

SFLS Tours 22 Octobre 2004

Alléger, Simplifier ou Interrompre

De nouveaux produits : une nouvelle donne ?

Prof. Jacques REYNES

Centre Hospitalier Universitaire
de MONTPELLIER

FRANCE

France :
Quels patients, quels besoins ?

France :

Quels patients, quels besoins ?

- Plus du 1/3 des patients en prise en charge tardive (CD4 < 200 et/ou SIDA) avec persistance d'une mortalité initiale
- Près de 60 % des patients avec contrôle virologique (CV < 500 copies) mais lipodystrophiques!
- Environ 5 % en situation d'échec sévère (CD4 < 200 et CV > 30 000/ml)

Nouveaux antirétroviraux

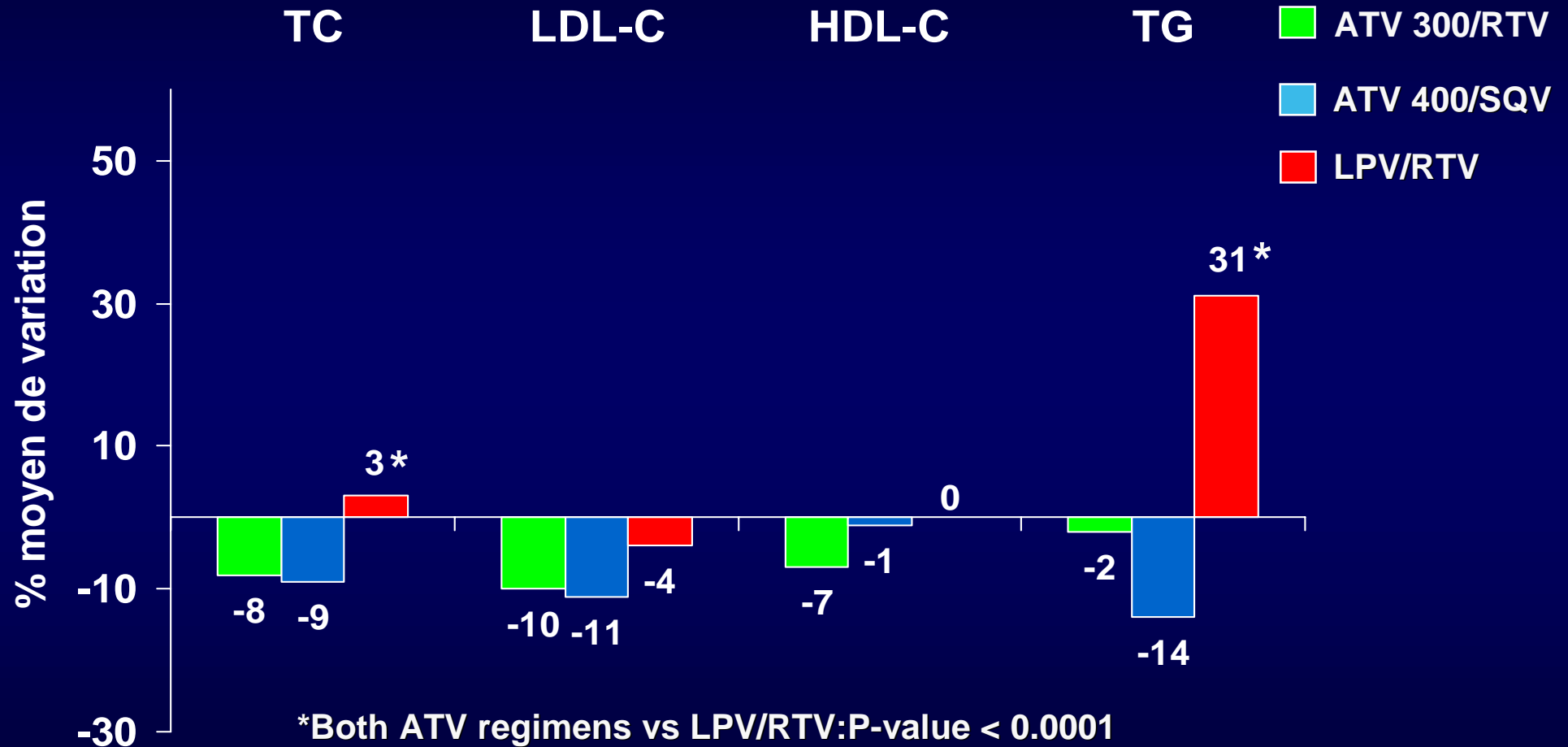
- Inhibiteurs de protéase:
 - Atazanavir
 - Tipranavir
- Inhibiteurs d'entrée
 - Fusion (gp41) : T20
 - Attachement récepteurs (gp120/CD4, CCR5/CXCR4)

**Efficacy and Safety of Atazanavir (ATV)
With Ritonavir (RTV) or Saquinavir (SQV)
vs Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) in Patients
Who Have Experienced Virologic Failure
on Multiple HAART Regimens**

48-Week Results From BMS AI424-045

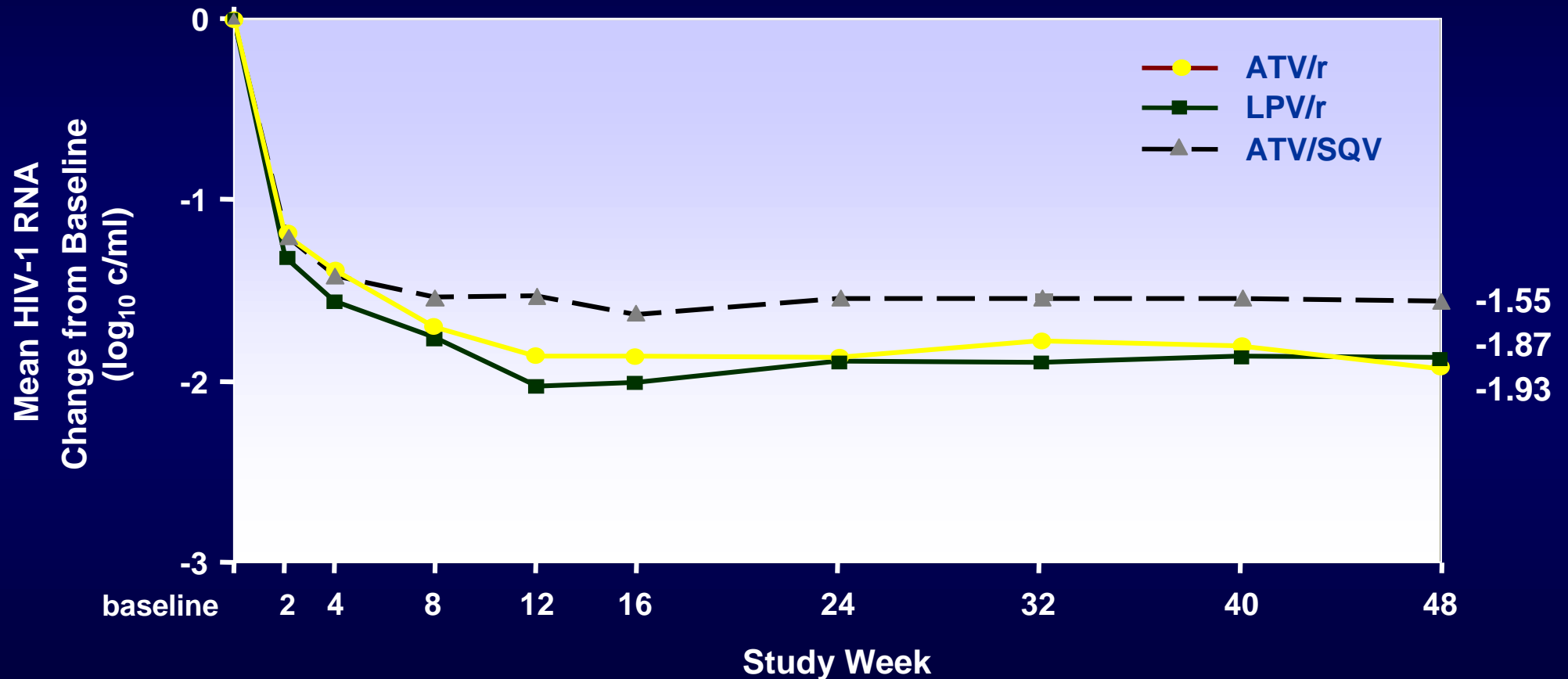
*E DeJesus, B Grinsztejn, C Rodriguez,
L Nieto-Cisneros, J Coco, A Lazzarin,
K Lichtenstein, M Johnson, T Kelleher,
A Rightmire, S Sankoh, and R Wilber*

BMS-045 : Bilan lipidique à S24



Badaro IAS 2003, abs 118

Primary Endpoint: Virologic Efficacy Through 48 Weeks



Time Averaged Difference Estimate:

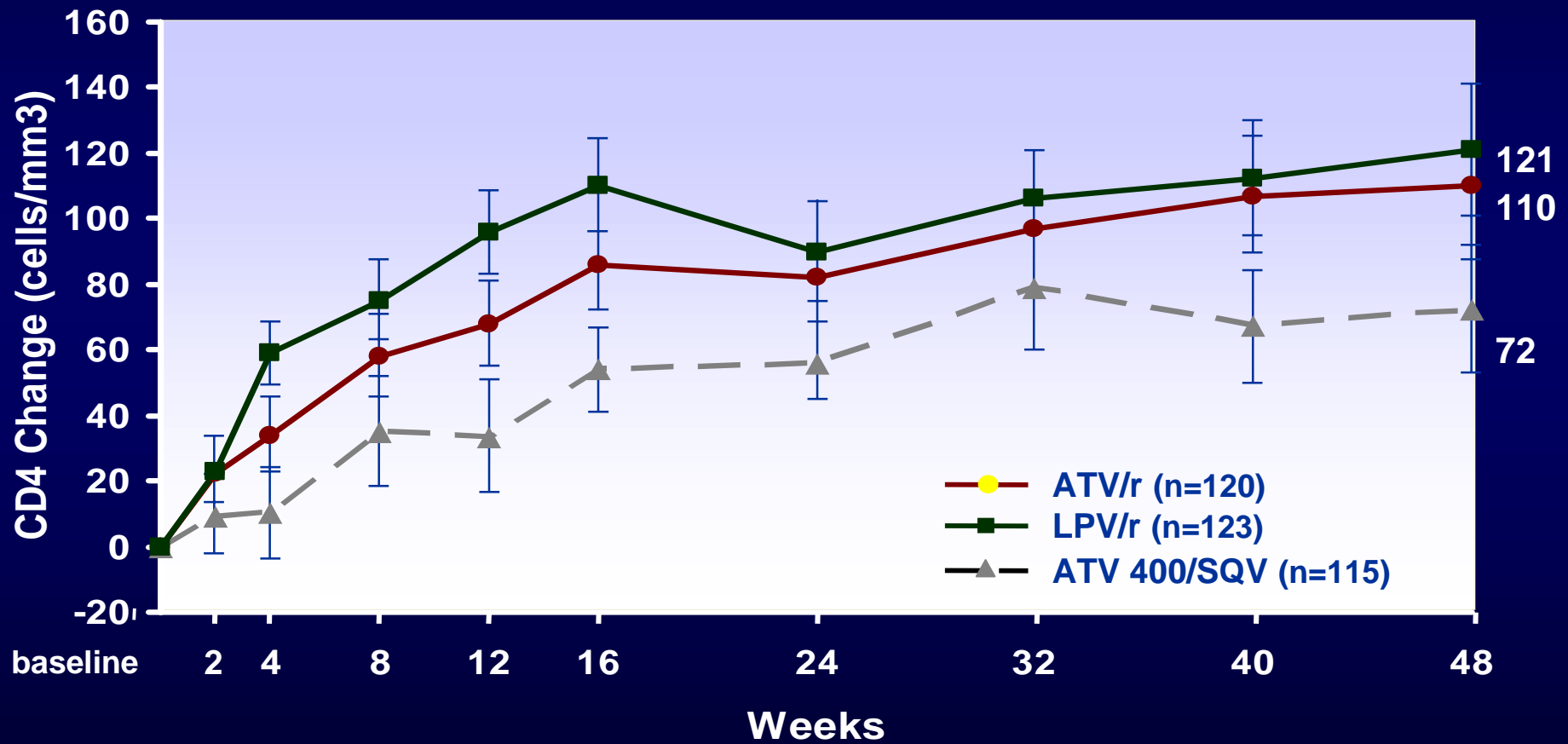
ATV/r - LPV/r: 0.13 log₁₀ c/mL. [97.5% CI: -0.12, 0.39]

ATV/SQV - LPV/r: 0.33 log₁₀ c/mL. [97.5% CI: 0.07, 0.60]

Reynes Octobre 2004

BMS-045: Experienced (boosted ATV vs boosted LPV)

CD4 Cell Count Change from Baseline Through 48 Weeks

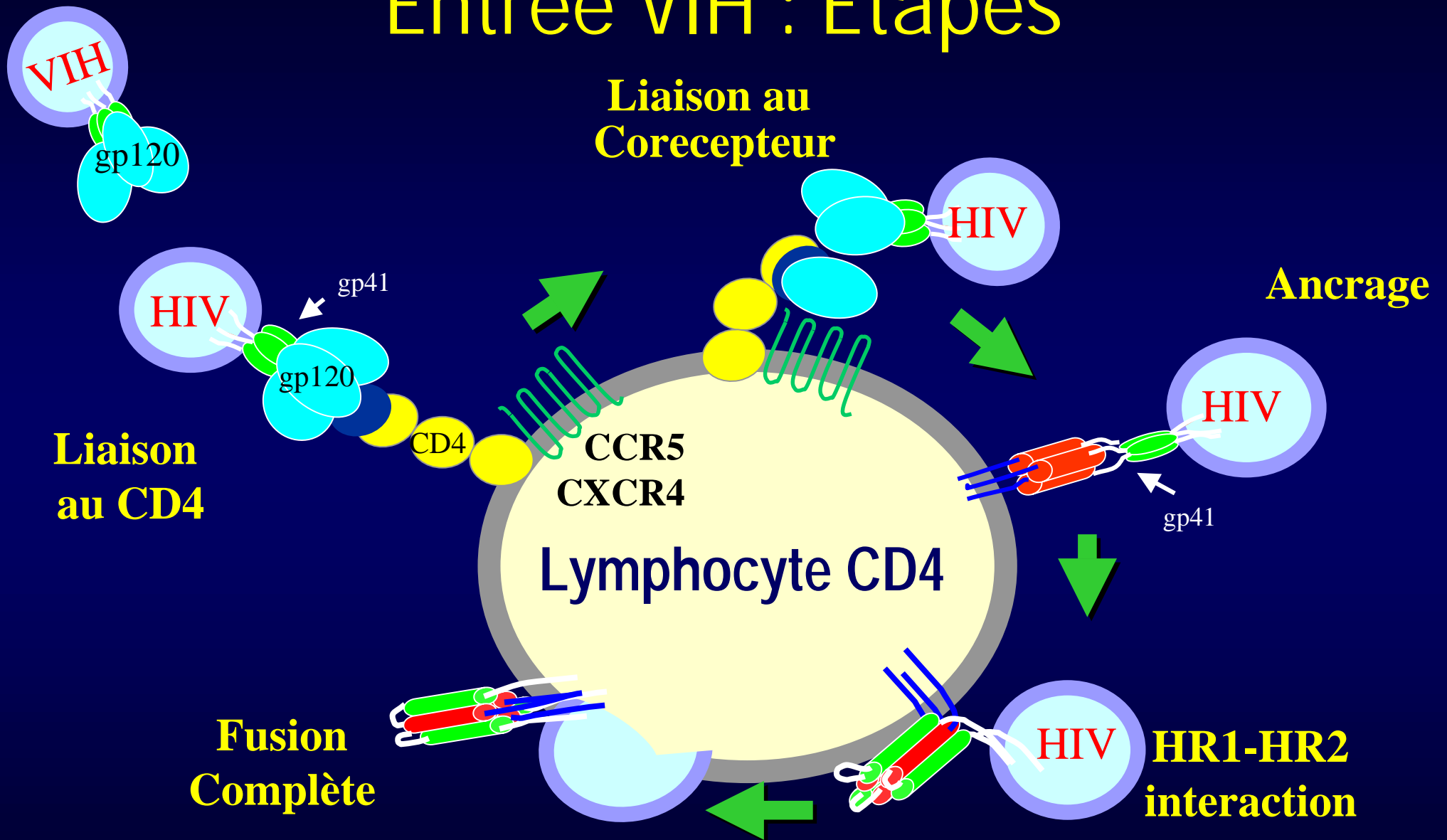


J. Reynes Octobre 2004

Entrée du VIH : quel paysage fin 2004?

J. Reynes Octobre 2004

Entrée VIH : Etapes



Entrée du VIH quel paysage ?

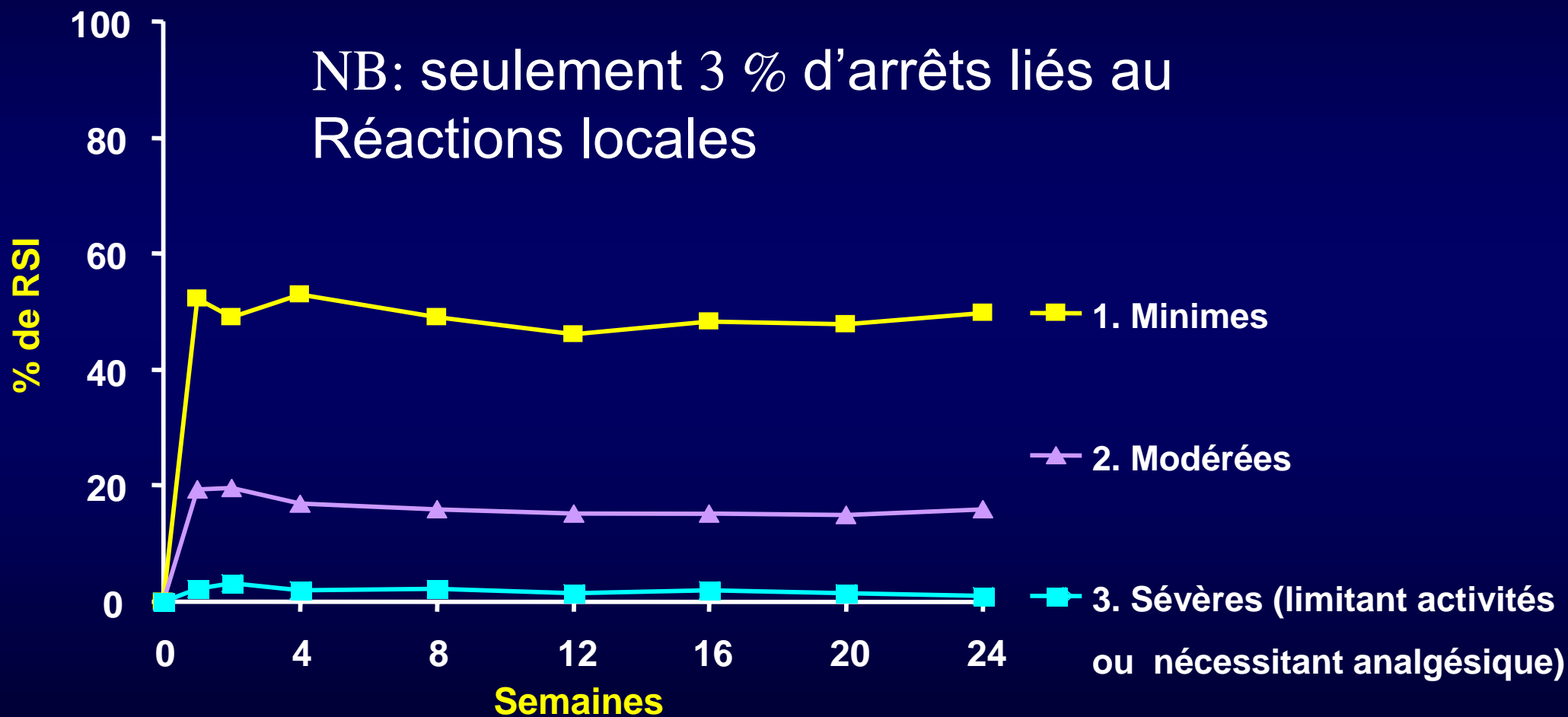
- T20
- Anti CCR5
 - SCH-D
 - UK-427,857
 - GW 873140

Réactions au site d'injection



J. Reynes Octobre 2004

TORO 1 et 2 : Prévalence des réactions au site d'injection



T20

non prescription = perte de chance ?

TOROs : quelles données ?

TORO 1: Continent américain

TORO 2: Europe & Australie

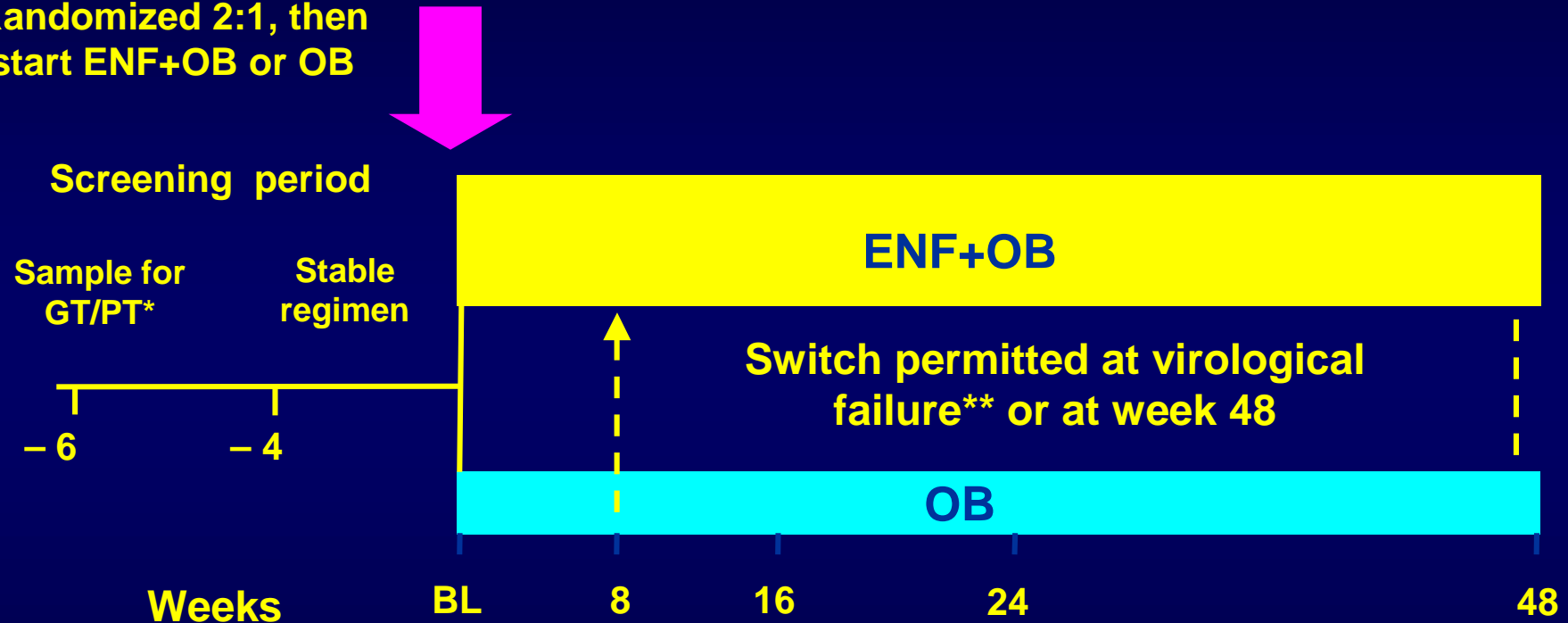
(TORO = T-20 vs. Optimized Regimen Only)

Evaluation du T20 en addition à un traitement optimisé (TO)

- **Etudes randomisées (2 TO+T20 / 1TO)**
- **Injection par le patient 90 mg BID sous-cutanée**
- **Patients ayant reçu les 3 classes d'antirétroviraux et CV > 5 000 copies/ml**
- **Près de 1 000 patients (Toro 1: 491, Toro 2: 504)**

TORO 1 & TORO 2: Protocol study design

Randomized 2:1, then
start ENF+OB or OB



*GT = Genotypic Testing; PT = Phenotypic Testing

**Criteria for virological failure based on 2 consecutive values:

1. $<0.5 \log_{10}$ decrease from baseline starting at week 6 and 8
2. $<1.0 \log_{10}$ decrease from baseline starting at week 14 and 16
3. $\geq 2 \log$ response and $>1 \log$ rebound at any time

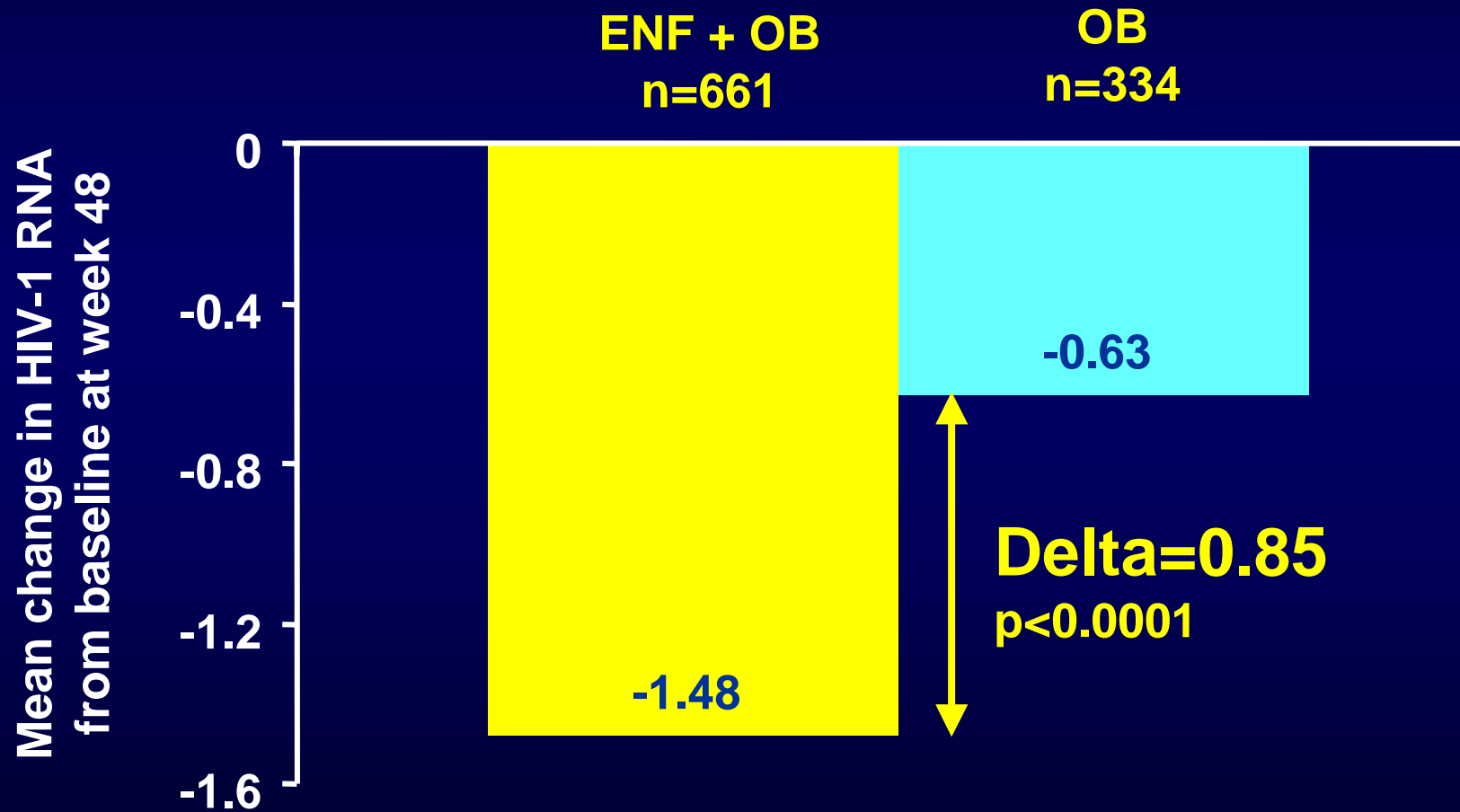
J. Reynes, Octobre 2004

Data following virological failure not included in primary efficacy analyses

Demographics and baseline characteristics

		ENF + OB	OB
Number of patients		661	334
Mean plasma HIV-1 RNA (log ₁₀ copies/ml)		5.10	5.09
Median CD4 counts (cells/mm ³)		88	97
Prior AIDS-defining event, n (%)		523 (79.1)	286 (85.6)
Median number of prior ARVs		12	12
Median duration of prior ARV exposure (years)		7	7
Baseline GSS score, n (%)	0	112 (16.9)	53 (15.9)
	1	194 (29.3)	95 (28.4)
	2	174 (26.3)	93 (27.8)
	3	108 (16.3)	61 (18.3)
	4	44 (6.7)	21 (6.3)
	≥ 5	18 (2.7)	8 (2.4)

TORO 1 & 2: efficacy at week 48

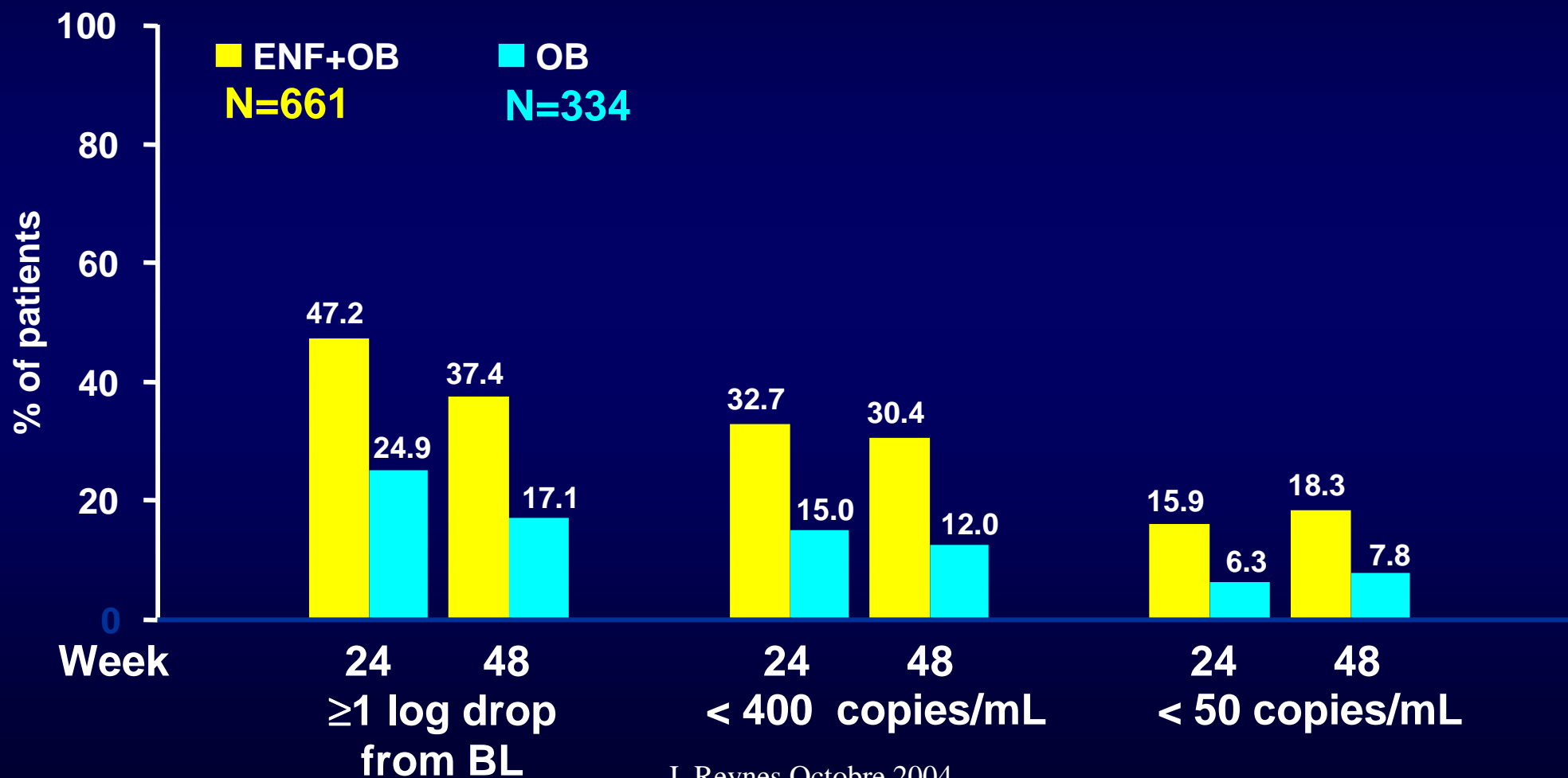


Least Squared Means Log Change from Baseline - Intent-to-Treat Population (LOCF)

J. Reynes Octobre 2004

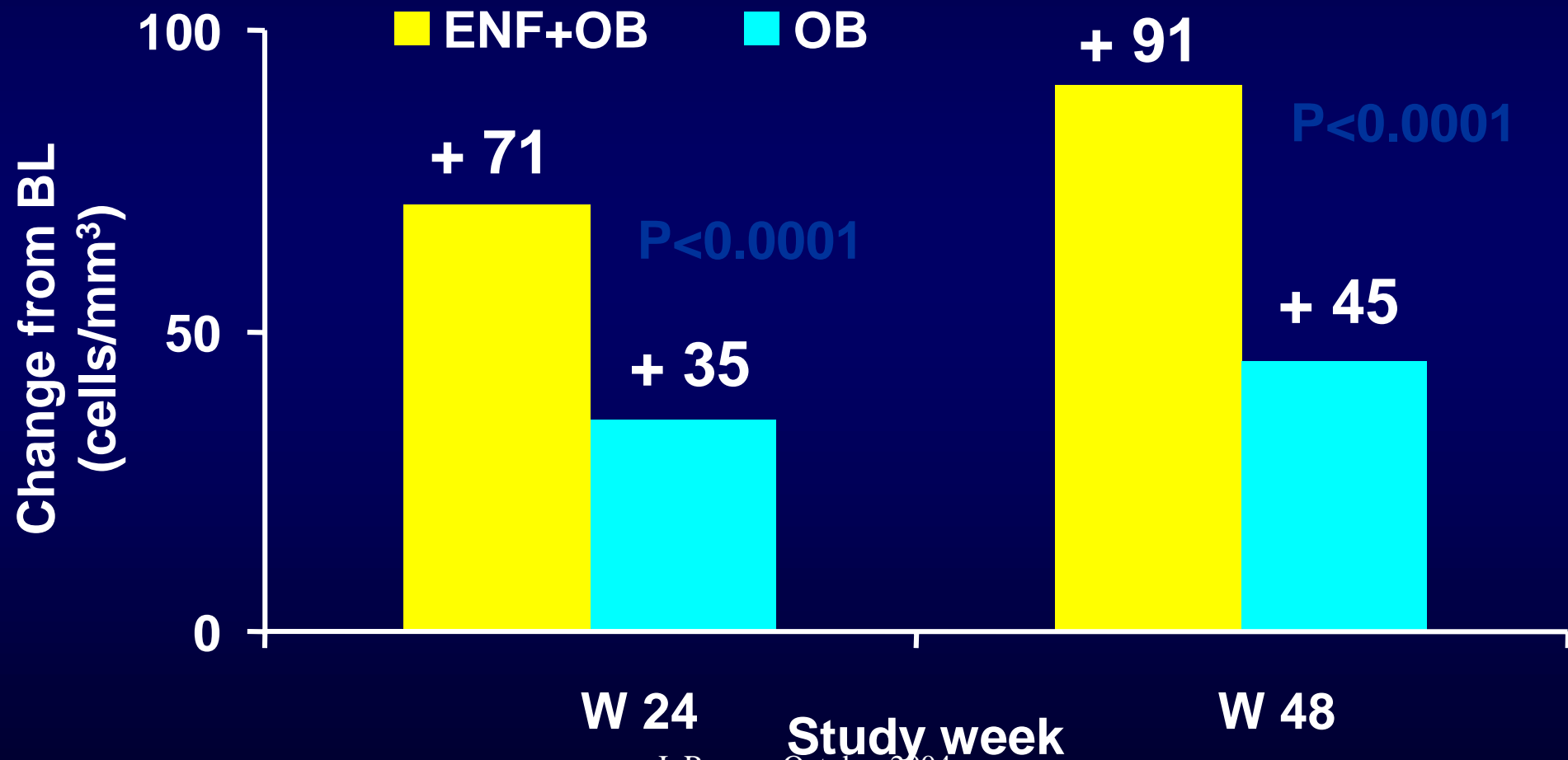
Based on combined TORO 1 and TORO 2 database

Benefit seen at week 24 is maintained at week 48: Percent responders at week 24 and week 48 (ITT)



J. Reynes Octobre 2004

CD4+ cell count adjusted means change from baseline intent-to-treat population (LOCF) TORO 1 & TORO 2



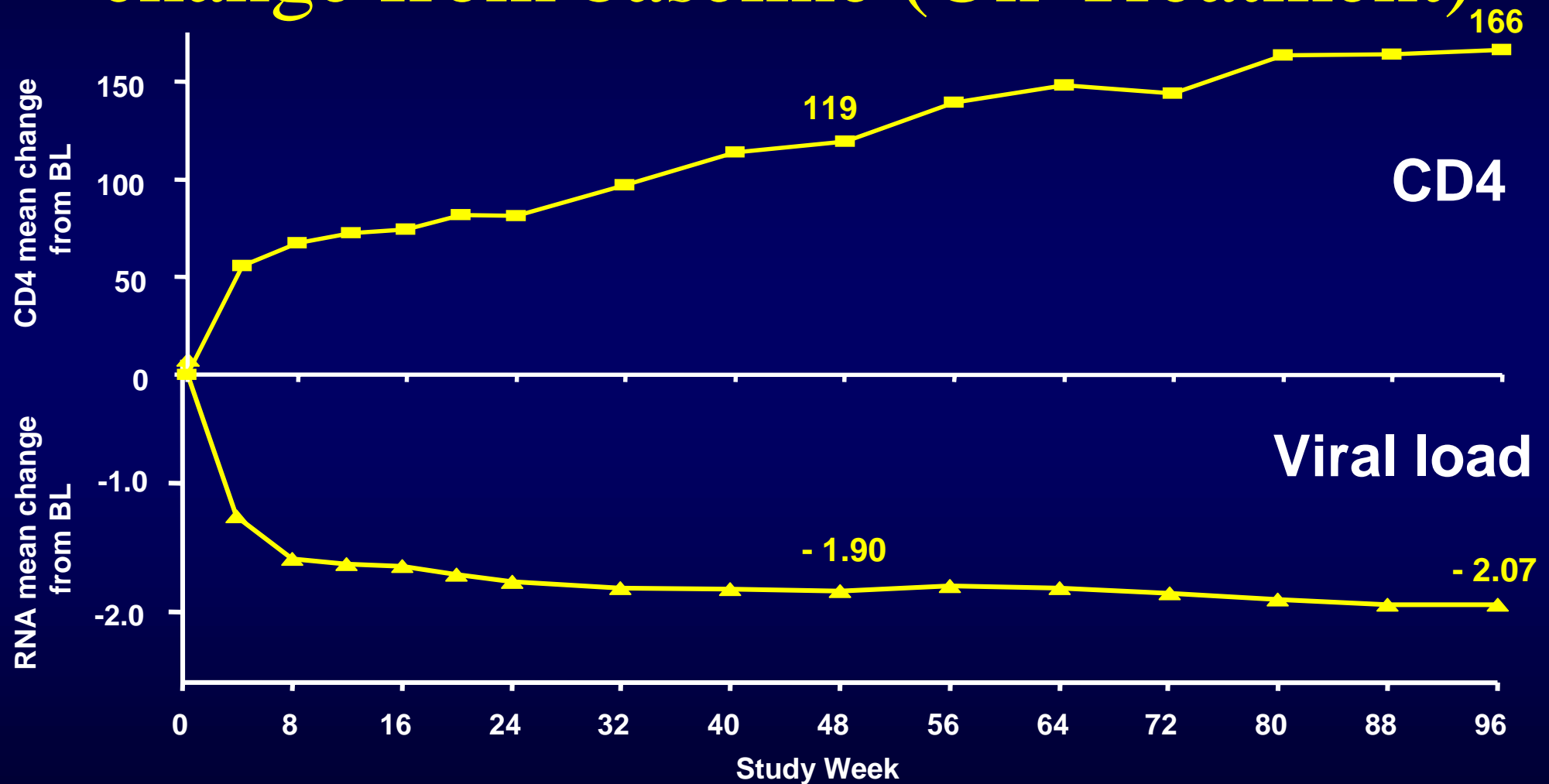
TOROs à 96 semaines

J. Reynes Octobre 2004

Patient disposition (%) at 96 weeks

	FUZEON + OB (n = 663)	OB (n = 334)	
		Switch to FUZEON + OB	
		No n = 104	Yes n = 230
Total number of patients withdrawn	47.7%	39.4%	50.4%
Adverse events	12.1%	11.5%	9.1%
Injection site reaction	7.2%	0%	9.6%
Death	< 1%	< 1%	1.7%
Abnormality of laboratory test	< 1%	0%	0
Admin/other	10.3%	1.9%	6.5%
Insufficient therapeutic response	10.1%	12.5%	16.5%
Refused treatment	5.6%	10.5%	5.6%
Failure to return	1.2%	1.9%	1.3%

FUZEON + OB RNA and CD4 mean change from baseline (On-Treatment)



CD4 661
VL 661

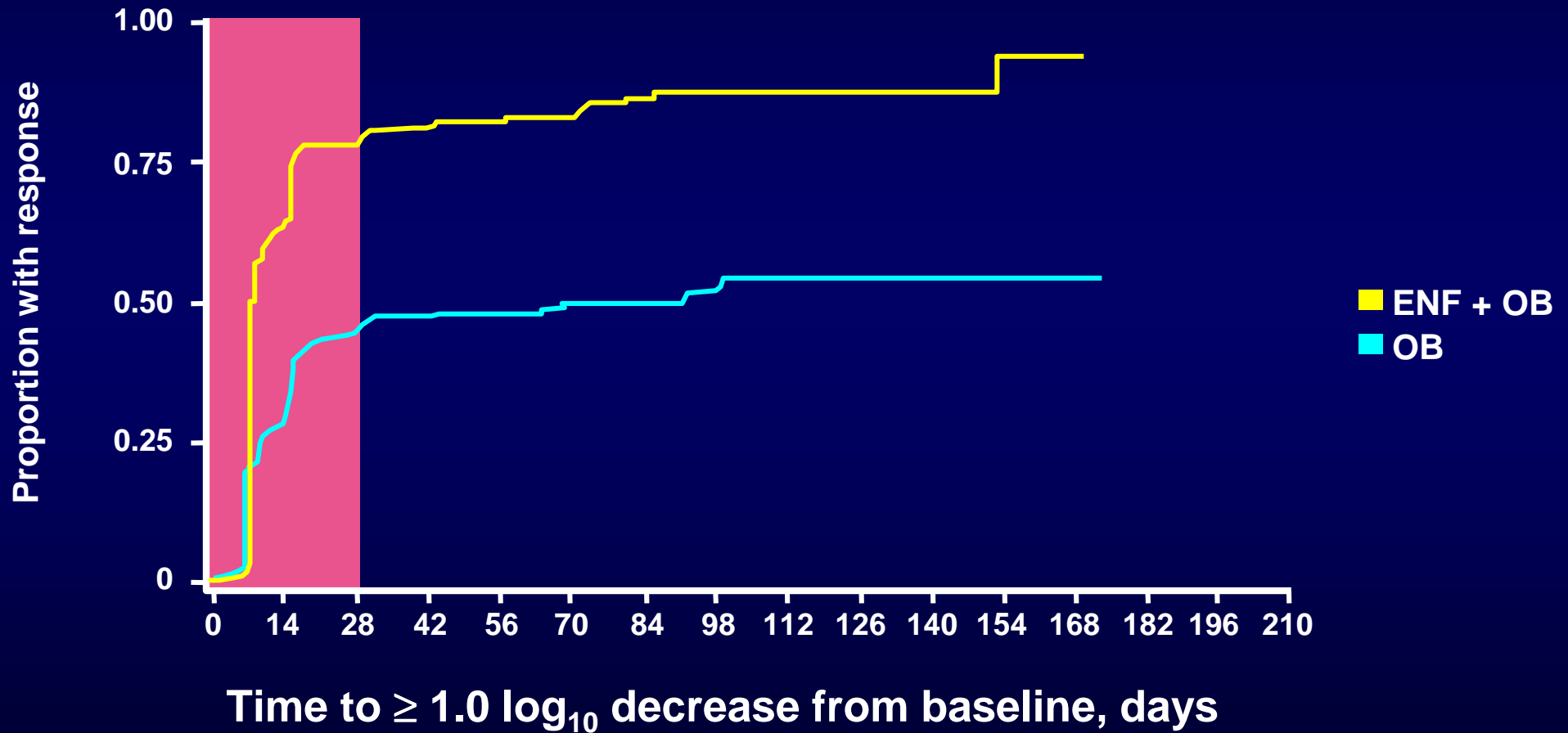
J. Reynes October 2004
478
495

337
352

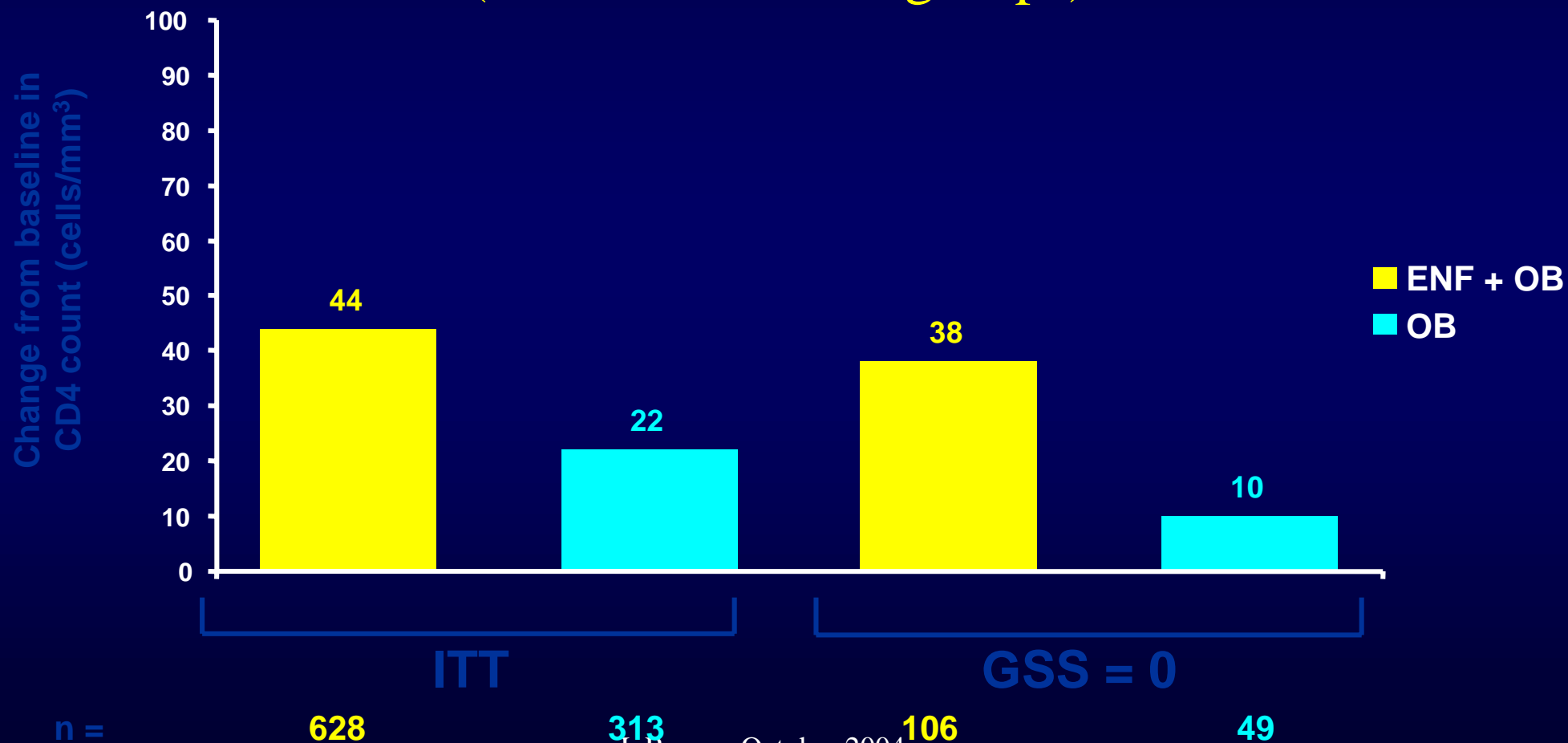
TOROs : un bénéfice précocement observé

Time to HIV-1 RNA $\geq 1 \log_{10}$ copies/ml change from baseline up to week 24

(ITT, Median estimated from all patients, discontinuation = censored)

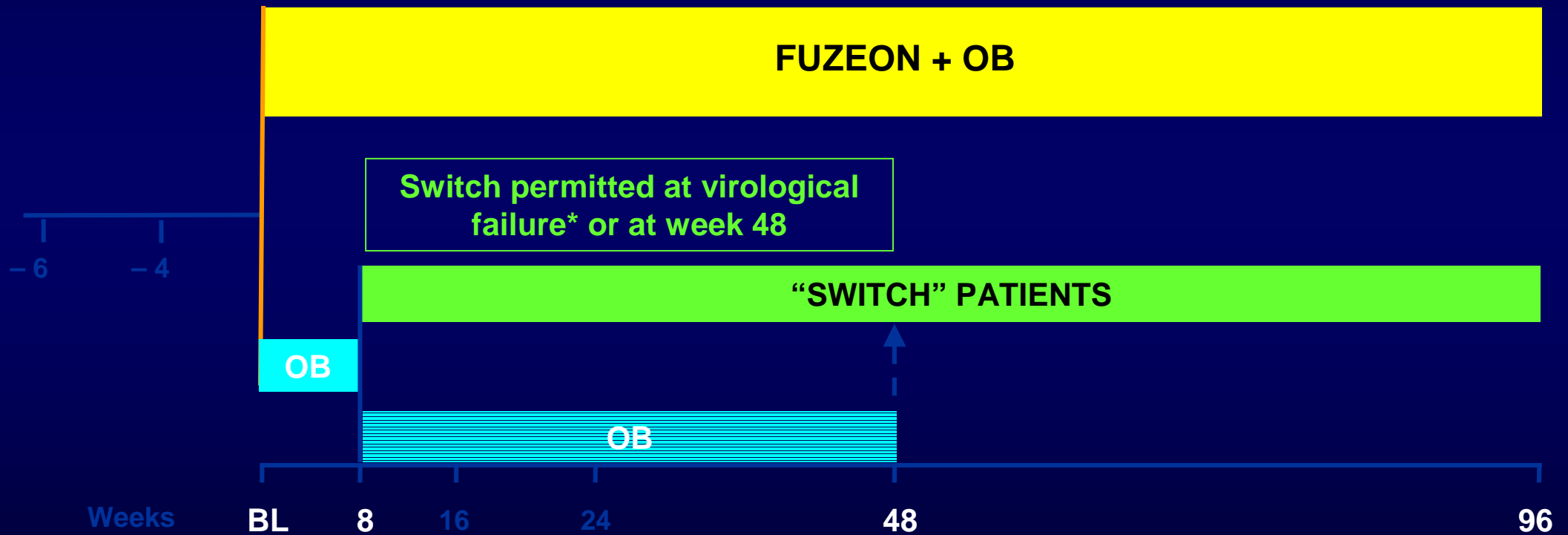


Median change in CD4 cell count from baseline over the first 28 days of therapy (ITT and GSS subgroups)



TOROs :
le temps perdu ...
L'expérience des « switch » patients

Patients who switch from OB arm to FUZEON + OB arm – “Switch” Patients

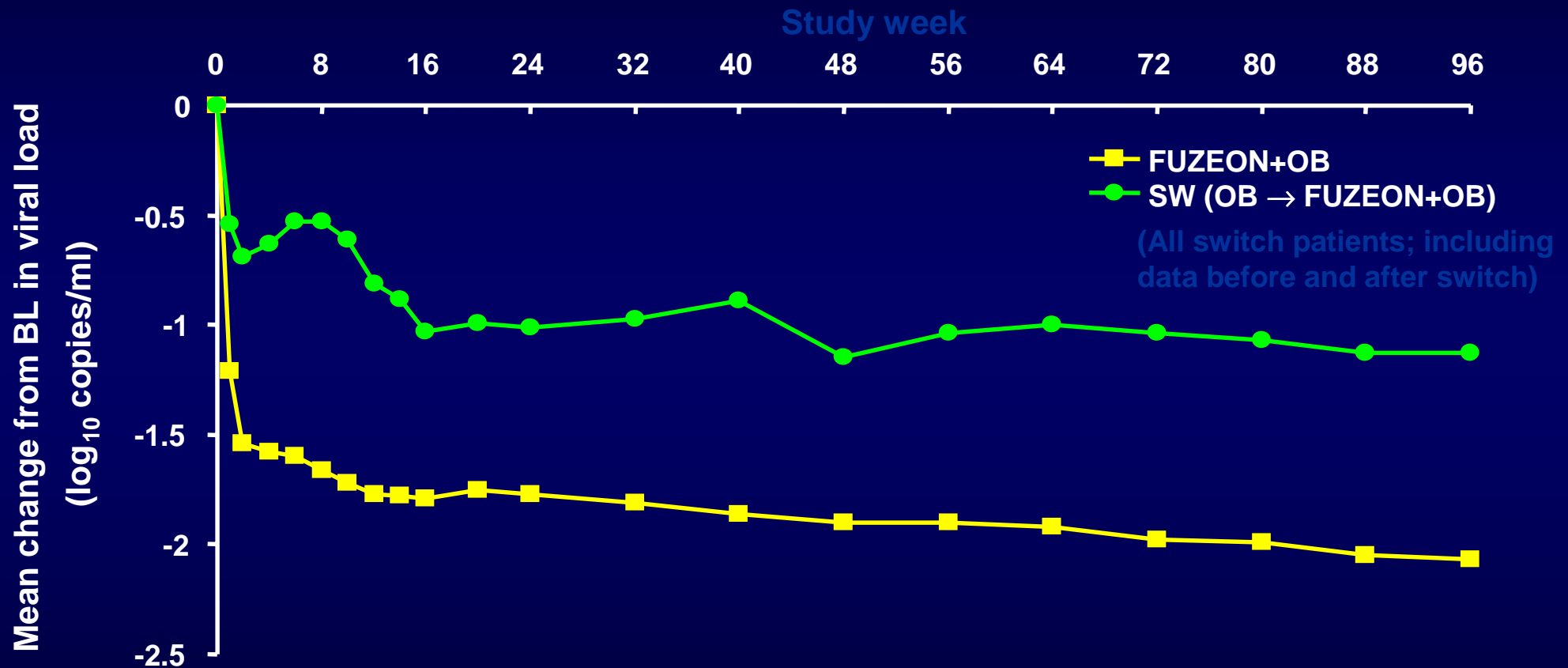


* Criteria for virological failure based on 2 consecutive values:

1. $< 0.5 \log_{10}$ decrease from baseline starting at week 6 and 8
2. $< 1.0 \log_{10}$ decrease from baseline starting at week 14 and 16
3. $\geq 2 \log_{10}$ response and $> 1 \log_{10}$ rebound at any time

J. Reynes, Octobre 2004

Mean HIV-1 RNA change from baseline



FUZEON+OB: 661

SW: 230

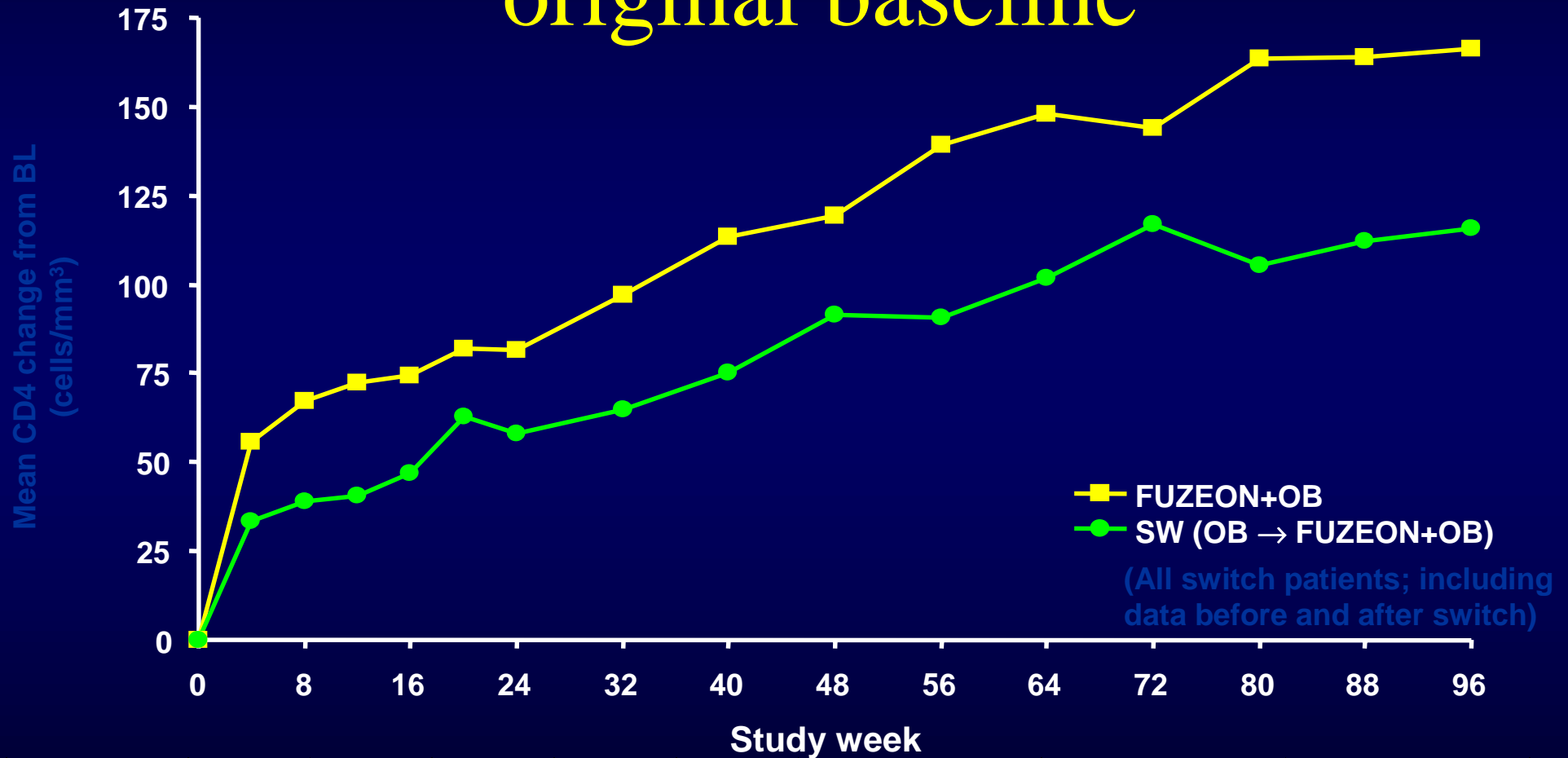
495

J. Reynes Octobre 2004

352

121

Mean CD4+ cell count change from original baseline



FUZEON+OB: 661

478

337

SW: 227

J. Reynes Octobre 2004

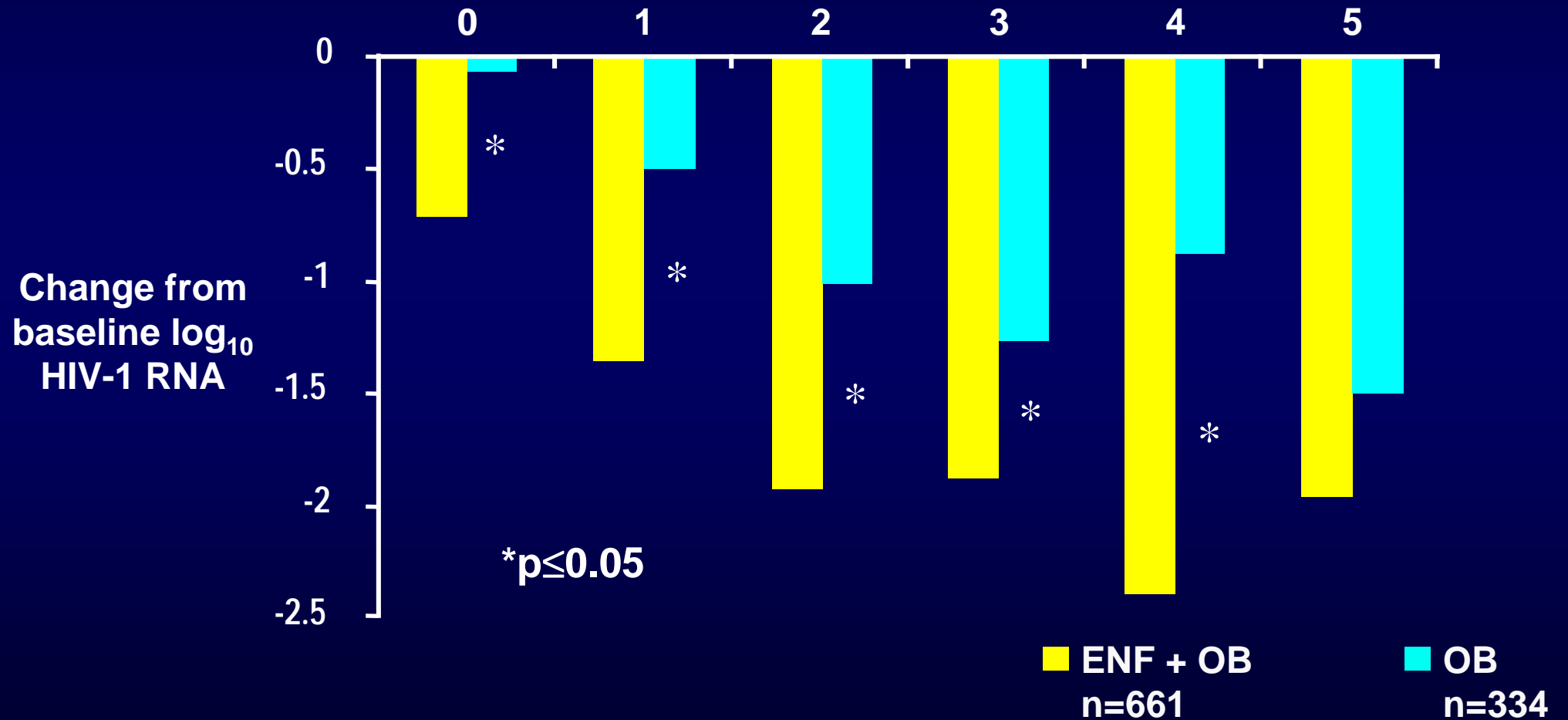
169

121

TOROs :
qui en profite ?

TORO 1 & 2: influence du GSS (S24)

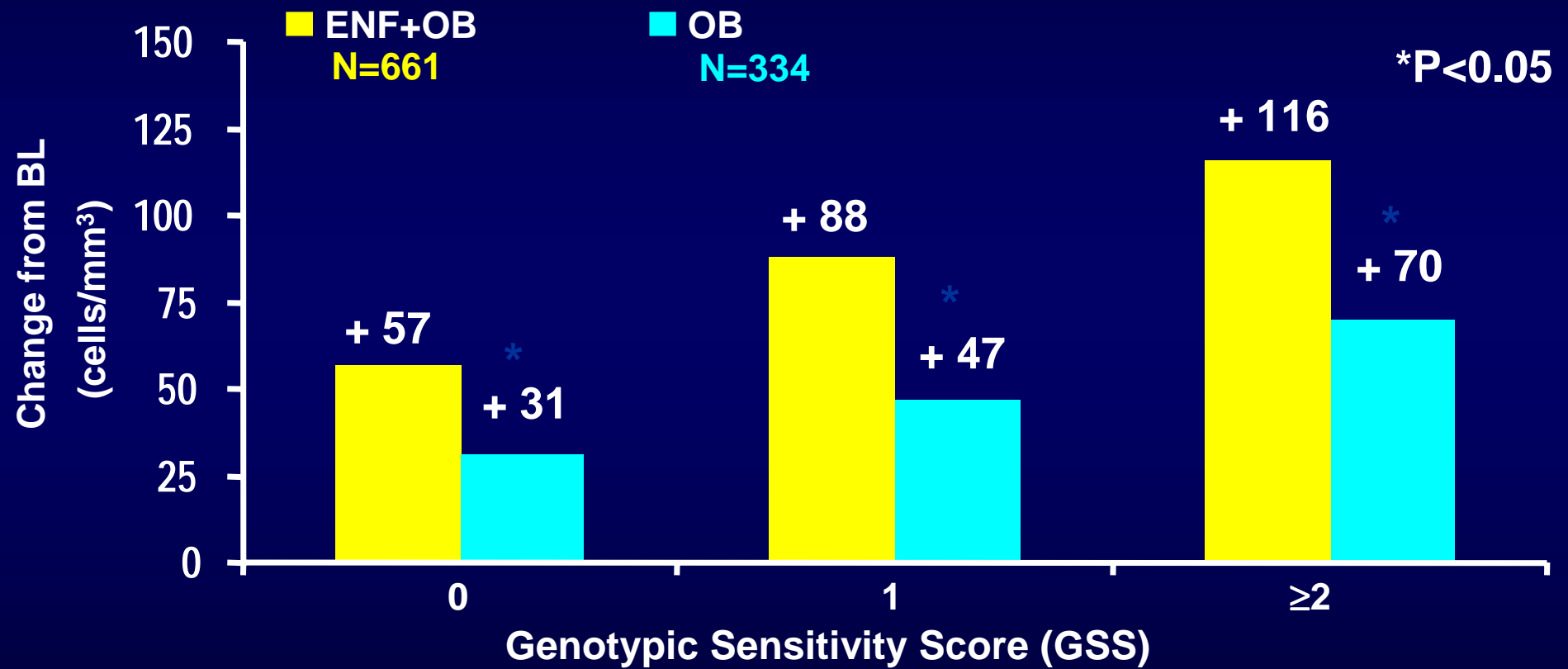
Genotypic Sensitivity Score



J. Reynes Octobre 2004

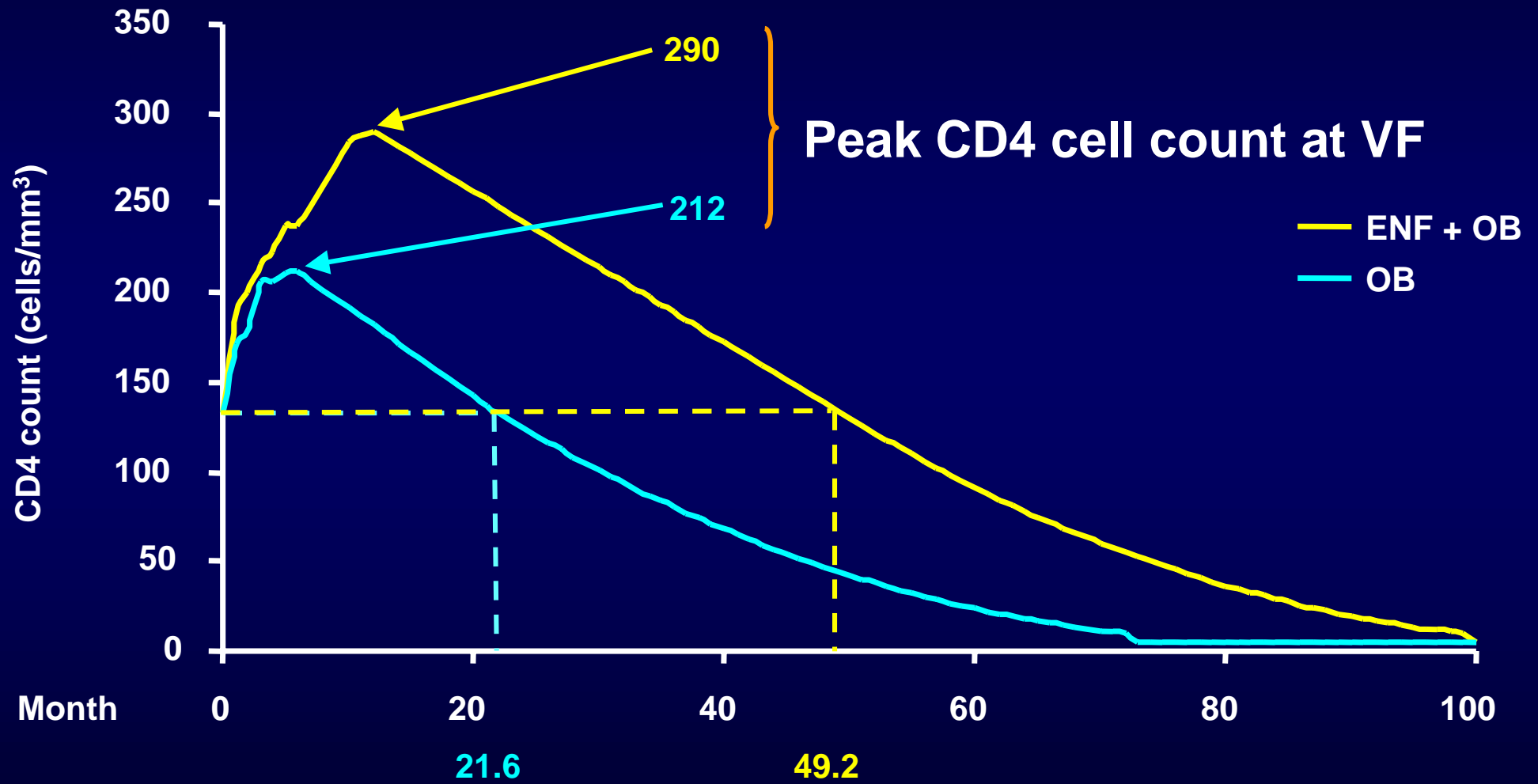
Delfraissy et al. 10th CROI, 2003; abstract 568

CD4+ cell count adjusted mean change from baseline, week 48 (ITT, LOCF) by BL GSS



GSS	0	1	≥2
ENF+OB	110	191	340
OB	52	93	180

CD4 cell count on ENF + OB or OB



Time to return to baseline

© 2004

T20 :
quelles limitations ?

T20 : quelles limitations ?

- Coût
- Acquisition rapide de résistance possible
- Administration sous-cutanée bi-quotidienne et réactions locales

Résistance au T-20

Fréquence et impact sur la résistance phénotypique selon le type de mutation sélectionné

Mutations situées au niveau des AA 36 à 45 de la gp41	Augmentation de l'IC ₅₀ par rapport à la souche initiale	
	n	Moyenne
V38A	27	42 (10-185)
V38V/A	8	36 (8-324)
G36D	6	32 (15-60)
N43D	19	26 (8- 401)
V38M	6	15 (10-26)
N43N/D	5	9 (5-17)

CROI 2003 - D'après M.L. Greenberg, Durham, abstract 141, actualisé

J. Reynes Octobre 2004

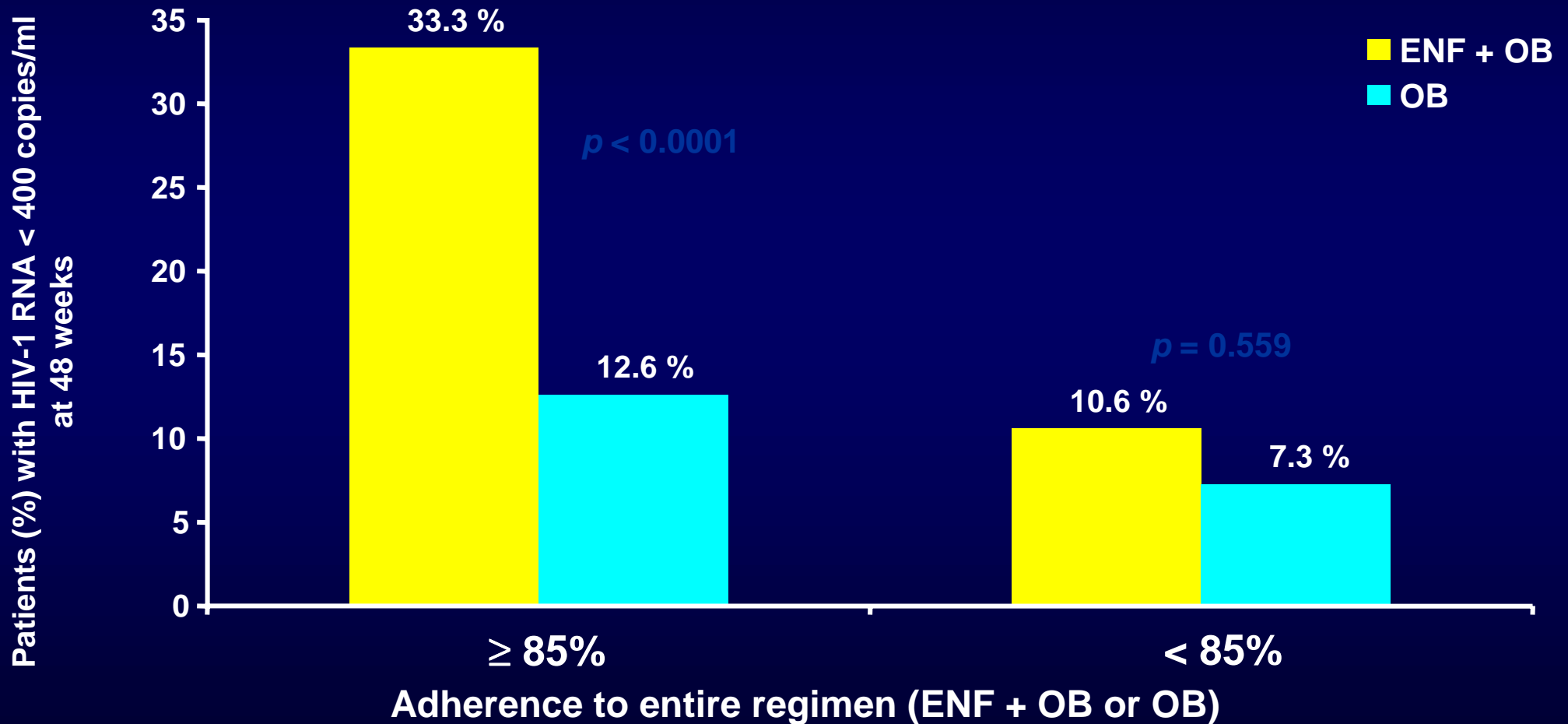
**Adherence to enfuvirtide and to
background antiretroviral
therapy over 48 weeks and its impact on
treatment efficacy**

Witek J *et al.*,
XV International AIDS Conference,
11–16 July 2004
Poster WePeB5822

Overall adherence to treatment regimen

	ENF + OB		OB
	ENF component	ENF + OB	OB
Number of patients	661	661	334
Adherence, n (%)			
100%	442 (66.9%)	339 (51.3%)	204 (61.1%)
≥ 95%	555 (84.0%)	474 (71.7%)	254 (76.0%)
≥ 90%	595 (90.0%)	543 (82.1%)	279 (83.5%)
≥ 85%	610 (92.3%)	576 (87.1%)	293 (87.7%)

Virological response by treatment arm and overall adherence



n =

192/576

37/293

Reynes Octobre 2004

9/85

3/41

T20 : quels avantages ?

T20 : quels avantages ?

- Puissance ajoutée
- Résistance croisée évitée
- Action extra-cellulaire
 - Prévention de l'infection
 - Toxicité/ Interaction

T20 : quelles ouvertures ?

T20 :

Ouvertures et nouveaux usages

- Accidents d'exposition
- Patients "naïfs"
 - Pb interactions (tuberculose, VHC)
 - Induction-maintenance
- Patients prétraités
 - Grossesse
 - Induction-maintenance

INDEED

INDuction with
Enfuvirtide
in ExperienceD patients

INDEED - Rationnel

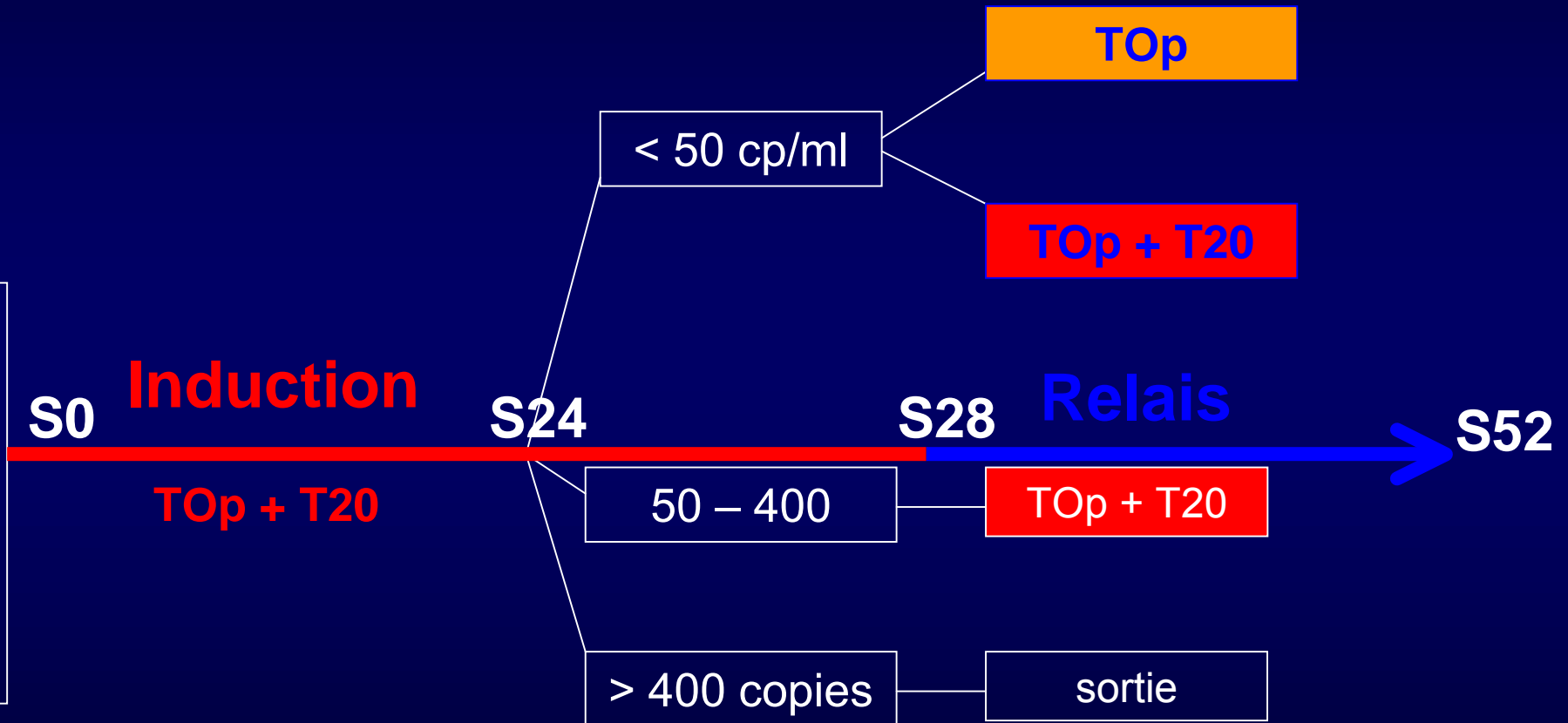
- Succès virologique chez le patient prétraité lié au nombre de molécules actives utilisées (démonstration dans TORO)
- Pour certains nucléosidiques et inhibiteurs de protéase, l'acquisition de une ou deux mutations supplémentaires / à mutations déjà acquises est susceptibles de leur faire perdre leur activité
- Les contraintes d'injection pour le T20 rendent son utilisation prolongée peu attractive

INDEED - Rationnel

- L'utilisation du T20 sur une période initiale est susceptible, en complément d'un traitement optimisé, d'augmenter la puissance antirétrovirale et de réduire le risque d'acquisition de résistance pour les autres produits
- L'arrêt du T20 est « tentant » une fois l'indétectabilité obtenue mais cette possibilité d'interruption n'est pas validée

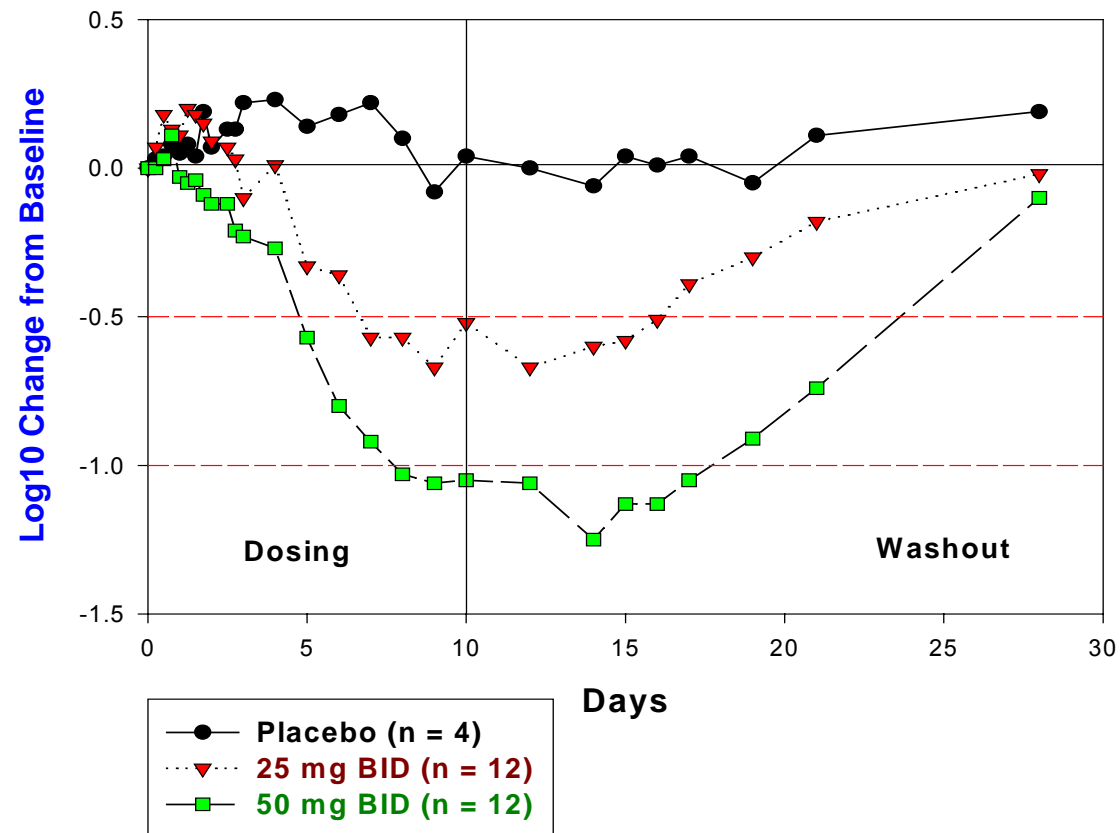
INDEED - Schéma

Patients en échec virologique (1 000 – 100 000 copies/ml) avec persistance d'au moins 2 ARV actifs sur génotype



Anti CCR5 : quelles problématiques ?

Etude SCH C chez sujets VIH+

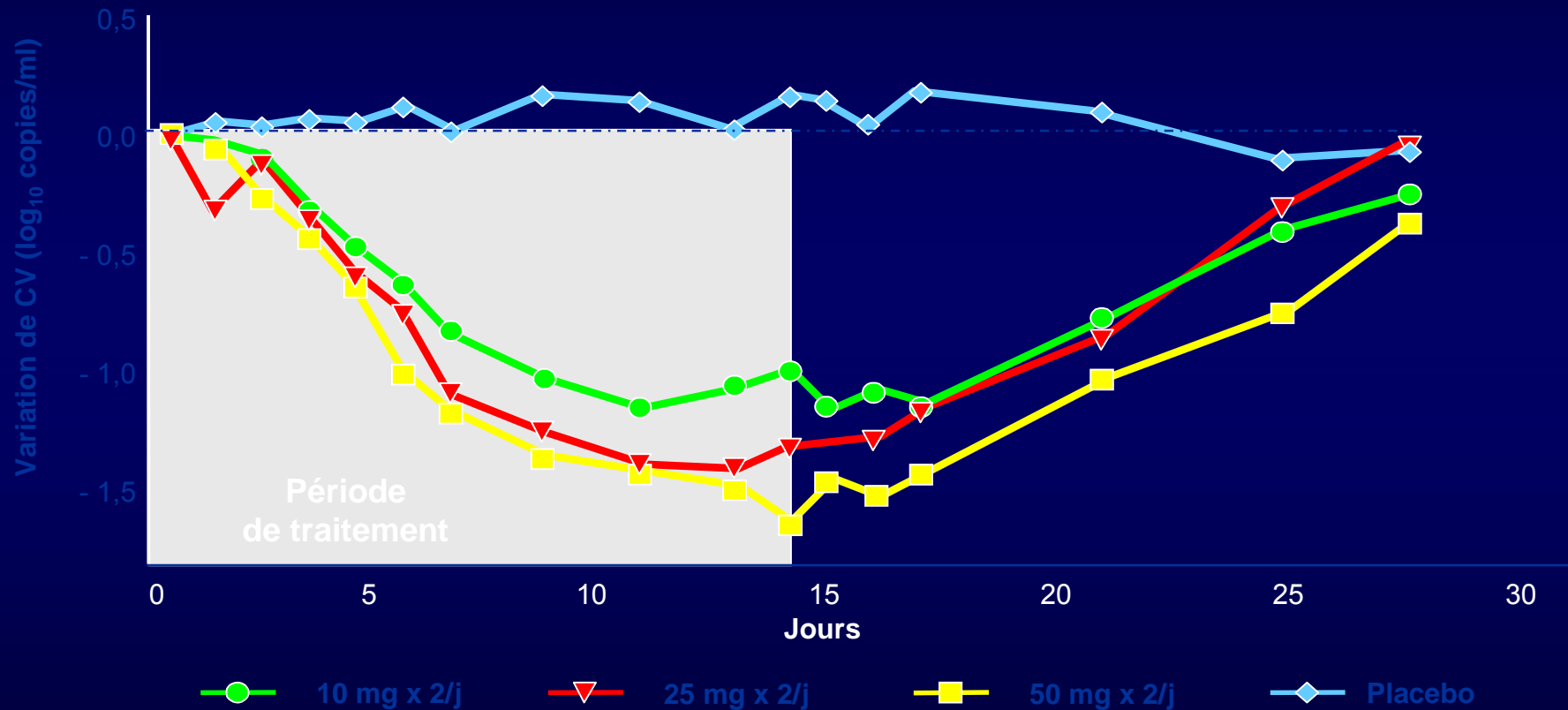


Reynes

CROI 2002

SCH-D

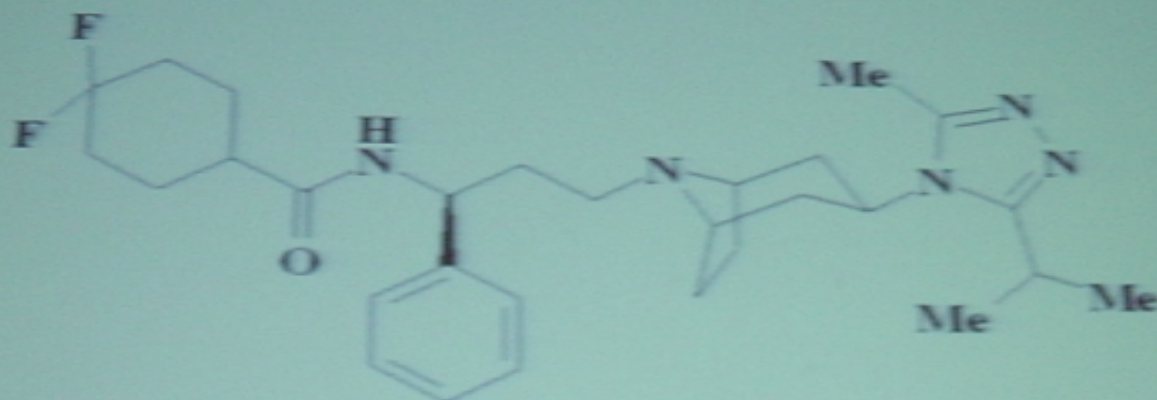
- Diminution dose-dépendante de la charge virale



CROI 2004 - D'après D. Schurmann, Berlin, abstract 140LB, actualisé

UK-427,857

Pre-Clinical Profile



- Highly selective CCR5 receptor antagonist
- ~2 nM antiviral IC_{90} (primary isolates in PBMCs)
- Active vs current class-resistant HIV but not X4 virus
- No P450 inhibition
- CYP3A4 substrate

Anti CCR5 : quelles problématiques ?

- Voie orale, faible toxicité
- Problématique de populations R5/X4
- Problématique de résistance et d'association
(interactions)

⇒ Phases III

IE: ce qui est envisageable

- ASSOCIATIONS
 - Avec ARV “classiques”
 - Interactions anti-CCR5 et CytP450
 - Entre eux (synergie)
- CONTRAINTES
 - Voie parentérale
 - Barrière génétique basse
- INNOVATION et PRUDENCE
 - Cible cellulaire
 - Populations virales

Fin (provisoire)...



Inhibiteurs d'entrée
Montpellier
24 juin 2005

