

# **Best of « traitement antirétroviral »**

Dr Jean-Luc Meynard

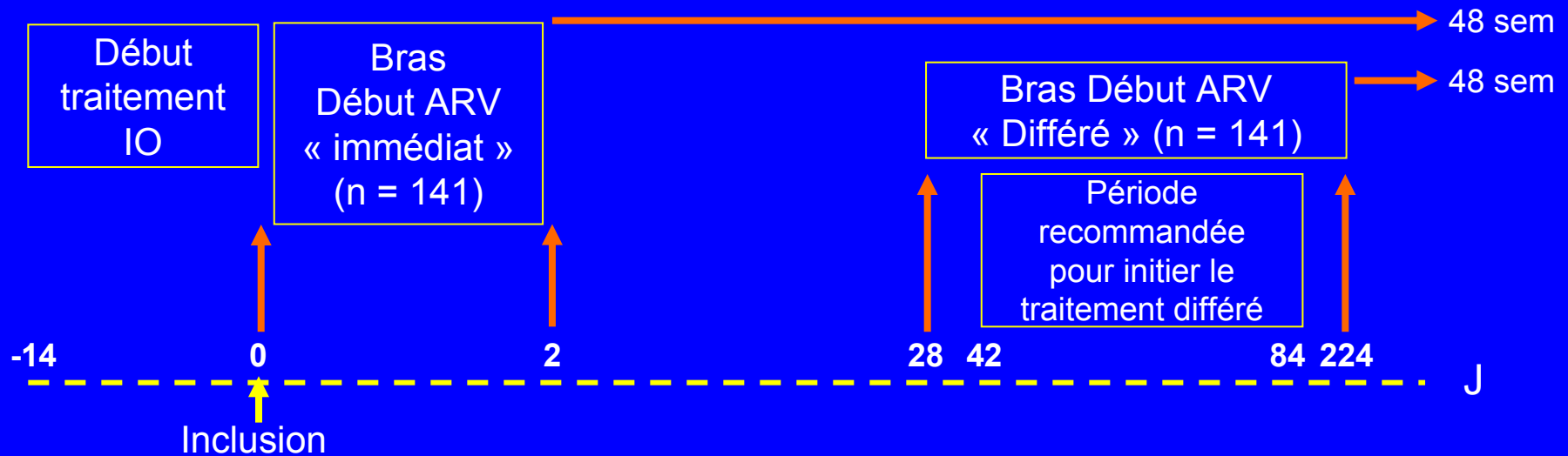
Service des Maladies Infectieuses

Hôpital Saint-Antoine

75012 Paris

# IO aiguë inaugurale : Débuter le traitement ARV dans les meilleurs délais (essai ACTG 5164)

- Étude randomisée : traitement immédiat vs différé au cours d'une infection opportuniste aiguë. Traitement ARV recommandé = 2 INTI + (INNTI ou IP/r)
- IO concernées : PCP, cryptococcose, histoplasmosse, MAC, toxoplasmose, CMV, infection bactérienne avec  $CD4 < 200/mm^3$  (pneumonie, sepsis sévère)

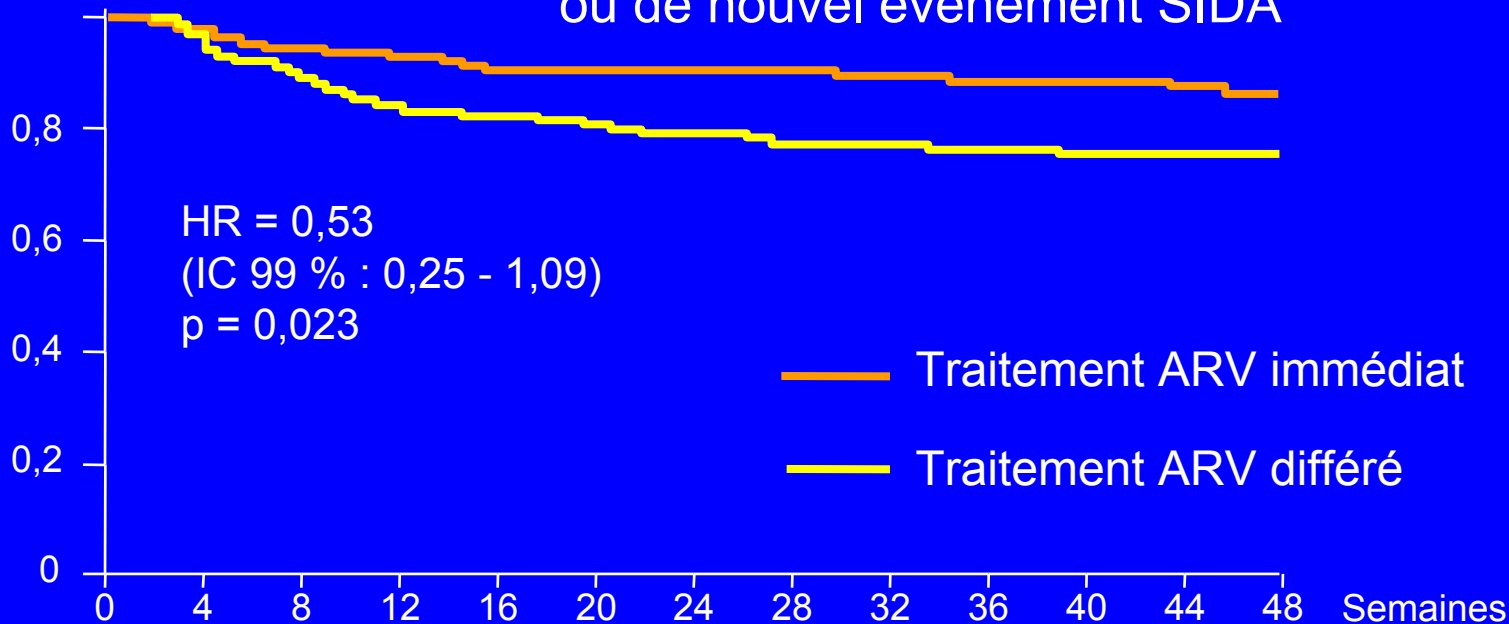


- Critère de jugement à S48 : événement SIDA ou décès

|                              |               |                |
|------------------------------|---------------|----------------|
| Délai médian début ARV (IQR) | 12 j (9 - 13) | 45 j (41 - 55) |
|------------------------------|---------------|----------------|

# IO aiguë inaugurale : Débuter le traitement ARV dans les meilleurs délais (essai ACTG 5164)

Probabilité d'absence de survenue de décès  
ou de nouvel événement SIDA

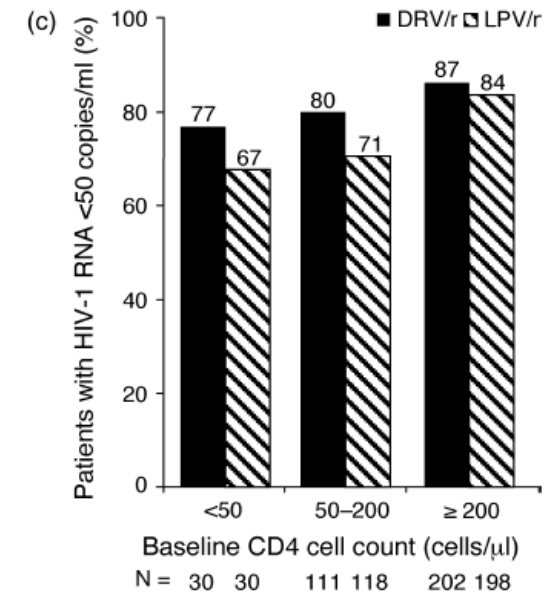
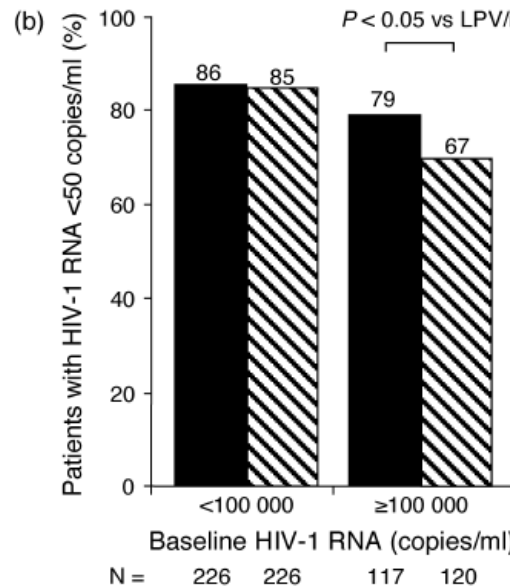
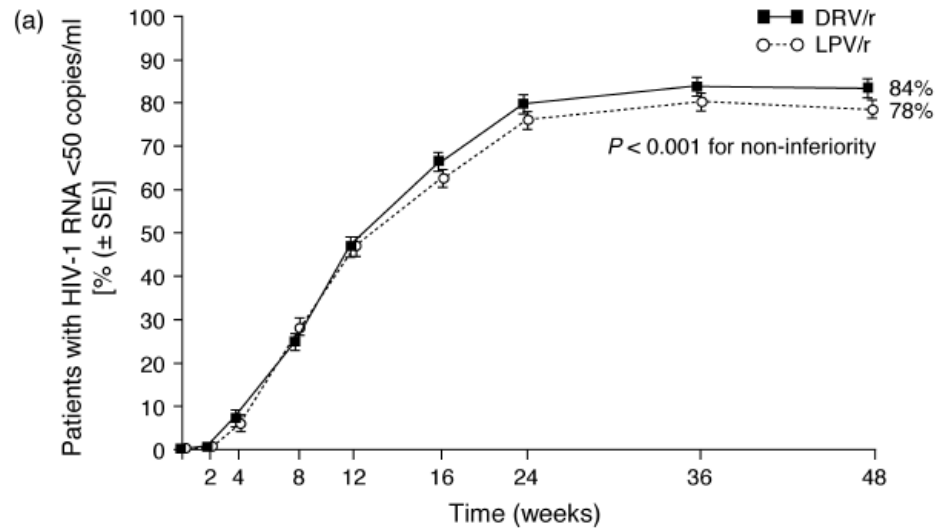


- Délai médian obtention  $CD4 > 100/mm^3 = 4,3$  semaines (traitement immédiat) versus 12,1 semaines (traitement différé) ( $p < 0,001$ )
- Pas de différence entre les 2 bras pour le % de CV  $< 50$  c/ml à S48, l'observance, la fréquence de modifications de traitement ARV, la fréquence d'IRIS et d'EI de grade 2 à 4

Conclusion : recommandation de débiter rapidement le traitement ARV devant une IO aiguë

# Efficacy and safety of once daily darunavir/r versus lopinavir/r in treatment naïve HIV-1 infected patients at week 48

- Etude prospective randomisée (N= 681)
- Critères d inclusion : CV > 5000 copies /ml, stratification sur CD4 et CV (< ou > 100 000 copies/ml)
- Essai de non infériorité (< 50 copies à S48)



# Efficacy and safety of once daily darunavir/r versus lopinavir/r in treatment naïve HIV-1 infected patients at week 48

**Table 2. Summary of safety.**

| Incidence, <i>n</i> (%)  | DRV/r ( <i>N</i> = 343) | LPV/r ( <i>N</i> = 346) |
|--|-------------------------|-------------------------|
| Mean treatment exposure (weeks)  | 54.8                    | 53.3                    |
| ≥1 adverse event   | 309 (90)                | 328 (95)                |
| ≥1 serious adverse event   | 25 (7)                  | 41 (12)                 |
| ≥1 grade 3 or 4 adverse event  | 64 (19)                 | 75 (22)                 |
| ≥1 adverse event leading to permanent discontinuation  | 12 (3)*                 | 24 (7)                  |
| Grade 2–4 adverse events at least possibly related to study treatment reported in ≥2% of patients <sup>a</sup> |                         |                         |
| Gastrointestinal (all adverse events)  | 23 (7)**                | 47 (14)                 |
| Diarrhea   | 14 (4)**                | 34 (10)                 |
| Nausea   | 6 (2)                   | 10 (3)                  |
| Rash (all types)   | 9 (3)                   | 4 (1)                   |
| Grade 2–4 laboratory abnormalities (incidence ≥2% of patients)   |                         |                         |
| Alanine aminotransferase   | 29 (8)                  | 35 (10)                 |
| Aspartate aminotransferase   | 32 (9)                  | 31 (9)                  |
| Hyperbilirubinemia   | 2 (<1)                  | 11 (3)                  |
| Triglycerides  | 10 (3)***               | 38 (11)                 |
| Total cholesterol  | 44 (13)**               | 78 (23)                 |
| Low-density lipoprotein  | 44 (13)                 | 36 (10)                 |
| Hyperglycemia  | 22 (6)                  | 23 (7)                  |
| Pancreatic amylase   | 23 (7)                  | 17 (5)                  |
| Neutrophil count   | 27 (8)                  | 10 (3)                  |

All *P* values were determined in post-hoc analysis. DRV/r, darunavir/ritonavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir.

<sup>a</sup>Excluding laboratory abnormalities reported as adverse events.

\**P* < 0.05 versus LPV/r.

\*\**P* < 0.01 versus LPV/r.

\*\*\**P* < 0.0001.

# Essai CASTLE : TVD + (ATV/r versus LPV/r) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne - Résultats à S48

• N = 883 patients

• Critères d'inclusion :

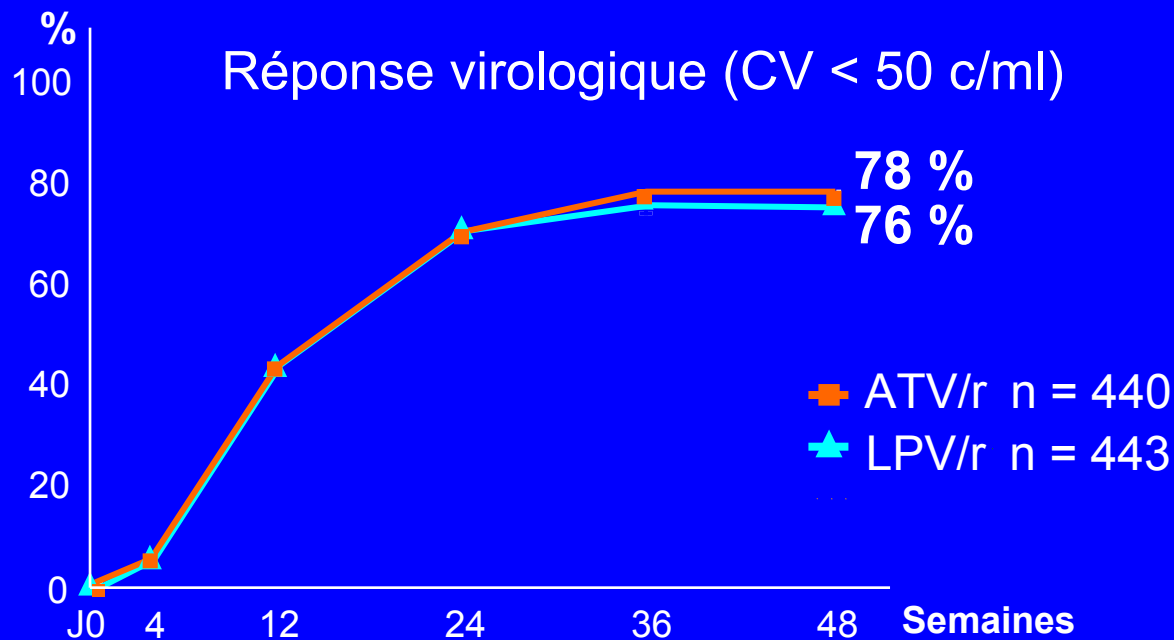
• CV  $\geq$  5 000 c/ml

Stratification :

• < 100 000 c/ml versus  $\geq$  100 000

• Critère principal : % CV < 50 c/ml à S48, analyse principale en ITT,

• Objectif principal : démonstration de non infériorité sur le critère principal



**Analyse principale : ITT – Réponse virologique confirmée (NC = E)**

**ATV/r : 78 % versus LPV/r : 76 % [Différence : 1,7 % (IC 95 % : -3,8 % ; 7,1 %)]**

**Analyse « sous traitement » – Réponse virologique observée**

**ATV/r : 84 % versus LPV/r : 87 % [Différence : -3,5 % (IC 95 % : -8,7 % ; 1,8 %)]**

**Gain en CD4(/mm<sup>3</sup>), moyenne**

**ATV/r : 203 versus LPV/r : 219**

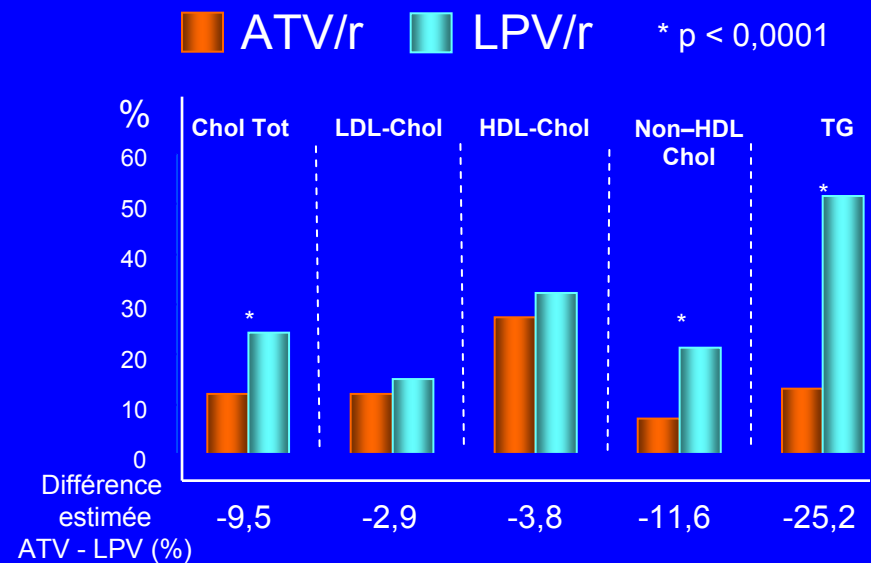
# Essai CASTLE : TVD + (ATV/r versus LPV/r) en traitement de 1<sup>ère</sup> ligne - Résultats à S48

## Effets indésirables (EI) et modifications lipidiques à S48

### Effets indésirables

|                                 | ATV/r<br>n = 441<br>n (%) | LPV/r<br>n = 437<br>n (%) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| EI liés au traitement grade 2-4 | 115 (26)                  | 129 (30)                  |
| Ictère                          | <b>16 (4)</b>             | 0                         |
| Nausées                         | 17 (4)                    | <b>33 (8)</b>             |
| Diarrhées                       | 10 (2)                    | <b>50 (11)</b>            |
| Rash                            | 14 (3)                    | 9 (2)                     |
| Bilirubine totale > 2,5 N       | <b>146 (34)</b>           | 1 (< 1)                   |
| ALAT > 5 N                      | 8 (2)                     | 6 (1)                     |

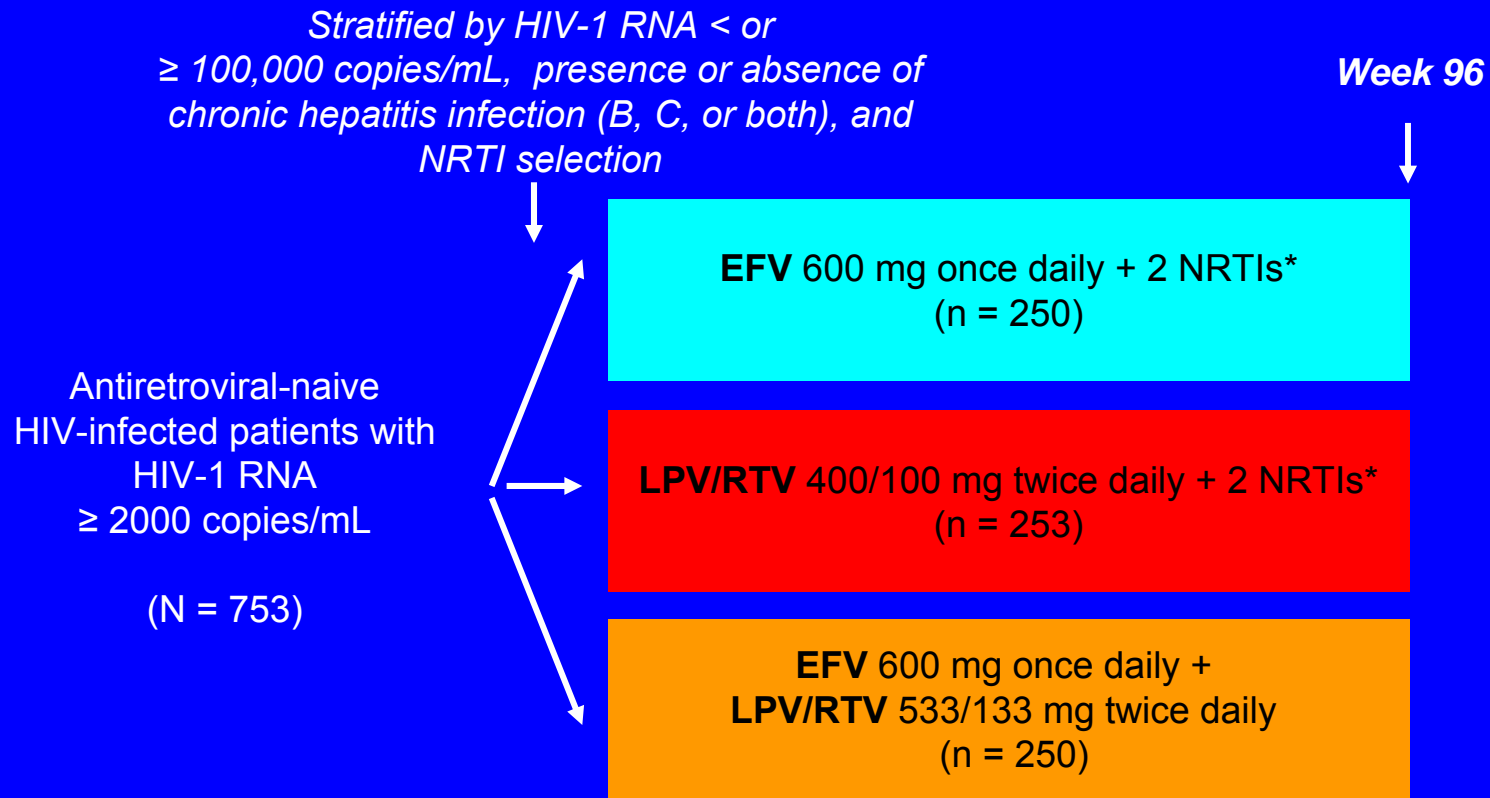
### Évolution lipides à jeun de J0 à S48 (LOCF)



Initiation traitement dyslipidémie :

ATV/r : 2 % versus LPV/r : 7 %

# Class-Sparing Regimens for Initial Treatment of HIV-1 Infection

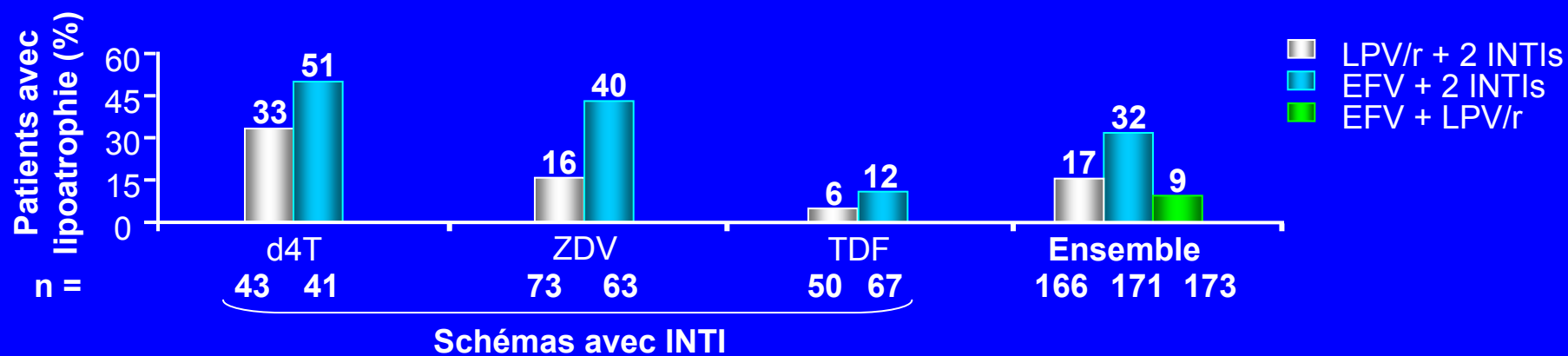


\*NRTIs = 3TC 150 mg twice daily or 300 mg once daily plus either ZDV 300 mg twice daily, d4T extended release 100 mg once daily (participants < 60 kg received 75 mg once daily), or TDF 300 mg once daily.

**Table 2.** Hazard Ratios, with 95% Confidence Intervals, for Time to Virologic Failure and Time to Regimen Failure.

| Regimen                                      | Time to Virologic Failure | Time to Regimen Failure |
|--|---------------------------|-------------------------|
| Efavirenz vs. lopinavir–ritonavir            | 0.63 (0.45–0.87)          | 0.75 (0.57–0.98)        |
| Efavirenz vs. NRTI-sparing therapy           | 0.86 (0.61–1.21)          | 0.93 (0.70–1.23)        |
| Lopinavir–ritonavir vs. NRTI-sparing therapy | 1.30 (0.95–1.77)          | 1.21 (0.93–1.56)        |

Lipoatrophie = perte graisse extrémités > 20 % au DEXA



|   | EFV       | LPV/r  | p       |
|---|-----------|--------|---------|
| NNRTI associated mutation                 | 20 (43 %) | 2 (3%) | < 0.001 |
| K103N                                     | 11 (24 %) | 0      | < 0.001 |
| Mutation associated with two drug classes | 12 (26%)  | 1 (1)  | < 0.001 |

# Essais BENCHMRK 1 et 2 : raltegravir chez les patients prétraités - Résultats à S48

BENCHMRK-1 (n = 350)

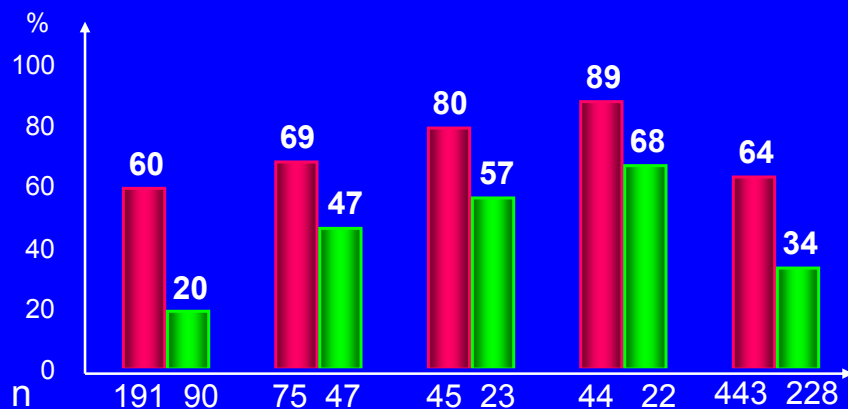
BENCHMRK-2 (n = 349)

TO\* + raltegravir (400 mg bid)

TO\* + placebo

## • Critères inclusion

- ARN VIH > 1 000 c/ml
- Résistance documentée (génotype/phénotype) à au moins 1 molécule de chacune des 3 classes (INTI, INNTI, IP)



+ : utilisé pour la première fois, - : non utilisé

Raltegravir + TO

Placebo + TO

Darunavir  
Enfuvirtide

|   |   |   |   |        |
|---|---|---|---|--------|
| - | + | - | + | Global |
| - | - | + | + |        |

# Evaluation du Lopinavir en monothérapie

- Étude prospective randomisée (N= 136)
- CD4 > 100/mm<sup>3</sup> , CV < 100 000 copies/ml
- % de patients < 400 copies à S24 , < 50 copies à S48

Table 2. Efficacy response at weeks 24 and 48 [n/n, (% , 95% CI)].

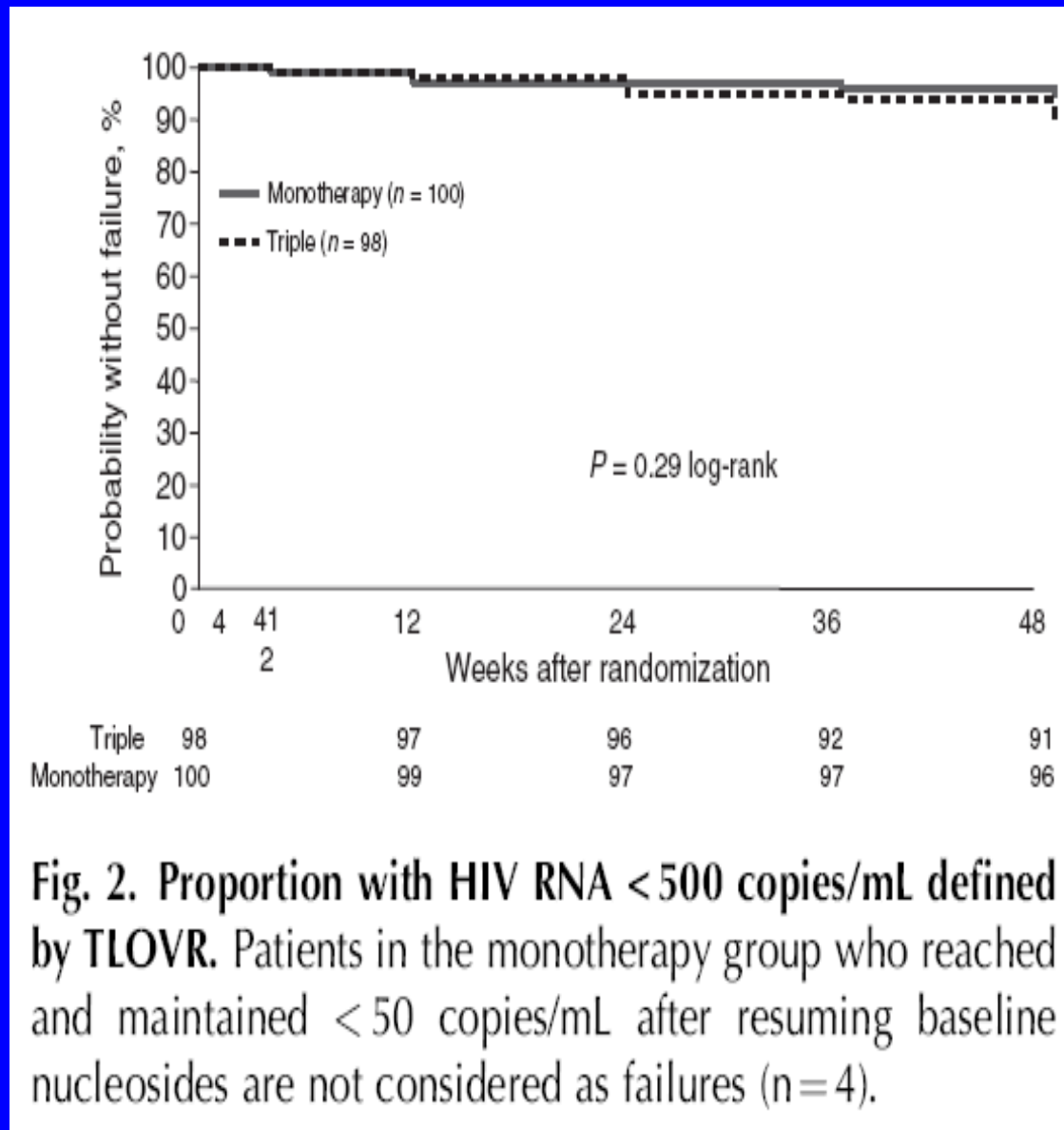
|  | LPV/r               | ZDV/3TC/LPV/r        | P value |
|--|---------------------|----------------------|---------|
| ITT missing and intensification equals failure |                     |                      |         |
| Subjects randomly assigned                     | 83                  | 53                   |         |
| (1) HIV-1 RNA < 400 copies/ml at week 24       | 65/83 (78%, 68–87%) | 41/53 (77%, 64–88%)  | 1.00    |
| (2) HIV-1 RNA < 50 copies/ml at week 48        | 56/83 (67%, 56–77%) | 40/53 (75%, 62–86%)  | 0.34    |
| Primary endpoint (1) and (2)                   | 53/83 (64%, 53–74%) | 40/53 (75%, 62–86%)  | 0.19    |
| On treatment, available viral load             |                     |                      |         |
| Subjects randomly assigned                     | 83                  | 53                   |         |
| (1) HIV-1 RNA < 400 copies/ml at week 24       | 65/73 (89%, 80–95%) | 41/42 (98%, 87–100%) | 0.15    |
| (2) HIV-1 RNA < 50 copies/ml at week 48        | 56/67 (84%, 73–92%) | 40/41 (98%, 87–100%) | 0.03    |
| (1) and (2)                                    | 53/66 (80%, 69–89%) | 40/41 (98%, 87–100%) | 0.02    |

LPV/r, Ritonavir-boosted lopinavir; 3TC, lamivudine; ZDV, zidovudine.

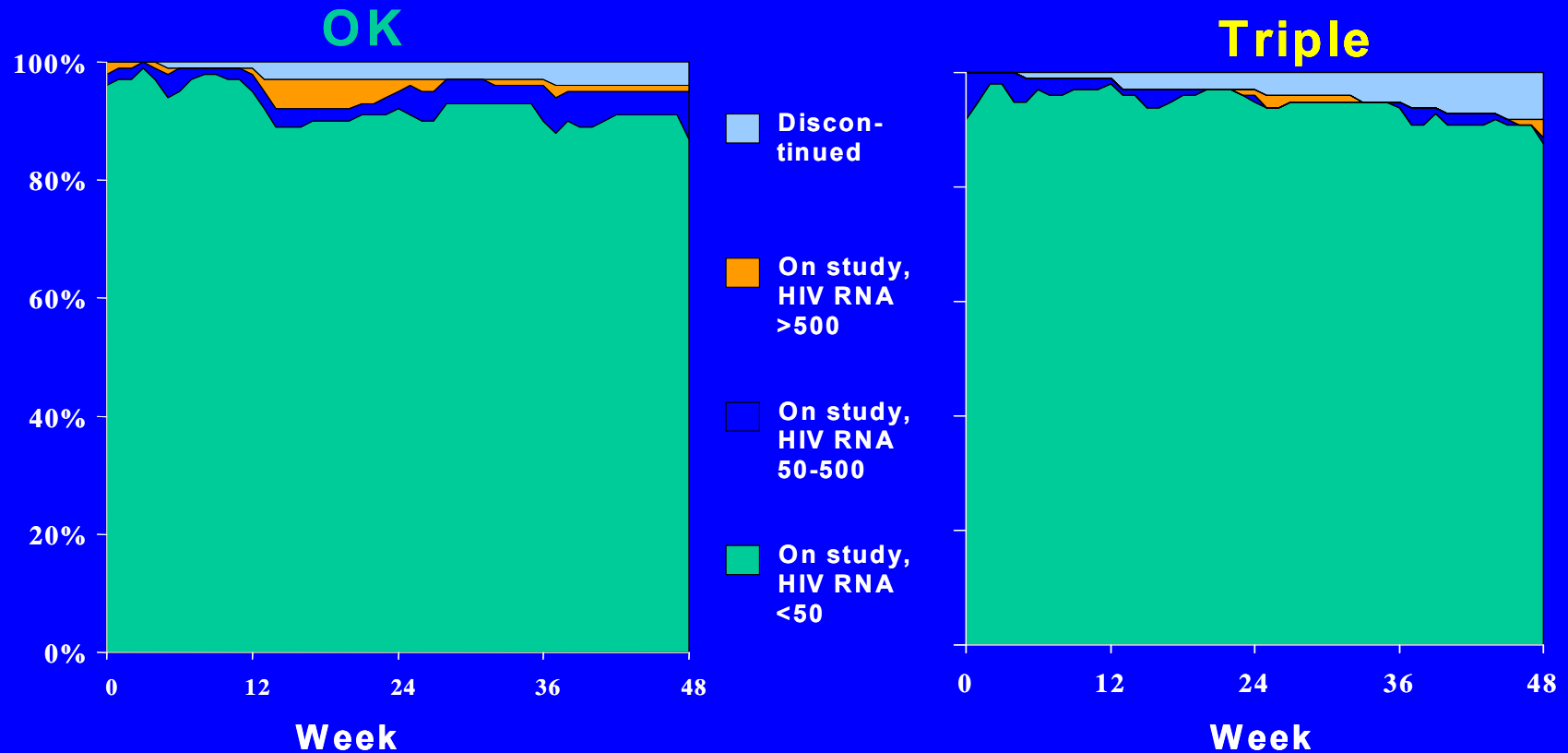
- mutation(s) sur la protéase retrouvée chez 5 patients du bras monothérapie , en particulier la L76V
- bénéfique sur la lipodystrophie dans le bras monothérapie
- bénéfique qualité de vie

# Evaluation du lopinavir en monothérapie

- Etude prospective randomisée (N = 205 patients)
- CV < 50 copies depuis au moins 6 mois, pas d'atcd d'échec sous IP
- Critère de jugement :
  - CV < 500 copies à S48
  - Pas de changement de tt



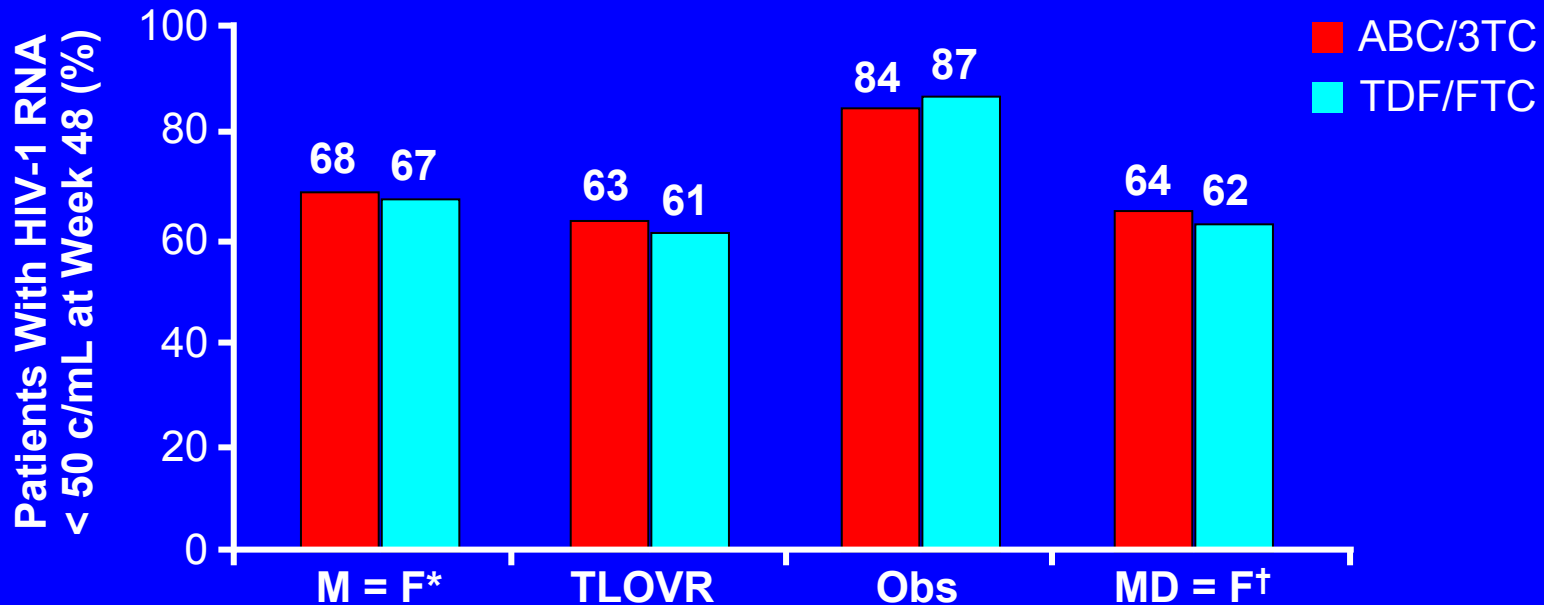
# Evaluation du lopinavir en monothérapie



- Plus de virémie entre 50 et 500 copies dans le bras monothérapie
- Plus de 80 % des patients restent contrôlés
- Pas plus de sélection de mutations de résistance dans le bras monothérapie

# Choix des INTI : ABC vs TDF :essai HEAT

- Essai prospectif randomisé (N=688) ,
- Stratification sur la CV < ou > 100 000 copies/ml
- critère de jugement : % de patients < 50 copies/ml



\*NRTI switches allowed.

†NRTI switches counted as failure.

LPV/RTV could be switched to FPV + RTV.

- Numerically greater median CD4+ cell count increases with ABC/3TC vs TDF/FTC
  - +201 vs +173 cells/mm<sup>3</sup> at Week 48, respectively

# Choix des INTI : ABC vs TDF :essai ACTG 5202

**CV  $\geq$  1000 c/ml**  
 **$\nabla$  CD4**  
 **$\geq$  16 ans**

**1 858 patients naïfs d'ARV**  
**Randomisation 1:1:1:1**  
**stratifiée sur CV**  
**< ou  $\geq$  100 000 c/ml**

**A**

**TDF/FTC qd**  
**+**  
**Placebo ABC/3TC qd**

**+** **EFV qd**

**B**

**ABC/3TC qd**  
**+**  
**Placebo TDF/FTC qd**

**+** **EFV qd**

**C**

**TDF/FTC qd**  
**+**  
**Placebo ABC/3TC qd**

**+** **ATV/r qd**

**D**

**ABC/3TC qd**  
**+**  
**Placebo TDF/FTC qd**

**+** **ATV/r qd**

# Choix des INTI : ABC vs TDF :essai ACTG 5202

- Critères principaux d'évaluation
  - Efficacité : délai de survenue de l'échec virologique
    - échec précoce (semaines 16-24) : CV confirmée  $\geq 1000$  c/ml
    - échec tardif (S24 ou au delà) : CV confirmée  $\geq 200$  c/ml
  - Toxicité : délai de survenue du 1<sup>er</sup> événement de grade 3 ou 4
  - Tolérance : délai de modification du traitement
- Comité indépendant (février 2008)
  - excès d'échec virologique très significatif dans les bras ABC/3TC chez les patients avec CV  $> 100\ 000$  c/ml à l'inclusion
  - recommandation de lever l'aveugle chez les patients à CV élevée et de réunir, pour l'analyse, les bras ABC/3TC et TDF/FTC

# ACTG 5202: Shorter Time to VF in Pts With High VL Receiving ABC/3TC

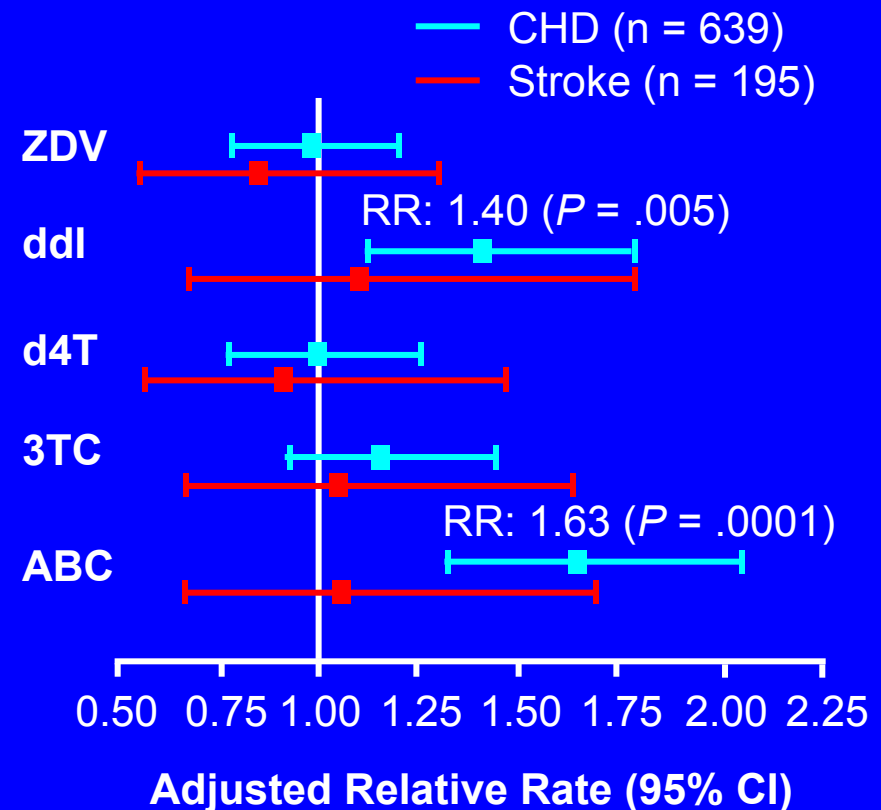
- Shorter time to virologic failure in patients receiving ABC/3TC
  - Proportion of patients with virologic failure receiving ABC/3TC vs TDF/FTC: 14% vs 7%
  - HR: 2.33 (95% confidence interval [CI]: 1.46-3.72;  $P = .0003$ )

| Outcome, n   | ABC/3TC<br>(n = 398) | TDF/FTC<br>(n = 399) |
|--|----------------------|----------------------|
| Virologic failure (VF), total  | 57                   | 26                   |
| • Early VF with no previous suppression to HIV-1 RNA < 200 copies/mL | 19                   | 9                    |
| • Late VF with no previous suppression to HIV-1 RNA < 200 copies/mL  | 9                    | 2                    |
| • Late VF with previous suppression to HIV-1 RNA < 200 copies/mL     | 29                   | 15                   |

- Similar proportions in each arm with VL < 50 c/mL at Wk 48 ( $P = .20$ ) by ITT (prior regimen changes and virologic failures allowed)
- Post hoc analysis: for subjects achieving 2 VL < 50 c/mL on therapy, no significant difference in risk of viral rebound between arm ( $P = .247$ )

# INTI et risque cardiovasculaire D:A:D 2008 : l'abacavir et la didanosine, sont associés avec le risque d'IDM

- TAs not associated with ↑ risk of MI
- Current or recent (within 6 months) use of ABC or ddl associated with ↑ relative risk of MI
  - 90% ↑ risk of MI with recent ABC
  - 49% ↑ risk of MI with recent ddl
  - Overall predicted rate of MI
    - Recent ddl: ~ 5/1000 PY
    - Recent ABC: ~ 6/1000 PY
  - Risk most prominent in individuals with underlying CVD risk factors
- ↑ risk no longer observed in patients who had discontinued ABC or ddl for > 6 months



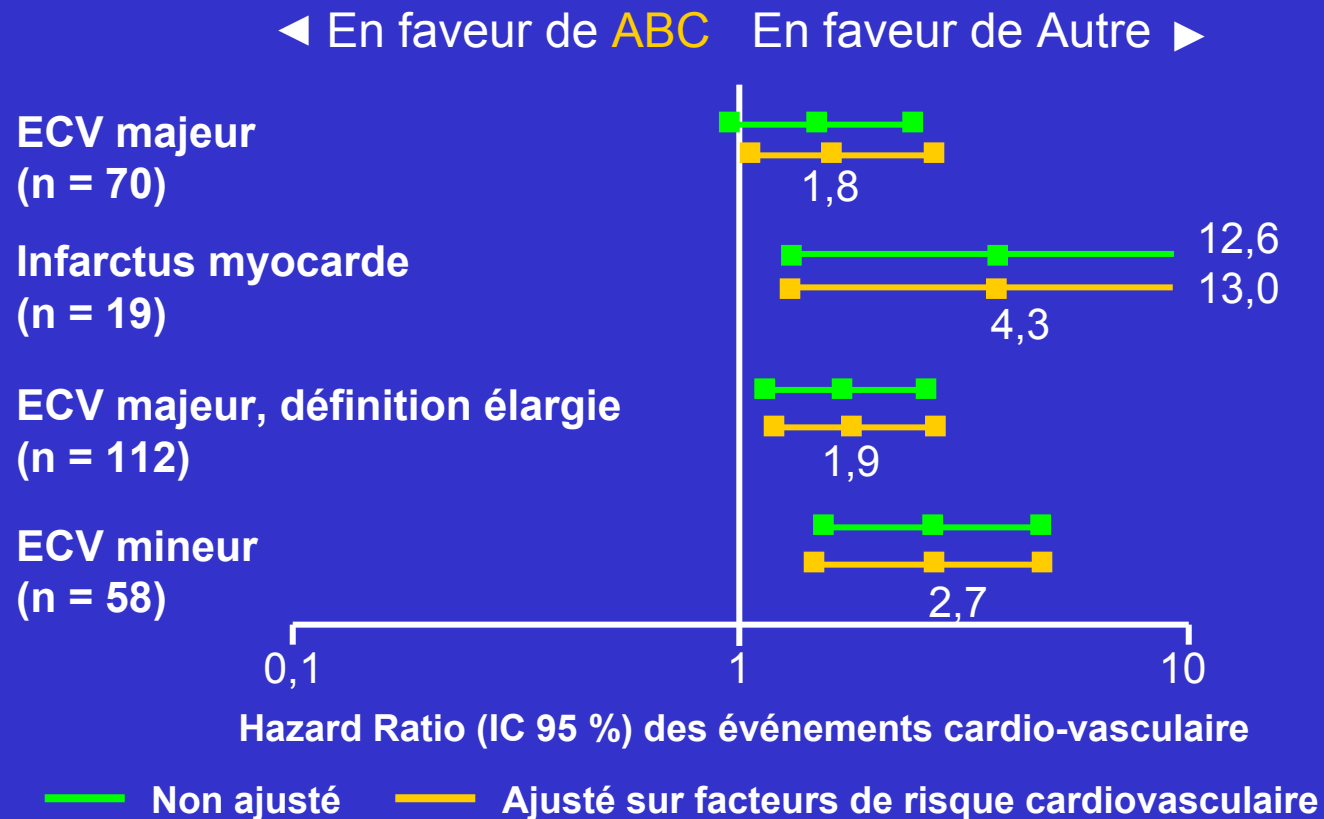
NB : le risque coronarien observé à 10 ans reste relativement faible : 2,6 à 3/1 000 années-patient globalement. Il est augmenté de 49 % en cas d'utilisation récente de ddl et de 90 % en cas d'utilisation récente d'ABC

Sabin C, CROI 2008, Abs. 957c, Lancet 2008

# Rôle des INTI dans le risque de survenue d'infarctus du myocarde chez les patients inclus dans l'essai

## SMART

Risques relatifs de survenue d'événements cardio-vasculaires pour les patients « ABC » versus « Autre »



# Rôle des INTI dans le risque de survenue d'infarctus du myocarde chez les patients inclus dans l'essai SMART

- Conclusion :
  - l'ABC est associé avec un excès de risque de maladie cardiovasculaire dans 2 études observationnelles : D:A:D et SMART
  - les résultats des biomarqueurs suggèrent une piste d'explication physiopathologique : les patients du groupe ABC ont un niveau de CRP ultra sensible et d'IL-6 plus élevé à l'inclusion dans l'étude
  - Mais pas de lien entre ABC et infarctus du myocarde dans l'analyse poolée de 54 essais cliniques
  - **Pas de différence pour les biomarqueurs dans l'étude randomisée comparant ABC et TDF**