

Interaction entre Fosamprenavir et Atazanavir avec ou sans Ritonavir dans le traitement de patients infectés par le VIH-1 : résultats préliminaires en pratique clinique courante

H. Khanlou¹, C Le Camus², S. Gharakhanian², C. Farthing¹

(1) Fondation « AIDS Healthcare (AHF) », Los Angeles, EU.

(2) Vertex Pharmaceuticals (Europe), Courbevoie, France.

JNI – Nice, Juin 2005

Rationnel (1) :

Pourquoi associer 2 inhibiteurs de protéase (IP) à doses thérapeutiques?

■ Optimiser leur pharmacocinétique

- FPV et ATV : métabolisation hépatique / CYP450
- Inhibition du CYP3A4 aux concentrations efficaces^[2, 3]

■ Augmenter la barrière de résistance

- Barrière génétique élevée des IP boostés, en particulier suggérée pour LPV/r^[4] et FPV/r^[5]
- Activité antivirale additive voire synergique d'ATV et FPV (APV) dans les cellules mononucléaires périphériques ex-vivo (Essai BMS232632)^[6]
- Les mutations de signature de résistance virale de FPV (I50V) et ATV (I50L) s'excluent mutuellement^[7]

[1] JF Delfraissy. *Recommandations du groupe d'experts français 2004*

[2] Wilkins Ed. *J HIV Therapy 2004; 9:87-91*

[3] Ottick JJ & al. *Ann of Pharmacother 2004; 38:1664-1674*

[4] Kempf DJ et al. *J Infect Dis 2004; 189*

[5] MacMannus S et al. *AIDS 2004; 18:651-655*

[6] Robinson et al, *AAC 2000; 44:2093-2099*

[7] Colonna R. *JID 2004; 189:1802-1810*

Rationnel (2) :

Pourquoi associer FPV et ATV à doses thérapeutiques ?

Pour Limiter la toxicité à long terme

- Faible impact métabolique (lipides & glycémie) dans les essais pivots et d'enregistrement :
 - FPV : essai SOLO (patients naïfs de traitement) [1]
 essai CONTEXT (patients prétraités) [2]
 - ATV : essais BMS044 [4] et BMS045 [5]
- Faible potentiel lipodystrophique
 - Faible impact dans les essais pivots d'enregistrement :
 - FPV SOLO (résultats à 120 semaines) [3]
 - ATV BMS034 [6]
 - Impact sur l'adipogenese, *in vitro*
 - Capeau [7]
 - Wang & Parker [8]

[1] J Flamm et al, 6th Lipodystrophy Workshop 2004 [2] Elston et al, WAC, 2004.

[3] Wlamsley et al. 6th Lipodystrophy Workshop 2004 [4] Murphy R et al, Antiviral Therapy 2002.

[5] Johnsson M et al, CDTHIV, Glasgow 2004, DeJesus E et al, CROI 2004.

[6] Jemsek JG, et al. 2nd IAS, Paris 2003, [7] Caron M, et al. CROI 2005; [8] Wang S, et al. Antiviral Therapy 2002.

Méthodes

- L'association FPV/ATV +/- RTV a été proposée à des patients en échec thérapeutique dans le contexte de la pratique clinique quotidienne.
- Posologies
 - ATV150/FPV700/RTV100 2 x / jour
 - ATV200/FPV700/RTV100 2 x / jour
 - ATV 200/FPV 700 2 x / jour
- C_{\min} mesurées à intervalles réguliers après au minimum 2 semaines de traitement.
- Laboratoire centralisé (*Consolidated Laboratory Services, Van Nuys, CA*) et technique HPLC validée.
- C_{\min} considérées selon les RCP EU.

Résultats (1) :

Caractéristiques à l'inclusion

- N= 17 patients en échec de traitement par LPV/r pour intolérance sont inclus dans la cohorte.
- Chez 1 patient : antécédent d'acidose lactique
- Chez 1 patient : lipo-atrophie sévère
- Chez 3 patients : refus du RTV
- Aucune co-prescription de NNRTI

Résultats (2) : caractéristiques à l'inclusion

- Posologies

- ATV/FPV/r 700/150/100 2 x / jour n = 9
- FPV/ATV/r 700/200/100 2 x / jour n = 5
- FPV/ATV 700/200 2 x / jour n = 3

- NRTI associés

- Groupes avec RTV

- TDF+FTC 1x/jour n = 9
 - AZT/ABC/3TC 2x/jour
 - ABC+3TC 2x/jour
 - Aucun
- 

- Groupe sans RTV

- ABC+3TC BID n = 3

Résultats (3)

Groupe FPV/ATV/RTV 700/150/100mg 2 x / jour (n = 9)

	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Cmin ATV (ng/ml)	960	1660	1550	1000
Cmin APV (ng/ml)	1190	2190	2710	1850
CD4 (cell/mm ³)	169	235	226	184
Charge Virale (log ₁₀)	141147 (5,1)	46196 (4,66)	42003 (4,62)	33604 (4,52)
Cholestérol. Total (mg/dl)	194	285	274	190
Triglycerides	225	802*	1325*	129

- **Aucun effet indésirable sévère.**
- **Tolérance bonne, notamment digestive.**
- **Un cas d'hypertriglycéridémie de grade 3 s'améliorant à l'arrêt du RTV*.**

Résultats (4)

Groupe FPV/ATV/RTV 700/200/100mg 2 x / jour (n = 5)

	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Cmin ATV (ng/ml)	1150	770	1360	1070
Cmin APV (ng/ml)	2710	1880	2580	2430
CD4 (cell/mm ³)	377	382	349	398
Charge Virale (log ₁₀)	64850 (4,81)	7009 (3,84)	2309 (3,36)	2142 (3,33)
Cholestérol. Total (mg/dl)	190	203	-	224
TG (mg/dl)	375	438	-	337

- **Aucun effet indésirable sévère.**
- **Tolérance bonne, notamment digestive.**

Résultats (5)

Groupe FPV/ATV 700/400 2 x / jour (n = 3)

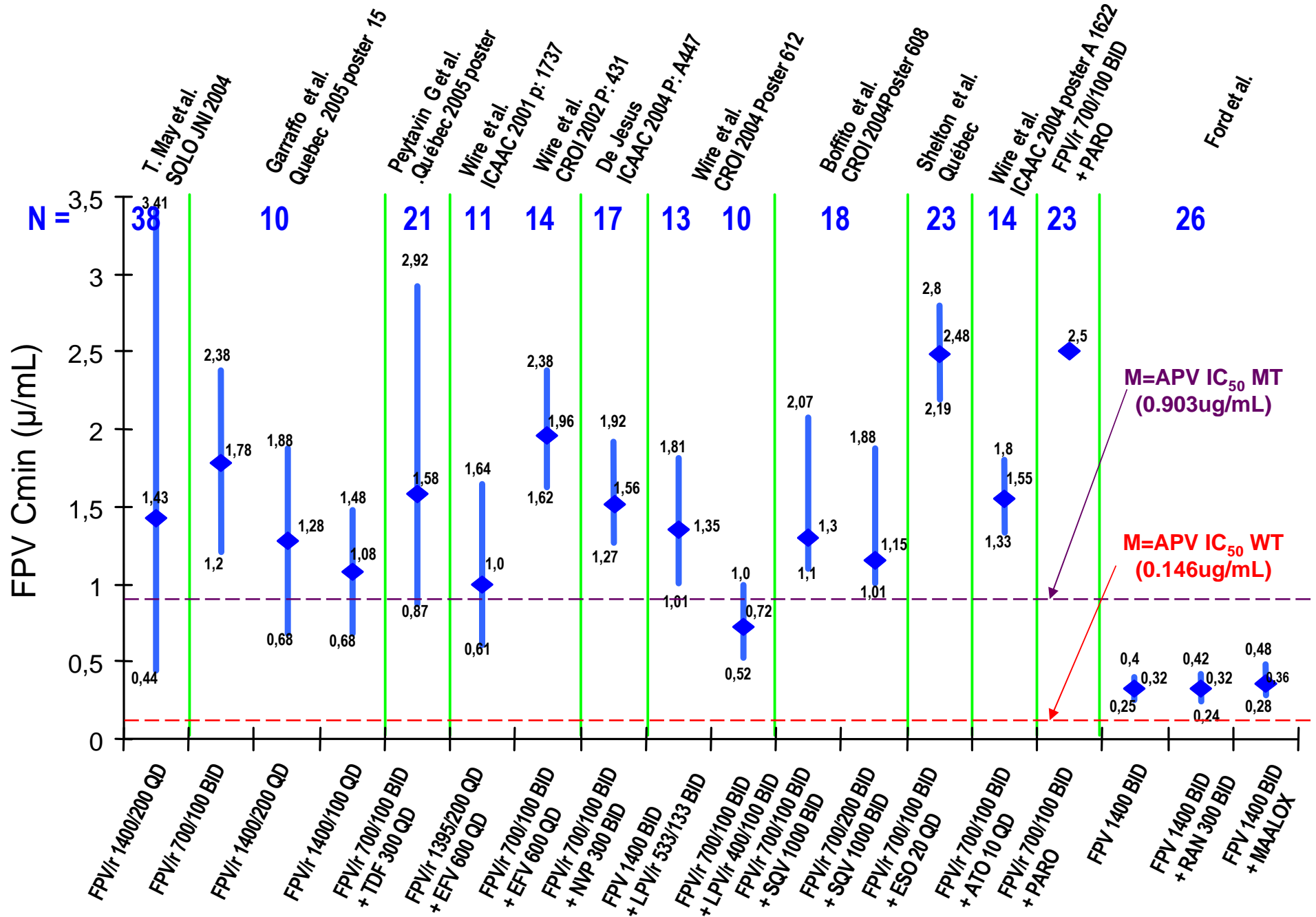
	Semaine 2	Semaine 4	Semaine 8	Semaine 12
Cmin ATV (ng/ml)	660	1080	860	1380
Cmin APV (ng/ml)	2340	1790	1290	810
CD4 (cell/mm ³)	193	244	304	233
Charge Virale (log ₁₀)	252504 (5,4)	713 (2,85)	2119 (3,32)	936 (2,97)
Cholestérol. Total (mg/dl)	184	-	-	142
TG (mg/dl)	275	-	-	282

- **Aucun effet indésirable sévère.**
- **Tolérance bonne, notamment digestive.**

Discussion (1)

- L'association FPV 700 mg + ATV 150 ou 200 mg 2x/jour (+/- RTV 100 mg x2/jour) semble permettre des concentrations plasmatiques acceptables pour ces 2 IP
- C_{\min} FPV et ATV plus élevées en présence de RTV.
- Les concentrations d'APV tendent à diminuer avec le temps en l'absence de RTV.
- Niveaux plasmatiques d'ATV stables jusqu'à la semaine 8

Discussion (2): Cmins FPV



Discussion (3): Cmins ATV

Cmin ATV (C24h) à 300/100 mg ATV/RTV chez le patient HIV

Cmin ATV (ng/mL)	Sujets	Référence
790	HIV (n=25)	Gonzales de Req., CROI 2005
774	HIV (n=81)*	Winston, CROI 2005
573	HIV (n=79)	Kruse, 2004
564	HIV (n=10)	Taburet, CROI 2003
504	HIV (n=15)	Von Hentig, 2004
500	HIV (n=68)	Poirier, D.P. St Antoine, 2005
496	HIV (n=61)	Gibbons, 2004
1206	Sujets sains (n=44)	Agarwala, CROI 2005
855	Sujets sains (n=48)	Agarwala, IWCPHT 2005

(*) n=67, ATV/RTV 300/100 qd

Discussion (4)

Expérience comparable chez 7 patients VIH+ suivis en pratique clinique courante

- Sept patients VIH+ traités de 3 à 12 mois (médiane 4 mois)
- avec FPV/r 700/100mg 2x/jour + ATV 300mg 1x/jour (NRTI ou NNRTI associés selon le génotype, 2/7 patients sous TDF)
- **Résultats :**
 - Tous les patients décrits en succès virologique
 - Dosages pharmacologiques (HPLC):
 - $C_{\min} \text{ APV} = 2570 \text{ ng/ml [371 – 6767]}$
 - $C_{\min} \text{ ATV} = 361 \text{ ng/ml [271-1336]}$ } toujours $> IC_{90}$
 - Plus grande variabilité inter-individuelle pour les concentrations d'ATV que de FPV.

Conclusions

- L'association Fosamprenavir / Atazanavir \pm Ritonavir semble être une option intéressante pour les patients et mérite une évaluation contrôlée et validation.
- Un essai contrôlé de cette association, chez le volontaire sain, est en cours.
- Dans l'attente d'une validation de cette association, et si le prescripteur par choix personnel associe FPV et ATV (\pm RTV), une surveillance particulière, virologique, clinique, et pharmacologique (dosages plasmatiques) paraît nécessaire.