

Pourquoi choisir un Inhibiteur de Protéase en première ligne de traitement antirétroviral

Clotilde **Allavena**

Nantes

Facteurs de choix d'un traitement de première ligne

- 
- Efficacité de l'association thérapeutique
 - Effets secondaires potentiels et interactions médicamenteuses
 - Comorbidités
 - Tuberculose, maladie hépatique, dépression/troubles psychiatriques, risque CV, toxicomanie/dépendance, grossesse
 - Adhérence supposée
 - Nb de comprimés, nb de prises, contraintes de prises
 - Résistances aux ARV à baseline
 - Risque d'apparition de résistance en cas d'échec

Recommandations européennes 2007 (www.eacs.eu)

Quel traitement antirétroviral de 1ère ligne ?

Association d'un ARV de la colonne A et d'une association de 2 INTIs de la colonne B	A	B	Remarques
Recommandés	INNTI EFV ¹ NVP ⁴ ou IP/r FPV/r LPV/r SQV/r	ABC/3TC ^{2, 3} TDF/FTC	ABC/3TC co-formulé TDF/FTC co-formulé FPV/r 700/100 mg x 2/j ou 1400/200 mg x 1/j LPV/r 400/100 mg x 2/j ou 800/200 mg x 1/j SQV/r 1000/100 mg x 2/j ou 1500/100 mg x 1/j ou 2000/100 mg x 1/j
Autres choix possibles	ATV/r ⁵	ZDV/3TC ddI/3TC ou FTC ⁶	ZDV/3TC co-formulé

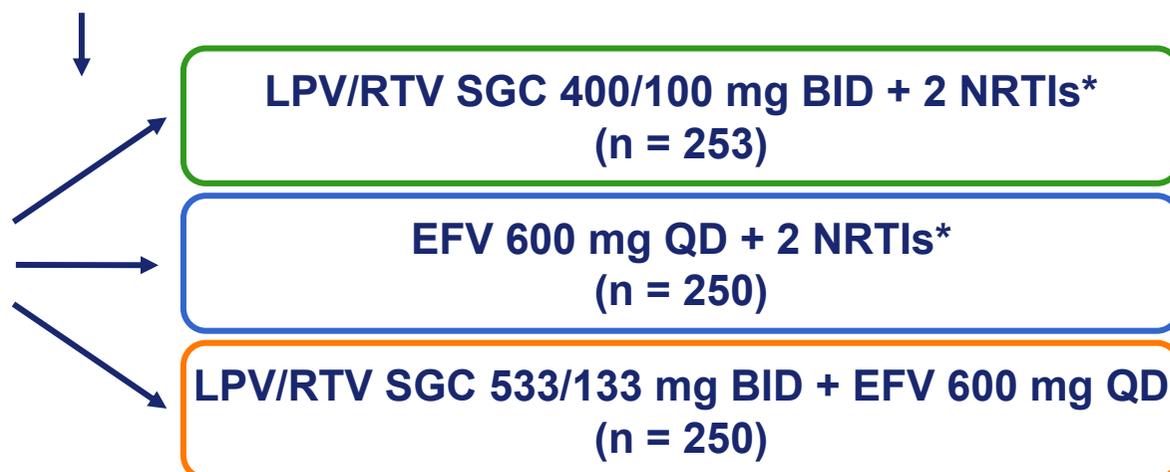
- 1) Non recommandé chez femme enceinte ou sans contraception efficace ; inactif sur VIH-2 et Groupe O
- 2) Contre-indiqué si HLA B*5701+. Si HLA B*5701-, information sur risque HSR reste nécessaire
- 3) ABC + NVP contre-indiqué sauf si HLA B*5701-
- 4) Utiliser avec extrême prudence chez femme si CD4 > 250/mm³ et homme si CD4 > 400/mm³ ; inactif sur VIH-2 et Groupe O
- 5) Approuvé par FDA mais pas par EMEA. Utilisé par certains en 1^{ère} ligne de traitement
- 6) Seulement si autres combinaisons d'INTI non disponibles ou intolérance

ACTG 5142: LPV/RTV vs EFV vs LPV/RTV + EFV

Stratified for HIV-1 RNA \leq or $>$ 100,000 copies/mL,
hepatitis coinfection, and selection of NRTI

Antiretroviral-naive
patients with
HIV-1 RNA
> 2000 copies/mL and
any CD4+ cell count

(N = 753)



*Lamivudine plus either ZDV, d4T XR, or TDF, selected by investigator before randomization.

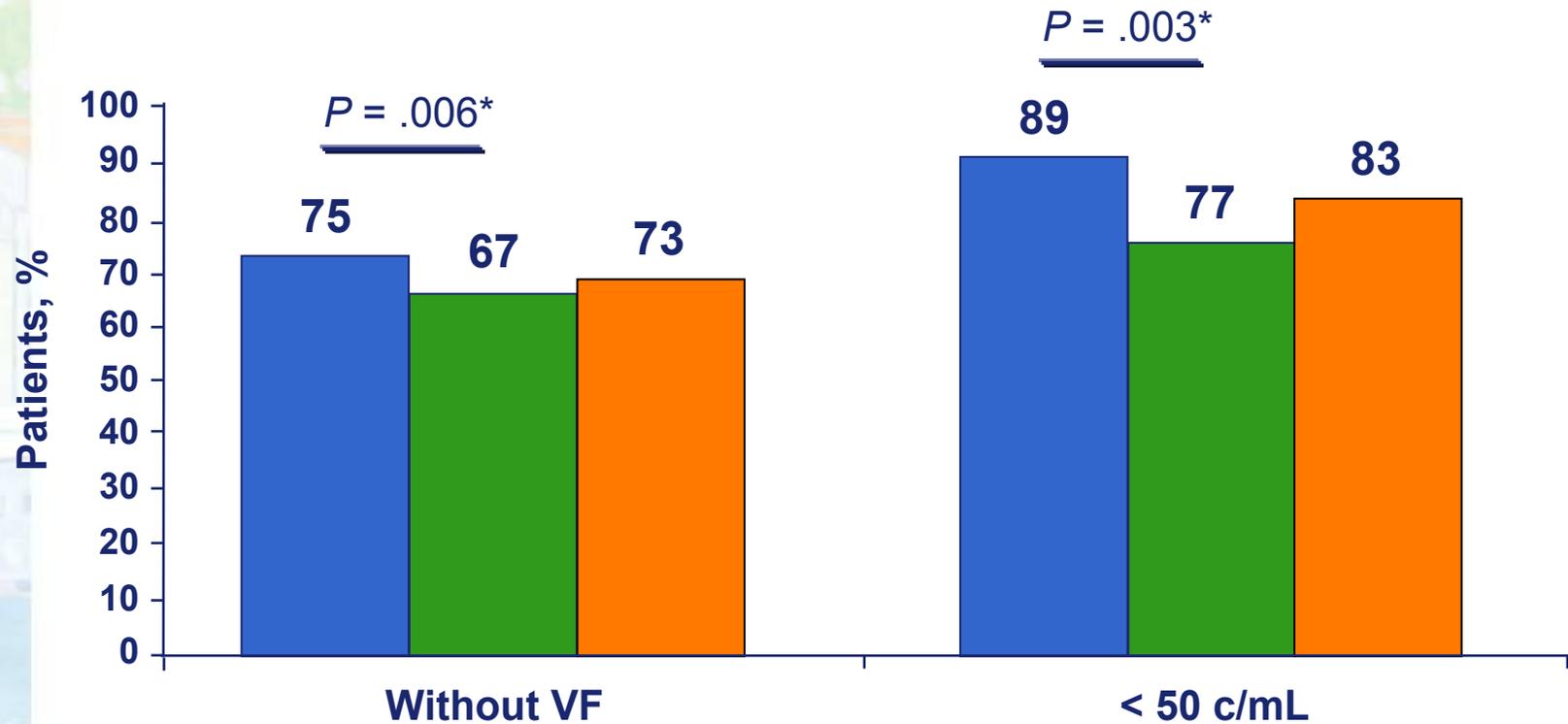
■ Primary endpoints

- Time to virologic failure
- Regimen completion: virologic failure or toxicity-related discontinuation of any regimen component

ACTG 5142: 96-Week Outcomes (ITT)

- EFV + 2 NRTI (n = 250)
- LPV/RTV + 2 NRTI (n = 253)
- LPV/RTV + EFV (n = 250)

CD4 + Cell Count Change From BL:
+239 vs +285 vs +268 (P = .01)



*Difference in Kaplan-Meier analysis.

L'efficacité IP/NNRTI : les cohortes

■ EUROSIDA (1)

- Cohorte rétrospective 11000 pts naïfs, 32 pays
- Analyse multivariée sur le risque de perte de réponse immuno-viro à 3 ans
 - **IP/r = NNRTI**

■ SUSKA (2)

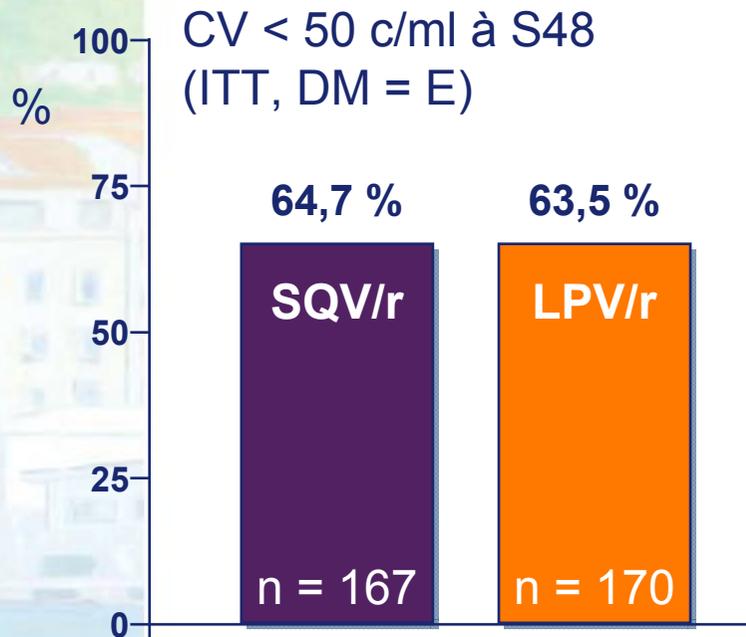
- Cohorte espagnole rétrospective chez 1500 pts naïfs débutant un trt avec LPV/r ou EFV
- Critère principal : délai à l'échec thérapeutique (échec viro, PDV, arrêt trt, progression clinique)
 - **EFV > LPV/r**

■ TEQUILA (3)

- Cohorte rétrospective 1150 pts naïfs CD4 < 100
- Critère principal: délai à l'échec thérapeutique (échec viro, DC, IO, arrêt trt)
 - **EFV = LPV/r**

Essai GEMINI : LPV/r versus SQV/r (+ TVD) en traitement de 1ère ligne - Résultats à S48

- 337 patients naïfs, ARN VIH $\geq 10\,000$ c/ml (médiane : 5,2 log₁₀ c/ml), CD4 ≤ 350 /mm³ (médiane : 138/mm³), SIDA = 26 %
- Etude randomisée 1:1, ouverte, 2 bras
 - TDF/FTC + LPV/r SGC 400/100 mg bid vs TDF/FTC + SQV/r 1 000/100 mg bid



Non-infériorité de SQV/r

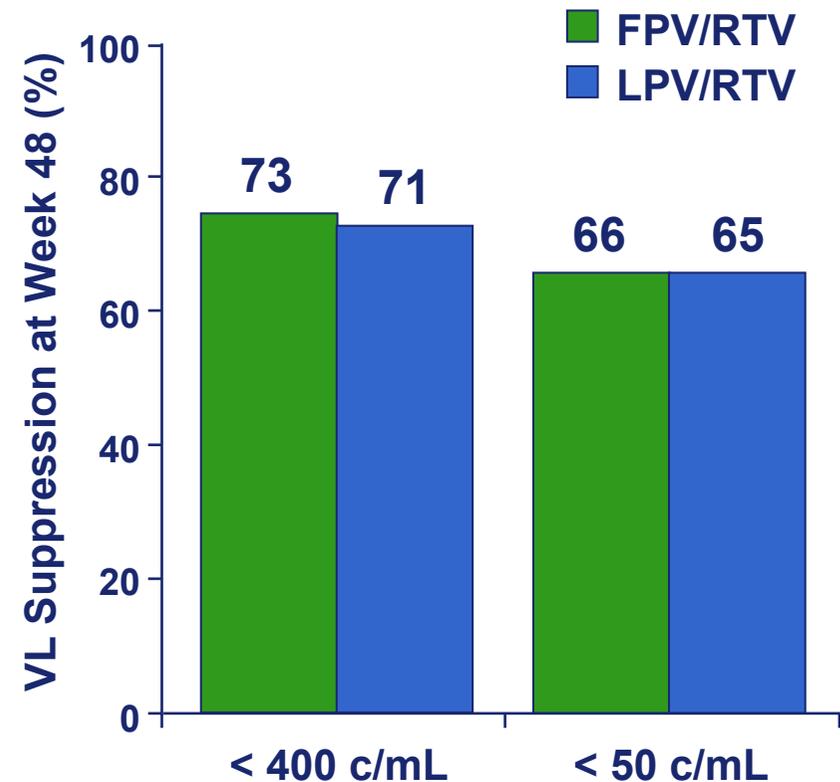
≠ réponse estimée en per protocole = 3,5 % (IC 95 % : - 8,1, 15); p < 0,0058
[borne prédéfinie = -12 %]

	SQV/r	LPV/r
Δ CD4/mm ³ (médiane)	+ 178	+ 204
Echec virologique	n = 11	n = 5
Arrêt traitement pour EI	5%	8 %
Patients avec EI - dont troubles digestifs	51 % 17 %	63 % 27 %
Cholestérol total ≥ 200 mg/dl		
• J0	13 %	11 %
• S48	31 %	39 %
LDL-cholestérol ≥ 130 mg/dl		
• J0	14 %	11 %
• S48	34 %	24 %
Triglycérides ≥ 400 mg/dl		
• J0	2 %	2 %
• S48	1 %	9 %

KLEAN: FPV/RTV vs LPV/RTV as Initial Therapy

- Phase IIIb, randomized, open-label, 48-week study
 - FPV/RTV 700/100 mg BID (n = 434) vs
 - LPV/RTV SGC (400/100 mg BID) (n = 444)
 - Plus ABC/3TC (600/300 mg) QD
- No difference in virologic outcome overall or stratified by baseline VL or CD4+ count
- CD4+ gain (ITT-E):
 - FPV/RTV +176 vs
 - LPV/RTV +191

TLOVR Analysis



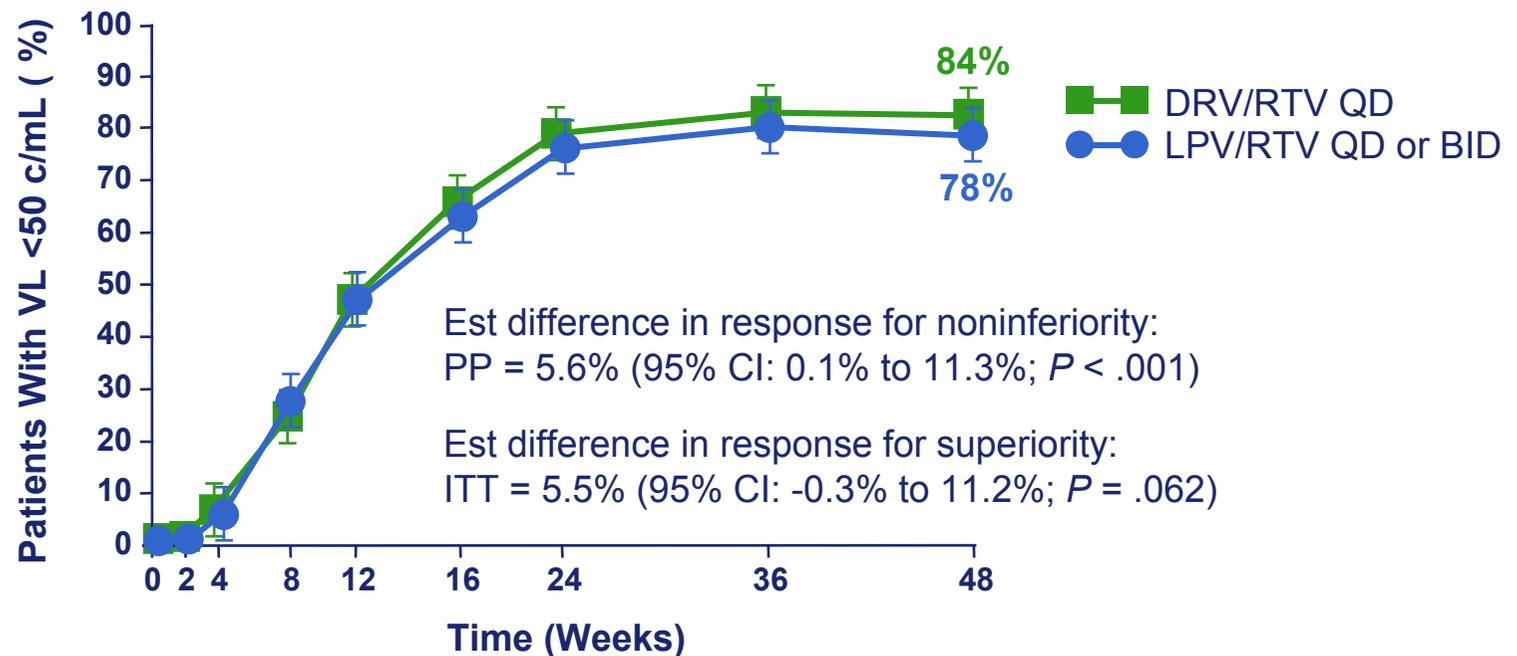
ARTEMIS: Week 48 Virologic Outcomes

ARV-naive patients with
HIV-1 RNA >5000 copies/mL
and no CD4 entry

(N = 689)

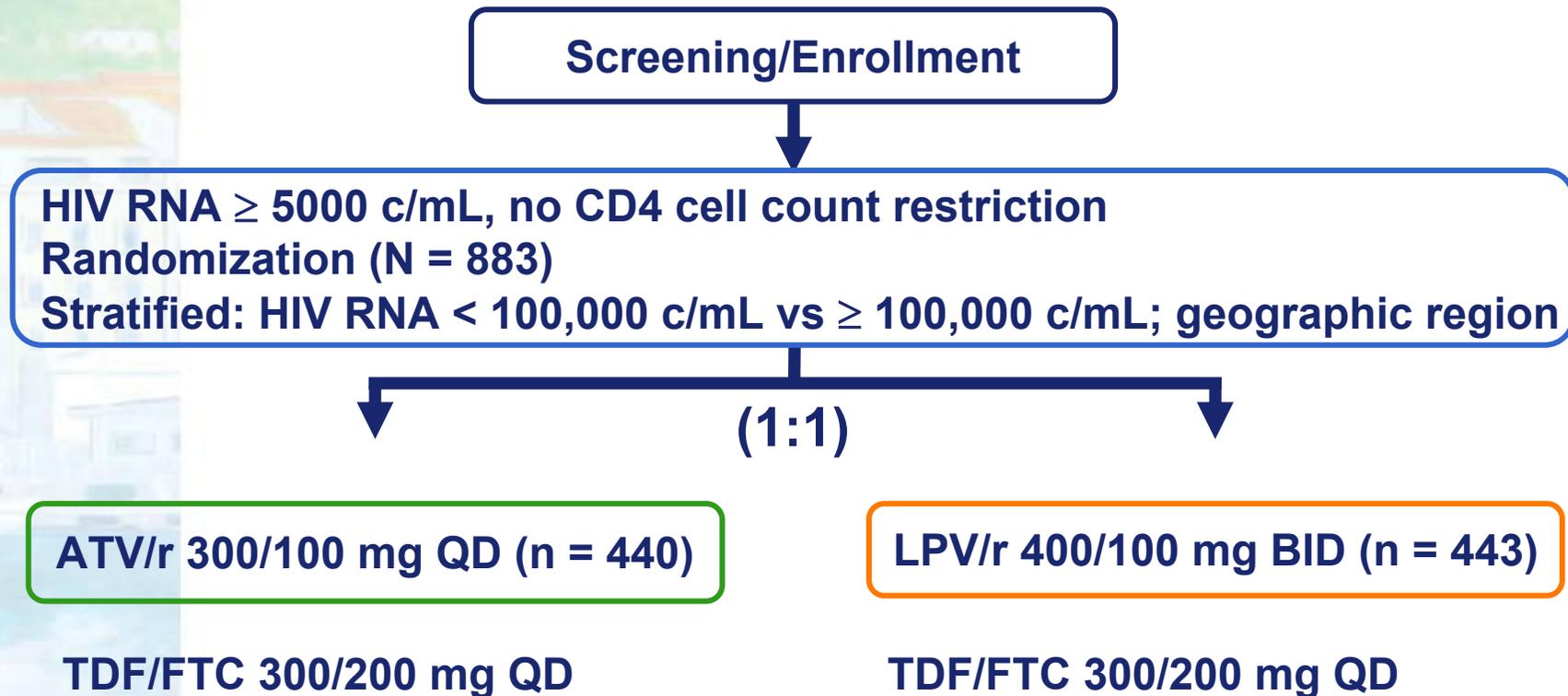
DRV/RTV 800/100 mg QD +
TDF 300 mg and FTC 200 mg (n = 343)

LPV/RTV 400/100 mg BID or 800/200 mg QD +
TDF 300 mg and FTC 200 mg (n = 346)

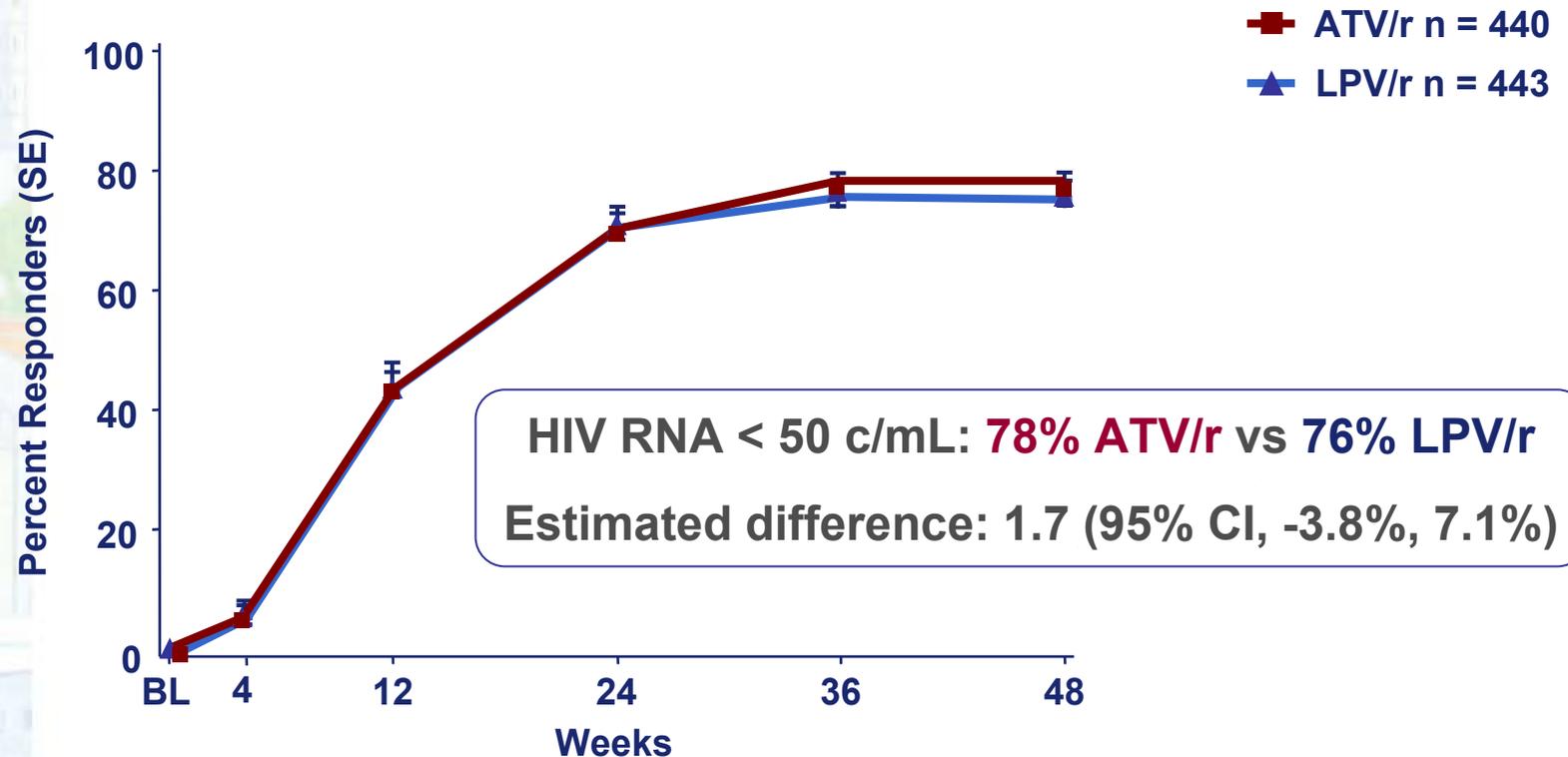


CASTLE: Study Design

- International, multicenter, open-label, randomized, 96-week study to determine the comparative clinical efficacy and safety of ATV/r and LPV/r in treatment-naïve HIV-1 infected subjects



CASTLE: Primary Efficacy End Point ITT-Confirmed Virologic Response (NC = F)

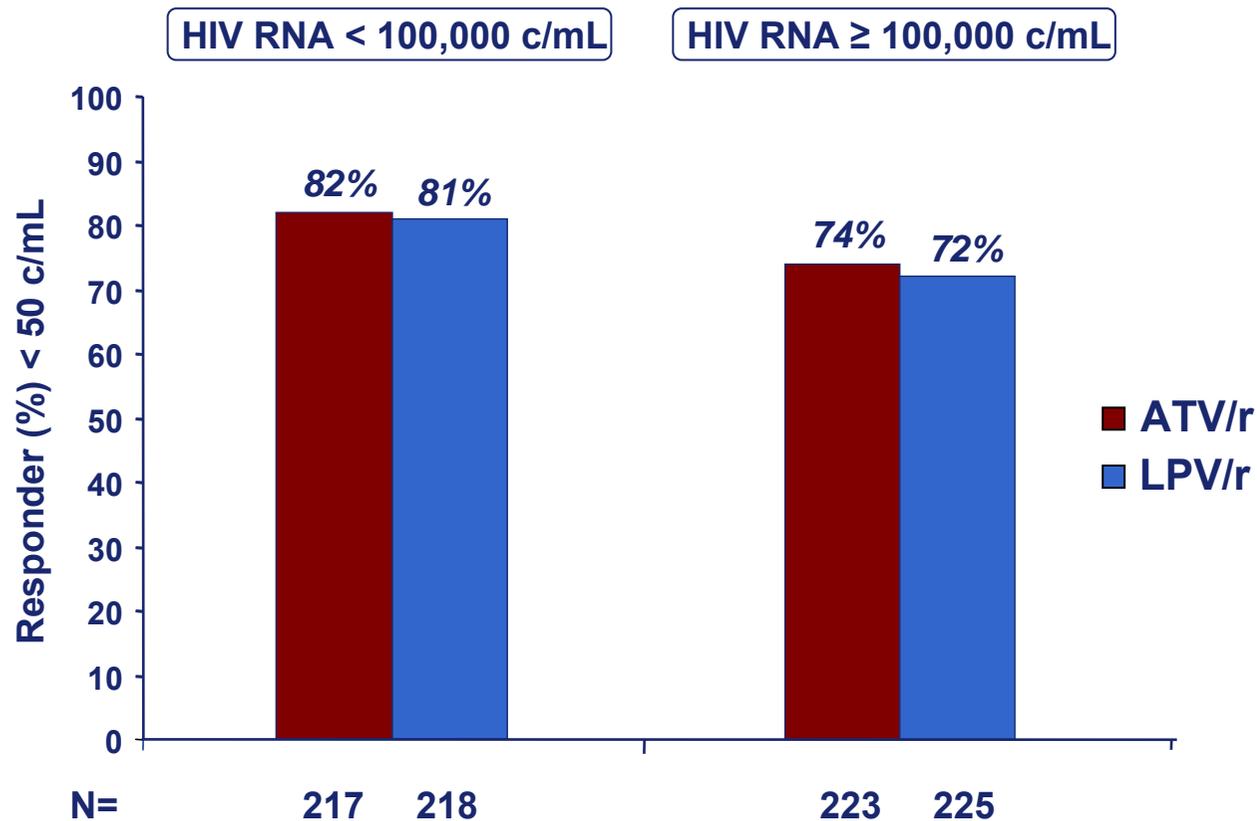


Supporting Analyses:

ITT-TLOVR: HIV RNA < 50 c/mL: ATV/r 78%, LPV/r 76%; 1.9 (-3.6, 7.4)

OT-VROC: HIV RNA < 50 c/mL: ATV/r 84%, LPV/r 87%; -3.5 (-8.7, 1.8)

CASTLE: ITT-Confirmed Virologic Response (NC = F) by Qualifying HIV Viral Load



Pas de différence sur la réponse virologique quelque soit le taux de CD4 à baseline dans le bras ATV/r



Tolérance

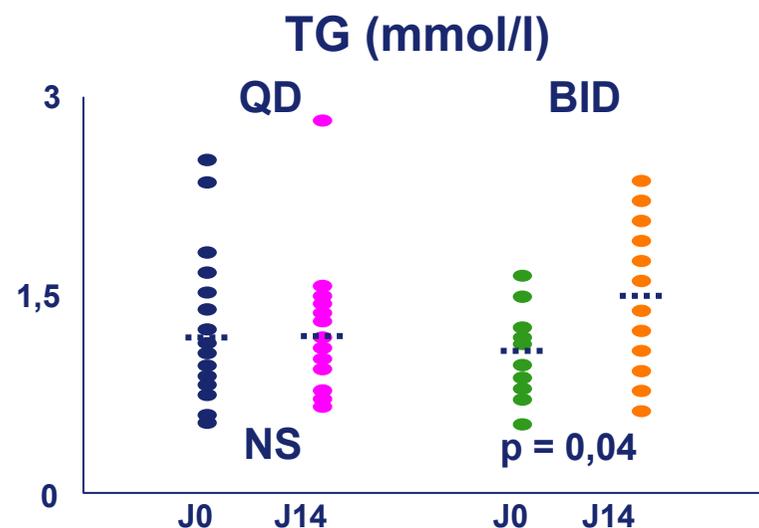
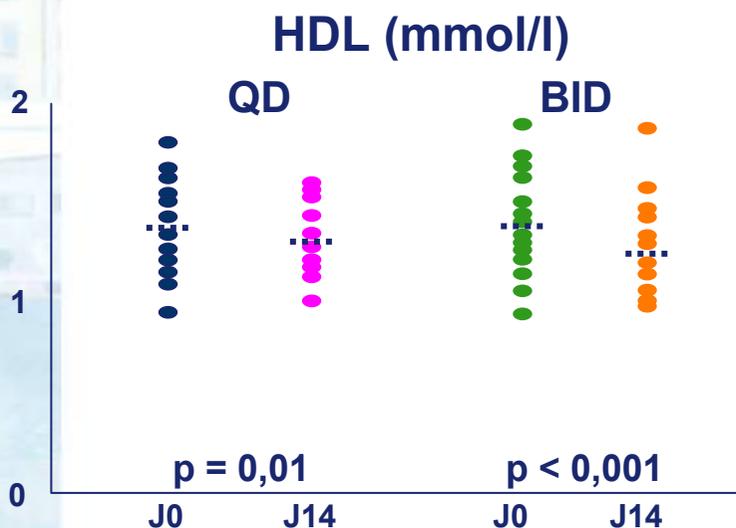
ACTG 5142 : tolérance clinique et biologique

Tableau des EI de grade 3 et 4

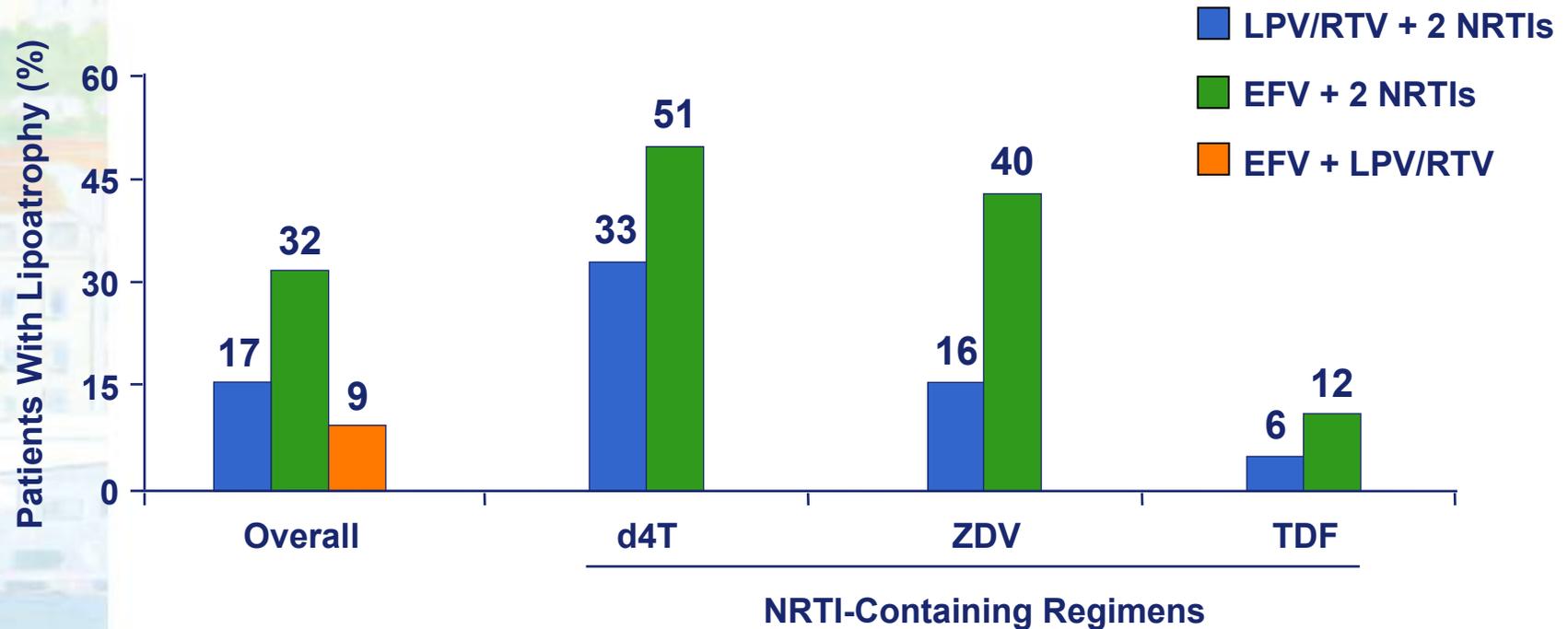
Évènements	LPV/r + EFV	LPV/r	EFV	Total
Cliniques	20 %	19 %	18 %	19 %
Biologiques	45 %	33 %	32 %	37 %
ANC < 750 /mm ³	6 %	8 %	5 %	6 %
LDL > 1,90 g/l	6 %	1 %	3 %	3 %
TG > 7,5 g/l	14 %	6 %	3 %	8 %
ASAT > 5x Nle	5 %	4 %	4 %	4 %
ALAT > 5 x Nle	7 %	5 %	3 %	5 %

Ritonavir et modifications lipidiques : 100 mg qd versus 100 mg bid

- Étude sur 10 femmes, volontaires saines
- Administration de ritonavir seul, 100 mg qd ou bid
- Évolution des paramètres lipidiques entre J0 et J14
- Résultats
 - Diminution significative du HDL-cholestérol aux 2 doses de ritonavir
 - Augmentation des triglycérides uniquement pour la dose de 100 mg bid
 - Tous sujets confondus, relation statistiquement significative entre les ASC du RTV et les concentrations sériques d'HDL et TG



ACTG 5142: Lipoatrophy at Week 96



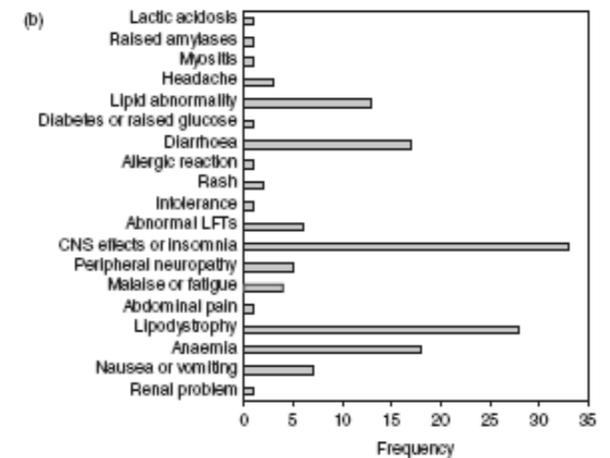
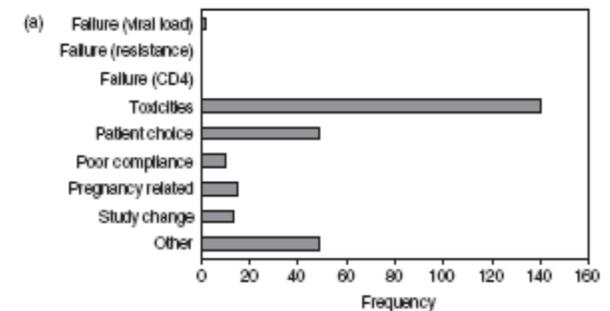
Lipoatrophy defined as > 20% loss of extremity fat by DEXA

Fréquence de changement de traitement pour toxicités chez les patients à CV indétectable > 6 mois

- Entre 2000 et 2005, patients suivis au Royal Free Hospital de Londres sans ATCD d'échec virologique : 912 p-a
 - 140 chgts de traitement pour toxicités (15.4 p-a)

■ Facteurs associés à

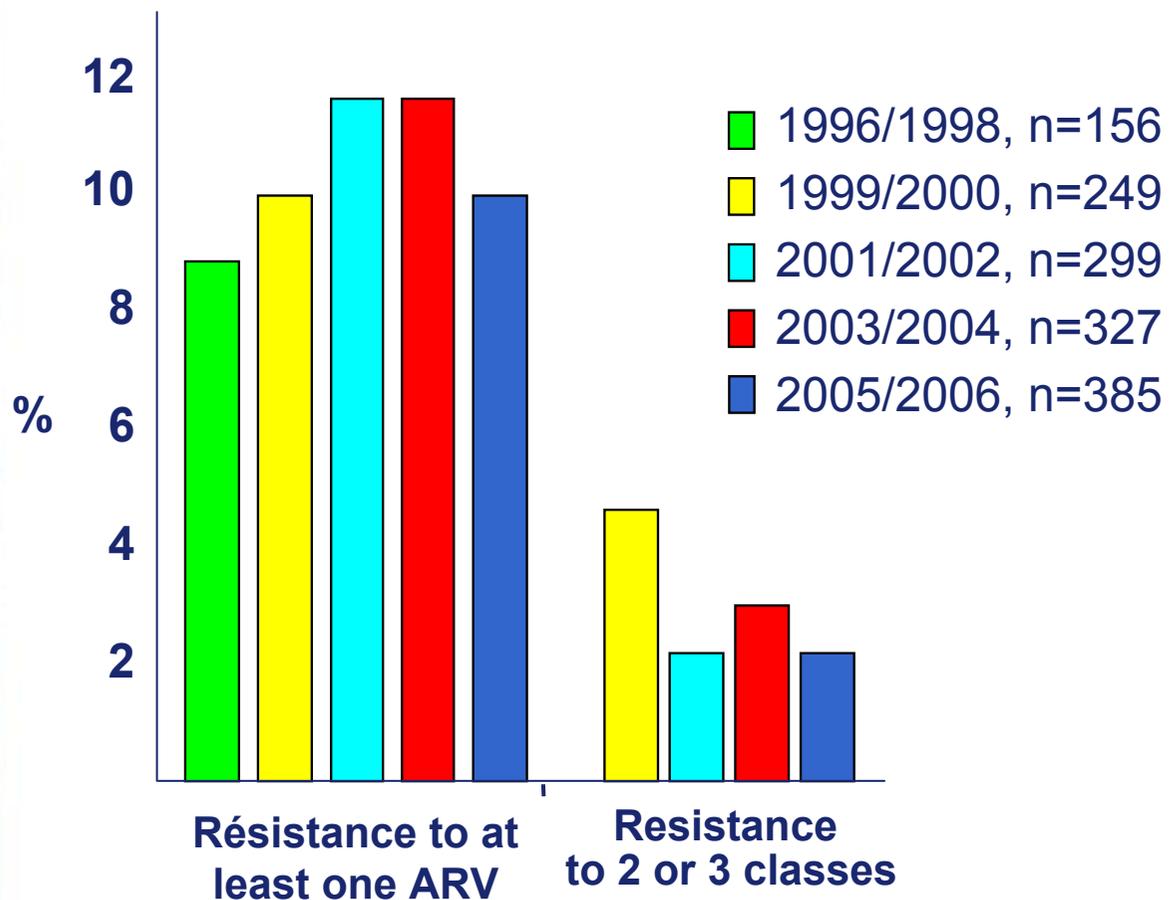
- un risque plus élevé de changement
 - Age (1,28 IC: 1,04-1,57)
 - d4T par rapport à AZT (2,04 IC:1,28-3,26)
 - LPV/r par rapport à EFV (1,55 IC: 1,04-2,31)
- Un risque plus faible de changement
 - TDF comparé à AZT (0,46 IC:0,29-0,73)
 - ATZ comparé à EFV (0,23 IC:0,06-0,91)



VIROLOGIE

- 
- Les mutations de résistance avant traitement et leur impact sur la réponse
 - Les mutations de résistance à l'échec

Fréquence de virus résistants chez les patients primo-infectés

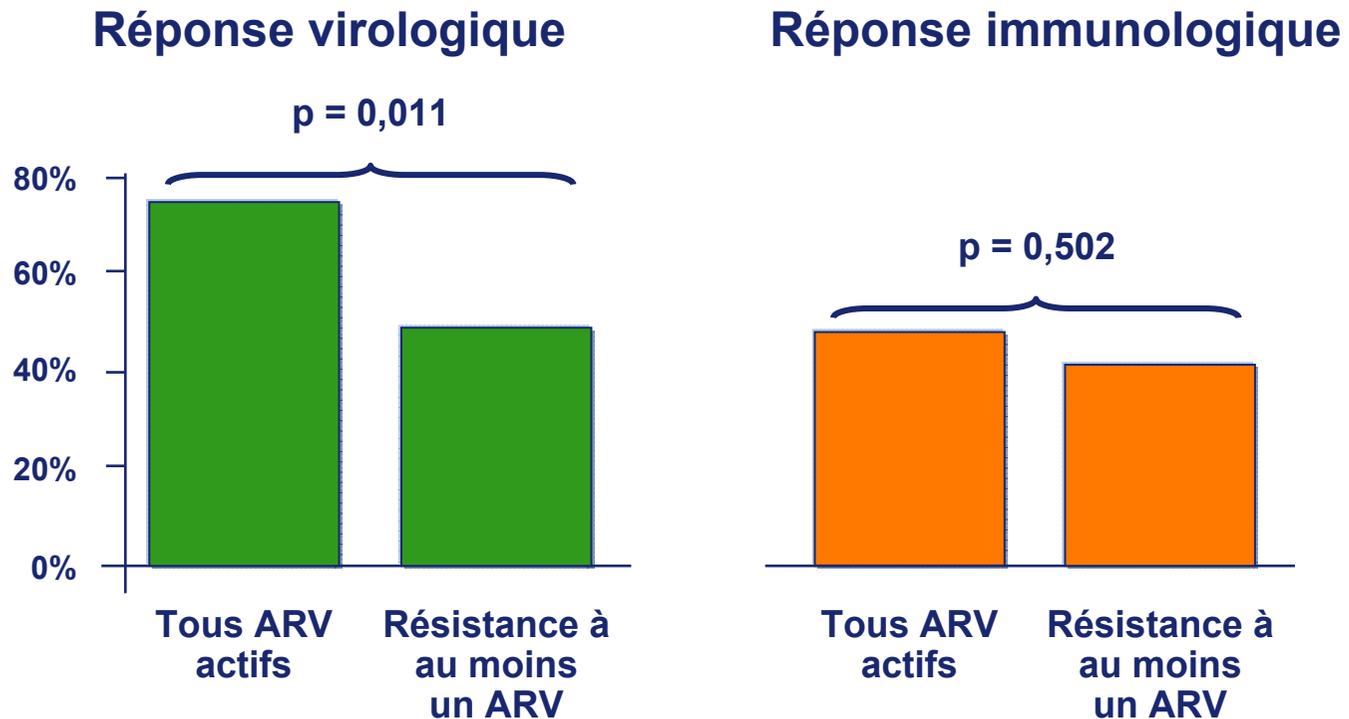


1416 patients

Fréquence de virus résistants

	2000-1999 n=249	2001-2002 n=299	2003-2004 n=327	2005-2006 n=385
R to NRTI	8%	8%	6.1%	5.4%
R to NNRTI	4%	2.7%	5.9%	4.4%
R to PI	5.6%	4.3%	3.4%	2%
R to at least 1 ARV	10.4%	12%	12.2%	10%
CI 95%	[6.6-14.2]	[8.4-15.7]	[8.7-15.8]	
List IAS				49/385 (12.7%)
Resistance to:				
1 class	5.6%	10%	9.2%	8%
2 or 3 classes	4.8%	2%	3%	1.8%

Résistance génotype avant traitement : influence sur la réponse immuno-virologique (EuroSIDA)



- 1 Réponse virologique : CV < 500 c/ml lors de la 1^{ère} mesure entre 6 et 12 mois après la mise sous traitement
- 2 Réponse immunologique : gain > 100 CD4/mm³, entre 6 et 12 mois après la mise sous traitement

Résistance initiale et échec virologique sous INNTI

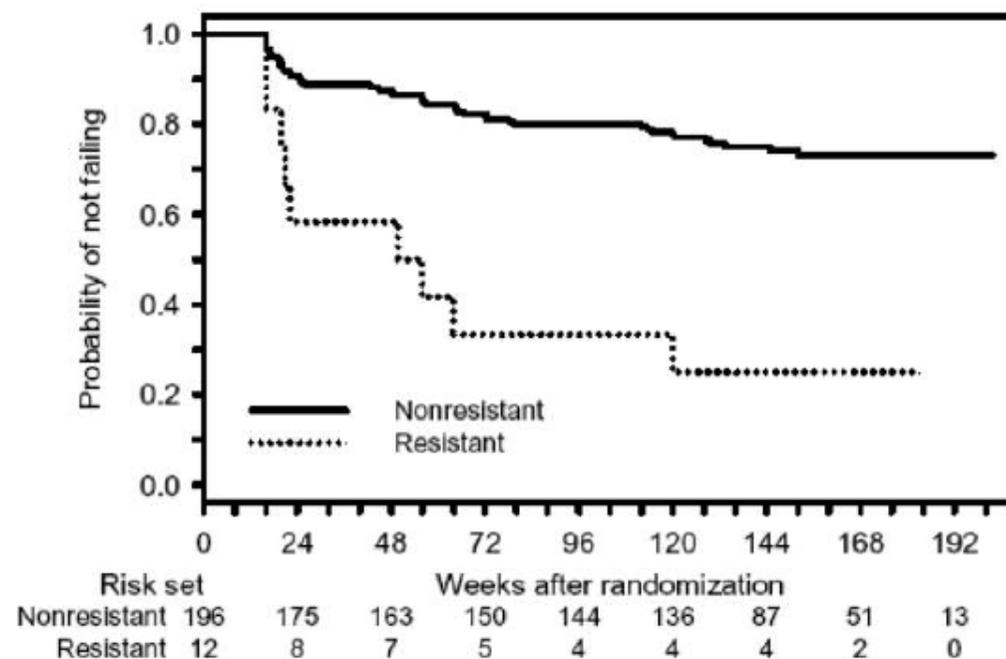
- Sous étude de ACTG 5095 : à l'inclusion

- 5% résistance INNTI

- 3% aux INTI

- 3% aux IP

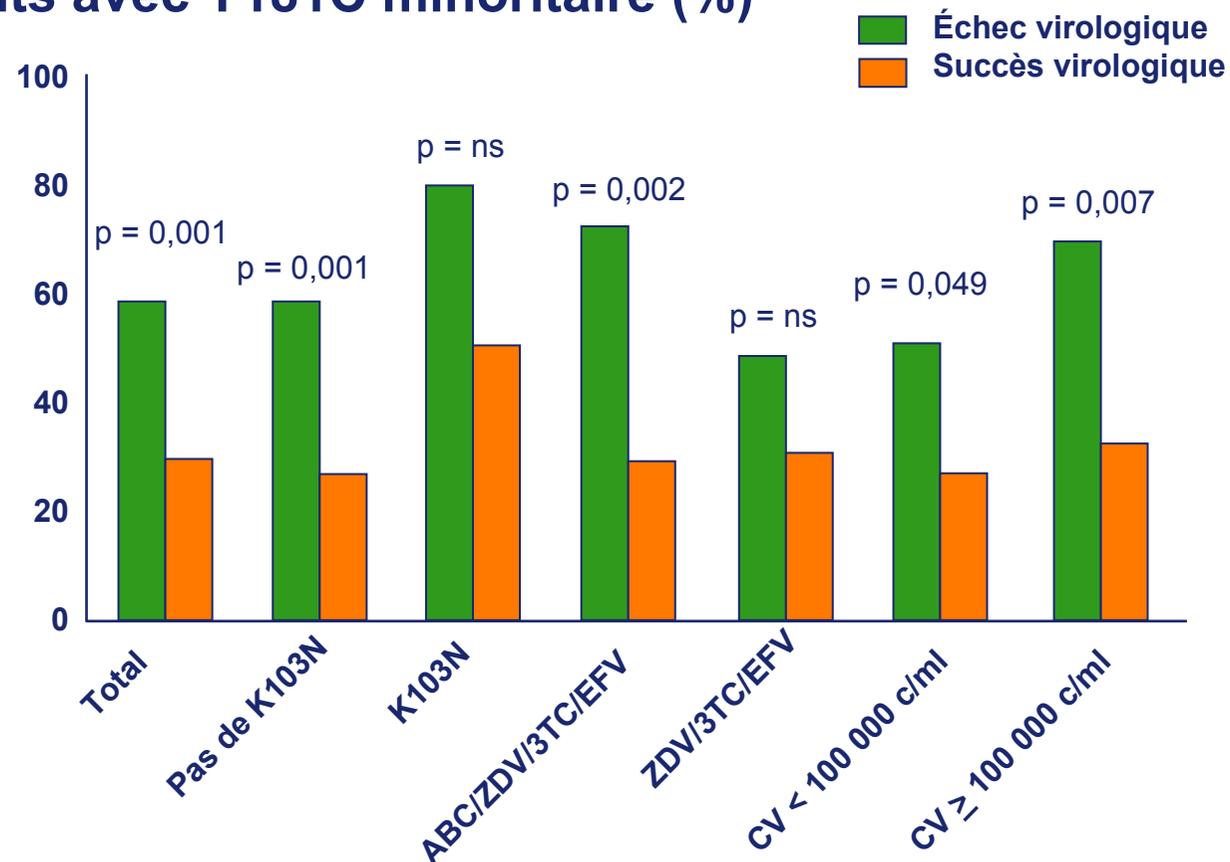
- HR pour échec si R INNTI après ajustement sur adhérence 3,13 (1,36 – 7,22)



Détection de variants minoritaires : signification clinique (2)

- Dans cette étude (ACTG 5095), la prévalence des mutants minoritaires Y181C est prédictive de la réponse virologique à un premier traitement par EFV

Patients avec Y181C minoritaire (%)



Détection des mutations INNTI par PCR sélective



Conséquences virologiques à l'échec

Essai ACTG 5142 : 2 INTIs + LPV/r versus 2 INTIs + EFV versus LPV/r + EFV chez des patients naïfs Analyse de la résistance à l'échec virologique

Résultats après un suivi médian de 112 semaines

Groupe de traitement	LPV/r + EFV n = 250	LPV/r + 2 INTIs n = 253	EFV + 2 INTIs n = 250	p
Nombre de patients randomisés				
Echec virologique, n (%)	73 (29 %)	94 (37 %)	60 (24 %)	0,006 (2 vs 3)
Génotype disponible, n	56	78	46	
≥ 1 mutation majeure, n (% parmi les échecs virologiques avec génotype)	39 (70 %)	16 (21 %)	22 (48 %)	0,03 (1 vs 3) < 0,001 (1 vs 2) 0,002 (2 vs 3)
Mutations INTIs détectées, n (%)	6 (11 %)	15 (19 %)	14 (30 %)	
M184I/V, n (%)	1 (2 %)	13 (17 %)	8 (17 %)	
• K65R, n (%)	0	0	3 (7 %)	0,05
Mutations INNTIs détectées, n (%)	37 (66 %)	2 (3 %)	20 (44 %)	0,03
• K103N, n (%)	31 (55 %)	0	11 (24 %)	
Mutations majeures IP*, n (%)	2 (4 %)	0	0	
Mutations 2 classes, n (%)	4 (7 %)	1 (1 %)	12 (26 %)	0,01 (1 vs 3) < 0,001 (2 vs 3)

* Parmi 30N, 32I, 33F, 46I, 47A/V, 48V, 50L/V, 82A/F/L/S/T, 84V ou 90M

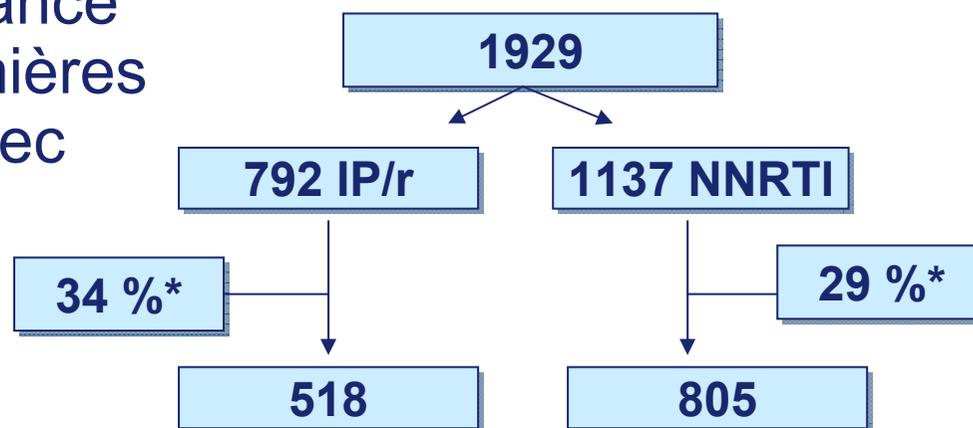
Haubrich R, IHDRW 2007, Abs. 57

Première ligne de traitement dans la cohorte suisse : comparaison IP/r et NNRTI (1)

- Objectif : évaluer l'émergence de mutations de résistance en comparant les premières lignes de traitement avec IP/r ou NNRTI.

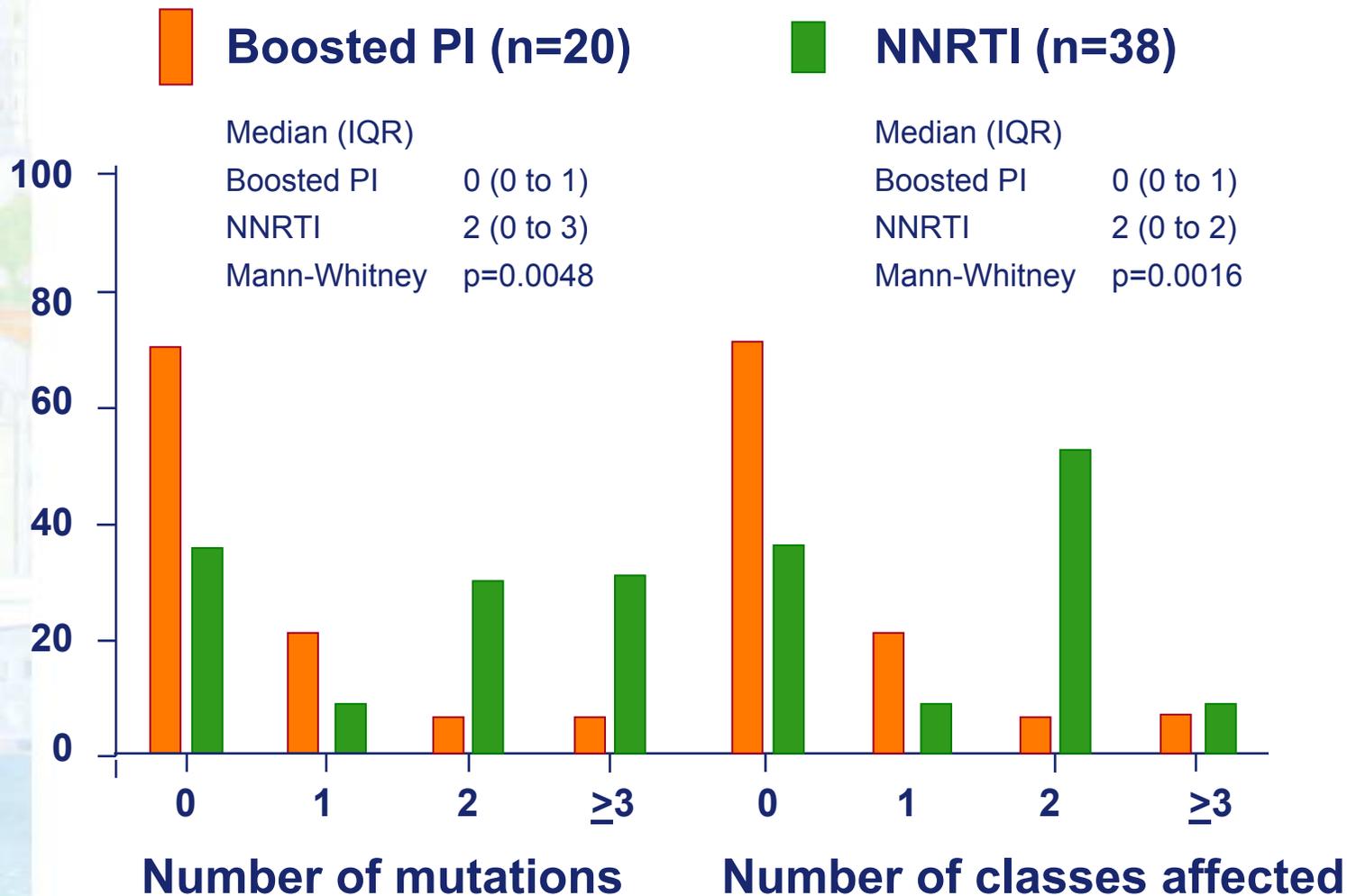
- Méthodologie :

- Patients de la cohorte suisse mis sous un premier ttt entre 01 1999 et 12 2005 et qui sont en échec*.



- Soit jamais indétectables et CV > 500cpm à M6 ou rebond > 500 après indétectabilité ou après arrêt
- ou changement de traitement

Première ligne de traitement dans la cohorte suisse : comparaison IP/r et NNRTI (3)



Les échecs virologiques sont rares et associés à un faible taux de résistance chez les patients VIH+ ayant débuté un HAART entre 2001 et 2004

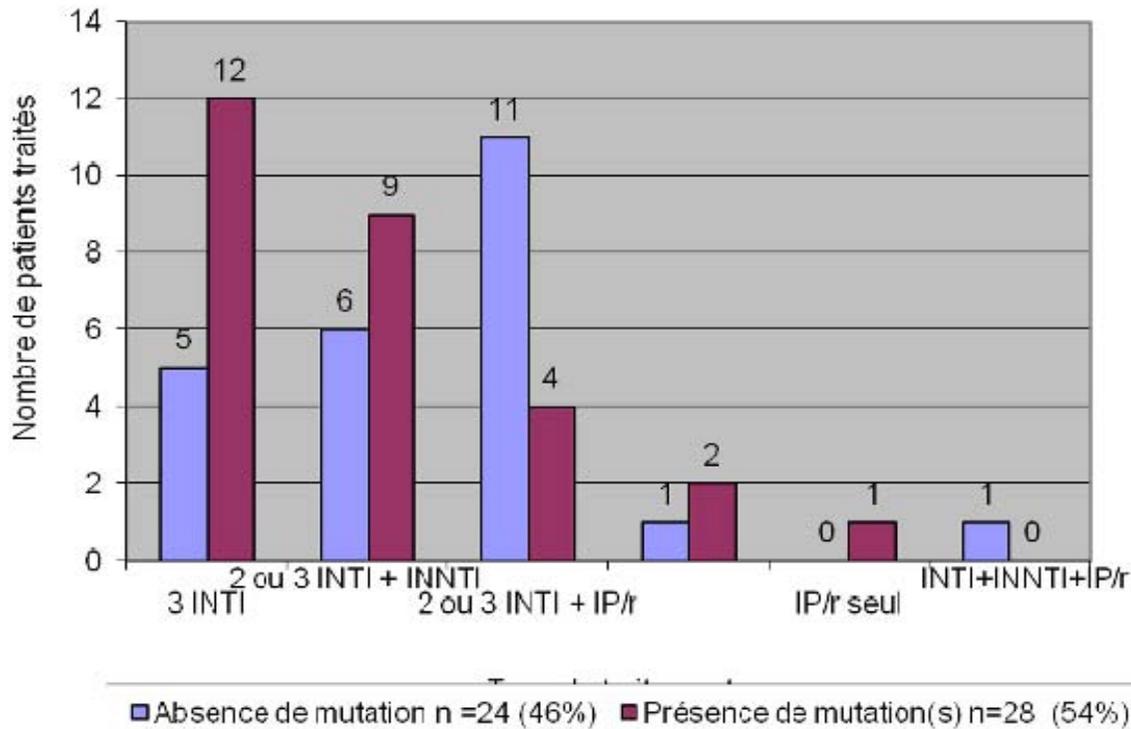


LOUVIGNE C¹., ANDRE-GARNIER E²., ALLAVENA C¹⁻²., ARIAS J²., RELIQUET V. ¹⁻², FERRE V²., RAFFI F¹⁻².

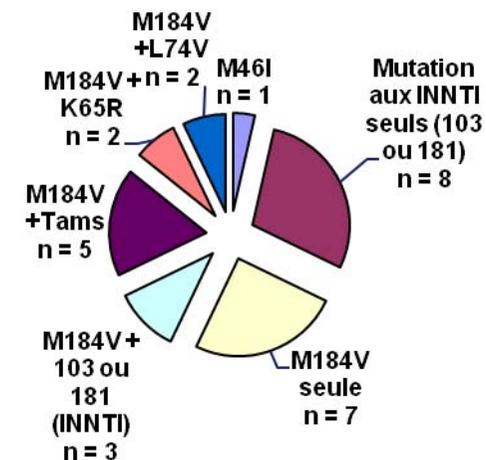
¹Infectiologie, ²EA 4271 « Immunologie et polymorphisme génétique », CHU Nantes

Entre Janvier 2001 et Décembre 2004, 277 initiations de traitement, suivi jusqu'en Avril 2007 : INTI + IP/r (52 %), INTI + INNTI (25 %)
57 échecs virologiques (52 évaluables)

Mutations au 1er échec selon le traitement ARV n=52



Répartition des mutations n=28

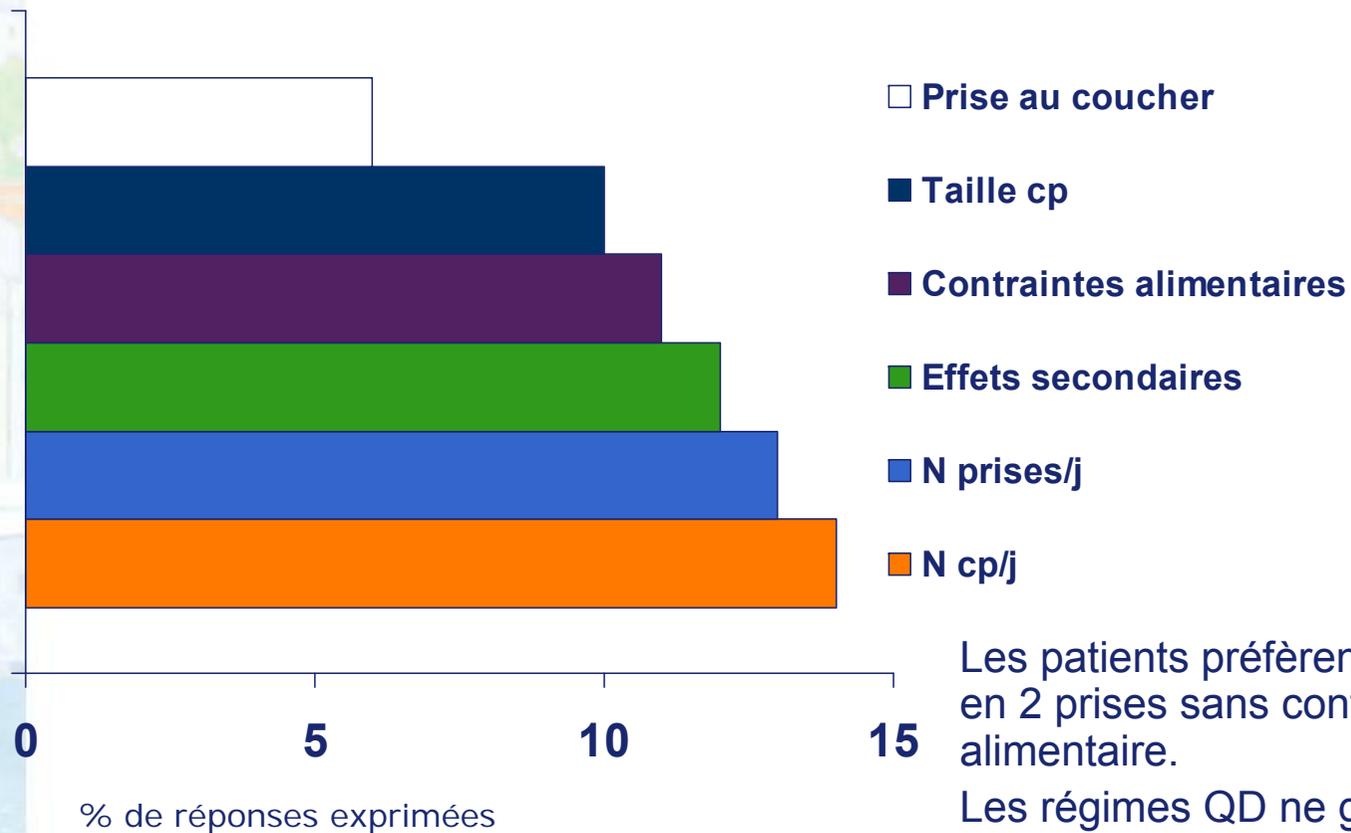




L'impact de l'observance

Facteurs modifiant l'observance

■ Importance relative des différents facteurs sur l'observance



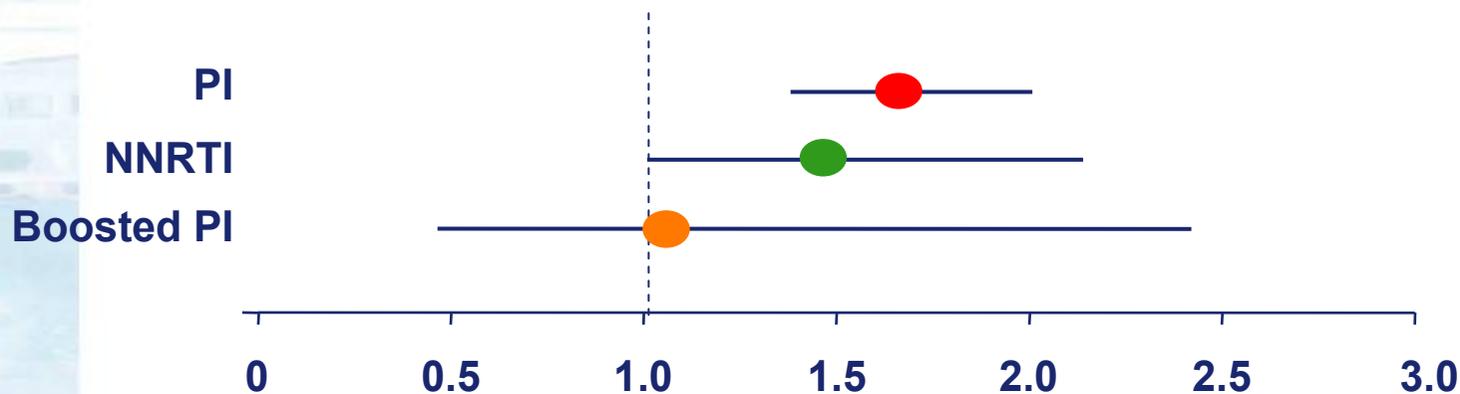
Les patients préfèrent 2 cp par jour en 2 prises sans contrainte alimentaire.

Les régimes QD ne garantissent pas une meilleure observance (perception des patients).

Boosted PIs Less Affected by Suboptimal Adherence

- HOMER cohort study: 1634 patients (1996-2003) with undetectable VL
- Adherence calculated and stratified $\geq 95\%$ or $< 95\%$ based on pharmacy scripts filled
- 606 pts (37%) experienced breakthrough viremia

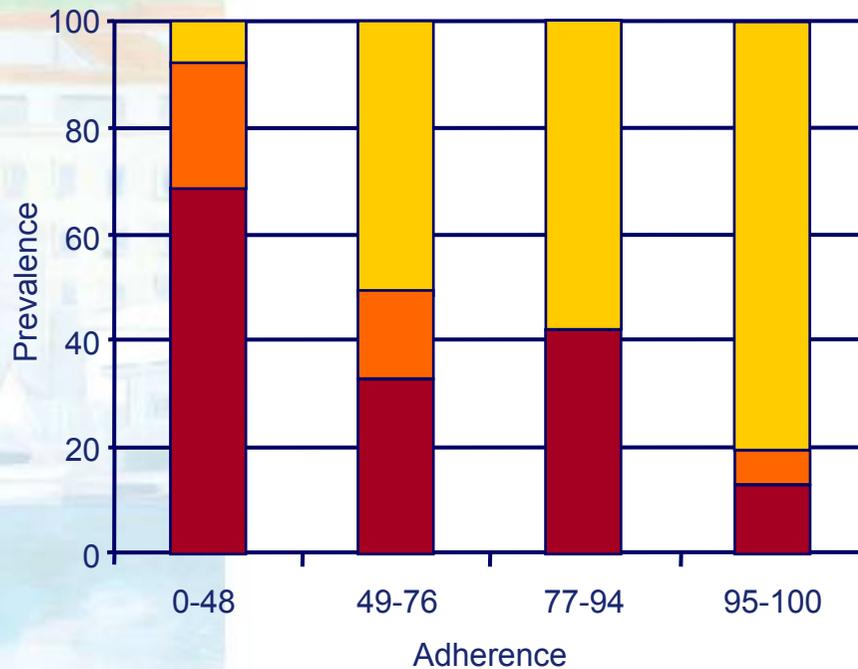
Hazard ratio for VF in patients with $< 95\%$ adherence



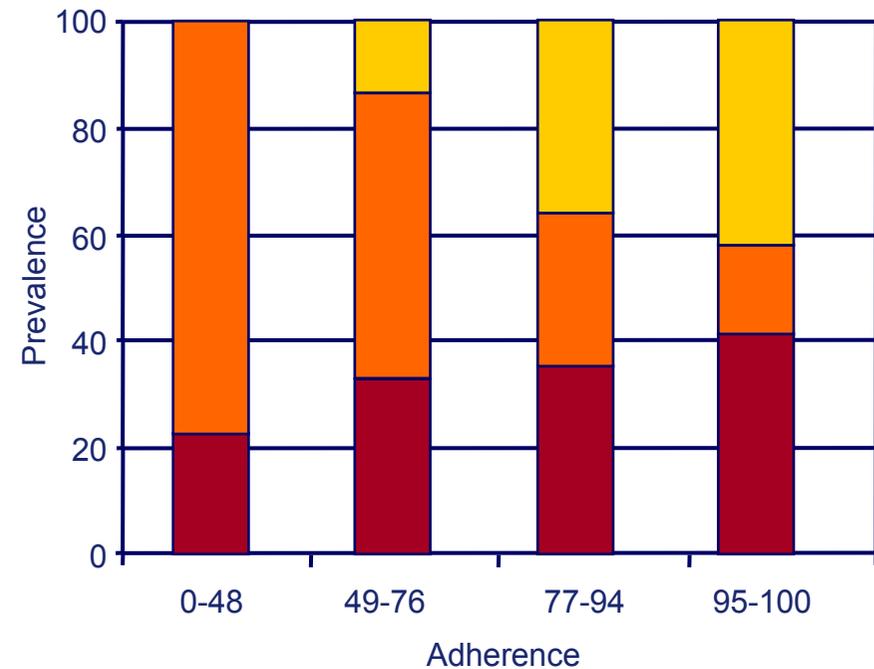
Relation adhérence / échec virologique

- 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

Les populations particulières

Les IP/r sont indiqués chez

- La femme avec un désir de grossesse
- Les personnes présentant des troubles psychiatriques
- Les populations virales particulières
 - La souche majoritaire
 - Les souches minoritaires
 - Sous type O
 - VIH 2 (pas tous les IP)

En conclusion

- En choisissant un IP/r en première ligne
 - On est efficace
 - On a le choix de l'IP
 - La tolérance court et moyen terme est satisfaisante
 - Les conséquences en cas d'échec sont limitées,
 - Les options futures sont conservées

