

Traitements antirétroviraux sans INTI : une stratégie d'avenir ?

François Raffi

Professor of Infectious and Tropical Diseases
University Hospital
Nantes France



HAART without NRTI(s) ?

- **Guidelines and clinical practice**
 - NRTI(s) as part of any ARV regimen
 - monotherapy (ZDV, ddc, ddl, d4T) 1987-1991
 - dual therapy (ZDV-ddl, ZDV-ddc, ZDV-3TC) 1991-1995
 - then backbone of all triple therapies \geq 1995
 - in the case of treatment failure
 - new regimen with new drugs, including a new class + the most appropriate NRTI(s)
 - in maintenance therapy for virologically suppressed patients
 - Trizivir once popular
 - 2 NRTI + 1 NNRTI
 - 2 NRTI + RAL

HAART without NRTI(s) (Cont'd) ?

PI + NNRTI: Limited published data

- Study DMP 266-06 in ARV-naïve patients
 - EFV + IDV = ZDV + 3TC + IDV
 - viral load <400 cp/mL at Wk 72 in 49 and 44% patients, respectively
- RTV + SQV-sgc + EFV
- Study ACTG 364 in heavily NRTI-pre-treated patients
 - EFV + NFV (+ 2 NRTIs) > EFV or NFV (+ 2 NRTIs)
- Study 957 in heavily NRTIs + PIs-pre-treated patients
 - Kaletra + EFV (+ NRTIs)
 - viral load <400 copies/mL at Week 48 in 65% of patients (ITT analysis)

Traitements antirétroviraux sans INTI

en situation d'échec virologique

New class in new regimen doubles chance of virological success



MOTIVATE-1
% pVL < 50 c/ml W48

BENCHMRK
% pVL < 50 c/ml W16*

POWER
% pVL < 50 c/ml W48

RESIST
% pVL < 50 c/ml W96

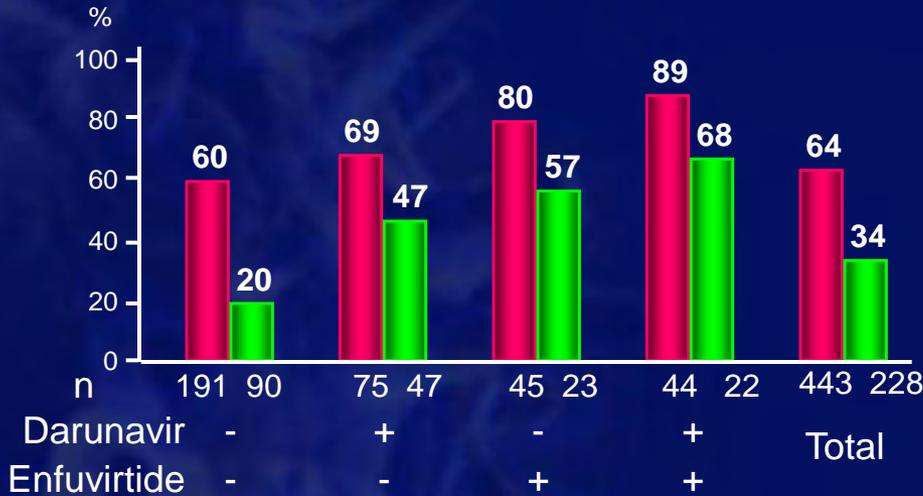
TORO
% pVL < 400 c/ml W48

ACTG398
% pVL < 200 c/ml W24

BENCHMRK 1-2 - W48 Results

HIV-1 RNA < 50 c/ml (ITT, NC = F)

pVL < 50 c/ml by ARVs in OT

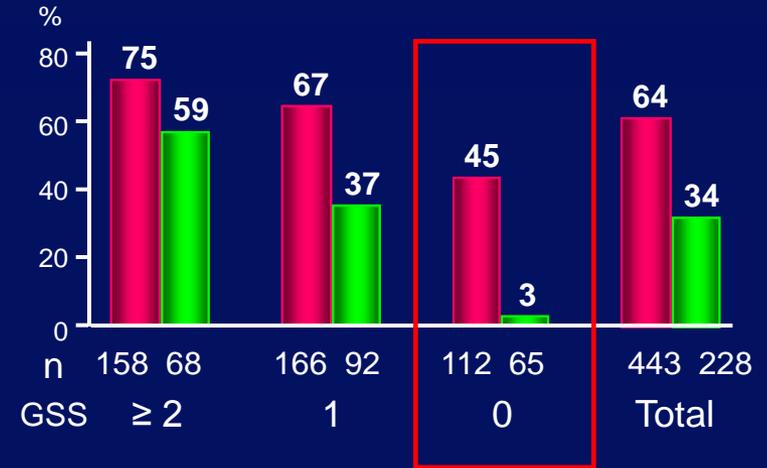


+ : first use - : not used

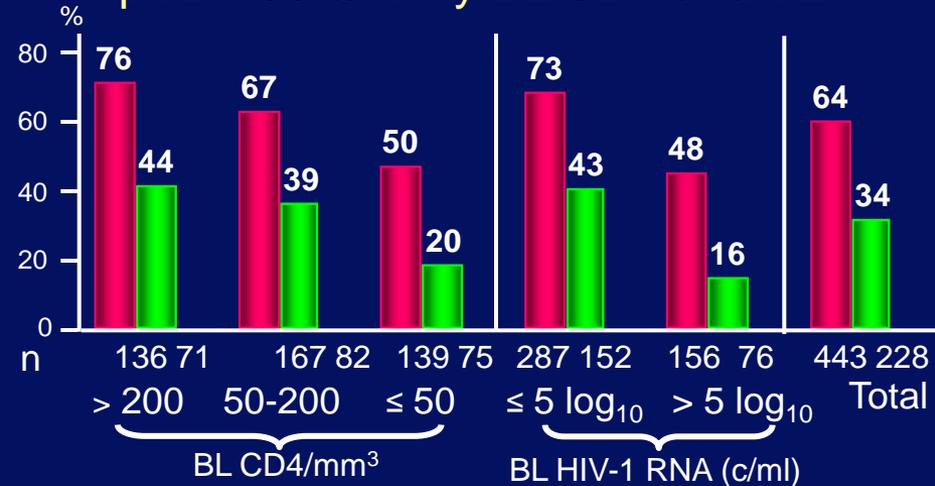
■ Raltegravir + TO

■ Placebo + TO

pVL < 50 c/ml by GSS of OT

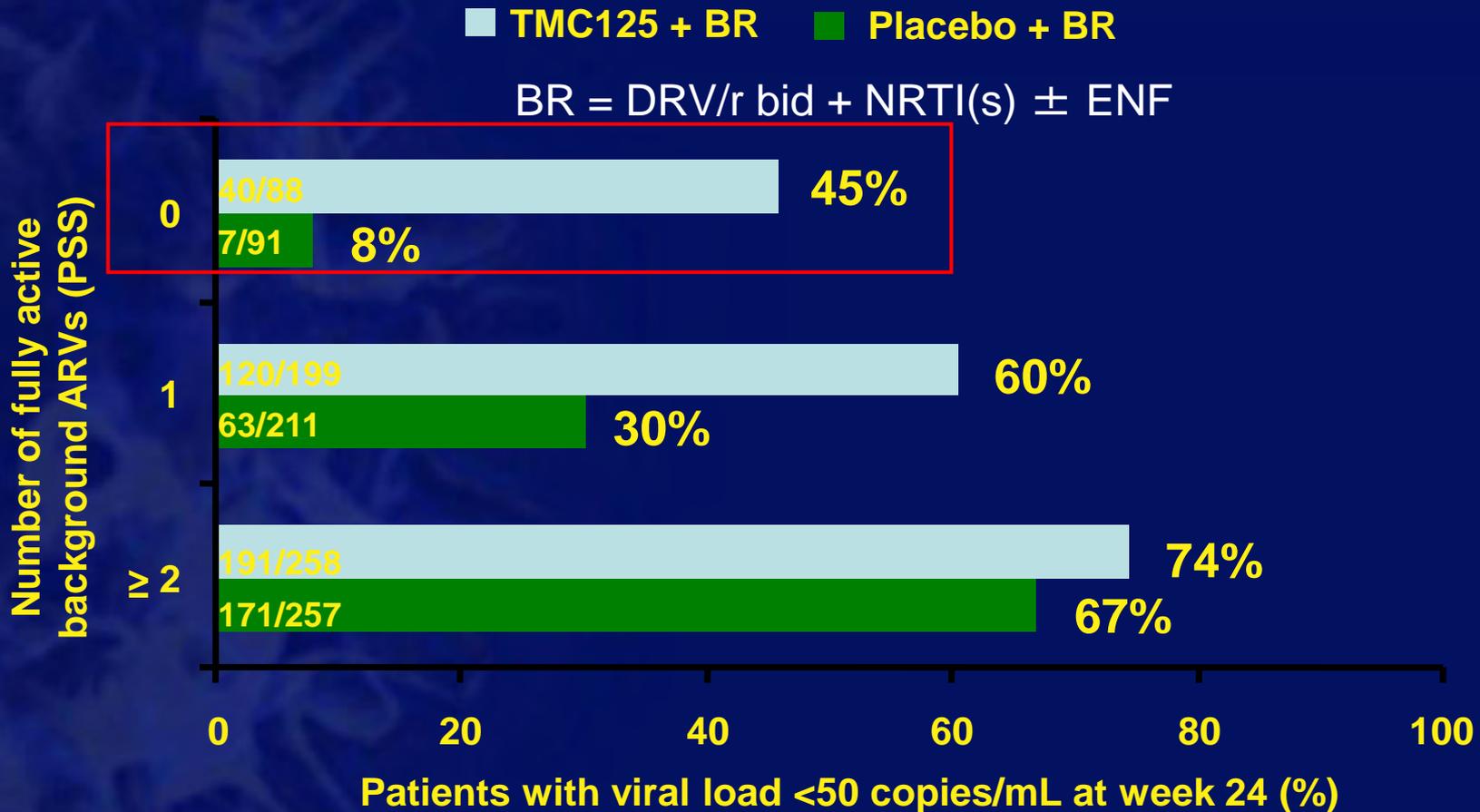


pVL < 50 c/ml by BL CD4 and VL



GSS = Genotypic Sensitivity Score

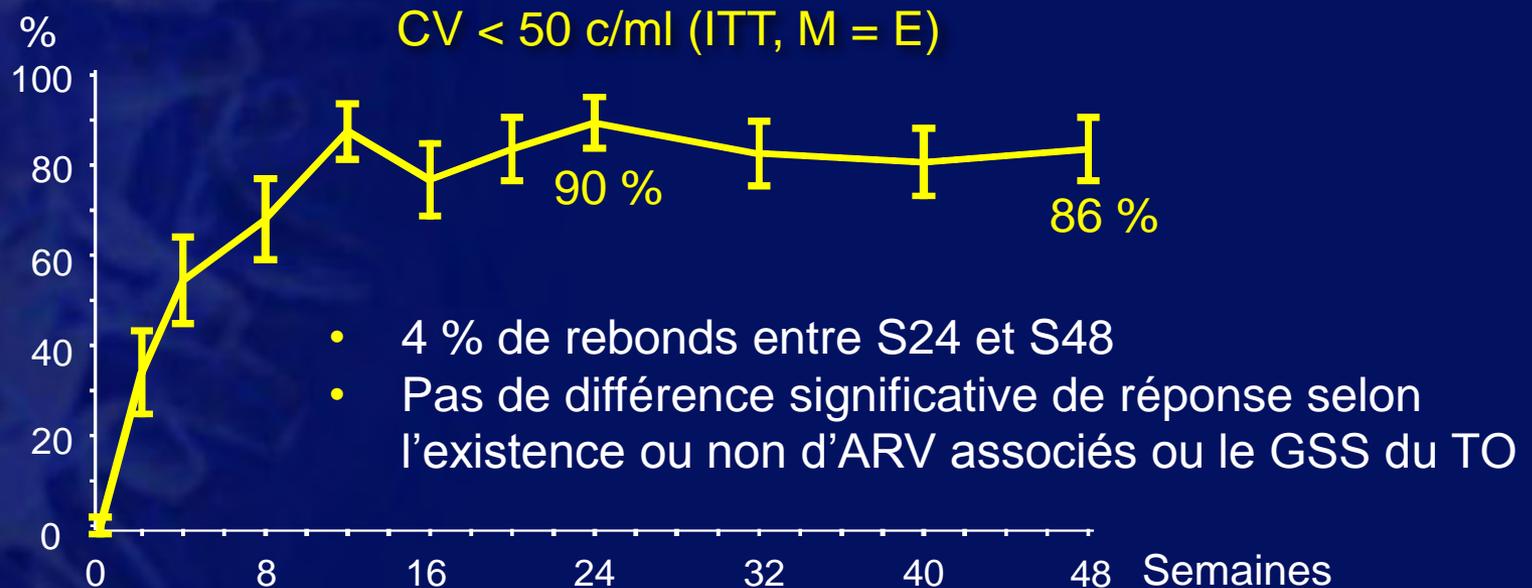
DUET : Response (<50 c/mL) according to number of active background ARVs



Analysis excludes patients who discontinued except for virologic failure; PSS = phenotypic sensitivity score; darunavir and enfuvirtide are counted as fully active if FC<10 or used *de novo*, respectively

Essai TRIO : raltégravir + etravirine + darunavir/r chez des patients en multi-échec - Résultats à S48

- Essai ANRS139, multicentrique non comparatif
- 103 patients, médiane CD4 à J0 : 255/mm³, médiane CV à J0 : 4 log₁₀ c/ml (IQR : 3,6 - 4,6)
- 83 % des patients reçoivent également des INTI, 12 % ENF
- 14 % reçoivent uniquement la trithérapie RAL + ETR + DRV/r (sans autre ARV)



- Gain médian de CD4 à S48 : 108/mm³

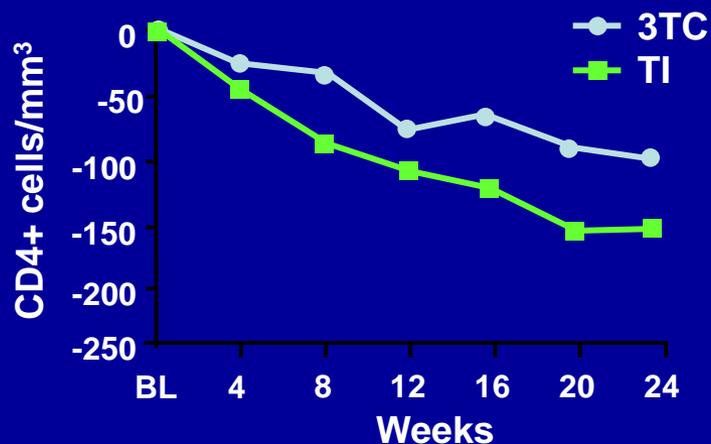
Essai TRIO : raltégravir + etravirine + darunavir/r chez des patients en multi-échec - Résultats à S96 (2)

- Essai ANRS139, multicentrique, ouvert, non comparatif
- 100/103 patients poursuivent l'essai au delà de S48
- Médiane CD4 à J0 : 258/mm³, médiane CV à J0 : 4,2 log₁₀ c/ml
- 83 % des patients reçoivent également des INTI, 12 % ENF
- 14 % reçoivent uniquement la trithérapie RAL + ETR + DRV/r
- **Résultats**
 - CV < 50 c/ml à S96 = 81 % (IC 95 % : 73 % - 89 %)
 - Gain médian de CD4 à S96 : 149/mm³
 - Echec virologique (2 CV consécutives > 50 c/ml), n = 19
 - 8 à S24
 - 4 entre S24 et S48
 - 7 entre S48 et S96
 - 14/19 reviennent à une CV < 50 c/ml à S96 sans modification de traitement
 - 1 seule interruption de traitement (toxidermie à RAL à S8)

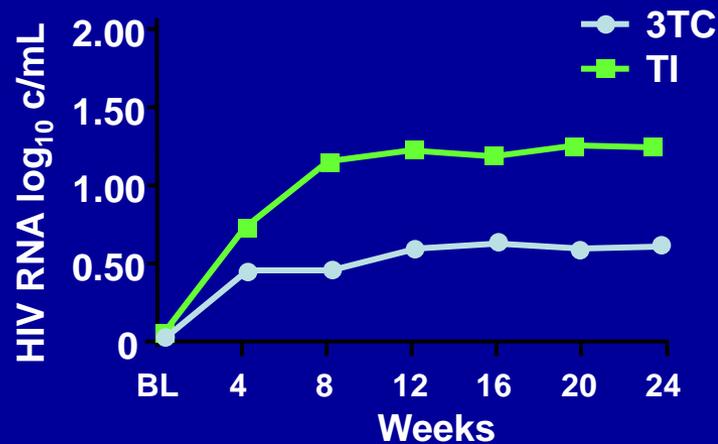
Treatment interruption vs 3TC monotherapy (E-184V Study)

- Pilot study in patients failing ART ($n=50$)
- Randomized HBV-negative subjects on 3TC-containing ART with $CD4+ >500$ cells/mm³ and HIV RNA >1000 c/mL to treatment interruption (TI) arm or continue 3TC alone (3TC arm)
- Replication capacity improved in interruption group and remained low in 3TC monotherapy group

Median change in CD4+ cell count



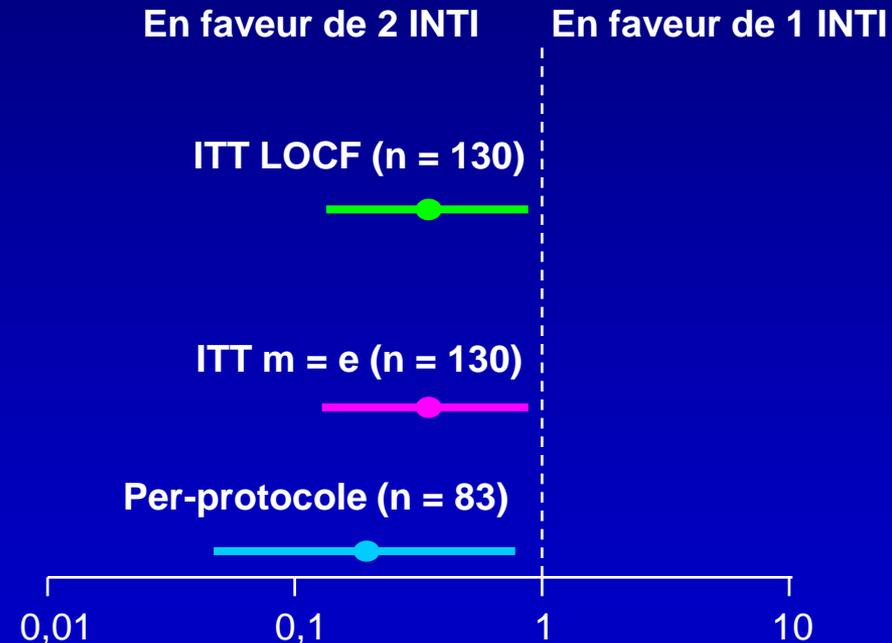
Mean change in HIV RNA



Quel rôle pour les INTI dans les traitements des échecs comportant du RAL ?

- Etude de la Swiss Cohort
- 130 patients en échec virologique traités par nouveau schéma comportant du RAL et 1 INTI ou 2 INTI
- Si présence de 1 seul INTI, réponse virologique moindre dans l'analyse multivariée ajustée
- Si 2 INTI, comporte FTC dans 70,4 % des cas et 3TC dans 16,7 % des cas. Si 1 seul INTI, 3TC dans 42,1 % des cas
- M184I/V présente chez 80 % des patients recevant 3TC ou FTC
- **Conclusion** : contribution des INTI, même si partiellement actifs, dans les traitements des échecs virologiques comportant du RAL

Analyse multivariée pondérée
(OR de CV < 50 c/ml à S24)



In case of resistance mutations demonstrated

General recommendations:

- 1 Use 2 or preferably 3 active drugs in the new regimen (including active drugs from previously used classes)
- 2 Any regimen should use at least 1 fully active PI/r (e.g. darunavir/r)† plus 1 drug from a class not used previously e.g. fusion, integrase or CCR inhibitor (if tropism test shows R5 virus only), or 1 NNRTI (e.g. etravirine), assessed by genotypic testing
- 3 Defer change if < 2 active drugs available, based on resistance data, except in patients with low CD4 count (<100/mm³) or with high risk of clinical deterioration for whom the goal is the preservation of immune function through partial reduction of Plasma HIV RNA (> 1 log reduction) by recycling.
- 4 If limited options, consider experimental and new mechanistic drugs, favouring clinical trials (but avoid functional monotherapy)
- 5 Treatment interruption is not recommended

Optimisation of new regimen:

- If demonstrated NRTI multiple resistance, avoid NRTI but
- Consider continuation of 3TC or FTC even if documented resistance mutation (M184V/I)
- Select 1 active ritonavir-boosted PI. If at all possible avoid double boosted PIs
- Etravirine potentially active in selected NNRTI-mutation profiles
- Always check for drug-drug-interactions, and when necessary perform TDM of drugs of new regimen if available

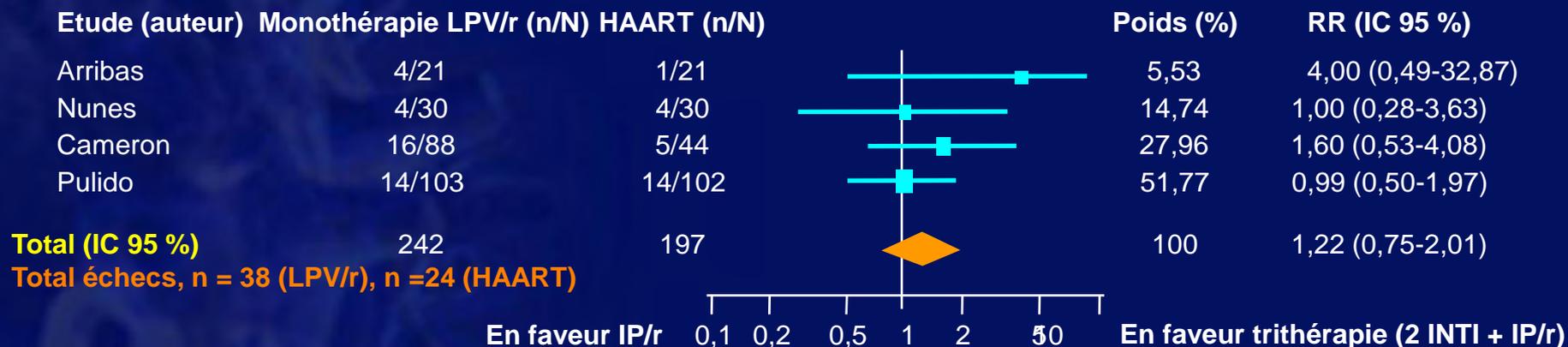
If many options are available, criteria of preferred choice include: simplicity of the regimen, toxicity risks evaluation, drug-drug-interactions, future salvage therapy

Traitements antirétroviraux sans INTI en situation de suppression virologique

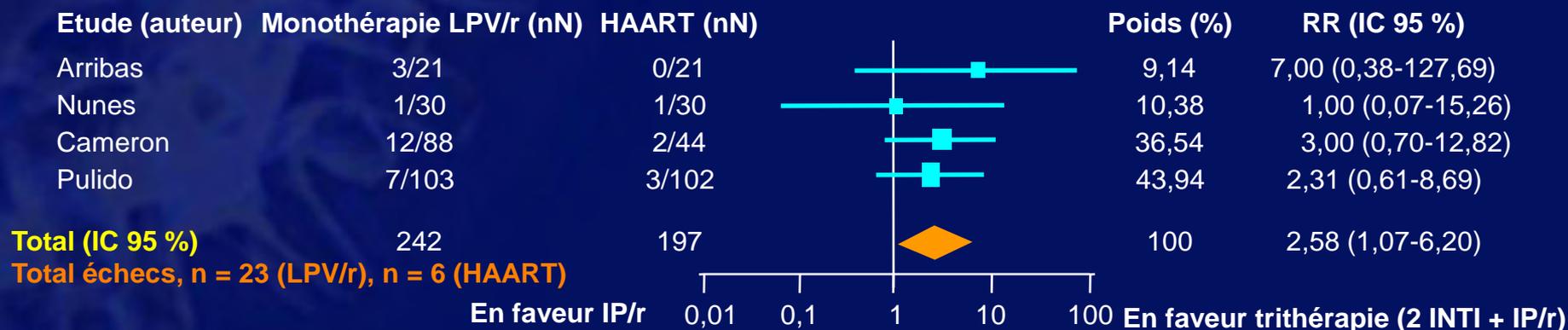
Simplification pour monothérapie de LPV/r : méta-analyse des 4 essais randomisés

Patients en succès virologique sous trithérapie classique : randomisation entre poursuite du traitement en cours ou monothérapie de LPV/r

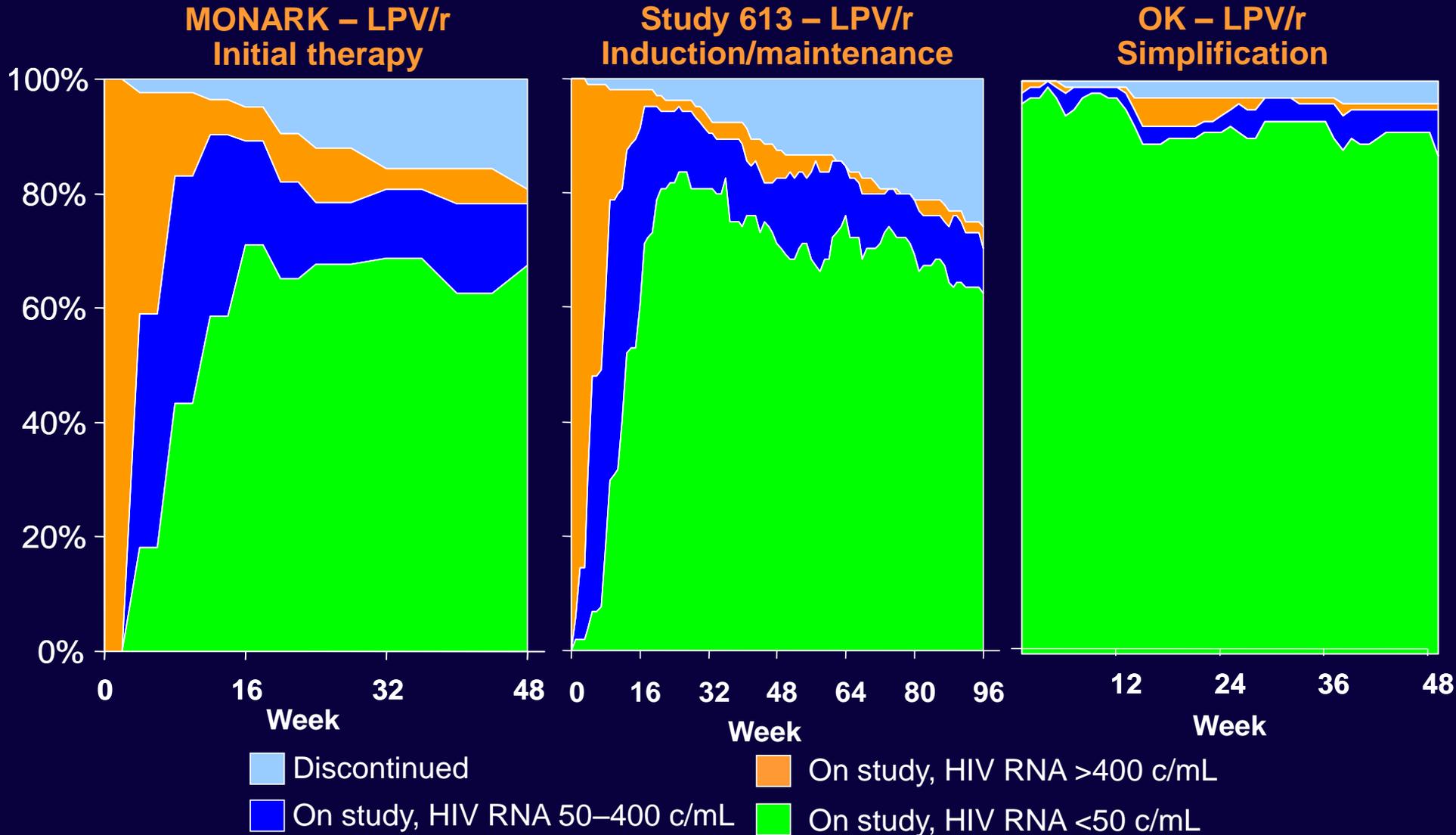
CV détectable : analyse en intention de traiter



CV détectable : analyse en per-protocole

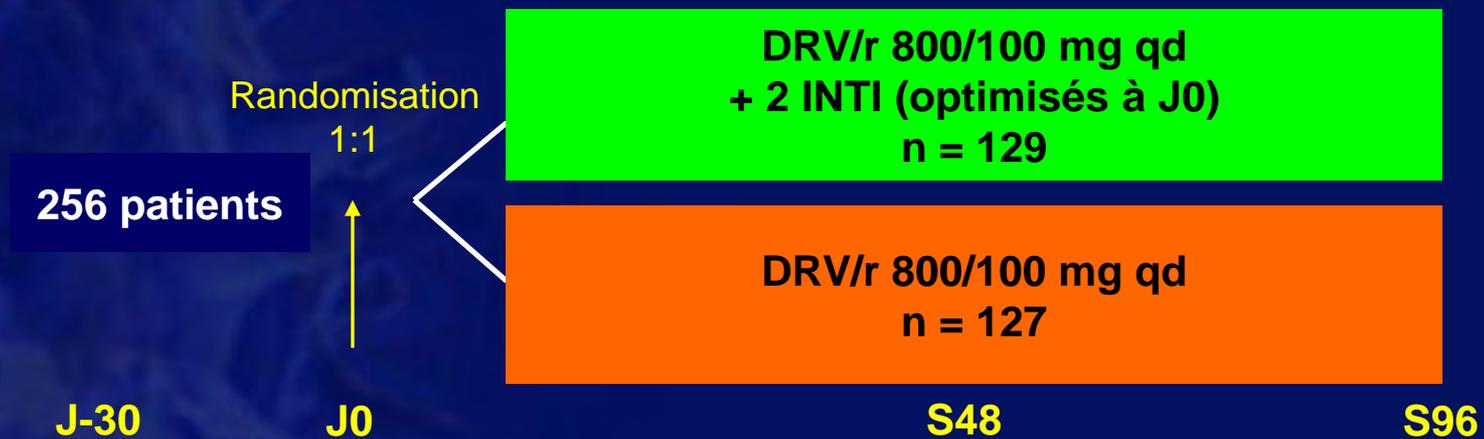


Monotherapy with LPV/r



Essai MONET : monothérapie DRV/r qd vs DRV/r qd + 2 INTI chez des patients en succès virologique (1)

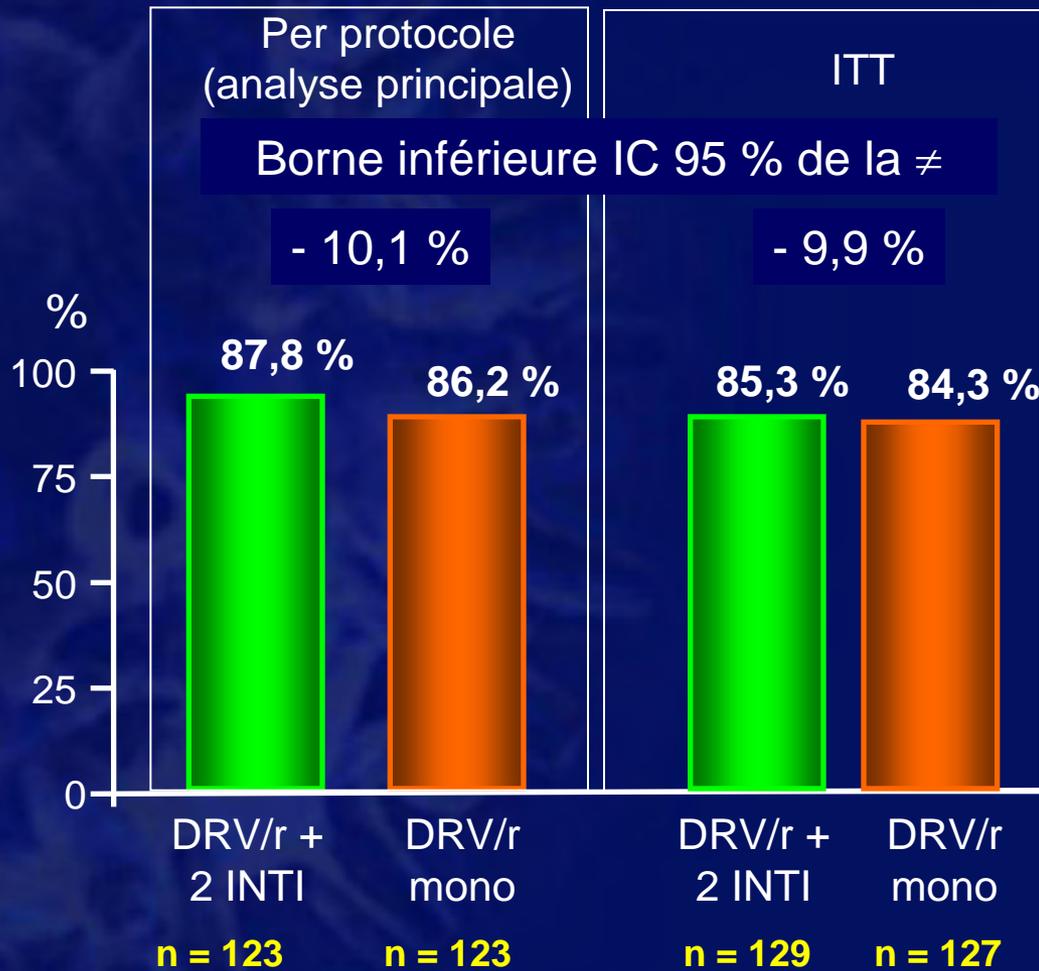
- Critères d'inclusion :
 - sous 2 INTI + (INNTI ou IP/r) (facteur de stratification), naïf de DRV
 - CV < 50 c/ml > 6 mois et pas d'antécédent d'échec virologique



- Critère de jugement principal = CV < 50 c/ml à S48 (TLOVR, analyse per protocole, switch = échec)
 - échec si 2 CV consécutives > 50 c/ml, arrêt DRV/r ou INTI (NB : switch INTI autorisés)
- Hypothèse = non-infériorité de la monothérapie de DRV/r avec borne inférieure IC 95 % bilatéral de - 12 %

Essai MONET : monothérapie DRV/r qd vs DRV/r qd + 2 INTI chez des patients en succès virologique (2)

CV < 50 c/ml à S48 (TLOVR, switch = E)



Non-infériorité de DRV/r mono

- À la dernière visite, le % de patients avec CV < 50 c/ml était de 97,7 % sous DRV/r + 2 INTI et de 97,6 % sous DRV/r
- Parmi les 11 patients du bras monothérapie darunavir/r qui ont eu au cours des 48 semaines 2 charges virales consécutives > 50 copies/ml, 10 ont pu réobtenir une charge virale < 50 copies/ml à S48, 3 fois sans aucune modification du traitement, 4 fois avec réinduction par 2 INTI, dans les 3 autres cas suite à un changement de traitement.

MONET: Outcome of “double blips” in HIV RNA DRV/r mono arm (11 patients)

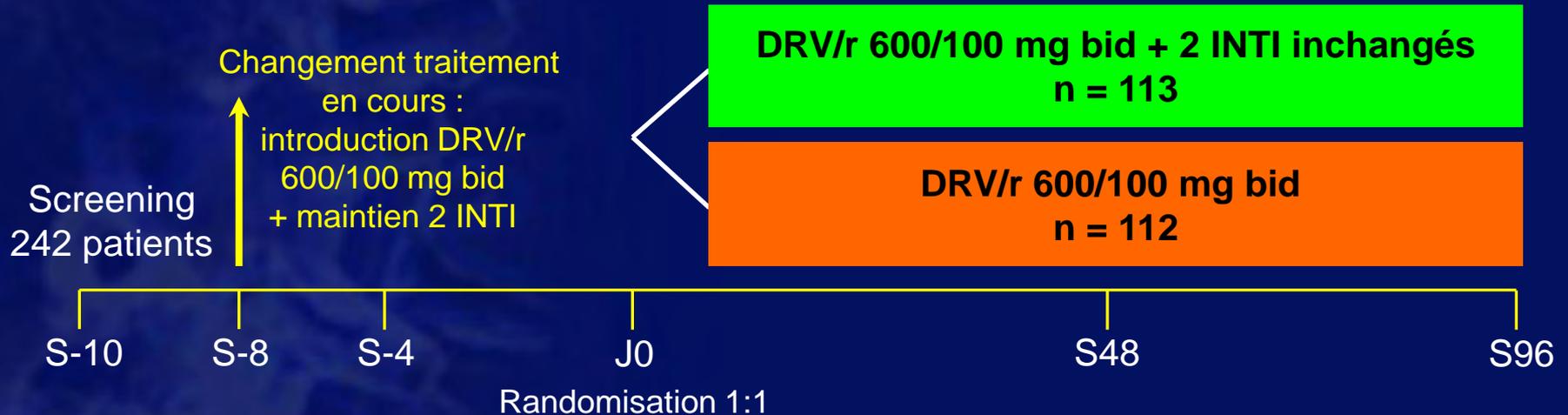
Patient number	Highest HIV RNA	Change in ARVs	HIV RNA at Week 48
1	140 and 133	No change (sinusitis)	<50
2	59 and 214	ZDV/3TC/NVP	<50
3	132 and 139	LPV/r mono	<50
4	539 and 862	TDF/FTC/EFV	<50
5	158 and 140	ABC/3TC/DRV/r	<50
6	40500 and 628	No change (stopped drug)	<50
7	51 and 80	No change (Hep C)	<50
8	106 and 268	TDF/FTC/DRV/r	<50
9	722 and 157	TDF/FTC/DRV/r	<50
10	779 and 267	ABC/3TC/DRV/r	<50
11	67 and 810	DRV/r (stopped drug)	810

MONET: Outcome of “double blips” in HIV RNA DRV/r + 2NRTI arm (7 patients)

Patient number	Highest HIV RNA on trial	Change in ARVs	HIV RNA at Week 48
1	294 and 116	No	<50
2	54000 and 3400	No - stopped drug	<50
3	78 and 50	No	<50
4	164 and 67	No	<50
5	989 and 59	No	<50
6	746 and 2230	No	2230
7	128 and 548	No	<50

Essai MONOI : monothérapie DRV/r bid vs DRV/r bid + 2 INTI chez des patients en succès virologique (1)

- Critères inclusion :
 - sous traitement ARV depuis plus de 18 mois, $CD4 \geq 200/mm^3$,
 - CV < 400 c/ml depuis plus de 18 mois et < 50 c/ml au screening
 - naïf de DRV, et pas d'antécédent d'échec virologique aux IP

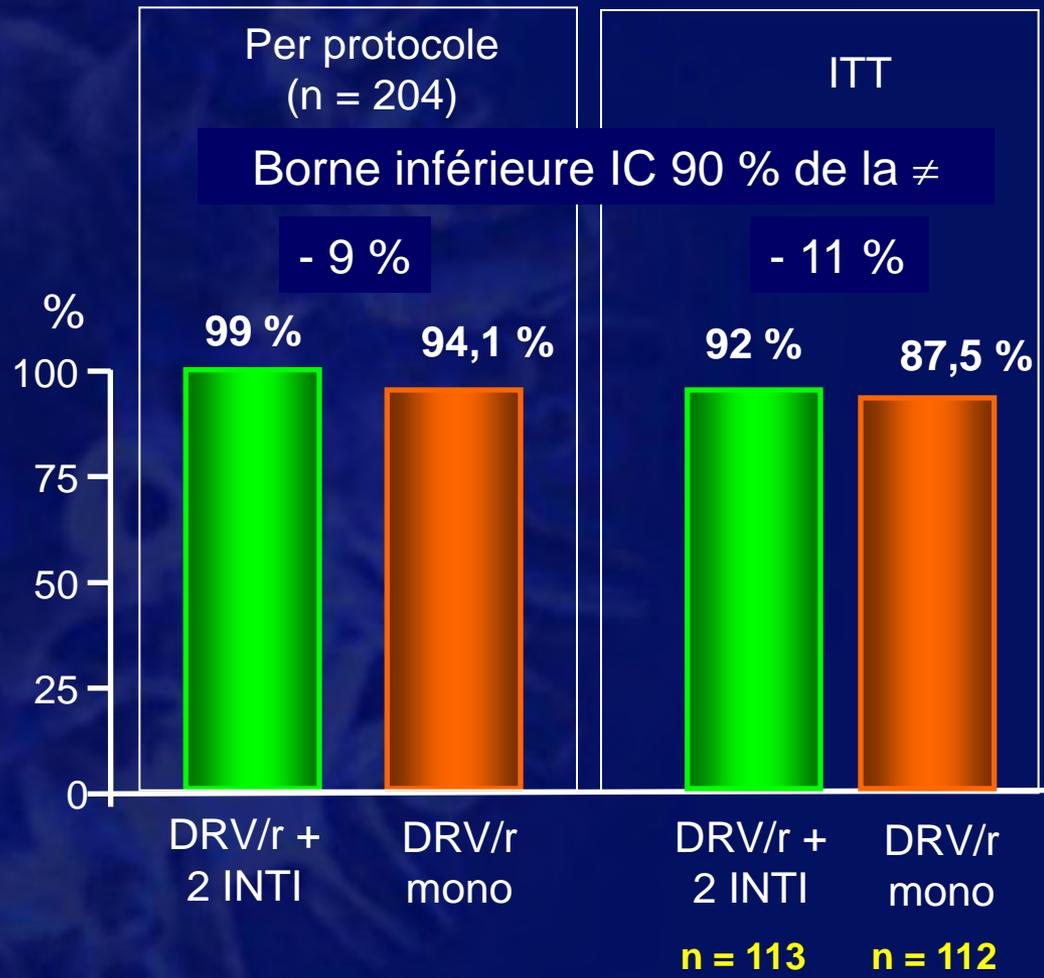


- Critère de jugement principal = succès virologique à S48
 - échec si : 2 CV consécutives > 400 c/ml, modification traitement ARV, sortie d'étude
- Hypothèse : non-infériorité de la monothérapie de DRV/r avec borne inférieure IC 90 % bilatéral de - 10 %

Essai MONOI : monothérapie DRV/r bid vs DRV/r bid

+ 2 INTI chez des patients en succès virologique

Succès virologique (CV < 400 c/ml) à S48 (2)



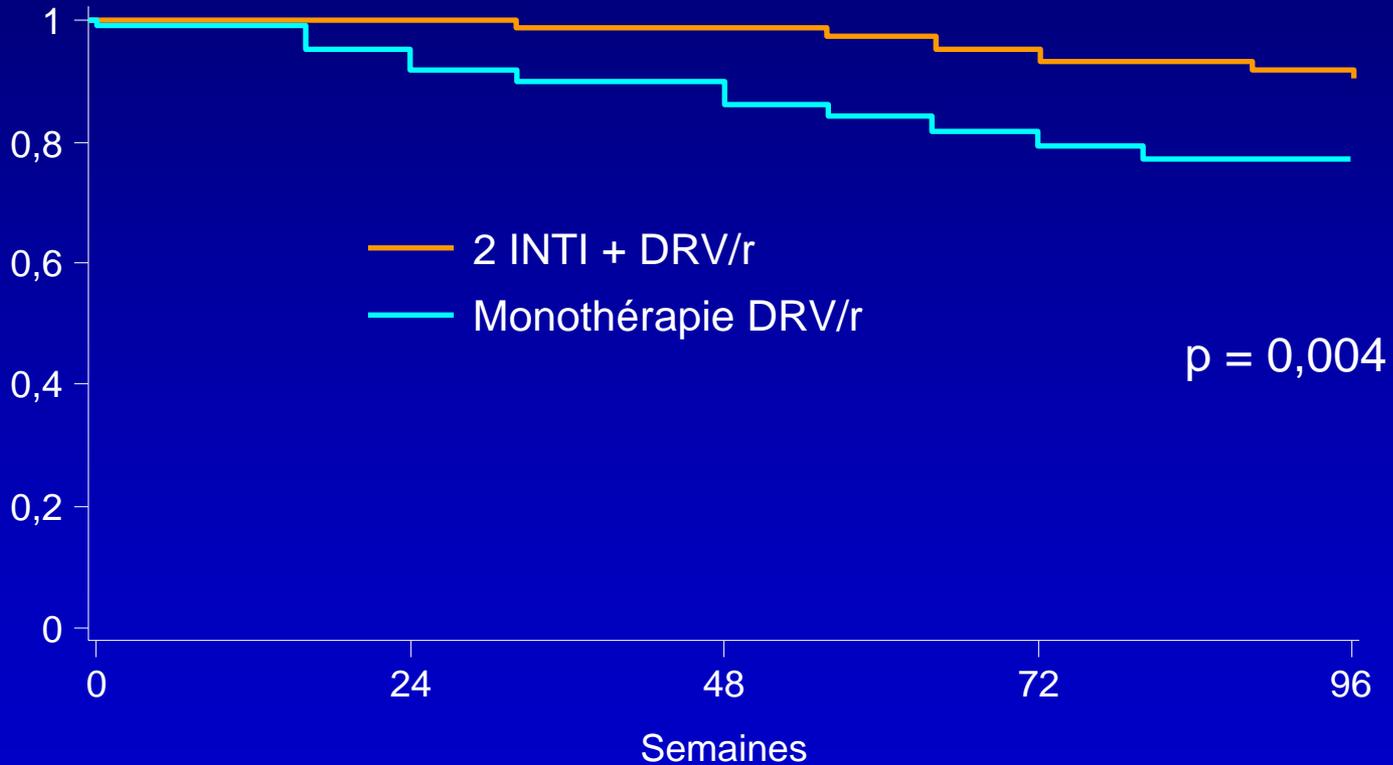
Causes d'échec

Population ITT	DRV/r + INTI	DRV/r
Modification traitement ARV	6 (5,3 %)	8 (7,1 %)
Sortie étude	3 (2,7 %)	3 (2,7 %)
Échec virologique	0	3 (2,7 %)

- Chez les 3 échecs virologiques, l'intensification avec 2 INTI permet l'obtention d'une CV < 50 c/ml ; pas d'émergence de R à DRV
- % CV < 50 c/ml à S48 (ITT) :
 - DRV/r + 2 INTI = 92 %
 - DRV/r = 86,6 %
- Evénements indésirables graves
 - 15 sous DRV/r + INTI dont 1 SNC
 - 14 sous DRV/r dont 3 SNC (2 attribués au VIH)

Essai MONOI : facteurs prédictifs de l'échec virologique de la monothérapie de DRV/r bid (1)

Proportion de patients sans rebond virologique
(2 CV consécutives > 50 c/ml)



Essai MONOI : facteurs prédictifs de l'échec virologique de la monothérapie de DRV/r bid (2)

Analyse multivariée : facteurs associés au rebond virologique dans le bras de monothérapie de DRV/r

	A S48		A S96	
	OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
CV < 1 c/ml à J0	0,24 (0,05 - 0,86)	0,042	-	
CV > 50 c/ml à J0	7,84 (1,22 - 52,2)	0,025	-	
Observance non optimale (< 100 %)	-		3,84 (1,29 - 12,49)	0,02
Durée traitement ARV antérieur (par 5 ans de moins)	-		2,93 (1,43 - 6,66)	0,006
ADN VIH-1 à J0 (par log ₁₀ c/10 ⁶ cellules) *	-		2,66 (1,11 - 7,48)	0,04

* ADN VIH (log₁₀ c/10⁶ cellules) : 4,2 si rebond virologique vs 3,9 si pas de rebond

NEVATA : Switch to NVP + ATV/r vs continuation of LPV/r + 2 NRTI (randomized study)

59 HIV+ patients with VL < 40 c/ml on LPV/r + 2 NRTI :

at W48, pVL < 40 c/ml in

96% of NVP + ATV/r (switch)

vs

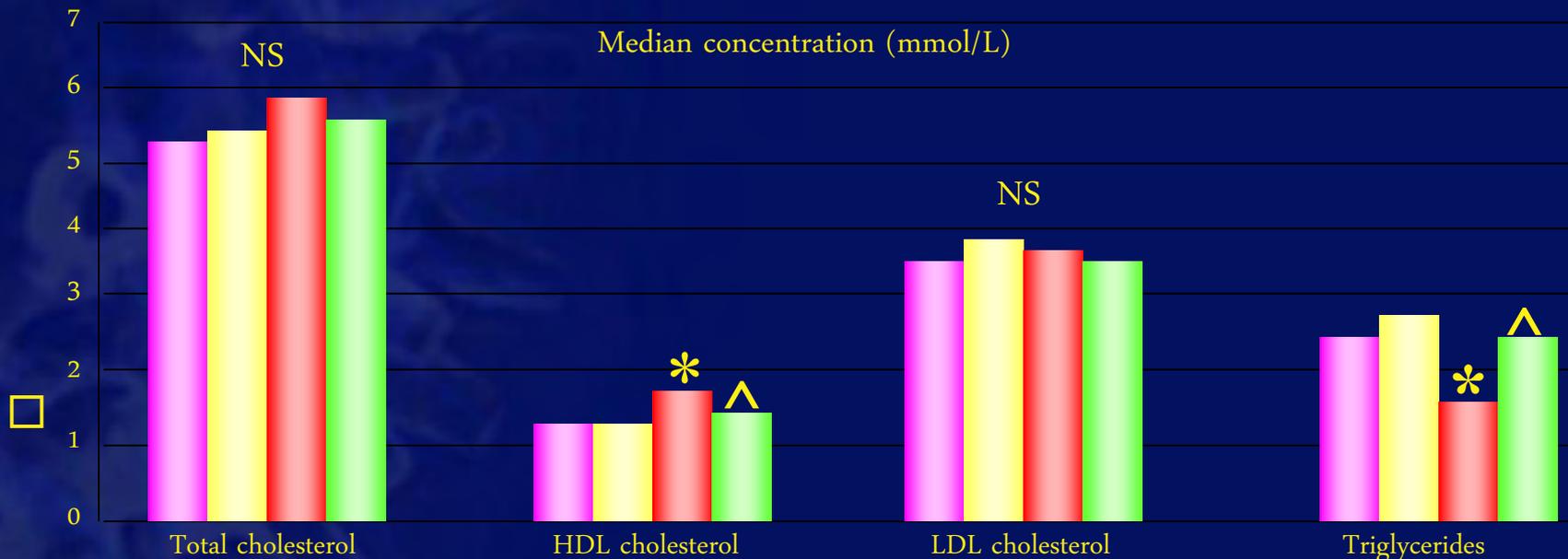
71 % of LPV/r + 2 NRTI (continuation)

■ BL: NVP + ATV/r

■ W48: NVP + ATV/r

■ BL: LPV/r + 2 NRTI

■ W48: LPV/r + 2 NRTI



NS= not significant differences

*P < 0.001 within-Group A comparison; ^ P < 0.05 between Group A and B at week 48

Raltegravir bid + atazanavir qd en switch chez des patients avec CV indétectable

- Etude ouverte, observationnelle, 30 patients avec CV < 400 c/ml > 4 mois, et < 50 c/ml à l'inclusion, pas d'antécédent d'échec virologique aux IP, naïf RAL
- Sous ARV comportant : INNTI (n = 5) ; IP/r (n = 9) ; IP (n = 13) ; TZV (n = 3)
- Sous hypolipidémiant (n = 11)
- Changement de traitement pour RAL 400 mg bid (avec ou sans repas) + ATV 400 mg qd (avec repas)

Résultats à S24

- CV (ITT, M = E)
 - < 400 c/ml = 93 % (27/29)
 - < 48 c/ml = 83 % (24/29)
- CD4 inchangés

Pas de tests de résistance !

- C_{24h} ATV médiane (n = 18) = 63 ng/ml (extrêmes 0-158 ng/ml)

Dose optimale de ATV dans schéma avec RAL ?
400 qd insuffisant ; 300 bid toxique ?

VIRIS

- 20 patients sous NVP + IP/r (n = 10) ou TDF/FTC (n = 9) ou TDF (n = 1)
- CV < 50 c/ml depuis 55 mois, CD4 : 642/mm³
- Switch pour RAL 400 mg bid + poursuite NVP (qd ou bid)
 - Pour intolérance clinique ou biologique
- Suivi 1 an :
 - Aucun échec virologique. 100% succès
 - 1 abandon pour décision patient revenir à qd
 - Amélioration des paramètres lipidiques
 - Significatif pour HDL-cholestérol et rapport cholestérol total/HDL-cholestérol, et triglycérides
 - Pas de modification significative des paramètres rénaux
- Essai randomisé (NEVRAL) prévu Q1-2012
 - Patients sous IP/r : randomisation
 - Switch pour TDF/FTC + RAL bid
 - Vs switch pour NVP-XR qd + RAL bid

Traitements antirétroviraux sans INTI

en 1^{ère} ligne de traitement antirétroviral

Recommandations européennes 2011 (version 5.3)

Traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne

1 ARV de la colonne A + 2 INTI de la colonne B	A	B	Remarques
Recommandés	INNTI EFV ¹ NVP ² ou IP/r ATV/r ³ DRV/r ³ LPV/r ⁴ SQV/r ou RAL ⁵	TDF/FTC ABC/3TC ⁶⁻⁷	TDF/FTC co-formulé ABC/3TC co-formulé EFV/TDF/FTC co-formulé ATV/r 300/100 mg qd DRV/r 800/100 mg qd LPV/r 400/100 mg bid ou 800/200 mg qd SQV/r 500/100 mg x 1 sem. puis 1000/100 mg bid RAL 400 mg bid
Alternative	SQV/r FPV/r	ZDV/3TC ⁸ ddi/3TC ⁸ ou ddi/FTC ⁸	ZDV/3TC co-formulé FPV/r 700/100 mg bid ou 1400/100 mg qd

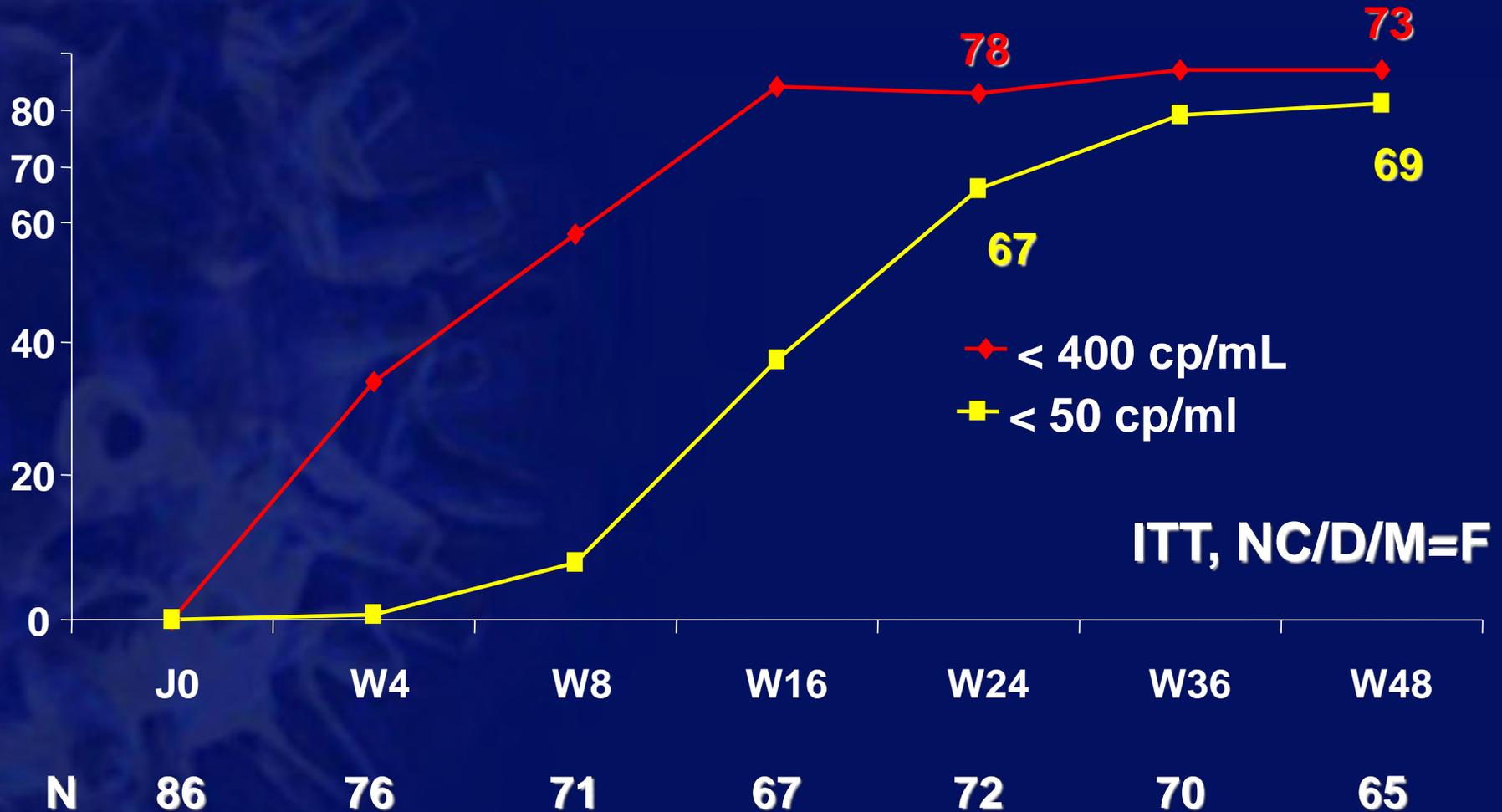
* Les génériques d'ARV deviennent disponibles et peuvent être utilisés à condition qu'ils remplacent les mêmes molécules mais sans rompre les formes combinées

- 1) Non recommandé chez femme enceinte ou sans contraception efficace ; inactif sur VIH-2 et VIH-1 Groupe O
- 2) Utiliser avec extrême prudence chez femme si CD4 > 250/mm³ et homme si CD4 > 400/mm³ ; inactif sur VIH-2 et Groupe O
- 3) Etude CASTLE : tolérance ATV/r > LPV/r ; Etude ARTEMIS : efficacité et tolérance DRV/r > LPV/r
- 4) Etude ACTG5142 : efficacité virologique LPV/r < EFV. Toutefois, absence de mutations de résistance aux IP si échec LPV/r
- 5) Indiqué en association à TDF/FTC
- 6) ABC + NVP contre-indiqué si HLA B*5701+. Si HLA B*5701-, information sur risque HSR reste nécessaire
- 7) Utiliser avec prudence si risque cardiovasculaire élevé et/ou CV > 100 000 c/ml
- 8) Seulement si autres combinaisons d'INTI non disponibles ou intolérance

HAART without NRTI(s): SQV-sgc + RTV + EFV

- Randomized, open-label study
- 24 ARV-naïve patients (EFV Day 0 vs Day 29)
- RTV 400mg BID + SQV-sgc 400mg BID ± EFV 600mg QD
- Day 0
 - CD4 count = 267 cells/mm³ HIV RNA = 4.77 log₁₀ copies/mL
- Month 1
 - HIV RNA = -2.13 ± 0.4 log₁₀ copies/mL (same reduction in both groups)
- Month 6 (n=17) and Month 12 (n=13)
 - HIV RNA <50 copies/mL in all patients
- 3 patients discontinued due to intolerance or poor adherence
- Month 1 to Month 12 changes
 - cholesterol >7.9mmol/L in 10 (42%) patients
 - triglycerides >11mmol/L in 5 (21%) patients

PI/r + NNRTI Bitherapy Kaletra Sustiva (BIKS) Viral load response (W48)



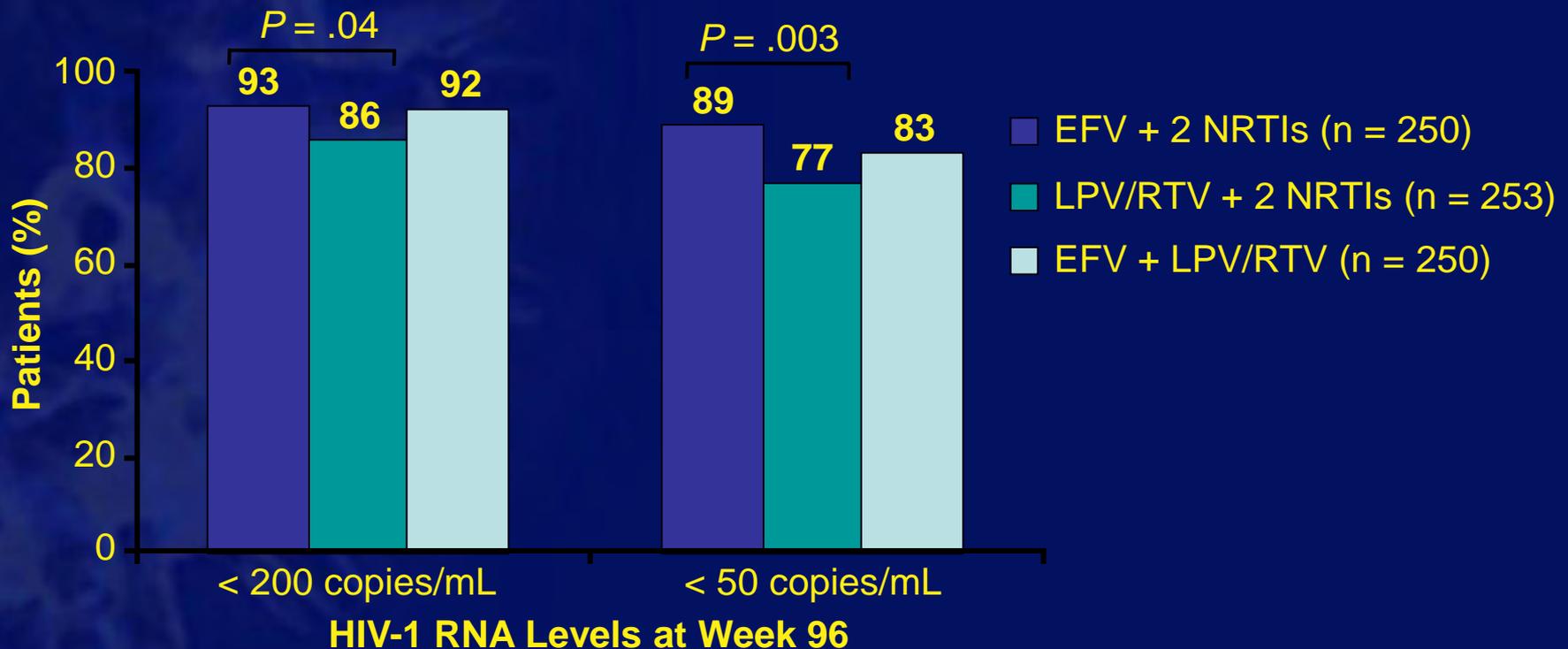
BIKS

Disposition of Subjects (W48)

- On-study on-drug n=65 (76%)
 - Median duration on study regimen = 32 weeks
- Discontinuation n=21 (24%)
 - virologic failure n = 1
 - discontinuation due to side effects n = 7
 - **CNS side effect** n=3
 - **Dyslipidemia** n=1
 - **Pruritus** n=1
 - **Cutaneous rash** n=2
 - lost to follow-up n=6
 - other reasons n = 7
 - (pregnancy, patient's decision, non adherence, protocol violation , intercurrent disease)

ACTG 5142: HIV-1 RNA < 200 or < 50 copies/mL at Week 96

- Percentage of patients with HIV-1 RNA < 200 or < 50 copies/mL at Week 96 significantly higher with EFV plus 2 NRTIs vs LPV/RTV plus 2 NRTIs in ITT analysis where switches included and missing values censored



Essai HIPPOCAMPE (ANRS 121)

- 117 patients naïfs d'ARV
- Randomisation INNTI + IP/r vs 2 INTI + IP/r ou 2 INTI + INNTI
- INNTI + IP/r au choix = EFV + LPV/r, NVP + IDV/r, NVP + LPV/r
- Arrêt prématuré essai lors analyse intermédiaire
 - % CV < 50 c/ml
 - à S24
 - 60 % NRTI-sparing
 - 83% NRTI-containing (p = 0,009)
 - à S48
 - 67% NRTI-sparing
 - 83% NRTI-containing (p = 0,059)

Epargne d'INTI pour le traitement antirétroviral de 1^{ère} ligne

Analyse de la résistance à l'échec virologique (ACTG A5142)

	LPV/r + 2 INTI, n = 253	LPV/r + EFV, n = 250
Echec virologique S96, %	37 %	29 %
≥ 1 mutation majeure, n (%)	16 (21 %)	39 (70 %)
Mutations INTI, n (%)	15 (19 %)	6 (11 %)
Mutations INNTI, n (%)	2 (3 %)	37 (66 %)
Mutations majeures IP, n (%)	0	2 (4 %)

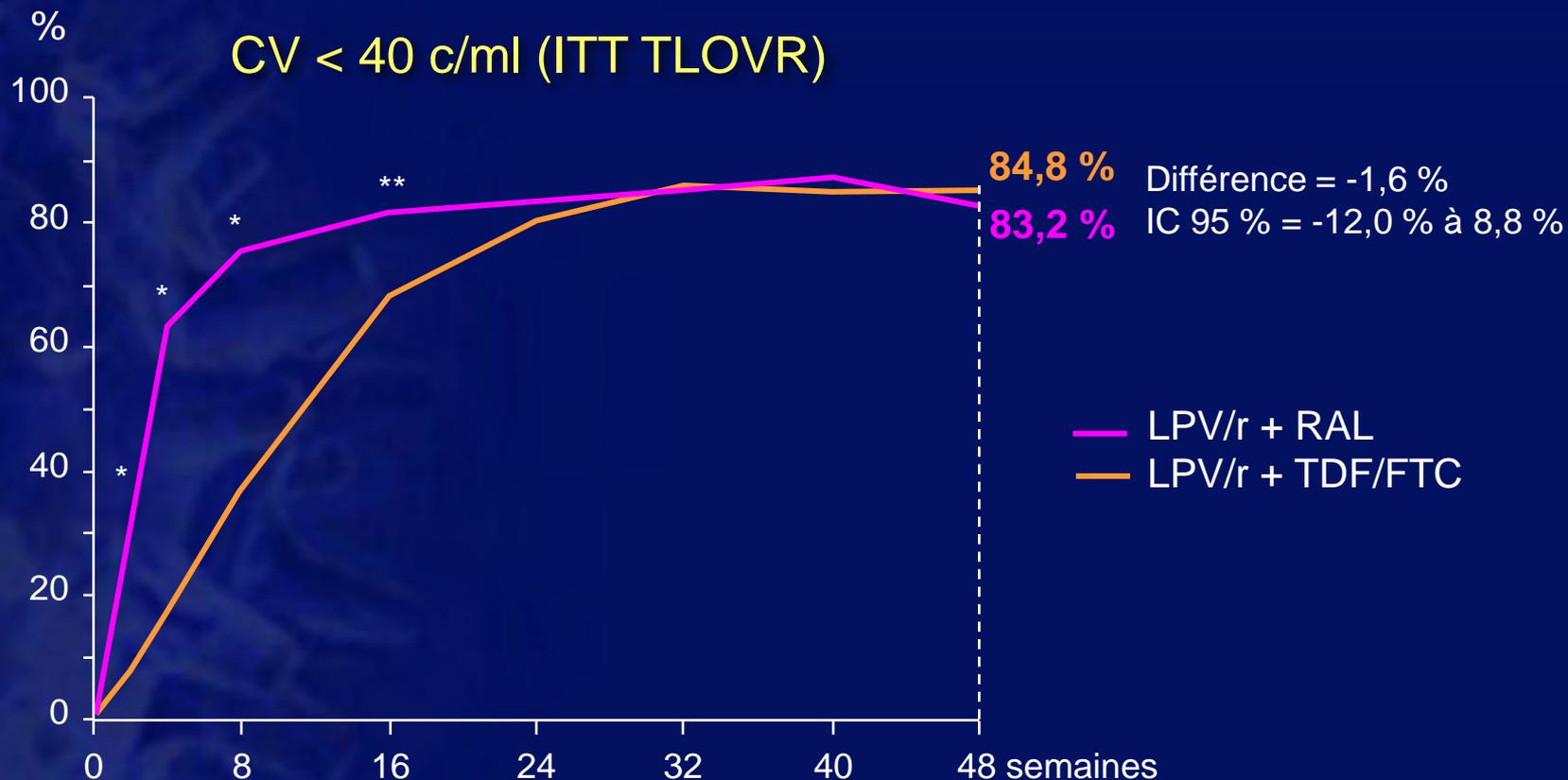
Analyse de la résistance à l'échec virologique (Hippocampe, ANRS 121)

	2 INTI + IP/r ou INNTI n = 57	IP/r + INNTI n = 60
Echec virologique S48, %	12,2 %	28,3 %
≥ 1 mutation majeure, n (%)	1 (14 %)	8 (47 %)
Mutations INTI, n (%)	0	0
Mutations INNTI, n (%)	1	6 (35 %)
Mutations majeures IP, n (%)	0	3 (18 %)

Stratégies IP \pm /r + autre classe

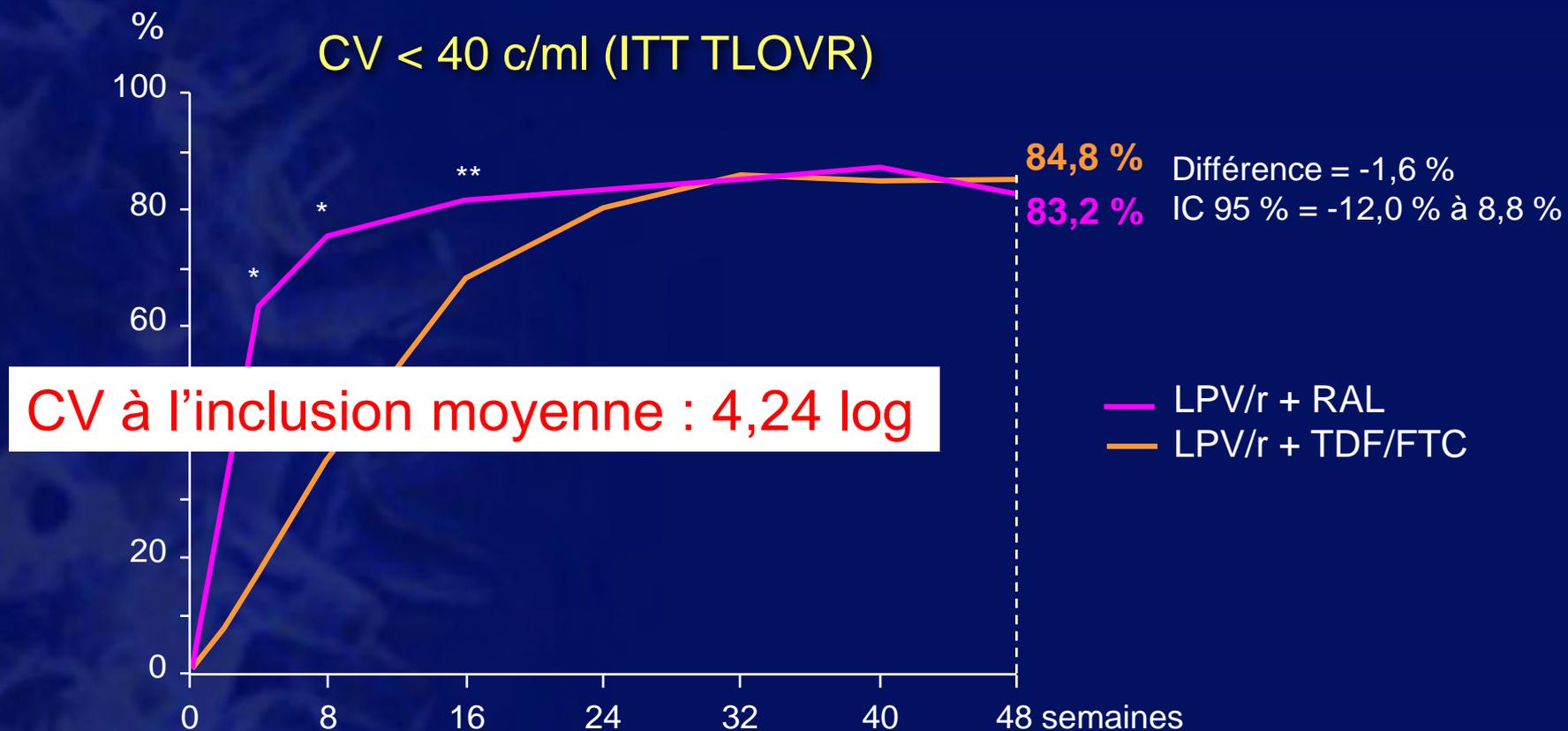
- LPV/r + RAL
- ATV + RAL
- ATV/r + MVC

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

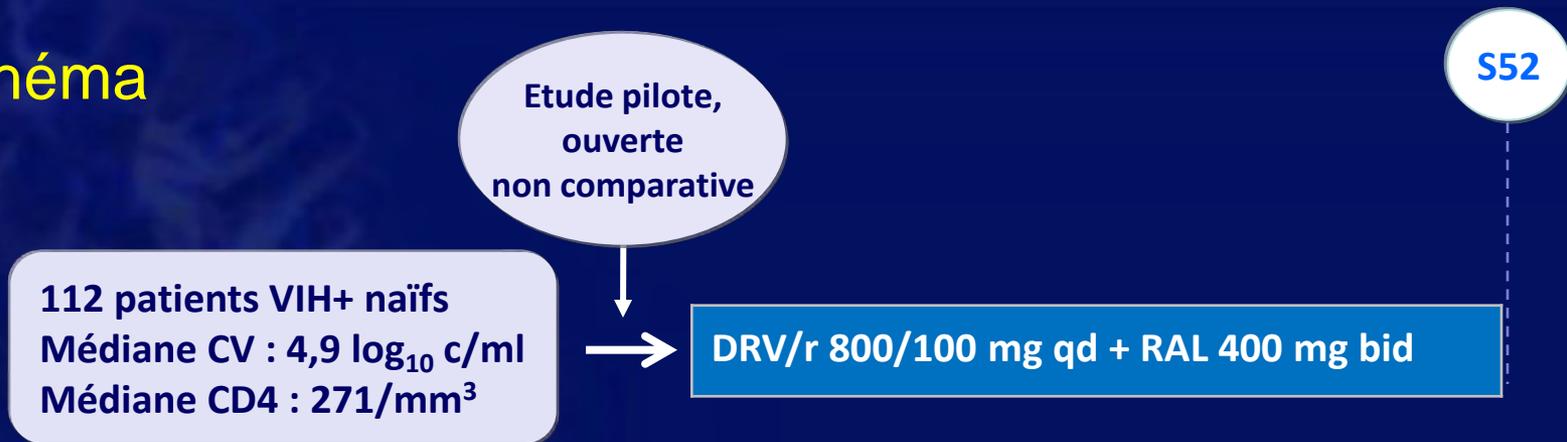
Essai PROGRESS : LPV/r + (RAL versus TDF/FTC) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S48 (3)



- 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 ACTG A5262 : DRV/r + RAL en 1ère ligne de traitement

■ Schéma

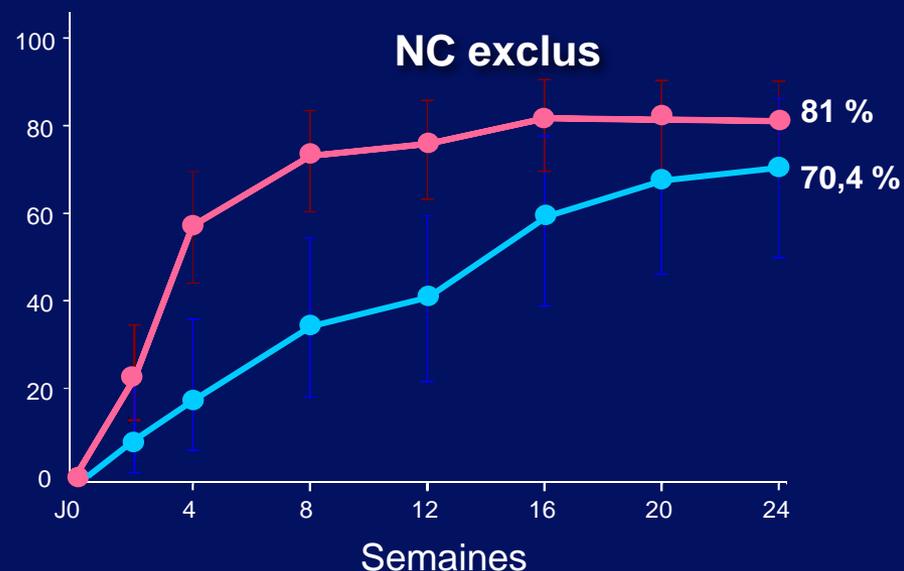
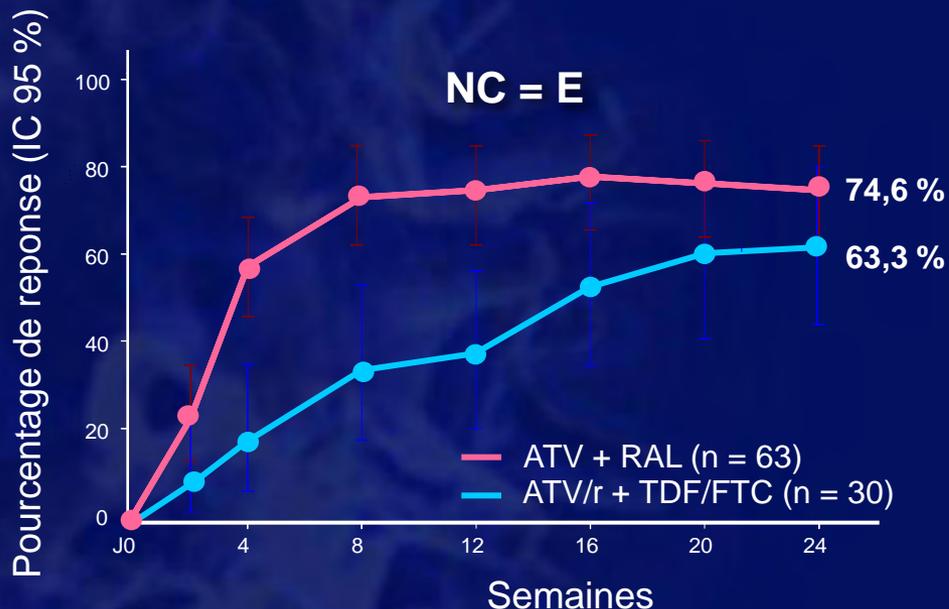


- Critère de jugement = échec virologique
 - CV confirmée > 1000 c/ml à S12 ou augmentation confirmée > 0,5 log₁₀ c/ml entre S4 et S12, ou CV confirmée > 50 c/ml à partir de S24
- Echec virologique
 - À S24 = 17 (16 %), 11 n'atteignant pas une CV indétectable et 6 rebonds
 - A S48 = 28 (26 %, IC 95 % : 19 % - 36 %), 11 rebonds supplémentaires
 - Parmi les 28 échecs, 13 ont une CV entre 50 et 200 c/ml, 6 entre 201 et 1000 c/ml, 5 > 1000 c/ml et 4 sans visite de confirmation de l'échec
 - Génotypage intégrase chez 25/28 patients : résistance documentée, n = 5
 - Génotypage protéase chez 23 patients : aucune résistance
- 3 modifications de traitement pour effet indésirable

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

ATV + RAL

CV > 50 c/ml
(n = 11)
(8/11 avec CV J0 > 250 000 c/ml)

CV > 400c/ml
(n = 6)

Résistance
RAL

Résistance
ATV
(n = 0)

R génotypique
et phénotypique
n = 4
Q148R + N155H + T97A
(n = 1)
Q148R (n = 1)
N155H (n = 2)

R phénotypique
mais pas de mutation
de R connue
(n = 1)

Gène intégrase
non amplifiable
(n = 1)

ATV/r + TDF/FTC

CV > 50 c/ml
(n = 8)
(4/8 avec CV J0 > 250 000 c/ml)

CV > 400c/ml
(n = 1)

Résistance
ATV
(n = 0)

Résistance
TDF/FTC
(n = 0)

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)

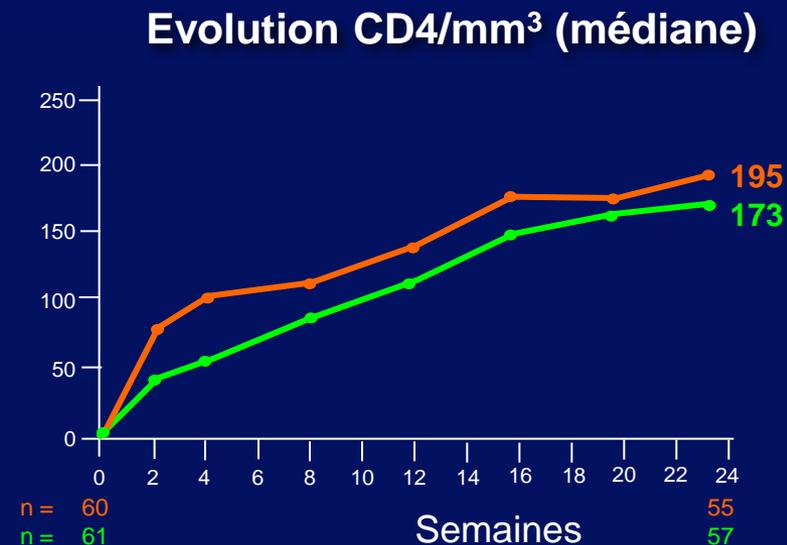
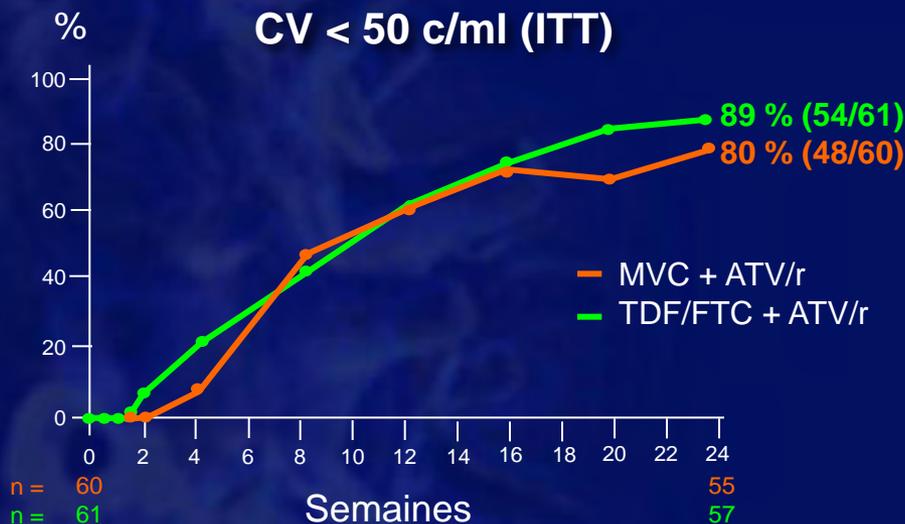
- Exposition ATV ($ASC_{0-24\text{ h}}$ et C_{\min}) plus élevée que celle observée dans CASTLE avec ATV/r + TDF/FTC ($ASC_{0-24\text{ h}} = 39\ 806$ versus $28\ 605$ ng.h/ml ; $C_{\min} = 687$ versus 526 ng/ml)
- Exposition RAL comparable aux données historiques

SPARTAN : interprétation !

- Hypothèse :
 - Les patients sous ATV bid + RAL ont des concentrations trop élevées de ATV avec dans 60% des cas une hyperbilirubinémie importante (Grade 4 chez 20% des patients), conduisant possiblement à une baisse de l'observance au cours du temps, entraînant des échecs virologiques, notamment chez les patients avec CV préthérapeutique élevée, en raison de la faible barrière génétique de RAL et de ATV non boosté ; toute baisse d'observance entraîne un rebond virologique, alors que ATV/r a une plus grande pardonance, surtout en association à TDF/FTC

Essai MVC QD + ATV/r versus TDF/FTC + ATV/r en 1^{ère} ligne de traitement : analyse intermédiaire à S24 (3)

Réponses virologique et immunologique



- Réponse virologique similaire selon CV < ou \geq 100 000 c/ml
Pour MVC + ATV/r :
 - 80 % (35/44) pour CV < 100 000 c/ml
 - 81 % (13/16) pour CV \geq 100 000 c/ml
- 5 patients évaluable pour résistance (CV > 500 c/ml)
 - 3 dans le bras MVC + ATV/r, 2 dans le bras TDF/FTC + ATV/r
 - Pas de résistance génotypique et phénotypique
 - Pas de changement de tropisme chez les patients traités par maraviroc

NEAT 001/ANRS 143 protocol

**An open-label randomised comparative two-year trial
comparing two first-line regimens in HIV-infected
antiretroviral naïve subjects:
darunavir/r + tenofovir/emtricitabine vs. darunavir/r +
raltegravir**

NEAT 001/ANRS 143 Design

ARV-naïve HIV+, any CD4
Randomisation 1:1

DRV/r + TDF/FTC
pills: 4 qd

qd DRV/r + RAL
pills: 4 +1

Minimum F-U: W96

Sample size = 800

NRTI-Sparing Regimens in Clinical Trials in Treatment-Naive Subjects

Arm(s)	Status
MVC QD + LPV/RTV vs TDF/FTC + LPV/RTV ^[1]	13 patients have reached Wk 24, all with HIV-1 RNA < 50 copies/mL
MVC QD + DRV/RTV ^[2]	Recruiting
MVC QD + ATV/RTV vs TDF/FTC + ATV/RTV ^[3]	Ongoing
RAL BID + DRV/RTV vs TDF/FTC + DRV/RTV ^[4,5]	Both recruiting
RAL BID + DRV/RTV ^[6]	Ongoing
RAL BID + LPV/RTV BID vs RAL + TDF/FTC ^[7]	Recruiting
RAL BID + LPV/RTV BID vs EFV/TDF/FTC ^[8]	Ongoing

1. Nozza S, et al. Glasgow 2010. Abstract P5. 2. ClinicalTrials.gov. NCT00993148.
3. ClinicalTrials.gov. NCT00827112. 4. ClinicalTrials.gov. NCT01066962.
5. ClinicalTrials.gov. NCT00677300. 6. ClinicalTrials.gov. NCT00830804.
7. ClinicalTrials.gov. NCT00654147. 8. ClinicalTrials.gov. NCT00752856.

Essais cliniques épargne INTI

- En 1^{ère} ligne :
 - RAL + IP/r vs 2 INTI + IP/r
 - Elvitegravir/cobicistat + IP vs 2 INTI + IP/r
- En switch
 - Monothérapie IP/r vs Atripla®
 - RAL + INNTI
 - RAL + ATV
 - DRV/r + MVC
 - DRV/r + DTG
 - MVC + DTG ?
 - RAL + MVC