

Quels traitements de première ligne en 2010 : le meilleur choix en terme de bénéfice-risque ?

COREVIH Bretagne
11ème Réunion scientifique
27 Avril 2010

Clotilde Allavena
Infectiologie
CHU Nantes

Objectifs principaux du traitement

- Baisse de CV > 2 log à 1 mois
- CV < 400 copies/ml à 3 mois

CV < 50 copies/ml à 6 mois

-
- En 2008, pour un premier traitement antirétroviral, il convient de recourir à une association de **3 antirétroviraux**

- **2 INTIs + 1 IP/r**
- **2 INTIs + 1 NNRTI**

- Prendre en compte
 - La tolérance immédiate et à long terme
 - La simplicité de prise /conditions de vie
 - Les conséquences d'un échec sur les options ultérieures

Choix des 2 INTI

- Tenofovir + (3TC ou FTC)
 - 1 prise par jour
 - TDF/FTC (Truvada®) en 1 cp

- Abacavir + (3TC ou FTC)
 - HLA B5701 négatif
 - 1 prise par jour
 - ABC/3TC (Kivexa®) en 1 cp

Addendum du 20 avril 2009

Chez les patients avec CV > 5log,
éviter ABC/3TC en association avec
ATZ/r ou EFV

- Alternative
 - zidovudine + 3TC

EACS Reco Nov 2009

• TDF/FTC

• ABC/3TC

• Alternative

• ZDV/3TC

• ddi/3TC ou FTC

Choix de l'IP

- LPV/r
 - 800/200 mg en 1 ou 2 prises /j
- FPV/r
 - 700/100 mg 2 fois /j
- ATV/r
 - 300/100 mg 1 fois /j

Addendum du 20 avril 2009

- **Darunavir/r**
 - 800/100 mg 1 fois /j
 - En particulier si CV > 5 log
- **Saquinavir/r**
 - 1000/100 mg 2 fois /j
 - En particulier si risque C.V. élevé

EACS Reco Nov 2009

- ATV/r 300/100
- DRV/r 800/100
- LPV/r 1 ou 2 prises/j
- SQV/r 1000/100X2/j

- Alternative
 - SQV/r 2000/100X1/j
 - FPV/r

Choix de l' INNTI

- EFV
- Alternative NVP
- Aucun autre INNTI n'a d'indication en première ligne

EACS Reco Nov 2009

- EFV
- NVP
- TDF/FTC/EFV

Alternative

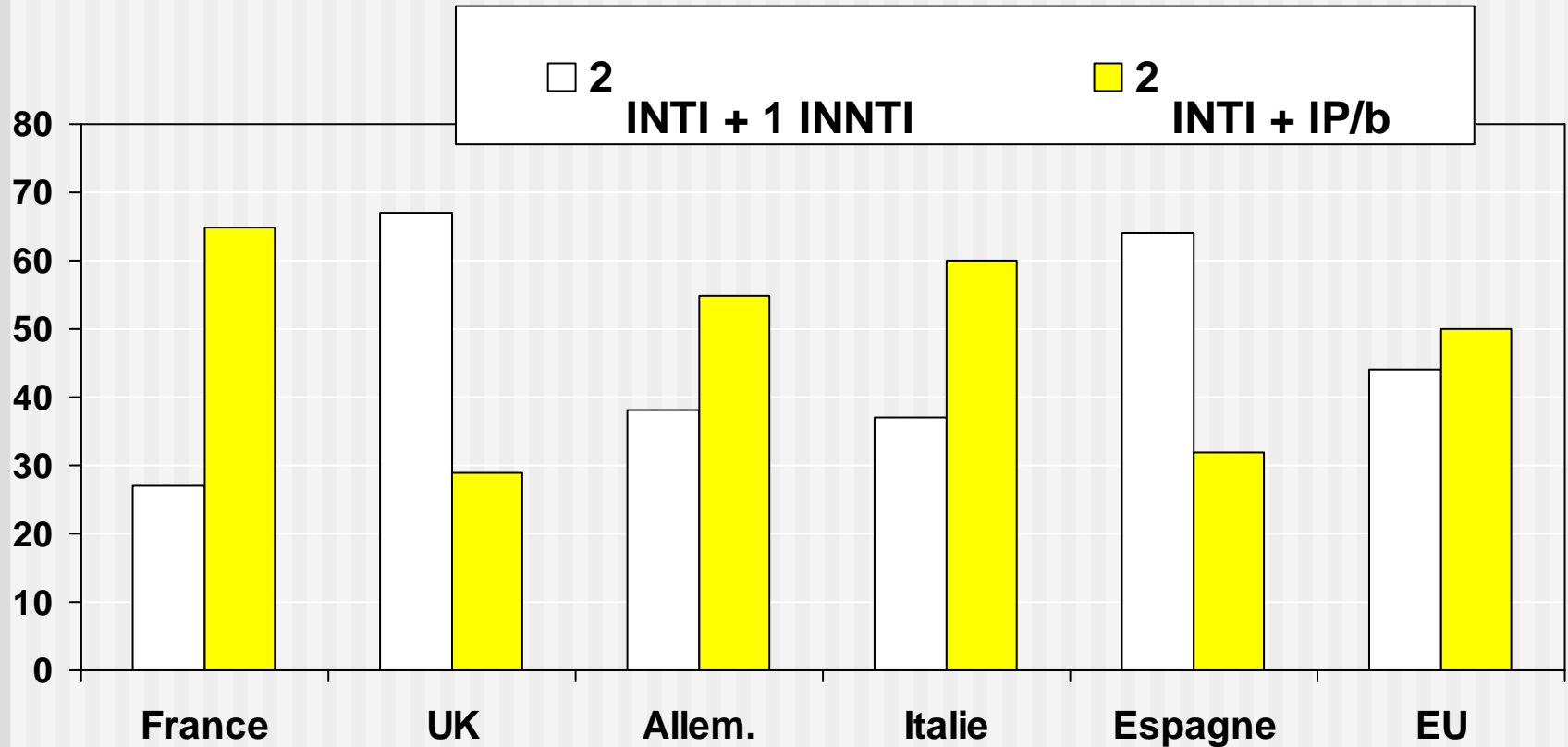
- RAL

Facteurs de choix d'un traitement de première ligne

- Efficacité de l'association thérapeutique
- Effets secondaires potentiels et interactions médicamenteuses
- Résistances aux ARV à baseline
- Risque d'apparition de résistance en cas d'échec
- Adhérence supposée
 - Nb de cp, nb de prises, contraintes de prises
- Comorbidités
 - Tuberculose, maladie hépatique, dépression/tb psychiatriques, risque CV, toxicomanie/dépendance, grossesse

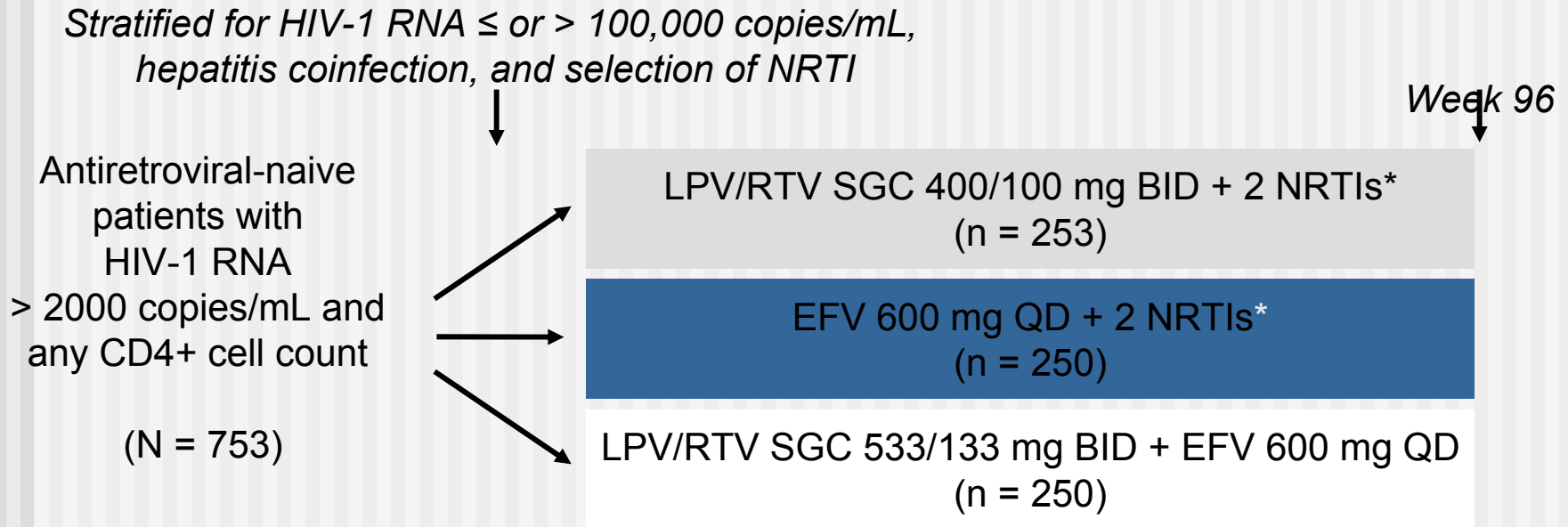
Pourquoi ces différences ?

Choix de la stratégie lors de l'initiation



Efficacité

ACTG 5142: LPV/RTV vs EFV vs LPV/RTV + EFV

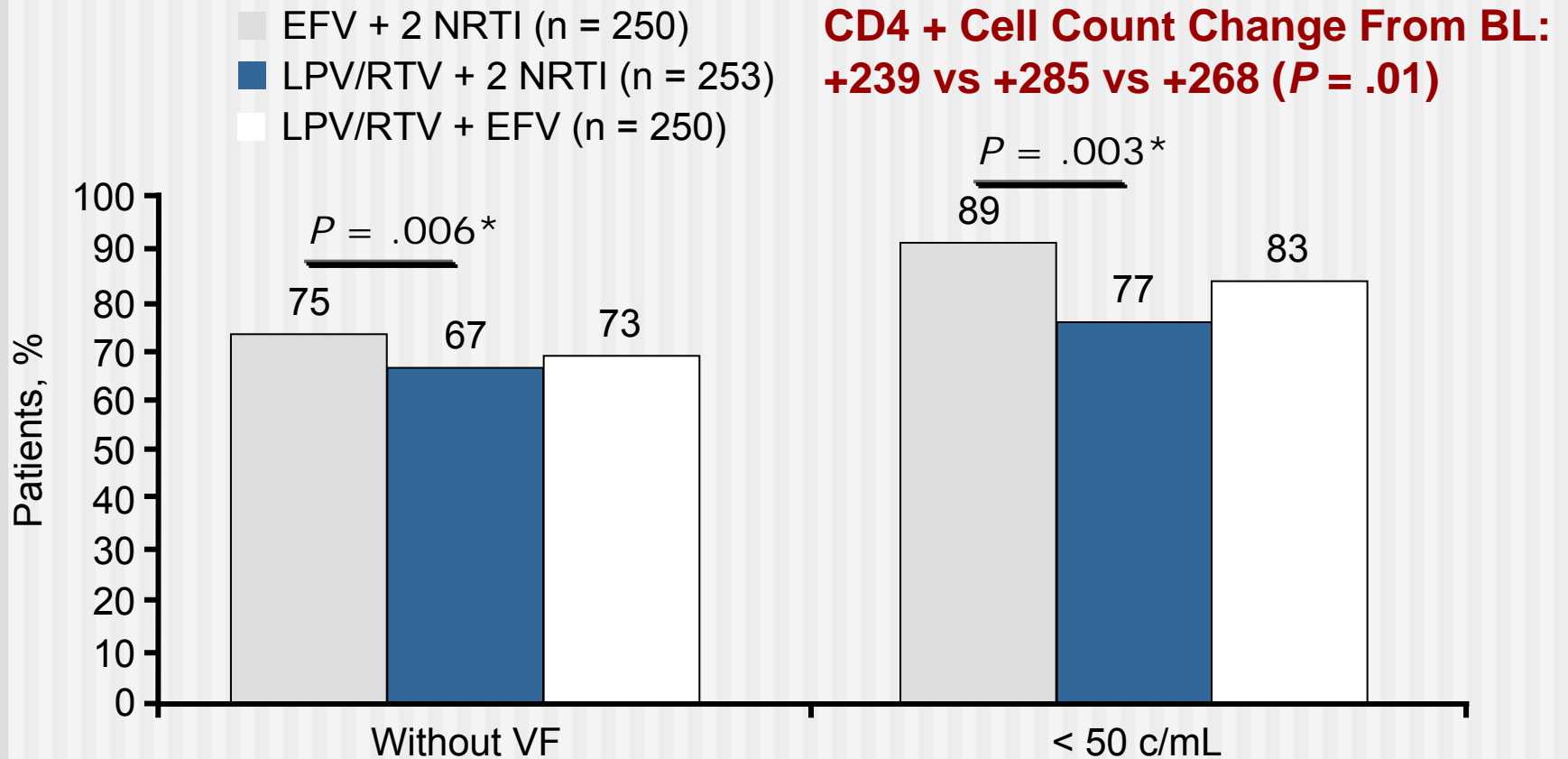


*Lamivudine plus either ZDV, d4T XR, or TDF, selected by investigator before randomization.

Primary endpoints

- Time to virologic failure
- Regimen completion: virologic failure or toxicity-related discontinuation of any regimen component

ACTG 5142: 96-Week Outcomes (ITT)



*Difference in Kaplan-Meier analysis.

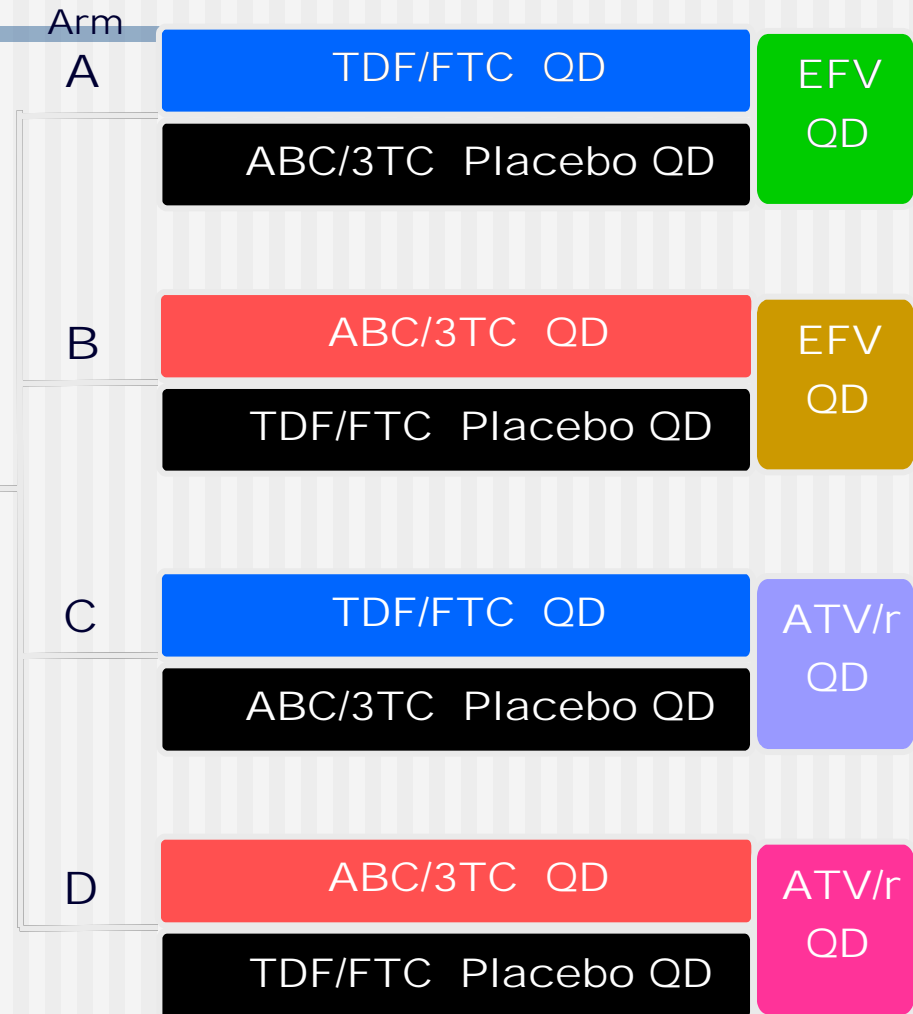
A5202: Study Design

HIV-1 RNA ≥ 1000 c/mL
Any CD4+ count
 ≥ 16 years of age

ART-naïve
1857 enrolled
Randomized 1:1:1:1

Stratified by screening HIV-1 RNA
($<$ or $\geq 100,000$ c/mL)

Enrolled 2005-2007
Followed through Sept 2009,
96 wks after last pt enrolled

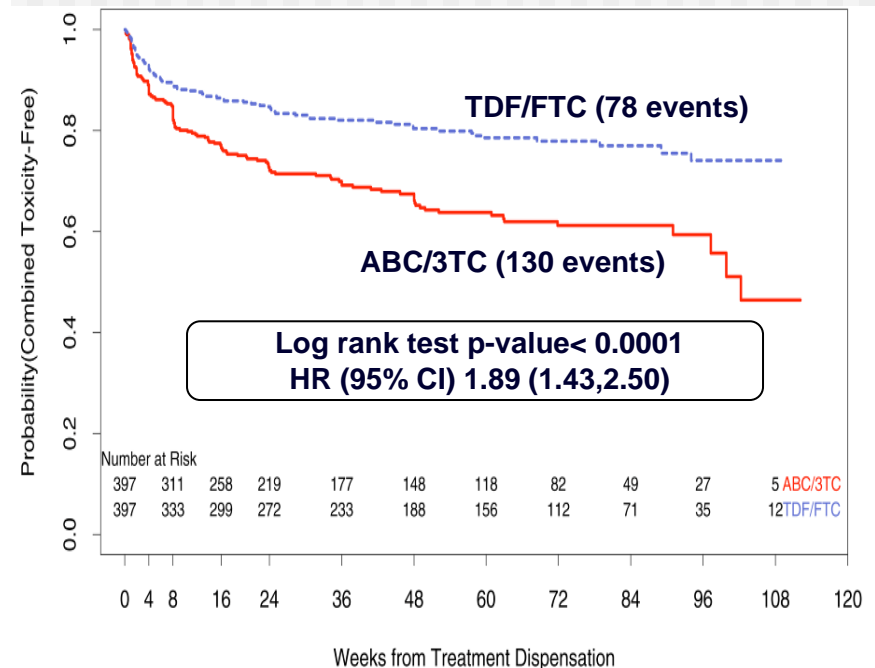
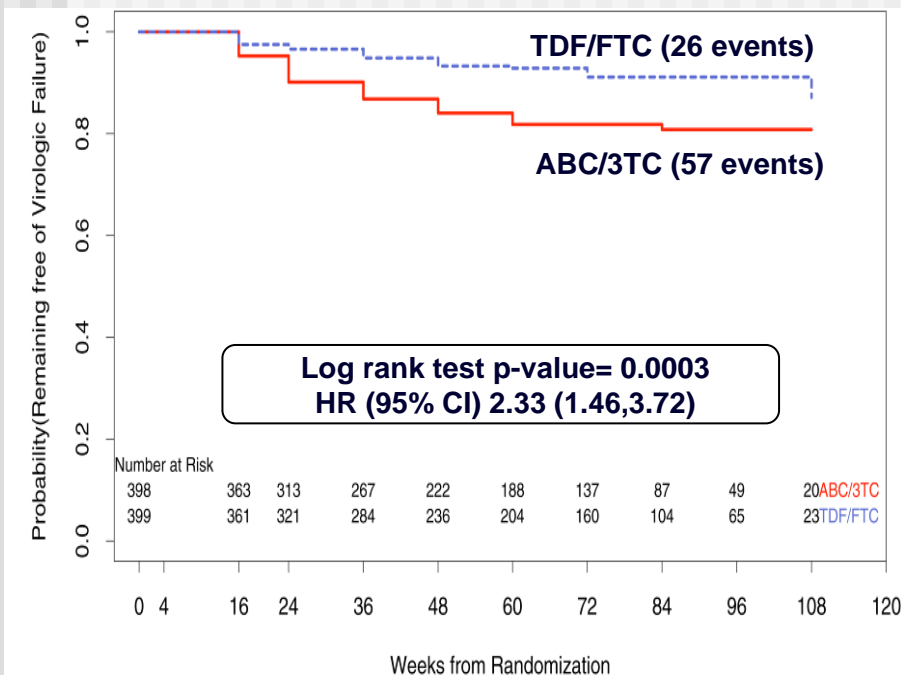


ABC/3TC vs. TDF/FTC

Primary Virologic and Safety Endpoints (High Viral Load Stratum at DSMB Action)

N=797; median (25th, 75th) follow-up = 60 weeks (28, 84)

Time to Virologic Failure **Time to Safety Endpoint**

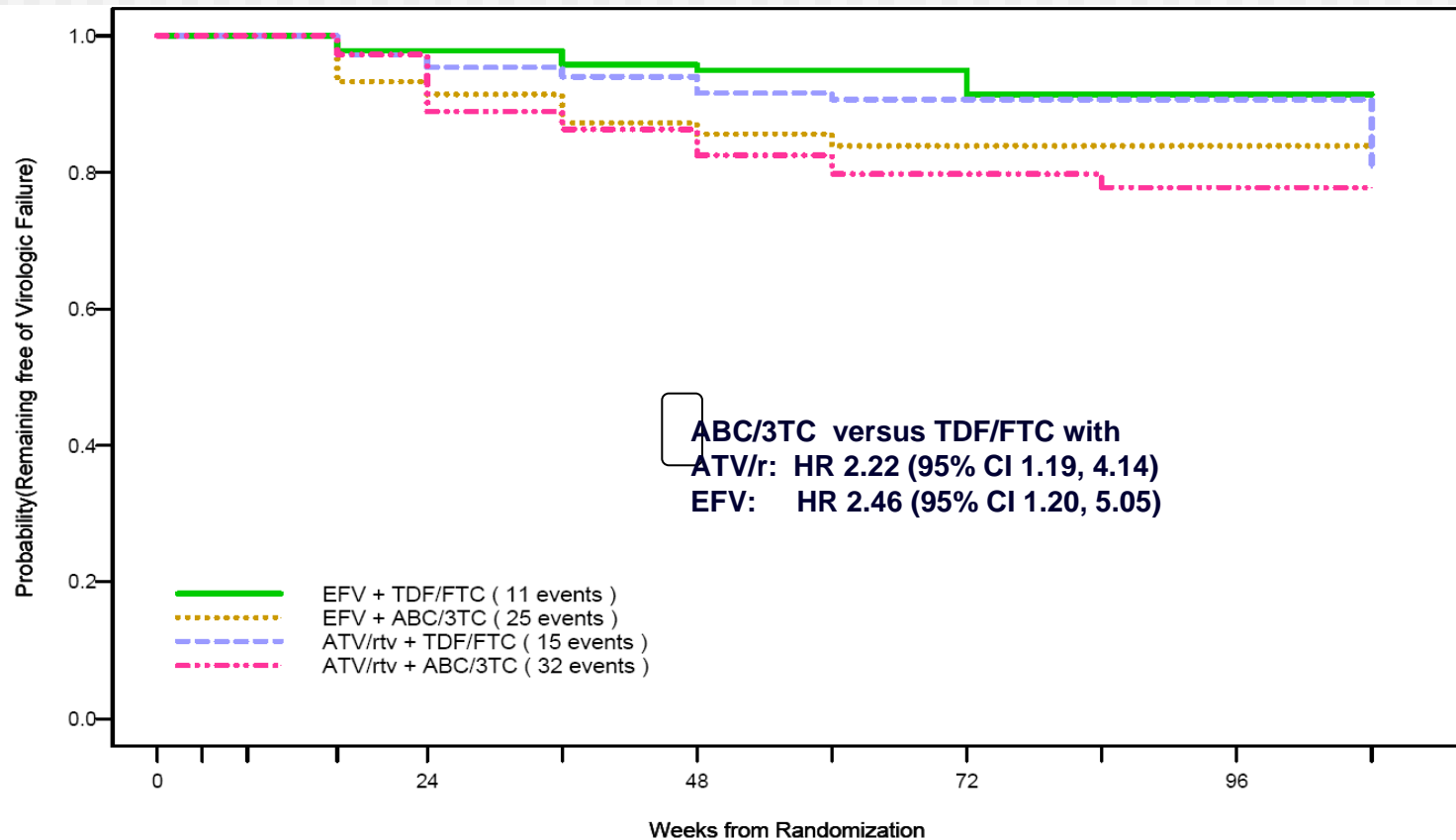


ABC/3TC vs. TDF/FTC

A5202

Primary Virologic Endpoint

(High Viral Load Stratum at DSMB Action)



Number at risk:

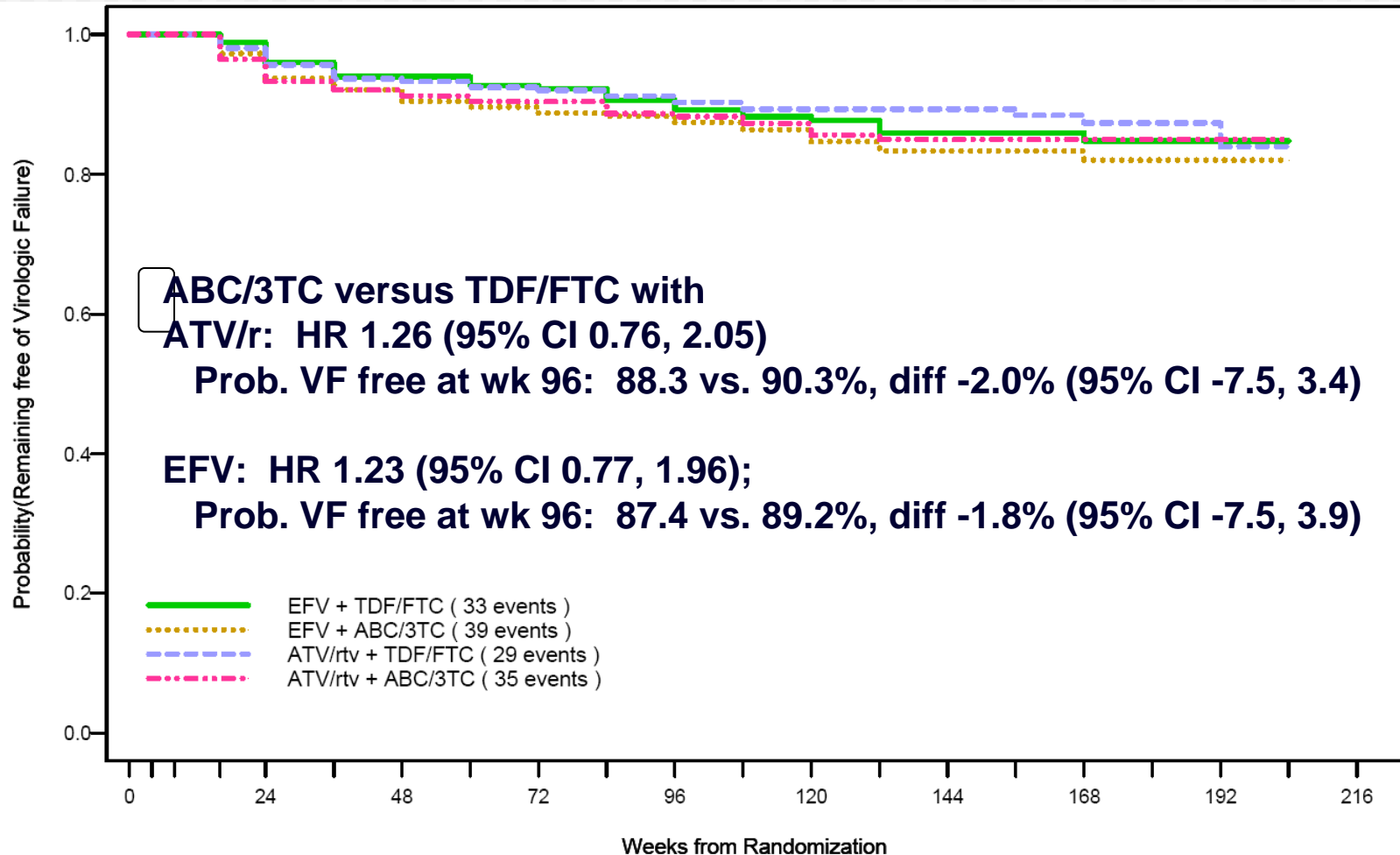
EFV + TDF/FTC	199	164	119	81	32
EFV + ABC/3TC	199	150	108	71	28
ATV/r + TDF/FTC	200	157	117	79	33
ATV/r + ABC/3TC	199	163	114	66	21

ABC/3TC vs. TDF/FTC

A5202

Time to Virologic Failure

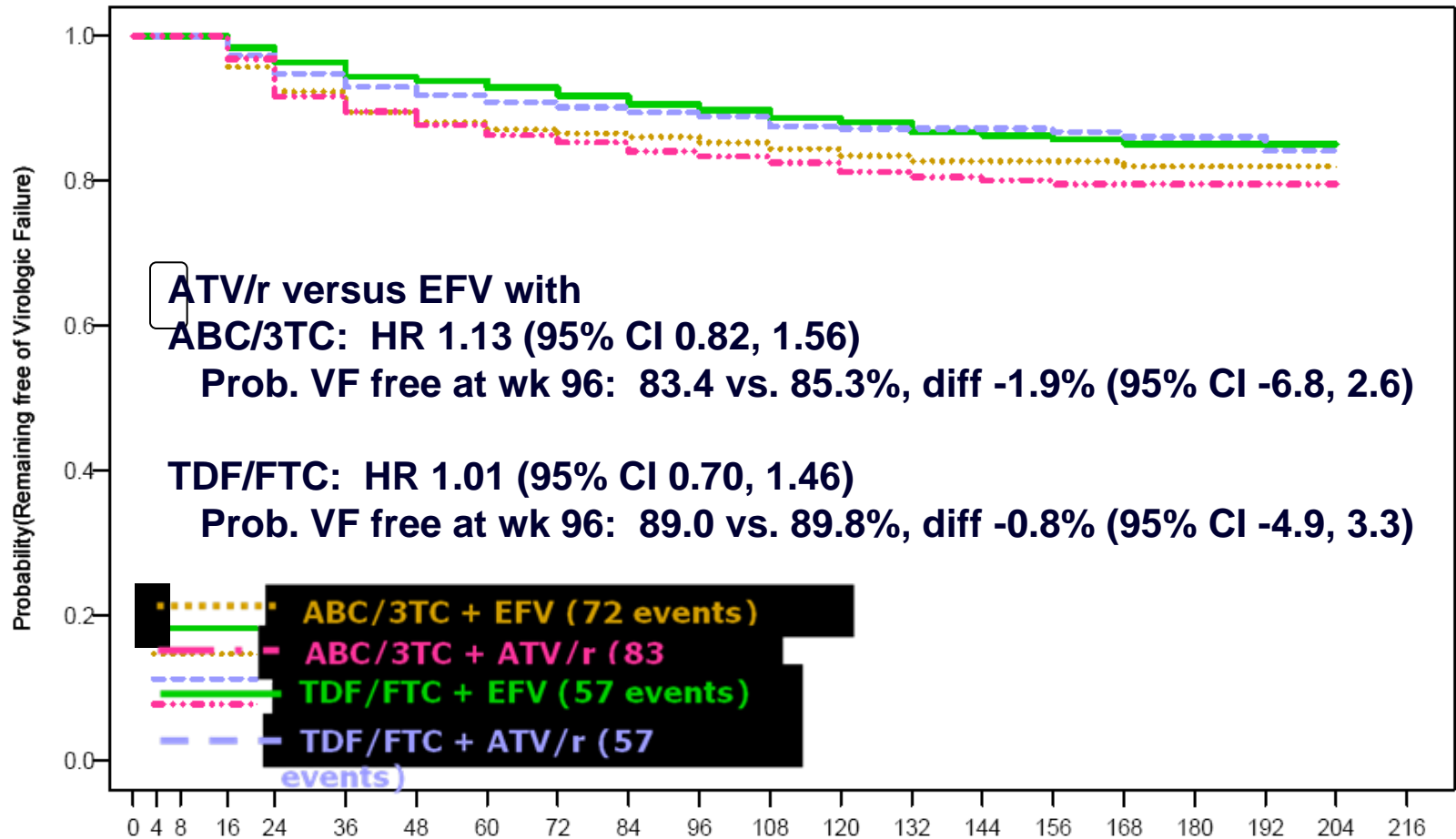
(End of Study: Low Viral Load Stratum)



Number at risk:

	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216
EFV + TDF/FTC	265	246	229	220	205	163	120	78	26	
EFV + ABC/3TC	266	247	223	211	195	151	104	65	21	
ATV/r + TDF/FTC	265	245	233	220	212	164	123	80	26	
ATV/r + ABC/3TC	264	242	223	214	205	158	110	69	22	

ATV/r vs. EFV Primary Virologic Endpoint



Number at risk:

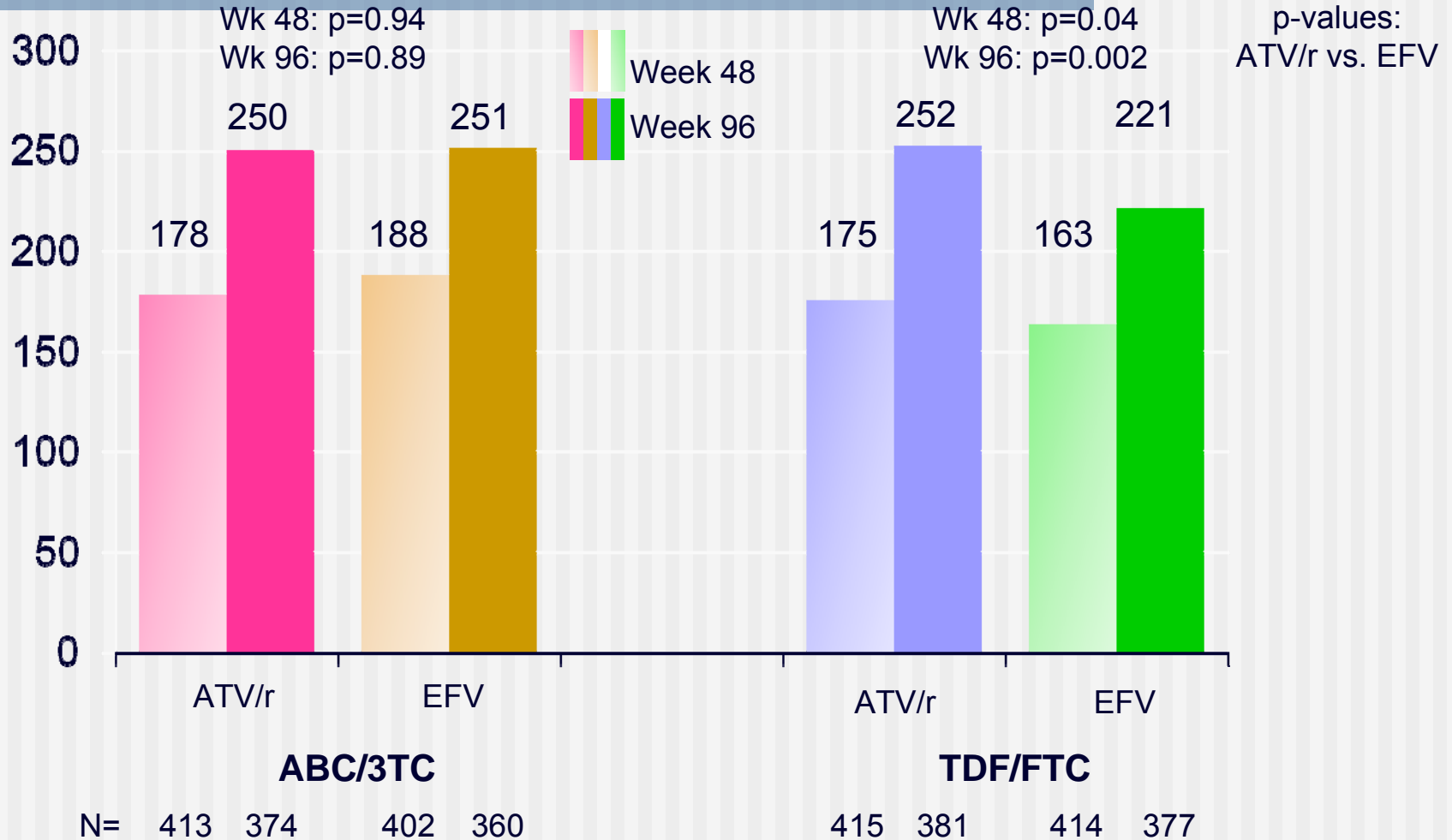
Weeks from Randomization

■ EFV + TDF/FTC
■ EFV + ABC/3TC
■ ATV/r + TDF/FTC
■ ATV/r + ABC/3TC

464	448	435	419	406	397	392	379	367	332	287	254	206	166	127	91	41	9
465	447	420	393	373	361	353	345	331	291	264	225	191	159	114	77	38	5
465	450	427	415	403	390	380	370	364	322	285	252	214	178	126	87	45	5
463	449	430	398	381	367	355	347	338	303	260	226	185	154	109	74	32	6

ATV/r vs. EFV

Median Change in CD4 (cells/uL)



Predicting the magnitude of short-term CD4⁺ T-cell recovery in HIV-infected patients during first-line highly active antiretroviral therapy

Antonella Castagna, Laura Galli, Carlo Torti, Antonella D'Arminio Monforte, Cristina Mussini, Andrea Antinori, Alessandro Cozzi-Lepri, Nicoletta Ladisa, Andrea De Luca, Elena Seminari, Nicola Gianotti, Adriano Lazzarin

Antiviral Therapy 2010; **15**:165-175

Etude rétrospective (1996-2006)

1488 pts en 1^{ère} ligne d'ARV avec CV < 50 c/ml à M6

Gain de CD4 à M6 corrélé positivement avec

- ARN VIH baseline (<0.0001)
- % CD4 (<0.0001)
- Absence de co-infection HCV (p 0.006)
- Analogue Thymidinique (<0.0001)
- IP/r (<0.0001)

Non lié à : Age, sexe, CD4/CD8 baseline, ATCD SIDA

Tolérance

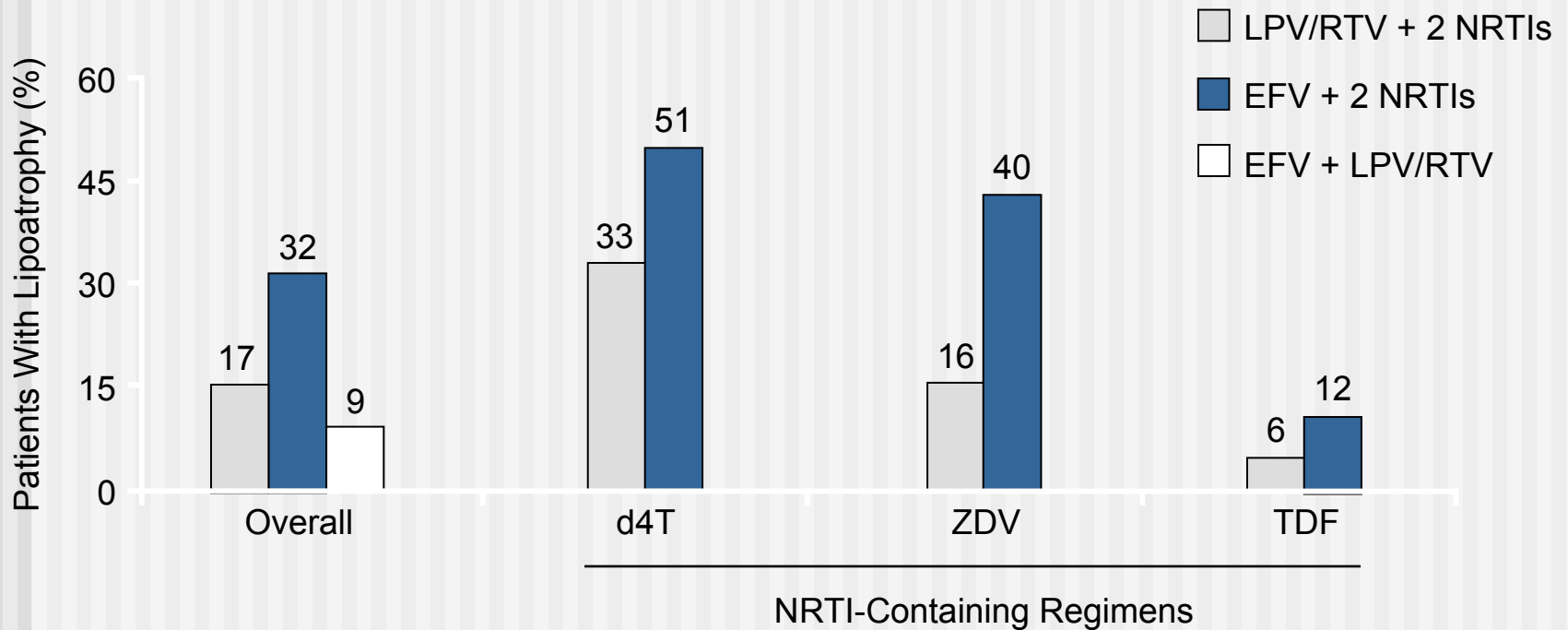
ACTG 5142 :

tolérance clinique et biologique

Tableau des EI de grade 3 et 4

Évènements	LPV/r + EFV	LPV/r	EFV	Total
Cliniques	20 %	19 %	18 %	19 %
Biologiques	45 %	33 %	32 %	37 %
ANC < 750 /mm ³	6 %	8 %	5 %	6 %
LDL > 1,90 g/l	6 %	1 %	3 %	3 %
TG > 7,5 g/l	14 %	6 %	3 %	8 %
ASAT > 5x Nle	5 %	4 %	4 %	4 %
ALAT > 5 x Nle	7 %	5 %	3 %	5 %

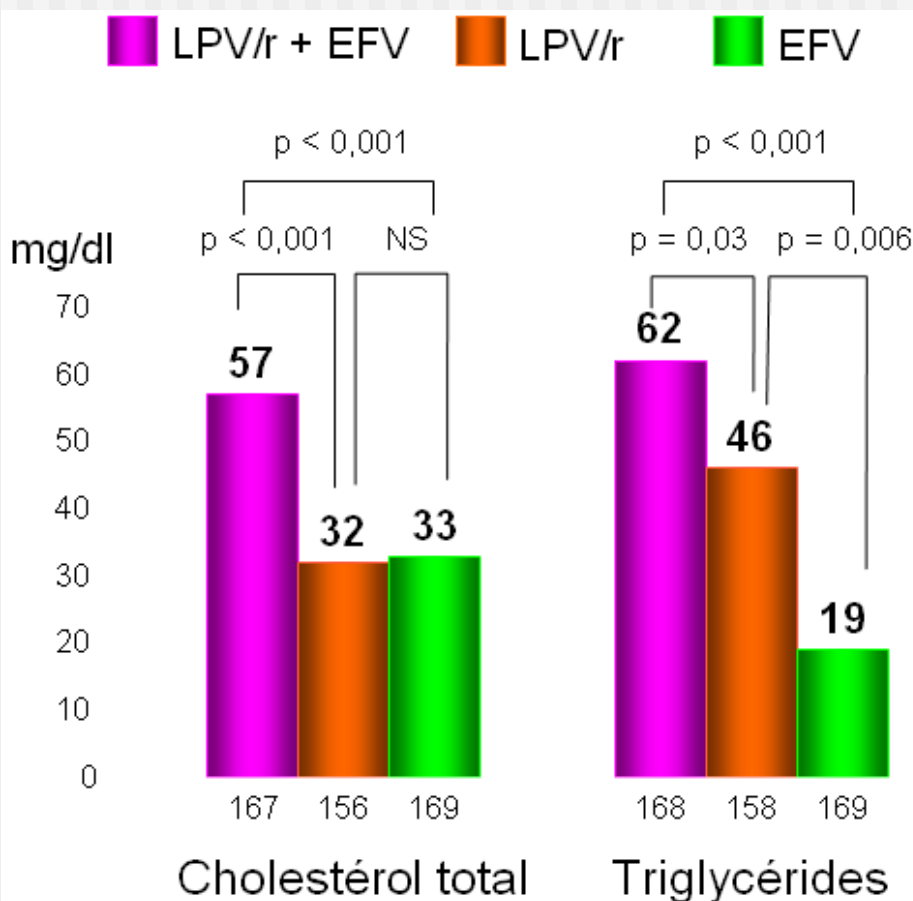
ACTG 5142: Lipoatrophy at Week 96



Lipoatrophy defined as > 20% loss of extremity fat by DEXA

Tolérance métabolique ACTG 5142

Modifications (médianes) lipidiques à jeun S96



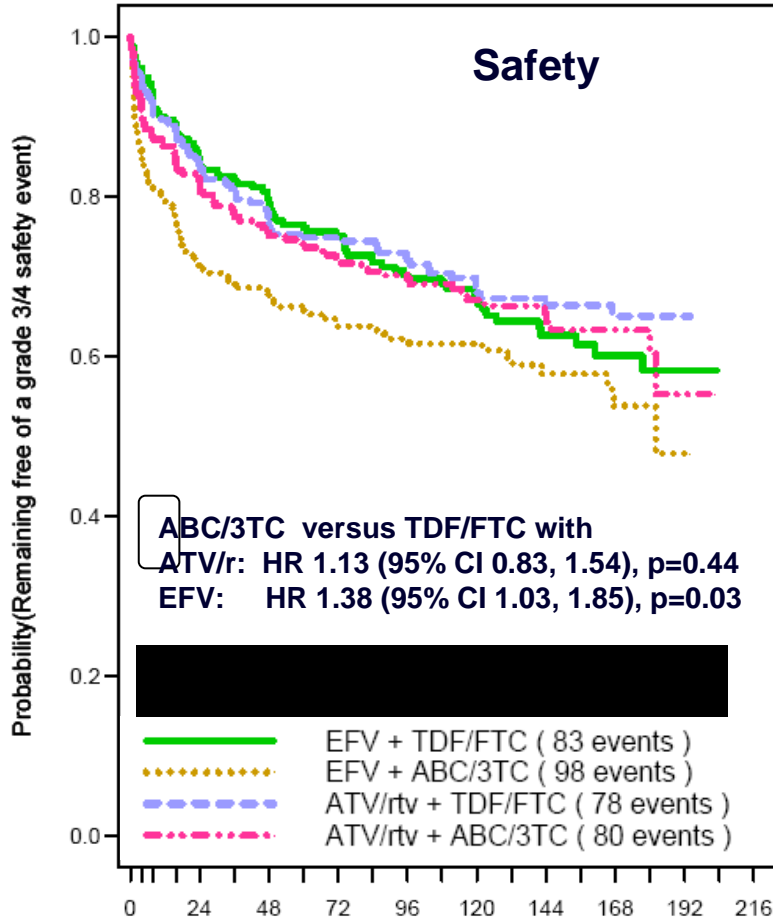
- ↑ cholestérol total, HDL-cholestérol et LDL-cholestérol significativement plus importantes sous LPV/r + EFV ($p < 0,001$) ;

Différences non significatives entre EFV et LPV/r

- ↑ TG plus importante sous LPV/r versus EFV

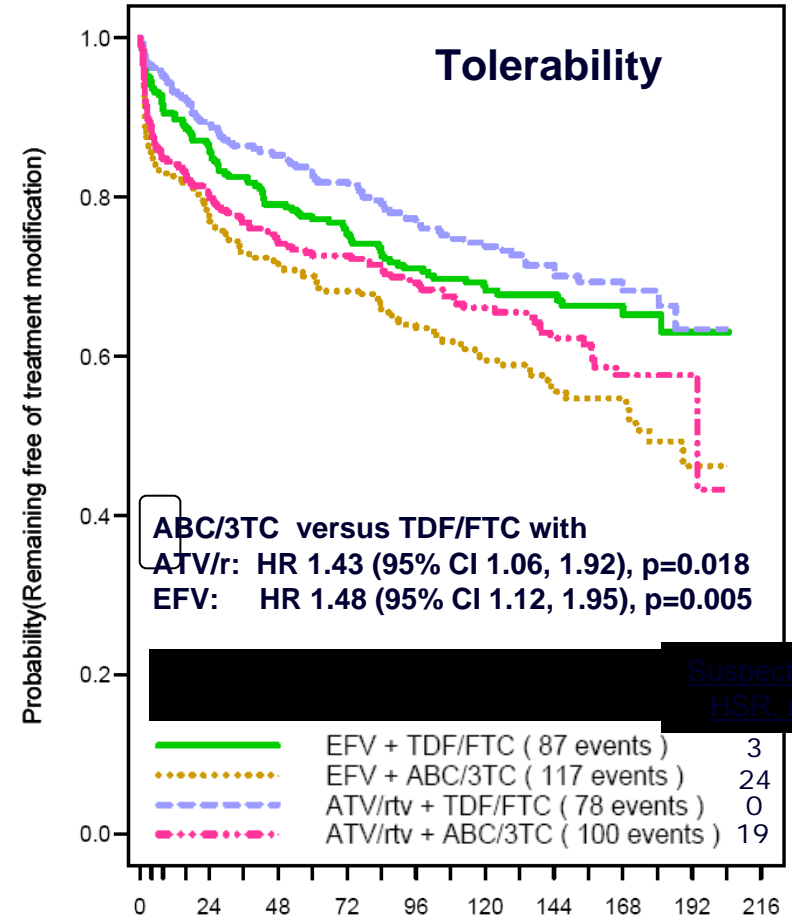
ABC/3TC vs. TDF/FTC

Primary Safety and Tolerability Endpoint (End of Study: Low Viral Load Stratum)



Number at risk:

EFV + TDF/FTC	263	199	174	157	134	106	67	39	8
EFV + ABC/3TC	264	164	143	129	110	79	51	24	4
ATV/rtv + TDF/FTC	265	204	176	164	148	106	75	39	9
ATV/rtv + ABC/3TC	263	185	157	147	131	95	68	37	8

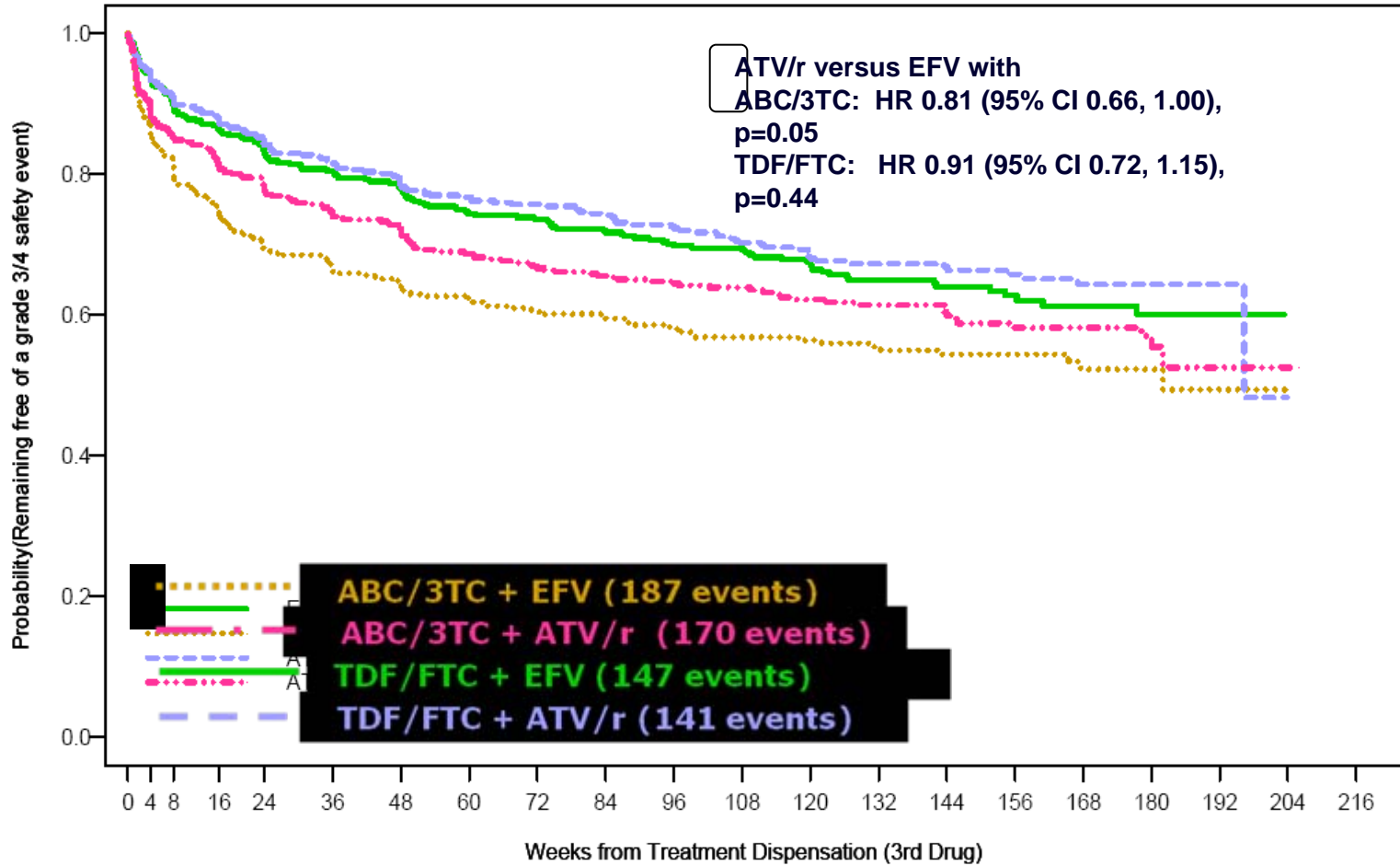


Number at risk:

EFV + TDF/FTC	263	227	207	196	174	137	103	62	13
EFV + ABC/3TC	264	206	190	179	160	119	78	46	5
ATV/rtv + TDF/FTC	265	237	224	215	194	152	106	63	17
ATV/rtv + ABC/3TC	263	211	196	191	172	128	88	51	14

Suspected
HSR_n

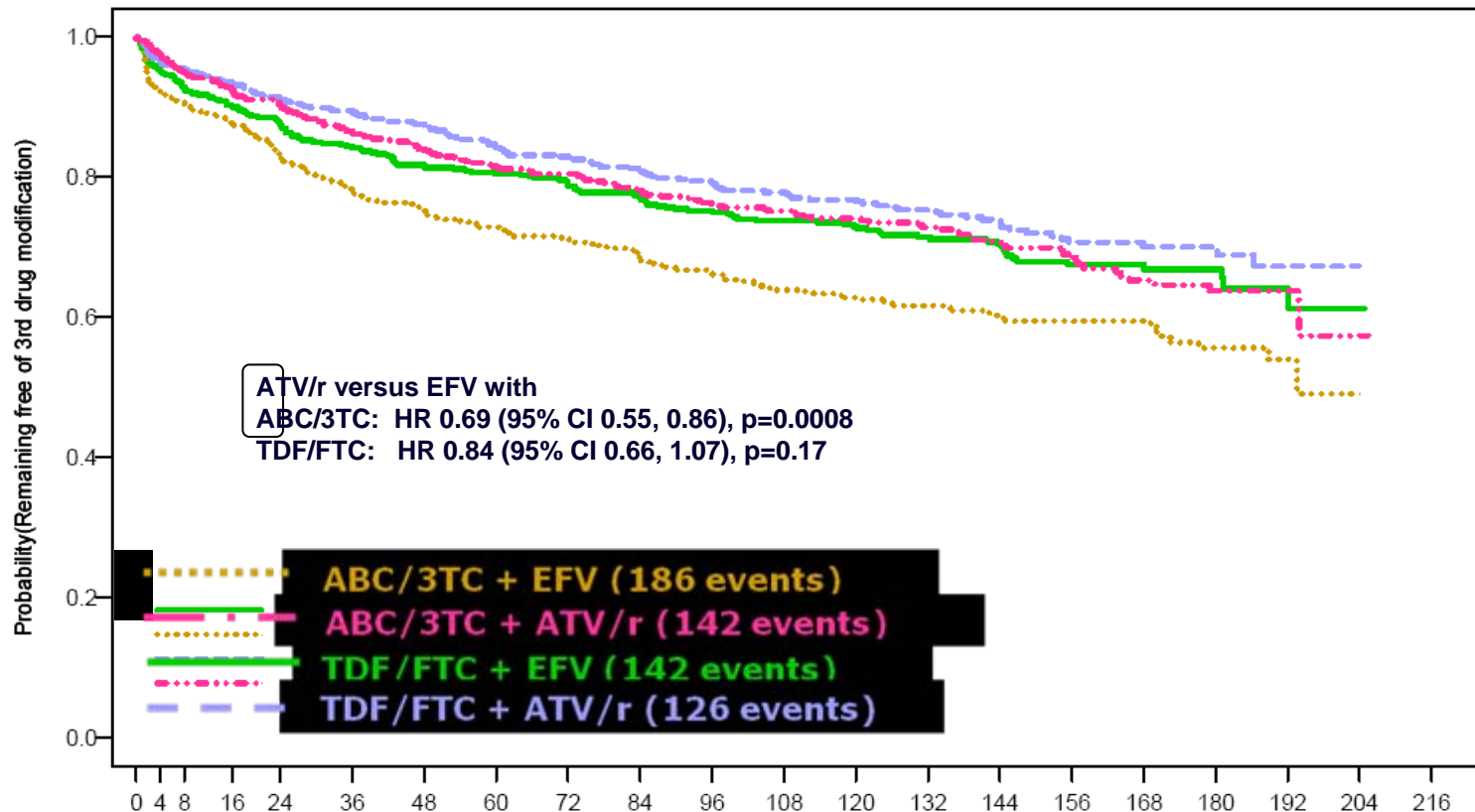
ATV/r vs. EFV Primary Safety Endpoint



	0	4	8	16	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144	156	168	180	192	204	216
EFV + TDF/FTC	461	392	370	350	326	308	291	280	267	248	219	195	152	124	90	64	40	15	NA		
EFV + ABC/3TC	461	358	319	283	257	240	223	212	198	176	153	132	111	93	76	43	22	9	1		
ATV/r + TDF/FTC	464	407	388	365	347	324	305	298	286	268	235	204	169	148	108	70	49	16	NA		
ATV/r + ABC/3TC	462	378	353	334	303	287	265	256	245	229	199	171	143	121	94	66	36	11	1		

ATV/r vs. EFV

Primary Tolerability Endpoint



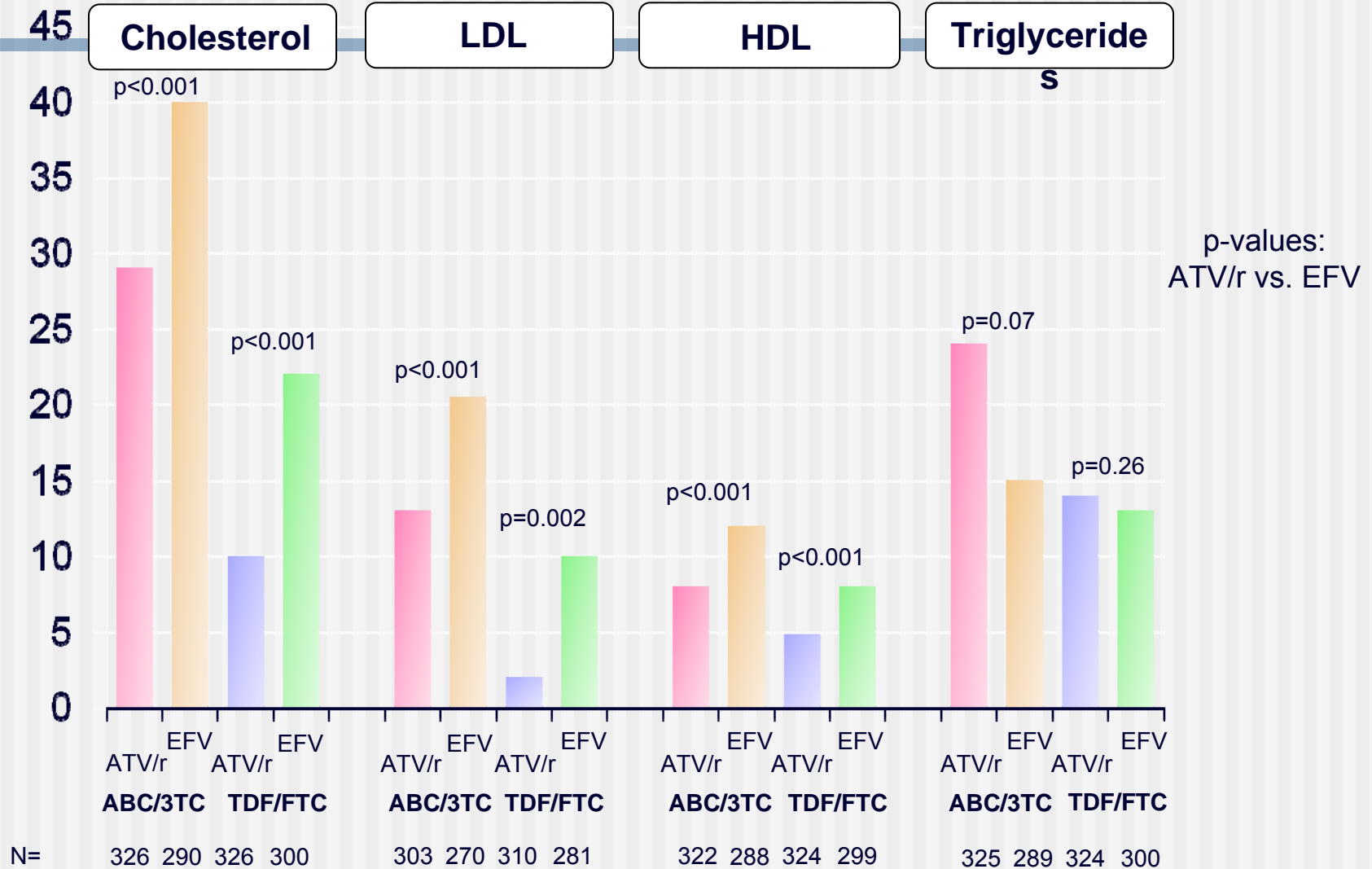
Weeks from Treatment Dispensation

Number at risk:

EFV + TDF/FTC	461	428	415	404	389	376	370	361	351	328	289	256	216	183	133	102	66	26	1
EFV + ABC/3TC	461	418	404	384	360	349	335	328	313	291	259	225	192	159	130	86	46	15	1
ATV/r + TDF/FTC	464	443	434	424	415	404	389	382	371	349	305	278	225	199	149	106	66	25	NA
ATV/r + ABC/3TC	462	439	427	417	400	388	375	370	357	336	295	260	217	182	142	104	56	24	2

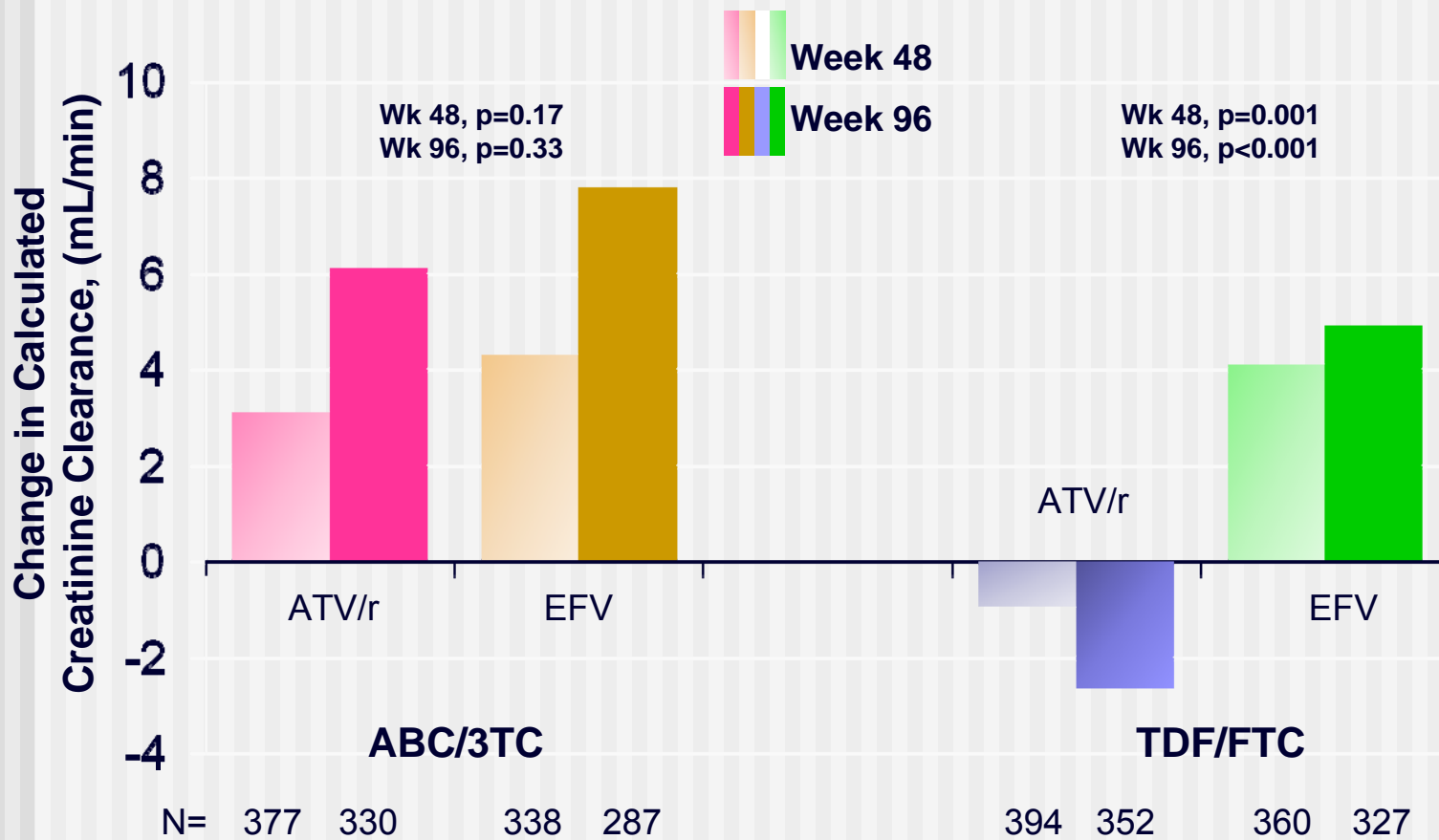
ATV/r vs. EFV (wk 48)

Median Change in Fasting Lipids (mg/dL)



ATV/r vs. EFV

Median Change in Creatinine Clearance



p-values:
ATV/r vs.
EFV

Risque cardio-vasculaire

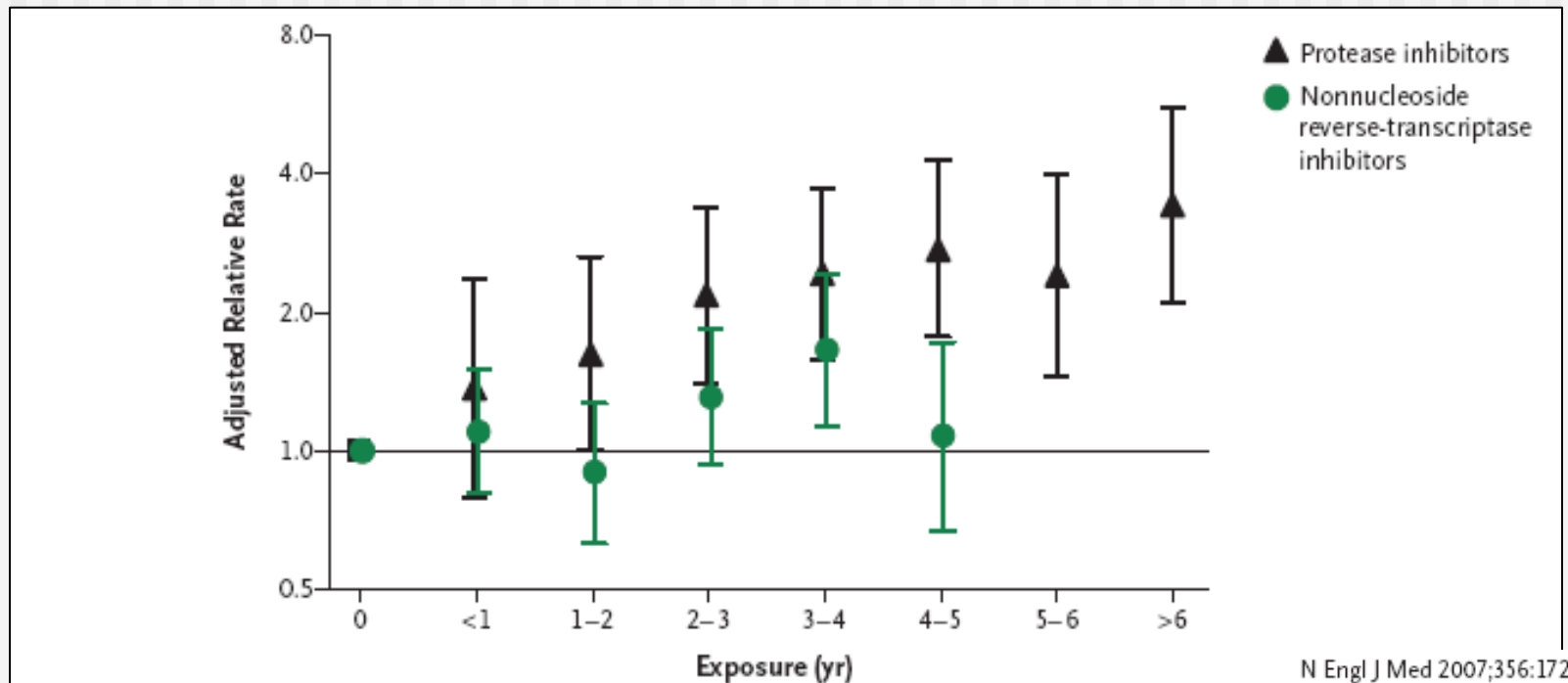
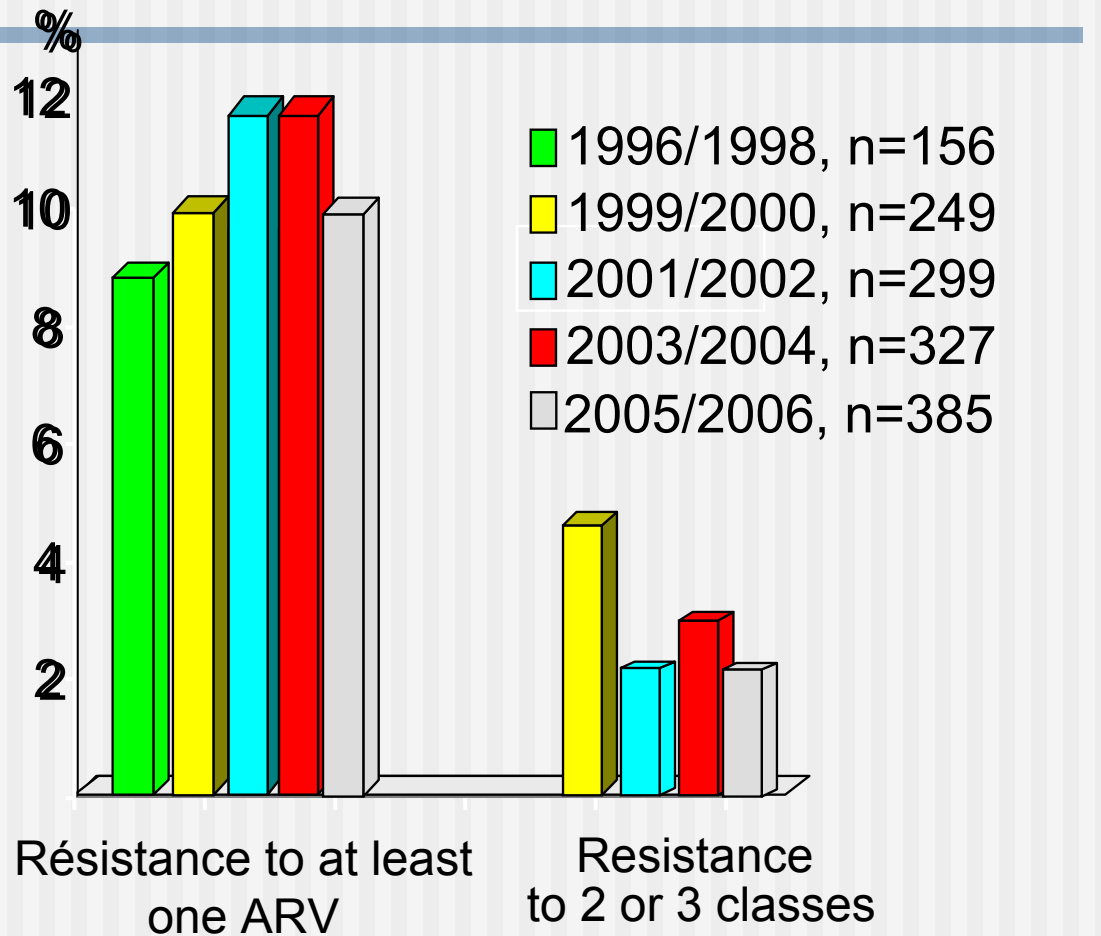


Figure 2. Risk of Myocardial Infarction According to Exposure to Protease Inhibitors and Nonnucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitors.

VIROLOGIE

- Les mutations de résistance avant traitement et leur impact sur la réponse
- Les mutations de résistance à l'échec

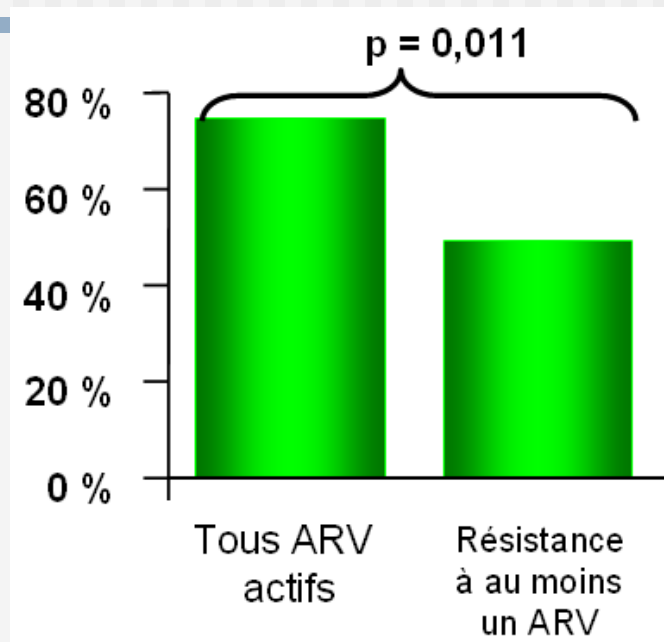
Fréquence de virus résistants chez les patients primo-infectés



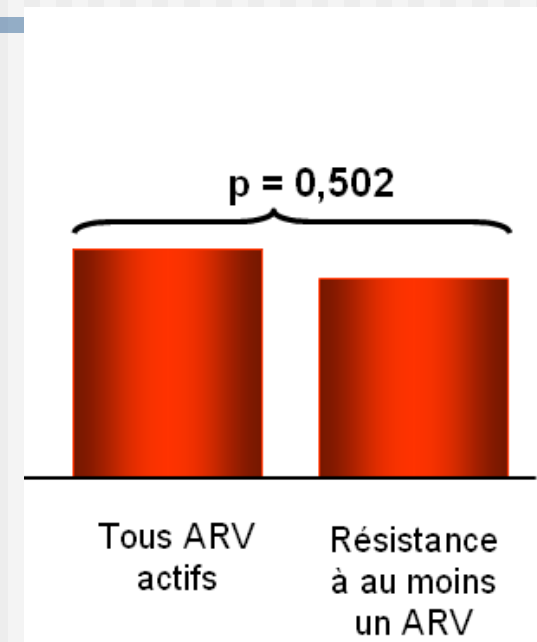
Fréquence de virus résistants

	2000-1999 n=249	2001-2002 n=299	2003-2004 n=327	2005-2006 n=385
R to NRTI	8%	8%	6.1%	5.4%
R to NNRTI	4%	2.7%	5.9%	4.4%
R to PI	5.6%	4.3%	3.4%	2%
R to at least 1 ARV	10.4%	12%	12.2%	10%
CI 95%	[6.6-14.2]	[8.4-15.7]	[8.7-15.8]	
List IAS				49/385 (12.7%)
Resistance to:				
1 class	5.6%	10%	9.2%	8%
2 or 3 classes	4.8%	2%	3%	1.8%

Résistance génotype avant traitement : influence sur la réponse immuno-virologique (EuroSIDA)



Réponse virologique



Réponse immunologique

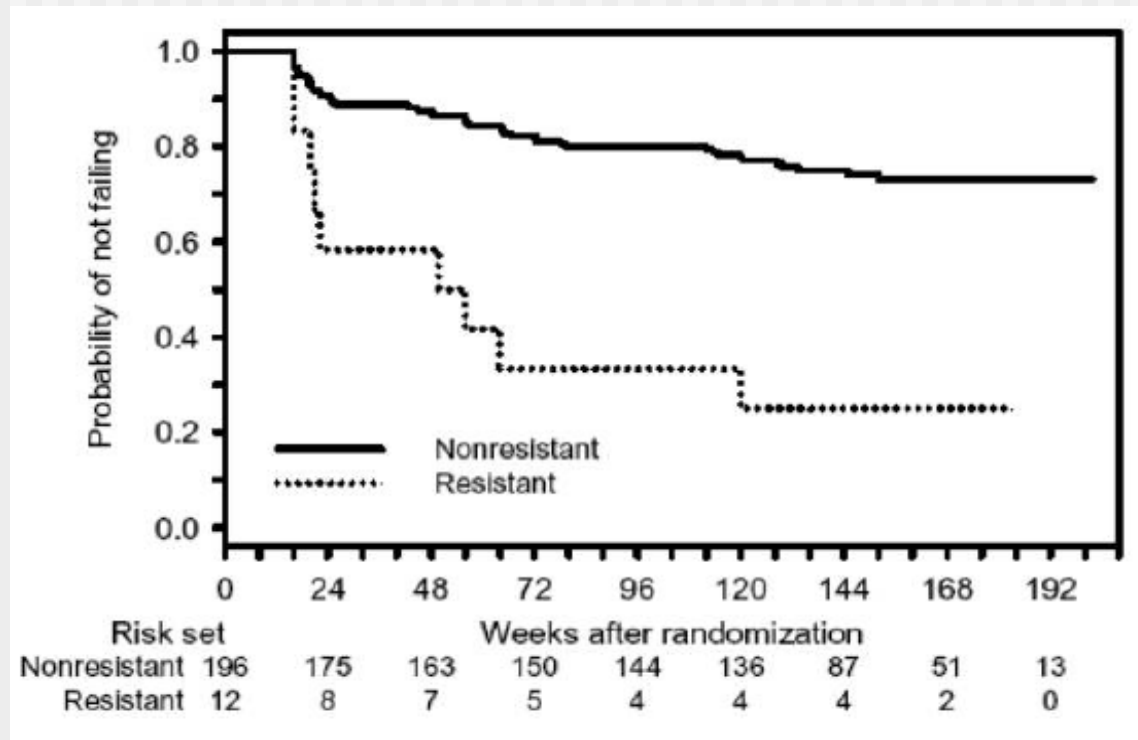
¹ Réponse virologique : CV < 500 c/ml lors de la 1ère mesure entre 6 et 12 mois après la mise sous traitement

² Réponse immunologique : gain > 100 CD4/mm³, entre 6 et 12 mois après la mise sous traitement

Résistance initiale et échec virologique sous INNTI

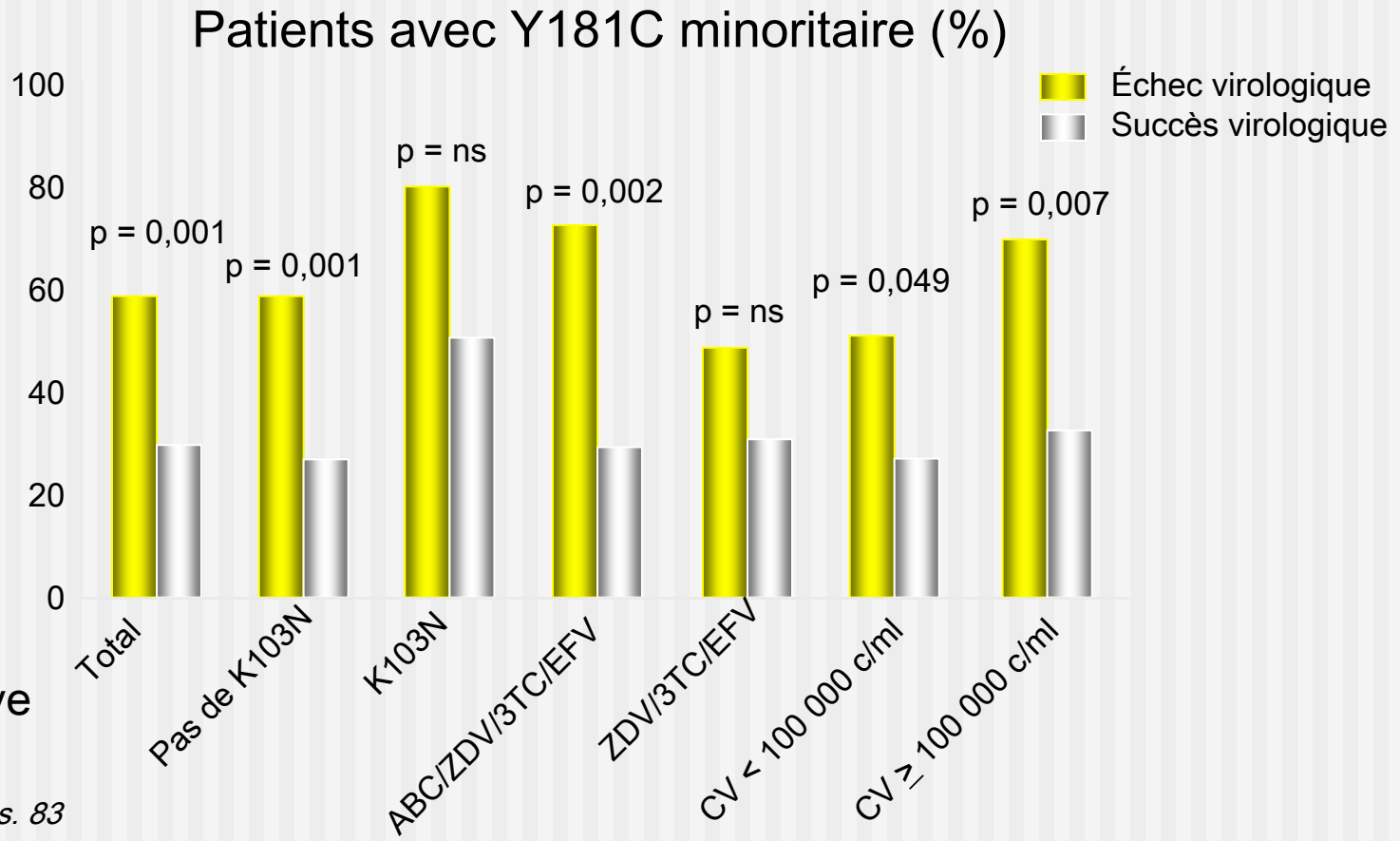
Sous étude de ACTG 5095 (TZV vs. AZT/3TC+EFV vs. TZV+EFV):
à l'inclusion
5% résistance INNTI
3% aux INTI
3% aux IP

HR pour échec si R
INNTI
après ajustement sur
adhérence
3,13 (1,36 – 7,22)



Détection de variants minoritaires : signification clinique (2)

- Dans cette étude (ACTG 5095), la prévalence des mutants minoritaires Y181C est prédictive de la réponse virologique à un premier traitement par EFV



Détection des mutations INNTI par PCR sélective

Minority Quasispecies of Drug-Resistant HIV-1 That Lead to Early Therapy Failure in Treatment-Naive and -Adherent Patients

Karin J. Metzner,^{1,ab} Stefano G. Giulieri,^{2a} Stefanie A. Knoepfel,¹ Pia Rauch,¹ Philippe Burgisser,³ Sabine Yerly,⁴ Huldrych F. Günthard,⁵ and Matthias Cavassini²

Clinical Infectious Diseases 2009;48:239–47

Conclusions. Minority quasispecies of drug-resistant viruses, detected at baseline, can rapidly outgrow and become the major virus population and subsequently lead to early therapy failure in treatment-naive patients who receive antiretroviral therapy regimens with a low genetic resistance barrier.

Efficient Suppression of Minority Drug-Resistant HIV Type 1 (HIV-1) Variants Present at Primary HIV-1 Infection by Ritonavir-Boosted Protease Inhibitor–Containing Antiretroviral Therapy

Karin J. Metzner,^{1,3} Pia Rauch,³ Viktor von Wyl,¹ Christine Leemann,¹ Christina Grube,¹ Herbert Kuster,¹ Jürg Böni,² Rainer Weber,¹ and Huldrych F. Günthard¹

The Journal of Infectious Diseases 2010;201:1063–1071

Conclusions. Minority variants, in particular viruses harboring the M184V mutation, were efficiently suppressed in patients with acute infection who received a ritonavir-boosted PI and 2 NRTIs (most regimens included lamivudine). Under this high genetic resistance barrier regimen, the M184V was not further selected.

Conséquences virologiques à l'échec

Essai ACTG 5142 : 2 INTIs + LPV/r versus 2 INTIs + EFV versus LPV/r + EFV chez des patients naïfs

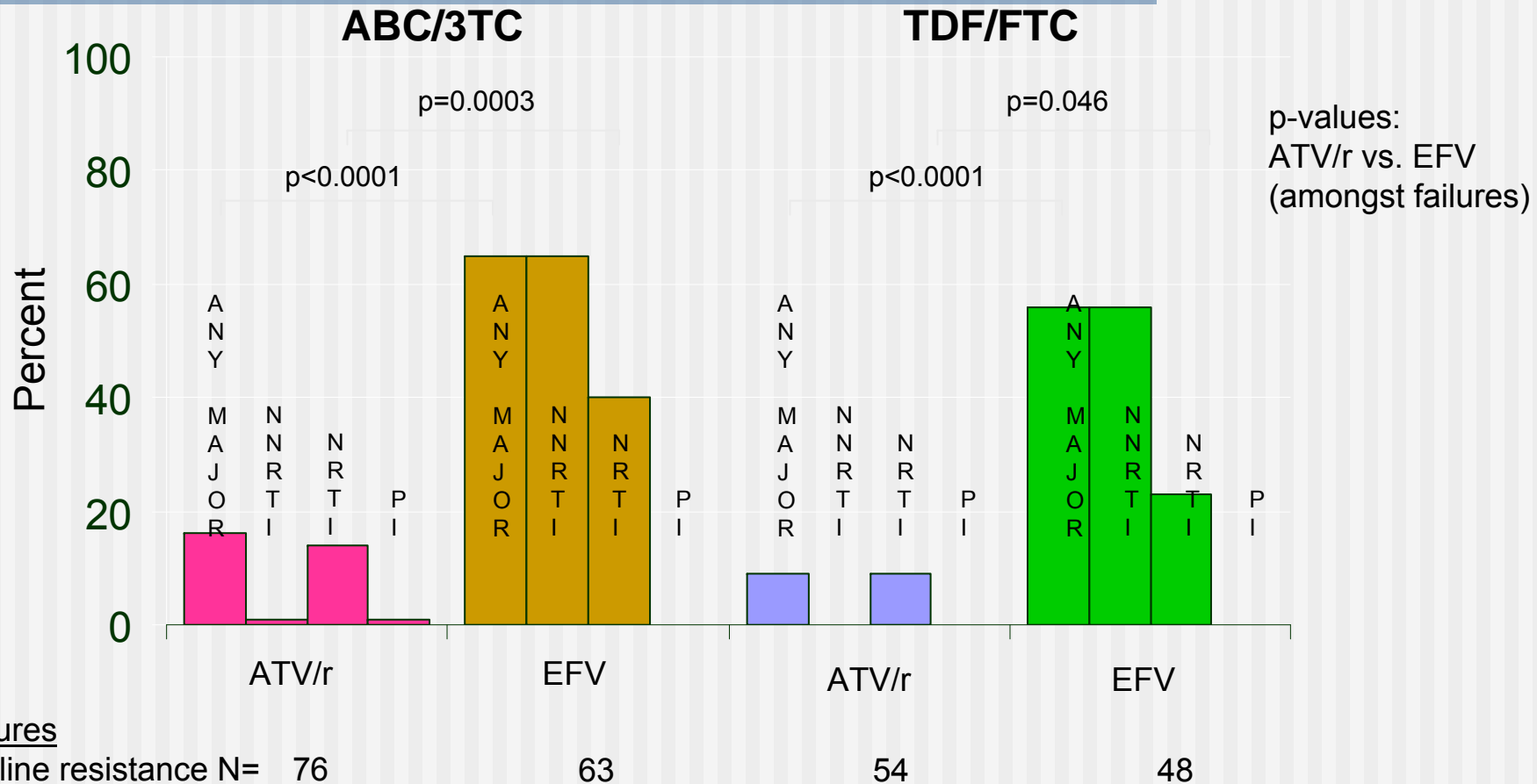
Analyse de la résistance à l'échec virologique

Résultats après un suivi médian de 112 semaines

Groupe de traitement	LPV/r + EFV n = 250	LPV/r + 2 INTIs n = 253	EFV + 2 INTIs n = 250	p
Nombre de patients randomisés				
Echec virologique, n (%)	73 (29 %)	94 (37 %)	60 (24 %)	0,006 (2 vs 3)
Génotype disponible, n	56	78	46	
≥ 1 mutation majeure, n (% parmi les échecs virologiques avec génotype)	39 (70 %)	16 (21 %)	22 (48 %)	0,03 (1 vs 3) < 0,001 (1 vs 2) 0,002 (2 vs 3)
Mutations INTIs détectées, n (%)	6 (11 %)	15 (19 %)	14 (30 %)	
M184I/V, n (%)	1 (2 %)	13 (17 %)	8 (17 %)	
K65R, n (%)	0	0	3 (7 %)	0,05
Mutations INNTIs détectées, n (%)	37 (66 %)	2 (3 %)	20 (44 %)	0,03
K103N, n (%)	31 (55 %)	0	11 (24 %)	
Mutations majeures IP*, n (%)	2 (4 %)	0	0	
Mutations 2 classes, n (%)	4 (7 %)	1 (1 %)	12 (26 %)	0,01 (1 vs 3) < 0,001 (2 vs 3)

* Parmi 30N, 32I, 33F, 46I, 47A/V, 48V, 50L/V, 82A/F/L/S/T, 84V ou 90M

Percent of Failures with Emergence of Major Resistance Mutations*



*Major mutations defined by IAS-USA (2008) list plus T69D, L74I, G190C/E/Q/T/V for RT and L24I, F53L, I54V/A/T/S and G73C/S/T/A for PR

L'impact de l'observance

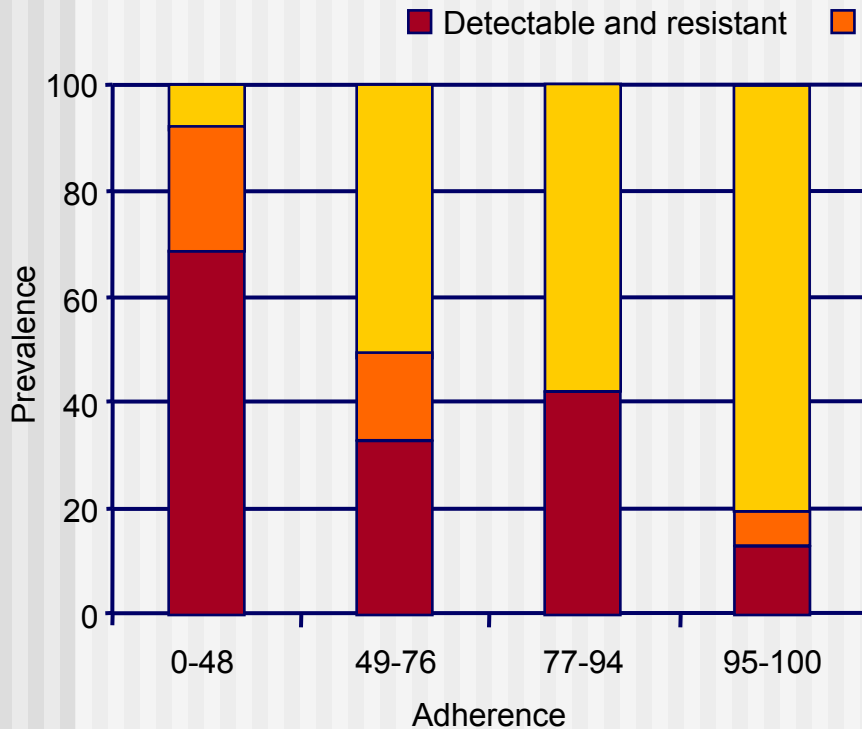
Facteurs liés à l'observance

- **Multi factoriel + + + mais certaines caractéristiques sont liées au médicament**
 - Nombre de cp par prise
 - Nombre de prises par jour
 - Tolérance à court terme

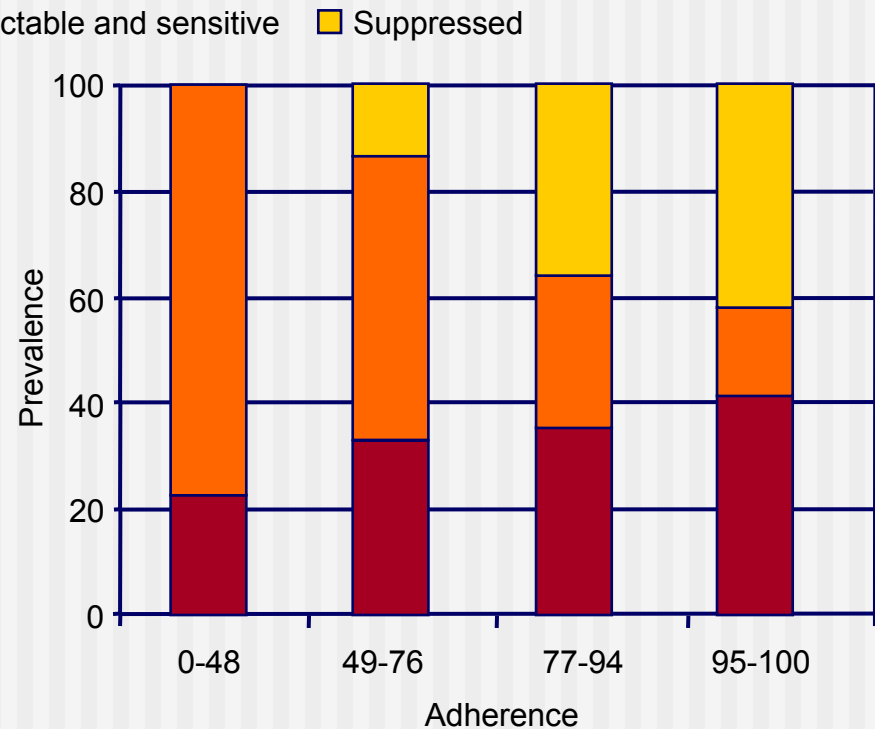
Relation adhérence /échec virologique

Proportion de patients avec CV détectable (>50 copies) et mutations de résistance en fonction du niveau d'adhérence et du traitement

Patients traités par INNTI



Patients traités par IP

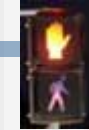


Co-morbidités / interactions

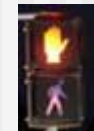
INNTI

IP/b

Grossesse en cours ou prévue



Contraceptifs oraux



Tuberculose



Traitement psy en cours



État dépressif



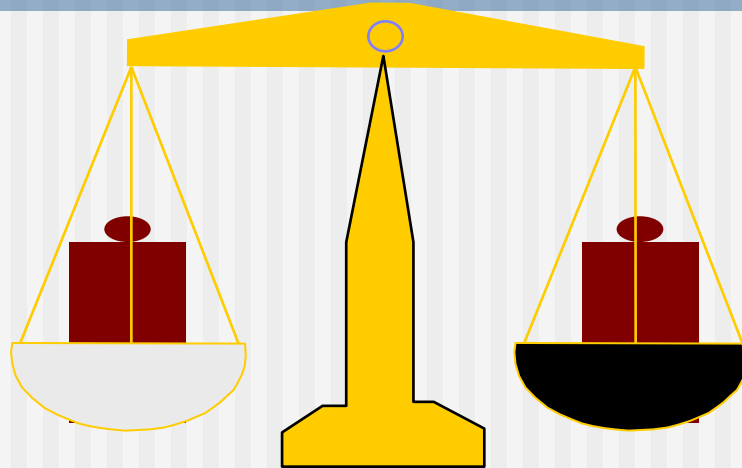
Maladie hépatique



Risque ou pathol. cardiovasculaire



IP/r ou NNRTI ?



Meilleure réponse
immunologique
Moins de résistance
à l'échec
Moins de LD

Meilleure réponse
virologique
Plus « pardonnant » en
cas d'observance
imparfaite

Merci de votre attention