

Optimiser l'initiation du traitement ARV, pour mieux contrôler l'épidémie ?

Symposium GILEAD
Congrès SFLS
Lille, le 24 octobre 2008
Dr Karine Lacombe

Agenda

- **Quel est le bon moment pour initier un traitement antirétroviral ?**
- **Quel(s) INTI(s) pour l'initiation ?**
- **Comment accompagner le patient dans l'initiation du traitement ?**

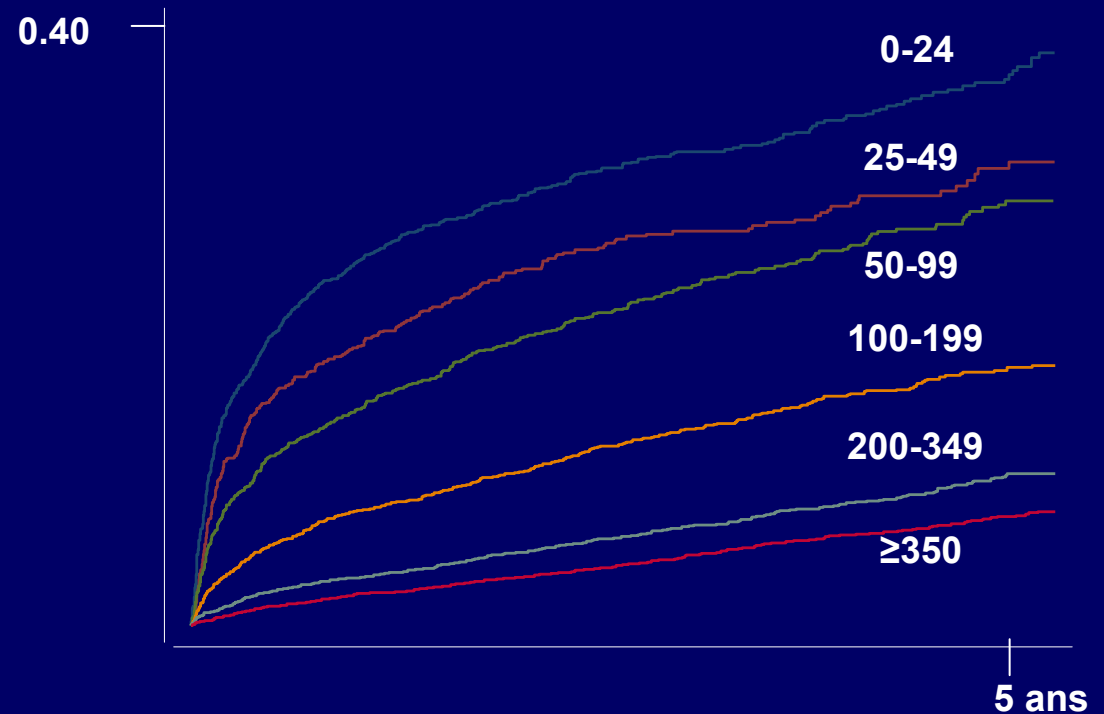
Agenda

- **Quel est le bon moment pour initier un traitement antirétroviral ?**
- **Quel(s) INTI(s) pour l'initiation ?**
- **Comment accompagner le patient dans l'initiation du traitement ?**

Traiter plus tôt : impact sur la morbi-mortalité liée au SIDA

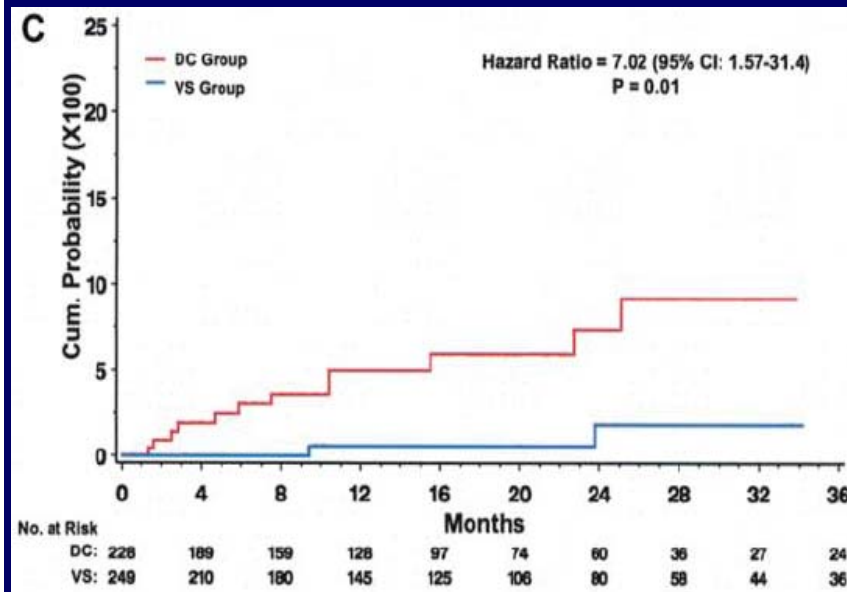
- Collaboration inter-cohorte
- 16 167 patients (61 798 pts-années)
- analyse de survie jusqu'au décès ou l'évènement sida par strate de CD4 à l'instauration des ARVs

Probabilité de SIDA ou décès



Traiter plus tôt : impact sur la morbi-mortalité non SIDA (1)

- Essai SMART: 5472 patients randomisés soit en poursuite de traitement, soit en interruption programmée de traitement selon le taux de CD4
- Sous-analyse des patients jamais traités (n=249) ou traités moins de 6 mois (228)
- Critère de jugement : délai jusqu'au décès ou 1^{er} évènement clinique grave non classant SIDA.



Patient category, proximal CD4 ⁺ cell count	DC group			VS group			HR(DC/VS)	95% CI
	Person-years ^a (%)	Events ^b	Rate ^c	Person-years ^a (%)	Events ^b	Rate ^c		
All participants								
<250 cells/ μ L	19 (6.4)	3 (2)	16.0	10 (2.6)	1	10.5		
250–349 cells/ μ L	65 (21.7)	6 (3)	9.3	30 (7.9)	2	6.7		
350–499 cells/ μ L	118 (39.5)	9 (7)	7.6	108 (28.8)	3	2.8		
\geq 500 cells/ μ L	98 (32.4)	3 (2)	3.1	230 (60.7)	0	0.0		
Overall	300 (100)	21 (14)	7.0	378 (100)	6	1.6	4.2	1.7–10.4
Those without a prior non-AIDS-defining illness								
<250 cells/ μ L	17 (5.9)	3 (2)	18.2	9 (2.5)	1	10.9		
250–349 cells/ μ L	63 (22.0)	5 (2)	8.0	28 (7.9)	1	3.6		
350–499 cells/ μ L	116 (40.4)	8 (6)	6.9	103 (29.1)	1	1.0		
\geq 500 cells/ μ L	92 (31.7)	3 (2)	3.3	214 (60.5)	0	0.0		
Overall	288 (100)	19 (12)	6.6	354 (100)	3	0.8	7.5	2.2–25.4

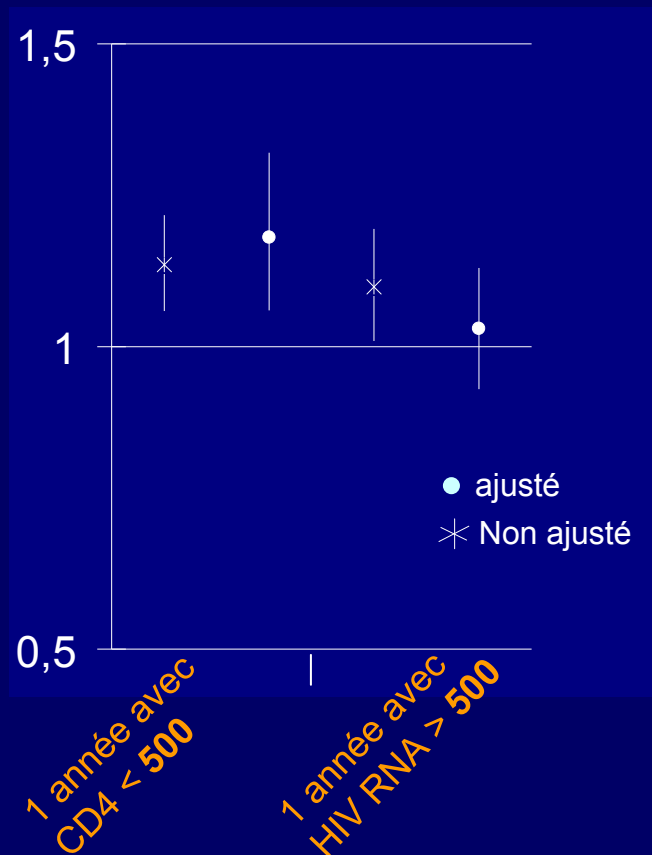
— Epargne des ARVs

— Poursuite des ARVs

Traiter plus tôt : impact sur la morbi-mortalité non sida (2)

→ Cohorte Aquitaine: Impact +++ sur la mortalité par cancer non lié au sida

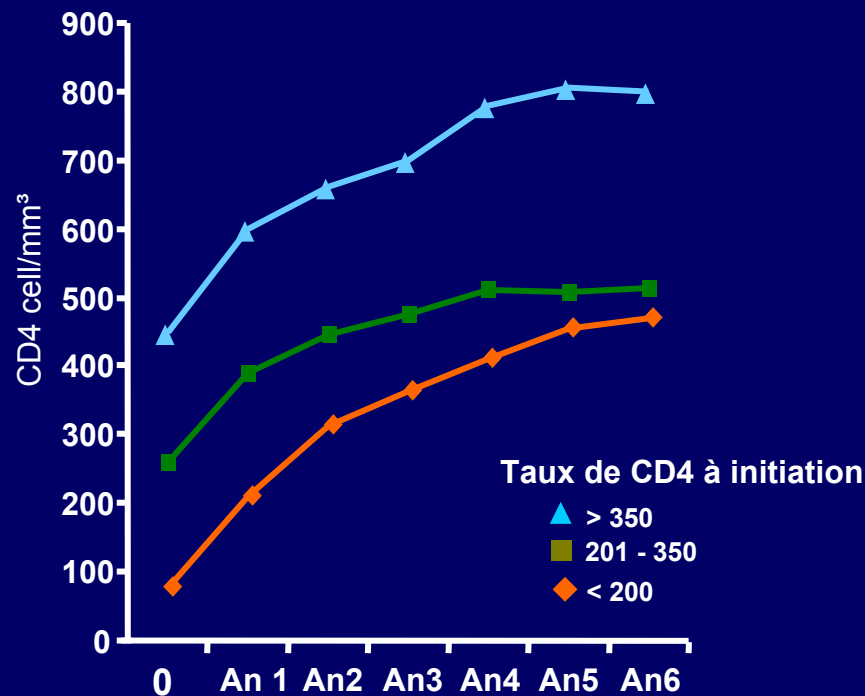
Cancers Non-SIDA



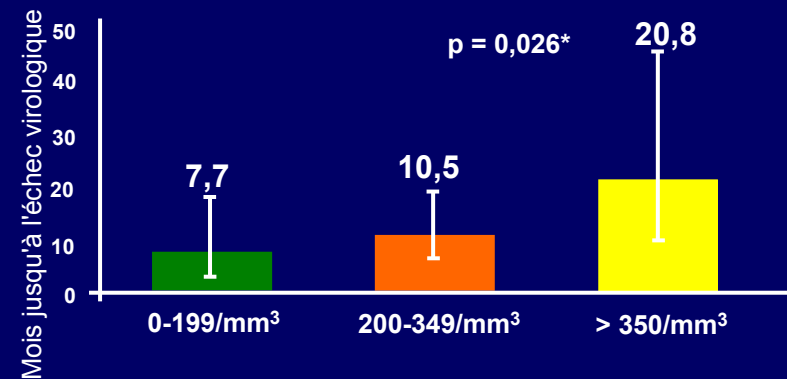
Variables	CD4 cells count					
	200 cells/mm ³			500 cells/mm ³		
	RR	95% CI	p	RR	95% CI	p
No cART use	1.66	[1.292.13]	<0.0001	1.23	[1.061.43]	0.0057
2 years of cART use	1.43	[1.211.69]	<0.0001	1.18	[1.061.32]	0.0028
4 years of cART use	1.24	[1.101.39]	0.0005	1.13	[1.031.24]	0.0077
HIV RNA < 500 cop	1.06	[0.971.16]	0.2311	1.03	[0.931.13]	0.5664
Sex (women vs men)	0.58	[0.370.90]	0.0165	0.57	[0.360.90]	0.0148

Traiter plus tôt : impact immuno-virologique

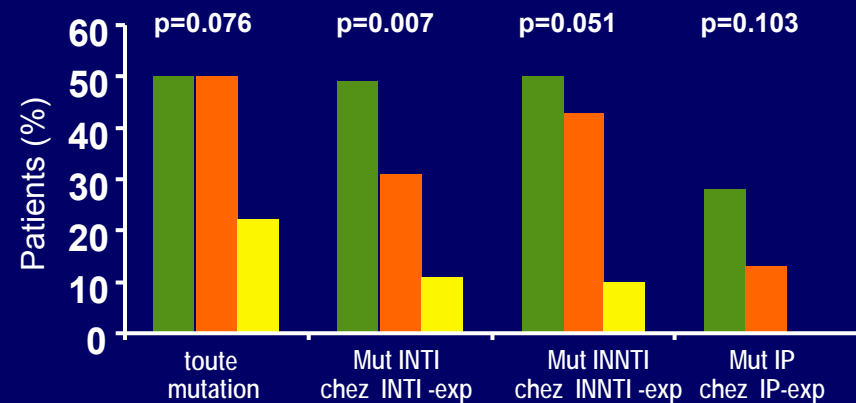
- Cohorte J. Hopkins, 655 patients
- Instauration ARV et suivi annuel / 6 ans



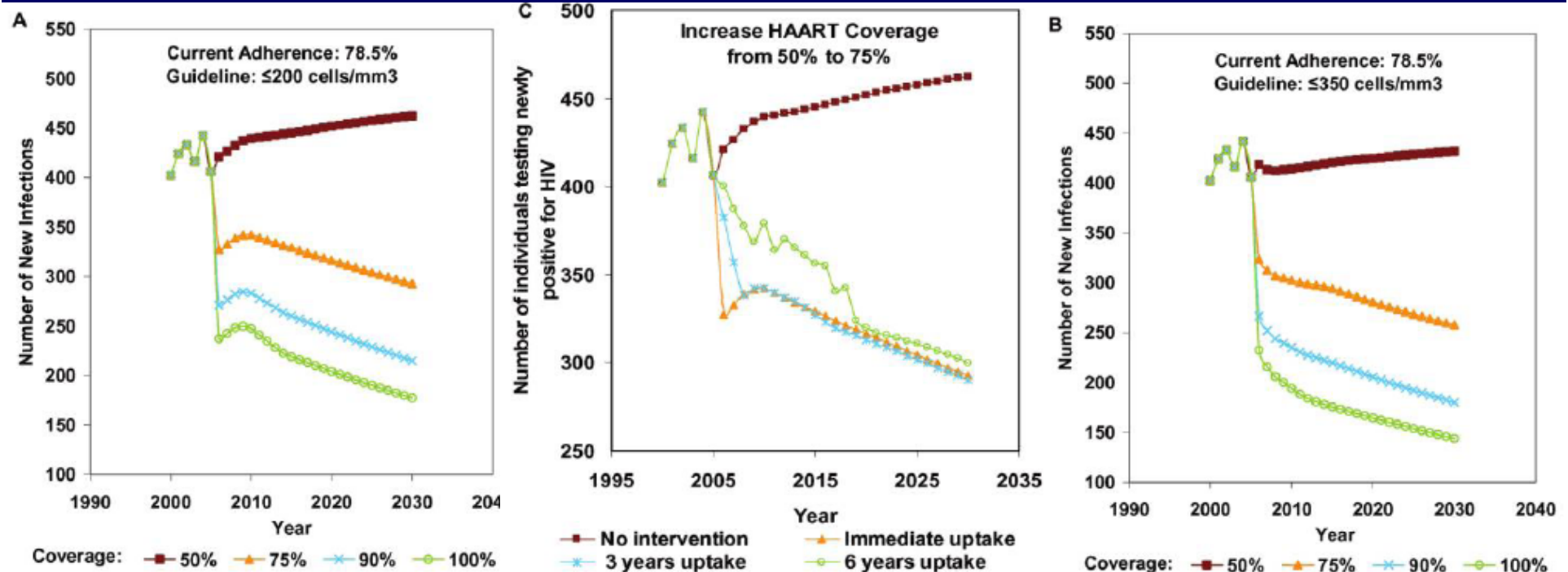
- Cohorte HOPS
- Nb médian de mois jusqu'à l'échec virologique par niveaux de CD4 à l'instauration des ARV



- Risque de mutations de résistance selon le niveau de CD4 à l'instauration des ARV



Traiter plus tôt : impact sur la dynamique épidémique



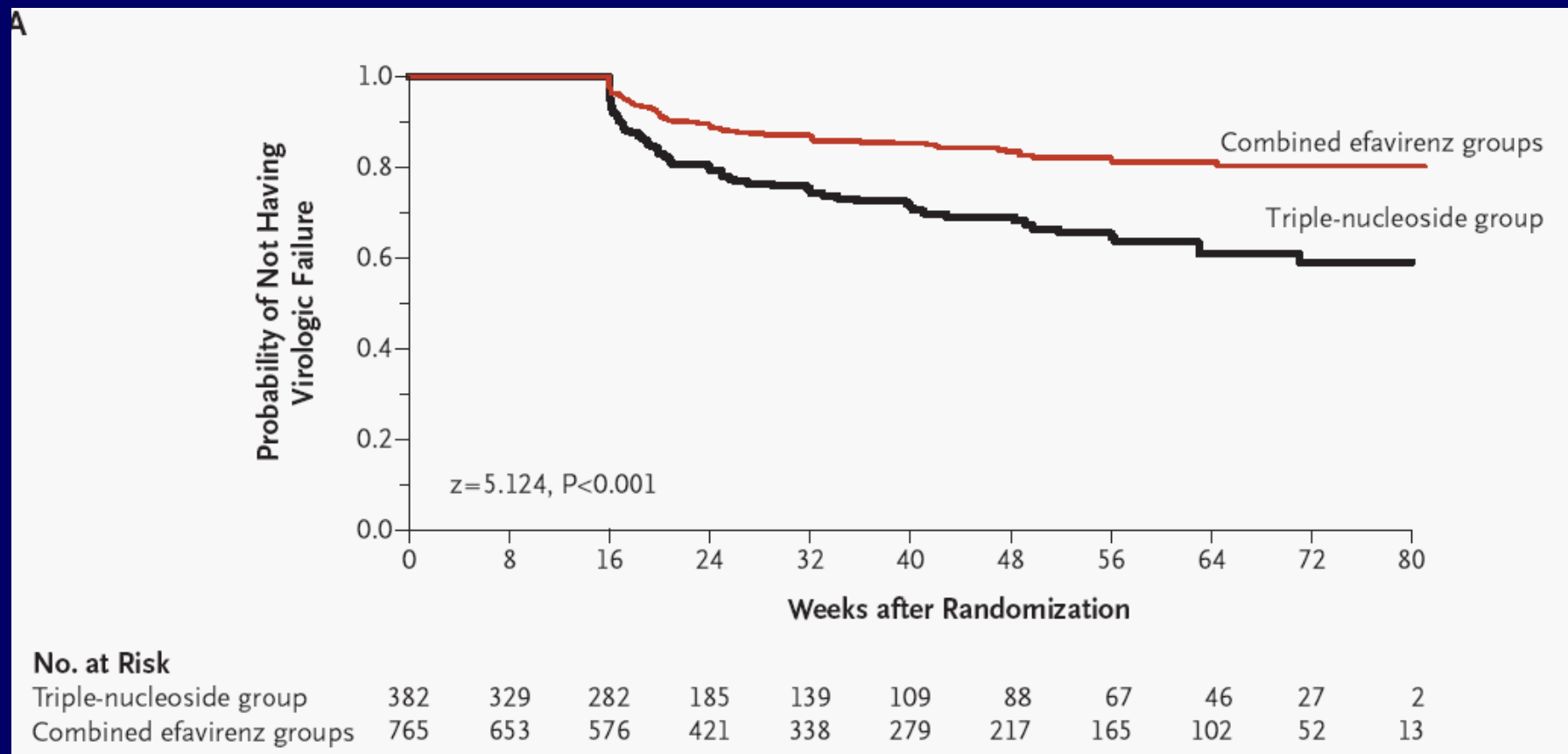
Modélisation mathématique de l'évolution de l'épidémie au Canada selon différents scénarii dépendant du niveau d'observance, de la couverture ARV, la résistance aux ARV, les recommandations de traitement.

Agenda

- **Quel est le bon moment pour initier un traitement antirétroviral ?**
- **Quel(s) INTI(s) pour l'initiation ?**
- **Comment accompagner le patient dans l'initiation du traitement ?**

3 INTIs versus 2 INTIs + 3^{ème} agent *ACTG 5095 : AZT/3TC/ABC vs AZT/3TC + EFV*

Délai de survenue d'un échec virologique (ITT)

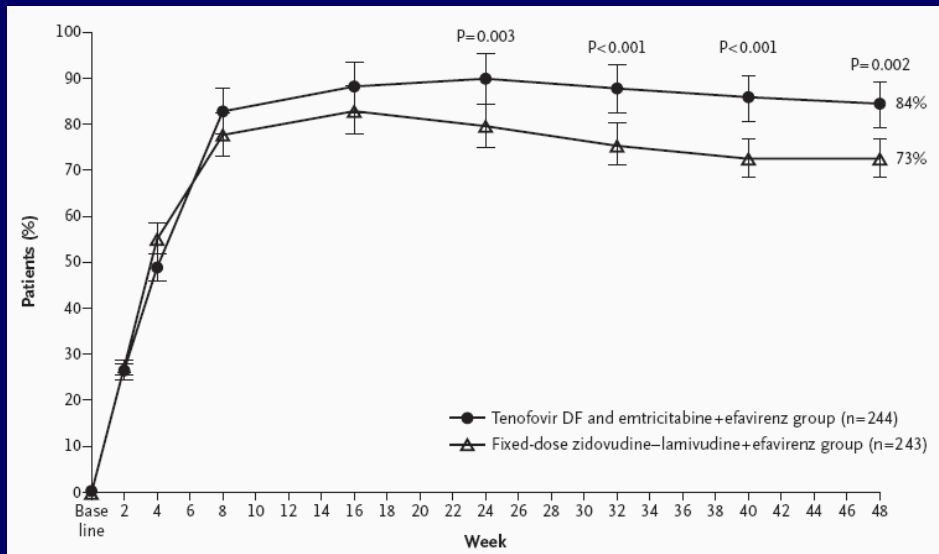


2 INTIs + 3^{ème} agent

Etude GS934: TDF/FTC vs AZT/3TC (+EFV)

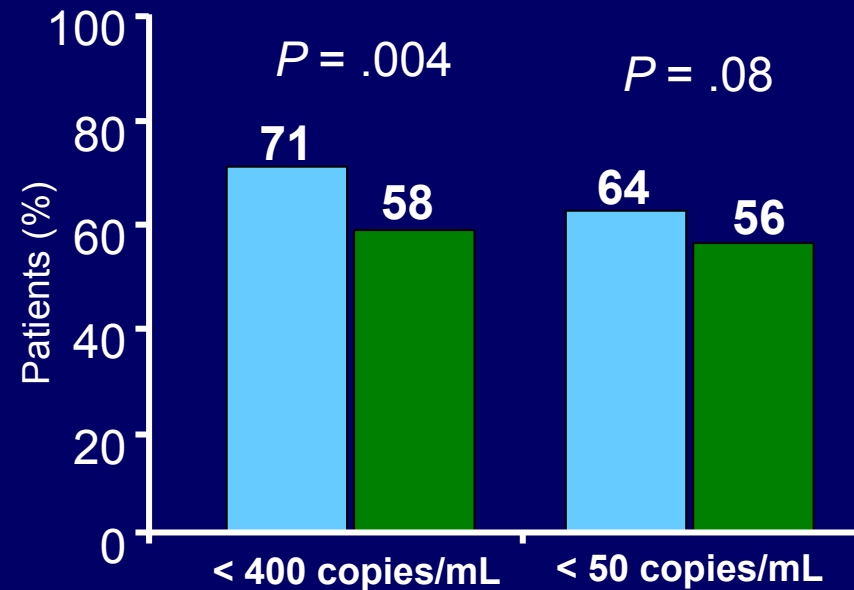
517 patients inclus, analyses à 48 semaines - Extension à 144 semaines.

Résultats à 48 semaines ITT - TLOVR



Résultats à 144 semaines ITT - TLOVR

■ TDF/FTC ■ AZT/3TC



2 INTIs + 3^{ème} agent

Etude HEAT: ABC/3TC vs TDF/FTC (+LPV/r)

Efficacité 48 semaines N=688	ABC/3TC + LPV/r N=343	TDF/FTC + LPV/r N=345
% CV ARN VIH-1 < 50 copies/mL, %		
ITT-E, M = F (switch inclus)	68	67
TLOVR	63	61
Données Observées	84	87
ITT-E, MD = F (switch non inclus)	64	62
% CV ARN VIH-1 < 50 copies/mL, par CV à l'inclusion (ITT-E, M = F), %		
< 100,000 copies/mL	71	69
≥ 100,000 copies/mL	63	65

2 INTIs + 3^{ème} agent

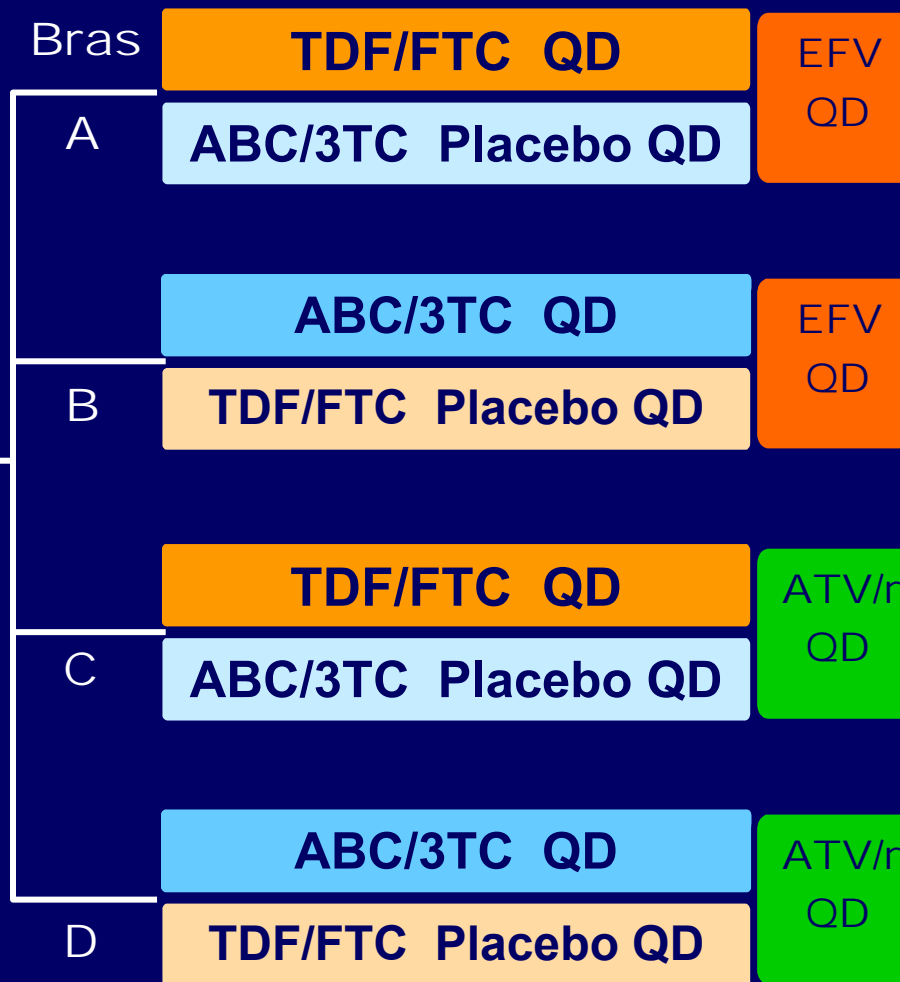
Etude ACTG 5202: TDF/FTC vs ABC/3TC (+EFV / ATV/r)

- CV ≥ 1000 c/mL
- Quel que soit le taux de CD4+
- ≥ 16 ans

1858 Patients naïfs

Randomisés 1:1:1:1

Stratification selon la CV
($<$ ou $\geq 100\ 000$ copies/mL)



2 INTIs + 3^{ème} agent

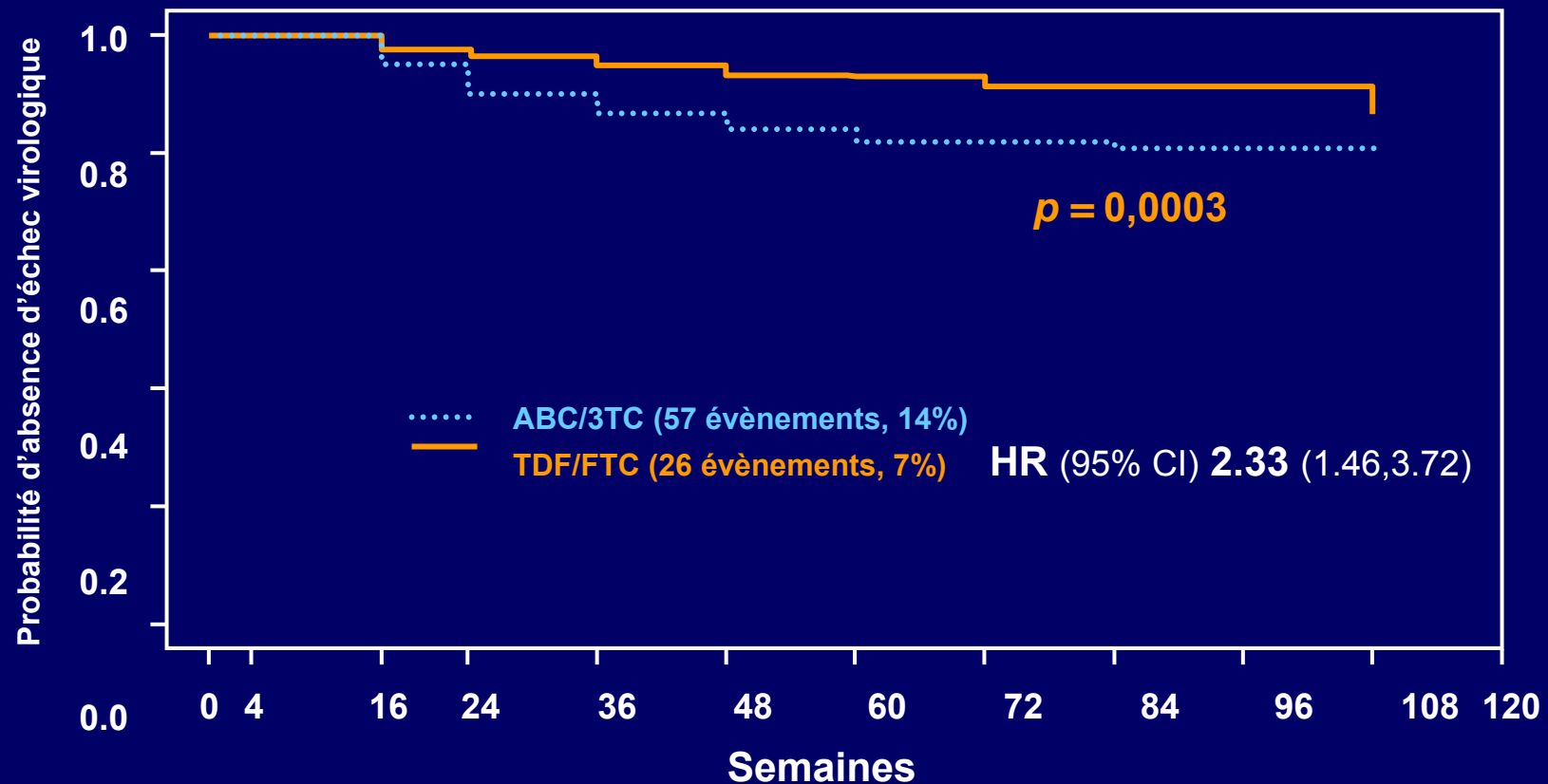
Etude ACTG 5202: TDF/FTC vs ABC/3TC (+EFV / ATZ/r)

- **Critère principal de jugement :**
 - Echec virologique précoce (≥ 1000 copies/mL) entre S16 et S24
 - Echec virologique tardif (≥ 1000 copies/mL) après S24
- **2^{ème} réunion annuelle du Comité indépendant le 29/01/2008**
 - Echecs virologiques significativement plus nombreux dans 2 des bras
 - Recommandation de combinaison des données des 4 bras en 2 bras (ABC/3TC vs TDF/FTC) pour une analyse groupée des échecs
 - Analyses additionnelles prévues dans le protocole par niveau de charge virale à l'inclusion
- **Levée d'aveugle recommandée sur les INTIs :** échecs plus nombreux dans les bras avec ABC/3TC, en particulier dans la strate $>100\ 000$ copies/mL

ACTG 5202 : Analyse d'efficacité à la levée d'aveugle

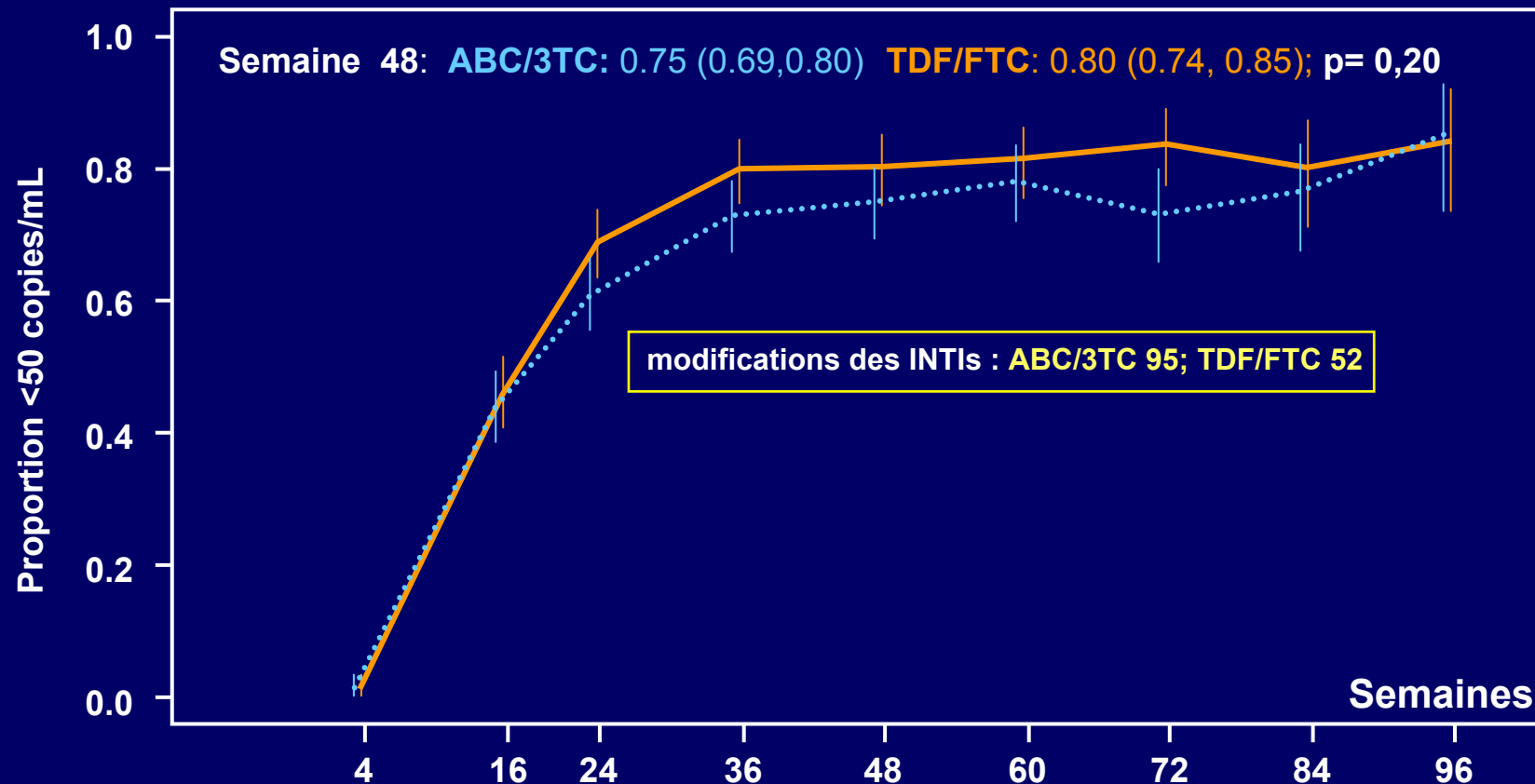
Efficacité dans la strate $\geq 100\ 000$ copies/mL (797 patients)

Décal de survenue d'un échec virologique (ITT)



ACTG 5202: Proportion de patients avec CV < 50 cp/ml

Critère secondaire, ITT: changements de traitement et échecs virologiques antérieurs inclus dans l'analyse et considérés comme des succès si CV < 50cp/ml

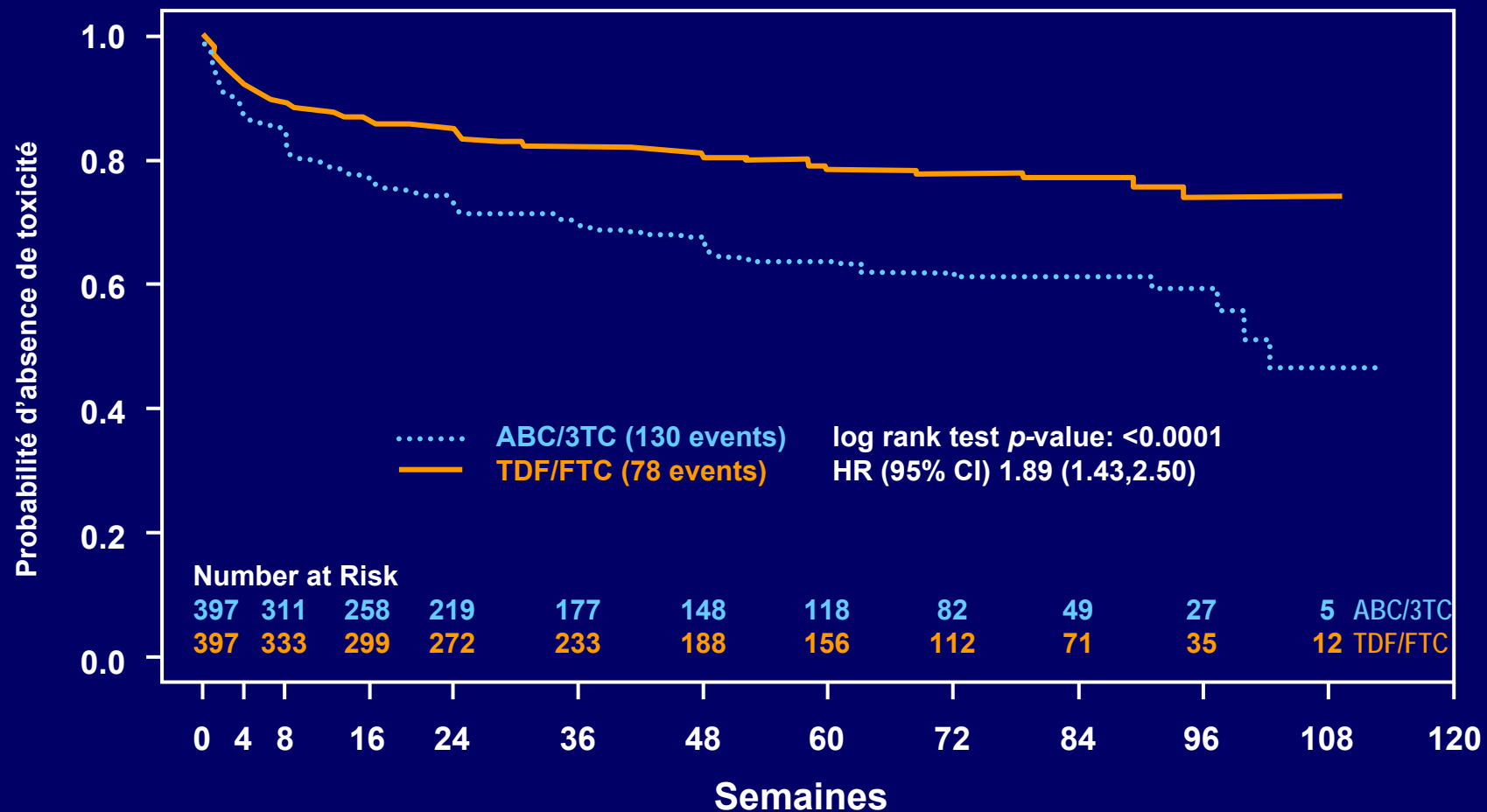


ACTG 5202 : Description des échecs virologiques

	ABC/3TC (n=398)	TDF/FTC (n=399)
Nombre total d'échecs virologiques	57 (14%)	26 (7%)
CV \geq1000 c/mL avant S24, jamais $<$200 c/mL	19	9
CV \geq200 c/mL après S24, jamais $<$200 c/mL	9	2
CV \geq200 c/mL après S24, après avoir atteint $<$200 c/mL	29	15

ACTG 5202 : effets indésirables

Délai de survenue du 1er effet indésirable de Grade 3 ou 4
Analyse sous traitement par le traitement d'INTI initial



Agenda

- **Quel est le bon moment pour initier un traitement antirétroviral ?**
- **Quel(s) INTI(s) pour l'initiation ?**
- **Comment accompagner le patient dans l'initiation du traitement ?**

Accompagner : avant l'initiation du traitement

- **Données de l'interrogatoire....**
 - Préciser le contexte de vie
 - Rechercher l'existence de facteurs de risque cardiovasculaires personnels et familiaux
 - Evaluer la consommation d'alcool, de substances illicites, de traitements réguliers prescrits ou non (traitement de substitution, psychotropes...);
 - Rechercher les antécédents médicaux (événements potentiellement liés au VIH, IST ou hépatite virale, vaccinations réalisées (VHB)
 - Recueillir des symptômes
- **....et de l'examen clinique :**
 - Enregistrement du poids, des tours de taille et de hanche, des valeurs de tension artérielle
 - Recherche d'adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie
 - Examen de peau et de la cavité buccale (Lésions de maladie de Kaposi, candidose buccale, leucoplasie chevelue de la langue
 - Examen des organes génitaux et de l'anus (condylomes, ulcérations...).

Accompagner : en cours de traitement

- **Objectifs : prévenir les échecs de traitement et les complications à court, moyen et long terme, pour améliorer la qualité de vie globale**
 - **Soutien à l'observance thérapeutique**
 - **Prévention de la transmission du virus**
 - **Prévention de complications (néoplasiques, métaboliques et cardiovasculaires)**
 - ↪ **Mesures hygiéno-diététiques**
 - ↪ **Soutien contre les conduites addictives (tabac, alcool, drogues...)**
 - ↪ **Activité physique à encourager**
 - ↪ **En cas d'obésité ou d'anomalies lipidiques ou glucidiques : proposer un régime adapté / consultation diététique**

Accompagner : sur le long terme...

- **Niveau d'observance requis très élevé**
 - **Observance < 95% => ↗ élevée du risque d'échappement virologique**
 - **Traitement en BID : observance de 95% = < 1 erreur par semaine (oubli de prise, non-respect des contraintes alimentaires, décalage de plusieurs heures)**
 - **Intervention possible des professionnels de soins formés au soutien à l'observance**

Conclusion

À la lumière de ces dernières données et des données sur les IPs et les nouvelles molécules, actualisation des recommandations internationales et nationales :

- EACS**
- IAS**
- Rapport Yéni**

Recommandations chez le patient naif



JAMA. 2008;300(5):555-570.

EFV
NVP

ou

ATV/r
FPV/r

LPV/r
SQV/r

+

TDF/FTC
ABC/3TC

Considérations pour le choix

- **Bien toléré**
- **Efficacité supérieure à AZT/3TC, comparable à d4T/3TC**
- **Disponible en fixe dose QD**

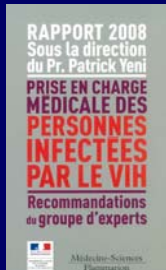
- **Non-inferieur à TDF/FTC dans un essai**
- **Pourrait être moins efficace chez les patients avec CV >100K**
- **Disponible en fixe dose QD**

Effets indésirables principaux et mises en garde

- **Evaluation de la fonction rénale avant l'initiation de TDF**
- **Diminuer la dose ou éviter chez les patients ayant une anomalie de la fonction rénale**

- **Syndrome d'hypersensibilité chez 5-8% des patients (risque associé avec un génotype HLA B*5701)**
- **Risque réduit avec un screening HLA B*5701**
- **Pourrait être associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde**

Actualisation des recommandations de traitement en France



Trithérapie avec IP		Commentaires ⁽¹⁾
Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa [®]
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada [®]
	Atazanavir/r	ATV/r : 300/100 mg × 1
	Fosamprénavir/r	FPV/r : 700/100 mg × 2
	Lopinavir/r	LPV/r : 400/100 mg × 2
Trithérapie avec INNTI		
Choisir un médicament dans chaque colonne		
Abacavir ⁽²⁾	Lamivudine	Abacavir/lamivudine : Kivexa [®]
Ténofovir	Emtricitabine	Ténofovir/emtricitabine : Truvada [®]
Didanosine		
	Efavirenz	600 mg × 1, de préférence le soir

(1) Les principales précautions d'emploi des différents antirétroviraux sont réunies dans le tableau 5-I.

(2) L'initiation d'abacavir ne peut être envisagée que chez des patients ne présentant pas l'allèle HLA-B57*01.

Traiter + Tôt

2006



2008



Patients	Recos	Commentaires	Patients	Recos	Commentaires
Patients symptomatiques	Débuter le Ttt ARV	Ttt IO et interactions éventuelles	Patients symptomatiques	Débuter le Ttt ARV	Ttt IO et interactions éventuelles
Patients asymptomatiques < 200 CD4/mm ³	Débuter le Traitement ARV sans délai		Patients asymptomatiques < 200 CD4/mm ³	Débuter le Traitement ARV sans délai	+ prophylaxie aux IO
Patients asymptomatiques 200 < CD4 < 350 /mm ³	Débuter le traitement ARV	Différer si arguments individuels	Patients asymptomatiques 200 ≤ CD4 ≤ 350 /mm ³	Débuter un Ttt ARV dès que CD4 ≤ 350/mm ³	Différer si arguments individuels
Patients asymptomatiques > 350 CD4/mm ³	Ne pas débuter de traitement ARV	Ttt à envisager dans certaines circonstances (si CV > 100 000 cp/ml ou CD4 < 15%)	Patients asymptomatiques 350 < CD4 ≤ 500 /mm³	Considérer l'initiation d'un Ttt ARV	<i>CV > 100 000 cp/ml ↘ CD4 rapide %CD4 < 15% VIH/VHB ou VIH/VHC Néphropathies à VIH âge > 50ans facteurs de risque CV</i>
			Patients asymptomatiques CD4 > 500 /mm ³	Ne pas débuter de traitement ARV	Sauf cas particulier, en l'absence de données suffisantes

Recommandations internationales

CD4	200	350	500	
France	Initiation sans délai	Initiation recommandée sauf si arguments individuels pour différer	Initiation si: CV > 100 000 cp/ml ↘ CD4 rapide %CD4 < 15% VIH/VHB ou VIH/VHC Néphropathies à VIH âge > 50ans facteurs de risque CV	Initiation non recommandée
EU	Initiation sans délai	Initiation sans délai	Initiation si : CV > 100.000 cp/ml Chute CD4 > 50-100/an Age > 55 ans Co-infection VHB/VHC	Initiation non recommandée
USA	Initiation sans délai	Initiation sans délai	Initiation si : Présence de co-morbidités Facteurs de risque de dvpt d'évènements SIDA ou non SIDA Patient prêt pour le TTt	Initiation non recommandée

Back up

A5202: Suspected Drug Hypersensitivity Reactions and Virologic Failure

	ABC/3TC (n=398)	TDF/FTC (n=399)
Suspected drug hypersensitivity	27 (7%)	27 (7%)
Suspected drug hypersensitivity, no virologic failure	23	24
Suspected drug hypersensitivity <i>and</i> virologic failure	4	3

A5202: Grade 3 or 4 Safety Events

Selected Events Among Those Reported in $\geq 5\%$

Safety Events	ABC/3TC	TDF/FTC
Total (all events)	130 (33) n(%)	78 (19) n (%)
Metabolic (fasting)	41 (10)	11 (3)
Triglycerides	15	3
Total Cholesterol	20	2
LDL (calculated)	13	4
Fasting blood sugar	4	3
Gastrointestinal	26 (7)	17 (5)
ALT	7	5
AST	12	4
Diarrhea/loose stool	7	7
Nausea/vomiting	3	3
General body	58 (14)	38 (10)
Aches/pains	24	14
Itchy/pruritis	9	2
Asthenia	6	10
Headache	8	6