

La première ligne de traitement  
nécessité t'elle toujours une  
simplification ?

François RAFFI  
Nantes

SFLS, Tours, 21 Octobre 2004

# Principes du traitement antirétroviral

## Les outils du succès (1)

- Molécules **puissantes** ayant une efficacité
  - Durable (profil virologique +++)
  - Sur la restauration immunitaire
- Molécules ayant un **profil virologique favorable**
  - sélectionnant un faible nombre de mutations,
  - ne conférant si possible pas de résistance croisée,
  - conservant une activité sur les souches mutées
- Améliorer **l'adhésion** au traitement en diminuant
  - le nombre de comprimés et de prises
  - les contraintes de prise
  - les effets indésirables

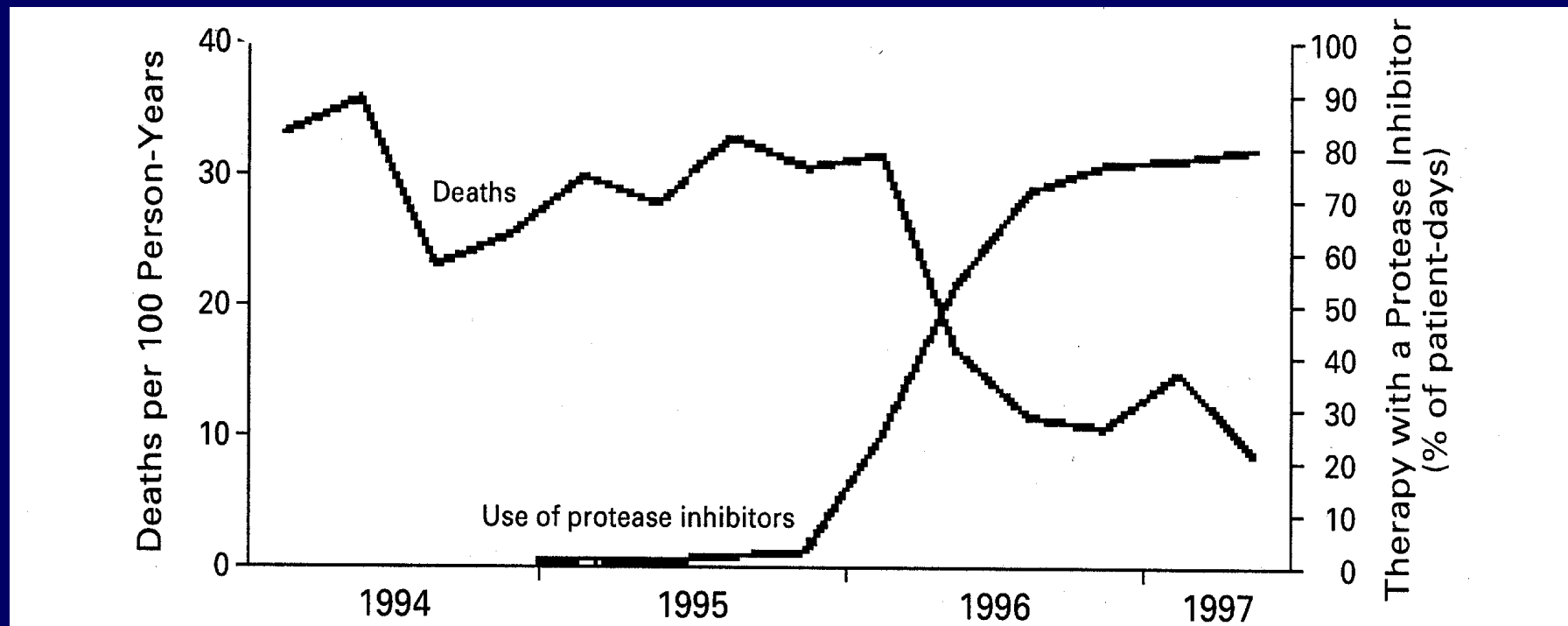
# Principes du traitement antirétroviral

## Les outils du succès (2)

- Molécules ayant un **bon profil de tolérance**
  - Bonne tolérance immédiate
    - rash, hypersensibilité, diarrhée ...
  - Peu ou pas de **toxicité à moyen et long-terme** :
    - toxicité mitochondriale
    - acidose lactique
    - dyslipidémies
    - lipodystrophies
- Molécules avec peu/pas d'interactions médicamenteuses

# 1996 : La tri-thérapie avec IP révolutionne le traitement de l'infection à VIH

## Réduction majeure morbidité et mortalité parmi les patients avec infection à VIH avancée



**Figure 1.** Mortality and Frequency of Use of Combination Antiretroviral Therapy Including a Protease Inhibitor among HIV-Infected Patients with Fewer Than 100 CD4+ Cells per Cubic Millimeter, According to Calendar Quarter, from January 1994 through June 1997.

# Traitement initial : 2 INRT + IP

## POUR

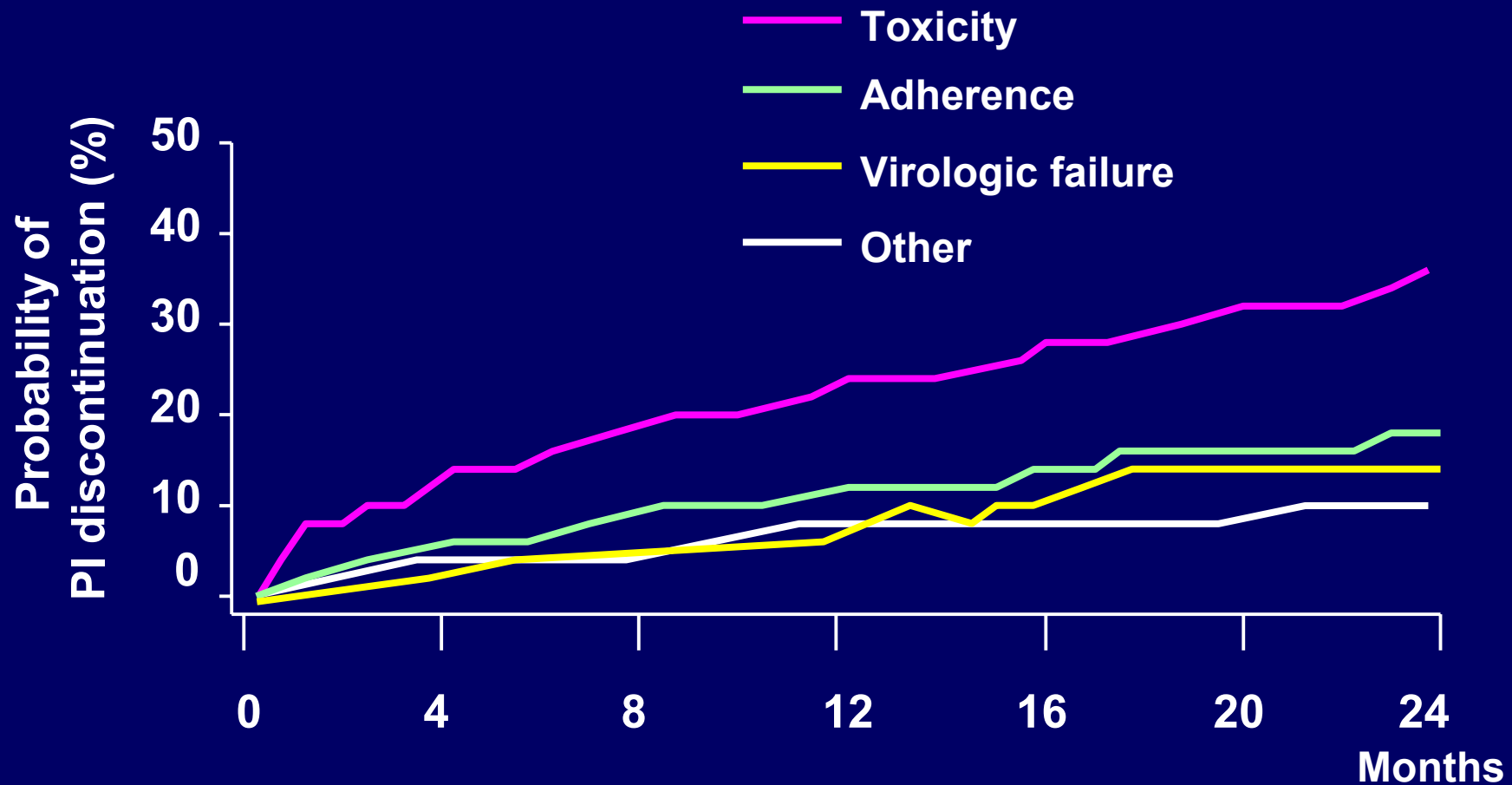
- Réduction de la mortalité et de la morbidité
- Immunorestauration
- Efficacité antivirale puissante maintenue sur le long terme ( $\geq 3$  ans)
- Efficacité démontrée à tous les stades de l'infection VIH
- Action sur 2 enzymes cibles du virus
- Tendances actuelles : simplification du schéma thérapeutique grâce à l'utilisation du ritonavir à faibles doses : boost de la Cmax, asc, tT 1/2

## CONTRE

- Schéma thérapeutique complexe, nombre de prises, d'unités de prise, taille des gélules, contraintes alimentaires et/ou hydriques
- Difficultés d'adhérence
- Effets secondaires (TD, rein)
- Variabilité pharmacocinétique et interactions (cytochrome P 450)
- Complications toxiques à long terme : lipodystrophie, anomalies métaboliques, complications cardiovasculaires
- Résistances croisées au sein de la classe des IP

# Reasons for PI Discontinuation APROCO Cohort 1997-1999 (n = 1244)

SQV: 11%; RTV: 14%; IDV: 41%; NFV: 30%



# 1999 : Quels sont les termes du problème ?

## Quoi ?

---

- un ttt mieux toléré
  - à court terme
  - à long terme
- un ttt "compact"
- une même efficacité
  - à court terme
  - à long terme

## Comment ?

---

- Induction par Trithérapie avec IP
  - Allègement secondaire
  - remplacement de l'IP
    - par un INTI
    - par un INNTI
- Trithérapie sans IP d'emblée

## 1998-2001

- L'ère des schémas simplifiés
  - 3 INTIs
  - 2 INTI + 1 INNTI
  - Switch IP vers non IP
  - Interruptions thérapeutiques
- Raisons de simplification multiples
  - 1. Schéma avec IP trop complexe, trop contraignant
  - 2. Effets indésirables (GI) persistant ++
  - 3. Lipodystrophie ++
  - 4. Lithiase rénale
  - 5. Problèmes d'observance
  - 6. Risque cardio-vasculaire



# Trithérapie INTI en 1ère ligne

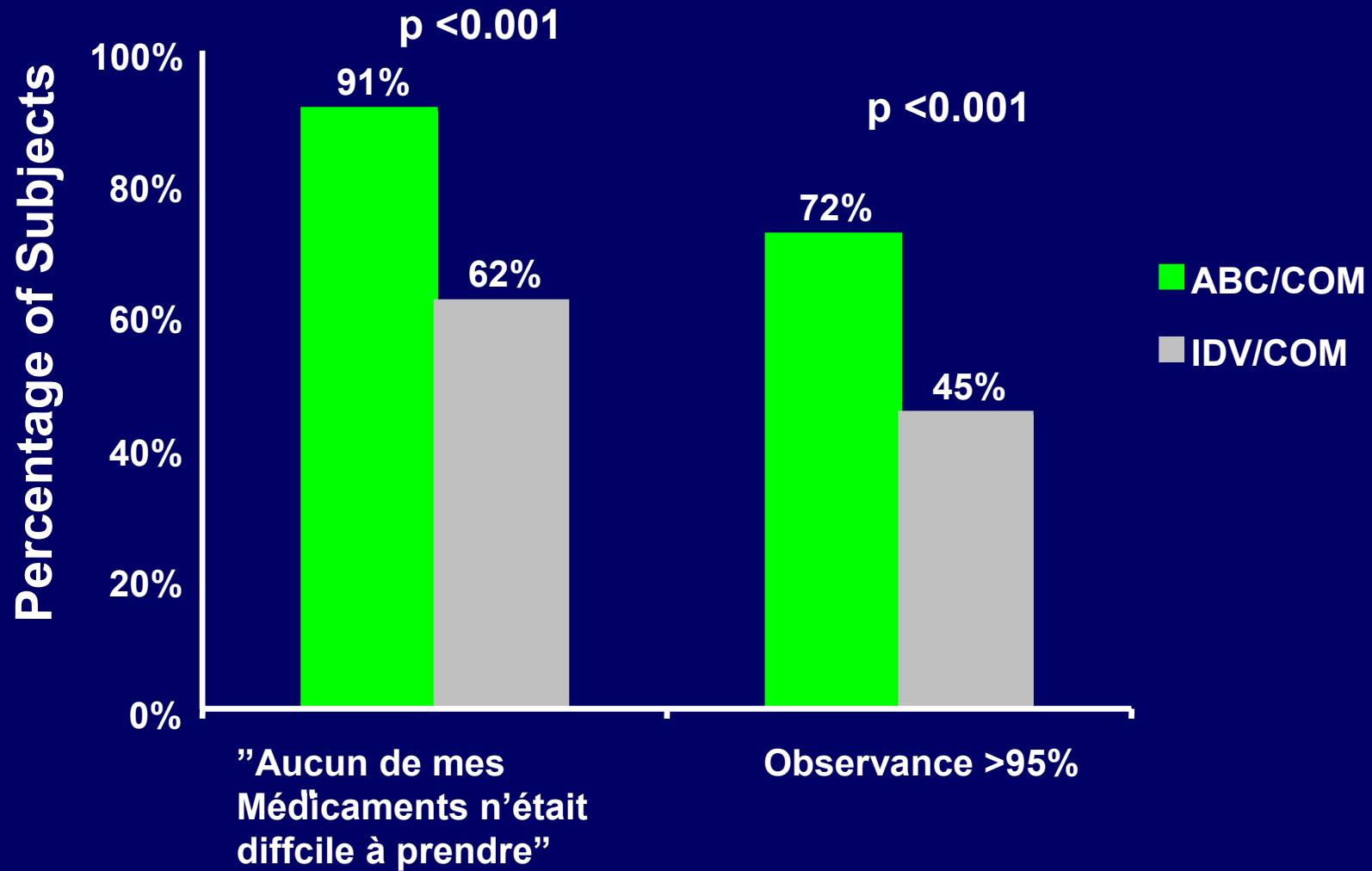
## Rapport experts 2004 :

- Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®)
  - Choix possible pour le traitement initial si CV < 100,000 cp/mL
  - Constitue la seule trithérapie d'INTI validée
  - Il convient de peser
    - D'une part, le risque d'une moins bonne réponse virologique
    - Et de survenue d'une hypersensibilité (5%) au cours des premières semaines
    - D'autre part, les avantages
      - D'une simplicité de prise
      - De l'absence de R de classe ou de multi-R en cas d'échappement virologique
      - De la bonne tolérance à long terme
      - De l'absence d'interaction médicamenteuse significative

## Qu'attendre de Trizivir en terme de réponse virologique (ITT, S ou M = F)

TZV	Comparateur	Etude
<b>% &lt; 400cp/50 cp S48</b>		
66%/59%	Néant	CNA 3003
51%/40%	IDV : 51%/46%	CNA 3005
66%/60%	IDV : 50%/50%	CNA 3014
-/55%	NFV : - / 55%	CNA3007
57% / 48%	NFV : 53% / 47%	ESS40002
<b>% &lt; 200 cp S48</b>		
74%	TZV/EFV et CBV/EFV : 89%	ACTG 5095

## Acceptabilité du schéma ARV et Observance\*



\* Résultats à la dernière visite de suivi dans l'étude

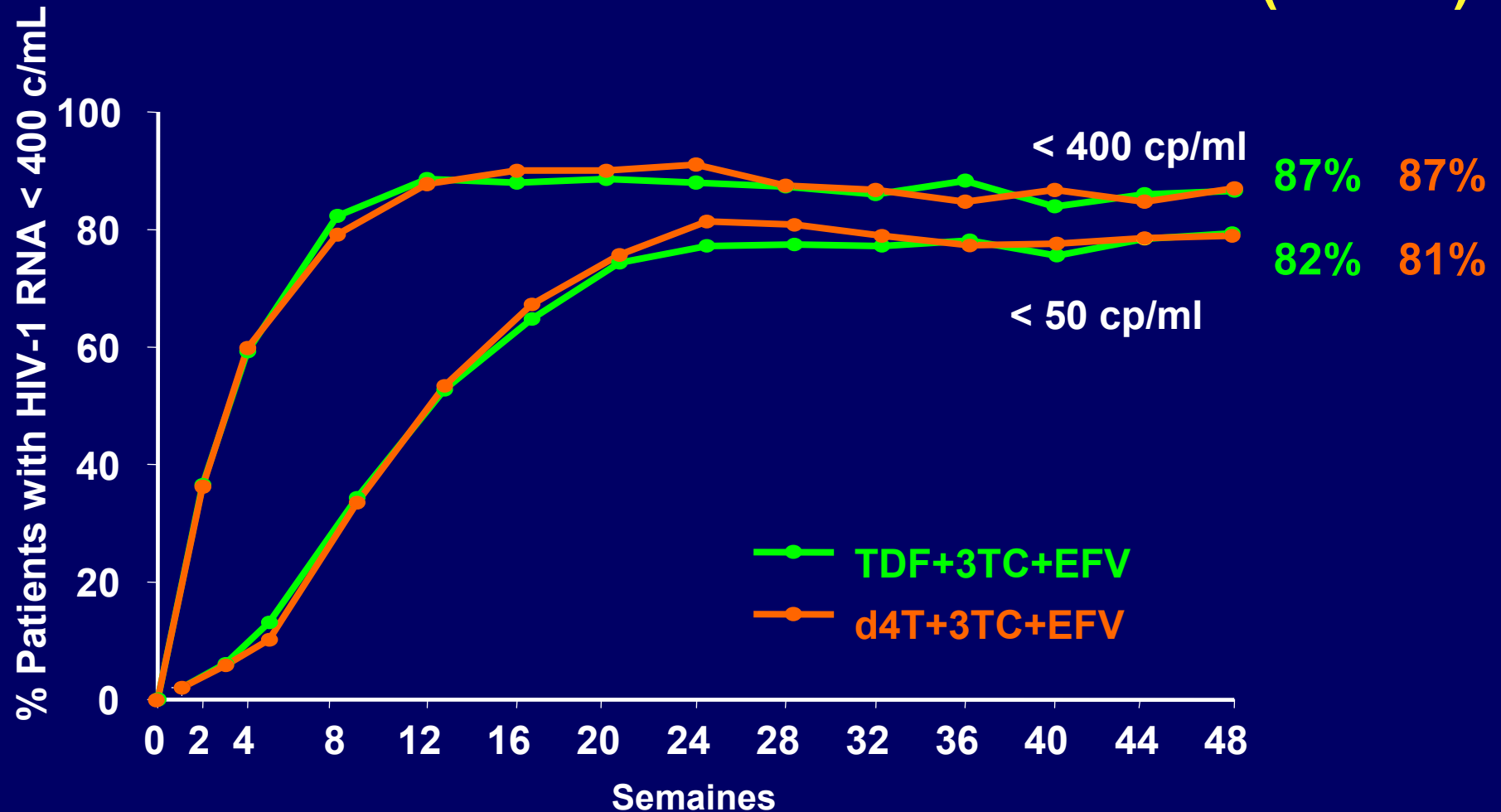
## « Cohorte » Nantes-Pitié 1999-2002

- **Traitement initial par Trizivir** **N=151**
  - **Trizivir seul** **n=121**
  
- **Médiane CVp** **4.96 log**
- **Médiane CD4** **223/mm<sup>3</sup>**
- **Médiane Suivi** **18 mois**
  - **A S48, 60% des patients sont toujours sous Trizivir**
  - **CVp > 200 cp/ml** **N=20**
    - **Blip** **N =7**
    - **Confirmé (ECHEC VIRO)** **N=13**
      - **Génotype au rebond (N =12)**
        - » **WT** **6**
        - » **M184V seulement** **3**
        - » **D67N + K70R (+M184V)** **2**
        - » **M41L + L210W + T215F (+ M184V)** **1**

Study 903

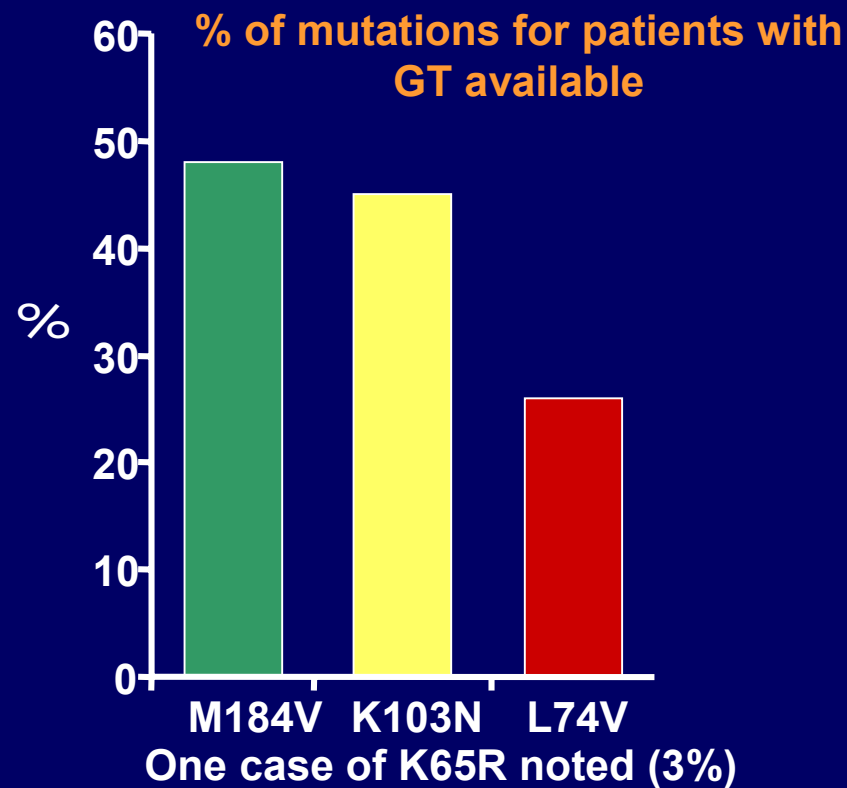
600 patients naïfs, moyenne ARN VIH = 81300 cp/ml (43% > 5 log), CD4 = 280/mm<sup>3</sup>

## ARN VIH Semaine 48 - Intention de Traiter (DM=E)

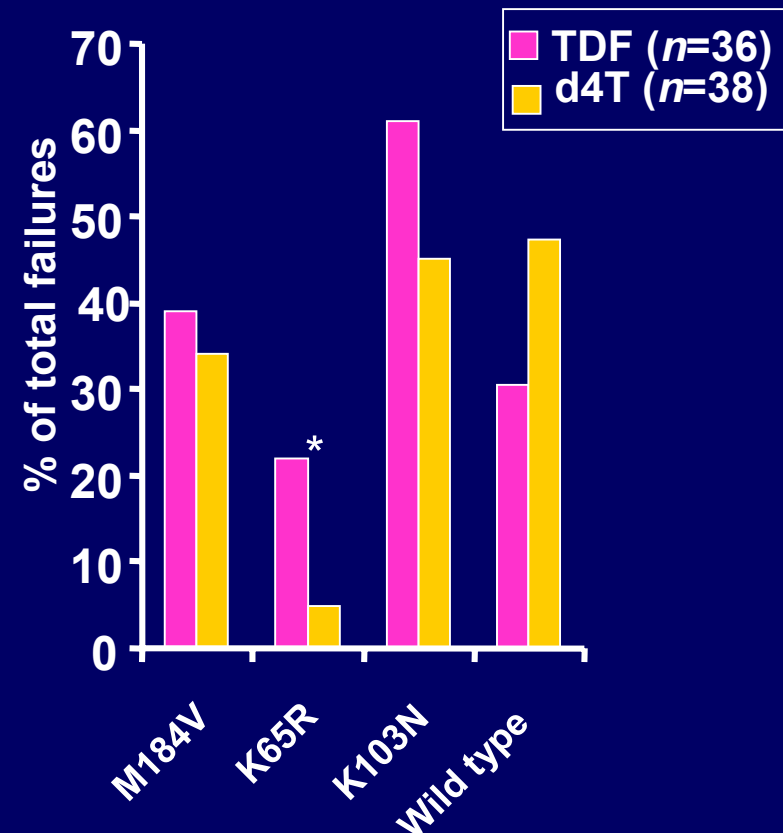


## Résistance lors des échecs de 2 INTI + 1 INNTI

Zodiac (ABC/3TC + EFV)



GS 903 D4T/3TC/EFV  
vs. TDF/3TC/EFV



\* $p=0.06$  for K65R comparison (Fisher Exact)

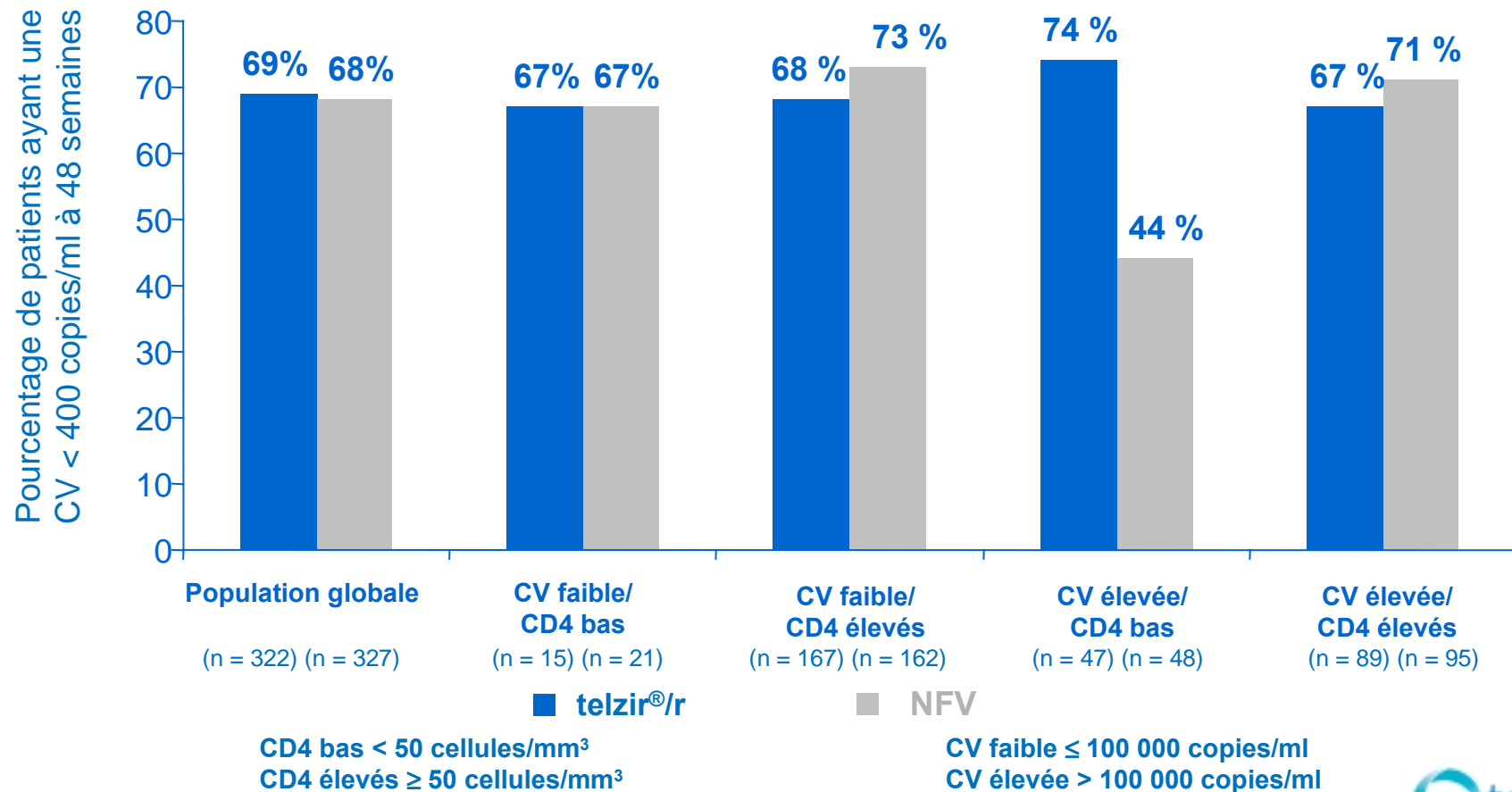
## Telzir/r vs Nelfinavir (+ ABC/3TC) chez patient naïf

### Etude randomisée, en ouvert, 649 patients

- |                                    | Telzir/r | vs | NFV  |
|------------------------------------|----------|----|------|
| • Echecs virologiques à S48        | 7%       |    | 17%  |
| • Taux de succès virologique à S48 |          |    |      |
| ARN VIH < 400 cp/ml (ITT, RA=E)    | 69%      |    | 68%  |
| ARN VIH < 400 cp/ml (PP )          | 95%      |    | 91%  |
| • Augmentation CD4 à S48           |          |    |      |
| Médiane (/mm <sup>3</sup> )        | + 203    |    | +207 |
- Surtout
    1. Une efficacité maintenue quels que soient la CV et le taux de CD4 à l'inclusion
    2. Une absence de sélection de résistance en cas d'échec virologique

# telzir<sup>®</sup>: efficacité selon la charge virale et le taux de CD4 à l'inclusion

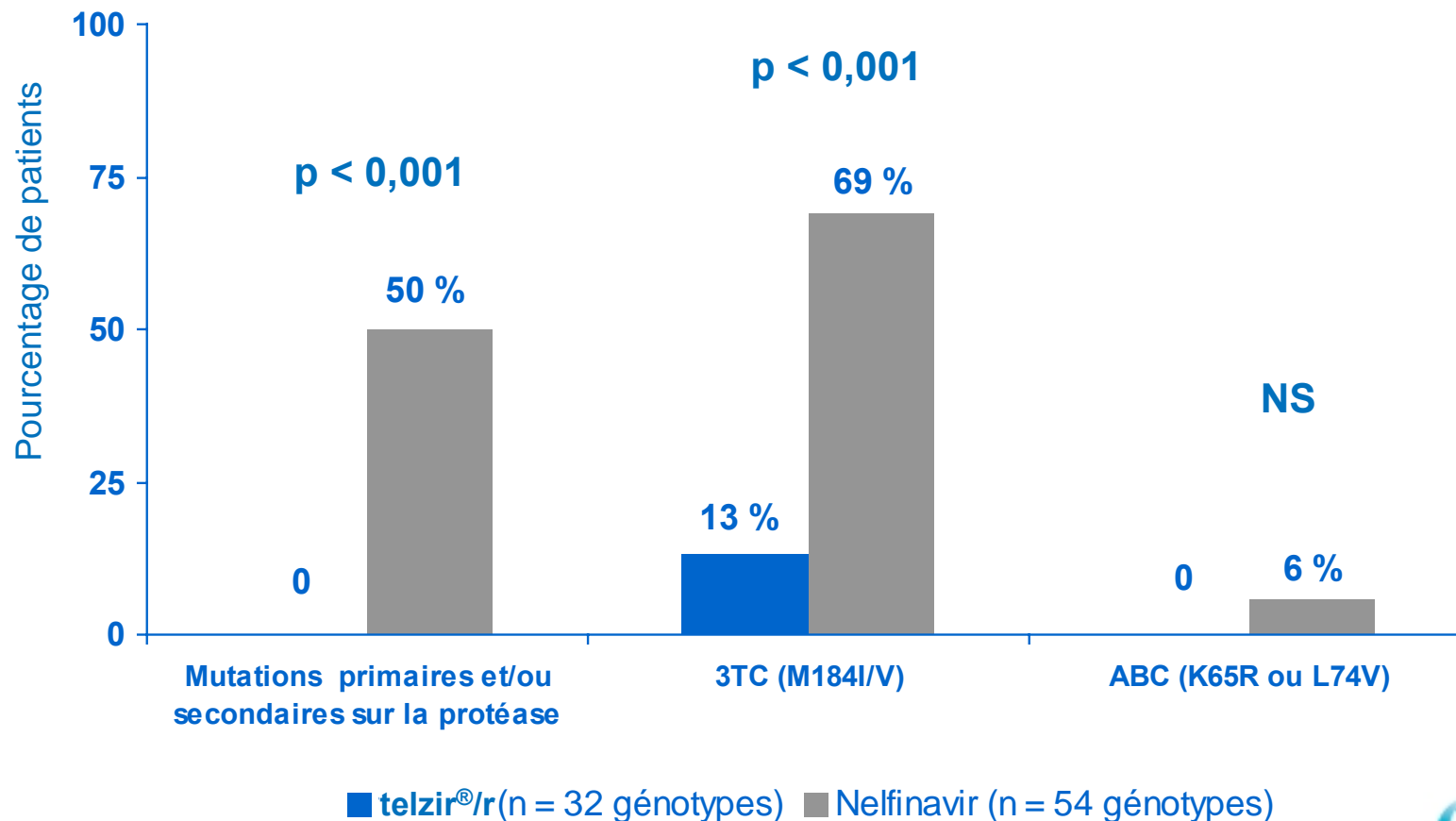
Réponse à 48 semaines < 400 copies/ml (ITT, RA=E)





# telzir®: une émergence limitée de résistance en cas d'échec virologique

Mutations émergeant sous traitement au moment du 1<sup>er</sup> échec virologique

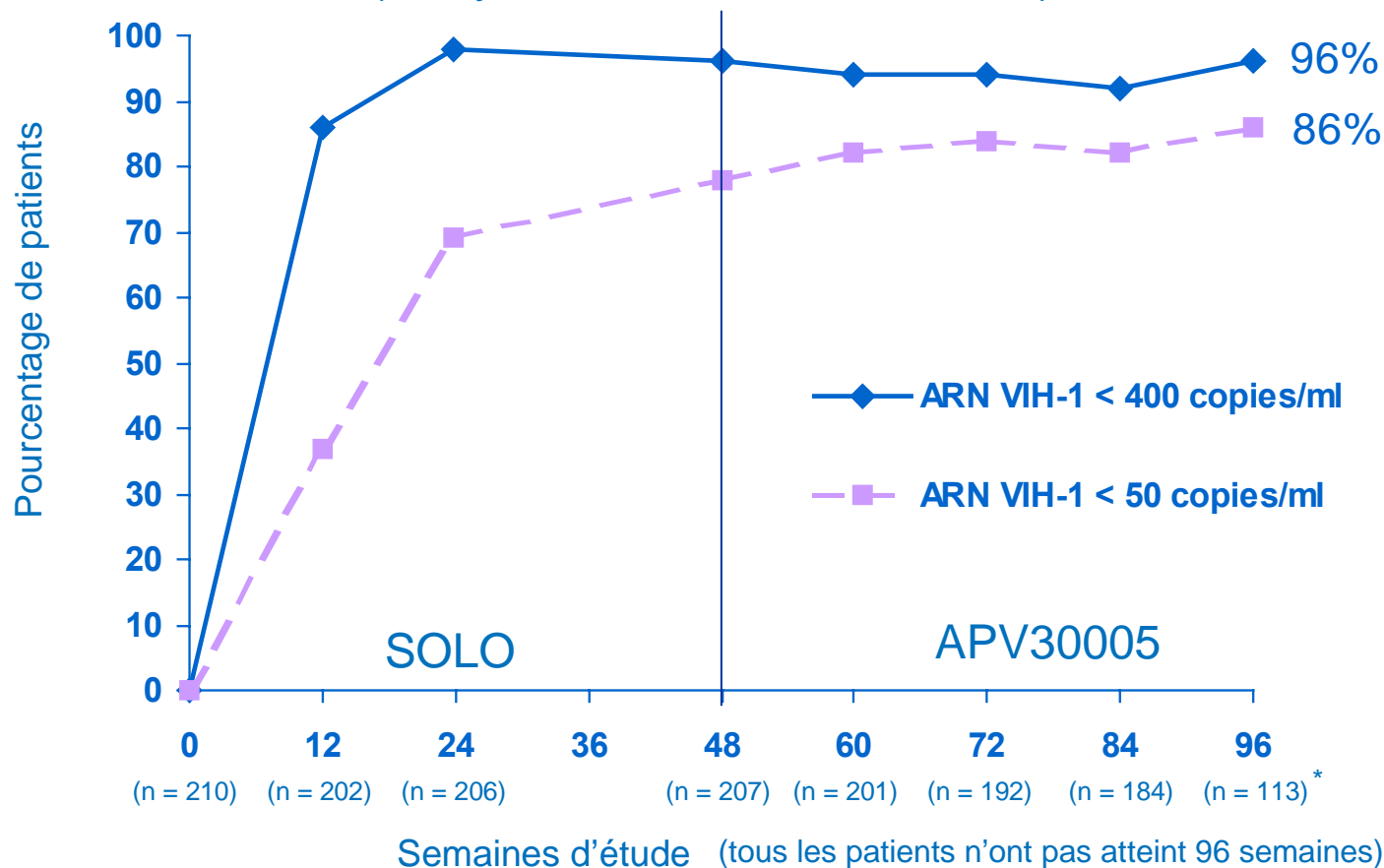


# Absence of Protease mutation after 120 Wk of Telzir/r in Patients without baseline resistance

Resistance mutations detected at Virological failure	Telzir/RTV QD through Week 120 (n=46)
Genotyped	45
Primary PRO mutations	<b>0 (0%)</b>
3TC (M184I/V)	6 (13.3%)
ABC (K65R, L74V, Y115F)	0 (0%)

# telzir® : évolution du taux de succès virologique sur 96 semaines

Pourcentage de patients avec ARN VIH-1 < 400 et 50 copies/ml  
(analyse en données observées)



# Troubles digestifs : un problème majeur avec les IP

## Etude 863

Grade 2-4

LPV/r  
n=326

NFV  
n=327

## Etude 008

Grade 1-4

ATV 400  
n=178

NFV  
n=91

Douleurs abdo.

13 (4.0)      10 (3.1)

33 (19)      12 (13)

Troubles digestifs

Diarrhée

51 (15.6)      56 (17.1)

36 (20)      51 (56)

Dyspepsie

7 (2.1)      1 (0.3)

?      ?

Nausée

22 (6.7)      15 (4.6)

38 (21)      16 (18)

Vomissements

8 (2.5)      8 (2.4)

?      ?

# telzir® : un profil de tolérance clinique favorable chez le patient naïf

SOLO

Effets indésirables de grade 2-4 rapportés au traitement les plus fréquents

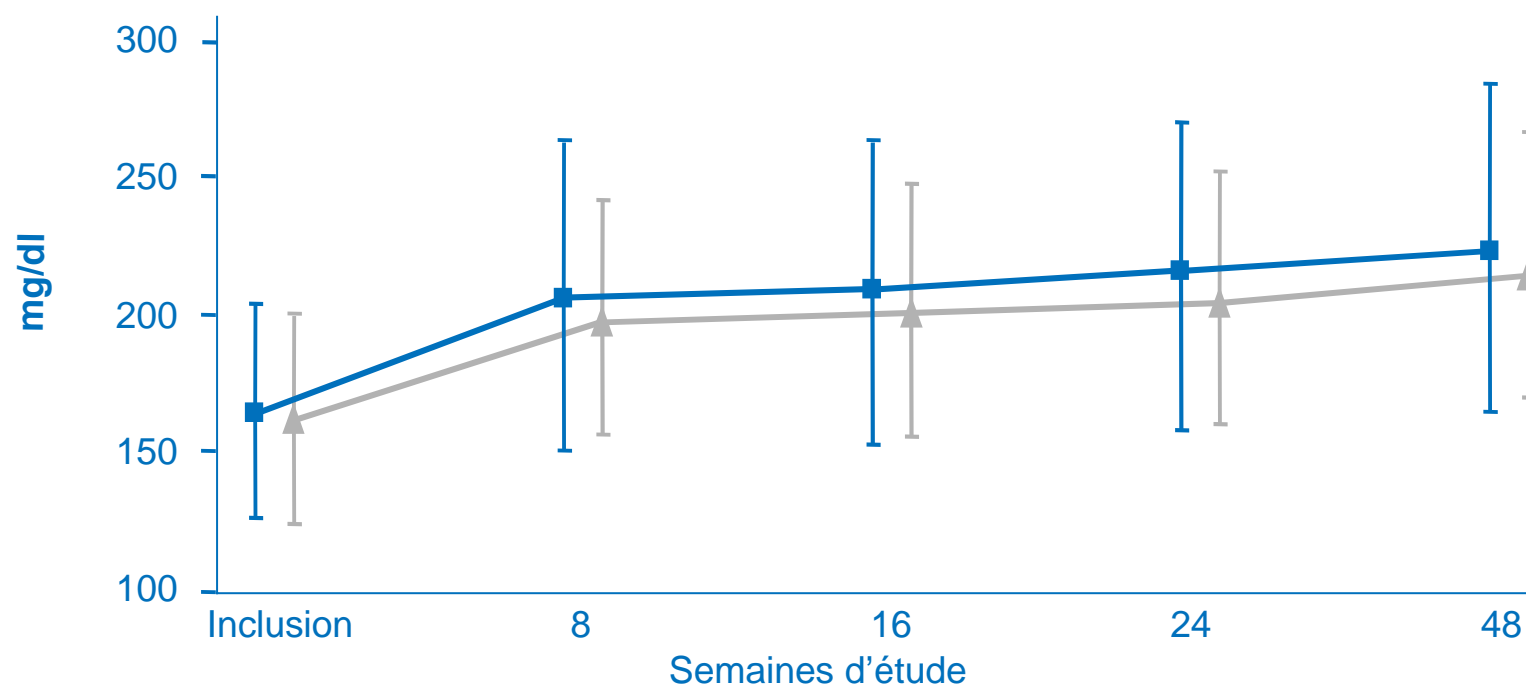
Effet indésirable de grade 2-4	telzir®/r 1 fois/j (n = 322)	Nelfinavir (n = 327)
<b>Diarrhée</b>	<b>9 %</b>	<b>16 %*</b>
Nausées	7 %	5 %
Vomissements	6 %	4 %
Hypersensibilité à l'abacavir	7 %	6 %
EI provoquant la sortie d'étude	9 %	5 %
Utilisation d'antidiarrhéiques	18 %	27 %

\* Test exact de Fisher (p=0,008) : significativement moins de diarrhée par rapport au bras nelfinavir



# Valeurs moyennes de cholestérol total

Taux moyen de cholestérol total à jeûn  
(Moyenne  $\pm$  écart-type, analyse en données observées)



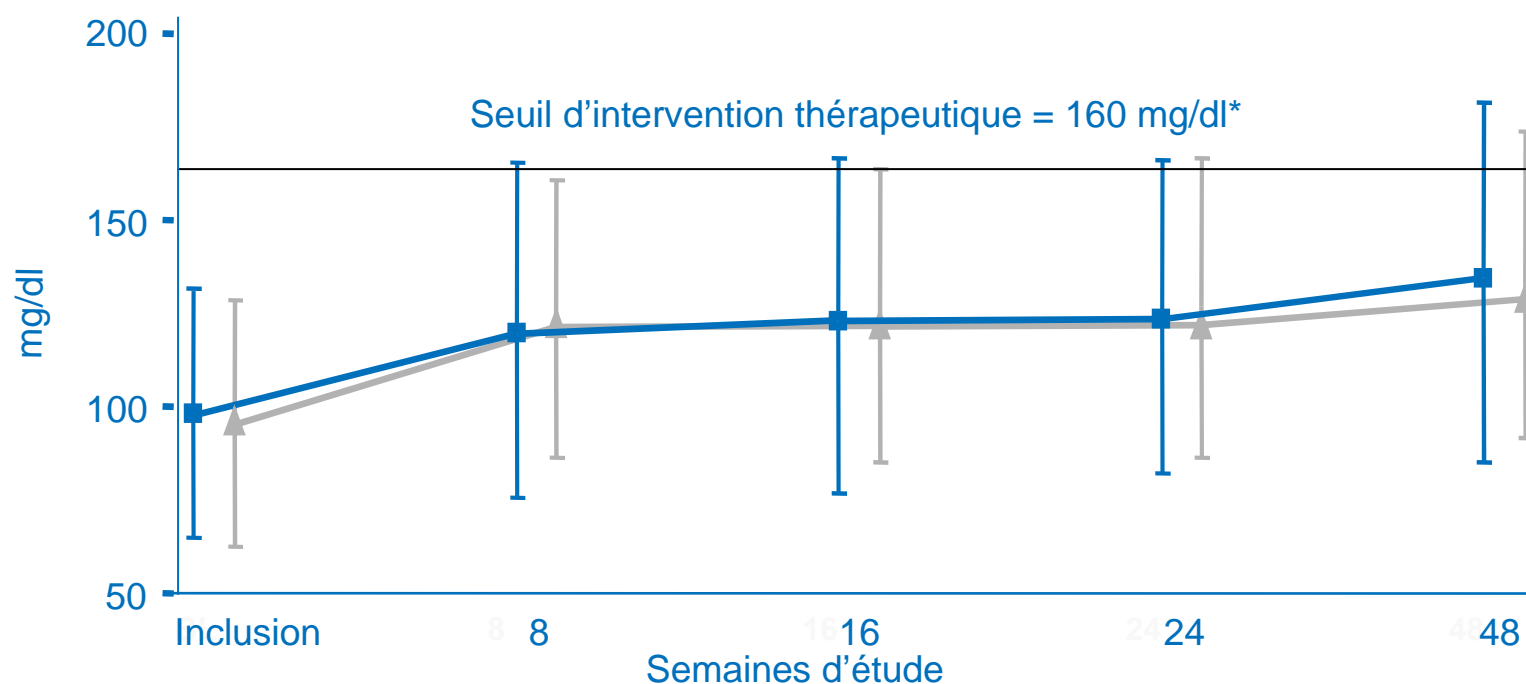
telzir®/r	n = 257	200	194	188	136
Nelfinavir	n = 260	218	202	206	142

■ telzir®/r    ▲ Nelfinavir



# Évolution des taux de LDL-cholestérol

Taux moyen de C-LDL à jeûn  
(Moyenne  $\pm$  écart-type, analyse en données observées)



	Inclusion	8	16	24	48
<b>telzir®/r</b>	<b>n = 252</b>	<b>180</b>	<b>174</b>	<b>164</b>	<b>121</b>
<b>Nelfinavir</b>	<b>n = 257</b>	<b>206</b>	<b>189</b>	<b>190</b>	<b>130</b>

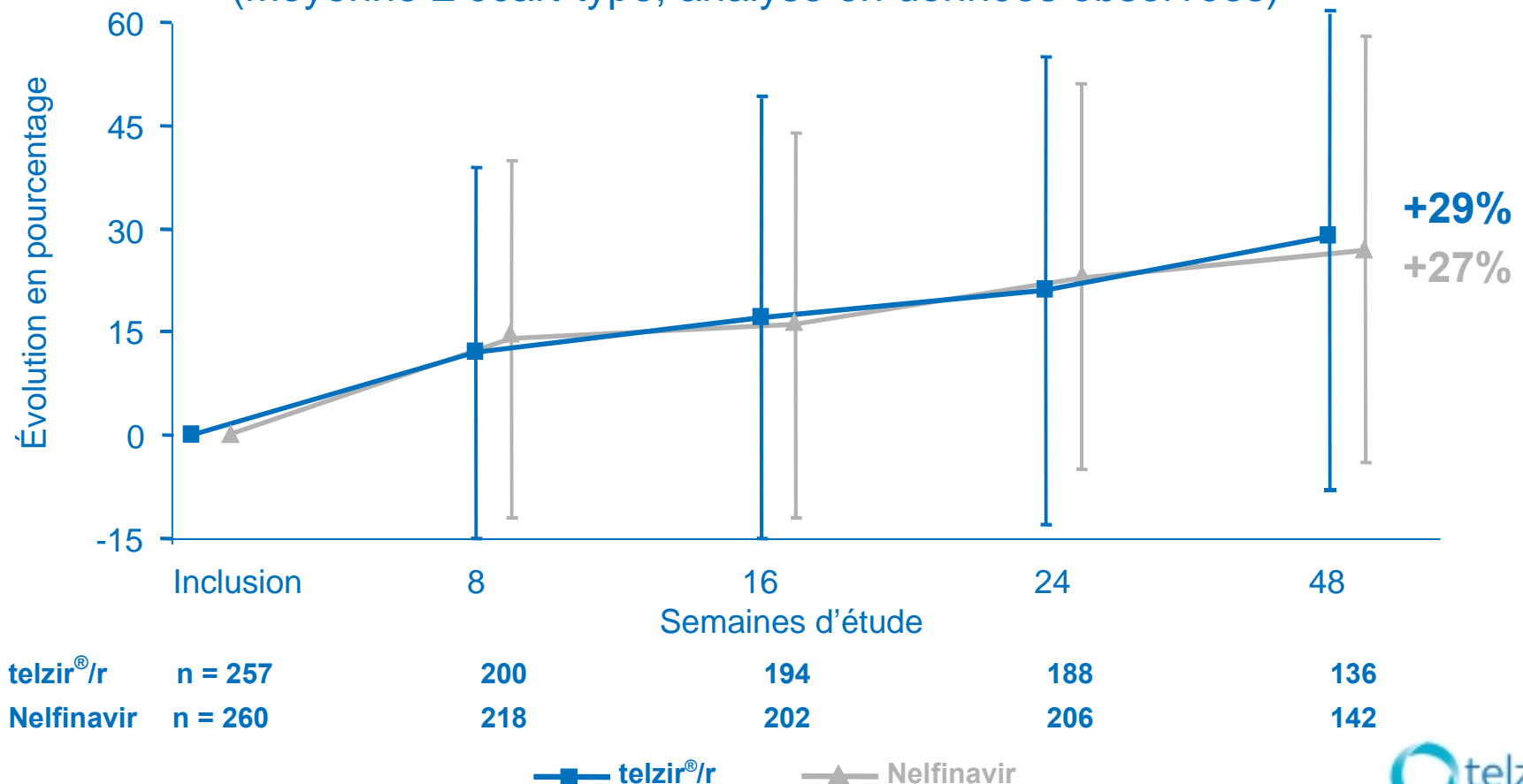
—■— telzir®/r      —▲— Nelfinavir

\* Delfraissy JF *et al.* Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004. Flammarion Médecine-Sciences. 139. Dossier d'AMM telzir® 2004 (Étude APV30002).

# Augmentation notable du HDL-cholestérol : + 29 % à 48 semaines (vs + 27 % dans le bras nelfinavir)

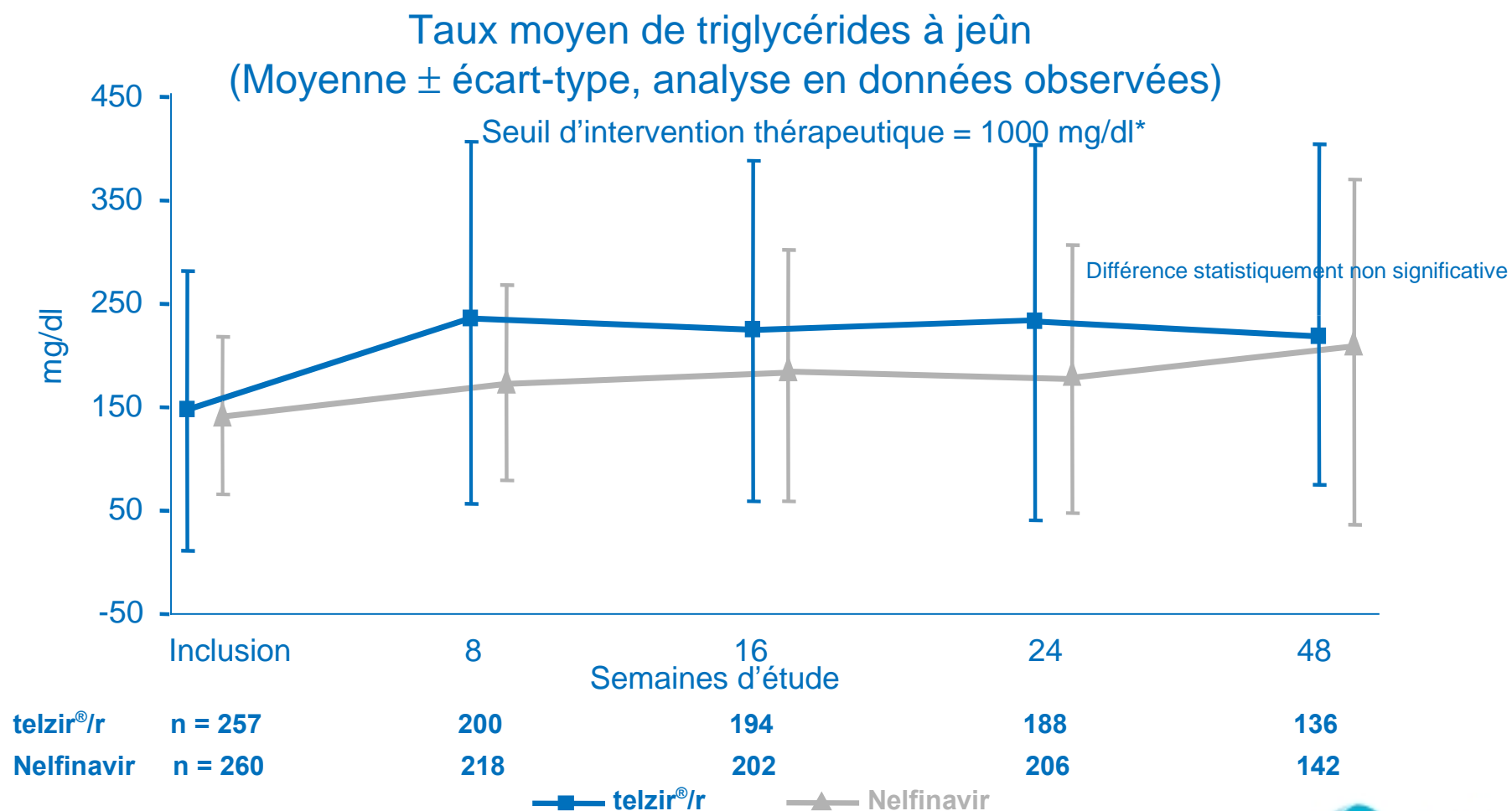
SOLO

Évolution en pourcentage du taux moyen de HDL-C depuis l'inclusion, à jeûn  
(Moyenne  $\pm$  écart-type, analyse en données observées)



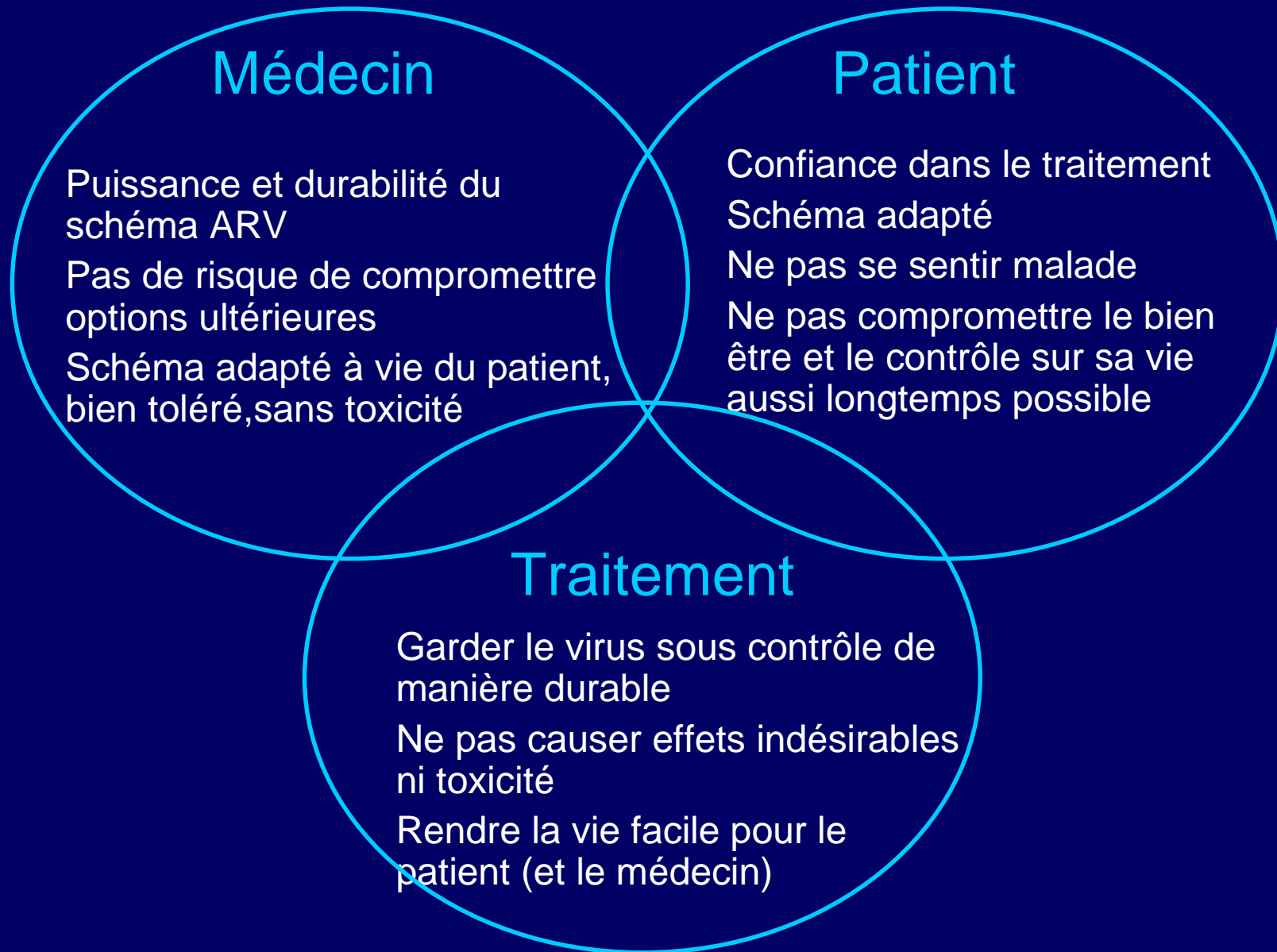


# Faible impact sur les triglycérides



\* Delfraissy JF *et al.* Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts. Rapport 2004. Flammarion Médecine-Sciences. 139. Dossier d'AMM telzir® 2004 (Étude APV30002).

# Le choix initial doit se faire pour un futur "idéal" et réunir les perspectives patient et médecin



# Associations recommandées pour un premier traitement antirétroviral

Options à préférer					
2 IN		+	1 INN	Ou	1 IP/r
Zidovudine <sup>(1)</sup>			Efavirenz <sup>(2)</sup>		Fosamprénavir/r
ou	Lamivudine <sup>(1)</sup>				ou
Ténofovir	+		Ou		Indinavir/r
ou	Emtricitabine				ou
Didanosine			Névirapine <sup>(2) (3) (4) (5)</sup>		Lopinavir/r
ou					ou
Abacavir <sup>(2) (3)</sup>					Saquinavir/r

(1) La combinaison zidovudine + lamivudine est la combinaison de 2 IN la mieux étudiée

(2) Il existe des risques de survenue précoce d'évènements indésirables graves liés à l'utilisation de ce produit, ce qui justifie le strict respect de mesures particulières de prescription et de surveillance

(3) L'association abacavir-névirapine est déconseillée

(4) Nécessité de respecter strictement l'augmentation progressive de la dose

(5) Pour certains, rapport bénéfice/risque amène à préférer l'éfavirenz

# Différences entre IP boostés

NB : ATV/r non autorisé en 1ère ligne

	fosAPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	ATV/r
Contraintes					
Nb gélules	2 +2	2 + 2	3 + 3	5 + 5	3
Aliments	Indifférent	± avec repas	Avec repas	Avec repas	Avec repas
Hydratation	Non	Oui ++	Non	Non	Non
Effets II	Digestifs ± Rash	Digestifs ± Lithiase rén. Sd rétinéoïde	Digestifs	Digestifs ±	Digestifs ± Ictère
Augmentation Lipides	modérée	Modérée à importante	Importante	Modérée	Absente à Modérée
Interactions PK	rare	importantes	modérées	majeures	Majeures
Puissance prouvée (étude comparative)	OUI	NON	OUI	NON	NON

# Le traitement ARV moderne doit être optimal et simple d'emblée sans compromettre le futur

## ✓ Atouts d'un traitement ARV optimal

- ✓ Barrière génétique élevée à la résistance même en présence de réplication virale
- ✓ Efficacité élevée y compris chez les patients les plus avancés (SIDA, CV élevée, CD4 bas)
- ✓ Durabilité (plusieurs années)
- ✓ Bonne tolérance initiale, surtout digestive, et faible toxicité à long terme
- ✓ Simplicité administration, sans contraintes, nb de comprimés faible  $\leq 3-4/j$
- ✓ Facile à combiner, sans interactions pharmacocinétiques majeures

## ✓ Caractéristiques de Telzir

- ✓ Absence mut de R sur la PRO jusqu'à S120 chez les patients en échec virologique
- ✓ Efficacité identique même si CV > 5 log et/ou CD4 < 200/mm<sup>3</sup>
- ✓ Données S96 : maintien succès virologique et poursuite récupération immunologique
- ✓ Incidence diarrhée faible ( $\ll$  NFV)
- ✓ Incidence EI Grade 2-4  $\leq 10\%$
- ✓ Augmentation HDL-cholestérol
- ✓ 4 comprimés/jour, sans aucune contrainte alimentaire, flexibilité
- ✓ Données de PK montrent absence d'interactions avec INNTI, anti-acides, et modalités association autres IP

# Choix du couple de nucléosides partenaires de l'IP/r

- ZDV/3TC
  - Expérience +++, pratique clinique+++
  - Simple, compact, pas de contraintes
  - Rare toxicité hématologique
  - Si échec, pas de TAMs initialement, seulement M184V
- d4T/3TC
  - Large expérience, MAIS...N'est plus recommandé
- ABC/3TC
  - 1 prise /j, futur = 1 cp Plusieurs études
  - Hypersensibilité (5%) puis tolérance excellente
  - Si échec: M184V + rarement L74V, plusieurs options possibles
- TDF/FTC (3TC)
  - 1 prise/j, futur = 1 cp Expérience encore limitée
  - Interactions PK TDF, surveillance rénale
  - Si échec: M184V + souvent K65R, limitant options ultérieures
- ddi/3TC (FTC)
  - Contrainte jeûne, 2 médicaments, pancréatite, moindre puissance ?

## 2004-2005

- **Moins de raisons de simplifier la 1ère ligne de traitement avec IP**
  - **Avantages IP/r**
  - **Schéma avec IP moins complexe, moins contraignant**
  - **Effets indésirables (GI) moindres**
  - **Lipodystrophie ?**
    - **Plus de recul nécessaire**
    - **Rôle +++ des INTI (d4T +++)**
  - **Problèmes d'observance**
    - **Ne pas tout mettre sur le dos des ARV**
    - **Facteurs patient ++**
    - **Prendre en charge « dépression »**
  - **Risque cardio-vasculaire**
    - **Plus de recul nécessaire**
    - **Les lipides, mais pas que les ARV**
    - **Et...pas que les lipides : tabac, exercice, régime....**