

Pharmataz II

Pharmaco viro épidémiologie de l'ATV

Concentrations plasmatiques d'atazanavir et réponse virologique :
étude de seuils et autres facteurs prédictifs d'échec

FX Lescure, JM Poirier, JB Guiard-Schmid, JL Meynard,
T Lukiana, P Lévy, PM Girard, Gilles Pialoux.

Hôpital Tenon, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP,
Université Pierre et Marie Curie, Paris.

ATAZANAVIR (ATV)

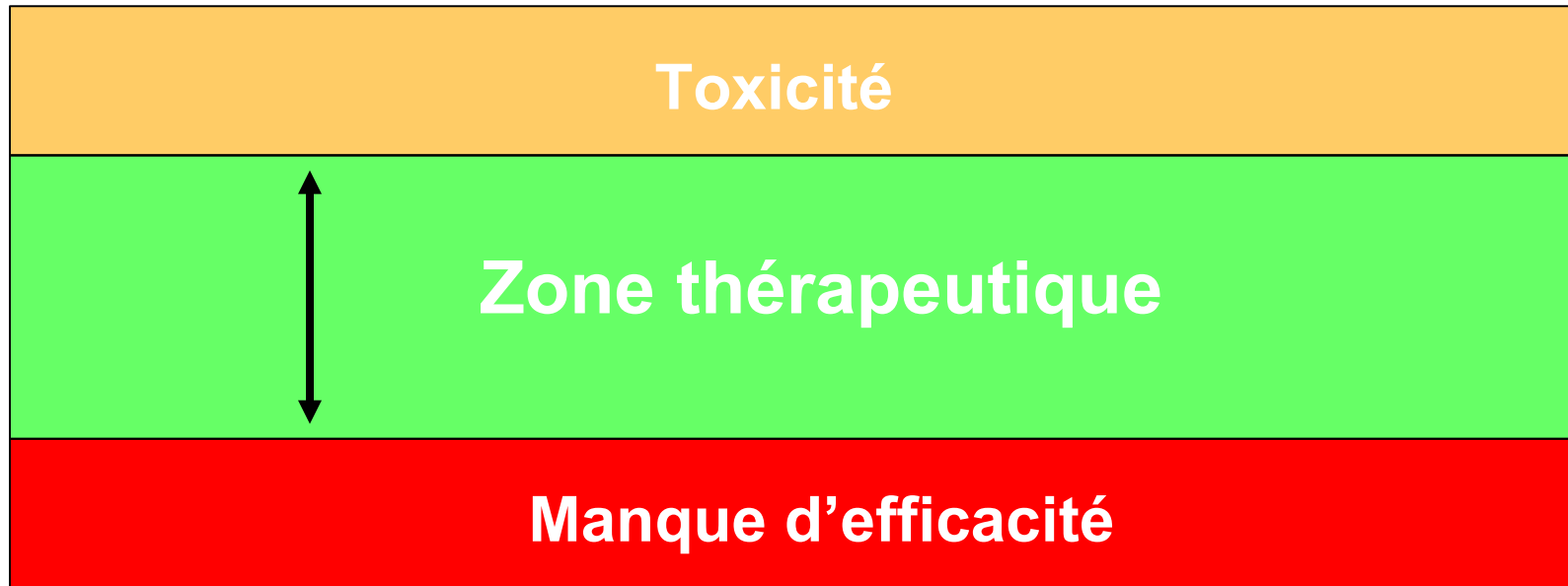
- Inhibiteur de la protéase (IP) de « 2^{ème} génération »
- Facilité d'administration : IP monoprise
- Profil de tolérance favorable
 - Peu ou pas de troubles lipidiques
 - Compétition enzymatique provoquant une hyperbilirubinémie
- Seul IP parfois utilisé sans boost
- Zone thérapeutique : 150 – 850 ng/mL
 - *Gonzales de Requena et al. CROI 2005* :
 - 45 patients évalués / 51 inclus, 10 échecs
 - *Bertz et al. CROI 2007* : BMS 089

PHARMATAZ

- Cohorte prospective observationnelle
- Pharmaco épidémiologie de « terrain »
- Collaboration de 2 centres de Paris-est
 - Hôpital Tenon, file active : 3400 VIH +
 - Hôpital Saint Antoine, file active : 3000 VIH +
- Pharmacologie centralisée
 - CHU Saint Antoine
- Statistiques
 - Hôpital Tenon

Objectifs

- Déterminer les seuils d'efficacité virologique et de tolérance de l'ATV



- Déterminer les facteurs indépendants liés à l'échec virologique sous ATV

Définitions

– Échec :

- $\Delta CV M1 < -1 \log$ ou
- $CV M6 > 50$ copies/mL

– Hyper bilirubinémie :

- bilirubine totale $> 60 \mu\text{mol/L}$ (3,5 N)

– Antécédents d'échec sous IP :

- échappement aux IP antérieurement à l'ATV

Et / ou

- Mutations sur le gène de la protéase $>$ simple polymorphisme

Caractéristiques BL

- 343 patients
- Age : médiane 43 ans [18 – 74]
- Sexe ratio : 267 H / 76 F
- Stade sida : 171 patients (50%)
- Réplication virale médiane 3,8 log [50 ; 500 000]
- CD4 : médiane 378/mm³ [1;1722]
- Co-infections : 61 pts (17,8%) (32 HCV, 30 HBV)

Caractéristiques BL

- CV à l'instauration de ATV
 - 144 patients (43%) : CV < 50 copies/mL
 - 193 patients (57 %) : CV > 50 copies/mL
- ARV antérieurs :
 - 267 patients (79%) sans ATCD d'échec aux IP
 - 70 patients (21%) avec ATCD d'échec aux IP
- Pour les patients aux ATCD d'échec aux IP :
 - Lignes antérieures : médiane 4 [1; 18]
 - Mutations sur la RT : médiane 5 [0; 14]
 - Mutations sur la P : médiane 3 [0; 12]

Échantillon

N=337 pts

6 non analysés

« Naïf d'échec IP »

ATCD échec IP

n=267

n=70

ATV/r
n=210

ATV
n=57

ATV/r
n=63

ATV
n=7

C12

C24

C12

C24

C12

C24

C12

C24

n=91

n=119

n=9

n=48

n=30

n=33

n=2

n=5



Résultats

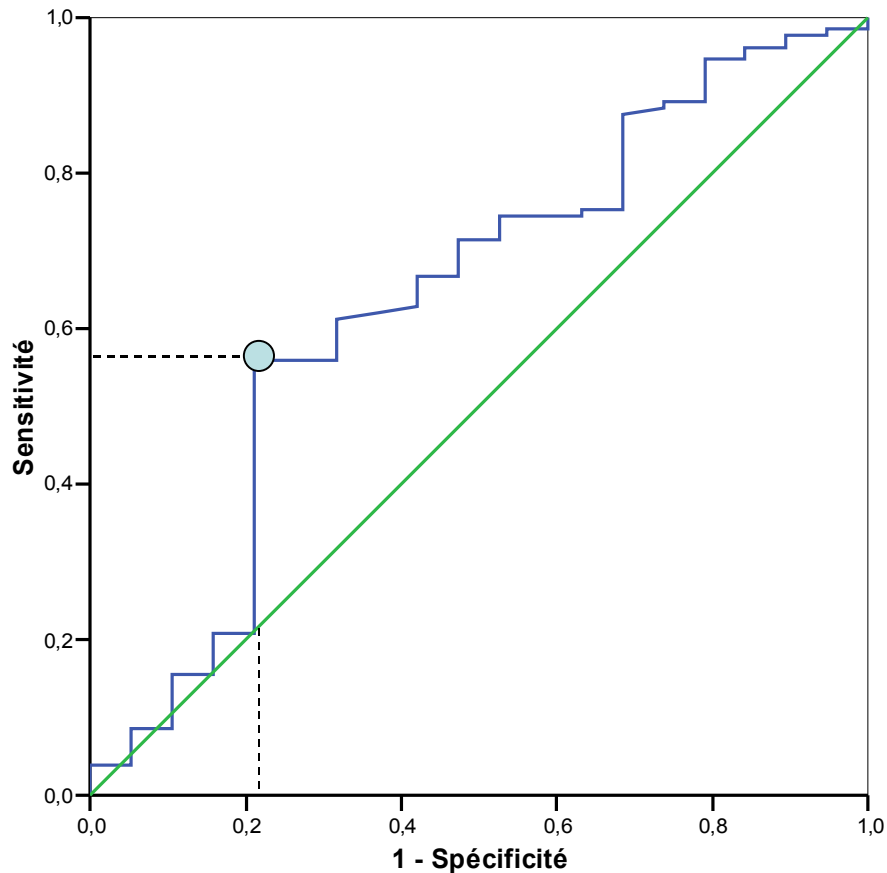
Efficacité

Résultats descriptifs

- 14 % d'échec virologique global
- Répartition différente en fonction de l'histoire thérapeutique et de la CV à l'initiation de ATV :
 - Patients « switchés » à CV < 50 copies
 - Pas d'ATCD d'échec aux IP : **5%** (6 échecs / 112)
 - ATCD d'échec aux IP : **14%** (2 échecs / 14)
 - Patients initiés avec ATV à CV détectable
 - Pas d'ATCD d'échec aux IP : **13%** (17 échecs / 130)
 - ATCD d'échec aux IP : **29%** (15 échecs / 51)

ROC C24 ATV / efficacité

Patients naïfs d'échec aux IP



- AUC = 0,63
- Sensibilité = 56%
- Spécificité = 79%
- Taux = 288 ng/mL
- A 150 ng/mL :
 - Se=76%, Sp=32%

Confirmation effet seuil

Cmin ATV = 150 ng/mL

Viro ATV	Succès	Échec
>150 ng/mL	99 88 %	13 12 %
<150 ng/mL	30 83 %	6 17 %

P=0,3

OR=1,5

Cmin ATV = 300 ng/mL

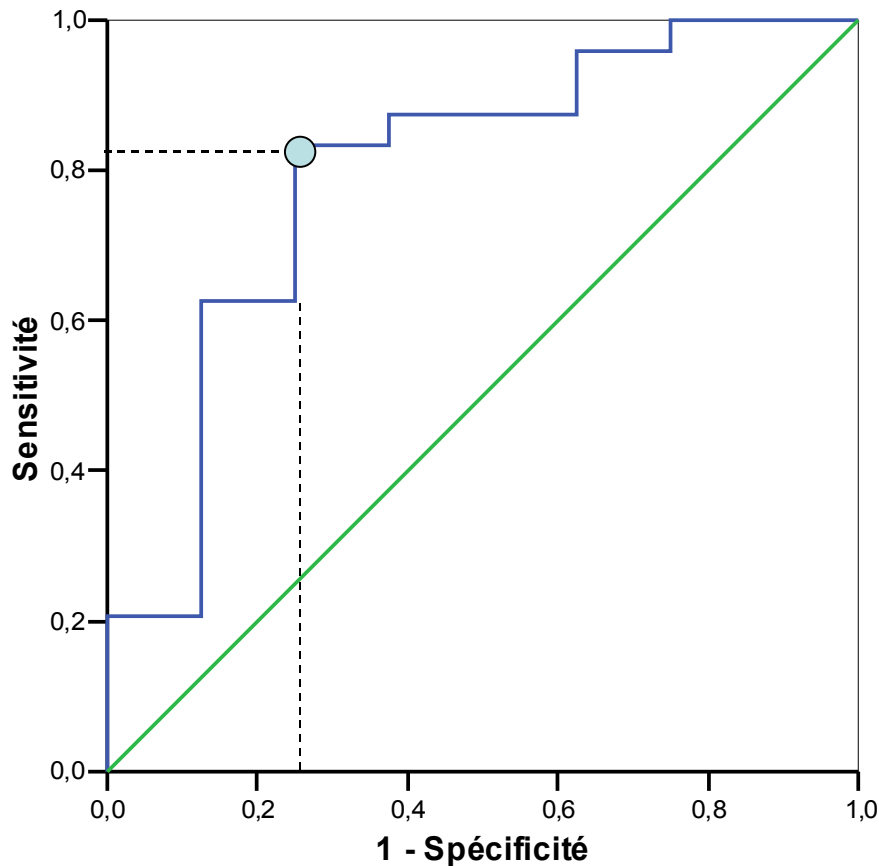
Viro ATV	Succès	Échec
>300 ng/mL	66 94 %	4 6 %
<300 ng/mL	63 81 %	15 19 %

P=0,01

OR=3,9

ROC C12 ATV / efficacité

ATCD échappement IP



- AUC = 0,80

- Sensibilité = 83%

- Spécificité = 75%

→ Taux = 988 ng/mL

OR = 15, p = 0,005

Facteurs liés à l'échec sous ATV

(échec virologique = 14%)

Analyse univariée

	Echec virologique	OR	<i>P</i>
Caucasien vs autre	13% vs 16%	0,8	0,3
Co infectés vs non co infectés	7% vs 15%	0,4	0,2
Switch à CV < 50 vs non	6% vs 18%	0,3	0,002
ATCD échec sous IP vs non	27% vs 10%	3,4	0,001
Sous dosage * vs non	19% vs 10%	2	0,03

* Sous dosage : C12 ATV < 1000 ng/ml ou C24 ATV < 300 ng/ml

Facteurs liés à l'échec sous ATV

(échec virologique = 14%)

Analyse univariée

	Echec virologique	OR	<i>P</i>
Caucasien vs autre	13% vs 16%	0,8	0,3
Co infectés vs non co infectés	7% vs 15%	0,4	0,2
Switch à CV < 50 vs non	6% vs 18%	0,3	0,002
ATCD échec sous IP vs non	27% vs 10%	3,4	0,001
Sous dosage * vs non	19% vs 10%	2	0,03

Analyse multivariée

	ORa	<i>Pa</i>
Switch à CV < 50 vs non	0,4	0,03
ATCD échec sous IP vs non	3,4	0,001
Sous dosage * vs non	3	0,003

* Sous dosage : C12 ATV < 1000 ng/ml ou C24 ATV < 300 ng/ml

Bertz et al. CROI 2007, poster 585

Study 089, BMS, patients naïfs

Table 3. Predictions from the Logistic Regression Model for the Probability of HIV RNA <400 and <50 c/mL

ATV Ctrough (ng/mL)	Probability of HIV RNA <400 c/mL (95% CI)
39	80% (67%, 89%)
63	85% (76%, 91%)
120	90% (84%, 94%)
ATV Ctrough (ng/mL)	Probability of HIV RNA <50 c/mL (95% CI)
130	75% (67%, 81%)
218	80% (73%, 85%)

Note: Data from both treatments is combined in the analyses

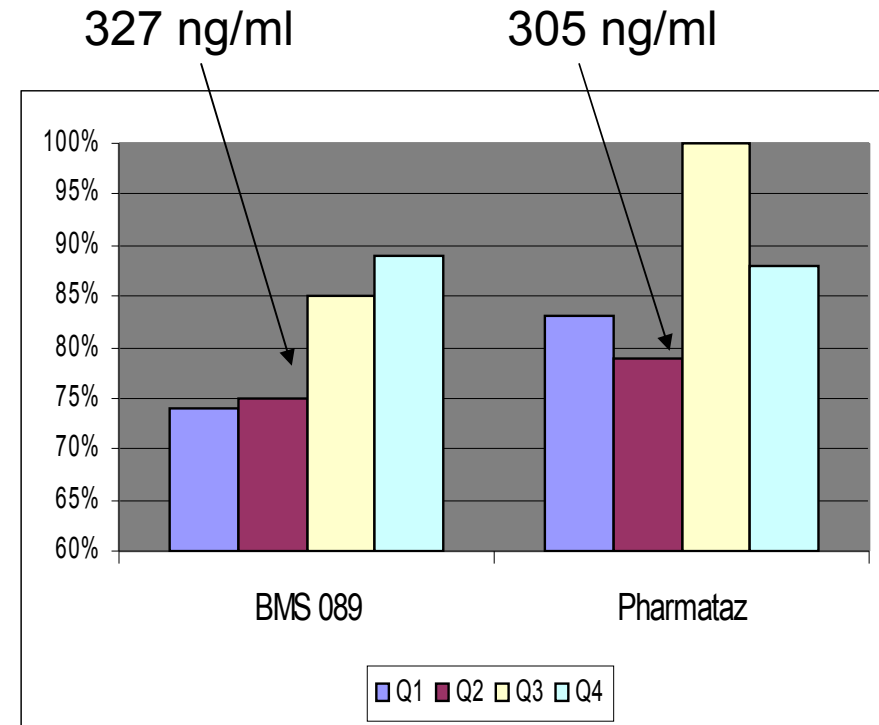
QCC concentration ranges (ng/mL): 9.2-118 (1st), 118-327 (2nd), 327-764 (3rd), 764-2488 (4th)

- Subjects in the lowest to highest Ctrough quartile with HIV RNA <400 c/mL were 88%, 91%, 96%, and 95% and <50 c/mL were 74%, 75%, 85%, and 89%, respectively

Dispersion des échantillons par quartiles

- Study 089 (BMS)
 - Distribution
 - Quartile 1 : 9,2-118 ng/ml
 - Quartile 2 : 119-327 ng/ml
 - Quartile 3 : 328-764 ng/ml
 - Quartile 4 : 765-2488 ng/ml
 - Succès virologiques par quartiles
 - Quartile 1 : 74%, Quartile 2 : 75%
 - Quartile 3 : 85%, Quartile 4 : 89%
- Pharmataz
 - Distribution
 - Quartile 1 : 10-162 ng/ml
 - Quartile 2 : 163-304 ng/ml
 - Quartile 3 : 305-591 ng/ml
 - Quartile 4 : 592-3263 ng/ml
 - Succès virologiques par quartiles
 - Quartile 1 : 83%, Quartile 2 : 79%
 - Quartile 3 : 100%, Quartile 4 : 88%

Patients naïfs

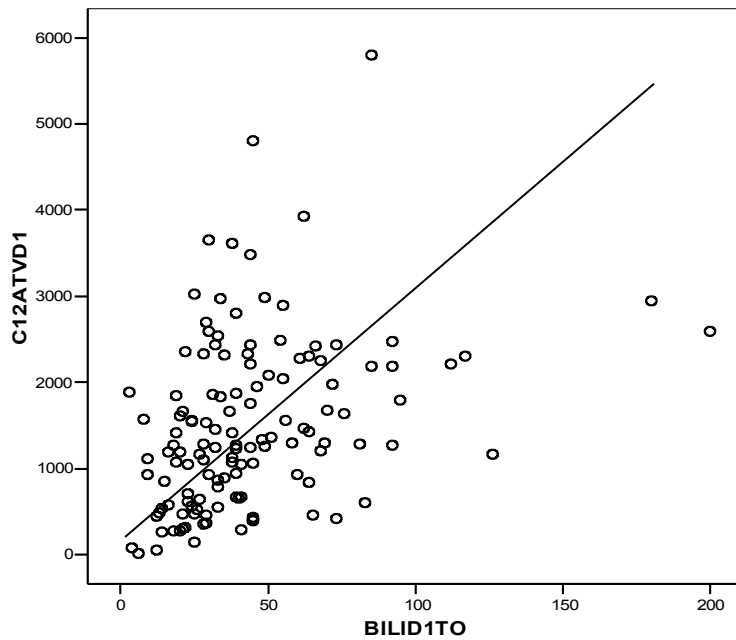


Résultats

Tolérance

Corrélation Bilirubine totale

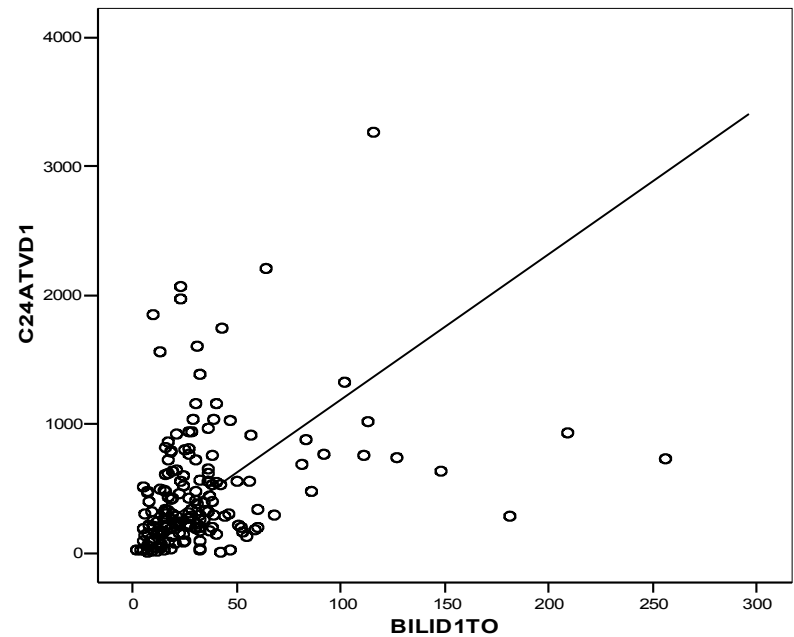
C12 ATV



R=0,42

p=0.001

C24 ATV

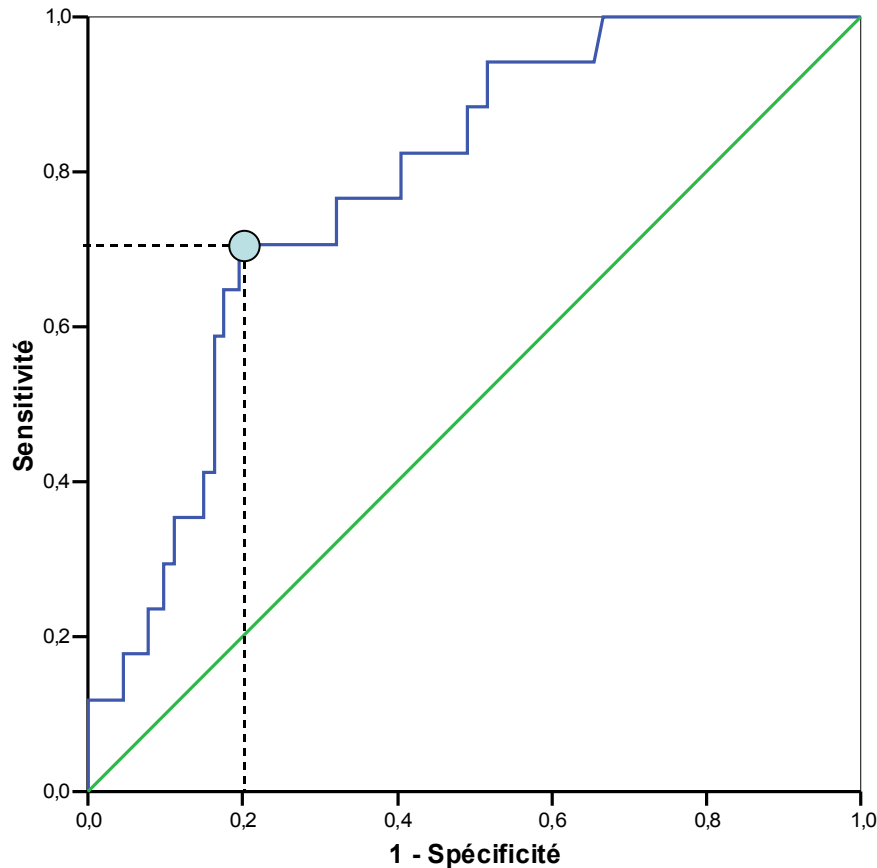


R=0,40

p=0.001

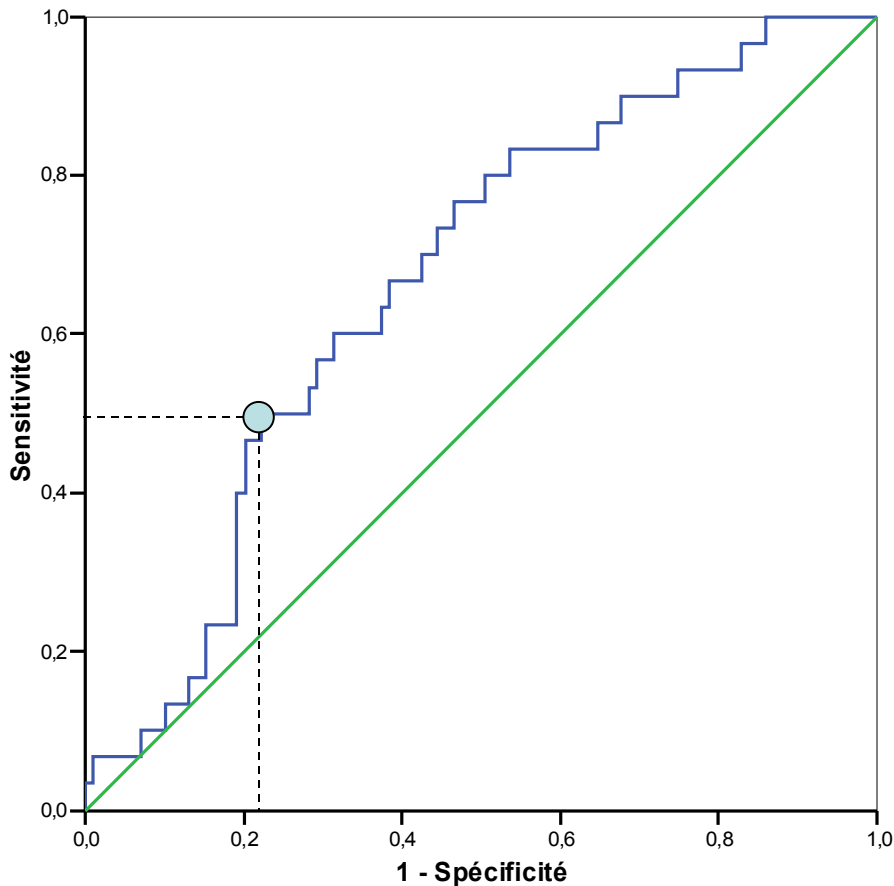
Seuil hyper bilirubinémie totale retenu = 60 $\mu\text{mol/L}$ (3,5 N)

ROC C24 ATV / tolérance



- $AUC = 0,78$
- Sensibilité = 70%
- Spécificité = 80%
- Taux = 627 ng/mL
- A 850 ng/mL :
 - Se=59%, Sp=82%

ROC C12 ATV / tolérance



- $AUC = 0,67$

- Sensibilité = 50%

- Spécificité = 78%

→ Taux = 1964 ng/mL

Conclusion

- Efficacité globale de l'ATV :
 - 86 % d'efficacité virologique
- Zone thérapeutique optimale en C24 :
 - 300 - 650 ng/mL
- Zone thérapeutique optimale en C12 :
 - 1000 - 2000 ng/mL
- Concordance interne avec la régression logistique
- Concordance externe avec l'étude BMS 089