

# OPTIMISATION DU TRAITEMENT ANTIRETROVIRAL EN 2008: LES CONSEILS DU VIROLOGUE

Dr Catherine TAMALET  
Fédération de Microbiologie Hospitalière  
Hôpital de la Timone  
URMITE CNRS-IRD UMR 6236  
Marseille

OBJECTIF DES TRAITEMENTS: INDETECTABILITE SUR LA DUREE <50 copies  
 CHEZ NAIFS ET PRE-TRAITES .  
 POSSIBLE AVEC LES NOUVELLES MOLECULES EN 2008

*Data % < 50 cp/ml à S48 (ITT), derniers essais randomisés*

<i>Essais chez le naif</i>		<i>Essais chez le pré -traité</i>	
Gemini	64-65%	Benchmrk	64%
Klean	65-66%	Victor E1 (S24)	64%
ACTG 5142( S96)	77-89%	Motivate	42-47%
Artemis	78-84%	Power	46%
Merit	65-69%	Duet	60-61%
MK004	87%	Titan	61-70%
Castle	76-78%		
Heat	67-68%		

# COMMENT OPTIMISER?

## LES OUTILS

### VIROLOGIQUES

- Charge virale
- Résistance :
  - Génotype (GSS)
  - Phénotype (PSS)
- ADN
- Tropisme (R5/X4)

### THERAPEUTIQUES

- >20 Médicaments
- 6 classes
- Nouvelles molécules:
- Anciennes classes: TPV/r, DRV/r, ETR
- Nouvelles classes: ENF, MVC, MK-0518

## STAFF MULTIDISCIPLINAIRE

(mensuel/hebdomadaire)

- Clinicien
- Virologue
- Pharmacologue
- Immunologiste

OPTIMISER CHEZ LE SUJET NAIF :  
les conceptions actuelles

---

# 1. Génotype de résistance: Résistance primaire, présence de mutants revertants (ex:T215D..) car pénalisent la RV au 1<sup>er</sup> traitement.

## Impact de la résistance primaire sur la réponse au Traitement de la primo-infection

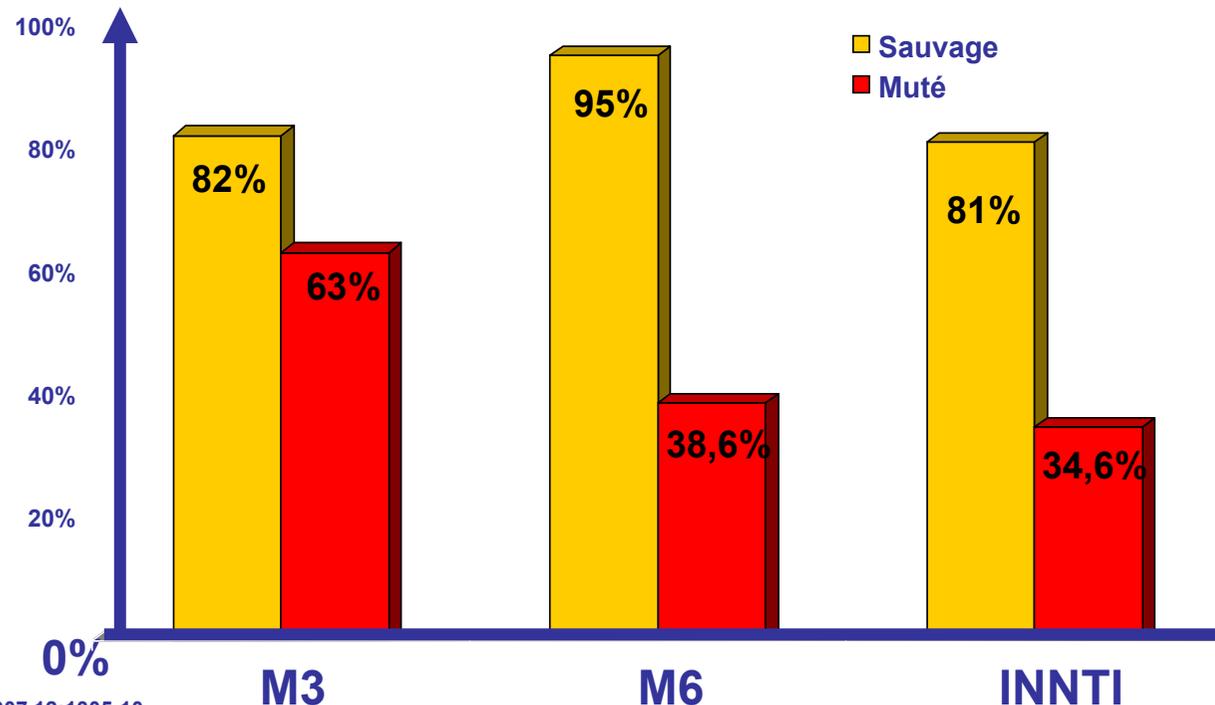
Évaluation de la réponse (seuil 400/ml) après traitement de PI

N=35 patients avec résistance génotypique

21 avec une résistance à 1 produit de leur traitement

10 avec une résistance à 2 produits

4 avec une résistance aux 3 produits

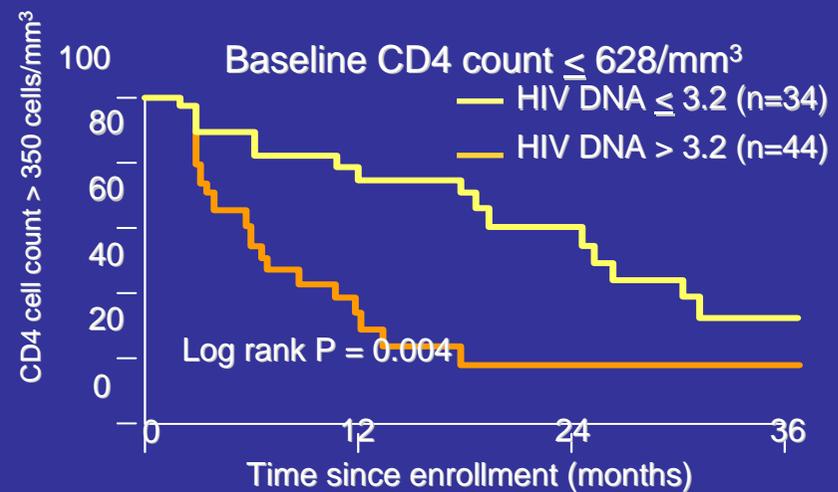
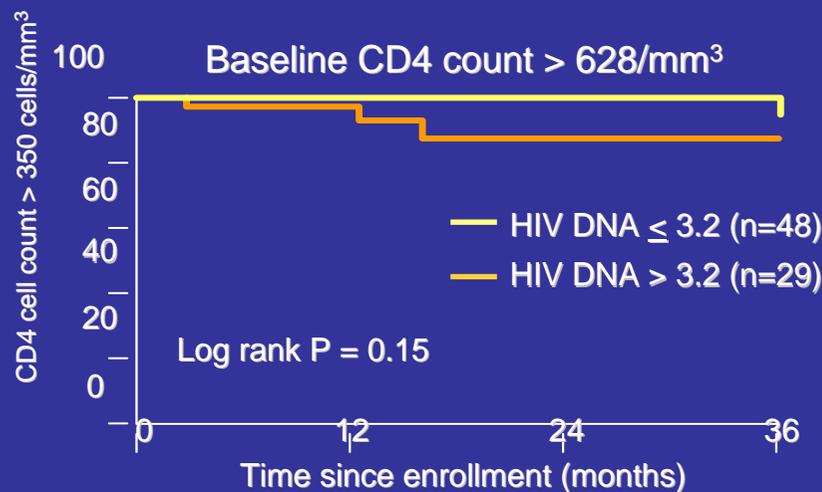


## 2. Mesure du stock d'ADN VIH: intérêt prédictif ?

CD4 cell count and HIV DNA level are independent predictors of disease progression after primary HIV-1 infection in untreated patients

Risk factors for progression in the 163 patients untreated at the time of primary infection

Facteur de risque	Crude RH (95 % CI)	P	Adjusted RH (95 % CI)	P
CD4 cell count (per 100-cell decrease)	1,95 (1,63-2,32)	< 0,0001	1,84 (1,52-2,23)	< 0,0001
HIV RNA level (per 1-log <sub>10</sub> increase)	1,70(1,30-2,22)	0,0001	0,94 (0,67-1,32)	0,73
HIV DNA level (per 1-log <sub>10</sub> increase)	4,03(2,29-7,08)	< 0,0001	2,73 (1,40-5,32)	0,003
Age at inclusion (> 33 years)	1,56(0,90-2,70)	0,11	1,55 (0,88-2,73)	0,13



### 3. Prévisions sur la nature des mutations de résistance : fonction de la nature des Combinaisons Fixes de NRTI

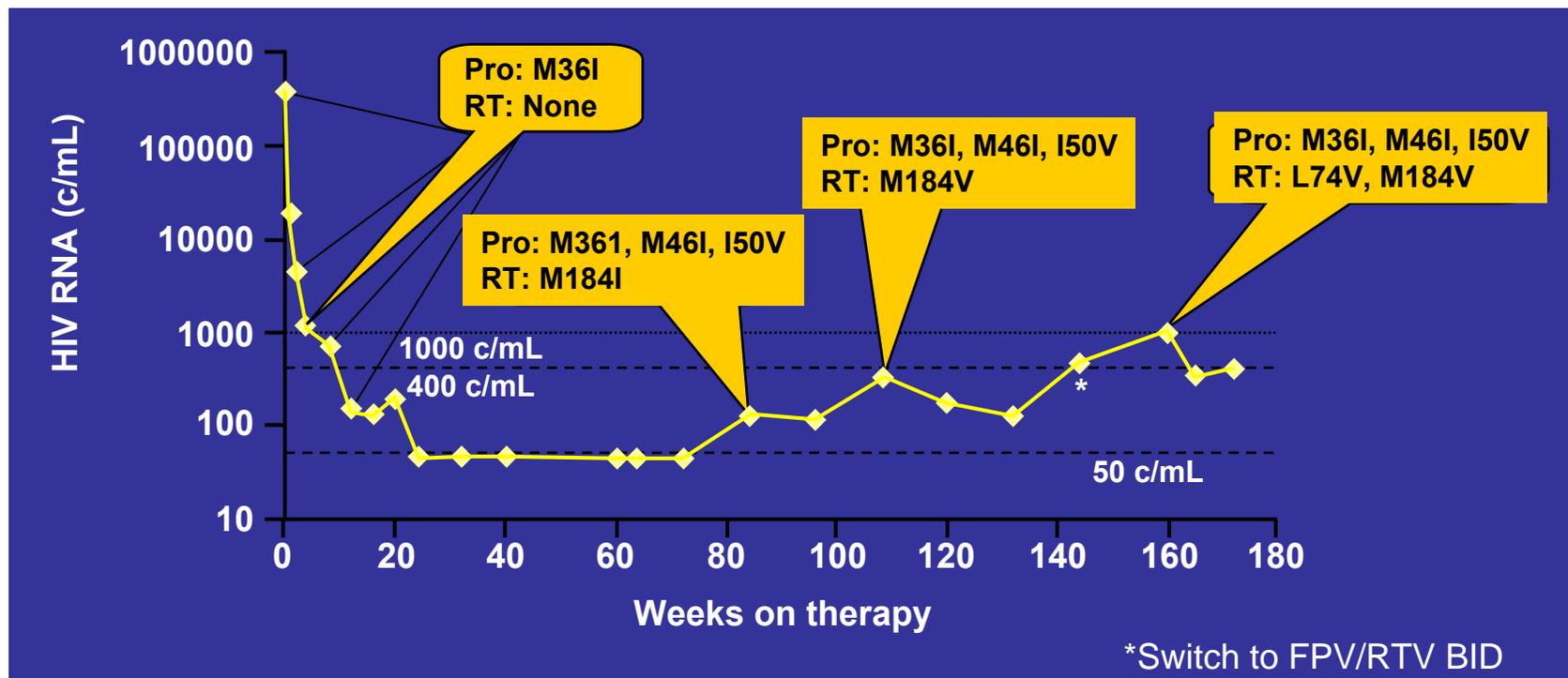
Nature de la CF d'analogues nucléos(t)idiques du traitement initial

#### Fixed-Dose NRTIs: Resistance

ZDV/3TC	ABC/3TC	TDF/FTC
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resistance mutations appear gradually and predictably</li> <li>▪ <b>M184V</b></li> <li>▪ <b>TAMS may emerge after failure</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Well-studied resistance pattern</li> <li>▪ <b>3TC and ABC initially selects for M184V mutation</b></li> <li>▪ If no thymidine analogue in regimen               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>ABC can select for L74V mutation</b></li> <li>– <b>ABC less often selects for K65R mutation</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>ABT418</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>M184V observed in 4 of 23 patients (17%)</b></li> <li>– <b>K65R not observed</b></li> </ul> </li> <li>▪ <b>GS934</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>M184V and EFV mutations occurred</b></li> <li>– <b>No TAMS</b></li> <li>– <b>No K65R</b></li> </ul> </li> <li>▪ <b>GS 903</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>M184V and EFV mutations occurred</b></li> <li>– <b>K65R</b></li> </ul> </li> </ul>

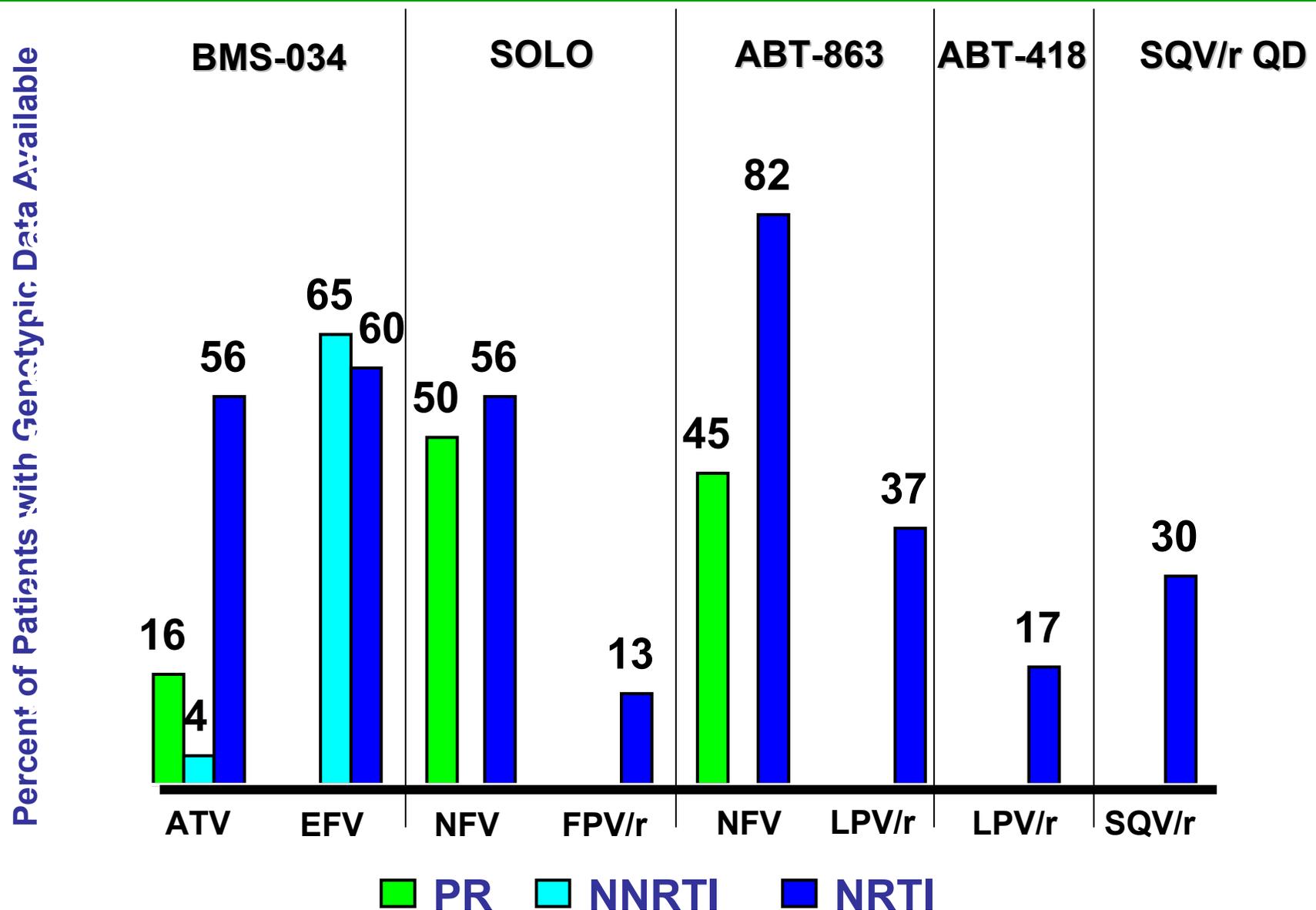
#### 4. Ne pas laisser répliquer le virus même à faible niveau (surtout avec les NNRTI) : risque de sélection de MAR qui vont pénaliser les options TRP futures : modifier ou intensifier

- Patient avec pneumonie à pneumocystis
- CV = 392,183 c/mL, CD4+ 164 cells/mm<sup>3</sup>,
- TRT: FPV/RTV (1400/200 mg) + ABC + 3TC



## 5. Ne pas hésiter à frapper fort avec molécules puissantes dès le départ : Protection du « backbone »?

“FRAPPER FORT” : Utilisation des IP/r en 1ere ligne

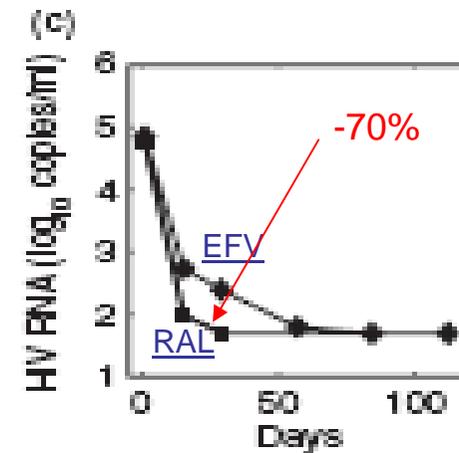
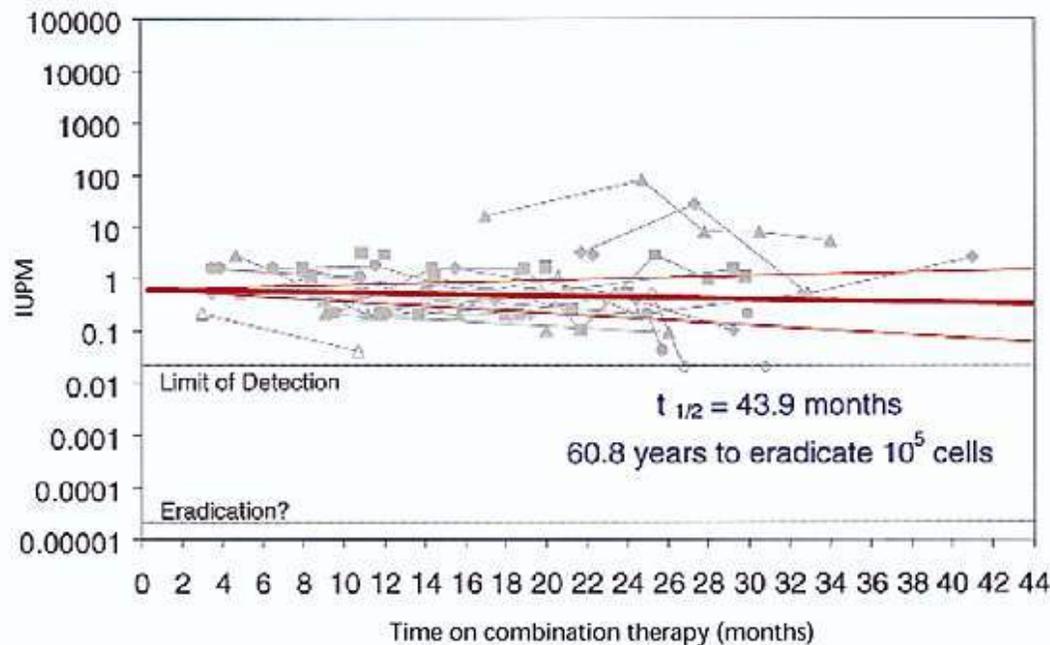


## 6. Décroissance du réservoir de cellules infectées latentes ?

Le FUTUR: Intérêt des nouvelles molécules puissantes  
(RALTEGRAVIR) pour le traitement initial ?

B) Décroissance + rapide de la 1<sup>ère</sup> phase,  
réduction de la 2<sup>e</sup> phase de la virémie

A) Indétectabilité prolongée: oui,  
mais...60 ans pour éradiquer l'infection!!



Murray et al., AIDS 2007; 21:2315-21

Finzi et al., Nat Med 1999;5:512-17

# OPTIMISER CHEZ LE SUJET PRETRAITE :

## Recommandations

Différencier patients **modérément prétraités** avec plusieurs options disponibles ( ex: TITAN) des **patients très avancés, multitraités** et multirésistants (ex: Power).

Adapter la puissance du traitement en fonction de la charge virale:  
1000 copies; 10000 copies;  $\geq 100000$  copies

# 1. Interprétations des genotypes de resistance

---

L'interprétation des algorithmes génotypiques de résistance est parfois complexe

- ANRS ([www.hivfrenchresistance.org](http://www.hivfrenchresistance.org)) :
- Algorithme construit selon quelques corrélations phénotype /génotype
- Mais essentiellement construit sur des études corrélant la réponse virologique à une molécule (ou à une combinaison comprenant la molécule à étudier) en fonction du génotype à baseline (constructions de « scores » de réponse)
- 3 niveaux de réponses: Résistance, Absence de Résistance, Résistance Possible: Comment mesurer la « Resistance Possible » ?

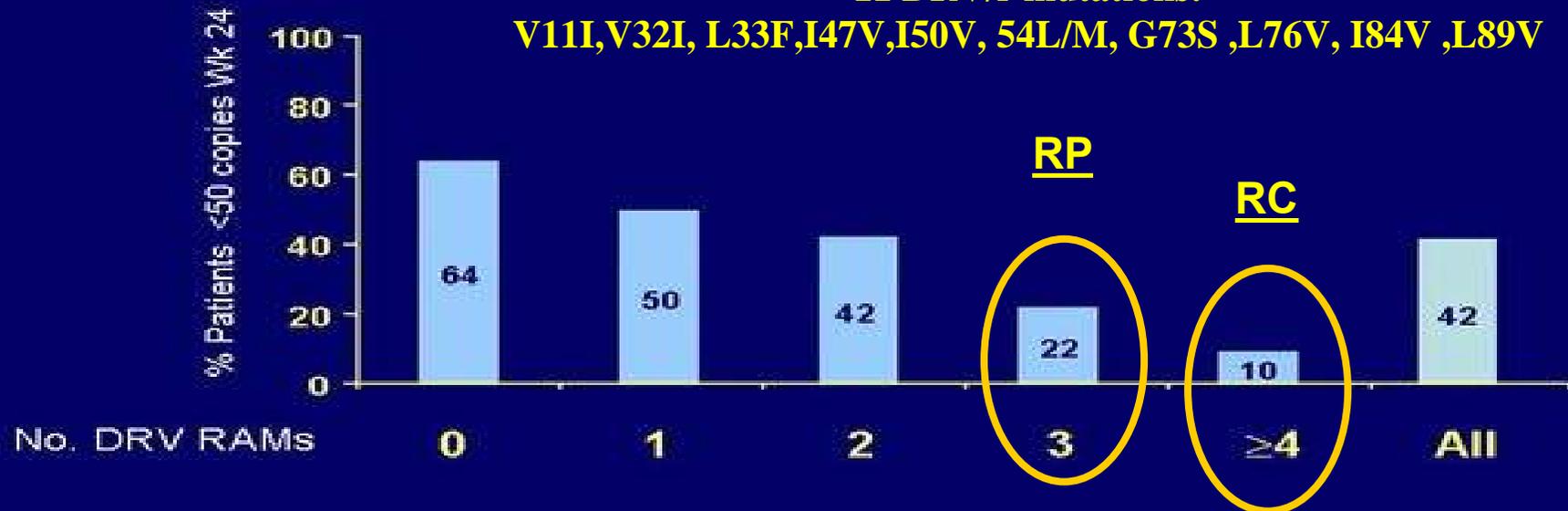
## 2. Prédications de la réponse virologique en fonction des mutations présentes

SCORES DE MUTATIONS DE RESISTANCE PREDICTIFS DE LA REPONSE  
Exemple du DRV/r (Score de POWER 1,2,3)

Virological Response (<50 copies) and  
Number of DRV/r RAMs

11 DRV/r mutations:

V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, 54L/M, G73S, L76V, I84V, L89V



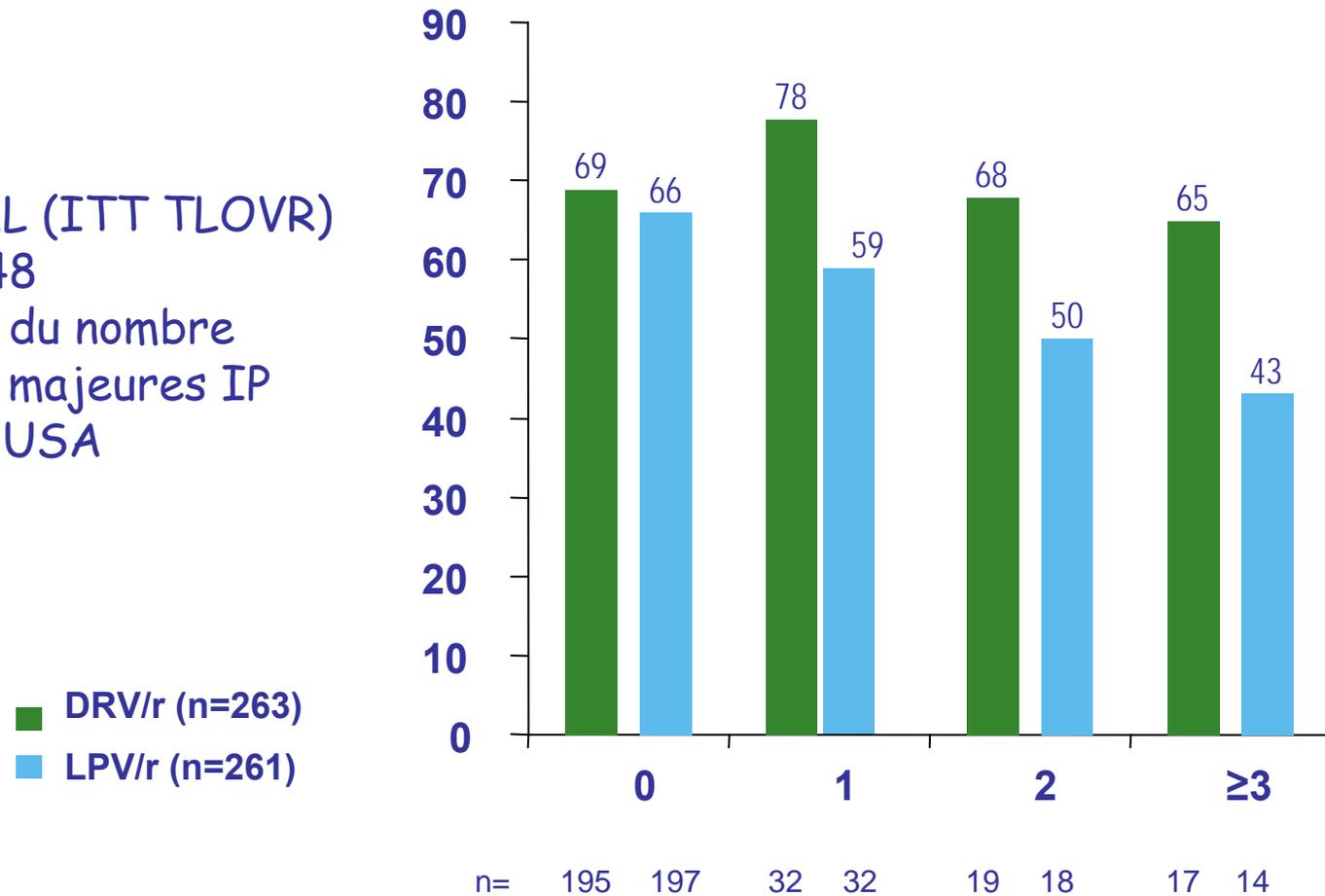
Score Power « cross validé » par D. Descamps et al.

De Meyer S et al., AIDS Res Hum Retrov;2008;24:379-88;  
Descamps D, EACS 2007, Abs. PS4/3

# Signification de molécules « actives » ?

## Exemple TITAN : Sous analyse patients sensibles LPV à baseline (FC<sub><10</sub>)

% <50 copies/mL (ITT TLOVR)  
S48  
en fonction du nombre  
de mutations majeures IP  
IAS USA



Patients avec geno disponibles; \*hors patients avec données LPV FC baseline manquante; †D30N, V32I, L33F, M46I/L, I47A/V, G48V, I50V/L, I54L/M, L76V, V82A/F/L/S/T, I84V, N88S or L90M<sup>1</sup>

1. Johnson VA, et al. Top HIV Med 2006;14:125-30

Berger DS, et al. 11th EACS 2007. Poster P7.3/27

## Signification de « Résistance possible » selon l'Algorithme de l'ANRS 2007 v.16: Exemples

ARV	nb	RV	Mutations	RP		S	Référence
				n	% RV		
<b>LPV/r</b>	68	<400 Ou ≥1log M3	L10F/R/V,K20M/R, I24I,M46I/L,F53E, I54L/T/V,L63P,A71I/L/V/ T,V82A/F/T,I84V, L90M	6	40%	1-3: 82% 4-5: 64%	Masquelier B et al. AAC 2002,46:2926-32
<b>TPV/r</b>	143	≥1log ou CV<200 M3	36I/L/V-53L/W/Y+58E+ 69I/K/N/Q/R/Y+89I/M/R/T /V	2	33%	1: 56%	Marcelin AG et al., CROI 2007 Abstr 612
<b>DRV/r</b>	374	<u>&lt;50 M6</u> Ou ≥1log M6	V11I,V32I,L33F,I47V,I50 V,I54L/M, G73S,L76V,I84V, L89V	3	22%	<u>1: 53%</u> <u>2: 37%</u> 1: 78% 2: 73%	De Meyer S et al., AIDS Res Hum Retrov 2008;24: 379-87
<b>TDF</b>			<b>K70E</b>				Kagan R et al.,Antiviral Res 2007,75:210-8 Sluis Cremer N et al., AAC 2007,51:48-53

# Pondérations de mutations

## Tipranavir Weighted Score (TWS)

### Major mutations

Mute	Weight	Prevalence
<b>47V</b>	6	14.0%
74P	6	3.4%
<b>82L/T</b>	5	4.7%
58E	5	15.7%
83D	4	1.4%
<b>54A/M/V</b>	3	63.7%

### Mutations with Weight = 0

13V, 20M/R/V, 30N, **33F**, 35G, 69K

### Minor mutations

Mute	Weight	Prevalence
<b>84V</b>	2	30.1%
36I	2	52.2%
43T	2	13.6%
10V	1	12.9%
46L	1	20.8%

### Mutations associated with improved response

Mute	Weight	Prevalence
54L	-7	7.1%
50L/V	-4	7.1%
24I	-2	15.5%
76V	-2	8.4%

*J Scherer et al, Euro Res 2008*

6<sup>th</sup> European HIV Drug Resistance Workshop, 26-28 March 2008, Budapest, Hungary

### 3 - Résistances croisées:

- Comment relayer les IP aujourd'hui?
- Exemple du DRV/r en TRT de relais.

**DRV/r reste une option valable même après échecs à LPV/r, TPV/R, FPV/r, pour 40% des patients !**

#### Mut communes IAS (2008)/ANRS (2007):

✓DRV/r/TPV/r:  
I47V, I54M, I84V, L89V

✓DRV/r/LPV/r: V32I,L33F,I47V,I50V,I54L/M,  
G73S,L76V,I84V

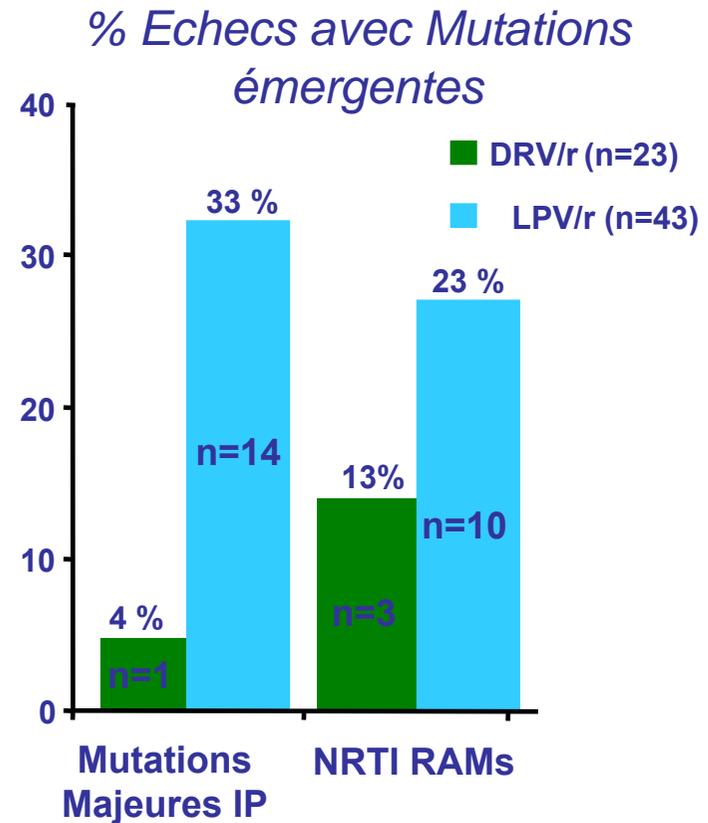
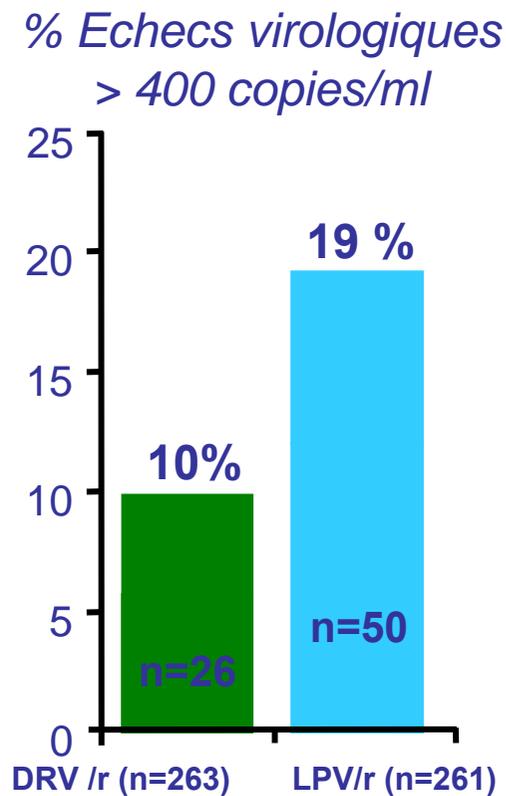
✓DRV/r/FPV/r:V32I,L33F,I47V,I50V,I54L/M,  
G73S,L76V,I84V

Table 1. Proportions of patients reaching VL <50 copies/mL (TLOVR) at Weeks 24 and 48 with DRV/r for patients using individual PIs at screening, with baseline predicted FC >CCO<sub>2</sub> or using individual PIs at screening with baseline predicted FC >CCO<sub>2</sub>.

PI	Subgroup	Week 24		Week 48	
		Total number of patients	Proportion reaching VL <50 copies/mL, % (SE)	Total number of patients	Proportion reaching VL <50 copies/mL, % (SE)
ATV	Using at screening	58	43 (7)	58	45 (7)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	262	37 (3)	261	40 (3)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	44	36 (7)	44	39 (7)
(f)APV	Using at screening	74	39 (6)	74	38 (6)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	277	29 (3)	276	31 (3)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	62	35 (6)	62	34 (6)
IDV	Using at screening	8	38 (18)	8	50 (19)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	193	35 (3)	193	37 (3)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	8	38 (18)	8	50 (19)
LPV	Using at screening	192	45 (4)	192	45 (4)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	295	38 (3)	295	40 (3)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	158	41 (4)	158	42 (4)
NFV	Using at screening	8	63 (18)	8	50 (19)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	423	43 (2)	422	45 (2)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	7	71 (18)	7	57 (20)
SQV	Using at screening	82	45 (6)	81	47 (6)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	207	37 (3)	206	39 (3)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	55	40 (7)	55	44 (7)
TPV	Using at screening	51	39 (7)	51	47 (7)
	Baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	126	34 (4)	126	40 (4)
	Using at screening and baseline predicted FC >CCO <sub>2</sub>	39	41 (8)	39	49 (8)

## 4 Notion de protection des options futures

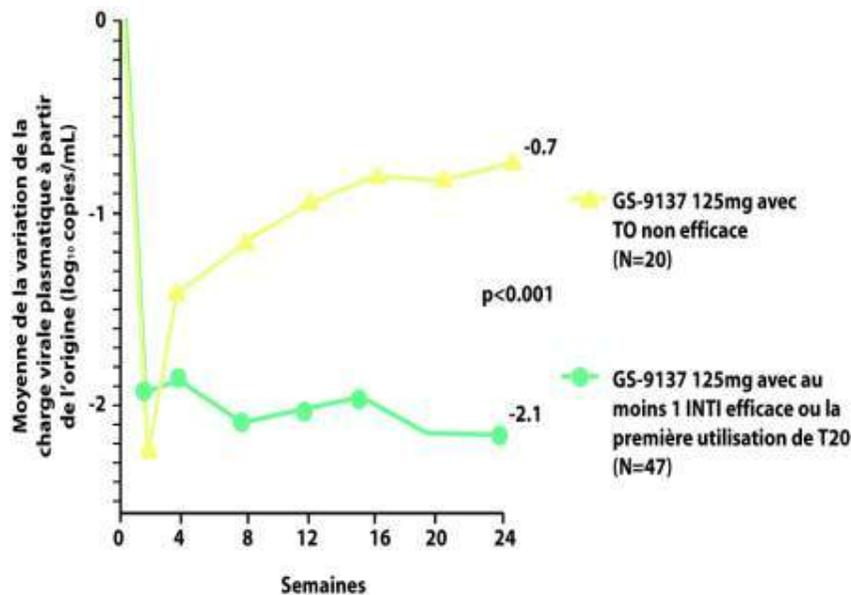
**Exemple TITAN :**  
**Sous analyse Echecs virologiques**  
**patients sensibles LPV à baseline ( $FC < 10$ )**



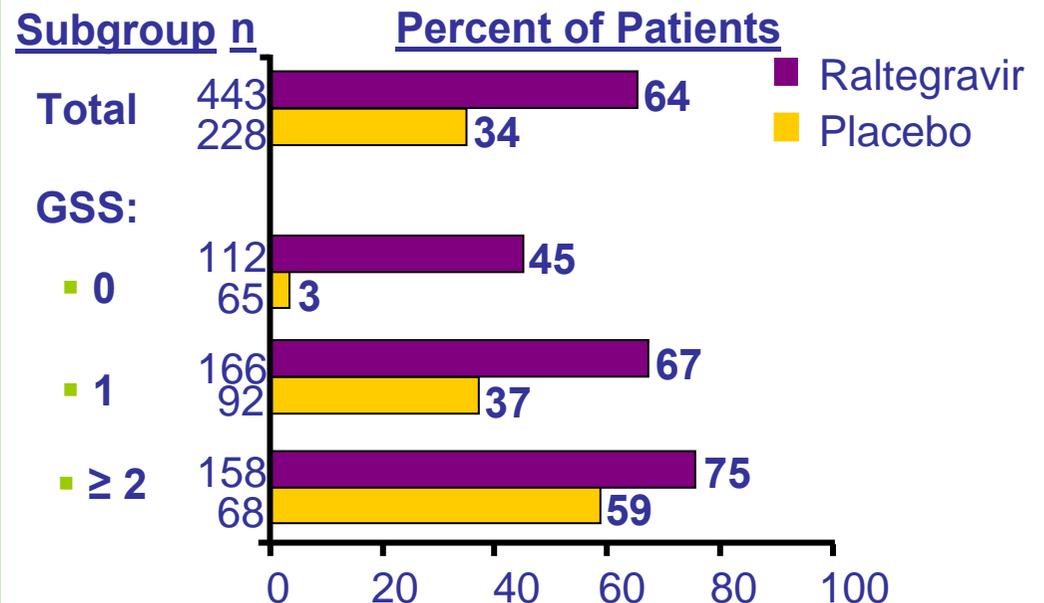
# 5 Utiliser $\geq 2$ molécules actives

## Influence déterminante du Traitement Optimisé

Variation de la charge virale avec GS-9137 125mg



BENCHMRK 1 & 2:  
CV < 50 c/mL à S 48, globale  
et en fn du GSS

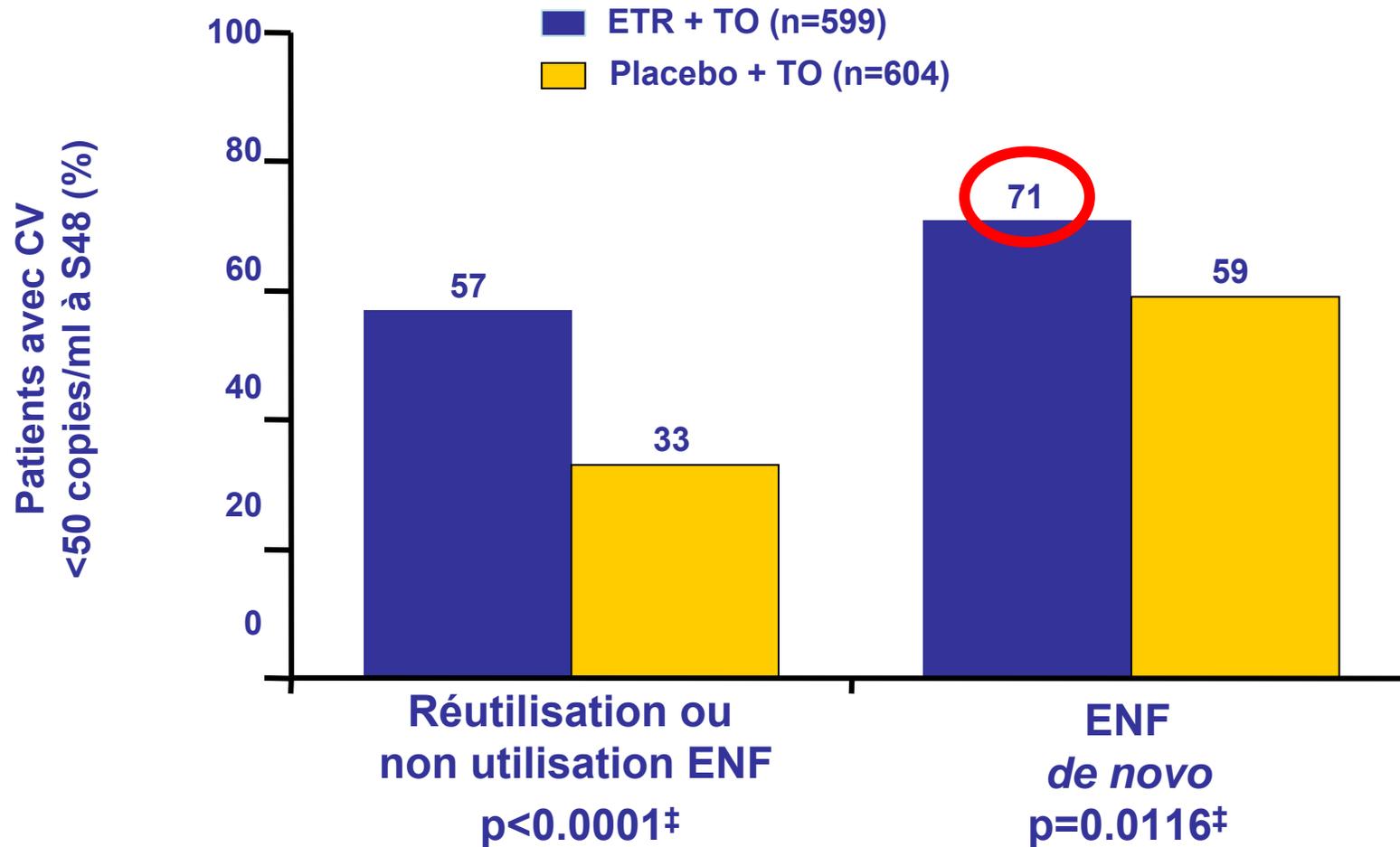


Cooper DA, et al. 15th CROI 2008. Abstract 788. 2. Steigbigel R, et al. 15th CROI 2008. Abstract 789.

Zolopa A et al., 14th CROI 2007, Abstract 143LB

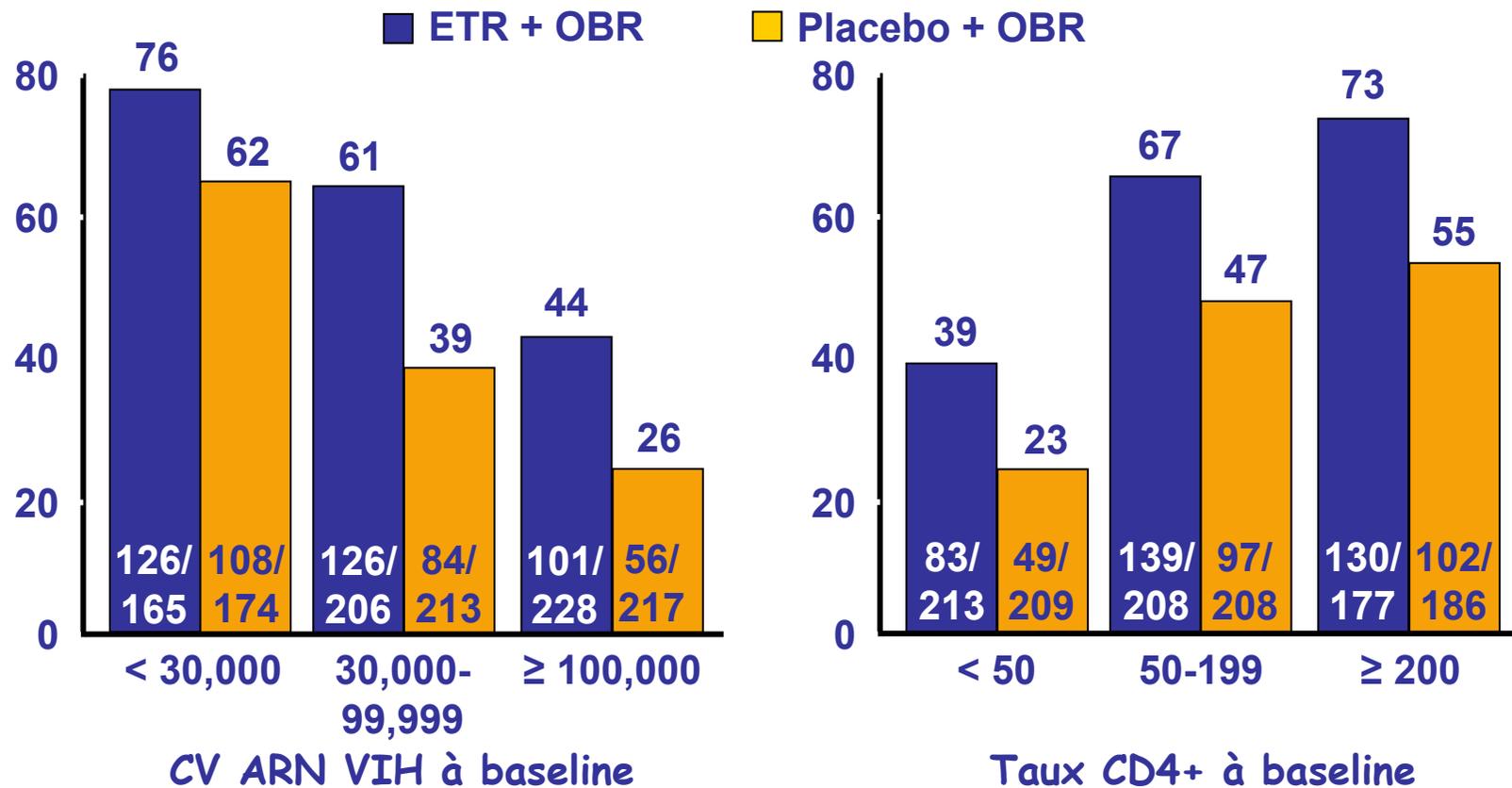
## 6. Bénéfice de l'utilisation d'enfuvirtide

DUET-1 et -2 data poolés S48; % <50cp/ml



## 7. Intervenir lorsque l'état Immuno-virologique du patient n'est pas trop avancé

Ex: DUET-1 and -2: Réponse S24 (< 50 c/mL) en fn CV et CD4 à BL



Patient multitraité, multiéchecs, options  
thérapeutiques limitées:  
Qu'utiliser dans le TO?  
Une Balance délicate à équilibrer

---

