

MONOTHÉRAPIES, MULTITHÉRAPIES ET NOUVELLES MOLÉCULES ANTIRÉTROVIRALES

Jacques Reynes
Service des maladies infectieuses
et tropicales
UMR145
CHU (Montpellier)

A Toronto, une session de *late breaker* a présenté les résultats d'essais cliniques de monothérapies, de multithérapies, et de molécules orientées sur de nouvelles cibles.

Les grands congrès internationaux sont l'occasion de la première présentation de résultats d'essais mis en place pour répondre à de nouvelles questions sur l'usage optimal des antirétroviraux déjà disponibles, ou sur l'avenir de nouvelles molécules. Pour Toronto, la quasi-totalité des actualités thérapeutiques aura été présentée lors d'une longue session de *late breakers*. Nous rapportons ici les essais randomisés concernant le Kaletra® en monothérapie, les multithérapies de première ligne, et les molécules orientées sur de nouvelles cibles (intégrase, CCR5, attachement au CD4).

MONOTHÉRAPIE

La monothérapie par lopinavir/ritonavir (LPV/r ; Kaletra®) a été l'objet de quatre études randomisées : un essai en traitement de première ligne en comparaison avec une trithérapie (essai Monark) et trois essais en maintenance-simplification chez des patients contrôlés virologiquement sous trithérapie.

Essai Monark

Les résultats à 48 semaines de l'essai Monark ont été présentés par Jean-François Delfraissy¹. Cet essai a comparé, chez des patients naïfs ayant une

charge virale inférieure à 100 000 copies/mL et des CD4 supérieurs à 100/mm³, une monothérapie par Kaletra® (400/100 mg 2 fois par jour) à une trithérapie par combivir + Kaletra®. Dans cet essai en ouvert, 136 patients ont été randomisés, 83 dans le bras Kaletra®, et 53 dans le bras ZDV/3TC + LPV/r. Le critère principal de jugement était le pourcentage de patients présentant une charge virale indétectable à moins 400 copies/mL à S24, et à moins de 50 copies/mL à S48. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires : médiane de charge virale à 4,5 log *versus* 4,3 log ; et médiane des lymphocytes CD4 de 235/mm³ *versus* 224/mm³. Les résultats sur le critère principal en intention de traiter (ITT) et sous traitement sont présentés dans les tableaux 1 et 2.

A S48, 2 sur 83 des patients du bras monothérapie avaient développé des mutations de résistance sur la protéase, contre 1 sur 53 avec une mutation M184V dans le bras combivir.

Essai M03-613

Les résultats à 96 semaines de l'essai M03-613 ont été présentés par W. Cameron². Cette étude randomisée

(2:1) évaluait une monothérapie d'entretien par LPV/r après un contrôle virologique obtenu entre M3 et M11 sous ZDV/3TC + LPV/r avec pour bras de comparaison l'association ZDV/3TC + efavirenz (EFV). Le critère principal de l'étude était l'obtention et le maintien d'une indétectabilité à moins de 50 copies/mL à S96. Parmi les 104 patients recevant un traitement d'induction par ZDV/3TC + LPV/r, 92 (88 %) ont pu débiter le traitement d'entretien par LPV/r.

Les patients ayant présenté un rebond viral (50-500 copies/mL) étaient plus nombreux dans le bras LPV/r en monothérapie ; mais ces patients ont générale-

ment présenté à nouveau une indétectabilité à moins de 50 copies/mL en poursuivant leur monothérapie LPV/r (11/12) ou avec la réintroduction des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) (2/4).

Parmi les 92 patients ayant reçu une monothérapie par LPV/r, 9 (10 %) ont eu un rebond de charge virale supérieur à 500 copies/mL après avoir été inférieure à 400 copies/mL. Sur les 8 génotypes réalisables, 2 comportaient une sélection de mutations de résistance aux anti-protéases (IP). Dans le bras avec EFV, des mutations de résistance aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase

**LES ESSAIS
DE MONOTHÉRAPIE
LOPINAVIR/RITONAVIR
MONTRENT UNE BONNE
EFFICACITÉ VIROLOGIQUE**

inverse (INNTI) ont été détectées chez un des 5 patients en échec de traitement par EFV.

Essai OK04

J. Arribas³ a présenté les résultats de l'essai OK04 qui comparait deux stratégies : monothérapie d'entretien par LPV/r après obtention d'un succès virologique prolongé (CV < 50 copies/mL depuis plus de 6 mois) sous LPV/r + 2 INTI, *versus* poursuite de la trithérapie initiale par LPV/r + 2 INTI. Dans cet essai, en ouvert, de non-infériorité (limite supérieure de l'IC_{95%} entre les deux bras : 12 %), 198 patients ont été randomisés : 100 dans le bras monothérapie d'entretien, 98 dans le bras poursuite de la trithérapie initiale. Le critère de jugement principal était l'absence d'échec à S48 ; l'échec étant défini comme l'existence de 2 CV supérieures à 500 copies/mL (sans renégativation de la charge virale après réinduction avec 2 INTI dans le bras monothérapie) ou une modification de traitement alloué pour autre chose qu'une réinduction, ou arrêt de traitement, ou perdu de vue.

Sur ce critère de jugement, les auteurs concluent à la non-infériorité de la sim-

plification par monothérapie LPV/r (94 *versus* 90 % sans échec). Les 4 patients ayant présenté un rebond virologique confirmé sous monothérapie ont bénéficié d'une réinduction et sont redevenus indétectables à moins de 50 copies/mL. Les génotypes réalisés sur les CV > 500 copies/mL ont révélé des mutations primaires aux IP sur des 2 des 11 génotypes du bras monothérapie et 1 des 4 génotypes du bras trithérapie poursuivie.

Essai KalMo

L'analyse intermédiaire à 48 semaines de l'étude KalMo, réalisée au Brésil sur un effectif plus réduit de 60 patients, donne des résultats similaires aux deux autres études de simplification⁴. La randomisation intervenait après au moins six mois d'indétectabilité sous trithérapie avec passage à la monothérapie ou maintien de la trithérapie en cours. En intention de traiter, 26 sur 30 (86,7 %) des sujets du bras monothérapie et 25 sur 30 (83,3 %) des sujets du groupe contrôle avait une charge virale inférieure à 80 copies/mL. Un seul échec virologique (CV > 1 000 copies/mL) a été constaté dans chaque bras avec nouvelle obtention d'indétectabilité pour le patient en monothé-

rapie après intensification avec TDF + 3TC. Les conclusions de ces différentes études de monothérapie conduites avec le Kaletra® ancienne formulation, sont que :
 – l'efficacité virologique est bonne ;
 – les patients sous monothérapie présentent assez fréquemment des épisodes de CV entre 50 et 500 copies/mL ;
 – l'émergence de mutations de résistance est rare mais possible ;
 – l'identification de sous-groupes de patients pouvant bénéficier de cette option sans risque supplémentaire d'échec virologique est nécessaire – car on ne peut recommander, en l'état actuel, cette option à tous les patients.

MULTITHÉRAPIES DE PREMIÈRE LIGNE

Le contenu des associations antirétrovirales chez les patients naïfs reste l'objet de discussions. Deux grands essais apportent des informations complémentaires sur l'efavirenz (EFZ) et sur les inhibiteurs de protéase boostés.

ACTG 5142

L'étude ACTG 5142⁵ compare pour la première fois en première ligne EFV et LPV/r, en association à deux INTI, et dans un troisième bras, associe EFV et LPV/r.

Tableau 1. Essai Monark, résultats à 48 semaines

analyse en ITT, données manquantes = échec	LPV/r	LPV/r + ZDV/3TC	P
(1) CV < 400 c/mL à S24	65/82 (79 %)	41/53 (77 %)	0,83
(2) CV < 50 c/mL à S48	58/82 (71 %)	40/53 (75 %)	0,69
critère principal : (1) et (2)	53/81 (65 %)	40/53 (75 %)	0,25

Tableau 2. Essai Monark, résultats à 48 semaines

analyse sous traitement (CV disponible)	LPV/r	LPV/r + ZDV/3TC	P
(1) CV < 400 c/mL à S24	65/73 (89 %)	41/42 (98 %)	0,15
(2) CV < 50 c/mL à S48	56/67 (84 %)	40/41 (98 %)	0,03
critère principal : (1) et (2)	53/66 (80 %)	40/41 (98 %)	0,02

Tableau 3. Essai M0-613, résultats à 96 semaines

	bras ZDV/3TC + LPV/r puis LPV/r	bras ZDV/3TC + EFV	P
< 50 copies/mL à S96 (ITT)	50 %	61 %	0,23
< 50 copies/mL entre S24 et S96	62 %	90 %	< 0,001
< 500 copies/mL entre S24 et S96	84 %	95 %	0,10

Tableau 4. Essai ACTG 5142, résultats à 96 semaines (ITT)

	2 INTI + LPV/r n = 253	2 INTI + EFV n = 250	LPV/r + EFV n = 250
absence d'échec virologique	67 %	76 %	73 %
absence d'arrêt pour échec virologique ou toxicité	54 %	60 %	61 %
CV < 50 copies/mL	77 %	89 %	83 %
gain médian en CD4 / mm ³	+ 285	+ 241	+ 268
perturbations biologiques de grade 3 ou 4	33 %	32 %	45 %

Tableau 5. Essai ACTG 5211, résultats à 24 semaines

Vicriviroc	5 mg	10 mg	15 mg	placebo
nombre de patients	30	30	30	28
évolution moyenne de CV à J14	- 0,87 log	- 1,15 log	- 0,92 log	+ 0,06 log
évolution moyenne de CV à S24	- 1,51 log	- 1,86 log	- 1,68 log	- 0,29 log
évolution moyenne de CD4 à S24	+ 84 / mm ³	+ 142 / mm ³	+ 142 / mm ³	- 9 / mm ³
changement de corécepteur (passage de R5 à R5/X4 ou X4)	8 (27 %)	3 (10 %)	2 (7 %)	1 (4 %)

Tableau 6. Essai TNX-355, résultats à 48 semaines

traitement	TNX-355 15 mg/kg + traitement optimisé	TNX-355 10 mg/kg + traitement optimisé	placebo + traitement optimisé
nombre de patients	28	27	27
réduction moyenne de CV	- 0,71 log	- 0,96 log	- 0,14 log
nombre de réduction de CV > ou = 0,5 log	11 (39 %)	12 (44 %)	3 (11 %)
variation de CD4	+ 51 / mm ³	+ 48 / mm ³	+ 1 / mm ³

Cet essai en ouvert a inclus 753 patients naïfs d'antirétroviraux (médiane des CD4 à l'inclusion: 182/mm³; 51 % des patients avaient une CV > 100 000 copies/mL) qui vont être suivis sur une durée médiane de 112 semaines. Pour les INTI, les patients recevaient tous du 3TC et, au choix de l'investigateur, pour 42 % ZDV, 24 % d4T XR, et 34 % TDF.

Les objectifs principaux étaient de comparer bras par bras, premièrement le délai de l'échec virologique (soit précoce: - de 1 log de réduction de charge virale ou rebond avant S32, soit tardif: impossibilité de descendre en dessous de 200 copies/mL ou rebond après S32) et deuxièmement le délai d'arrêt du traitement alloué, soit pour échec virologique, soit pour toxicité.

**LES PREMIERS
REPRÉSENTANTS
DES NOUVELLES CLASSES
D'ANTIRÉTROVIRAUX,
ANTI-CCR5, ANTI-INTÉGRASES
ET INHIBITEURS
D'ATTACHEMENT, GÉNÈRENT
BEAUCOUP D'ATTENTES**

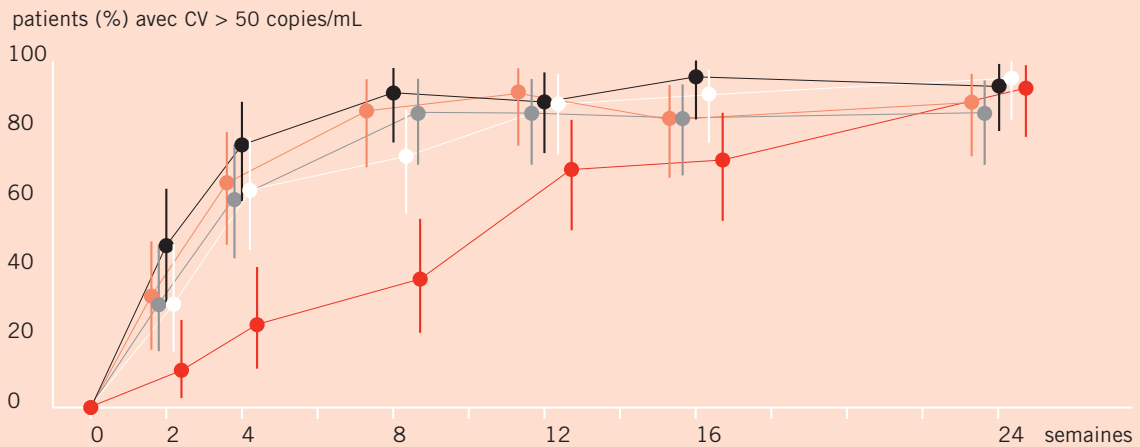
Les résultats à 96 semaines en ITT (tableau 4) révèlent une tendance à plus d'échecs virologiques dans le bras LPV/r comparativement au bras EFV. Le bras LPV/r + EFV donne des résultats d'efficacité similaires aux deux autres bras. Au plan des événements indésirables, le pourcentage élevé d'anomalies biologiques dans le bras LPV/r + EFV est lié principalement à des élévations de triglycérides et de cholestérol-LDL. Les analyses préliminaires de résistance tendent à retrouver plus de résistances aux INNTI dans le bras LPV/r + EFV comparé au bras EFV. Les mutations de résistance à deux classes (M184I/V + K103N) sont plus fréquentes dans le

bras EFV. Les mutations majeures sur la protéase sont très rares dans tous les bras.

Klean

Les résultats à 48 semaines de l'étude Klean⁶ ont été présentés à Toronto en même temps que leur publication dans le numéro spécial que *Lancet* consacrait au VIH. Cet essai comparait, pour la première fois, FPV/r et LPV/r chez 878 patients naïfs, sans limitation de CD4 (17 % avaient un taux de CD4 < 50/mm³) qui allaient recevoir par ailleurs comme INTI ABC et 3TC. A 48 semaines, la non-infériorité était démontrée sur le pourcentage de patients ayant une CV < 400 copies/mL (73 % *versus* 71 %) et sur le taux d'arrêt dû un événement indésirable (12 % *versus* 10 %). Les taux d'indéteçtabilité à 50 copies étaient également similaires (67 %). Le profil de tolérance lipidique est similaire dans les 2 bras de

Figure 1. Essai Merck 004 (MK-0518), % de patients avec charge virale < 50 copies/mL



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

traitement. Aucun patient n'a eu de virus devenant résistant à l'inhibiteur de protéase.

ANTI-INTÉGRASE ET INHIBITEURS D'ENTRÉE

Les premiers représentants de nouvelles classes d'antirétroviraux (MK-0518 pour les anti-intégrases; vicriviroc et maraviroc pour les anti-CCR5; et TNX-355 pour les inhibiteurs d'attachement) génèrent beaucoup d'attente. De nouvelles données sur leur efficacité dans la durée et leur tolérance ont été exposées.

Inhibiteur d'intégrase MK-0518

Les premiers résultats à 24 semaines de l'essai de phase II Merck 004 évaluant l'inhibiteur d'intégrase MK-0518 ont été présentés par M. Markowitz ⁷. Il s'agit de la première évaluation comparative chez des sujets naïfs (CV > 5 000 copies/mL et CD4 > 100/mm³) de 4 doses de l'anti-intégrase comparé à l'EFV, chacune de ces molécules étant associée au TDF et 3TC. Dans cet essai randomisé à 5 bras

en double aveugle, 197 patients ont été traités (38 à 41 patients par bras); 36 patients avaient été préalablement inclus dans une phase de 10 jours de monothérapie ⁸.

Les effets indésirables ont été similaires dans chaque groupe avec un seul arrêt dû à une anomalie biologique (élévation des transaminases) dans le groupe MK-0518 600 mg. Le pourcentage de sujets avec une CV < 50 copies/mL se situe entre 85 % et 95 % à l'issue des 24 semaines, et le gain de CD4 se situe entre 100 et 150 cellules/mm³. Une plus grande rapidité d'action des trithérapies contenant le MK-0518 est identifiée par les résultats des CV à S4 et S8, qui montrent un pourcentage significativement plus élevé de sujets indétectables dans les groupes traités par inhibiteur de l'intégrase, comparés au groupe EFV.

Si les résultats sont impressionnants (figure 1), un recul plus important est nécessaire notamment sur l'émergence de résistances et la tolérance au long cours.

Vicriviroc

Le vicriviroc, antagoniste du CCR5 a été évalué chez des patients prétraités avec un virus à tropisme CCR5 (R5) et une CV > 5 000 sous une association comportant du ritonavir, dans l'étude ACTG 5211 ⁹. Cet essai de phase II, randomisé en double aveugle, comportait 4 bras (vicriviroc 5 mg, 10 mg, 15 mg par jour et placebo) avec une phase initiale de 14 jours d'ajout au traitement en cours et au-delà jusqu'à S48 avec traitement optimisé.

Les résultats présentés dans le tableau 5 indiquent un effet significatif du vicriviroc sur la charge virale quelle que soit la dose. Cependant, la posologie la plus faible est à l'origine d'une élévation plus faible des CD4 et d'un changement de co-récepteur fréquent. Si les effets indésirables de grade 4 étaient similaires dans les groupes, 2 maladies de Hodgkin, 2 lymphomes non hodgkiniens et un adénocarcinome gastrique ont été observés chez les patients sous vicriviroc, avec un lien de causalité incertain.

Maraviroc

Les effets du maraviroc, antagoniste du CCR5, en addition à un traitement optimisé ont été évalués chez des patients infectés par une souche VIH-1 à tropisme dual-mixte ¹⁰. Cet essai de phase IIb (Pfizer A 400 1029) conduit sur 48 semaines, en double aveugle contre placebo, comportait après randomisation 3 bras: traitement optimisé + maraviroc (150 mg BID); traitement optimisé + maraviroc (150 mg QD); traitement optimisé + placebo.

Les patients étaient prétraités et/ou avec des résistances multiples, avaient au moins un antirétroviral actif dans le traitement optimisé, mais se situaient à un stade évolué (médiane CD4 < 50/mm³ et CV moyenne > 5 log/mL dans chaque groupe de traitement).

Si l'on considère l'efficacité à 24 semaines pour les 167 patients évalués avec une souche initiale duale/mixte, la diminution moyenne de charge virale était similaire dans les 3 bras (-1,20; -0,80; -0,97 log). L'évolution moyenne des CD4 semblait meilleure dans les bras maraviroc (+ 62 et + 60 CD4/mm³ versus + 36). La tolérance était similaire dans les 3 bras. Plus qu'un effet bénéfique inattendu sur les CD4, cet essai a pour intérêt de ne pas retrouver d'effet délétère dans une population de patients porteurs de souches non sensibles.

TNX-355

Le TNX-355 est un anticorps monoclonal humanisé qui se fixe au domaine 2 du récepteur CD4, bloquant ainsi l'attachement de la gp120 au CD4 et, par voie de conséquence, l'entrée du VIH.

Les résultats à 48 semaines d'un essai de phase II randomisé en double aveugle chez des patients prétraités ont été présentés (tableau 6) ¹¹.

Administré par voie intraveineuse, à raison de 10 mg/kg/semaine pendant 9 semaines puis toutes les 2 semaines, ou à raison de 15 mg/kg toutes les 2 semaines, le TNX-355 amène une réduction complémentaire de charge virale significative par rapport au traitement optimisé seul ainsi qu'un gain en CD4. Cependant, les bénéfices semblent modérés.

1 - Delfraissy J.F. et al., « MONARK Trial (MONotherapy AntiRetroviral Kaletra): 48-Week analysis of lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy compared to LPV/r + zidovudine/lamivudine (AZT/3TC) in antiretroviral-naïve patients », THLB0202

2 - Cameron W. et al., « A two-year randomized controlled clinical trial in antiretroviral-naïve subjects using lopinavir/ritonavir (LPV/r) monotherapy after initial induction treatment compared to an efavirenz (EFV) 3-drug regimen (Study M03-613) », THLB0201

3 - Arribas J. et al., « Lopinavir/ritonavir as single-drug maintenance therapy in patients with HIV-1 viral suppression: forty eight week results of a randomized, controlled, open label, clinical trial (OK04 Study) », THLB0203

4 - Nunes E.P. et al., « 48-week efficacy and safety results of simplification to single agent lopinavir/ritonavir (LPV/r) regimen in patients suppressed below 80 copies/mL on haart – the KaiMo study », TUAB0103

5 - Riddler S.A. et al., « A prospective, randomized, phase III trial of NNRTI-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection – ACTG 5142 », THLB0204

6 - Eron J et al., « The KLEAN Study: fosamprenavir + ritonavir (FPV/r) versus lopinavir/ritonavir (LPV/r) in antiretroviral-naïve (ART-Naïve) HIV-1 infected adults over 48 weeks », THLB0205
Eron J. et al., Lancet, 2006

7 - Markowitz M. et al., « Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naïve HIV-1 infected patients », THLB0214

8 - Morales-Ramirez et al. EACS 2005

9 - Gulick R. et al., « ACTG 5211: phase II study of the safety and efficacy of vicriviroc in HIV-infected treatment-experienced subjects », THLB0217

10 - Mayer H. et al., « Safety and efficacy of Maraviroc (MVC), a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral-experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial », THLB0215

11 - Norris D. et al., « TNX-355, in combination with optimized background regimen (OBR), achieves statistically significant viral load reduction and CD4 cell count increase when compared with OBR alone in phase 2 study at 48 Weeks », THLB0218