

**Quelles exigences  
en 2007 pour un  
nouvel Inhibiteur de  
Protéase ?**

{1-benzyl-2-hydroxy-3-[(R)-benzoyl-2-phenylethylamino]propyl} carbamic acid hexahydrofuro[2,3-b]pyridine-5-carboxamide

15 Juin 2007

**Quelles exigences en 2007 pour un  
nouvel inhibiteur de protéase ?**

**La tolérance à court et long terme**

**Eric Bonnet**

**Service des Maladies Infectieuses**

**Unité INSERM 563**

**Hôpital Purpan - Toulouse**

# Bref rappel sur les effets indésirables classiques des INTI et des INNTI

## ✧ INTI (toxicité mitochondriale +++)

- A court/moyen terme
  - AZT : anémie
  - d4T, ddC : neuropathie
  - ddl : pancréatite
  - Abacavir : réactions d'hypersensibilité
- A long terme
  - AZT : myopathie, lipoatrophie
  - d4T : neuropathie, acidose lactique, lipoatrophie, dyslipidémie
  - Ténofovir : tubulopathie

## ✧ INNTI

- A court/moyen terme
  - Névirapine : réactions d'hypersensibilité, hépatite
  - Efavirenz : effets neuro-psychiques
- A long terme
  - Efavirenz : effets neuro-psychiques, lipoatrophie ?

# Quels sont les principaux effets indésirables des IP à court/moyen terme ?

## ✧ Cliniques

- Digestifs +++
  - Modification du goût
  - Nausées, vomissements
  - Dyspepsie
  - Douleurs abdominales
  - Diarrhée
- Cutanés
  - Toxidermie
  - Ictère (atazanavir)
  - Sècheresse (indinavir)
- Neuropsychiques
  - Céphalées
  - Insomnie
  - Neuropathie périphérique ? (atazanavir)
- Hémorragies (tipranavir)

# Quels sont les principaux effets indésirables des IP à court/moyen terme ?

## 👉 Biologiques

- élévation des enzymes hépatiques (tipranavir, indinavir, atazanavir)
- Hyperbilirubinémie (atazanavir)
- Dyslipidémie
  - Hypertriglycémie
  - Hypercholestérolémie (LDL-c ↗ et HDL-c ↘)
- Anomalies du métabolisme glucidique
  - Insulino-résistance → Intolérance au glucose

# Quels sont les principaux effets indésirables des IP à long terme ?

## ✧ Cliniques

- Persistance des effets apparus précocement [troubles digestifs (modification du transit), neuropsychiques...]
- Lipodystrophie
  - Aggravation de la lipoatrophie induite par les INTI
  - Lipohypertrophie

# Quels sont les principaux effets indésirables des IP à long terme ?

## ✧ Biologiques

- Persistance des effets apparus (semi-) précocement
  - Dyslipidémie => risque accru de maladie cardio-vasculaire  
*[DAD Study NEJM Avr. 2007]*
  - Intolérance au glucose => diabète

## ✧ Densitométriques

- Ostéopénie → ostéoporose (rôle propre des IP ? *[Brown TT AIDS Nov 2006]* )  
=> risque fracturaire accru ? *[Arnsten JH AIDS mars 2007]*

# IP ou INNTI ?

Existe-t-il des différences entre les différents IP ?

Quid des nouveaux IP ?

- Nouveaux IP = tipranavir, darunavir,...
- Que montrent les dernières études ?
  - ACTG 5142
  - EFV + ZDV+3TC vs LPV/r
  - ATZ/r vs SQV/r
  - RESIST 1 et 2 (TPV/r)
  - POWER 1, 2 et 3 (DRV/r)
  - DRV/r vs ATV/r

# IP ou INNTI ?



## ACTG 5142 [Haubrich R CROI 2007]

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique
- Patients débutant un premier traitement ARV
- 3 bras (environ 250 patients par bras)
  - A) LPV/r + 3TC + [D4T OU ZDV OU TDF]
  - B) LPV/r + EFV
  - C) EFV + 3TC + [D4T OU ZDV OU TDF]
- Evaluation de la graisse périphérique par DEXA à S96 (lipoatrophie si perte  $\geq 20\%$ )
  - EFV vs LPV/r : OR = 2,7 ( $p < 0,001$ )
  - Plus faible fréquence de lipoatrophie (9%) si traitement par :  
TDF + 3TC + [EFV ou LPV/r] ou LPV/r + EFV
- Dyslipidémie à S 96
  - Hypertriglycéridémie : + importante sous LPV/r que sous EFV
  - Hypercholestérolémie (choIT et LDL-c) :  
+ importante dans bras B, identique entre bras A et C

# IP ou INNTI ?



[Shlay JC JAIDS 2007]

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique
- Patients débutant un premier traitement ARV
- 3 bras (environ 130 patients par bras)
  - A) IP + INTI
  - B) INNTI + INTI
  - C) IP + INNTI
- Suivi médian de 62 mois
- Lipodystrophie (lipoatrophie, lipohypertrophie, formes mixtes) à 4 mois, un an puis une fois par an
  - Constatée dans les 3 bras sans différence significative selon les bras de traitement [NB : BIA (bioelectric impedance analysis), mesures anthropométriques, pas de DEXA]
- Insulinorésistance
  - Constatée dans les 3 bras sans différence significative selon les bras de traitement
- Augmentation des triglycérides et du LDL-c
  - Constatée dans les 3 bras et nettement plus marquée dans le bras C par rapport aux bras A et B (pas de différence significative entre bras A et B)

# IP ou INNTI ?



## Monothérapie LPV/r vs EFV + ZDV + 3 TC [Cameron DW CROI 2007]

- Etude ouverte, randomisée, multicentrique
- Patients débutant un premier traitement ARV
- 2 bras (environ 250 patients par bras)
  - A) EFV + 3TC + ZDV pendant 96 sem
  - B) LPV/r + 3TC + ZDV pendant 48 sem puis LPV/r monothérapie pendant 48 sem
- Evaluation de la masse grasse par DEXA à S48 et S96 (lipoatrophie si perte au niveau des cuisses  $\geq 20\%$  et hypertrophie si gain au niveau du tronc  $\geq 20\%$ )
  - A S 48 : pas de différence significative entre les 2 groupes
  - A S 96 :
    - Lipoatrophie : **34%** dans bras A vs **5%** dans bras B ( $p < 0,001$ )
    - Lipohypertrophie : **44%** dans bras A vs **45%** dans bras B
    - Formes mixtes : **16%** dans bras A vs **0%** dans bras B ( $p = 0,002$ )

# Quel IP ?

## ✧ ATV/r vs SQV/r [Jackson A CROI 2007]

- Patients débutant un premier traitement ARV
- Petit effectif (16 dans chaque bras)
- Bras de traitement
  - A) ATV/r + TDF + FTC
  - B) SQV/r + TDF + FTC
- Evaluation de l'hyperinsulinisme à S4 : identique dans les 2 groupes
- Augmentation à S4 du cholestérol et des triglycérides
  - non significative dans le bras A
  - modeste, mais significative, dans le bras B

# Quel IP ?

## ✧ RESIST 1 et 2 [Gathe J CID Nov 2006. Cahan P CID Nov 2006]

- Patients traités en échec virologique
- RESIST 1 → Am. du N et Australie
- RESIST 2 → Europe et Am. latine
- Bras de traitement (environ 300 patients par bras dans chaque étude)
  - A) CPI/r + OBR
  - B) TPV/r + OBR
- Troubles digestifs : pas de différence significative
  - Diarrhée : environ 20% dans chaque bras
  - Nausées : entre 8 et 20% dans chaque bras, selon l'étude
  - Vomissements : entre 7 et 10% dans chaque bras
- Anomalies biologiques
  - Augmentation des transaminases
    - 5 à 7% dans bras TPV vs environ 2% dans bras CPI
  - Augmentation du cholestérol
    - 3 à 4 % dans bras TPV vs moins de 1% dans bras CPI
  - Augmentation des triglycérides
    - Environ 20% dans bras TPV vs environ 10% dans bras CPI

# Quel IP ?



**POWER 1, 2 et 3** [*Lazzarin A, Madruga V, XVI IAC 2006. Rockstroh J 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006. Clotet B, Lancet Avr 2007*]

- Rappels
  - POWER 1 et 2 = études randomisées avec design similaire à celui de RESIST 1 et 2
  - POWER 3 = étude ouverte non randomisée, mono-bras
- Dans POWER 1 et 2 :
  - Arrêts dus à la survenue d'EI (environ 5% dans chaque bras de traitement)
  - Troubles digestifs
    - Nausées : fréquence identique dans les 2 groupes
    - Diarrhées :
      - » Fréquence : 16% dans bras DRV vs 28% dans bras CPI
      - » Durée médiane 18 jours vs 41 jours
      - » Episodes récurrents : 2% vs 7%

# Quel IP ?

✧ **POWER 1, 2 et 3** [*Lazzarin A, Madruga V, Vangeneugden T, XVI IAC 2006. Rockstroh J 8th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow 2006. Clotet B, Lancet Avr 2007*]

– Effets indésirables biologiques

- Bilan hépatique : pas de différence significative selon le bras de traitement
- Modification des paramètres lipidiques (cholestérol T, HDL-c, LDL-c et triglycérides) : similaires dans les 2 bras de traitement

# Quel IP ?

## ✧ DRV/r vs ATV/r [Tomaka F, DART meeting 2006]

– Volontaires sains (25 par groupe)

- Design :

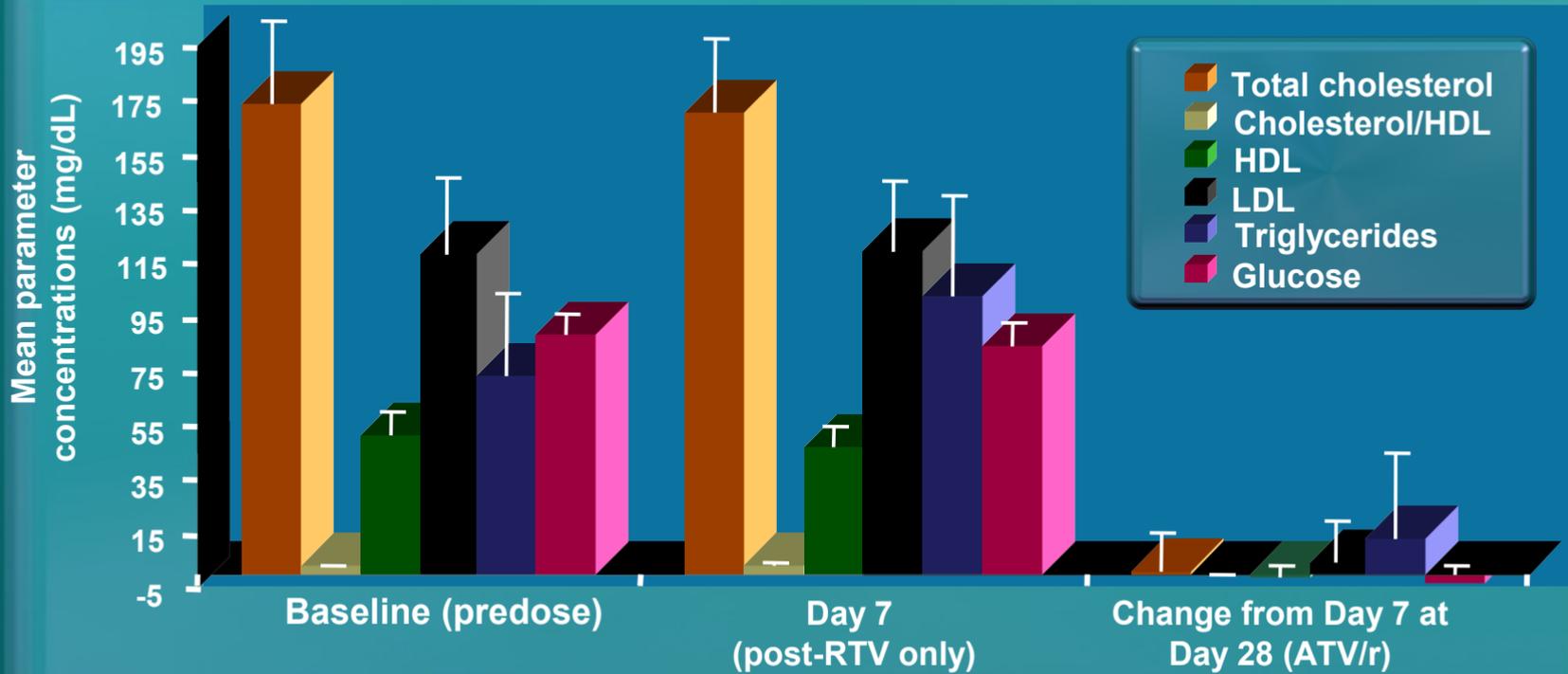
RTV, 100 mg/j pendant 7 jours pour tous puis randomisation :

– DRV/r (800/100) vs ATV/r (300/100) pendant 21 jours

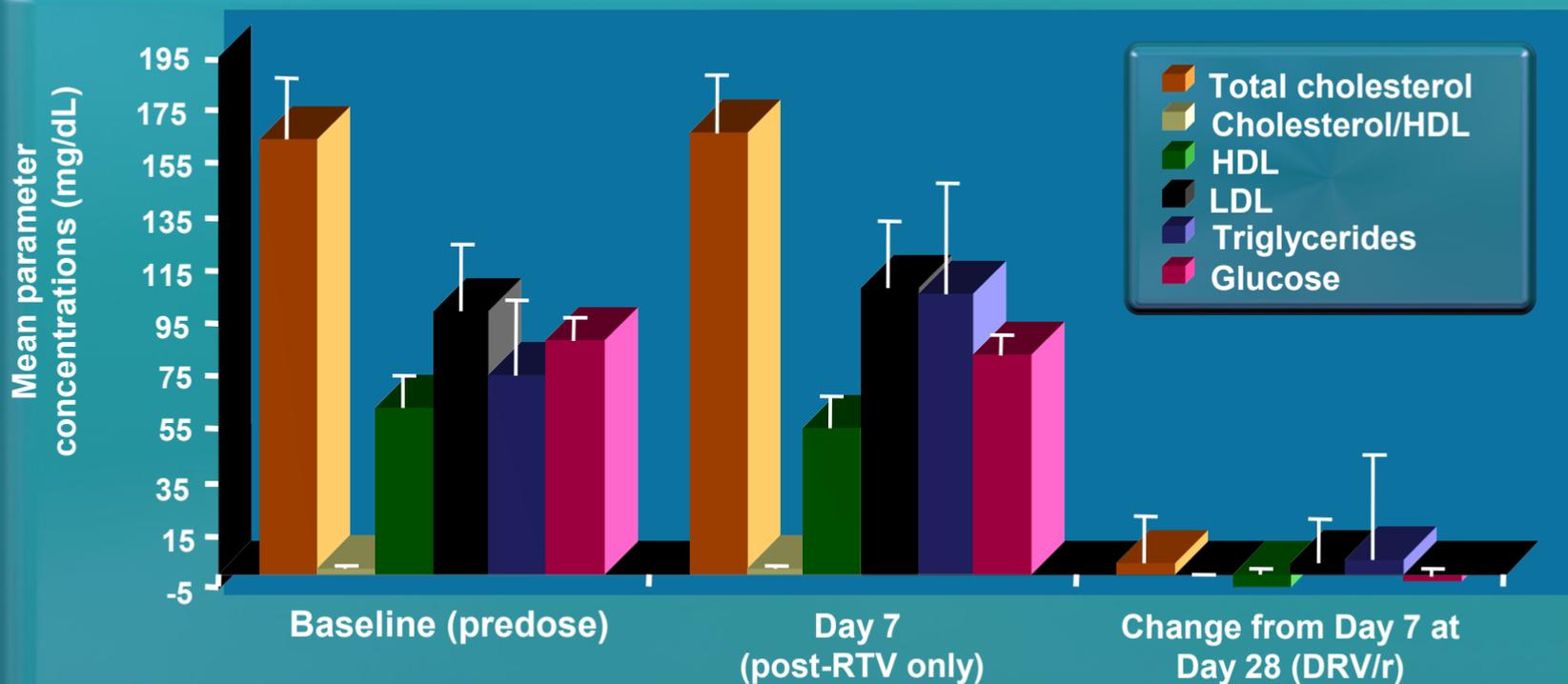
- Résultats :

modifications similaires et minimales du profil glucido-lipidique dans les 2 groupes

# Résultats bras ATV/r



# Résultats bras DRV/r



# Quel IP ?

- ✧ Conclusion et perspective concernant le DRV
  - Tolérance du DRV/r satisfaisante compte tenu du profil des patients inclus dans les essais POWER\_
  - Données en attente : répartition des graisses à long terme
  - Données complémentaires de tolérance dans des populations différentes :
    - ARTEMIS (naïfs)
    - TITAN (pré-traités)
    - GRACE (femme)
    - Essai pédiatrique
    - Monothérapie (ANRS 136 MONOI)

# Conclusion

- ✔ Les anomalies du bilan glucido-lipidique sont variables selon les IP, elles paraissent moins marquées avec certaines molécules plus récentes (ATV et DRV)
- ✔ Le RTV utilisé en booster, même à faible dose, paraît largement impliqué dans ces anomalies
- ✔ Les IP seuls sont peu impliqués dans les lipodystrophies
- ✔ Les stratégies visant à épargner rapidement (dès la charge virale indétectable ?) certains INTI voire certains INNTI doivent continuer à être évaluées  
=> stratégie de monothérapie d'IP  
(en privilégiant celles ayant le meilleur rapport efficacité/tolérance)