

# Faut-il utiliser les stratégies d'induction – maintenance dans le VIH ? (fin 2011)

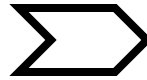
---

Dr. Laurent HOCQUELOUX



## INDUCTION

- Plus de molécules
- Plus de puissance
- Plus d'effets secondaires
- Plus de comprimés
- Permanent
- Cher

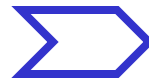


## MAINTENANCE

- Moins de molécules
- Moins de puissance (?)
- Moins d'effets secondaires
- Moins de comprimés
- Intermittent
- Moins cher (?)

## INDUCTION

- Réplication active du virus
- Traitement lourd, très puissant, plus efficace pour commencer



## MAINTENANCE

- Virus indétectable
- « formule light », plus tolérable à long terme, mais conservant l'objectif principal

# Cahier des charges (fin 2011)

## Induction => Maintenance

- Impératif
  - De restaurer / maintenir les CD4 (>500/mm<sup>3</sup>)
  - De contrôler la charge virale (<50 cp/mL)
- Implicite / (très) souhaitable
  - De ne pas sélectionner de résistance
  - Pas plus de morbidité (SNC, CV,...)
  - Aussi bonne diffusion dans les sanctuaires
    - Risque de transmission sexuelle
    - Réplication dans le SNC
  - Epargne de classe
  - Effets secondaires diminués (lipides, tolérance...)
  - Simplification de la prise / observance améliorée

# Cahier des charges (avenir ?)

## Induction => Maintenance

- Pas plus de virémie résiduelle (LLV)
- Pas plus d'activation CD4-CD8 résiduelle
- Impact sur les réservoirs

# Limitations

- Patient en succès => allègement
- (*Si possible*) 1ère ligne => 2ème ligne
- Traitements « modernes »
- Traitement d'induction = trithérapie ARV
  - 2 NRTI + 1 IP/r ou 2 NRTI + 1 NNRTI
  - Gold-standard
  - « Toutes équivalentes » (cf. Bartlett)

Nom de l'essai (nb de patients)	Trithérapie d'induction	Bras de random. en maintenance	Echec viro en ITT	Définition de l'échec virologique
ACTG 343 <sup>(1)</sup> (316 pts)	ZDV + 3TC + IDV Rando si < 200 copies à S24	ZDV + 3TC + IDV IDV seul ZDV + 3TC		> 200 cp/mL
Trilège / ANRS 072 <sup>(2)</sup> (378 pts)	ZDV + 3TC + IDV Rando à M3 si < 500 copies à M2	ZDV + 3TC + IDV ZDV + IDV ZDV + 3TC		> 500 cp/mL
ADAM <sup>(3)</sup> (62 pts) (arrêt prématuré)	d4T + 3TC + SQV + NFV Rando à S26 si < 50 copies à S24 et 25	Quadrithérapie d4T + NFV SQV + NFV		> 50 cp/mL

(1) Havlir DV *et al.* NEJM 1998;339:1261-8.

(2) Pialoux G *et al.* NEJM 1998;339:1269-73.

(3) Reijers MHE *et al.* Lancet 1998;352:185-90.

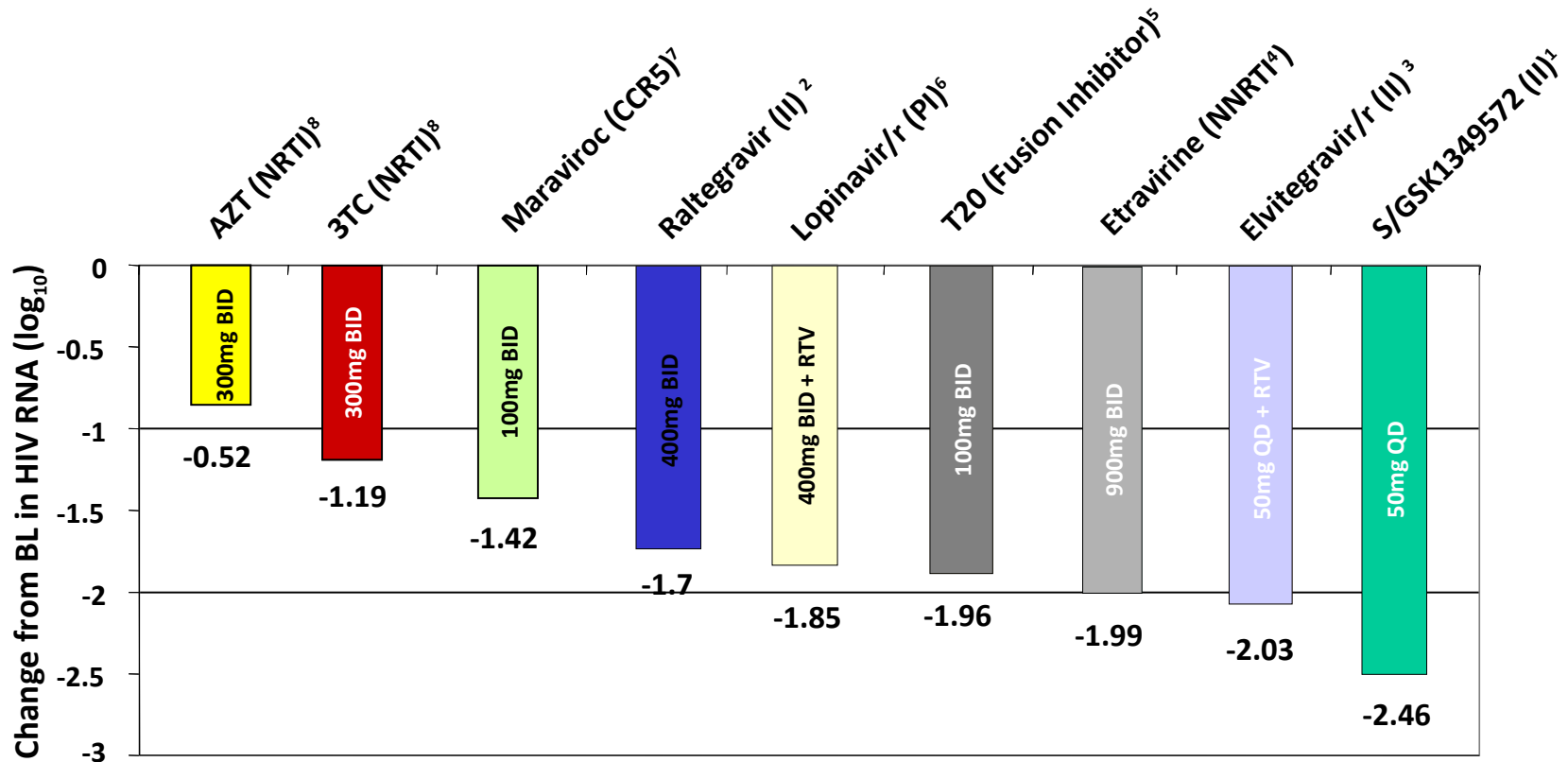
Nom de l'essai (nb de patients)	Trithérapie d'induction	Bras de random. en maintenance	Echec viro en ITT	Définition de l'échec virologique
ACTG 343 <sup>(1)</sup> (316 pts)	ZDV + 3TC + IDV Rando si < 200 copies à S24	ZDV + 3TC + IDV <b>IDV seul</b> <b>ZDV + 3TC</b>	4% <b>23%</b> <b>23%</b>	> 200 cp/mL
Trilège / ANRS 072 <sup>(2)</sup> (378 pts)	ZDV + 3TC + IDV Rando à M3 si < 500 copies à M2	ZDV + 3TC + IDV <b>ZDV + IDV</b> <b>ZDV + 3TC</b>	9% <b>22%</b> <b>31%</b>	> 500 cp/mL
ADAM <sup>(3)</sup> (62 pts) (arrêt prématuré)	d4T + 3TC + SQV + NFV Rando à S26 si < 50 copies à S24 et 25	Quadrithérapie <b>d4T + NFV</b> <b>SQV + NFV</b>	9% <b>57%</b> <b>71%</b>	> 50 cp/mL

(1) Havlir DV *et al.* NEJM 1998;339:1261-8.

(2) Pialoux G *et al.* NEJM 1998;339:1269-73.

(3) Reijers MHE *et al.* Lancet 1998;352:185-90.

# Des traitements de plus en plus puissants



1. Lalezari J. 5<sup>th</sup> IAS 2009, Cape Town, abstract TUAB105.  
 2. DeJesus E. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 ; 43:1-5.  
 3. Markowitz et al. *JAIDS* Volume 43(5) 15 December 2006 pp 509-515.  
 4. Sankatsing et al. *AIDS* 2003, 17:2623–2627.  
 5. Kilby JM. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18:685-694.

6. Murphy RL. *AIDS* 2001;15:F1-F9.  
 7. Fätkenheuer G et al. *Nat Med* 2005 Nov; 11:1170-1172.  
 8. Eron JJ, *N Engl J Med* 1995, 333:1662-1669.

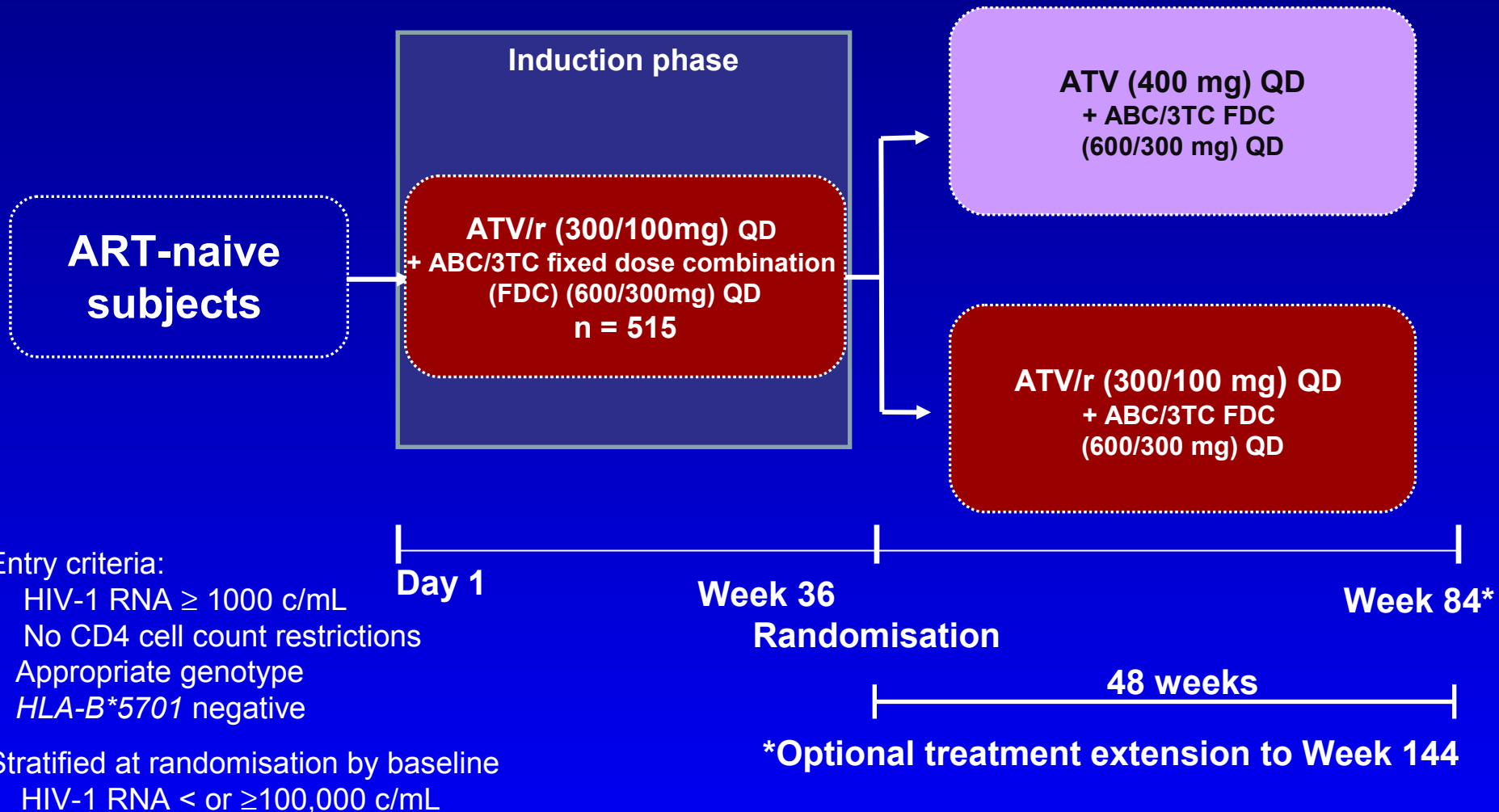
# Maintenance vers...

- Trithérapie avec IP non boostée
- Bithérapie
  - IP/r + autre molécule
  - Sans IP:
    - 1 NRTI + 1 NNRTI
    - 2 NRTI
- Monothérapie (fonctionnelle)
  - IP/r
- Traitement intermittent (trithérapie)
- Plus de traitement du tout !

# Trithérapie avec une IP non boostée

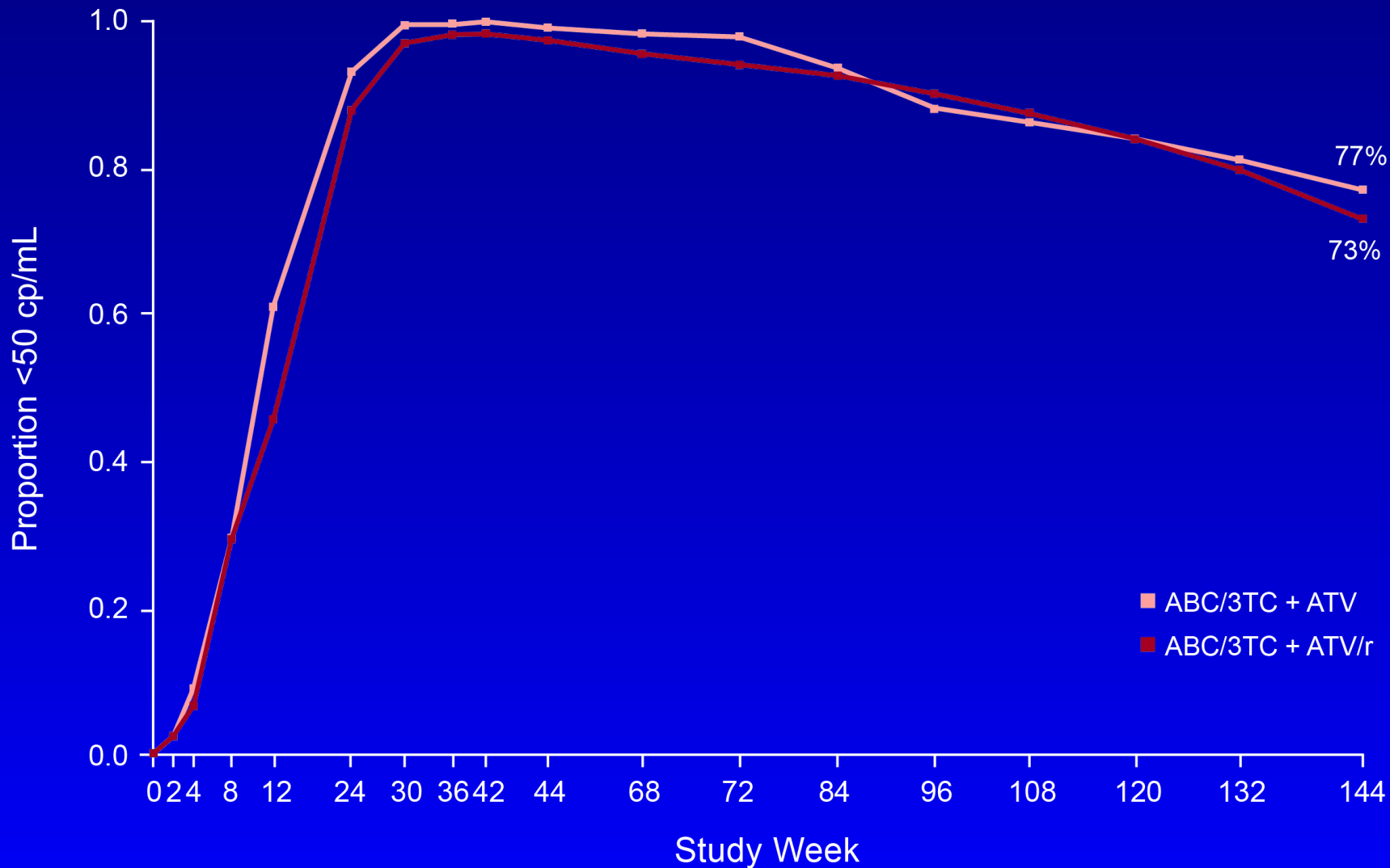
- INDUMA
- ARIES
- COREYA

# ARIES: phase IIIb, randomised, open-label, non-inferiority study



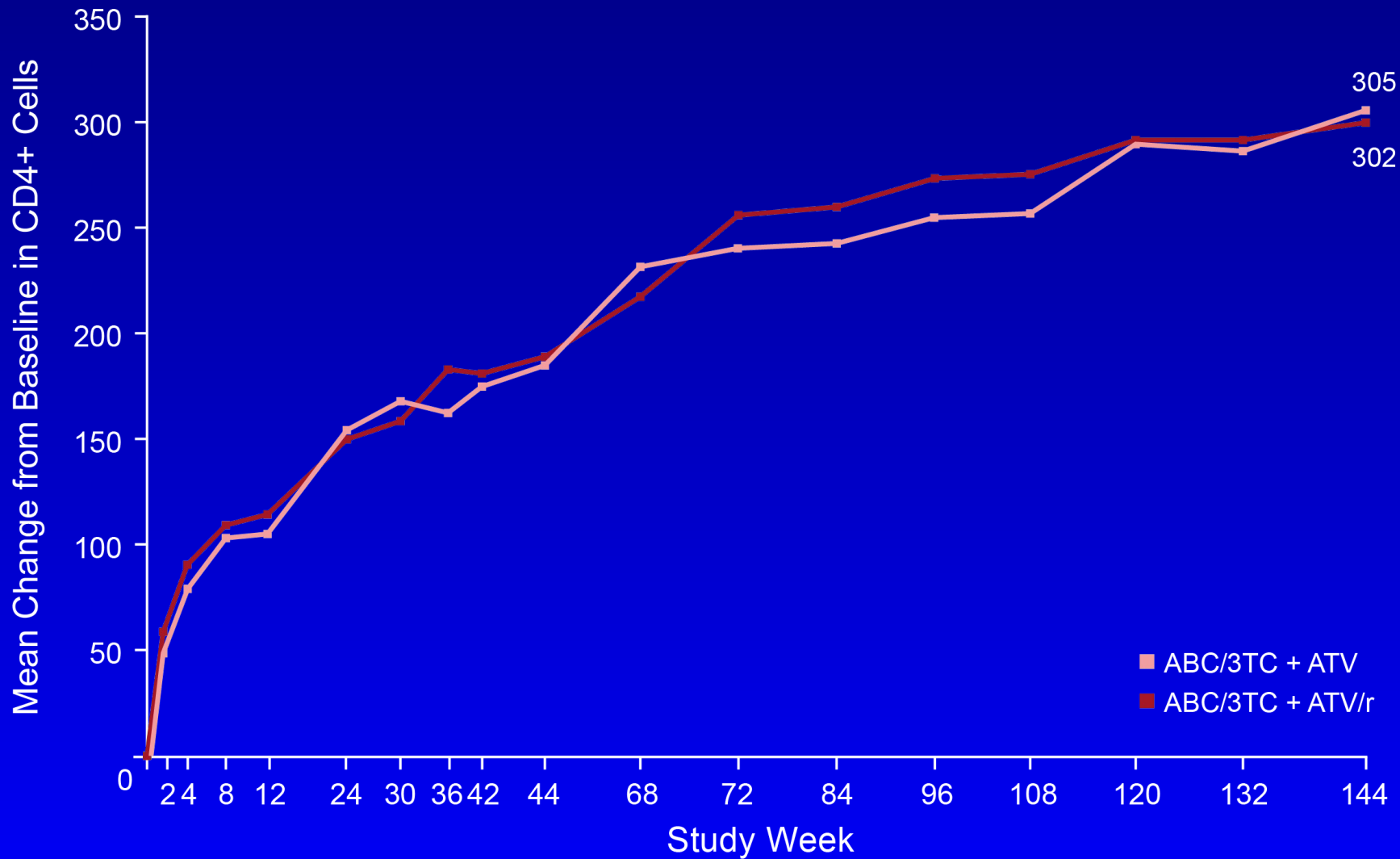
# ARIES Week 144: HIV RNA < 50 Copies/mL (ITT-Extension, TLOVR)

Squires K, et al  
Poster MOPE215



# ARIES Week 144: Median CD4 Cell Count Changes by ITT Extension (Observed Analysis)

Squires K, et al  
Poster MOPE215



# ARIES (S144)

Dans le bras déboosté :

- Pas d'émergence de résistance
- Moins de AE (grades 2-4) : 13 vs. 26%
- Moins d'hyperbilirubinémie : 6 vs. 14%
- Amélioration du profil lipidique
- Pas de réponse pour l'association TDF / ATV...

# ARIES Week 144: Resistance

Squires K, et al  
Poster MOPE215

HIV mutation profiles for ITT-extension subjects with protocol-defined virologic failure

	ATV n = 189	ATV/r n = 180	Total n = 369
Confirmed virologic failure	5 (2.6%)	6 (3.3%)	11 (3.0%)
Treatment-emergent IAS-USA resistance mutations	2	1	3
Resistance mutations			
<u>RT region</u>			
M184MV	0	1	1
T215F	0	1	1
<u>Major PI mutations</u>			
N88S	0	1	1

# ARIES Week 144: Treatment-related AEs by Week

Squires K, et al  
Poster MOPE215

	ATV n = 189	ATV/r n = 180
BL to week 36 Grade 2–4 AEs	50 (26%)	54 (30%)
Hyperbilirubinemia <sup>a</sup>	26 (13%)	24 (13%)
Diarrhea	8 (4%)	5 (3%)
Nausea	6 (3%)	3 (2%)
Weeks 36–144 Grade 2–4 AEs	25 (13%)	42 (23%)
Hyperbilirubinemia <sup>a,b</sup>	12 (6%)	25 (14%)

<sup>a</sup>Overall frequency risk; <sup>b</sup> $p = 0.00232$ ; Fisher's exact test.

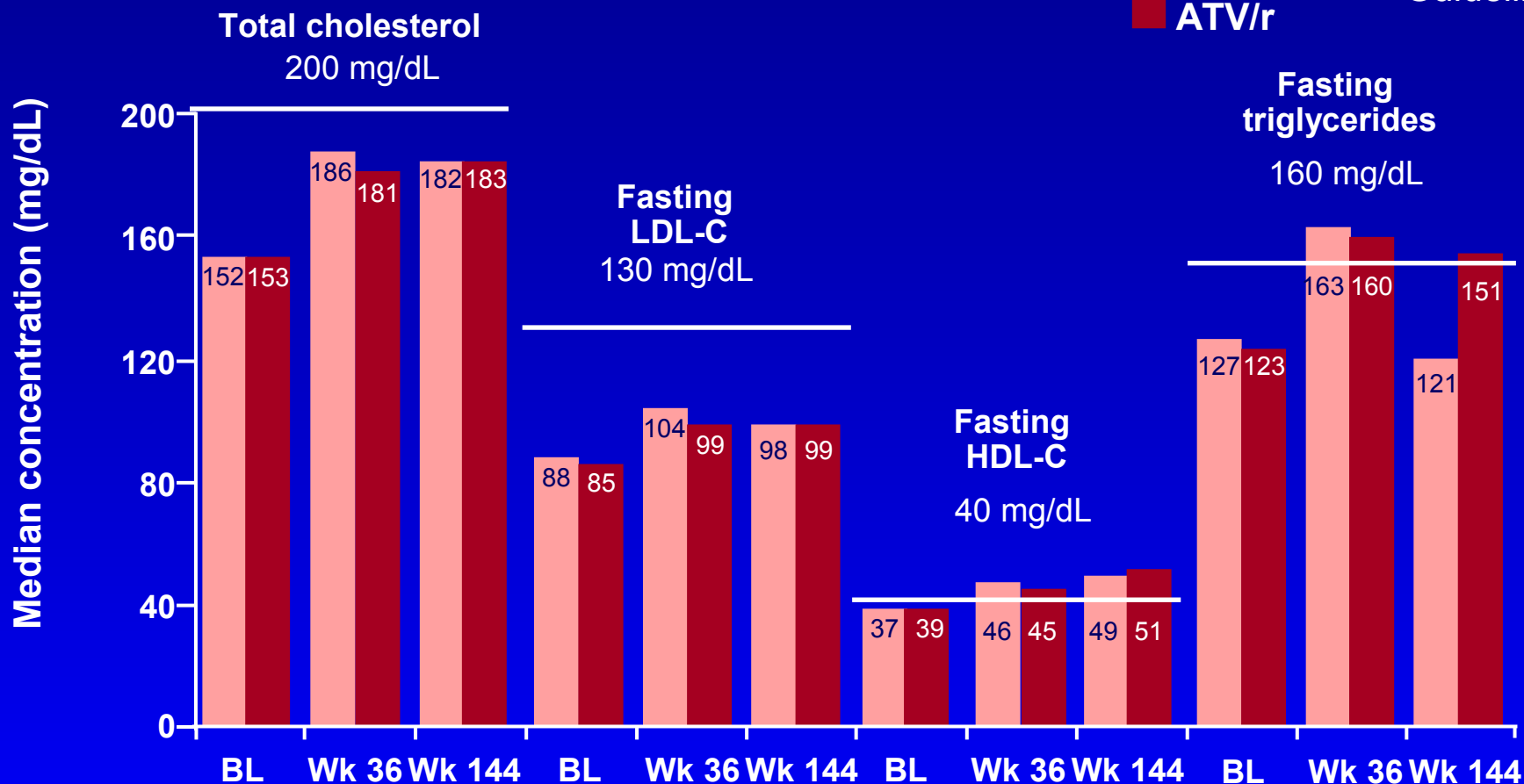
2 fatalities were reported over the entire study period, both in the ATV/r arm (Castleman's disease/hepatic/renal failure and lung adenoma). They were not considered treatment-related by the investigator.

# ARIES Week 144: Lipids

Squires K, et al  
Poster MOPE215

Median fasting lipid profile from baseline to week 144

■ ATV      — NCEP Guidelines  
■ ATV/r



# Cohorte COREYA : COhorte avec REYAtaz

**352 patients sous trithérapie**  
ARN-VIH < 50 copies/mL  
Pas d'ATCD d'échec virologique à ATV  
Switch vers 2 NRTI\* + ATV boosté ou non

Etude rétrospective, multicentrique  
(Orléans, Tourcoing, Rouen, Potiers, Caen)

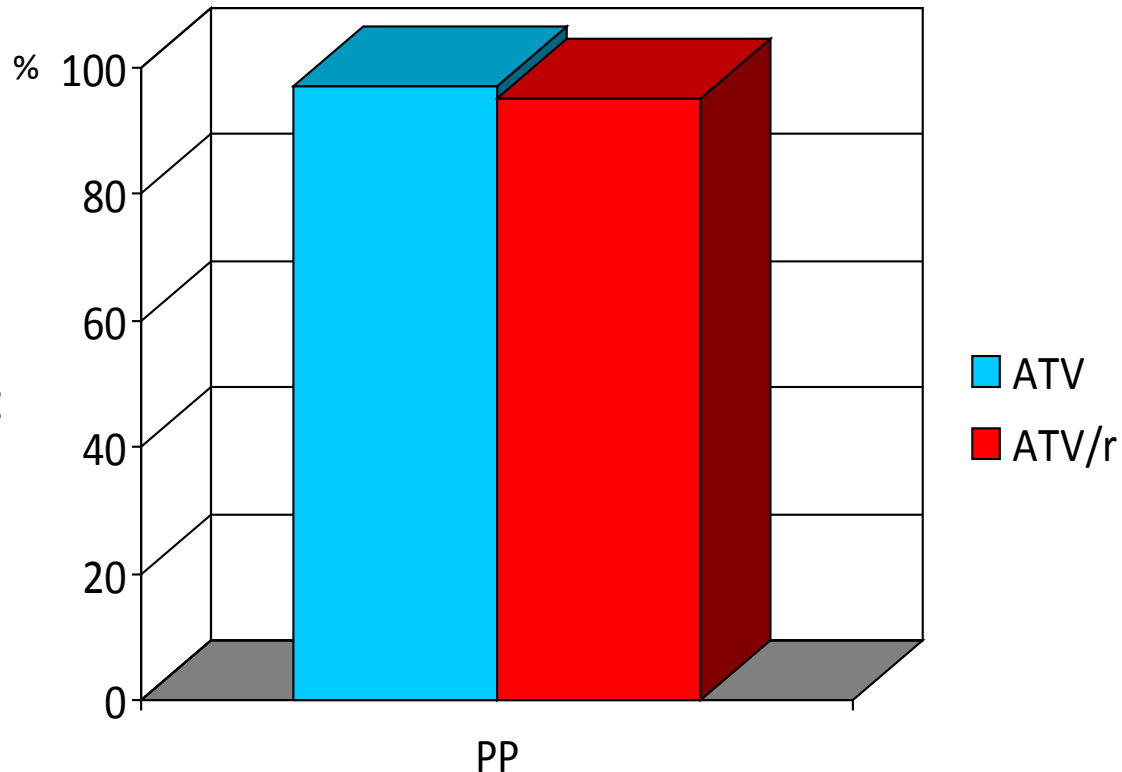
**Trithérapie boostée**  
2 NRTI\* + ATV/r  
(n=254)

**Trithérapie déboostée**  
2 NRTI\* + ATV  
(n=98)

- Critère de jugement principal : échec virologique
  - CV > 200 cp/mL à la fin du suivi

\* TDF autorisé

## Patient en succès virologique à la fin du suivi



Suivi moyen :  
2,2 ans  $\pm$  1,7

- **Risque d'échec virologique comparable entre ATV et ATV/r.**
- **Pas d'émergence de mutation de résistance à ATV.**
- Amélioration du profil lipidique (LDL, TG) et de la créat. dans les deux bras.
- Bilirubine > 20  $\mu$ M moins fréquent dans le bras déboosté (53% vs. 76%,  $p < 0.0001$ ).

# COREYA : résultats Cox IPWT\*

## multivariée Endpoint: CV>200 cp/mL

Parameter	Estimate	Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	HR	[Confidence Limits]
<b>Deboost</b>	<b>0.04644</b>	<b>0.46047</b>	<b>0.0102</b>	<b>0.9197</b>	<b>1.048</b>	<b>[0.425 2.583]</b>
NadirCD4	-1.61912	0.55568	8.4901	0.0036	0.198	[0.067 0.589]
#Lignes	0.26435	0.06674	15.6869	<.0001	1.303	[1.143 1.485]
CD4 BL	-0.00558	0.00169	10.9496	0.0009	0.994	[0.991 0.998]
<b>Tenofovir</b>	<b>-1.17609</b>	<b>0.54756</b>	<b>4.6133</b>	<b>0.0317</b>	<b>0.308</b>	<b>[0.105 0.902]</b>
Durée <50	-0.80288	0.37553	4.5709	0.0325	0.448	[0.215 0.935]

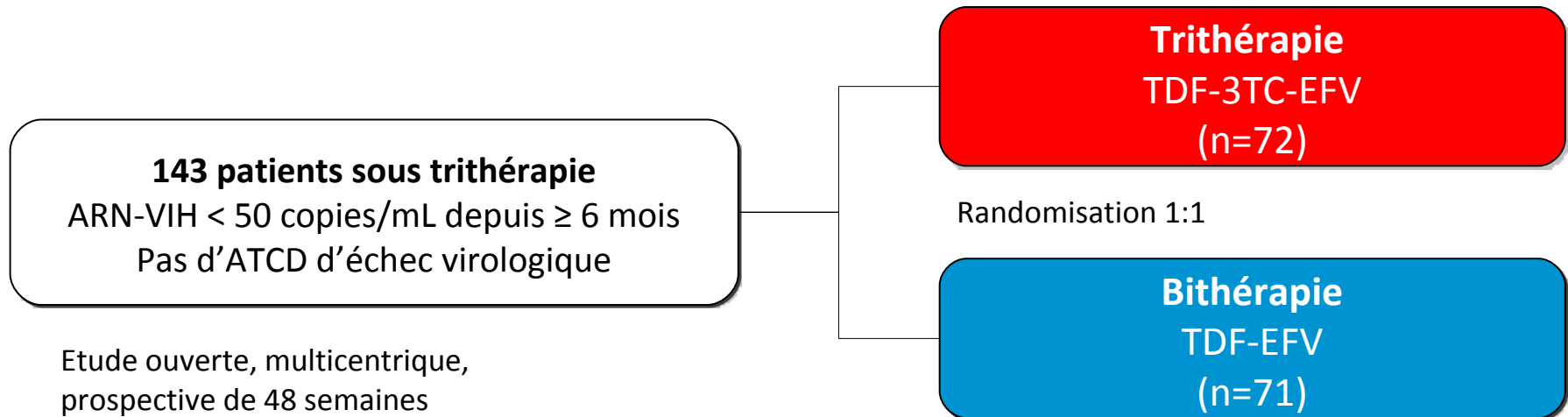
\*Inverse probability weighting treatment = limite le biais d'indication

# Bithérapie

- IP/r + autre molécule
  - Études comparatives en induction (pts naïfs)
  - Etudes en switch (en cours)
    - HARNESS (ATV/r + RAL)
    - MARCH study (DRV/r + MVC)
- Sans IP
  - 1 NRTI + 1 NNRTI : COOL study
  - 2 NRTI : Cohorte Orléans-Foch

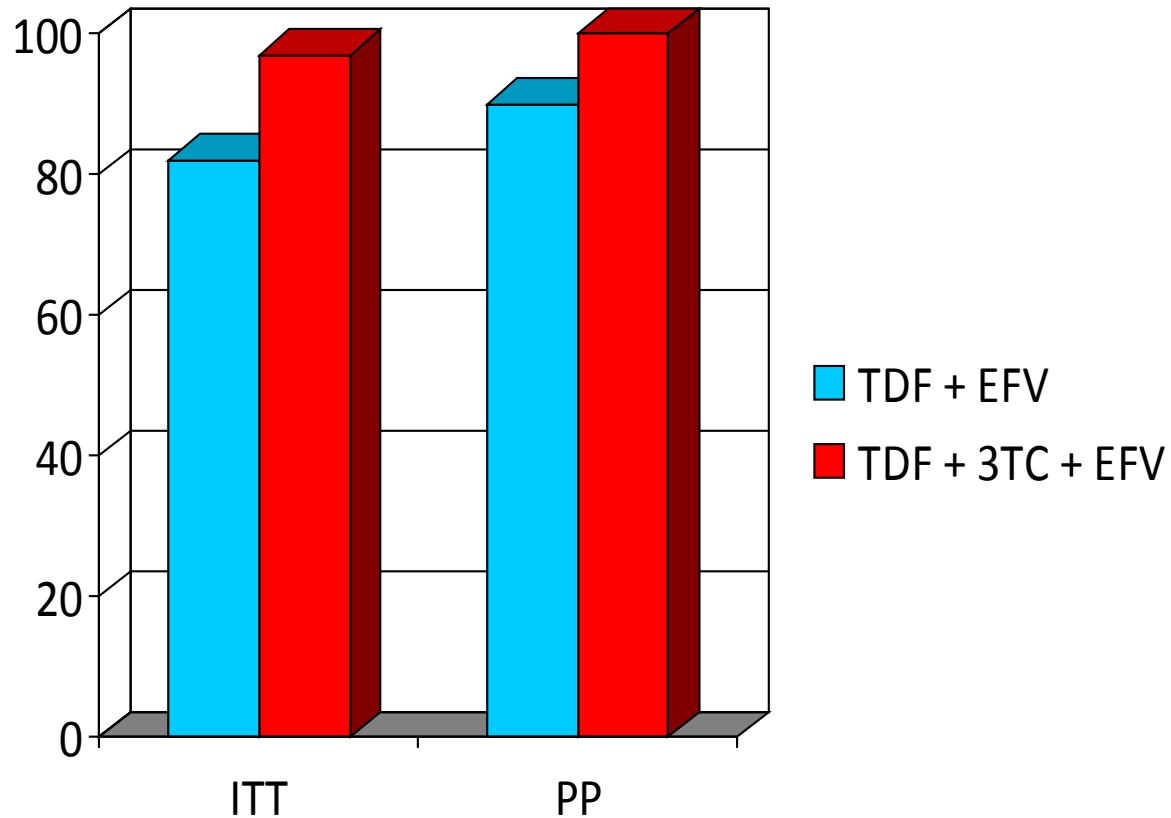
# A randomized trial of two-drug versus three-drug tenofovir-containing maintenance regimens in virologically controlled HIV-1 patients

## COOL study



- Critère de jugement principal
  - CV < 50 cp/mL à S48

## CV < 50 cp/mL à S48



- Difference, 15.5%; upper limit of one-sided 95% confidence interval (CI), 23.7%.

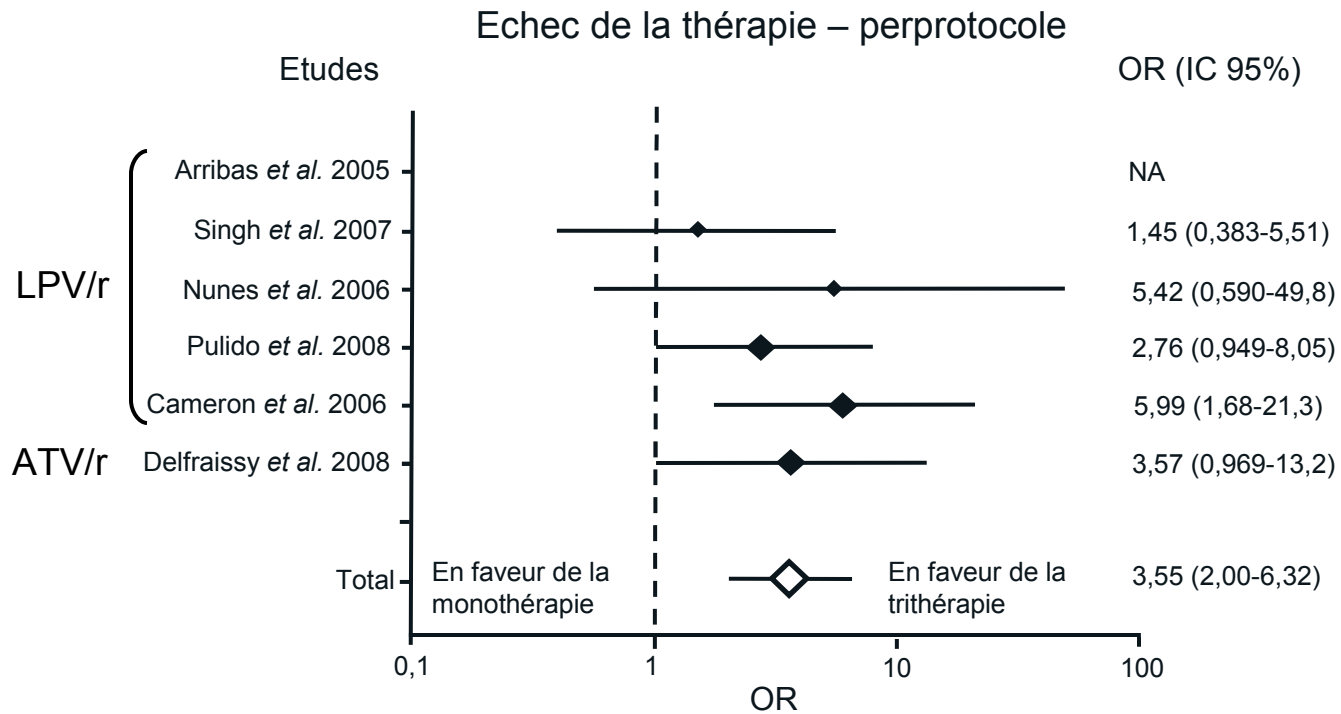
- Difference, 10%; upper limit of one-sided 95% CI, 16.4%), with a noninferiority margin set at 14%.

- **La non-infériorité n'est pas démontrée.**
- **3 patients en échec dans le groupe TDF + EFV ont sélectionné des résistance à l'EFV.**
- Amélioration du profil lipidique dans les deux bras.

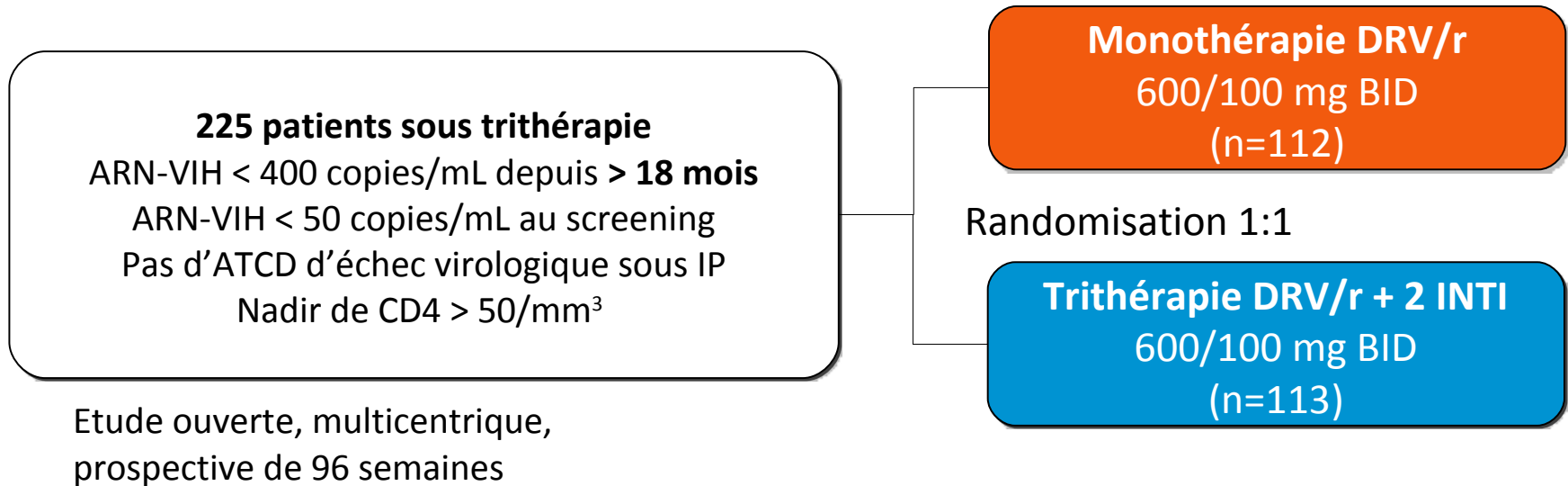
# Monothérapie IP/r

- LPV/r
- ATV/r
- DRV/r : MONOI, MONET

# Méta-analyse monothérapie par LPV/r (ou ATV/r)

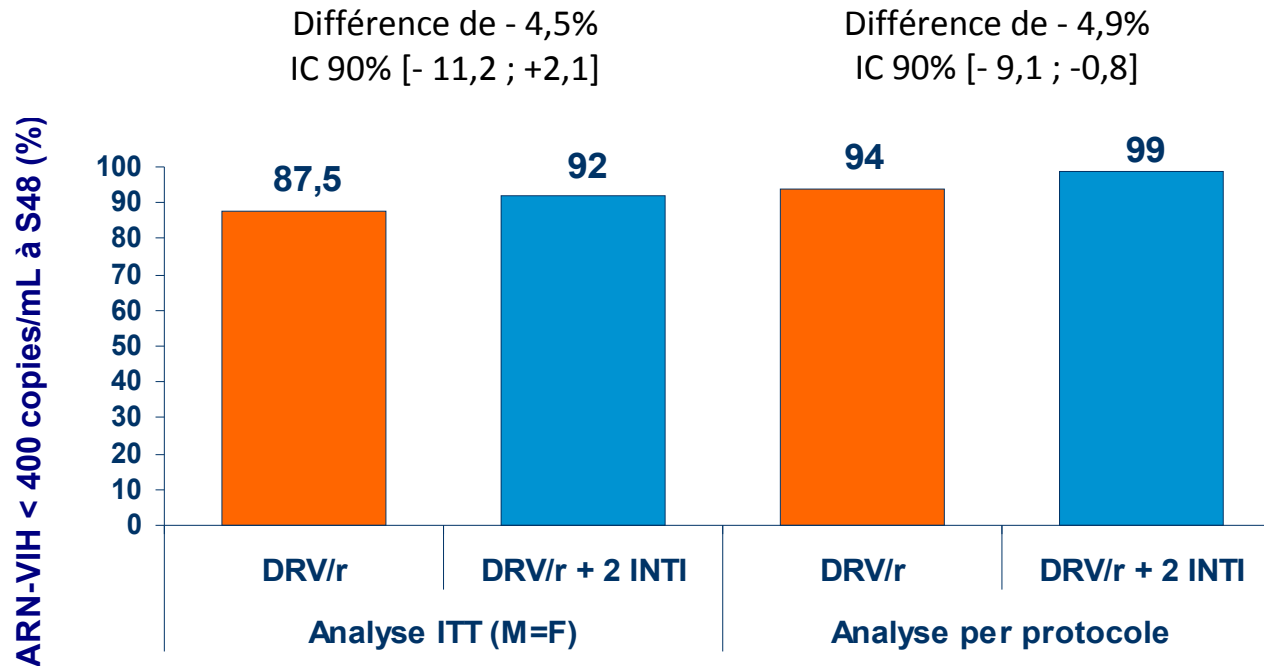


# Essai MONOI-ANRS 136 (MONOtherapy Inhibitor protease)



- Critère de jugement principal (limite de non-infériorité de -10%)
  - % de patients avec ARN-VIH < **400** copies/mL à S48

# Essai MONOI : Résultats à S48



- **Non-infériorité démontrée en PP, mais pas en ITT (limite à -10%)...**

# Essai MONOI : Résultats à S96

- De S48 à S96 : 2 échecs virologiques en monothérapie, vs 4 dans bras trithérapie

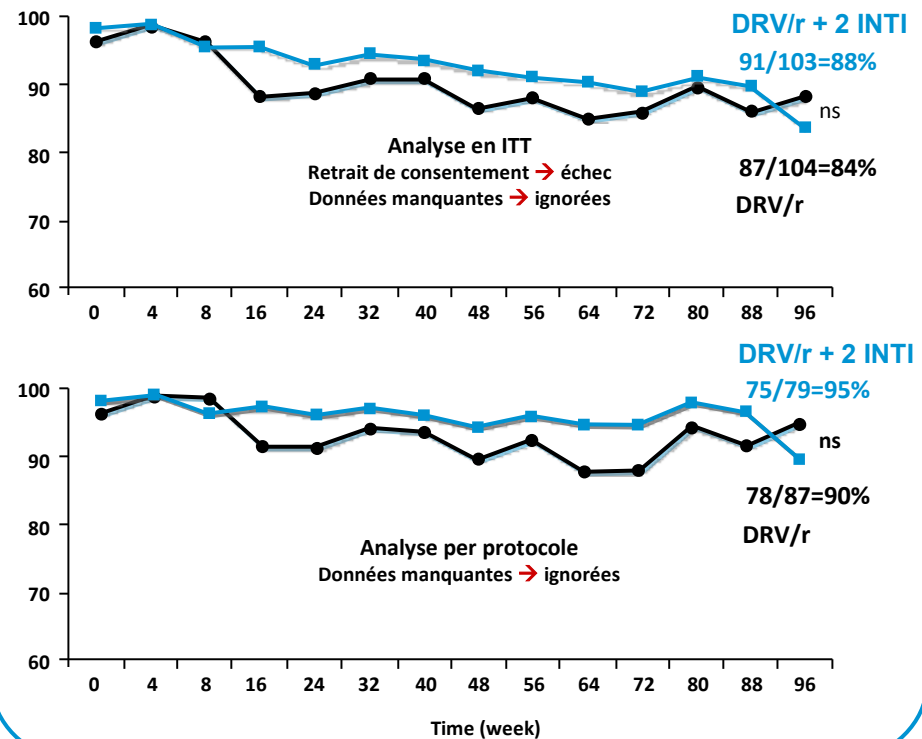
- **Analyse des facteurs de risque de rebond virologique (2 CV consécutives > 50 c/mL)**

- **Etre traité par monothérapie**

- Dans le bras monothérapie :

- A S48 : avoir eu un blip (CV>50 c/mL) à J0 ou ne pas avoir eu une CV ultra sensible à S-10 et J0 < 1 c/mL
- A S96 : durée courte de prétraitement par ARV, ou ADN-VIH élevé à J0, ou observance <100%

Proportion de patients ayant une CV <50 c/mL à S96



# Essai MONOI : Devenir des patients en échec

- 3 échecs virologiques dans le bras monothérapie : tous ont retrouvé une CV indétectable après réintroduction d'INTI
  - 1 patient avec CV à 2 722 copies à S8 : mauvaise observance
  - 1 patient avec CV à 411 copies à S24
  - 1 arrêt de traitement à S32 avec CV à 484 569 copies

## Emergence de mutations de résistance aux IP dans les principaux essais comparatifs de monothérapie par IP/r

Essai	Monothérapie	Trithérapie
M03-613 <sup>(2)</sup>	3 patients/92 (M46L+V82A – L90M – M46I)	1 patients/51 (I54V)
OK04 <sup>(3,4)</sup>	2 patients/103 (10F+46I+82A – 54V+77I+82A)	2 patients/102 (54V+63P+71V+82A – non détaillé)
KalMo <sup>(5)</sup>	0 patient/30	0 patient/30
KALESOLO <sup>(6)</sup>	0 patient/87	0 patient/99
MONET <sup>(7)</sup>	1 patient/127 (L33F)	1 patient/129 (V82IT+L90M)
MONOI <sup>(8)</sup>	0 patient/112	0 patient/113
<b>Total</b>	<b>9 patients/634 (1,4%)</b>	<b>6 patients/577 (1%)</b>

(1) Delfraissy JF *et al.* AIDS 2008;22:385-93.

(4) Arribas JR *et al.* J AIDS 2009;51:147-52 .

(2) Cameron DW *et al.* JID 2008;198:234-40.

(5) Nunes JR *et al.* HIV Clin Trials 2009;10:367-74.

(7) Arribas JR *et al.* AIDS 2010;24:223-30.

(3) Pulido F *et al.* AIDS 2008;22:F1-F9 ;

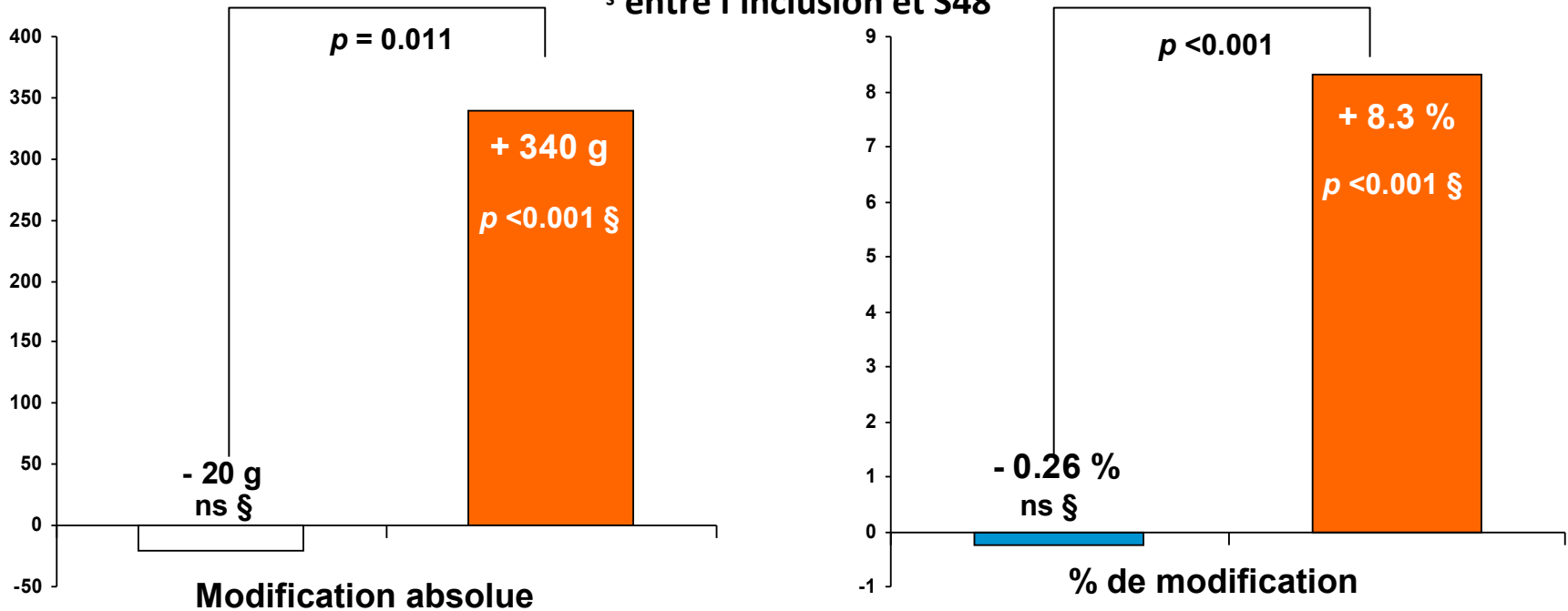
(6) Meynard JL *et al.* JAC 2010;65:2436-44.

(8) Katlama C *et al.* AIDS 2010;24:2365-74.

# Essai MONOI : DEXA-scan à S48

■ DRV/r  
■ DRV/r + 2 INTI

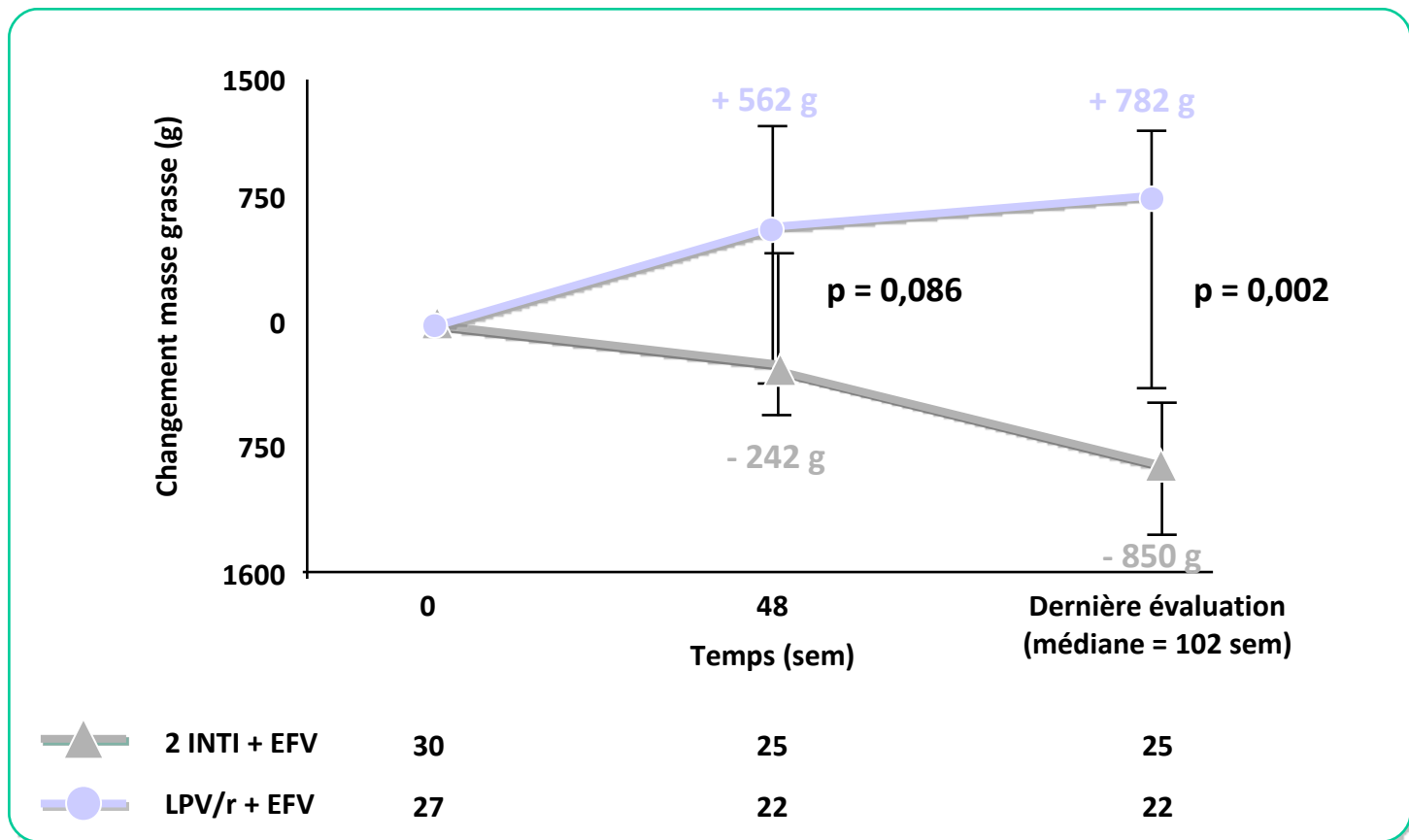
§ entre l'inclusion et S48



**Modification médiane de la masse grasse des membres entre l'inclusion et S48**

AZT-3TC	21%
ABC-3TC	18 %
TDF-FTC	40 %

# L'arrêt des INTI préserve la masse grasse périphérique



Masse grasse périphérique à l'inclusion = 6 kg  
(idem dans les 2 groupes)

## ACTG 5125s

62 patients en succès virologique

2 bras de randomisation :

LPV/r + EFV *versus* 2 INTI + EFV

INTI autorisés : ddl, ZDV, 3TC, d4T

# Activité dans le sperme

## **KaIMo** <sup>(1)</sup>

- 15 analyses de sperme à S96 dans le bras monothérapie
  - 14/15 avec ARN VIH indétectable < 40 copies/mL
  - 1 faiblement détectable à 260 copies/mL

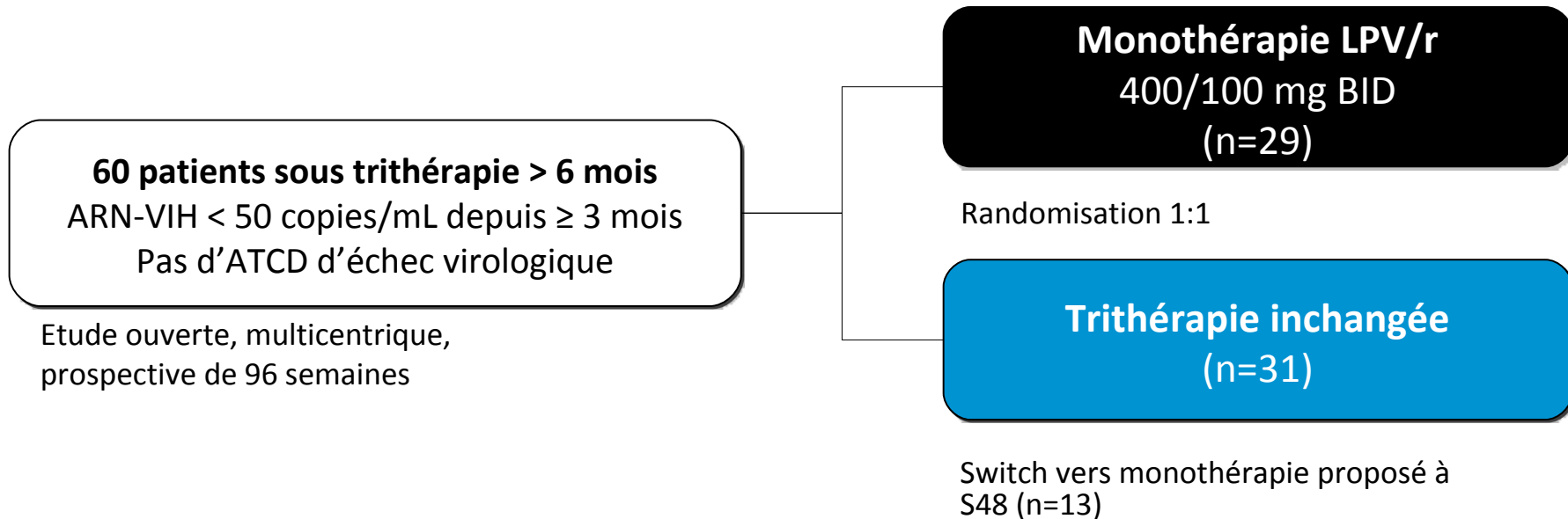
## **MONOI** <sup>(2)</sup>

- Echappement dans le sperme (ARN-VIH > 200 copies/mL) chez 2 patients/24 testés dans bras trithérapie vs. 1 patient/23 testés dans bras monothérapie
- Bonne pénétration du DRV dans le tractus génital mâle

(1) Nunes JR *et al.* HIV Clin Trials 2009;10:367-74

(2) Lambert-Niclot S *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2010;54:4910-13.

# Activité dans le SNC : Essai MOST (Monotherapy Switzerland/Thailand study)



- Critère de jugement principal
  - Echec du traitement dans le SNC et/ou le compartiment génital : ARN-VIH > 40 copies/mL
  - PL et prélèvement génital systématiques à S0, S48 et à l'arrêt de l'étude

# Essai MOST : Résultats

**Essai interrompu prématurément après 6 patients en échec virologique plasmatique dans le bras monothérapie vs. 0 dans le bras trithérapie ayant rendu impossible l'analyse du critère principal (LCR + sperme)**

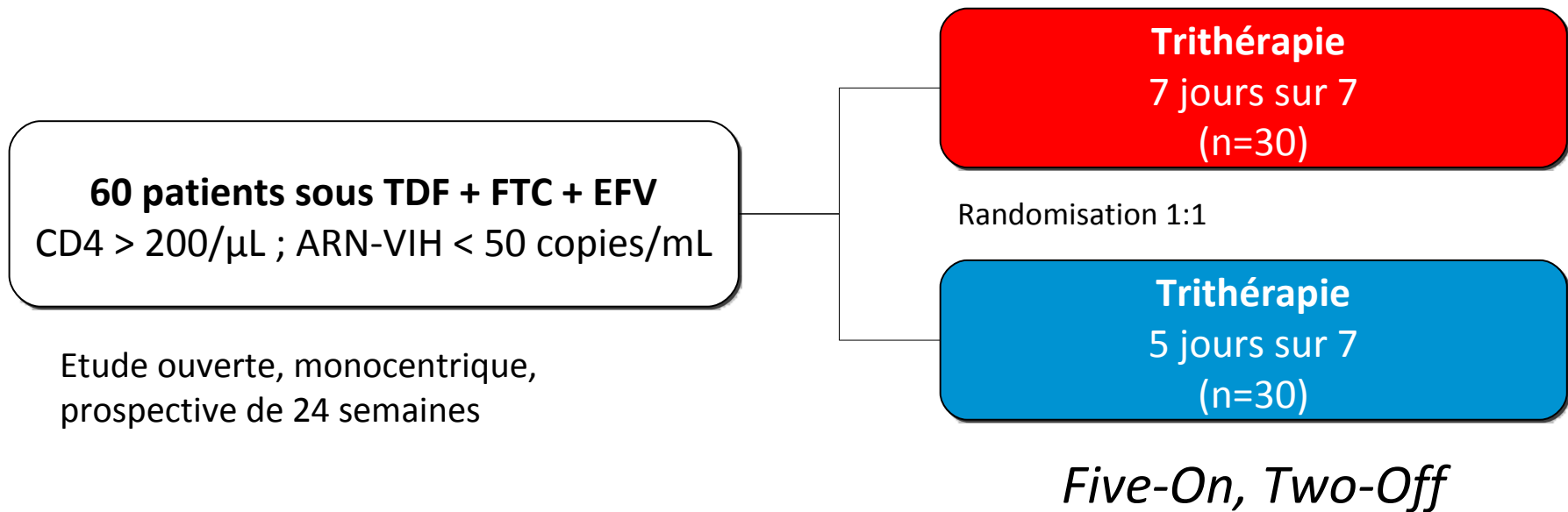
- Tous les échecs survenus pendant les 24 premières semaines de monothérapie chez des patients avec nadir de CD4 < 200 cellules/mm<sup>3</sup>
- 6 patients en échec plasmatique
  - Aucun non observant
  - 5 LCR disponibles : ARN-VIH élevé chez les 5
  - 4 patients avec symptômes neurologiques (maux de tête, vertiges, troubles de la vision et de la concentration, ataxie)
  - Charge virale plasmatique redevenue indétectable après switch vers trithérapie chez les 6 patients : disparition des symptômes neurologiques chez les 4 patients concernés
  - Aucun cas de virus résistant

# Trithérapie intermittente

- FOTO study
- Short cycles...

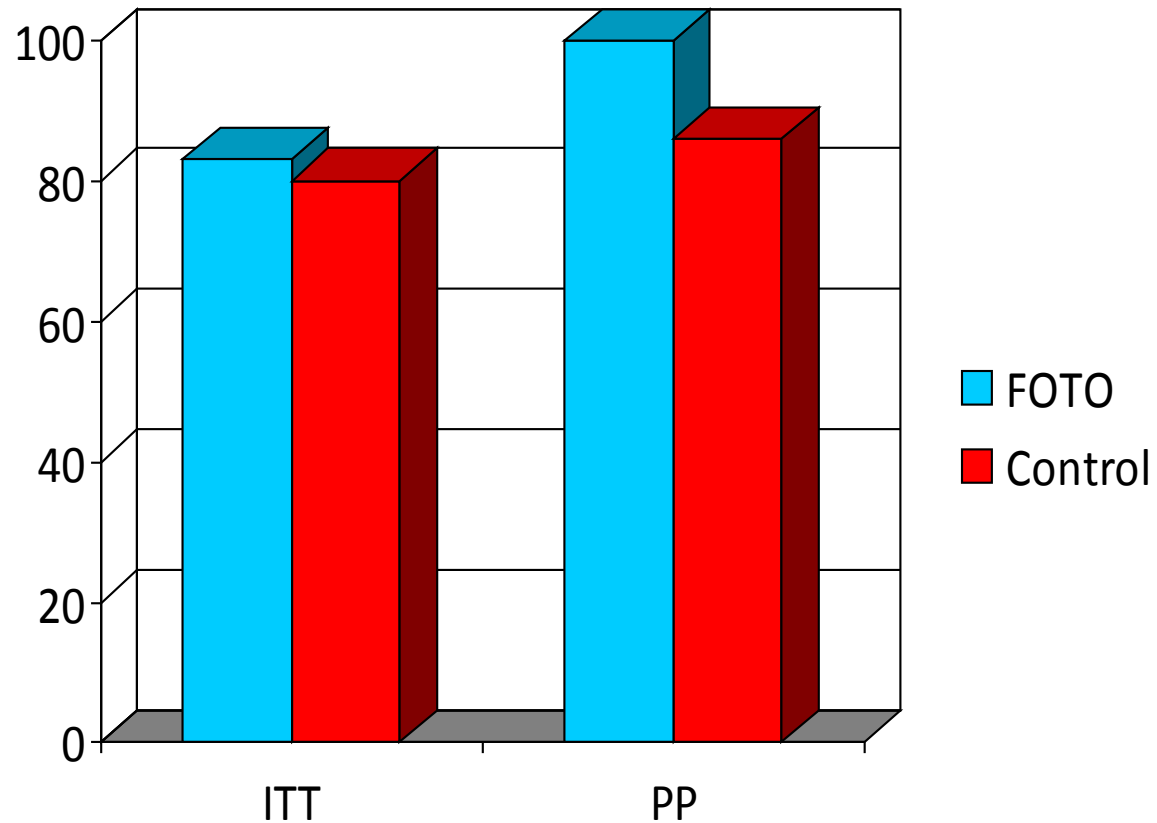
**O214 The FOTO study: 24-week results support the safety of a 2-day break on efavirenz-based antiretroviral therapy**

C Cohen<sup>\*1</sup>, A Colson<sup>1</sup>, G Pierone<sup>2</sup>, E DeJesus<sup>3</sup>, F Kinder<sup>4</sup>, R Elion<sup>5</sup>, D Skiest<sup>6</sup>, A Habel<sup>1</sup>, J Jensen<sup>1</sup>, J Garb<sup>7</sup> and H Schragger<sup>1</sup>



- Critère de jugement principal
  - CV < 50 cp/mL à S24

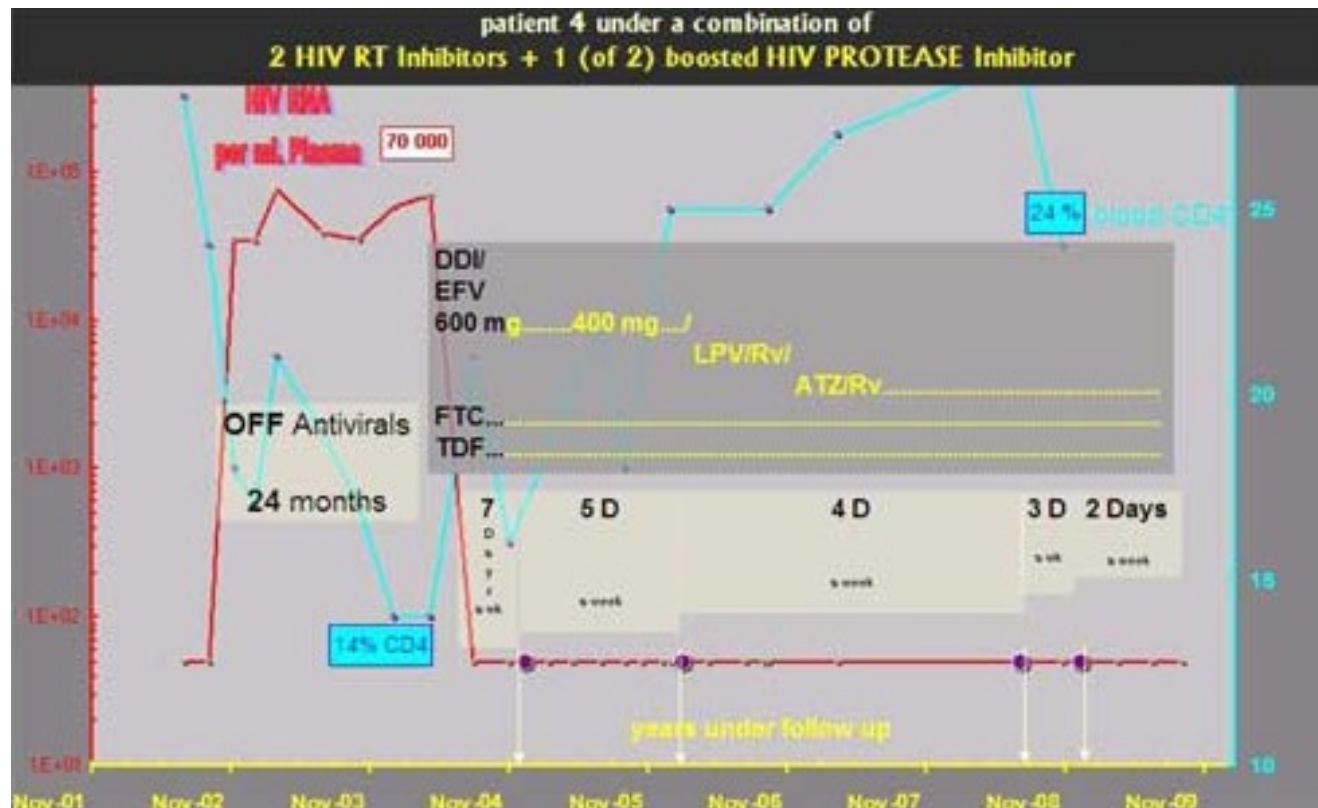
## CV < 50 cp/mL à S24

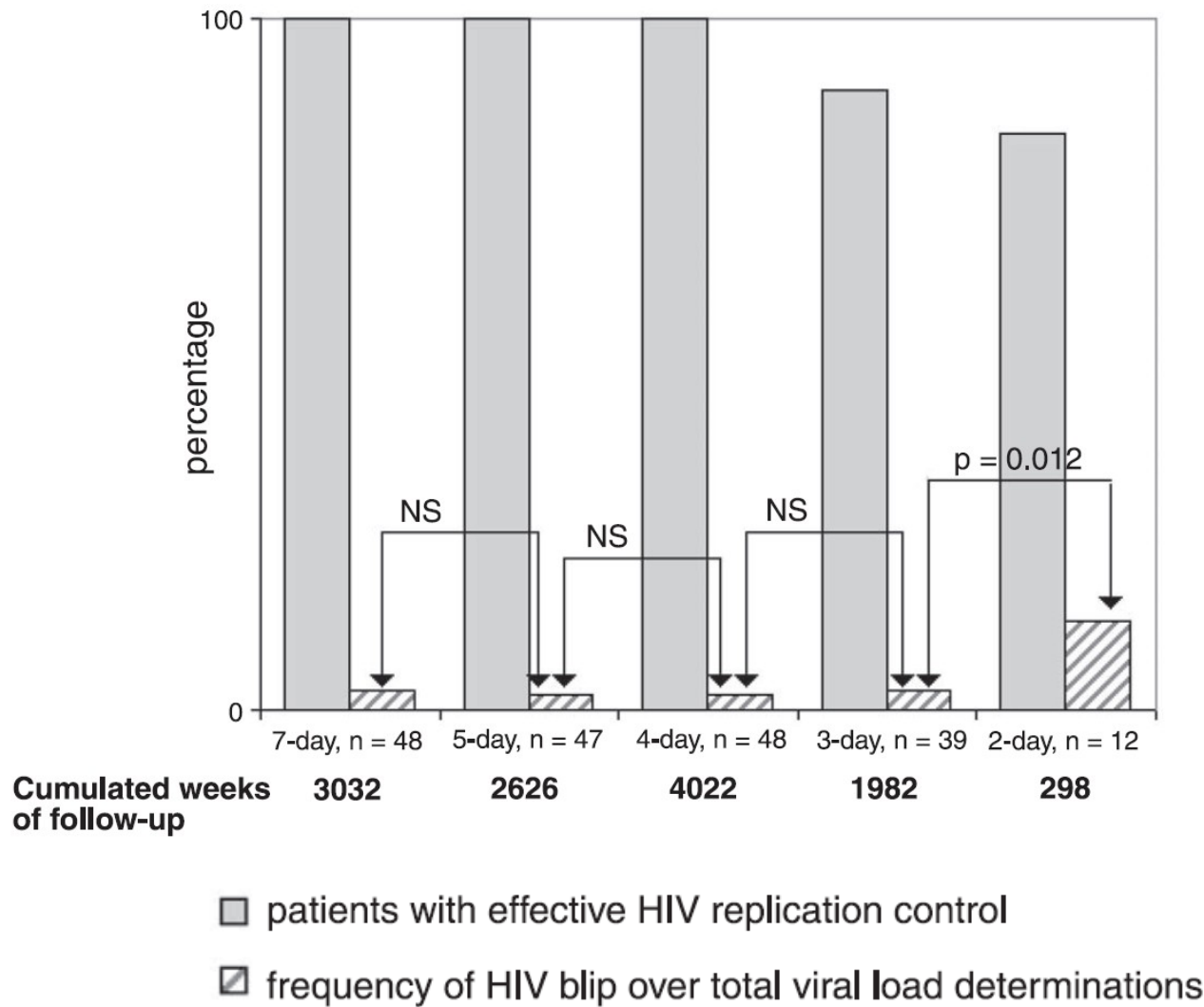


- Week 24 suppression rates were equivalent in the two groups ( $p < 0.005$ ) by the Farrington-Manning test.
- There was no virologic failure (confirmed VL > 400) through week 24.
- There were six blips (VL 50 – 500) in the FOTO arm and nine blips in the daily arm through week 24.

## Short cycles of antiretroviral drugs provide intermittent yet effective therapy: a pilot study in 48 patients with chronic HIV infection

Jacques Leibowitch,<sup>\*,§,1</sup> Dominique Mathez,<sup>\*</sup> Pierre de Truchis,<sup>†</sup> Christian Perronne,<sup>†,§</sup> and Jean-Claude Melchior,<sup>‡,§</sup>





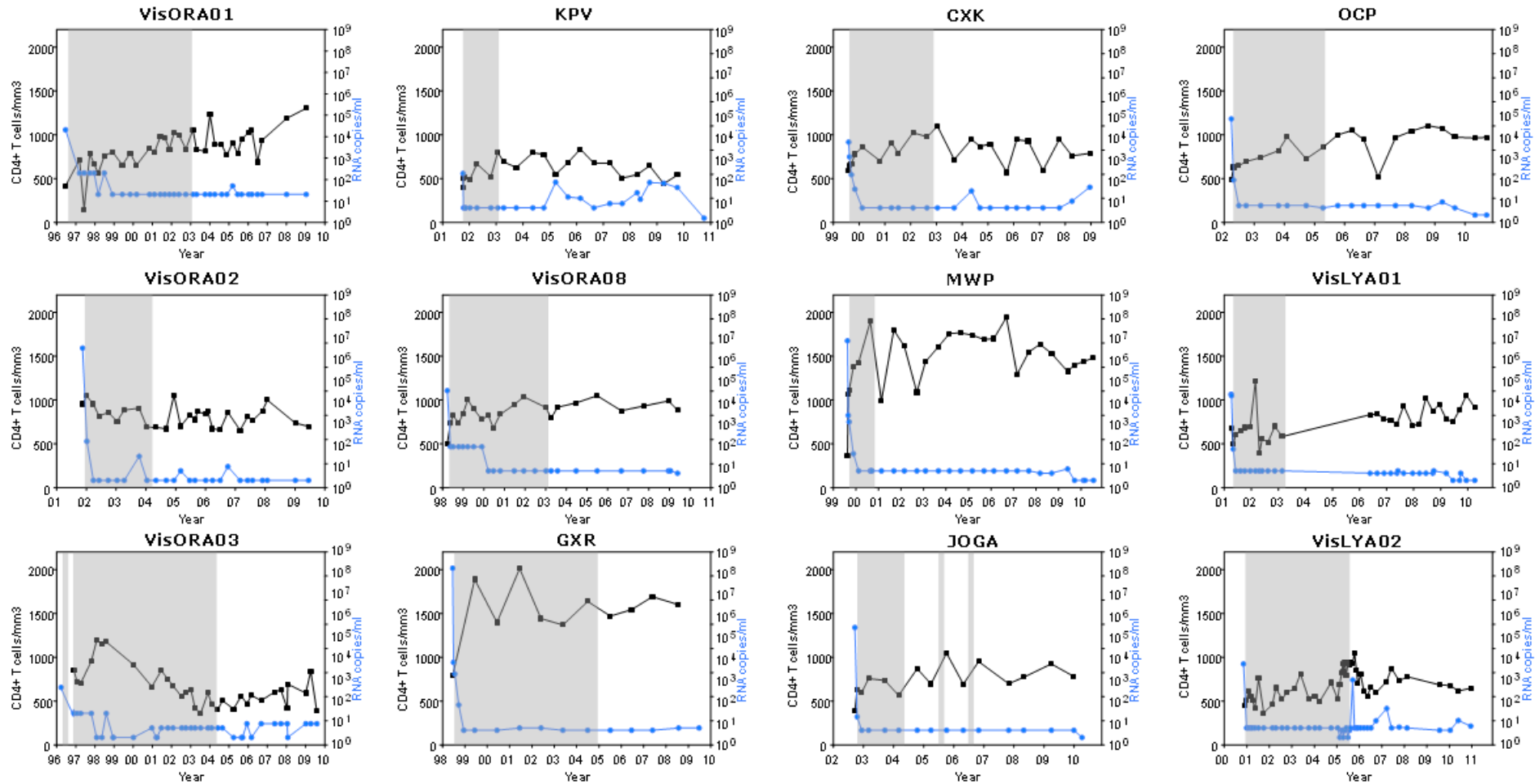
Suite à l'IAS 2011 : certains patients passent à 1 jour / semaine...

# Aucun traitement

- Cohorte VISCONTI

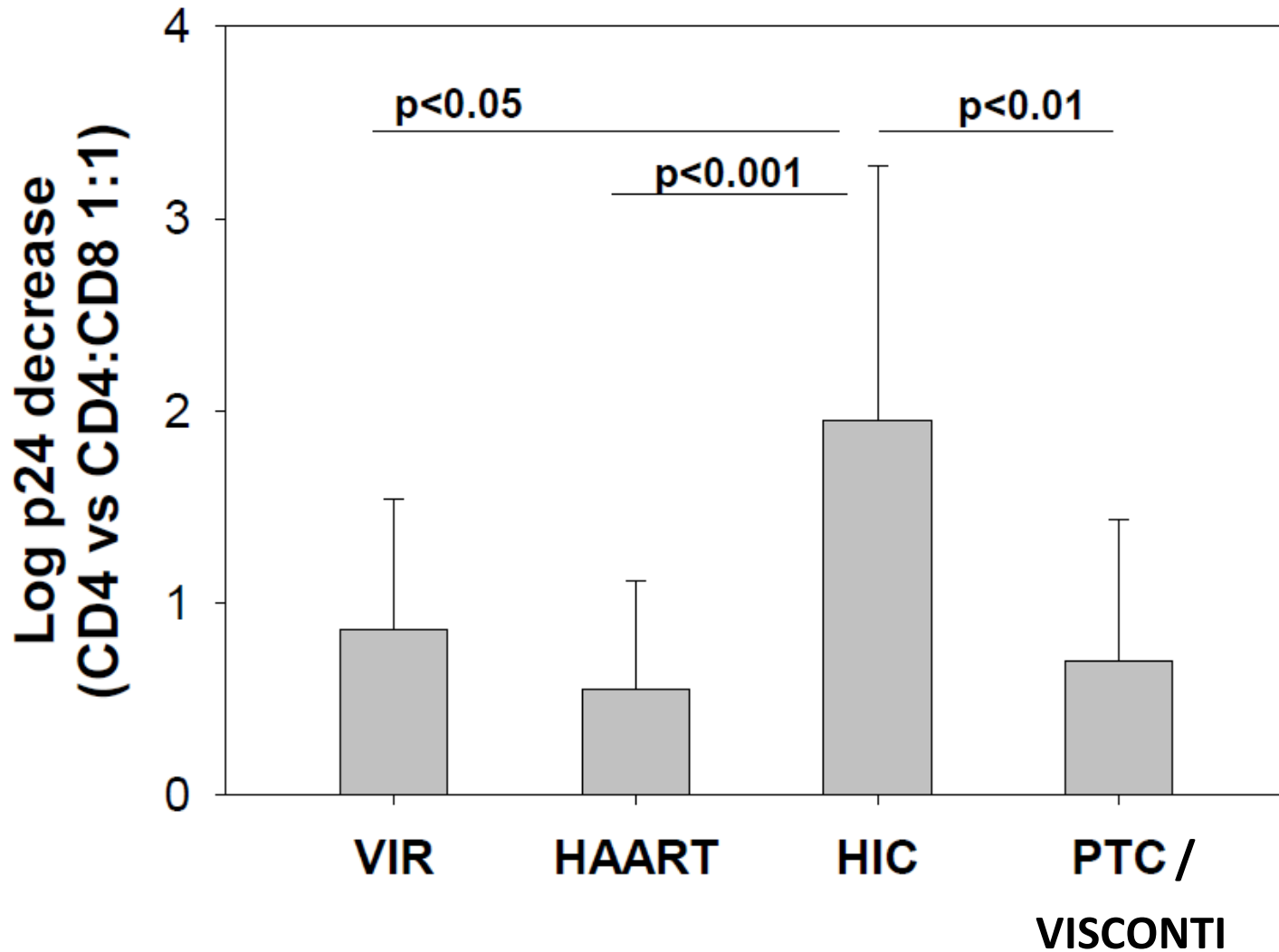
Virological and Immunological Studies in  
CONTrollers after Treatment Interruption

## Evolution of plasma HIV-1 RNA viral loads and CD4+ T cell counts

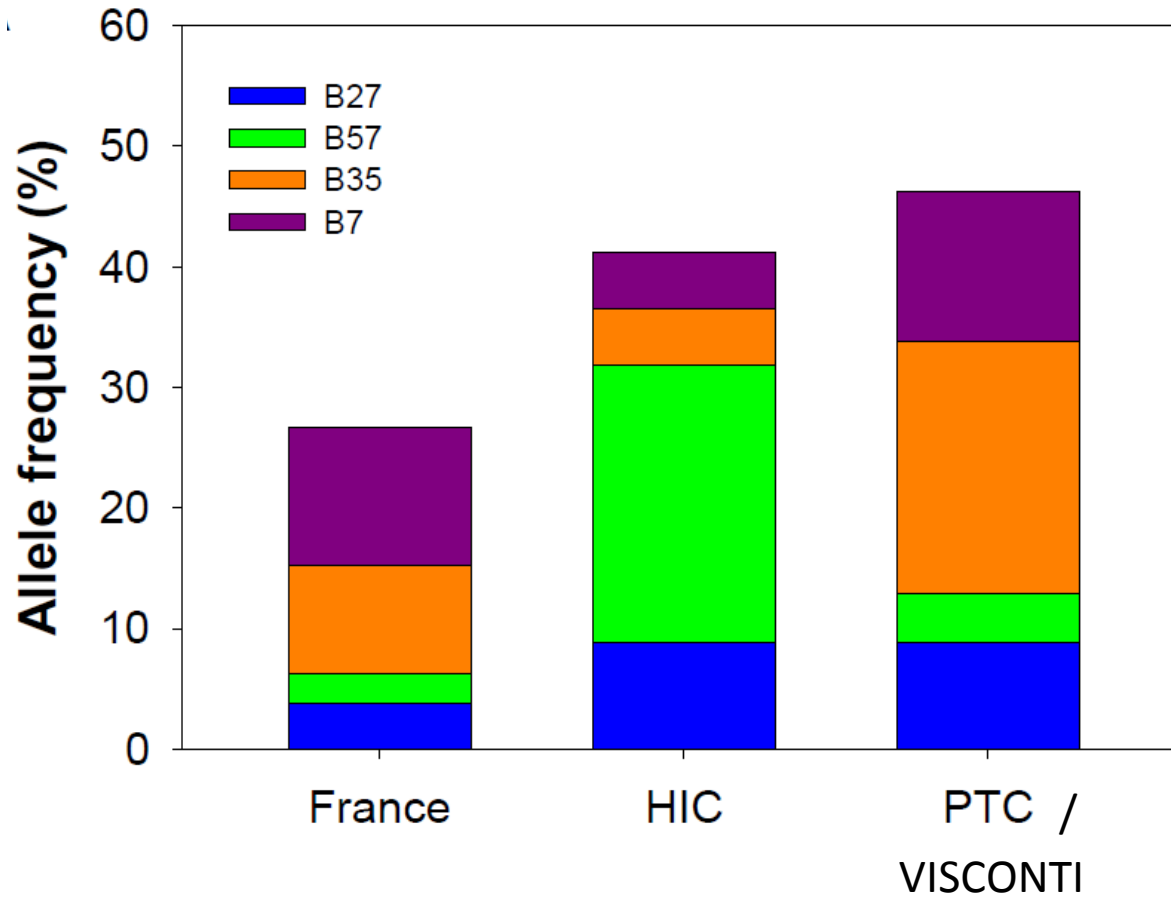


Plasma HIV-1 RNA viral loads (in blue) and CD4+ T cell counts (in black) during follow up and since diagnosis for the 12 patients included in the study. The areas in grey represent the period in which patients received HAART.

**Controllers after early-treatment interruption  
have weak HIV-specific CD8+ T cell responses**

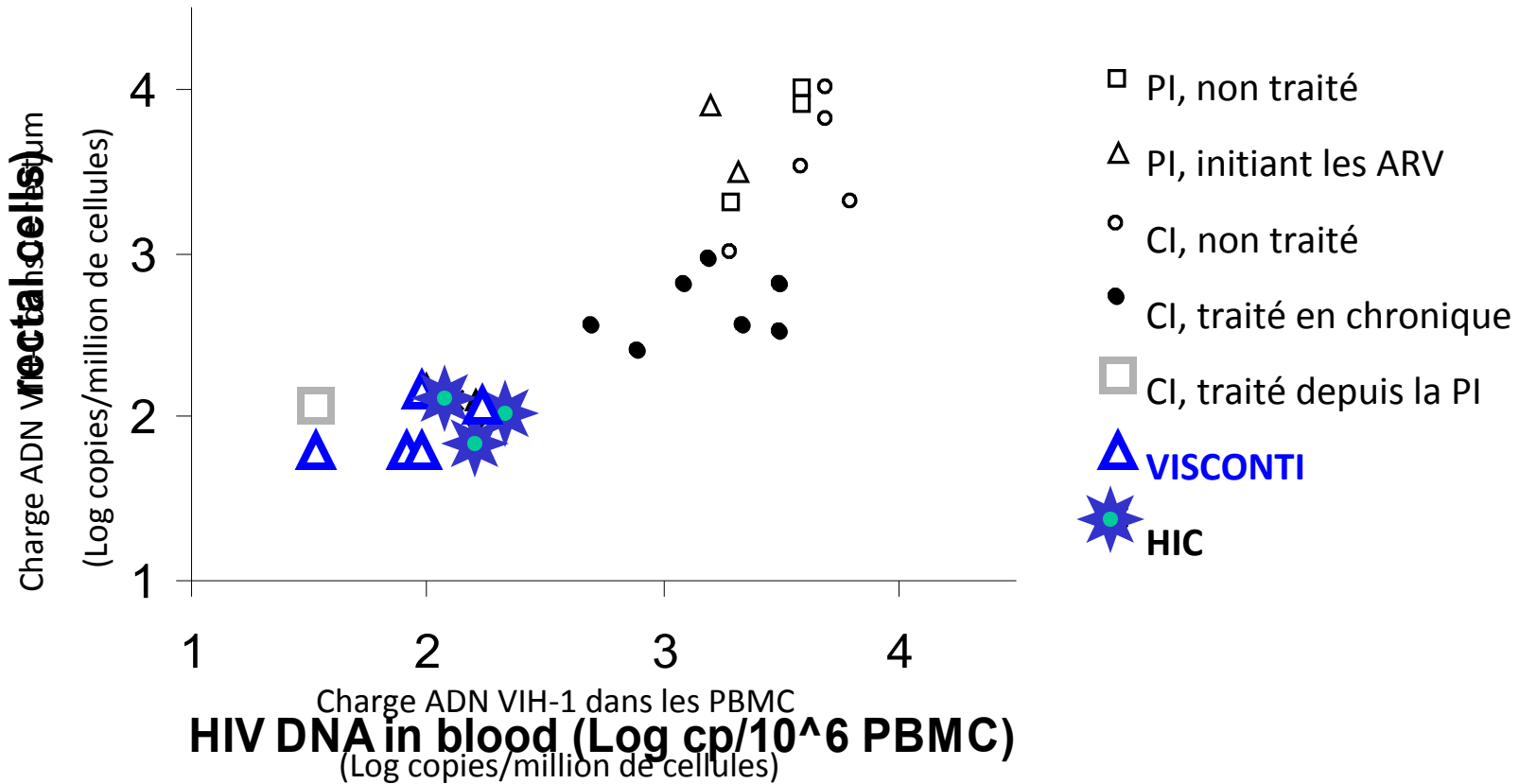


## Controllers after early-treatment interruption do not exhibit the genetic pattern of HIC





# Les patients VISCONTI sont caractérisés par un faible réservoir viral (sang / rectum)

HIV DNA in rectum (Log cp/10<sup>6</sup>)



# Alors : mission accomplie ?

	Réponse		Commentaire
CD4	✓		
CV < 50 cp/mL	✓ ✗		- IP(/r)++, profils part. - Molécules à faible BG
Emergence mutation de R	✓	si	- IP(/r)
Epargne de classe	✓		
Effets secondaires	✓		
Diffusion sanctuaires	✓ ✗		- Sperme OK (IP/r) - LCR ??
Simplif./ réduction cpés	✗		vs. les combo à venir
QoL, adhérence	?		
Réservoirs, activation, LLV	?		

Faut-il utiliser les stratégies  
d'induction – maintenance dans le VIH ?  
(fin 2011)

Ce n'est pas déraisonnable mais :

- Ça doit rester du cas par cas +++
  - patient très observant
  - posant un problème particulier avec une classe
  - les schémas avec IP(/r) sont les plus sûrs
- Cela impose une surveillance rapprochée