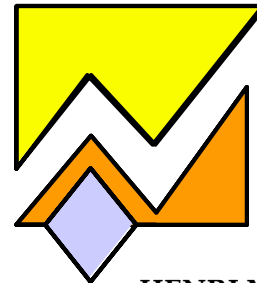


Deux rationnels pour le choix du troisième agent antirétroviral : avec ou sans IP boosté

Dr Stéphanie Dominguez
CHU Henri Mondor
Université Paris XII Val de Marne

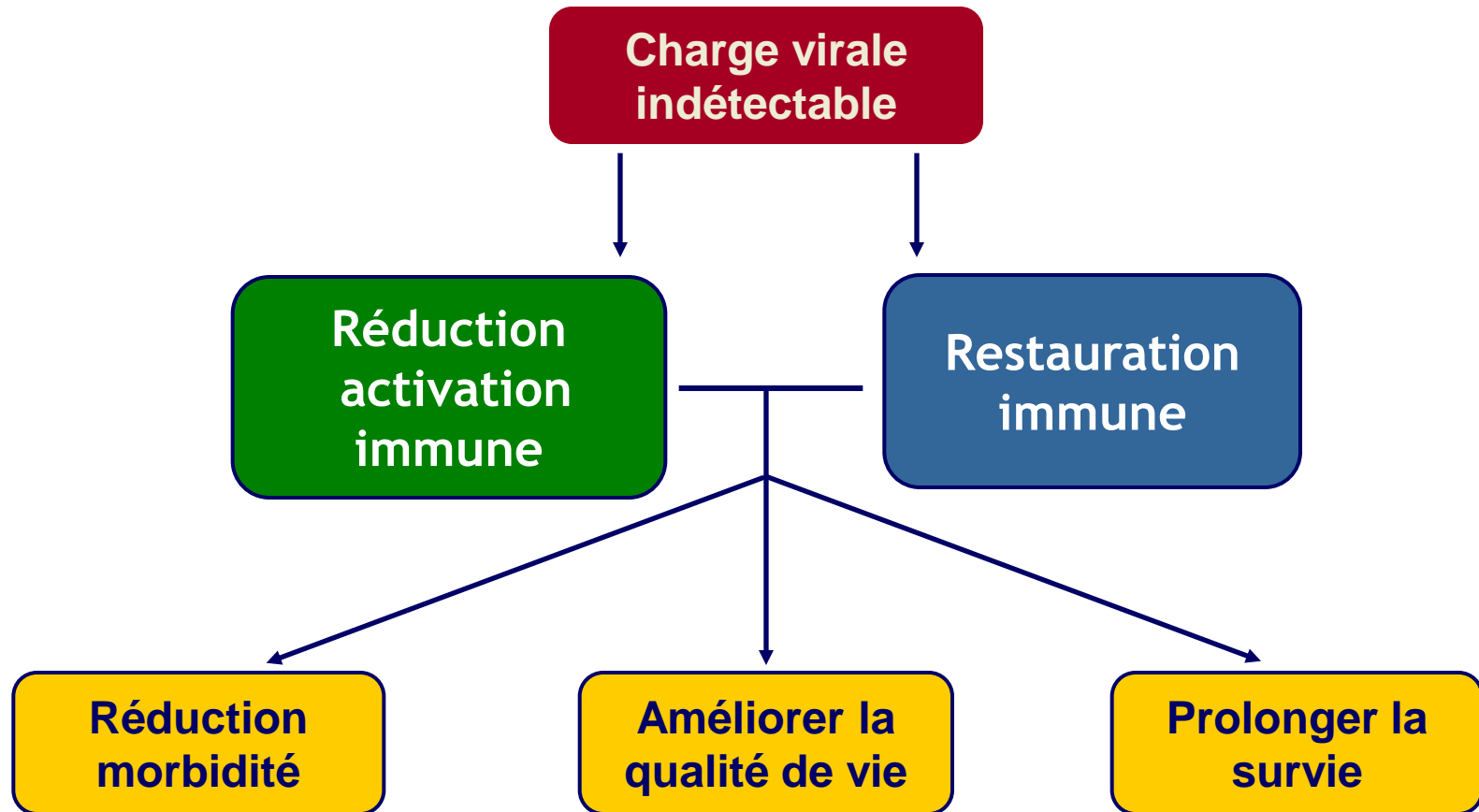


HENRI MONDOR

Conflits d'intérêt (2008-2009)

- 1) Orateur pour un laboratoire pharmaceutique :oui
- 2) Prise en charge par un laboratoire pharmaceutique de la participation à un congrès national ou international :oui
- 3) Consultant ou membre du conseil scientifique national ou international du laboratoire pharmaceutique :oui
- 4) Investigateur principal national ou international d'un essai de l'industrie pharmaceutique :non
- 5) Parts sociales ou actions détenues dans les laboratoires cotés ou non-cotés : non

Objectifs du traitement ARV



Considérations pour le choix du traitement

- Puissance virologique
- Résultats des tests de résistance génotypique
- Impact sur les stratégies de 2ème ligne
- Facilité de prise :
 - Nombre de comprimés
 - Nombre de prises
 - Contraintes alimentaires
- Interactions médicamenteuses possibles
- Effets secondaires à court, moyen, long terme
- Co-morbidités
- Grossesse ou grossesse potentielle

NNRTIs disponibles pour 1^{ère} ligne:

- **Avantages**

- Longue demi-vie
- Moins de troubles métaboliques vs. certains IP
- Facilité

- **Désavantages**

- Toxicité
 - rash
 - Toxicité hépatique
 - Toxicité SNC
- Résistance
 - Faible barrière génétique
 - Risque de résistance en cas d'échec ou d'interruption
 - résistance croisée
 - Transmission virus résistant plus fréquente qu'avec IP
- interaction via CYP450

IPboostée disponible pour 1^{ère} ligne:

Avantages

- Puissance
- Moins de résistance
 - Barrière génétique plus élevée que NNRTIs
 - Résistance moins fréquente en cas d'échec

Désavantages

- Toxicité
 - anomalies Lipidiques
 - Effets GI
 - toxicité hépatique
- interaction via CYP450
- Ritonavir implique plus de gélules

Comparaison des recommandations chez patients naïfs

	EACS ¹	FRANCE ²	BHIVA ³	US DHHS ⁴	IAS-USA ⁵
NRTIs					
ABC/3TC	✓	✓	✓	✗	✓
TDF/FTC	✓	✓	✓	✓	✓
NNRTIs					
EFV	✓	✓	✓	✓	✓
NVP	✓	✗	✗	✗	✗
PIs					
ATV/r	✓	✓	✗	✓	✓
DRV/r	✗*	✓	✗	✓	✓
fAPV/r	✓	✓	✗	✓	✓
LPV/r	✓	✓	✗	✓	✓
SQV/r	✓	✓	✗	✗	✓

*DRV/r currently an alternative regimen; Not yet approved by either FDA or EMEA. However, once this is the case DRV/r may be added to the list of recommended boosted PI's for initial treatment.

1. EACS guidelines : www.europeanaidscinicalsociety.org. Consulté le 8 juin 2009.

2. Prise en charge médicales des personnes infectés par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. www.sante-sports.gouv.fr. Consulté le 8 juin 2009. ; 3. Gazzard B, et al. HIV Medicine 2008;9,563–608; 4. US DHHS Guidelines : <http://aidsinfo.nih.gov>. Consulté le 8 juin 2009; 5. Hammer S, et al. JAMA 2008;300:555–70

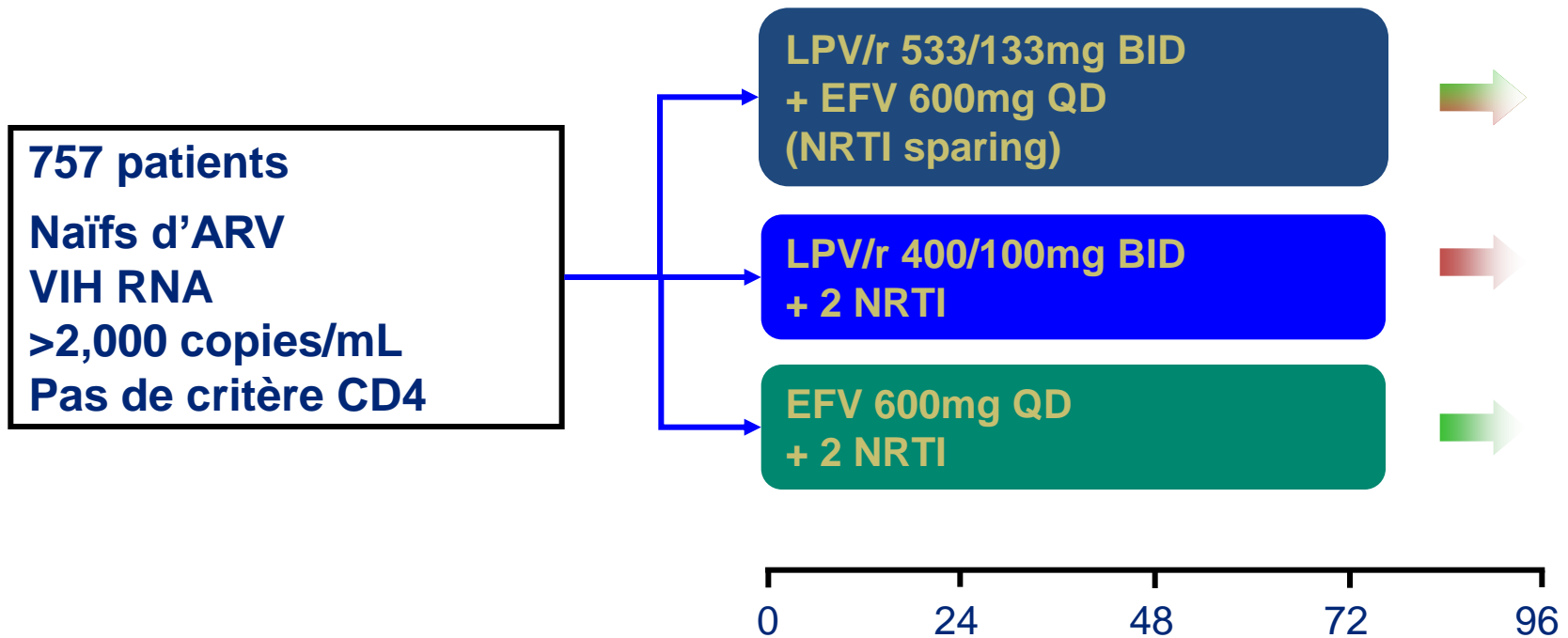
Recommandations françaises, Rapport Yeni 2008

Trithérapie avec IP (choisir un médicament dans chaque colonne)		Commentaires
Abacavir Lamivudine Ténofovir Emtricitabine	Atazanavir/r Lopinavir/r Fosamprénavir/r Darunavir/r ^{2,3} Saquinavir/r ⁴	Abacavir/lamivudine : Kivexa [®] ¹ Ténofovir/emtricitabine : Truvada [®] ATV/r : 300/100 mg x 1/j FPV/r : 700/100 mg x 2/j LPV/r : 400/100 mg x 2/j DRV/r : 800/100 mg x 1/j SQV/r : 1000/100 mg x 2/j
Trithérapie avec INNTI (choisir un médicament dans chaque colonne)		Commentaires
Abacavir Lamivudine Ténofovir Emtricitabine Didanosine	Efavirenz	L'utilisation d'abacavir ne peut être envisagée que chez les patients ne présentant pas l'allèle HLA-B*5701 EFV : 600 mg x 1/j, de préférence le soir

- chez les patients avec charge virale > 100.000 copies/ml, il est prudent d'éviter d'utiliser l'association abacavir/lamivudine + atazanavir/r
- dès qu'il sera disponible sous la forme comprimés à 400 mg
- en particulier chez les patients dont la charge virale est supérieure à 100.000 copies/ml
- en particulier chez les patients ayant des facteurs de risque cardiovasculaires

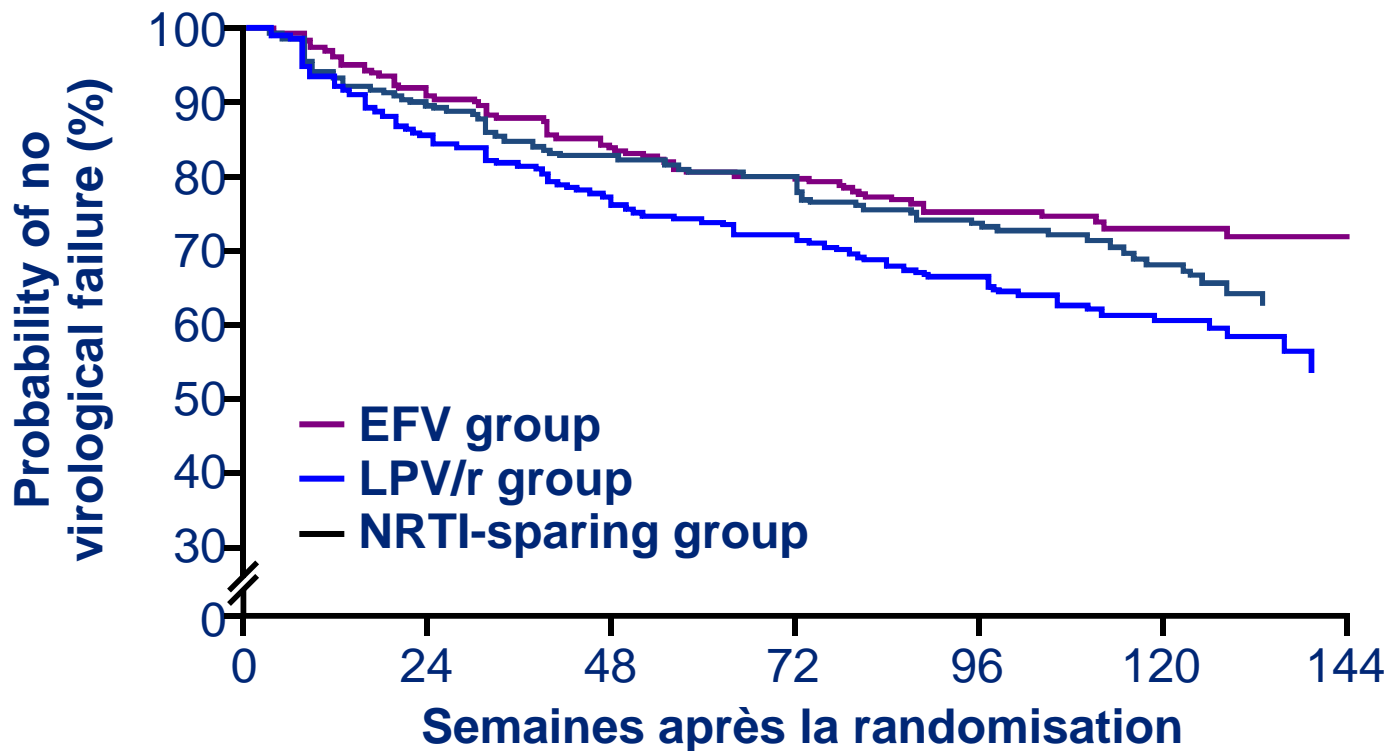
Comparaison EFV vs LPV/r: ACTG 5142

- Etude multicentrique, randomisée en ouvert



2 NRTI = 3TC + selection entre ZDV ou d4T-XR ou TDF

ACTG 5142: délai pour échec virologique supérieur avec EFV comparé au LPV/r (p=0.006)



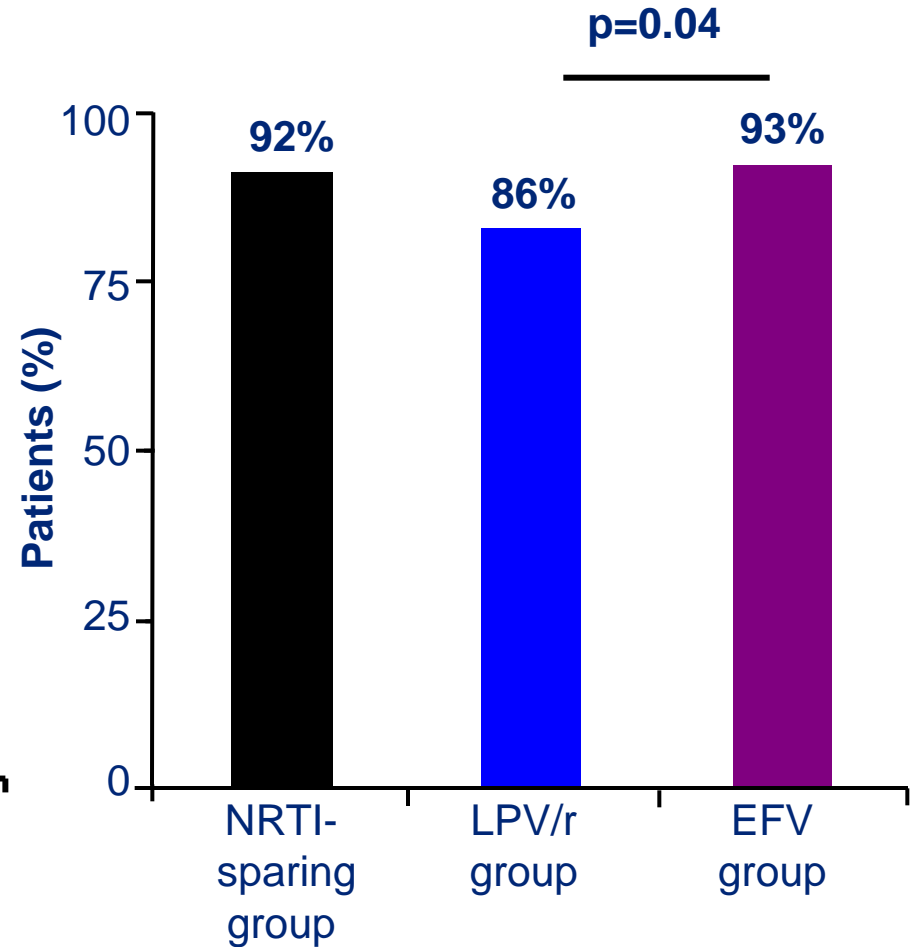
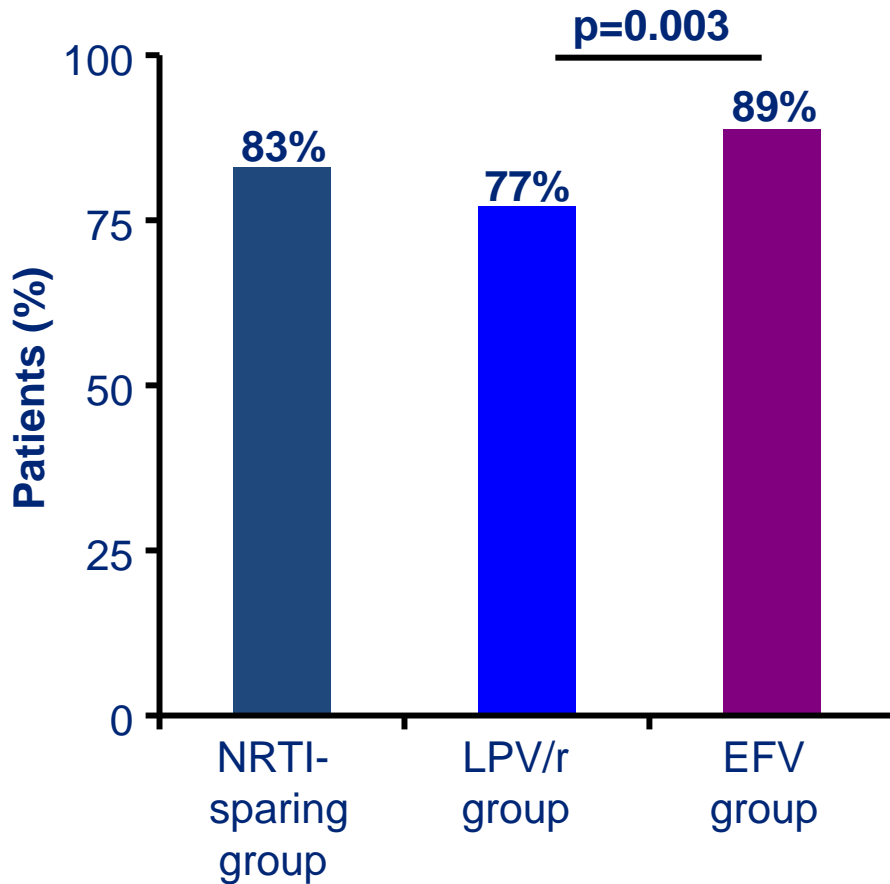
No. at risk

EFV	250	210	186	173	142	73	19
LPV/r	253	210	185	168	140	74	14
NRTI-sparing	250	215	189	181	149	73	17

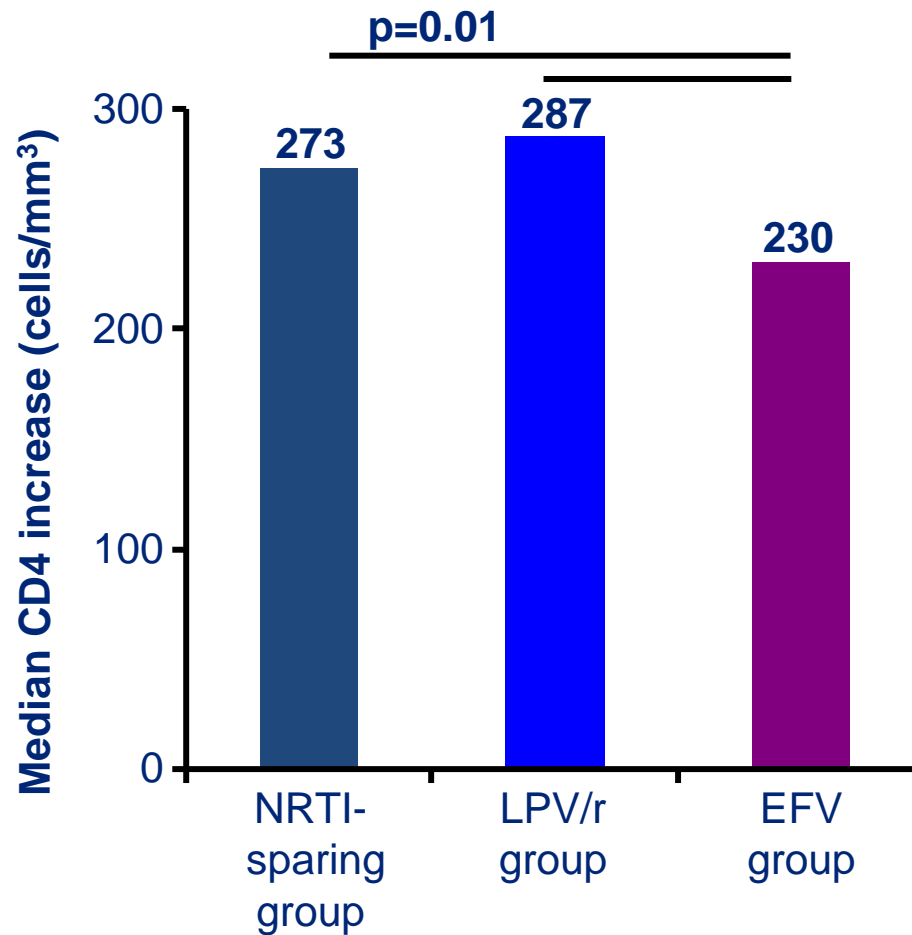
ACTG 5142: Efficacité virologique supérieure de EFV comparée au LPV/r

HIV RNA <50 copies/mL

HIV RNA <200 copies/mL



ACTG 5142: Restauration immune CD4 + meilleure avec PI/r que NNRTI



An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-infected adults

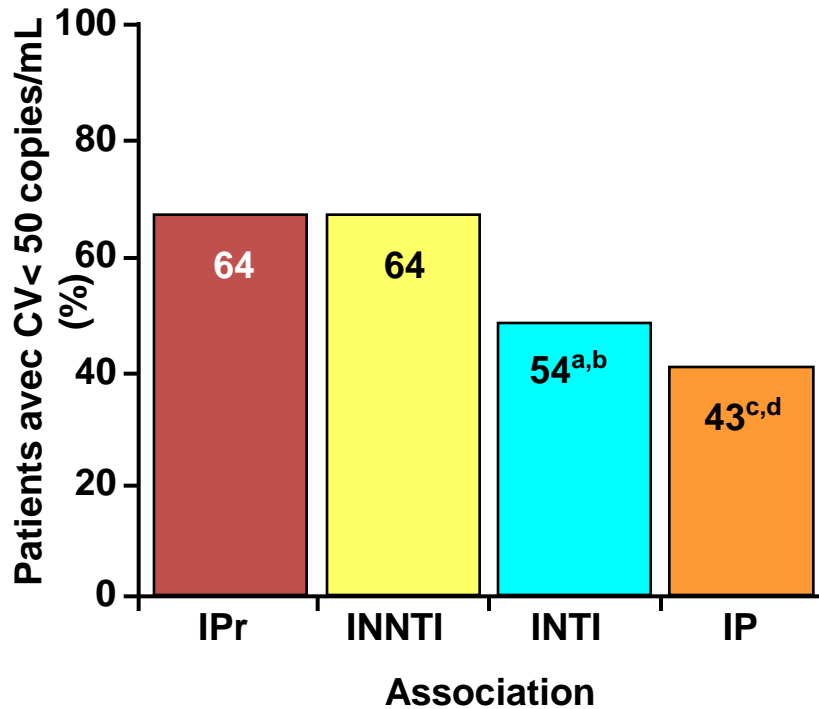
John A. Bartlett^a, Michael J. Fath^b, Ralph DeMasi^c, Ashwaq Hermes^b, Joseph Quinn^d, Elsa Mondou^d and Franck Rousseau^d

AIDS 2006, **20**:2051–2064

- Recherche par MEDLINE des articles publiés et aussi des présentations faites en congrès : CROI, ICAAC, IDSA, IAS, IAC, ICDT et les conférences européennes.
- 53 essais, 34 randomisés et 19 avec un seul bras de traitement,
- L'analyse se base sur 14264 patients dans 90 bras indépendants.
- 38 bras avec NNRTI, 32 avec IP, 12 avec NRTI (comme 3ème agent) et 8 avec IP boosté.

Efficacité des associations à base d'INNTI et d'IP

Réponse virologique



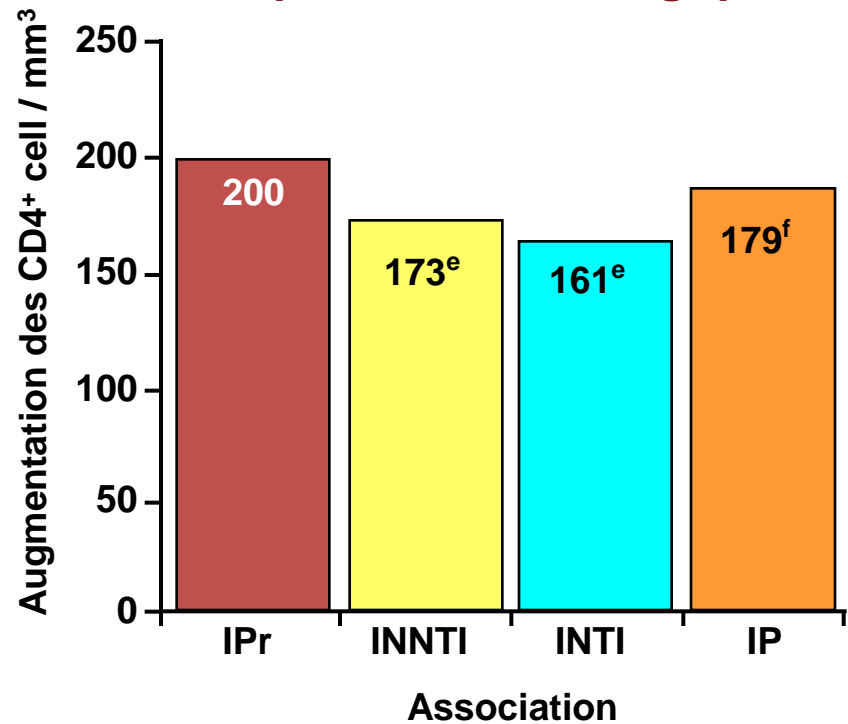
^ap=0.017: IPr vs INTI

^bp=0.001: INNTI vs INTI

^cp<0.001: IPr vs IP

^dp<0.001: INNTI vs IP

Réponse immunologique



^ep<0.001: IPr vs INNTI ou INTI

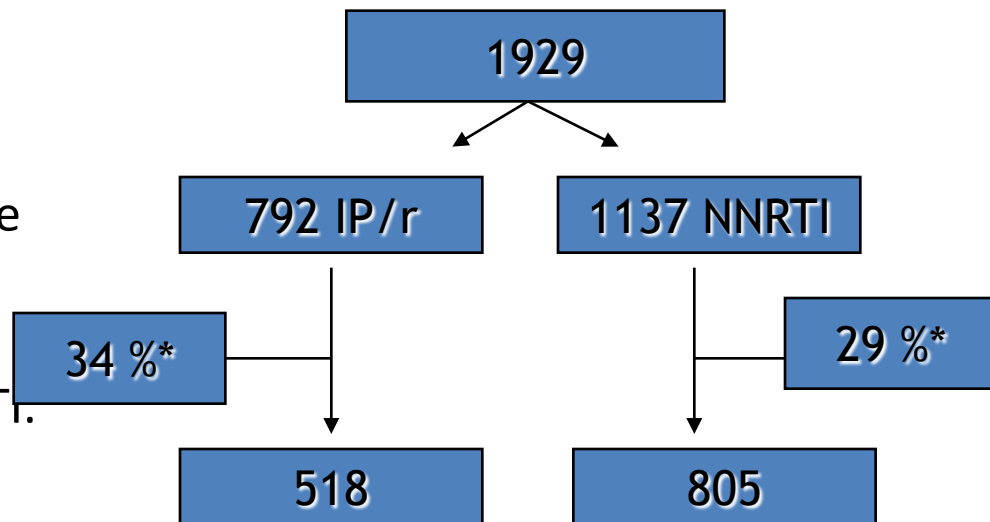
^fp=0.004: IPr vs IP

Méta-analyse

IPr : inhibiteur de protéase boosté

IP versus NNRTI dans cohorte suisse

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



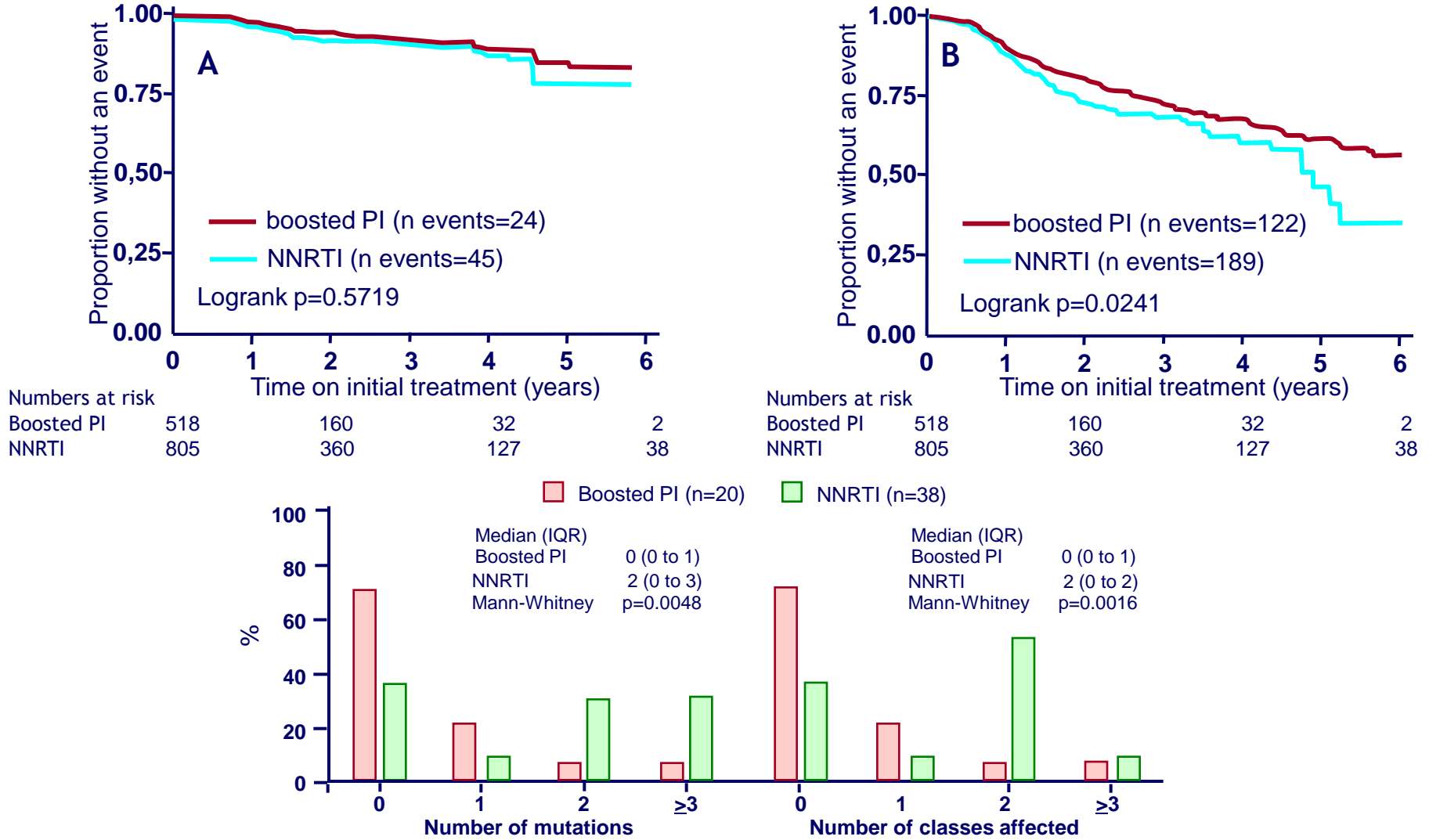
- Methodologie :

- patients de la cohorte suisse mis sous un premier ttt entre 01 1999 et 12 2005 et qui sont en échec*.
- Analyse en OT et ITT
- Mutations = liste IAS
- 3TC et FTC considérés comme classe thérapeutique ≠ autres NRTIs

	IP/r	NNRTI
CD4	182	209
CD4 < 200	55 %	39 %
CV	5,08 log	4,90 log
CV < 5 log	45,2 %	36,4 %
3 agent	75 % LPV/r	91,4 % EFV
3TC / FTC	95,2 %	94,7 %

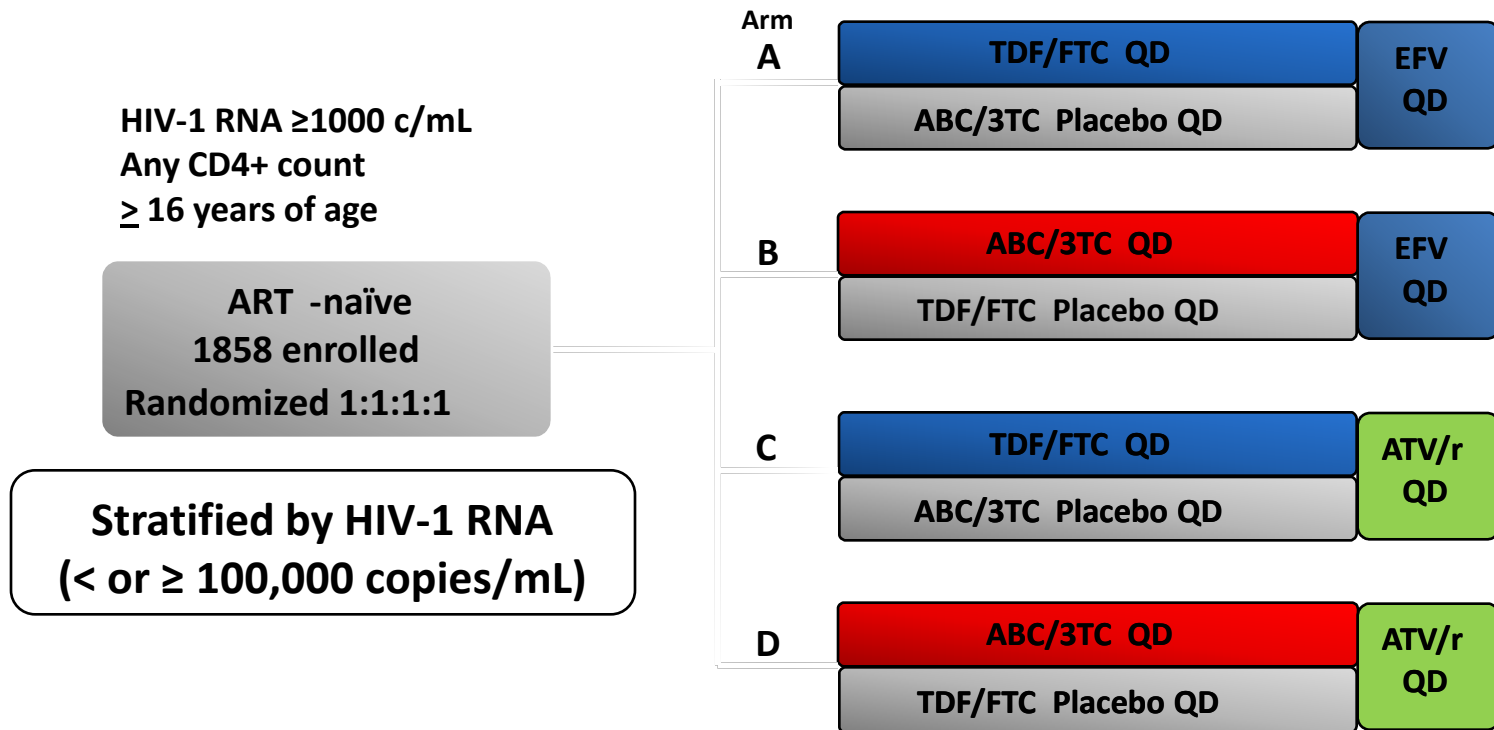
- Soit jamais indétectables et CV > 500cp à M6 ou rebond > 500 cp après indétectabilité ou après arrêt ou changement de traitement

Figure 1 : Kaplan-Meier curves for time to first-line therapy discontinuation due to virological failure (panel A) or virological failure and cART-related adverse events (panel B)



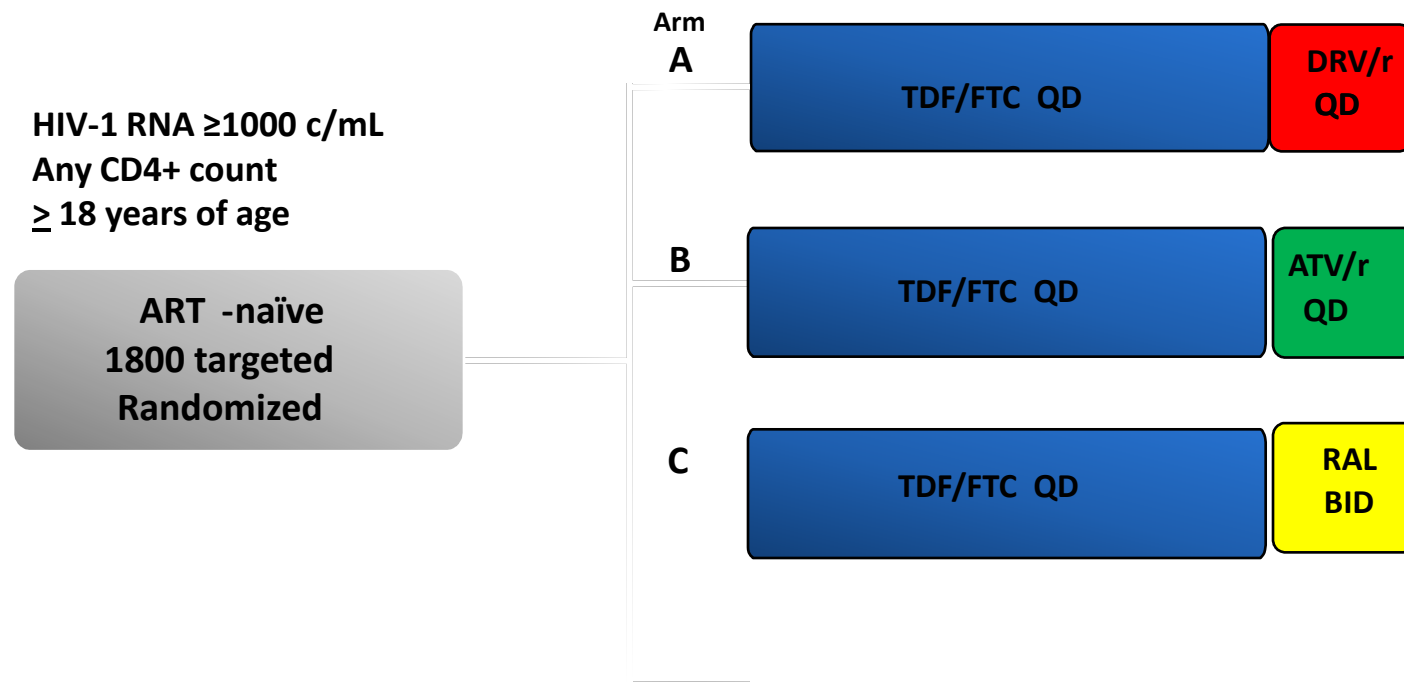
A5202: Study Design

- Phase IIIB, randomized, partially blinded, 4-arm equivalence study
- Enrolled between September 2005 and November 2007; follow-up 96 weeks after last subject enrolled



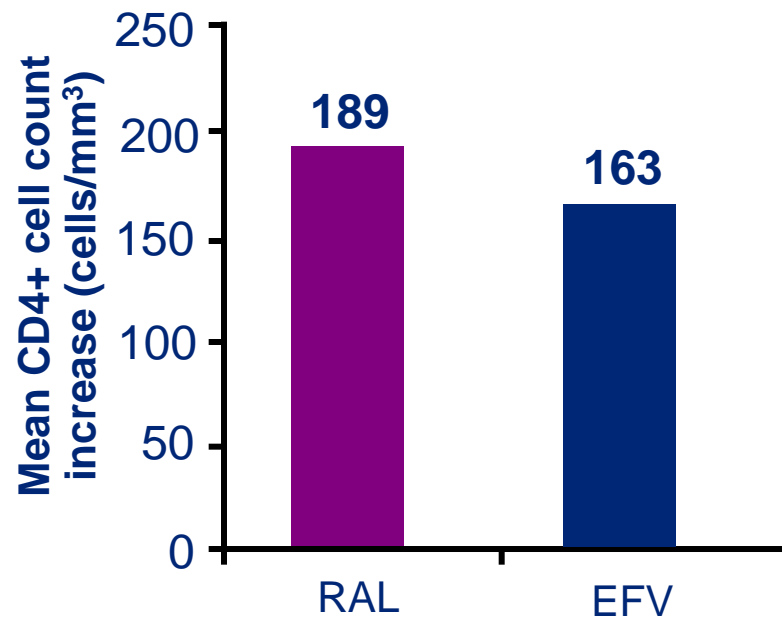
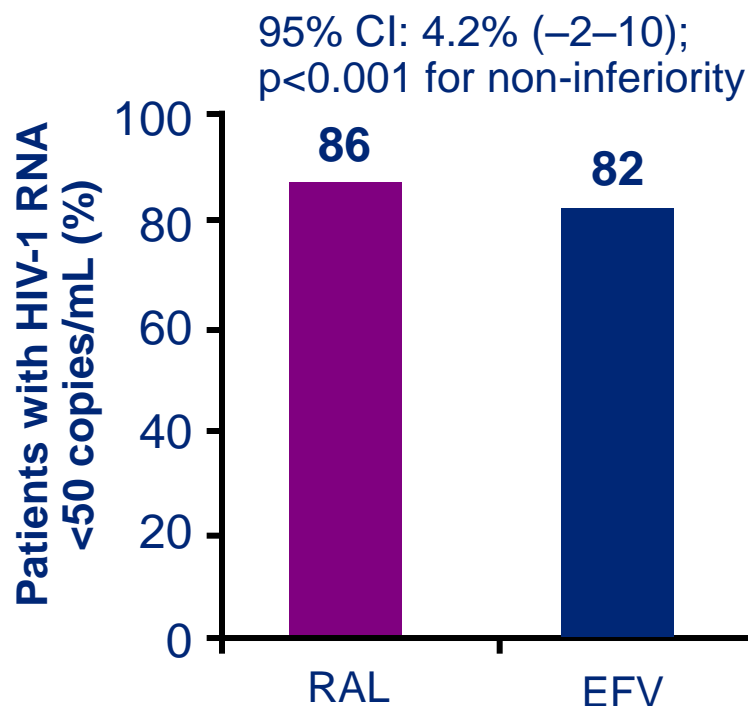
A5257: Study Design

- APhase III Comparative Study of Three Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)-Sparing Antiretroviral Regimens for Treatment-Naive HIV-1-Infected Volunteers
- Phase IIIB, randomized, open-label, parallel assignment,3-arm study
- End April : recruitment not yet started



Dans le futur , place des nouvelles molécules dans algorithmes

STARTMRK: efficacité virologique et immunologique à S 48



Δ : 26 cells/mm³ (95% CI: 4-47)

Tolerance: événements de grade 3 ou 4

ACTG 5142

Grade 3 or 4 clinical event, n (%)	EFV + 2 NRTIs n=250	LPV/r + 2 NRTIs n=253	EFV + LPV/r n=250
Any new sign or symptom	42 (17)	46 (18)	43 (17)
Pain/discomfort	14 (6)	14 (6)	19 (8)
Diarrhoea/loose stools*	1 (<1)	8 (3)	7 (3)
Nausea	7 (3)	4 (2)	8 (3)
Macules/papules/rash	6 (2)	2 (1)	7 (3)
Headache	6 (2)	9 (4)	2 (1)

*p<0.05 for comparison between EFV + 2 NRTIs and LPV/r + 2 NRTIs

Treatment-limiting events (reported in ≥2% patients in any arm), n (%)	EFV + 2 NRTIs n=250	LPV/r + 2 NRTIs n=253	EFV + LPV/r n=250
Pain/discomfort	10 (4)	5 (2)	3 (1)
Fasting triglyceride* (investigator defined)	0 (0)	4 (2)	11 (4)
Macules/papules/rash†	6 (2)	0 (0)	3 (1)
Nausea	3 (1)	7 (3)	3 (1)
Death	9 (4)	3 (1)	7 (3)

*p<0.05 for comparison between EFV + 2 NRTIs and NRTI-sparing group

†p<0.05 for comparison between EFV + 2 NRTIs and LPV/r + 2 NRTIs

Tolerance: évènements de grade 3 ou 4

ACTG 5142

Grade 3 or 4 laboratory abnormality, n (%)	EFV + 2 NRTIs n=250	LPV/r + 2 NRTIs n=253	EFV + LPV/r n=250
Any abnormality*	72 (29)	80 (32)	107 (43)
Creatine kinase > 5 times ULN	8 (3)	8 (3)	14 (6)
Absolute neutrophil count <750/mm ³	11 (4)	18 (7)	12 (5)
Fasting LDL > 190mg/dl	7 (3)	2 (1)	14 (6)
Fasting TG > 750mg/dl*†	6 (2)	16 (6)	34 (14)
Hepatic aminotransferase >5 times ULN*	10 (4)	16 (6)	21 (8)
Lipase >2 times ULN†	22 (9)	11 (4)	12 (5)

*p<0.05 for comparison between EFV + 2 NRTIs and NRTI-sparing group

†p<0.05 for comparison between EFV + 2 NRTIs and LPV/r + 2 NRTIs

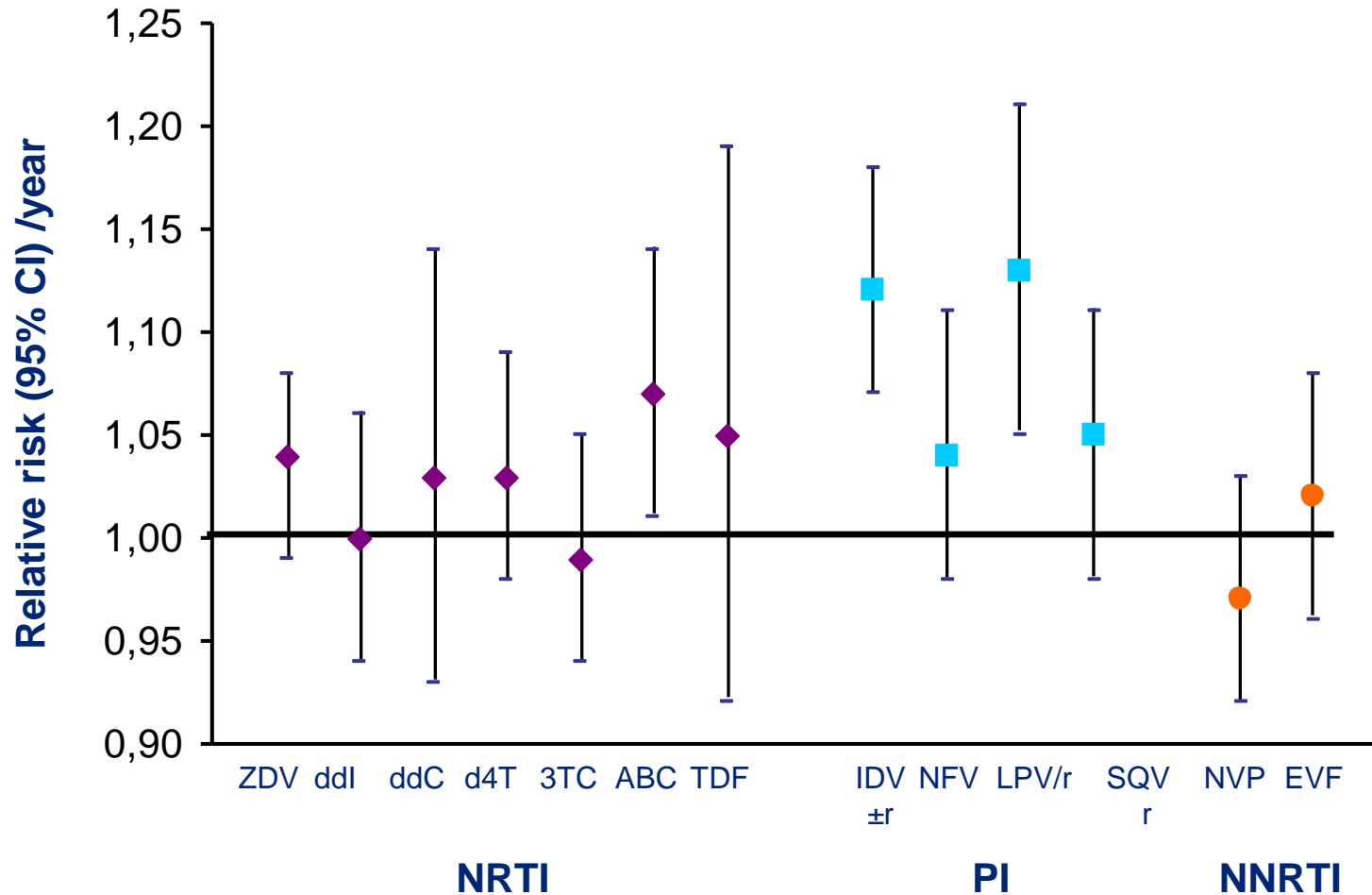
STARTMRK: safety/tolerability at Week 48

- Moderate/severe drug-related clinical adverse events more frequent in EFV vs RAL arm (32 vs 16%; $p<0.001$)
- Fewer patients experienced CNS events by Week 8 with RAL vs EFV (10.3 vs 17.7%; $p=0.015$)
- Lipid profile of RAL better than the lipid profile seen with EFV

	Mean change in lipid parameter (mg/dL)*	
	RAL	EFV
TC	10	33
HDL cholesterol	6	10
LDL cholesterol	6	16
ABC	-3	37

* $p<0.001$ for all lipid parameters

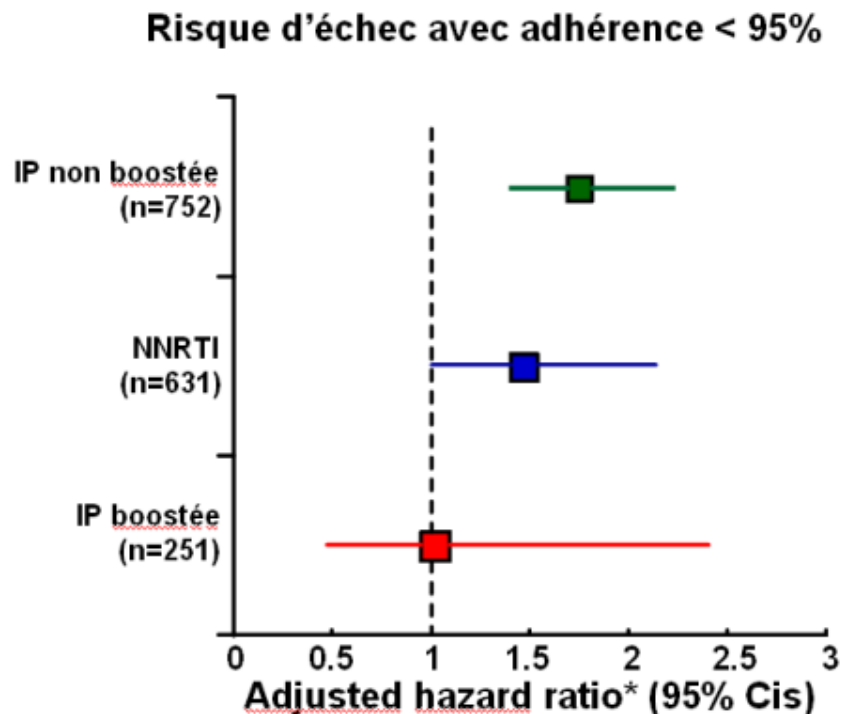
The DAD study: rissque d'infarctus du myocarde selon exposition aux différents ARV



ddC = zalcitabine

Lundgren J, et al. CROI 2009. Abstract 44LB

Les IP boostées « pardonnent » plus la non-adhérence que les NNRTI



Cohorte HOMER

- n = 1 634
- 1996-2003
- Patients en 1ère ligne avec CV indétectable
- Echec défini par HIV RNA $\geq 1\ 000$ copies/ml sur 2 prlvts consécutifs
- Adhérence < 95 %
 - Associée avec IP non boostée et NNRTI
 - Pas d'association avec IP boostée

Conclusions :

- Les combinaisons avec IP/r ou NNRTI semblent de puissance identique sur plan virologique. cependant comparateur était le LPV
- Nécessité confrontation nouvelles IP/r entre elles et avec NNRTI
- Supériorité gain immunologique avec IP/r
- Choix traitement repose aussi sur
 - Nombre de gélules, nombre de prise
 - Barrière génétique
 - AEs et toxicité long terme

Conclusions :

-Facteurs de risque non liés au VIH :

Cardiovasculaires, rénaux, osseux, neurologiques,
cancer, coinfections VHB ou VHC, métaboliques.....

-Profil patient : Age, sexe, génétique

- Incertitudes de la tolérance sur les nouvelles molécules et sur les nouvelles stratégies (épargne de NRTI ...)