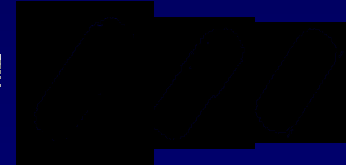
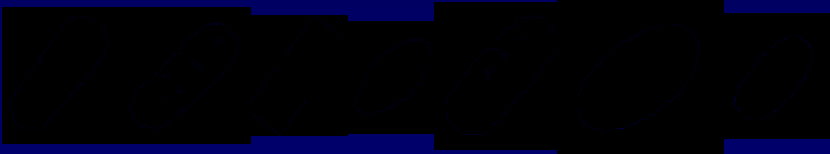


Le retour aux mono et bithérapies : apprentis sorciers ou démarche rationnelle ?

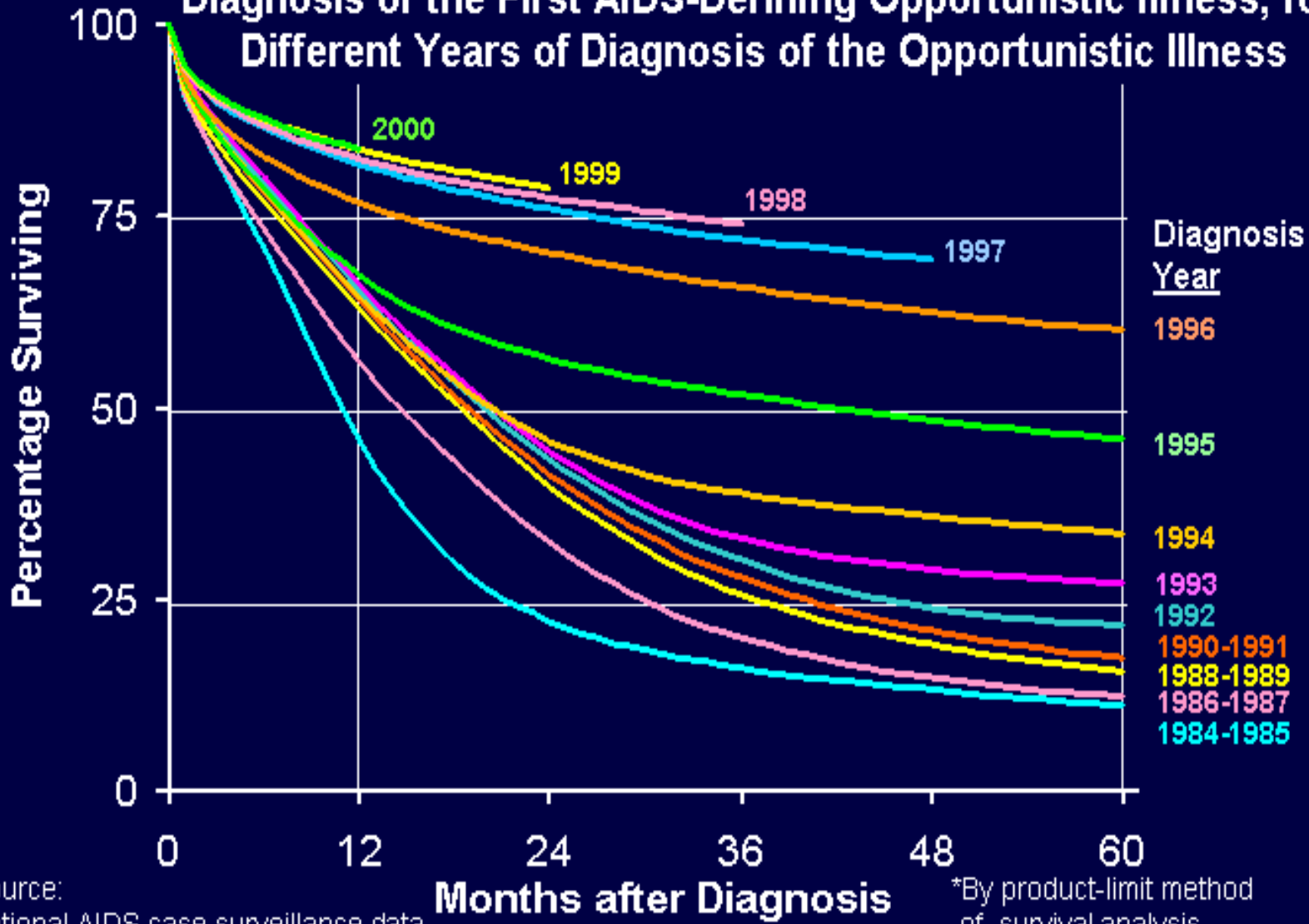


Pr François RAFFI
Maladies Infectieuses

Nantes
France



Cumulative Proportion of AIDS Patients Surviving*, by Months after Diagnosis of the First AIDS-Defining Opportunistic Illness, for Different Years of Diagnosis of the Opportunistic Illness



Source:
National AIDS case surveillance data

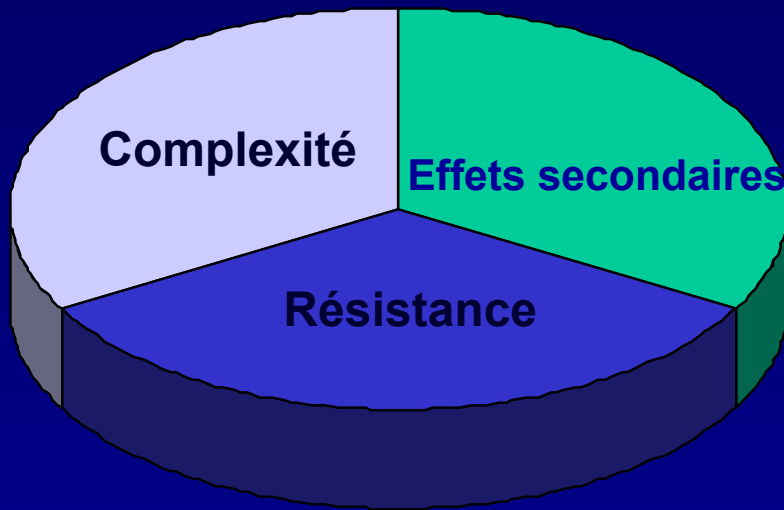
*By product-limit method
of survival analysis



Complications des traitements antirétroviraux

- Syndrome lipodystrophique
- Anomalies glucido-lipidiques et possibles conséquences cardiovasculaires
- Anomalies osseuses
- Atteintes mitochondriales et acidose lactique

Problématiques des Combinaisons antirétrovirales



- **Complexité**

- Multiple doses quotidiennes
- Nombre élevé comprimés/gélules
- Restrictions alimentaires
- Interactions Cytochrome P450

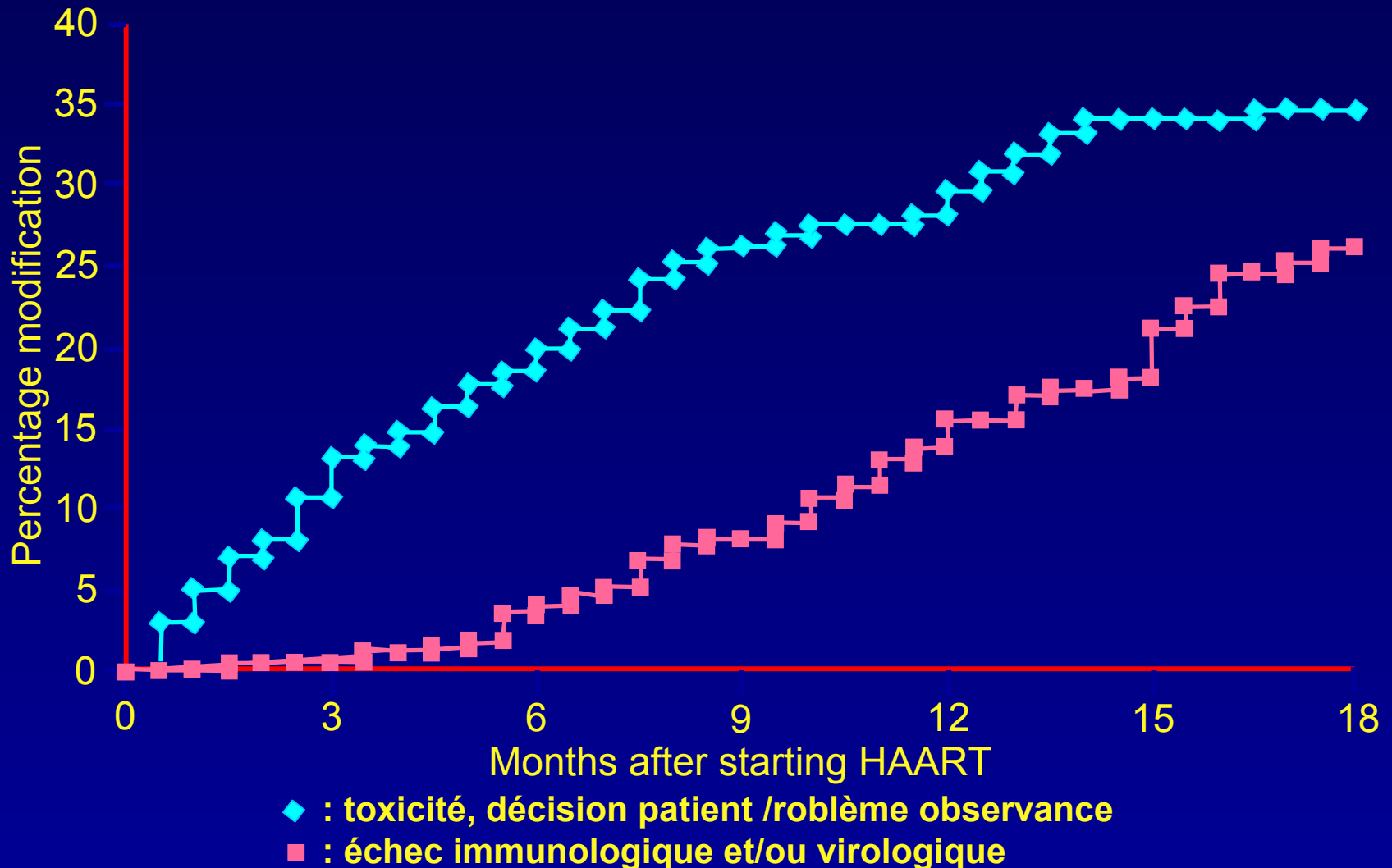
- **Résistance**

- Virus résistant aux IP
- Résistance aux INNTI : 1 seule chance
- Résistance aux INTI : TAMAS, NAMS, M184V, K65R, L74V

- **Effets secondaires/toxicité**

- Gastrointestinaux
- Dyslipidémie
- Insulino-résistance
- Tox mitochondriale/Acidose lactique
- Lipodystrophie
- Risque CV accru
- Ostéopénie

Délai (Kaplan-Meier) de modification de HAART et Causes d'arrêt



Objectif virologique = Charge virale plasmatique indétectable au long cours

- Moyen : puissance et durabilité
- Outils : molécules inhibant la réplication virale, avec faible taux échappement virologique et faible risque sélection/émergence variant résistants
- Comment y arriver en pratique ?

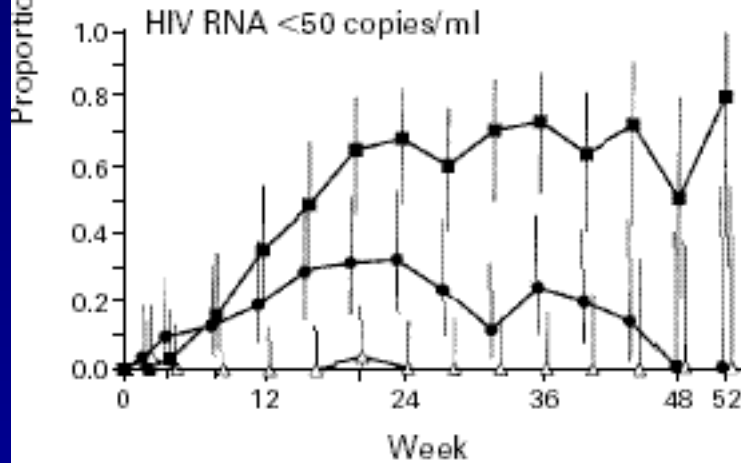
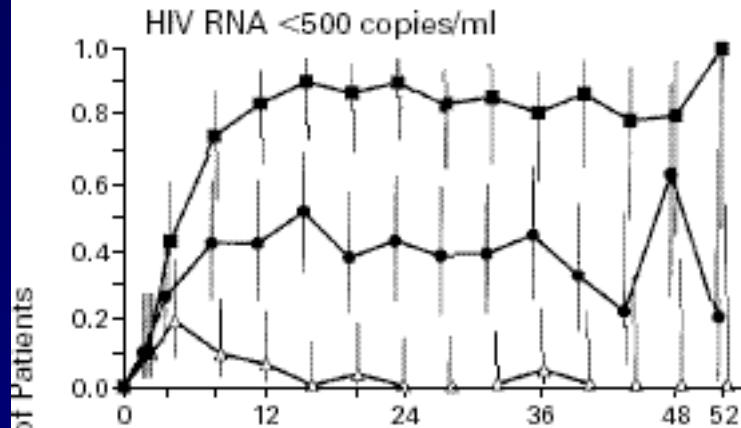
4-5 ou 3 molécules ou 2 ou 1

TREATMENT WITH INDINAVIR, ZIDOVUDINE, AND LAMIVUDINE IN ADULTS WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTION AND PRIOR ANTIRETROVIRAL THERAPY

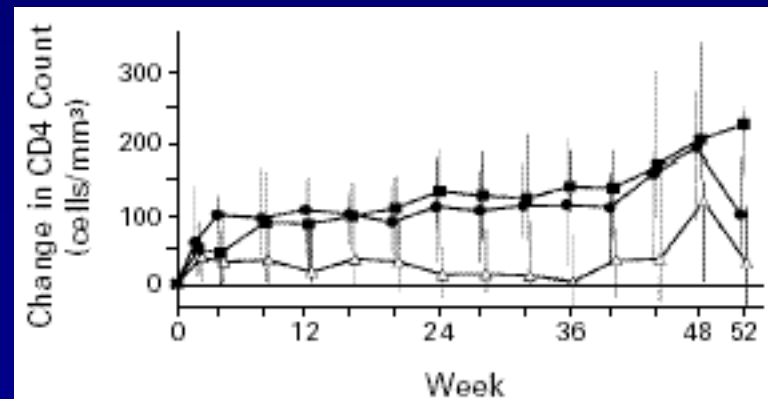
ROY M. GULICK, M.D., M.P.H., JOHN W. MELLORS, M.D., DIANE HAVLIR, M.D., JOSEPH J. ERON, M.D., CHARLES GONZALEZ, M.D., DEBORAH McMAHON, M.D., DOUGLAS D. RICHMAN, M.D., FRED T. VALENTINE, M.D., D., EMILIO A. EMINI, PH.D., AND JEFFREY A. CHODAKEWITZ, M.D.

NEJM 1997 (11 Sept), 337; 734-9

Groupe trithérapie : antériorité ZDV (100 %),
Médiane 29 mois
+ autres INTI (ddc et/ou ddI et/ou d4T) = 64 %



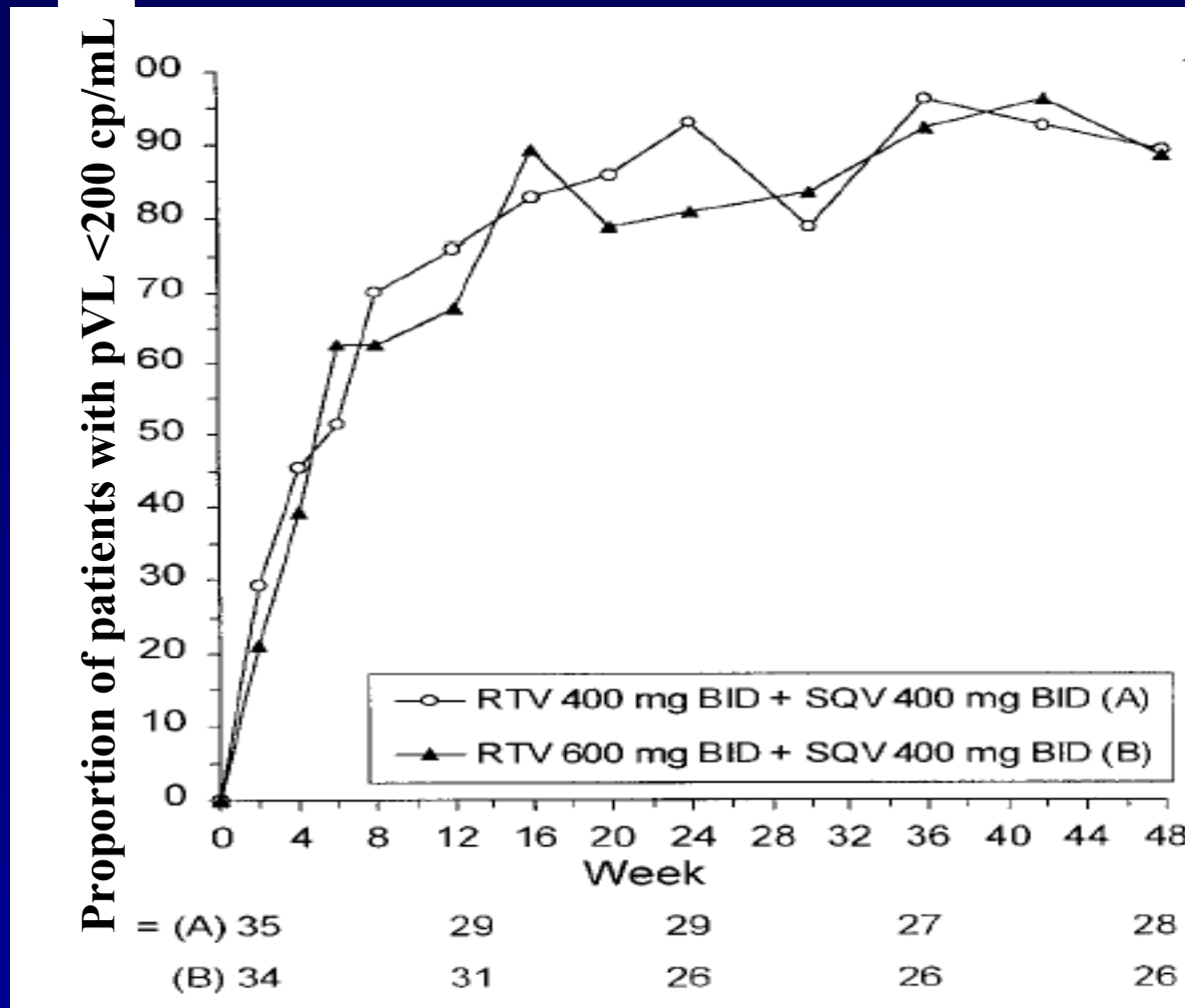
No. OF PATIENTS STUDIED					
■ Three drugs	31	31	26	10	5
● Indinavir	31	28	25	8	5
△ Zidovudine-	33	30	25	9	5



No. OF PATIENTS STUDIED					
■ Three drugs	31	31	26	10	5
● Indinavir	31	27	26	8	5
△ Zidovudine-	33	29	25	9	4

Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection

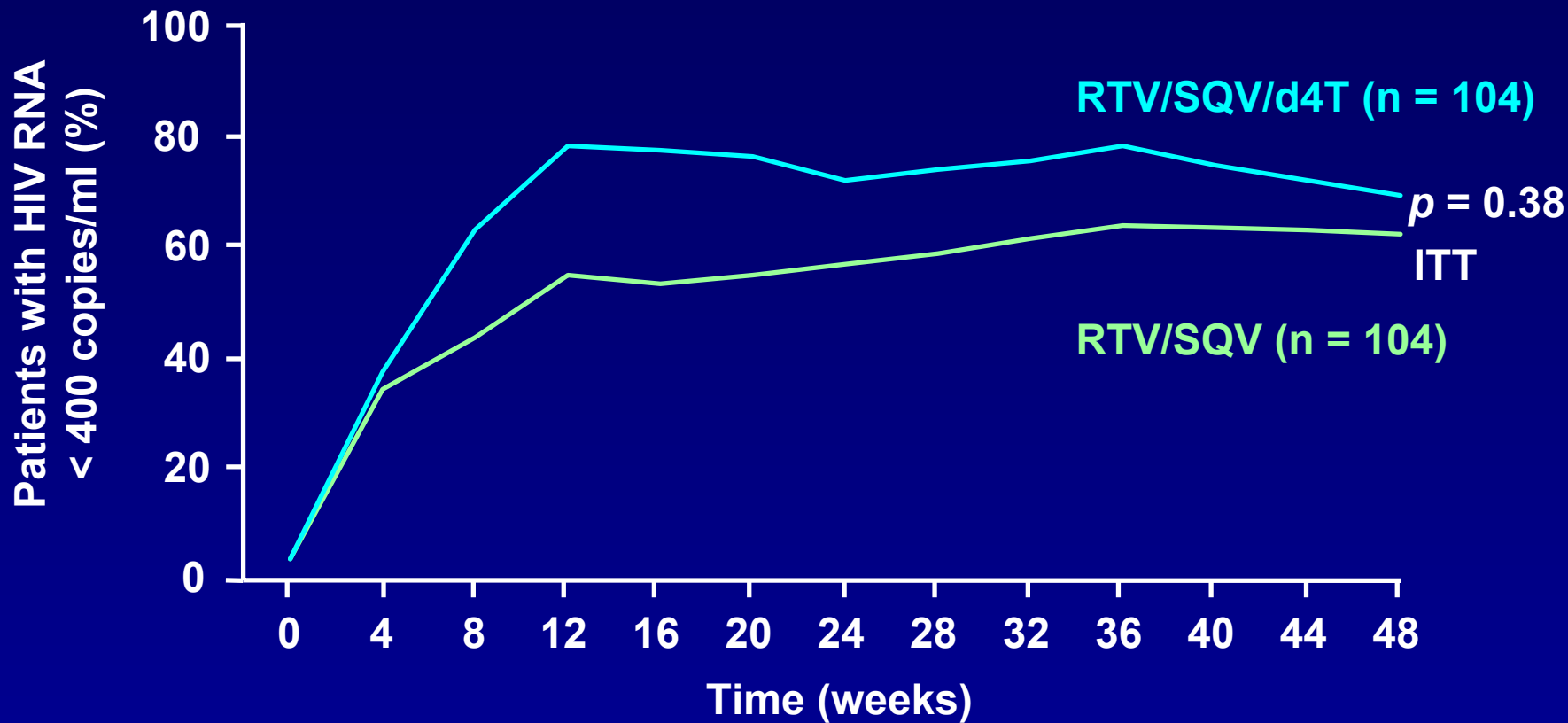
DW. Cameron et al. AIDS 1998; 13:213-24



ITT

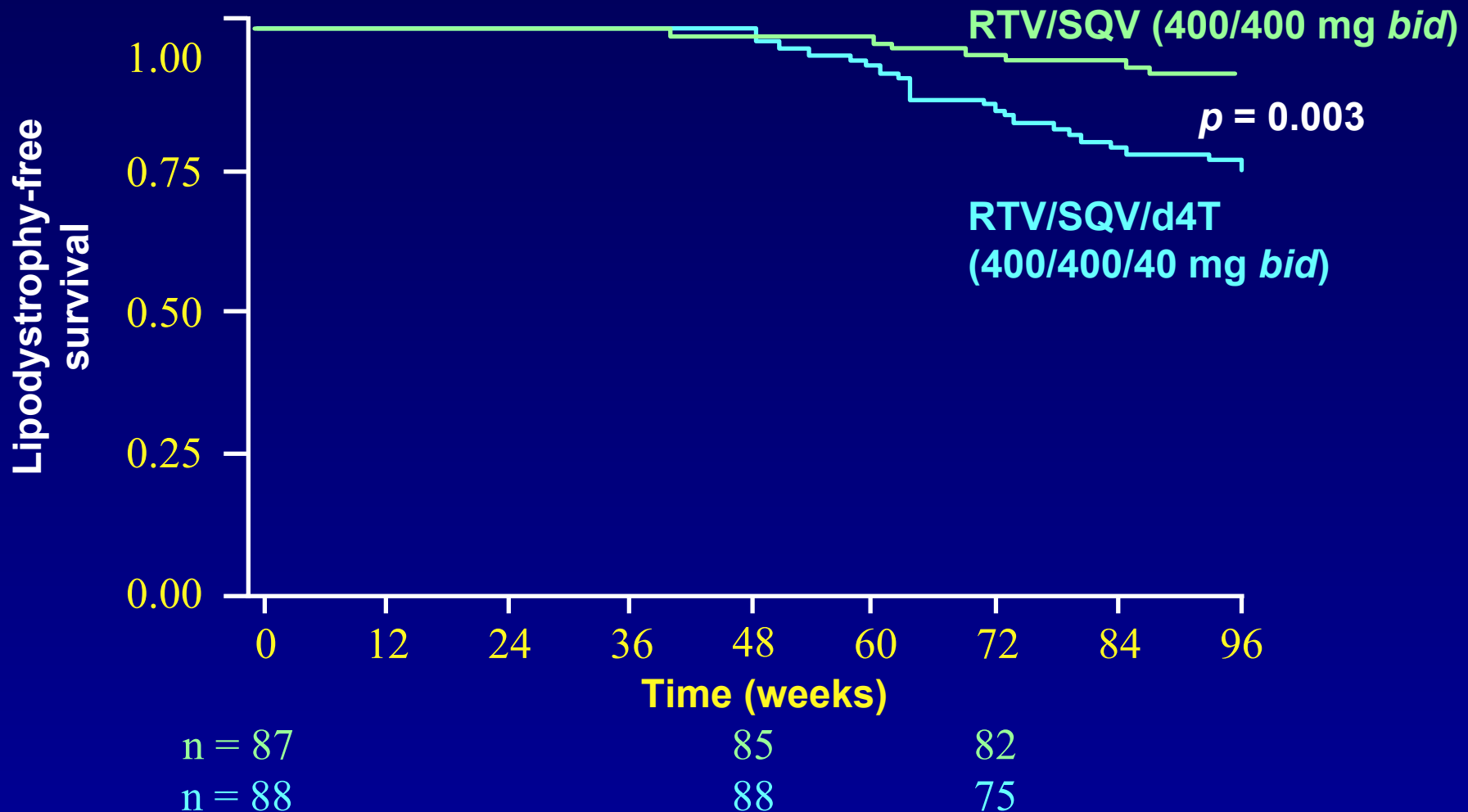
- : 74%
- : 68%

Prometheus: Patients were initially more likely to achieve undetectable HIV RNA with d4T, but this benefit diminished by 48 weeks



Prometheus (Double PI):

Lipodystrophy-free survival was higher without d4T



Double boosted PI

PIN Study

- **LPV/r (400/100 mg BID) + SQVsgc (1000 mg BID)**
 - 48-week results, open-label trial; $n=20$
 - PI-naïve, HIV RNA >1000 c/mL
 - 2 intensified with TDF for VL >50 c/mL after week 12

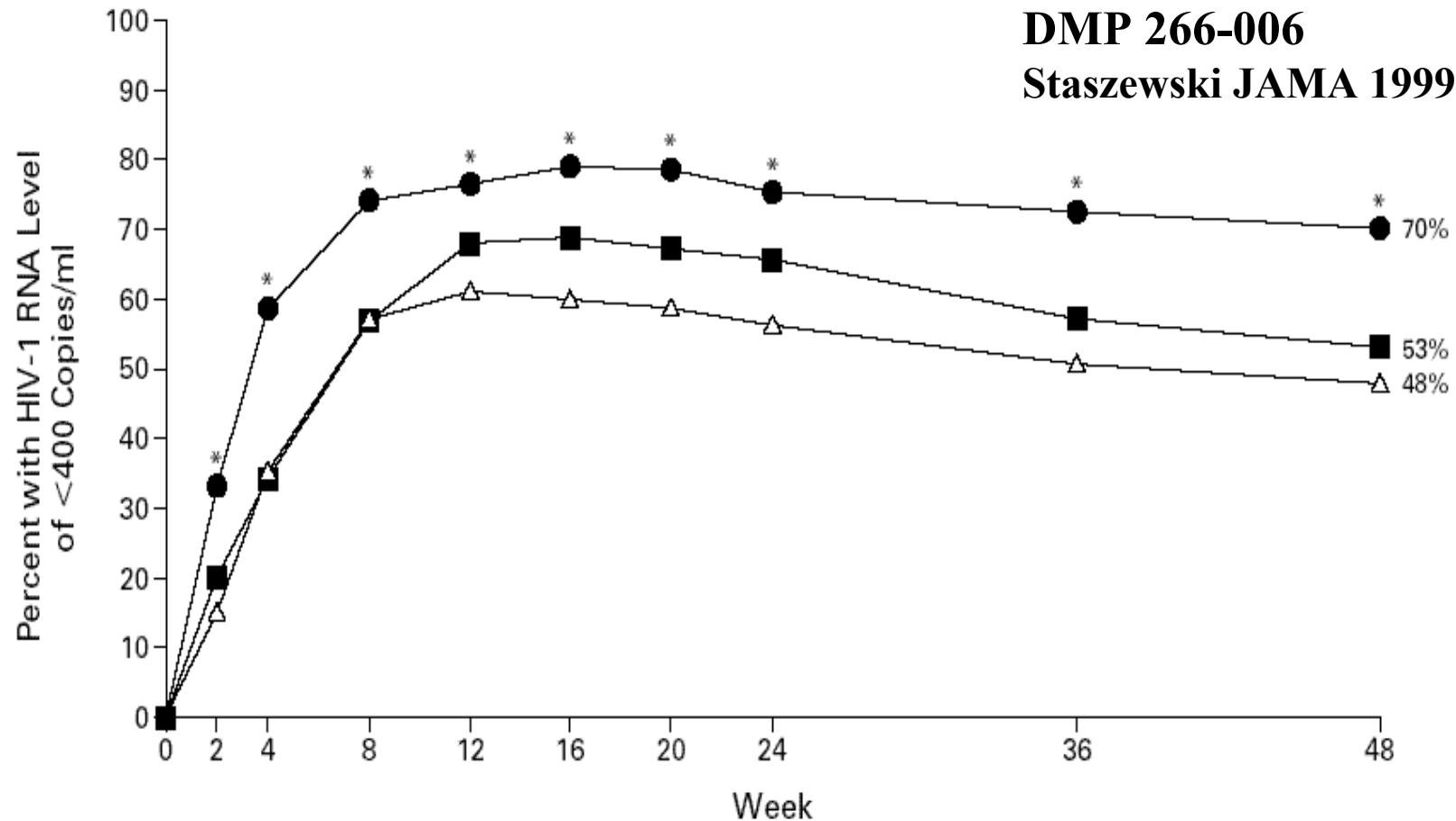
HIV RNA	OT	ITT
<400 c/mL	85%	75%
<50 c/mL	80%	70%

- 50% had increase in abdominal girth by end of year 1
- 2 (10%) discontinued therapy

B

DMP 266-006

Staszewski JAMA 1999



No. AT RISK

● Efavirenz+zidovudine and lamivudine	154	151	146	144	146	150	145	142	144
■ Efavirenz+indinavir	148	148	142	140	142	146	145	137	143
△ Indinavir+zidovudine and lamivudine	148	147	144	144	145	145	146	142	145

Figure 1. Percentage of Patients with Plasma HIV-1 RNA Levels of Less Than 400 Copies per Milliliter, According to an Analysis Based on the Treatment Received (Panel A) and the Intention-to-Treat Analysis (Panel B).

Asterisks denote statistically significant differences ($P < 0.05$) from indinavir plus zidovudine and lamivudine.

NRTI sparing

EASIER

IDV/r (800/100 mg BID) + EFV (600 mg QD)

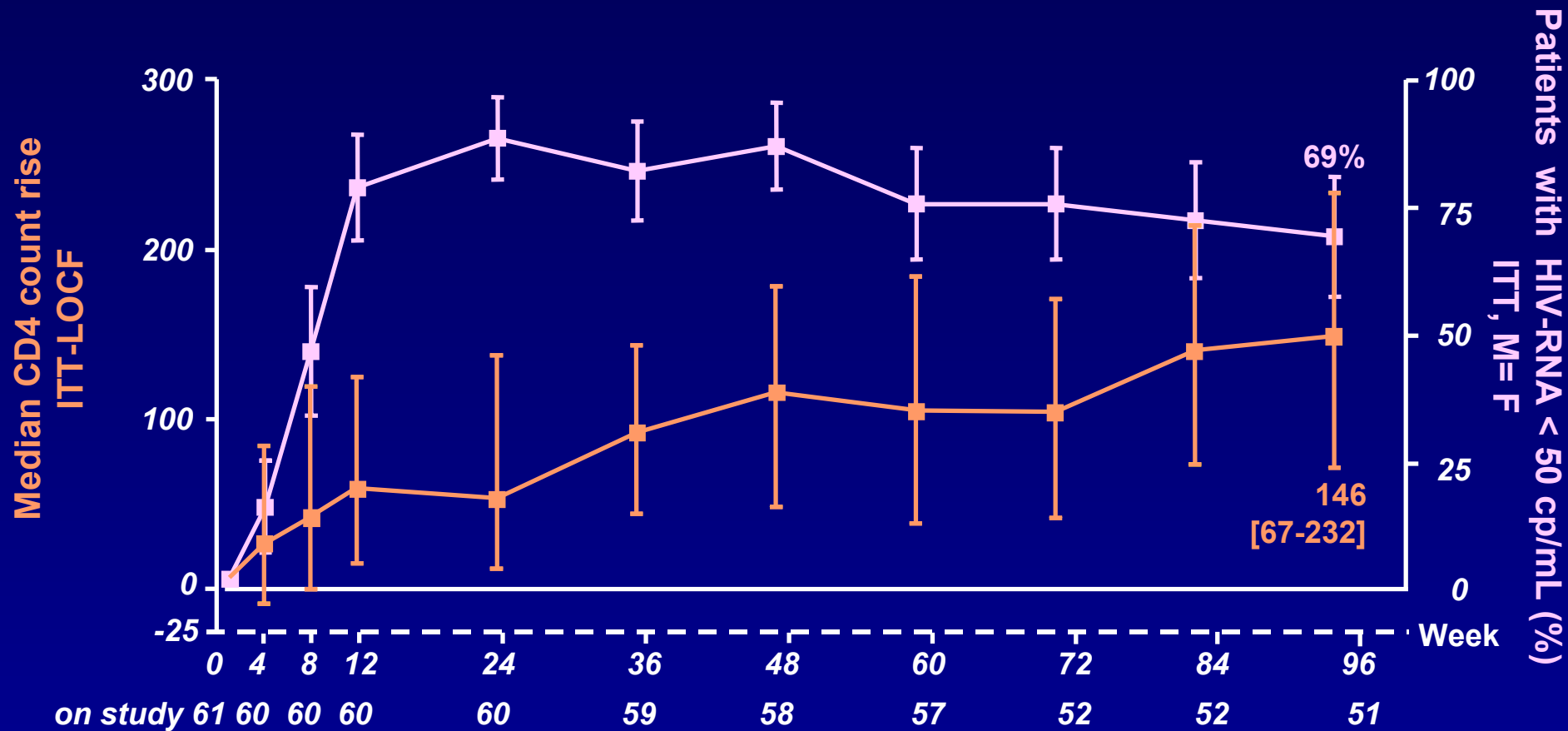
- **Open label, W48; $n=47$**
- **PI and NNRTI naïve**
- **Mean HIV-1 RNA = 4.6 log; CD4 = 407/mm³**

HIV RNA	OT	ITT
<400 c/mL	100%	72%
<50 c/mL	74%	53%

- **Discontinuation = 13 (28%)**
- **Discontinuation for clinical AE = 15%**
- **Discontinuation for biological AE = 2%**

HIVNAT 009: IDV/r 800/100 bid + EFV 600 qd

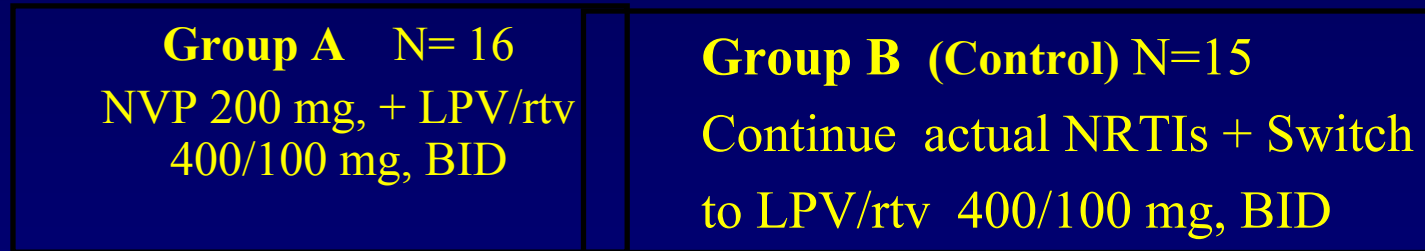
Patients who have failed multiple NRTI combination regimens, Mean VL : 4.1 log₁₀ cp/mL



NEKA - Design and Results

HAART with NRTIs + [PI or NNRTI] > 9 M, VL < 50 cp/ml > 6 M

Randomisation



Evaluation W48

Lost to FU	2	0
Virologic failure	0	0
GI AE (no discontinuation)	7	5

W24/D0

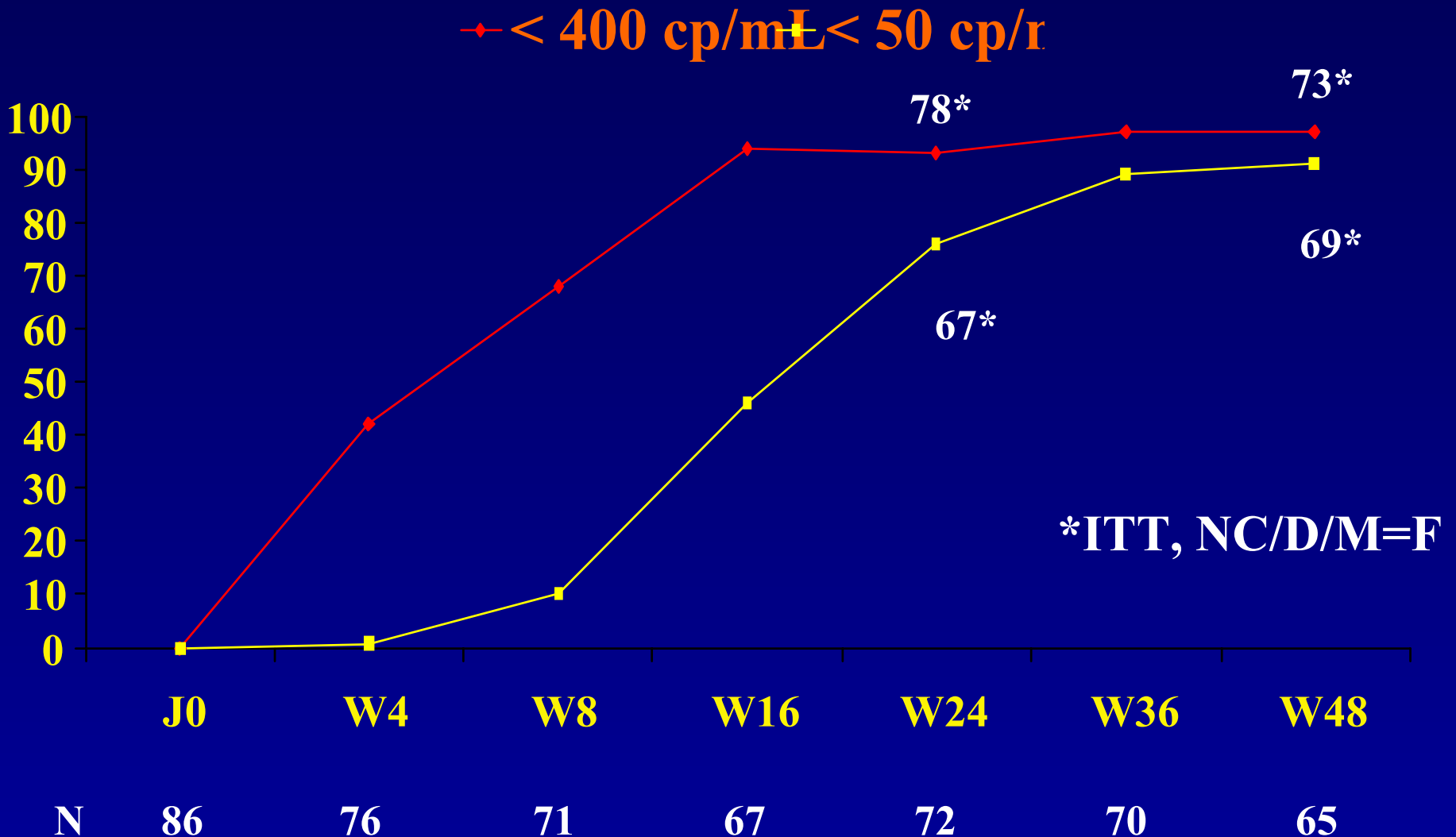
- TG	226/204 (NS)	327/221 (p: 0.047)
- VLDL-C	49/41 (NS)	81/46 (p: 0.04)
- HDL-C	52/46 (p: 0.004)	42/45 (NS)

BIKS (Kaletra 533/133 bid + EFV 600 qd)

Baseline Characteristics (N= 86)

Male/female	70/16
Mean age, years	39.7
Naïve/pretreated	65/21
CD4 cell counts/mm ³	
median, range	276 (71-1612)
mean	311
Plasma HIV-RNA (log ₁₀ copies/mL)	
median, range	4.87 (3.49-5.88)
mean	4.84
HIV-RNA > 5 log ₁₀ copies/mL : 43 % (n=37)	

BIKS - Viral load response



M97-720* vs BIKS - W48 results

**d4T/3TC + LPV/r 400/100
bid (n=51)**

**EFV + LPV/r 533/133
bid (n=86)**

Mean BL VL (log)	4.9	4.84
Mean BL CD4 (/mm³)	335	311
Ctrough W4 (mg/L)	5.49±4.02 (n=21)	6.22±3.25 (n=37)
< 400 cp/mL		
ITT, M=F	88%	73%
AT	98%	97%
< 50 cp/mL		
ITT, M=F	75%	69%
AT	82%	91%
Discont'		
W48	7/100 (drug-related = 0)	21 (drug-related = 7)
W96	14/100	

* Murphy et al; AIDS 2001;15:1-9

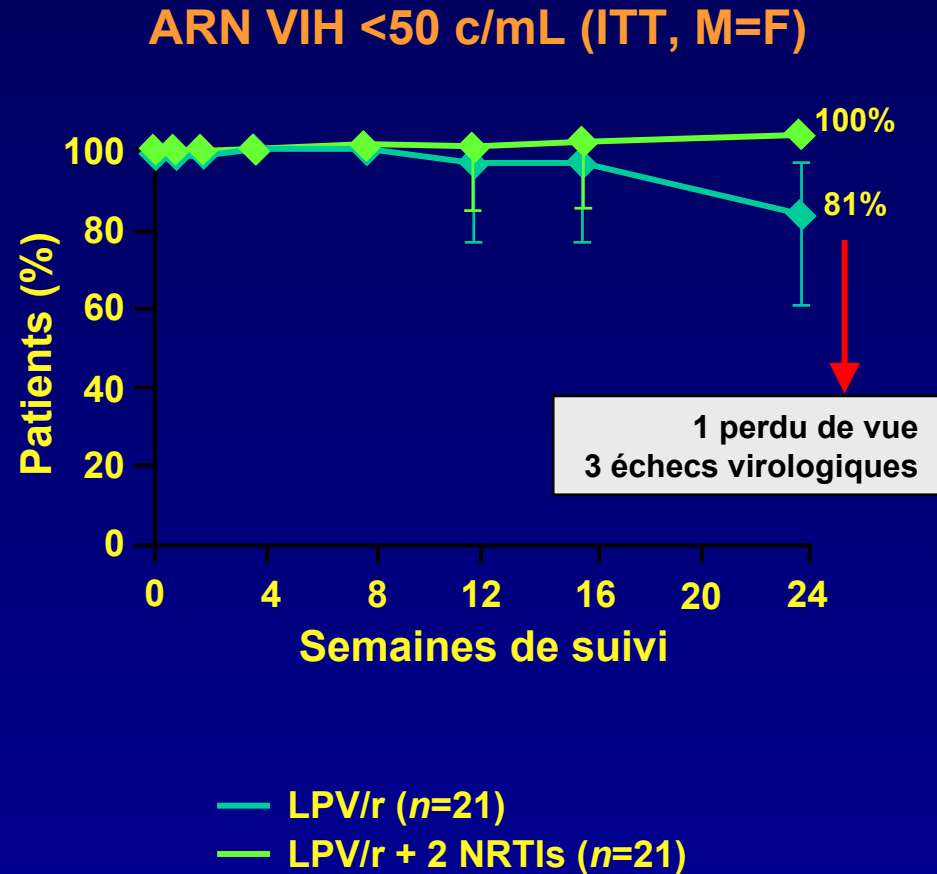
Monothérapie LPV/r ? IMANI-1

- **Etude pilote, ouverte (n=30)**
- **Dosage LPV/r adapté au poids :**
 - <70 kg, 400/100 mg BID**
 - >70 kg, 533/133 mg BID**
- **A J0 Moyenne ARN VIH 262,000 c/mL (57% >100,000 c/mL)**
Moyenne CD4 170 cellules/mm³ (70% <200/mm³)
- **Arrêt avant S48 : 8/30**
 - **EI (n=2), Echec viro (n=2), non adhérence (n=2), autres (n=4)**
- **Intensification par SQV et/ou TDF/FTC 2/30**
- **ARN VIH <400 c/mL à S48 20/30 (ITT), 20/22 (AT)**
- **ARN VIH <50 c/mL 18/30 (ITT), 18/22 (AT)**
- **Augmentation moyenne CD4 + 317/mm³**

Induction/maintenance avec monothérapie LPV/r (étude OK)

OK Study (42 patients)

- Pas d'ATC échec IP, 2 NRTIs + LPV/r >1 mois; ARN VIH <50 c/mL >6 mois
- Randomisation : simplification monothérapie LPV/r vs poursuite LPV/r + 2 NRTIs
- Les 3 échecs virologiques
 - avaient le temps le plus court de suppression virologique sous NRTIs + LPV/r (< 9 mois)
 - Ont été contrôlés par l'addition de NRTIs
 - Pas d'émergence de mutation de Résistance



IF/IP: ALLIANCE

- 59 patients ayant reçu les 3 classes (INTI, INNTI, IP) avec toxicité présente ou passée limitant l'usage des INTI
- Critère jugement I : CV à S48
- Critères II : CD4, adhérence, lipoatrophie, QOLL, évolution toxicité

- Caractéristiques, SIDA 58%, durée moyenne ARV : 9 ans, moyenne : 12 ARVs,
- Moyenne CD4 : 164/mm³, CV : 4,5 log
- Lipodystrophie : 66%



IF/IP: ALLIANCE

- A S48:
 - DEXA: augmentation masse corporelle totale de 1,25 kg ($p=0.01$) et masse grasseuse de 1,6 kg ($p=0.001$)
 - Augmentation graisse périphérique de 0,32 kg ($P=0.03$)
 - Lipides et glycémie à jeun : non modifiés
 - Toxicités INTI : résolution chez 20% des patients
 - 52 (88%) des patients sont toujours sous enfuvirtide

Puissance intrinsèque des ARVs en monothérapie

<u>ARV</u>	<u>Réponse *</u>	<u>Etude</u>
AZT	-0.5	NUCA3001
d4T	-0.6	ANRS
ddI -0.7	ACTG 175	
3TC	-1.5	FTC-102
ABC	-1.5	CNA2002
TDF	-1.6	GS-901/917
FTC	-1.7	FTC-102
INNTI	- 1.5-2	Phases I EFV, NVP
IDV	- 1.2	MSD 039
NFV	- 1.9	Markowitz, JID 1998
LPV/r	- 1.85	M97-720

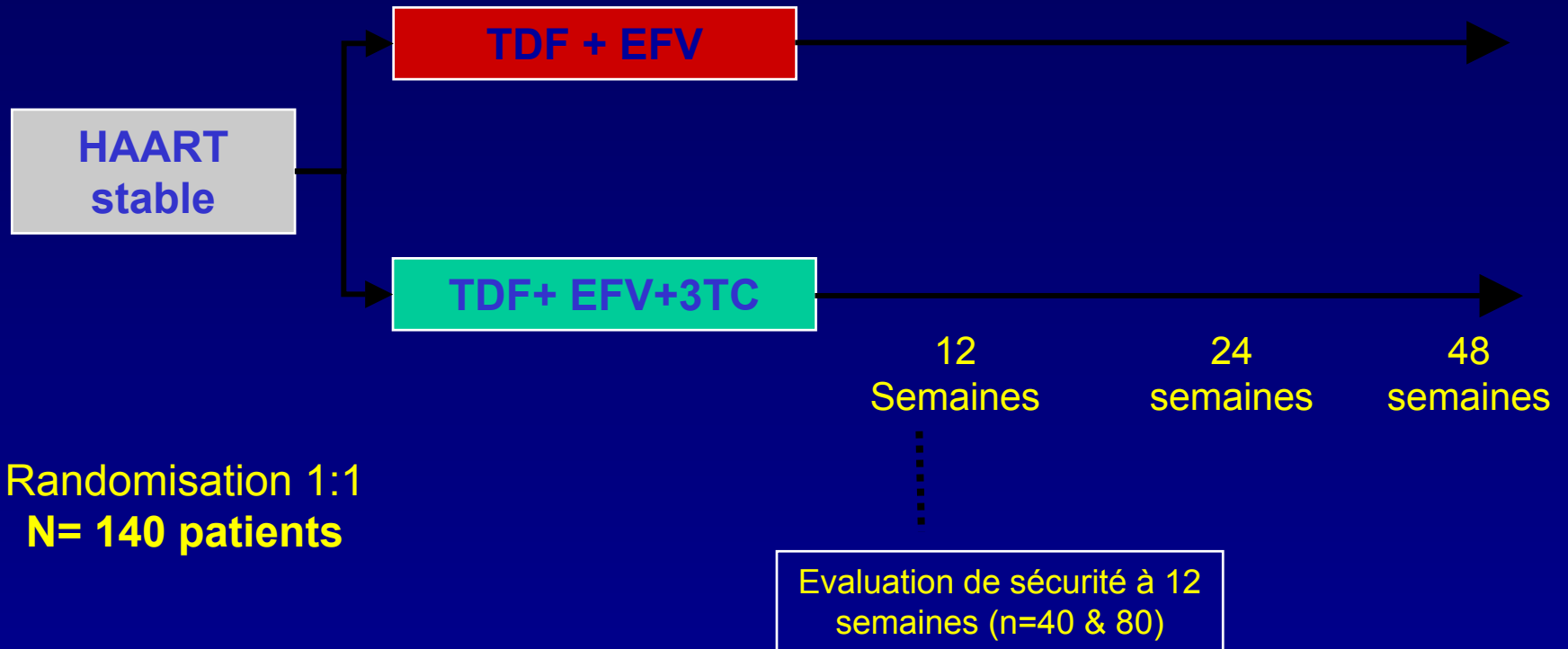
*réduction de la CV (Log_{10} copies/ml) par rapport à l'inclusion (J10-J21/J28)

Etudes comparatives

- **Essai Vancouver « NRTI sparing Trial »**
 - **80 patients naïfs, CVp >5000**
 - **LPV/r (533/133)-NVP**
 - **ZDV- 3TC- LPV/r (400/100)**
 - **ZDV-3TC- NVP**
 - **Suivi S96 : scanner cuisse, lipides, ADNmt/ADN nucléaire**
- **Hippocampe (ANRS 121)**
 - **112 patients naïfs, CVp > 5000, CD4<350**
 - **EFV ou NVP- LPV/r (533/133) ou IDV/r (600/100)**
 - **2 NRTIs – LPV/r ou IDV/r (400/100)**
 - **2 NRTIs – EFV ou NVP**
 - **Suivi S96 : scanner cuisse, ADNmt/ADN**
- **MONARK**
 - **100 patients naïfs, CD4> 100, CV < 5 log**
 - **Randomisation : CBV-LPV/r vs LPV/r**
 - **Evaluation S48/96 : CV, CD4, Tolérance**

COOL - Méthodologie

Essai randomisé, ouvert, multicentrique



Objectif virologique = Charge virale plasmatique indétectable au long cours

- Moyen : puissance et durabilité
- Outils : molécules inhibant la réplication virale, avec faible taux échappement virologique et faible risque sélection/émergence variant résistants
- Comment y arriver en pratique ?

4-5 ? ou 3 molécules ? ou 2 ou 1 ?