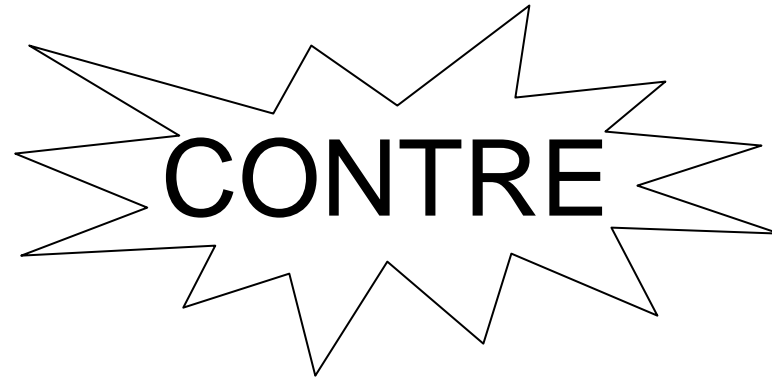


**Faut il recourir aux inhibiteurs de protéase
en 1ère ligne de traitement pour les
patients avec une charge virale élevée ?**



**François RAFFI
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôtel-Dieu
Nantes**

4èmes Journées Nationales d'Infectiologie, Lille, 12/13 Juin 2003

Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

- Association de 2 IN + 1 IP
 - AZT + ddl
 - AZT + 3TC
 - d4T + 3TCl'une des 3 +
 - Nelfinavir
 - Indinavir + ritonavir
 - Lopinavir / ritonavir
 - Saquinavir / ritonavirl'un des 4
- Association de 2 IN + 1 INN
 - AZT + ddl
 - AZT + 3TC
 - d4T + 3TCl'une des 3 +
 - Efavirenz^①
 - Névirapine^①l'un des 2
- Association de 3IN
 - AZT + 3TC + Abacavir^①

① Risque de toxicité grave ⇒ respect des mesures de prescription / surveillance

Traitement initial chez le patient naïf :

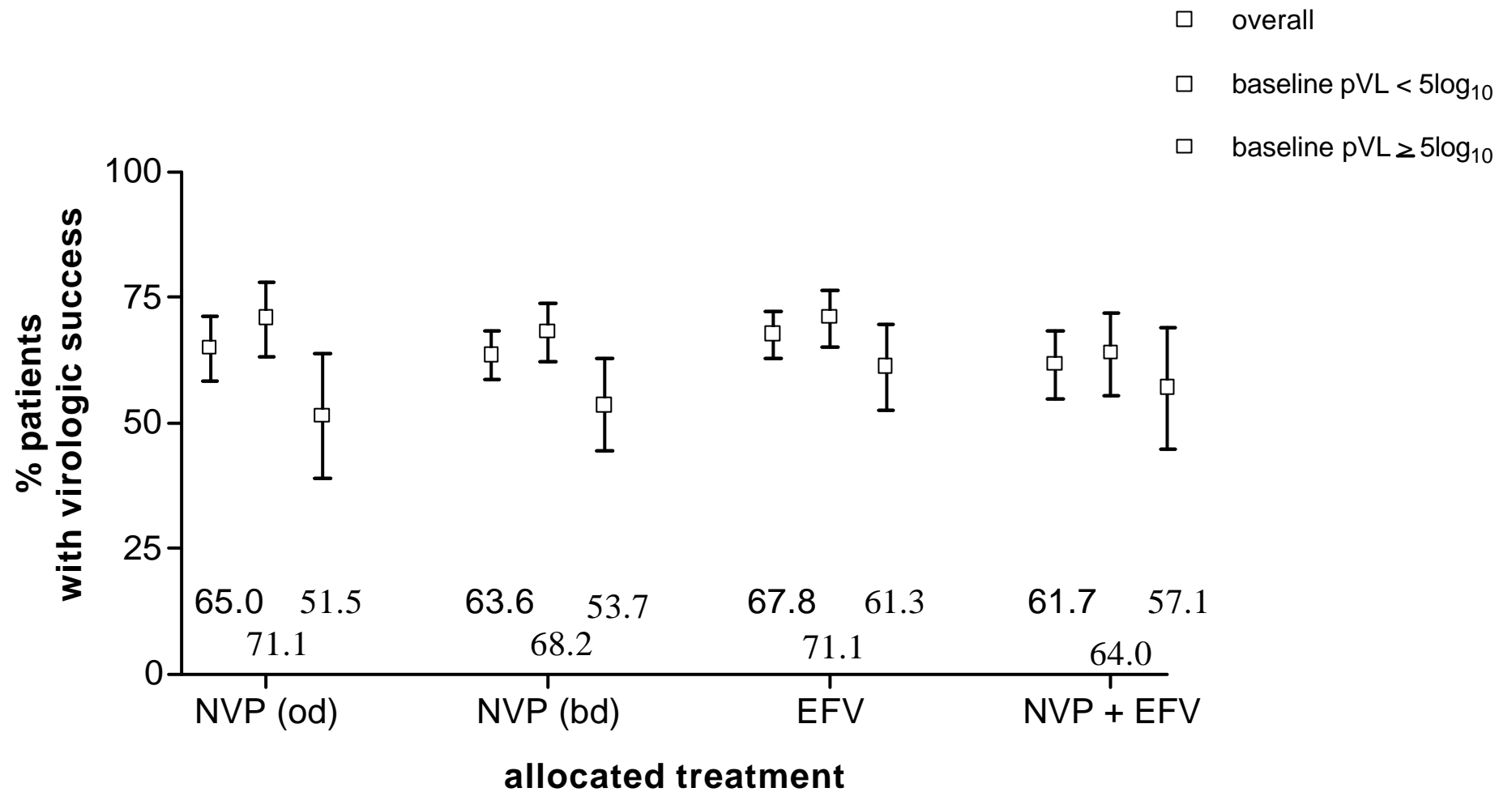
Chez les patients traités à un stade avancé de la maladie (SIDA ; CD4 < 200/mm³ et/ou charge virale > 100 000 copies/ml), il est recommandé:

- ♦ *de commencer une trithérapie par 2 INTI + 1 IP boosté*
- ♦ *voire de proposer une quadrithérapie*

Quelle est la problématique ?

- Les trithérapies sans IP sont elles efficaces ?
- Les trithérapies sans IP sont elles moins efficaces que les trithérapies avec IP ?
- Quelles sont les données chez les patients à charge virale élevée ?
- Pourquoi les trithérapies ne sont pas toujours efficaces ?
 - ◆ Puissance
 - ◆ Adhérence
 - ◆ Tolérance
 - ◆ Barrière génétique, risque R croisée
- De nouveaux enjeux ?
 - ◆ Adapter la puissance : quadrithérapie ?
 - ◆ Epargner
 - ◆ Prévenir la toxicité long terme

Etude 2NN - Virologic success by baseline pVL

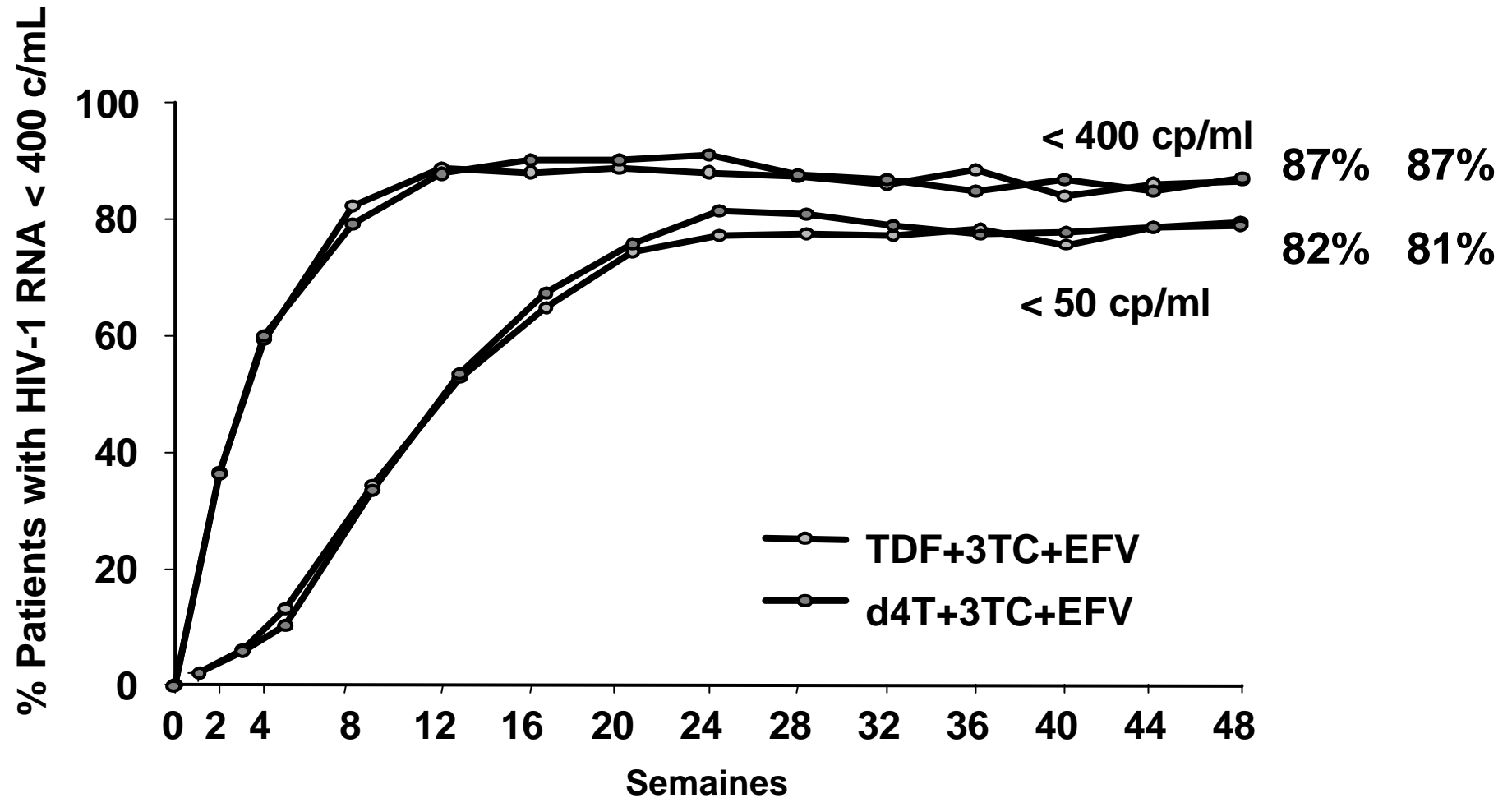


All patients received concomitant bid d4T + 3TC

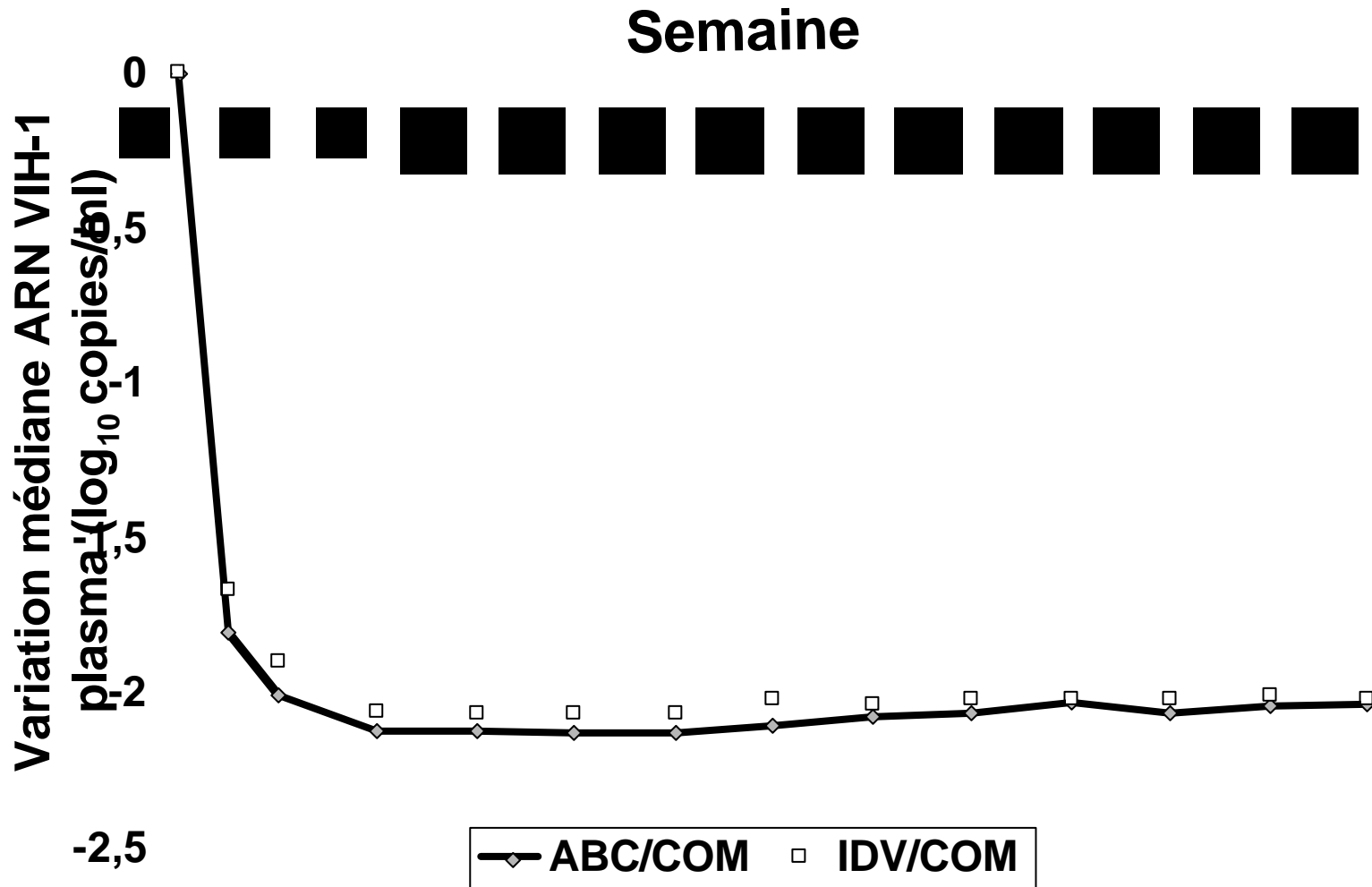
Study 903

600 patients naïfs, moyenne ARN VIH = 81300 cp/ml
(43% > 5 log), CD4 = 280/mm³

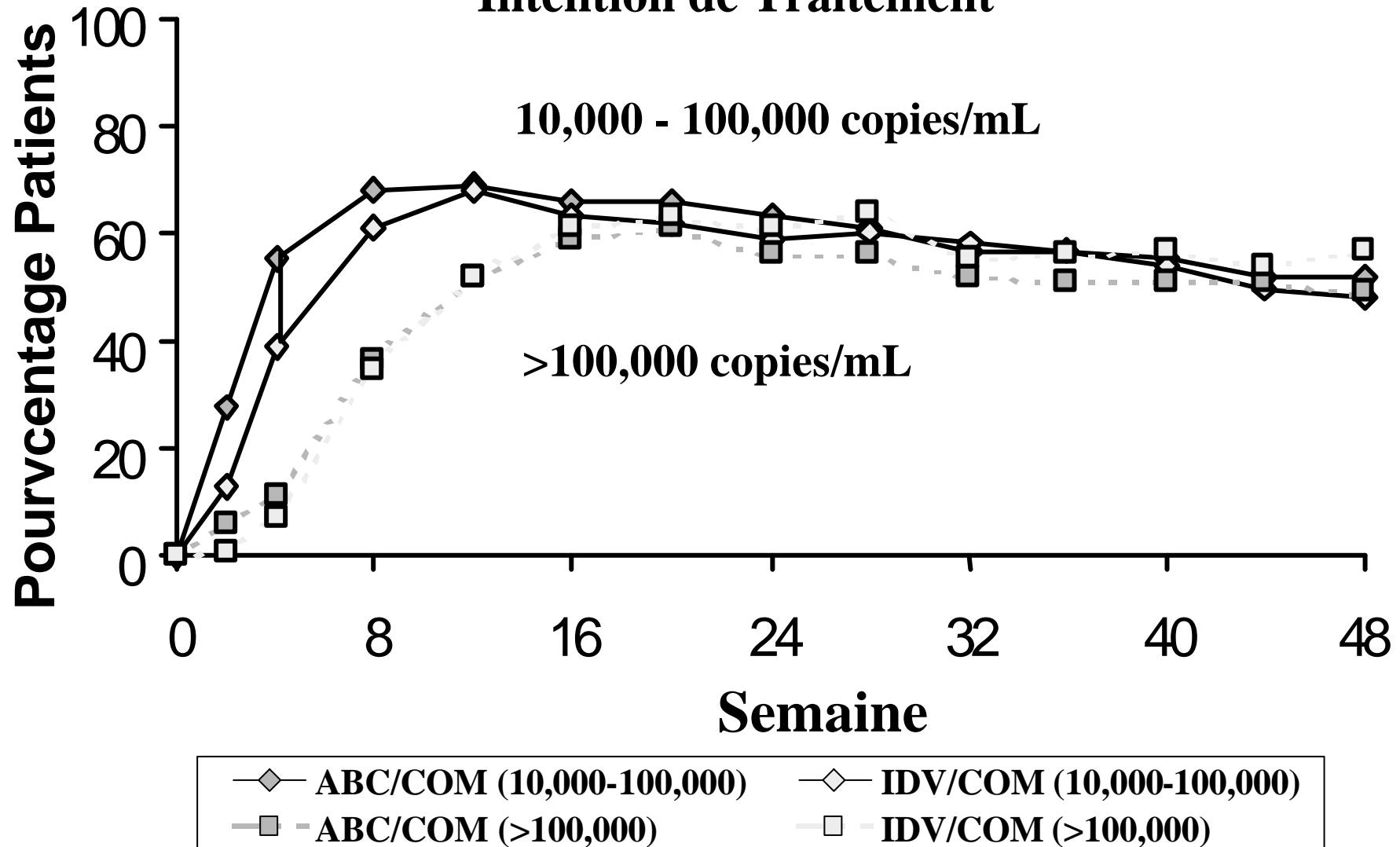
ARN VIH Semaine 48 - Intention de Traiter (DM=E)



CNA3005 Evolution Charge virale ITT-LOCF

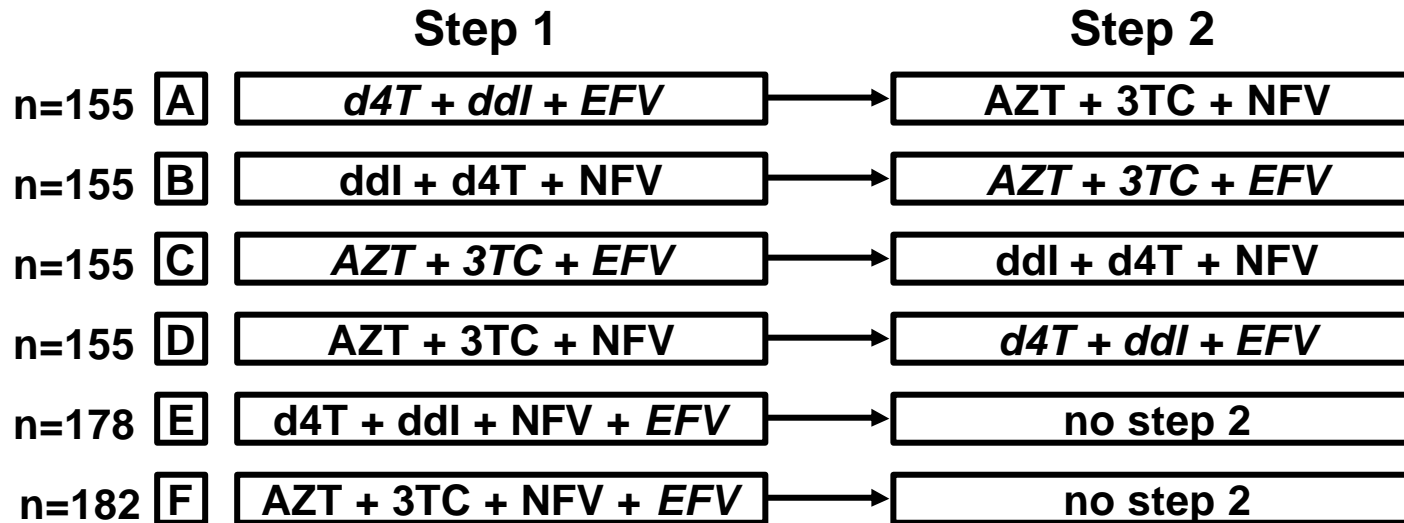


**CNA3005 Proportion de patients avec ARN VIH-1
 £400 copies/mL : Stratification selon ARN à l'inclusion
 Intention de Traitement**



ACTG 384

Randomized, partially double-blinded, placebo-controlled trial
in treatment-naïve HIV patients (N=980)



Primary Endpoints:

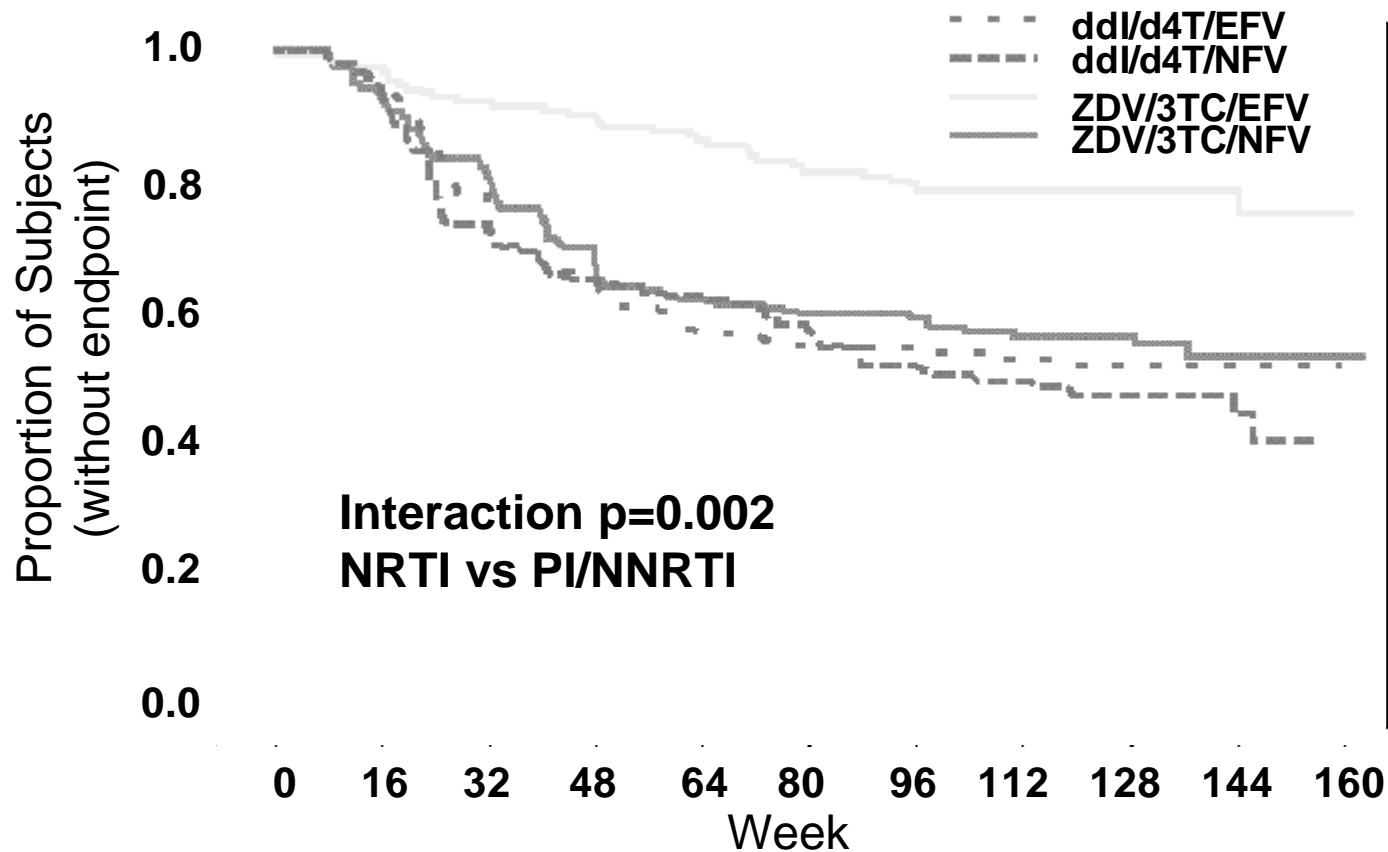
- Time to completion of two 3-drug regimens (Groups A-D) or single 4-drug regimen (Groups E and F)

Secondary Endpoints:

- Time to first virologic failure
- Time to first regimen failure
- CD4 cell count

ACTG 384

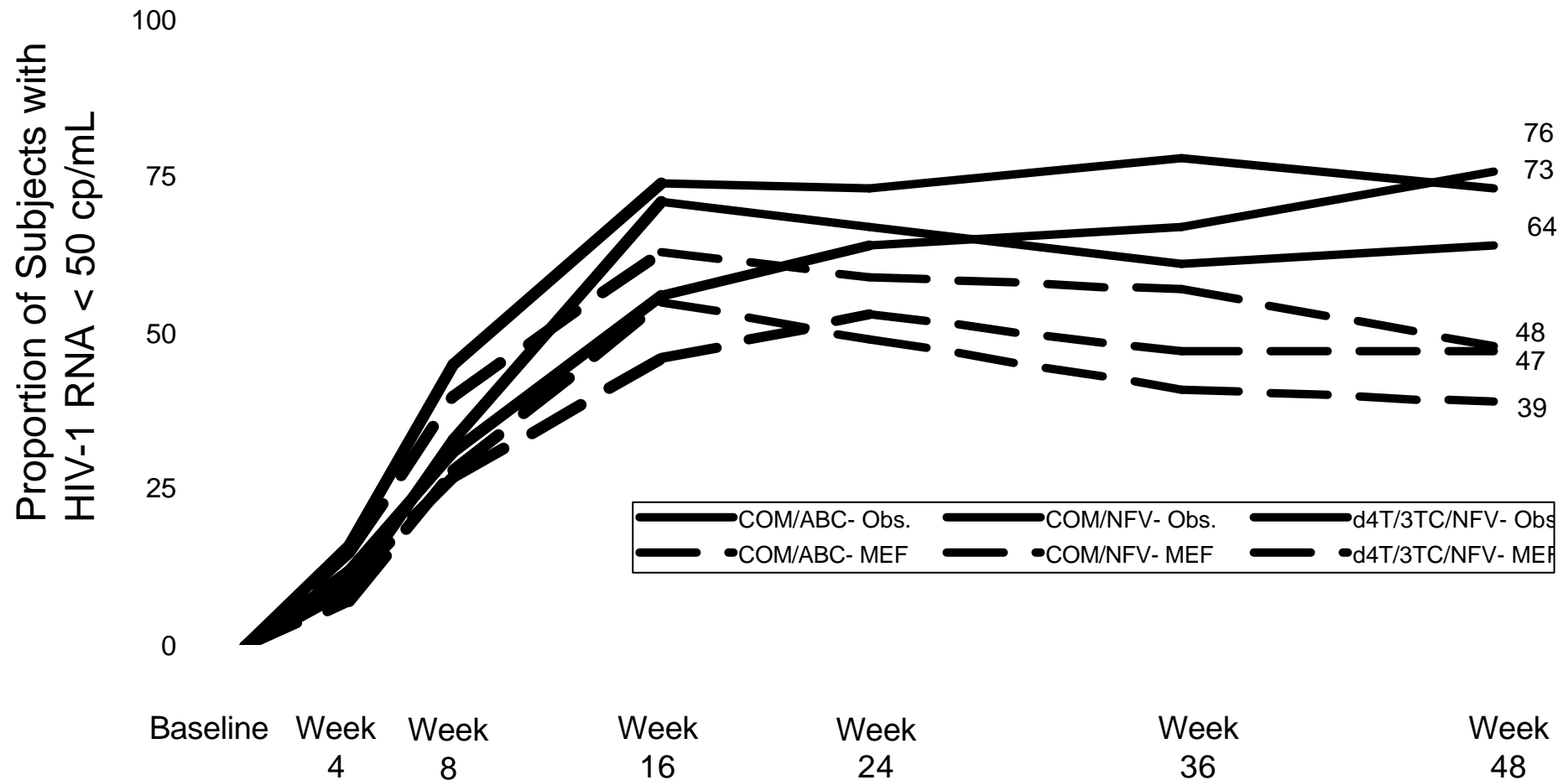
1st Regimen Failure: 3 Drug Arms



| <u>EFV vs NFV</u> | <u>Hazard ratio (CI)</u> | <u>P-value</u> |
|-------------------|--------------------------|----------------|
| +ddI/d4T | 0.88 (0.61-1.29) | 0.46 |
| +ZDV/3TC | 0.40 (0.25-0.66) | <0.001 |

ESS40002 : Comparison de 3 schémas ARV chez adultes naïfs

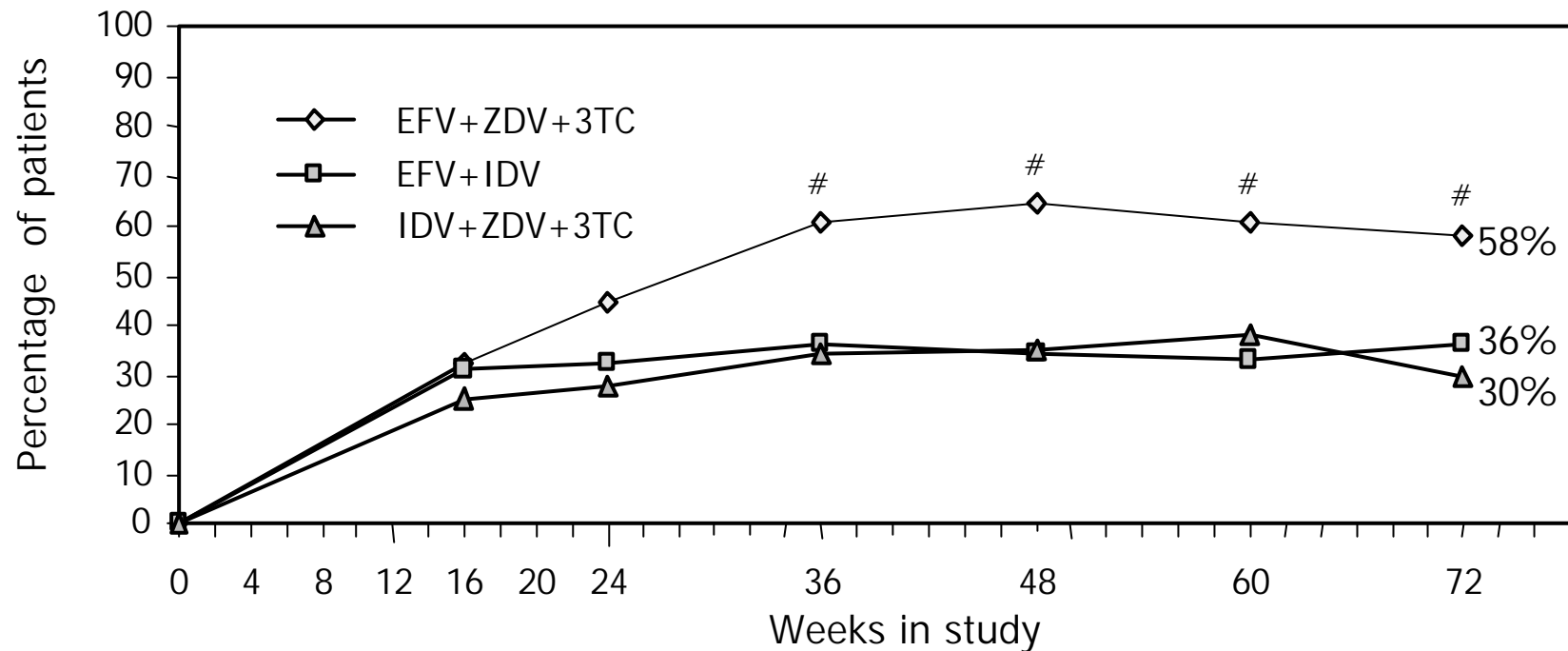
Baseline : ARN VIH médian : 4,45 log; CD4 : 335



Patients With <400 Copies/mL at 48 Weeks (Gilead 903)

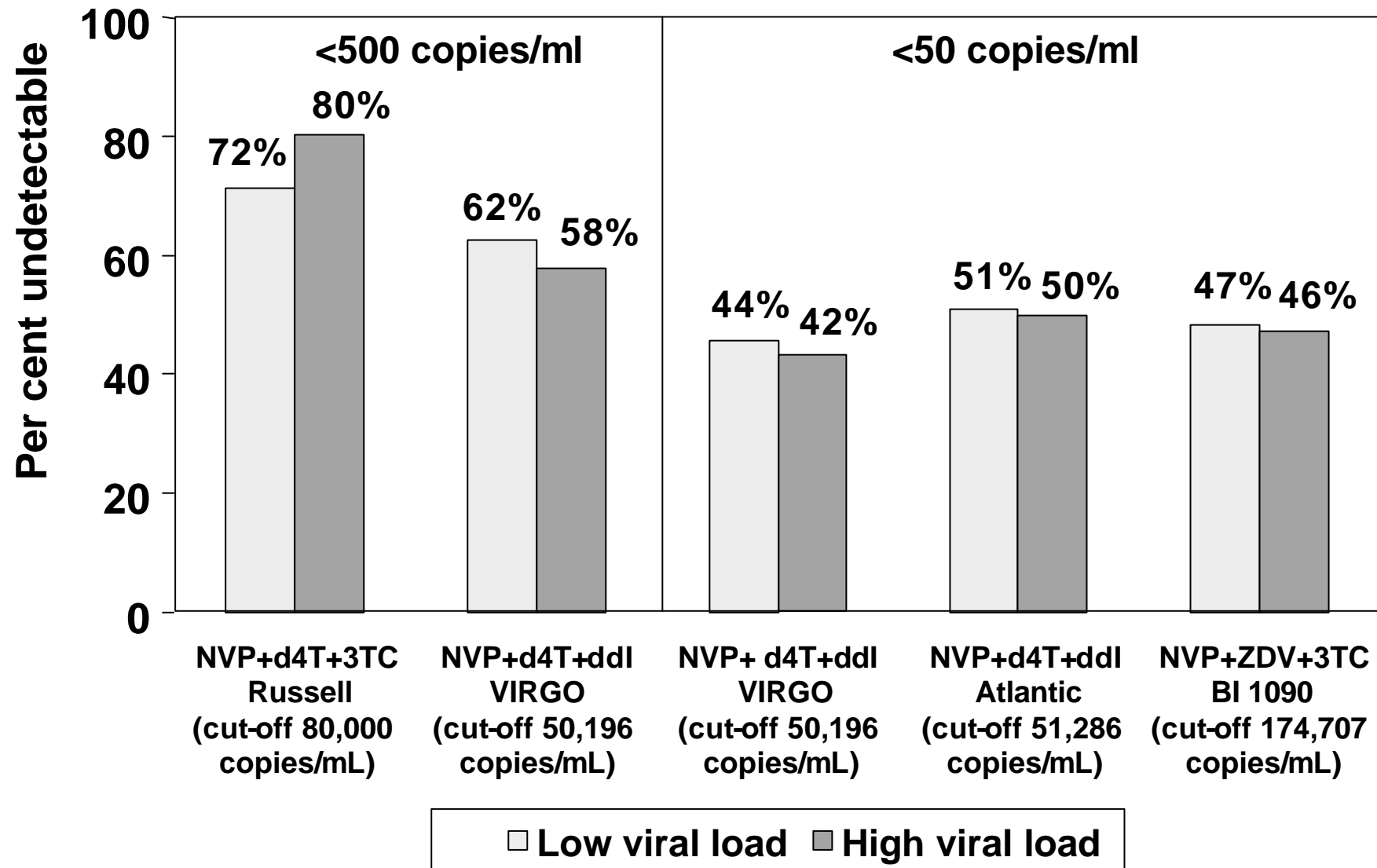
| | TDF+3TC+EFV (n=299) | d4T+3TC+EFV (n=301) |
|--|--------------------------------|--------------------------------|
| £100,000 c/mL HIV-1 RNA | 87% | 89% |
| >100,000 c/mL HIV-1 RNA | 86% | 85% |
| >200 CD4 cells | 88% | 90% |
| £200 CD4 cells | 84% | 81% |
| <ul style="list-style-type: none">Patients with toxicity to EFV were switched to NVP without being classified as failures | | |

Study 006 – Efficacy of SUSTIVA in patients with high viral loads (HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL at baseline)



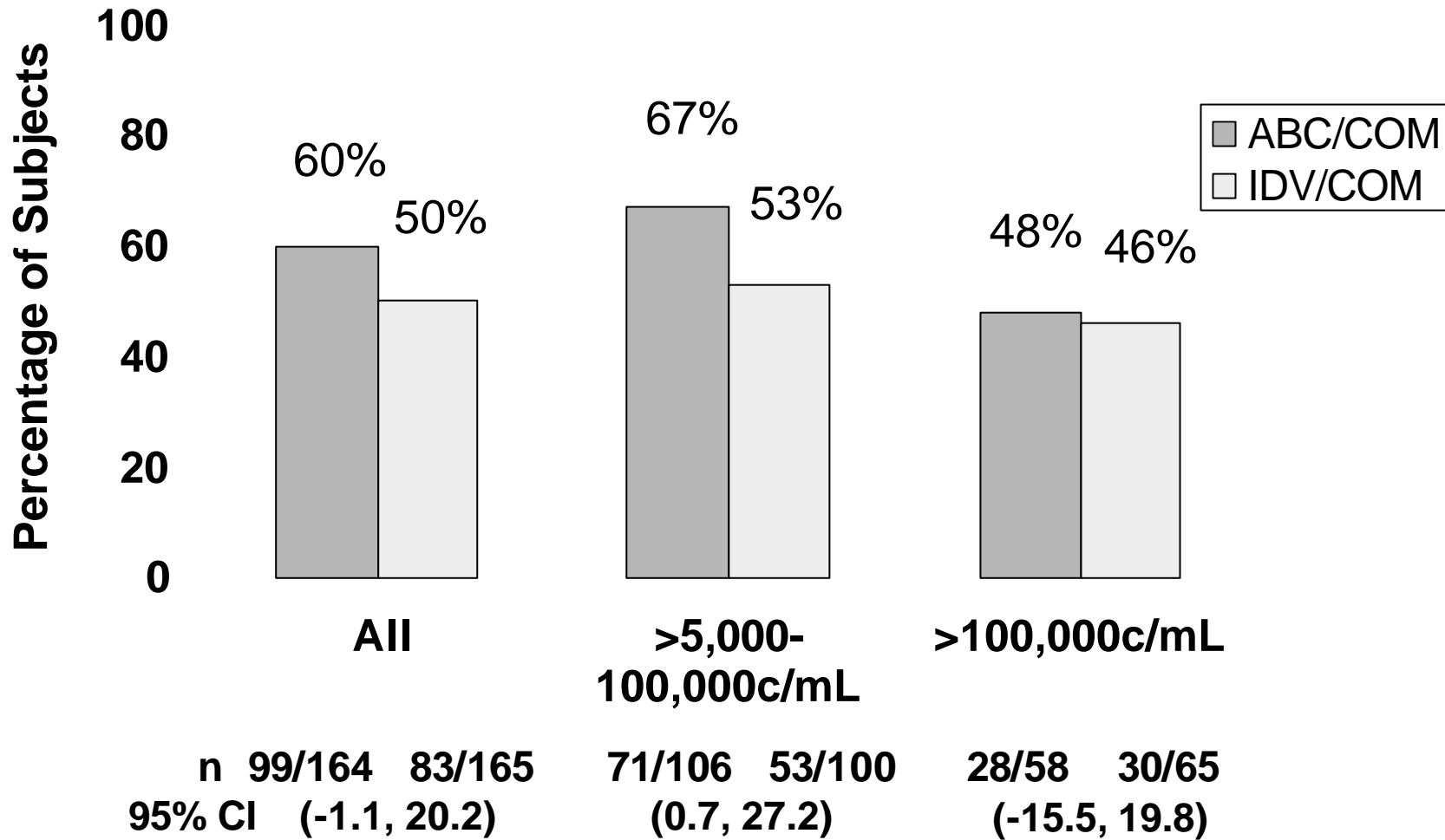
| | | | | | | | |
|-------------|-----|----|----|----|----|----|----|
| EFV+ZDV+3TC | N = | 43 | 43 | 43 | 44 | 43 | 43 |
| EFV+IDV | N = | 48 | 48 | 46 | 47 | 47 | 47 |
| IDV+ZDV+3TC | N = | 44 | 45 | 45 | 44 | 45 | 44 |

Impact of viral load on treatment outcome at 12 months in 4 trials (intent-to-treat)



Proportion of Subjects with Plasma HIV-1 RNA <50 c/mL

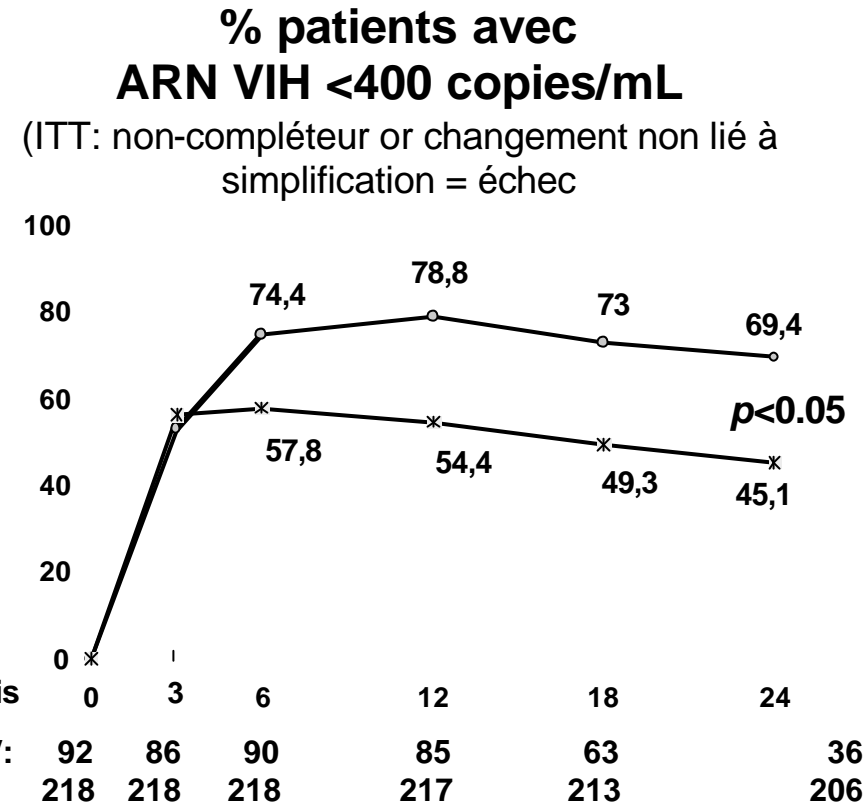
Intent to Treat (Missing/Switch = Failure) at Week 48



HAART avec EFV ou IP chez patients naïfs à un stade avancé

- Cohorte : patients débutant ART avec CD4+ <100/mm³
- Sex ratio, age, % SIDA idem 2 groupes; plus toxicomanes IV dans groupe IP ($p=0.07$)
- IP: NFV 46%; IDV 34%; RTV 14%; IDV/r 3%; SQV/r 3%

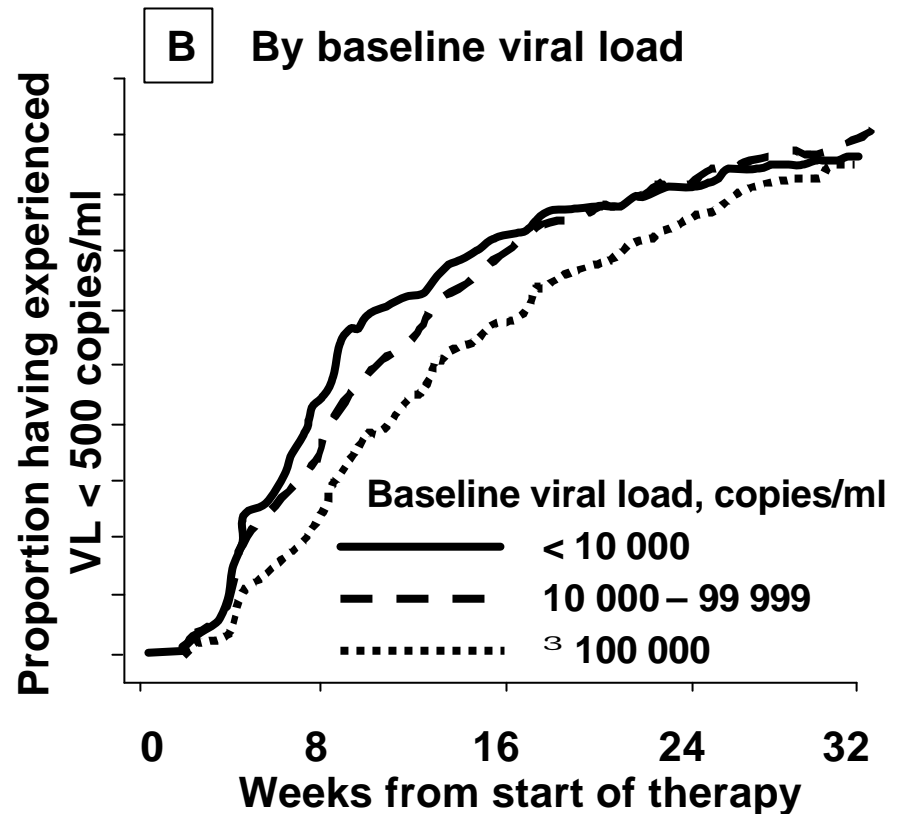
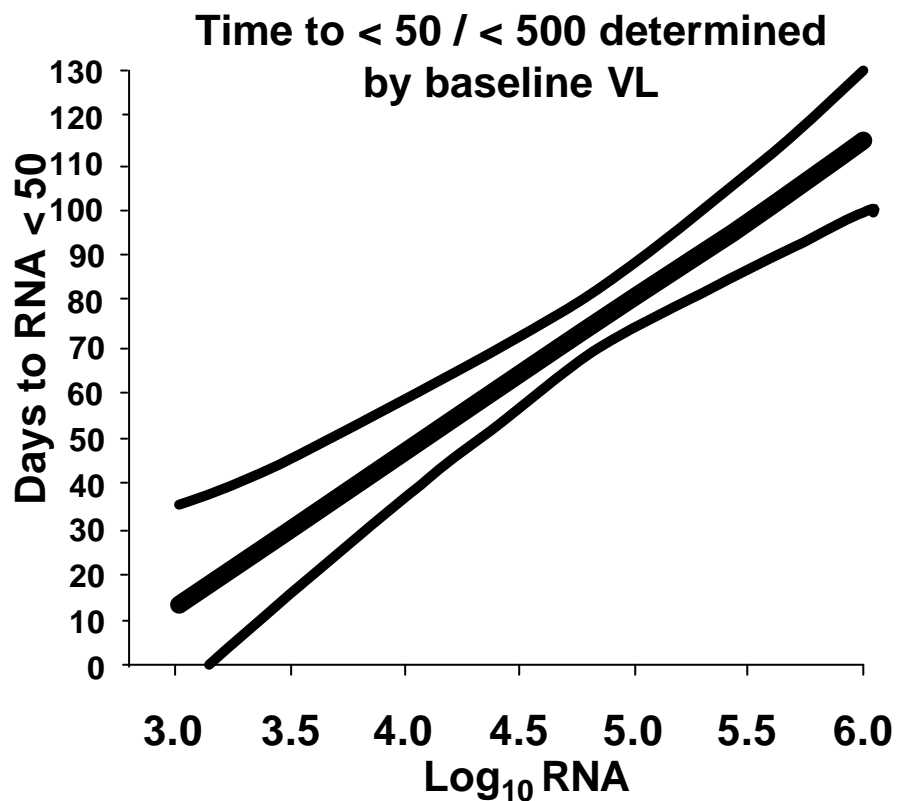
| | EFV | PIs |
|-----------------------------------|---------|---------|
| <i>n</i> | 92 | 218 |
| Médiane CV cp/mL | 351,000 | 254,000 |
| Médiane CD4 cells/mm ³ | 34 | 39 |



Meta-analysis of triple-combination HIV therapy: 48 weeks

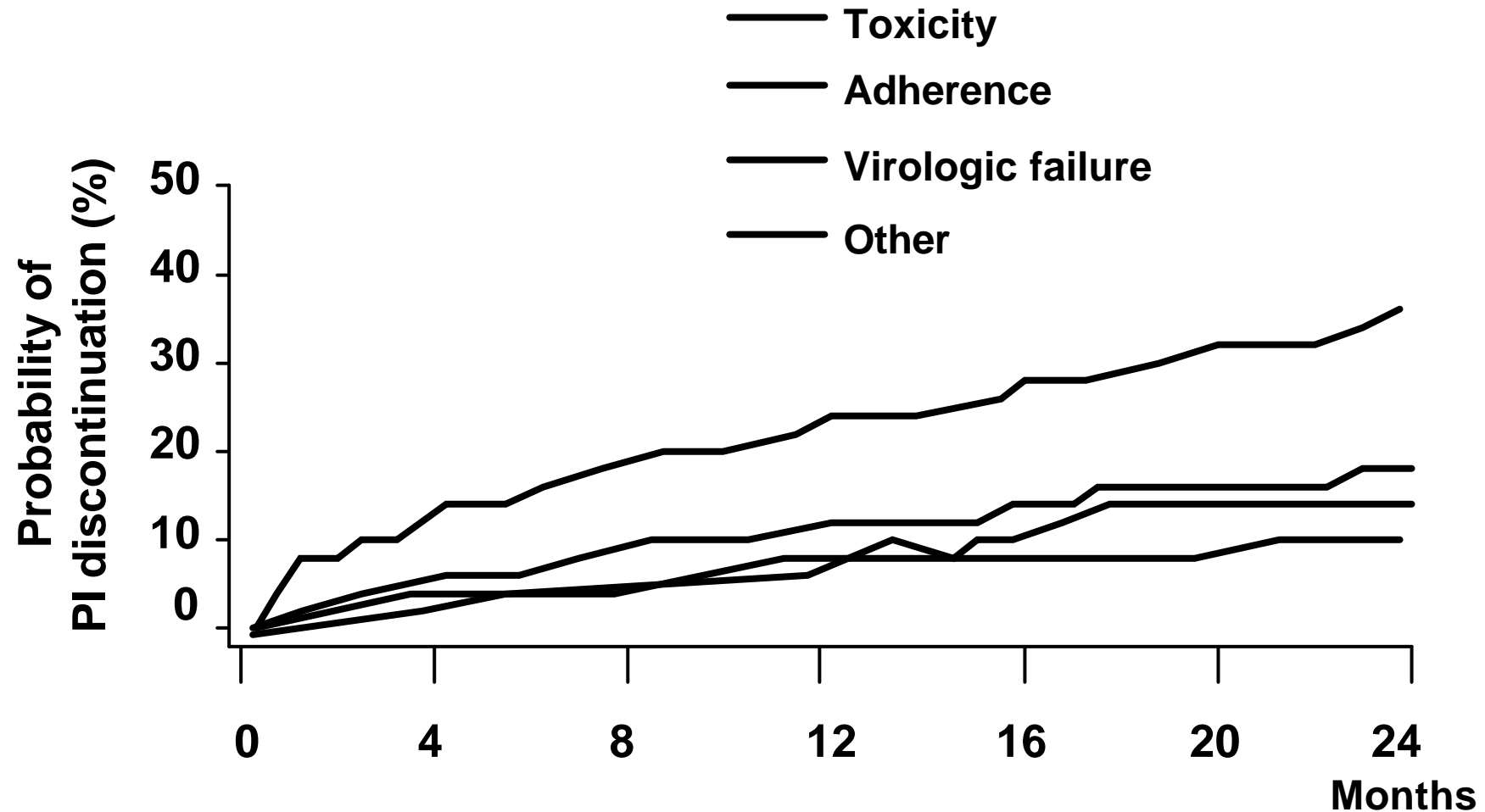
| Two NRTIs + | | % ≤400 copies/ml | % ≤50 copies/ml | CD4 ↑ cells/mm ³ |
|-------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------------------|
| PI | No. treatment groups (n) | 12 (1,295) | 12 (1,295) | 11 (1,242) |
| | Average estimate (95% CI) | 53 (48, 59) | 46 (41, 52) | 168 (145, 191) |
| NNRTI | No. treatment groups (n) | 9 (812) | 7 (582) | 10 (886) |
| | Average estimates (95% CI) | 57 (50, 64) | 51 (43, 59) | 153 (123, 183) |
| NRTI | No. treatment groups (n) | 3 (454) | 3 (454) | 3 (454) |
| | Avg. estimate (95% CI) | 54 (45, 63) | 45 (36, 54) | 151 (138, 164) |
| Overall | No. treatment groups (n) | 24 (2,561) | 22 (2,331) | 24 (2,582) |
| | Average estimate (95% CI) | 55 (51, 58) | 47 (43, 51) | 160 (146, 175) |

Response to HAART by initial viral load

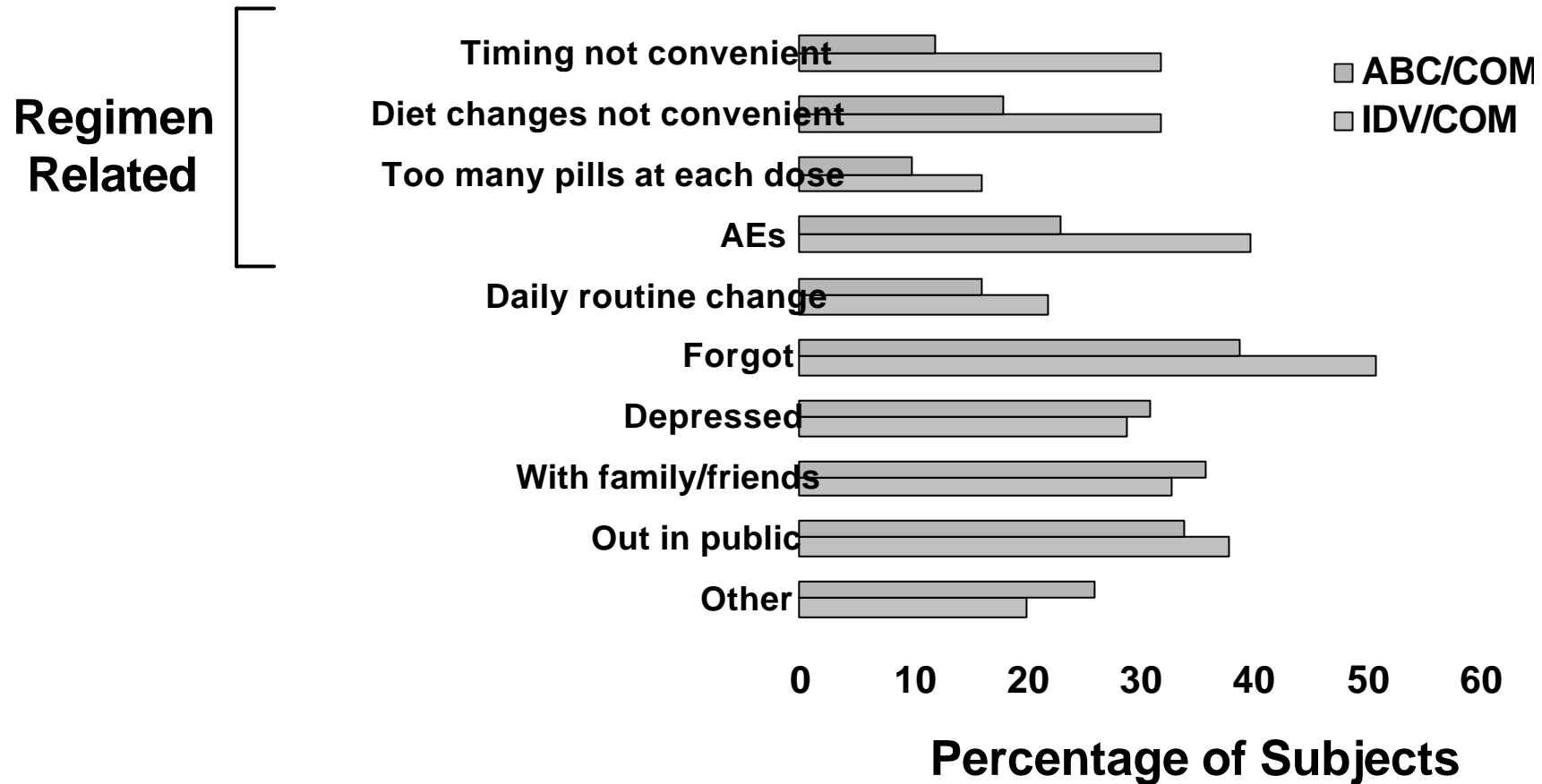


| Viral load copies/ml | 0 | 8 | 16 | 24 | 32 |
|-------------------------|------|------|-----|-----|-----|
| < 10 000 | 429 | 236 | 118 | 75 | 50 |
| 10 000 – 99 999 | 1205 | 778 | 358 | 200 | 117 |
| ≥ 100 000 | 1592 | 1191 | 653 | 373 | 207 |

Reasons for PI Discontinuation APROCO Cohort 1997-1999 (n = 1244)



Reasons for Non-Adherence*



*Results from survey taken at last time on randomized therapy

Quadrithérapie pour les patients avancés (CV élevée) ?

- Cette amélioration de la puissance ne doit pas se faire au détriment
 - ◆ du nombre de classes thérapeutiques utilisées dès la 1^o ligne de traitement, afin de préserver les options thérapeutiques ultérieures
 - ◆ de la tolérance aussi bien à court terme qu'à long terme
 - ◆ de la simplicité de prise pour le patient, garante d'une bonne observance : nombre de comprimés et de prises limité, absence de contrainte alimentaire
 - ◆ d'un nombre accru d'interactions médicamenteuses