

# POURQUOI SIMPLIFIER LES TRAITEMENTS ANTIRETROVIRAUX ?

Bruno Hoen

CHU de Besançon – Université de Franche-Comté

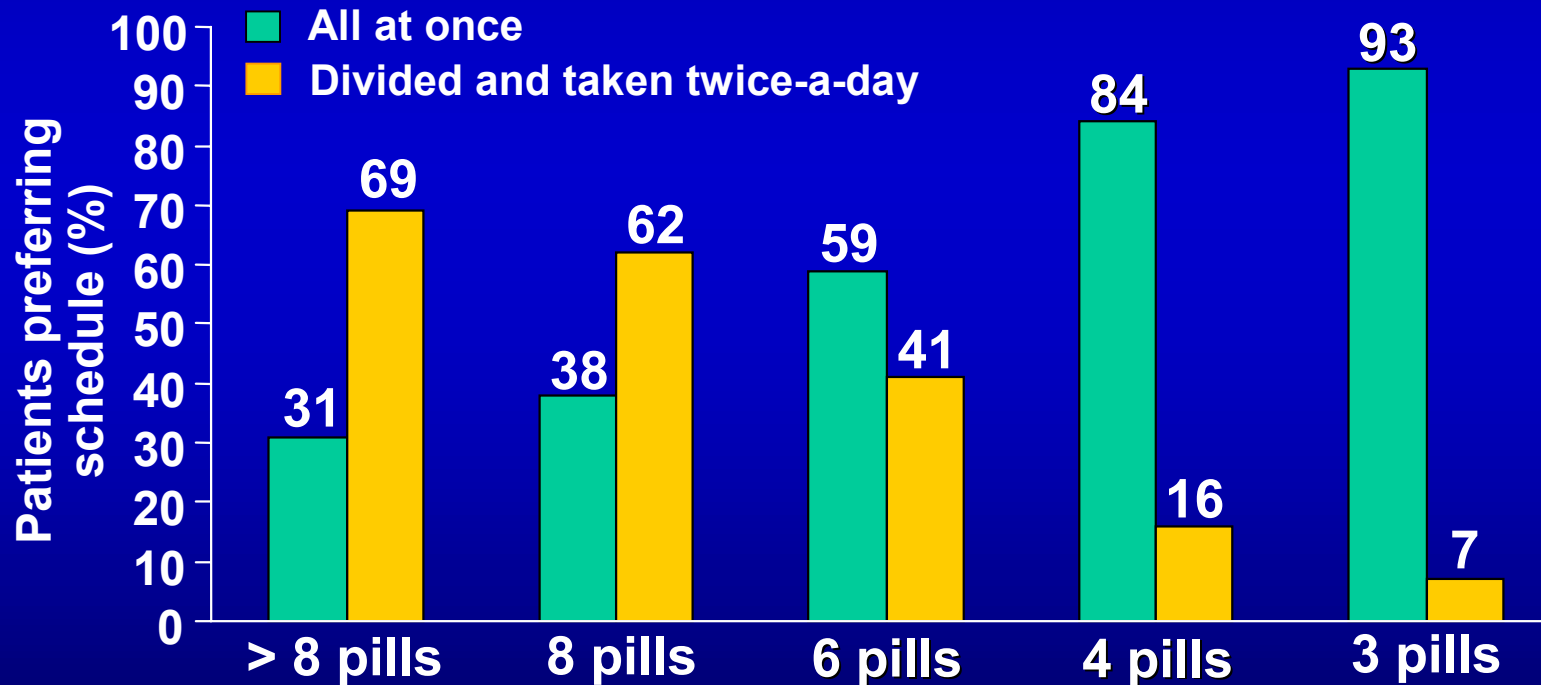


# ARV et préférences des patients

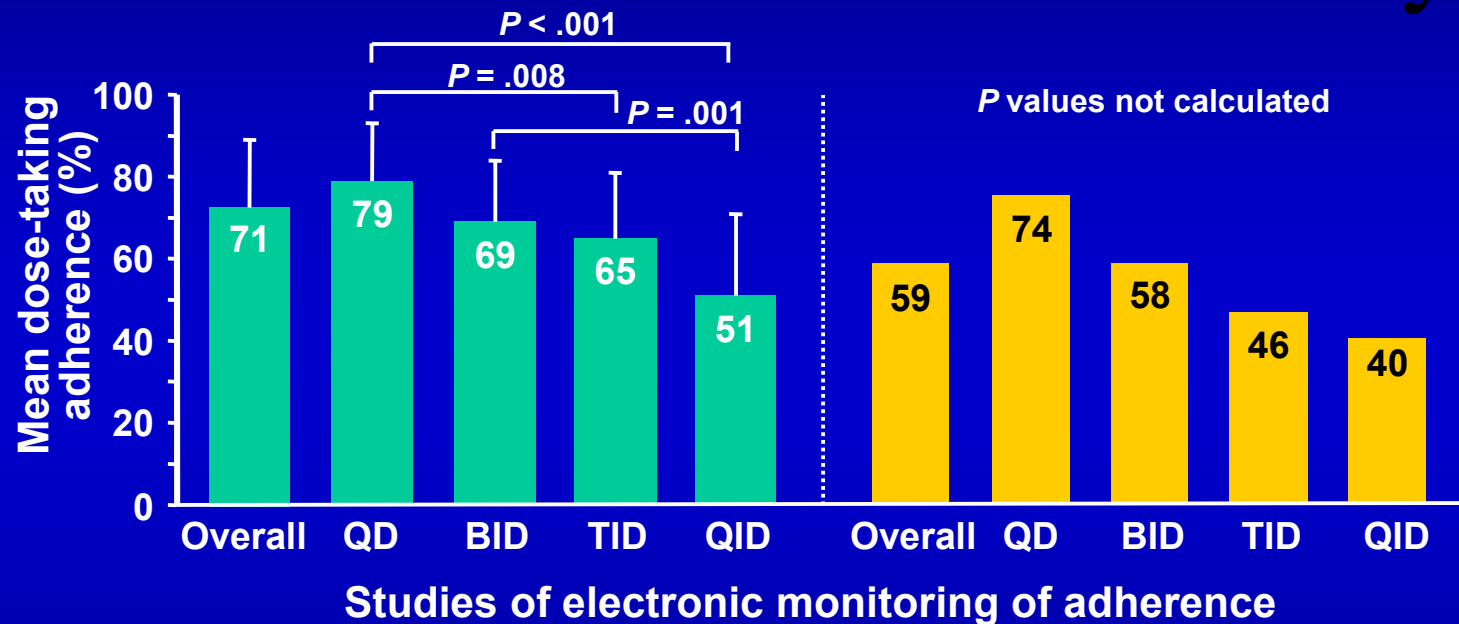
- Les 4 principales préoccupations des patients
  - Nombre de prises par jour
  - Nombre d'unités de prise
  - Contraintes alimentaires
  - Effets indésirables
- Le traitement idéal du point de vue du patient
  - Pas plus que 2 comprimés par jour
  - Une prise par jour
  - Pas de contrainte alimentaire
  - Pas d'effets indésirables

# Dosing Preferences By Pill Burden

*“If you were to take a certain number of pills each day, how would you prefer them to be administered?”*

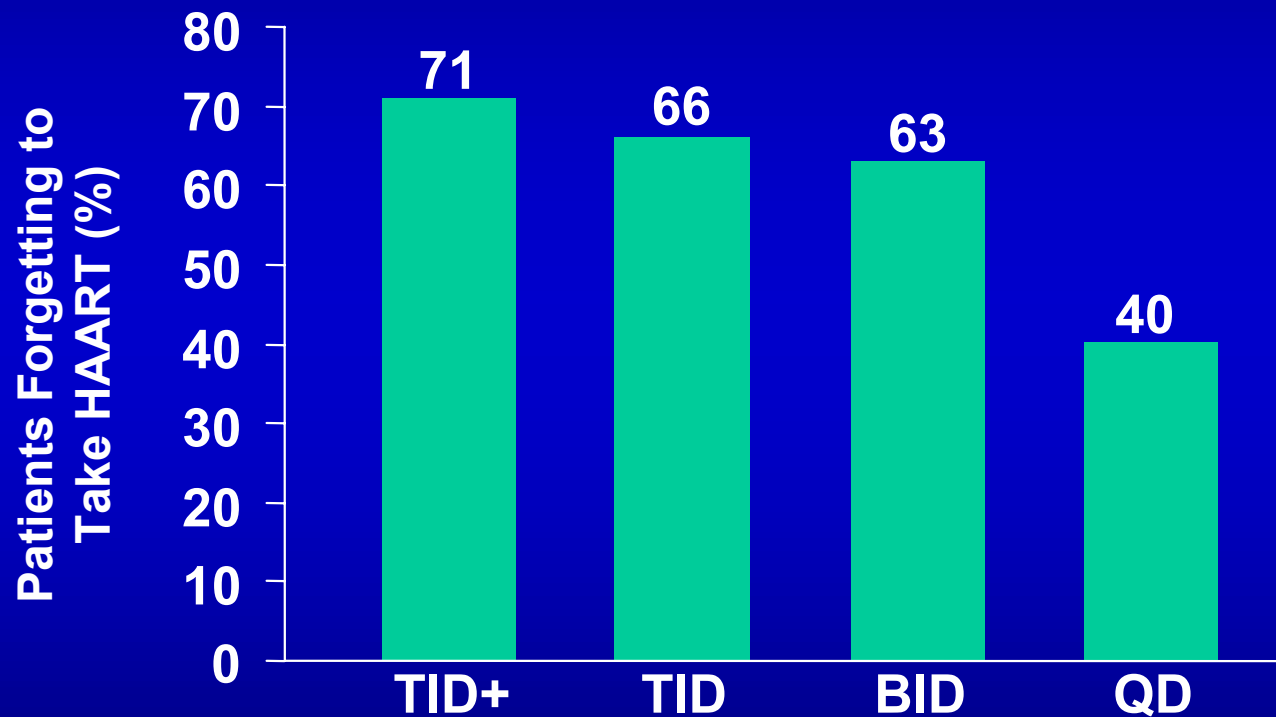


# Adherence is Inversely Related to the Number of Doses Per Day



- **Dose-taking adherence**: appropriate number of doses taken during the day (optimal adherence variously defined as 70%, 80%, 90%)
- **Dose-timing adherence**: doses taken at appropriate time intervals, within 25% of the dosing interval (e.g.

# Fewer Patients Forget to Take QD Regimens



- Forgetting rates reported by 438 of 504 patients in standardized interviews
- Patients answered the APPT-1 pan-European survey

# Simplifier ?

- Qu'est-ce que simplifier ?
  - Diminuer le nombre de prises
  - Diminuer le nombre d'unités de prises
  - Diminuer la fréquence, la pénibilité, la gravité des EI
  - Pas/peu d'interactions médicamenteuses
  - Pas de contraintes alimentaires
- Simplifier oui, mais...
- ... sans concession sur l'efficacité
- Simplification et efficacité = Optimisation

# L'optimisation, 2 moments clés

- Choisir au mieux le premier traitement antirétroviral chez le patient naïf
- Optimiser un premier traitement efficace sur le plan immuno-virologique

# NNRTI-Based Regimens

- Preferred regimens
  - Efavirenz + lamivudine + (zidovudine or tenofovir or stavudine) [except pregnant women]
- Alternative regimens
  - Efavirenz + emtricitabine + (zidovudine or tenofovir or stavudine) [except pregnant women]
  - Efavirenz + (lamivudine or emtricitabine) + (didanosine or abacavir) [except pregnant women]
  - Nevirapine\* + (lamivudine or emtricitabine) + (zidovudine or stavudine or didanosine or abacavir)

\*: precautions for use +++



# PI-Based Regimen

- Preferred regimen

- lopinavir/ritonavir (Kaletra<sup>®</sup>) + lamivudine + (zidovudine or stavudine)

- Alternative regimens

- Atazanavir
- fosamprenavir
- fosamprenavir/ritonavir
- indinavir/ritonavir
- nelfinavir
- saquinavir/ritonavir

+ (lamivudine or emtricitabine)  
+ (zidovudine or stavudine or abacavir)

- lopinavir/ritonavir + emtricitabine + (zidovudine or stavudine)

# Rapport Delfraissy 2004

## OPTIONS A PREFERER

2 IN		+	1 INN	ou	1 IP/r
Zidovudine (1) ou Ténofovir ou Didanosine ou Abacavir (2) (3)	+	Lamivudine (1) ou Emtricitabine	Efavirenz (2) ou Névirapine (2) (3) (4) (5)		Fosamprénavir/r ou Indinavir/r ou Lopinavir/r ou Saquinavir/r

## AUTRES CHOIX POSSIBLES

2 IN (cf ci-dessus ) + Nelfinavir (6)  
 Stavudine + Lamivudine + [ 1 INN ou 1 IP/r] (cf ci-dessus)  
 Zidovudine + Didanosine + [ 1 INN ou 1 IP/r] (cf ci-dessus)  
 Zidovudine + lamivudine + abacavir (Trizivir®) (7)

# Questions autour de l'optimisation du premier traitement antirétroviral

- Exit 3 INTI ?
- NVP ou EFZ ?
- IP ou INNTI ?
- Quelle ossature d'INTI ?

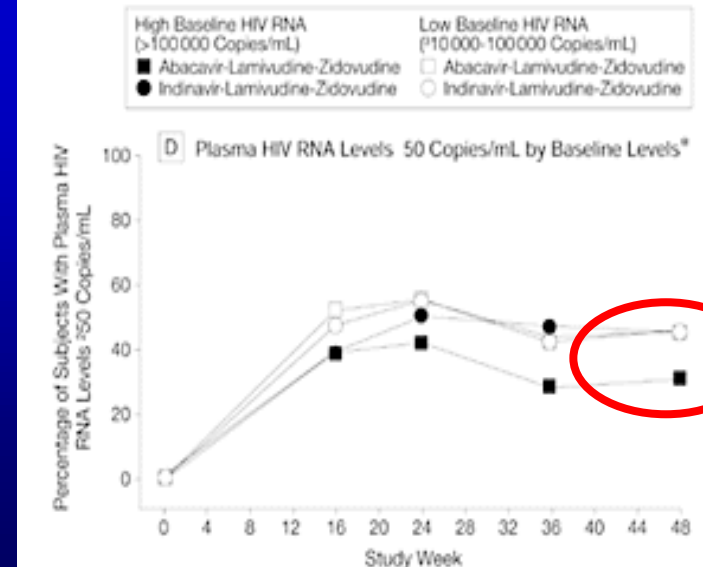
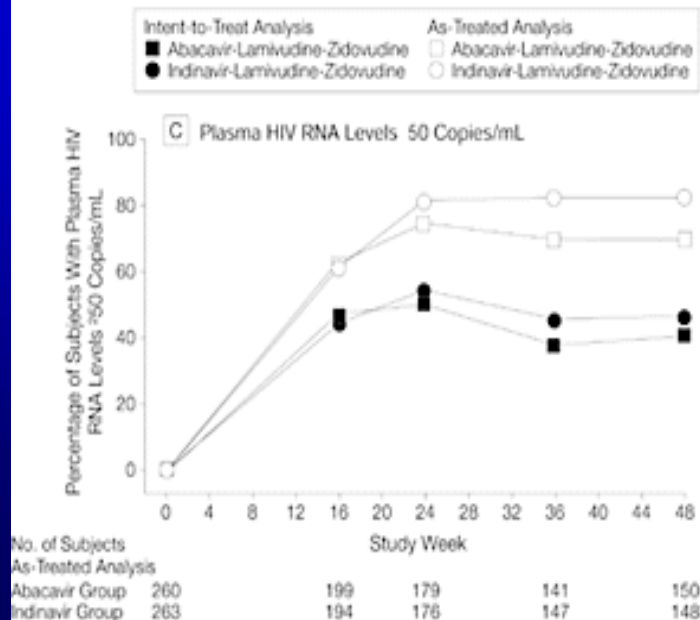
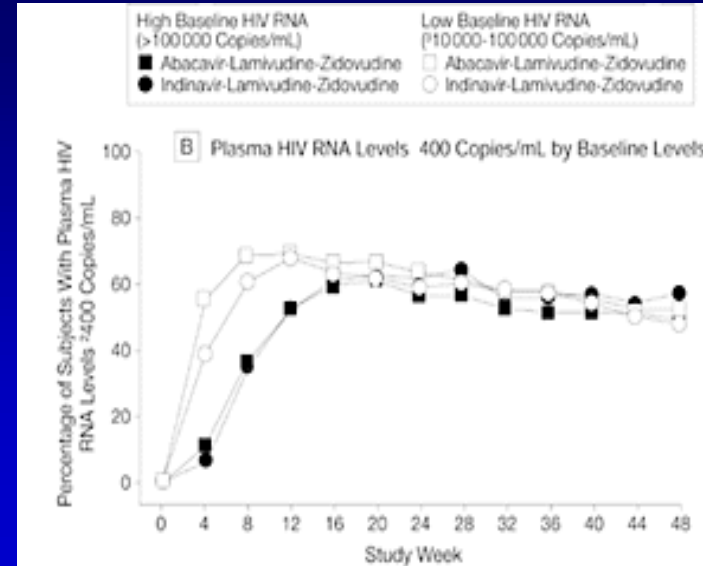
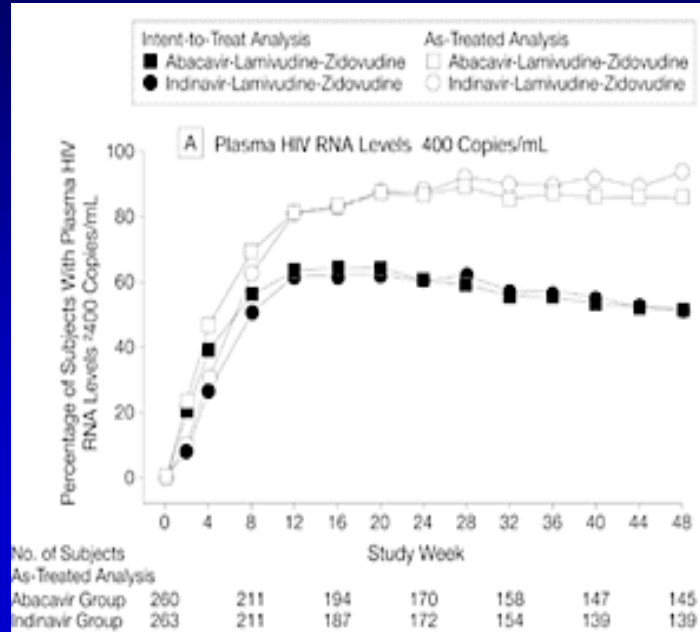
# Questions autour de l'optimisation du premier traitement antirétroviral

- Exit 3 INTI ?
- NVP ou EFZ ?
- IP ou INNTI ?
- Quelle ossature d'INTI ?

## 3-NRTI regimens

- A 3-NRTI regimen consisting of **abacavir + zidovudine (or stavudine) + lamivudine** should **ONLY** be used when an NNRTI-based or a PI-based regimen cannot or should not be used as initial therapy.
- 3-NRTI regimens containing **abacavir + tenofovir + lamivudine**, or **didanosine + tenofovir + lamivudine** **SHOULD NOT** be used as the sole combination ARV regimen at any time.

# Adult Treatment Naïve Equivalence Trial 3005

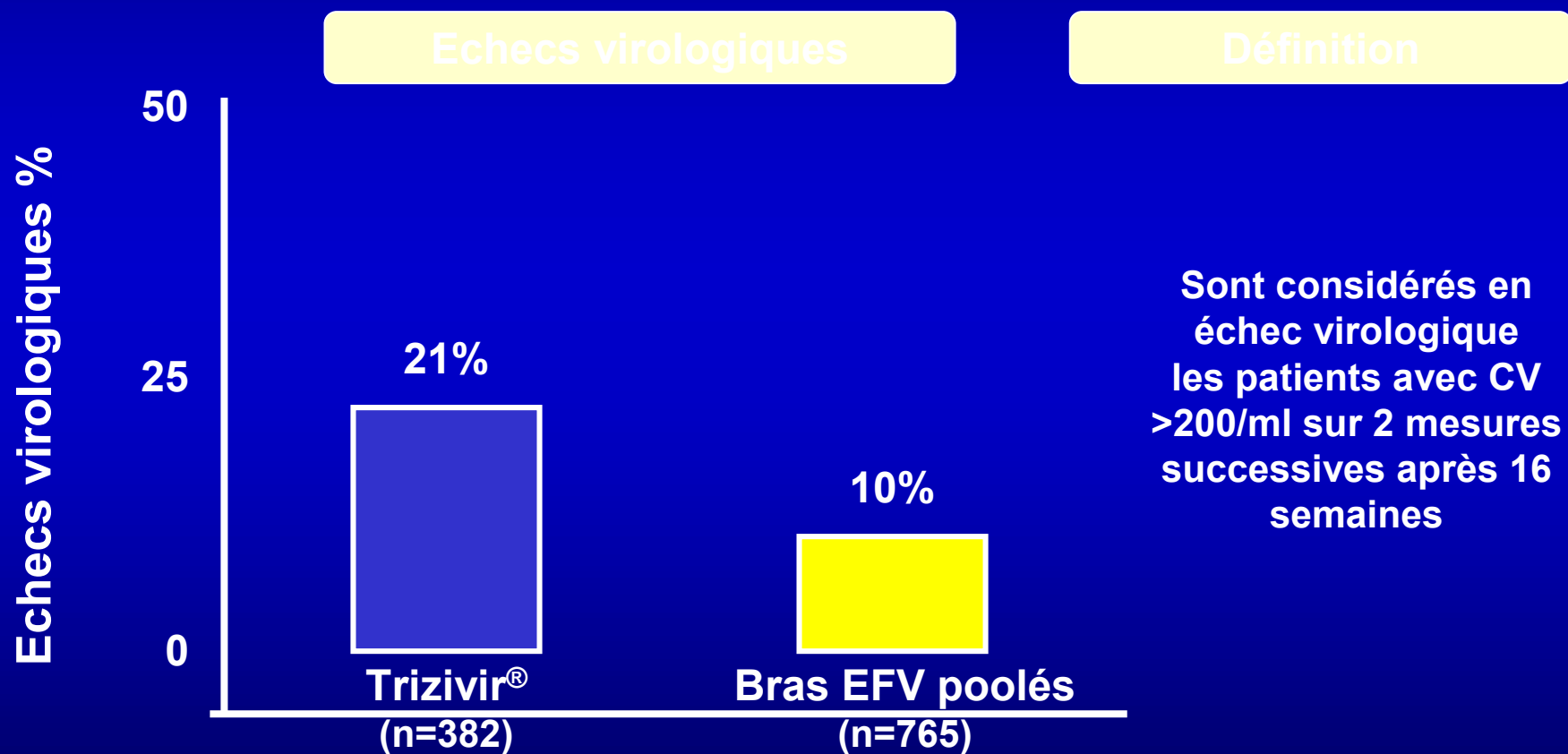


Staszewski S, JAMA 2001

# ACTG 5095

## (Résultats intermédiaires) Echecs virologiques

Cette analyse a porté sur l'ensemble des patients inclus après un suivi médian de 32 semaines.



A noter que 27 % des échecs sous TRIZIVIR dans cet essai gardaient une CV < 500 copies / ml.

Gulick IAS 2003 Abst. 41

# Trizivir<sup>®</sup> chez les sujets naïfs

- Analyse à 72 semaines dans la cohorte pédiatrique londonienne (*abstract B 4399*)
  - 35 enfants de 3 mois à 16 ans (26 naïfs)
  - CVP < 400 copies/ml chez 71 % des enfants naïfs
- Analyse rétrospective de 730 patients naïfs issus de plusieurs cohortes espagnoles (*abstract B 4527*)
  - temps médian de suivi : 50 semaines
  - taux d'échec virologique (ITT, NC = F) : 22,9 %
  - prédicteurs de l'échec virologique
    - observance < 90 %
    - traitement par méthadone
    - antécédent de SIDA
    - charge virale plasmatique élevée



# Trizivir<sup>®</sup> chez les sujets naïfs

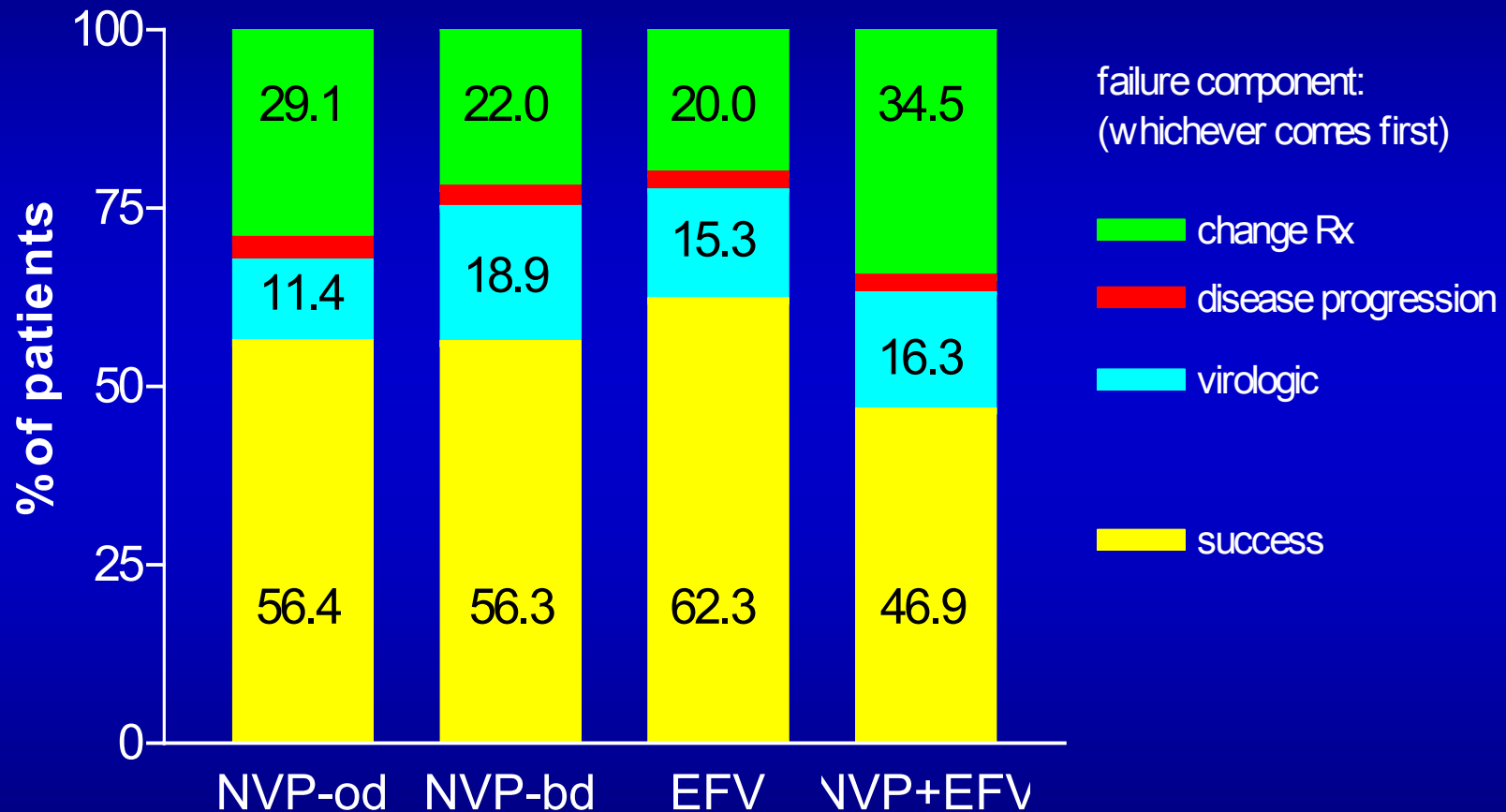
- Analyse rétrospective de 180 patients naïfs issus de 3 cohortes hospitalières françaises (*abstract B4533*)
  - % CVP < 400 copies/ml à M12, M24, et M36 (69%) pas différents de ceux observés dans le groupe contrôle (AZT+3TC+1 INNTI)
  - Gain en CD4 comparable à celui observé dans le groupe contrôle
- **Commentaires :**

Ces 3 études apportent des résultats concordants en faveur du maintien de Trizivir<sup>®</sup> comme une option thérapeutique de première ligne chez des patients naïfs ayant une charge virale < 100 000 copies/ml

# Questions autour de l'optimisation du premier traitement antirétroviral

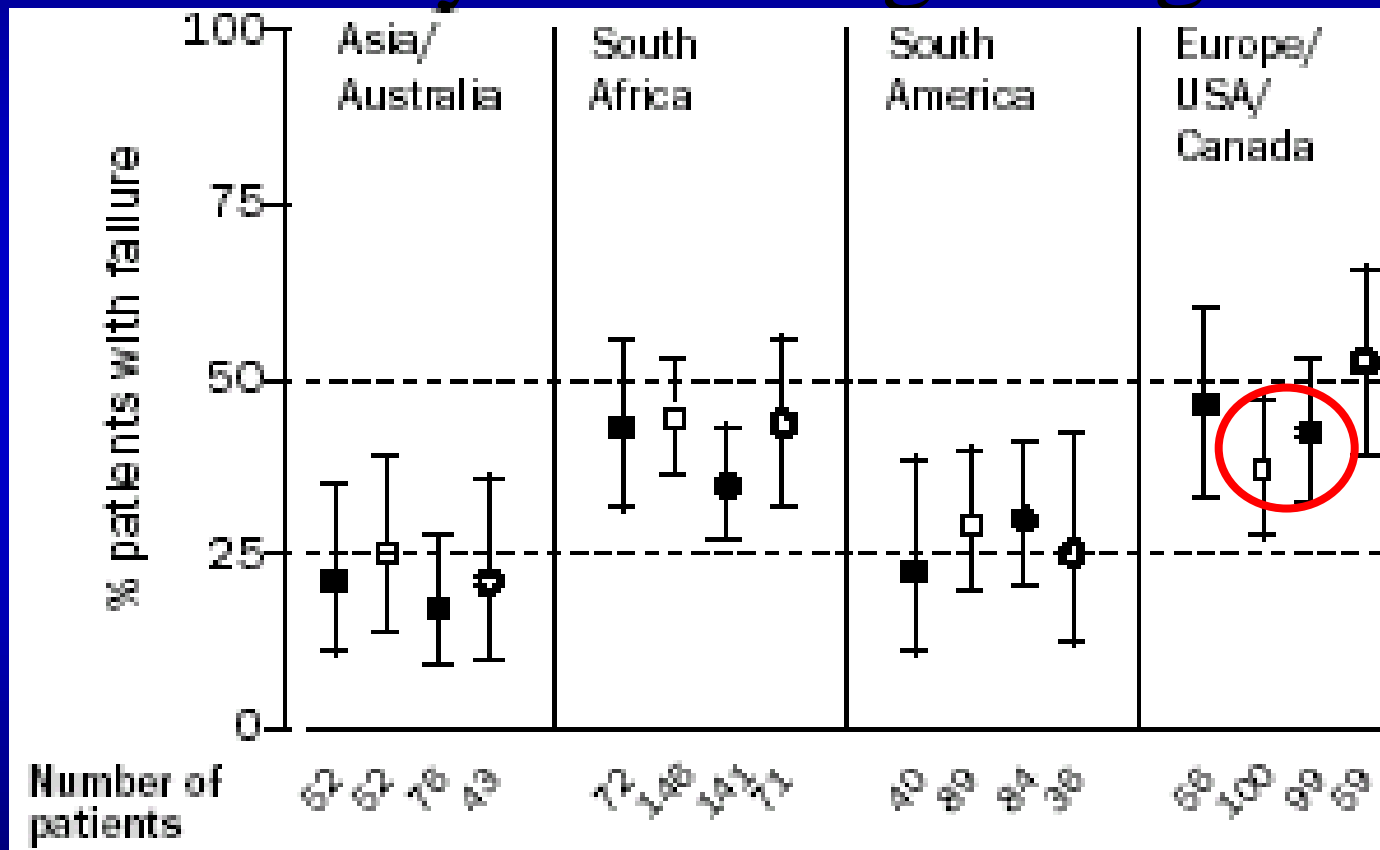
- Exit 3 INTI ?
- **NVP ou EFZ ?**
- IP ou INNTI ?
- Quelle ossature d'INTI ?

# 2NN: Treatment success and failure



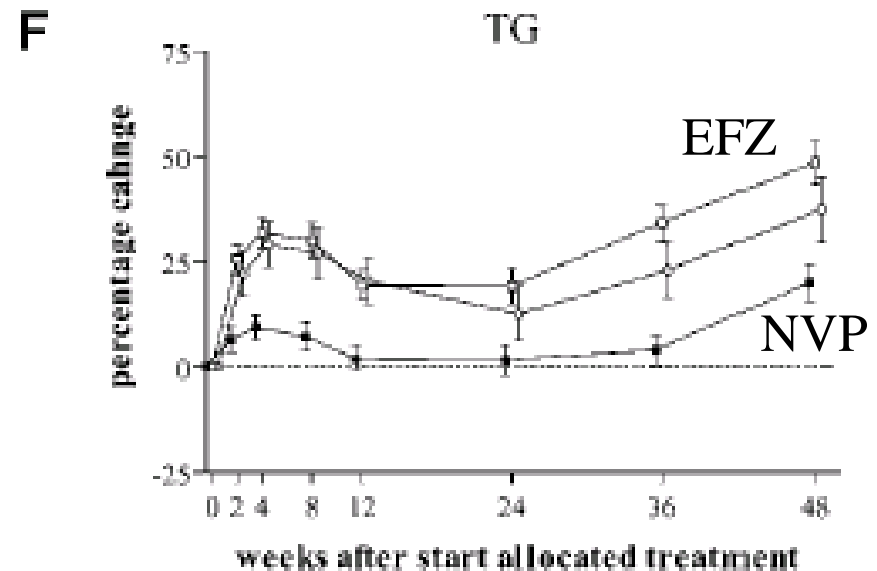
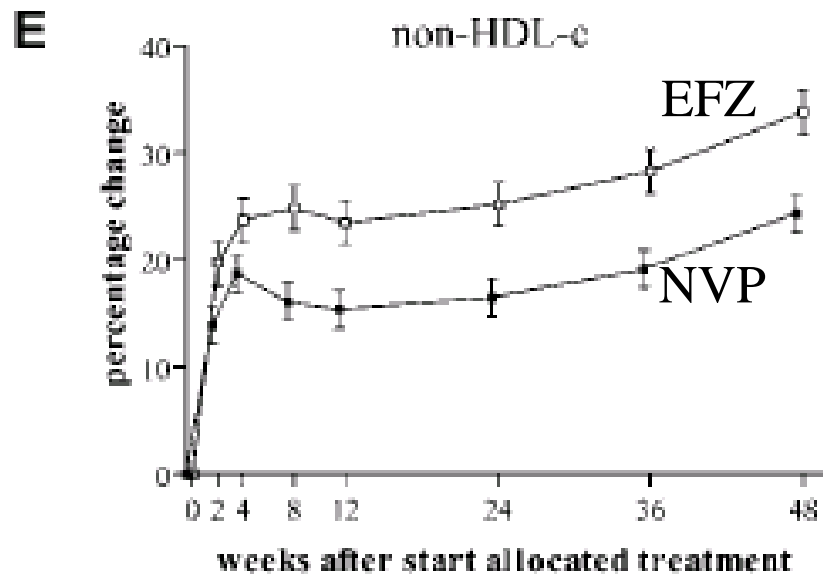
Success: only significant difference: EFV vs NVP+EFV,  $p < 0.001$

# Percentages of virological failures in 2NN study according to regions



- Nevirapine once daily
- Nevirapine twice daily
- Efavirenz
- ◻ Nevirapine+efavirenz

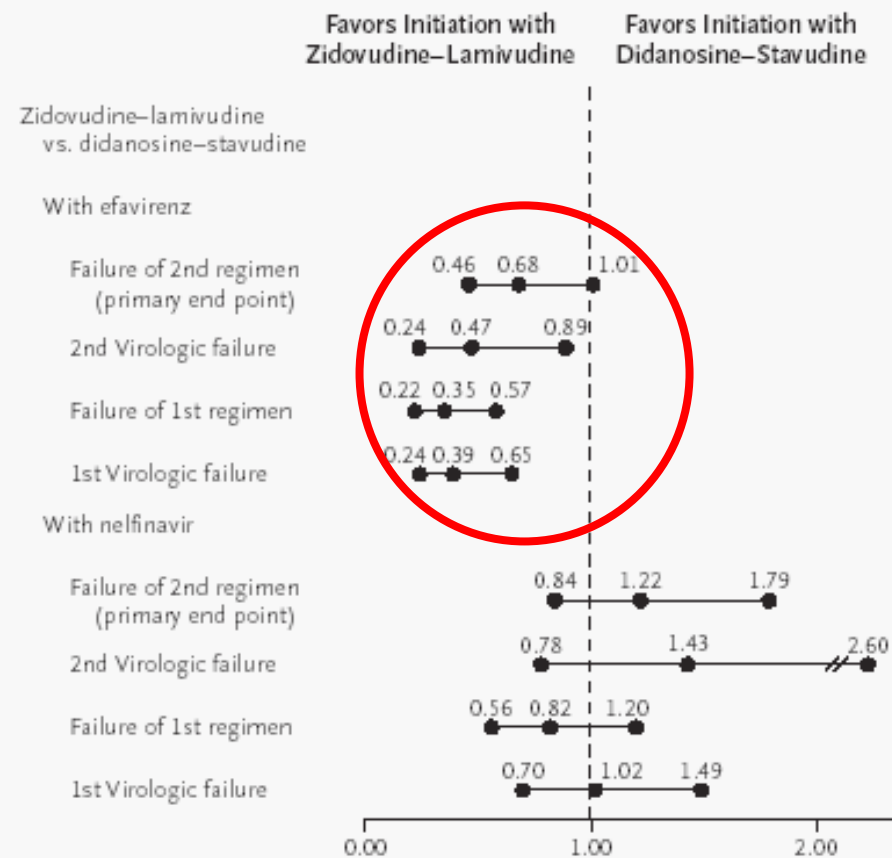
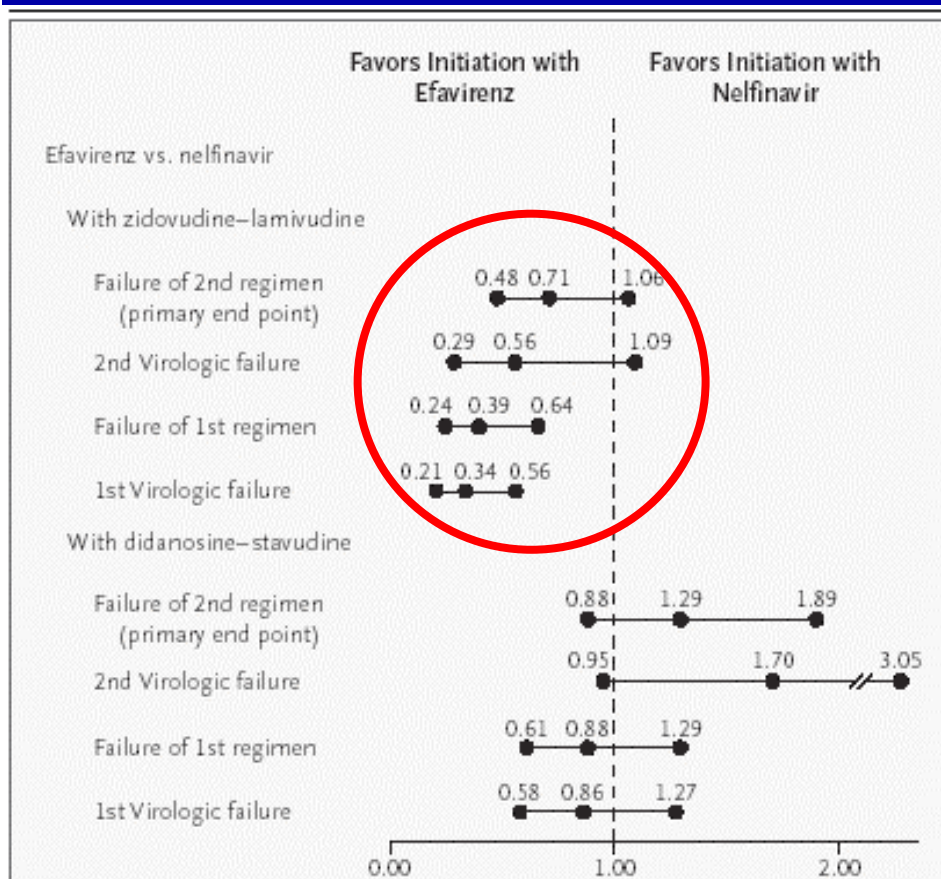
# Nevirapine and Efavirenz Elicit Different Changes in Lipid Profiles



# Questions autour de l'optimisation du premier traitement antirétroviral

- Exit 3 INTI ?
- NVP ou EFZ ?
- IP ou INNTI ?
- Quelle ossature d'INTI ?

# ACTG 384: efficacy results



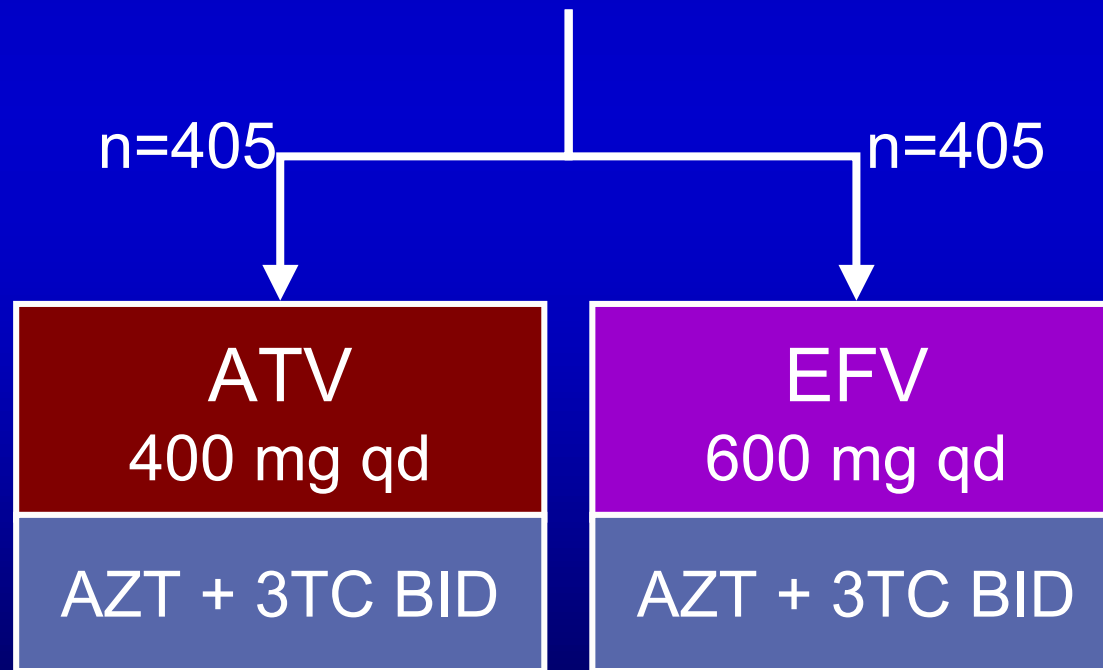
# ATV vs EFV in Treatment-Naïve

BMS-034: Naïve

## Patients

BMS-034

Phase III, double-blind, multicenter trial in  
ARV-naïve patients, randomized 1:1

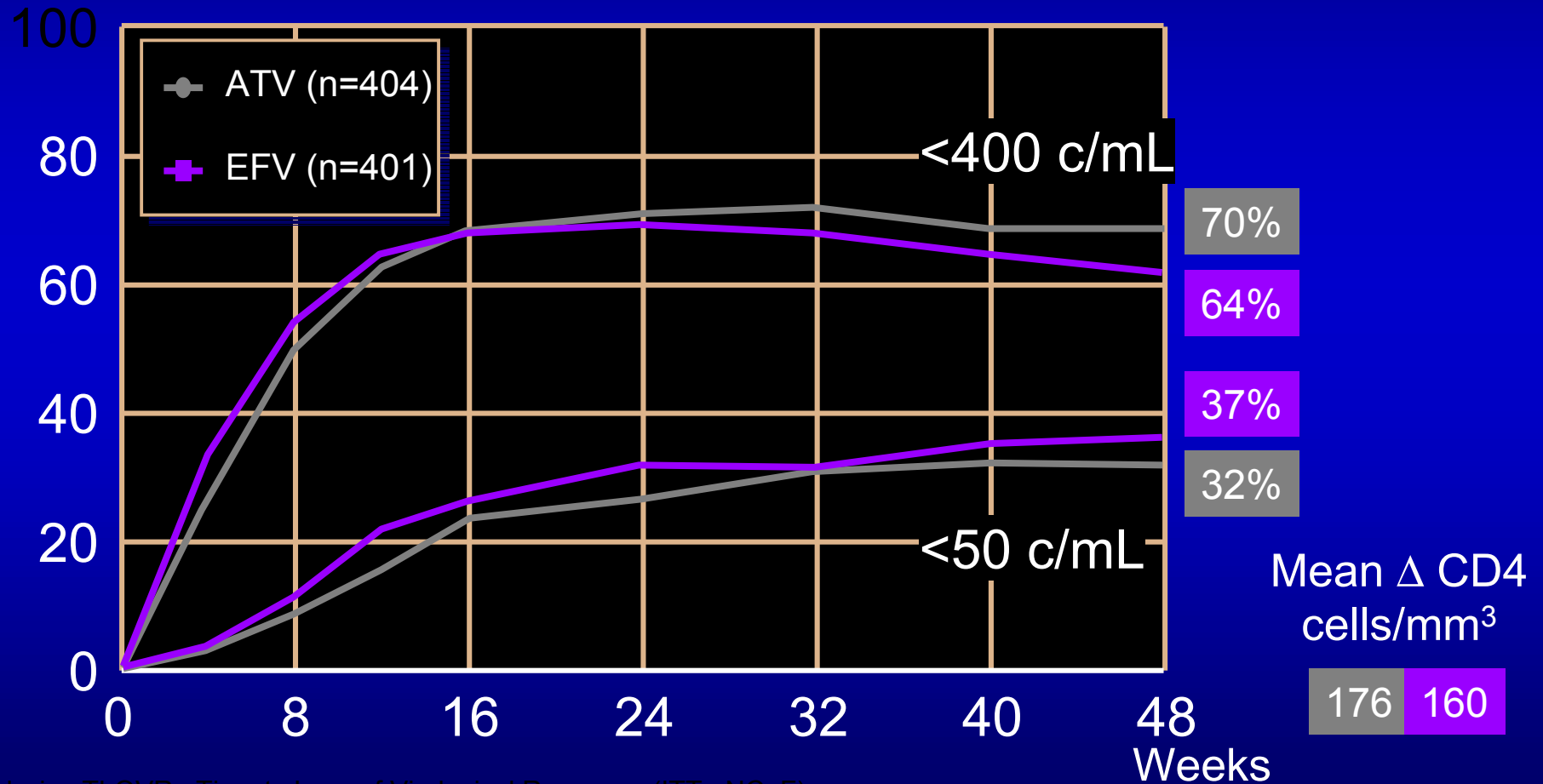




# 48 Week Virological Response

BMS-034: Naïve

Responders (%)‡ (ITT)

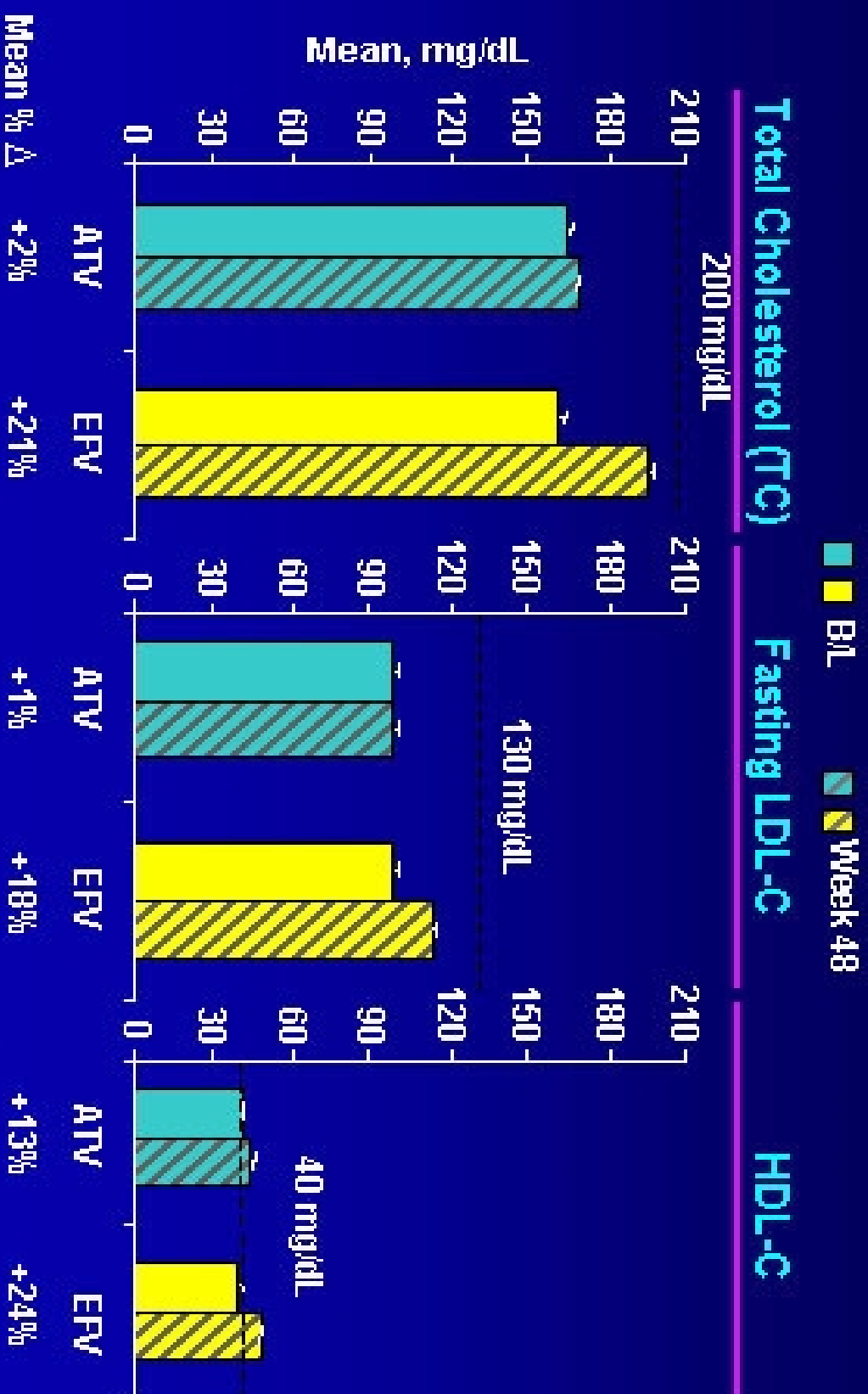


Analysis: TLOVR: Time to Loss of Virological Response (ITT: NC=F)  
 ‡Responders at each visit are patients who had achieved and maintained HIV-1 RNA <400 copies/mL (<50 copies/mL) without discontinuation by that visit.

Adapted from: Squires K et al. 42nd ICAAC, San Diego, Sep 2002. Oral presentation H-1076

# Metabolic Profile: Total, LDL, and HDL Cholesterol

## BMS-034



P<0.0001, ATV vs EFV at 48 weeks, all comparisons

# Questions autour de l'optimisation du premier traitement antirétroviral

- Exit 3 INTI ?
- NVP ou EFZ ?
- IP ou INNTI ?
- Quelle ossature d'INTI ?

# Le choix de l'ossature d'INTI fin 2004

## Prédiction

Il est vraisemblable qu'à court terme,  
l'ossature d'INTI prescrite dans le cadre une  
première trithérapie d'ARV fera appel à une  
des 3 coformulations suivantes :

**AZT/3TC**

**ABC/3TC**

**TDF/FTC**

*AZT/3TC*

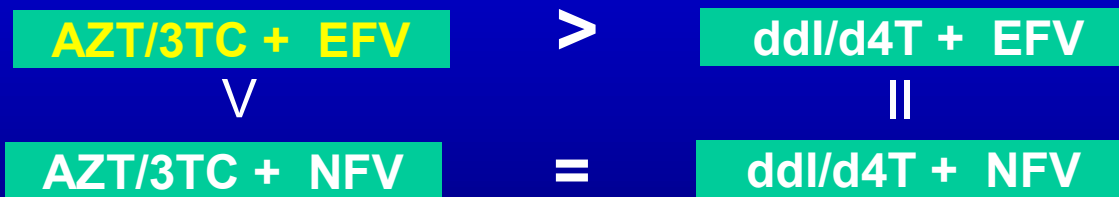
# ACTG 384

- Dose-modifying toxicity lower with AZT/3TC vs ddI/d4T
- No difference between sequential 3- vs single 4-drug regimens

## STUDY ARMS/SEQUENCES

ddI/d4T/EFV ⇔ AZT/3TC/NFV (n = 155)  
ddI/d4T/NFV ⇔ AZT/3TC/EFV (n = 155)  
AZT/3TC/EFV ⇔ ddI/d4T/NFV (n = 155)  
AZT/3TC/NFV ⇔ ddI/d4T/EFV (n = 155)  
ddI/d4T/EFV/NFV ⇔ no switch (n = 178)  
AZT/3TC/EFV/NFV ⇔ no switch (n = 182)

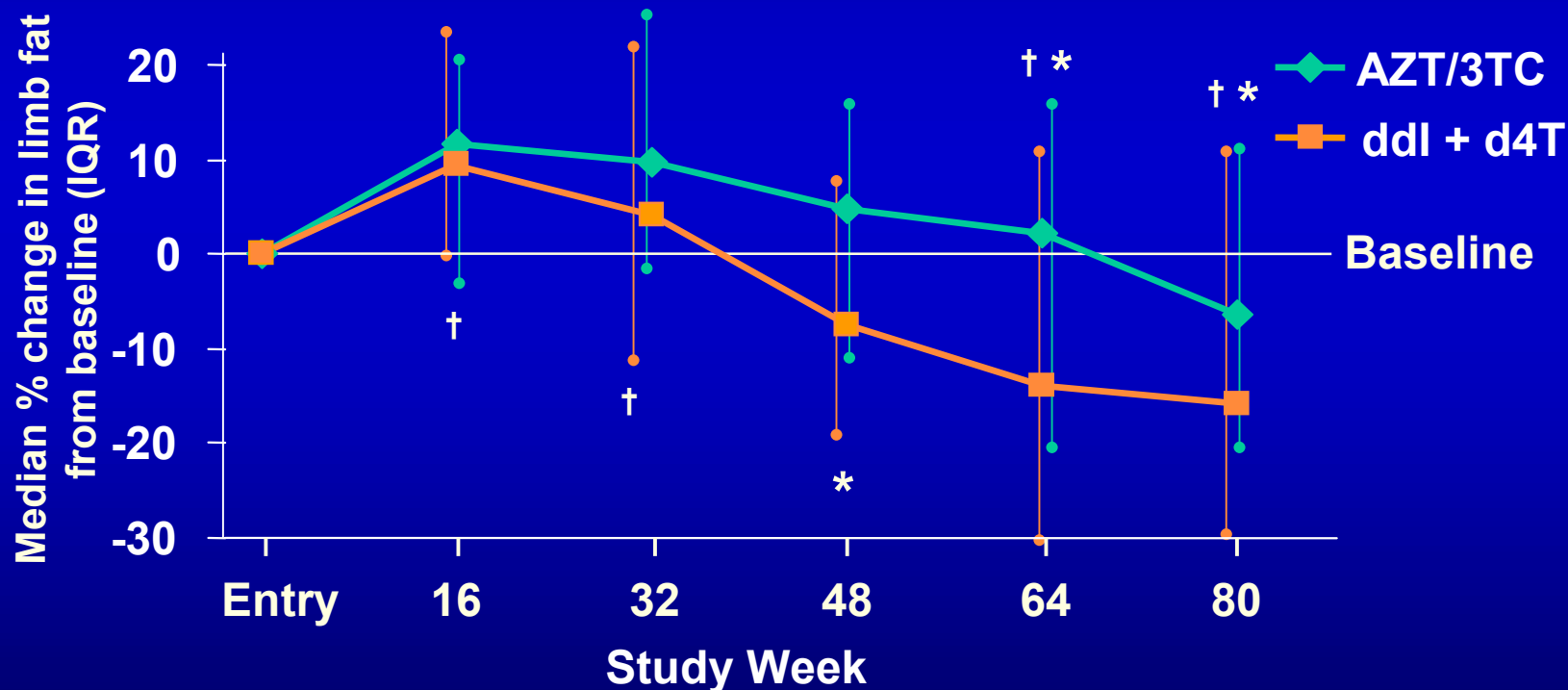
- Time to first regimen failure



- Single 4-drug regimen superior to 3-drug NFV arms and ddI/d4T/EFV, but not to AZT/3TC/EFV

# A5005: Effect of Different NRTIs on Morphologic Changes

ITT analysis N = 156

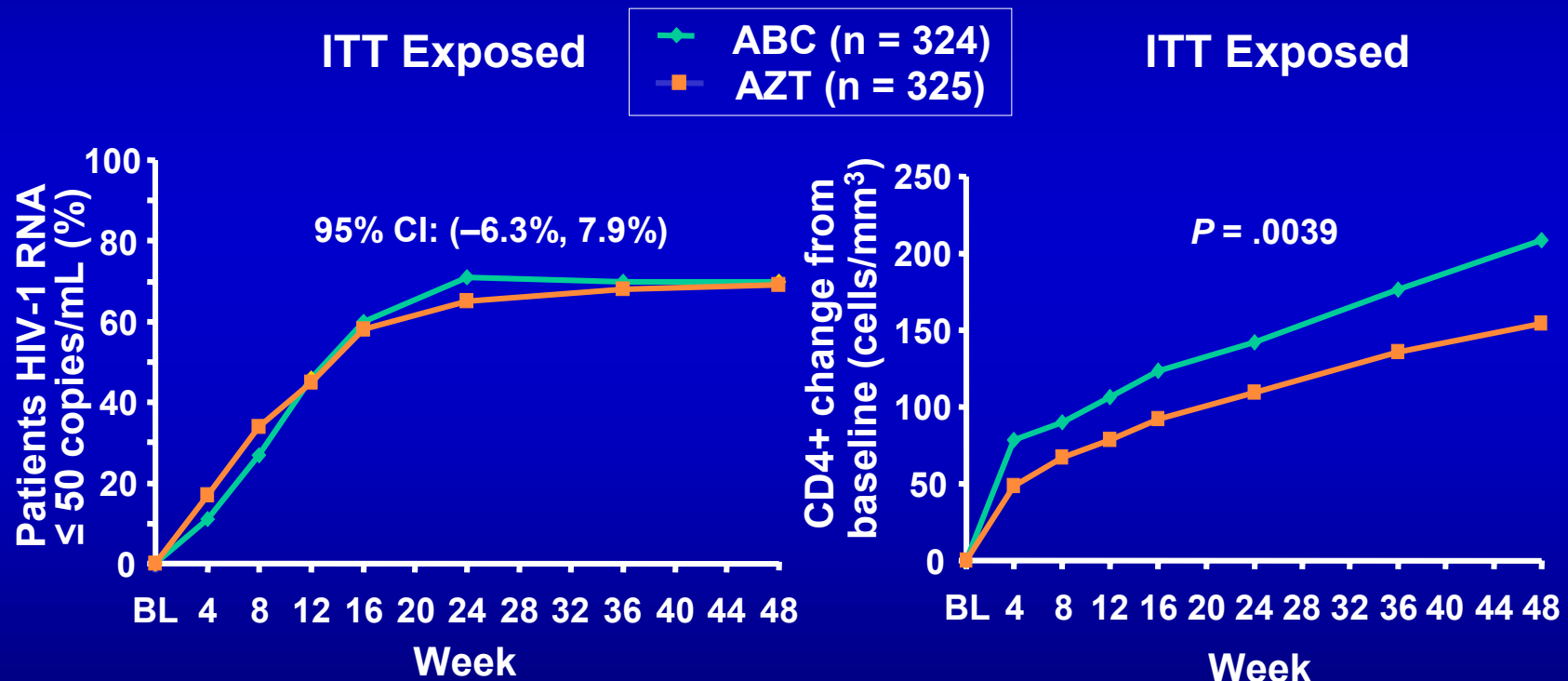


\*  $P < .05$  between groups; †  $P < .05$  within groups

*ABC/3TC*



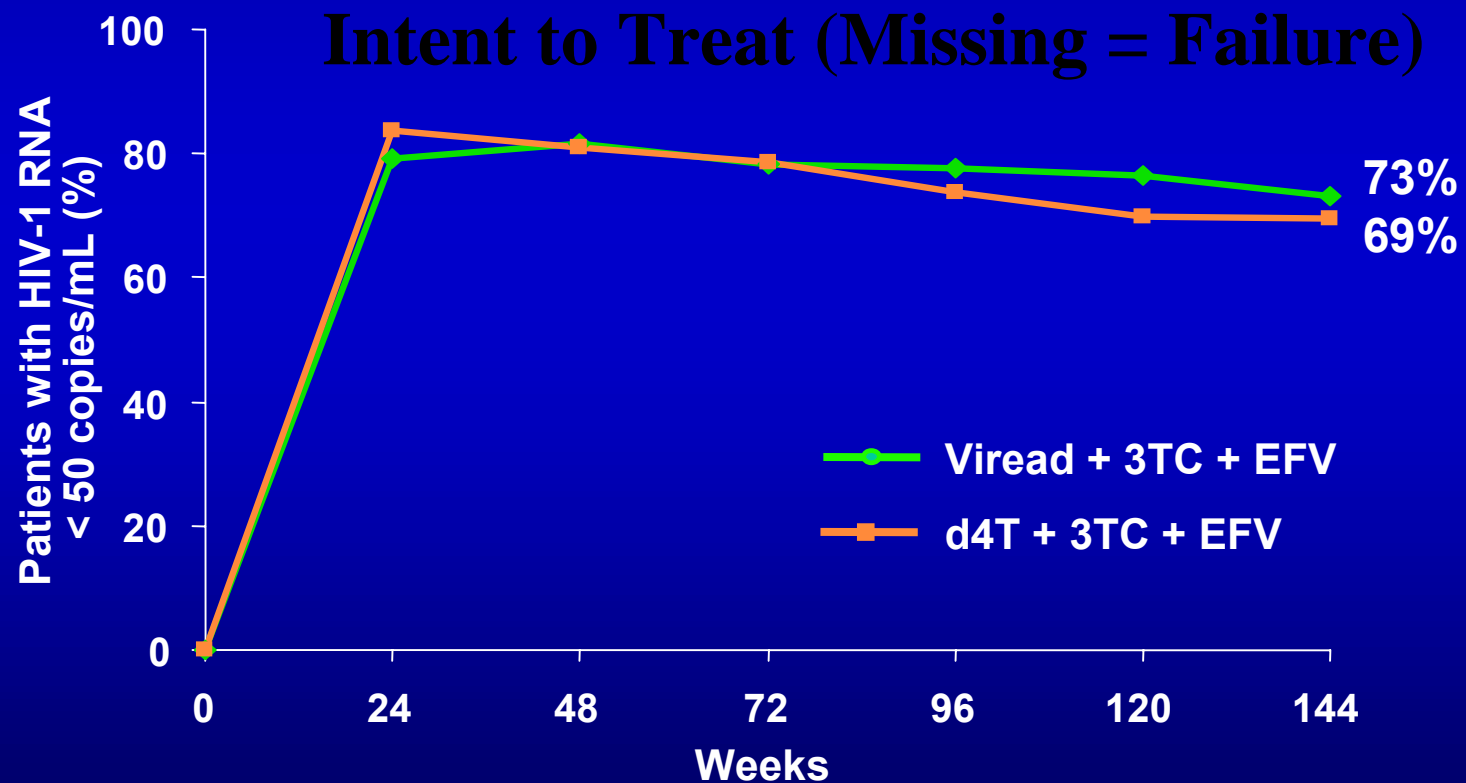
# CNA30024: ABC vs AZT with 3TC + EFV in Naive Patients



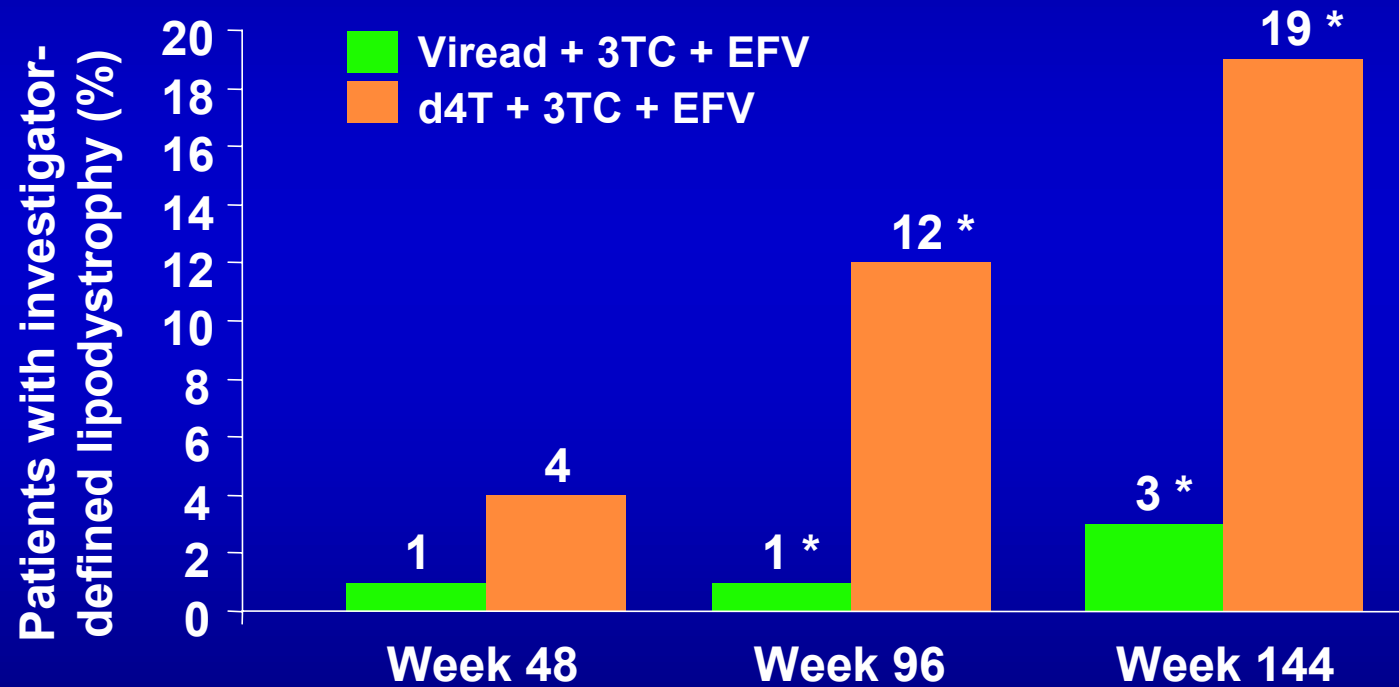
- More nausea, vomiting, fatigue, anemia in AZT arm
- More hypersensitivity reactions in ABC arm

TDF/FTC

# GS 903: Viread vs d4T plus 3TC/EFV Through Week 144

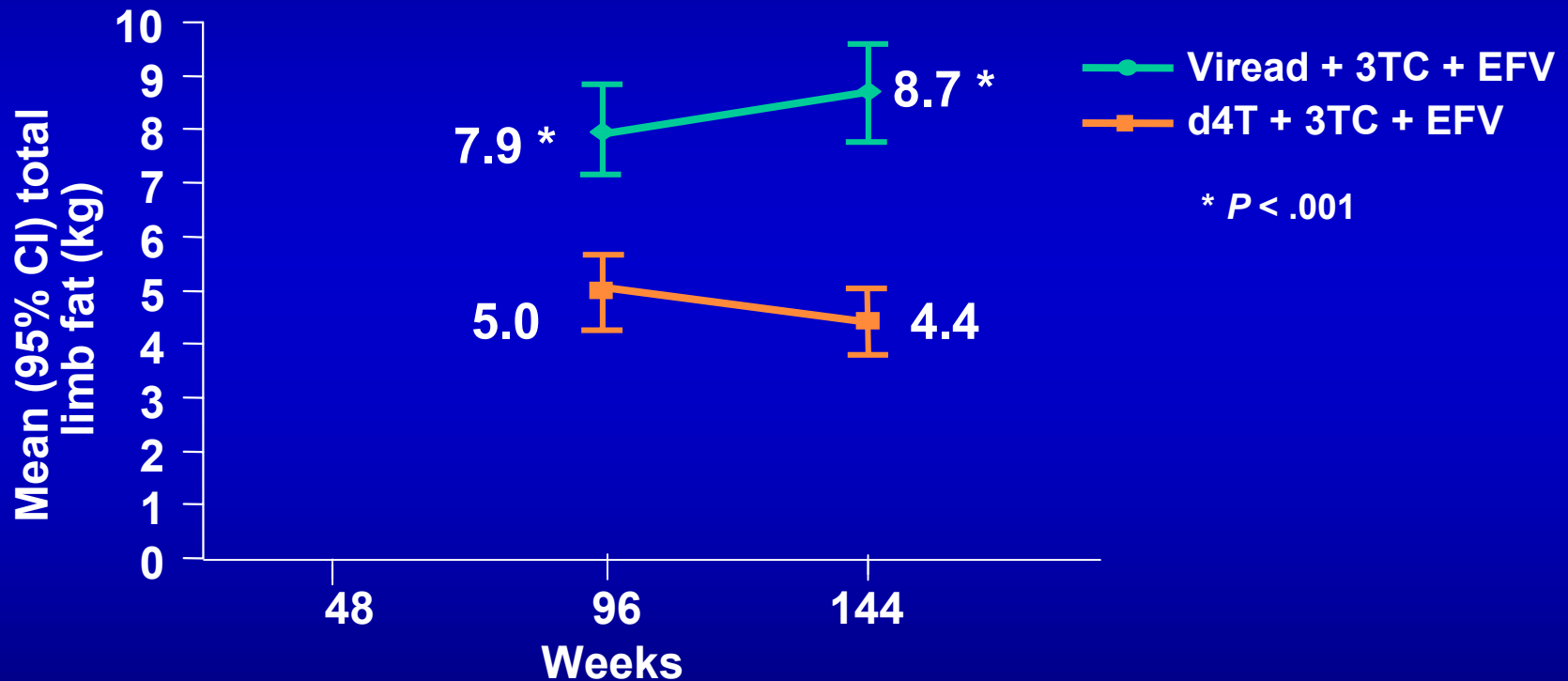


# GS 903: Lipodystrophy



\*  $P < .001$

# GS 903: Limb Fat Changes Week 144



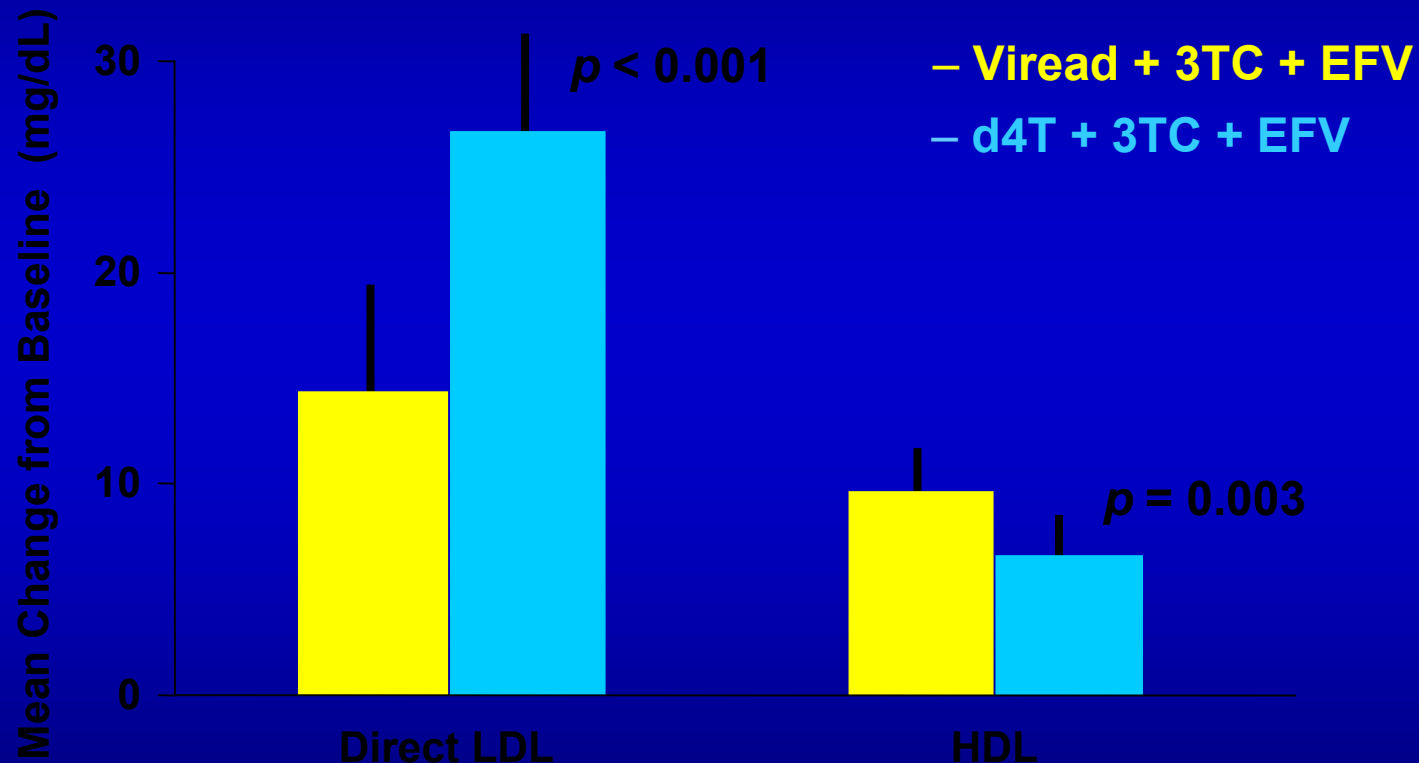
TDF arm  
d4T arm

128  
134

108  
110

## Study 903 – Week 144

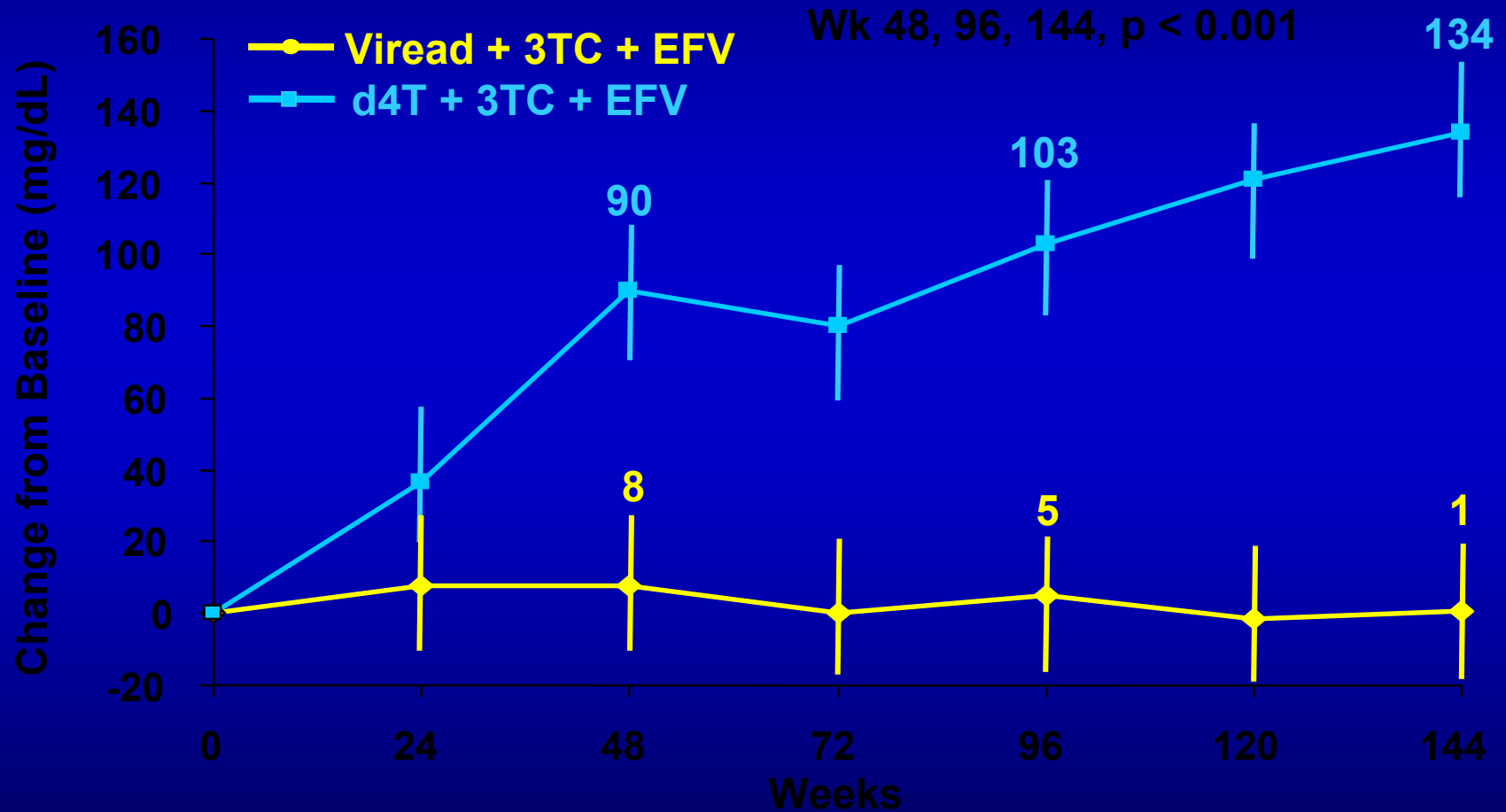
# Mean (95% CI) Change in Fasting HDL and LDL Cholesterol



- Fasting Total Cholesterol: mean increase from baseline was +30 mg/dL in TDF arm vs. +58 in d4T arm (p < 0.001)

# Study 903 – Week 144

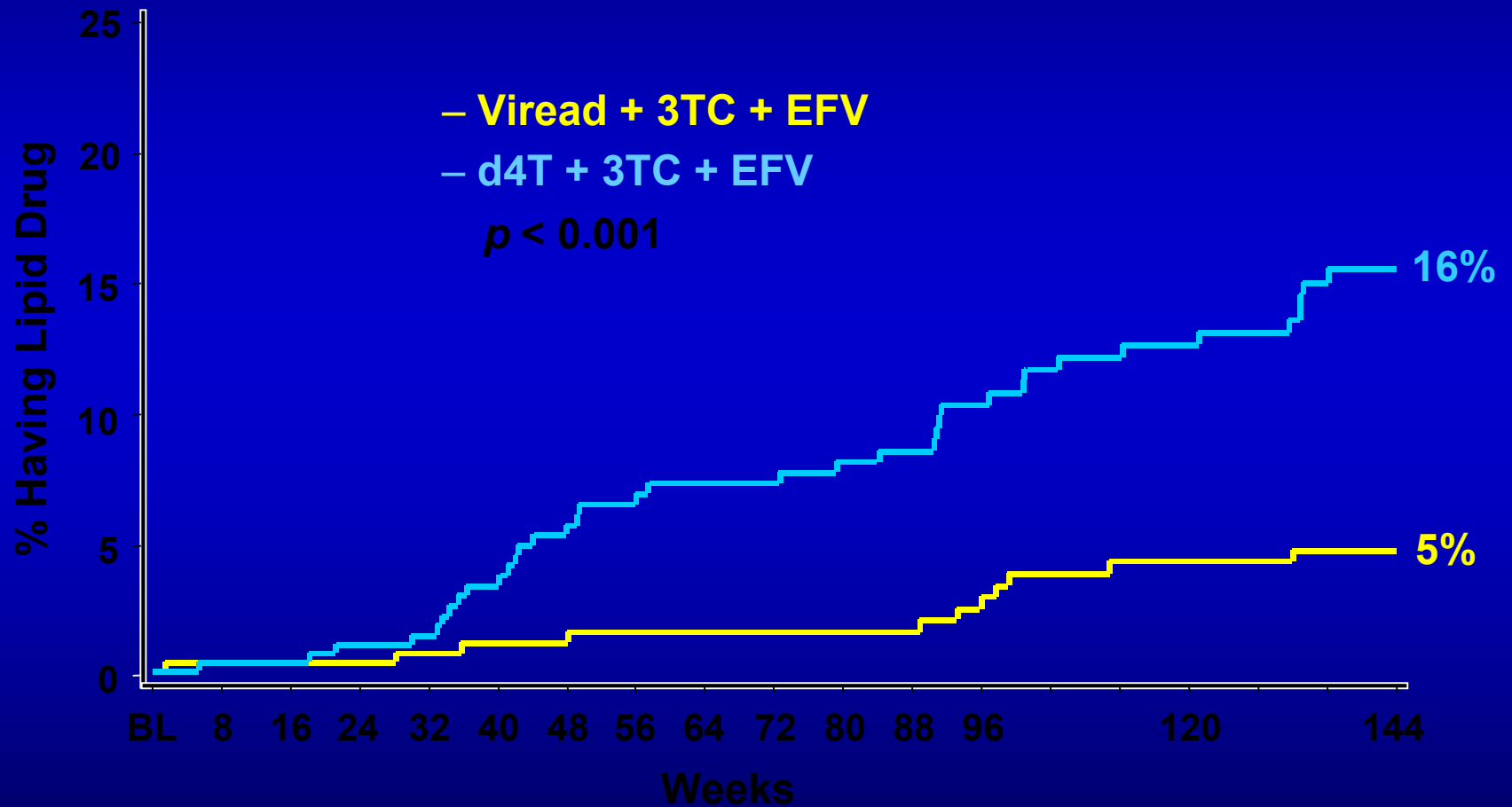
## Mean (95% CI) Change in Fasting Triglycerides



<b>TDF + 3TC + EFV:</b>	<b>234</b>	<b>200</b>	<b>184</b>	<b>183</b>	<b>177</b>	<b>175</b>	<b>170</b>
<b>d4T + 3TC + EFV:</b>	<b>250</b>	<b>211</b>	<b>194</b>	<b>182</b>	<b>179</b>	<b>170</b>	<b>162</b>

# Study 903 – Week 144

## Time to First Lipid Lowering Drug



<b>TDF + 3TC + EFV:</b>	294	282	273	267	257	248	241	231	229	227	224	224	218	210	206
<b>d4T + 3TC + EFV:</b>	301	293	284	275	264	252	242	234	228	225	215	209	201	185	167



# Choice of NRTI Backbone

## ABC/3TC

- Well tolerated
- 1 pill QD, no food restrictions
- No mitochondrial toxicity
- L74V>K65R: no TDF cross-resistance
- Better CD4+ cell count response than AZT/3TC
- **ABC HSR, with potential confusion when combined with NNRTI**
- More patient education required
- Failure with M184V → ↓ susceptibility ABC & 3TC

## AZT/3TC

- Years of clinical experience
- Prevention of K65R or L74V
- Gradual and sequential emergence of TAMs
- **BID dosing, 2 pills/day**
- **TAMs broad → cross-resistance**
- **GI side effects**
- **Hematologic toxicity**
- **Mitochondrial toxicity**

## TDF/FTC

- Longest intracellular half-lives
- Well tolerated
- 1 pill QD, no food restrictions
- No mitochondrial toxicity
- M184V → ↑ susceptibility to TDF
- TDF: nephrotoxicity?
- FTC: hyperpigmentation
- K65R: cross-resistance to ABC, ddI

# L'ossature d'INTI

## Conclusions provisoires 10/04

- Bientôt disponibles : 3 associations fixes de 2 INTI faciles d'utilisation, dont 2 en une prise par jour.
- Les principaux points à prendre en compte pour le choix des INTI dans un premier trt ARV sont la facilité de prise, la tolérance et la toxicité
  - Lorsque utilisés dans un schéma de HAART recommandé, il y a peu de différences entre les associations d'INTI en terme de puissance ou de durée d'efficacité
  - Les petites différences en terme de résistance en cas d'échec concernent peu de patients puisque les taux d'échec sont faibles
- Il est désormais possible de tout avoir :

# L'optimisation, 2 moments clés

- Choisir au mieux le premier traitement antirétroviral chez le patient naïf
- Optimiser un premier traitement efficace sur le plan immuno-virologique
  - Pour une meilleure tolérance immédiate
  - Pour préserver l'avenir (métabolique)
  - Pour une plus grande facilité de prise
  - Sans rien perdre en efficacité immunovirologique

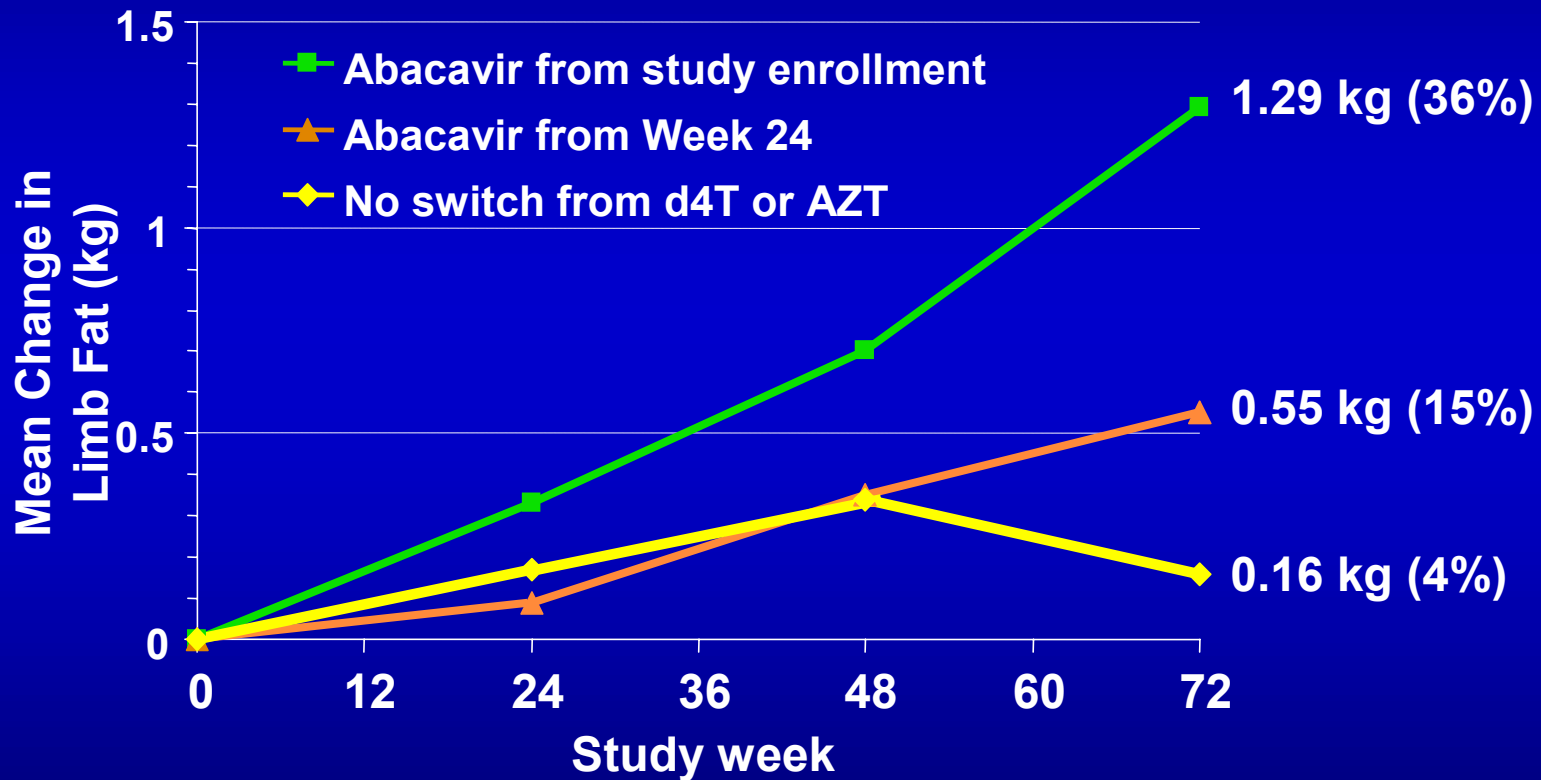
# L'optimisation, 2 moments clés

- Choisir au mieux le premier traitement antirétroviral chez le patient naïf
- Optimiser un premier traitement efficace sur le plan immuno-virologique
  - Pour une meilleure tolérance immédiate
  - Pour préserver l'avenir (métabolique)
  - Pour une plus grande facilité de prise
  - Sans rien perdre en efficacité immunovirologique

# L'optimisation, 2 moments clés

- Choisir au mieux le premier traitement antirétroviral chez le patient naïf
- Optimiser un premier traitement efficace sur le plan immuno-virologique
  - Pour une meilleure tolérance immédiate
  - **Pour préserver l'avenir (métabolique)**
  - Pour une plus grande facilité de prise
  - Sans rien perdre en efficacité immunovirologique

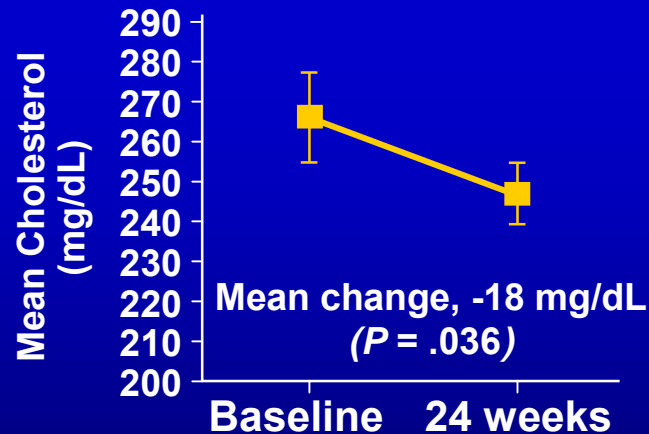
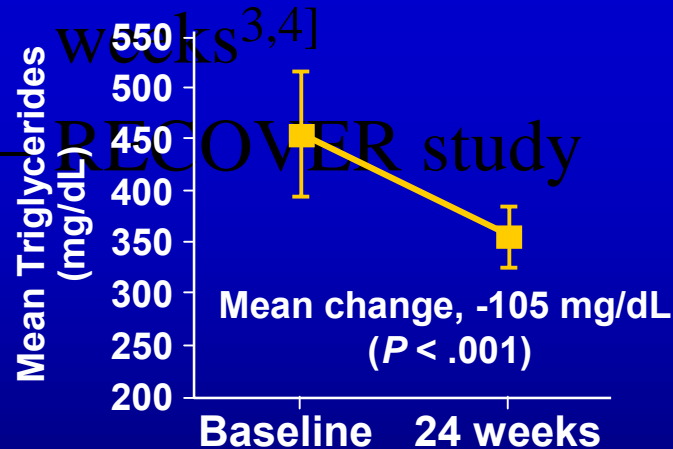
# MITOX: Limb Fat Changes after Switch From AZT or d4T to ABC



n =	47	42	35	33
n =	23	19	15	13
n =	29	25	22	19

# Dyslipidemia: Switching Options

- Switch from d4T to ABC
  - No significant or substantial changes in lipids<sup>[1,2]</sup>
- Switch from d4T to Viread
  - Rapid improvements in lipid levels, within 4



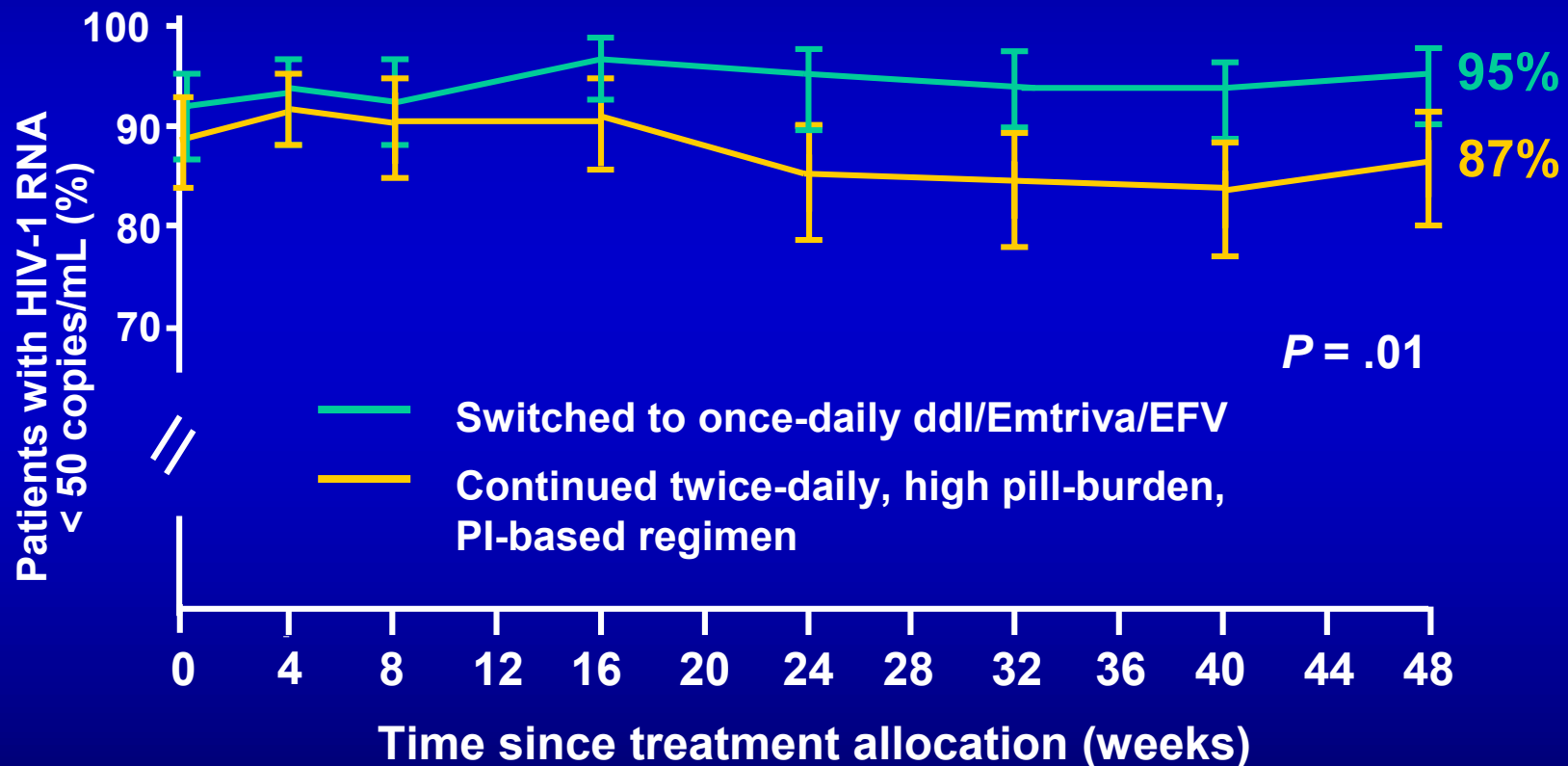
1. Carr A, et al. JAMA. 2002;288:207-215.
2. Moyle G, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2003;33:22-28.
3. Moreno S, et al. ICAAC 2003. Abstract H-855b.
4. Domingo et al. 9 th EACS. Abstract F8/5.

# L'optimisation, 2 moments clés

- Choisir au mieux le premier traitement antirétroviral chez le patient naïf
- Optimiser un premier traitement efficace sur le plan immuno-virologique
  - Pour une meilleure tolérance immédiate
  - Pour préserver l'avenir (métabolique)
  - **Pour une plus grande facilité de prise**
  - Sans rien perdre en efficacité immunovirologique

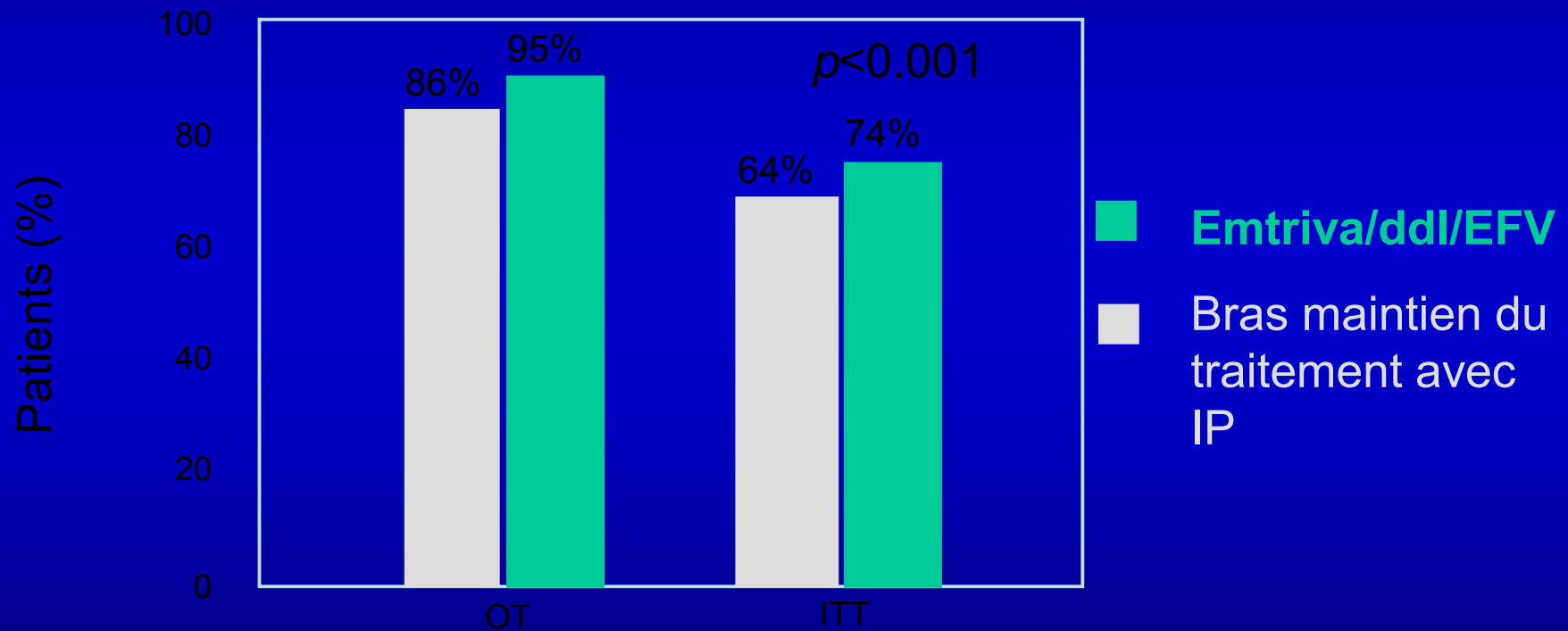


# Alize: Switch from Twice-daily to Once-daily

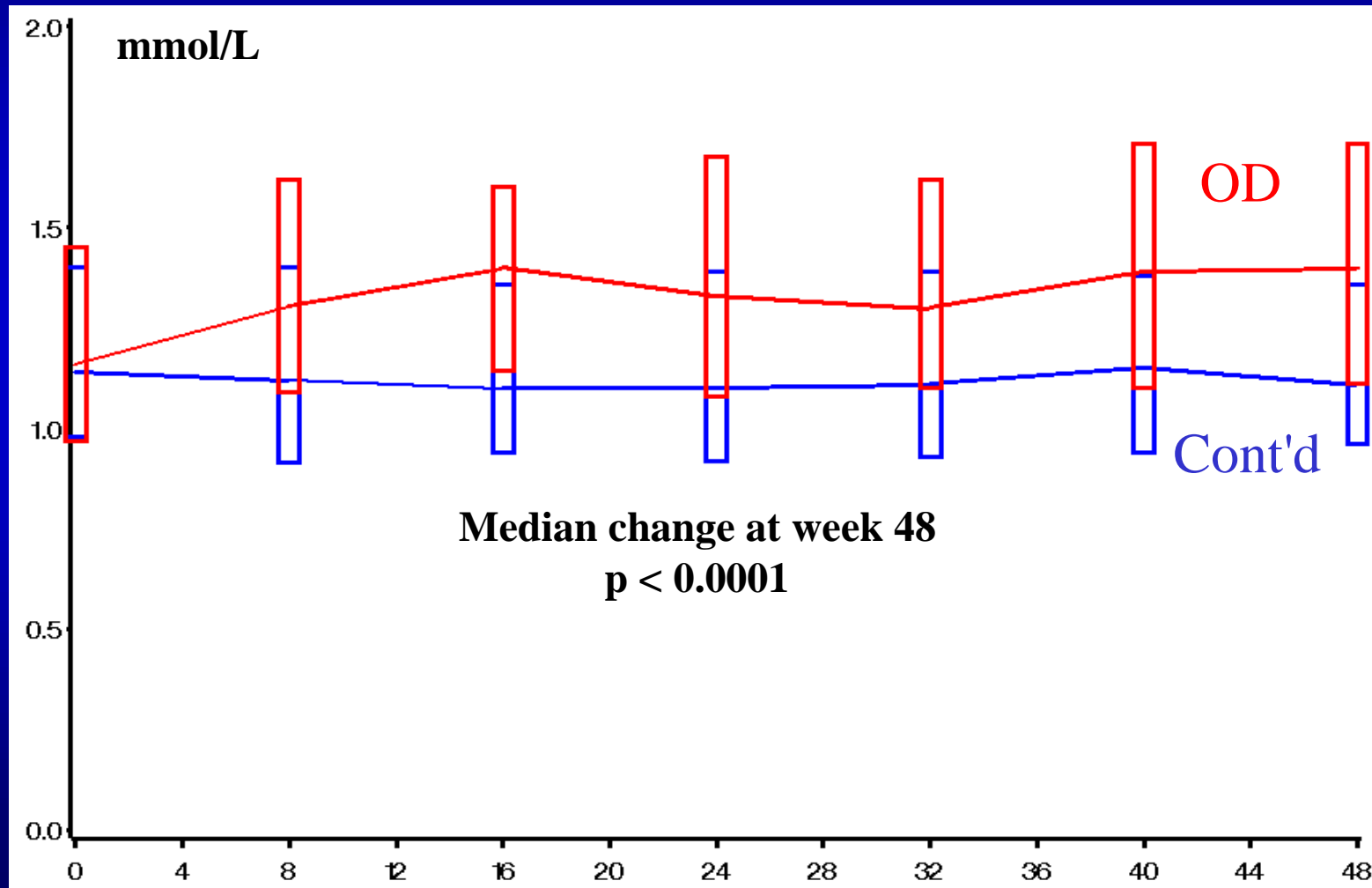


# Etude ANRS 099 : ALIZE

## % de Patients totalement observants du traitement pendant 48 semaines



# Median change in fasting HDL cholesterol



# ABC simplification vs PI continuation in patients with undetectable PVL (CNA30017)

- Open-label, multicenter randomized study
- patients receiving 2 NRTI plus PI for at least 6 months, with a history of undetectable plasma HIV-1 RNA since the initiation of therapy and at screening, randomized to
  - replace the PI with abacavir (n = 105)
  - continue the same treatment (n = 106)
- Endpoints
  - Time to treatment failure
  - Adherence, CD4 count, lipids.

# ABC simplification vs PI continuation in patients with undetectable PVL (CNA30017)



**Table 2.** Adverse events resulting in discontinuation of study treatment.

2NRTI/ABC (events = 8)

Suspected ABC hypersensitivity (n = 2)  
Cytolytic hepatitis or elevated AST/ALT (n = 2)  
Lactate elevation  
Headache, dizziness and pain in jaws  
Diarrhoea  
Duodenal ulcer

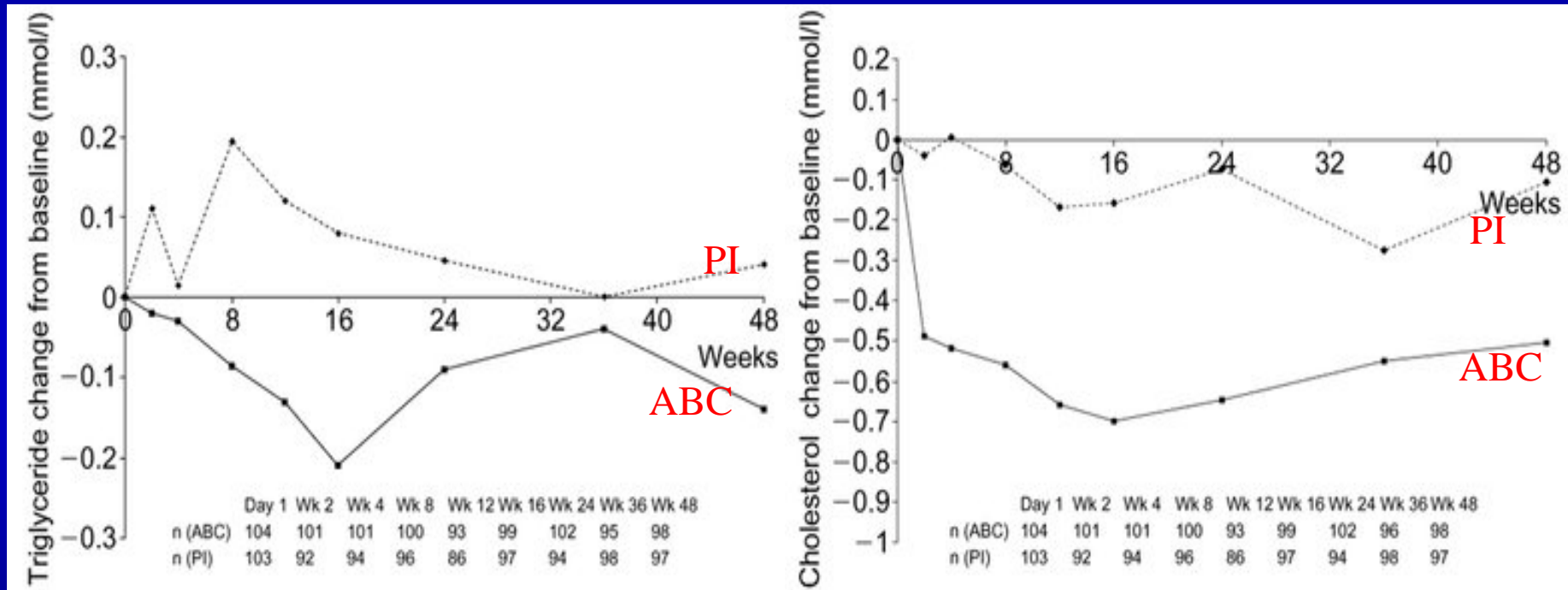
2NRTI/PI (events = 14)

Lipodystrophy (n = 5)  
Nausea and vomiting (n = 3)  
Elevated triglyceride and cholesterol levels (n = 2)  
Lactate elevation  
Worsening renal function  
Nephritis  
Jaundice

ABC, Abacavir; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitors; PI, protease inhibitors.

0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48  
Weeks

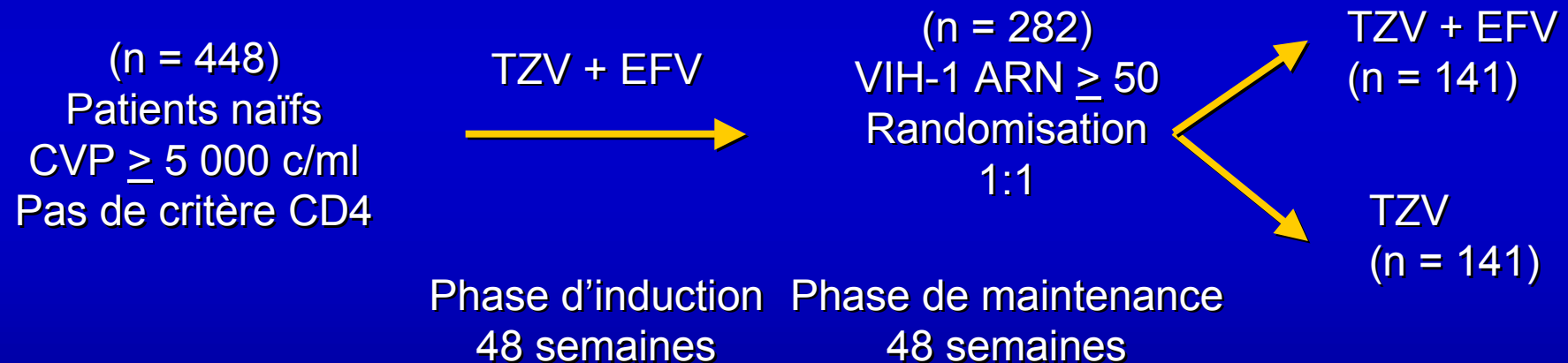
# ABC simplification vs PI continuation in patients with undetectable PVL (CNA30017)



# TZV en allègement chez des patients naïfs : résultats de l'essai ESS 40013

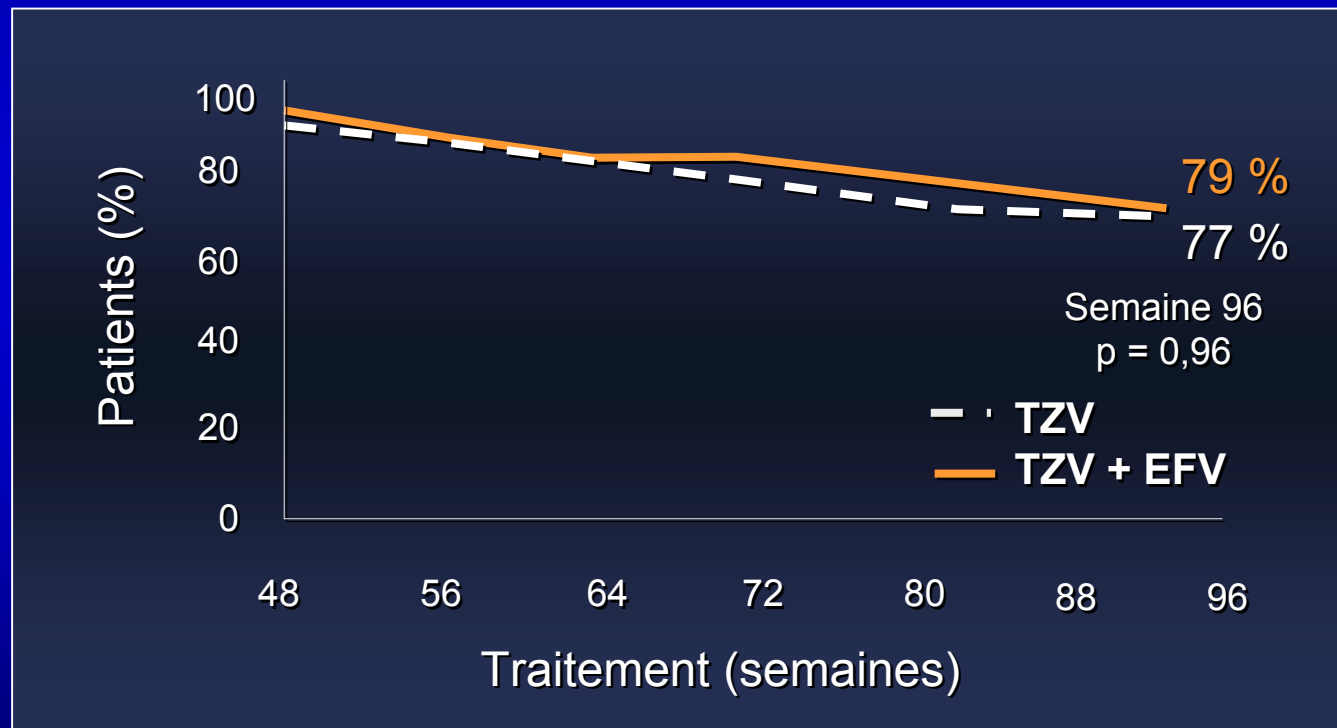
## Schéma de l'essai

(1)



# TZV en allègement chez des patients naïfs : résultats de l'essai ESS 40013

Phase de maintenance :  
(2)  
CVP < 50 copies/ml (ITT M=F)



La non-infériorité de TZV par rapport à TZF + EFV est démontrée



## Conclusions pour la pratique

- Dans la classe des INTI, le d4T expose à un risque plus élevé d'effets indésirables long terme (lipodystrophie, dyslipidémie)
  - Le remplacement du d4T par un INTI mieux toléré (ABC, TDF) permet de diminuer cette toxicité.
- Les patients infectés par le VIH expriment une claire préférence pour les traitements "compacts", en 1 prise par jour.
- Plusieurs essais cliniques ont identifié des