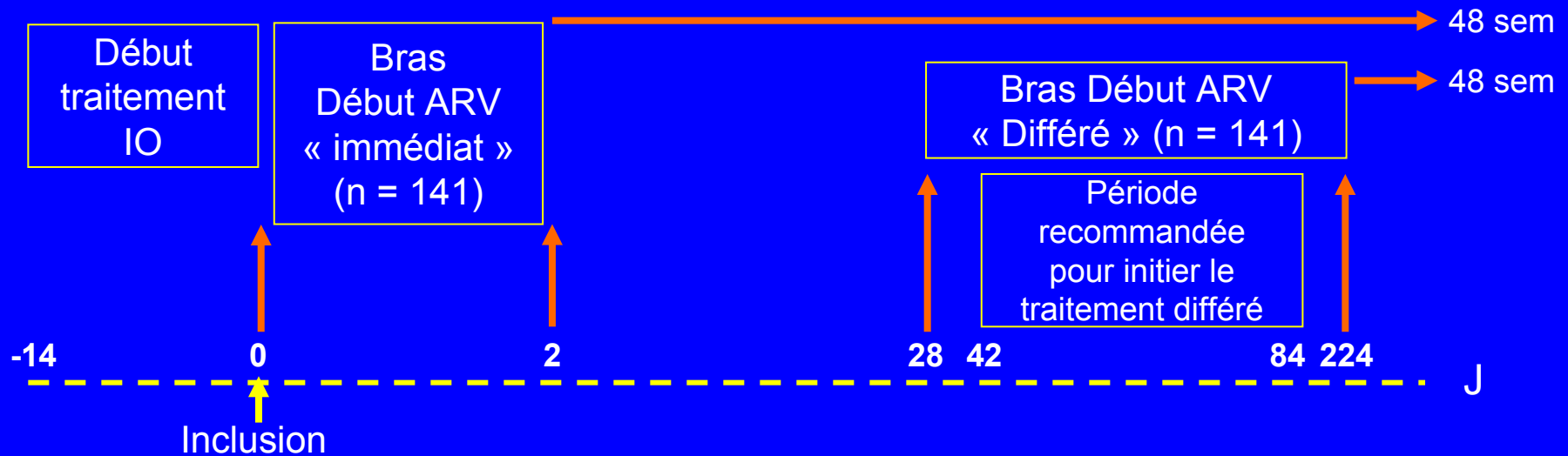


Best of « traitement antirétroviral »

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)

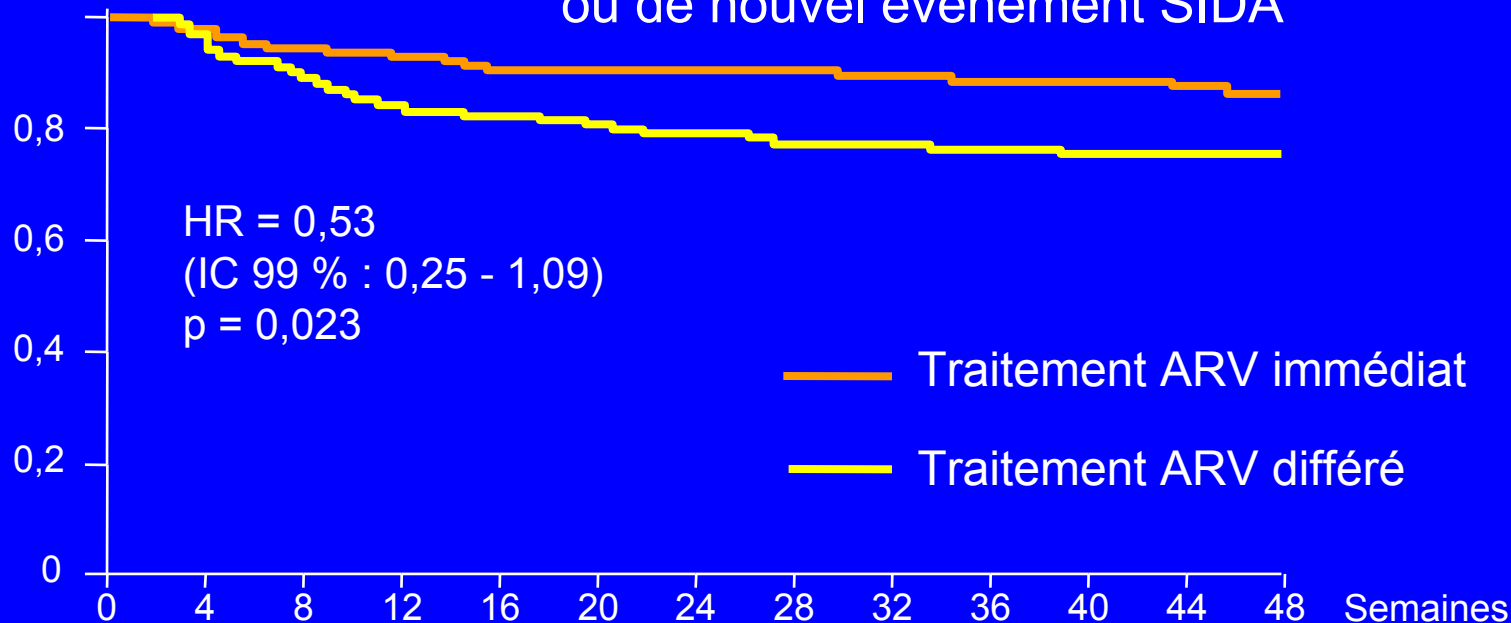


- Critère de jugement à S48 : événement SIDA ou décès

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

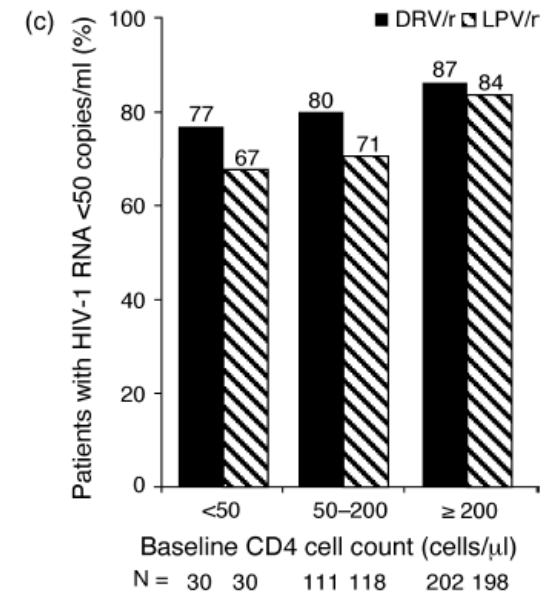
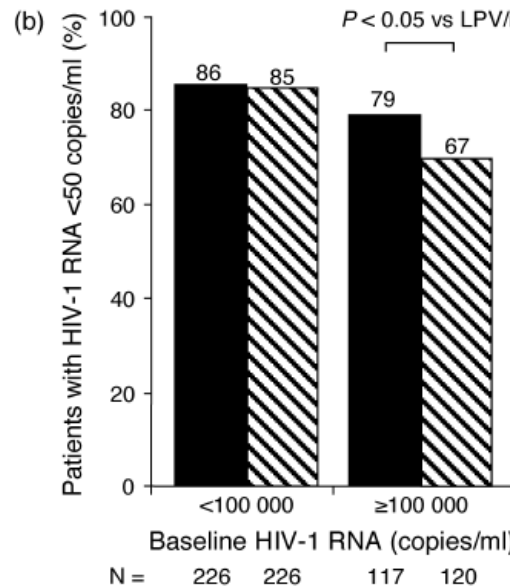
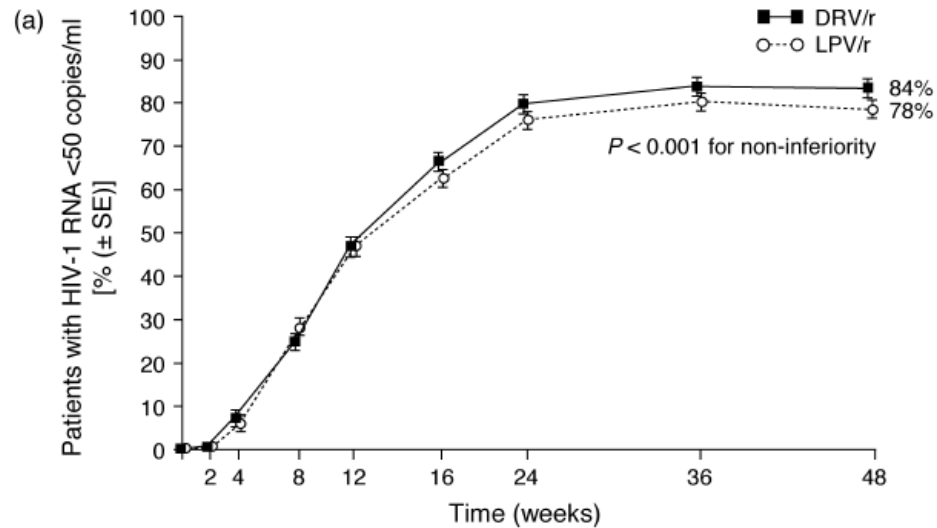


- Délai médian obtention $CD4 > 100/mm^3 = 4,3$ semaines (traitement immédiat) versus 12,1 semaines (traitement différé) ($p < 0,001$)
- Pas de différence entre les 2 bras pour le % de CV < 50 c/ml à S48, l'observance, la fréquence de modifications de traitement ARV, la fréquence d'IRIS et d'EI de grade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

^aExcluding 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^{ère} ligne - Résultats à S48

• N = 883 patients

• Critères d'inclusion :

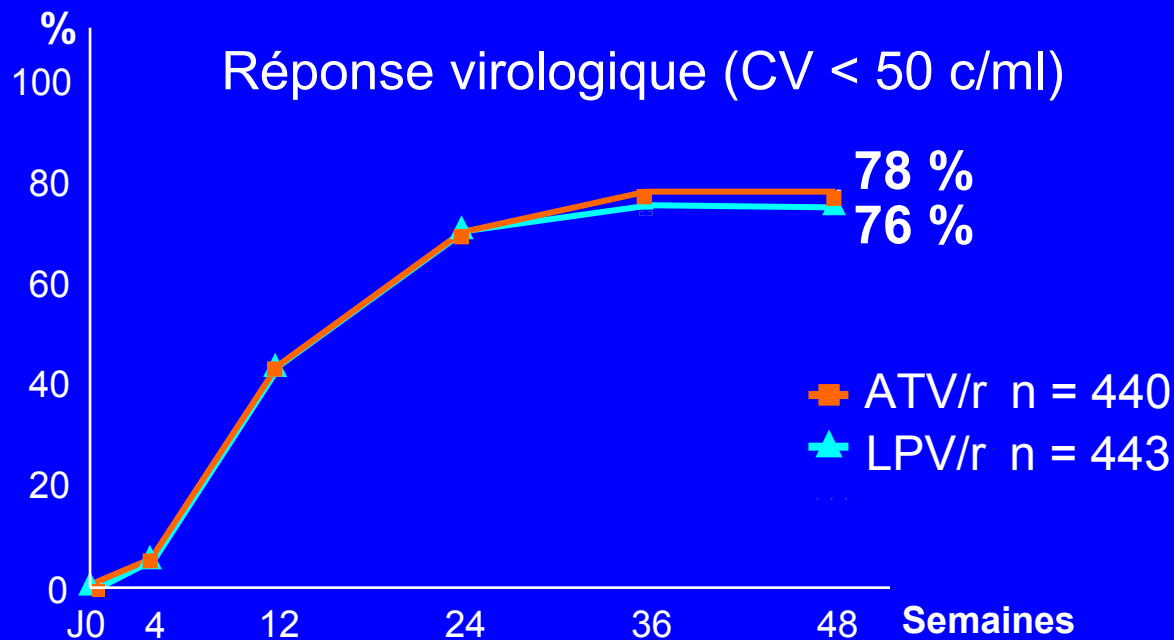
• CV \geq 5 000 c/ml

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(/mm³), moyenne

ATV/r : 203 versus LPV/r : 219

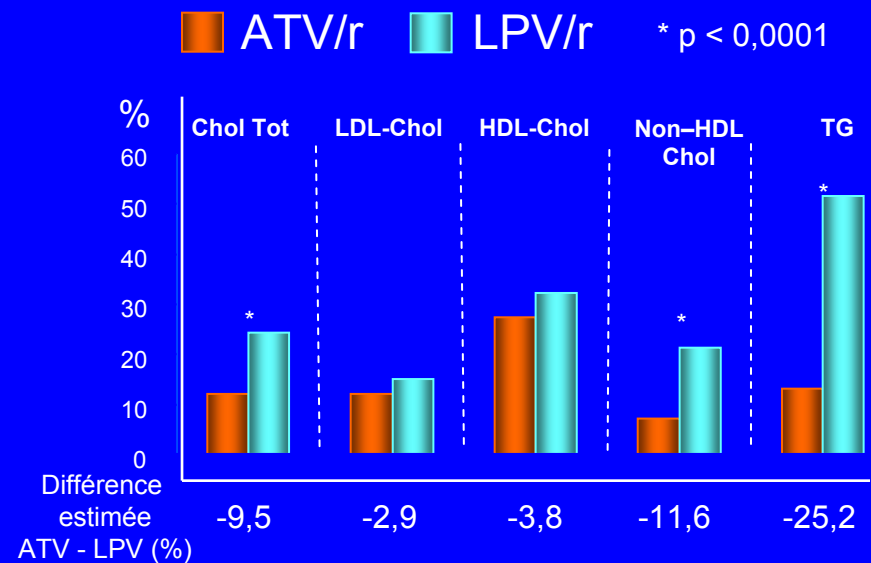
Essai CASTLE : TVD + (ATV/r versus LPV/r) en traitement de 1^{ère} ligne - Résultats à S48

Effets indésirables (EI) et modifications lipidiques à S48

Effets indésirables

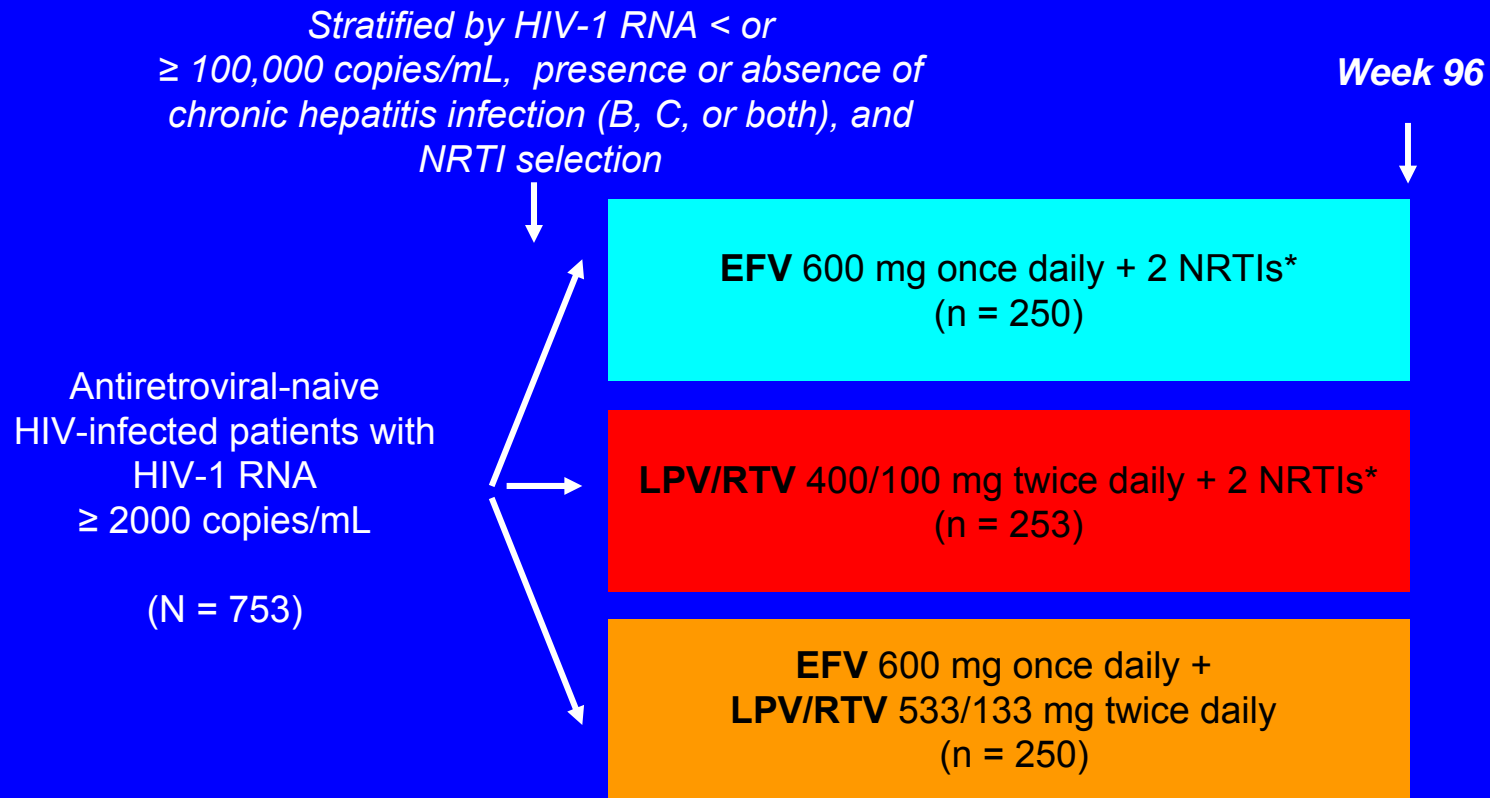
	ATV/r n = 441 n (%)	LPV/r n = 437 n (%)
EI liés au traitement grade 2-4	115 (26)	129 (30)
Ictère	16 (4)	0
Nausées	17 (4)	33 (8)
Diarrhées	10 (2)	50 (11)
Rash	14 (3)	9 (2)
Bilirubine totale > 2,5 N	146 (34)	1 (< 1)
ALAT > 5 N	8 (2)	6 (1)

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

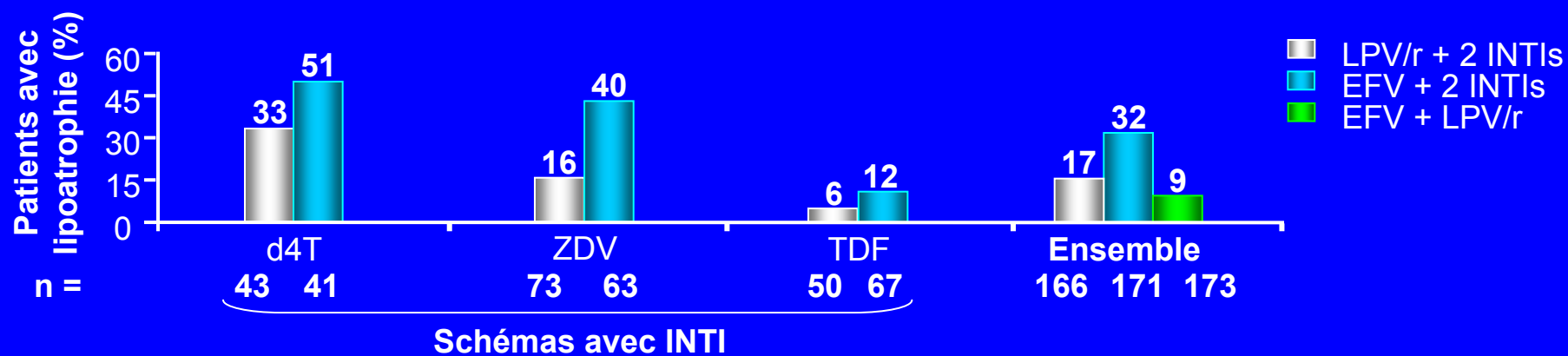


*NRTIs = 3TC 150 mg twice daily or 300 mg once daily plus either ZDV 300 mg twice daily, d4T extended release 100 mg once daily (participants < 60 kg received 75 mg once daily), or TDF 300 mg once daily.

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)

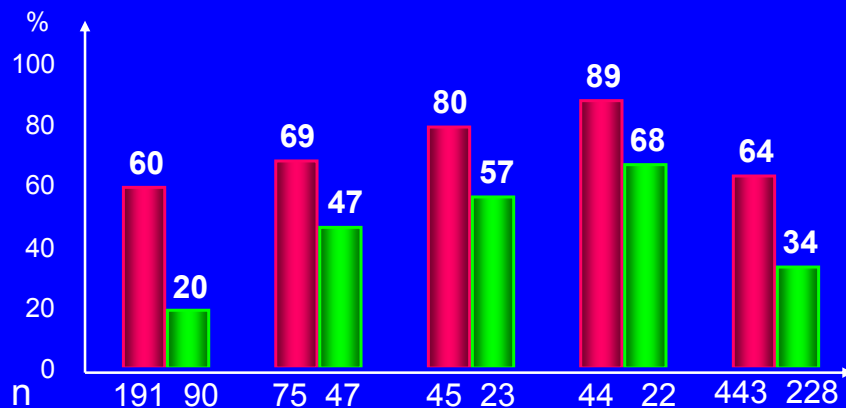
BENCHMRK-2 (n = 349)

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/mm³ , 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)].

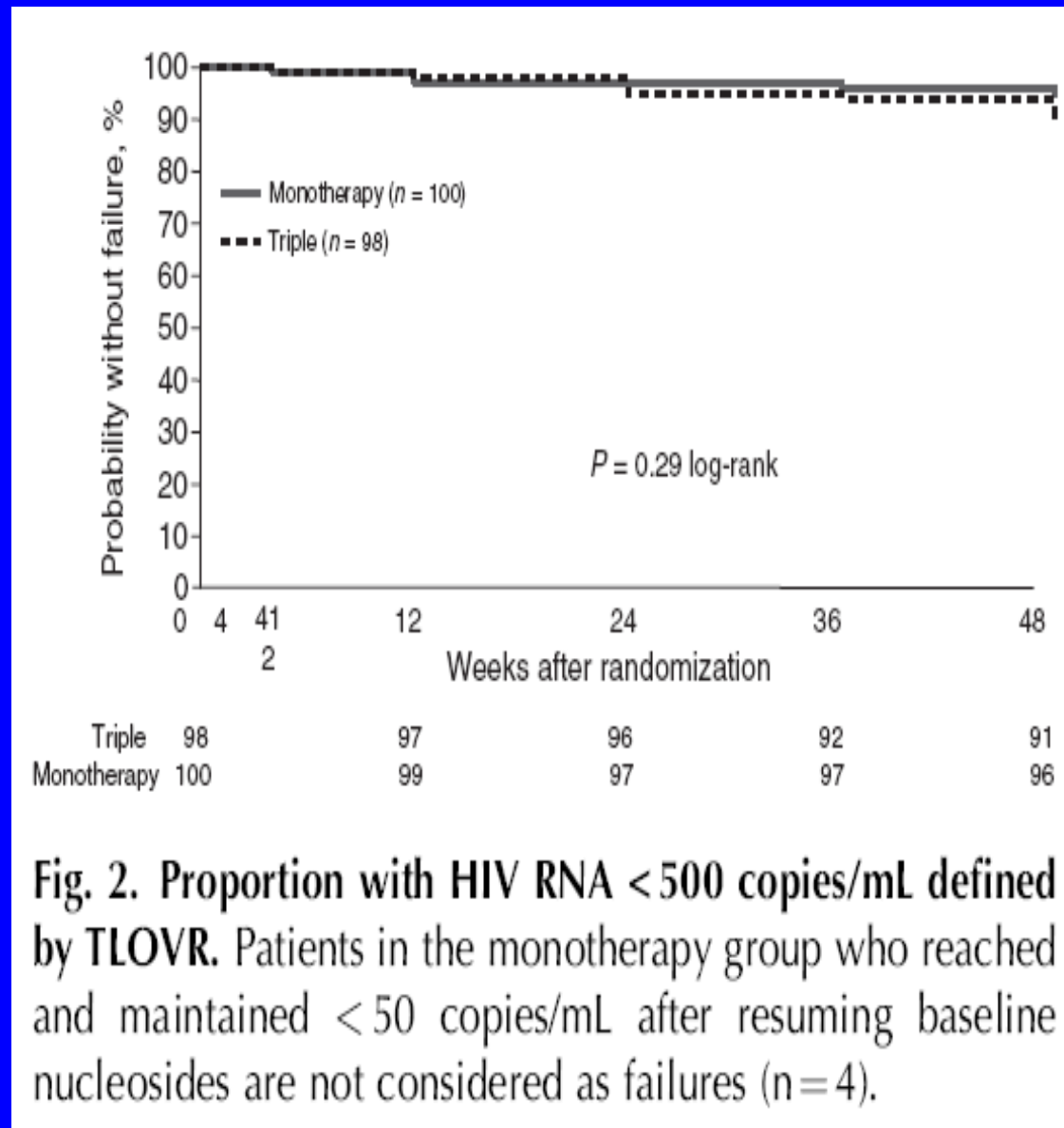
	LPV/r	ZDV/3TC/LPV/r	P value
ITT missing and intensification equals failure			
Subjects randomly assigned	83	53	
(1) HIV-1 RNA < 400 copies/ml at week 24	65/83 (78%, 68–87%)	41/53 (77%, 64–88%)	1.00
(2) HIV-1 RNA < 50 copies/ml at week 48	56/83 (67%, 56–77%)	40/53 (75%, 62–86%)	0.34
Primary endpoint (1) 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.

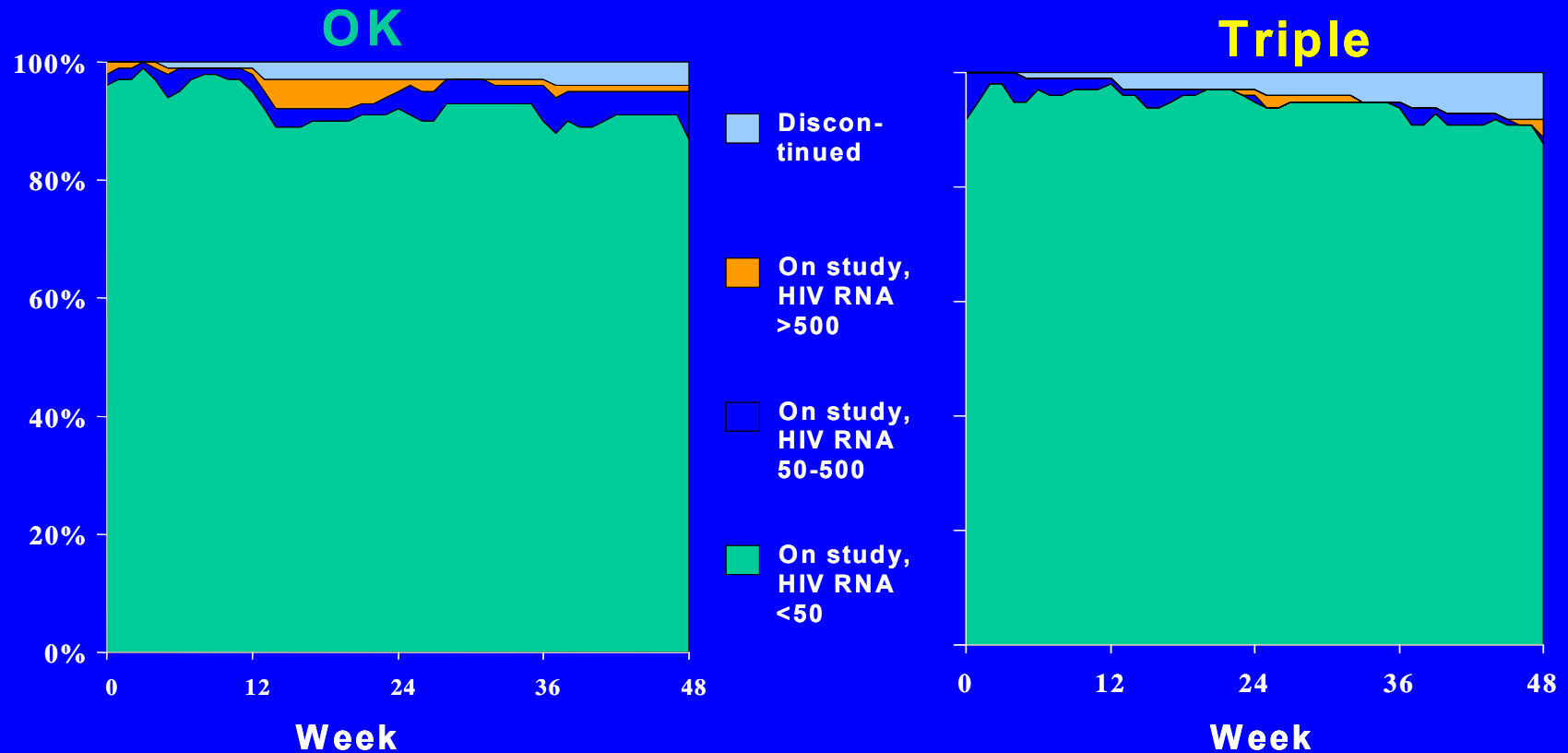
- mutation(s) sur la protéase retrouvée chez 5 patients du bras monothérapie , en particulier la L76V
- bénéfique sur la lipodystrophie dans le bras monothérapie
- bénéfique qualité de vie

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



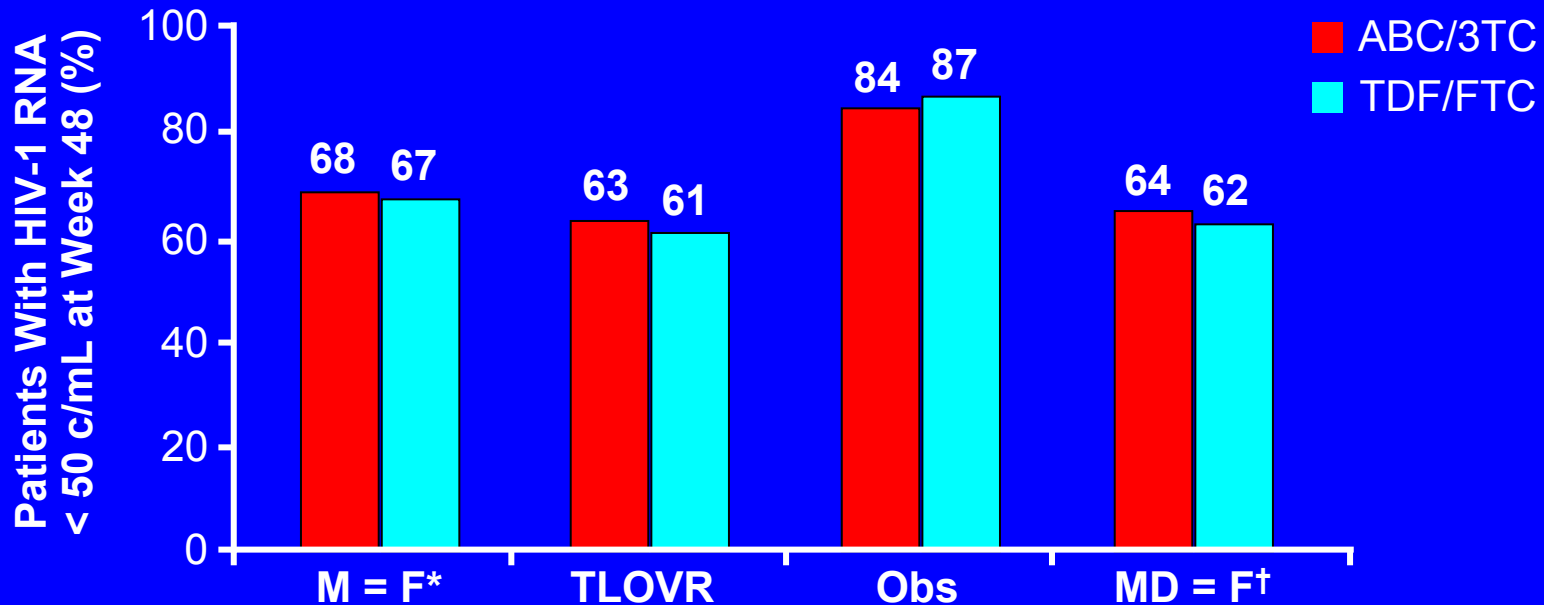
Evaluation du lopinavir en monothérapie



- 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/mm³ at Week 48, respectively

Choix des INTI : ABC vs TDF :essai ACTG 5202

CV \geq 1000 c/ml
 ∇ 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 ≥ 1000 c/ml
 - échec tardif (S24 ou au delà) : CV confirmée ≥ 200 c/ml
 - Toxicité : délai de survenue du 1^{er} 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

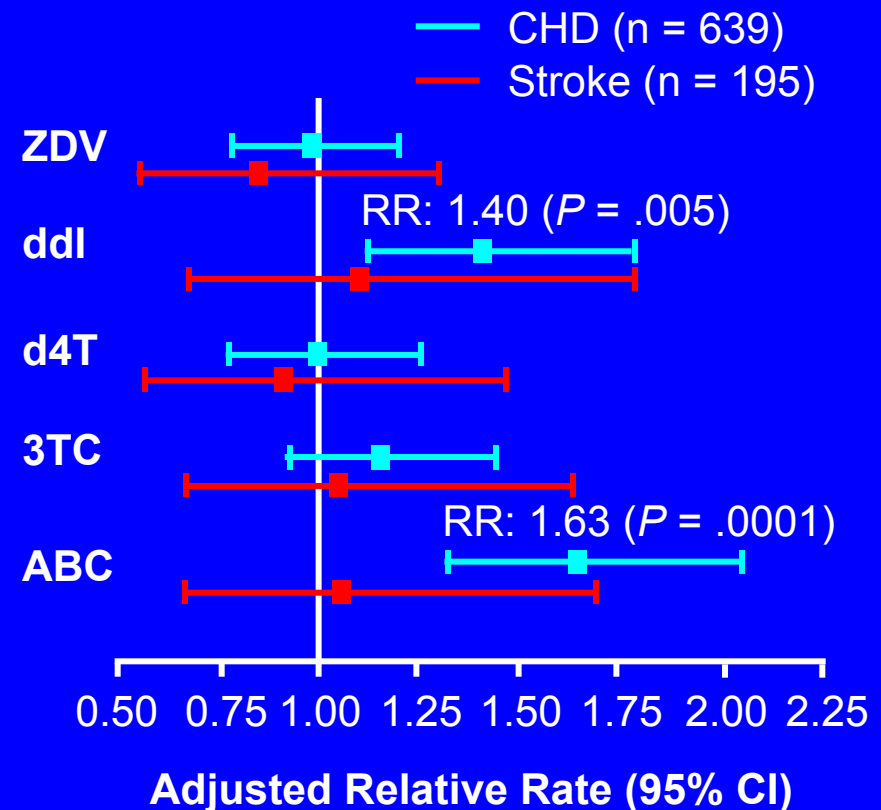
- Shorter time to virologic failure in patients receiving ABC/3TC
 - Proportion of patients with virologic failure receiving ABC/3TC vs TDF/FTC: 14% vs 7%
 - HR: 2.33 (95% confidence interval [CI]: 1.46-3.72; $P = .0003$)

Outcome, n	ABC/3TC (n = 398)	TDF/FTC (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



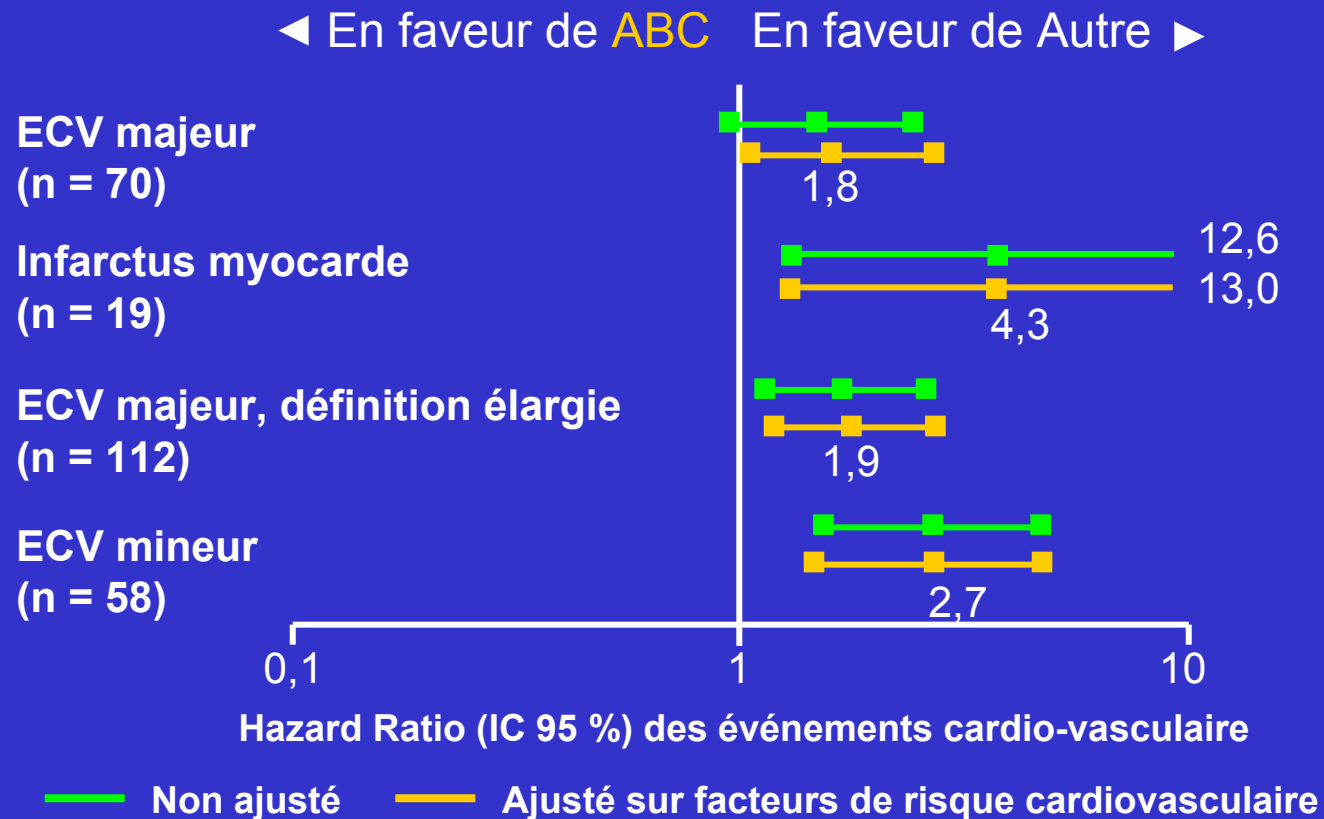
NB : le risque coronarien observé à 10 ans reste relativement faible : 2,6 à 3/1 000 années-patient globalement. Il est augmenté de 49 % en cas d'utilisation récente de ddl et de 90 % en cas d'utilisation récente d'ABC

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**