

HIPPOCAMPE - ANRS 121

Stratégie de thérapies sans NRTI comparées à des trithérapies antirétrovirales standard avec NRTI chez des patients VIH naïfs d'ARV :
Résultats à S48



Claudine Duvivier, Jade Ghosn, Lambert Assoumou, Cathia Soulie, Vincent Calvez, Gilles Peytavin, Jean Michel Molina, Bernard Jarrousse, Clotilde Allavena, Jean François Delfraissy, Christine Katlama et Dominique Costagliola



Pitié-Salpêtrière





Objectifs

- NRTIs sont associés aux toxicités mitochondriales notamment le syndrome de lipoatrophie.
- Certaines études associant des thérapies sans NRTI ont montré une amélioration du syndrome de lipoatrophie chez des patients prétraités ^{1,2}
- Le but de l'étude était d'évaluer chez des patients naïfs d'ARV la survenue d'un syndrome de lipoatrophie entre J0 et S96 en comparant:
 - une thérapie sans NRTI (NNRTI, IP/r)
 - thérapies standard avec NRTI
 - 2 NRTI + IP/r
 - 2 NRTI + NNRTI

¹ Negredo E et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005 Jan 1;38(1):47-52. - *Antivir Ther.* 1999;4 Suppl 3:23-8.

² Valantin M.A et al. *EACS* 2005



Critères d'Eligibilité

Critères d'Inclusion

- Age > 18 ans
- Naïfs d'ARV
- Plasma HIV RNA (CV) > 5000 copies/mL
- CD4 \leq 350/mm³ ou CD4 > 350/mm³ et CV \geq 100 000 cp/ml
- Consentement éclairé

Critères d'Exclusion

- Infection opportuniste aiguë
- Grossesse et allaitement
- Chimiothérapie systémique à l'exception du Sarcome de Kaposi
- Hépatite Virale B or C nécessitant une thérapie spécifique
- Polynucléaires neutrophiles < 750/mm³
- Hémoglobine < 8 g/dl, Plaquettes < 20 000/mm³
- Créatinine 1,5 N, ASAT, ALAT, bilirubine 3 N



Schéma de l'étude

Patients VIH-1 naïfs ARV
Randomisation
2:1:1

ARV Proposés :

- Tous les NRTIs sauf D4T, DDC
- EFV, NVP
- LPV/r, IDV/r

Régime d'épargne de NRTI

Régime avec NRTI

Groupe 1

NNRTI+IP

Groupe 2

2 NRTI +IP

Groupe 3

2 NRTI +NNRTI

Le comité indépendant de surveillance et le comité scientifique

⇒ Interruption de l'étude :
Juillet 2005

S4, S12, S24, S36 et S48 : Evaluation Virologique



Critère de Jugement Principal

S96 : Analyse Finale



Critères de Jugement

Critère de jugement principal

L'évolution de la graisse sous-cutanée mesurée par DEXA-scan entre J0 et S96.

Critères de jugement Secondaires

- Efficacité Virologique et immunologique entre J0 et S48
 - Proportion de patients ayant une CV < 400 et < 50 copies/mL (hypothèse de non-infériorité avec une différence de 15%)
 - Evolution de la charge virale
 - Test génotypique de résistance chez les patients en échec virologique
 - Evolution du taux de CD4
- Evaluation du SAT/TAT et VAT/TAT (L4 CT- scan)
- Observance



Distribution des Patients à S48

117 patients ont été inclus entre nov 2003 et mai 2004

	Régime sans	Régime avec NRTI	
	NRTI	IP	NNRTI
▪ Nb de patients inclus	60	29	28
▪ Arrêts d'étude	3	1	1
▪ Nombre de patients à S24	58	28	27
▪ Nombre de patients à S48	57	28	27
▪ Nb d'interruptions de traitement	17	8	4
▪ Modification de la stratégie	11	1	0



Caractéristiques à J0

	Régimes sans NRTI	Régimes avec NRTI
	n=60	n= 57
▪ Sexe : M	73%	75%
▪ Age (mediane, ans)	37	39
▪ Groupes de Transmission		
• Homosexuel	30%	44%
• Hétérosexuel	63%	49%
• Inconnu/Autres	7%	7%
▪ Origines Ethniques		
• Caucasiens	37%	58%
• Afrique Sub-saharienne	49%	35%
• Autres	14%	7%
▪ Ancienneté du diagnostic VIH (médiane, mois)	6.6	5.5
▪ Mediane CD4 (/mm ³) [bornes]	214 [4-449]	203 [11-360]
▪ Plasma HIV RNA log ₁₀ copies/mL [bornes]	5.00 [3.21-6.59]	5.08 [3.53-5.39]



Traitements de l'étude

Régimes sans NRTI



Groupe 1

NNRTI+IP
n=60

EFV = 38	63%
NVP = 22	37%
LPV/r = 47	78%
533/133 mg bid	
IDV/r = 13	22%
600/100 mg bid	

Régimes avec NRTI

AZT/3TC = 51	90%
DDI/3TC = 4	7%
TDF/3TC = 2	3%



Groupe 2

2 NRTI +IP
N = 29

LPV/r = 15	52%
400/100 mg bid	
IDV/r = 14	48%
400/100 mg bid	



Groupe 3

2 NRTI +NNRTI
N=28

EFV = 22	79%
NVP = 6	21%



Evolution de la masse adipeuse entre J0 et S48

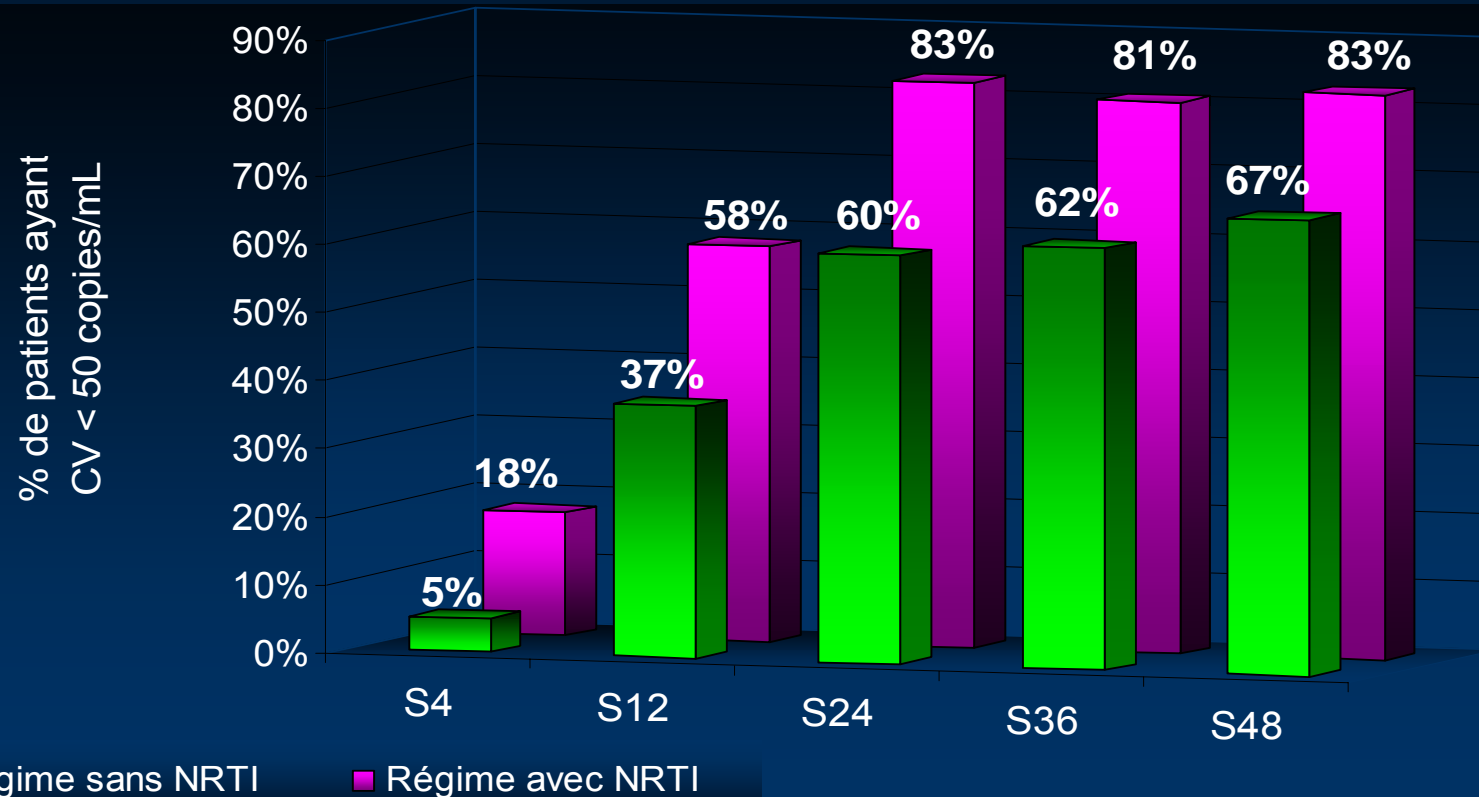
Valeurs en kg (moyenne-DS)	Régimes sans NRTI		Delta	Régimes avec NRTI		Delta	p
	J0	S48	S48-J0	J0	S48	S48-J0	
Masse grasse des membres	7.0 (4.3)	8.0 (4.8)	0.9 (1.6)	6.4 (3.6)	7.0 (4.5)	0.6 (1.8)	0.20
Masse grasse du tronc	7.5 (5.4)	8.0 (5.3)	0.5 (1.6)	7.2 (3.8)	8.1 (4.4)	1.0 (1.8)	0.52
Masse maigre des membres	21.0 (4.7)	21.4 (4.6)	0.4 (1.5)	22.4 (4.4)	22.2 (4.8)	-0.2 (2.2)	0.33
Masse maigre totale	44.8 (9.1)	45.1 (8.9)	0.3 (2.5)	46.9 (8.6)	47.1 (8.2)	0.2 (1.7)	0.77
BMI	23.1 (4.5)	23.7 (4.2)	0.6 (1.9)	23 (2.9)	23.6 (3.5)	0.6 (1.7)	0.54

Il n'y a pas de différence observée entre les stratégies à S48



Proportion des patients ayant une CV < 50 cp/mL entre S4 et S48

ITT Echec = Données manquantes et modification de la stratégie d'ARV



Différence [IC 95%] : [1.2;23.8] [3.5; 38.9] [6.6; 38.9] [3.0;35.0] [0.3;31.3]

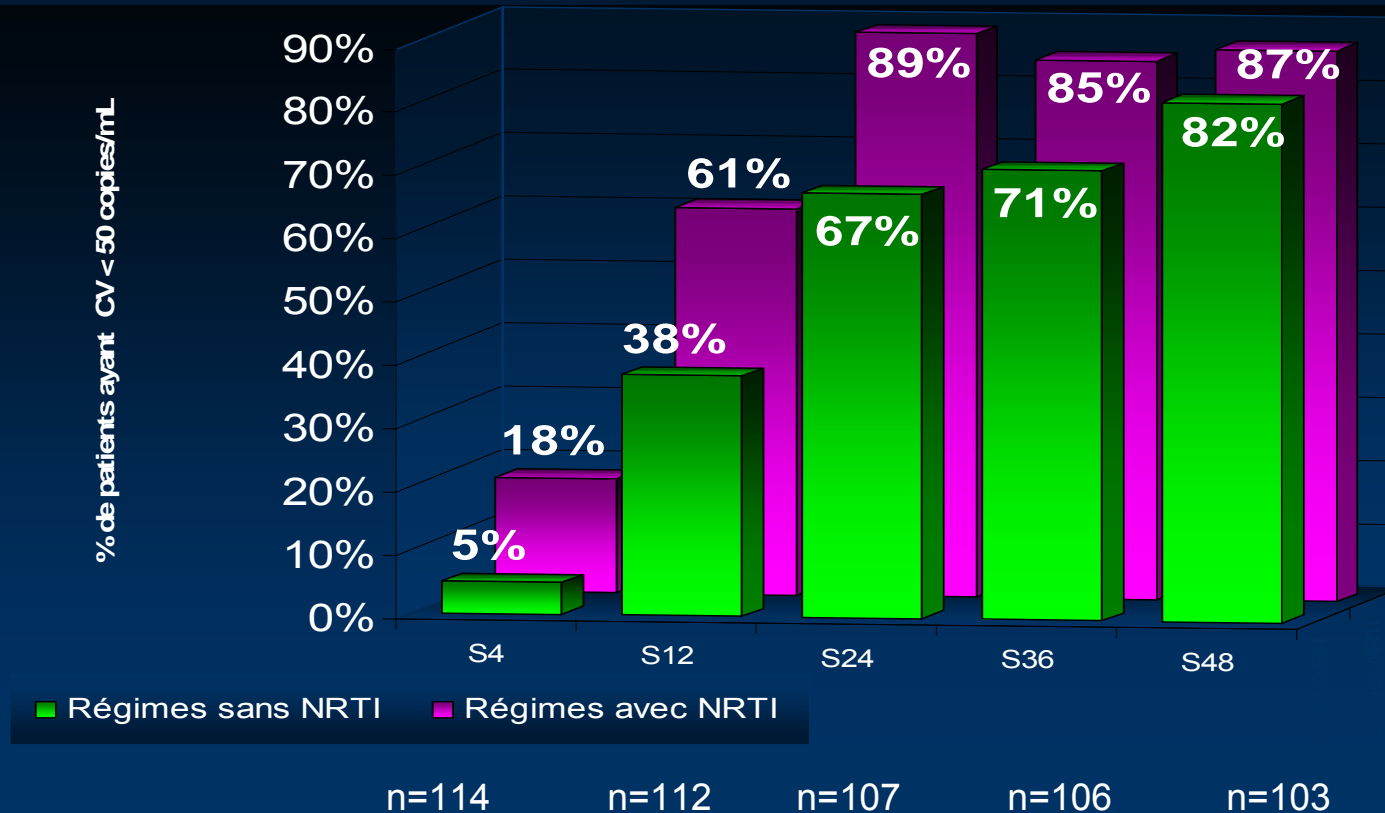
p **0,04** **0,03** **0,009** **0,03** **0,06**

Non seulement : - La non infériorité est rejetée

- Mais aussi, il y a une différence significative entre les 2 groupes



Proportion des patients ayant une CV < 50 cp/mL entre S4 et S48 (Analyse sous traitement)



Différence [IC 95%] : [1.5;24.7] [5.2;41.2] [6.8;37.2] [-1.5;8.4] [-8.6;19.5]

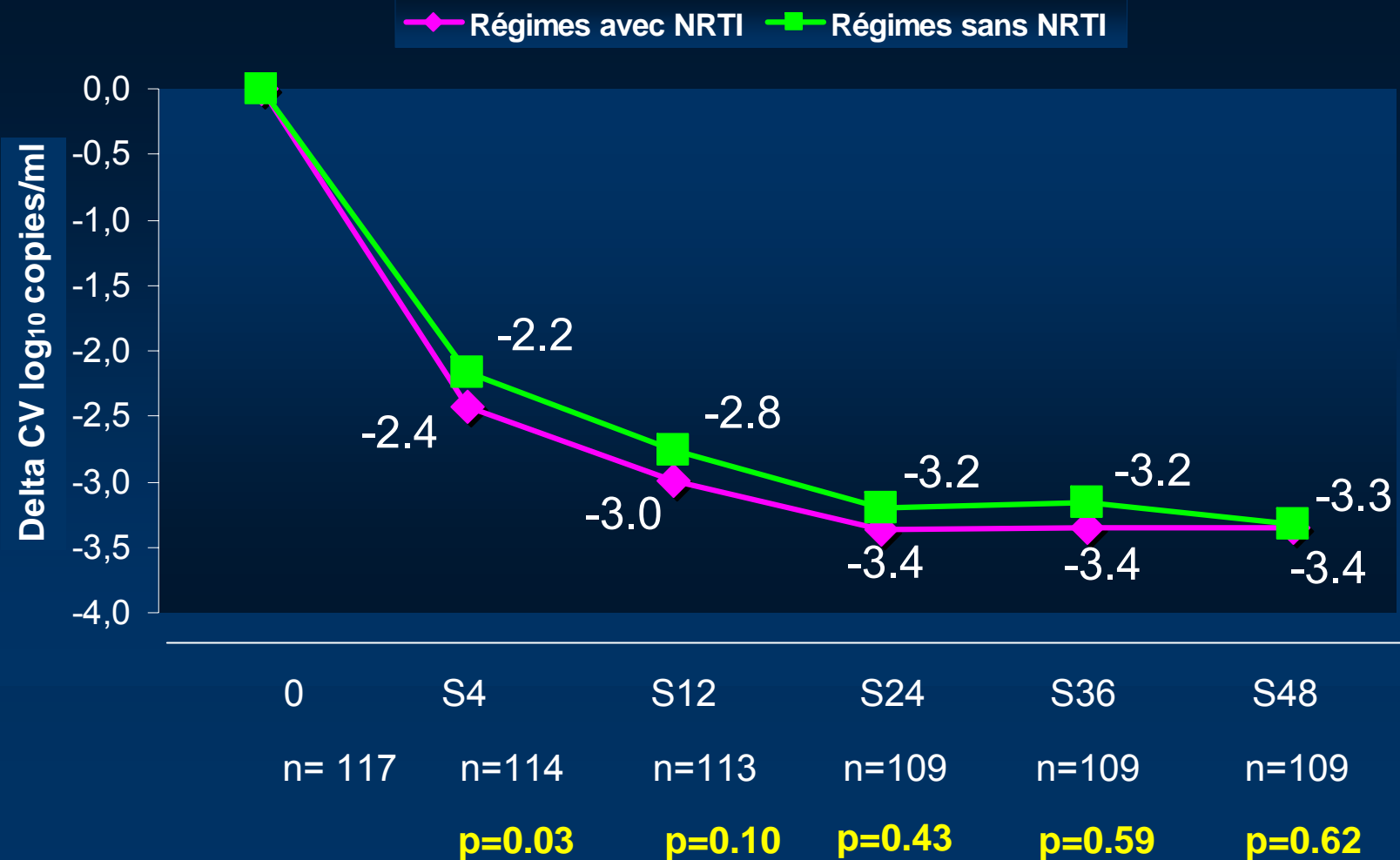
p **0.04** **0.02** **0.01** 0.10 0.59

Non seulement : - La non infériorité est rejetée

- Mais aussi, il y a une différence significative entre les 2 groupes entre S4 et S24.



Evolution de la CV entre J0 et S48 (médiane)

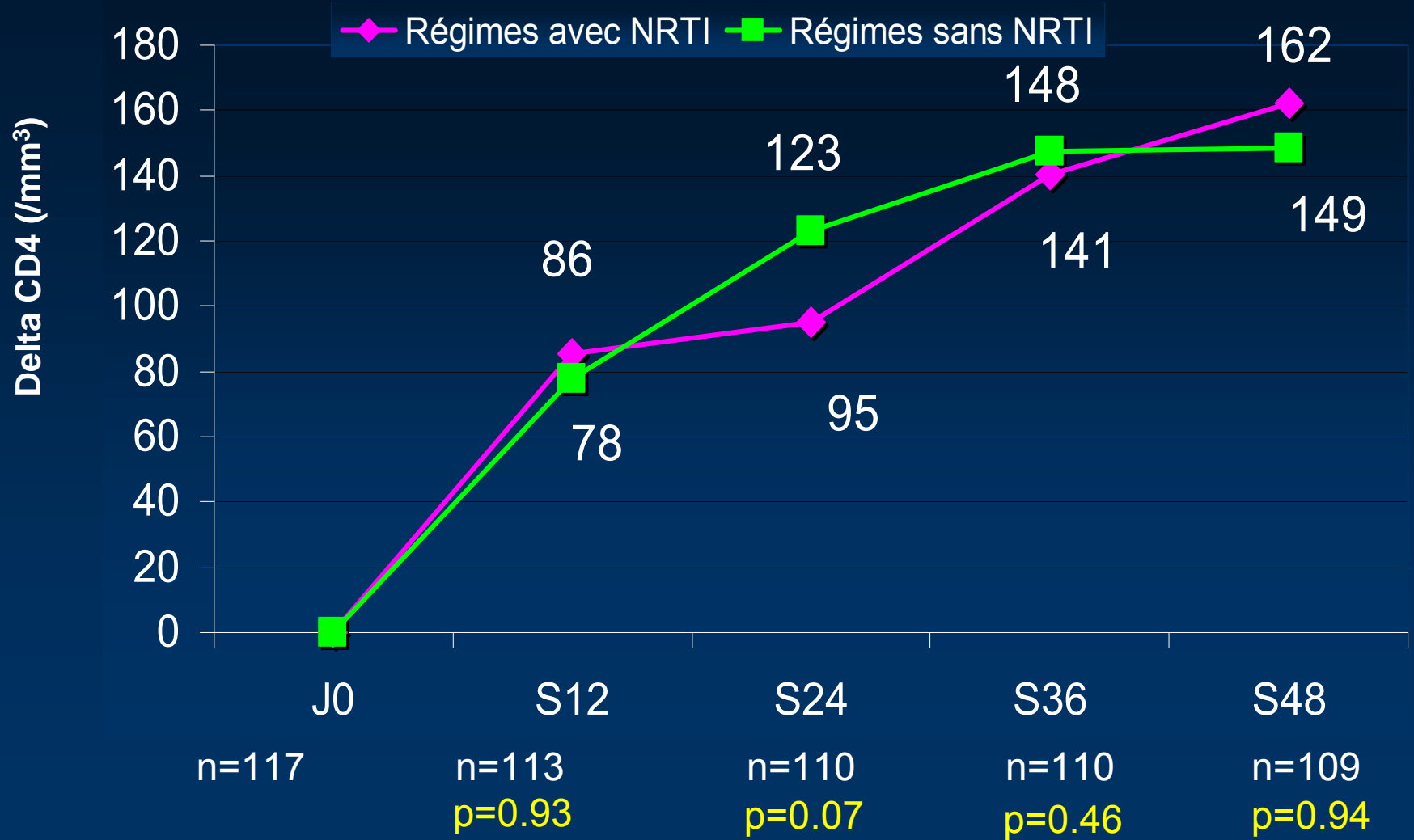


Pente de décroissance de la CV plus lente pour la stratégie sans NRTI



Evolution du taux de CD4 entre J0 et S48

(médiane)



Pas de différence en terme de gain de CD4



Tests de résistance génotypique Entre J0 et S48

A S48 => Echec virologique

Sans NRTI 17 (30%)

Avec NRTI 7 (13%)

- Nb de patients en échec
- Génotypes évaluables
- Nb de patients ayant des mutations sur le gène de la Prot.
- Nb de patients ayant des mutations sur le gène de la RT

(NNRTI)

Régimes sans

NRTI

17

11

5

2

Régimes avec NRTI

PI

4

2

0

0

NNRTI

3

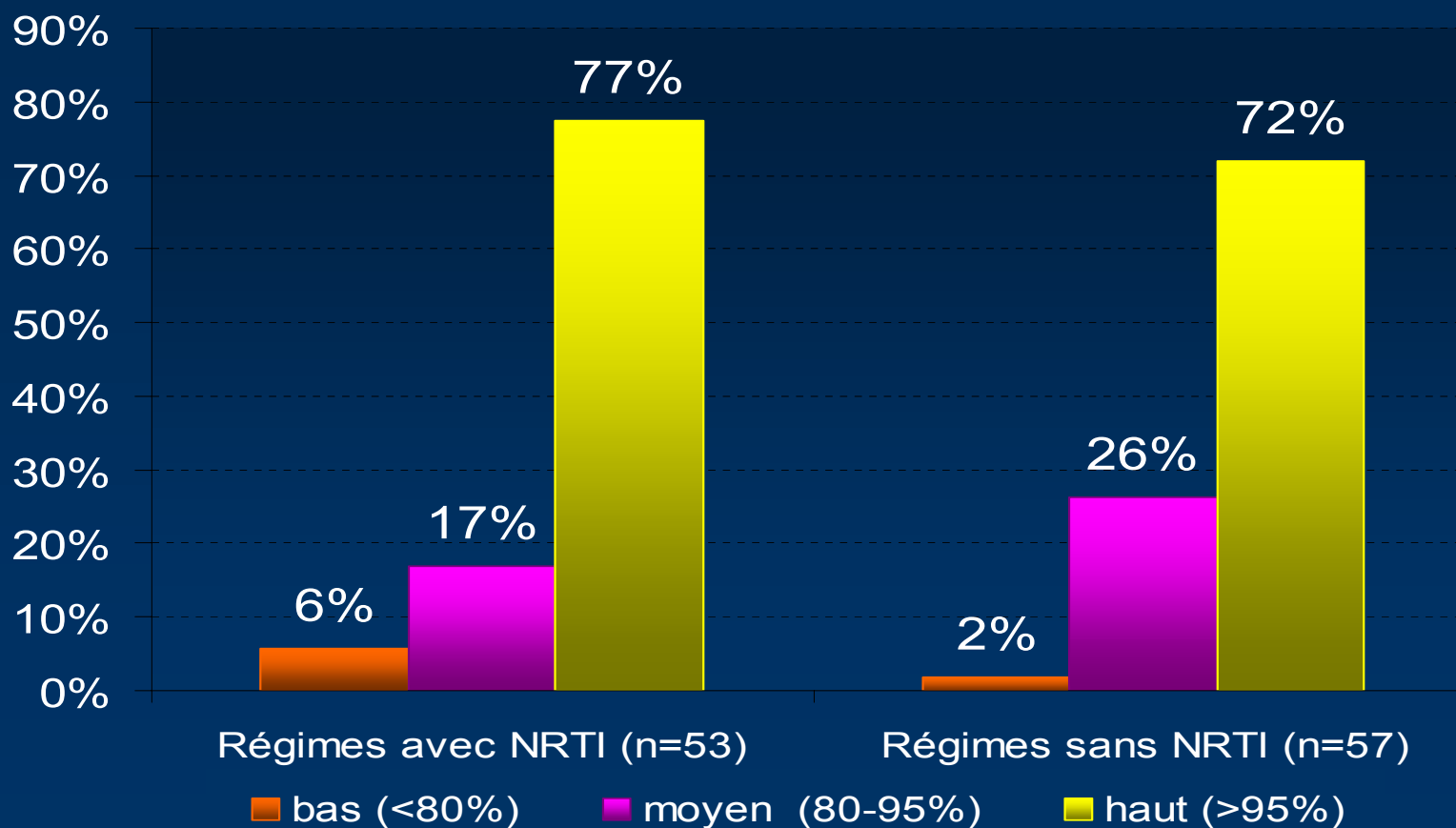
3

1

1



Observance à S 24 (auto-questionnaires)



Pas de différence d'observance évaluée à S4* (p= 0.9) et S24 (p=1)

*Données non présentées



Facteurs prédictifs de l'échec

(Analyse multivariée)

Description des variables : Régimes thérapeutiques sans et avec NRTI, origine ethnique, observance à S12 et S24, sexe, groupe de transmission, sous-type viral, stade SIDA, la concentration résiduelle (Cmin) des ARV à S2, S12 et S24, Cmin adéquates 3 fois et au moins 2 fois

Facteurs prédictifs de l'échec :

- Régimes sans NRTI $p=0.039$
- Non observance à S24 $p=0.033$
- Originaire de l'Afrique subsaharienne $p=0.009$
- Cmin à S12 basses $p=0.06$
- Cmin basses au moins 2 fois $p=0.019$



Effets indésirables graves

	Régimes sans NRTI	Régimes avec NRTI
AST/ALT > 5 N (incluant syndrome hypersensibilité)	6 (2)	2 (1)
Troubles digestifs	1	1
Anémie	2	3
Insuffisance rénale	1	2
Diabète	1	1
Elévation des TG	1	0
Infections (incluant IO)	8 (1)	6 (3)
Maladie Cardiovasculaire	1	4
Autres	9	4
Total d'évènements	30	23



En Résumé

En initiation de traitement, un régime antirétroviral sans NRTI comparé à une thérapie avec NRTI:

- N'est pas «non-inférieur» pour un critère de CV au seuil de détection de 50 copies/mL
- Taux de succès virologique plus faible (seuil 50 copies/mL) entre S4 et S48
- Pente de décroissance de CV plus lente
- Taux d'émergence de mutations de résistance au NNRTI et IP plus important
- Pas de bénéfice en terme de masse grasse à S48



CONCLUSION

Chez des patients naïfs d'ARV une stratégie thérapeutique sans NRTI est virologiquement moins efficace que des thérapies antirétrovirales standard avec NRTI, notamment dans la population africaine.

Cependant, malgré un potentiel bénéfique en terme de lipoatrophie à plus long terme, cette stratégie ne peut être recommandée en première ligne de thérapie antirétrovirale du fait de sa moindre efficacité et de ses conséquences sur l'avenir thérapeutique.



Equipe Hippocampe

Coordination Clinique

Claudine Duvivier
Jade Ghosn
et
Christine Katlama

Centre de Méthodologie et statistiques

Lambert Assoumou,
Michèle Genin
et
Dominique Costagliola

Coordination Virologique

Cathia Soulie
Vincent Calvez

Coordination Pharmacologique

Gilles Peytavin

Comité Scientifique

Jean François Delfraissy
François Raffi

Comité indépendant de Surveillance

Geneviève Chene
Jacques Izopet
Patrice Massip
Rodolphe Garraffo



Remerciements

Co-Investigateurs

Jean-Pierre Faller, Belfort
Michèle Bentata - Bernard Jarousse, Avicenne
Jean-Paul Viard, Necker
Jean-François Delfraissy, Bicêtre
Jean François Bergman, Lariboisière
Pierre de Truchis, Raymond Poincaré
Vincent Jeantils, J. Verdier
Gilles Pialoux, Laurence Slama, Tenon
François Boué, A. Béclère
Anne Simon, Pitié Salpêtrière
Pierre-Marie Girard, St Antoine
Jean-Michel Molina, St Louis
Laurent Cotte, Lyon
Patrick Yéni, Bichat
François Raffi, Clothilde Allavena, Nantes
Yasdan Yazdanpanah, Tourcoing
Thierry May, Nancy

Sponsorisée par l'ANRS



Merci à tous les Patients