

# J Reynes : Déclaration de conflits d'intérêt

- Consultant, ou membre d'un conseil scientifique, ou intervenant dans un symposium, d'un laboratoire pharmaceutique:  
Abbott, Astellas, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Tibotec
- Investigateur principal d'un essai de l'industrie pharmaceutique:  
Abbott, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Gilead, MSD, Pfizer, Roche, Schering-Plough, Tibotec
- Parts sociales ou actions dans un laboratoire pharmaceutique:  
Aucune

# Nouvelles stratégies pour une meilleure qualité de vie

Prof. Jacques REYNES

- . MIT, CHRU Montpellier
- . UMR 145 UM1-IRD  
« VIH et maladies  
associées »
- . COREVIH-LR



# Quelles sont les attentes vis-à-vis des traitements antirétroviraux ?

- **Le moins d'évènements indésirables**
  - Evénements liés à l'infection VIH  
Infections, Cancers, Troubles neurocognitifs, Transmission
  - Evénements liés au traitement
- **Le moins de contraintes**
  - Conditions de prise (nb de cp et prises/j, horaire)
  - Conservation et confidentialité
  - Co-administrations (interactions)
  - Pardonance

# Intégrer 4 nouvelles générations ou classes

- Inhibiteurs de protéase de nouvelle génération

Atazanavir +/- r, Darunavir/r

- INNTI de 2<sup>ème</sup> génération

Etravirine, Rilpivirine, Lersivirine...

- Inhibiteurs d'intégrase

Raltégravir, Elvitégravir/GS, S/GSK 1349572

- Inhibiteurs de CCR5

Maraviroc, Vicriviroc

# Stratégies nouvelles et besoins dans chaque situation

- Situation « traitement initial »

- Primo-infection

- Bénéfice ?, Durée ?
- Intensité du tt et Activité dans différents compartiments

- Précoce

- Pour l'instant trithérapies recommandées « classiques » avec effets indésirables précoces et/ou tardifs
- Simplicité (QD)

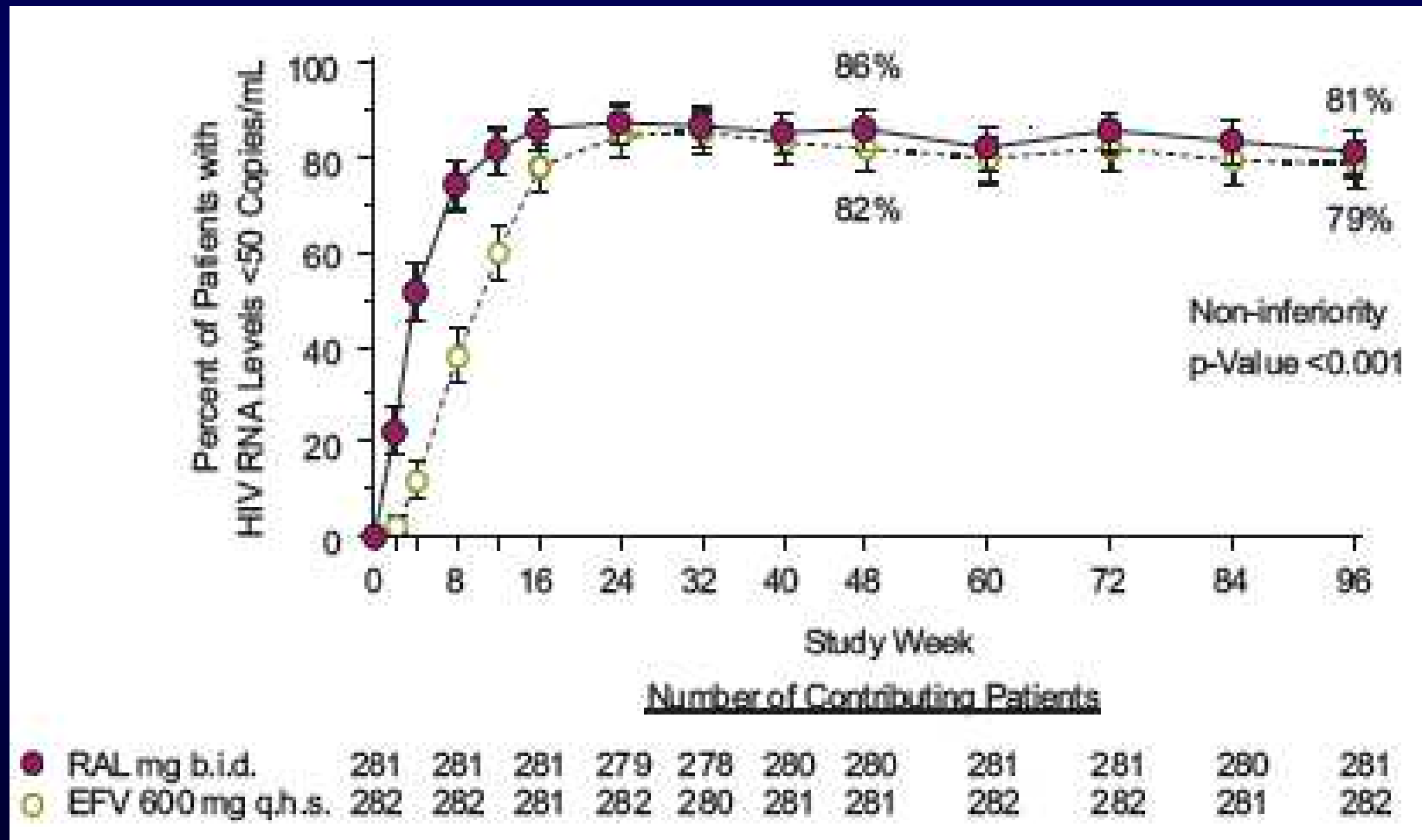
- Tardif

- Efficacité (CV, tropisme), tolérance, interactions
- Reconstitution immunitaire, encéphalopathie



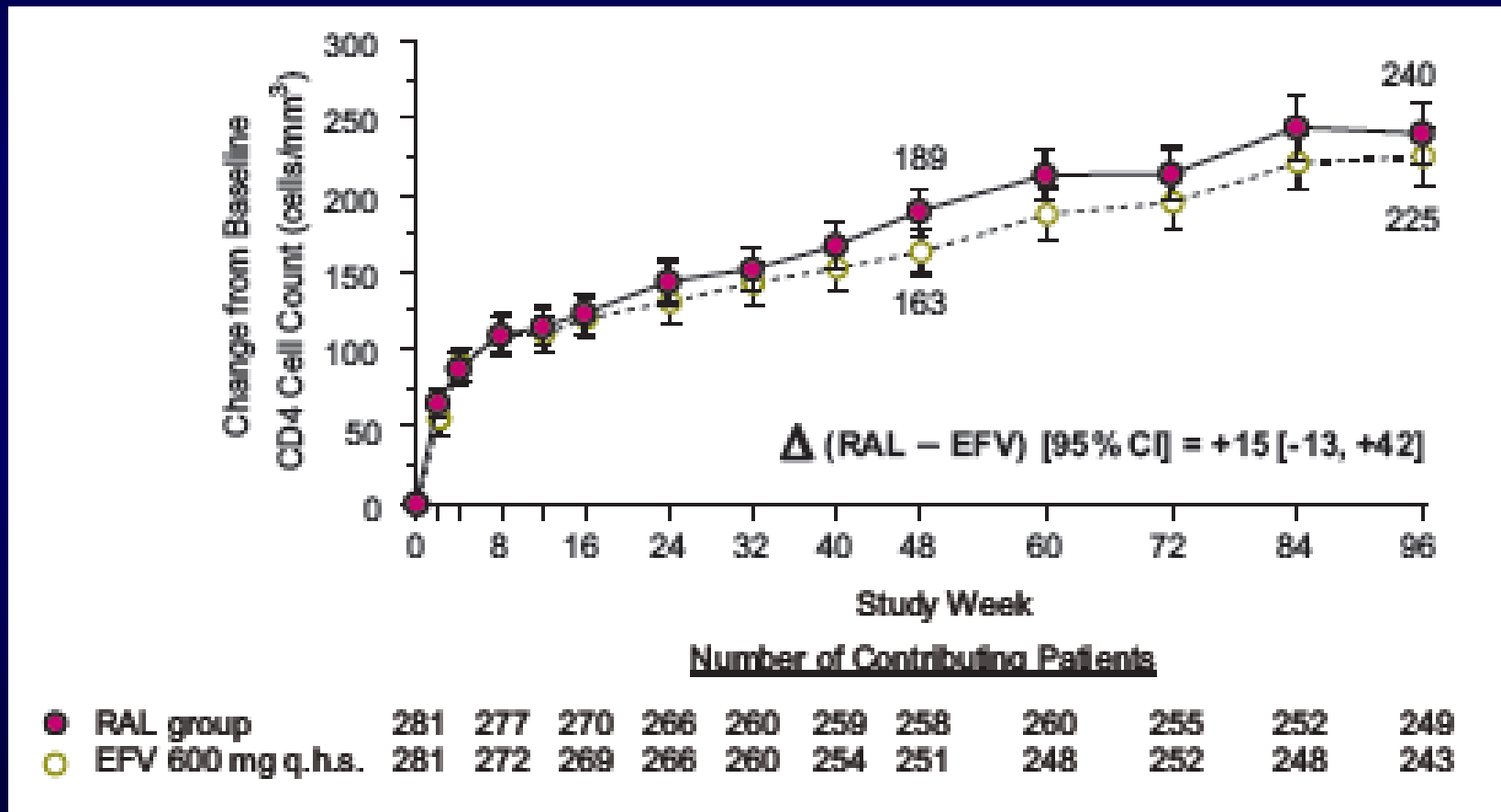
# Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement - Résultats à S96

CV < 50 c/ml (ITT NC = E), % (IC 95 %)



# Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement - Résultats à S96

## Gain en CD4





...de l'ICAAC/IDSA 2008  
et de l'HIV9 2008

# Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement – Résultats à S48 (7)

## Événements indésirables, n (%)

	<b>RAL</b> (n = 281)	<b>EFV</b> (n = 282)	<b>p</b>
<b>Événements cliniques liés à ARV d'intensité modérée à sévère</b>	<b>16 %</b>	<b>31,9 %</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Céphalées	11 (3,9 %)	13 (4,6 %)	
Vertiges	4 (1,4 %)	18 (6,4 %)	
Insomnies	10 (3,6 %)	9 (3,2 %)	
Nausées	8 (2,8 %)	10 (3,5 %)	
Fatigue	4 (1,4 %)	8 (2,8 %)	
Diarrhées	3 (1,1 %)	8 (2,8 %)	
Rash	0 (0 %)	8 (2,8 %)	
Rash maculo-papuleux	0 (0 %)	7 (2,5 %)	
<b>Événements graves</b>	<b>10 %</b>	<b>9,6 %</b>	<b>0,89</b>
Décès	2 (0,7 %)	0 (0 %)	
Cancers (7 Kaposi, 1 LMNH, 1 cancer anal, 1 cancer os)	1 (0,4 %)	9 (3,2 %)	
<b>Événements neuropsychiques S0-S8</b>	<b>10,3 %</b>	<b>17,7 %</b>	<b>0,015</b>



# PROGRESS

## RAL + LPV/r BID

### Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) Combined With Raltegravir (RAL) Provides More Rapid Viral Decline Than LPV/r Combined With Tenofovir Disoproxil Fumarate/Emtricitabine (TDF/FTC) in Treatment-naïve HIV-1 Infected Subjects

Thomas Podsadecki, M.D., Min Tian, M.S., Linda Fredrick, M.S., Adebayo Lawal, M.D., Barry Bernstein, M.D.

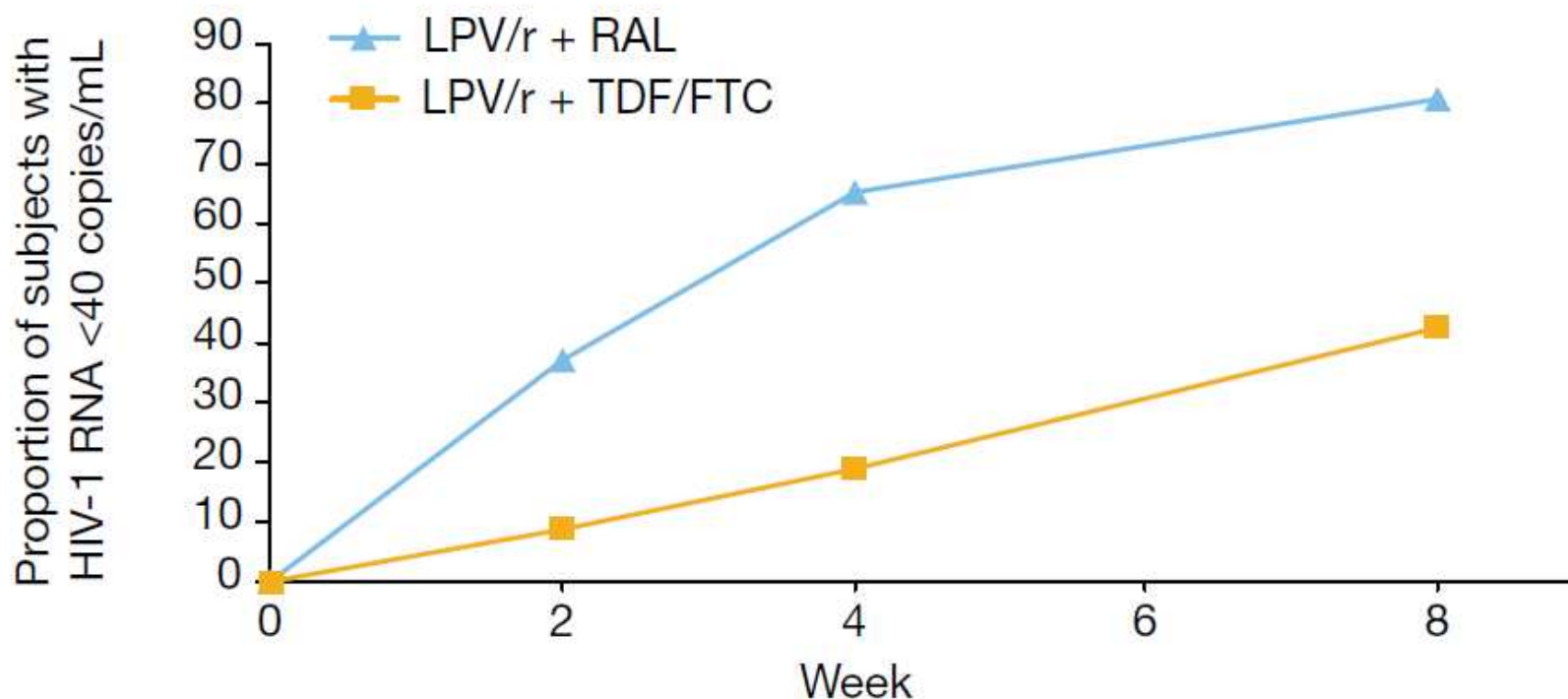
Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA

Corresponding author: Thomas Podsadecki; Abbott Laboratories, 200 Abbott Park Road, Dept. R48U, AP-30, Abbott Park, IL 60064, thomas.podsadecki@abbott.com

15th Annual Conference of the British HIV Association (BHIVA) • 1-3 April 2009 • Liverpool, UK

Poster #P31

Figure 2. Proportion of subjects with HIV-1 RNA <40 copies/mL (observed data analysis)



LPV/r + RAL, % (n/N)

37.0 (37/100)

65.3 (66/101)

80.8 (80/99)

LPV/r + TDF/FTC, % (n/N)

8.8 (9/102)

18.8 (19/101)

42.6 (43/101)

P-value<sup>a</sup>

<0.001

<0.001

<0.001

# Stratégies nouvelles et besoins dans chaque situation

- Situation virologique « contrôlée »
  - Switch pour intolérance
    - Contraintes de prise et injections
    - Troubles métaboliques et cardiovasculaires
    - Troubles digestifs, Troubles neuropsychiques
  - Simplification
    - QD, monothérapie IP
  - Optimisation immunologique
  - Optimisation virologique?

# Switch pour intolérance

2 essais illustrant les risques et avantages:

- Essais SWITCHMRK 1 et 2 (LPV/r remplacé par RAL)
- Essai ANRS EASIER (T20 remplacé par RAL)

- Avant de remplacer un médicament antirétroviral en cours par le raltégravir chez les patients dont la charge virale est bien contrôlée ( $< 50$  c/ml) sous traitement, il est indispensable de s'assurer (en considérant toute l'histoire thérapeutique du patient) que les médicaments qui seront associés au raltégravir sont pleinement actifs.

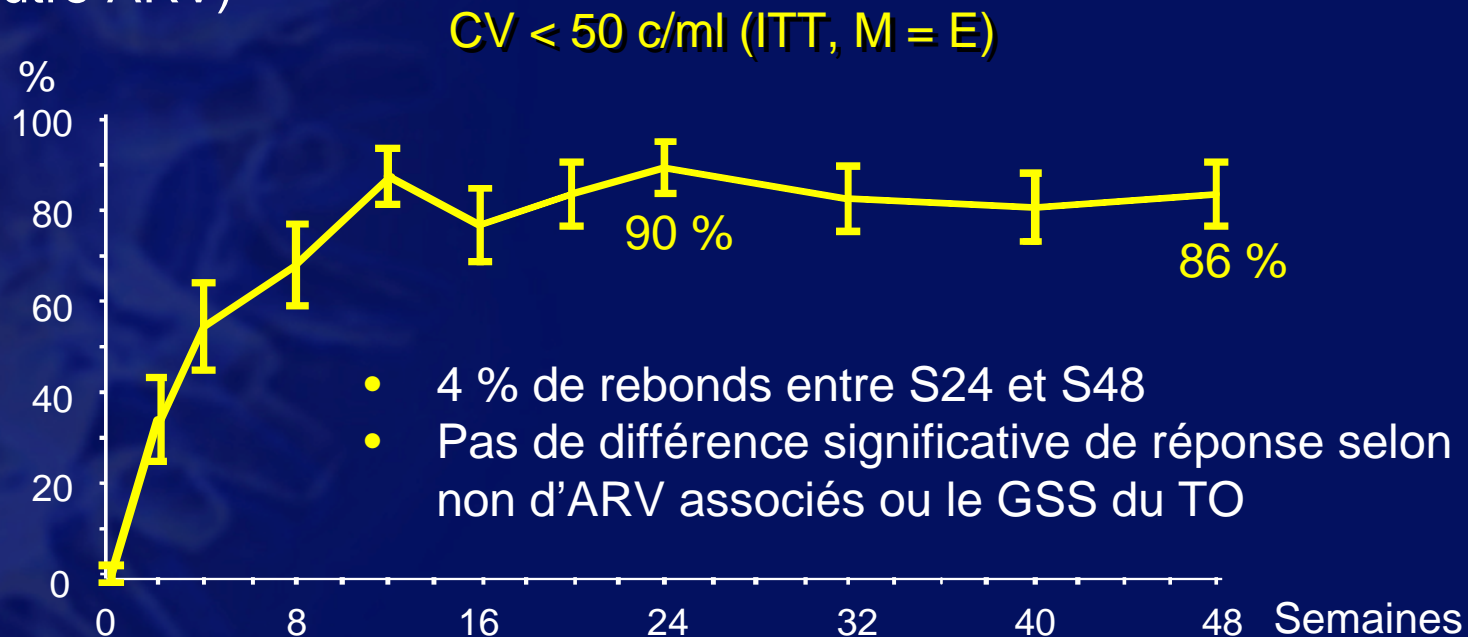
*Addendum du 20 avril 2009*

# Stratégies nouvelles et besoins dans chaque situation

- Situation virologique « non contrôlée »
  - Inobservance
    - QD et coformulation
  - Echec virologique
    - Optimisation maximale
    - Nouveaux Composés ou Classes

## Essai TRIO : raltégravir + etravirine + darunavir/r chez des patients en multi-échec - Résultats à S48

- Essai ANRS139, multicentrique non comparatif
- 103 patients, médiane CD4 à J0 : 255/mm<sup>3</sup>, médiane CV à J0 : 4 log<sub>10</sub> c/ml (IQR : 3,6 - 4,6)
- 83 % des patients reçoivent également des INTI, 12 % ENF
- 14 % reçoivent uniquement la trithérapie RAL + ETR + DRV/r (sans autre ARV)



- Gain médian de CD4 à S48 : 108/mm<sup>3</sup>

## Efficacité du raltégravir sans IP associé chez des patients lourdement prétraités (1)

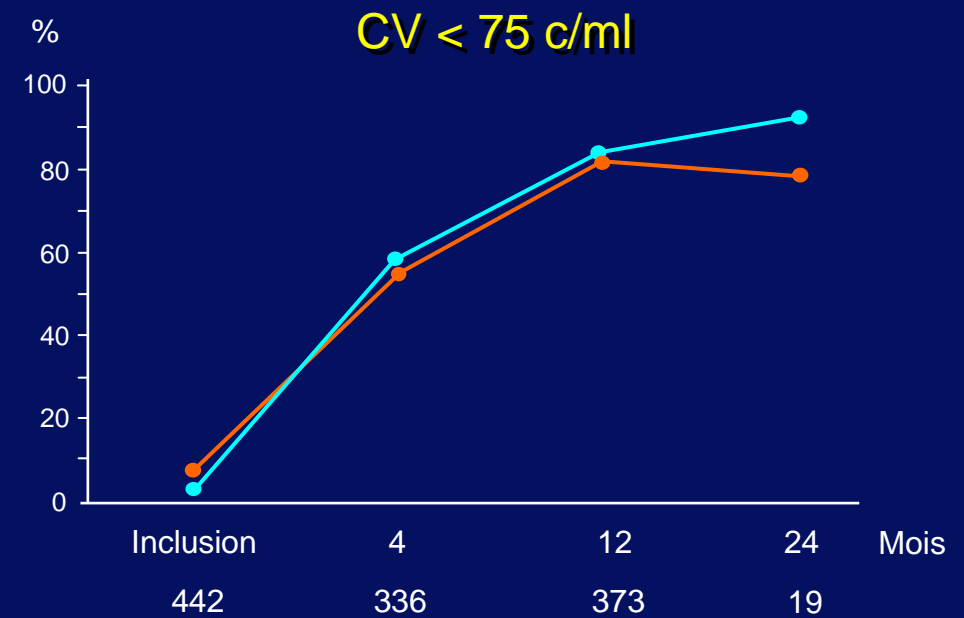
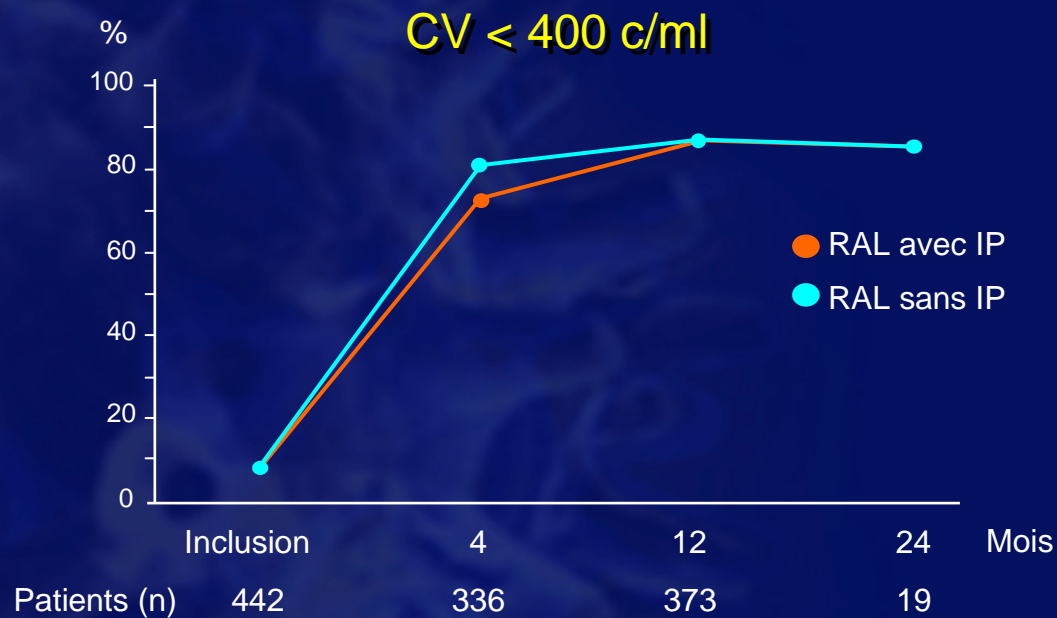
- Données issues du programme d'accès (EAP) au raltégravir pour les patients en échec virologique (R à 3 classes)

### Caractéristiques initiales des patients recevant ou non un IP

	RAL avec IP (n = 332)	RAL sans IP (n = 110)	p
CV (log <sub>10</sub> c/ml)	5,06	5,01	NS
Nombre d'ARV introduits	4,1	3,8	0,0004
GSS	1,8	1,7	NS
DRV dans association (n)	288 (87 %)	0	
ETR dans association (n)	120 (36 %)	73 (66 %)	

- Pas de différence significative dans la réponse virologique (CV < 400 c/ml et < 75 c/ml) à S4, S12, S24

## Efficacité du raltégravir sans IP associé chez des patients lourdement prétraités (2)



- Rebonds virologiques (CV > 75 c/ml) :
  - RAL avec IP = 13/332 (3,9 %)
  - RAL sans IP = 4/110 (3,6 %)
- Évolution des CD4 similaire avec ou sans IP

# Objectifs thérapeutiques actuels

- Virologique: Indétectabilité de l'ARN VIH plasmatique
- Immunologique: Reconstitution immunitaire
  - CD4 > 500/mm<sup>3</sup>

HIV-Infected Adults With a CD4 Cell Count Greater Than 500 Cells/mm<sup>3</sup> on Long-Term Combination Antiretroviral Therapy Reach Same Mortality Rates as the General Population

Lewden et al. JAIDS 2007

- Clinique: Qualité de vie



# CHOIX et CHANGEMENTS

- Adaptation individuelle en évitant la « bougeotte » et la sclérose
- Equilibre Bénéfices/Risques avec des critères composites