

Une classe, plusieurs anti protéases, laquelle choisir?



Dr Jean-Michel Livrozet
Hôpital Edouard Herriot

LYON



Conflits d'intérêt (2008-2009)

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

Efficacité des antiprotéases



M97-720: Efficacité au long cours d'une trithérapie avec LP

- ⊙ Plus longue étude avec LPV/r
 - 1997-2005
- ⊙ 100 patients naïfs ont reçus LPV/r + d4T/3TC
 - Études de dose de LPV/r jusqu'à S48
 - LPV/RTV 400/100 mg BID en ouvert après S48

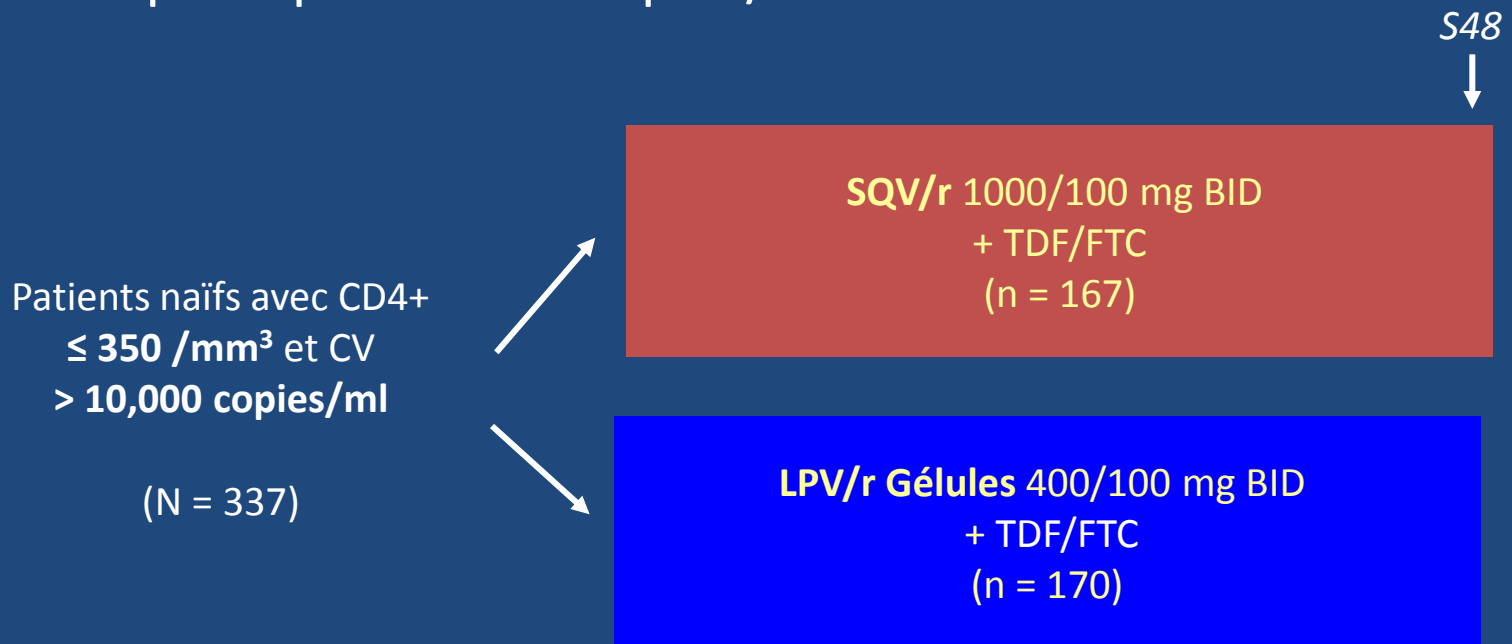
Résultats (ITT), %	S 48 ^[1]	7 ans de suivi ^[2]
HIV-1 RNA < 50 copies/ml	78	59
HIV-1 RNA < 400 copies/ml	85	61

1. Murphy RL, et al. AIDS. 2001;15:F1-F9.

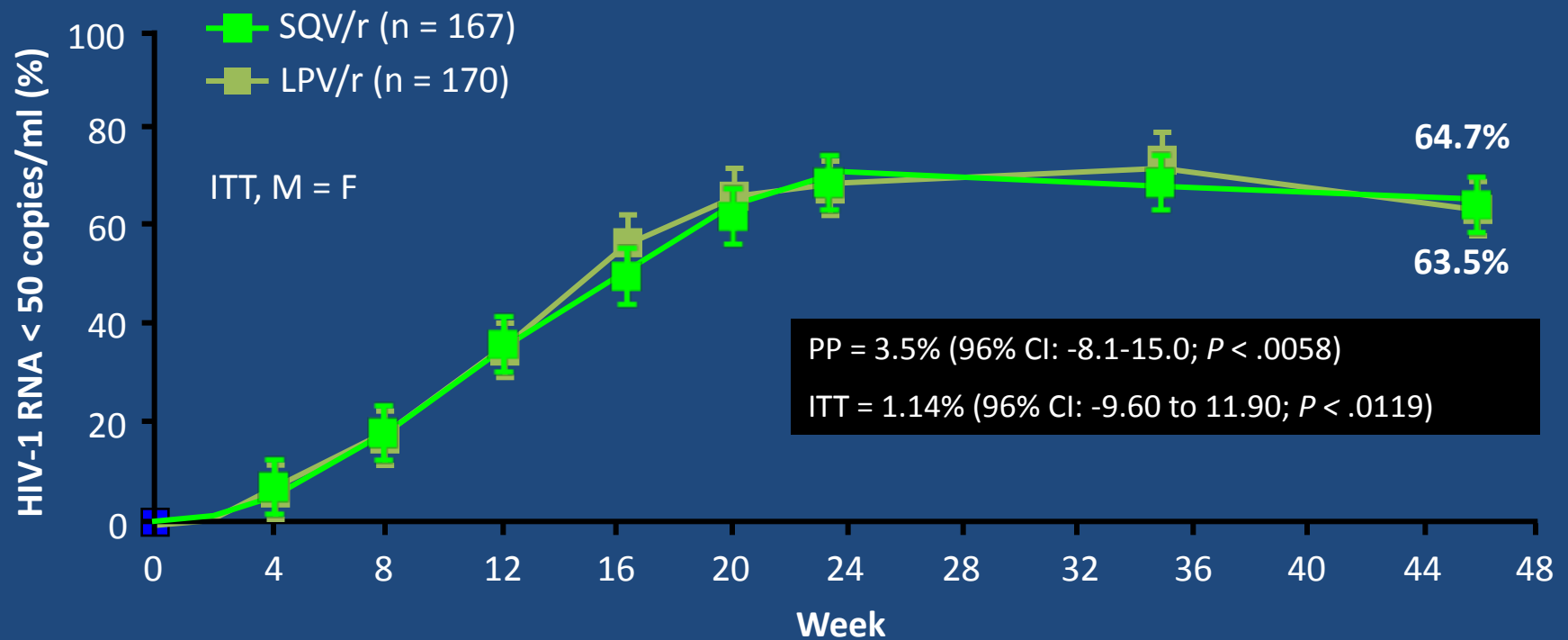
2. Murphy RL, et al. EACS 2005. Abstract PE7.9/3

Essai GEMINI: SQV/r vs LPV/r + TDF/FTC en 1ère ligne de traitement-S48

- Etude multicentrique, randomisée de phase IIIb, en ouvert
- Critère principal CV < 50 copies/ml à S 48



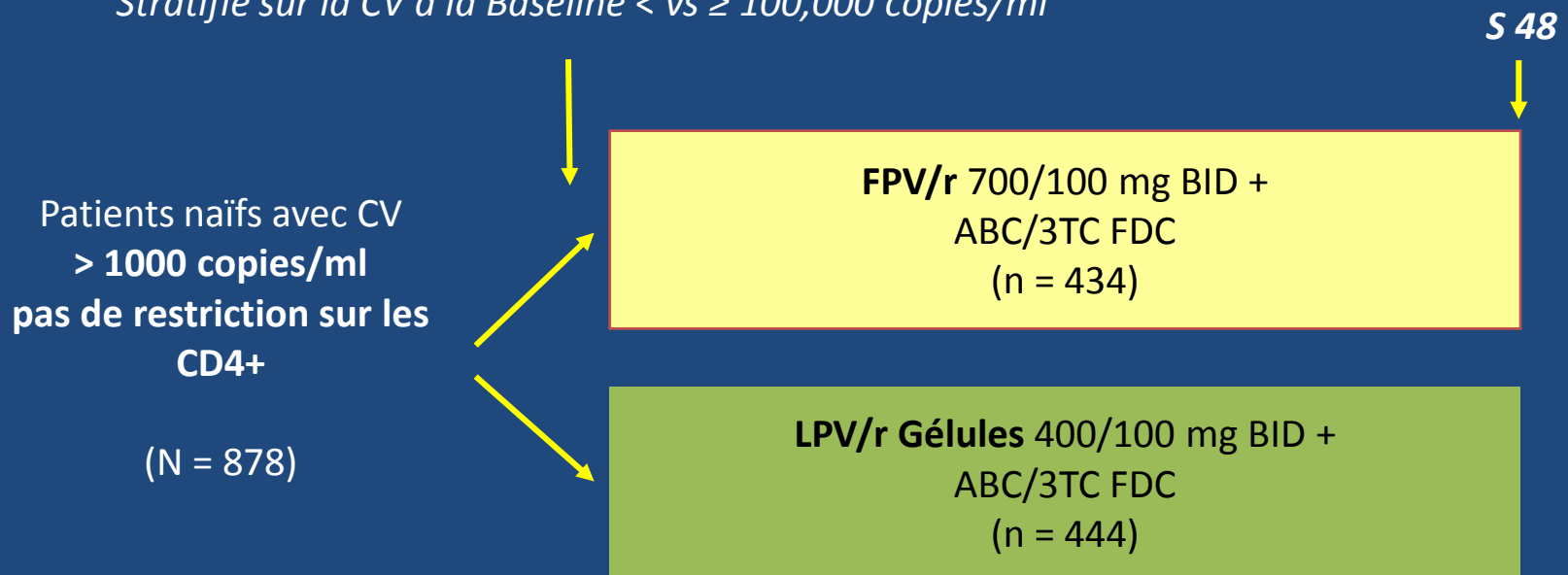
Essai GEMINI: SQV/r vs LPV/r + TDF/FTC en 1ère ligne de traitement-S48



Essai KLEAN: FPV/r vs LPV/r + ABC/3TC en 1ère ligne de traitement-S48

- Essai randomisé, de phase IIIb en ouvert, de non infériorité
- Critère principal d'évaluation : CV < 400 copies/ml à S 48

Stratifié sur la CV à la Baseline < vs ≥ 100,000 copies/ml



Essai KLEAN: FPV/r vs LPV/r + ABC/3TC en 1ère ligne de traitement-S48

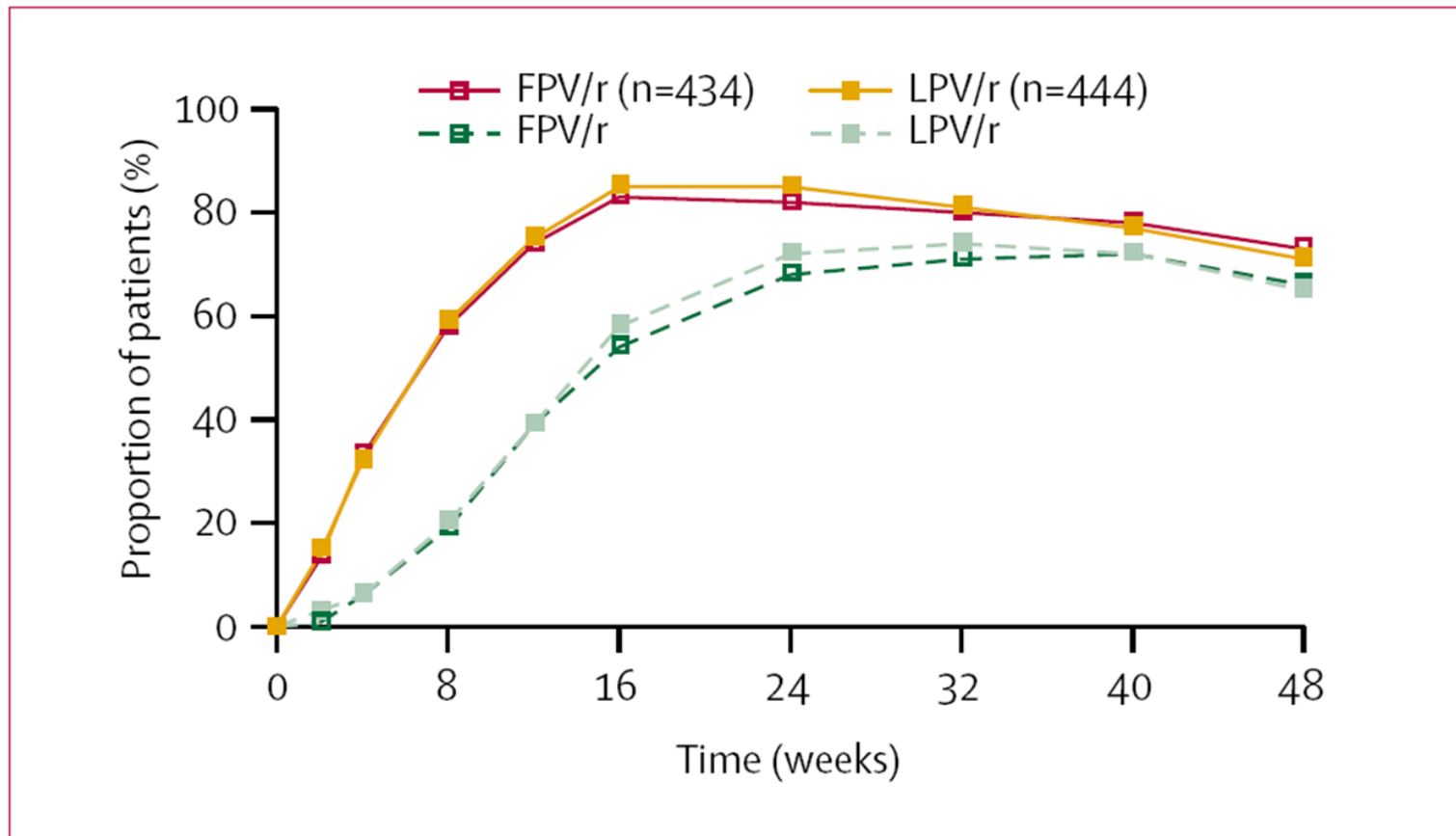
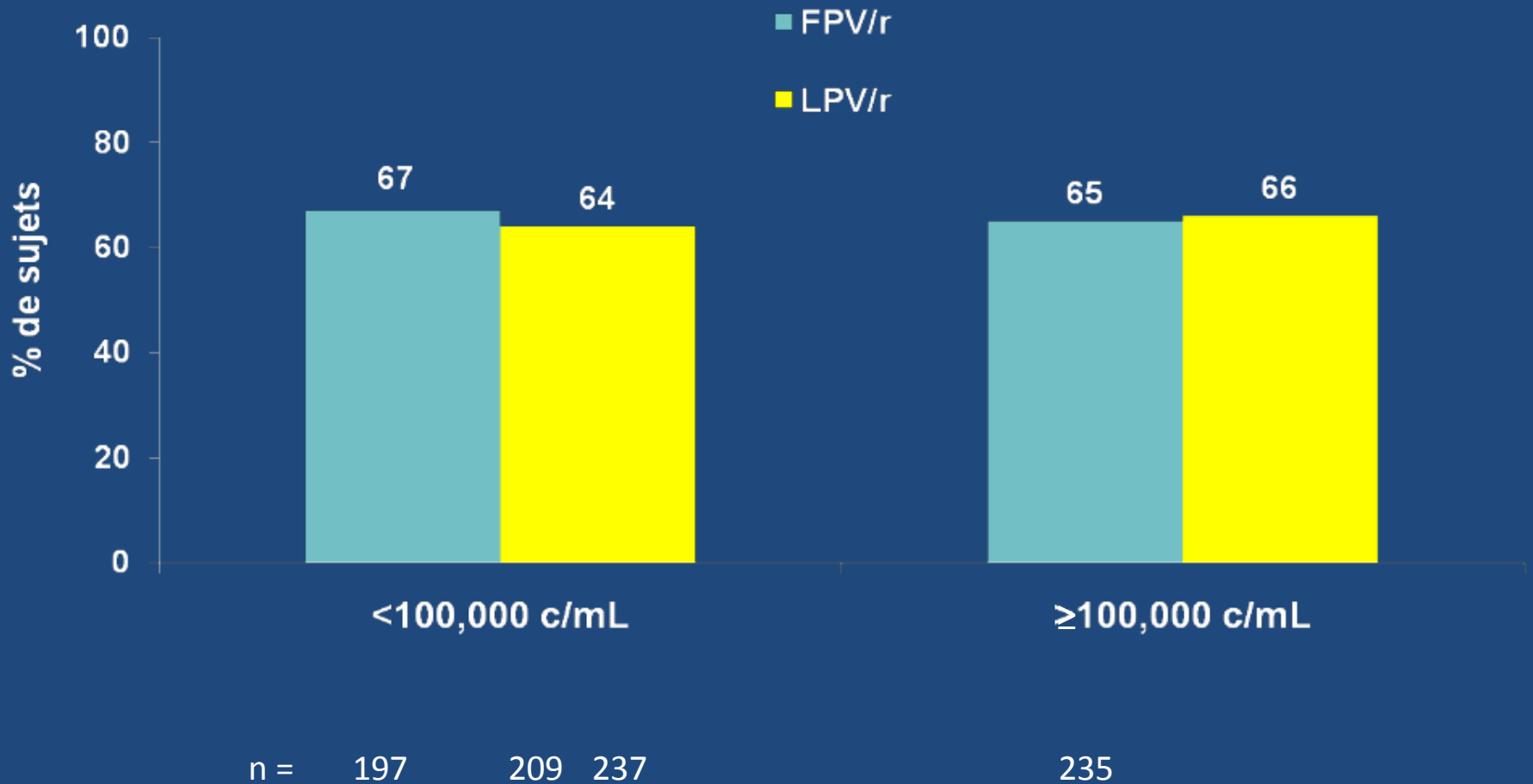


Figure 2: Proportions of patients with HIV-1 RNA <400 copies per mL (solid line) and <50 copies per mL (dashed line); ITT-E, TLOVR analysis

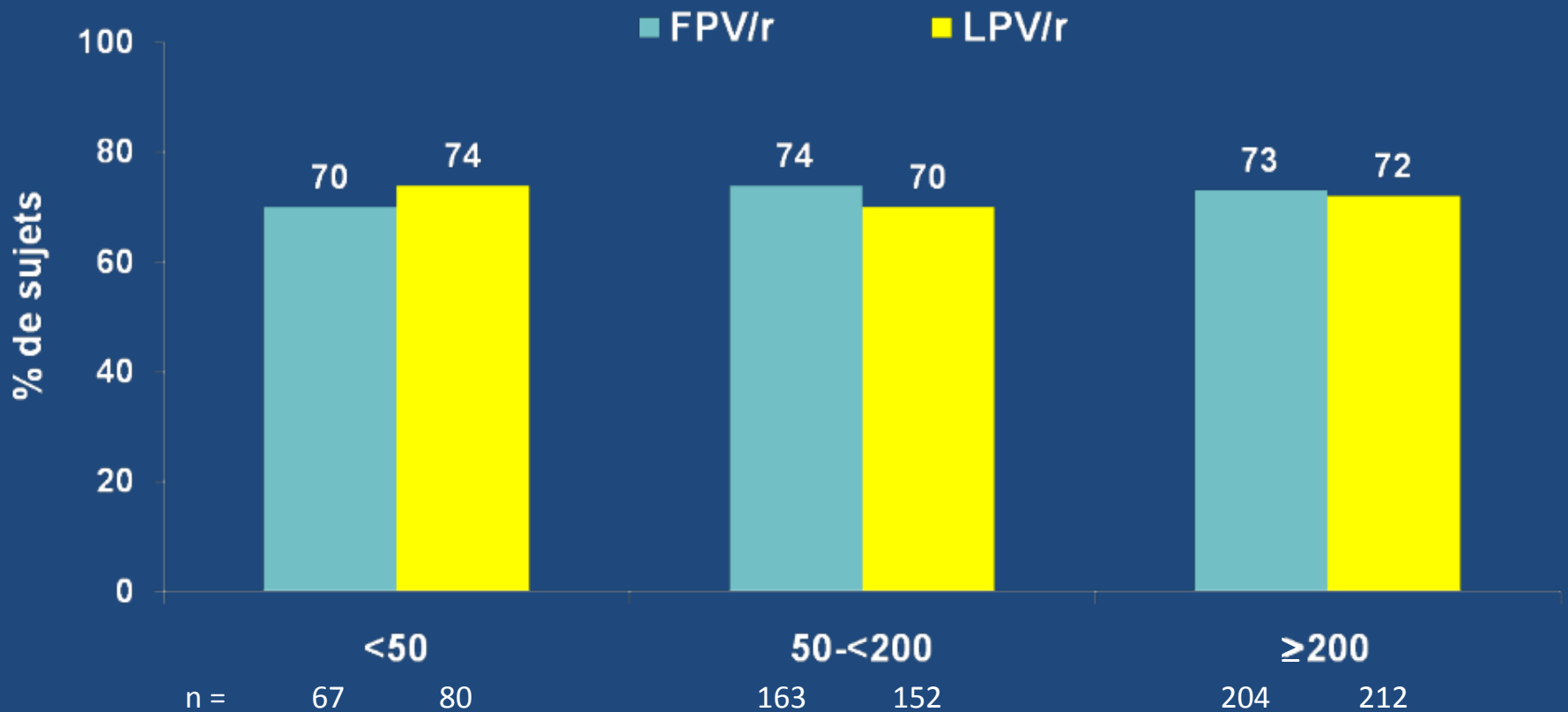
Essai KLEAN: FPV/r vs LPV/r + ABC/3TC en 1ère ligne de traitement-S48

ARN VIH <50 cop/ml selon la CV à l'inclusion, ITT-E TLOVR

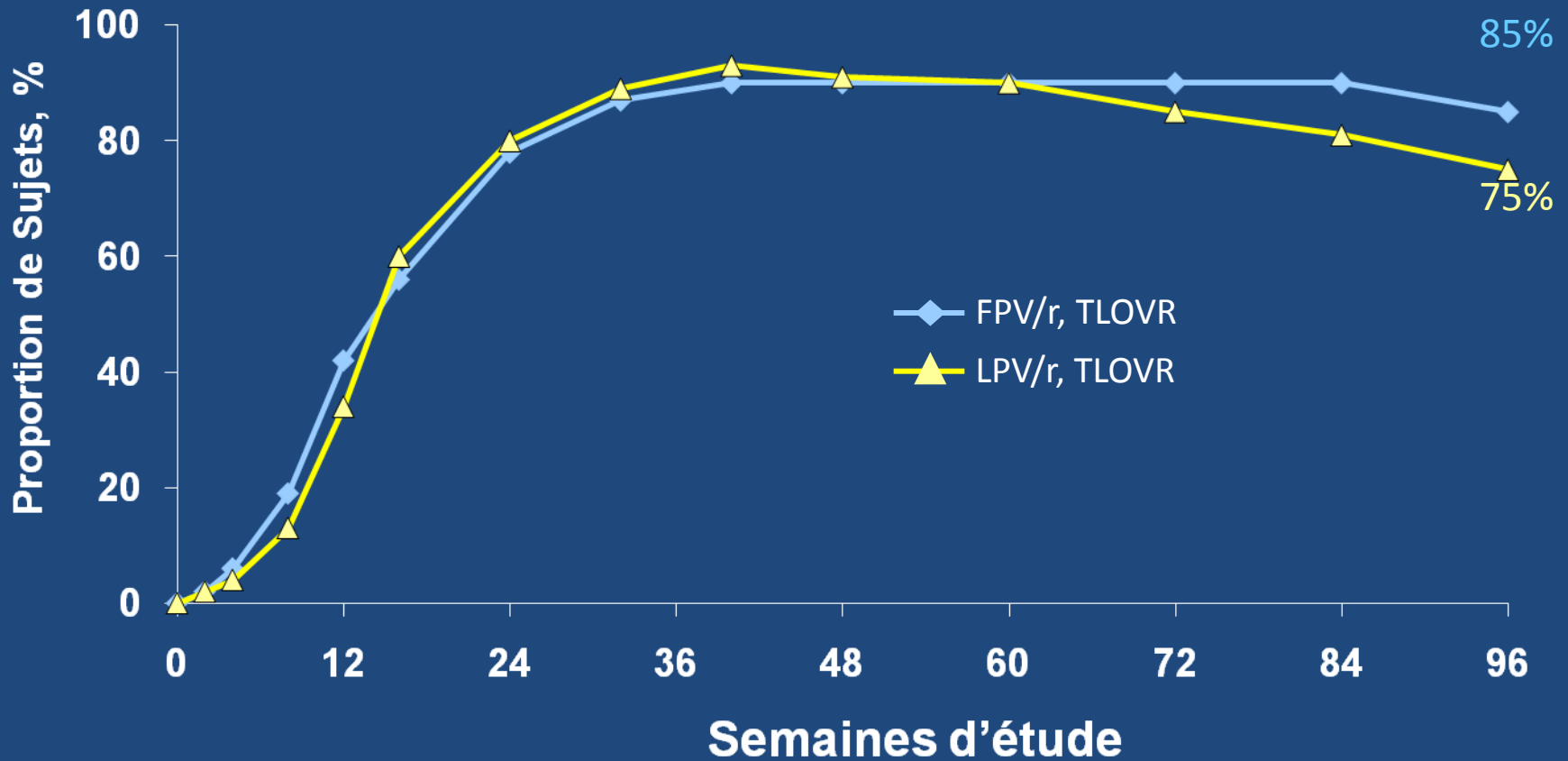


Essai KLEAN: FPV/r vs LPV/r + ABC/3TC en 1ère ligne de traitement-S48

ARN VIH <400 cop/ml selon les CD4+ à l'inclusion
ITT-E TLOVR

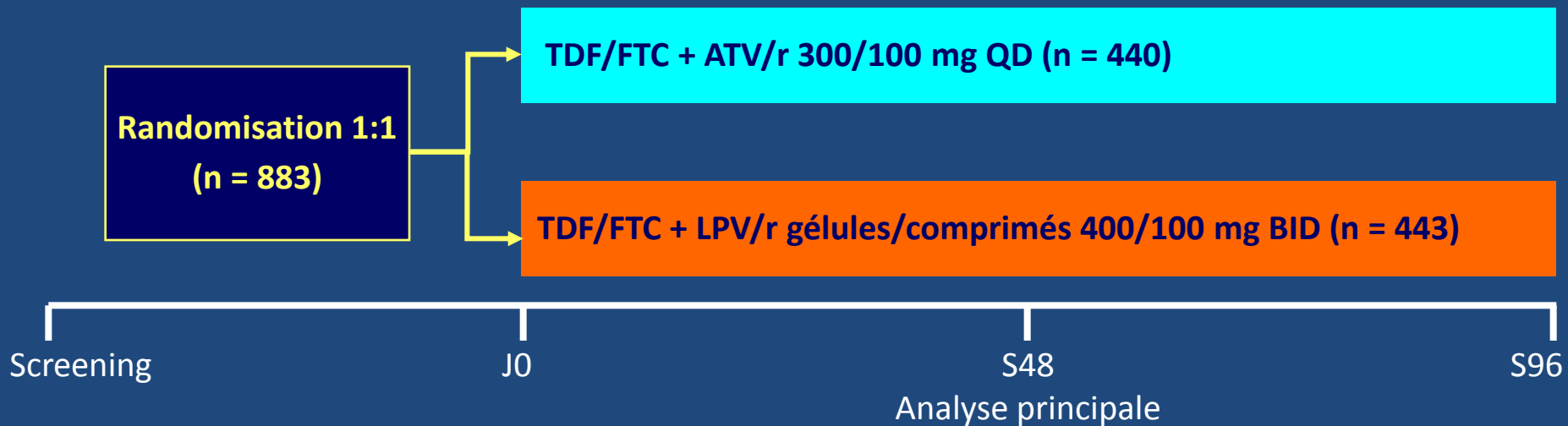


Essai KLEAN: FPV/r vs LPV/r + ABC/3TC en 1ère ligne de traitement-S96



Réponse virologique: CV<50 copies/ml

Essai CASTLE : ATV/r vs LPV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96

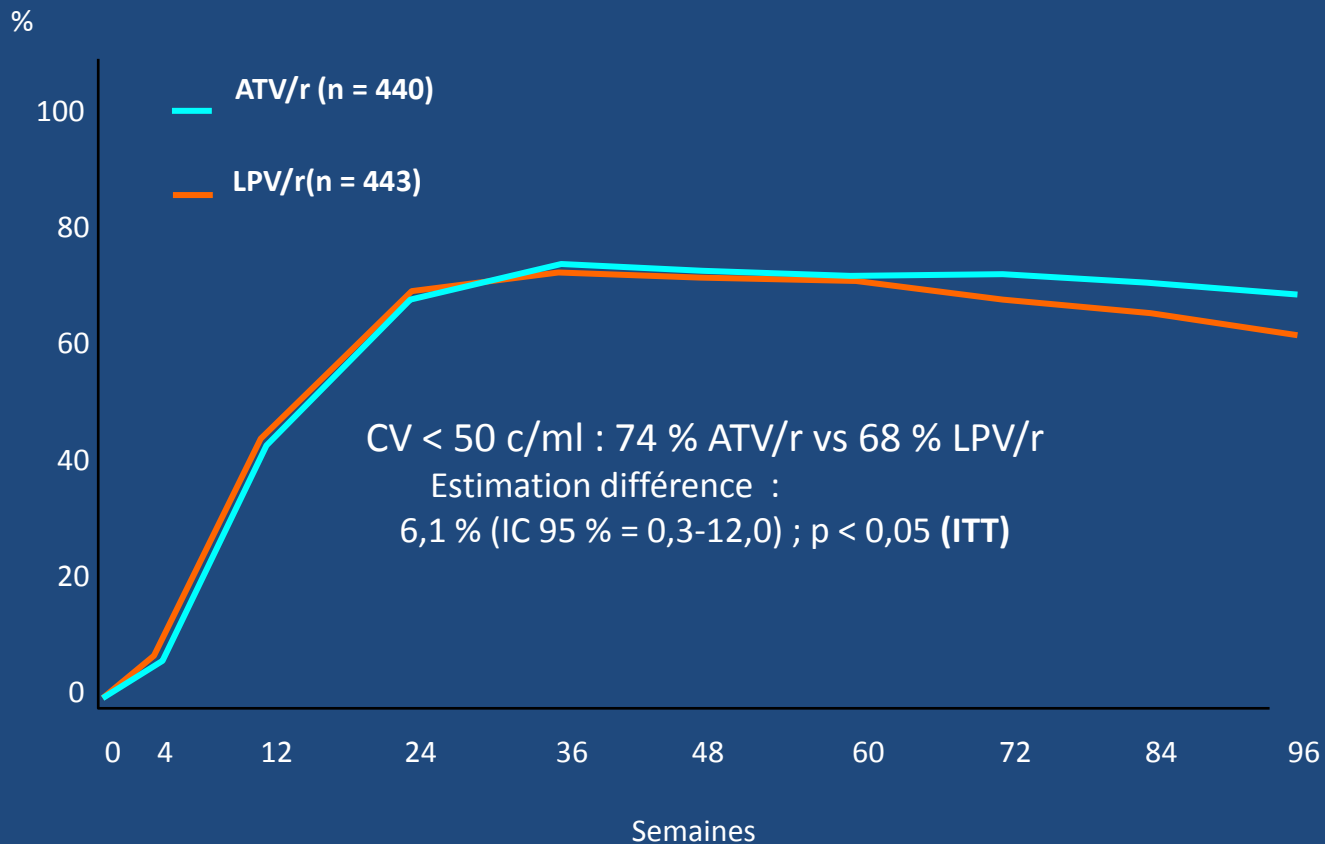


- **Critères d'inclusion :**
 - Adultes VIH-1, naïfs d'ARV
 - $CV \geq 5\ 000$ c/ml
 - Pas de restriction sur valeur de CD4+
- **Stratification :**
 - $CV < 100\ 000$ c/ml vs $\geq 100\ 000$ c/ml
 - Région géographique

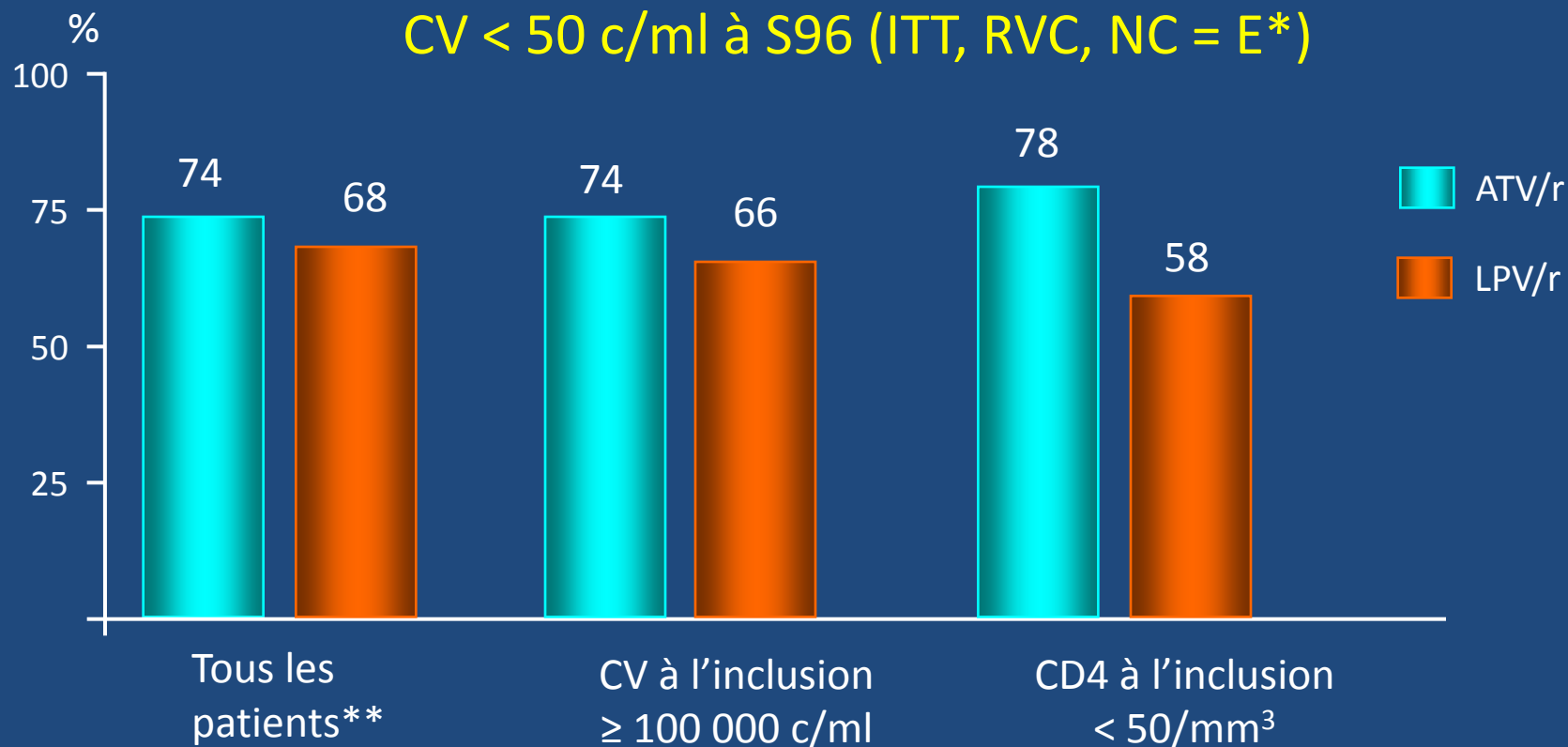
Essai CASTLE : ATV/r vs LPV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96

CV < 50 c/ml (RVC, NC = E)

réponse virologique confirmée, non compléteur = échec



Essai CASTLE : ATV/r vs LPV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96



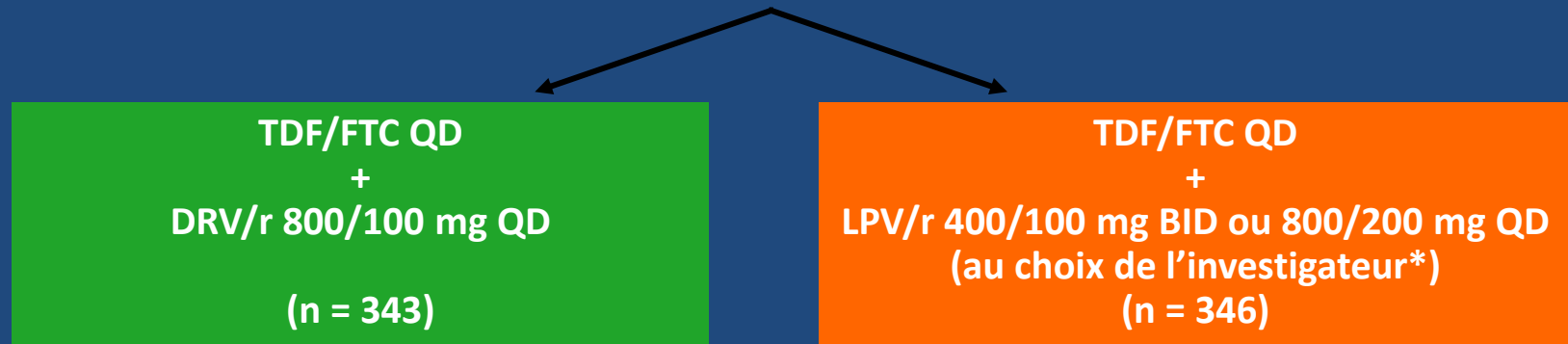
* réponse virologique confirmée, non compléteur = échec

** différence estimée ATV/r - LPV/r = 6,1 % (IC 95 % : 0,3 -12 %) (p < 0,05), non infériorité démontrée [NB : pas de supériorité en analyse per protocole]

Essai ARTEMIS : LPV/r vs DRV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96

- Étude randomisée ouverte
- 689 patients naïfs d'ARV, CV > 5 000 c/ml, pas de restriction sur les CD4+

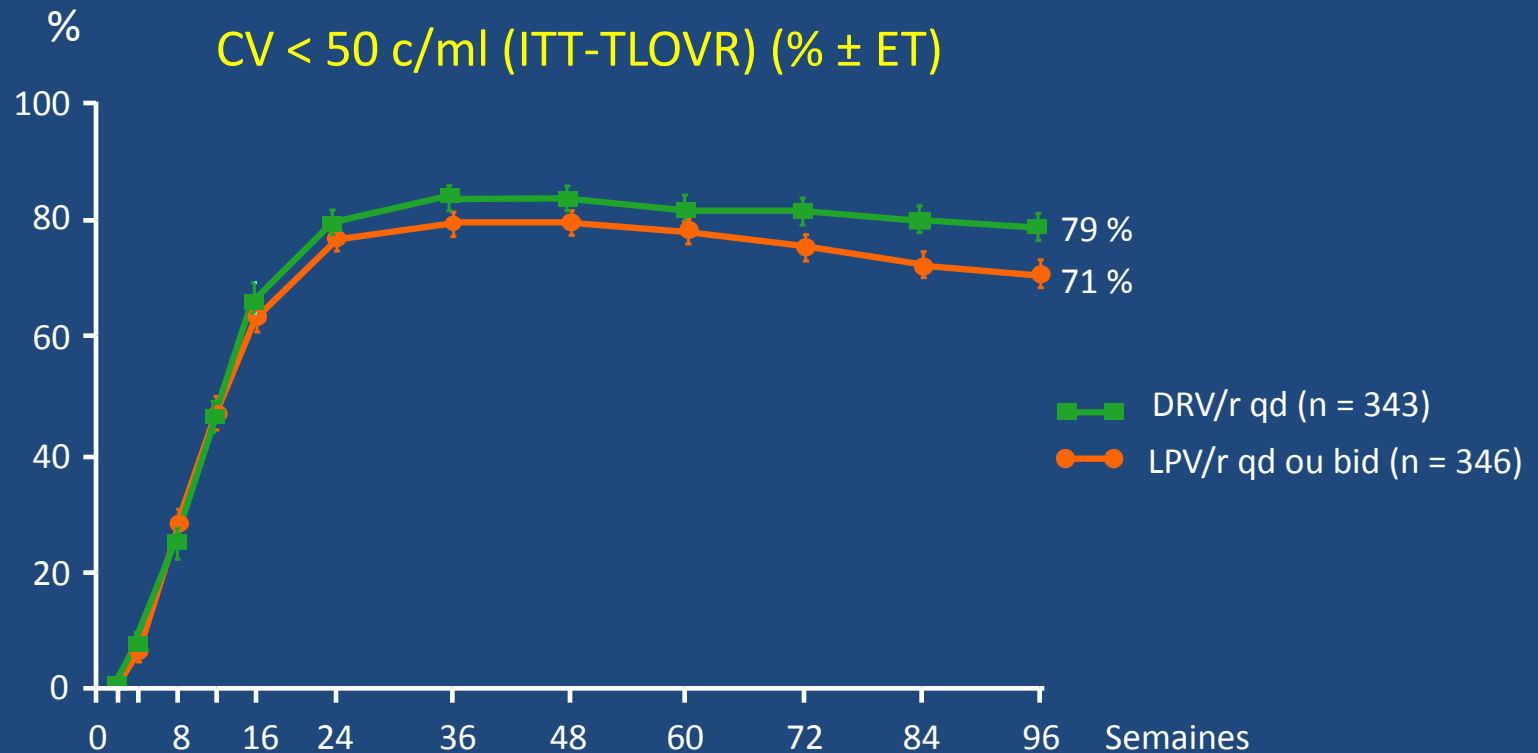
Randomisation stratifiée sur CD4+ (< ou ≥ 200/mm³) et CV (< ou ≥ 5 log₁₀ c/ml)



* Dose LPV
QD= 15 %
BID= 75 %
BID puis QD = 11 %

* Formulation LPV
Gélules = 12 %
Comprimés = 2 %
Gél. puis cps = 86 %

Essai ARTEMIS : LPV/r vs DRV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96

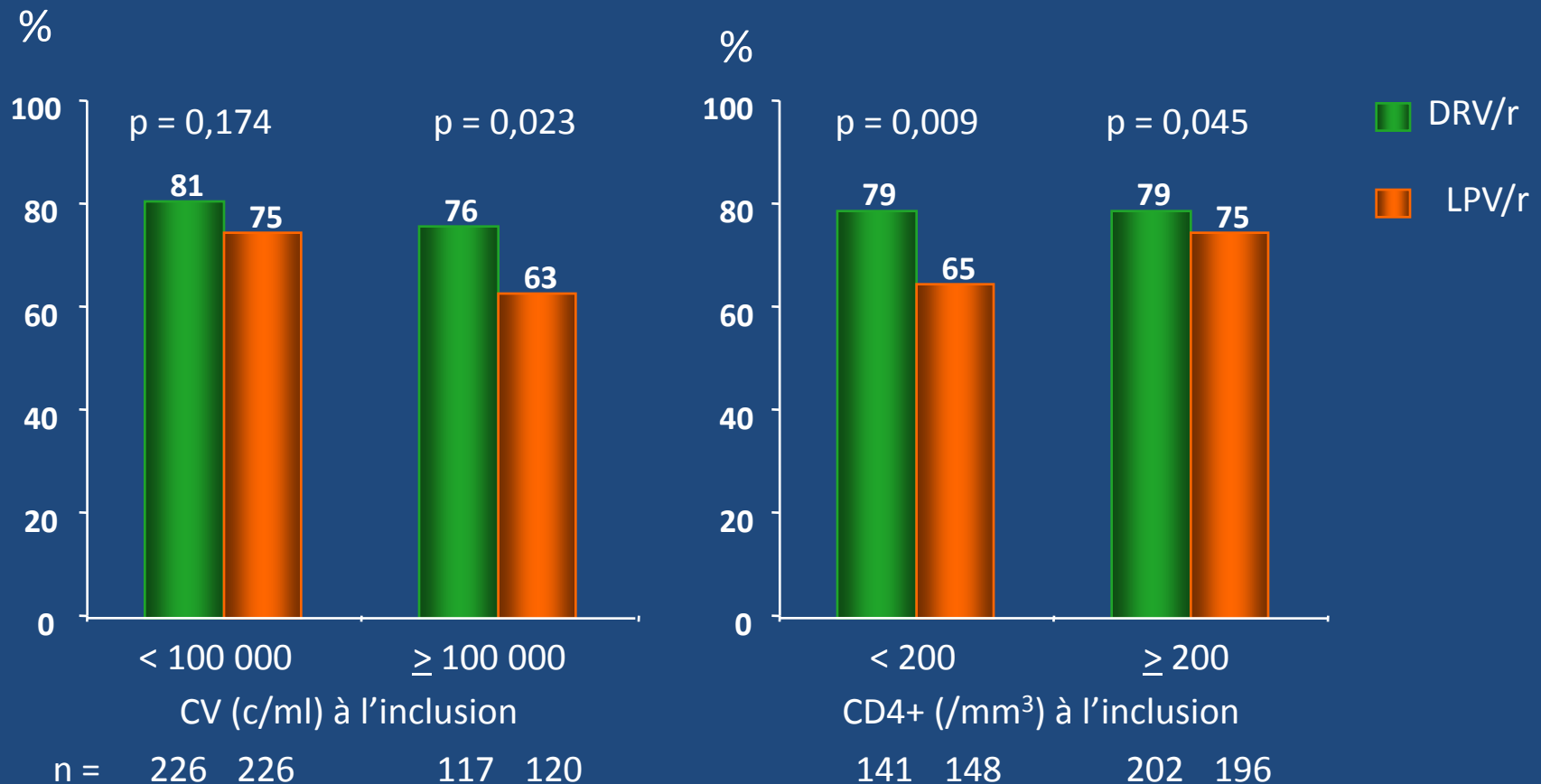


Analyse de non-infériorité : différence estimée de réponse DRV/r - LPV/r en **per protocole** = 8,4 % (IC 95 % : 1,9-14,8) $p < 0,001$

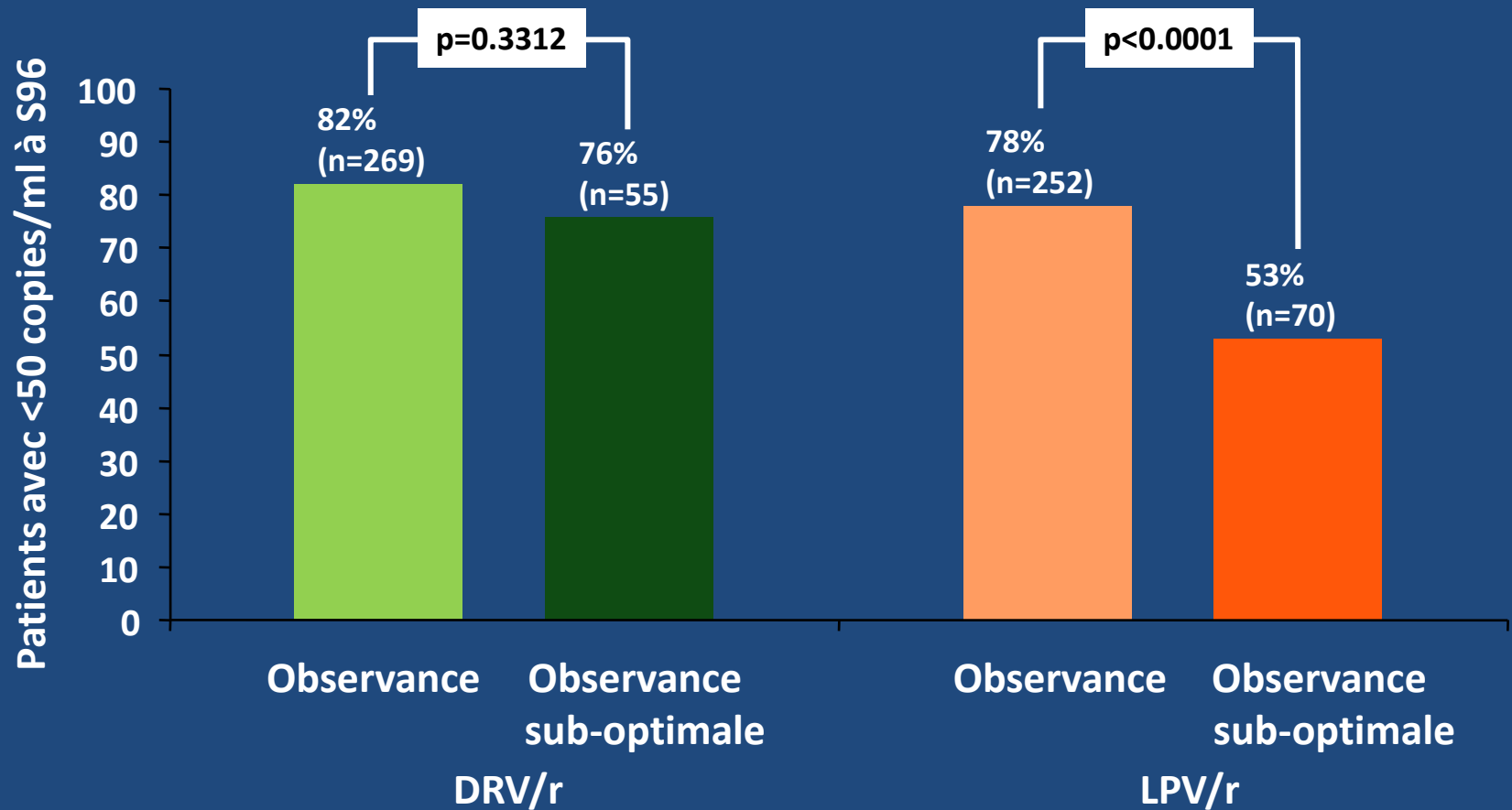
Analyse de supériorité : différence estimée de réponse DRV/r - LPV/r en **ITT** = 8,3 % (IC 95 % : 1,8-14,7) $p = 0,012$

Essai ARTEMIS : LPV/r vs DRV/r + TDF/FTC en 1^{ère} ligne de traitement - S96

CV < 50 c/ml (ITT-TLOVR) selon les facteurs de stratification



ARTEMIS: patients avec CV <50 copies/ml selon observance –S96



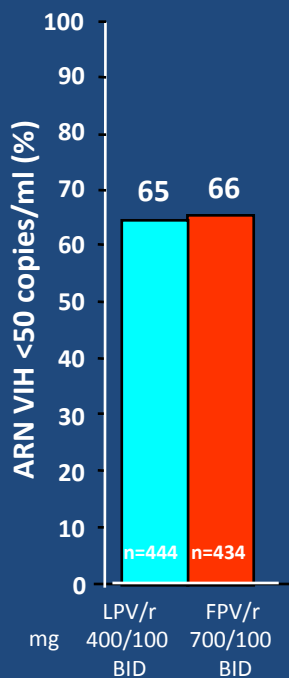
Note: adherence based on average % adherence Week 4 through Week 96

IPs boostés chez les patients naïfs : ARN-VIH < 50 cp/ml à 48 semaines

KLEAN¹ (ITT-E, TLOVR)

Non infériorité

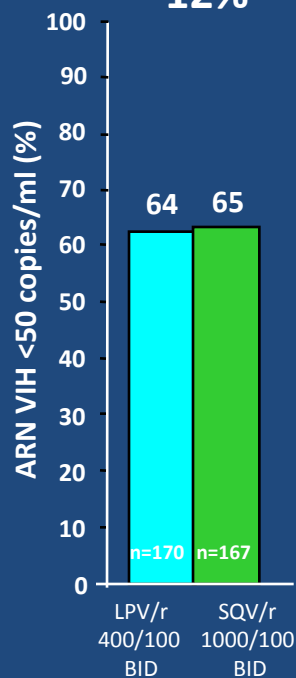
12%



GEMINI² (ITT, M=NR)

Non infériorité

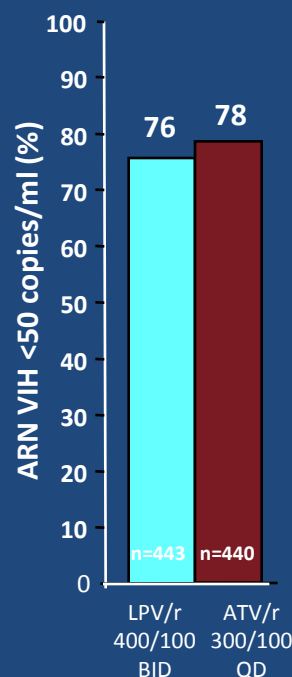
12%



CASTLE³ (ITT, NC=F)

Non infériorité

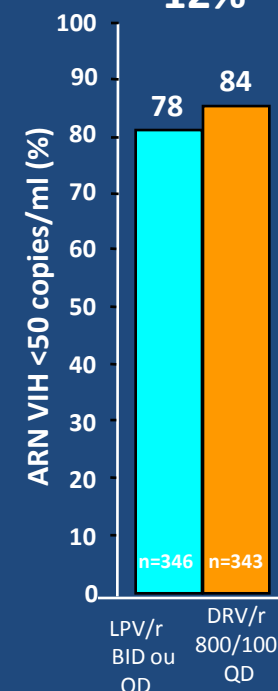
10%



ARTEMIS⁴ (ITT, TLOVR)

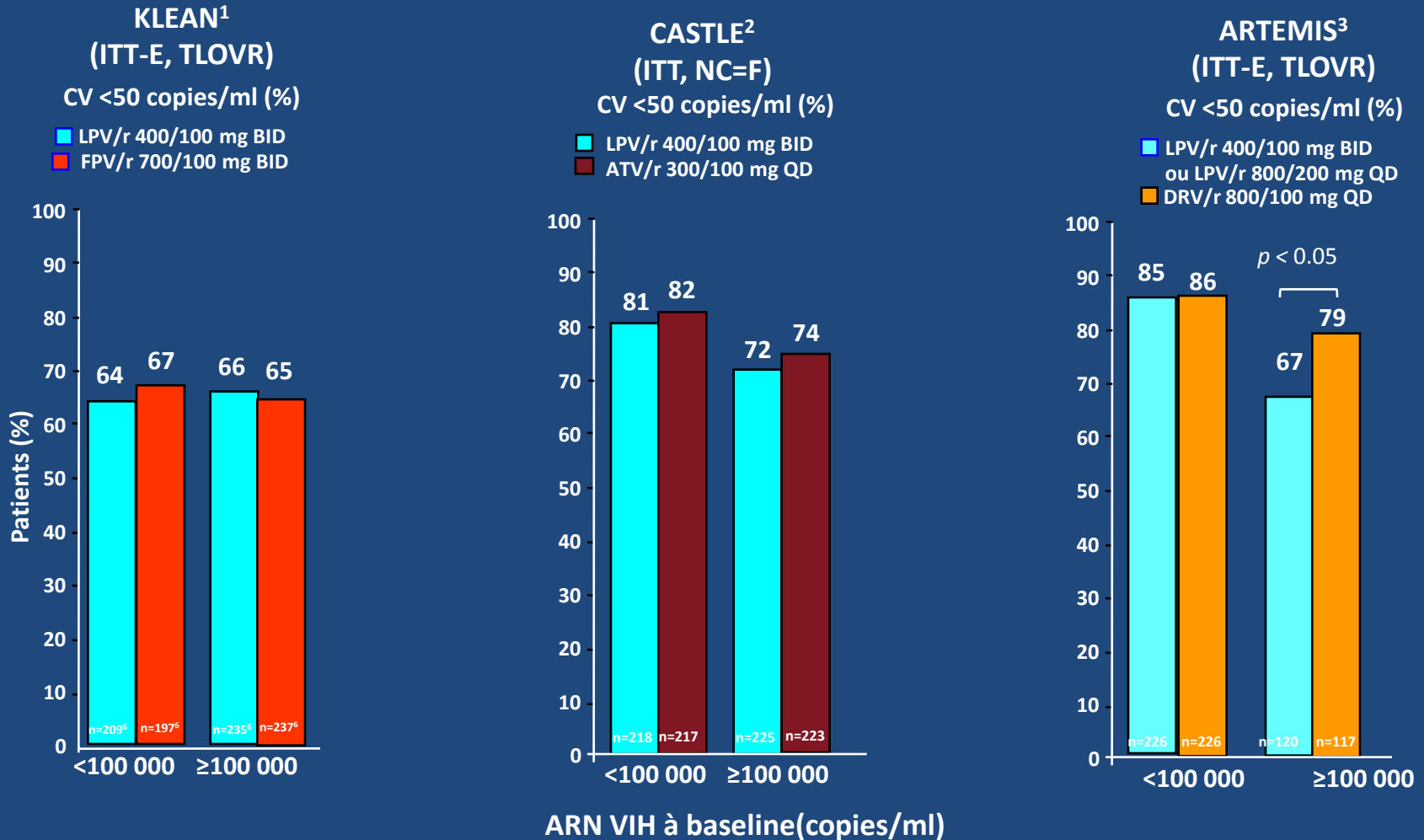
Non infériorité

12%



Ces données provenant d'études différentes, ne sont pas comparables directement
ITT-E, intention de traiter-exposé

IPs boostés chez les patients naïfs : réponse virologique selon le niveau de charge virale



Ces données provenant d'études différentes, ne sont pas comparables directement

Tolérance clinique des IP: aspects spécifiques

Ictères

L'ATV/r entraîne des ictères dans 17% des cas

Éruptions cutanées sévères

Le FPV/r provoque des éruptions sévères dans <1% des cas

Le DRV/r dans < 0,5% cas

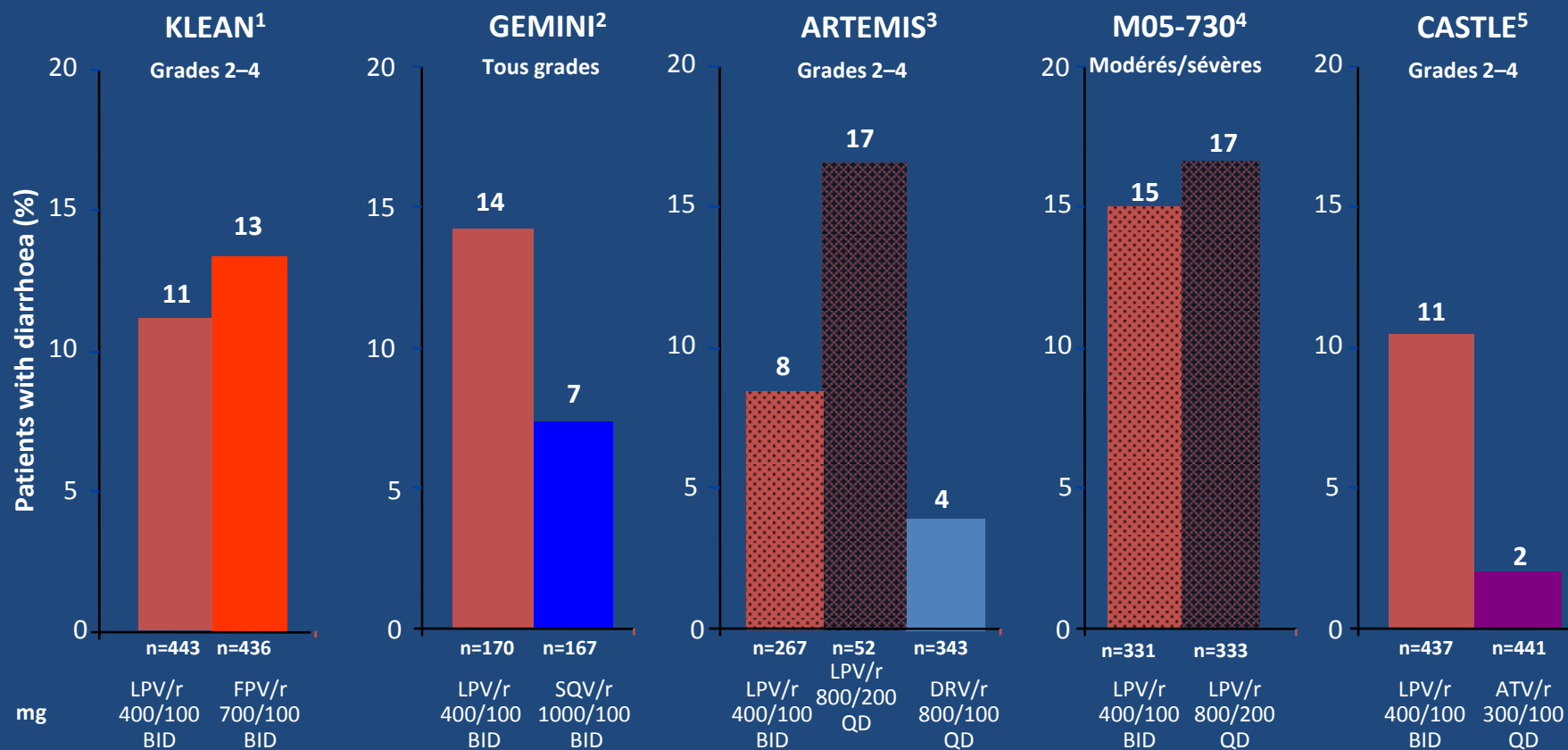
Lithiases

L'ATV/r , tout comme l'IDV/r peut entraîner des lithiases: > 1/1000 - <1/100 cas

IP et troubles digestifs



Tolérance: les diarrhées associées à l' ATV/r, au DRV/r et au SQV/r sont moins fréquentes qu'avec le LPV/r



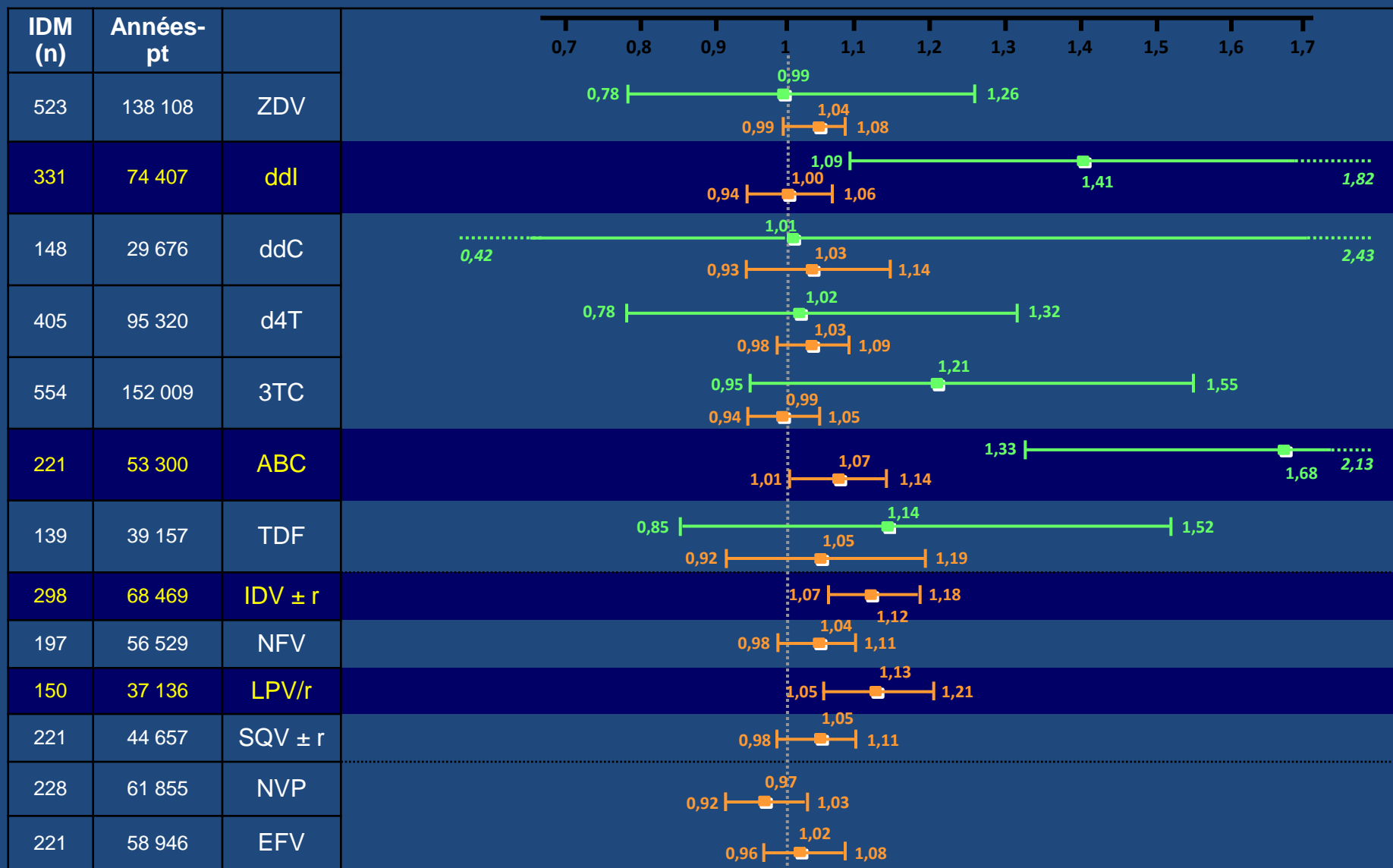
LPV/r
 Les barres hachurées correspondent au comprimés de LPV/r
 Le LPV/r QD et FPV/r QD n'ont pas d'AMM dans l'Union européenne
 Les données dans les tableaux proviennent de différentes études et ne peuvent pas être directement comparées

Adapté de 1. Eron J, et al. Lancet 2006;368:476-82
 2. Walmsley S, et al. EACS 2007, Madrid, Spain. Abstract PS1/4
 3. Clumeck N, et al. EACS 2007, Madrid, Spain. Abstract LBPS 7/5
 4. Gathe J, et al. CROI 2008, Boston, MA, USA. Abstract 775
 5. Molina JM, et al. Lancet 2008;372:646-55

IP et risque cardiovasculaire



D:A:D 2009 : risque d'IDM selon l'exposition aux différents antirétroviraux



— RR (IC 95 %) utilisation récente

— RR (IC 95 %) par année d'exposition

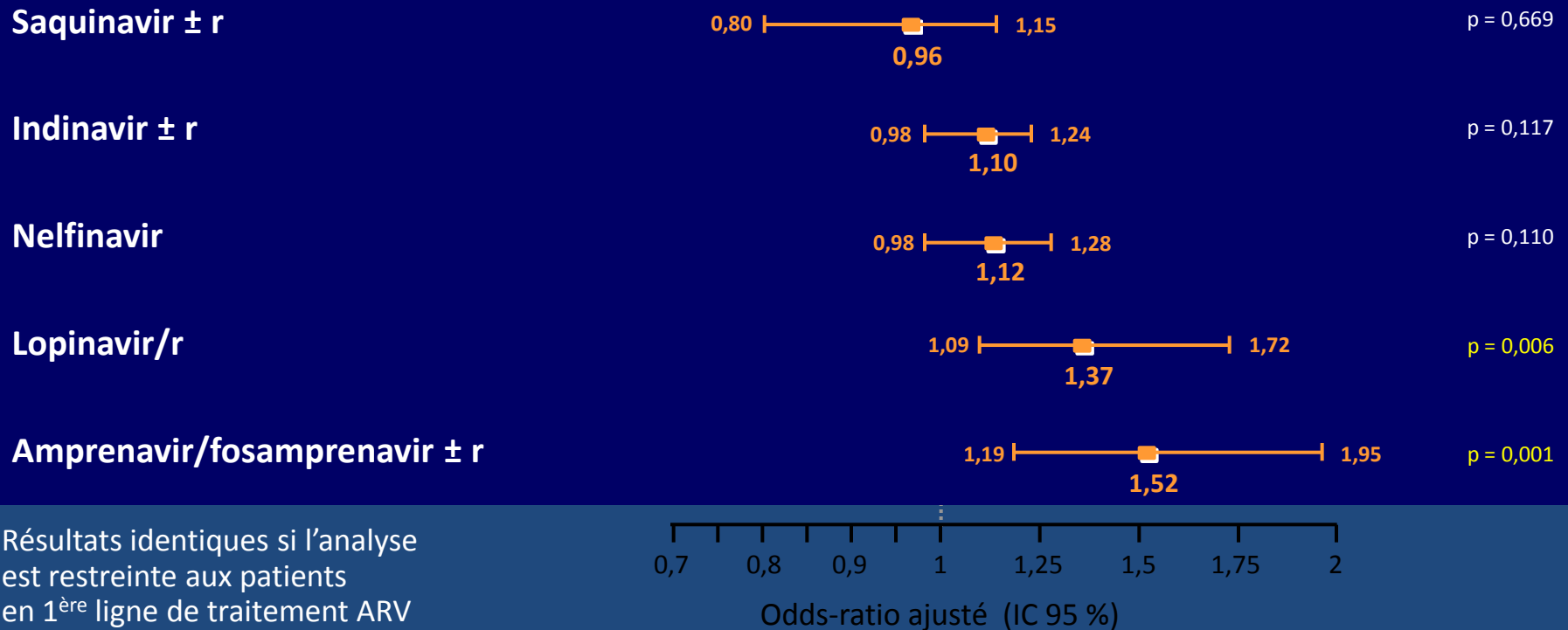
D:A:D 2009 : risque d'IDM selon l'exposition aux différents antirétroviraux

⊙ Résultats

- L'exposition cumulée à IDV ou LPV/r est associée à une augmentation du risque d'IDM, de respectivement 12 % et 13 % par an. Celle ci est moindre après ajustement sur les lipides : respectivement 8 % et 9 %
- Pour SQV et IDV, les résultats sont identiques que le ritonavir soit ou non associé

ANRS C04 : risque d'IDM et exposition aux inhibiteurs de protéase

Exposition cumulée (par année supplémentaire)



Dans une analyse regroupant l'ensemble des IP sauf le SQV, l'odds-ratio d'IDM est de 1,16 par année supplémentaire d'exposition aux IP

ANRS C04 : risque d'IDM selon l'exposition aux Nucs et aux IP

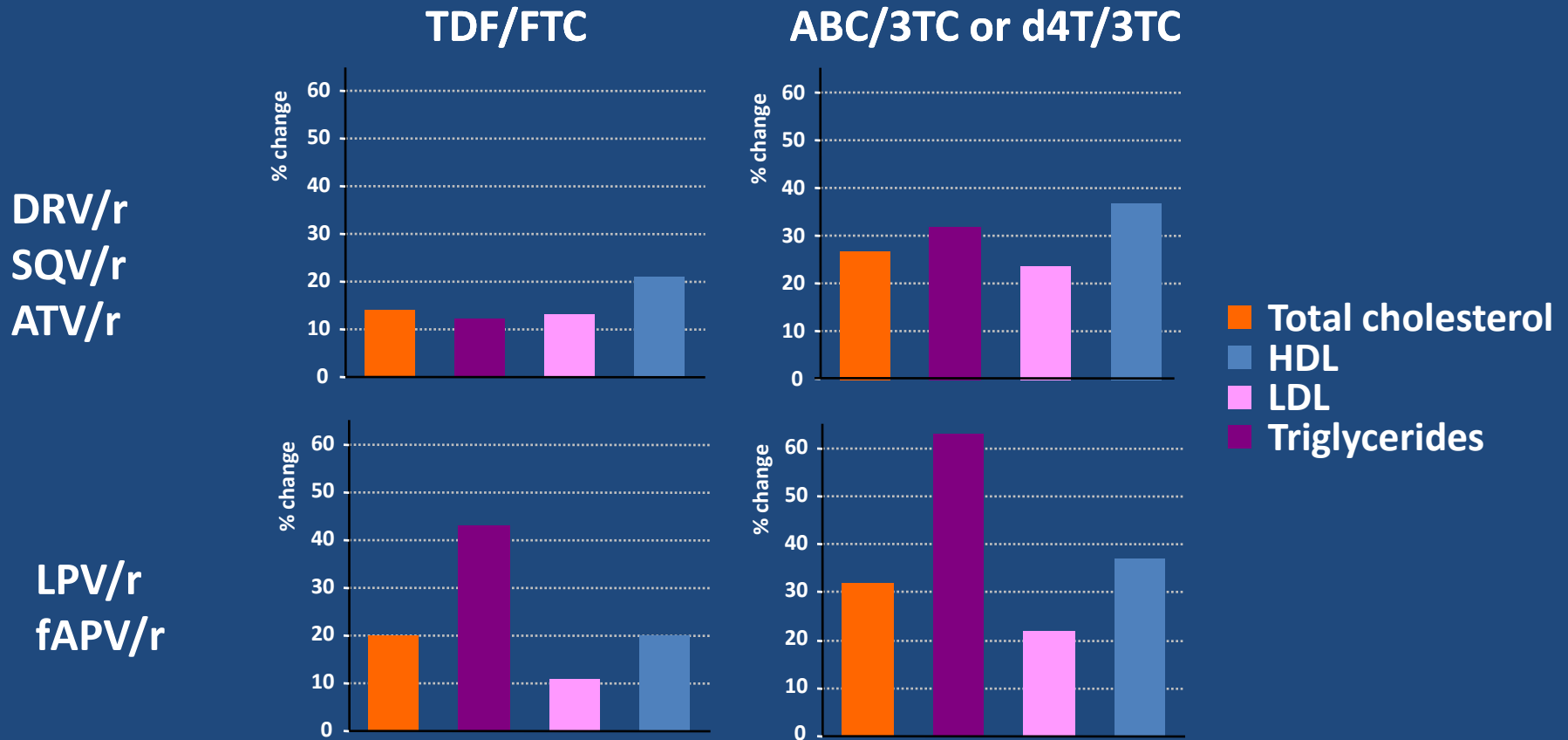
◎ Synthèse

- **Risque d'IDM accru avec l'exposition cumulée aux IP, à l'exception du SQV, ce risque étant significatif pour LPV/r et APV-FPV/r**
 - après 10 ans d'exposition à ces IP : le risque d'IDM serait multiplié par 4,4 (pour un OR de 1,16)

Profil lipidique



Analyse multivariée de la variation des lipides à S48 par rapport à la Baseline (%) en fonction de l'utilisation de différentes IP et Nucs



Augmentation moyenne de 4 paramètres lipidiques pour les IP boostées en fonction de l'utilisation de TDF/FTC ou d'autres Nucs

Nombre de comprimés et règles diététiques

Atazanavir	1 gélule+1 gélule de ritonavir avec repas
Darunavir*	2 comprimés à 400 mg+1 gélule de ritonavir avec repas
Fosamprenavir	1 comprimé et une gélule de ritonavir 2 fois par jour avec ou sans repas
Lopinavir	2 comprimés deux fois par jour avec ou sans repas
Saquinavir	2 comprimés avec une gélule de ritonavir deux fois par jour avec un repas

* Comprimés non disponible à ce jour

Conclusion

Les antiprotéases au cours du temps ont évoluées pour améliorer leur efficacité, leur tolérance et leur maniabilité

Du Point de vue du clinicien :

- L'efficacité à S48 est identique pour toutes les molécules, mais est meilleure à S96 pour certaines
- La pardonance des IP est importante, mais est variable
- Le risque cardio-vasculaire doit être pris en compte

Du point de vue du patient :

- Le nombre de comprimés ou gélules est important
- Il existe ou non la possibilité d'une mono prise
- Les effets secondaires spécifiques différent

Merci de votre attention...

