



Occasions de réévaluation thérapeutique

Pr. B. Lebouché MD, PhD
Université McGill, Montréal, Canada

Déclarations de possibles conflits d'intérêts

- Soutenu par une bourse de chercheur boursier du Fonds de Recherche en Santé, Québec (FRQ-S) et LE 250 FMOQ/MSSS
- A reçu des honoraires et/ou a été consultant pour : Merck, ViiV, Gilead, BMS et Abbvie
- Subvention de recherche: MSD, Merck Canada, Gilead Canada (versées au Research Institute MUHC)

Des occasions cachées

- Vue à partir des CD4 élevés et de la CV indétectable, « la vie » de beaucoup de nos patients peut sembler un long fleuve tranquille.
- Pourtant, le long de ce fleuve tranquille, émergent de nombreuses occasions de réévaluations thérapeutiques.

La vie est
un long fleuve
tranquille.

UN FILM DE
ETIENNE CHATILIEZ



Vieillir avec le VIH et accumuler des risques de comorbidités



Modélisation de la cohorte Athena en 2030

10 278 patients de la cohorte nationale hollandaise ATHENA suivis entre 1996 et 2010 : modèle pour une projection jusqu'en 2030.

Proportion des >50 ans:

30% en 2010

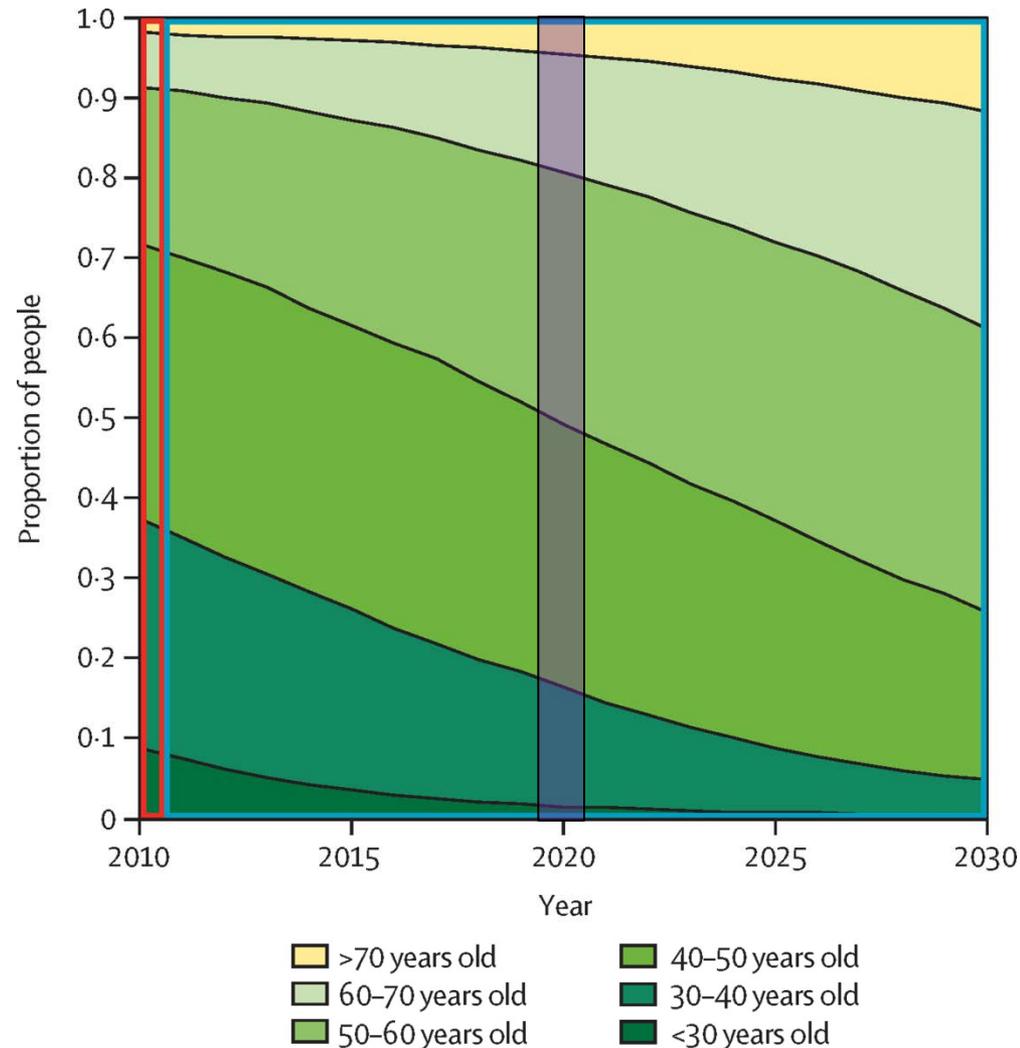
50% en 2020

70% en 2030

Évolution du poids des comorbidités pour patients VIH+:

•Au moins une comorbidité: 29% en 2010 à 84% en 2030

•Au moins 3 comorbidités: 0.3% en 2010 à 28% en 2030



Polypharmacie

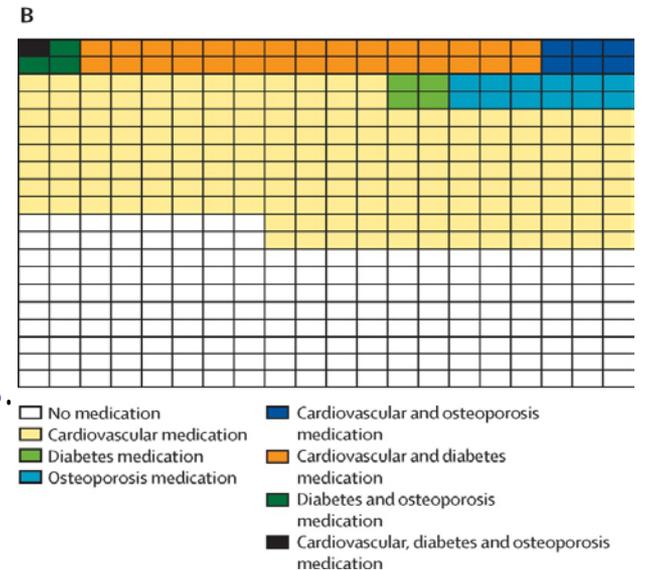
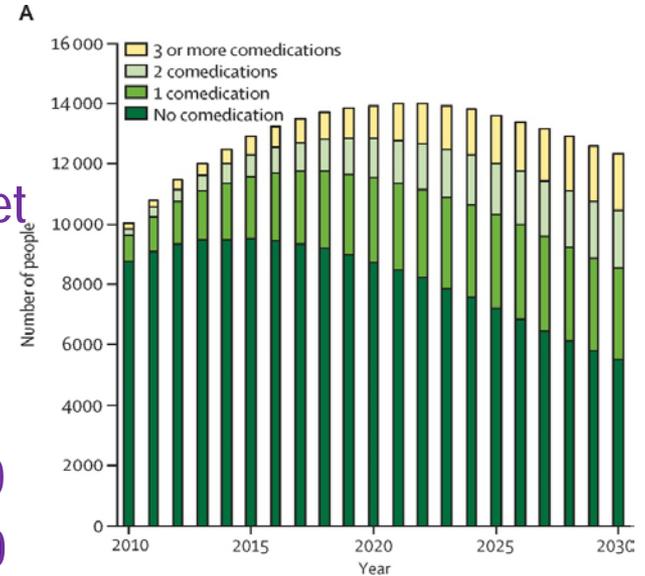
- Vieillesse implique :
 - Altération de la fonction rénale
 - Plus fréquemment des pertes de densité minérale osseuse, des maladies cardiovasculaires, diabète et cancers.

Augmentation de la polypharmacie:

- principalement due aux médicaments CV
- 2010: 9% ont des médicaments CV pour 50% en 2030
- Médicaments CV + diabète: 2% en 2010 et 7% en 2030

Prévalence de co-médication en 2030 pour 400 Patients.

A cause des co-médications et des interactions médicamenteuses: 40 % des patients auraient des complications avec les combinaisons ARV actuelles.



Vieillesse: occasion de réévaluation thérapeutique

- Les patients >50 ans avec des comorbidités : la nouvelle norme dans les soins VIH
- Conséquences sur l'adhérence, la sécurité des traitements et les interactions médicamenteuses
- Nécessité d'une attitude proactive pour limiter les complications :
 - Choisir des combinaisons à faible risque, moins toxiques, mieux tolérés
 - Anticiper proactivement les complications liées aux interactions médicamenteuses

Polypharmacie : Interactions médicamenteuses avec les statines et la metformine

Antiretroviral	Contraindicated	Titrate Dose	No Dose Adjustment
EFV		Atorvastatin Simvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
RPV			Atorvastatin Pitavastatin
ATV/RTV ATV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
DRV/RTV DRV/COBI	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Pravastatin Rosuvastatin	Pitavastatin
EVG/COBI/ TAF /FTC	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin	
EVG/COBI/ TDF /FTC	Lovastatin Simvastatin	Atorvastatin Rosuvastatin	
DTG		Metformin	
RAL			All

DHHS Adult Guidelines. April 2015. US Food and Drug Administration.

Tableau de: clinicaloptions.com

Interactions médicamenteuses entre les boosters et les corticostéroïdes

- Les préparations à base de stéroïdes doivent être données avec précaution en présence de boosters (norvir et cobicistat) quelque soit la voie d'administration
- Coadministration de budesonide, fluticasone, mometasone, ou prednisone (inhalée ou intranasale) avec COBI ou RTV peut conduire à une insuffisance surrénale ou un syndrome de Cushing. Peser risque bénéfices.
- Alternatives: ex. beclomethasone.
- **Nécessité d'une approche proactive avec les patients et les autres médecins**





La tolérabilité perçue: le nouveau *gold standard*

Tolérabilité perçue: le nouveau *gold standart*

- Essais cliniques: effets secondaires menant à un arrêt du traitement (supériorité de tolérabilité des INI)
- Utilisation des PRO (mesures patients): "*treatment satisfaction score*" (STRIIVING, ECFTAF,...)
- Auto-diagnostic en ligne : "googler" ses effets secondaires perçus. WebMD: vous rentrez vos symptômes et ça vous répond « cela pourrait être ceci...." .
- Nombreuses occasions de réévaluation thérapeutique générées par les patients

INI vs les autres 3^{èmes} agents

Inhibiteurs d'intégrases : premier choix des cliniciens pour leur efficacité, leur tolérabilité et leurs peu d'interactions médics.

INI	Vs. EFV	Vs. IP/r
Raltegravir	Supérieur	Supérieur
Elvitegravir/cobicistat	Non inférieur Non inférieur(switch)	Supérieur (femmes) Supérieur (Switch)
Dolutegravir	Supérieur	Supérieur

* Secondary endpoint, données à 4 et 5 ans

8 April 2015: mise à jour des recommandations américaines (DHHS)



Office of Disease Prevention
and Health Promotion

- Liste restreinte de 5 combinaisons préférées en première ligne
- Quasi « disparition » des IP.
 - TDF/FTC + RAL or DTG or EVG/c
 - ABC/3TC + DTG
 - TDF/FTC + DRV/r

4/5 avec 1 inhibiteur d'intégrase (INI)
4/5 avec TDF/FTC

Combinaisons alternatives :

- De gold standard à combinaison alternative : TDF/FTC/EFV.
Principalement à cause des pr. de tolérabilité.
- TDF/FTC + ATV/r largement dû aux résultats de ACTG 5257

P. Sax, New HIV Treatment Guidelines, and the End of an Era – HIV and ID Observations, NEJM Journal Watch, April 8, 2015

Différencier les INI/tolérabilité



IAS 2015
vancouver, canada
8th IAS Conference on HIV Pathogenesis,
Treatment & Prevention 19-22 July 2015

- Peut-on différencier les INI du point de vue de la tolérabilité ?
- Étude observationnelle rétrospective : comparer entre les 3 INI les effets secondaires menant à un arrêt, en vie réelle, en Colombie Britannique (Canada)

Différencier les INI/tolérabilité



Incidence of INSTI adverse drug reactions leading to therapy discontinuation

	Raltegravir	Elvitegravir- Cobicistat	Dolutegravir
	N=553	N=395	N=519
INSTI treatment duration			
Median (IQR) yr	1.2 (0.6,2.0)	0.8 (0.4,1.3)	0.6 (0.4,0.8)
Cumulative person-yr	742	341	331
Number (%) persons with ADR	26 (4.7)	30 (7.6)	25 (4.8)
Unadjusted ADR rate/100 person-yr (CI ₉₅)	3.5 (2.4-5.1)	8.8 (6.2-12.6)	7.5 (5.1-11.2)
Adjusted* ADR rate/100 person-yr (CI ₉₅)	1.6 (0.6-4.1)	4.5 (1.7-12.1)	2.9 (1.1- 8.0)

*Poisson regression adjusted by sex, ARV treatment experience and hepatitis C co-infection.

Abbreviations: ADR: adverse drug reaction; INSTI: integrase strand transfer inhibitor; CI₉₅: 95% confidence interval; yr: years

Adjusted ADR relative rates (CI95) were:

Raltegravir (reference category)	1.0
Elvitegravir-cobicistat	2.9 (2.8-3.0)
Dolutegravir	1.9 (1.8-2.0)

Tolérabilité: vie réelle vs essais cliniques (F. Raffi)



Key Findings	Total (N = 387)	Naïve (N = 65)	Non-naïve (N = 322)
DTG stopped, overall	62/387 (16%)	13/65 (20%)	49 (15.2%)
DTG stopped, females	5/44 (11.4%)	3/8 (37.5%)	2/36 (5.6%)
Median DTG days	78	81	75
DTG separate	24 /156(15.4%)	1/15 (6.7%)	23/141 (16.3%)
DTG in STR	38/231 (16.6%)	12/50 (24%)	26/181 (14.4%)

Analyse rétrospective (Cohorte hospitalière) sur 3000 PVVIH, 388 patients débutèrent DTG (naïfs ou en switch) à partir d'août 2014 (autorisation DTG en Hollande) , pour une période médiane de 220 jours (5-376 jours)

Raisons principales:

- intolérance in 55/62 (88,7%)
- Troubles du sommeil (34,5%)
- Troubles gastrointestinaux (32,7%)
- Troubles psychiatriques (21,8%)
- Céphalées (12,7%)
- Troubles musculosquelettaux(10,9%)

Reportaient parfois >1toxicité.

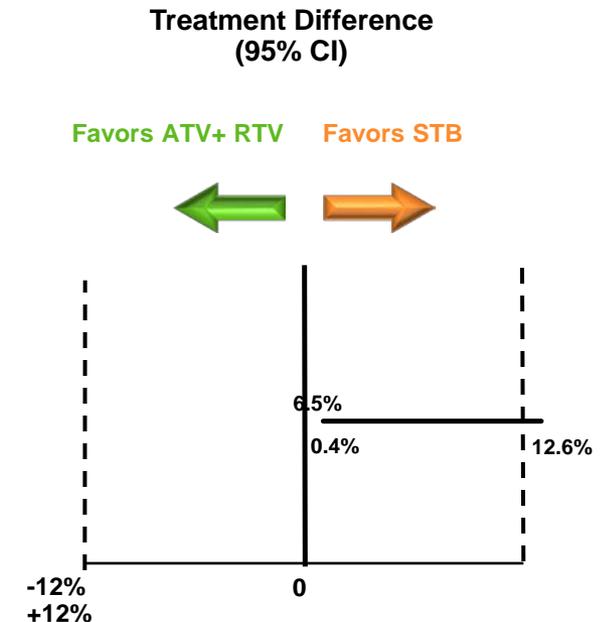
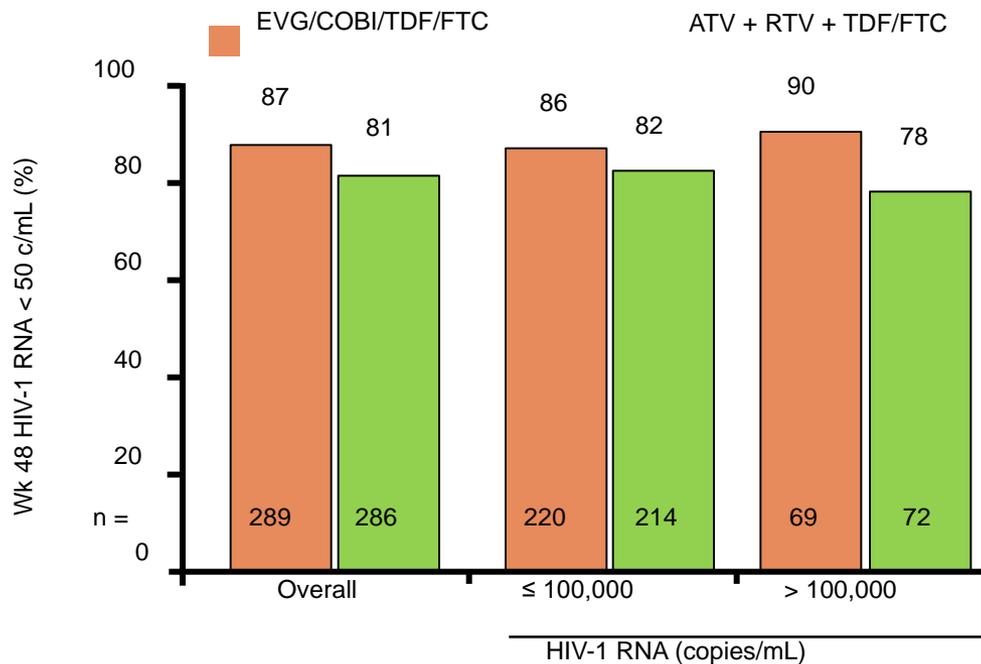
Pas d'échappement virologique

En vie réelle, 16% des patients sous DTG ont stoppé leur traitement pour manque de tolérabilité (<3% lors des essais cliniques)

Étude WAVES: choisir la tolérabilité pour les femmes



IAS 2015
vancouver, canada
8th IAS Conference on HIV Pathogenesis,
Treatment & Prevention 19-22 July 2015



- EVG/COBI/FTC/TDF supérieur à ATV + RTV + TDF/FTC
 - Overall treatment difference 6.5% (95% CI: 0.4%-12.6%)
- Taux arrêt pour effets secondaires plus faible avec EVG/COBI/ TDF/FTC vs ATV + RTV + TDF/FTC (2.4% vs 7.0%)

Squires K, et al. IAS 2015. Abstract MOLBPE08.

Choisir la tolérabilité et la sécurité pour les femmes enceintes

	PIs	NNRTIs	NRTIs	Entry Inhibitors	Integrase Inhibitors
Recommended	Atazanavir/RTV* Darunavir/RTV*	Efavirenz*†	ABC/3TC TDF/FTC TDF + 3TC ZDV/3TC		Raltegravir*
Alternative	Lopinavir/RTV*	Rilpivirine*			
Insufficient data to recommend	Fosamprenavir			Maraviroc	Dolutegravir EVG/COBI/TDF/ FTC EVG/COBI/TAF/ FTC
Not recommended	Indinavir/RTV Nelfinavir Ritonavir Saquinavir/RTV Tipranavir/RTV	Etravirine Nevirapine	ABC/3TC/ZDV d4T ddl		

- Compatible avec la grossesse
- Peu d'effets secondaires perçus
- Peu d'interactions médicam.

*In addition to 2-NRTI backbone. †May be initiated after first 8 wks of pregnancy.

DHHS Perinatal Guidelines. April 2015.
EVG/COBI/TAF/FTC [package insert]. November 2015.

Coinfectés VIH/VHC: le choix des composés neutres

	SMV + SOF	LDV/SOF HARVONI	DCV + SOF	OBV/PTV/RTV + DSV VIEKIRAX	EBR/GZR ZEPATIER
Darunavir + RTV	X	≈	√	X	X
Raltegravir	√	√	√	√	√
Dolutegravir	√	√	√	√	√
Elvitegravir + COBI	X	≈	≈	≈	X
Elvitegravir/COBI/ TAF/emtricitabine	X	√*	≈	X*	X
Efavirenz	X	≈	≈	X	X
Rilpivirine	√	√	√	X	√
Abacavir/lamivudine	√	√	√ ^t	√	√
Tenofovir DF/ emtricitabine	√	≈ néphrotoxicité	√	√	√

Composés neutres:

- les interactions médicamenteuses sont la préoccupation principale pour les coinfectés VIH/VHC
- besoin d'ARV « liver-friendly » avant, pdt et après le traitement HCV

Reconsidérer le backbone



Occasions de reconsidérer le backbone

Combinaisons de 1 ^{ère} ligne recommandées par le DHHS- Bientôt ?		
Basées sur INI	<ul style="list-style-type: none">▪ DTG/ABC/3TC▪ RAL + FTC/TAF▪ DTG + FTC/TAF	<ul style="list-style-type: none">▪ EVG/COBI/FTC/TAF
Basées sur IP boostés	<ul style="list-style-type: none">▪ DRV/RTV + FTC/TAF	

- En 1^{ère} ligne: 4/5 à base de FTC/TDF.
- F/TAF: backbone de nouvelle génération pour sortir d'une dualité de 2 choix insatisfaisants ABC/3TC et TDF/FTC.
- Si tolérabilité et toxicité deviennent premier: considérer de quitter le STR pour des combinaisons à base de F/TAF ?

Si DTG/ABC/3TC est votre combinaison préférée : des occasions de réévaluation ?

Réévaluations	Choix potentiels			
	DTG/ABC/ 3TC	DTG + FTC/TAF	RAL + FTC/TAF*	E/C/F/TAF
Intérêt pour Pt STR vs MTR (adhérence or préférence)	✓			✓
Pt a un haut risque CV		✓	✓	✓
Pt est <i>HLA-B*5701</i> positif		✓	✓	✓
Pt a ostéopénie or ostéoporose	✓	✓	✓	✓
Pt a une insuff. rénale	✓*	✓	✓	✓
Vous cherchez un INI particulièrement bien toléré et neutre		(✓)	✓	

*DTG/ABC/3TC not recommended for pts with CrCl < 50 mL/min as 3TC dose adjustment required.

Prudence lors de la réévaluation thérapeutique

- Ne pas sacrifier la potentialité (suppression virale) pour le bénéfice de la simplification. Chaque “switch” implique une période d’instabilité pour les patients
- Les effets secondaires perçus par le patient semblent plus important que l’efficacité virologique perçue par le clinicien ou la simplicité perçue par ce dernier, d’un régime à traitement à comprimé unique
- Le patient a besoin d’être convaincu que le profil des effets secondaires perçus du traitement est meilleur après le changement

Switch chez un patient indétectable: 3 niveaux de risque

Faible risque	Moyen risque	Haut risque
Switch des médicaments séparés à la coformulation	Passer du BID au QD Modifier le 3ème agent par une nouvelle classe	D'un IP boosté ou autre 3ème agent
	Sans contexte d'échec thérapeutique pré-existant	Dans un contexte d'échec thérapeutique pré-existant

BID: 2 prises par jour
QD: 1 prise par jour

Conclusion

- De nombreuses occasions de réévaluation thérapeutiques :
 - Chez les patients indétectables: les problèmes de tolérabilité, les interactions médicamenteuses vers des combinaisons « neutres »
 - Troubles de l'adhérence et échappement virologique comme opportunités de construire des combinaisons plus simples et mieux tolérées
 - Allègement thérapeutique (C. Katlama)
- Tailler des traitements sur mesure: moins toxiques, mieux tolérés, « neutres » quitte à briser le mythe du STR à tout prix
- En 2016 vers des combinaisons sur mesure, à la mesure des patients