

10 ans de HAART

bilan , Perspectives et Gestion de l'échec thérapeutique

Pr Christine KATLAMA

Hôpital Pitié Salpêtrière

Université Pierre et Marie Curie – Paris VI

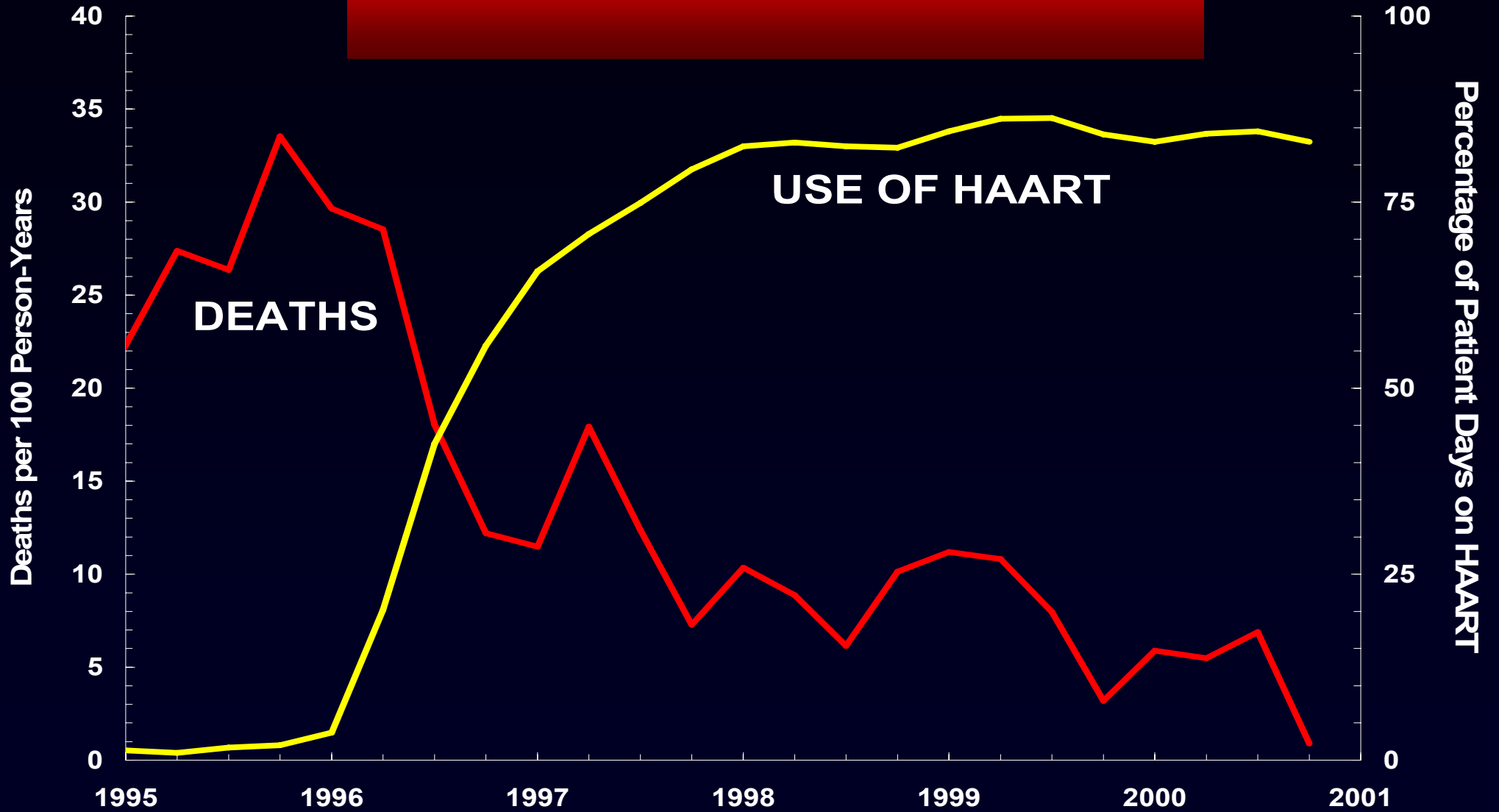
Unité INSERM 204



SFLS Dijon

Octobre 2006

Mortality vs. HAART Utilization



Infection VIH : les progrès thérapeutiques

Les bonnes nouvelles



Les traitements permettent d'envisager une durée de vie de 20-30 ans et plus: vieillir avec



Les traitements sont plus puissants : en initiation → > plus de 95% succes si le tt est pris



Les traitements ont évolué

- Simplification
- traitements combinés (2 en 1 , 3 en 1!!!)
- traitements une fois /jour

Infection VIH : les progrès thérapeutiques

Les bonnes nouvelles

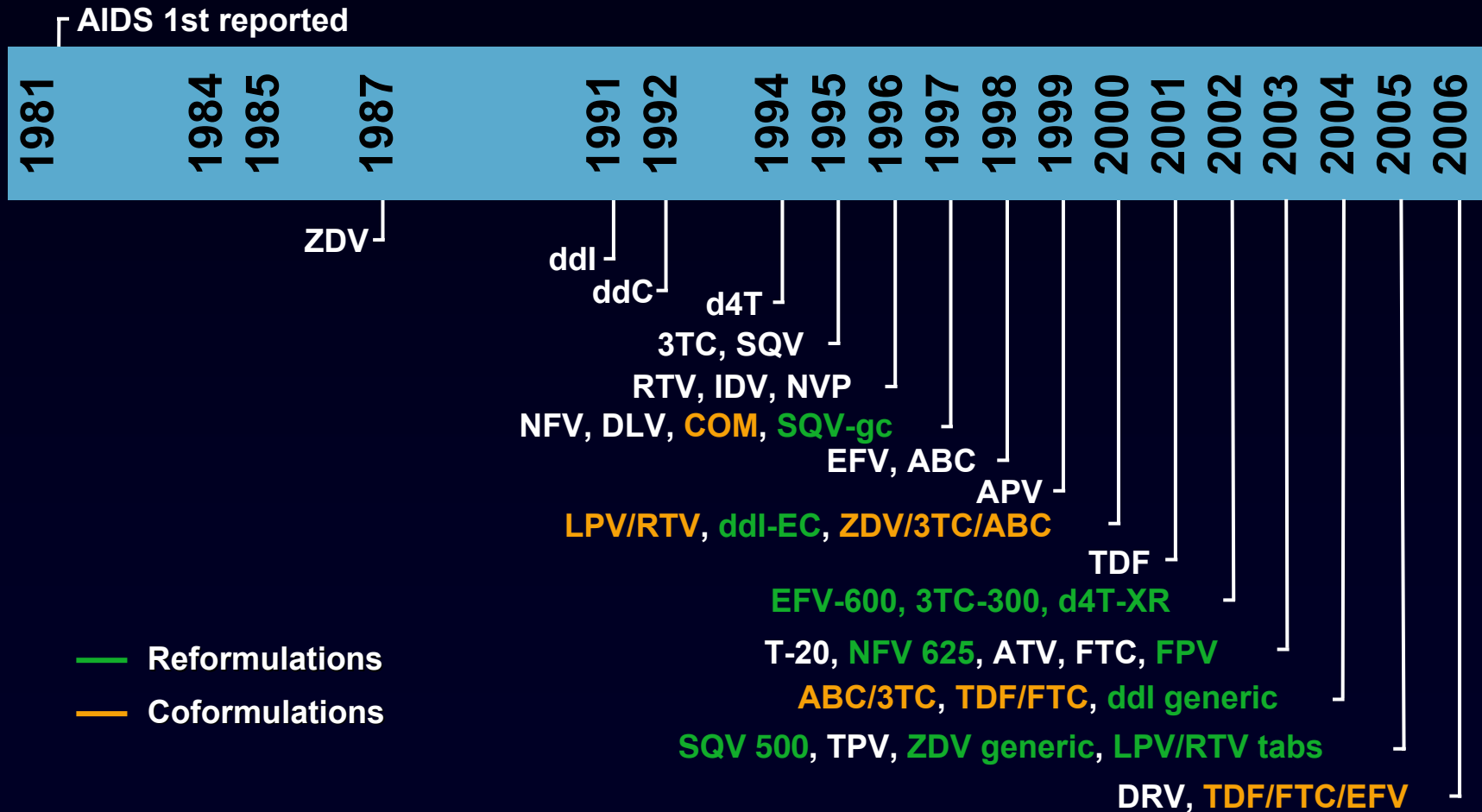


Sur le plan thérapeutique : 4 familles, 20 molécules disponibles

NRTI	NNRTI	IP	I.F T20
8	2	9	1

En investigation: Inhibiteurs de récepteurs
Inhibiteurs de l'intégration

Developpement des ARV



Infection VIH : Actualites thérapeutiques

Les moins bonnes nouvelles



Peu de chance d'éradiquer le virus de l'organisme avec les stratégies actuelles

→ traitement à vie nécessaire



Ces traitements, efficaces, ont des **inconconvénients** au long cours



Si on laisse se multiplier le virus, celui ci devient progressivement **résistant** aux médicament

Infection VIH : Actualités thérapeutiques

Les moins bonnes nouvelles



L'interruption a peu de chance de représenter une stratégie durable





















Les stratégies d'immunisation thérapeutique sont encore loin d'avoir fait leur preuve



Il va falloir imaginer des stratégies permettant de contrôler la charge virale pendant des décennies

Evolution des doses d'ARV

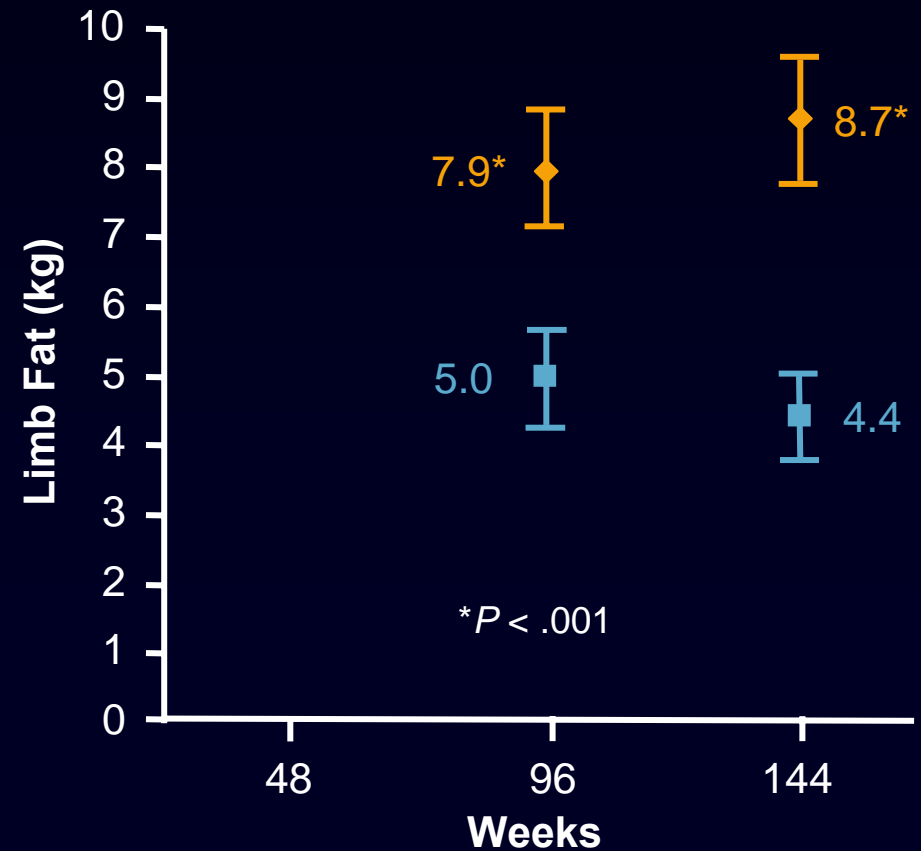
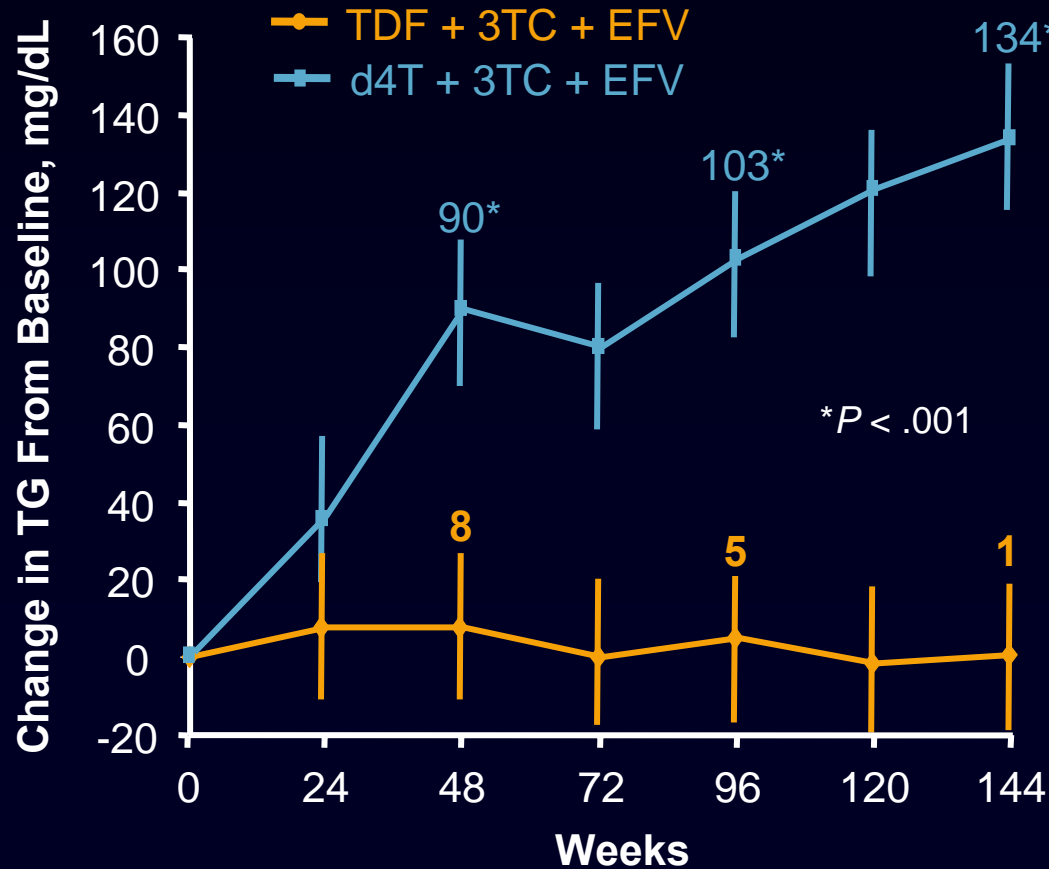
Molécule	Dose quotidienne initiale	Dose quotidienne actuelle
ZDV	 12	 2
ddl	 4	 1
d4T	 2	 1
3TC	 2	 1
EFV	 3	 1
NFV	 9	 4
SQV	 9	 6 (SQV/RTV)
APV	 16	 4 (FPV/RTV)
LPV/RTV	 6	 4

21st Siècle : l'ère des Reformulations, Coformulations, Nouvelles classes

année	Reformulation	Coformulation	Nouvelle molécule	Nouvelle classe
2000	ddl-EC	LPV/RTV ZDV/3TC/ABC		
2001			TDF	
2002	EFV-600 3TC-300 d4T-XR*			
2003	NFV 625 FPV		ATV FTC ENF	Inhibiteur de Fusion
2004	ddl generic	ABC/3TC TDF/FTC		Entry inhibitors
2005	SQV 500 ZDV generic LPV/RTV tabs		TPV	Integrase inhibitors
2006		TDF/FTC/EFV	DRV	Maturation inhibitor

Meilleure tolérance des NRTIs

GS 903: Lipides et lipoatrophie



Echec : un concept évolutif...

- Avant 2000, échec : échec clinique
- Puis échec : surtout immunologique
- Puis échec : d'abord virologique

- Avant 2004 : tolérance assez grande vis à vis de la non indétectabilité si la charge virale restait modérée

- Depuis 2004/2005, combinaison de nouvelles molécules ➔ plus puissantes ➔ permettant l'indétectabilité plus facilement

Objectif de tout traitement ARV ➔ Indétectabilité

Les risques d'une répllication virale persistante

- Accumulation et archivage de résistance
- Activation système immunitaire...délète
- Baisse des CD4
- Progression de la maladie VIH
- Risque accru de transmission
- Transmission de virus résistants

Comprendre les déterminants de l'échec virologique

Patient

- Observance
- Intolérance
- Education
- Conditions socio-économique
- Dénier éventuel



- Consultation échec médicamenteux



Virus

- Résistance



- Génotype



Traitement

- Inadéquate mono/bithérapie
- Thérapeutique inadéquate avec non contrôle virologique
- Interaction thérapeutique



- Mesure concentration résiduelle



Avis multidisciplinaire

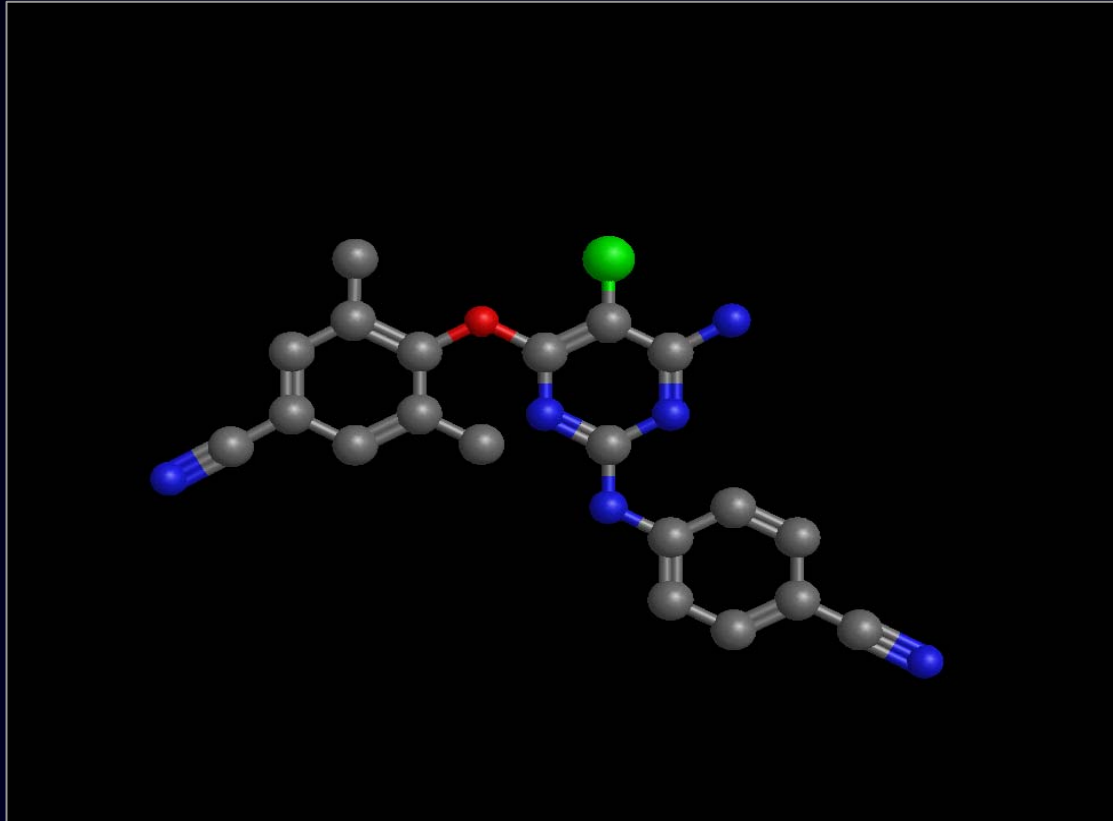
- Différentes situations
- Si non observance, peut être pas la peine de cumuler les molécules
 - ↳ reprendre information auprès du médecin et des équipes, réexpliquer le danger de la réplication

Quelques principes pour affronter l'échec

- **Postulat 1: Ecraser la CV sous le seuil de detection...pour**
 - cesser l'accumulation de resistance
 - arreter ou prevenir la chute des CD4
 - maintenir les CD4 au dessus du seuil « alerte »
- **Postulat 2 :**
 - Adapter la force de frappe antivirale à l'intensité de la replication et de la résistance : idéal 2 molécules actives au minimum
 - ne se résoudre à une situation moyenne qu'en l'absence d'autres options

Combiner des molécules nouvelles
/ une nouvelle classe ARV :
un grand pas vers la clé du succès

TMC 125, une nouvelle génération de NNRTI



TMC125

DAPY* compound
(*diaryl pyrimidine)

– Flexible molecule

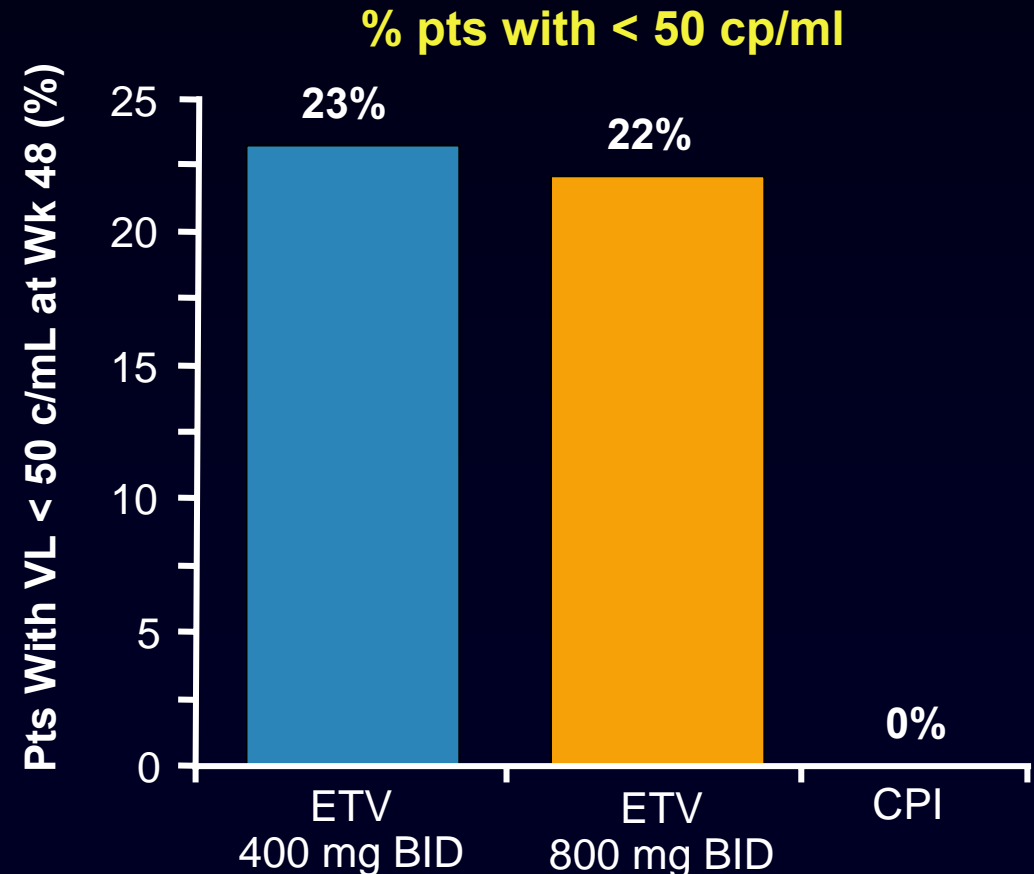
Potency: wild-type HIV

– $EC_{50} = 1.4 \text{ nM}$
(0.61 ng/ml)

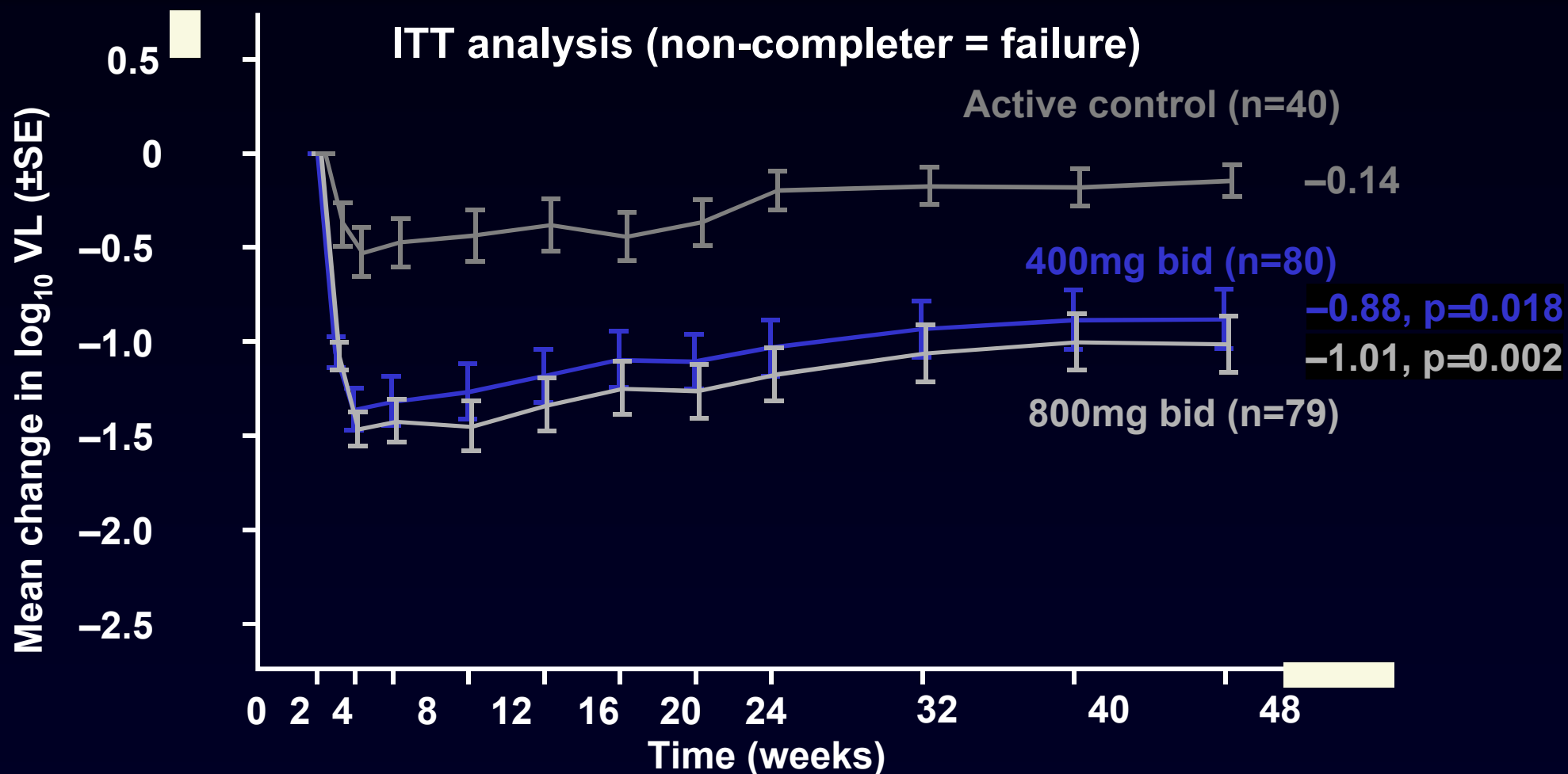
– $EC_{90} = 2.9 \text{ nM}$
(1.26 ng/ml)

TMC125-C223: Virologic Response to ETV at Week 48

- N = 199 HIV-infected patients with NNRTI resistance and ≥ 3 primary PI mutations; CD4=99/ml; VL=4.7
 - Median fold baseline resistance
 - NVP: 61.3
 - EFV: 41.4
 - ETV: 1.6
 - -PI : 4 prim mut
- Patients randomized to
 - ETV (400 mg BID) + NRTIs \pm LPV/RTV \pm ENF
 - ETV (800 mg BID) + NRTIs \pm LPV/RTV \pm ENF
 - Active control: best available regimen from licensed agents (NNRTIs excluded)



TMC125-C223 primary endpoint: change in VL at 48 weeks



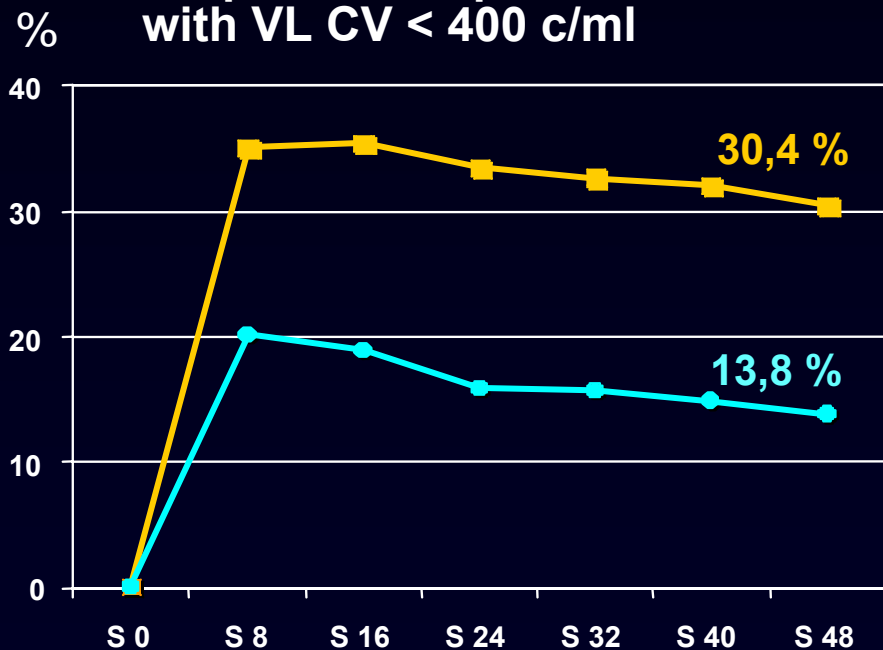
No statistical difference between the TMC125 groups was observed
EDTA samples and Roche Amplicor® version 1.5 used for HIV RNA analyses

p values versus active control; SE = standard error

Tipranavir RESIST 1 et 2 : Resultats à 48 semaines ⁷⁵

ITT, NC = failure

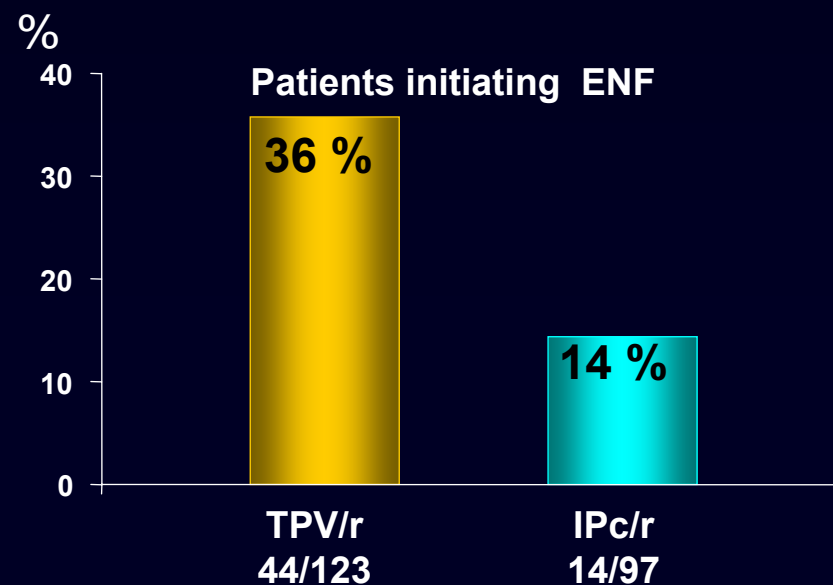
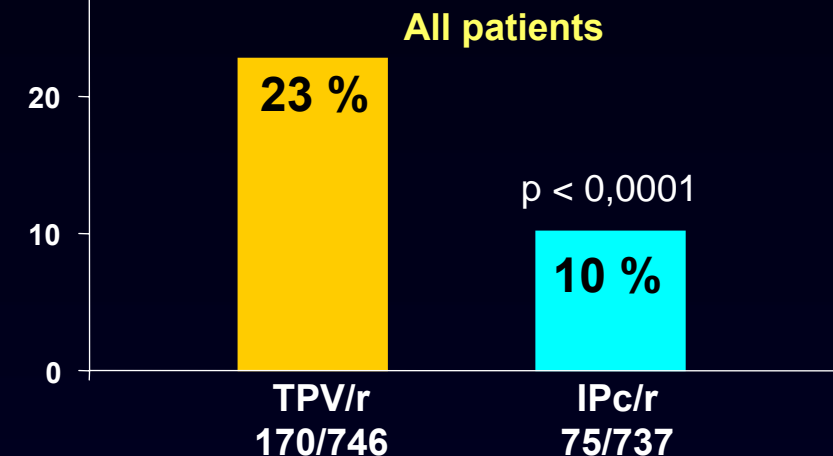
Proportion of patients with VL CV < 400 c/ml



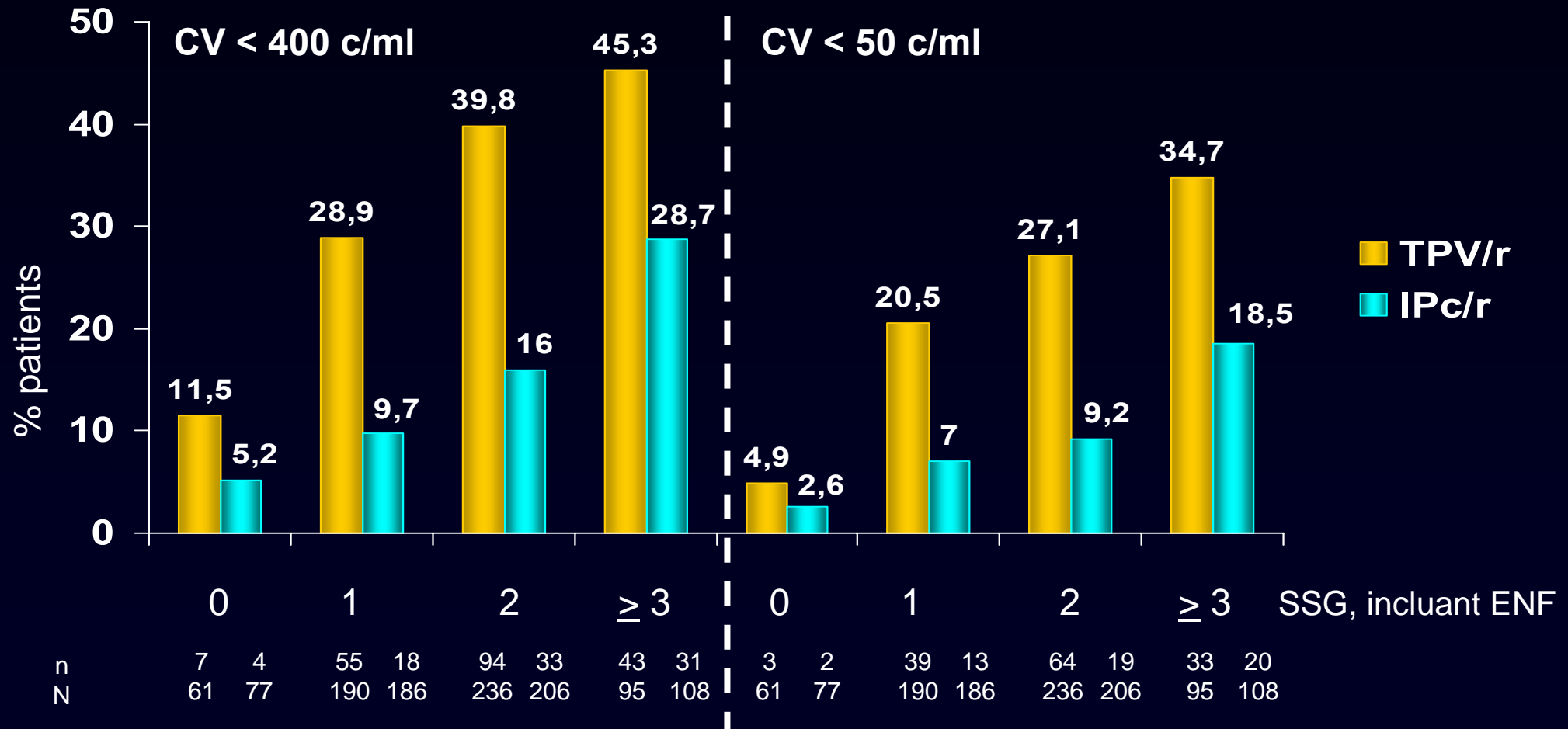
TPV/r	261/746	249/746	227/746
IPC/r	148/737	117/737	102/737

■ TPV/r
● IPC/r

% Proportion of patients with VL < 50 c/ml at W48

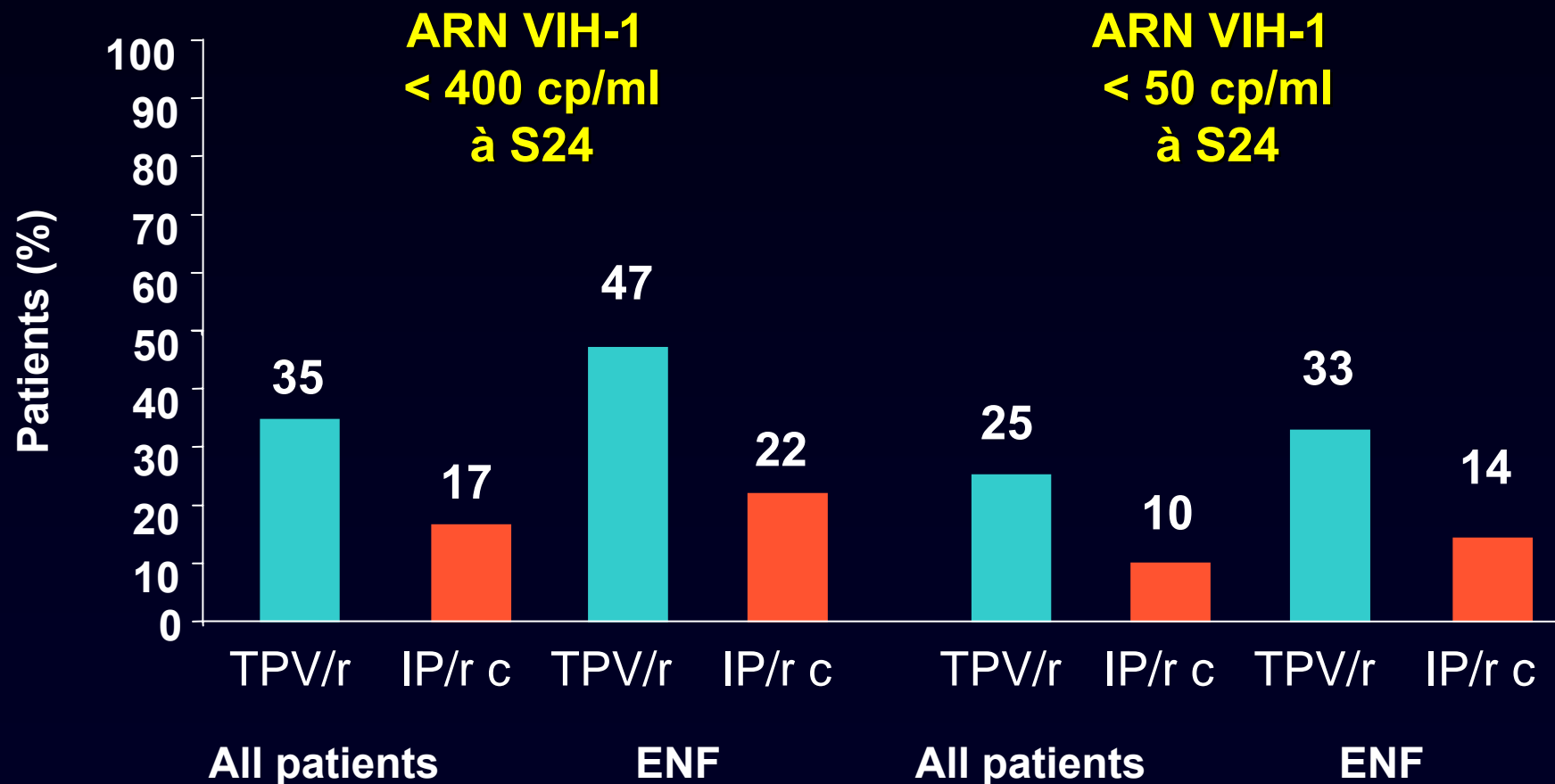


RESIST : Virological response according to genotypic score of others ARV drugs



Conclusion : TPV/r should not be used too late to obtain indetectability

RESIST-1 : Addition of Enfuvirtide improves virologic response of Tipranavir



POWER 1 and 2: Design and baseline

- Ongoing 96-week randomized trial in 3-class experienced patients
 - ≥ 1 primary PI mutation
 - VL > 1000 copies/mL
- DRV/RTV 600/100 mg BID chosen as optimal dose at Week 24
- Baseline VL: 4.4-4.7 \log_{10} copies/mL
- Baseline CD4+ cell count:
 - POWER-1: **176-197** cells/mm³
 - POWER-2: **99-113** cells/mm³
 - Prim mut to PI : **3**

Treatment Arms

DRVRTV 400/100 mg QD
+ OBR
(n = 129)

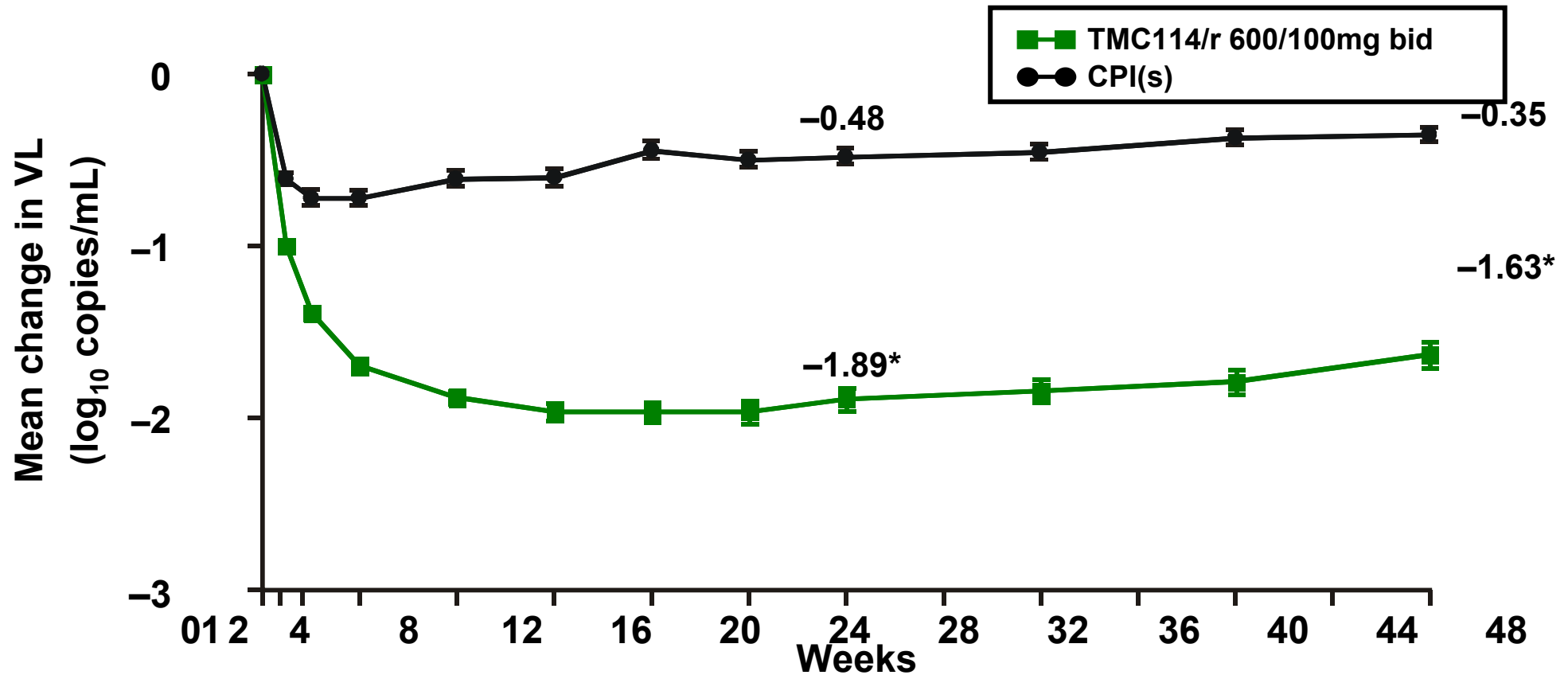
DRVRTV 800/100 mg QD
+ OBR
(n = 127)

DRVRTV 400/100 mg BID
+ OBR
(n = 126)

**DRV/RTV 600/100 mg BID
+ OBR
(n = 131)**

Investigator-selected PI + OBR
(n = 124)

POWER 1 and 2: mean change from BL in VL over time to Week 48 (NC=F)



TMC114/r n= 128
CPI(s) n= 121

128
122

130
123

130
121

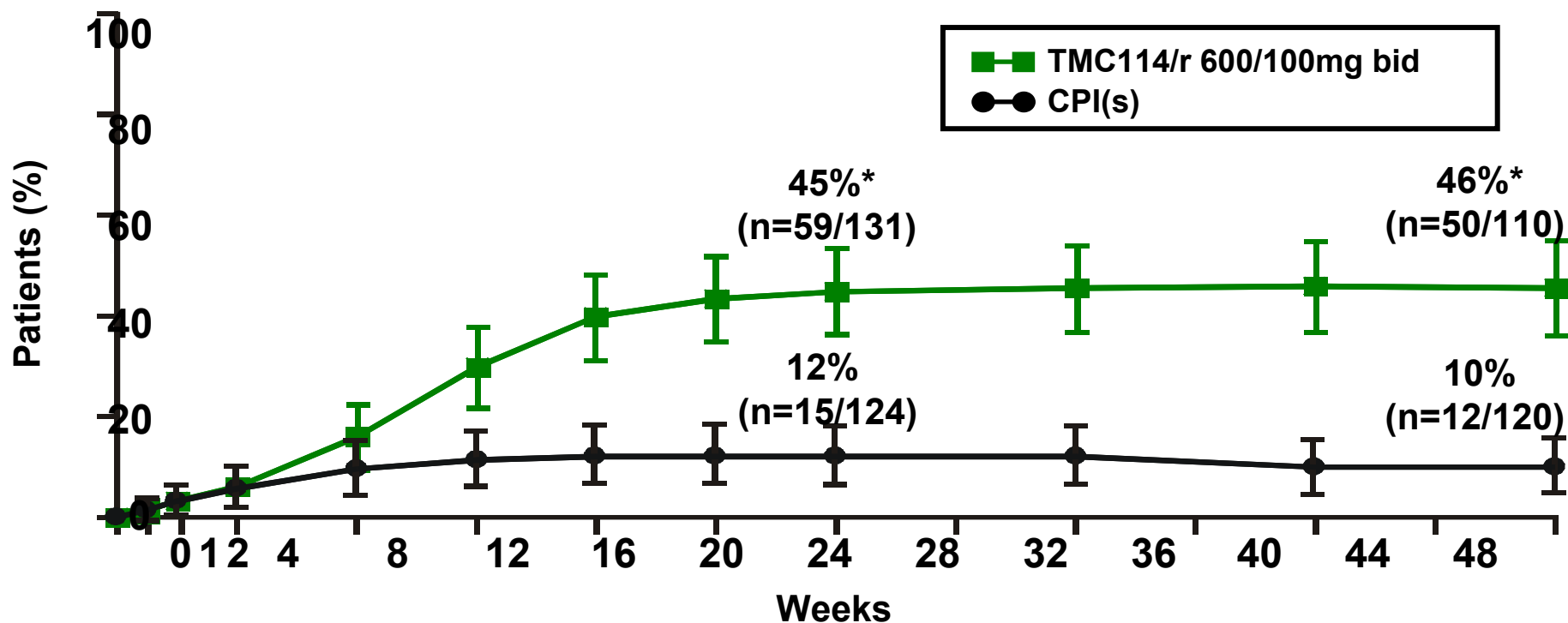
120
121

109
119

*p<0.001 vs CPI(s)

NC=F = non-completer = failure

POWER 1 and 2: patients with VL <50 copies/mL over time to Week 48 (ITT-TLOVR)



TMC114/r n= 131
CPI(s) n= 124

131
124

131
124

130
124

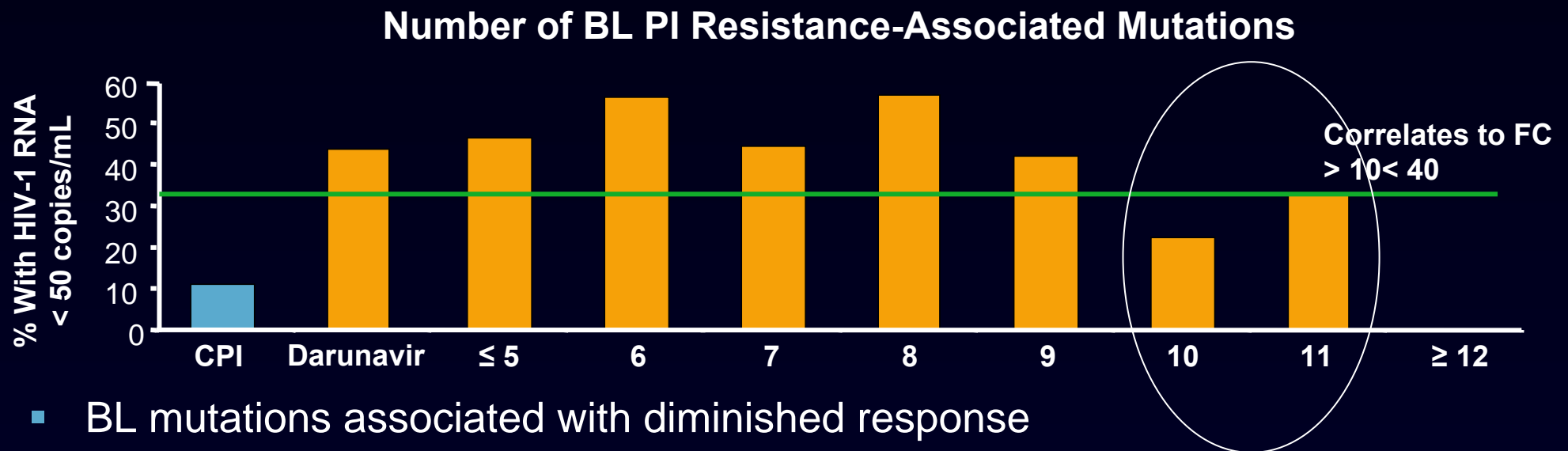
120
121

110
120

*p<0.001 vs CPI(s)

ITT = intent-to-treat, TLOVR = time to loss of virologic response
Not all patients had reached Week 48 at the time of analysis; patients who had not reached Week 48 were censored at their last available visit

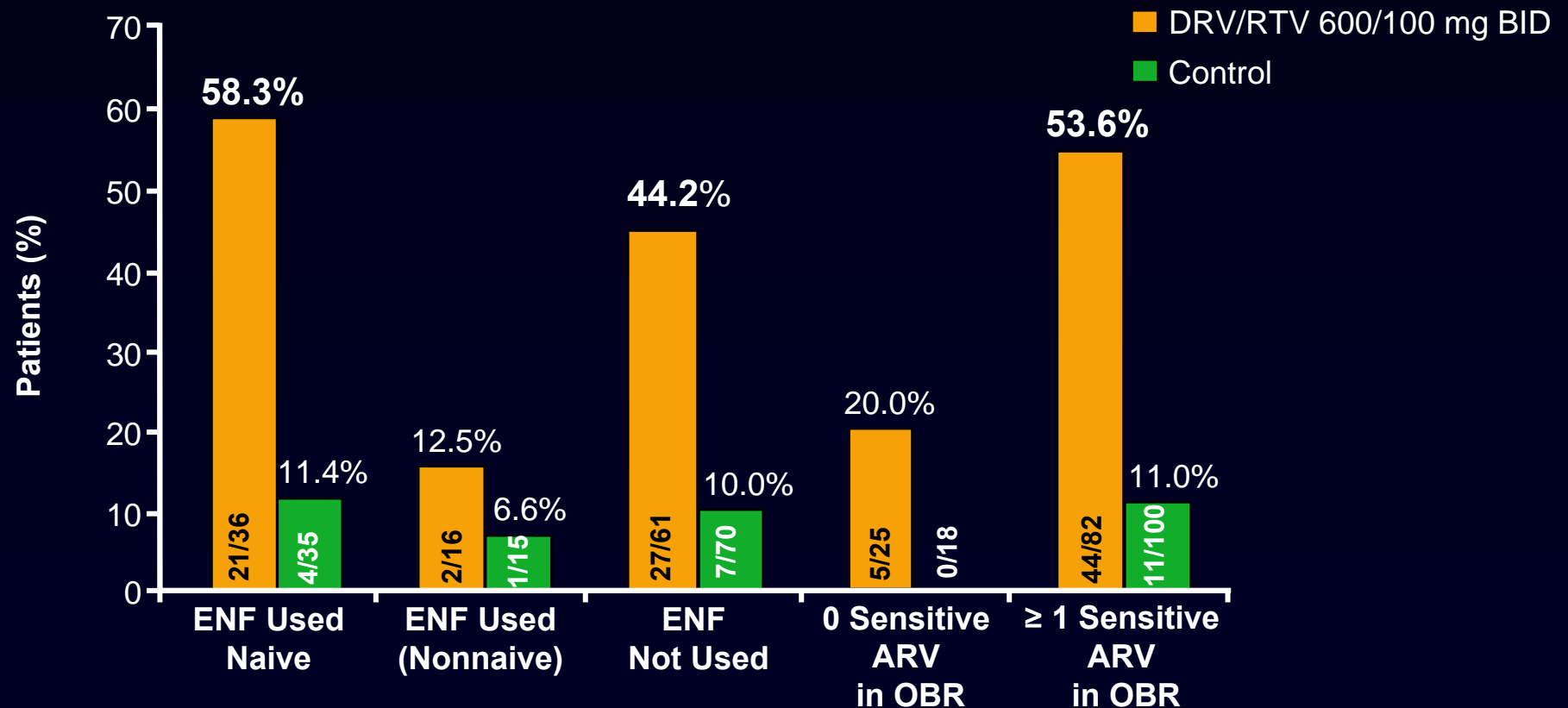
Effect of Baseline Resistance on Response to DRV*



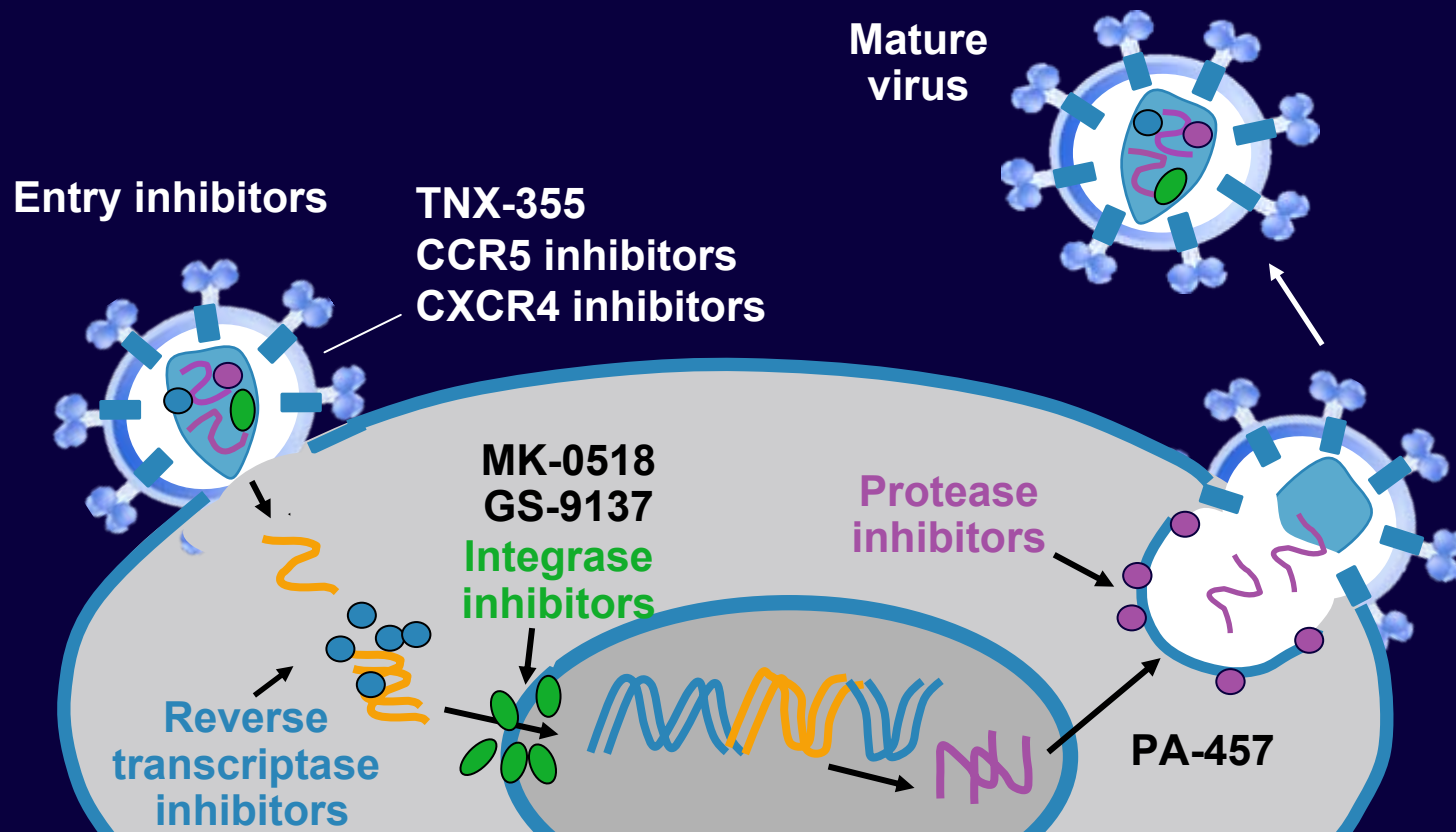
- BL mutations associated with diminished response
 - V11I, **V32I**, **L33F**, **I47V**, I50V, **I54L**, I54M, G73S, L76V, I84V, and **L89V**
 - Presence associated with a higher number of PI mutations
 - DRV response remained higher than that of CPI

*Analysis excludes ENF-treated patients

POWER 1 and 2: VL < 50 copies/mL at Week 48 by Baseline Subgroups

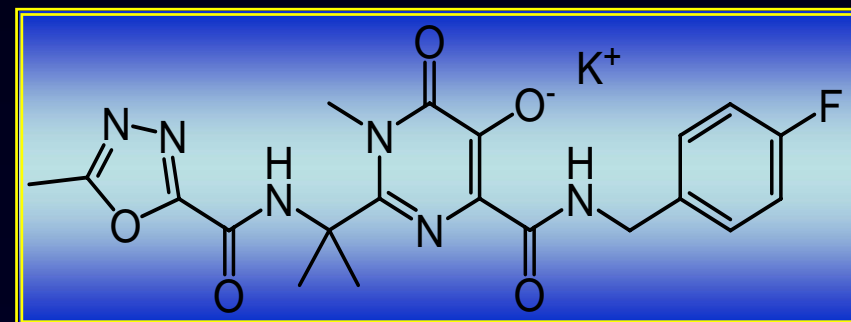


Developpement de Nouvelles classes d'antirétroviraux

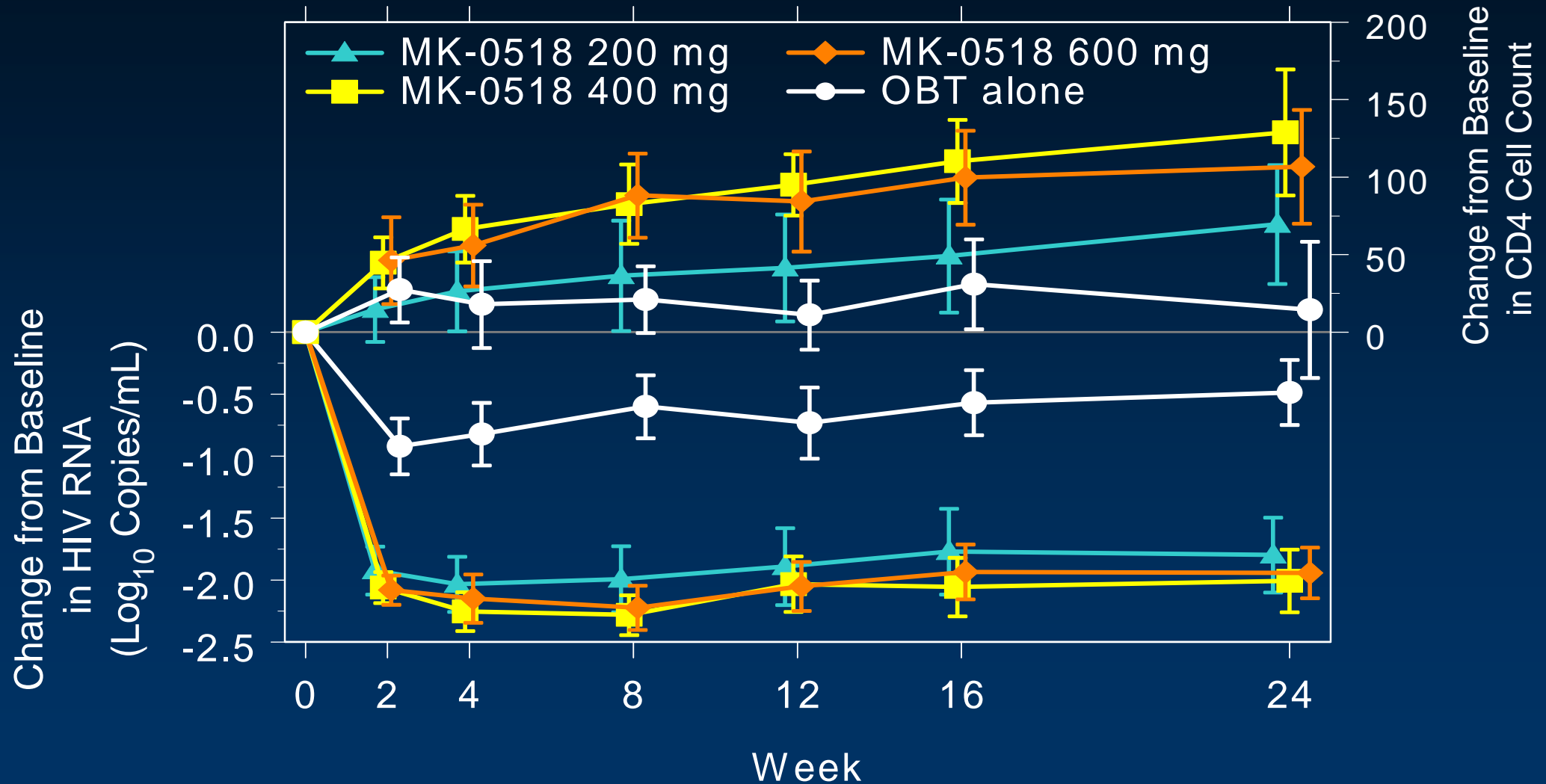


MK-0518: A Novel HIV-1 Integrase Inhibitor

- A new mechanism of action
- Potent *in vitro* activity
 - $IC_{95} = 33 \text{ nM} \pm 23 \text{ nM}$ in 50% human serum
 - Active against:
 - multi-drug resistant HIV-1
 - CCR5 and CXCR4 HIV-1
 - HIV resistant to MK-0518 remain sensitive to other ARTs
 - Synergistic *in vitro* with all ARTs
- Metabolism primarily via glucuronidation (UGT1A1)
- Not a potent inhibitor or inducer of CYP3A4
 - Does not require “ritonavir boosting”

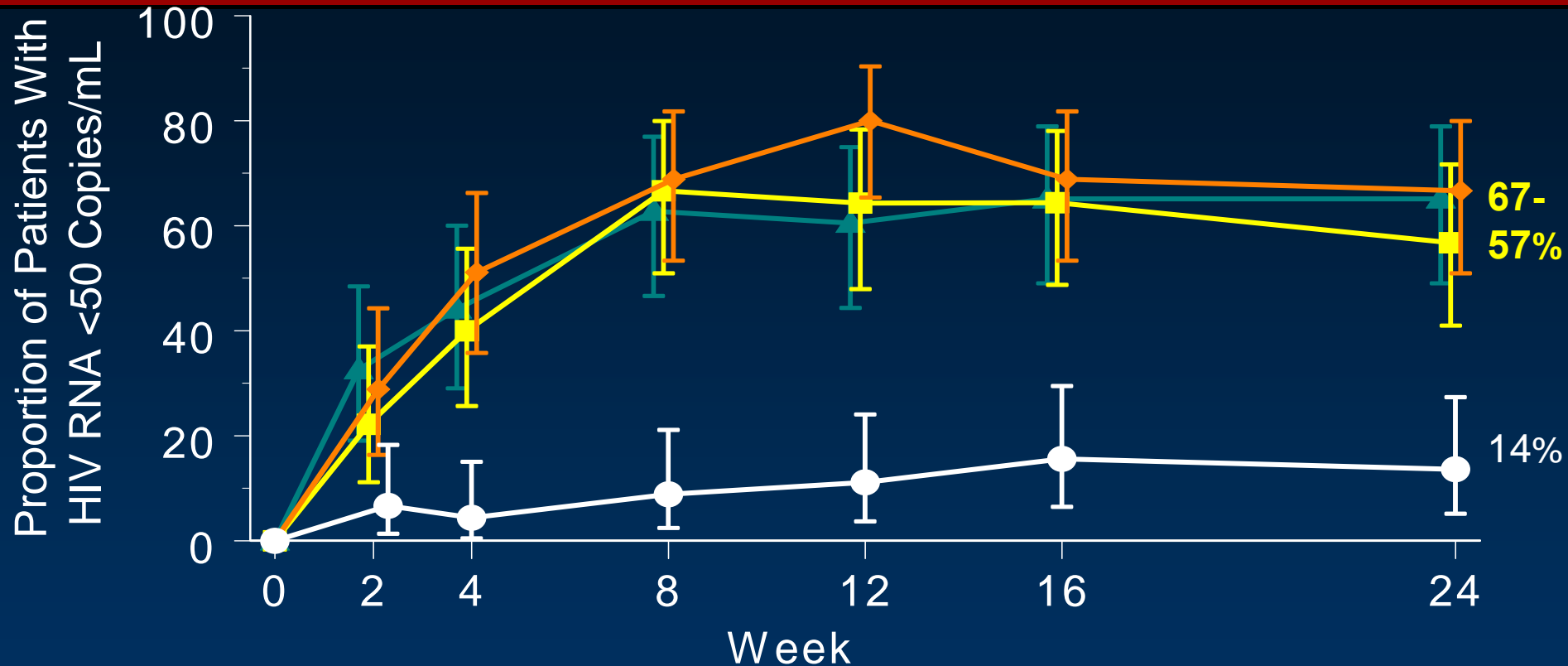


Integrase inhibitor MK 0518 Phase II in experienced patients: Change from Baseline in CD4 cell counts and HIV RNA (95% CI)



Integrase inhibitor MK0518 Phase II in experienced patients

Proportion of patients (95% CI) with HIV RNA <50 copies/mL (NC = F)

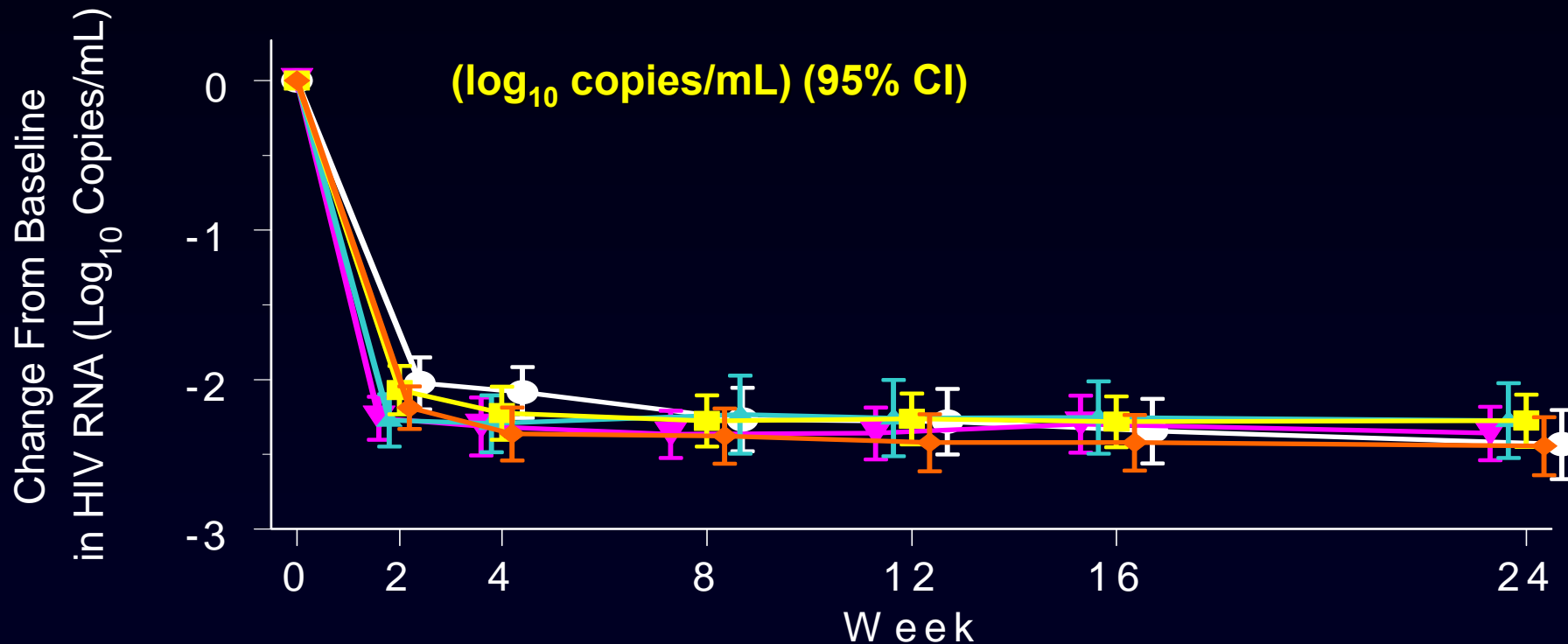


▲	MK-0518 200 mg	43	43	43	43	43	43
■	MK-0518 400 mg	45	45	45	42	45	44
◆	MK-0518 600 mg	45	45	45	45	45	45
●	OBT alone	45	45	45	45	45	44

Integrase inhibitor MK0518

Study 004 : in ARV naïve patients

HIV RNA Change from Baseline*

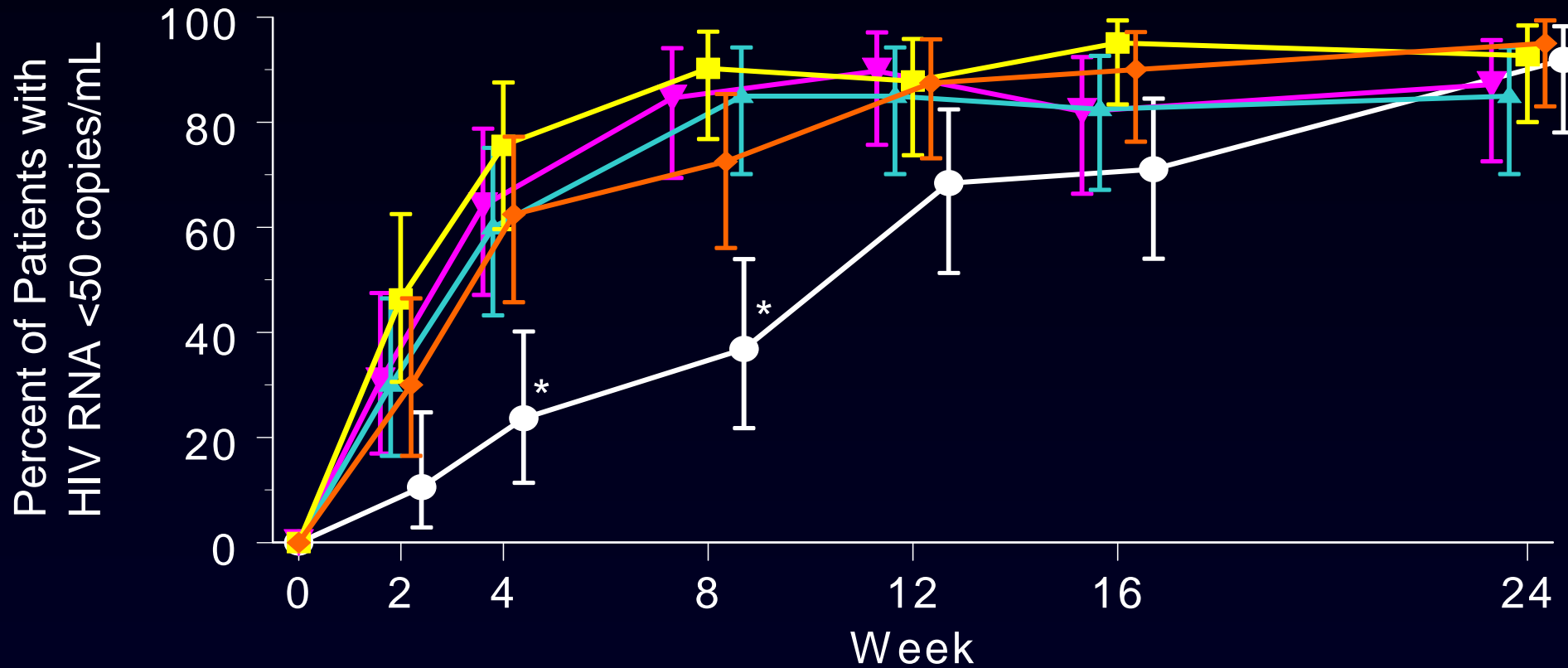


	MK-0518 100mg	38	39	39	39	39	39
	MK-0518 200mg	40	40	40	40	40	40
	MK-0518 400mg	40	41	41	41	41	41
	MK-0518 600mg	39	38	38	38	38	38
	Efavirenz	37	38	38	37	38	37

*assay LoQ 400 copies/mL

Markowitz et al

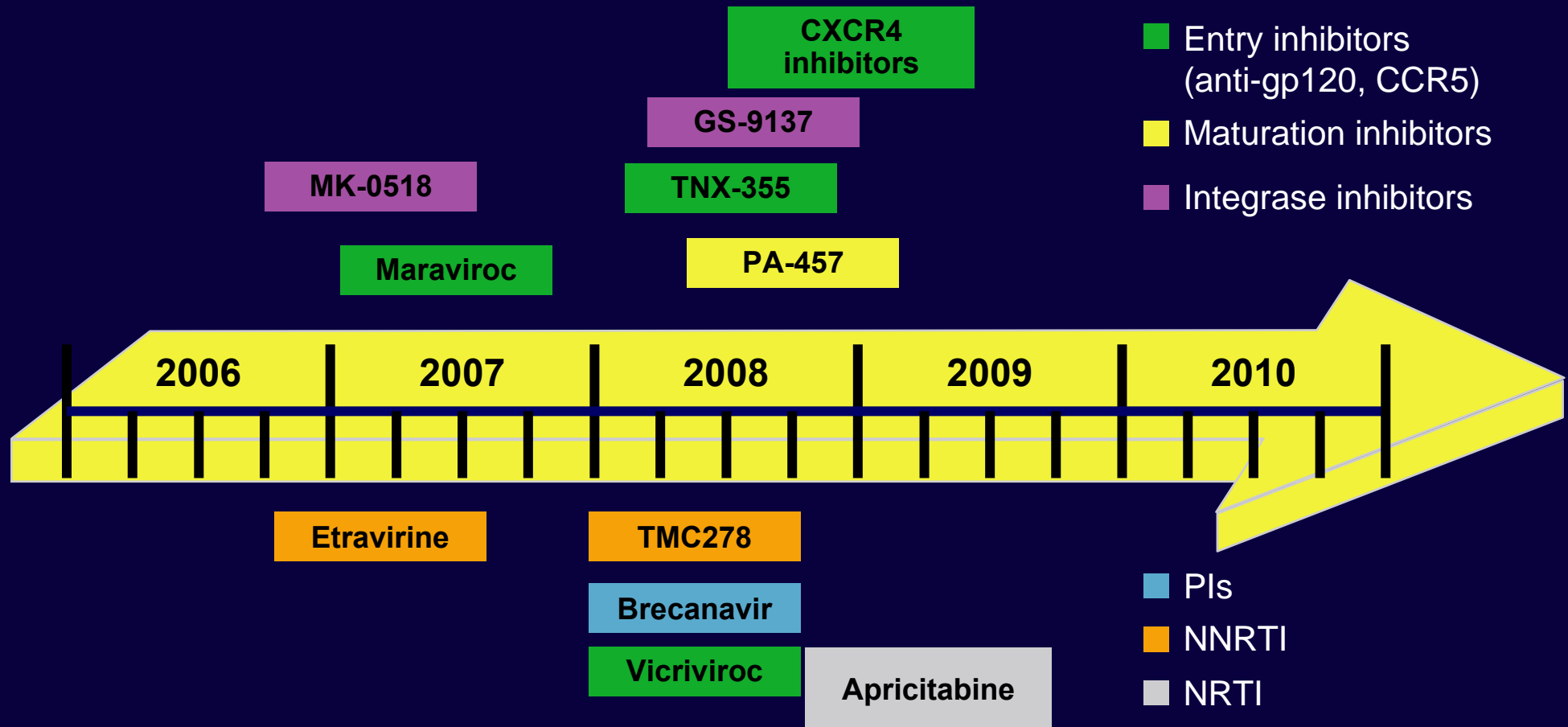
MK 0518 vs EFV in naïve patients : HIV RNA < 50 copies/mL (NC=F)



	MK-0518 100mg	39	39	39	39	39	39
	MK-0518 200mg	40	40	40	40	40	40
	MK-0518 400mg	41	41	41	41	41	41
	MK-0518 600mg	40	40	40	40	40	40
	Efavirenz	38	38	38	38	38	37

* P < 0.001 for MK-0518 at each dose vs. EFV

Molécules en cours de developpement



Perspectives pour l'avenir

- Traiter partout dans le monde les patients qui doivent l'être
- Evaluer à long terme les repercussions du traitement et du vieillissement
- Envisager des strategies nouvelles qui vont permettre l'administration des ARV pdt plusieurs decennies
- Poursuivre les efforts de recherche