



Cohortes et essais cliniques :

**Complémentarité et limites
dans le traitement de l'infection à VIH**

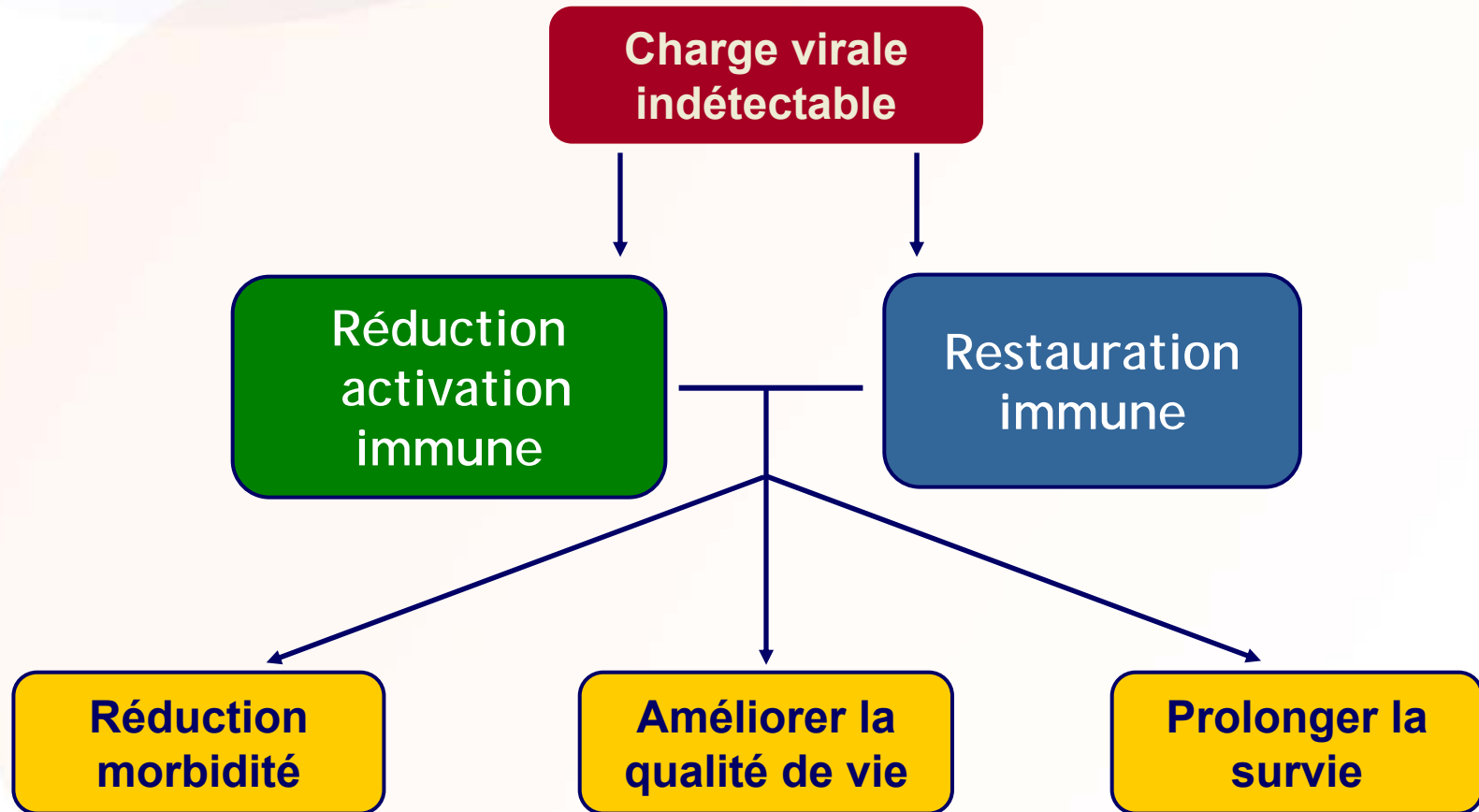
Quel enseignement tirer sur l'efficacité des antirétroviraux ?

Dr Stéphanie Dominguez

CHU Henri Mondor

Université Paris XII Val de Marne

Objectifs du traitement ARV



Comment répondre aux objectifs thérapeutiques ?

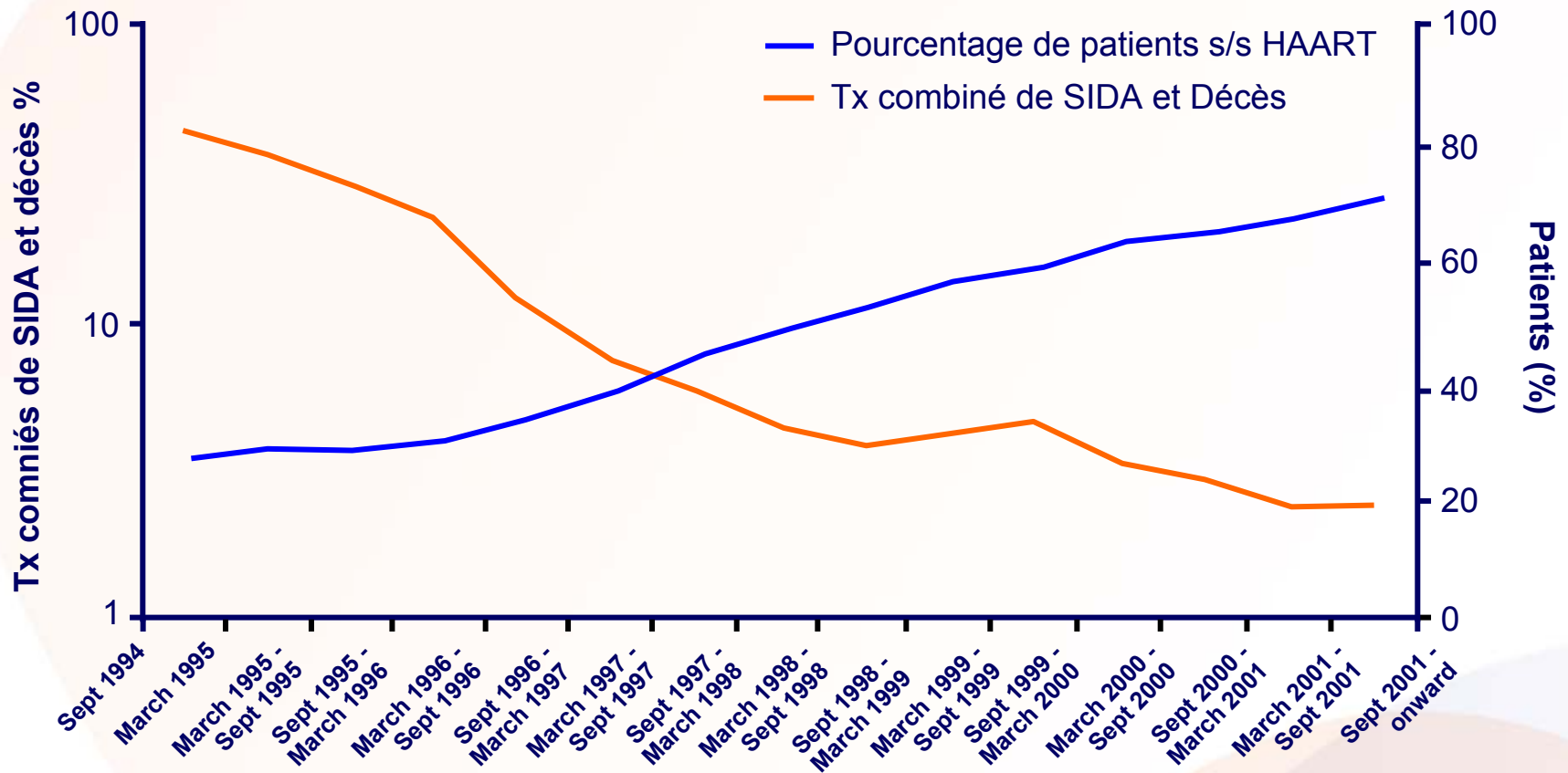
- Recommandations pour un premier traitement évoluent sans cesse
- Objectif principal est le contrôle de la charge virale
- Mais aussi restauration immunitaire, la bonne tolérance et la qualité de vie du patient
- Les essais randomisés, contrôlés ont pour but de déterminer le régime optimal
- Les cohortes nous éclairent sur les toxicités long terme et la durabilité de l'effet des ARV
- Inflation récente de nouvelles données publiées parfois non concordantes
- **Les résultats des essais et cohortes nous permettent-ils de répondre aux deux grandes questions du cliniciens :**
 - Quand débiter les HAART ?
 - Par quoi débiter ?



Quand débiter ?

EuroSIDA: SIDA et décès depuis l'introduction des HAART

- Morbidité et mortalité en Europe, Israël et Argentine : ~ 10,000 patients



Le risque d'événements cliniques majeurs n'est pas négligeable chez les patients non-traités, même si $CD4 > 250/mm^3$: SMART

• Sélection des patients

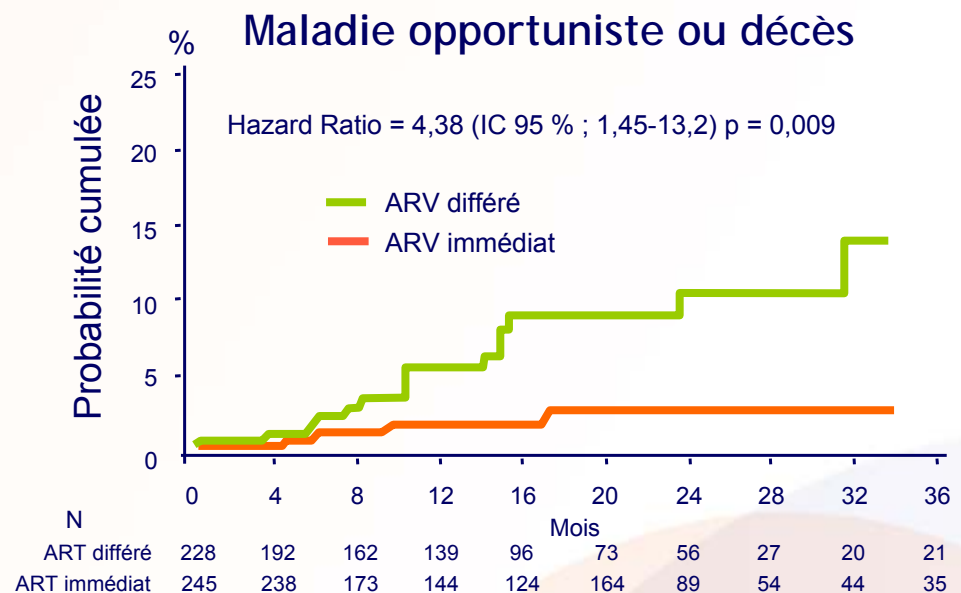
- Patients inclus dans l'essai SMART (traitement continu vs intermittent)
- Naïfs d'ARV ou sans traitement ARV à la randomisation
- CV $> 10\ 000$ cp/ml avant randomisation

• Critères de jugement

1. Maladie opportuniste ou décès (critère principal SMART)
2. Maladie opportuniste (fatale ou non)
3. Événement non-SIDA grave
4. Critère composite : 2 ou 3

• ARV immédiat : début des ARV après inclusion dans l'essai

• ARV différé : début des ARV uniquement lorsque $CD4 < 250$



Quand débiter un traitement :

Recommandations du rapport Yéni 2008

- CD4 compris entre 200 et 500/mm³
 - **Débiter un traitement ARV si CD4 < 350/mm³** (Alla) et de ne le différer que s'il existe des arguments individuels (B1b)
 - **Considérer l'initiation d'un traitement ARV chez les patients ayant un nombre de CD4 > 350/mm³ :**
 - lorsque la charge virale > 100 000 cp/ml (Alla)
 - lorsque la baisse des CD4 est rapide ou lorsque le % de CD4 < 15 %
 - en cas de coinfection par le VHC ou par le VHB
 - en cas de néphropathies liée au VIH
 - âge > 50 ans et/ou ayant des facteurs de risque cardiovasculaires
- Patients asymptomatiques et CD4 >500/mm³
 - Ne pas introduire de traitement antirétroviral, sauf cas particulier, en l'absence de données suffisantes (CIII)

Quand débiter un traitement :

Recommandations US DHHS et IAS

DHHS ^[1]	IAS-USA ^[2]
<ul style="list-style-type: none">• Symptomatic HIV disease• Asymptomatic; CD4+ count < 350 cells/mm³• Pregnant women• HBV coinfection• HIV-associated nephropathy• Other considerations<ul style="list-style-type: none">– Age– Comorbidities– CD4+ cell decline– Serodiscordant relationships	<ul style="list-style-type: none">• Symptomatic HIV disease• Asymptomatic; CD4+ count < 350 cells/mm³• HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL• CD4+ cell count decline > 100 cells/mm³/year• HBV coinfection• HCV coinfection• Cardiovascular disease• HIV-associated nephropathy• Other considerations<ul style="list-style-type: none">– Mother-to-child transmission– Serodiscordant relationships

NA-ACCORD : Initiation HAART précoce et survie

NA-ACCORD:

22 cohortes nord-américaines collaboratives prospectives

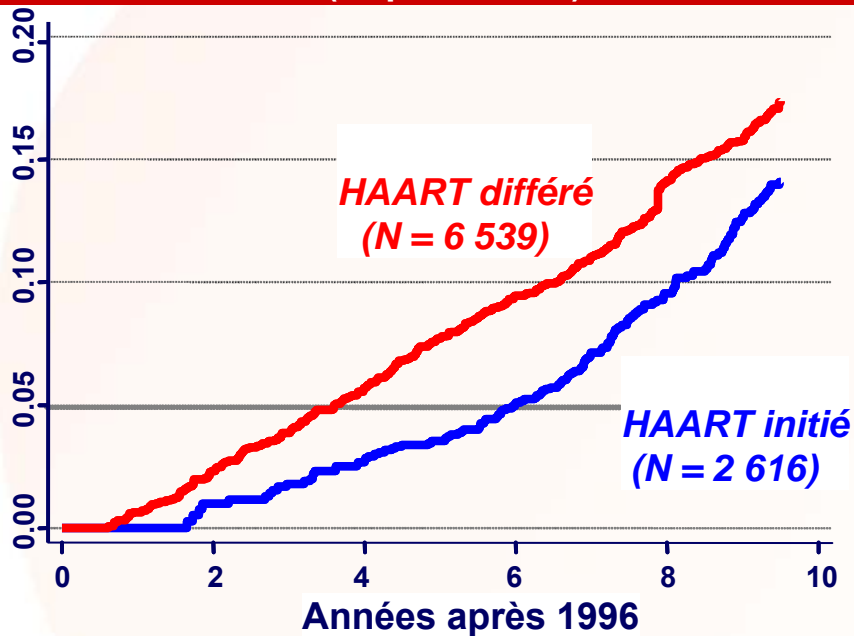
9 174 patients naïfs, non sida, avec CD4+ entre 351 et 500 cells/mm³, ou > 500 inclus entre 1996-2006



- Analyse des résultats du traitement selon stratification suivante :
 - Traitement précoce:
 - HAART initié dans 6 mois après premier taux CD4+ entre 351 et 500 cellules/mm³ dans 1^{er} groupe d'analyse et > 500/mm³ dans 2nd groupe d'analyse
 - Traitement différé:
 - HAART non initié dans 6 mois après premier taux CD4+ entre 351 et 500 cellules/mm³ dans 1^{er} groupe d'analyse et > 500/mm³ dans 2nd groupe d'analyse
- Critère principal d'évaluation: décès de toute cause

NA-ACCORD : Initiation HAART précoce et survie

**Mortalité Cumulée
(Kaplan-Meier)**



**Paramètres Associés
au Risque de Décès***

**Hasard Relatif †
(95% CI)**

p

HAART différé

351 et 500 CD4/mm³
vs <350 CD4/mm³

1.69 < 0,001

HAART différé

jusqu'à <500 CD4/mm³
vs débuté à ≥500 CD4/mm³

1.94 < 0,001

Sexe féminin

1.21 0,24

Plus âgé (par 10 ans)

1.68 < 0,001

Tx CD4+ initial

(par ↗ 100 cellules/mm³)

1.13 0,59

0,1 1,0 2,5

*toutes causes de décès

†stratifié par cohorte et année calendaire

Le HR de Décès lors du traitement différé reste inchangé chez les patients coinfectés VHC (HR : 1,6, IC 95% : 1,1-2,2 ; p < 0,01) et UDIV (HR : 1,5, IC 95% : 1,2-1,9 ; p < 0,002)

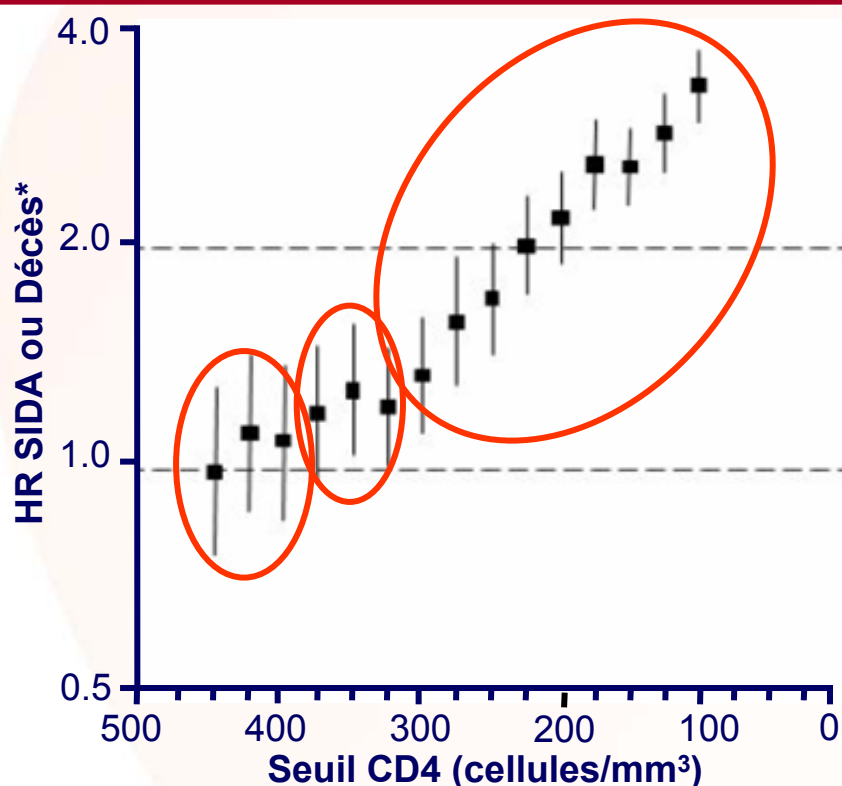
ART CC: bénéfique à initier HAART à un seuil de CD4+ de 350 /mm³

Analyse de 7 cohortes US et Européennes

21 247 patients (suivi : 63 256 patients-années, 5 356 évènements SIDA, 3 630 décès)

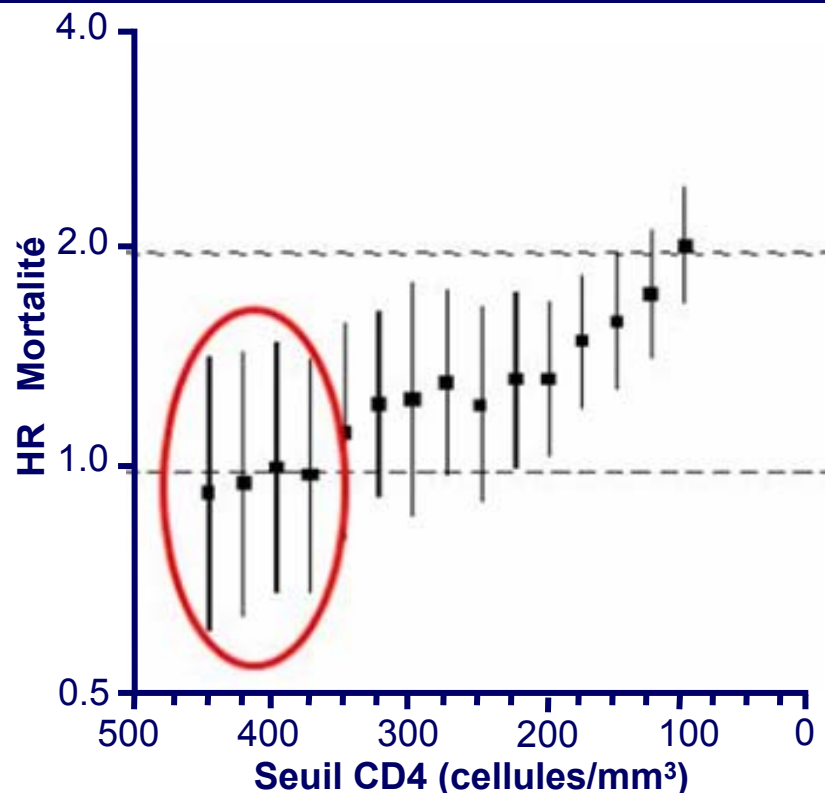
Sida ou décès

HR ajusté/période d'attente et évènements non vus



Décès

HR ajusté/période d'attente et évènements non vus



Bénéfice à initier HAART précocement

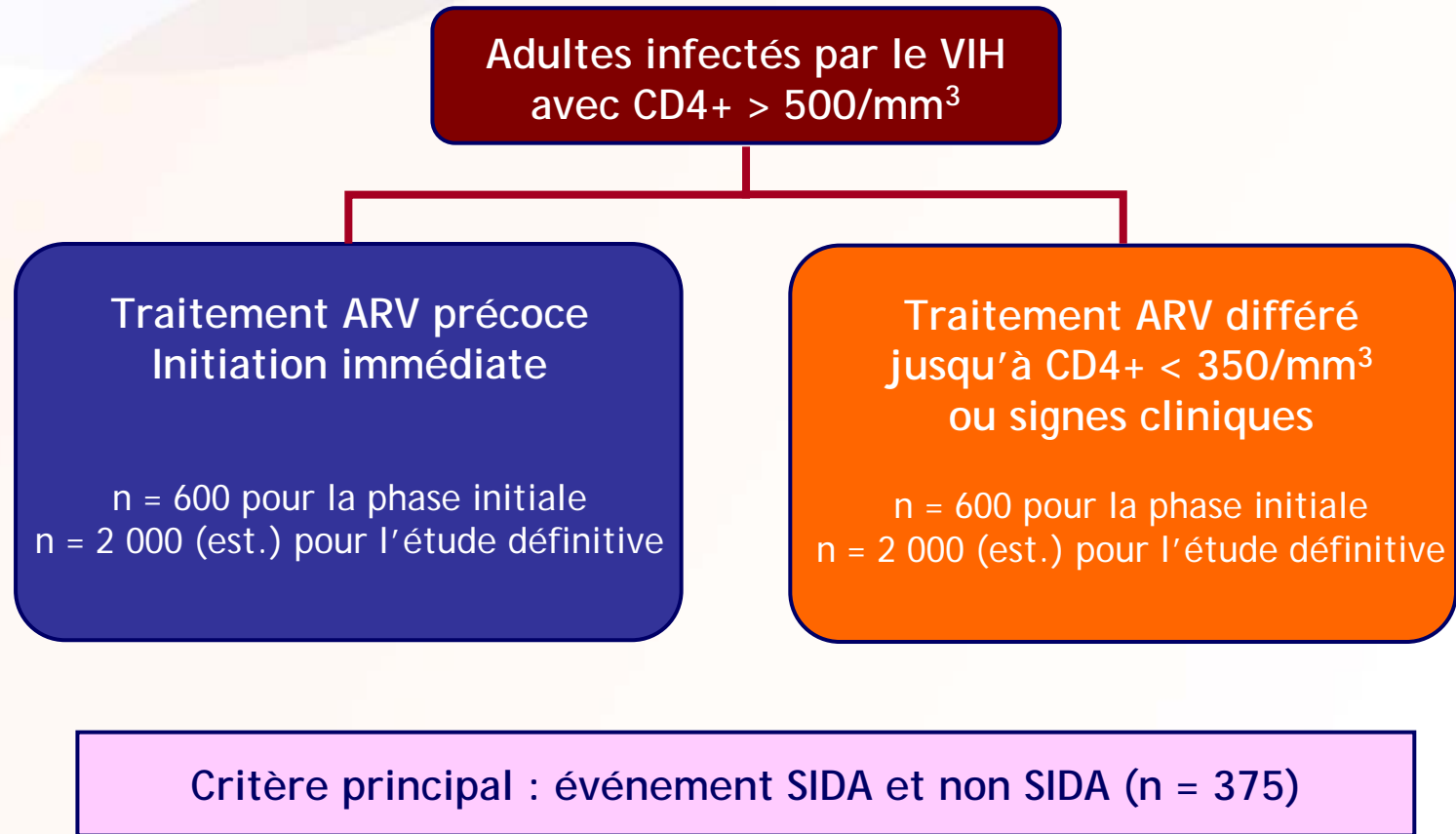
CONCLUSIONS

- Retarder l'initiation du traitement HAART à un niveau de $CD4 < 250/mm^3$ est clairement associé à une augmentation du risque de décès ou SIDA
- Retarder l'initiation du traitement HAART à un niveau de $CD4 < 350/mm^3$ apparaît associé à une augmentation du risque de décès ou SIDA
- On ne retrouve pas de bénéfice significatif à initier le traitement à un niveau de $CD4 > 500/mm^3$ vs $CD4 > 350/mm^3$
- Possibilité de facteurs de confusions propres à une étude observationnelle(facteurs de non initiation du traitement autres)

Résultats différents entre ART -CC et NA -ACCORD

➔ Intérêt d'une étude prospective randomisée : Essai START

Essai START



En attendant les résultats de cette étude, pas d'indication à traiter les patients avec CD4 > 350/mm³

Par quoi débiter ?

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

Recommandations de traitement initial US DHHS et IAS 2008

DHHS Guidelines “Preferred” Regimens, November 2008 ^[1]			
NNRTI-based regimen	EFV*	+	TDF/FTC
PI-based regimen	ATV/RTV QD DRV/RTV QD FPV/RTV BID LPV/RTV BID LPV/RTV QD		
IAS-USA Guidelines “Recommended” Regimens, August 2008 ^[2]			
NNRTI-based regimen	EFV*	+	ABC/3TC [†] TDF/FTC
PI-based regimen	ATV/RTV DRV/RTV FPV/RTV LPV/RTV SQV/RTV		

*Except during first trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential.

[†]Contraindicated if HLA-B*5701 positive. Recent data suggest ABC should be used with caution in patients with a high cardiovascular risk or HIV-1 RNA > 100,000 copies/mL.

Considérations pour choix du traitement

- Puissance virologique
- Nombre de comprimés
- Nombre de prises
- Contraintes alimentaires
- Impact sur les stratégies de 2^{ème} ligne
- Mutations de résistance
- Interactions médicamenteuses
- Tolérance, toxicité, effets secondaires
- Comorbidités: coinfection hépatites B ou C ...
- Risques cardiovasculaire, osseux, rénaux
- Désir de grossesse

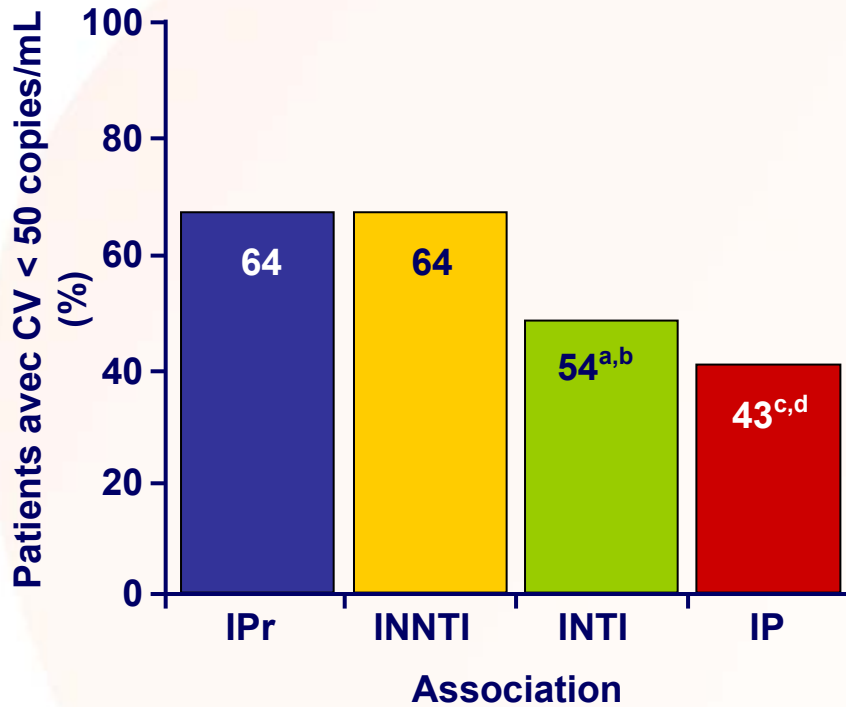
Quelle lecture des résultats ?

- Analyse en intention de traiter (ITT) dans essais de non infériorité, nécessité de l'analyse per protocole
- Définition de l'échec virologique et du moment de l'évaluation
- Confusion entre données manquantes et sorties d'étude liées à l'essai.
- Exemple critère purement virologique :
 - Données présentes → échec virologique
 - Données manquantes → échec thérapeutique
- Au final → critère mixte alors que l'on pense avoir un critère purement virologique (CV < 50cp/ml)
 - TLOVR: time to loss of virological response
- Critère composite, défini comme la première survenue de : échec virologique (absence de réponse initiale, rebond), arrêt définitif du traitement, événement classant Sida, décès, sortie d'étude

Choix du 3^{ème} agent

Choix INNTI ou IP : méta-analyse, 53 essais 14264 patients

Réponse virologique



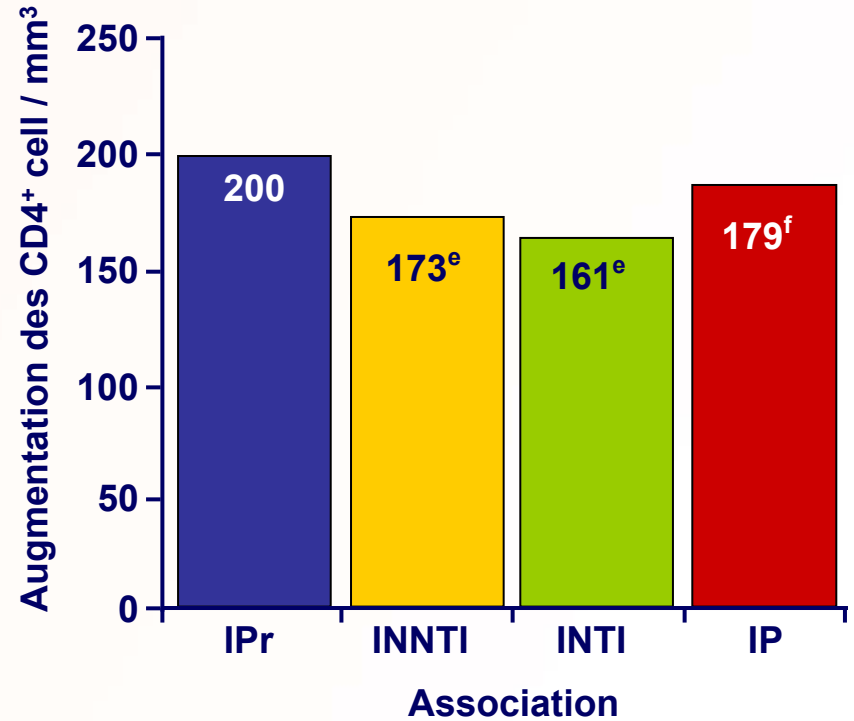
^ap=0.017 : IPr vs INTI

^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

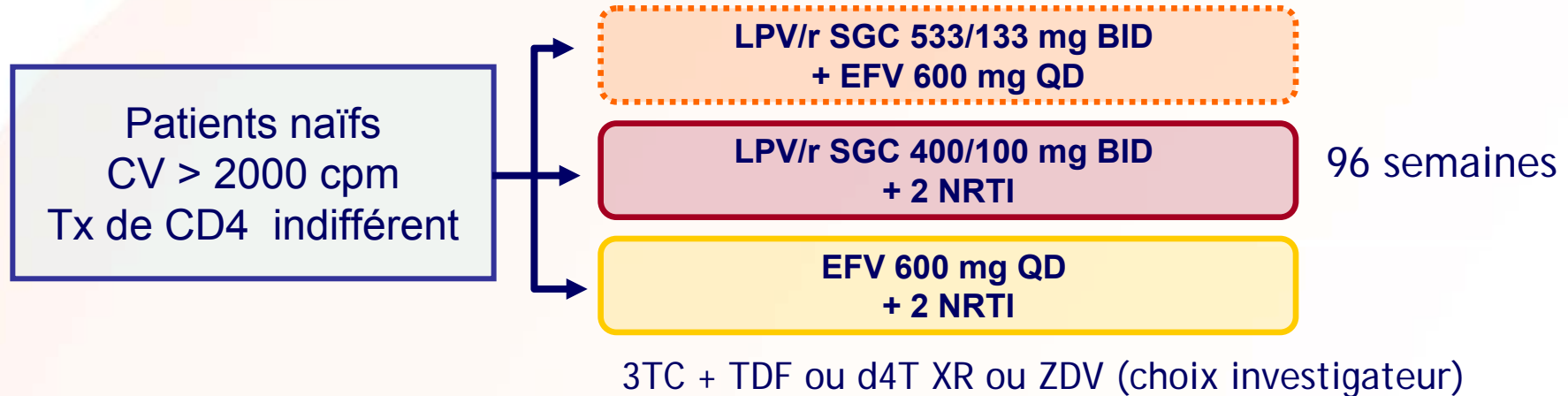
Méta-analyse

IPr : inhibiteur de protease boosté

Choix INNTI ou IP : Essai randomisé

ACTG 5142 : EFV vs LPV/r chez le patient naïf

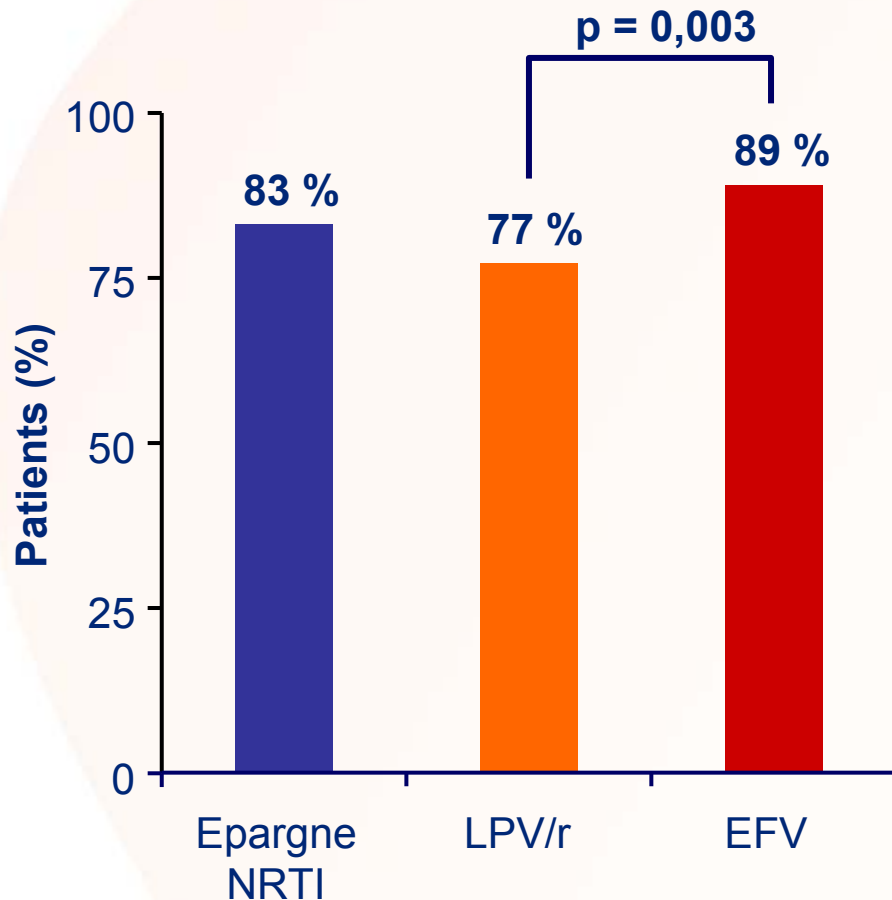
Etude ouverte, multicentrique, randomisé chez des patients naïfs



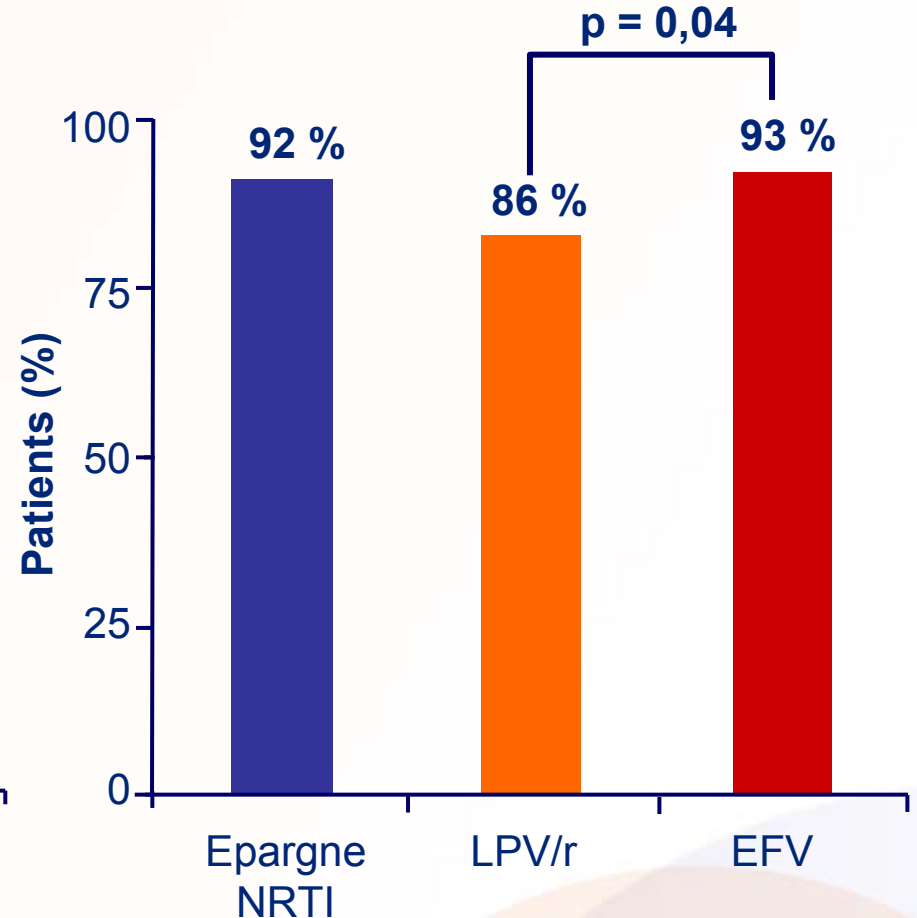
- **Stratification :**
 - CV > 5log ;
 - co-infection hépatique ;
 - sélection NRTI
- **Significativité statistique** = 0,016 après ajustement sur :
 - la comparaison des bras 2 à 2
 - les deux co-objectifs principaux
 - analyse intermédiaire
- **Objectif primaire :** comparer les bras deux à deux :
 - le délai avant l'échec virologique
 - précoce (Δ CV < 1 log ou rebond avant S32)
 - tardif (CV non < 200 cpm ou rebond après S32)
 - Arrêt de ttt pour échec virologique ou EIG

ACTG 5142 : Taux de réponse virologique meilleur avec EFV vs LPV/r à S96

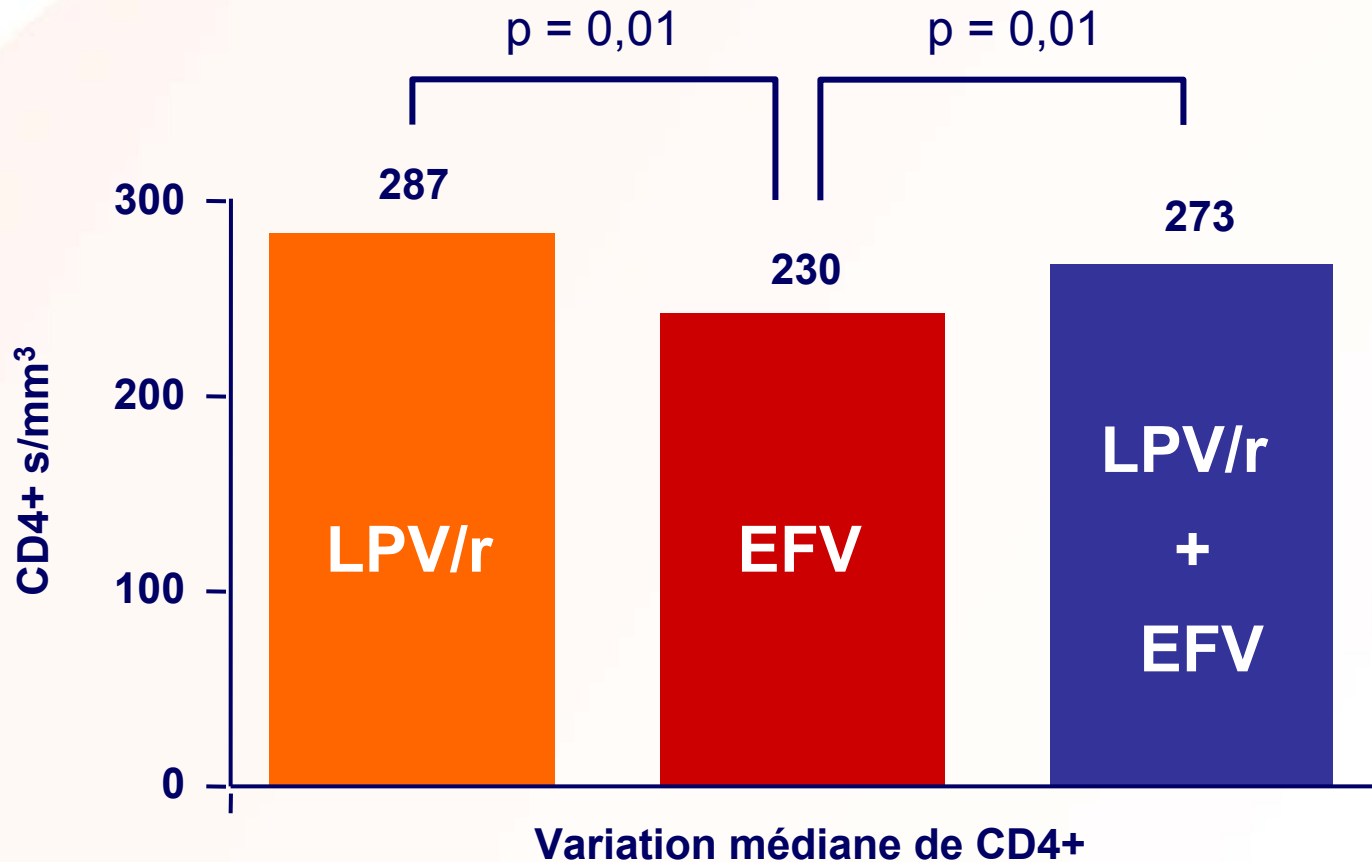
HIV RNA <50 copies/mL



HIV RNA <200 copies/mL



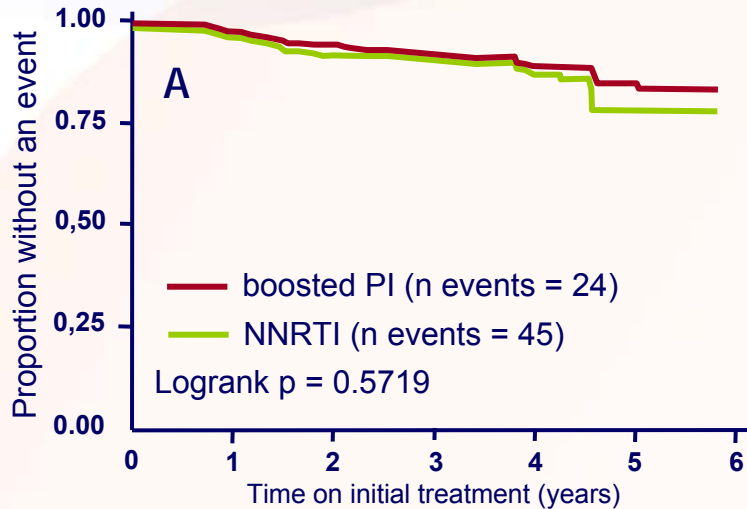
ACTG 5142 : réponse immunologique meilleure avec LPV/r vs EFV à S96



Choix INNTI vs IP et efficacité à long terme :

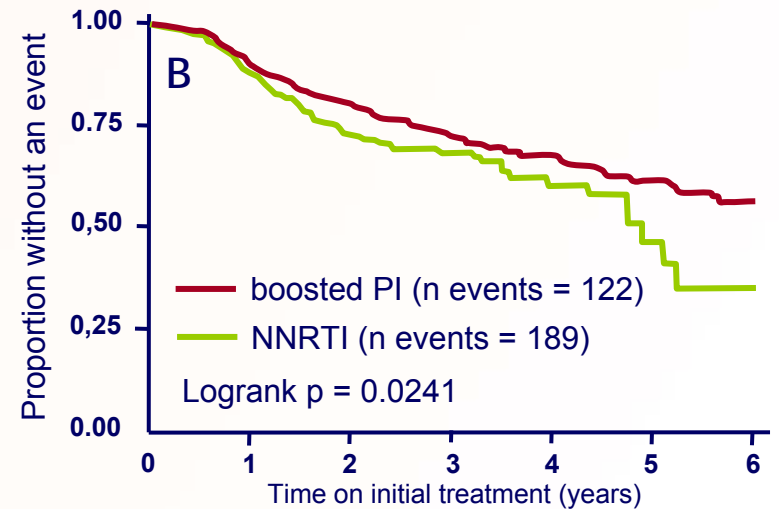
Les cohortes

Délai jusqu'à arrêt de la 1ère ligne de traitement pour échec virologique

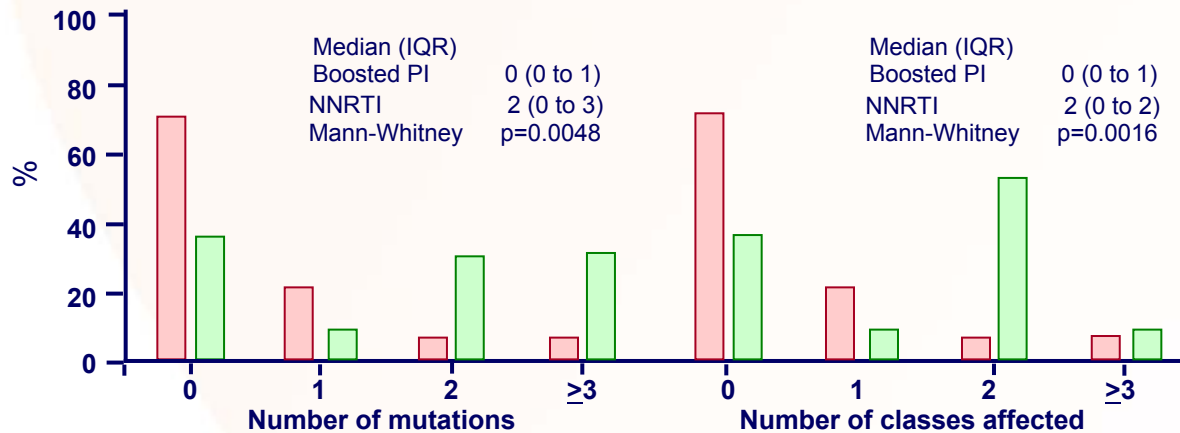


Numbers at risk	0	1	2	3	4	5	6
Boosted PI	518	160	32	2			
NNRTI	805	360	127	38			

Délai jusqu'à arrêt de la 1ère ligne de traitement pour échec virologique + Effets secondaires liés au traitement



Numbers at risk	0	1	2	3	4	5	6
Boosted PI	518	160	32	2			
NNRTI	805	360	127	38			



Boosted PI (n = 20)
NNRTI (n = 38)

Choix INNTI vs IP

	Caractéristiques	Succès viro	Progression clinique	Succès thérapeutique
Actg 5142	Randomisé, ouvert, prospectif, 753 patients 96 sem	EFV > LPV/r	EFV = LPV/r	EFV = LPV/r
Méta analyse de cohorte	Rétrospectif 653 patients 84 sem	EFV = LPV/r	EFV > LPV/R	
Revue systématique JAIDS 03 2006	30 bras 19 à 327 patients 48 sem	NNRTI = IP		
Revue systématique AIDS 10 2006	90 bras, 14264 patients 48 sem	NNRTI = IP/r		
Cohorte rétrospective Tequila	01/02 – 12/04 175 semaines 1175 patients	EFV = LPV/r		EFV = LPV/r
Cohorte rétrospective SUSKA	144 semaines 1450 patients	EFV > LPV/r		EFV > LPV/r
Cohorte prospective Eurosida	1100 patients	NNRTI = IP/r		
Cohorte suisse	Rétrospective 1323 patients	IP/r = NNRTI		IP/r > NNRTI

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

KLEAN¹
(ITT-E, TLOVR)
Non infériorité

ALERT²
(ITT, MD=F)
NA

GEMINI³
(ITT, M=NR)
Non infériorité
p<0.0119

ARTEMIS⁴
(ITT, TLOVR)
Non infériorité

M05-730⁵
(ITT, NC=F)
Non infériorité

CASTLE⁶
(ITT, NC=F)
Non infériorité

12%

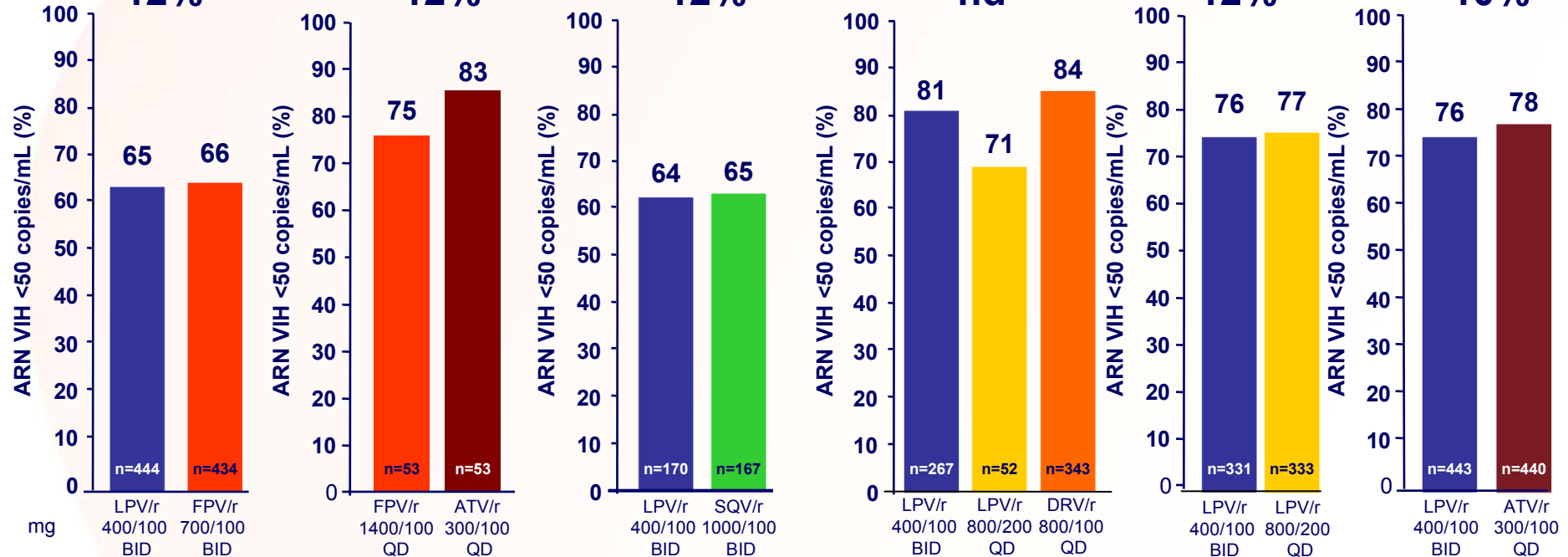
12%

12%

nd

12%

10%



FPV/r et LPV/r n'ont pas l'AMM en QD en Europe. AMM DRV/r : 600/100 mg BID

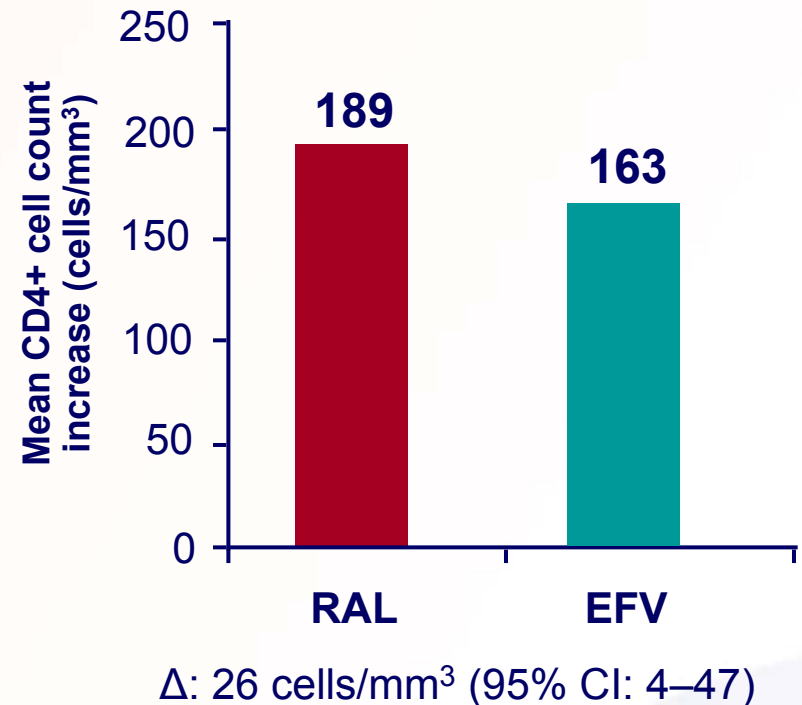
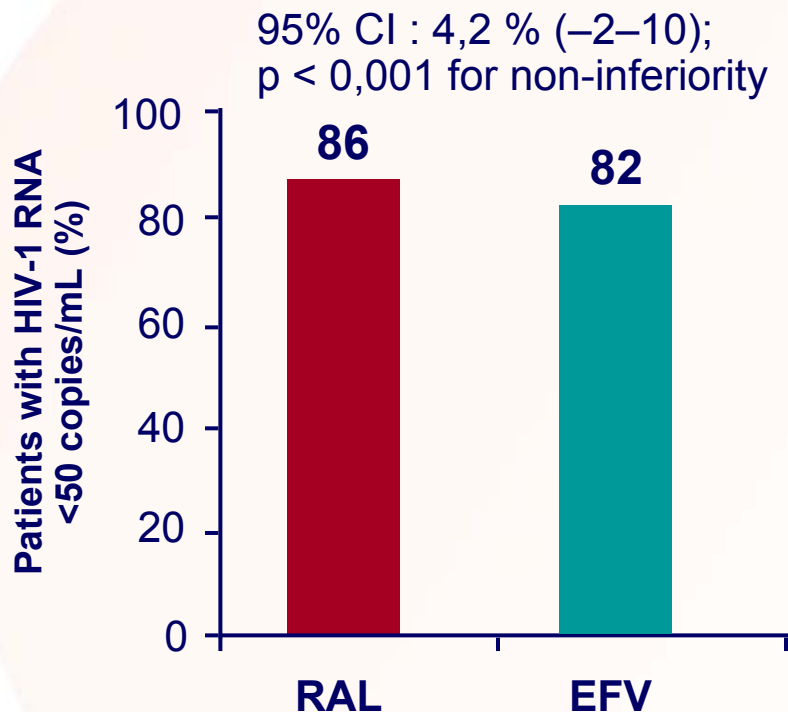
Ces données provenant d'études différentes, ne sont pas comparables directement

ITT-E: intention de traiter-exposé

Adapté de : 1. Eron J, et al. *Lancet* 2006;368:476-482 ; 2. Smith K, et al. *AIDS Research and Therapy*. Mars 2008 ;
3. Walmsley S, et al. *EACS* 2007, Abstract PS1/4 ; 4. De Jesus E, et al. *ICAAC* 2007, Abstract LBA H-718b;
5. Gathe J, et al. *CROI* 2008, Abstract 775 ; 6. Molina J, et al. *CROI* 2008, Presentation 37

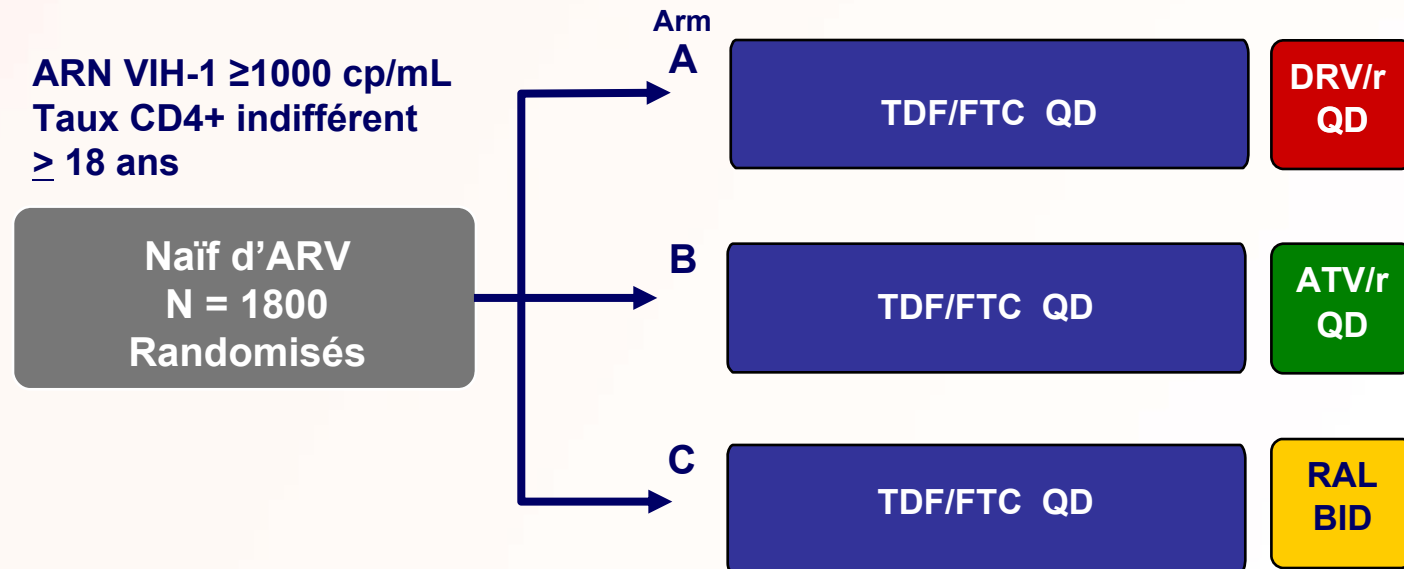
Place des nouvelles molécules dans le futur

STARTMRK: efficacité virologique et immunologique à S 48



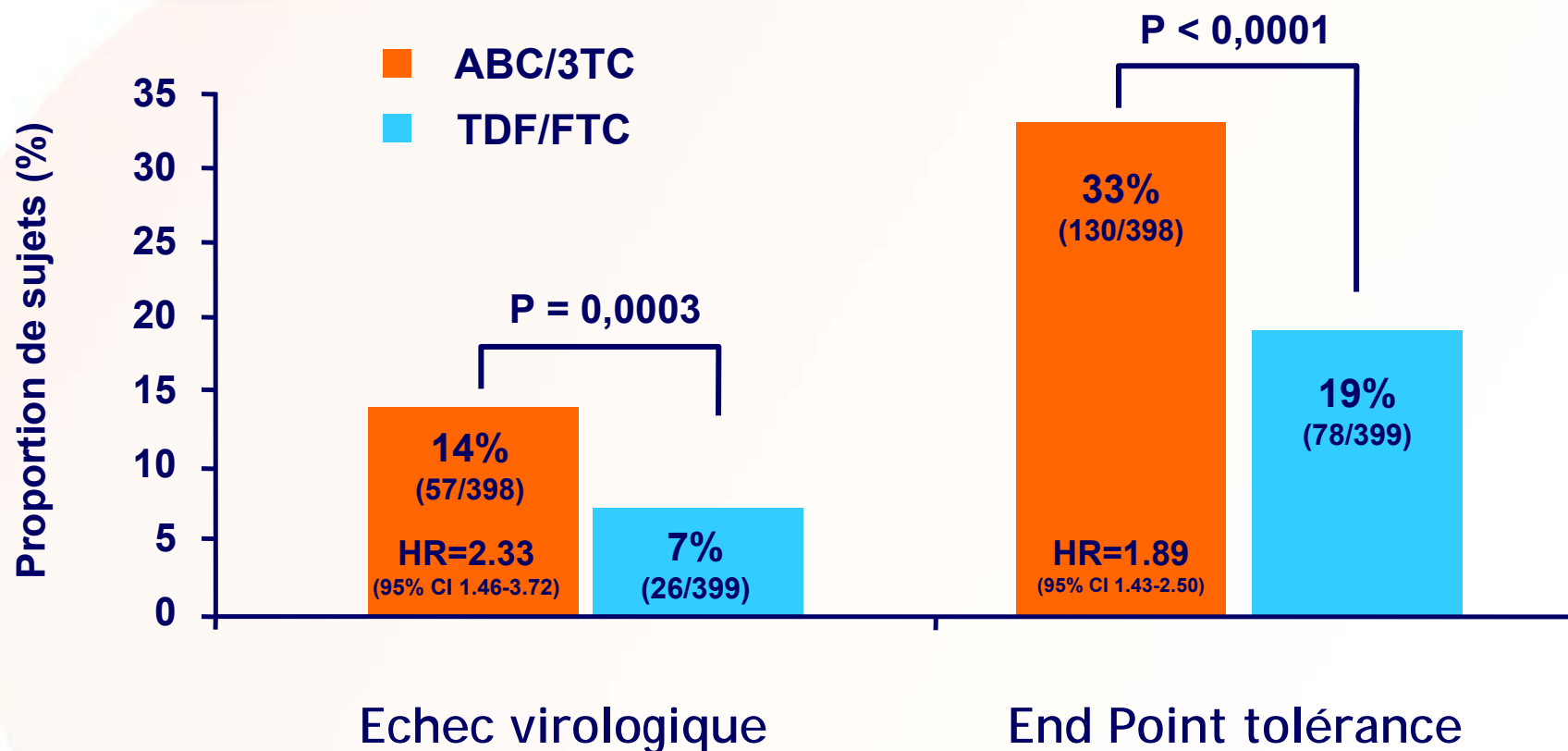
A5257 : Schéma d'étude

- Etude de Phase III comparant 3 schémas de traitement sans NNRTI chez des patients adultes naïfs de traitement
- Etude randomisée, ouverte, groupe parallèle, 3 bras
- Début juin : inclusion non démarrée

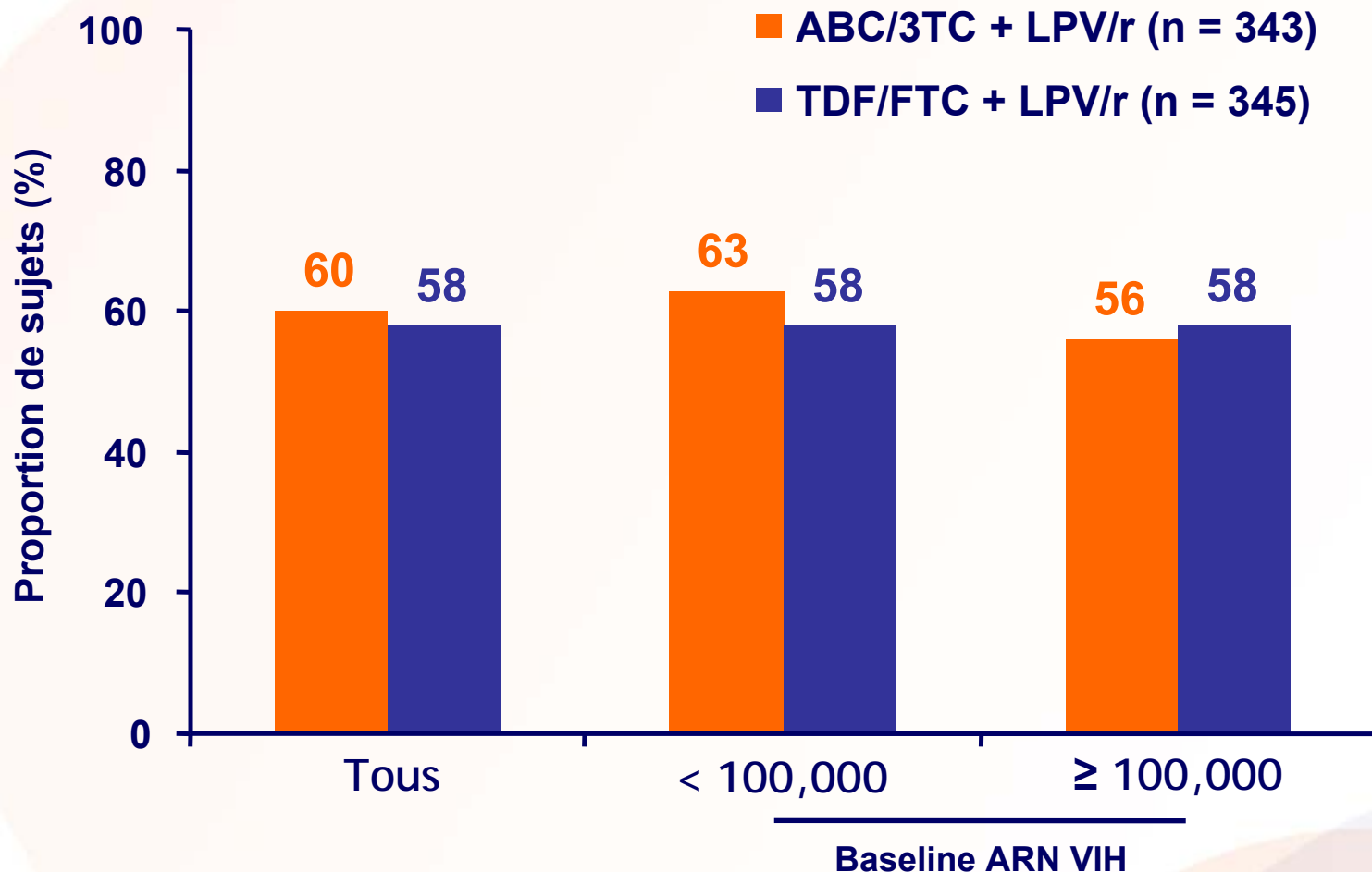


Choix des INTI

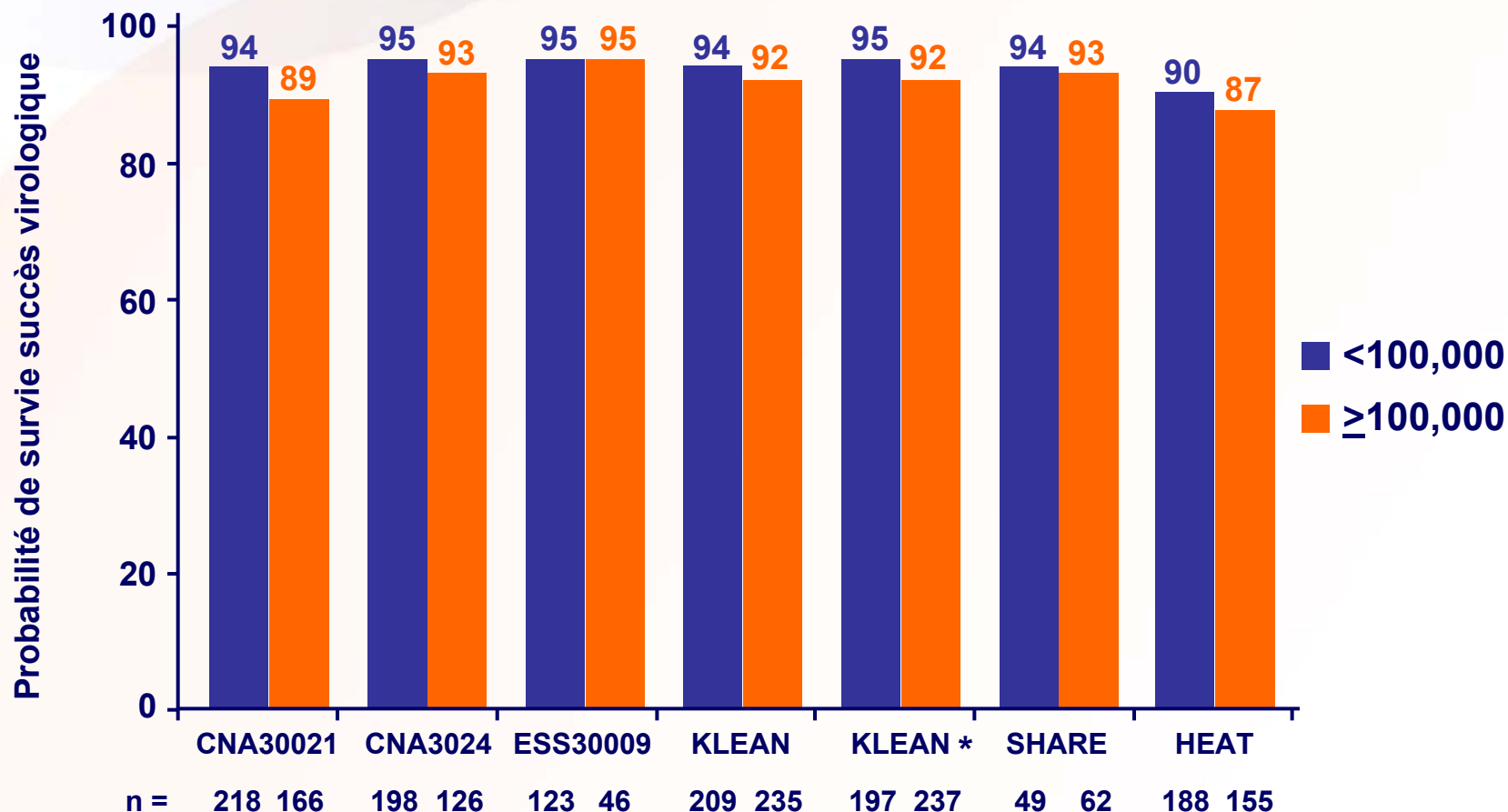
A5202 : Strate CV VIH >100,000 cp/mL



HEAT : CV VIH <50 cp/mL à S96 (ITT-E, M=F)



Association ABC+3TC : Réponse virologique à S48 selon la CV < ou > 5log - Critères d'efficacité de l'A5202



ABC/3TC + ATV/r (SHARE) ABC/3TC + EFV (CNA30024) * ABC/3TC + LPV/r (KLEAN)
ABC/3TC + FPV/r (KLEAN) ABC/3TC + EFV (ESS30009) ABC+3TC (QD) + EFV (CNA30021)
ABC/3TC + LPV/r (HEAT)

Conclusions :

- Les combinaisons thérapeutiques recommandées sont toutes très efficaces
- Les différences statistiques dans les résultats sont elles cliniquement relevantes ?
 - Méthodologie d'analyse
 - Taille des échantillons
 - Combinaisons différentes, 3ème agent différent
- Les recommandations d'expert évoluent rapidement et restent la référence à suivre pour traiter les patients
- La différence dans choix traitement se joue donc sur
 - Nombre de gélules, nombre de prise, barrière génétique
 - AEs et toxicité long terme
 - Le patient

Conclusions :

Autres considérations en 2009 dans le choix du traitement :

- Facteurs de risque non liés au VIH :
 - Cardiovasculaires, rénaux, osseux, neurologiques, cancer, coinfections VHB ou VHC, métaboliques.....
- Profil patient : Age, sexe, génétique
- Profil virologique : résistance transmise
- Profil de risque différent selon molécules
- Notion de “traitement à la carte” selon profil patient
- Incertitudes de la tolérance sur les nouvelles molécules et sur les nouvelles stratégies (épargne de NRTI ...)

Remerciements

- Aux Patients
- Aux Médecins qui utilisent Nadis et saisissent les données
- A tous les TEC, Administrateurs et Secrétaires pour le Contrôle qualité Nadis :
- A Fédialis Médica pour le développement et la maintenance de NADIS®
- A GlaxoSmithKline pour le soutien du programme Nadis
- Au Comité Stratégique et Comité de pilotage Nadis pour le travail collaboratif sur la qualité du logiciel
- Au Conseil Scientifique pour l'exploitation des données : André Cabié, Lise Cuzin, Eric Billaud, Clotilde Allavena, Isabelle Poizot, Patricia Enel, Claudine Duvivier, Marc Antoine Valentin, Xavier De La Tribonnière, Yazdan Yazdanpanah, Pierre Dellamonica, Pascal Pugliese, Francois Raffi, Christine Katlama, Jacques Izopet, Rodolphe Garraffo, Bruno Hoen, Cyril Delpierre.
- Groupe Nadis : P. Enel, V. Obry-Roguet, M.P. Drogoul-Vey, A Ménard, S Brégigeon, O Faucher, F Brun, JL Mattéi, M Orticoni, MJ Soavi, H Bertone, S Benhaim, MJ Ducassou, F Ouliac, I Pinot, T Gamby, C Debreux, A Ivanova, G. Fabre, I. Poizot-Martin, (Marseille), A. Cabié, S. Abel, B. Liautaud, S. Pierre-François, P. Hochedez (Fort de France), E. Billaud, T. Jovelin,, Guerbois, C. Allavena, B. Bonnet, C. Brunet-François, O. Mounoury, N. Feuillebois, V. Reliquet, F. Raffi (Nantes), C. Duvivier, O. Lortholary (Necker- Institut Pasteur Paris), J. Durant, V. Mondain, E. Cua, A. Leplatois, B. Prouvost-Keller, L. Bentz, C. Pradier, P.-M. Roger, R. Garraffo, T. Lavrut, J. Cottalorda, S. Pugliese, M. Schiano, N. Oran, S Sausse, E. Rosenthal, F. Sanderson, C. Ceppi, V. Rahelinirina, S. Ferrando, M. Vassallo, I. Perbost, P. Pugliese, P. Dellamonica (Nice), R. Agher, M.-A. Valantin, R. Tubiana, C. Katlama (La Pitié, Paris), L. Cuzin, M. Barone, E. Bonnet, M. Alvarez, M. Obadia, L. Porte, P. Massip, B. Marchou (Toulouse), X. de la Tribonnière, E. Aissi, C. Allienne, F. Ajana, I. Alcaraz, V. Baclet, P. Choisy, H. Guerroumi, B. Riff, H. Melliez, M. Valette, N. Viget, Y. Yazdanpanah (Tourcoing)