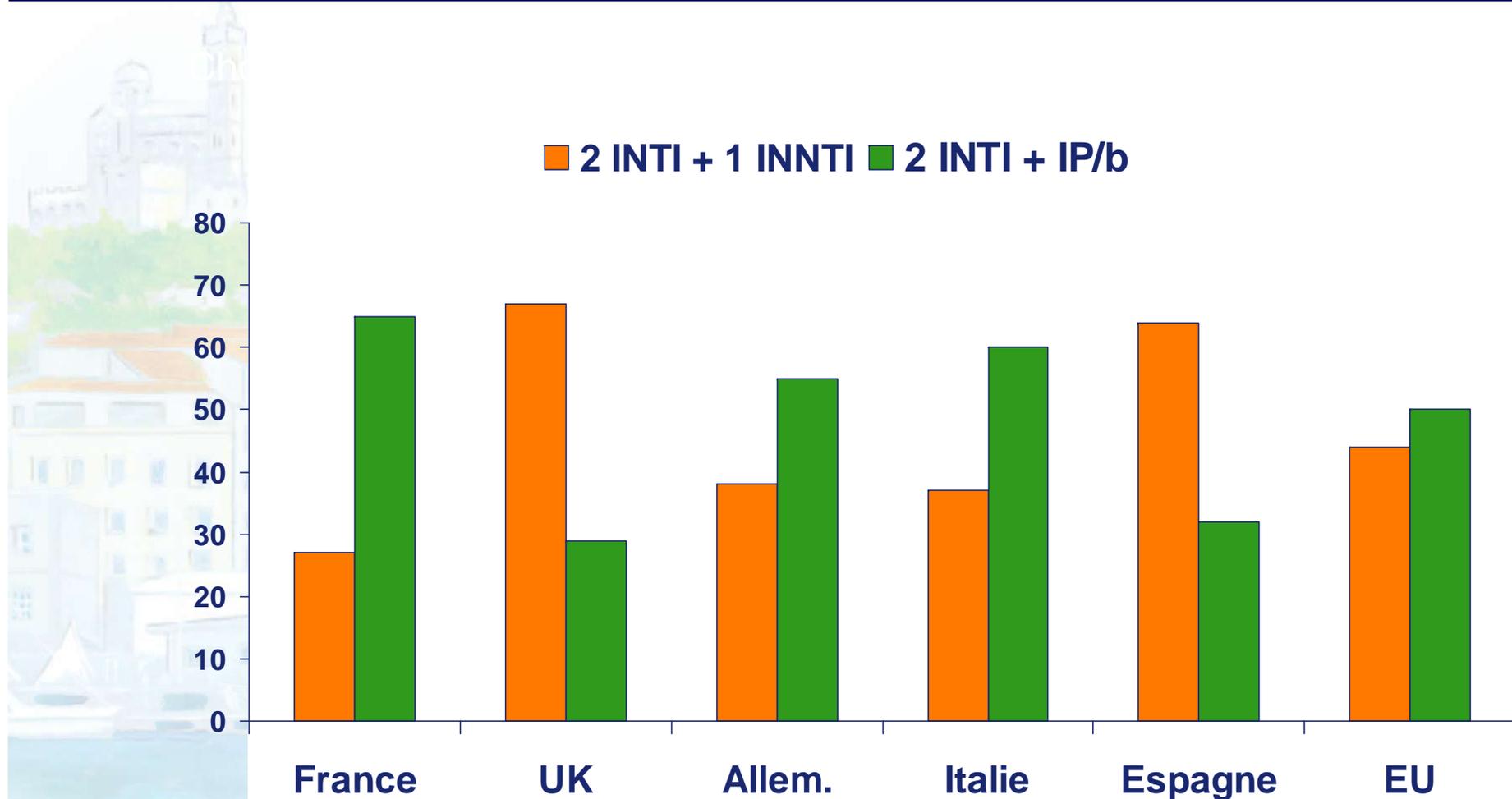


Arguments en faveur des INNTI

Lise **CUZIN**
Toulouse

Pourquoi ces différences ?



Plan

- 
- **Efficacité**
 - Tolérance
 - Adhérence / Observance
 - Résistance
 - Interactions et co-morbidités
 - Coût

DupontPharma 006

Staszewski *et al.* NEJM 1999
ITT, CV<400, S48

efavirenz vs indinavir
(+AZT et 3TC)

70 vs 48%

Cohorte Suisse

Friedl *et al.* AIDS 2001
ITT, Cox, time to CV<400

Efavirenz vs IP
(nelfi ++)

RR : 1,7 (2,26-2,29)

Atlantic

van Leeuwen *et al.* AIDS 2003
ITT, CV<50, S96

Nevirapine vs indinavir
(+ D4T/DDI)

55 vs 44%

ACTG 384

Robbins *et al.* NEJM 2003
Cox échec ou arrêt

Efavirenz vs nelfinavir
(+ D4T/DDI ou AZT/3TC)

OR 0.39 (0,24-0,64)
pour échec si association avec
AZT/3TC

FIRST CPCRA 058

MacArthur *et al.* Lancet 06
Cox time to CV <50

INNTI vs IP

HR 1,42 (1,23-1,64)

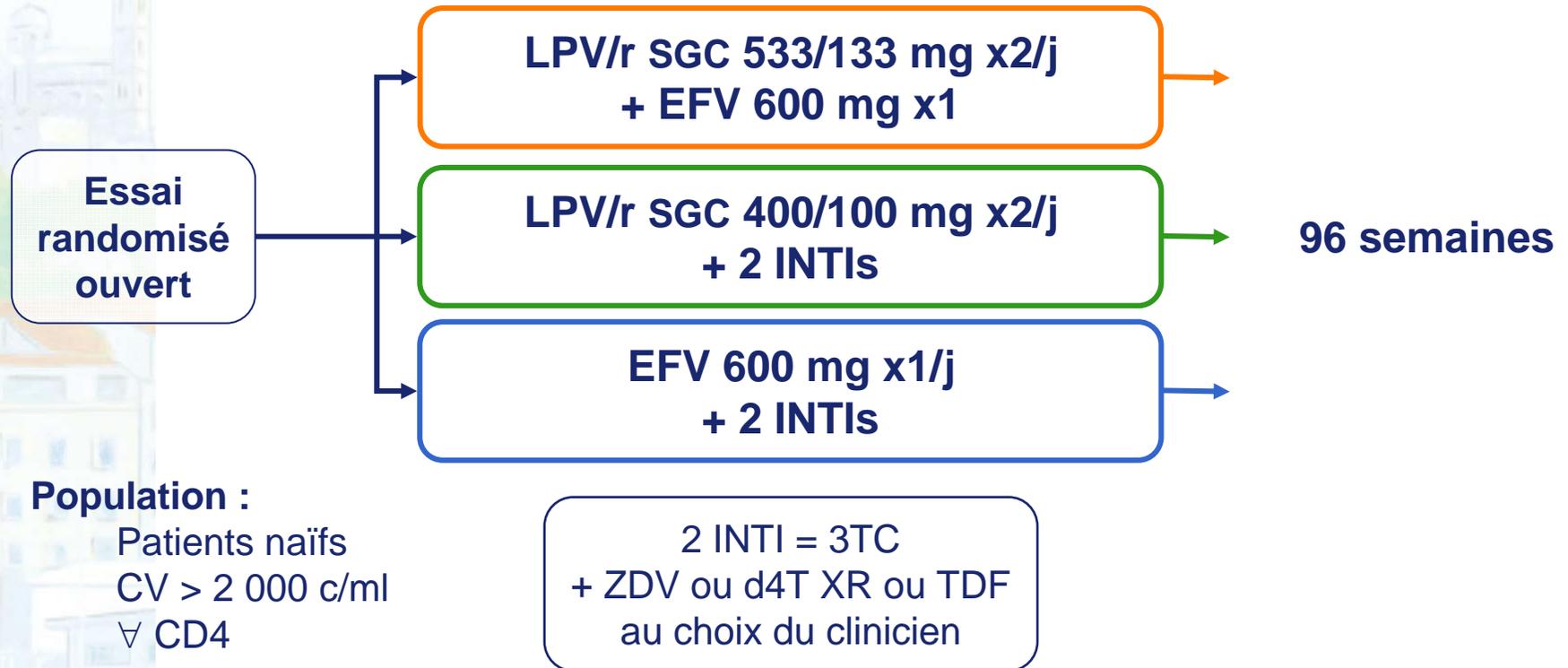
INITIO

Yeni *et al.* Lancet 2006.
ITT, CV<50, S144

Efavirenz vs nelfinavir
(+ D4T/DDI)
(entre autres)

74 vs 62%

ACTG 5142



Population :

Patients naïfs
CV > 2 000 c/ml
▽ CD4

Stratification :

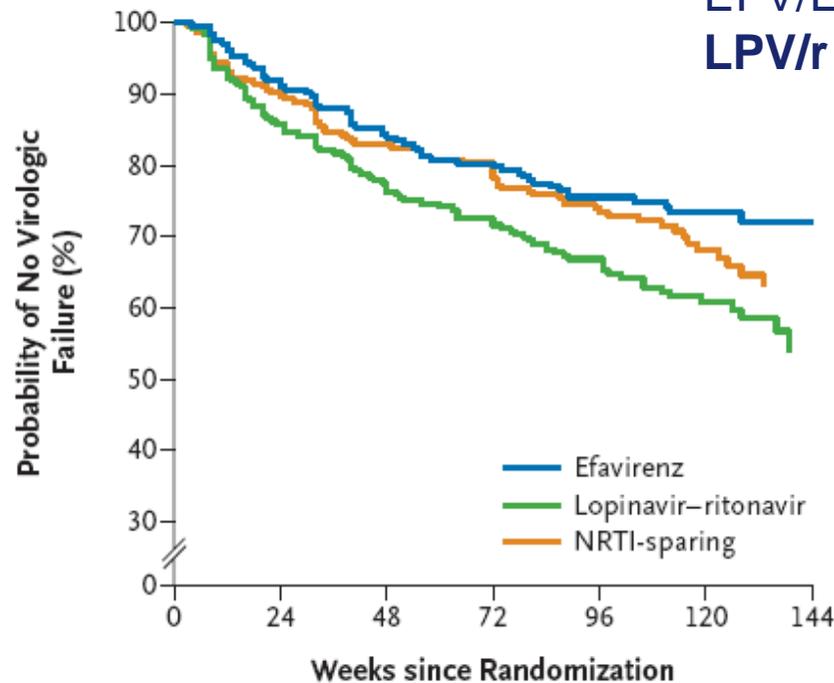
CV > 100 000 c/ml
Hépatite chronique
Combinaison d'INTI

Critères principaux de jugement :

Échec virologique (200 copies)
Échec de la stratégie : virologique OU
arrêt d'une molécule

ACTG 5142 : échec virologique

A All Patients



No. at Risk

Efavirenz	250	210	186	173	142	73	19
Lopinavir-ritonavir	253	210	185	168	140	74	14
NRTI-sparing	250	215	189	181	149	73	17

p (valeurs ajustées)

EFV/LPV/r versus LPV/r $p = 0,13$

EFV/LPV/r versus EFV $p = 0,5$

LPV/r versus EFV $p = 0,006$

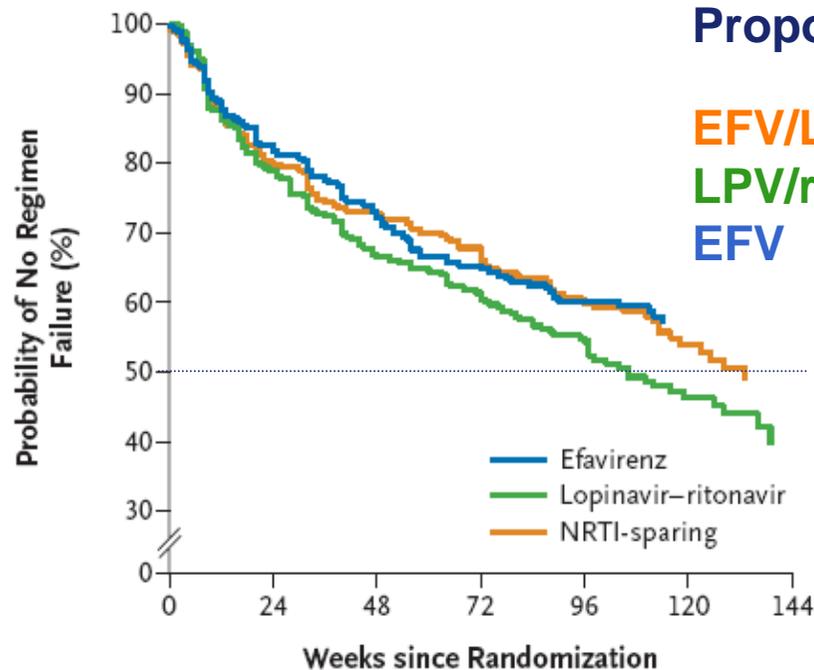
Proportion sans échec à S96

EFV/LPV/r 73 %
LPV/r 67 %
EFV 76 %

ACTG 5142 : échec du traitement

- Défini comme un échec virologique OU une arrêt de l'une des molécules du traitement

D Regimen Failure



Proportion avec échec (112 semaines)

EFV/LPV/r

43 %

LPV/r

50 %

EFV

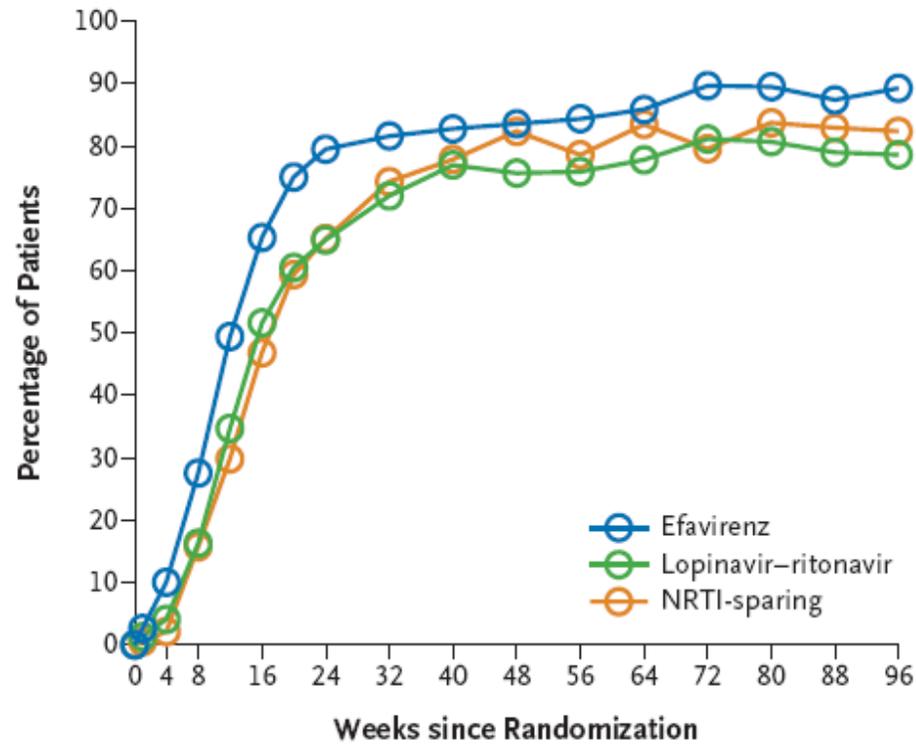
38 %

No. at Risk

Efavirenz	250	188	160	142	113	55	13
Lopinavir-ritonavir	253	193	159	143	116	52	11
NRTI-sparing	250	195	169	155	126	59	14

ACTG 5142

B HIV-1 RNA <50 Copies



Pas de comparaison statistique sur cet objectif secondaire

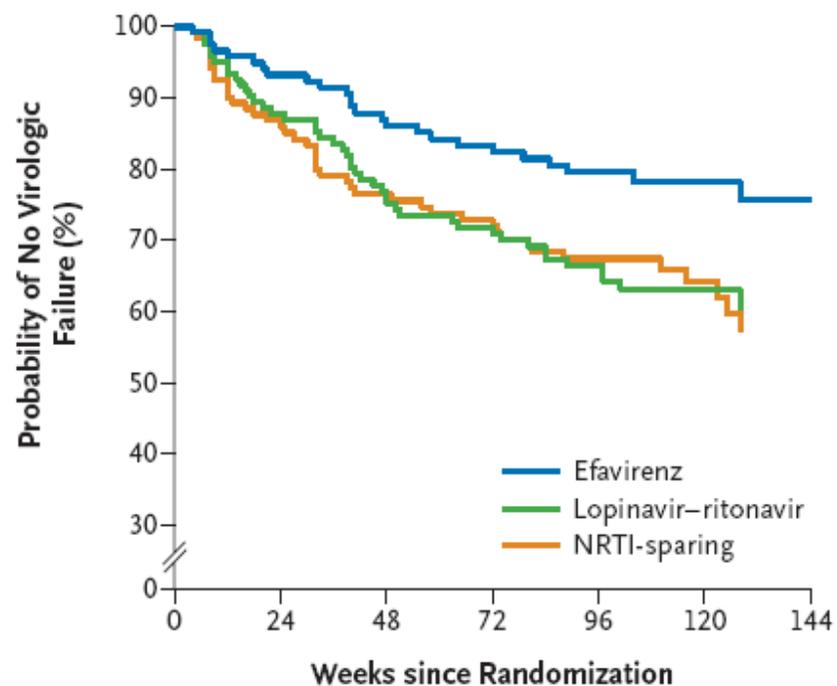
Vitesse de décroissance CV plus rapide sous EFV

No. at Risk

Efavirenz	250	236	224	212	201	178
Lopinavir-ritonavir	253	235	226	217	201	177
NRTI-sparing	250	242	228	217	206	180

Effacité indépendante de CV et CD4 initiaux

B HIV-1 RNA $\geq 100,000$ Copies

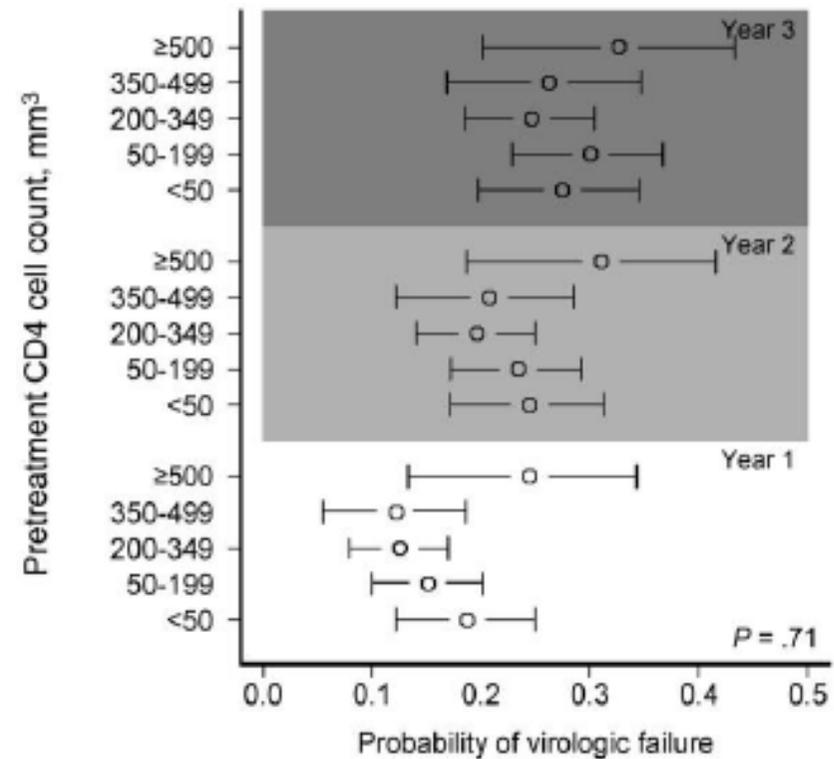
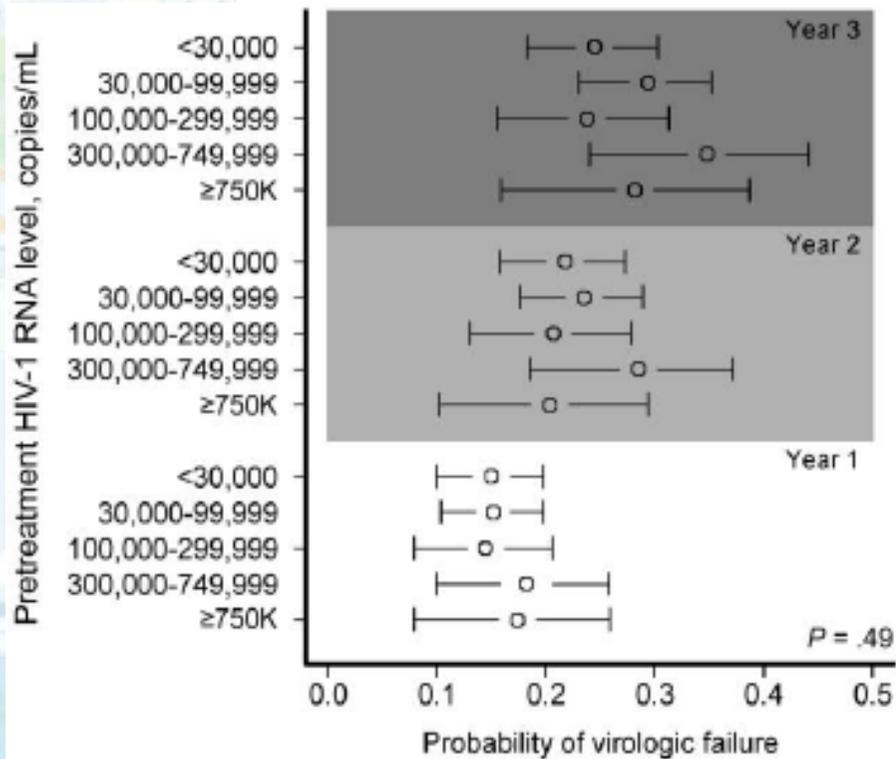


No. at Risk		0	24	48	72	96	120	144
Efavirenz		121	108	96	90	76	40	11
Lopinavir-ritonavir		123	105	90	81	67	32	6
NRTI-sparing		122	102	86	81	66	35	9

Effacité indépendante de CV et CD4 initiaux

ACTG 5095

Patients naïfs, CBV + EFV vs TZV + EFV

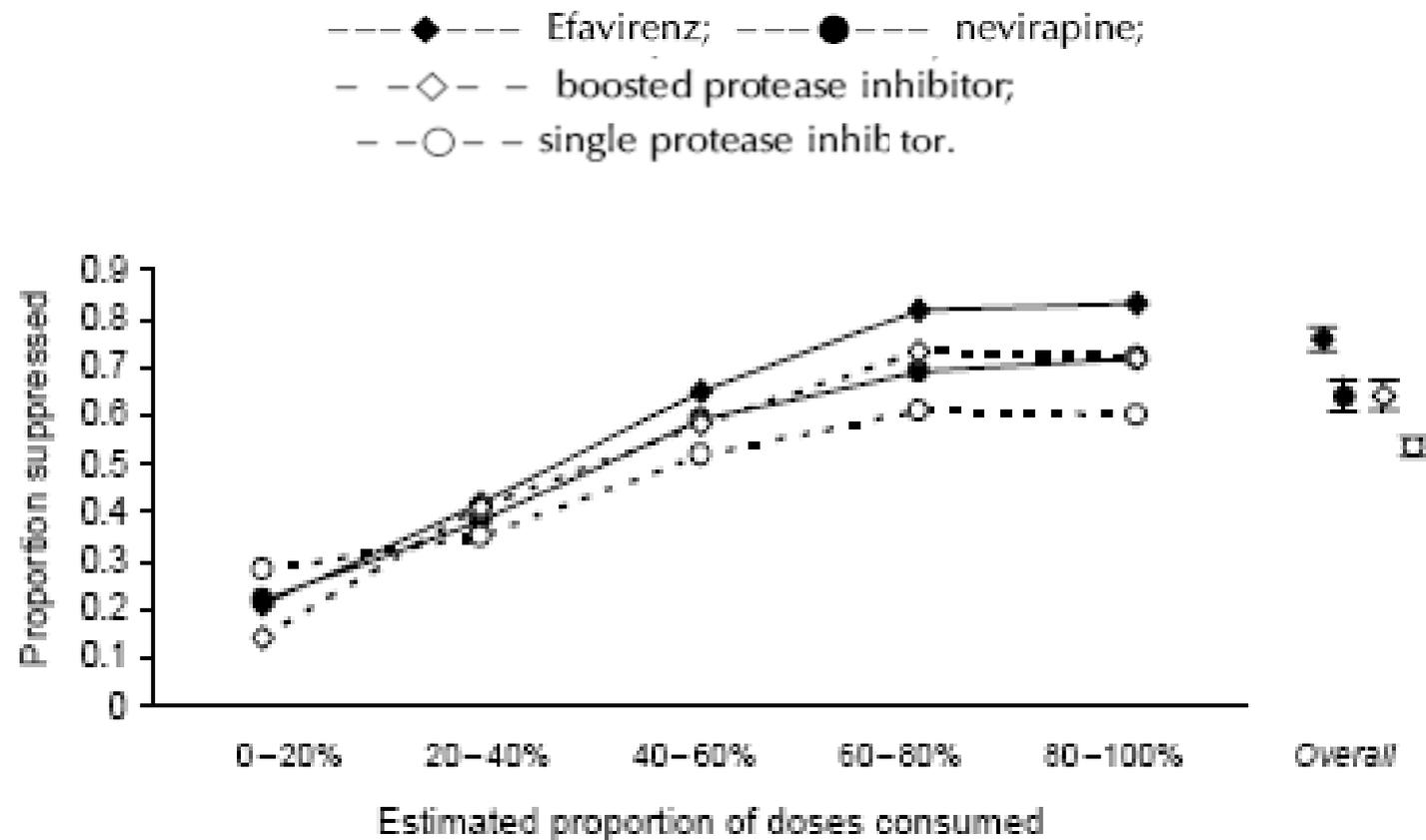


Cohorte Vétérans US

- 6394 patients naïfs d'ARV
- Étude rétrospective
- 1^{er} HAART entre 01/96 et 12/2003
- Suivi censuré fin 2004
- INNTI vs IP vs IP/b vs 3N
- Prise en compte du niveau d'observance (délivrances en pharmacie)

Cohorte Vétérans US

- Proportion de patients avec CV < 500 copies à 1 an, en fonction du niveau d'observance



Plan

- 
- Efficacité
 - **Tolérance**
 - Adhérence / Observance
 - Résistance
 - Interactions et co-morbidités
 - Coût

Court terme

■ CLASS

TABLE 2. Grade 2 Through 4 Drug-Related Adverse Events Occurring in $\geq 5\%$ of Subjects: Safety Population

Grade 2–4 Adverse Event	NNRTI (n = 97) n (%)	PI (n = 94) n (%)	NRTI (n = 98) n (%)
Hypertriglyceridemia	9 (9)	12 (13)	7 (7)
Allergic reaction to medicinal substance*	8 (8)	6 (6)	6 (6)
Diarrhea	1 (1)	13 (14)	3 (3)
Nausea	4 (4)	7 (7)	6 (6)
Rashes	7 (7)	5 (5)	4 (4)
Sleep disorders	8 (8)	2 (2)	0
Dreams	6 (6)	0	1 (1)
Peripheral neuropathy	0	1 (1)	6 (6)
Acidosis/elevated lactate	0	0	5 (5)

*All suspected hypersensitivity reactions to ABC.

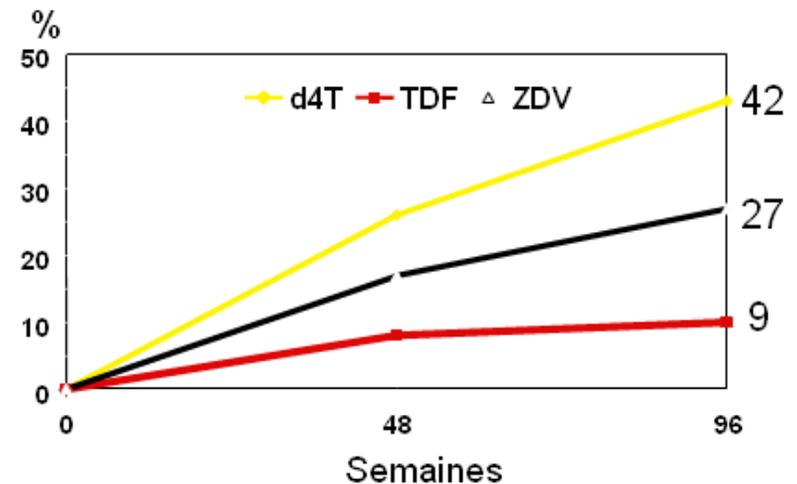
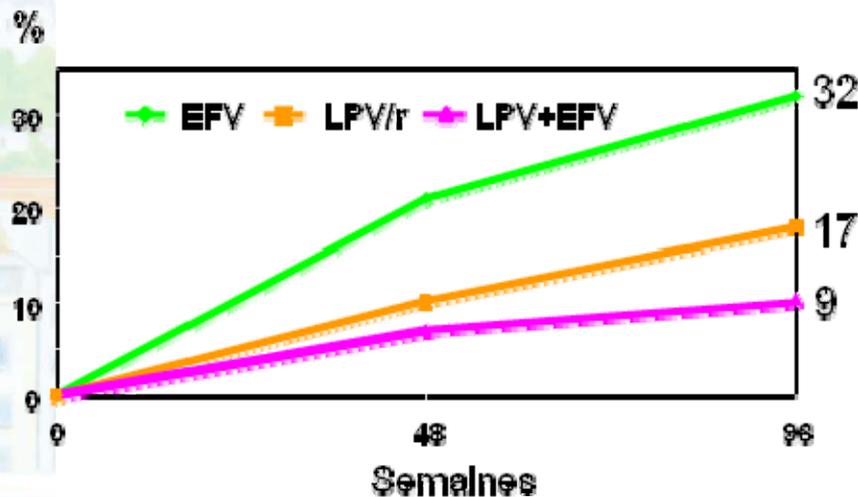
Changer un traitement efficace

- Cohorte GB
- 508 pts ayant débuté un trt depuis 01/2000
 - 912 Pts-Année
- 140 modifications de trt pour toxicité avec CV indetect.

	IRR	CI 95%
EFV	1	-
NVP	0.83	0.51-1.34
LPV	1.55	1.04-2.31
SQV	1.11	0.44-2.81
ATV	0.23	0.06-0.91

Tolérance métabolique ACTG 5142

- Fréquence de lipoatrophie périphérique (perte de graisse > 20%) mesurée par DEXA



Analyse de régression logistique à S96 : risque de lipoatrophie

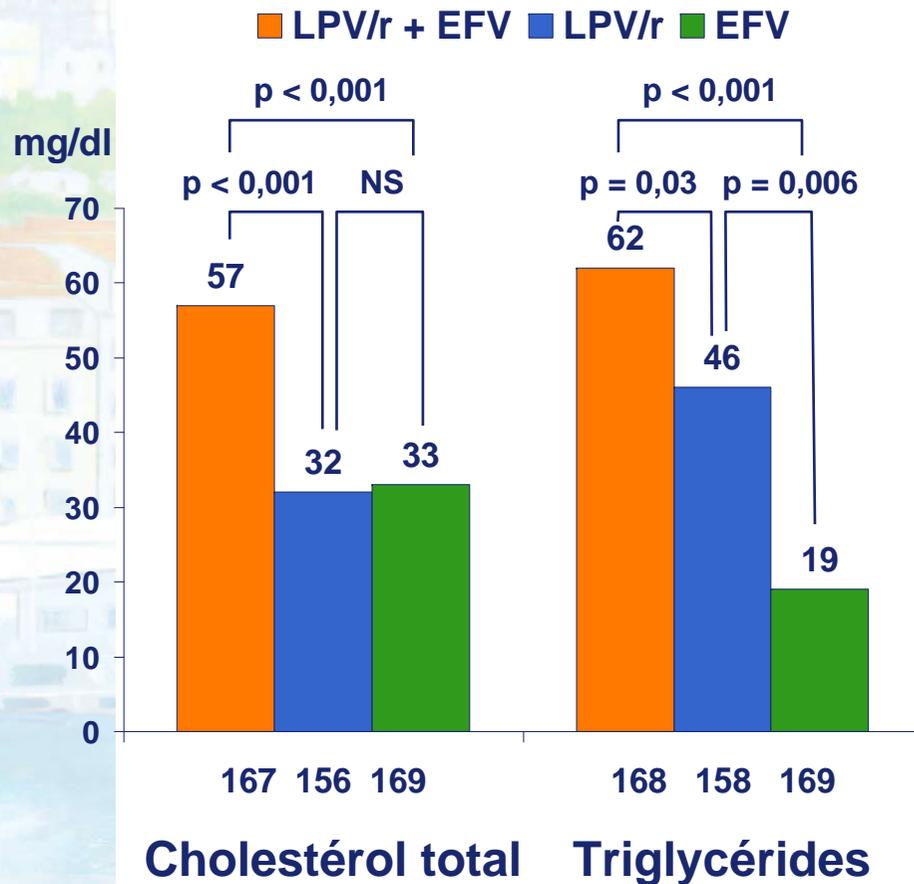
Comparaison	OR (IC 95%)	p
EFV vs LPV/r	2,7 (1,5 -4,6)	< 0,001
d4T vs ZDV	1,9 (1,1-3,5)	0,029
TDF vs ZDV	0,24 (0,12-0,5)	< 0,001

La plus faible fréquence de lipoatrophie à S96 est observée sous :

- TDF + 3TC (+ EFV ou LPV/r) : 9 %
- LPV/r + EFV (sans INTI) : 9 %

Tolérance métabolique ACTG 5142

■ Modifications (médianes) lipidiques à jeun S96



↑ cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol significativement plus importantes sous LPV/r + EFV ($p < 0,001$) ;

Différences non significatives entre EFV et LPV/r

↑ TG plus importante sous LPV/r versus EFV

Risque cardio-vasculaire

- Risque relatif d'infarctus du myocarde, modèle de Cox

Age (par 10 ans)	1,42 (1,1-1,45)	0,007
INTI	0,93 (0,19-4,65)	ns
INNTI	1,38 (0,67-2,83)	ns
IP	2,56 (1,03-6,34)	0,04

Risque cardio-vasculaire

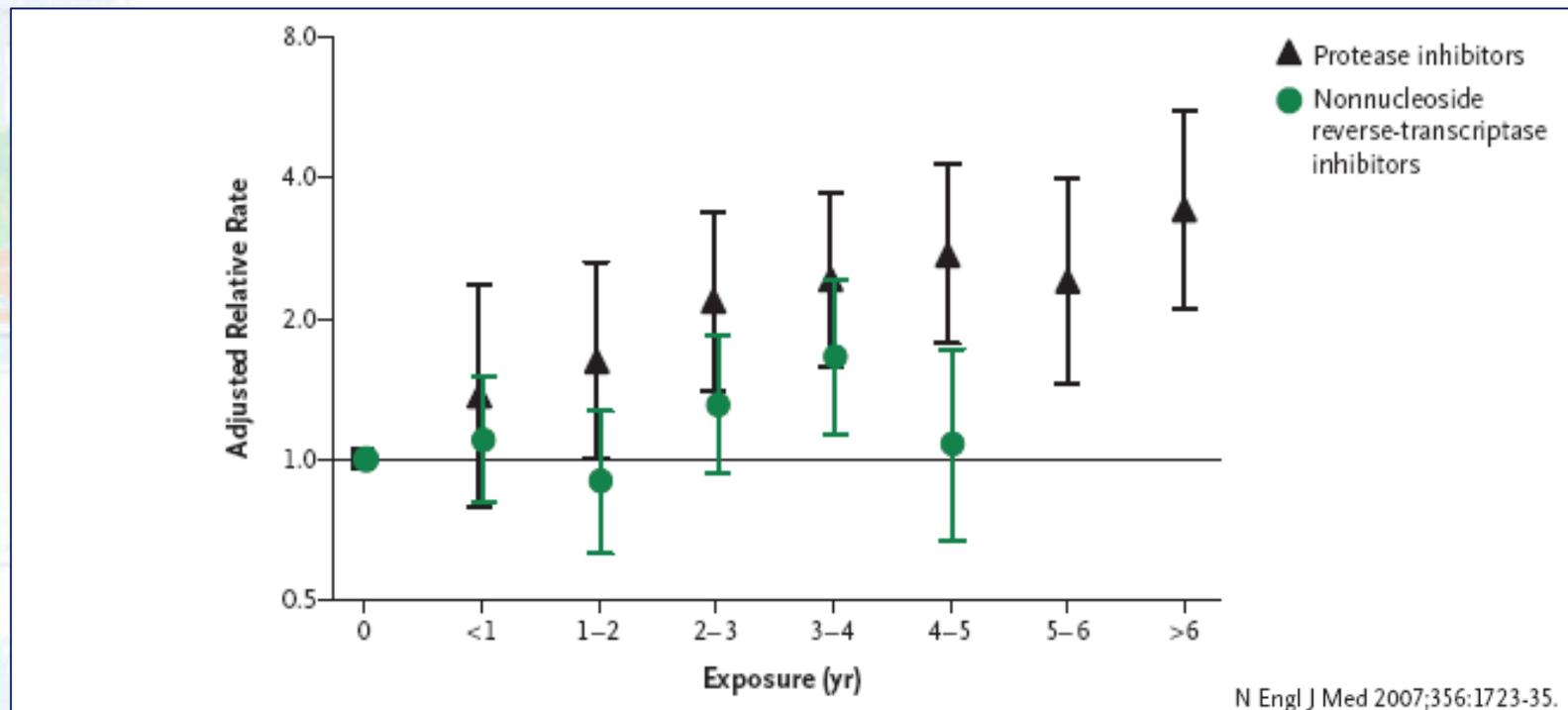


Figure 2. Risk of Myocardial Infarction According to Exposure to Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors.

Plan

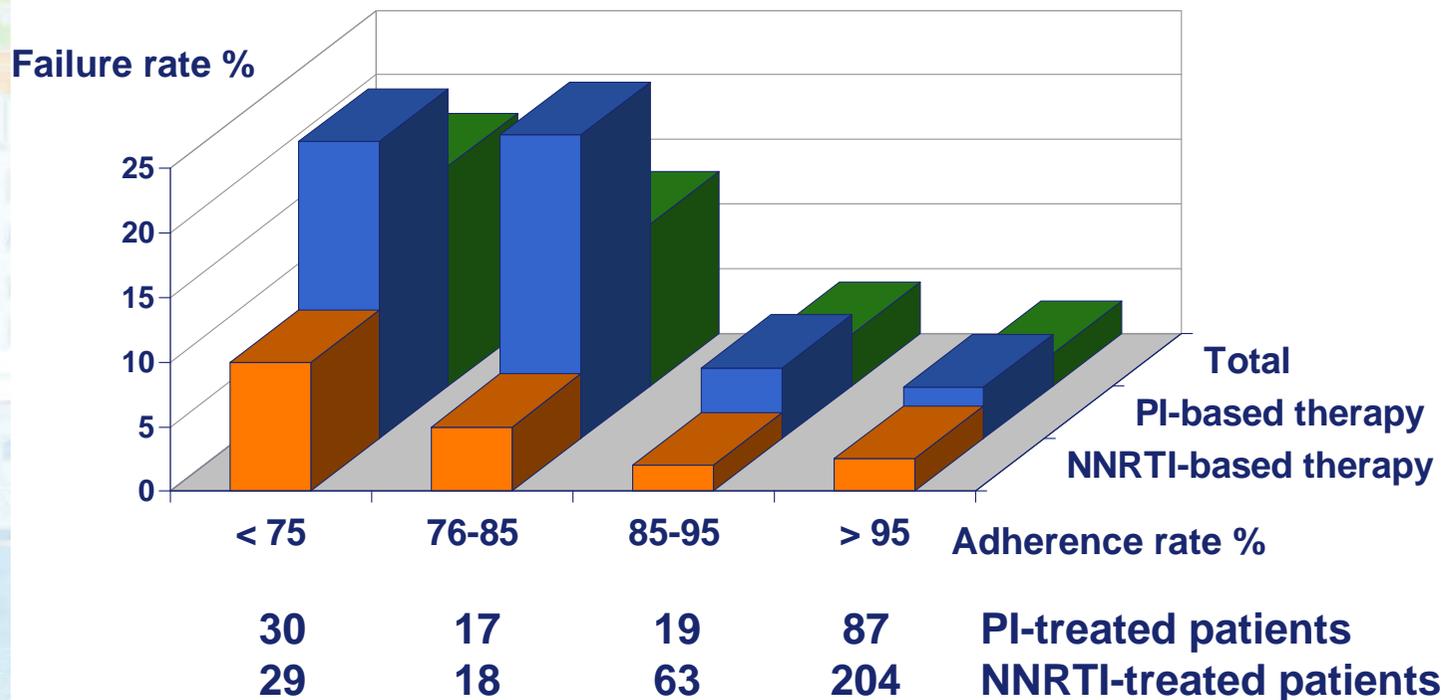
- 
- Efficacité
 - Tolérance
 - **Adhérence / Observance**
 - Résistance
 - Interactions et co-morbidités
 - Coût

Facteurs liés à l'observance

- 
- Multi factoriel +++ mais certaines caractéristiques sont liées au médicament
 - Nombre de cp par prise
 - Nombre de prises par jour
 - Tolérance à court terme

Relation adhérence / échec virologique

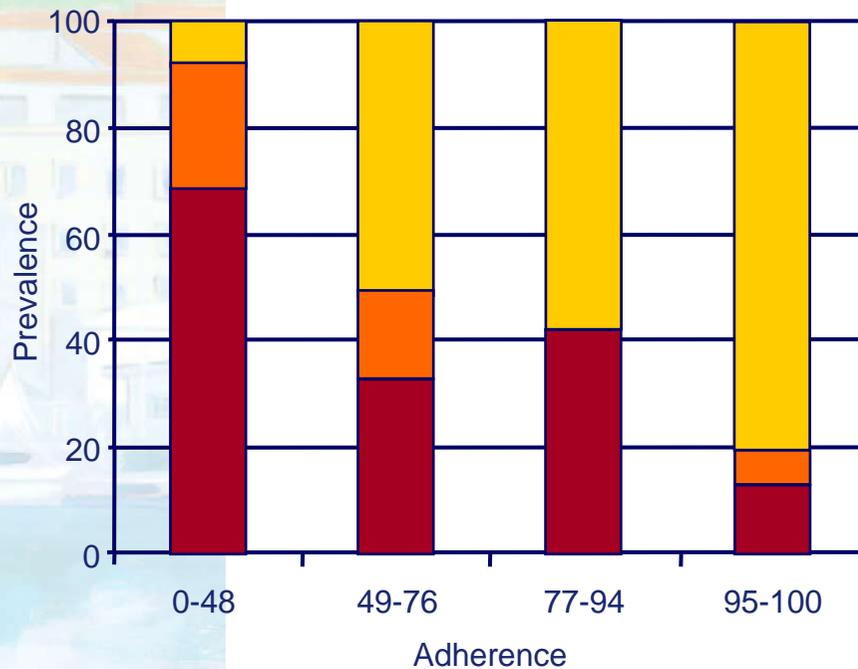
- Proportion de patients en échec virologique, en fonction de leur niveau d'observance et du schéma thérapeutique



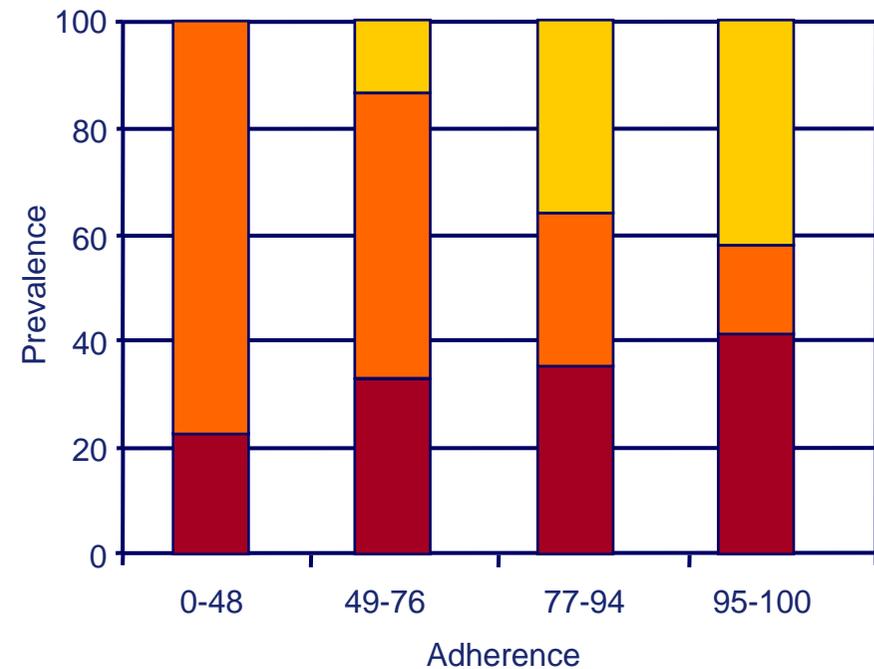
Relation adhérence / échec virologique

- Proportion de patients avec CV détectable (>50 copies) et mutations de résistance en fonction du niveau d'adhérence et du traitement

Patients traités par INNTI

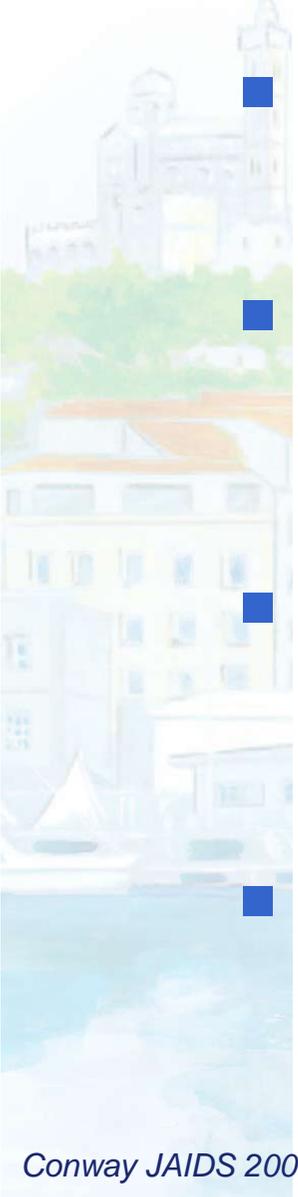


Patients traités par IP



■ Detectable and resistant ■ Detectable and sensitive ■ Suppressed

Stratégies et Éducation Thérapeutique

- 
- Adhérence variable dans le temps
 - Importance +++ à la phase initiale de décroissance virale quelques soient les molécules
 - Accompagnement thérapeutique dès (avant ?) la première prescription
 - Quand la CV est contrôlée les molécules à longue demi-vie (INNTI) pourrait permettre plus d'écarts, en particulier sur les horaires de prise

Plan

- 
- Efficacité
 - Tolérance
 - Adhérence / Observance
 - **Résistance**
 - Interactions et co-morbidités
 - Coût

ACTG 5142

	LPV/r + EFV	LPV/r	EFV
Nombre d'échecs virologiques	73 (29%)	94 (37%)	60 (24%)
Génotypes disponibles	56	78	46
Mutations de résistance aux INTI (dont M184V, K65R)	6 (1, 0)	15 (13, 0)	14 (8, 3)
Mutations de résistance aux INNTI (K103N)	37 (31)	2 (0)	20 (11)
Mutations majeures de résistance aux IP	2	0	0
Mutations dans les deux classes	4	1	12

Résistance de classe ?

■ Algorithme ANRS juillet 2007 :

- Les mutations prises en compte sont les 13 identifiées à partir des données de l'essai DUET :
- Résistance si > 4 mutations
- Résistance possible si 3 mutations

■ 2 049 tests génotypiques à Lyon :

- Résistance à EFV et/ou NVP : 22,4 %
- Résistance à ETV : $< 1,5$ %

Nombre de mutations	% de sujets
0	79,9
1	15,1
2	3,9
3	0,9
4	0,25
5	0,05

Résistance de classe ?

- Cohorte anglaise
- 743 patients en échec sous INNTI

N mutations produites	Échec sous EFZ	Échec sous NVP
0	32%	22%
1	41,5%	44%
2	17%	22,5%
3 ou +	9,5%	11,5%
Souches ETV-S	90,6%	88,5%

Plan

- 
- Efficacité
 - Tolérance
 - Adhérence / Observance
 - Résistance
 - **Interactions et co-morbidités**
 - Coût

Co-morbidités / interactions



Grossesse en cours ou prévue

Contraceptifs oraux

Tuberculose

Traitement psy en cours

État dépressif

Maladie hépatique

Risque ou pathol. cardiovasculaire

INNTI

IP/b



Plan

- 
- Efficacité
 - Tolérance
 - Adhérence / Observance
 - Résistance
 - Interactions et co-morbidités
 - **Coût**



Nom spécialité	Forme	Dosage	Prix unitaire	Prix mensuel*
SUSTIVA	comp	600mg	9,34	280
TMC 125 (ATU)	comp	100mg	3,32	398
VIRAMUNE	comp	200mg	4,12	247
APTIVUS	capsule	250mg	6,05	838
CRIXIVAN	gélule	400mg	1,58	245
INVIRASE	gélule	500mg	2,87	400
KALETRA	Comp	200/50mg	3,83	460
PREZISTA	comp	300mg	5,61	729
TELZIR	comp	700mg	6,02	417
REYATAZ	gélule	150mg	7,31	467

* : Prix mensuel : prix du traitement mensuel à posologie standard
(les IP sont comptabilisées boostées)

Synthèse

- 
- Efficacité : non discutable
 - Tolérance à court terme : correcte
 - Tolérance à long terme : bonne
 - Observance : éducation thérapeutique à l'initiation
 - Résistance : nouvelles molécules
 - Interactions : des problèmes, des solutions
 - Coût : presque deux fois moindre

MERCI ...

- 
- A ceux qui m'ont prêté des diapos
 - A ceux à qui j'en ai volé ...
 - A notre pharmacien(ne)
 - A l'ami qui relit (presque) toujours mes diapos