

Place des analogues non nucléosidiques
de la reverse transcriptase (INNTI),
et recommandations de bon usage

S Matheron

CHU Bichat – Claude Bernard

Place des INNTI

- Molécules
- Données de la littérature, recommandations
 - chez les patients naïfs
 - Efficacité
 - Tolérance
 - Résistance, barrière génétique
 - Interactions
 - chez les patients prétraités
 - indications
 - simplification
 - intolérance, risque métabolique, cardio-vasculaire
 - Échec
 - Efficacité, tolérance
- Du bon usage

Place des INNTI

- Molécules
 - Névirapine
 - Efavirenz
 - Delavirdine
 - Etravirine
 - Rilpivirine

Place des INNTI : Patients naïfs

- Recommandations nationales*
 - 2 INTI + 1 IP/r
 - 2 INTI + 1 INNTI

**Rapport du groupe d'experts pour la prise en charge des personnes vivant avec le VIH
P Yeni, 2006, en cours de réactualisation*

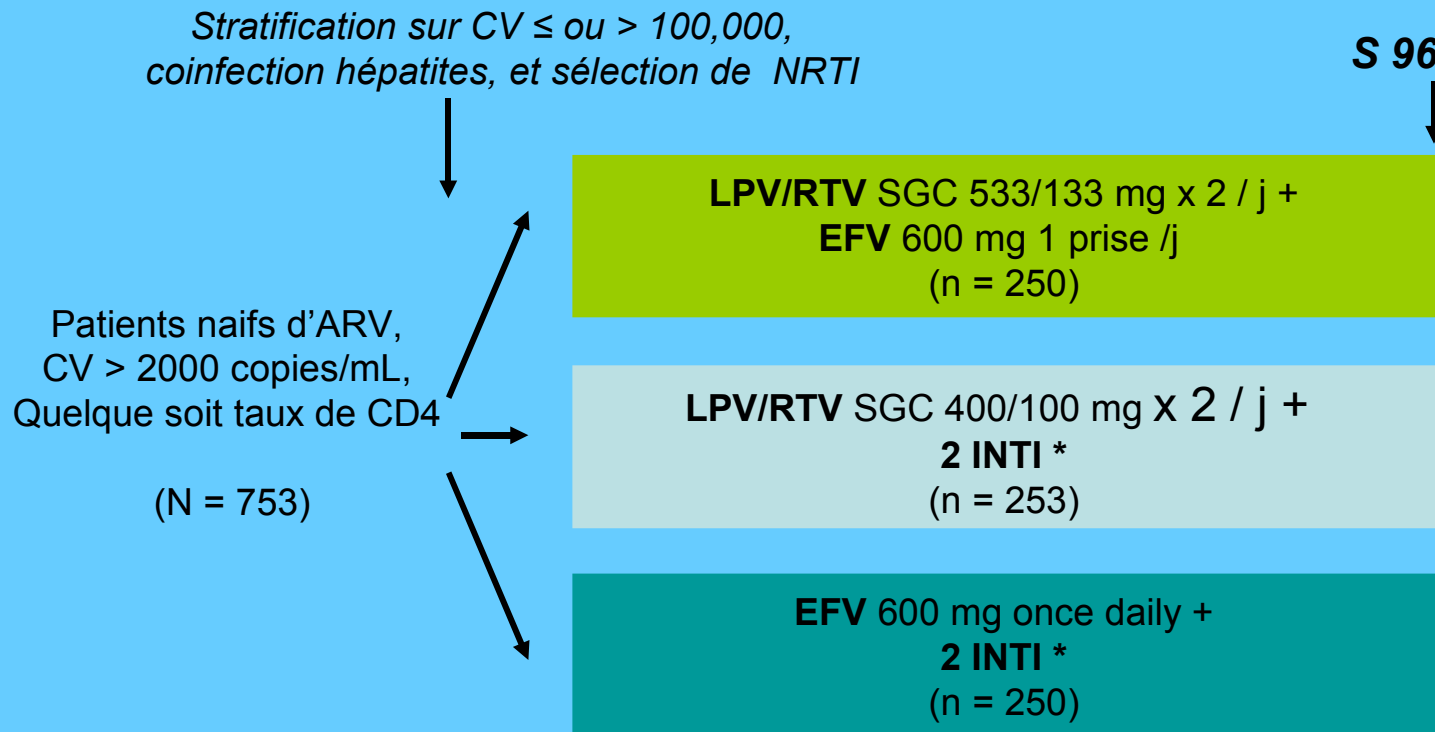
Place des INNTI : Patients naïfs

- Efficacité comparée
 1. 2 NUC + 1 IP versus 2 NUC + 1 Non Nuc
 2. Efavirenz versus Névirapine
 3. 2 Nuc associés au Non Nuc

Effacité comparée

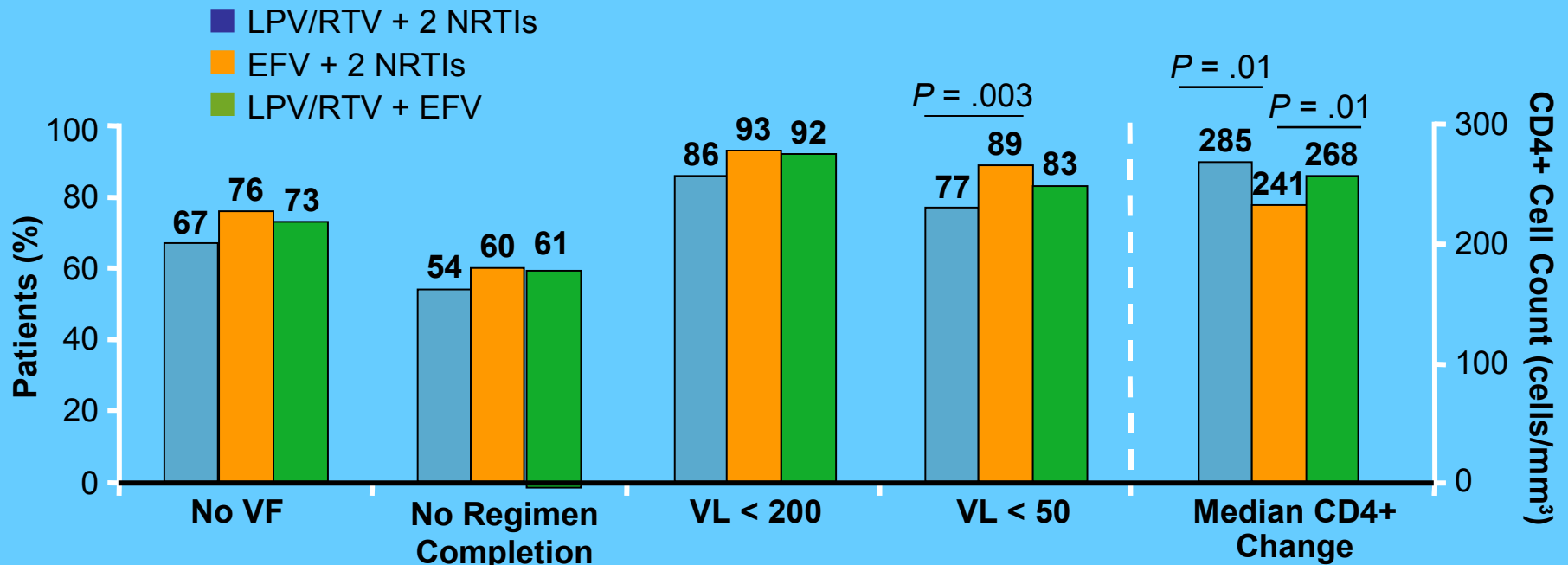
2 INTI + 1 IP versus 2 INTI + 1 INNTI

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



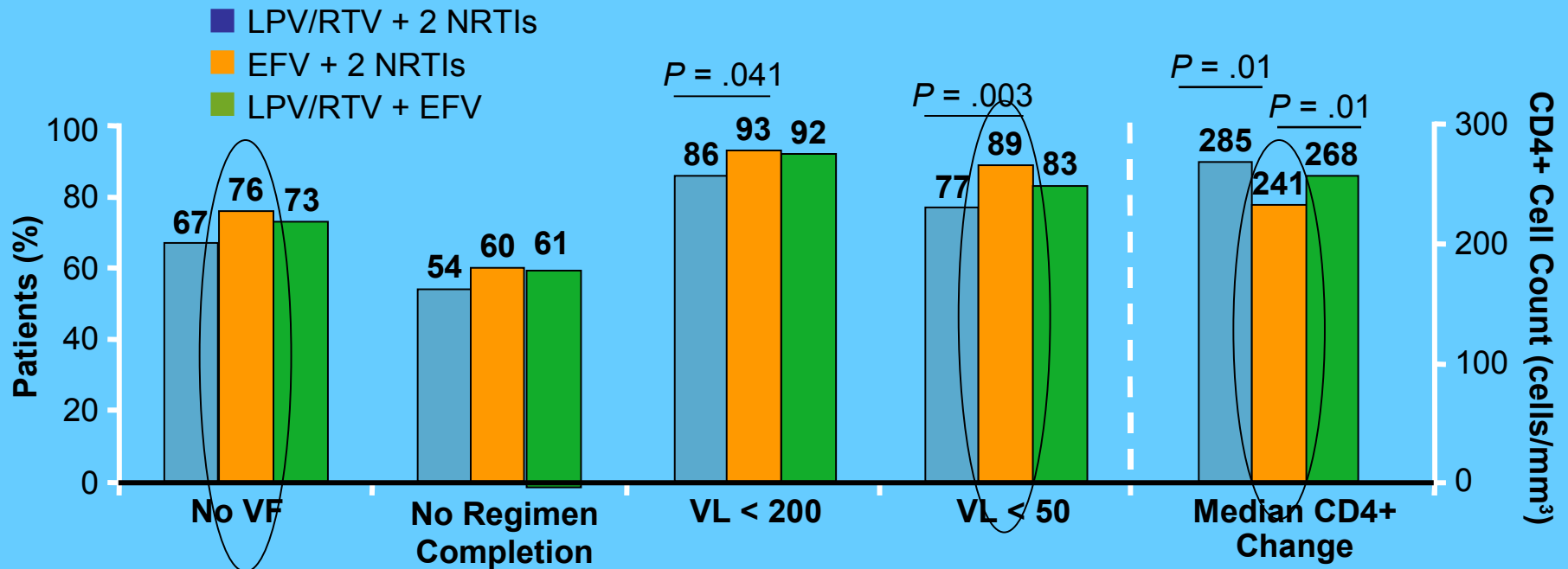
*3TC + ZDV, d4T XR, ou TDF, choisi par investigateur avant la randomisation

ACTG 5142: Résultats à S96 (ITT)



- EFV + 2 NRTIs superior to LPV/RTV + 2 NRTIs in coprimary endpoint of time to virologic failure ($P = .006$)
- LPV/RTV + 2 NRTIs superior to EFV + 2 NRTIs in CD4+ cell count change

ACTG 5142: Résultats à S96 (ITT)

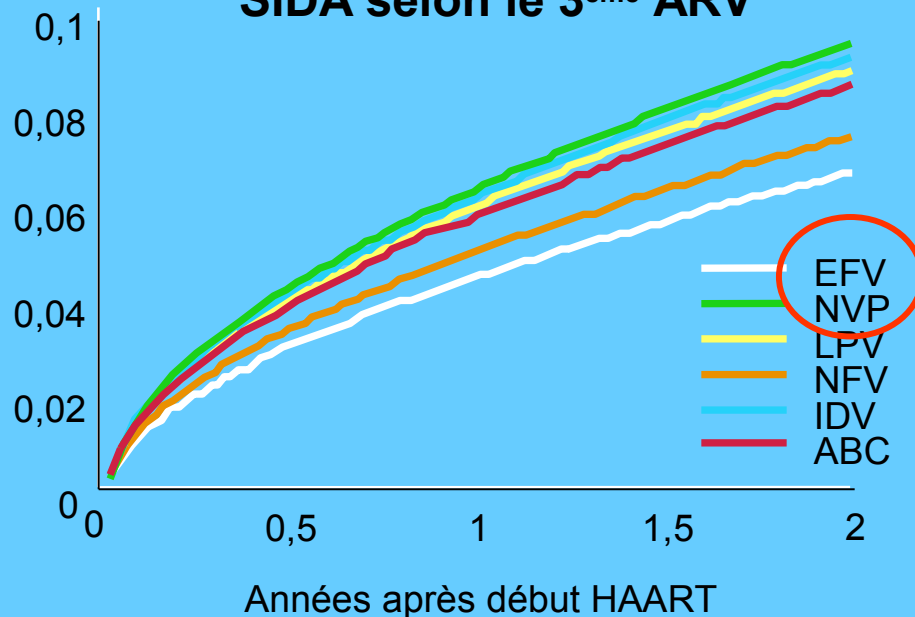


- EFV + 2 NRTIs superior to LPV/RTV + 2 NRTIs in coprimary endpoint of time to virologic failure ($P = .006$)
- LPV/RTV + 2 NRTIs superior to EFV + 2 NRTIs in CD4+ cell count change

Efficacité virologique et clinique des différentes trithérapies à base de ZDV/3TC selon le 3^{ème} ARV

- **ART-CC (16 cohortes Europe + Am. du Nord)**
- 13 848 patients débutant trithérapie avec ZDV/3TC après le 1/1/2000
- Succès virologique à 6 mois significativement plus élevé avec EFV
- Différences en termes de progression clinique ou décès moins marquées

Risque cumulé de décès ou de SIDA selon le 3^{ème} ARV



CV > 500 c/ml à M6 (ITT, DM = E)

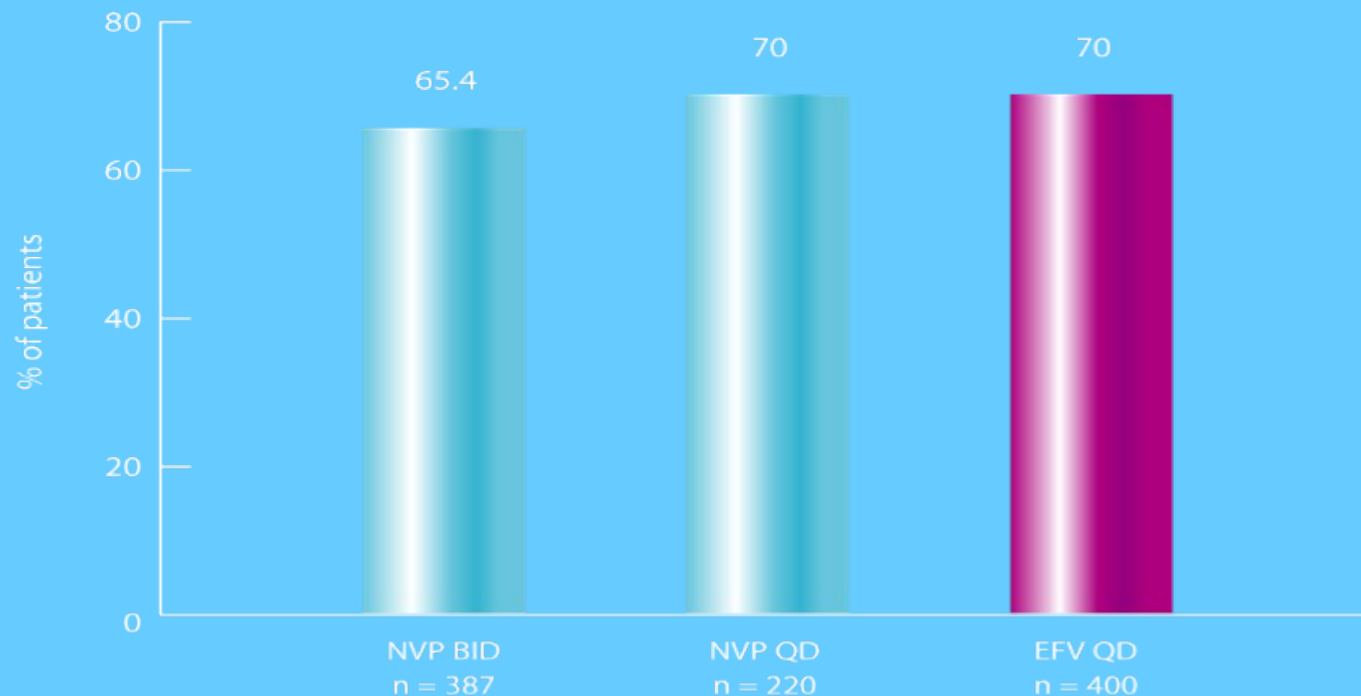
3 ^{ème} ARV	n	Analyse multivariée ajustée
EFV	3 757	1
NVP	2 071	1,48 (1,31-1,68)
LPV/r	2 443	1,14 (1,00-1,29)
NFV	2 079	2,02 (1,79-2,28)
IDV	1 215	1,60 (1,38-1,85)
ABC	2 283	1,54 (1,36-1,74)

Analyse multivariée du risque de progression clinique ajustée sur toutes les co-variables :

HR (IC 95 %) du risque de décès ou SIDA vs EFV :
 NVP 1,31 (1,07-1,6) ;
 LPV/r 1,22 (1,02-1,46) ; NFV 0,99 (0,82-1,19) ;
 IDV 1,24 (1,02-1,52) ;
 ABC 1,17 (0,96-1,43)

Efficacité comparée des Non Nuc

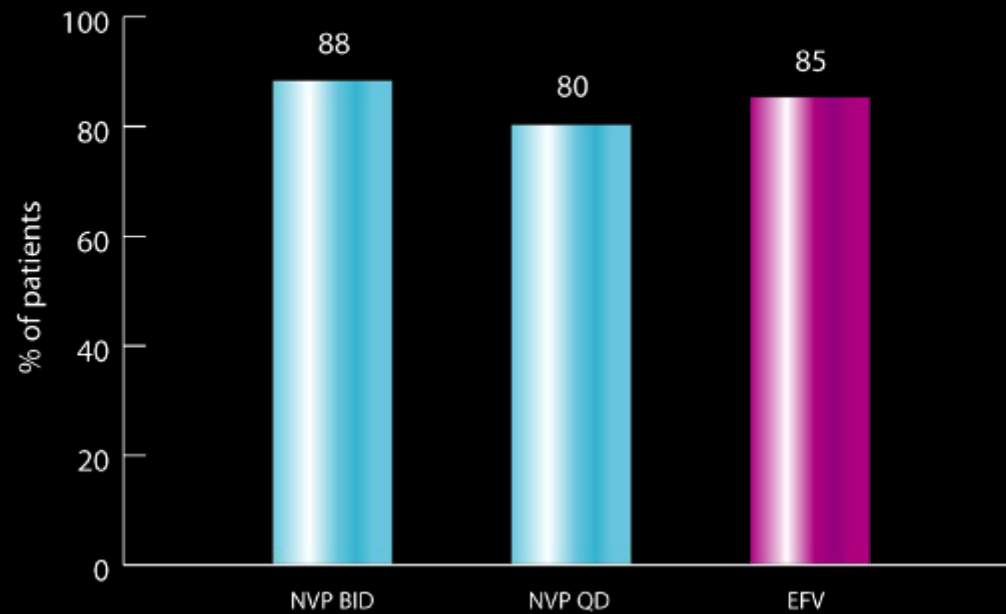
Etude 2NN (+ d4T, 3TC) : % de patients avec CV < 50 cp/ml → S48 (ITT)



Nuc associés au Non Nuc : essai Daufin TDF+3TC+NVP

- Essai randomisé ouvert chez des patients naïfs avec CD4 < 350 /mm³ (< 250/mm³ chez les femmes)
 - Bras 1 : ZDV/3TC 300/150 mg + NVP 200 mg x 2/j (n = 35)
 - Bras 2 : TDF 300 mg + 3TC 300 mg + NVP 400 mg x 1/j (n = 36)
- Arrêt de l'essai après constatation de 7 échecs virologiques primaires, tous dans le bras 2
- Taux d'échec chez les 71 patients inclus au moment de l'arrêt de l'essai
 - Bras 1 : 1/35 (rebond)
 - Bras 2 : 9/36 (8 non-réponses, 1 rebond) : **25 %**
- Profils de résistance préoccupants dans le bras 2
 - K65R : 6/9 – R INNTI : 7/9 – M184V : 3/9
 - Résistance à ≥ 2 classes chez 7/9 patients
- Pas d'explication à ces résultats inattendus
 - C résiduelles de NVP non différentes dans les 2 bras
 - Dans le bras 2, CV à J0 plus élevée chez les 9 patients en échec que chez les 27 patients en succès

Efficacité : durabilité de la réponse virologique



De Wit F, et al., 4th IAS, Sydney 2007. Abstract #143LB

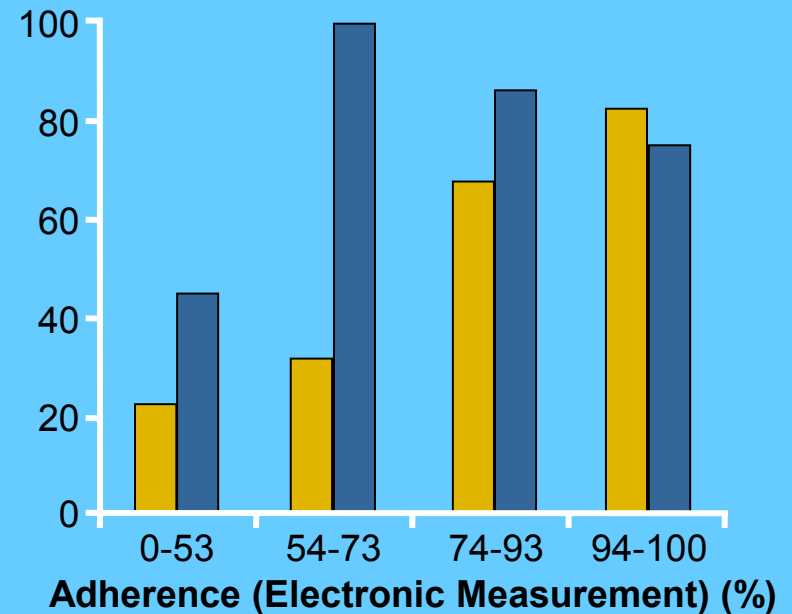
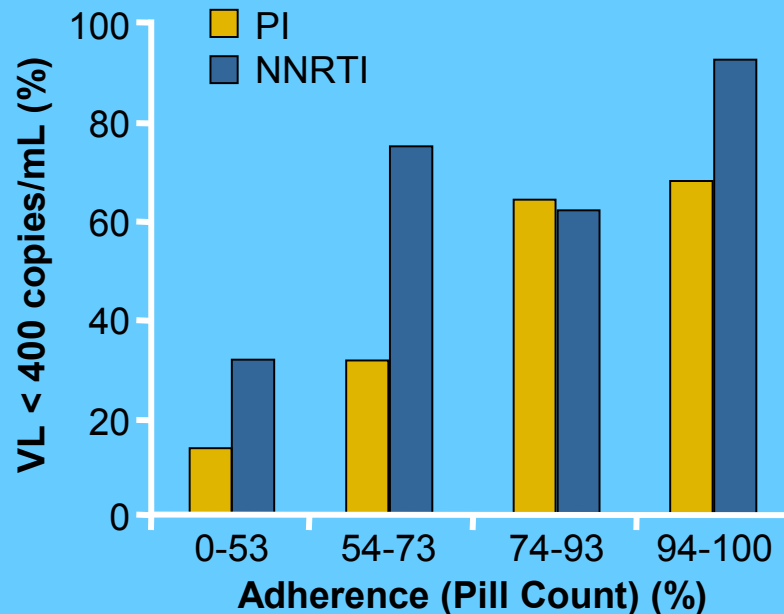
NNRTI More Forgiving of Suboptimal Adherence Than Unboosted PI

109 indigent patients in San Francisco

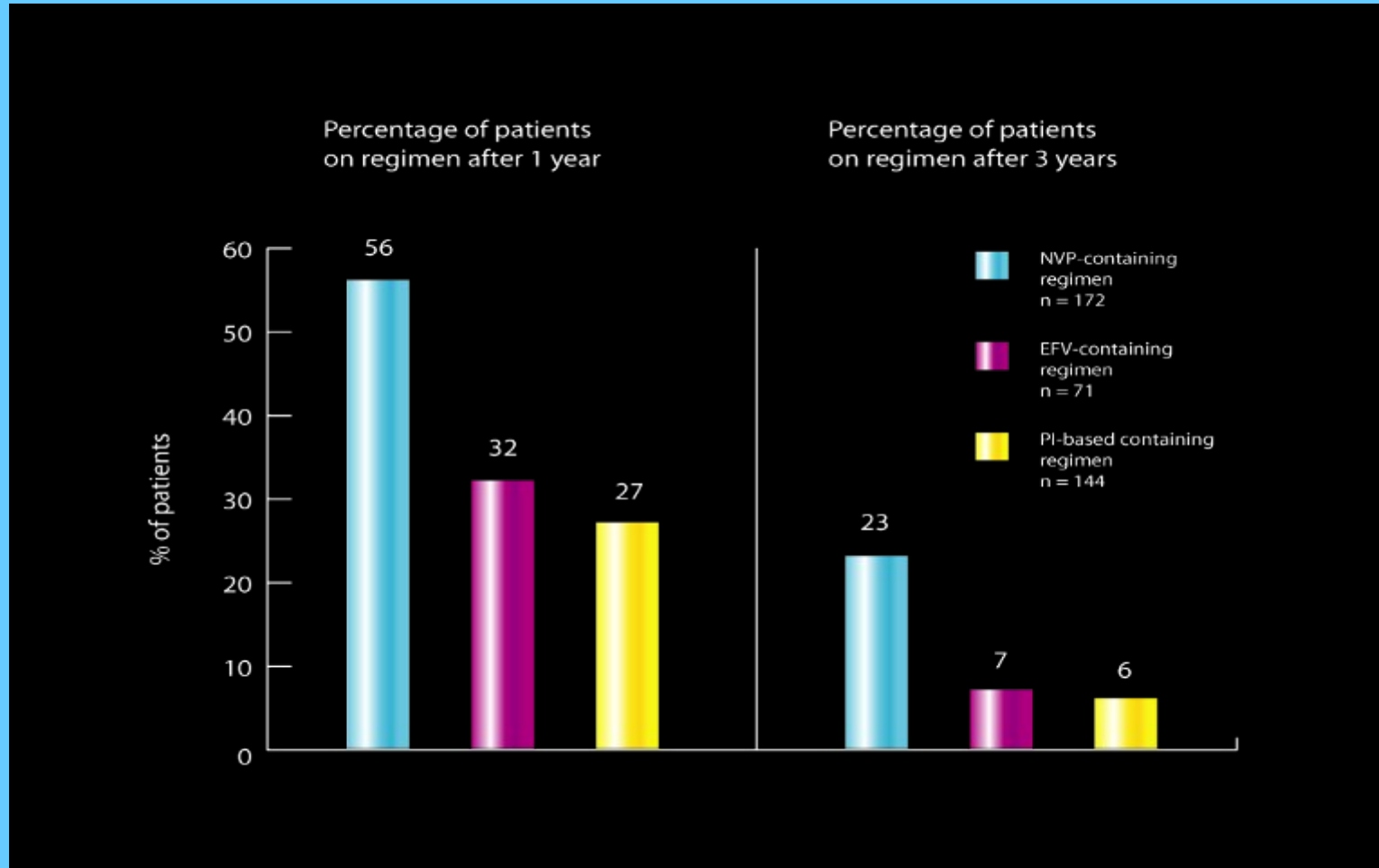
- 56 unboosted PI, 53 NNRTI regimen

VL < 400 reliably seen with NNRTI if adherence > 54%, but with unboosted PI, only with very high adherence

Predictors of VL < 400: NNRTI use, adherence, high CD4+ nadir, time on Rx



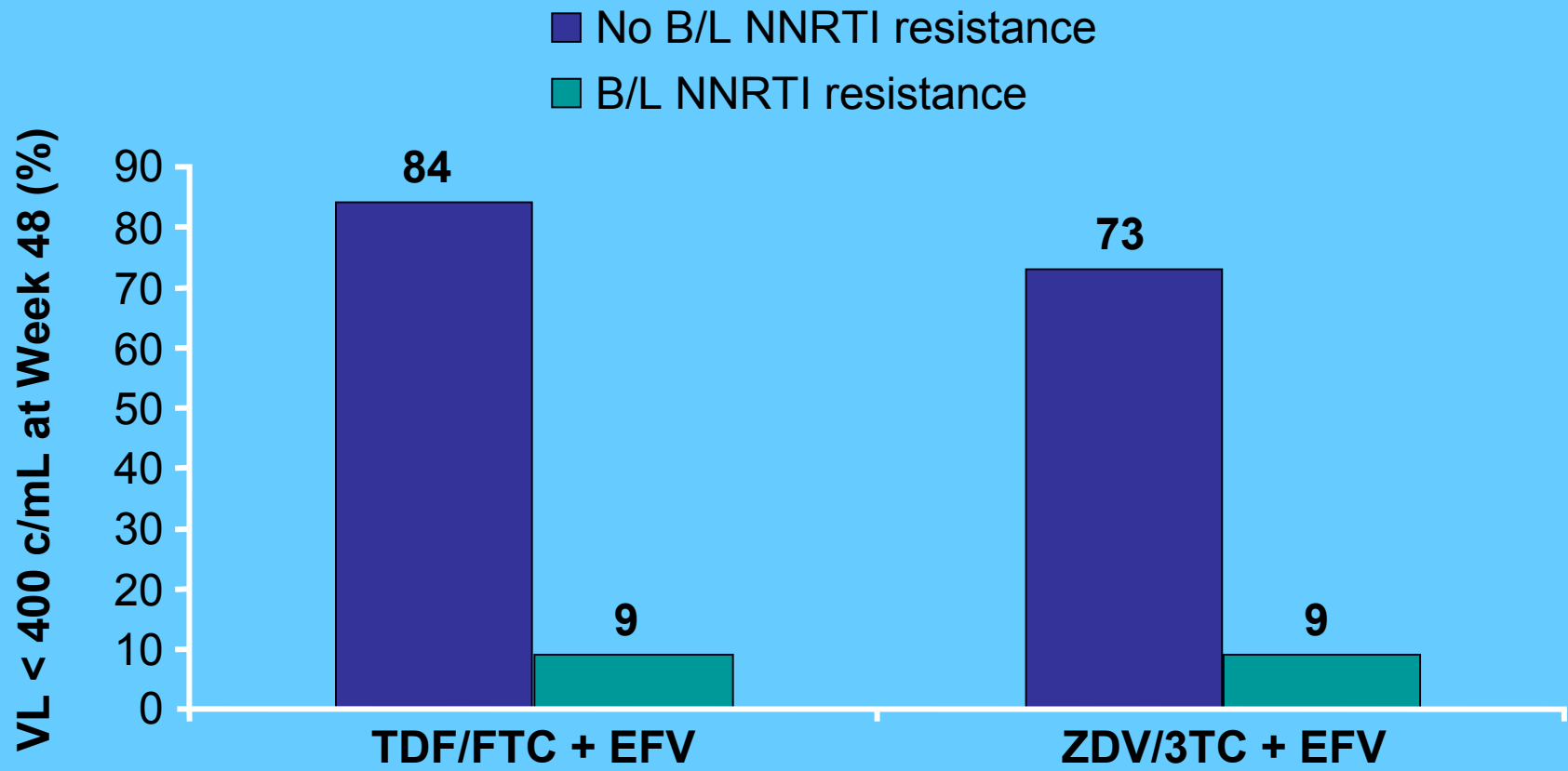
Efficacité : maintien du Ttt initial



Place des INNTI : résistance, barrière génétique

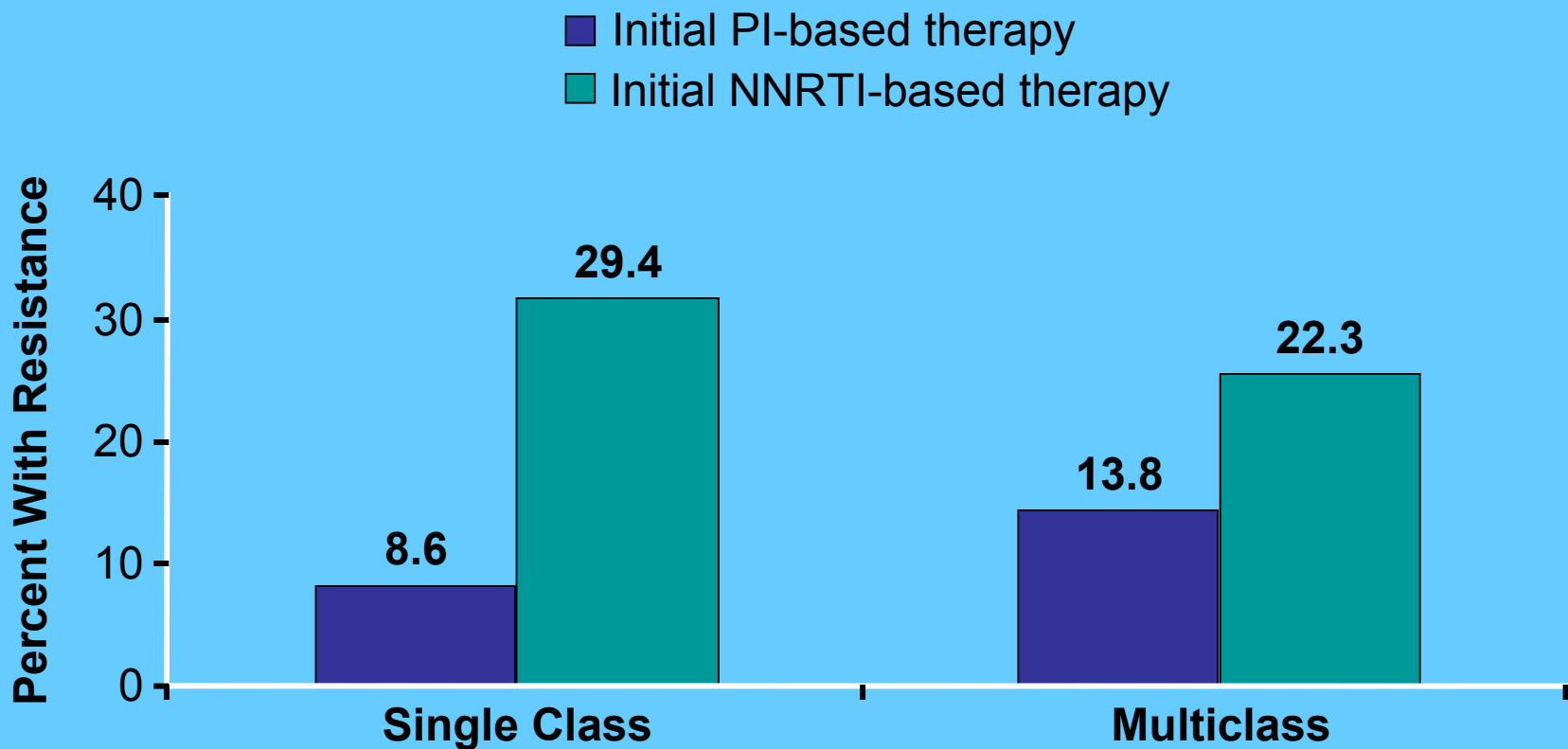
- Barrière génétique basse
 - 1 mutation => résistance
 - résistance croisée NVP- EFV-DVD
- Activité de l'etravirine
 - conservée en présence de mutation K103N
 - diminuée en présence de plusieurs mutations dont Y181C

GS 934: Résistance aux INNTI à baseline



FIRST:

Risque de résistance au moment de l'échec virologique, en fonction du traitement initial



Place des INNTI

- Interactions médicamenteuses
 - Inducteurs du cytochrome CYP3A4
 - adaptation de posologie
 - Méthadone
 - Buprénorphine
 - Rifampicine diminue les concentrations d'EFV

Effets indésirables des INNTI

Sévères et mettant en jeu le pronostic vital

Hépatiques (symptomatiques)	NVP
Rash cutané, Sd de Steven-Johnson...	NVP > EFV, DLV
Hépatotoxicité (hépatite clinique ou cytolysé asymptotique)	Tous les non Nuc

Effets secondaires retentissant sur la qualité de vie et/ou sur l'observance

Central nervous system effects	EFV
--------------------------------	-----

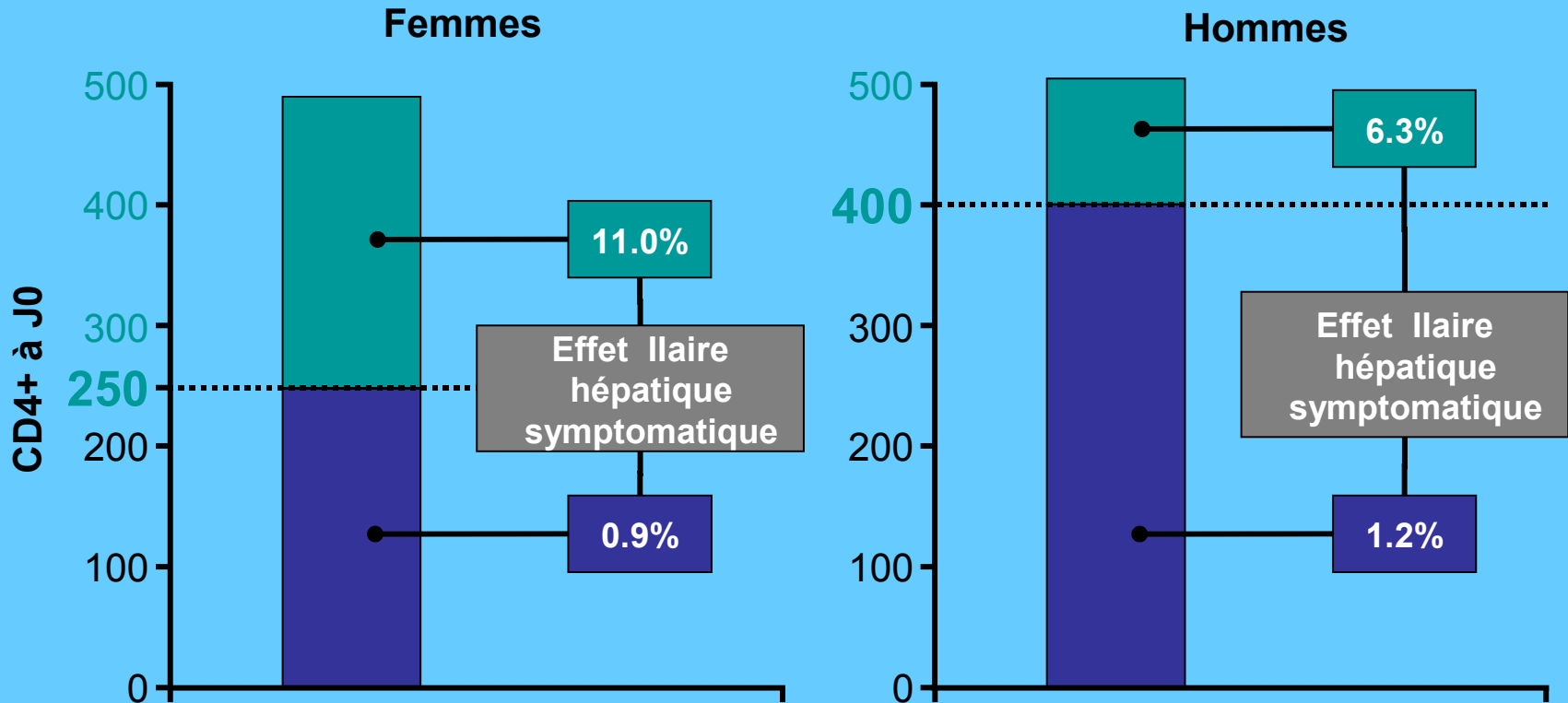
Autres effets secondaires

Térogénicité	EFV
--------------	-----

Place des INNTI : Patients naïfs

- **Effets secondaires => recommandations de bon usage**
 - Hépatiques de la névirapine
 - Fréquence liée à
 - Sexe (femmes)
 - taux de CD4 (> 400 chez les hommes, > 250 chez les femmes)
 - Ethnie (étude Thai)
 - Prévenus par posologie/2 pendant 2 1ères semaines et surveillance rapprochée (/15J) des transaminases pendant 16 semaines
 - Neurologiques de l'EFV
 - Métaboliques
 - Non Nuc vs IP/r
 - NVP vs EFV
 - Tératogènes de l'EFV

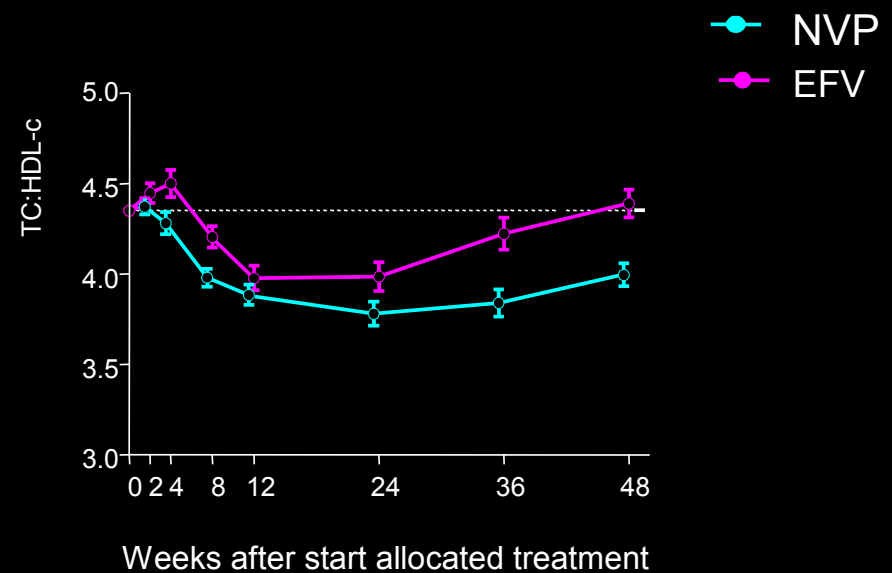
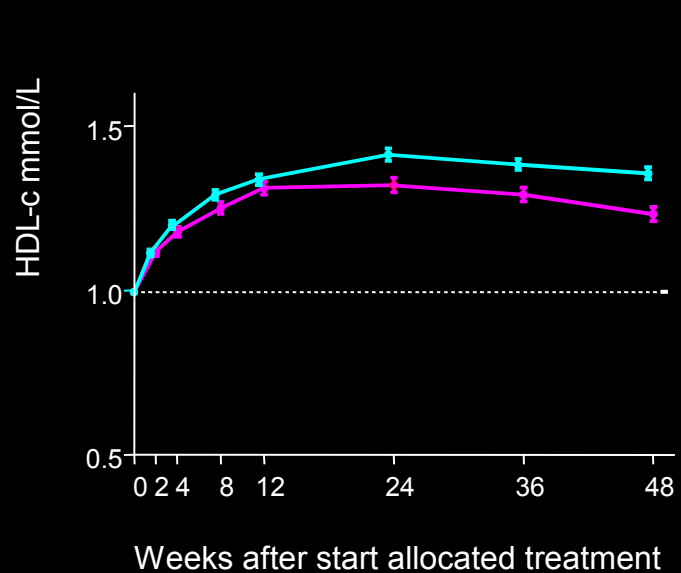
Impact du taux de CD4 et du sexe sur le risque d'hépatotoxicité de la névirapine



Place des INNTI : Patients naïfs

- **Effets secondaires => recommandations de bon usage**
 - Hépatiques de la névirapine
 - Fréquence liée à
 - Sexe (femmes)
 - taux de CD4 (> 400 chez les hommes, > 250 chez les femmes)
 - Ethnie (étude Thai)
 - Prévenus par posologie/2 pendant 2 1ères semaines et surveillance rapprochée (/15J) des transaminases pendant 16 semaines
 - Neurologiques de l'EFV
 - Métaboliques
 - Non Nuc vs IP/r
 - NVP vs EFV
 - Tératogènes de l'EFV

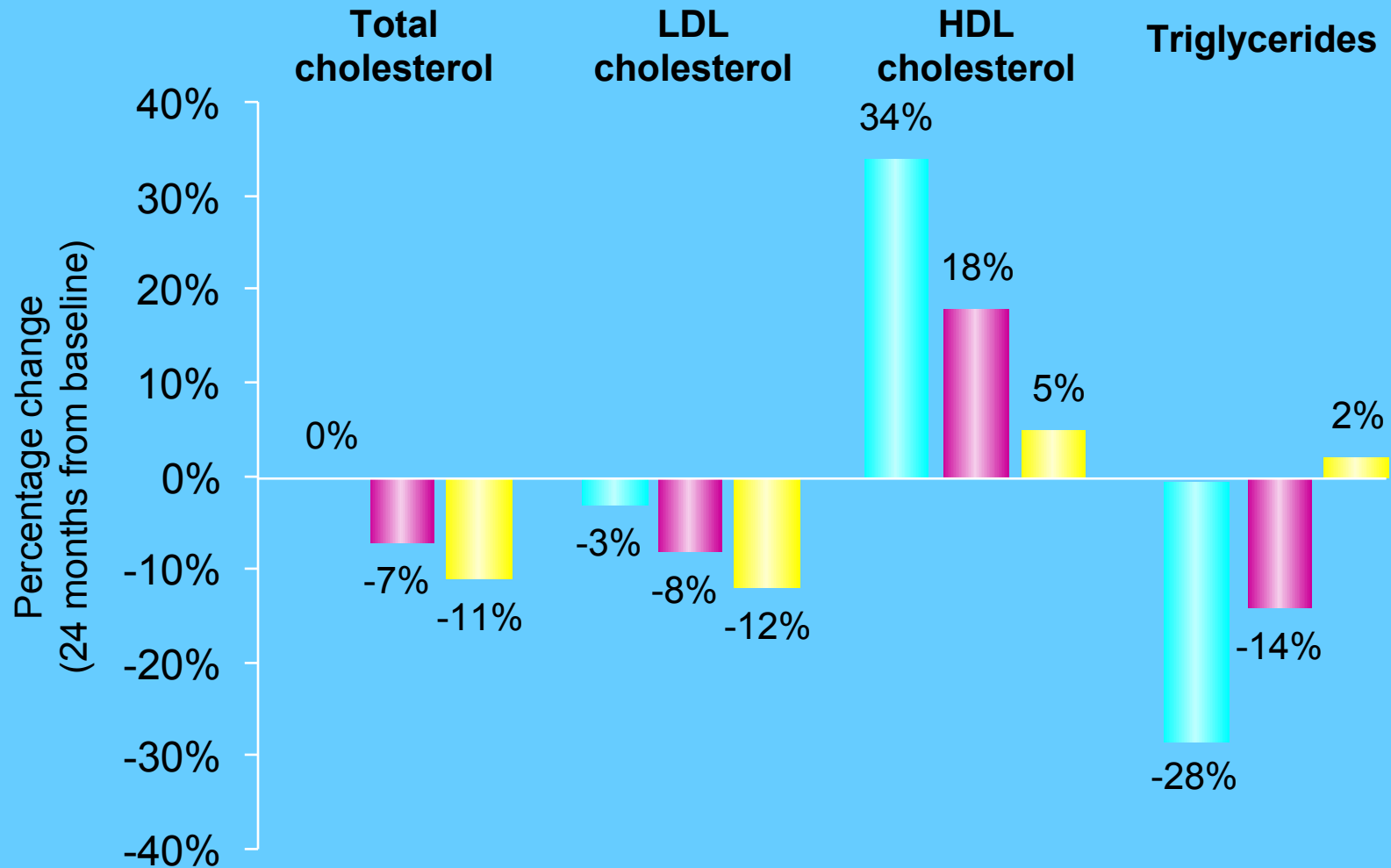
2NN study: Changes in lipid concentrations



Both NVP-only arms, compared with EFV:

- larger increase in HDL-c
- larger decrease in TC:HDL-c ratio
- smaller increase in TG

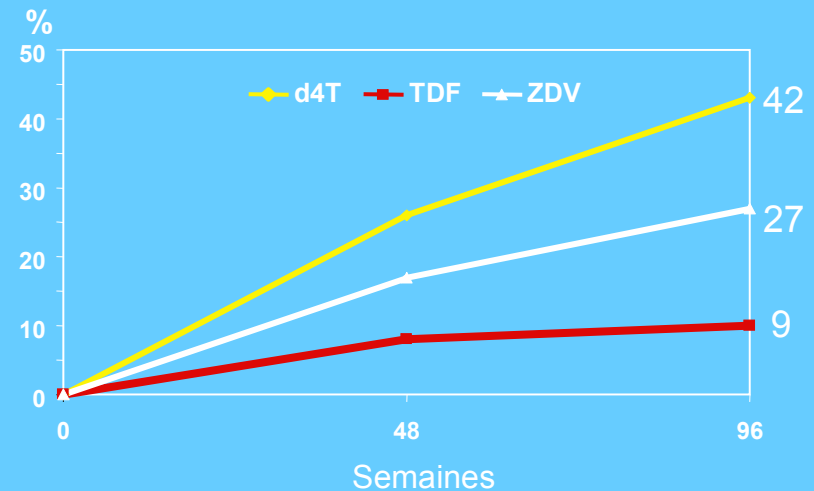
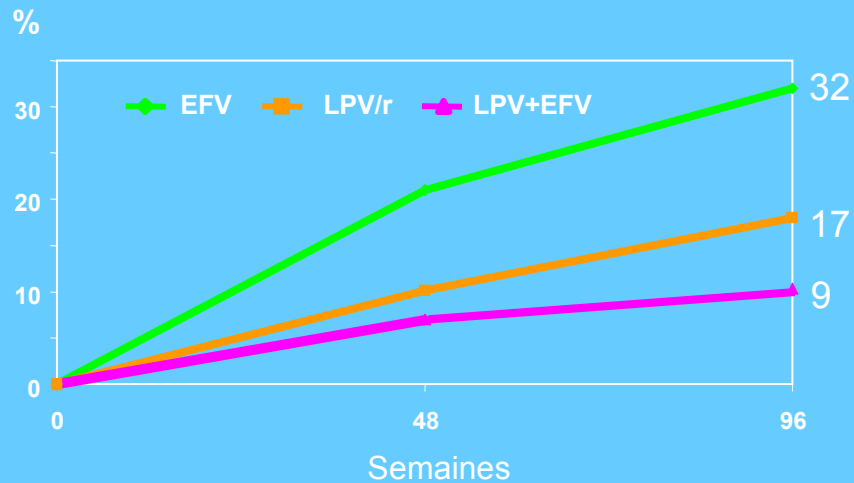
LIPNEFA – 24 months



ACTG 5142 : Tolérance métabolique (1)

Evaluation graisse périphérique (DEXA)

Fréquence lipoatrophie périphérique (perte graisse > 20 %)



Analyse de régression logistique : risque de lipoatrophie à S96

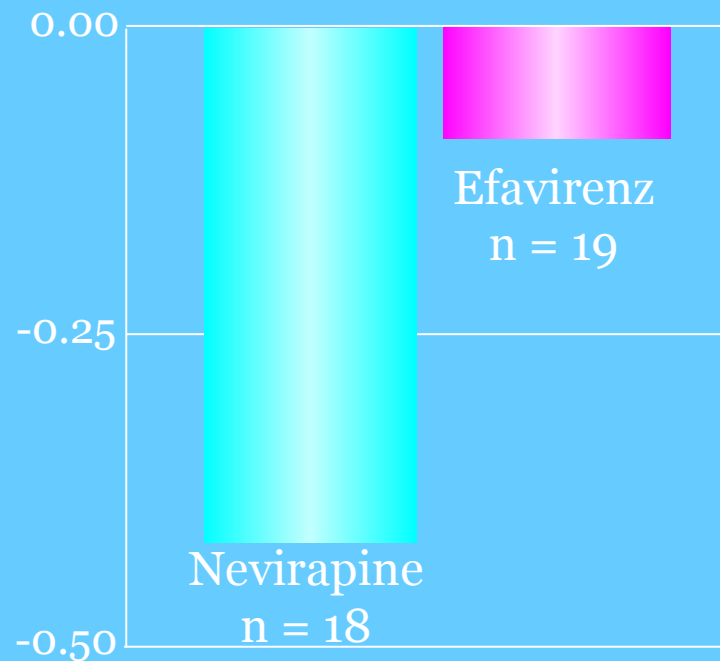
Comparaison	OR (IC 95%)	p
EFV vs LPV/r	2,7 (1,5 -4,6)	< 0,001
d4T vs ZDV	1,9 (1,1-3,5)	0,029
TDF vs ZDV	0,24 (0,12-0,5)	< 0,001

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

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

SIROCCO Study: Switching Patients With High LDLc From Efavirenz to Nevirapine

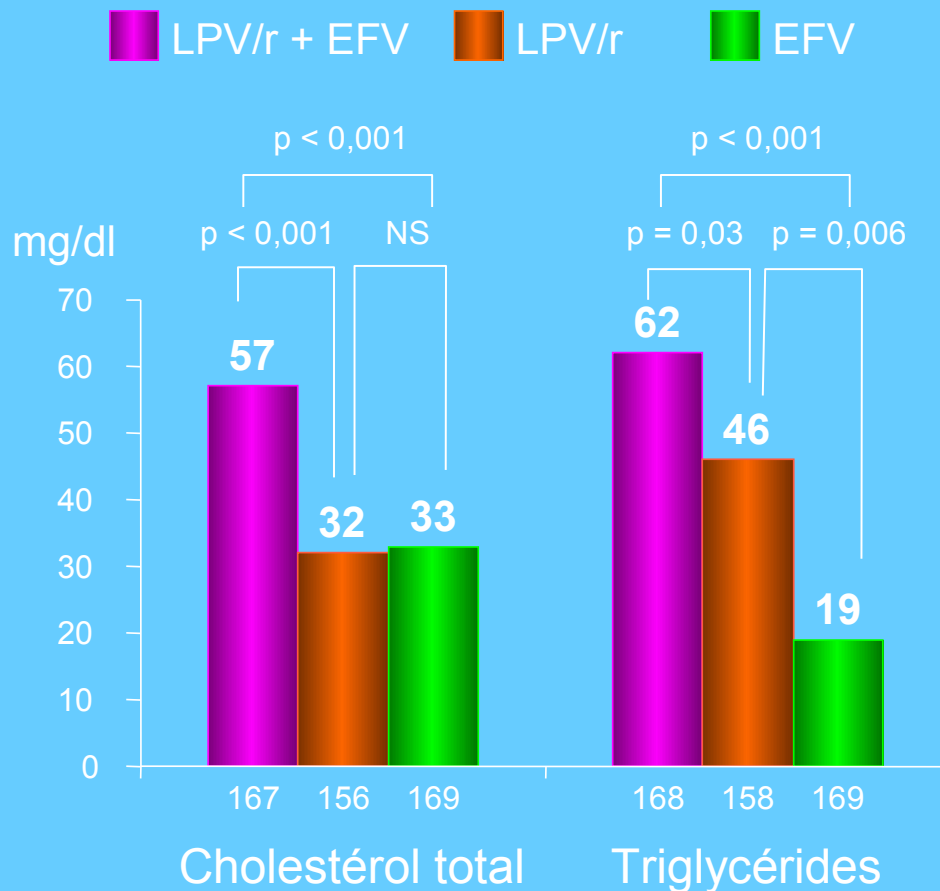
LDL decrease (mol/L) after 52 weeks



At 52 weeks, patients experienced a 20% decrease in 10-year relative risk for major CV events

Traitement ARV de 1^{ère} ligne : EFV versus LPV/r (ACTG 5142) Tolérance métabolique (3)

Modification lipides à jeun à S96 (ITT) (valeurs médianes)



- ▽ ↑ 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
- ▽ ↑ plus importante cholestérol total, cholestérol non-HDL et TG sous d4T que sous TDF (p < 0,05)

Interruption of ART and Risk of Cardiovascular Disease: Findings from SMART

ARV Therapy (on at Baseline)	HR for CVD Events (DC/VS*)	95% CI (P-value)
Any ARV	1.57	1.00 - 2.46 (0.05)
NNRTI based	1.37	0.85 - 2.21 (0.20)
NVP based	9.29	1.19 - 72.6 (0.05)

*DC = drug conservation (STI), VS = virological suppression (no STI)

Place des INNTI : patients prétraités

- Indications

- Relais de trithérapie avec IP efficace (ARN < 50 cp/ml), pour

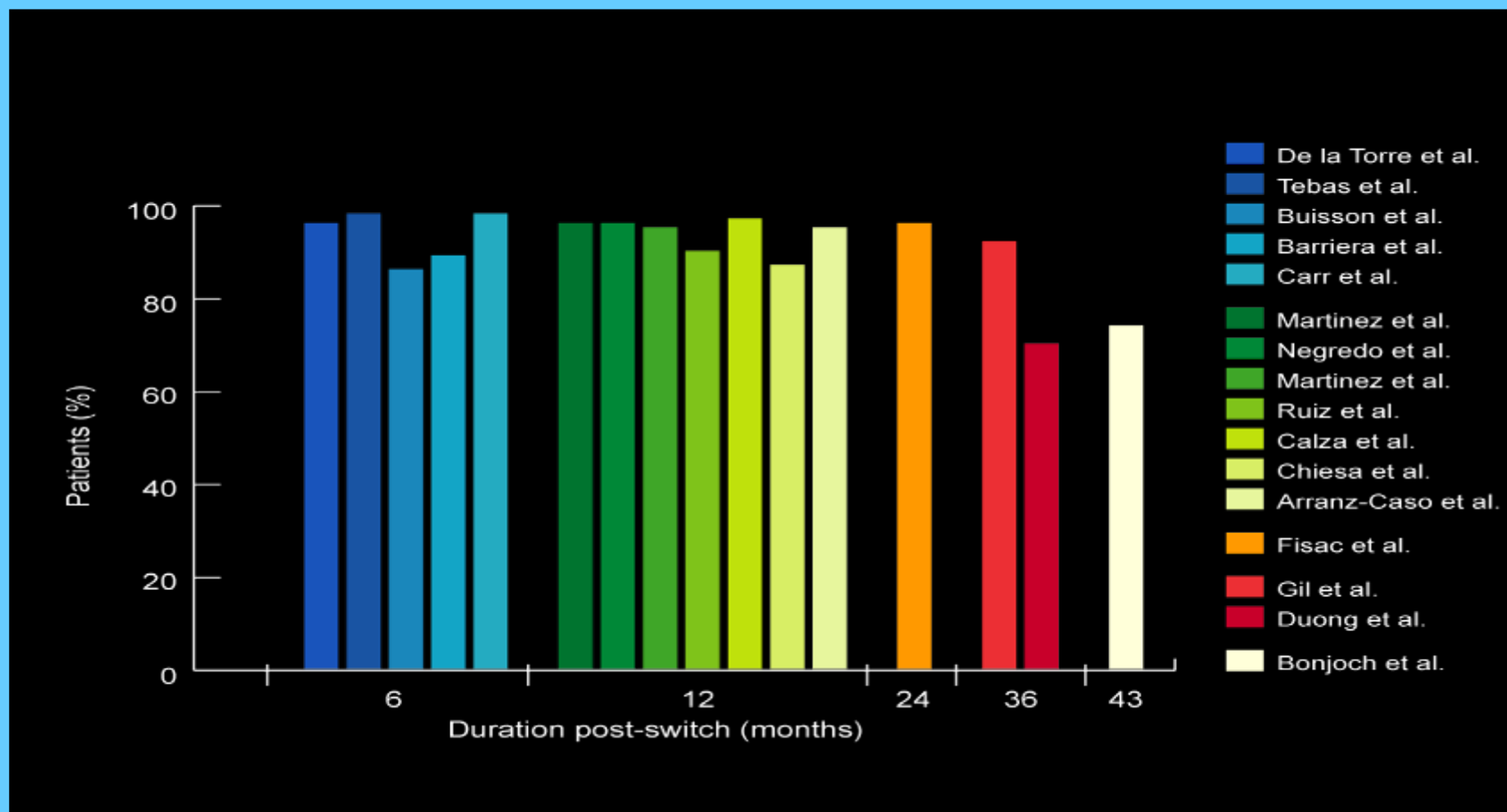
- Diminuer le risque de lipodystrophie, troubles métaboliques, cardio-vasculaires
 - Simplifier le traitement, favoriser l'observance

- 2 Nuc + 1 Non Nuc : névirapine si objectif amélioration de la dyslipémie

- Efficacité

- Tolérance

Réponse virologique après switch par névirapine



1. Cooper CL. HIV Med 2006;7:537-543

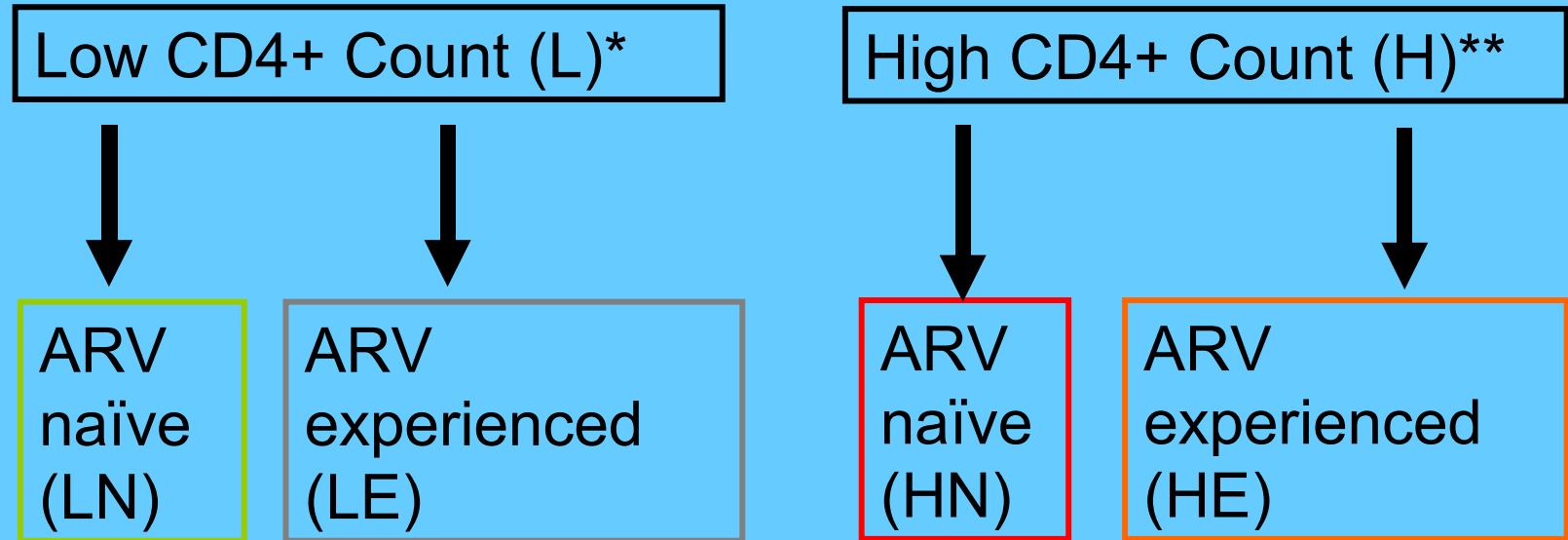
2. Bonjoch A, et al., AIDS Res Hum Retroviruses 2006;22(4):321-329

Place des INNTI : Patients prétraités

- **Effets secondaires => recommandations de bon usage**
 - Hépatiques de la névirapine
 - Neurologiques de l'EFV
 - Métaboliques
 - Non Nuc vs IP/r
 - NVP vs EFV
 - Tératogènes de l'EFV

EUROSIDA

1848 patients répartis en 4 groupes



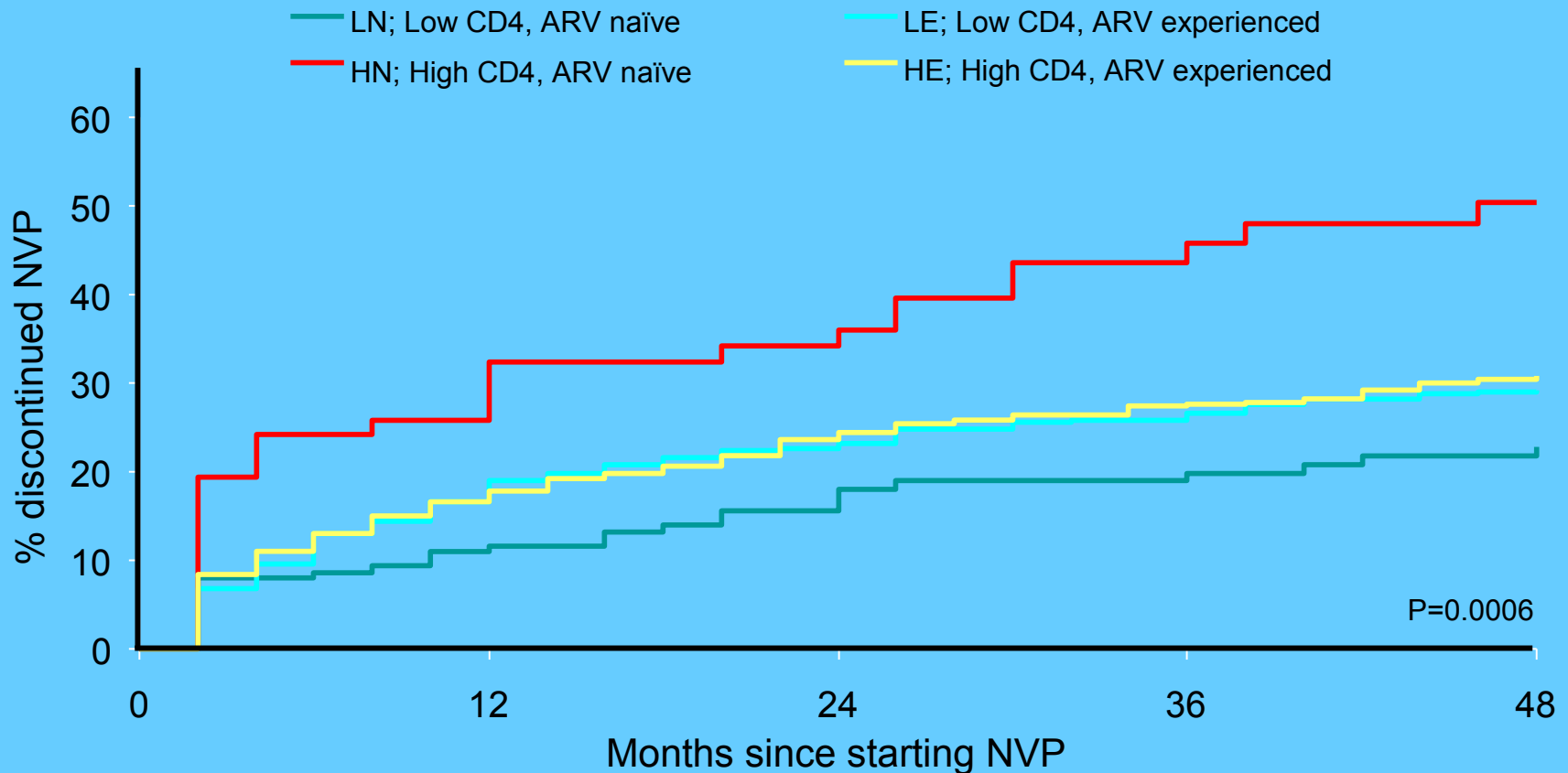
Rates of discontinuation due to rash and hepatotoxicity were calculated and compared between groups

*Low CD4+ count: Females: $\leq 250/\text{mm}^3$; Males: $\leq 400/\text{mm}^3$

**High CD4+ count: Females: $> 250/\text{mm}^3$; Males: $> 400/\text{mm}^3$

Viramune discontinuation rate in experienced patients is not CD4+ cell count dependent

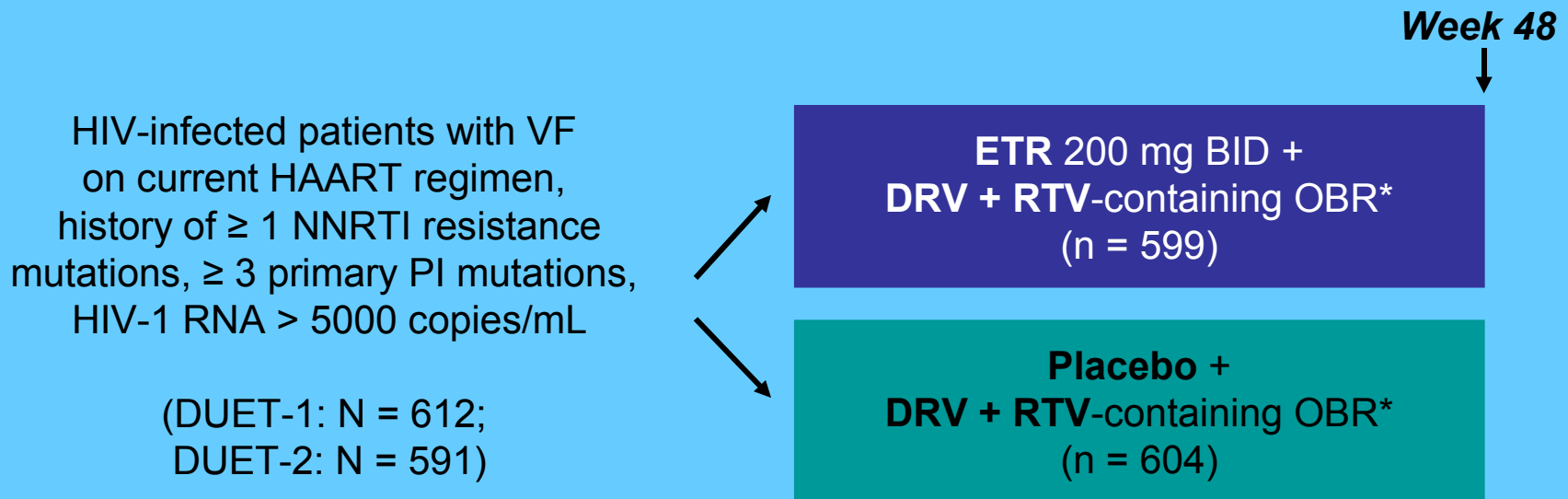
Kaplan-Meier time to discontinuation of NVP due to toxicities or patient/physician choice



Place des INNTI : Patients en situation d'échec virologique

- Indication d'un échec à 2 Nuc +1IP/r :
 - 2 Nuc actifs choisis sur génotype + NNuc
 - 2 Nuc actifs choisis sur génotype + NNuc + IP/r puissant.
- Non Nuc de dernière génération
 - etravirine

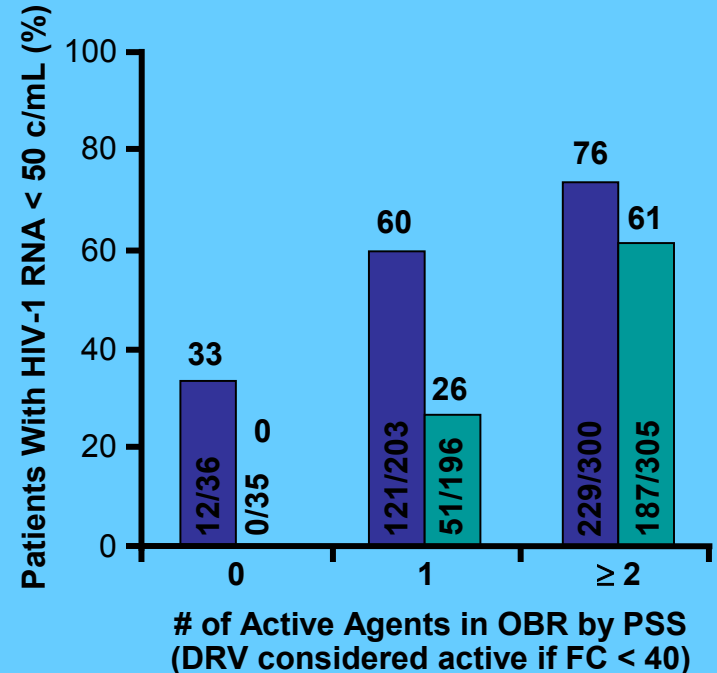
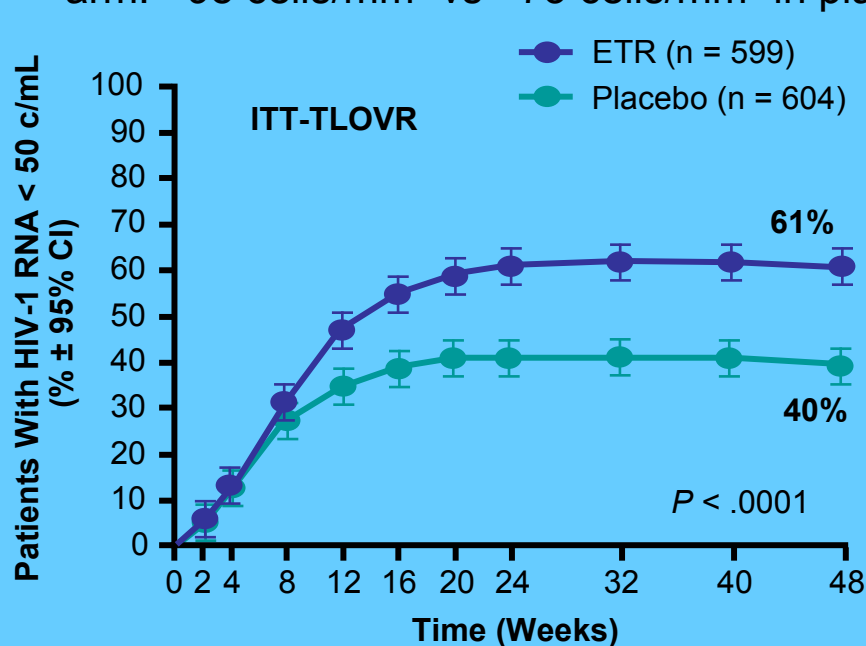
DUET-1 and -2: Phase III Trials of ETR Plus DRV + RTV-Containing OBR



*Investigator-selected OBR consisting of DRV + RTV (600/100 mg/mL BID) + ≥ 2 NRTIs \pm ENF.

DUET-1 and -2: VL < 50 c/mL at Wk 48, Overall, and by Active Agents in OBR

- Mean changes in CD4+ cell count response at Week 48 significantly greater in ETR arm: +98 cells/mm³ vs +73 cells/mm³ in placebo^[1,2]



- VircoType* assay clinical cutoffs for ETR susceptibility defined: lower clinical cutoff (1.6), upper clinical cutoff (27.6)^[3]

1. Haubrich R, et al. CROI 2008. Abstract 790. 2. Johnson M, et al. CROI 2008. Abstract 791.
3. Winters B, et al. CROI 2008. Abstract 873.

Recommandations de bon usage (1)

- 2 Nuc + 1 Non Nuc = Ttt de 1ère ligne

- Efficacité (initiale, durable)
- Facilité de prise, peu de comprimés
- Moindre fréquence des effets secondaires métaboliques

Mais

- Barrière génétique faible, et résistance croisée
- Risque de rash cutané et d'hépatotoxicité
- Interactions médicamenteuses

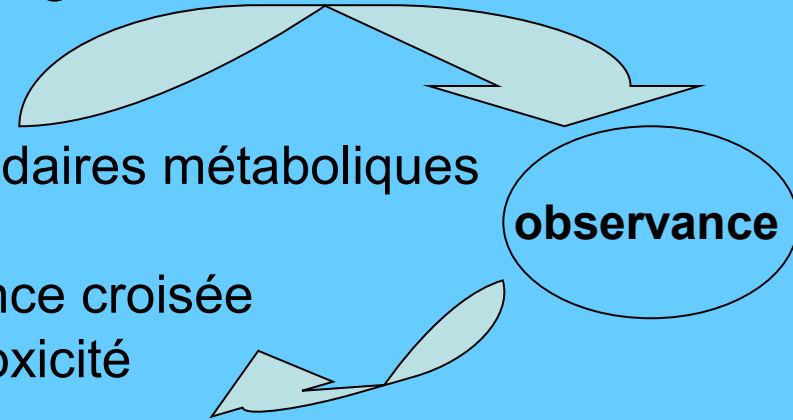
ET

- Névirapine

- Pas recommandé chez les hommes avec > 400 CD4 et les femmes avec > 250 CD4
- $\frac{1}{2}$ posologie pendant 2 S, surveillance rapprochée des transaminases
- Envisageable chez les femmes en âge de procréer (mais limitation liée au risque toxique si CD4 > 250)

- Efavirenz

- Pas en cas d'antécédent psychiatrique, de syndrome dépressif
- Pas si l'éventualité d'une grossesse est possible



Recommandations de bon usage (2)

- 2 Nuc + 1 Non Nuc = Ttt de 2ème ligne
 - Efficacité en relais de trithérapie avec IP efficace
 - Facilité de prise, peu de comprimés
 - Réduction des effets secondaires métaboliques (NVP > EFV)

Mais

- Barrière génétique faible, et résistance croisée
- Moindre risque de rash cutané et d'hépatotoxicité
- Interactions médicamenteuses

ET

- Névirapine
 - $\frac{1}{2}$ posologie pendant 2 S, surveillance rapprochée des transaminases
 - Envisageable chez les femmes en âge de procréer
- Efavirenz
 - Pas en cas d'antécédent psychiatrique, de syndrome dépressif
 - Pas si l'éventualité d'une grossesse est possible
 - Interactions médicamenteuses

EFV vs NVP Tolerability in Treatment-Naive and -Experienced Patients

- Open-label, observational, prospective 18-month survey
- 287 patients treated with EFV, 258 with NVP
- EFV toxicities
 - CNS disturbances
 - Persisting metabolic abnormalities
- Gynecomastia risk
- NVP toxicities
 - Allergies
 - Increased hepatotoxicity
 - Regardless of hepatitis B or C chronic infection
- Long-term toxicities comparable between EFV and NVP

Clinical and Laboratory Features, Month 18	EFV (n = 287)	NVP (n = 258)
Developed gynecomastia, n	7	0
Altered serum triglyceride, n	55	19
Altered serum cholesterol, n	22	9
Time to discontinuation, months \pm SD	5.6 \pm 4.4	5.9 \pm 4.1
Discontinued due to toxicity or poor tolerability, n	33	31