

Best of... Traitement antirétroviral 2005

Jacques Reynes

14 Oct 2005

Remarques introductives

Sélection :

- Données « solides » et nouvelles (articles ou congrès internationaux: CROI et IAS ...)
- Données soit impactant la pratique actuelle ou le futur proche soit enrichissant l'analyse critique

En attente de données :

- Les traitements intermittents
- la monothérapie par IP/r d'emblée ou en relais
- les associations d'IP

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

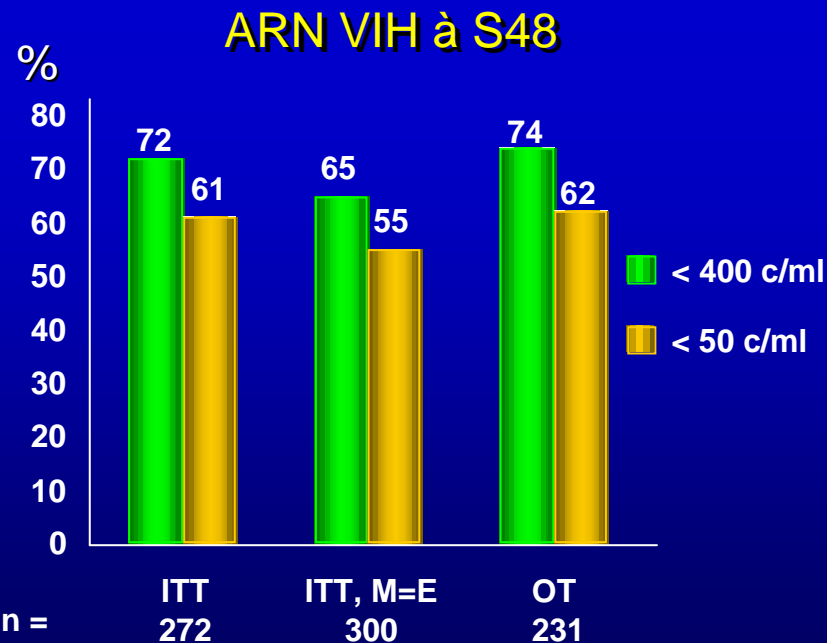
Patients naïfs d'antirétroviraux

Essai DART en Afrique

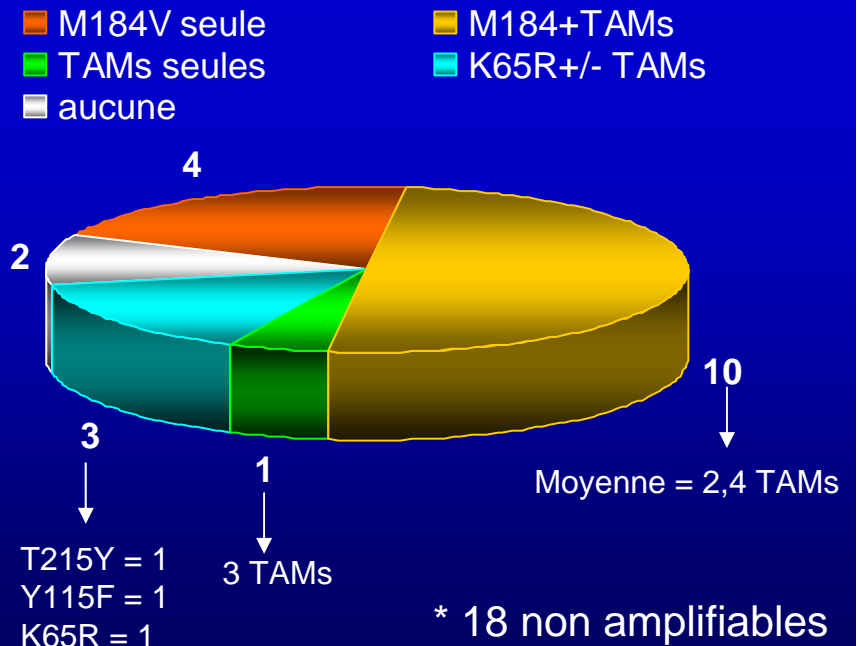
Evaluation de CBV/TDF à 48 semaines

2 468 patients naïfs mis sous CBV/TDF

- Sous étude virologique chez 300 patients
 - 66 % femmes, médiane CD4 : 100/mm³, ARN VIH : 279 910 c/ml
 - 48 patients avec CV > 1 000 c/ml à S24, plasma disponible pour génotypage de résistance chez 38 patients

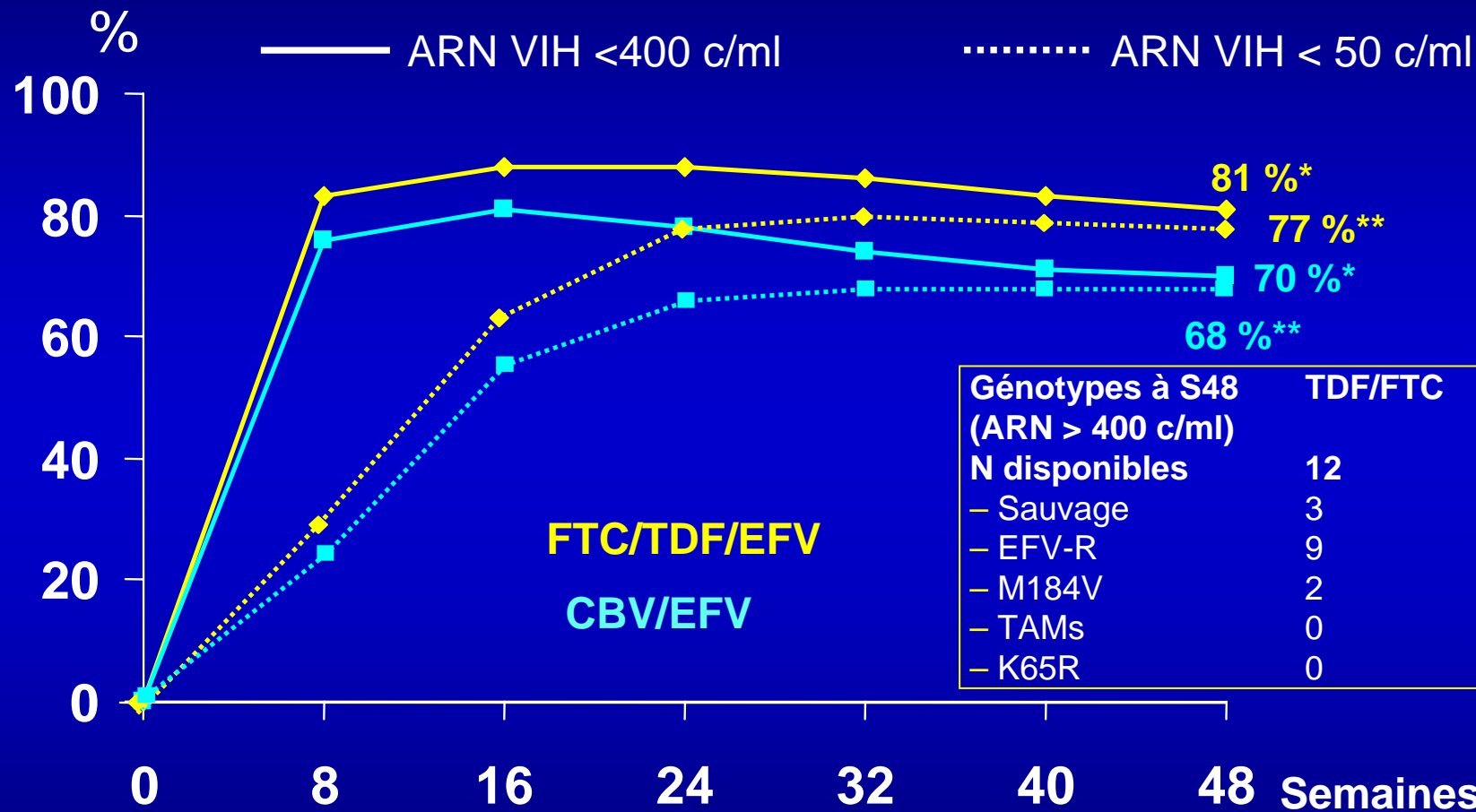


Génotype à S24 (n = 20*)



Essai Gilead 934 : Tenofovir/Emtricitabine/EFV vs Zidovudine/Lamivudine/EFV en traitement de 1^{ère} ligne

Résultats à S48 (ITT, n = 509)



* IC95 % : + 3,4 %, + 18,1 %

** IC95 % : + 0,9 %, + 16,2 %

Pozniak A, IAS 2005, Abs. WeOa0202

Mc Coll DJ, IAS 2005, Abs. TuPp0305

Etude 934 : devenir des patients à S48

	FTC/TDF/EFV n = 244	CBV/EFV n = 243	
Répondeurs	84 %	73 %*	<i>p = 0,002</i>
Non répondeurs	16 %	27 %	
Echec virologique	2 %	4 %	
Rebond CV	1 %	3 %	
CV jamais indétectable	0	0	
Réponse virologique sub-optimale	1 %	1 %	
Décès	< 1 %	< 1 %	
Arrêt pour EI	4 %	9 %**	<i>p = 0,016</i>
Anémie	0	6 %	
Nausées	1 %	2 %	
Fatigue	0	1 %	
Vomissements	0	1 %	
Rash (EFV)	1 %	0	
Neutropénie	0	1 %	
Arrêt pour autre cause	10 %	14 %	

STRATEGIES THERAPEUTIQUES

Patients en échec

RESIST-2

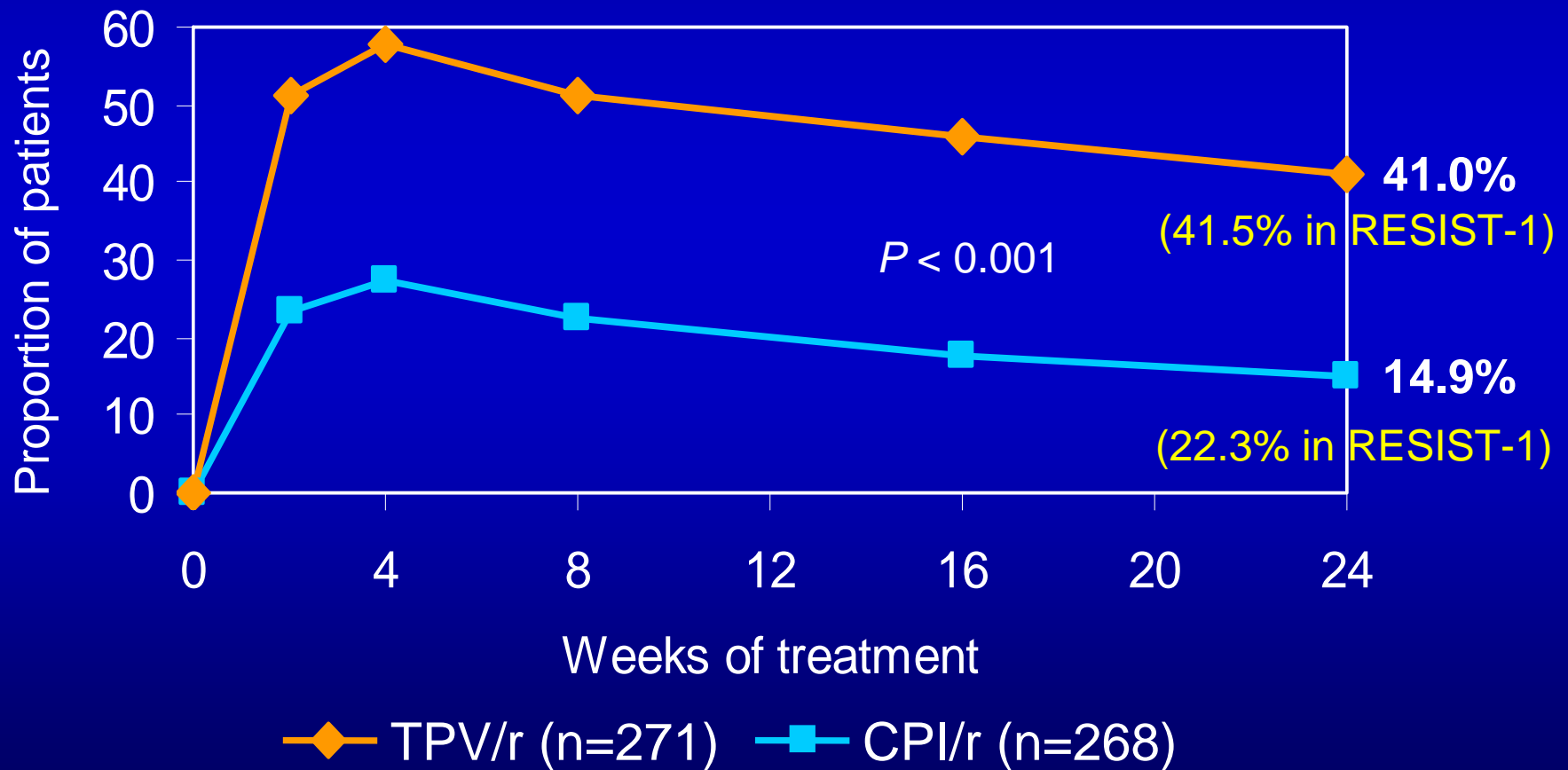
(Patients en échec avec ≤ 2 mutations "clés" aux codons 33, 82, 84, ou 90)

Proportion with Treatment Response

($\geq 1 \log_{10}$ VL reduction)



Intent-to-treat: Non-completer = failure

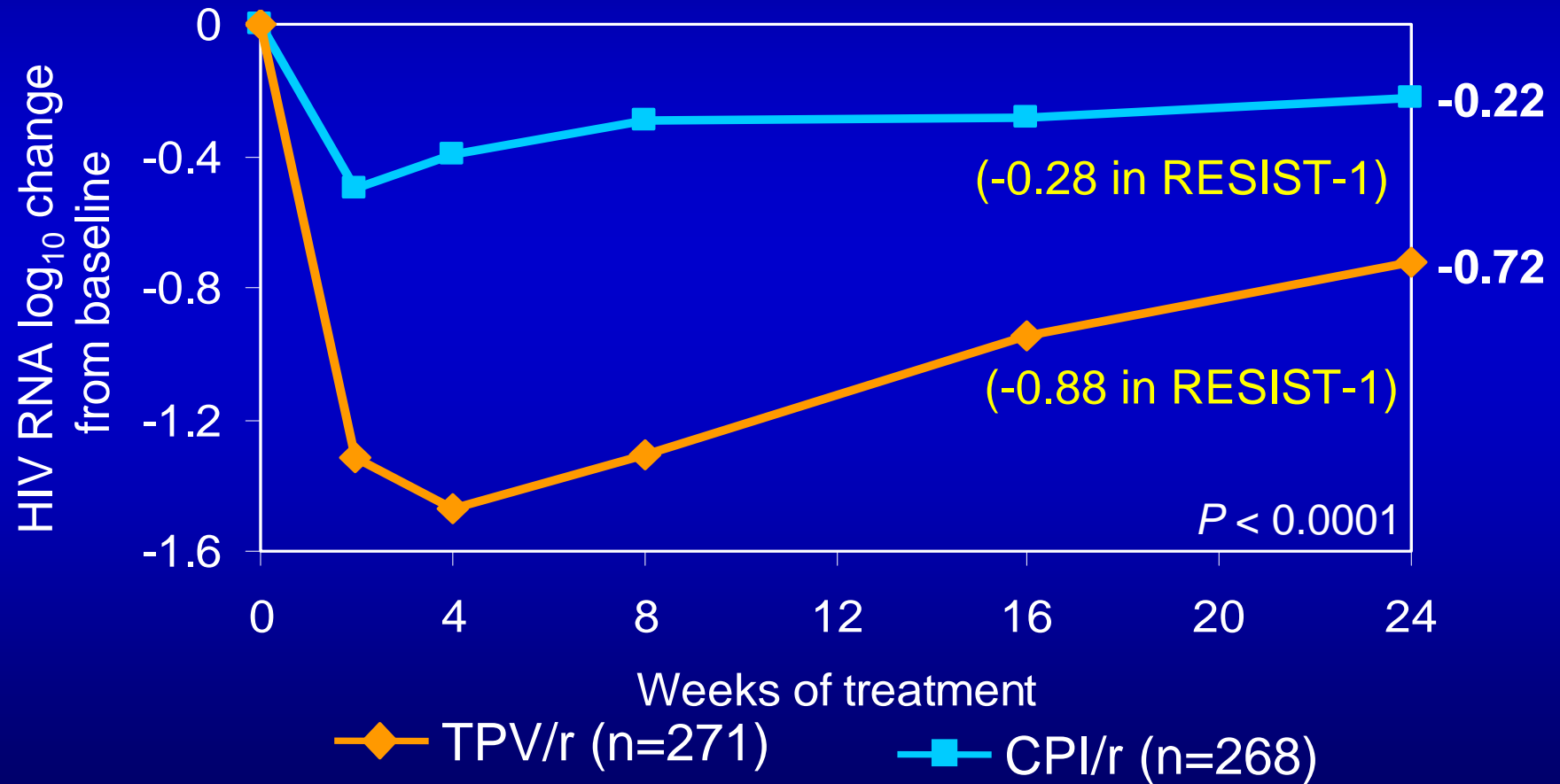


RESIST-2

HIV RNA Median Change From Baseline

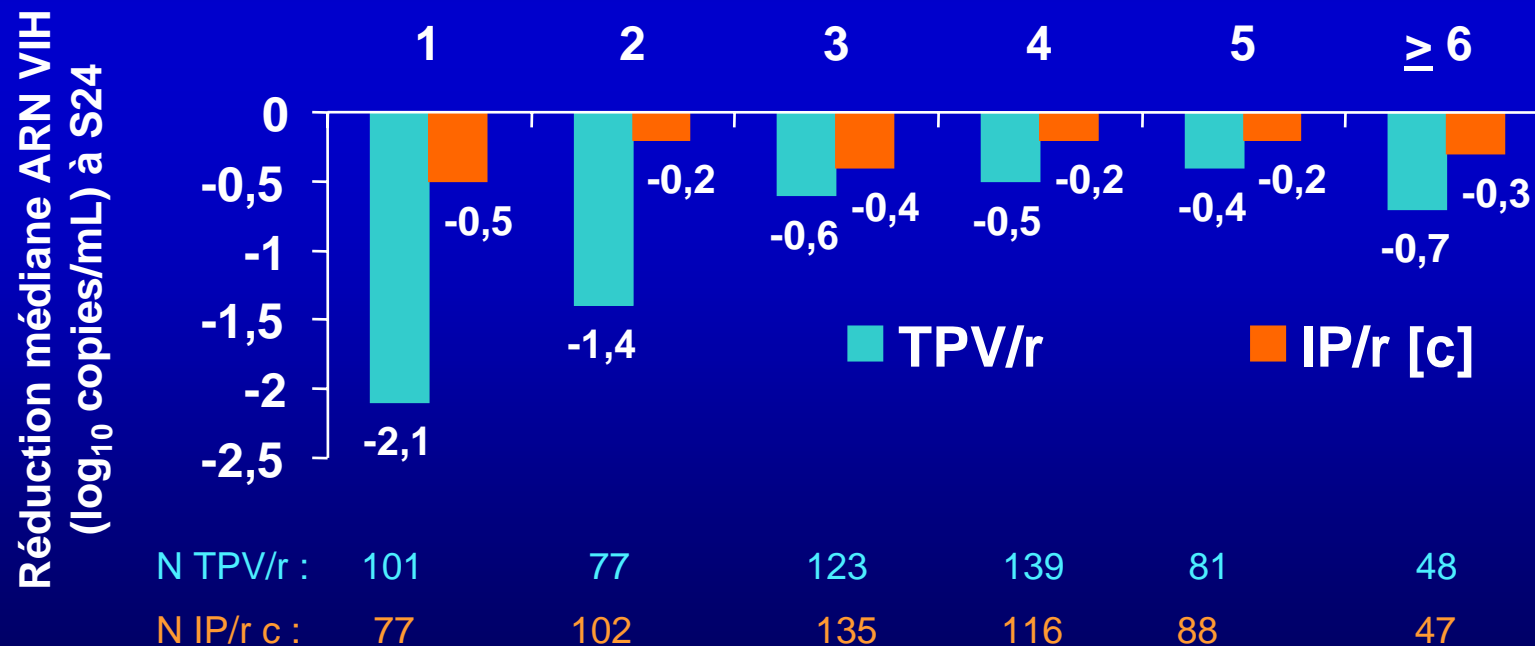


Intent-to-treat: LOCF



Etudes RESIST 1 + 2 : Diminution de charge virale à S24 selon score de mutation

- Les analyses univariées au cours des phases II-III ont identifiés des mutations plus spécifiquement associées à une moins bonne réponse virologique à S24 au TPV/r
- Analyse multivariée : développement d'un "Score de Mutations au TPV" * :
16 codons = 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, et 84V

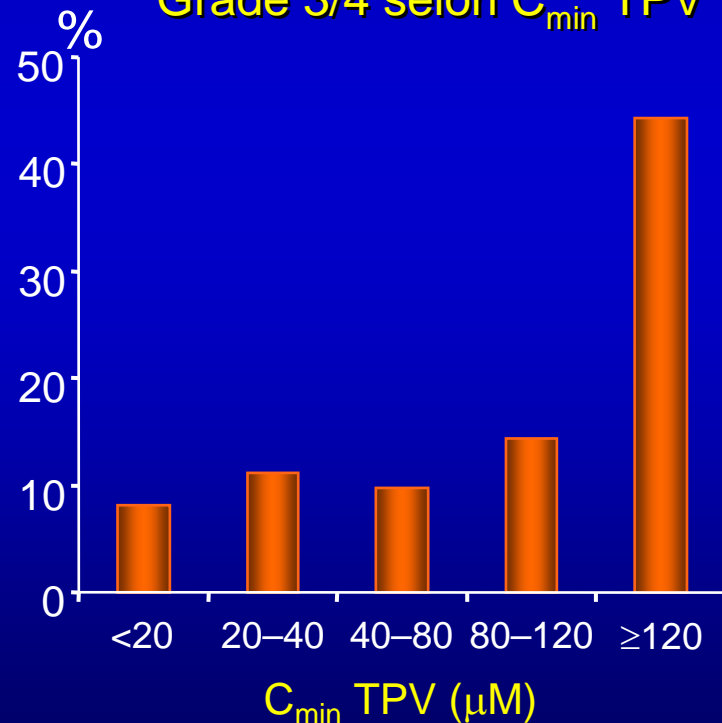


*V. Kohlbrenner et al, DART Dec 2004

Etude RESIST : quotient inhibiteur (QI) phénotypique du TPV/r et relation concentration-effet

Sous-étude de RESIST : 400 patients avec phénotype de résistance à TPV à l'inclusion ; C_{\min} TPV mesurées à S2, S4, S16, S24 : 78 % des patients ont C_{\min} entre 13 et 80 μM (7,8-48 mg/l)

ALAT ou ASAT ou Bilirubine
Grade 3/4 selon C_{\min} TPV



CV < 400 c/ml à S24

	QI < 60	QI \geq 60
Global	17 %	48 %
Avec ENF	24 %	60 %
Sans ENF	15 %	43 %

Prédicteurs baisse CV (\log_{10} c/ml) à S24

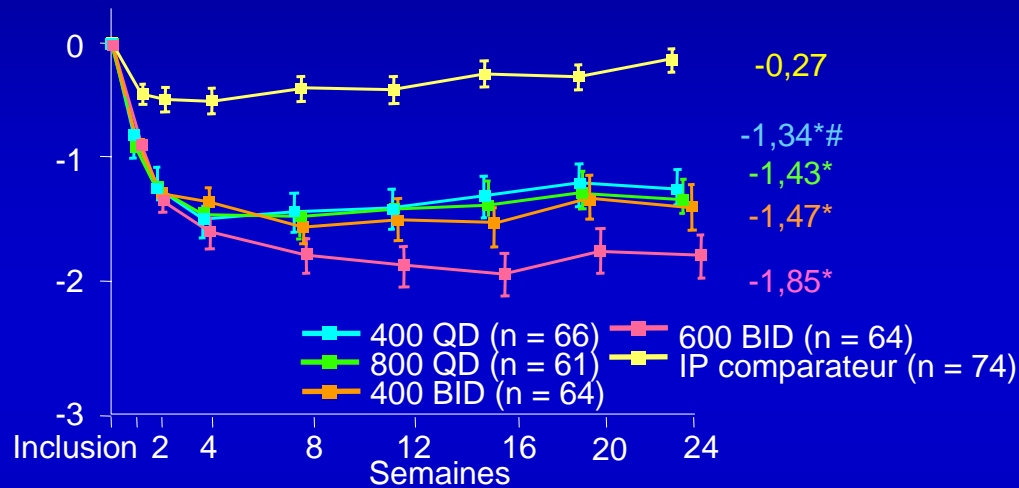
TPV/r	- 1,25 \log_{10}
ENF	- 0,91 \log_{10}
Chaque ITI actif	- 0,24 \log_{10}
Chaque mutation TPV*	+ 0,17 \log_{10}

* parmi les 21 mutations sur les 16 codons suivants :
10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E,
69K, 74P, 82L/T, 83D, et 84V

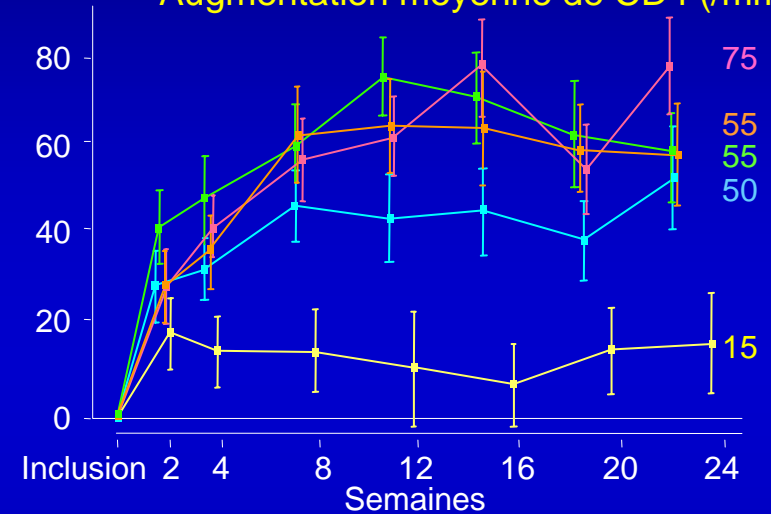
POWER: TMC 114/r (Darunavir/r) chez 497 patients en échec d'IP

Analyse à 24 semaines (ITT, NC = F)

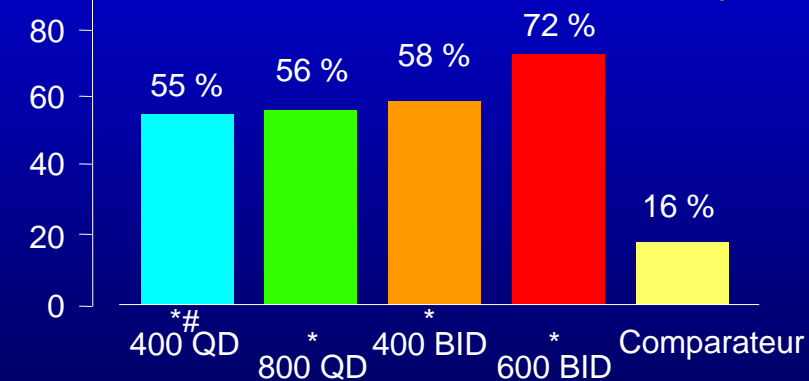
Diminution moyenne de CV (\log_{10} c/ml)



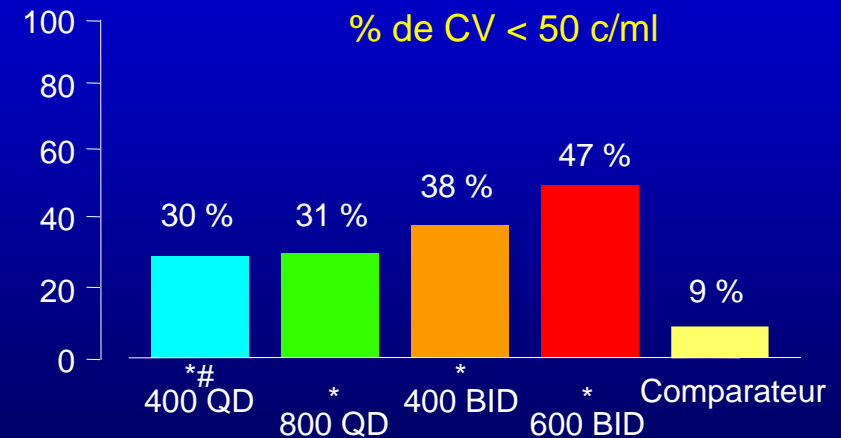
Augmentation moyenne de CD4 (/mm³)



% de réduction de CV $\geq 1 \log_{10}$ c/ml



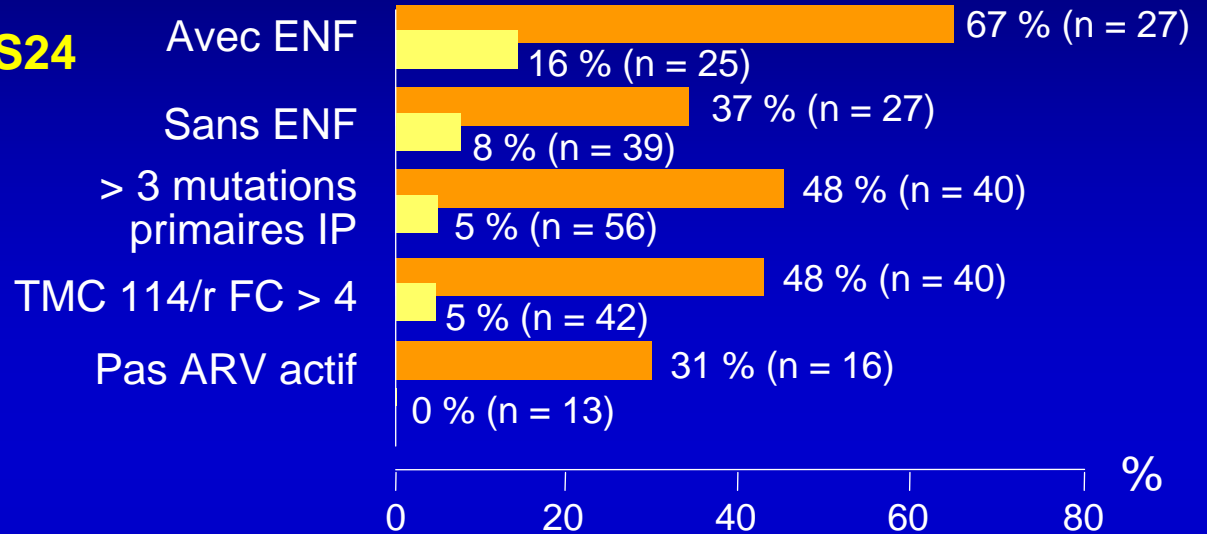
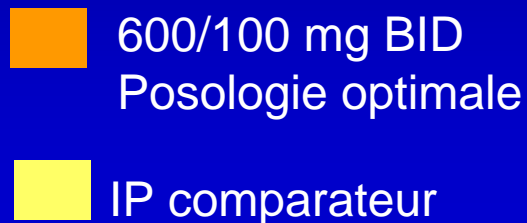
% de CV < 50 c/ml



* Différence significative vs IP comparateur ($p < 0,0001$)
Différence significative vs 600 mg BID ($p < 0,05$)

POWER: TMC 114/r (Darunavir/r) en échec d'IP

- **Critère CV < 50 c/ml à S24 (ITT, NC = F)**



- Effets indésirables :

	4 Bras TMC 114/r	IP comparateur
Tous grade 3 et 4	25 %	23 %
AST grade 3 et 4	1,8 %	3 %
Triglycérides grade 3 et 4	6,6 %	6 %
Arrêt pour EI	4 %	2 %

Interruptions thérapeutiques

Structured treatment interruption

in HIV-infected patients

failing on multidrug therapy:

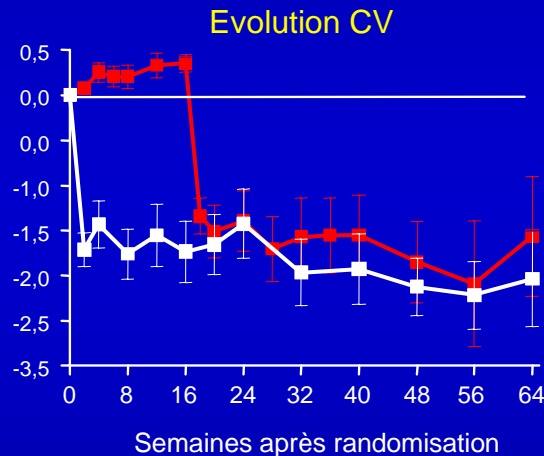
is there a future for this strategy ?

Antinori et al.

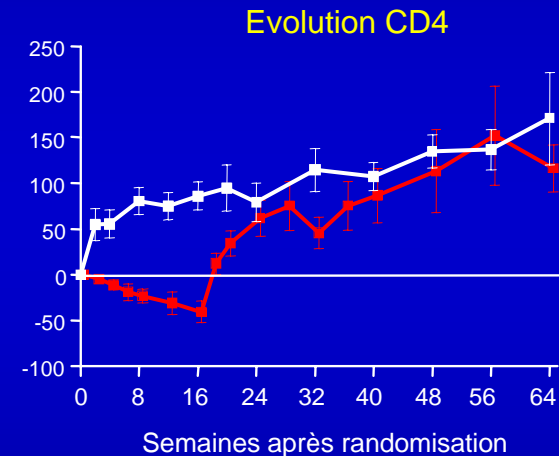
Editorial Comment, *AIDS* 14 october 2005

Interruption thérapeutique avant nouveau traitement de sauvetage incluant l'enfuvirtide

- Etude pilote randomisée de 30 patients naïfs d'ENF, souche VIH résistante à au moins 2 INTI, 1 INNTI et 2 IP
- Nouveau traitement optimisé incluant ENF sans ou après IT de 16 semaines
- A l'inclusion : CD4 = 39/mm³ [12-135], CV = 4,72 log₁₀ c/ml [4,51-5,18]

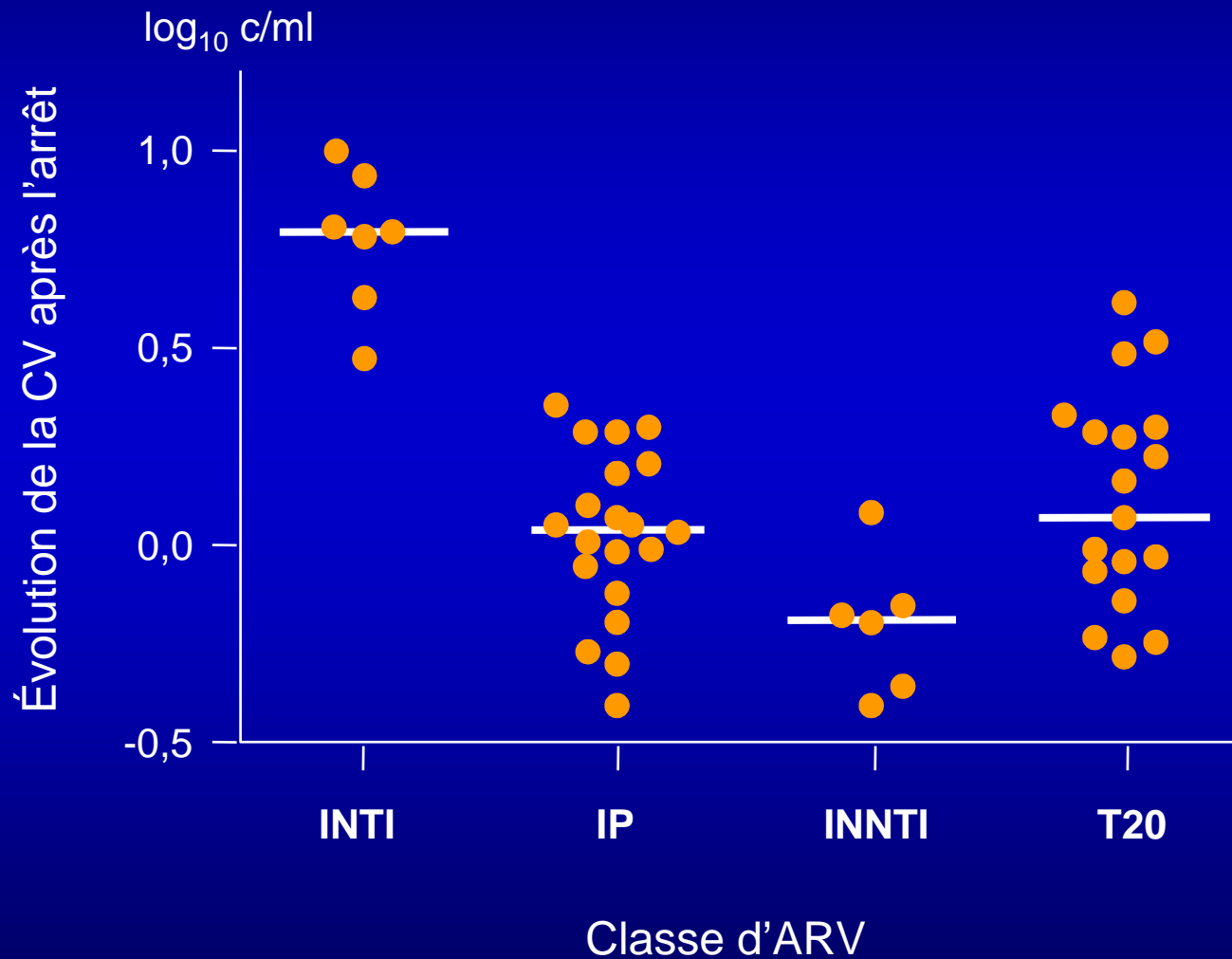


—■— Avec IT
—■— Sans IT



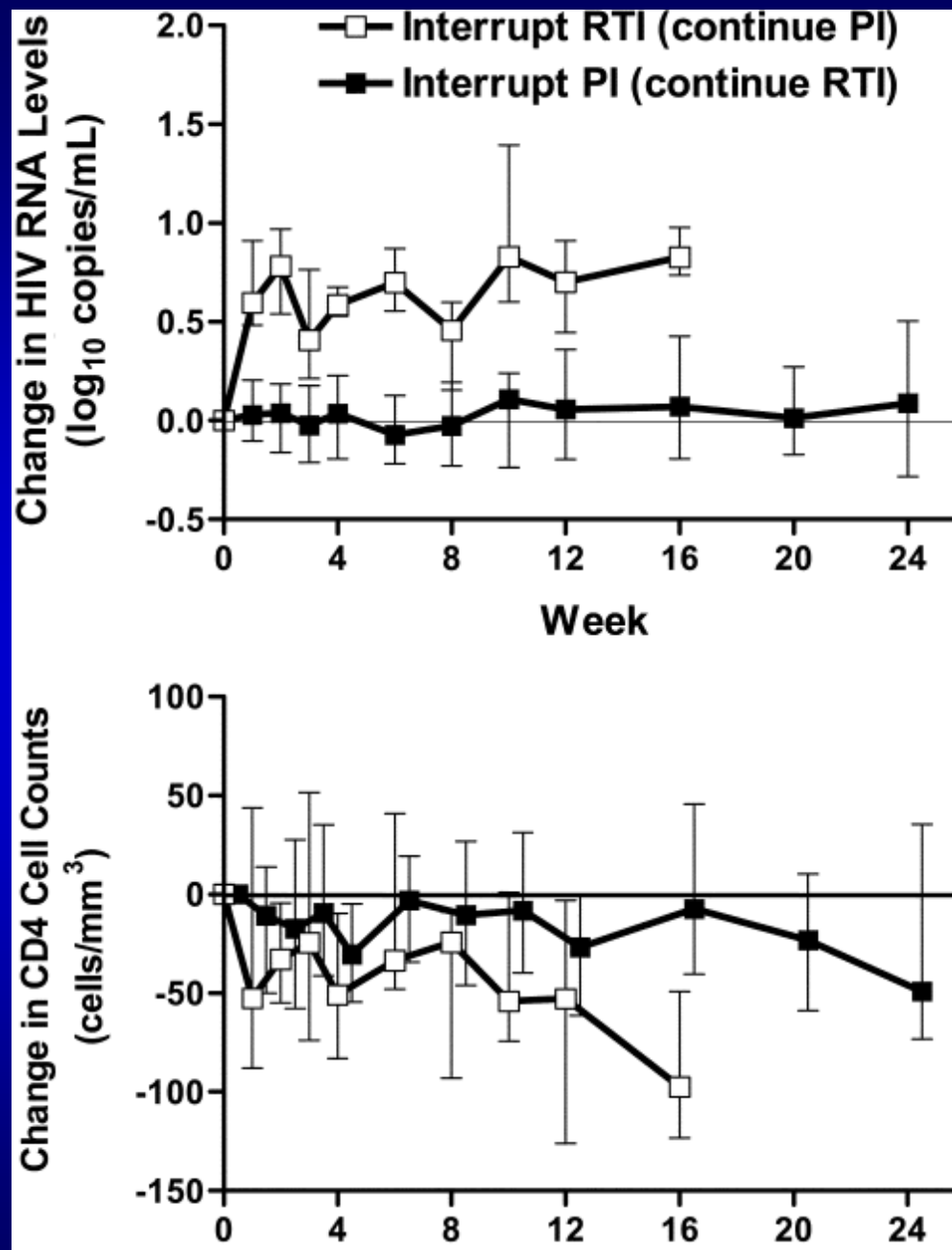
- Pas de différence de réponse virologique à S24 et S48
- En analyse multivariée le score de sensibilité phénotypique était prédictif de la réponse à S24. En cas de score à 0 ou 1, l'échec était souvent marqué par une remontée rapide de la CV avec mutation(s) de résistance pour l'enfuvirtide
- **Conclusion** : l'IT n'améliore pas la réponse virologique des traitements de sauvetage incluant l'enfuvirtide

Interruption d'un traitement antirétroviral en situation d'échec : impact différent selon les classes



Interruption partielle de traitement en situation de multirésistance

Deeks SG et al.
J Infect Dis 2005

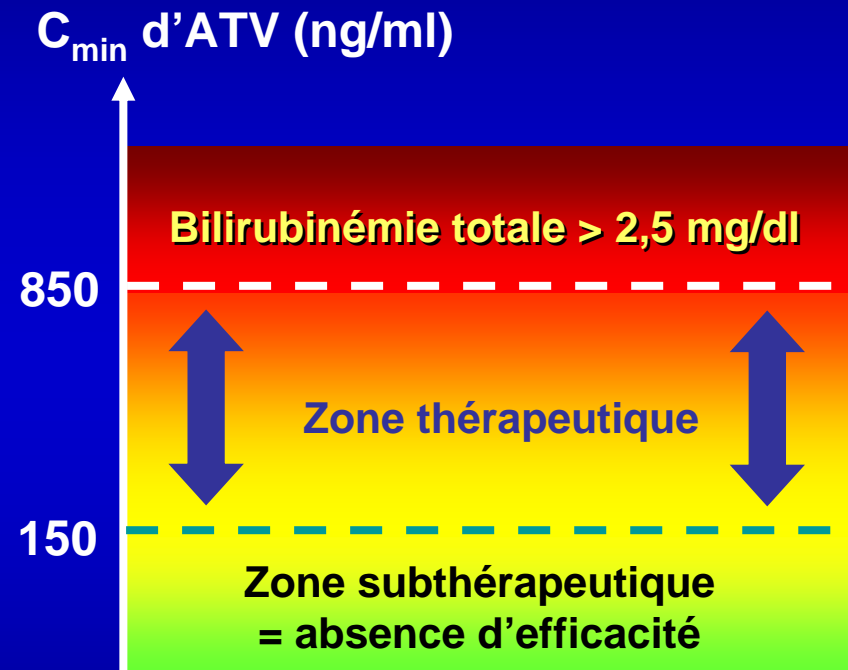


PHARMACOLOGIE

Relations PK-PD de l'atazanavir

- Les C_{\min} à 24 h d'ATV sont associées d'une part à l'efficacité antivirale et d'autre part à la tolérance
- Si la C_{\min} d'ATV est comprise entre 150 et 850 ng/ml :
 - la réponse virologique à S24 est bonne
 - l'incidence de l'hyperbilirubinémie > 2,5 mg/dl est faible ⁽¹⁾
- Une valeur cible de GIQ* > 60 ⁽¹⁾ ou > 100 ⁽²⁾ ou > 200 ⁽³⁾ est associée à une meilleure réponse virologique à S12 ^(1, 3) ou S24 ⁽²⁾

$$* \text{GIQ} = \frac{C_{\min} \text{ ATV}}{N \text{ mutations}}$$



(1) Gonzalez de Requena D, CROI 2005, Abs. 645

(2) Gonzalez de Requena D, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 60

(3) Solas C, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 01

Nouvelles molécules

- **Inhibiteurs d'attachement**
- **Antagonistes CCR5**
- **Inhibiteurs de fusion (voie orale)**

- **Inhibiteur de la transcriptase inverse**

- **Inhibiteurs d'intégrase**

- **Inhibiteurs de protéase**

- **Inhibiteur de maturation**

Interactions PK entre inhibiteurs de la protéase du VIH et inhibiteurs d'entrée

x ASC plasma de l'inhibiteur d'entrée	ATV (400 mg QD)	ATV/r (300/100 mg QD)	RTV	LPV/r (400/100 mg BID)	SQV (1200 mg BID)	SQV/r (1000/100 mg BID)	EFV (600 mg QD)	NVP
ENF 90 mg BID (SC) (Roche)	← Absence d'interaction →							
Aplaviroc 400 mg QD (VO) (GSK)				X 1,3				
Vicriviroc 10 mg BID (VO) (SCH)			X 5,0***	X 4,2			X 0,2	
Maraviroc 100-300 mg BID (VO) (Pfizer)	X 3,6	X 4,9	X 2,6**	X 3,8	X 4,3	X 8,3	X 0,5	X 1,0*

*C_{max} de NVP x 1,5

** RTV (100 mg BID)

*** RTV (100 mg QD-BID et 200-400 mg BID)

Abel S, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 76

Adkinson K, CROI 2005, Abs. 664

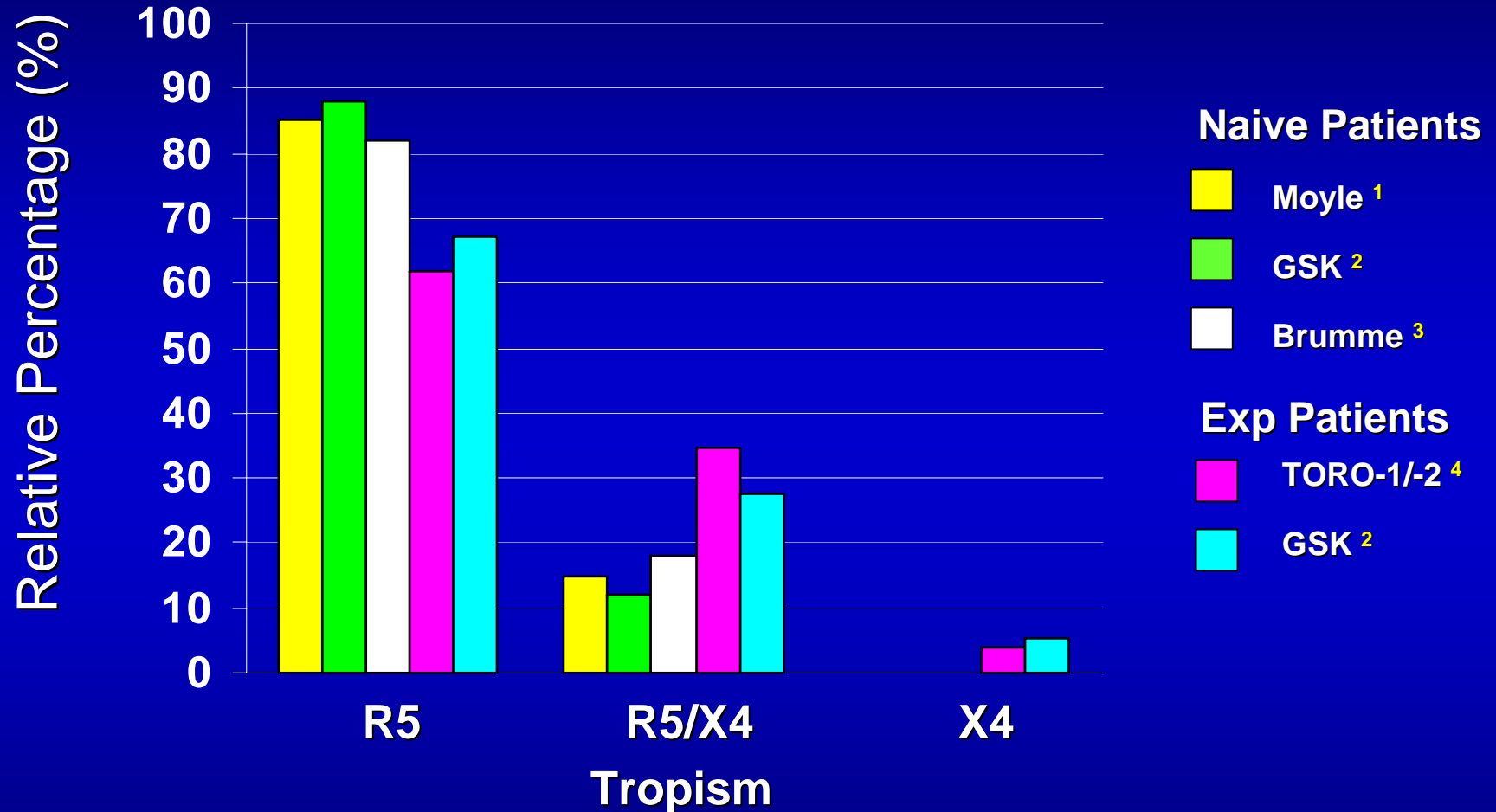
Adkinson K, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 77, 81

Muirhead G, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 02

Sansone A, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 78, 79, 83

Johnson B, 6th IWCPHT, Québec 2005, Abs. 75

Relative Distribution of Tropism



The majority of HIV+ individuals harbor R5-tropic virus

¹Moyle, JID 2005; ²Demarest et al, 44th ICAAC, H-1136; ³Brumme 12th CROI 2004 W-106;

⁴Whitcomb 10th CROI 2003 #557

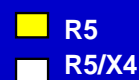
Utilisation du corécepteur CXCR4

Facteurs prédictifs et risque évolutif

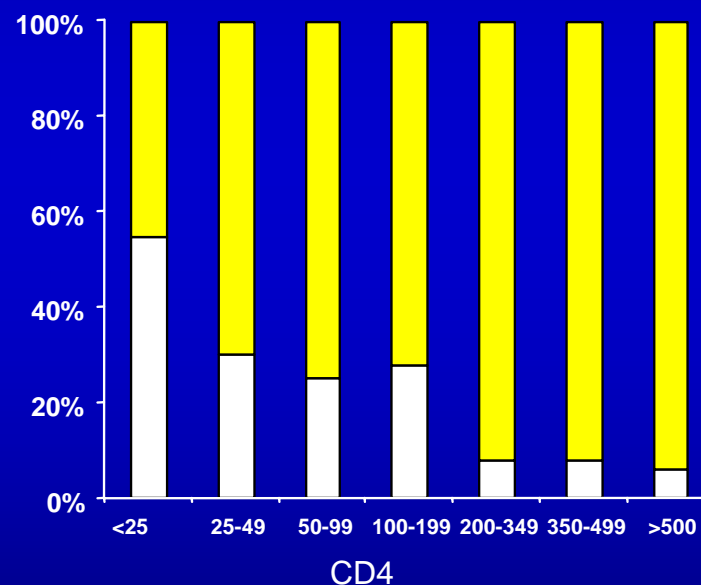
- Cohorte HOMER (Vancouver) : 1 191 patients débutant une trithérapie
- Présence avant traitement de souches VIH utilisant le corécepteur CXCR4 (Virologic Phenosense Assay) détectée chez 18,2 % des patients (178/979)

- Facteurs de risque pour présence de souche VIH utilisant le CXCR4 en analyse multivariée :

- Niveau CD4 préthérapeutique
- Niveau CV préthérapeutique
- Génotype CCR5 wt / Δ 32
- Génotype boucle V 3 :
Mutations positions 11/25



Distribution R5/X4 selon le niveau de CD4



- Analyse multivariée après ajustement sur les autres paramètres préthérapeutiques : la présence de souches utilisant le CXCR4 n'est pas un facteur prédictif indépendant de survie ni de réponse thérapeutique



Le Meilleur du ...
CROI 2005

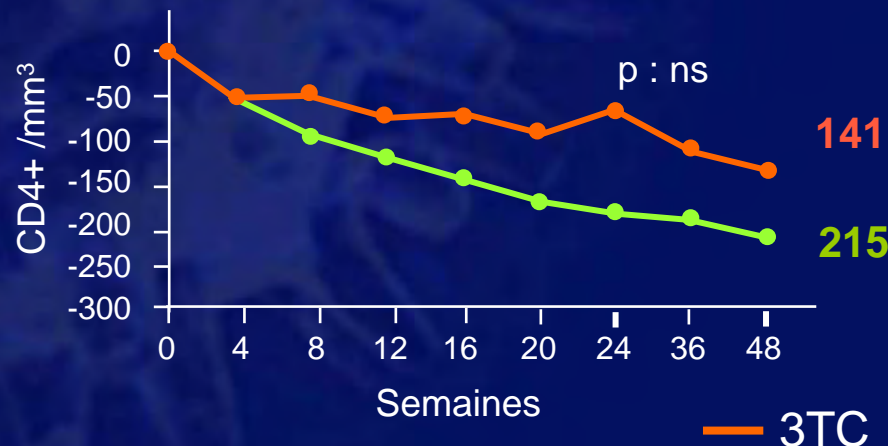
Interruption thérapeutique vs Monothérapie 3TC (Etude E-184V), Résultats à S48

- 58 patients en échec virologique, $CD4 > 500/mm^3$, requérant interruption thérapeutique
- Randomisation interruption complète (IT) vs 3TC 300 mg QD monothérapie (3TC)
médiane $CD4$ (IT vs 3TC) : 580 vs $566/mm^3$; CV : $3,8$ vs $3,7 \log_{10} c/ml$
- Reprise HAART si $CD4 < 350/mm^3$ ou événement clinique (B ou C)

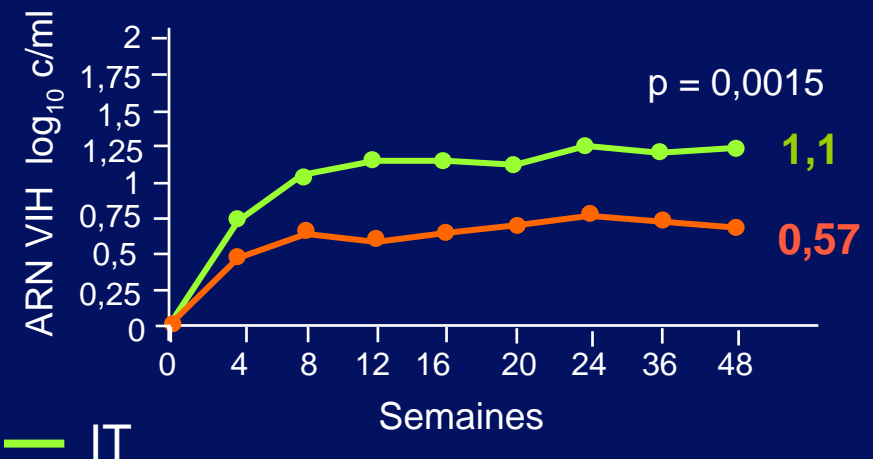
Résultats :

- Echec stratégie à S48 : 69 % (IT) vs 41 % (3TC), $p = 0,018$
- Baisse % $CD4$: - 8 % (IT) vs - 3 % (3TC), $p = 0,0001$
- Capacité répliquative augmente significativement dans groupe IT, reste basse dans groupe 3TC

Variation $CD4$ (moyenne, ITT)



Variation ARN VIH (moyenne, ITT)





Le Meilleur du ...
CROI 2005

Essai INITIO : les Résultats

EFV > NFV

- Etude randomisée internationale, débutée en 1998/1999, 911 patients (moyenne CD4 : 224/mm³, SIDA : 21 %), comparant 3 stratégies :
 - S1 : ddl/d4T/EFV puis ZDV/3TC/ABC/NFV si échec
 - S2 : ddl/d4T/NFV puis ZDV/3TC/ABC/EFV si échec
 - S3 : ddl/d4T/EFV/NFV puis si échec traitement libre
- Suivi médian : 3,7 ans
- CV < 50 c/ml à 3 ans (ITT) : **S1 (74 %) > à S2 (62 %) [p=0,004] et S3 (62 %) [p=0,004]**
- Pas de différence dans l'augmentation des CD4 à 3 ans

	S1	S2	S3
Arrêt schéma initial au cours des 3 ans	44 %	63 %	76 %
Proportion de temps sous schéma initial	74 %	63 %	51 %
Ayant reçu les 3 classes d'ARV à 3 ans	18 %	41 %	-
Fréquence EIG de grade ≥ 3	57 %	53 %	53 %

- Conclusion : le choix de la première ligne de traitement conditionne la réponse virologique à 3 ans



Le Meilleur du ...
CROI 2005

TMC 114/r : résultats à 24 semaines chez 497 patients en échec d'IP (1)

- Etudes de recherche de dose du TMC 114/r
- Randomisation en 5 bras : 400/100 mg et 800/100 mg QD, 400/100 mg et 600/100 mg BID vs IP comparateur choisi par investigateur
- 497 patients prétraités par les 3 classes d'ARV
 - En échec (CV > 1 000 c/ml) sous IP
 - Avec au moins 1 mutation primaire pour IP
 - Sans restriction de CD4

	4 bras TMC 114/r n=397	Bras IP comparateur n=100
CV initiale (moyenne)	4,61 log	4,47 log
CD4 initiaux (médiane)	136	163
Antirétroviraux déjà utilisés (moyenne)	11	11
Prétraités par ENF	17 %	12 %
Prétraités par tipranavir	8 %	8 %
Mutations de R aux IP (médiane)	8	8

- Traitement optimisé choisi : usage ENF : 47 %, IP comparateur : LPV 39 %, SQV 36 %, APV 34 %, ATV 17 %, autre 3 %



Le Meilleur du ...
CROI 2005

Nouvelles molécules

- **Inhibiteurs d'entrée**
 - Maraviroc (MVC) [ex UK-427,857]
 - 873140
 - TAK-652

Données *in vitro*
Données *ex vivo*, PK
In vitro, Phase I

- **Inhibiteur nucléosidique (INTI)**
 - DAPD

Phase II

- **Inhibiteurs non nucléosidiques (INNTI)**
 - BILR 355 BS
 - TMC278
 - Capravirine

In vitro, Phase I
In vitro, Phase I, Phase IIa
Phase IIb

- **Inhibiteur d'intégrase**
 - L-00870810

Phase I-IIa

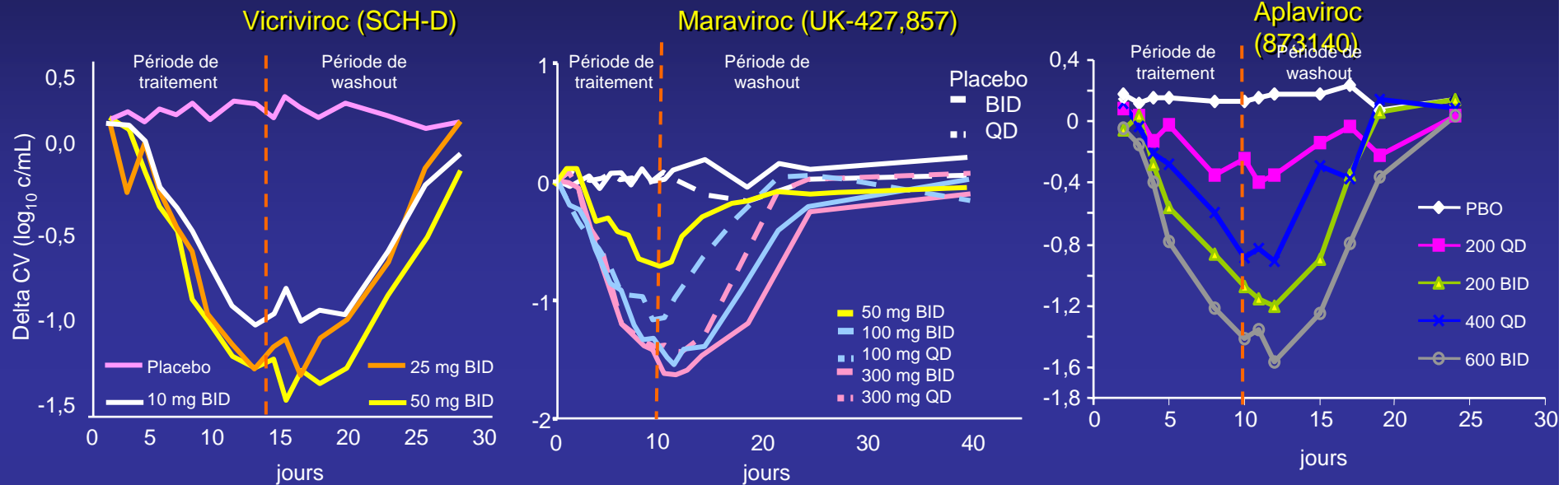
- **Inhibiteurs de protéase**
 - 640385
 - AG-001859
 - TMC 114

Phase I
Résistance *in vitro*
Phase IIb

- **Inhibiteur de maturation**
 - PA-457

Phase I-IIa

Activité antivirale des différents anti-CCR5



- L'effet antiviral prolongé des différents anti-CCR5 (1-2 jours pour SCH-D et 873140 et 5 jours pour MVC) après arrêt du traitement et élimination du compartiment sanguin des différents anti-CCR5 pourrait s'expliquer par :
 - L'occupation des récepteurs
 - La régénération des récepteurs
 - La persistance d'un métabolite actif ou d'autres phénomènes
- L'effet antiviral paraît mieux corrélé à l'ASC des concentrations plasmatiques d'anti-CCR5 qu'aux Cmin

Schurmann D, CROI 2004, Abs. 140LB,
 Fätkenheuer G, XV IAC 2004. Abs. TuPeB 4489,
 Lalezari J, ICAAC 2004, Abs. 1137b LB

Sparks S., CROI 2005, Abs. 77,
 Hendrix CW., CROI 2005, Abs. 58



Le Meilleur du ...
CROI 2005

TAK-652

Nouvel inhibiteur d'entrée antagoniste CCR5

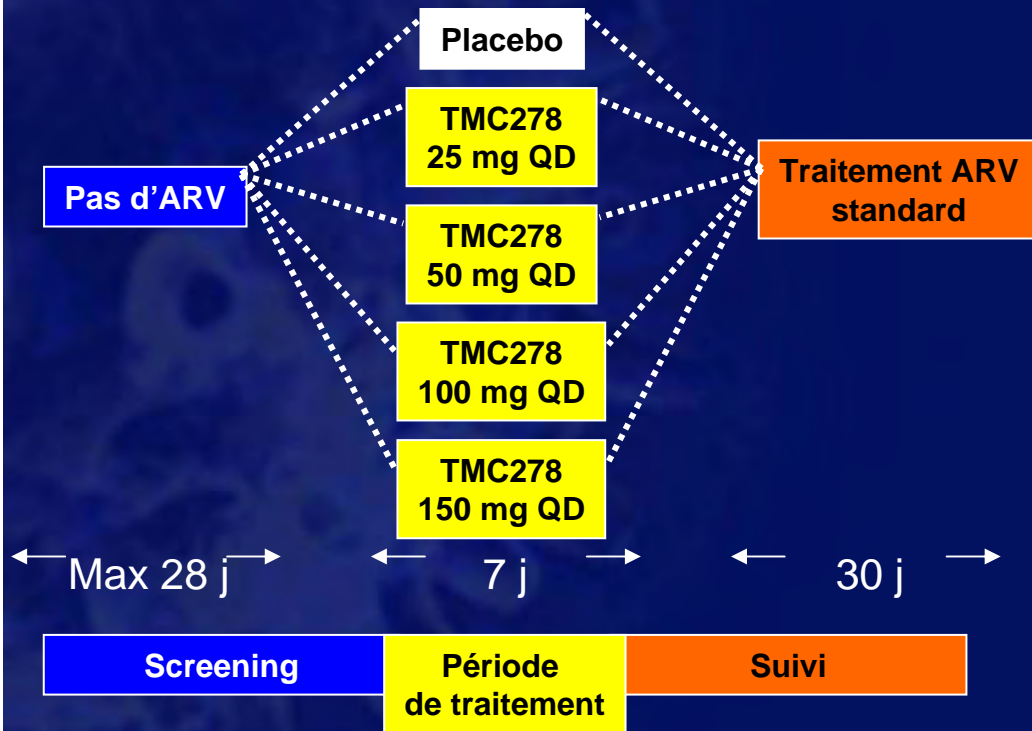
- TAK-652 petite molécule dérivée du TAK-779 (dont le développement a été arrêté pour cause de mauvaise biodisponibilité PO)
- Inhibition de la liaison de RANTES, MIP-1 α et MIP-1 β à des cellules exprimant le CCR5
- Activité antirétrovirale *in vitro* sur des souches cliniques R5 incluant des souches résistantes aux autres ARV et de différents sous-types (IC50 moyenne de 1 nM)
- *In vitro* l'association à des antirétroviraux d'autres classes est additive ou synergique
- Administration orale à dose unique (25 à 100 mg) chez des volontaires
 - bonne tolérance
 - bonne biodisponibilité
 - concentration plasmatique à 24 h après 25 mg : 7 ng/ml (8,8 nM)
- **Conclusion** : données *in vitro* et premières données PK chez l'homme favorables pour une poursuite du développement



TMC278

essai de phase IIa chez des patients naïfs (1)

- TMC278 administré en solution orale une fois par jour, en monothérapie pendant 7 jours
- Critères d'inclusion : $75 < CD4 < 500 / mm^3$ – $CV > 5\ 000$ c/ml



- Caractéristiques des patients
- 47 hommes

	Médiane	Extrêmes
CV (log c/ml)	4,5	3,5 - 5,9
CD4 (/mm ³)	292	29 - 590

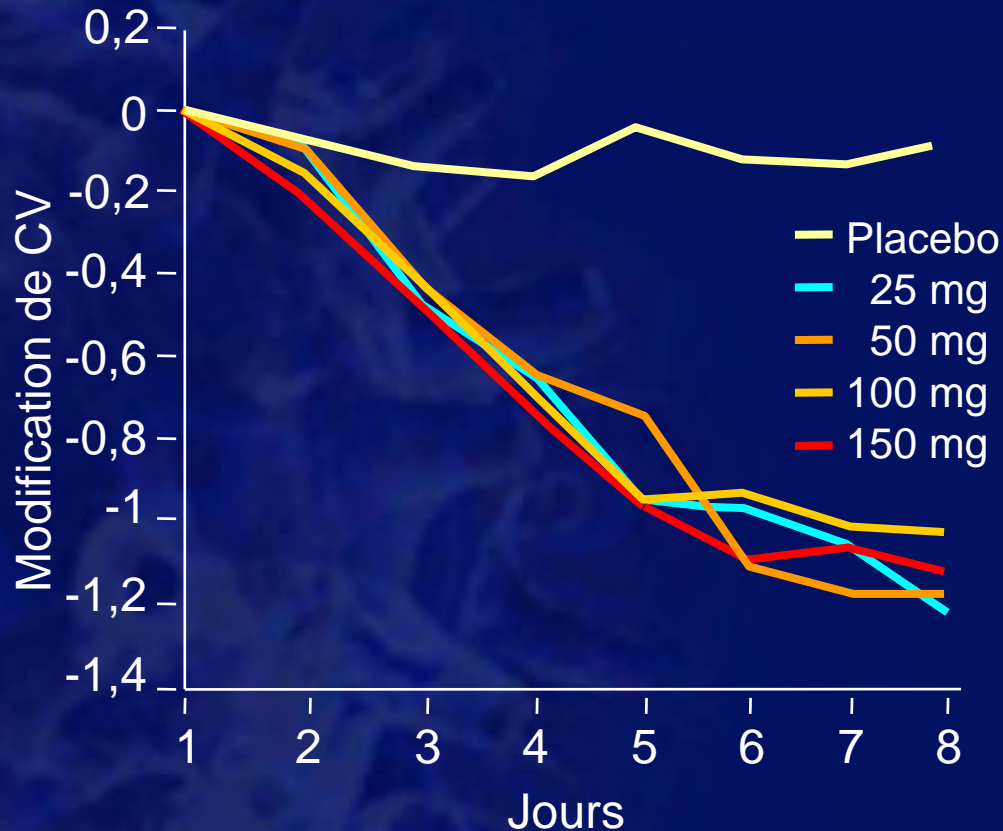
- Les souches de VIH étaient sensibles (test phénotypique) à tous les ARV disponibles



Le Meilleur du ...
CROI 2005

TMC278

essai de phase IIa chez des patients naïfs (2)



- Tous groupes confondus, réduction de CV de 1,2 log à J7
- Pas de différence liée à la dose utilisée
- Pas d'effet indésirable grave
- Fréquence des effets indésirables identique dans les groupes placebo et TMC278

- L'essai international de phase IIb de recherche de dose débutera en mars 2005

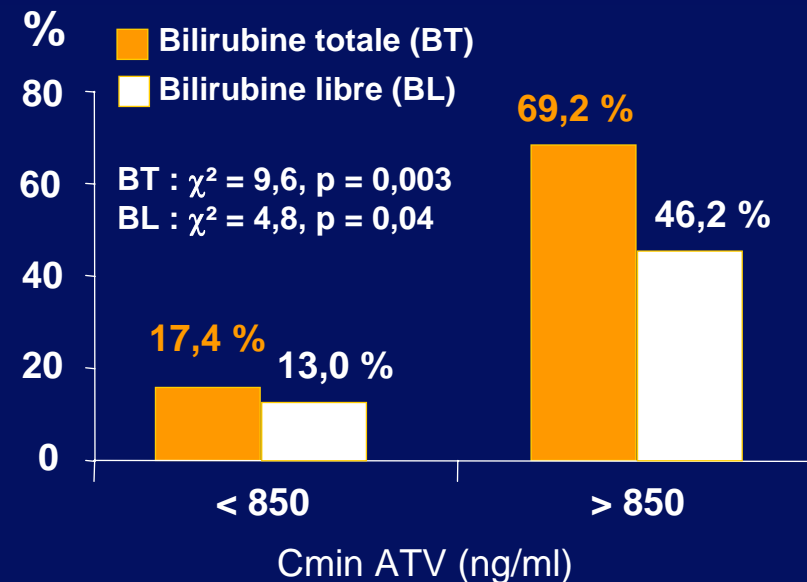


Le Meilleur du ...
CROI 2005

Relation entre Cmin plasmatique d'ATV, réponse virologique à S12 et bilirubine (2)

- A S12, concentrations sériques de :
 - BT > 2 mg/dl : 35,0 % des patients
 - BL > 2 mg/dl : 24,3 % des patients
- A S12, relation entre C24h d'ATV et concentrations sériques de :
 - BT : $r = 0,63$; $p < 0,0001$
 - BL : $r = 0,62$; $p < 0,0001$
- Une C24h d'ATV > 850 ng/ml est prédictive d'une élévation des concentrations sériques de bilirubine > 2 mg/dl

Concentrations sériques de bilirubine > 2 mg/dl en fonction des C24h d'ATV



- Les C24h d'ATV étaient associées d'une part à l'efficacité antivirale et d'autre part à la tolérance
- Une zone thérapeutique de C24h d'ATV de 150 à 850 ng/ml était associée à la réponse virologique à S12 (85,7 %) et à une faible incidence de bilirubinémie > 2 mg/dl
- Une valeur cible de Quotient Inhibiteur Génotypique > 60 était associée à une meilleure réponse virologique à S12

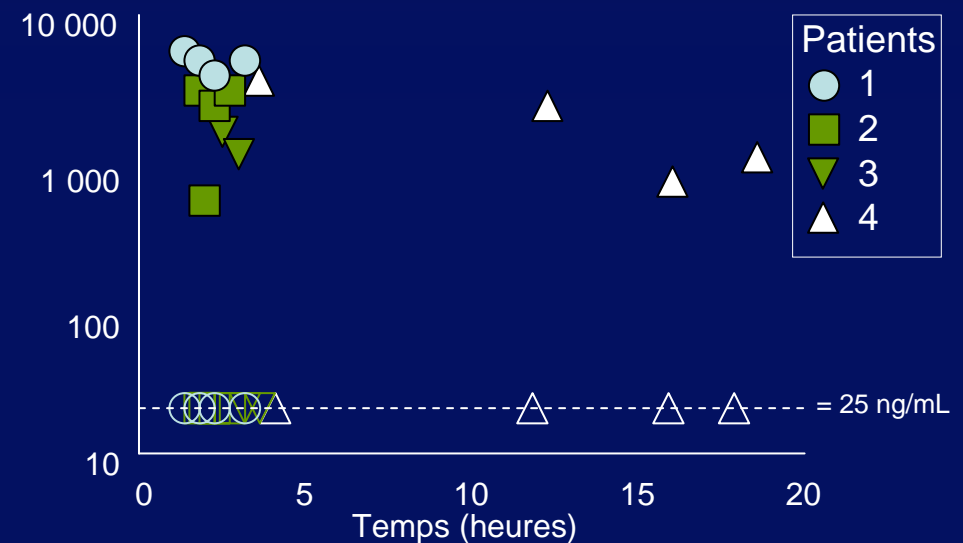


Le Meilleur du ...
CROI 2005

Absence de diffusion d'enfuvirtide dans le LCR : conséquences virologiques

- Mesures des concentrations d'enfuvirtide (ENF) dans plasma et LCR (18 paires)
- 2 à 20 heures après la dernière injection SC
- 4 patients infectés par le VIH dont 2 présentaient des CV détectables dans les 2 compartiments
- Conc plasma ENF = 3687 ± 1828 ng/ml (Moy \pm ET)
- Conc LCR ENF < 25 ng/ml dans tous les échantillons

Concentrations d'ENF (ng/ml) dans le plasma et le LCR



- Chez un patient : absence de pénétration de ENF et émergence de mutations de résistance spécifiques de ENF dans le LCR
- Chez un autre patient : diminution de CV plasmatique après initiation de ENF mais sans diminution de CV dans le LCR

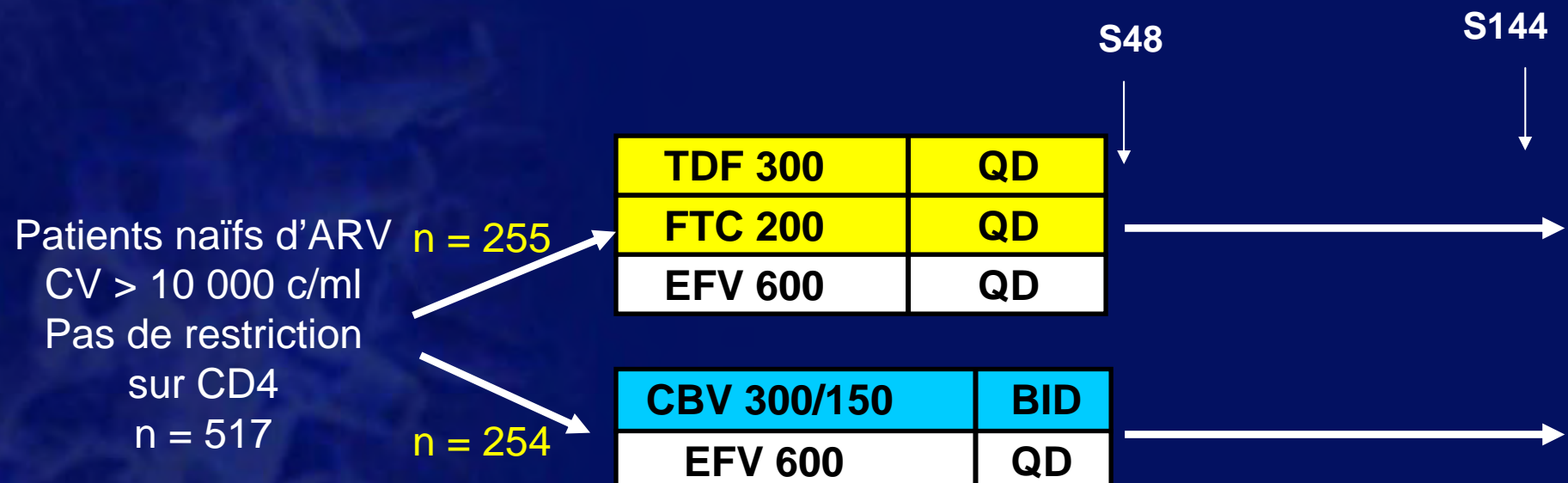
Ces deux observations sont en faveur d'une :

- Sélection des quasi-espèces virales résistantes présentes dans le LCR s'effectuant plutôt à l'échelon systémique
- Evolution de la charge virale dans le LCR indépendante de la présence d'ENF dans le traitement

Etude 934 : Tenofovir/Emtricitabine/EFV vs Zidovudine/Lamivudine/EFV en traitement de 1^{ère} ligne

Résultats à S48

- Etude ouverte, multicentrique, randomisée
- Objectif : non-inferiorité sur critère principal (TLOVR, CV < 400 c/ml à S48)



Inclusion : CV médiane = 5 log₁₀ c/ml,
CD4 médian = 233 et 241/mm³ (CD4 < 200/mm³ = 41 %)

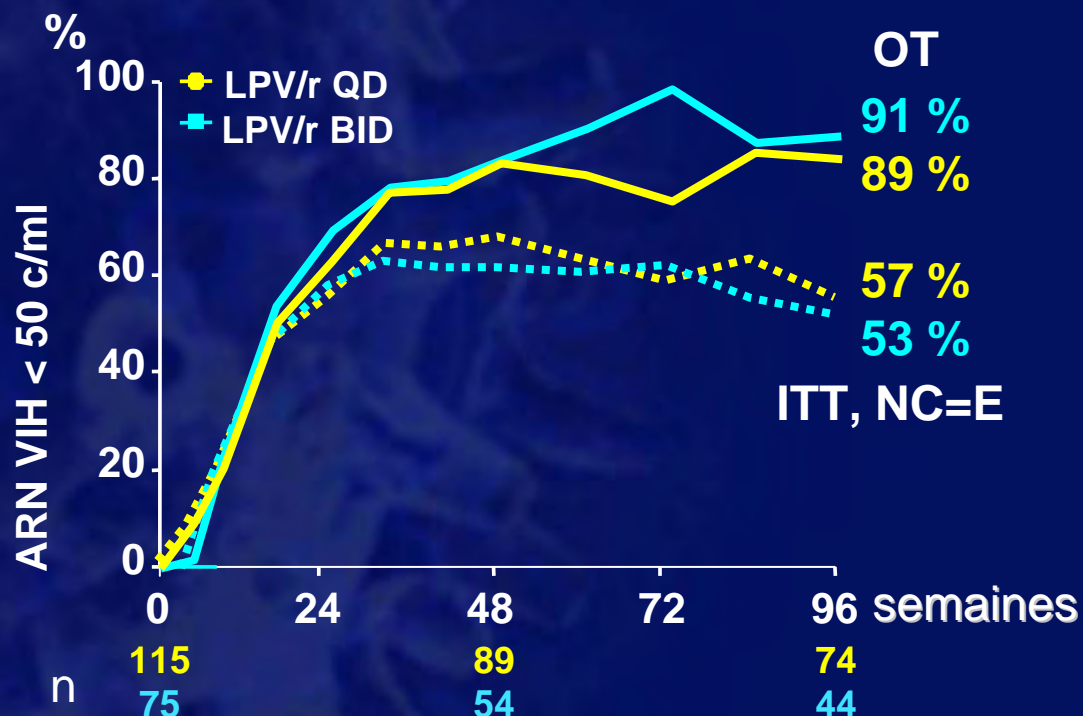
Efavirenz versus Névirapine

Effets de l'année de traitement et des INTI associés

- Analyse de la cohorte du Chelsea Westminster Hospital, Londres
- 994 patients naïfs débutant un INNTI entre 1/1/1998 et 1/7/2004 :
EFV = 72,7 % et NVP = 27,3 %
- Pas de différences significatives de sexe, âge, CD4 et CV initiaux
- L'échec thérapeutique (switch ou arrêt de INNTI ou échec virologique documenté) est :
 - plus fréquent avec NVP
 - plus fréquent lorsque INTIs = ddl+TDF ou ddl+d4T
 - moins fréquent pour les patients débutant au cours des dernières années
- En contrôlant sur les INTI associés et en stratifiant selon l'année de début, **il n'y a pas de différence significative** entre EFV et NVP en termes d'échec thérapeutique

LPV/r QD vs BID + [TDF/FTC] (Etude 418) Résultats à S96

- Étude ouverte, randomisée = LPV/r 800/200 mg x1/j (n = 115) vs LPV/r 400/100 mg x 2/j (n = 75), en association à TDF/FTC chez patients naïfs avec ARN VIH > 1000 c/ml (médiane : 4,7 log₁₀ c/ml). Médiane CD4 : 220/mm³
Suivi 96 semaines



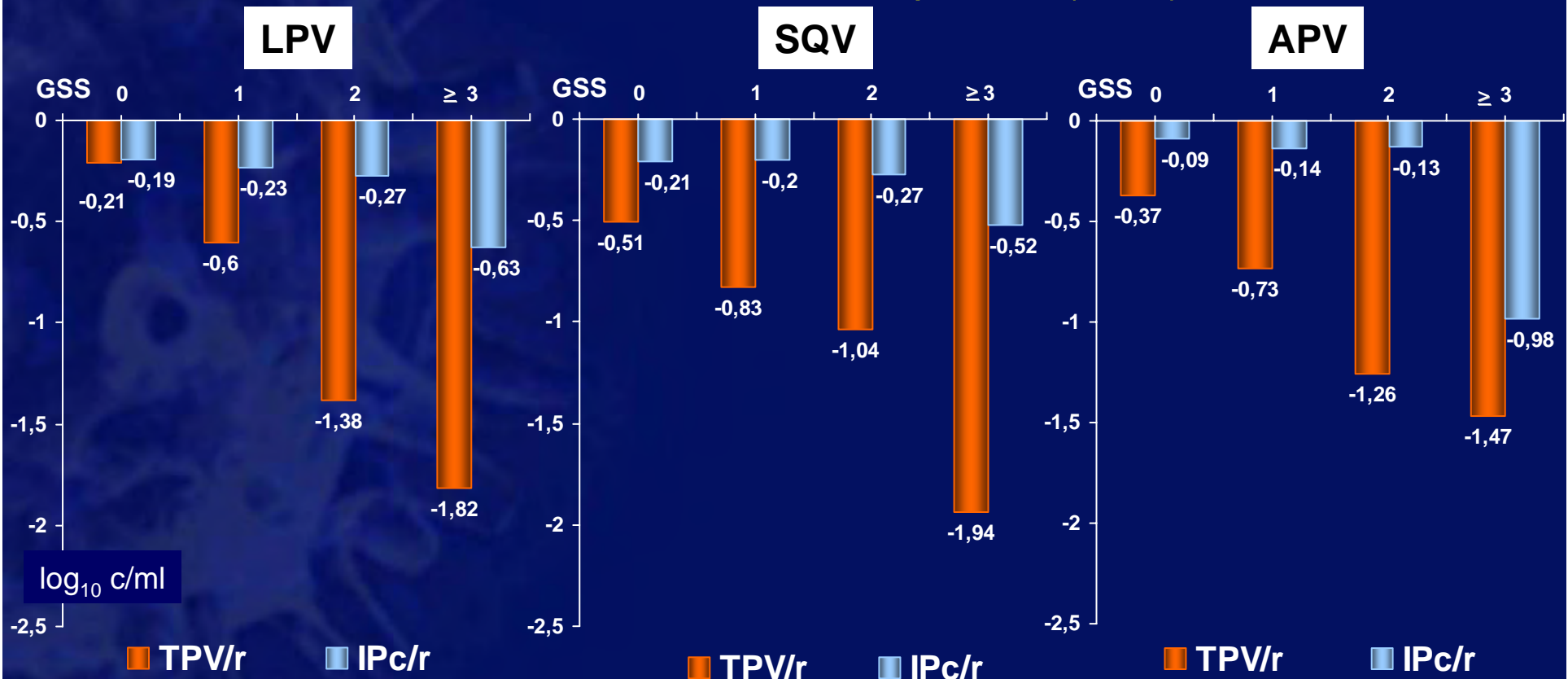
	QD	BID
Sortie étude avant S96	37 %	39 %
dont EI	17 %	9 %
Incidence Grade 3-4		
Diarrhée	17 %	5 %
ASAT	7 %	3 %
ALAT	5 %	3 %
Triglycérides	6 %	7 %

- Réponse CD4/mm³ (moyenne) similaire dans les 2 groupes : + 244 (QD) et + 264 (BID)
- Génotype réalisé chez 23 patients avec CV > 500 c/ml entre S12 et S96 :
 - Aucune résistance à LPV, ni à TDF, R au FTC chez 4/23 (17 %)

RESIST 1 + 2 : TPV/r

Données complémentaires à S24

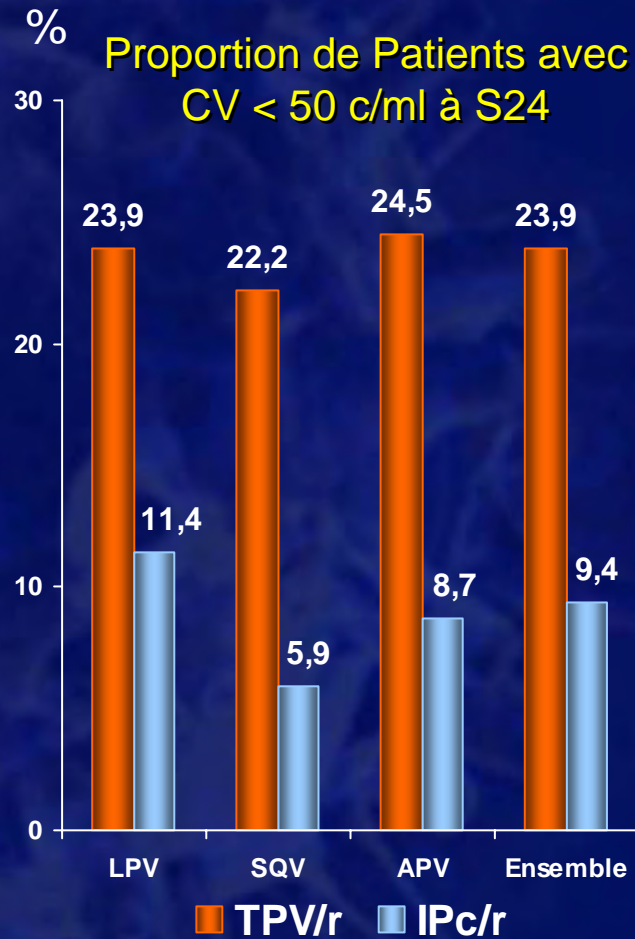
Réponse virologique (diminution ARN VIH \log_{10} c/ml) à S24 selon l'IP comparateur et le nombre de molécules « génotypiquement » actives dans le traitement optimisé (GSS)



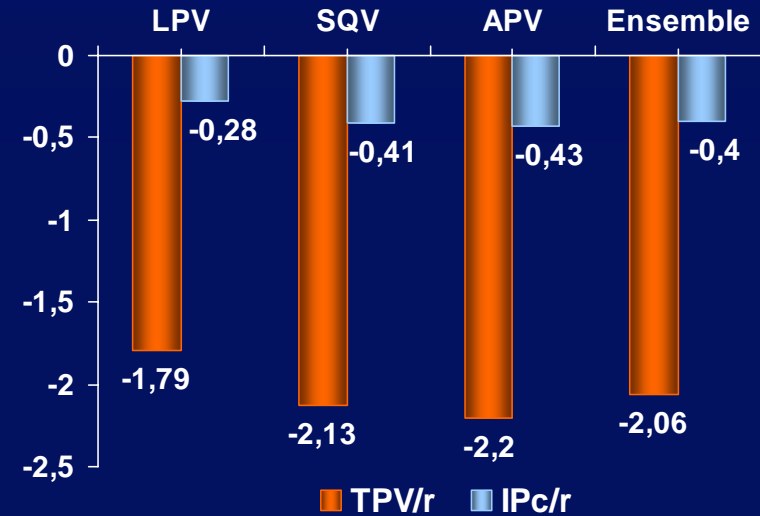
RESIST 1 + 2

Analyses à S24

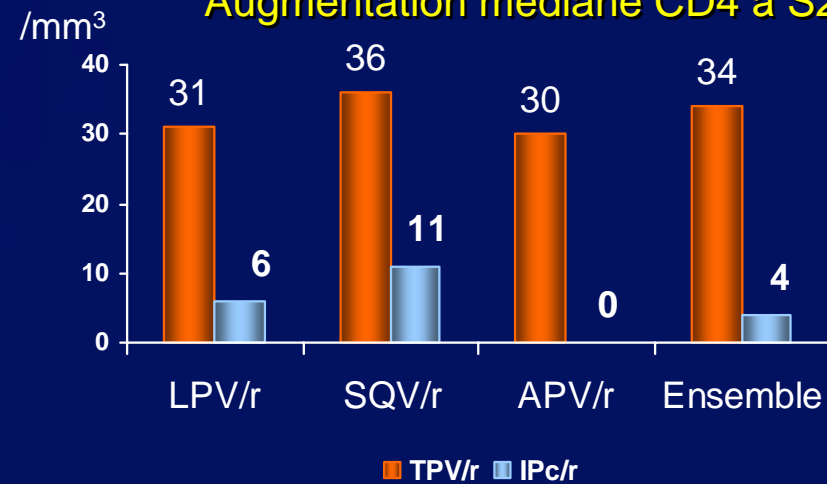
Proportion de Patients avec CV < 50 c/ml à S24



Diminution médiane CV (log₁₀ c/ml) à S24 chez les patients sous Enfuvirtide



Augmentation médiane CD4 à S24



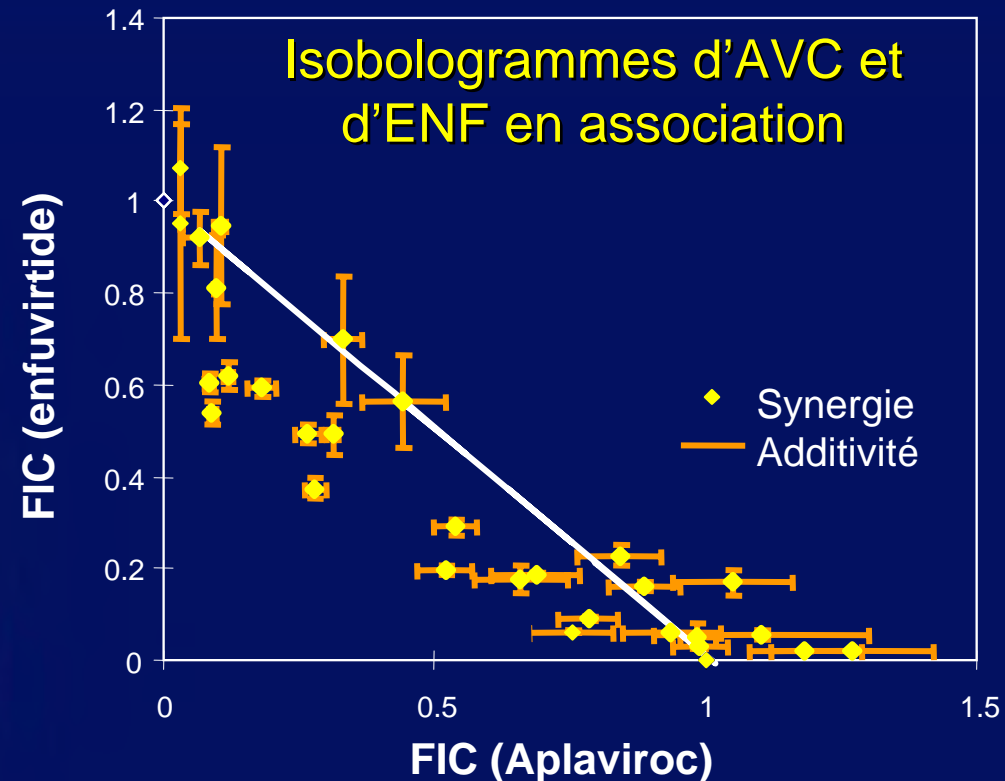
Antagonistes du CCR5 en développement

Résultats des phases I-IIa

	Activité antirétrovirale	Effets indésirables
Vicriviroc (SCH 417 690)	Monothérapie 14 jours : -1,62 log ₁₀ c/ml avec 50 mg BID	- Céphalées - Nausées, diarrhée
Maraviroc (UK-427,857)	Monothérapie 10 jours : - 1,60 log ₁₀ c/ml avec 300 mg BID	- Céphalées - Vertiges* - Hypotension posturale* (* pour doses ≥ 600 mg)
Aplaviroc (GW 873 140)	Monothérapie 10 jours : -1,66 log ₁₀ c/ml avec 600 mg BID	- Troubles gastro-intestinaux transitoires - Céphalées - Vertiges

GW873140 (Aplaviroc) et ENF sont synergiques *in vitro*

- *in vitro* :
Aplaviroc (AVC) et ENF
ne sont jamais
antagonistes et on
observe toujours au
moins un effet additif
- Dans certains cas, une
synergie est observée



- Mécanisme invoqué : des expériences *in vitro* de cinétiques de fixation d'antagonistes de CCR5 avec et sans traitement préalable par ENF montrent que quand les inhibiteurs de CCR5 sont fixés sur la cellule, cela laisse plus de temps à l'ENF pour se fixer sur la gp41 et empêcher la fusion des membranes