

Suivi de 304 patients virologiquement contrôlés mis sous le comprimé fixe TDF/FTC/RPV en changement de thérapeutique

Charles CAZANAVE au nom du groupe de travail
Switchevirolera

**MCU-PH Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Pr. M. DUPON -
Unité du Pr. D. NEAU**



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Cazanave Charles

-  **Consultant ou membre d'un conseil scientifique**
Gilead, BMS OUI NON
-  **Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents** OUI NON
-  **Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations**
Gilead, BMS, MSD, ViiV, Janssen OUI NON
-  **Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique** OUI NON

1. Contexte

- **Stratégies actuelles : simplification des schémas thérapeutiques**
 - Amélioration de l'observance – rôle du « STR » (ou TCU : traitement comprimé unique)
 - Amélioration de la tolérance (épargne d'anti-protéases et d'EFV)
- **Association fixe FTC/TDF/RPV (EVP)**
 - Mise sur le marché septembre 2012
 - AMM initiale : Patients VIH+ naïfs avec CV < 100 000 copies/mL
 - Utilisation hors AMM chez des patients pré-traités



2. Objectifs

PRINCIPAL

- Observer l'apparition d'un échec virologique sur une période d'un an après le switch

SECONDAIRES

- Maintien de l'indéteçtabilité à M12
- Evolution des paramètres métaboliques et rénaux
- Raisons du switch, bénéfice observé pour le patient et raisons d'un éventuel arrêt

3. Méthodologie

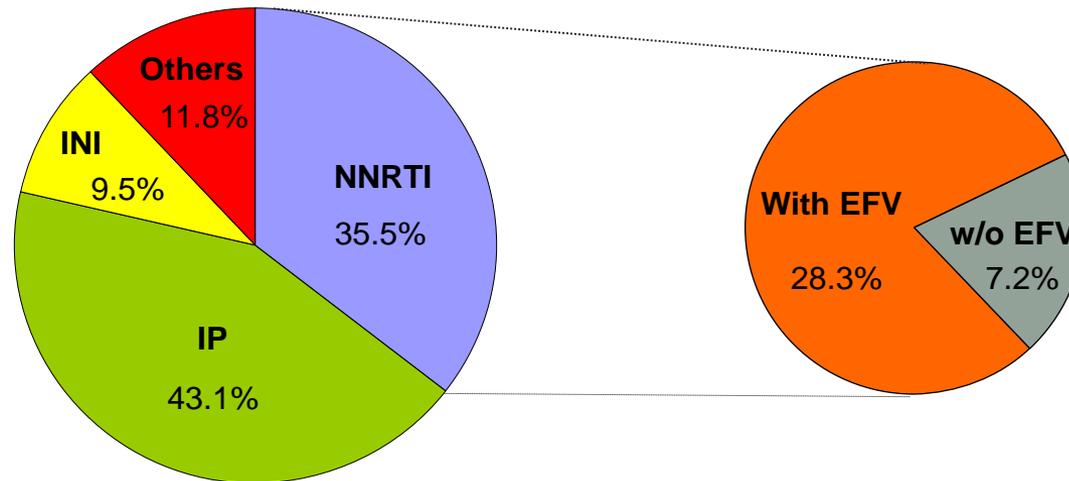
- Étude rétrospective, multicentrique, Cohorte Aquitaine
- Consentement à participer à la Cohorte Aquitaine
- Suivi dans un des services participants (Bordeaux, Bayonne, Libourne)
- Suivi biologique habituel
- Plus de 18 ans

- **Critère virologique inclusion** : CV < 50 copies/mL depuis ≥ 6 mois et mêmes ARV depuis au moins 3 mois
- **Définition de l'échec virologique** : 2 CV consécutives > 50 copies/mL

4. Résultats

- 304 patients inclus
- 73 % d'hommes
- Age médian : 47 ans
- Nadir médian CD4 : 252 / mm³
- CD4 médian au switch à 602 /mm³
- Délai médian depuis 1^{er} traitement ARV : 7,7 années
- CV < 50 depuis en médiane 4,9 années
- Sous type B : 73 %

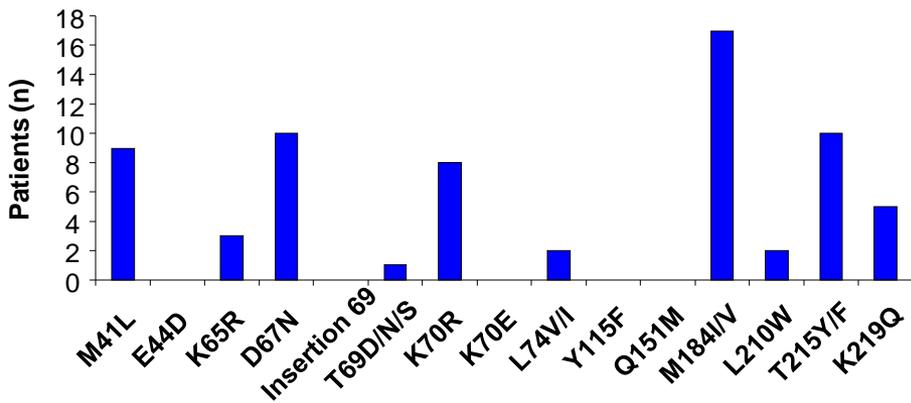
Traitement ARV au switch



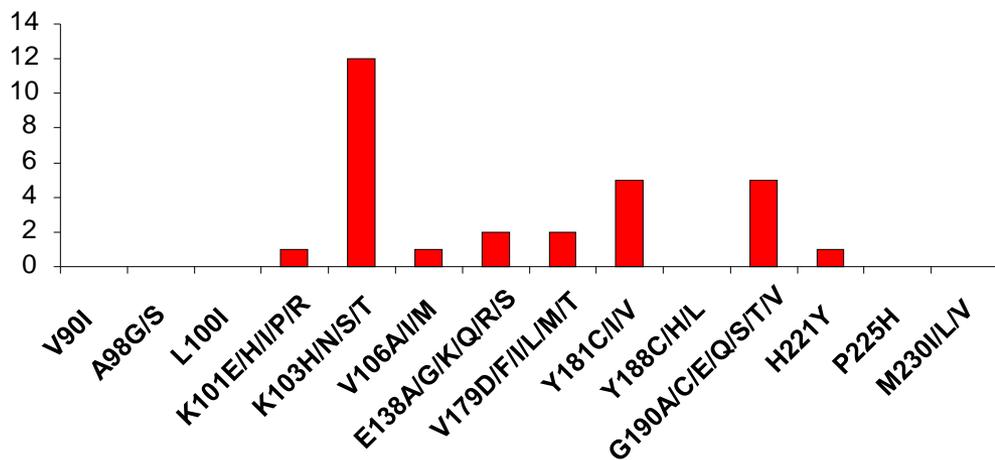
Profils virologiques à « baseline »

Sur 304 patients, 196 génotypes (64,5 %) au moment du switch

NRTI Resistance mutations



NNRTI Resistance mutations



5 échecs Virologiques

Pt	HIV subtype	Previous NNRTI	Previous VF	Previous ART	CD4 count at switch /mm3 (%)	VL at switch cp/mL	VL at VF cp/mL	Time of VF (month)	Genotype		RPV level at VF (µg/L)	Discontinuation RPV
									Previous NRTI	RAM NNRTI RAM		
1	B	EFV	yes	FTC/TDF ATV/r	801 (41.0)	Not det.	27,488	3.0	K70R K219K/Q D67N M184V	M184V D67N L74V K70R K219Q	277	yes
2	02_AG	NVP	yes	FTC/TDF ATV/r	573 (33.9)	<40	119	8.4	L210ML K103KN	L100I K103N H221Y* none	109	yes
3	02_AG	no	no	FTC/TDF DRV/r	929 (31.9)	Not det.	370	7.4	none	none	nd	no
4	02_AG	no	no	FTC/TDF DRV/r	879 (35.5)	Not det.	89	6.0	none	none	nd	no
5	B	no	no	FTC/TDF ATV/r	1018 (25.7)	<40	140	12.0	none	none	122	no

* Emergent RAM

Dosages RPV réalisés dans le laboratoire de G. Peytavin

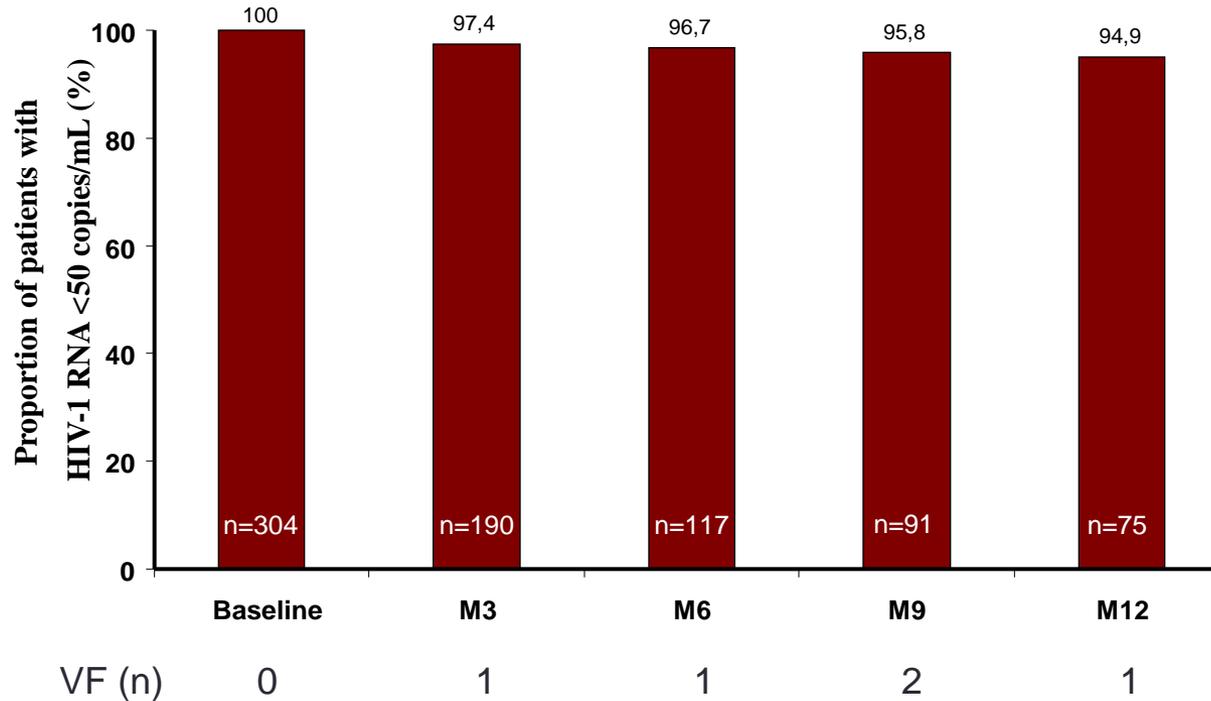
5 échecs Virologiques

Pt	HIV subtype	Previous NNRTI	Previous VF	Previous ART	CD4 count at switch /mm3 (%)	VL at switch cp/mL	VL at VF cp/mL	Time of VF (month)	Genotype		RPV level at VF (µg/L)	Discontinuation RPV
									Previous NRTI	RAM NNRTI RAM		
1	B	EFV	yes	FTC/TDF ATV/r	801 (41.0)	Not det.	27,488	3.0	K70R K219K/Q D67N M184V	M184V D67N L74V K70R K219Q	277	yes
2	02_AG	NVP	yes	FTC/TDF ATV/r	573 (33.9)	<40	119	8.4	L210ML K103KN	K103N L100I K103N H221Y* none	109	yes
3	02_AG	no	no	FTC/TDF DRV/r	929 (31.9)	Not det.	370	7.4	none	none	nd	no
4	02_AG	no	no	FTC/TDF DRV/r	879 (35.5)	Not det.	89	6.0	none	none	nd	no
5	B	no	no	FTC/TDF ATV/r	1018 (25.7)	<40	140	12.0	none	none	122	no

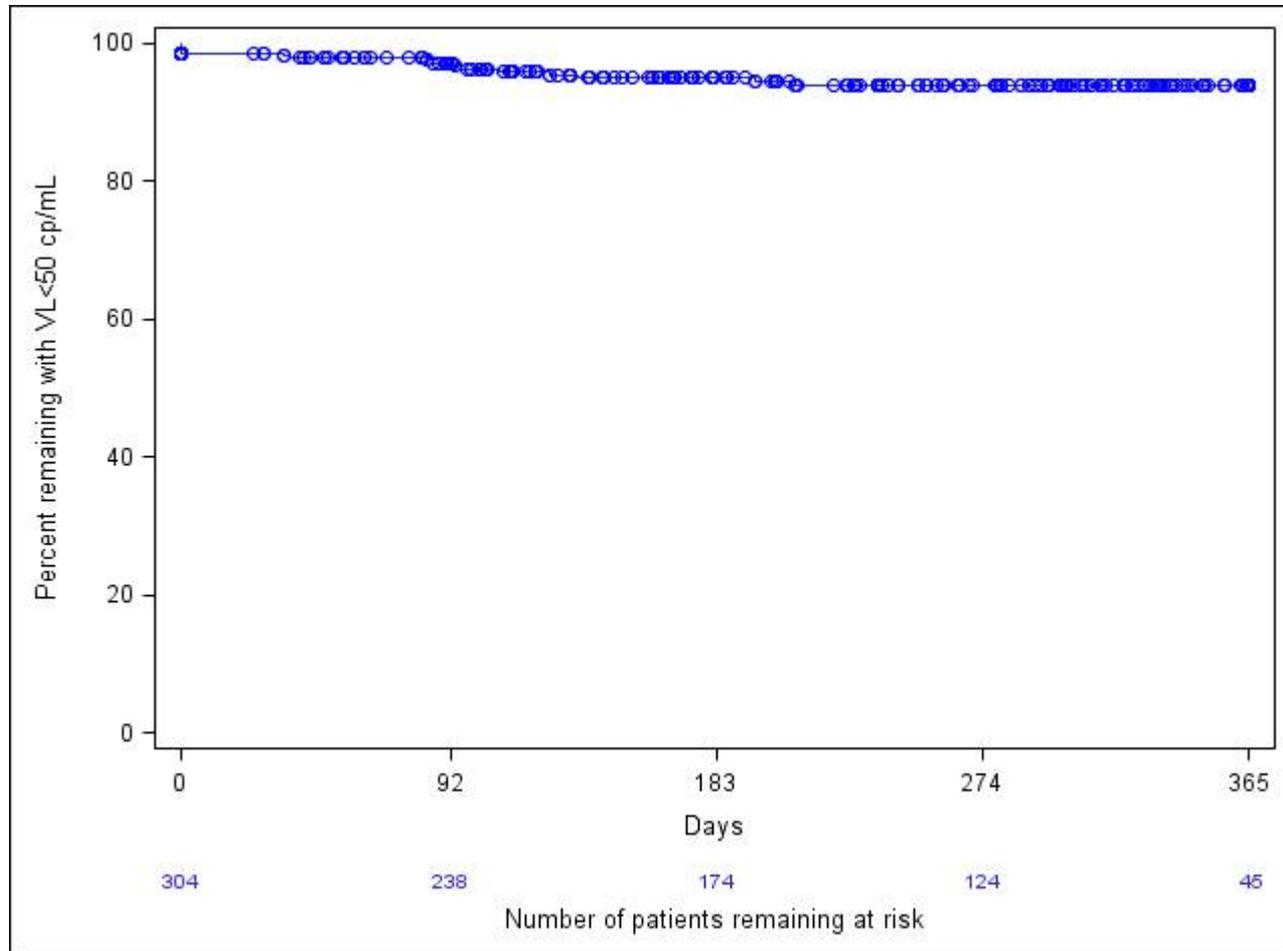
* Emergent RAM

Dosages RPV réalisés dans le laboratoire de G. Peytavin

Maintien indétectabilité



Maintien indétectabilité : Kaplan-Meier



Raisons du switch (N = 304)

- **Simplification : 224 (73,7 %)**
 - A la demande du clinicien : 206 (67,8 %)
 - A la demande du patient : 18 (5,9 %)
- Amélioration de l'observance : 89 (29,3 %)
- Raison métabolique : 101 dont 75 (24,7 %) dyslipidémies
- Effets secondaires du traitement ARV : 116 (38,2 %)
 - Neuro-psy : 72 (23,7 %)
 - Digestifs : 25 (8,2 %)
 - Autres: 19 (6,2 %)
- Autre raison : 28 (9,2 %)

Bénéfices pour le patient

- N = 264 (21 arrêts et 19 donnés manquantes)
- Amélioration de l'observance : 89 (33,7 %)
- **Amélioration de la tolérance clinique : 79 (29,9 %)**
 - **Neurologique : 52 (19,7 %)**
 - Patients précédemment sous EFV : 41 (soit 47,7 % des patients précédemment sous EFV)
 - Autres patients : 11
 - Digestive : 19 (7,2 %)
 - Autre : 8 (3 %)

Arrêts du STR

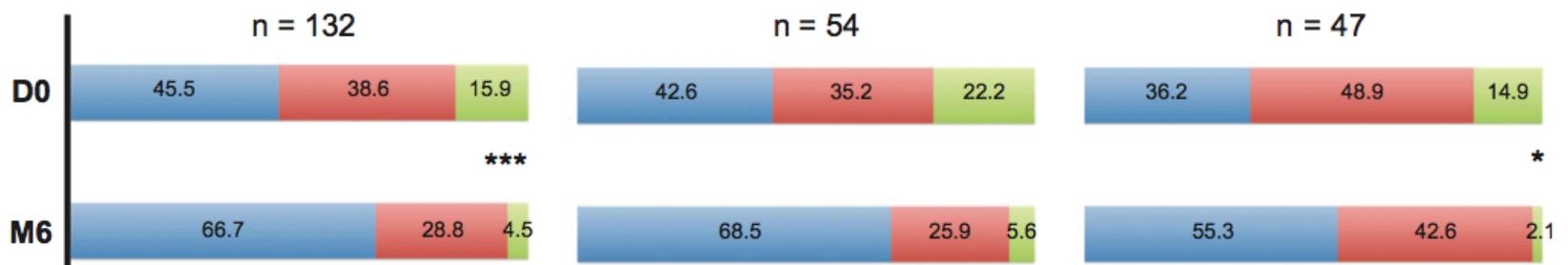
- **NOMBRE D'ARRET : 21**
- Echecs virologiques : 2
- Grossesse : 2
- Effets indésirables
 - Neurologiques : 8 (trouble de l'humeur, trouble du sommeil...)
 - Digestifs : 7 (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales)
 - Toxicité rénale : 2 (1 diabète phosphoré, 1 syndrome de Fanconi)
 - Cutané : 1 (toxidermie)
- Non observance-non adhésion : 2

Paramètres lipidiques

	N	Médiane (IIQ) (mg/dl)	p
Cholestérol total à M0	132	205 (173-229)	
Cholestérol total à M6	132	180 (154-209)	<0.0001
LDL à M0	131	127 (101-149)	
LDL à M6		112 (90-139)	0.0003
Triglycérides à M0	132	118 (83-79)	
Triglycérides à M6	132	101 (73-151)	<0.0001
Ratio CT/HDL à M0	131	4.1 (3.4-5.1)	
Ratio CT/HDL à M6	131	4.0 (3.4-5.0)	0.6003

Total cholesterol:

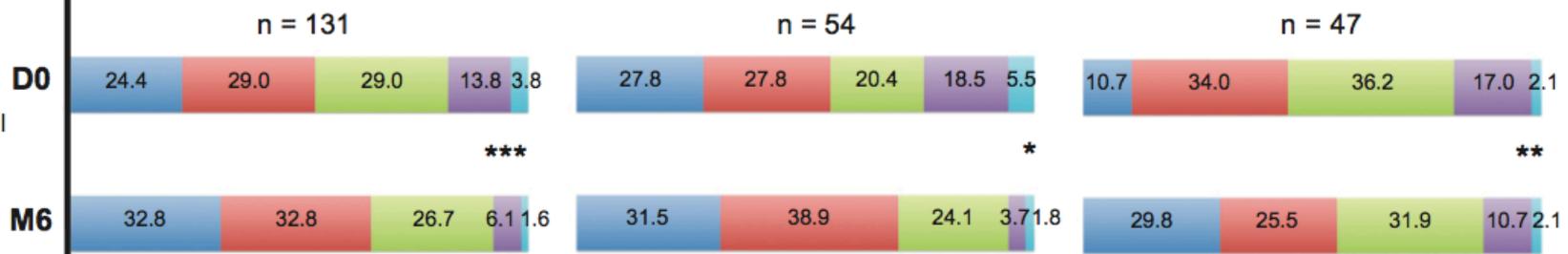
- < 200 mg/dL desirable
- 200 to 239 mg/dL borderline high
- ≥ 240 mg/dL high



*

LDL:

- < 100 mg/dL optimal
- 100 to 129 mg/dL near/above optimal
- 130 to 159 mg/dL borderline high
- 160 to 189 mg/dL high
- ≥ 190 mg/dL very high



*

**

Triglycerides:

- < 150 mg/dL normal
- 150 to 199 mg/dL borderline high
- 200 to 499 mg/dL high
- ≥ 500 mg/dL very high



**

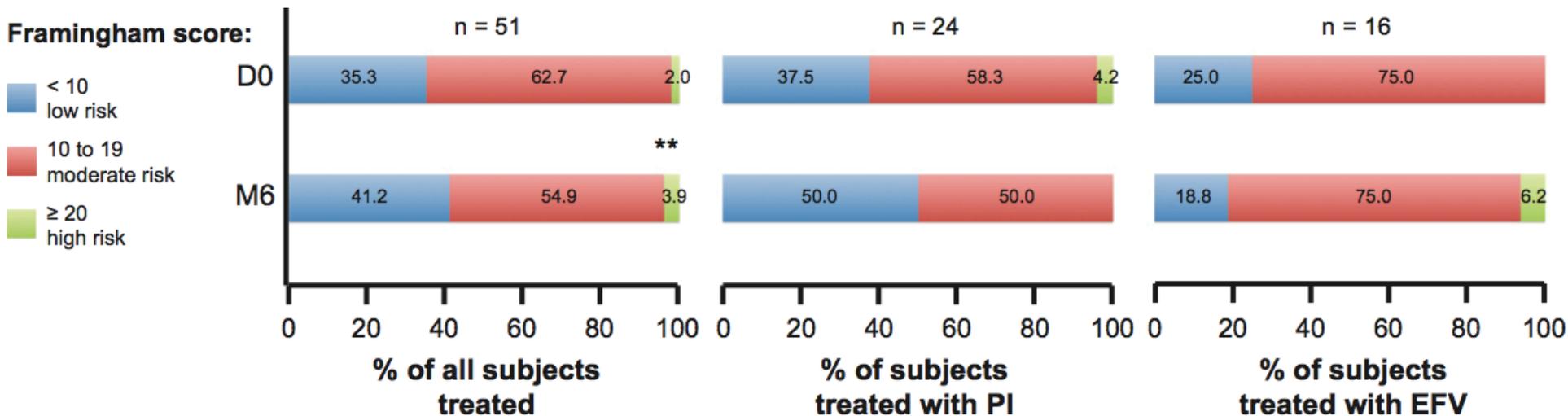
**

0 20 40 60 80 100 0 20 40 60 80 100 0 20 40 60 80 100

% of all subjects treated % of subjects treated with PI % of subjects treated with EFV

Score de Framingham

- Pas de modification significative du score de Framingham à M6 malgré amélioration des paramètres lipidiques



Paramètres rénaux

Comparaison de la clairance de la créatinine selon MDRD (en mL/min/1,73m²) avant le switch et à M6

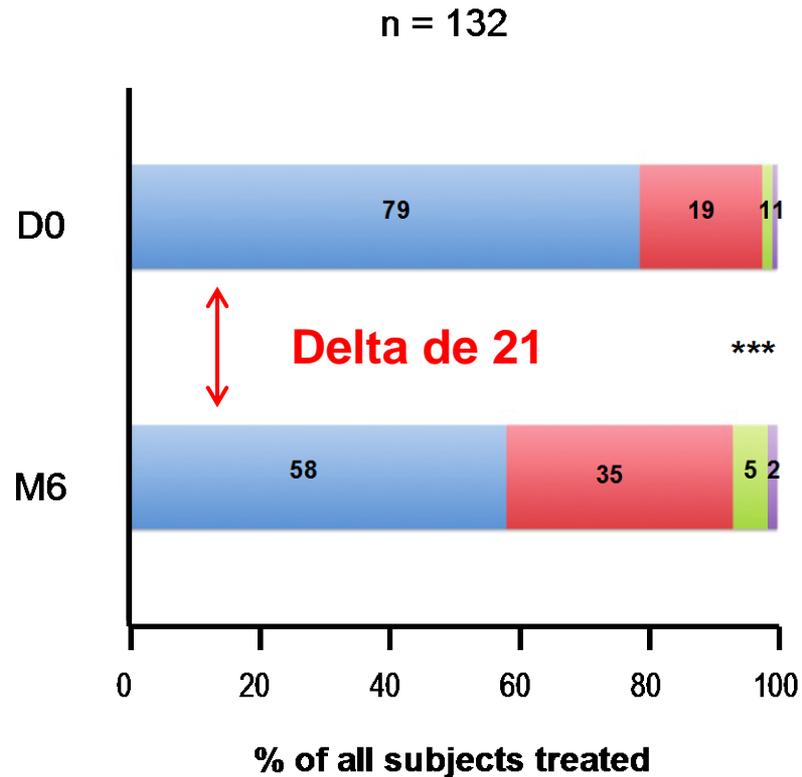
Caractéristiques	N	Médiane (IIQ)	p
Clairance de la créatinine avant le switch	132	105 (92-120)	
Clairance de la créatinine à M6	132	94 (83-106)	<0.0001

$\frac{3}{4}$ des patients étaient sous TDF à « baseline »

Paramètres rénaux

estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR)

- 90 mL/min/1.73m²
normal kidney function
- 60 to 89 mL/min/1.73m²
CKD with reduced eGFR
- 50 to 59 mL/min/1.73m²
moderate renal failure
- < 50 mL/min/1.73m²
Imoderate to severe renal failure



5. Discussion : Virologie

- **Seulement 5 échecs virologiques** sur les 304 patients de la cohorte (1,6 %)
 - Médiane de survenue de l'échec virologique : 7 mois
 - Médiane de la CV à l'échec : 129 copies/mL
- **Indétectabilité maintenue pour quasiment tous les patients** (95 % à M12)

5. Discussion : Clinique

- **Amélioration de la tolérance**
 - Neurologique chez les patients traités par EFV
 - Digestive chez les patients traités par IP
- **Amélioration de l'observance**
- **21 arrêts au total (6%)**
 - Effets indésirables neurologiques et digestifs
 - Toxicité tubulaire rénale pour 2 (pré-traités par TDF)
 - 7/317 (2,2 %) patients du bras switch immédiat de Spirit pour des EI de grade 3-4

5. Discussion : Paramètres bio

- **Amélioration des paramètres lipidiques: CT, LDL, TG**
 - Pas de retentissement clinique sur le Framingham, mais recul suffisant ?
 - Arrêt traitement hypolipémiant pour au moins 10 pts
- **Dégradation de la fonction rénale** avec une baisse médiane du DFG de 11 mL/min/1,73m² à M6
 - Baisse moindre dans Spirit (4 mL/min)
 - Nécessité de surveiller de façon régulière le sédiment urinaire (Rapport Morlat 2013)
 - RPV inhibe le transporteur OCT2 au niveau du tubule proximal

CONCLUSIONS - PERSPECTIVES

- **Importante cohorte de 304 patients**
 - Amélioration globale de la tolérance clinique et métabolique
 - Maintien de l'indéfectabilité à M12 avec peu d'échecs virologiques (seulement 2 justifiant l'arrêt)
- **Bénéfice économique probable, mais à préciser...**
 - Coût mensuel ARV diminué de 180 €/mois/patient
 - Suivi biologique, nombre de consultations après switch à évaluer
 - Arrêt de traitements hypolipémiants après switch
 - Meilleure qualité de vie...
- **Incitation à faire études prospectives pour les prochains STR pour évaluer la qualité de vie et l'aspect médico-économique**

Remerciements

Groupe de travail SWITCHEVIPLERA

- **CHU de Bordeaux**

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales du Pr. M. Dupon :
Cyril MAZUBERT et **Pr. D. Neau**

Service de Maladies Infectieuses et Médecine Interne du Pr. JL. Pellegrin :
Dr E. Lazaro

Service de Maladies Infectieuses et Médecine interne du Pr. P. Morlat :
Dr M. Hessamfar

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique du Pr. P. Mercié

Service de Virologie du Pr. H. Fleury : **Dr S. Reigadas** et **Dr P. Bellecave**

- **GECSA** : Pr. F. Dabis, **F. Le Marec** et Dr M. Bruyand

- **CHR Libourne** : Dr S. Tchamgoue

- **CHR Côte Basque - Bayonne** : Dr S. Farbos



Dr G. Peytavin (Hôpital Bichat)

Et tous les patients

1. Contexte

- **Etude SPIRIT**
 - Pallela *et al.*, AIDS 2014, 28
 - Essai clinique de phase IIIb, randomisé, en ouvert, international
 - Switch 3T avec IP/r (patients contrôlés) vers STR
 - 1 bras : switch immédiat RPV/TDF/FTC
 - 1 bras : IP/r + 2 INTI jusqu'à S24 puis switch vers RPV/TDF/FTC
 - Résultats à S48 concluants : maintien indétectabilité et amélioration des paramètres lipidiques