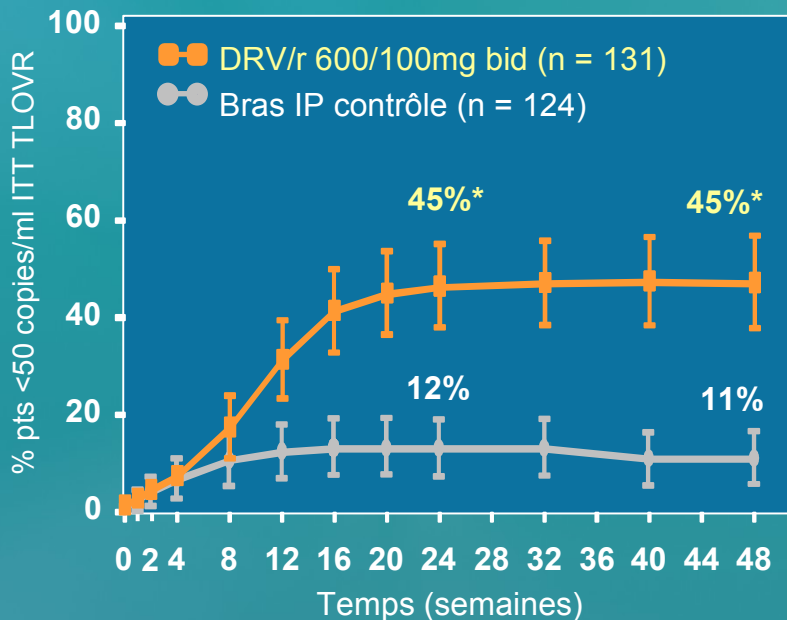
Comparaison de la réponse virologique de tous les groupes DRV/r vs groupe contrôle

→ Réponse virologique : diminution de la CV d'au moins 1 \log_{10} (ITT)

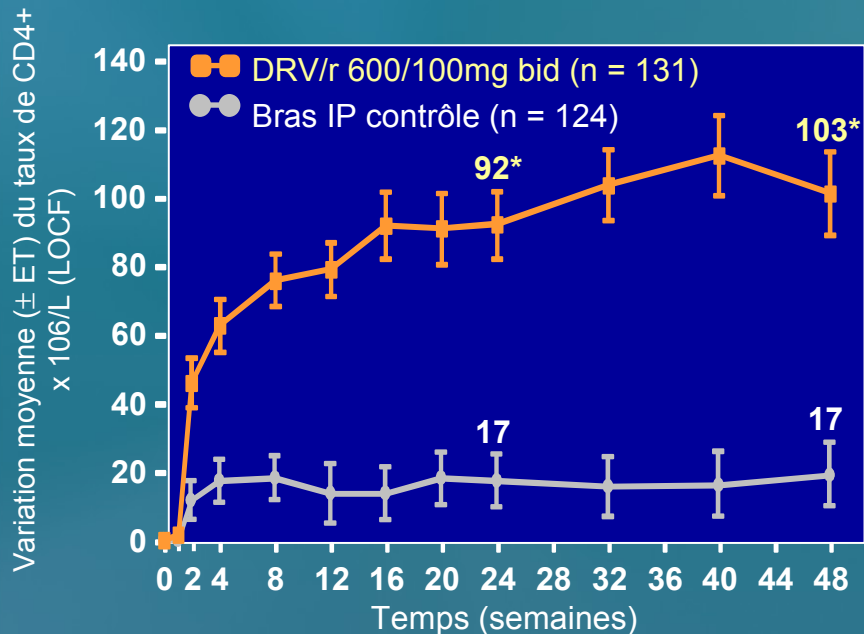
POWER 1 et 2

Réponse immunovirologique à S48

Réponse virologique < 50 copies/mL



Variation du taux des CD4+

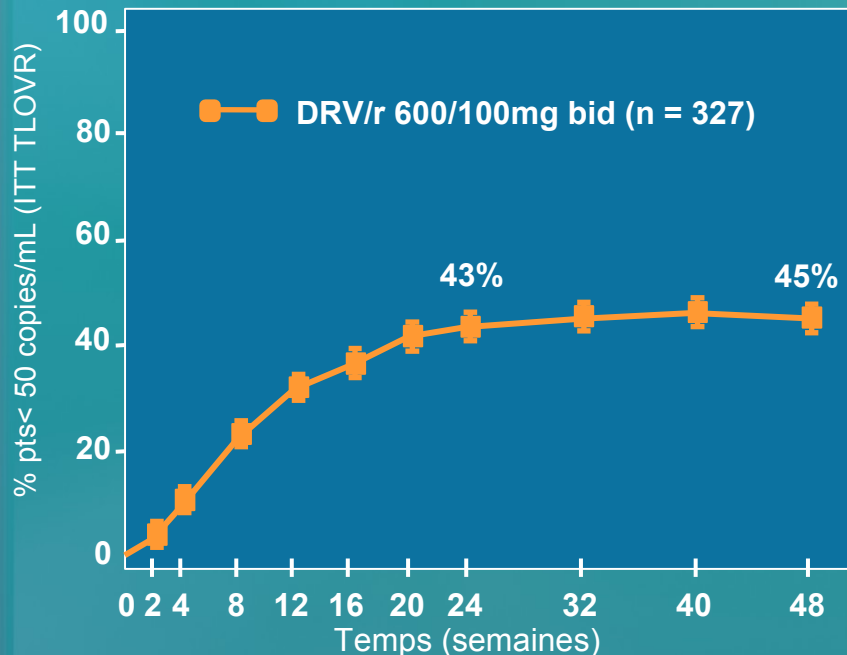


*P<0,001 vs bras contrôle

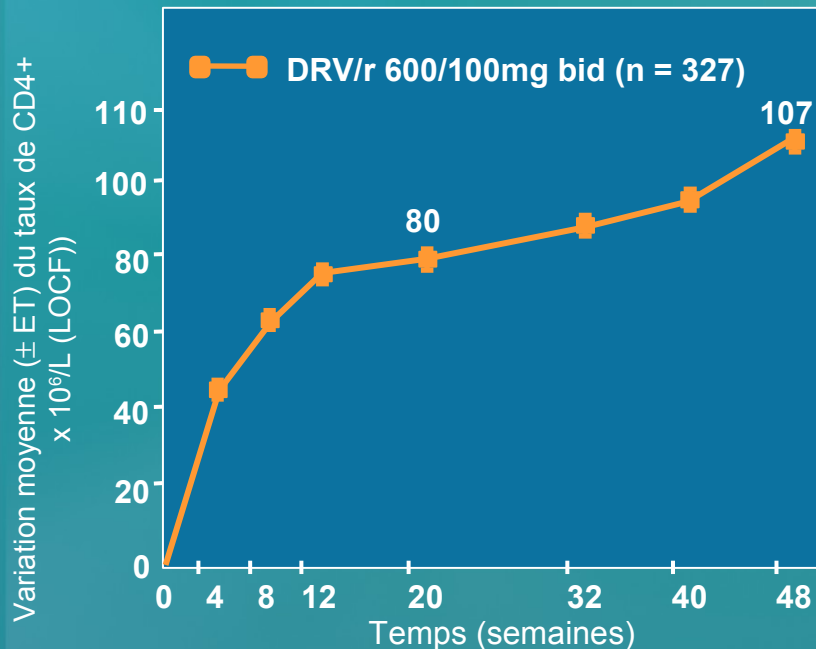
POWER 3

Réponse immunovirologique à S48

Réponse virologique < 50 copies/mL

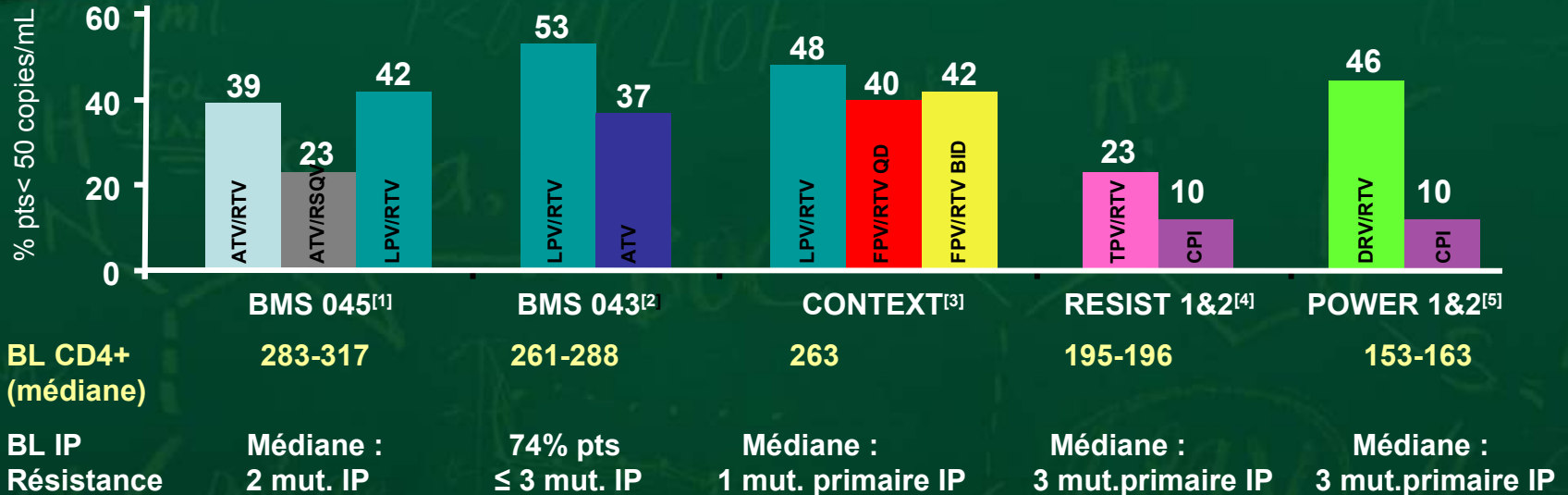


Variation du taux CD4+



Indéteçtabilité < 50 copies/ ml à S48

Etudes chez des patients prétraités



1 Johnson M , et al. *AIDS* . 2005 ;19 :685 -694

2. Cohen C , et al. *Curr Med Res Opin* . 2005 ;21 :1683-1692

3. DeJesus E , et al. *CROI 2003* . Abstract 178

4. Hinks CB , et al. *Lancet* . 2006 ;368 :466 -475

5. Lazzarin A , et al. *IAC* 2006 . Abstract TUAB0104

POWER 1, 2, et 3 : réponse virologique en fonction du nombre d'ARV(s) sensibles dans le traitement optimisé (OBR*) - S48

Nombre ARVs sensibles à baseline	Aucun	1 seul	≥2
	27%	37%	36%
	n = 115	n = 166	n = 156
diminution CV ≥1 log ₁₀ copies/mL, %	43	64	71
CV <50 copies/mL, %	30	46	54
Variation moyenne CV (log ₁₀) / Baseline	-1,19	-1,73	-1,94

POWER 1, 2 et 3

Réponse virologique* Semaines 24 et 48

Réponse à S24
(n = 455)

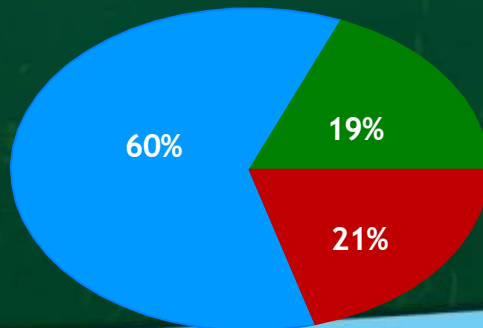
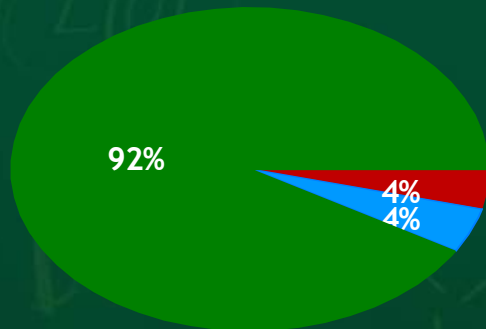
44%

VL < 50 copies/mL
(n = 198)

25%

Réduction $\geq 1 \log_{10}$
mais CV ≥ 50 copies/mL
(n = 112)

Réponse à 48 semaines



Indétectables
(<50 copies/mL)

Réduction $\geq 1 \log_{10}$ /BL
mais CV ≥ 50 copies/mL

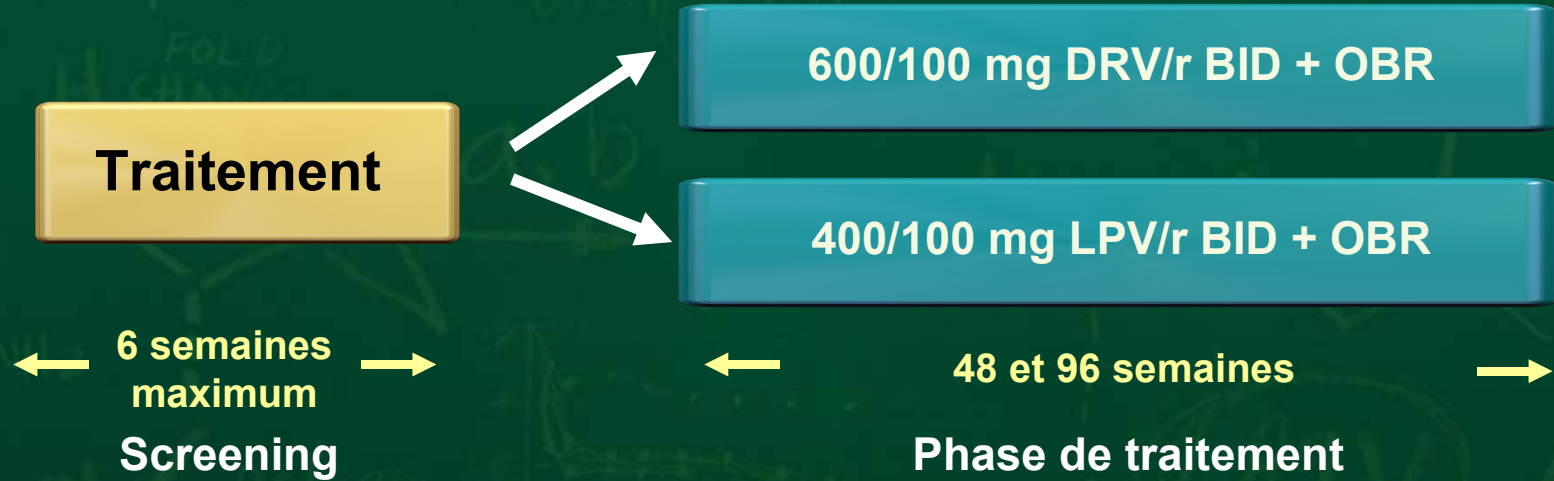
Echec virologique
ou arrêt
(diminution < $1 \log_{10}$)

**On attend les essais de comparaison :
« ancien » IP versus « nouvel » IP*
ou entre « nouveaux » IP**

* TITAN : Essai TMC114 vs LPV/r chez des patients en échec précoce

ARTEMIS : Essai TMC114 vs LPV/r chez des patients naïfs

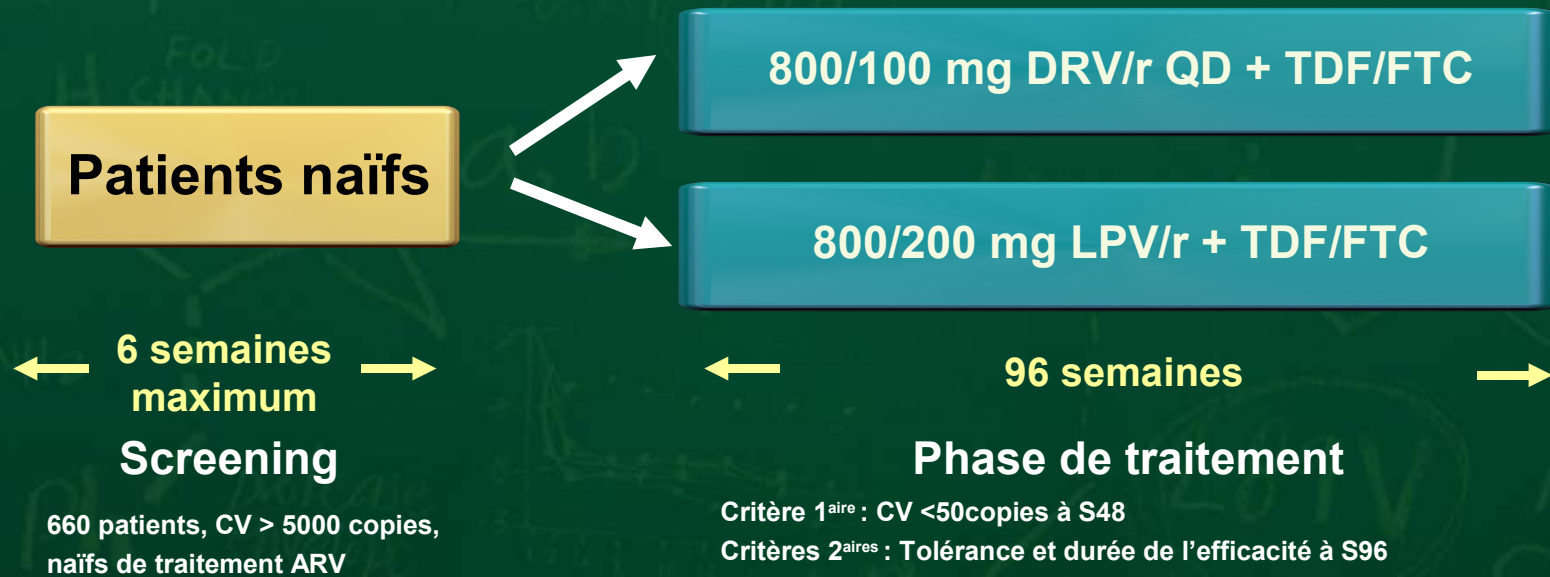
TMC114-C214 (TITAN) : Schéma de l'étude



500 patients, CV > 1000 copies,
traités par au moins 2INTI
+ au moins 1INNTI et/ou 1IP

Critère 1^{aire} : Modification CV à S48
Critères 2^{aires} : Tolérance et durée de l'efficacité à S96

TMC114-C211 (ARTEMIS) : Schéma de l'étude



**« Nouveaux » IP
et stratégies de
simplification par une
monothérapie**

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-phenyl]isobutylamino}
propyl} Carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl

Choix d'une molécule IP pour la monothérapie ?

Données rapportées
Bonne efficacité anti-VIH
Barrière génétique élevée

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl(isobutylamino)propyl] carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl}

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

Study	MO3-613 ^[1]	MONARK ^[2]	OK04 ^[3]	KALMO ^[4]
Patient population	Induction-Maintenance mono Naive VL > 1000 Any CD4+	First-line monotherapy Naive VL < 100,000 CD4+ > 100	Simplification monotherapy Experienced w/o PI failure VL < 50 for > 6 mos On LPV/r rx for > 1mo	Simplification monotherapy VL < 80 for > 6 mos No Hx of VF CD4+ > 200
Comparator	EFV + ZDV/3TC	LPV/r + ZDV/3TC	LPV/r + 2 NRTIs	Continued HAART
Primary endpoint	VL < 50 at Wk 96 (ITT, prior failure = failure)	VL < 400 at Wk 24 and < 50 at Wk 48	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	VL < 80 by Wk 48 with VF = confirmed VL > 1000)

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) :
 Mono: 50%
 EFV + ZDV/3TC: 61 %
 (p = 0,23)

VL < 400 at Wk 24 and <50 at Wk 48 :
 Mono: 65%
 LPV/r + ZDV/3TC: 75%
 (p = 0,25)

Proportion w/o therapeutic failure at Wk 48 :
 Mono: 94%
 HAART: 89,8%
 Noninferiority proven
 Time to VF not significantly different

VL < 80 at Wk 96 :
 Mono: 86%
 HAART: 83%

Resistance

LPV/r arms (combined) :
 3/15 (20%): PI mutations
 2/15 (13%): M184V
 EFV arm :
 1/5(20%) NNRTI mutation
 1/5 (20%)M184V

Mono arm:
 2/21 PI mutations
 No NRTI mutations
 LPV/RTV + ZDV/3TC arm :
 1 patient with M184V
 No PI mutations

2 patients with primary mutations on monotherapy arm vs 1 on HAART

2 VF, 1 in each arm
 No evidence of resistance in either case

MONOI - ANRS

Randomisation

2INTI + DRV/r

8 semaines

DRV/r monothérapie

**Évaluation à 48 semaines
Suivi à 96 semaines**

Maintien trithérapie 2 INTI + DRV/r

Principaux critères d'inclusion :

- CV < 50 copies/ml
- CV < 400 copies/ml depuis 18 mois
- CD4 > 200mm³
- Absence d'échec virologique sous IP

Principaux critères d'évaluation :

- Proportion de patient en succès virologique
CV < 400 copies/ml