

Jeudi 29 Octobre 2009

10h45 - 12h15 Sessions trans-professionnelles « Qualité de vie »

Salle 1

o Session n°1 : Quel(s) traitement(s) de première ligne ?

Modérateur : P.-M. GIRARD (Le Kremlin Bicêtre)

Rapporteur : I. RAVAUX (Marseille)



- Place des NNRTI - *L. CUZIN (Toulouse)*
- Place des IP et des IP boostés - *C. ALLAVENA (Nantes)*
- Nouvelles molécules et les NRTI ? - *J. REYNES (Montpellier)*



Société Française de
Lutte contre le Sida

XV^e Assises & X^e Congrès de la Société Française de Lutte contre le Sida

Conflits d'intérêts 2009

- ▶ Gilead, Boehringer Ingelheim, Janssen-Tibotec, BMS et GSK

ROCHE SHERING m'ont permis d'assister à des congrès

- ▶ Boehringer Ingelheim et BMS, ROCHE Gilead, m'ont demandé

de participer à des groupes de réflexion



La qualité de vie, sous l'angle individuel, c'est ce qu'on se souhaite au nouvel an : non pas la simple survie, mais ce qui fait la vie bonne santé, amour, succès, confort, jouissances bref, le bonheur...

Anne Fagot-Largeault (1991)



Débat limité aux molécules qui ont AMM en 1 ère LIGNE NNRTI/ IP/r /RALTEGRAVIR

Plan

- ▶ Efficacité : « J'ai confiance »
- ▶ Tolérance : « Je me sens en forme(s) »
- ▶ Adhérence : « Mon traitement est simple»

- ▶ Et je fais de beaux rêves

- ▶ Limité aux molécules qui ont AMM en I ÈRE LIGNE



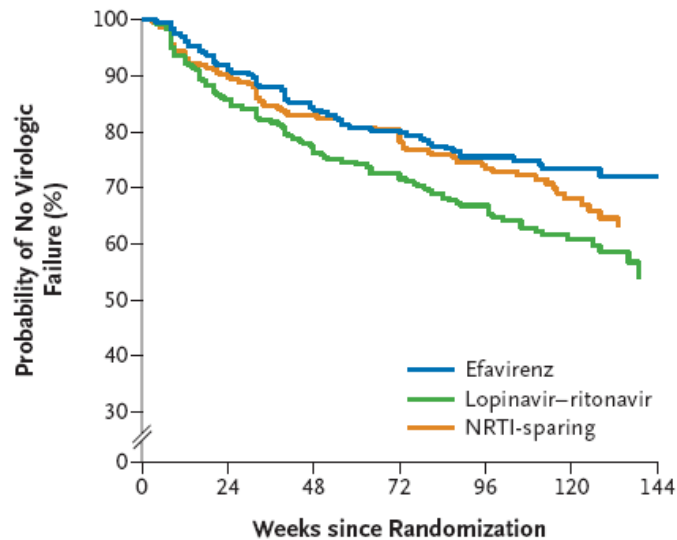
Efficacité EFV NVP

EFV

ACTG 5142 : Efavirenz ou lopinavir

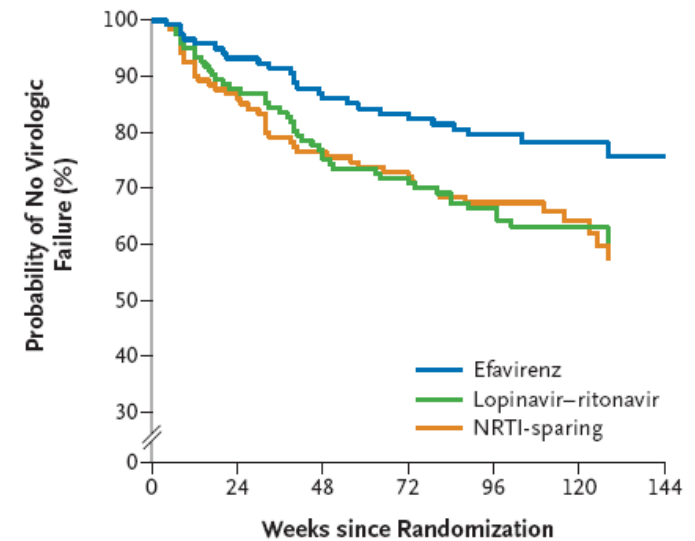
2 INTI = 3TC
+ ZDV ou d4T XR ou TDF
au choix du clinicien

A All Patients



No. at Risk							
Efavirenz	250	210	186	173	142	73	19
Lopinavir-ritonavir	253	210	185	168	140	74	14
NRTI-sparing	250	215	189	181	149	73	17

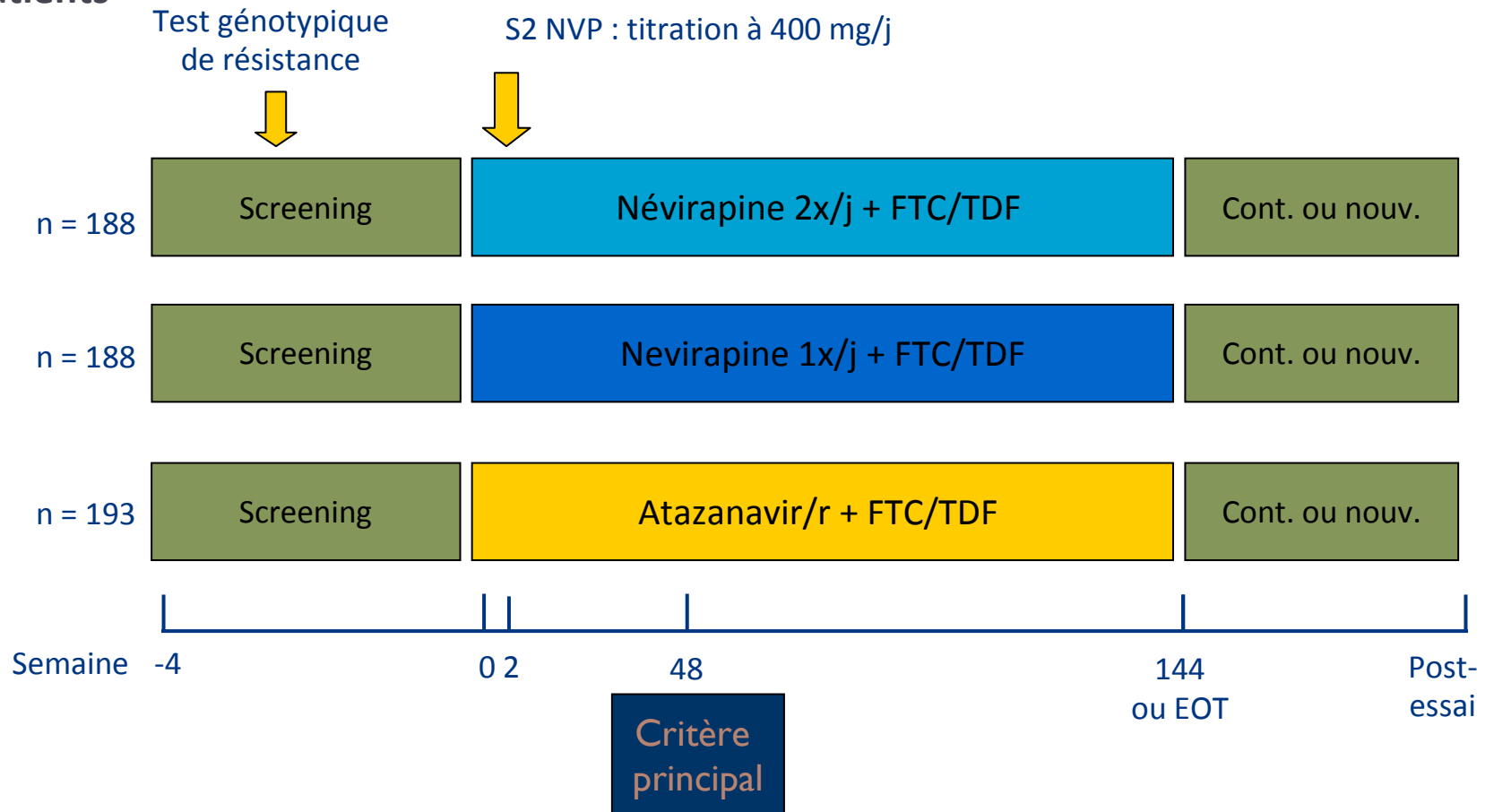
B HIV-1 RNA $\geq 100,000$ Copies



No. at Risk							
Efavirenz	121	108	96	90	76	40	11
Lopinavir-ritonavir	123	105	90	81	67	32	6
NRTI-sparing	122	102	86	81	66	35	9

NVP, étude ArTEN

569 patients



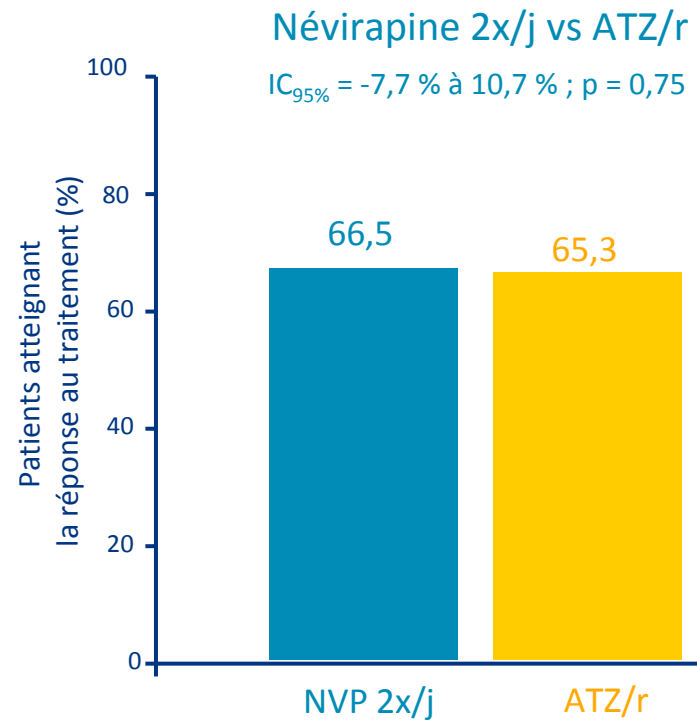
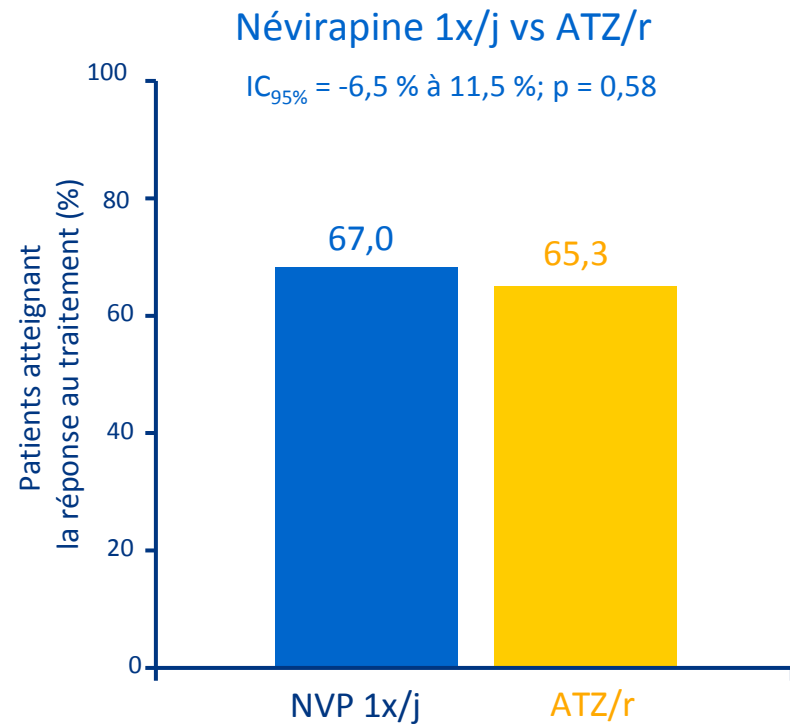
ARTEN /valider les critères de sécurité de la Nevirapine

AUTRES NNRTI INTELENCE NON PAS EN 1^{ère} ligne



NVP, étude ArTEN

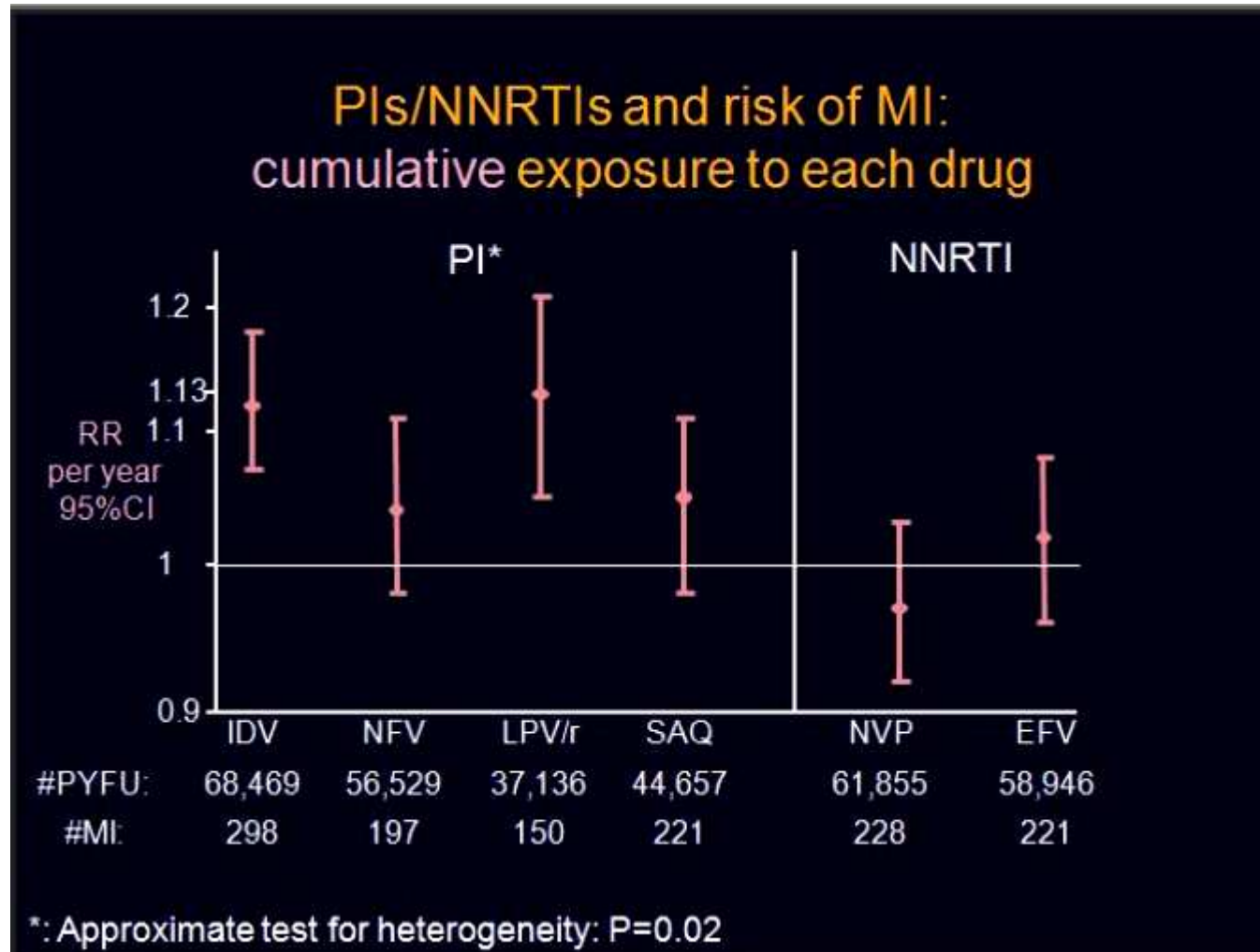
S48 : Non infériorité des deux bras de NVP vs ATV/r



A dark blue background with a white rectangular box containing the word 'Tolérance'. The box has a thin white border and a vertical white bar on the left side. The word 'Tolérance' is written in a white serif font.

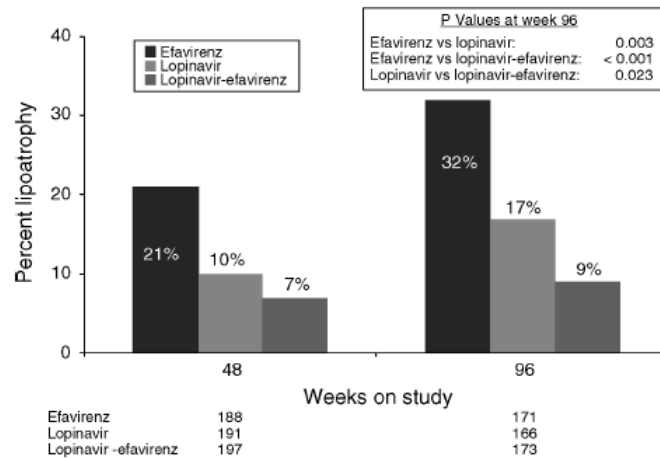
Tolérance

Risque cardio-vasculaire



EFZ, ACTG 5142

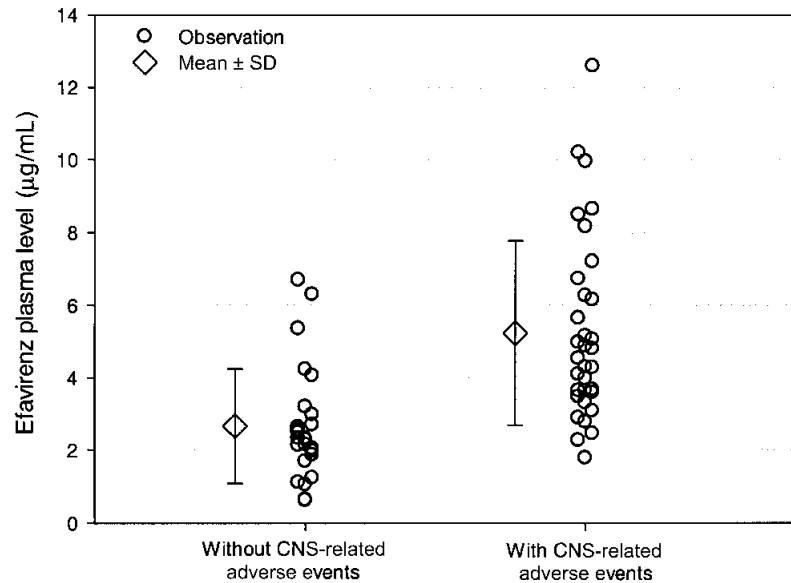
Episode 1 : Proportion de patients avec lipo-atrophie



Episode 2 : rôle des INTIs associés

Treatment	N per group	Multivariate odds ratio (95% CI) ^a	Multivariate P
Lopinavir + efavirenz (reference)	173	1.0	–
Lopinavir			
With stavudine	43	5.09 (2.22–11.65)	<0.001
With zidovudine	73	2.07 (0.92–4.68)	0.08
With tenofovir	50	0.67 (0.19–2.42)	0.54
Efavirenz			
With stavudine	41	11.1 (4.92–24.89)	<0.001
With zidovudine	63	6.93 (3.33–14.40)	<0.001
With tenofovir	67	1.43 (0.58–3.54)	0.44

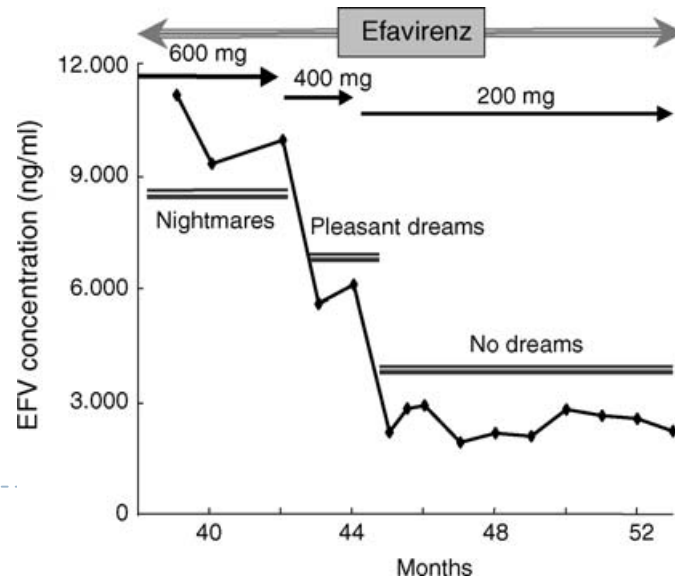
EFZ, effets neuro-psy., dosage ?



Diminution dose

No. (%) of subjects who reported symptom status during efavirenz treatment

Symptom	Present ^a (n=14)	Improved ^b	Disappeared ^b
Dizziness	8 (57)	8 (100)	4 (50)
Strange dreams	7 (50) ^c	7 (100) ^c	0 (0)
Depression	5 (36)	5 (100)	1 (20)
Irritability	5 (36)	5 (100)	1 (20)
Concentration problem	4 (29)	4 (100)	2 (50)
Sleep difficulty	3 (21)	3 (100)	0 (0)
Any of the above	10 (71) ^c	10 (100) ^c	4 (40)



Utilité de déterminer allèle CYP2B6 ??

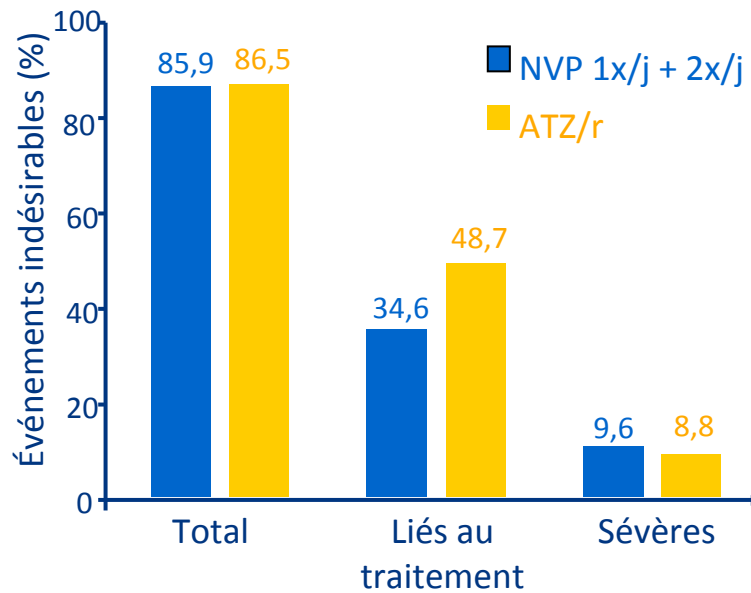
Gutiérrez CID 2005

Gatanaga CID 2007

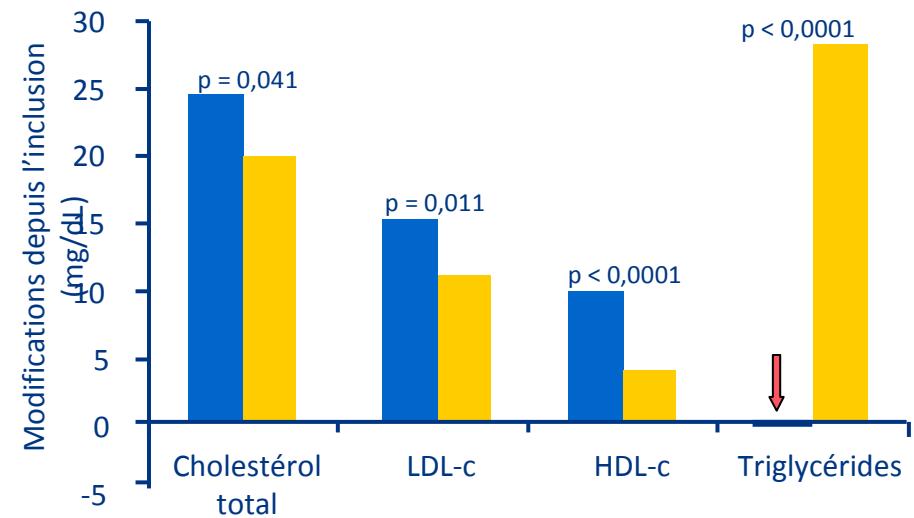
Gatanaga AIDS 2009

ArTEN: Effets indésirables

Incidence des événements indésirables



Profil lipidique de NVP vs ATV/r



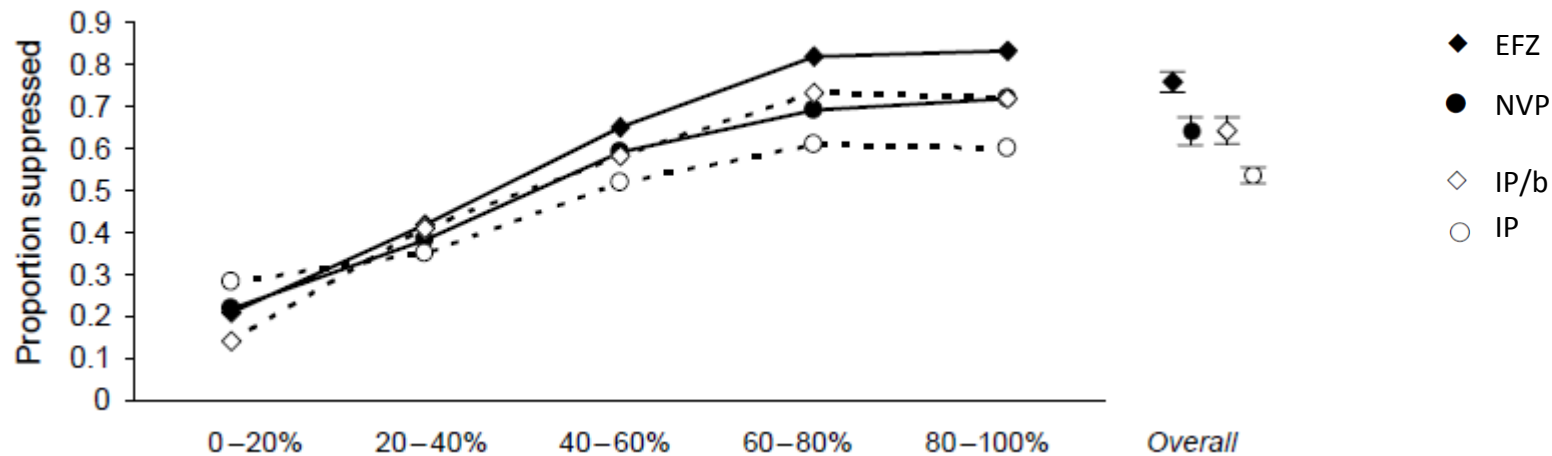


Adhérence

Relation adhérence - efficacité

- ▶ 6394 pts initiant un TRT entre 1996 et 2004
- ▶ Adhérence
 - ▶ 67% sous EFV, 65% sous NVP
 - ▶ 59% sous IP/b, 61% sous IP

p < 0,001



Stratégies et Éducation Thérapeutique

- ▶ Adhérence variable dans le temps
- ▶ Importance +++ à la phase initiale de décroissance virale quelques soient les molécules
- ▶ Accompagnement thérapeutique dès (avant ?) la première prescription
- ▶ Quand la CV est contrôlée les molécules à longue demi-vie (INNTI) permettent plus d'écarts sur les horaires de prise («pardonance»)





Résistance

Résistance de classe ?

- Algorithme ANRS juillet 2007 :
 - Les mutations prises en compte sont les 13 identifiées à partir des de l'essai DUET :
 - Résistance si ≥ 4 mutations
 - Résistance possible si 3 mutations
- 2 049 tests génotypiques à Lyon :
 - Résistance à EFV et/ou NVP : 22,4 %
 - Résistance à ETV : < 1,5 %

Nombre de mutations	% de sujets
0	79,9
1	15,1
2	3,9
3	0,9
4	0,25
5	0,05

Qualité de vie et qualité des soins

Quel traitement de première
ligne ?

Place des Inhibiteurs de Protease
et des inhibiteurs de protease
boostés

Conflits d'intérêt : Gilead, Tibotec, BMS, MSD, Boehringer Ingelheim

Qualité de vie au centre du problème

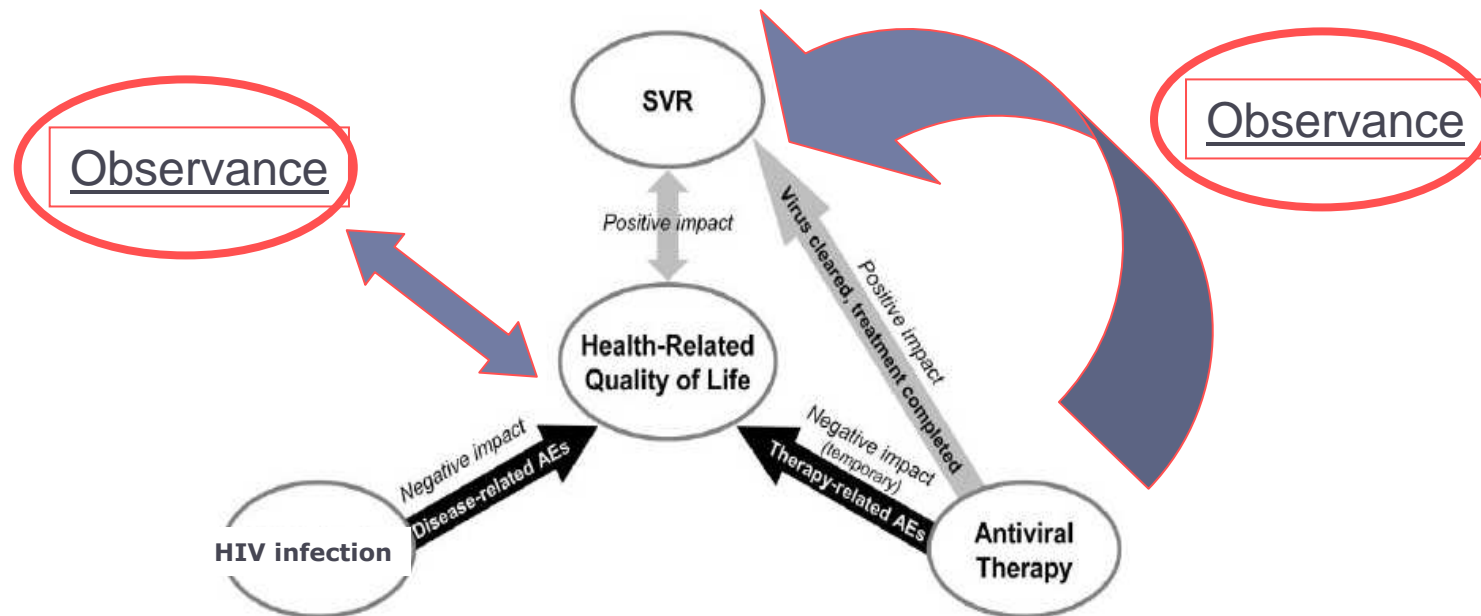


Fig. 2. Chronic infectious **HIV infection** compromise HRQL directly due to disease-related side effects or indirectly through treatment-related side effects. Successful antiviral therapy in patients with CHC improves HRQL directly because of cessation of treatment-related adverse effects and indirectly due to disease eradication.

IP et Qualité de vie

Avant de débiter le traitement

Expliquer, informer, faire participer le patient

Après la mise en route du traitement

accompagner

- ▶ Simplicité du traitement
- ▶ Tolérance
- ▶ Adhérence et « confort » virologique



Recommandations françaises

Choix de l'IP

- ▶ Lopinavir/r
 - ▶ 800/200 mg en 1 ou 2 prises par jour
- ▶ Fosamprénavir/r
 - ▶ 700/100 mg 2 fois par jour
- ▶ Atazanavir/r
 - ▶ 300/100 mg 1 fois par jour

Addendum du 20 avril 2009

- Darunavir/r
 - 800/100 mg 1 fois par jour
 - En particulier si CV>5 log
- Saquinavir/r
 - 1000/100 mg 2 fois par jour
 - En particulier si risque cardio vasculaire élevé

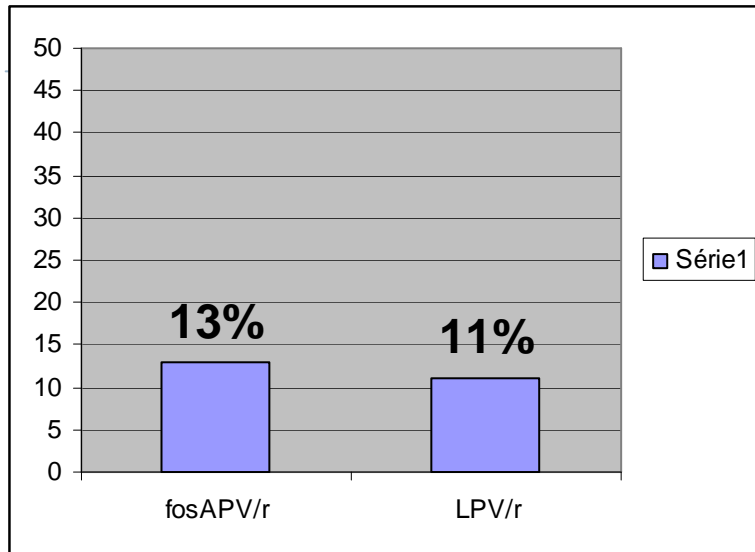


Peu de contraintes de prise

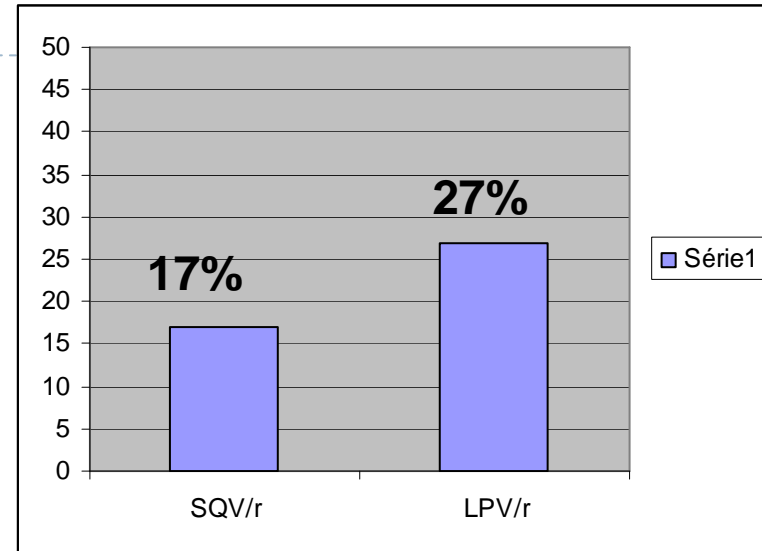
- ▶ Une ou 2 prises par jour
 - ▶ Kivexa[®] ou Truvada[®]
 - +
 - 1 prise/j : ATZ/r, DRV/r ou LPV/ r
 - 2 prises/j : LPV/r, FPV/r ou SQV/r
- ▶ Pas/peu de contraintes de prises
 - ▶ Pendant ou en dehors des repas (sauf DRV, FPV)
 - ▶ Le matin ou le soir



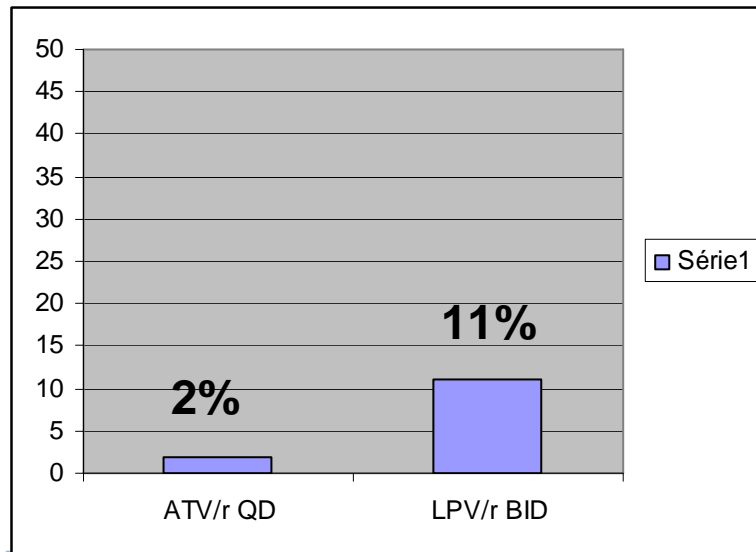
Diarrhées grade 2 – 4 (%)



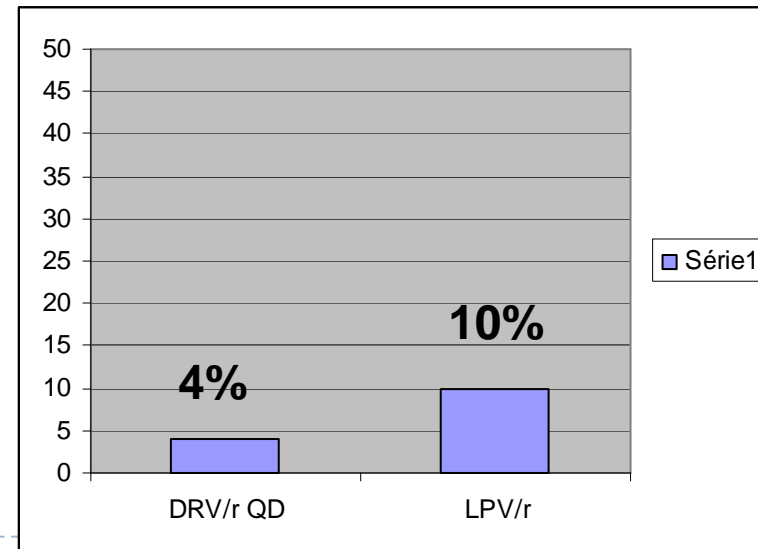
KLEAN



GEMINI

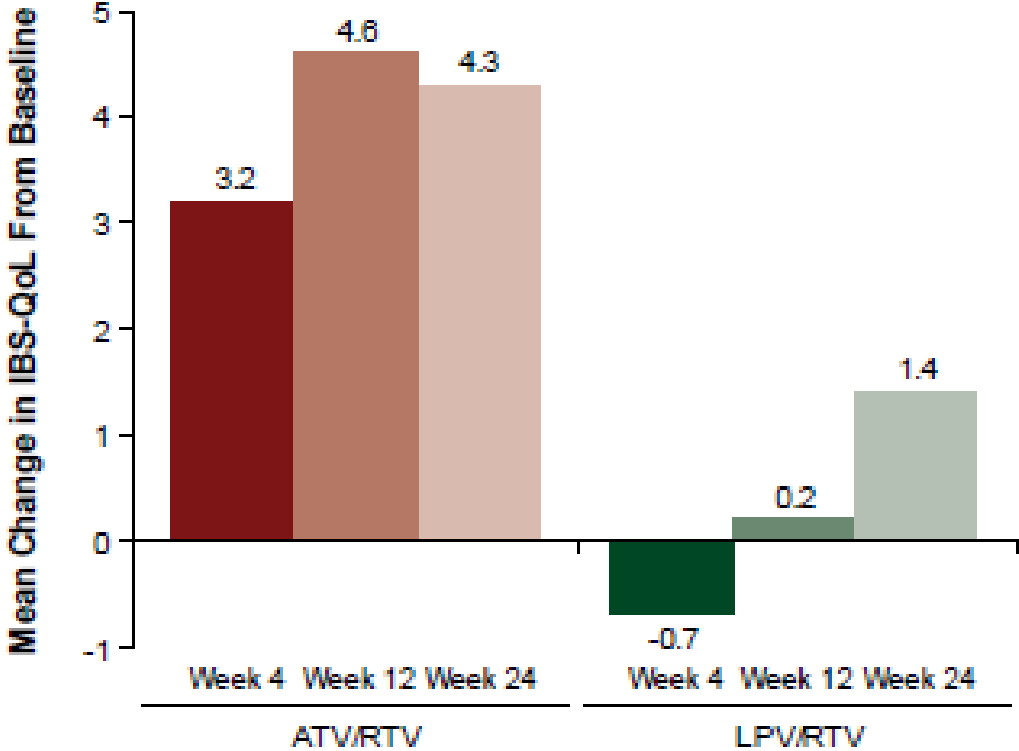


CASTLE



ARTEMIS

CASTLE : Evolution de la qualité de de vie entre baseline et S24



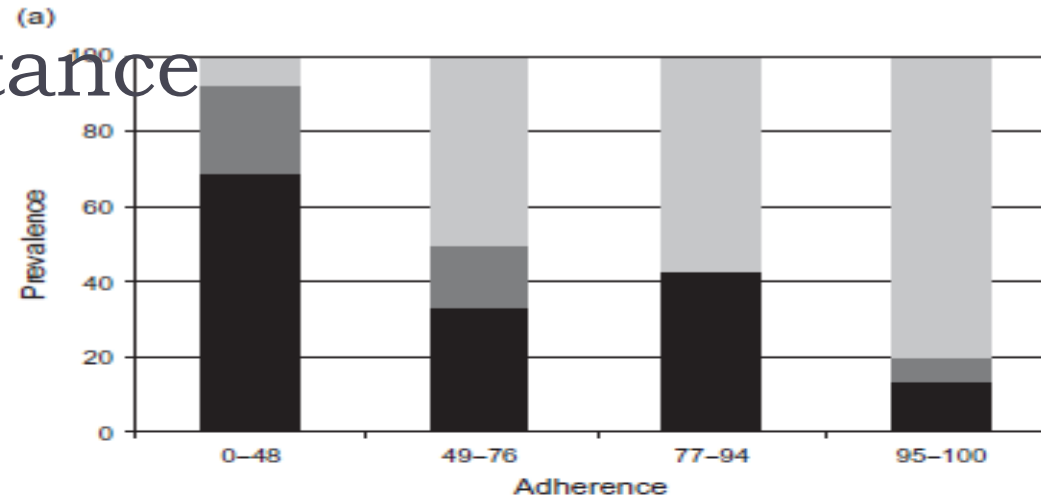
Les IP résistent à la résistance

- ▶ Risque d'échec virologique faible dans les études KLEAN¹, GEMINI², CASTLE⁴ et ARTEMIS³
- ▶ Moins de mutations de résistance à l'échec d'un traitement avec IP/r par rapport à une association avec 1 NNRTI ou 1 IP non boosté
- ▶ Moins de mutations de résistance aux NRTI (M184V dans seulement 10 à 20% des échecs)
- ▶ Mutations majeures de résistance aux IP rares

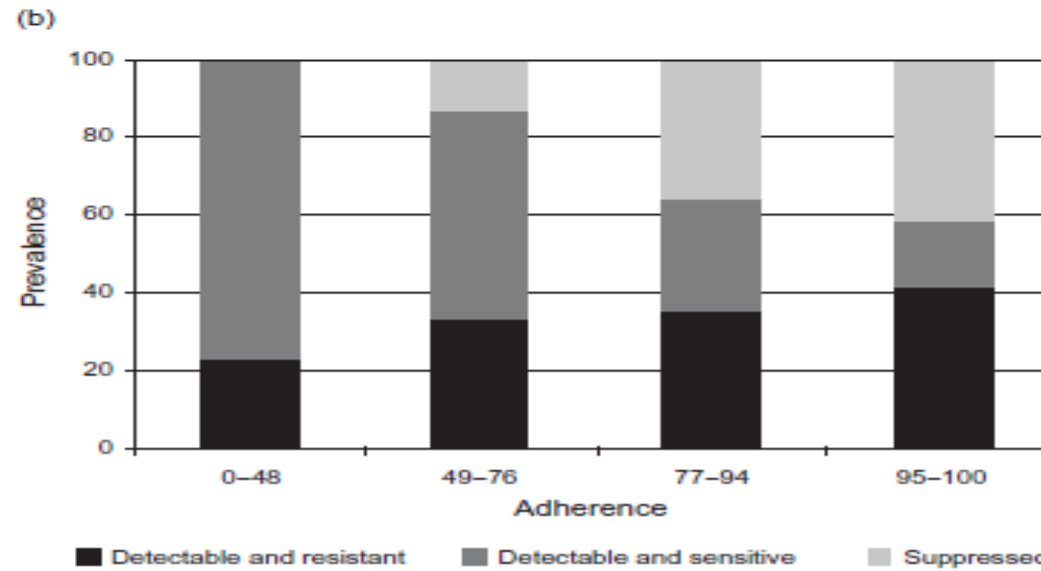
1. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 2. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4. 3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;1389-1397. 4. Molina JM, et al. Lancet. 2008;646-655.

Relation Adherence – Résistance

NNRTI

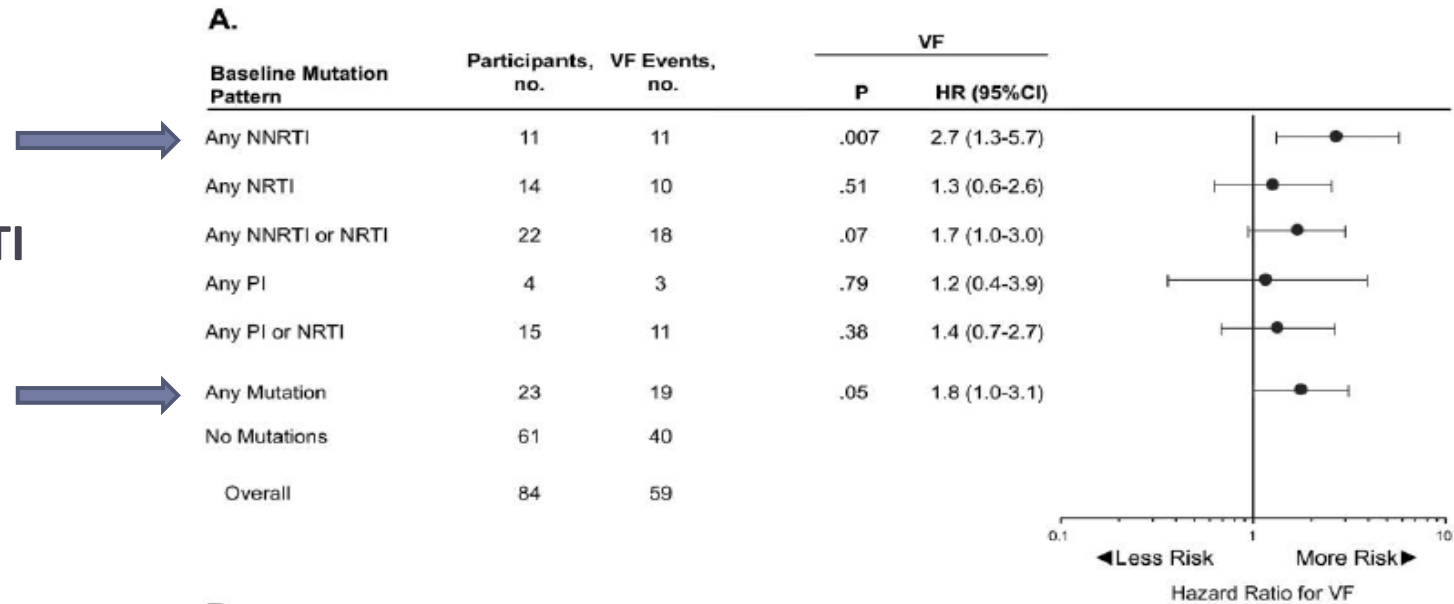


IP

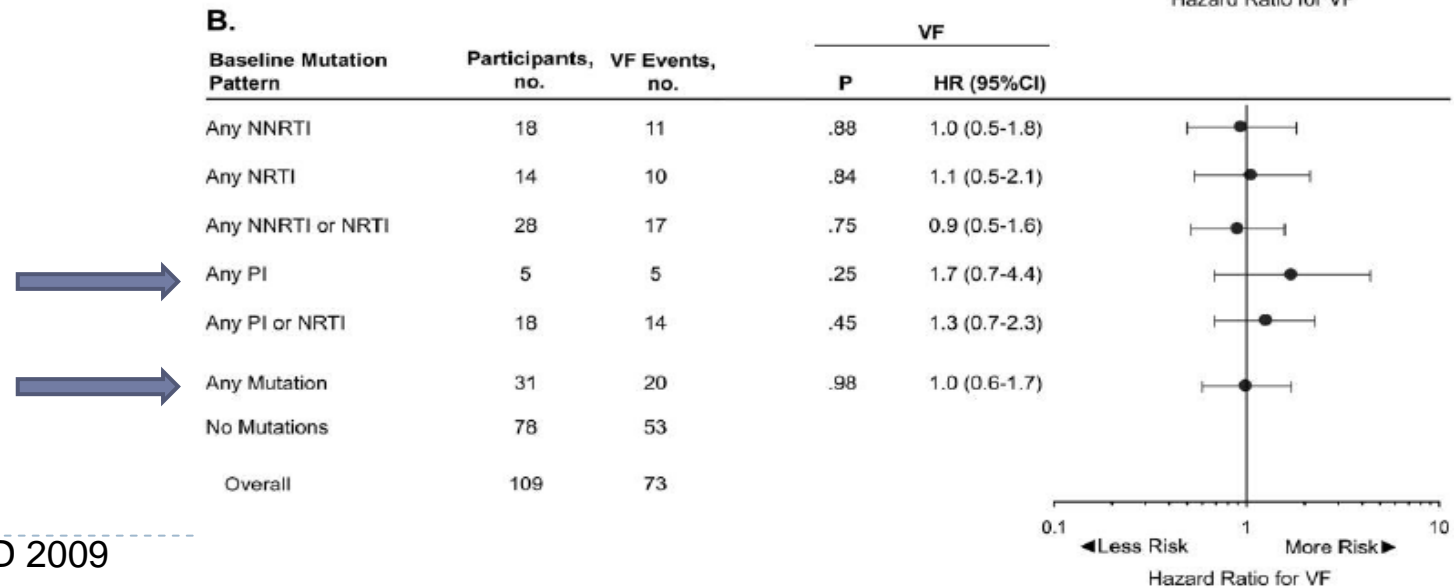


Impact des variants minoritaires

A. 2 INTI + INNTI



B. 2 INTI + IP



Populations particulières

□ Femmes

- ▣ Grossesse ou désir de grossesse

□ Troubles psychiatriques/dépression

- ▣ Pb des dépressions non diagnostiquées/non prises en charge
- ▣ Risque de mauvaise observance/suivi cahotique
- ▣ Facteur de mortalité/progression clinique (Villes V, AVT 2007)

□ Co-infection/troubles hépatiques

- ▣ Impact négatif de la fatigue et des symptômes dépressifs sur la QdV des pts co-infectés VIH-VHC (Marcellin, HCT 2007)



Avantages et inconvénients des IP/r en première ligne

▶ Avantages potentiels

- ▶ 1 prise par jour pour 3 IP/r: ATV/r, DRV/r, LPV/r
- ▶ Efficacité virologique^[1-3]
- ▶ Pas d'effets secondaires neuropsychiques
- ▶ Peut être prescrit chez la femme en âge de procréer
- ▶ Haute barrière génétique de résistance
- ▶ Résistance sur IP rare à l'échec, peu de mutations sur RT
- ▶ Préserve l'utilisation future des NNRTI

▶ Inconvénients potentiels

- ▶ Toujours boosté par Ritonavir
- ▶ Peu de forme combinée
- ▶ Complications métaboliques/dyslipidémies
- ▶ Interactions médicamenteuses (métabolisation par CYP450) particulièrement avec RTV

▶ 1. Molina JM, et al. Lancet. 2008;372:646-655. 2. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-1397.
3. Gathe J, et al. CROI 2008. Abstract 775.

Quel(s) traitement(s) de première ligne ?

Nouvelles molécules et INTI ?

Prof. Jacques REYNES



. MIT, CHRU
Montpellier

. UMR 145 UM1-IRD
« VIH et maladies
associées »

. COREVIH-LR



Intégrer 4 nouvelles générations ou classes

- ▶ Inhibiteurs de protéase de nouvelle génération

Atazanavir +/- r, Darunavir/r

- ▶ INNTI de 2^{ème} génération

Etravirine, Rilpivirine, Lersivirine...

- ▶ Inhibiteurs d'intégrase

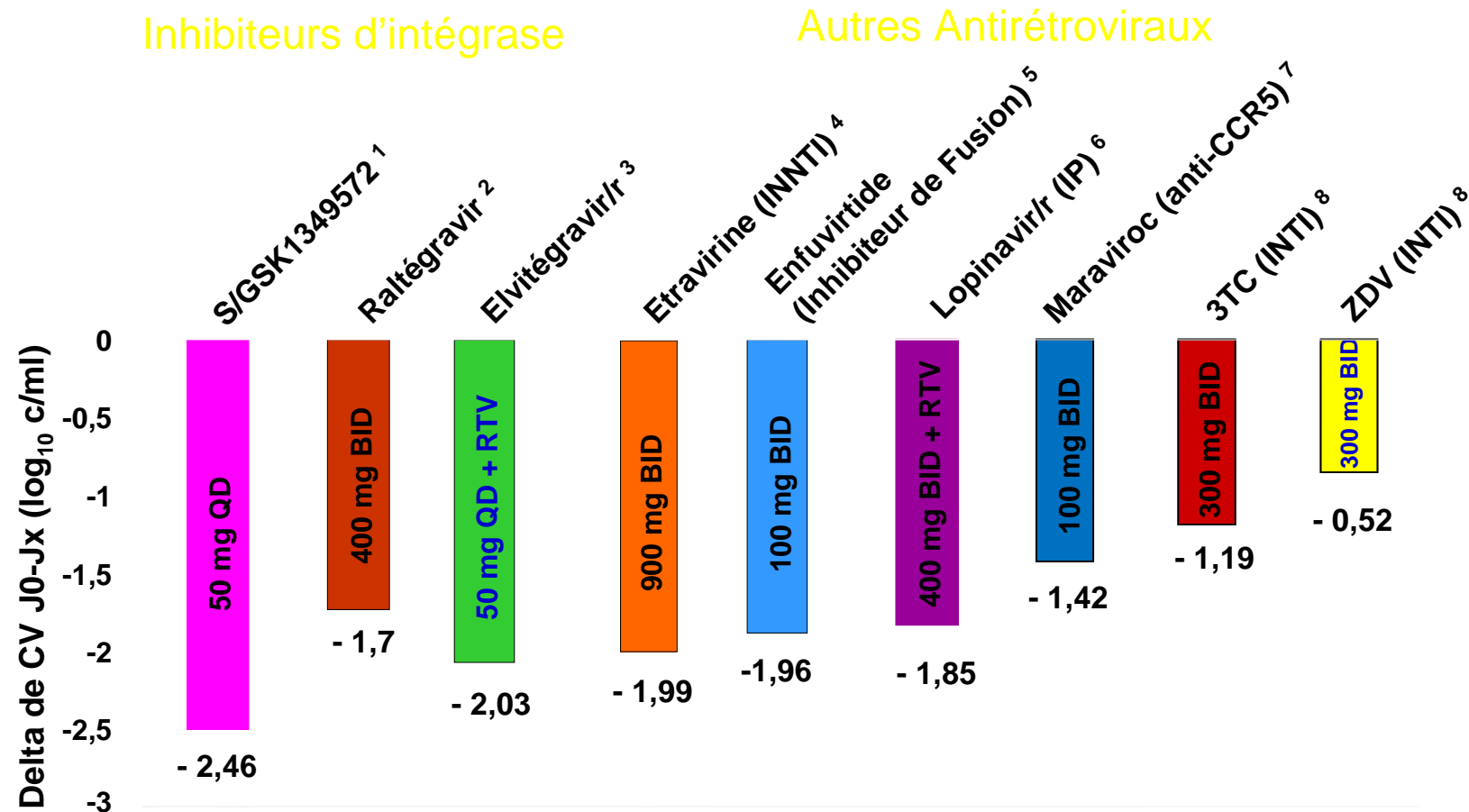
Raltégravir, Elvitégravir/GS, S/GSK 1349572

- ▶ Inhibiteurs de CCR5

Maraviroc, Vicriviroc



Puissance virologique comparée des ARV en monothérapie de courte durée (10-14 jours)



1. Lalezari J, IAS 2009, Abs. TUAB105. 2. Markowitz M, JAIDS 2006;43: 509-15. 3. De Jesus E, JAIDS 2006;43: 1-5.

4. Sankatsing. AIDS 2003;17 :2623-7. 5. Kilby JM, AIDS Res Hum Retroviruses 2002;18: 685-94.

6. Murphy RL. AIDS 2001; 15: F1-F9. 7. Fätkenheuer G. Nat Med 2005; 11: 1170-2. 8. Eron JJ, NEJM 1995; 333: 1662-9.

Quel(s) traitement(s) de première ligne ?

Nouvelles molécules et INTI

2 INTI +

- Nouveau INNTI

- Anti-intégrase

- Raltégravir (STARTMRK)

- Elvitégravir (+ GS 9350 : QUAD)

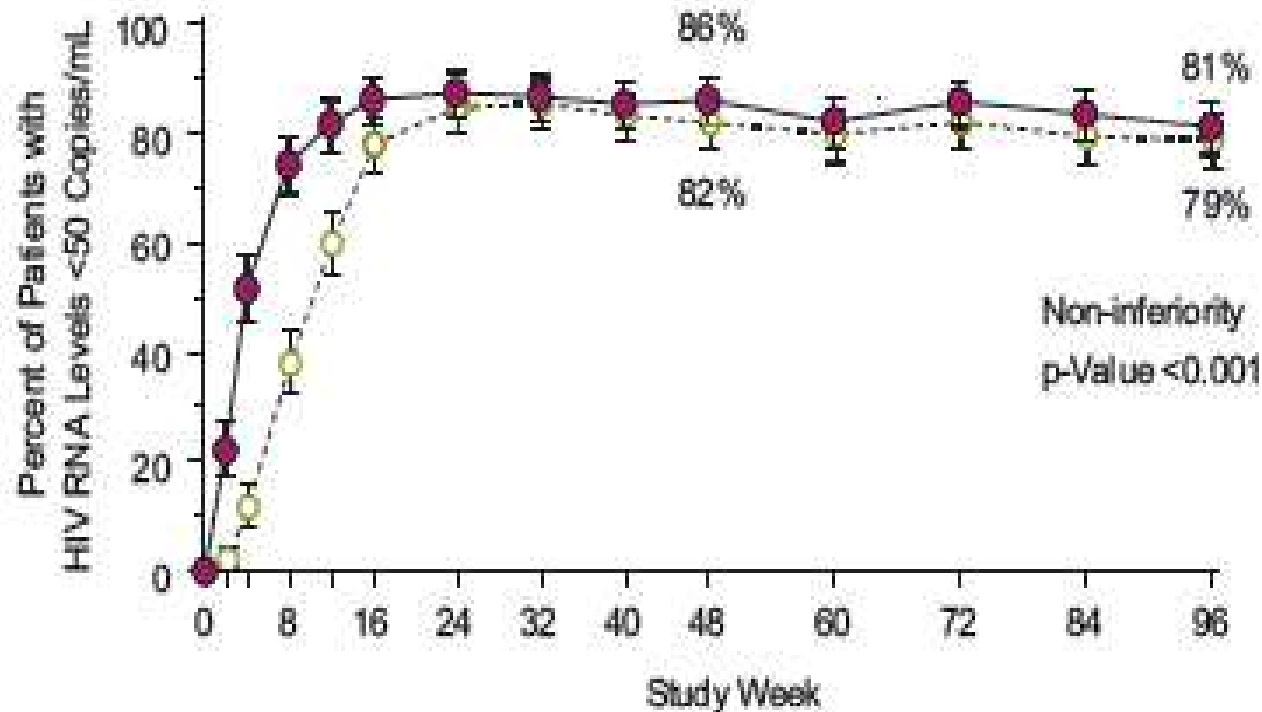
- Anti-CCR5

- Maraviroc (Essai MERIT)

- Vicriviroc

Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S96

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



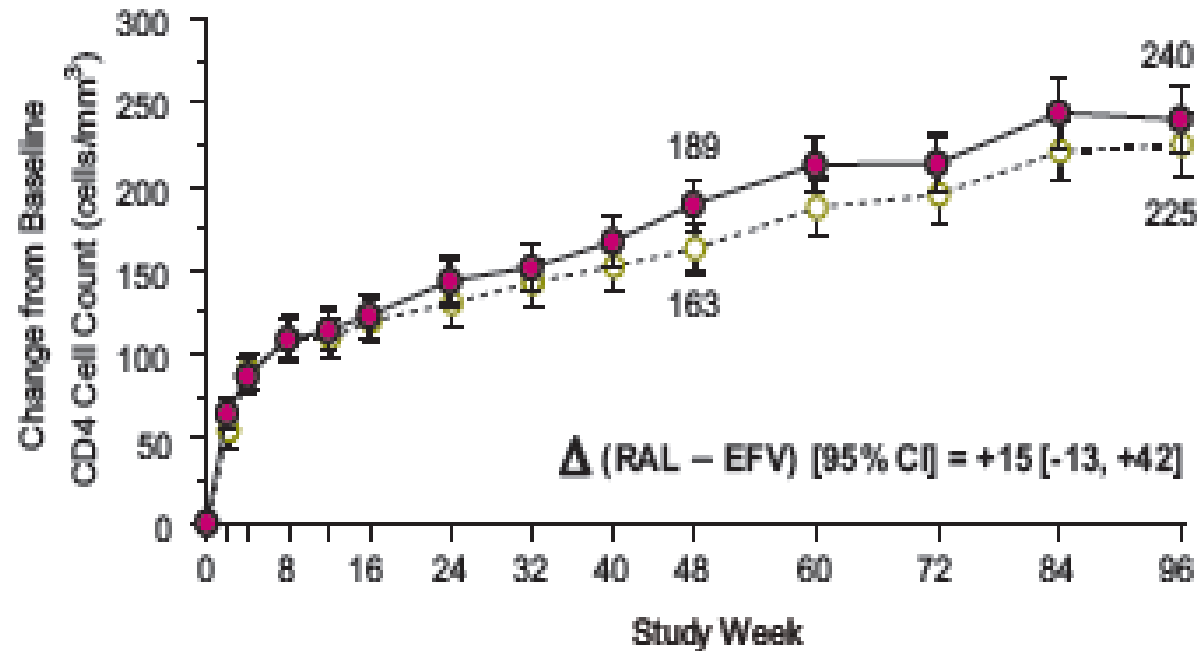
Non-inferiority
p-Value < 0.001

Number of Contributing Patients

● RAL mg b.i.d.	281	281	281	279	278	280	280	281	281	280	281
○ EFV 600 mg q.h.s.	282	282	281	282	280	281	281	282	282	281	282

Essai STARTMRK : TVD + (RAL versus EFV) en 1^{ère} ligne de traitement – Résultats à S96

Gain en CD4



Number of Contributing Patients

● RAL group	281	277	270	266	260	259	258	260	255	252	249
○ EFV 600 mg q.h.s.	281	272	269	266	260	254	251	248	252	248	243

Quel(s) traitement(s) de première ligne ?:

Nouvelles molécules sans INTI

Raltégravir +

- INNTI

- Anti-protéase

. Atazanavir

. Darunavir/r (Essai NEAT)

. Lopinavir/r (Essai PROGRESS)

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.

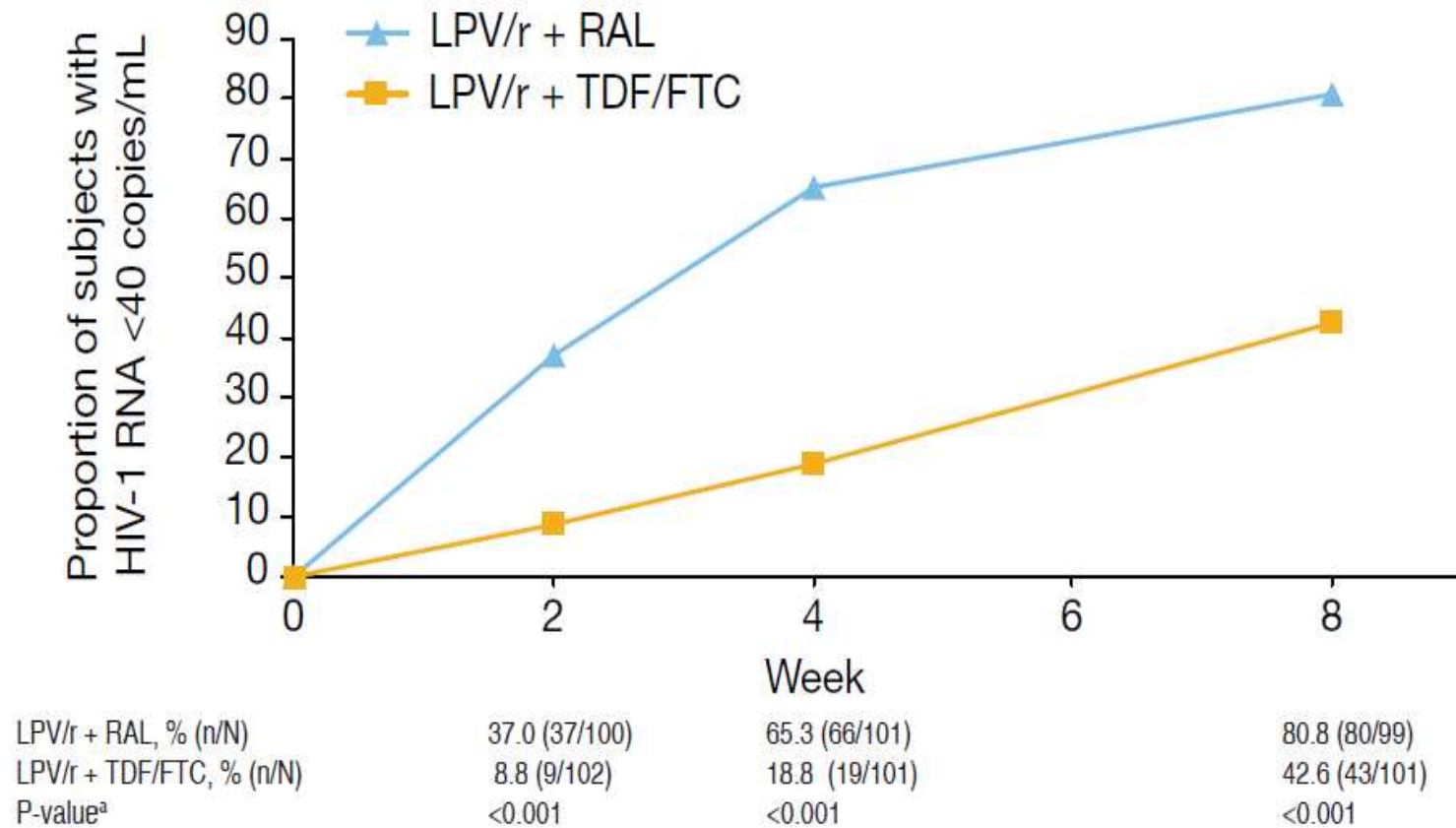
Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA

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)



Quel(s) traitement(s) de première ligne ?:

Nouvelles molécules

Questions à résoudre:

- Intensification initiale (primo-infection, induction)?
- La prise uni-quotidienne est-elle possible pour raltégravir, maraviroc ?
- Effets sur troubles neuro-cognitifs ?
- Bénéfices immunologiques ?
- Tolérance à long terme ?

-
- ▶ le coût NNRTI
 - ▶ La conservation
 - ▶ La diversité et la liberté d'adapter nos choix au profil de chaque patients

