

Un traitement au long cours : quelle balance bénéfice/risque ?



Symposium GILEAD
Congrès de la SFLS
Lille, le 23 octobre 2008
Dr I. Ravaux
CHU Marseille

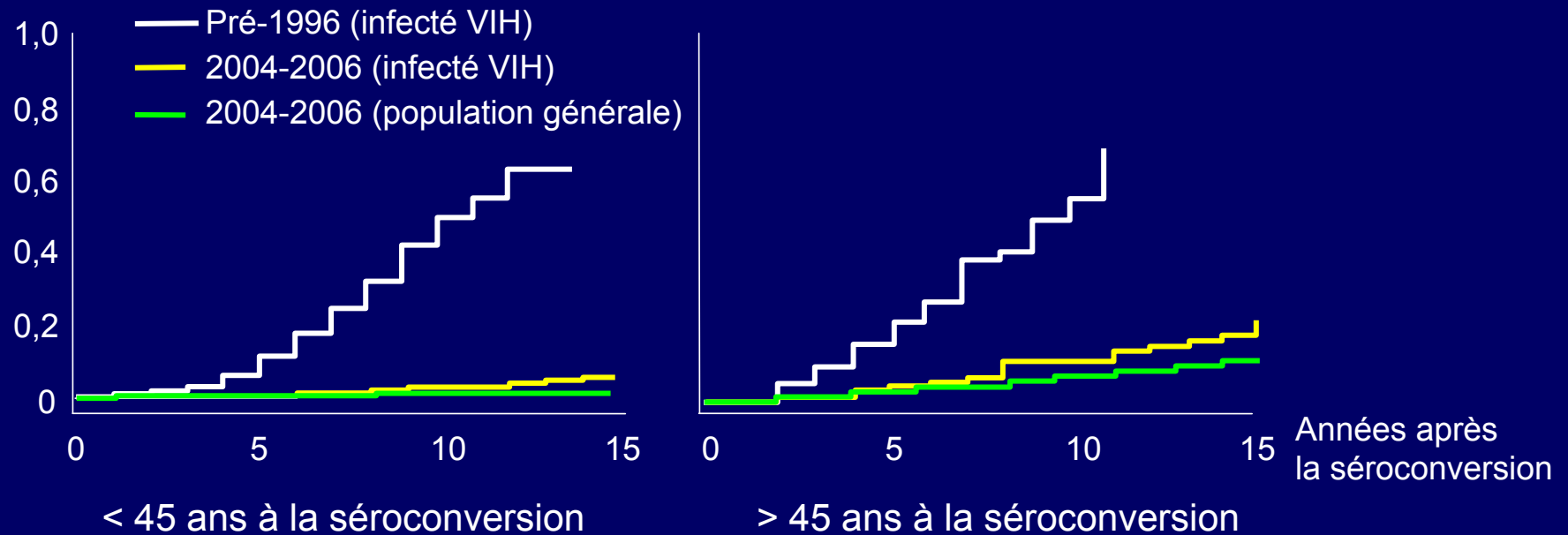
Pourquoi cette question?

- **NOUS ALLONS TRAITER PLUS TOT**
- **SANS FENETRE THERAPEUTIQUE**

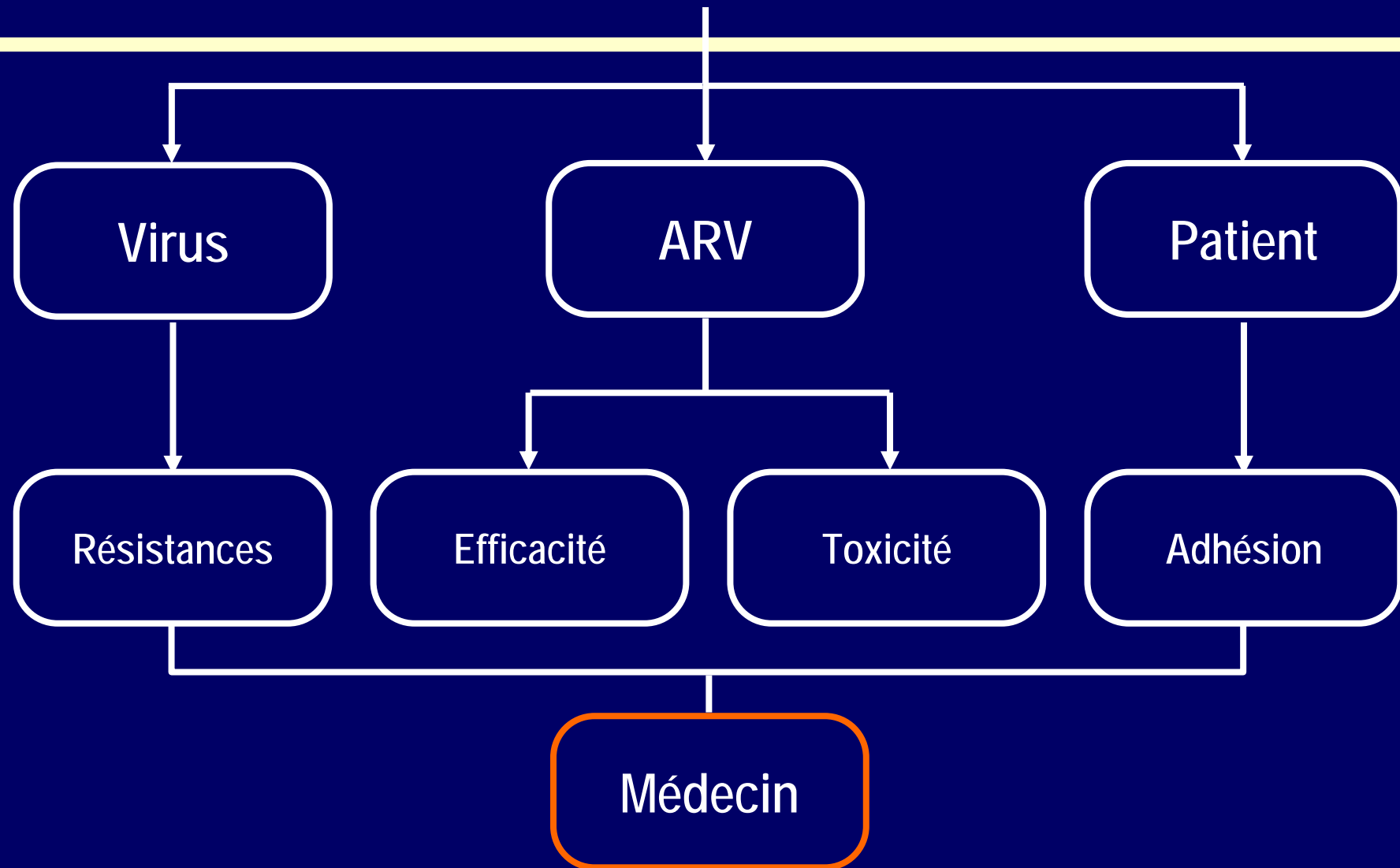
Mortalité chez les patients VIH+ à partir de la séroconversion: Comparaison à la population générale

- Cohorte CASCADE (23 cohortes : Europe, Canada, Australie) : comparaison de la mortalité des patients VIH+ selon l'âge au moment de la séroconversion et l'année de séroconversion (période 1996-2006) à celle de la population générale appariée sur facteurs démographiques, année et pays
- 15 779 patients, suivi = 108 329 années-patient

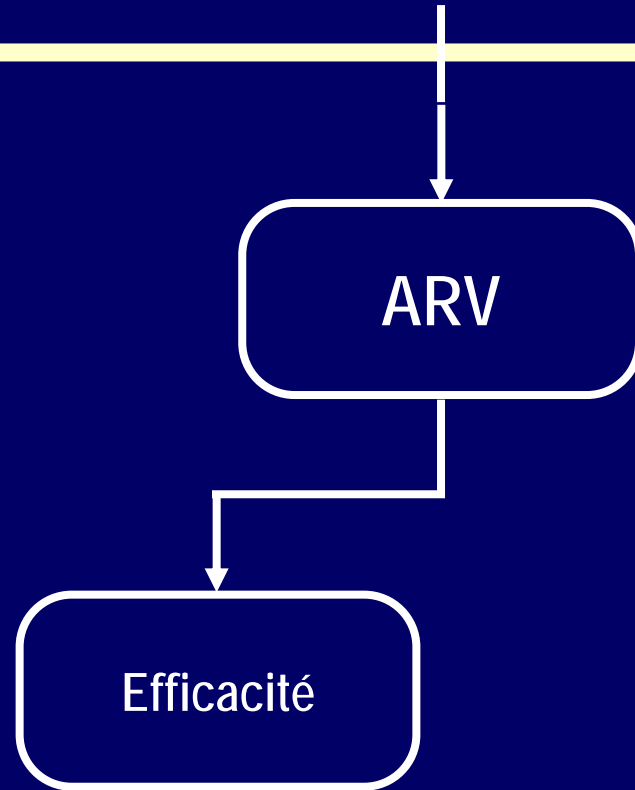
Mortalité cumulée estimée population générale versus patients VIH infectés par voie sexuelle



Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?

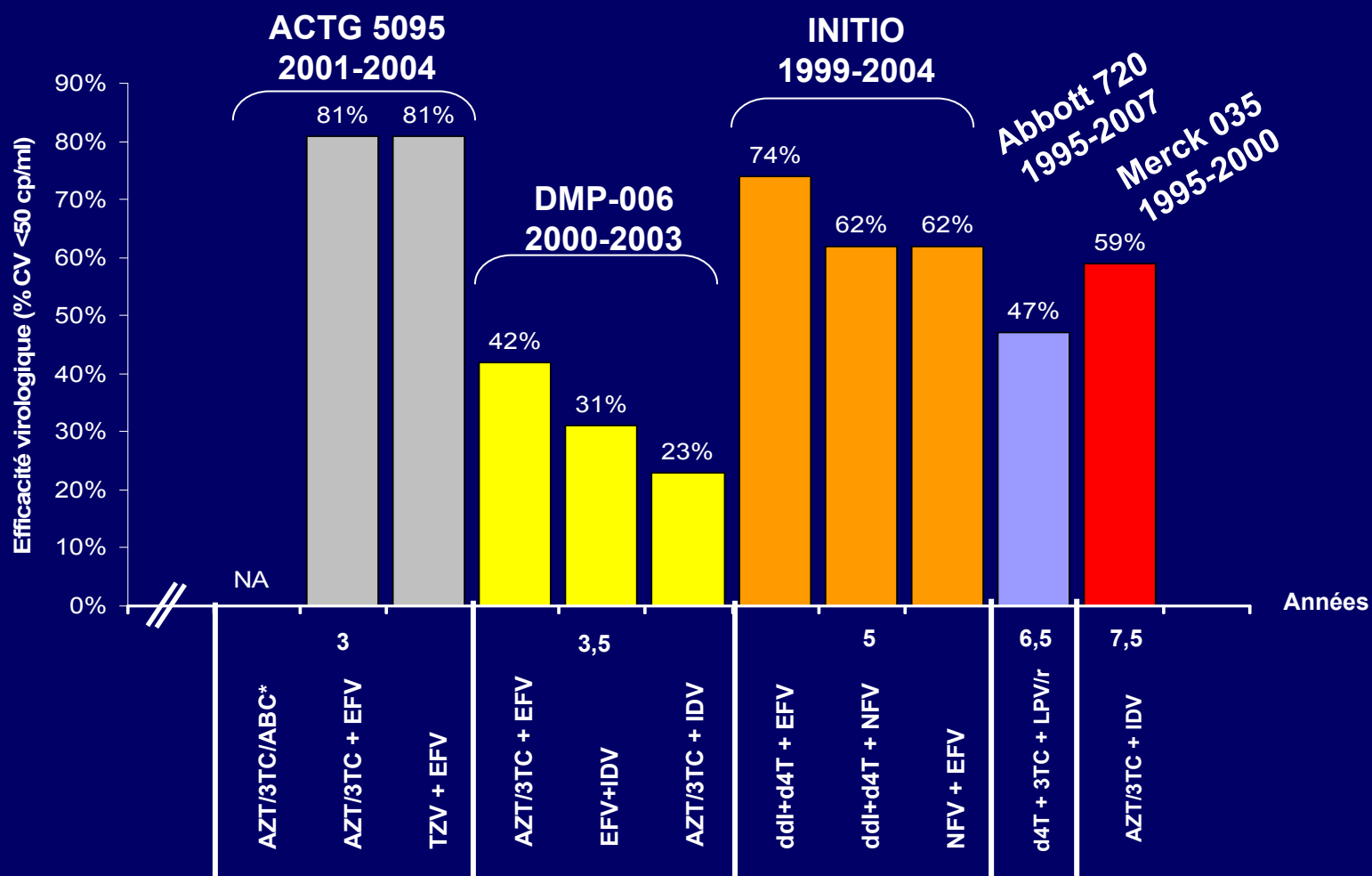


Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?



LES ETUDES LES PLUS LONGUES

ACTG 5095; DMP-006; INITIO; Abbott 720; Merck 035

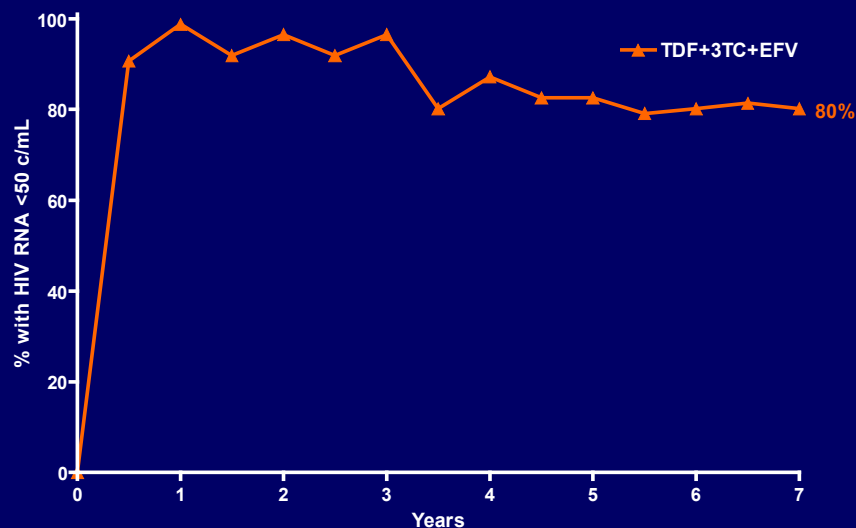


* Bras arrêté à S48 en raison d'une efficacité trop faible (%CV<50 cp/ml = 63%) comparativement aux 2 autres bras de l'étude.

Étude GS-903 : TDF+3TC+EFV – 7 ans

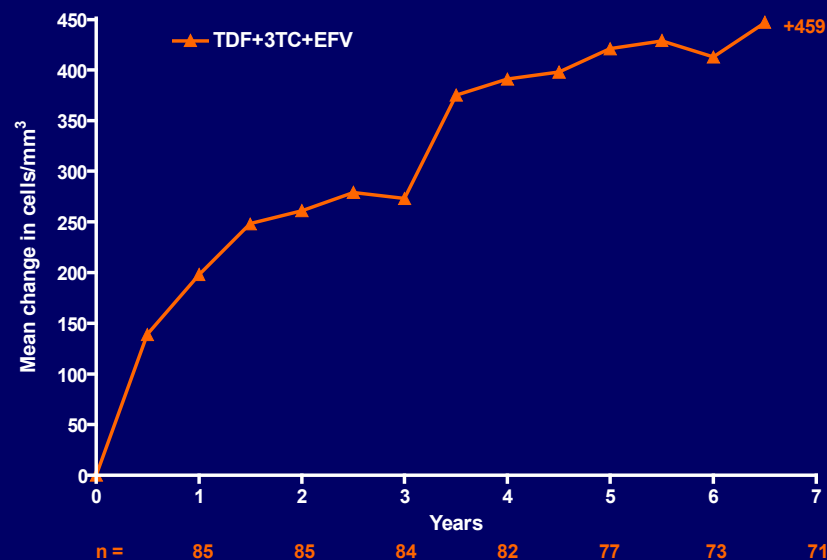
Efficacité TDF en association à 3TC et EFV pendant 7 ans chez des patients naïfs

% avec CV < 50 cp/mL pendant 7 ans (M=F)



n = 86

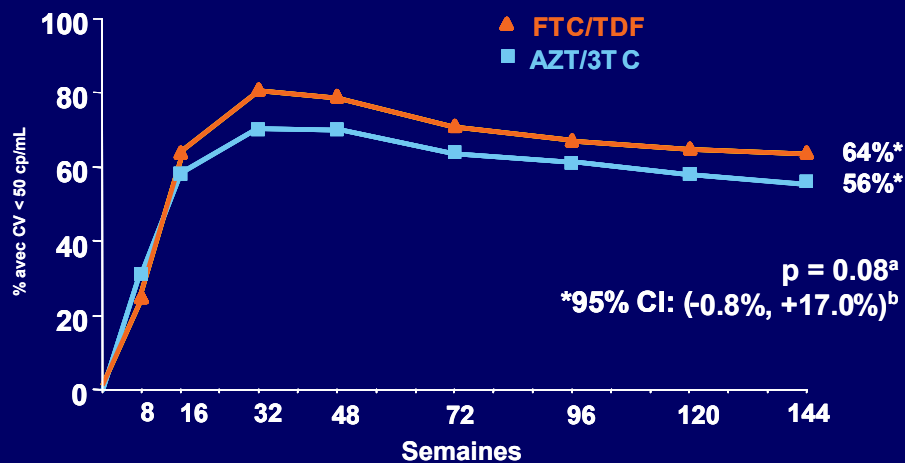
Variation moyenne des CD4 depuis l'inclusion pendant 7 ans



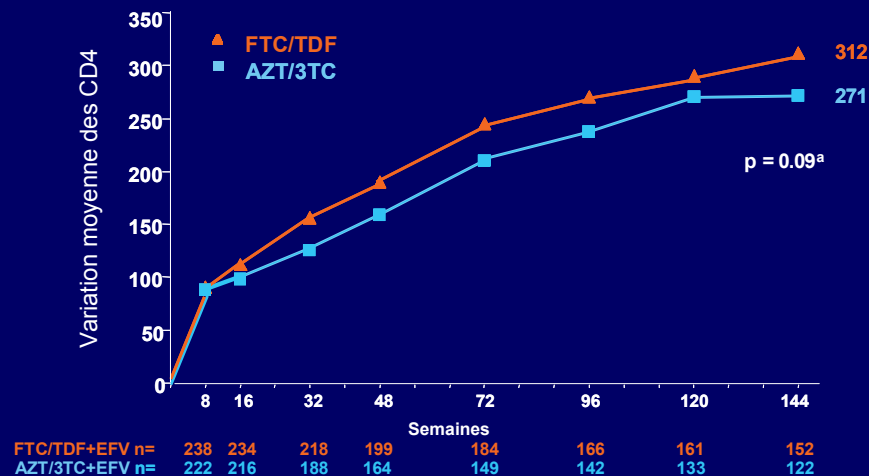
Étude GS-934: TDF/FTC+EFV – 3 ans

Effacité comparée de TDF/FTC vs AZT/3TC en association avec EFV pendant 3 ans chez des patients naïfs (ITT - TLOVR)

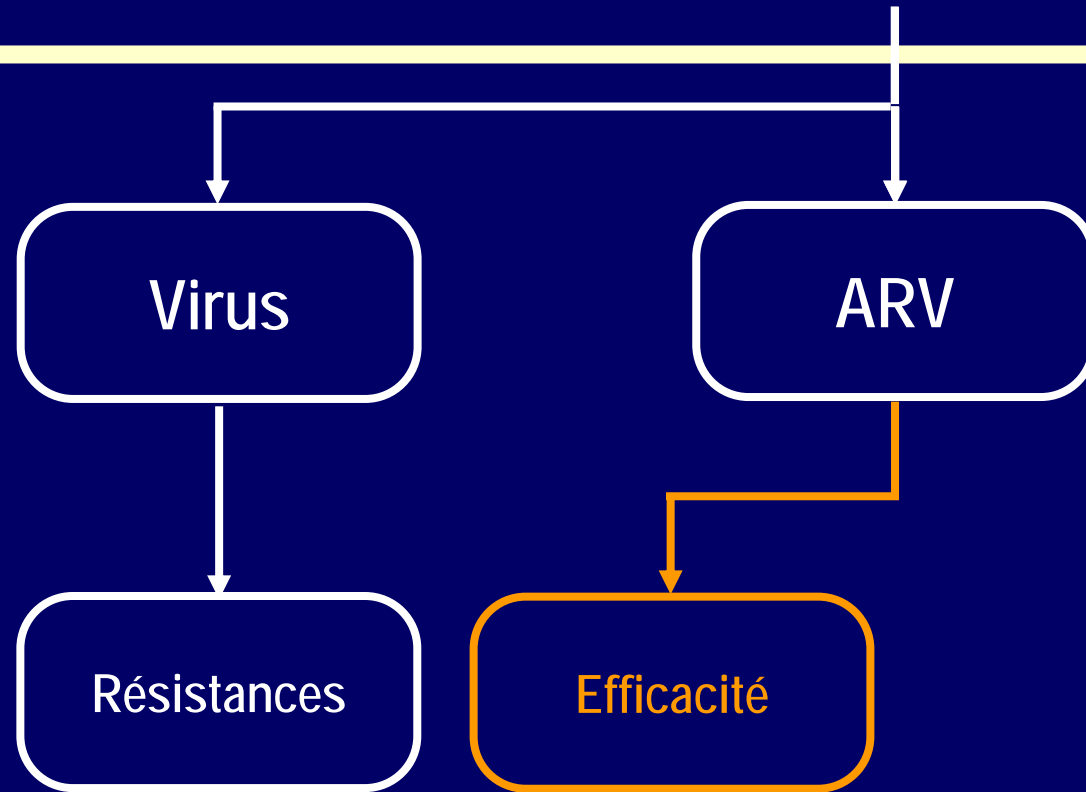
% avec CV < 50 cp/mL résultats à 3 ans



Variation moyenne des CD4 depuis l'inclusion pendant 3 ans



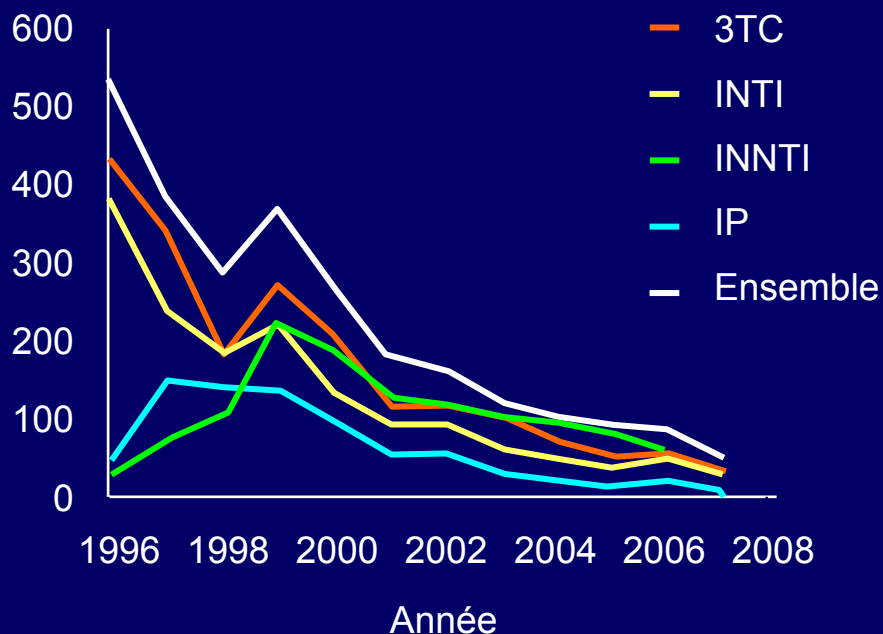
Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?



Vers moins de nouveaux cas de résistance aux ARV

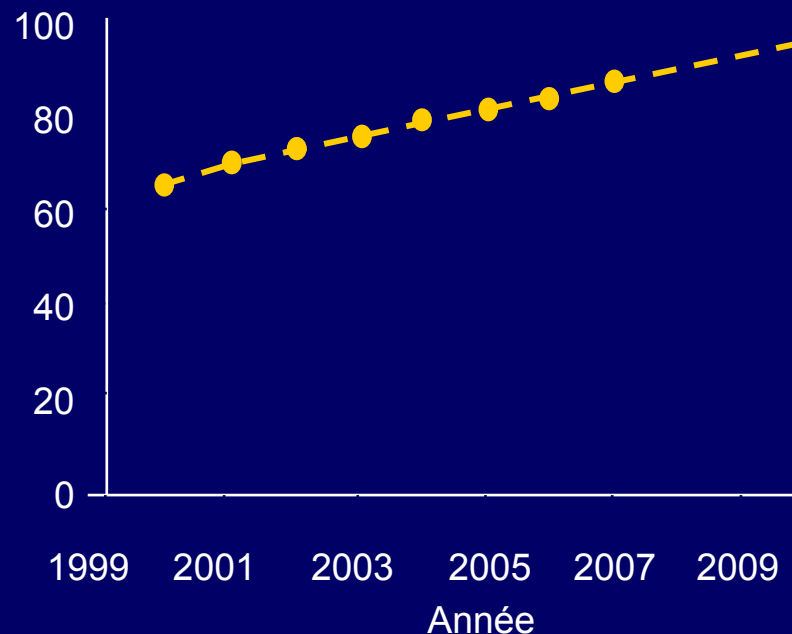
- Étude canadienne de suivi longitudinal 1996-2007

Nombre de nouveaux cas de résistance



Réduction drastique de la fréquence des nouveaux cas de résistance aux ARV

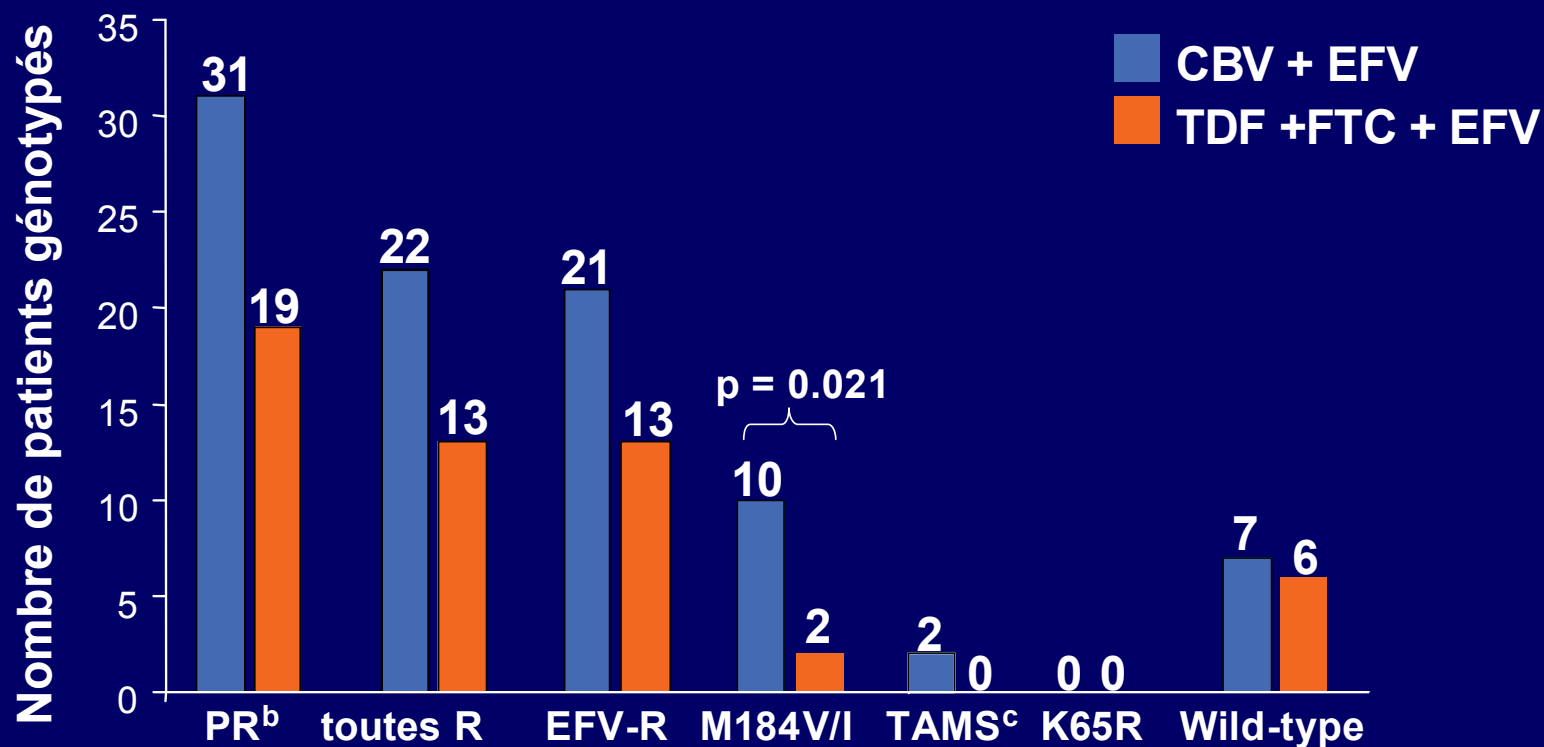
% CV < 50 c/ml



Augmentation linéaire du % de patients sous traitement ARV avec une CV < 50 c/ml

Étude GS-934: TDF/FTC+EFV – 3 ans

Développement de Mutations de Résistance à 3 ans (mITT)^a (n=487)

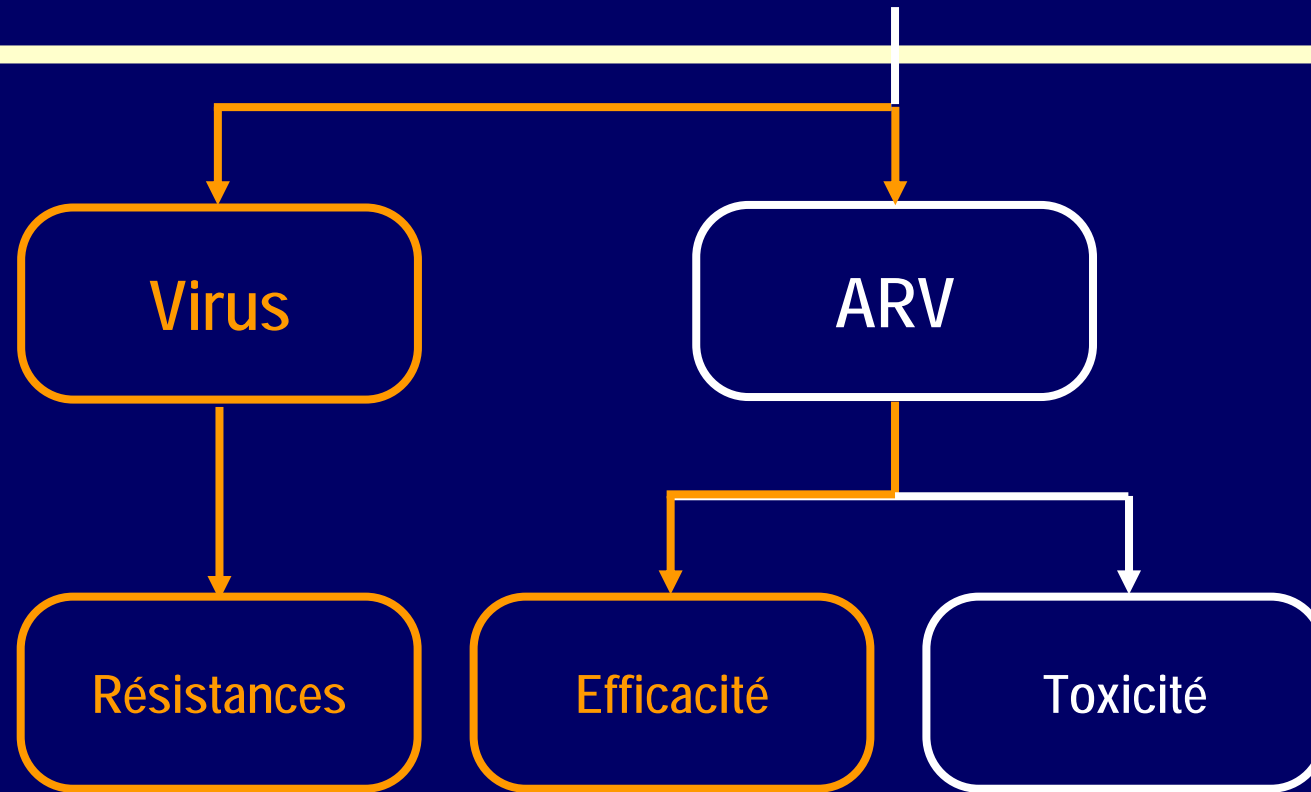


a. Population en ITTm : exclusion des patients avec mutation primaire de résistance à un INNTI (n=22)

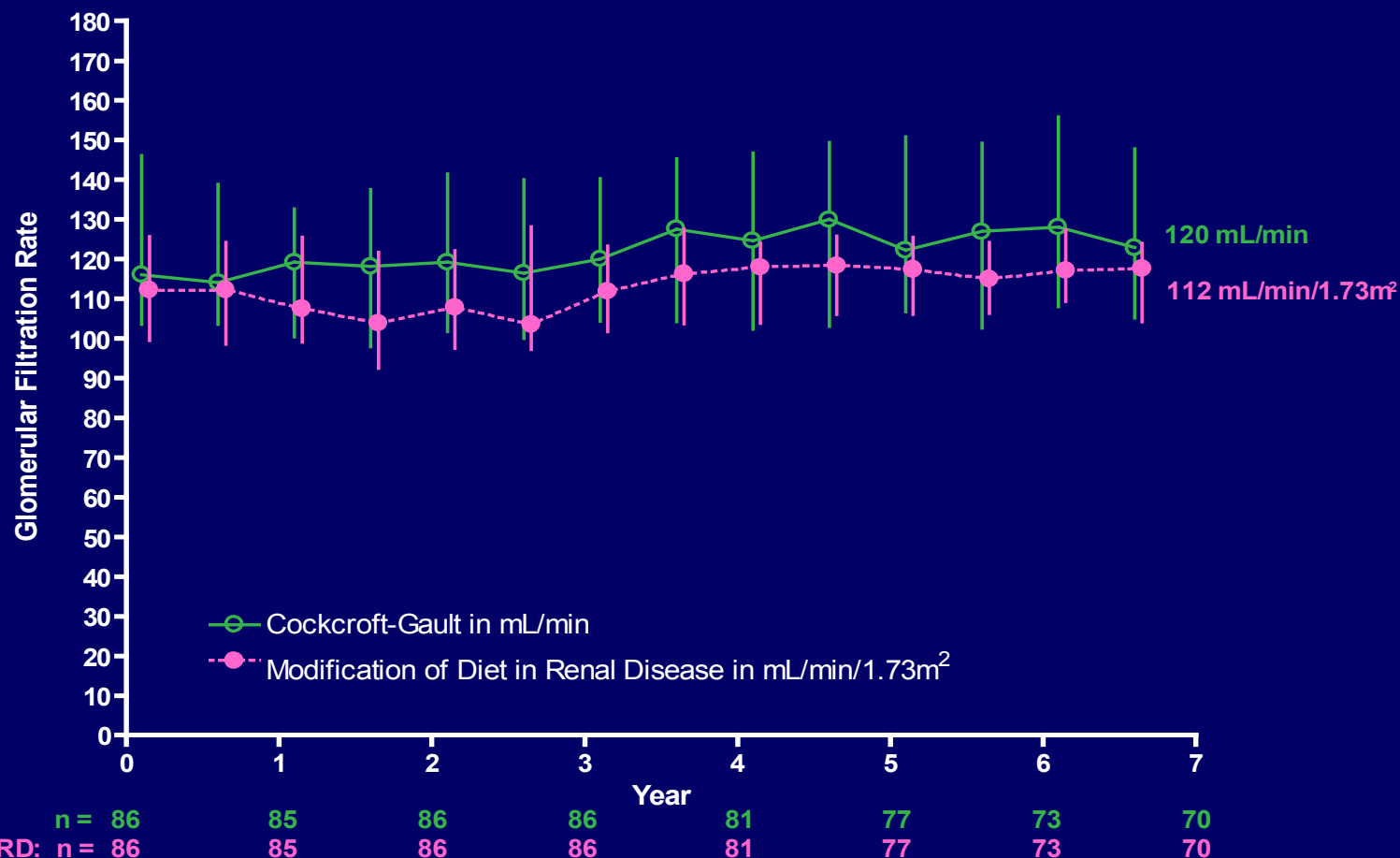
b. Population Resistance : patients ARN-VIH \geq 400 copies/ml à 2 reprises consécutives après avoir obtenu ARN-VIH < 400 copies/ml, patients en cours de traitement avec ARN-VIH \geq 400 copies/ml à S48, S96 et S144 et patients ayant arrêté le traitement avant S48 ou S144 avec ARN-VIH \geq 400 copies/ml à leur dernière visite (avant l'arrêt du traitement de l'étude). 2/31 génotypes du groupe CBV ont échoués pour des raisons techniques. 49/50 patients analysés étaient de sous-type B; 1 patient (CBV+EFV) de sous-type AG et a développé une EFV-R et une M184V.

c. TAMS: M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E/R/N

Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?



Débit de Filtration Glomérulaire Médian (DFG) Pendant 7 Ans

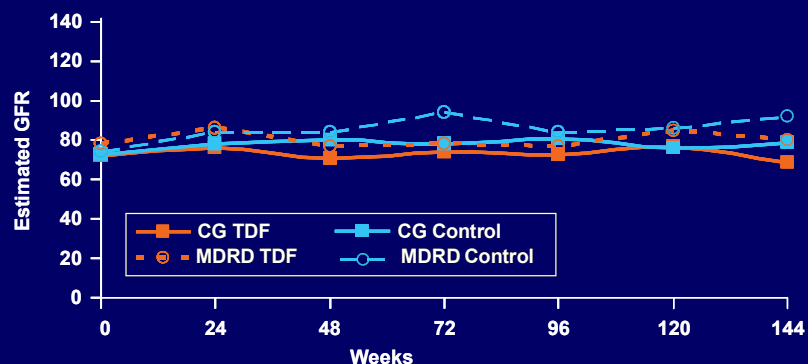


a. p-value for change from baseline using the Wilcoxon Signed Rank Test

TDF vs Analogues de la Thymidine – 3 ans

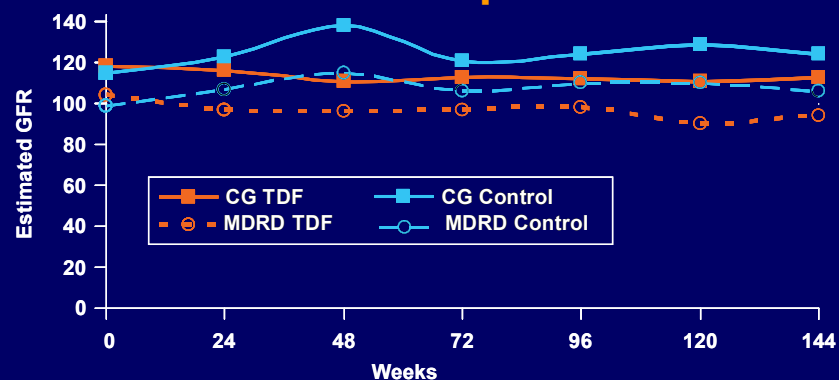
DFG Médian estimé dans différentes populations

IR modérée à Inclusion (GFR 50-80 mL/min):



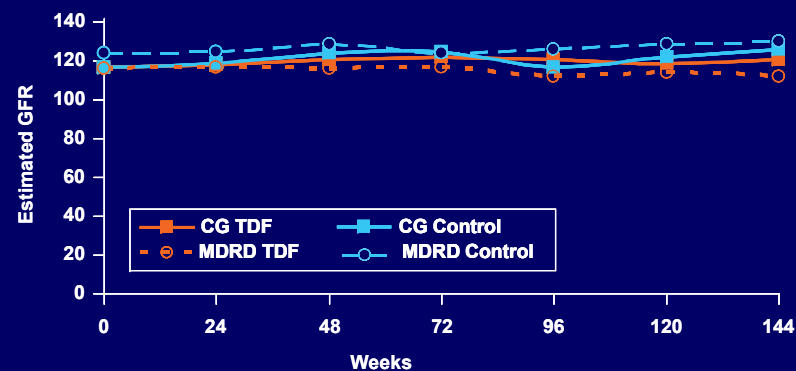
TDF	N= 28	26	20	20	19	18	19
Control	N= 29	24	22	20	18	17	16

Traitements Anti-Hypertension et/ou anti-Diabétiques Concomitant



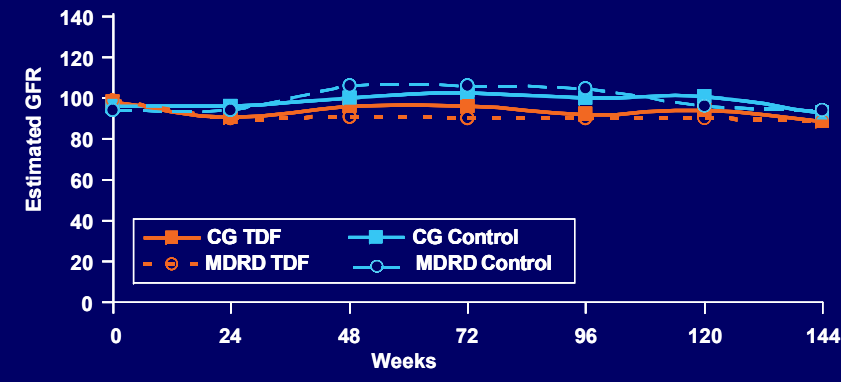
TDF	N= 62	60	56	53	48	47	46
Control	N= 73	70	63	57	51	51	48

Patients Afro-américains



TDF	N= 129	114	94	91	85	78	74
Control	N= 102	86	66	60	58	49	47

≥ 50 ans à inclusion



TDF	N= 54	50	46	45	43	41	41
Control	N= 53	43	38	36	30	30	28

Insuffisance Rénale dans les Etudes de Cohorte de TDF

Étude	Patients TDF (N)	% d'arrêt		Suivi (semaines)	Référence
		TDF	Contrôle		
Johns Hopkins	344	5.5*	6.7*	52	<i>Clin Infect Dis</i> 2005; CROI 2007
Chelsea and Westminster	1058	0.9	NA	49	<i>JAIDS</i> 2004
CHORUS	1625	1.2	NA	>24	CROI 2005
TDF EAP	1699	0.57	NA	208	CROI 2006
HOPS	593	1.1	0.6	83	<i>JAPAC</i> 2007 (in press)

- % global d'arrêt de traitement par TDF due à des EI rénaux : 0 à 1%.
 - Insuffisance rénale associée à : faible taux de CD4, Anémie, diabète, hypertension, et traitements néphrotoxiques.
- *Arrêt pour toutes raisons, pas uniquement pour insuffisance rénale.

CHORUS = Cerivastatin in Heart Outcomes in Renal Disease: Understanding Survival; EAP = Expanded Access Programs; HOPS = HIV Outpatient Study

HEAT (ABC/3TC versus TDF/FTC chacun avec LPV/r)

Modification de la fonction rénale à S96

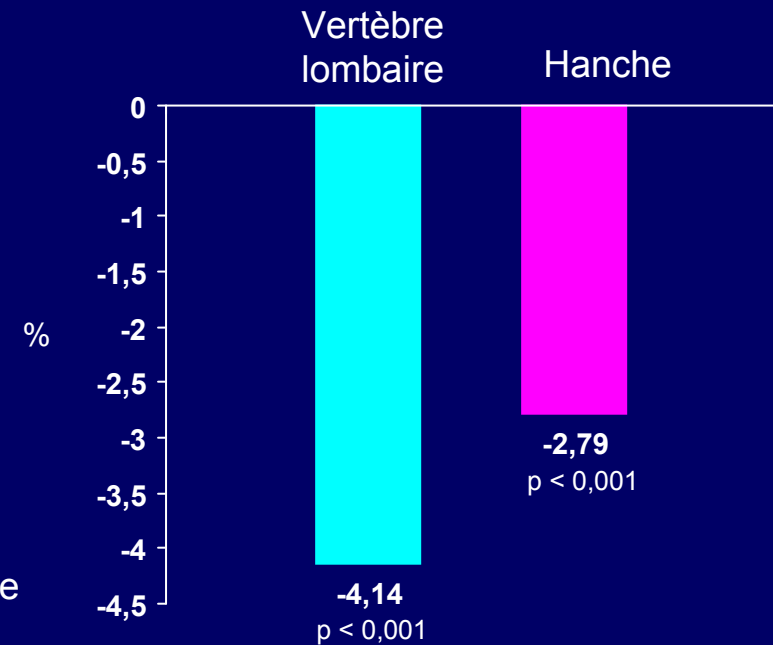
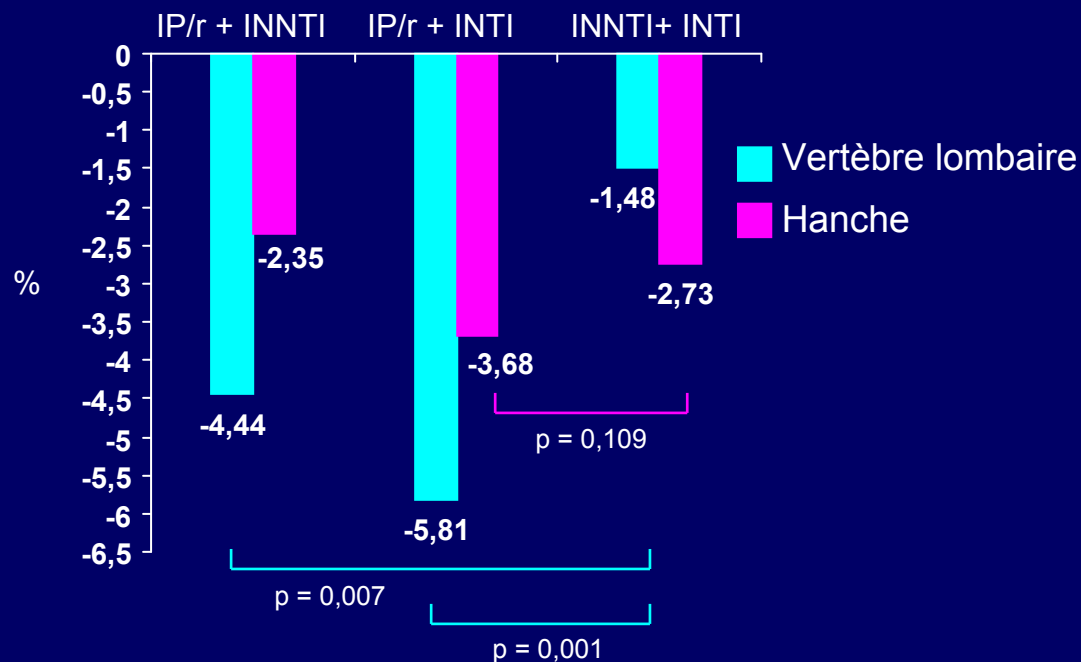
Objectif principal de l'étude HEAT lors du design initial

	n Inclusion, S 96	ABC/3TC N = 343			N Inclusion, S 96	TDF N = 345		
		Inclusion	S 96	Δ Médiane		Inclusion	S 48	Δ Médiane
MDRD (mL/min/1.73 ²)	343, 236	88	93	0	345, 219	87	88	0
CICr (mL/min)	343, 236	104	110	+7	345, 219	100	106	+5
Ratio Protein/Cr	327, 207	0.09	0.07	-0.02	329, 184	0.09	0.10	+0.01
phosphatémie (mg/dL)	343, 236	3.60	3.00	-0.5	344, 219	3.70	3.00	-0.5
glycosurie (mg/dL)	294, 230	7.0	7.0	0	292, 211	7.0	7.0	0

La déminéralisation osseuse sous traitement ARV est-elle influencée par la nature des ARV ?

• Etude nichée dans l'essai Hippocampe

- Bras 1 : IP/r + INNTI (n = 36*)
- Bras 2 : IP/r + 2 INTI (n = 19*)
- Bras 3 : INNTI + 2 INTI (n = 16*)
- * nb. de patients ayant eu des mesures de la DMO à J0 et S48



- A un an, la baisse de DMO est significative
- Elle est plus importante dans les 2 groupes de traitement avec IP/r



...de CROI 2008

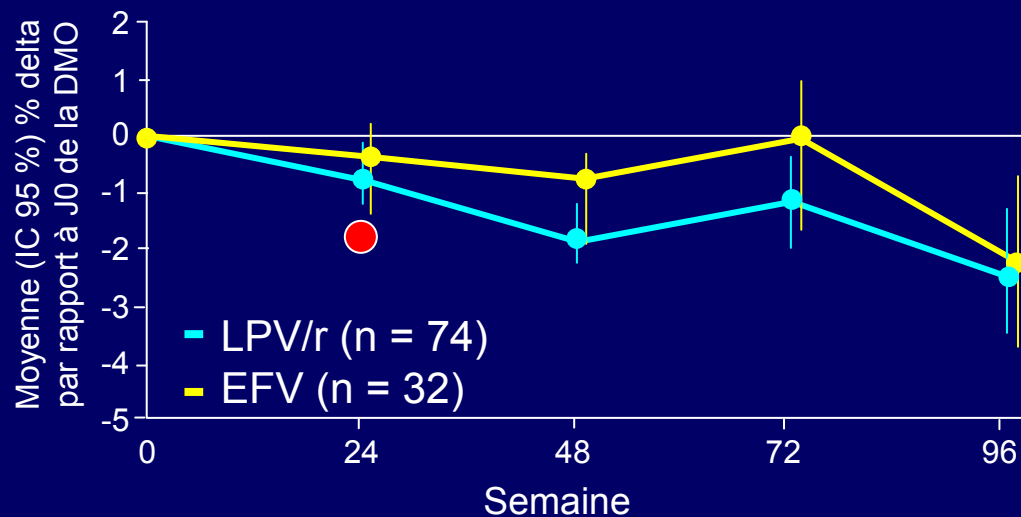
La déminéralisation osseuse sous traitement ARV est-elle influencée par la nature des ARV ?

• Etude nichée dans l'essai M03-613

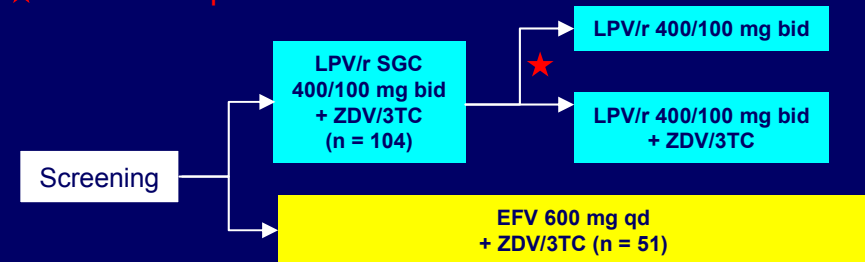
- Bras 1 : CBV + LPV/r (n = 74*)
- Bras 2 : CBV + EFV (n = 32*)
- * nb. de patients ayant eu des mesures de la DMO de J0 à S96

• A J0, en analyse multivariée, une DMO basse était significativement associée à

- un plus faible poids corporel
- une charge virale plus faible
- ne pas être noir



★ Arrêt CBV après S24 si CV < 50 c/ml



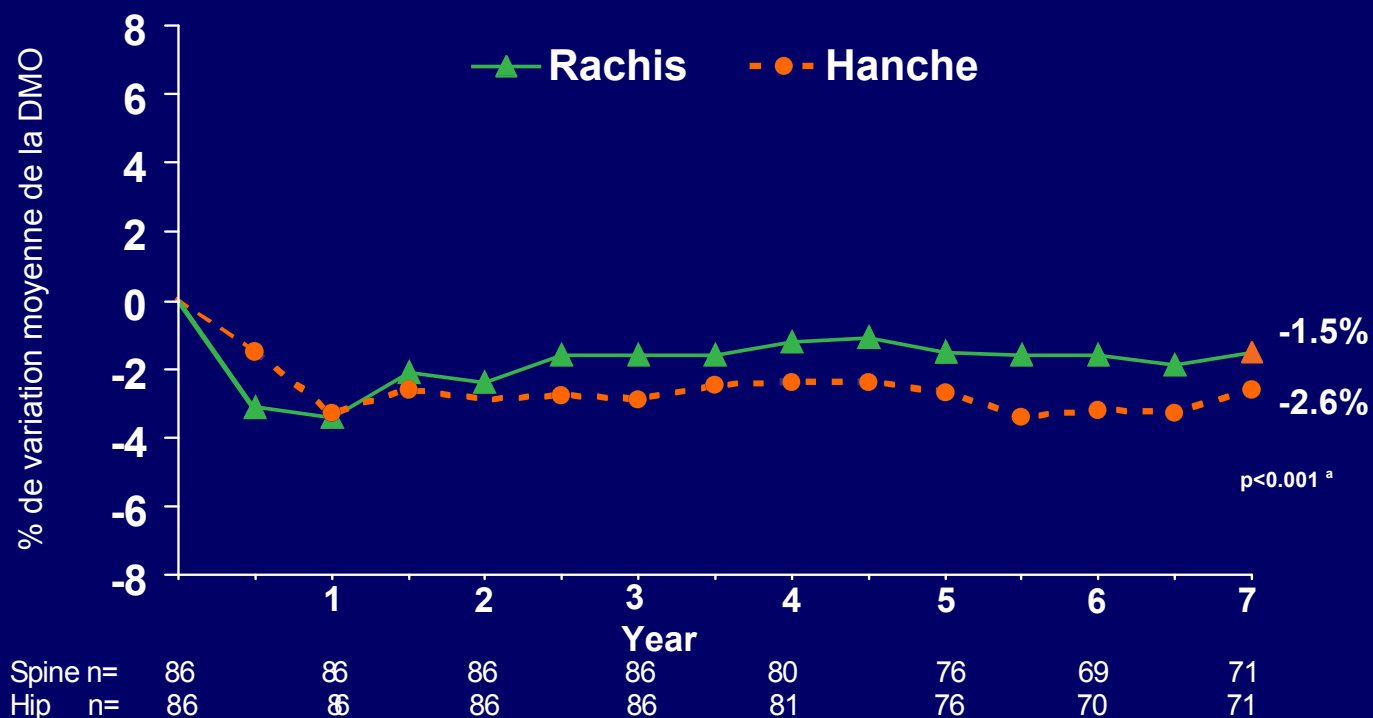
• A S96, baisse de DMO identique dans les 2 bras :

- Bras 1 : - 2,3 %
- Bras 2 : - 2,5 %

• Pas d'influence de l'arrêt des INTI dans le bras 1

• La déminéralisation osseuse observée ne semble donc pas liée à la nature des ARV utilisés

Variation Moyenne en % de la DMO du Rachis et de la Hanche pendant 7 Ans

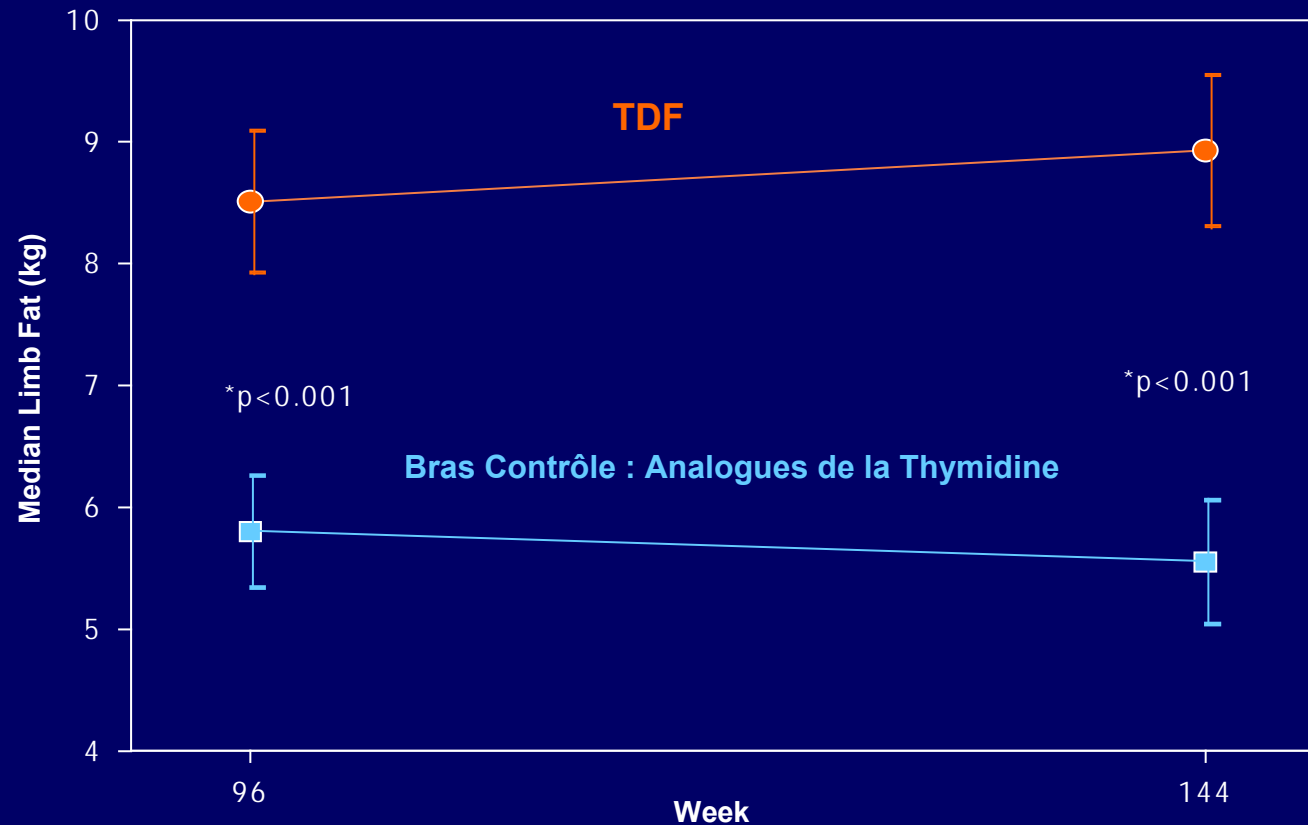


a. p-value for change from baseline using the Wilcoxon Signed Rank test

- **Durant 7 ans, 5 patients ont présenté des fractures osseuses;**
- **Toutes secondaires à des traumatismes et aucune imputée au TDF**

TDF vs Analogues de la Thymidine – 3 ans

Masse Grasse Moyenne des Membres (95% IC)



TDF group: n = 278

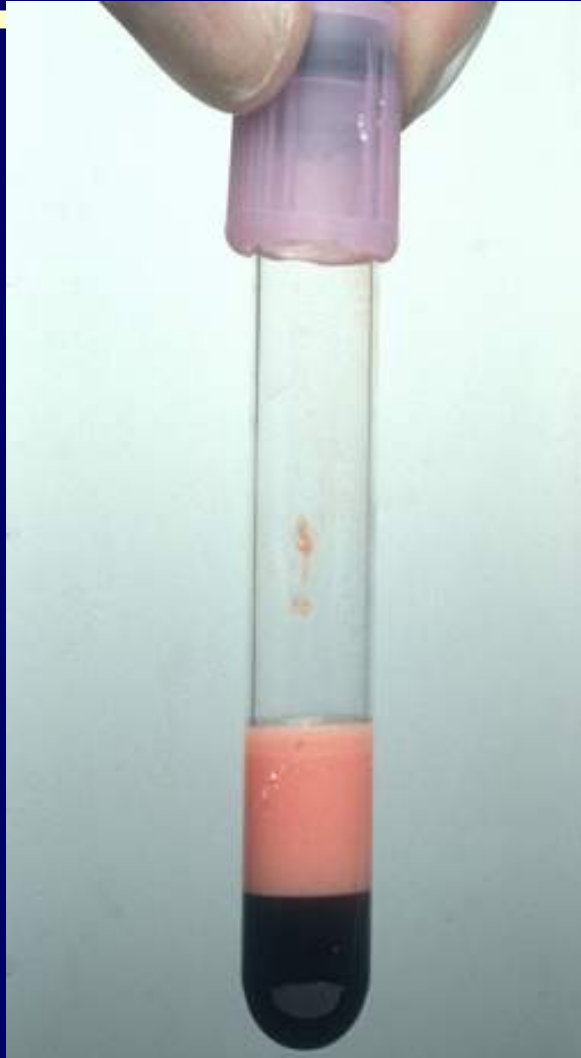
Control group: n = 274

*p value comparing the two groups

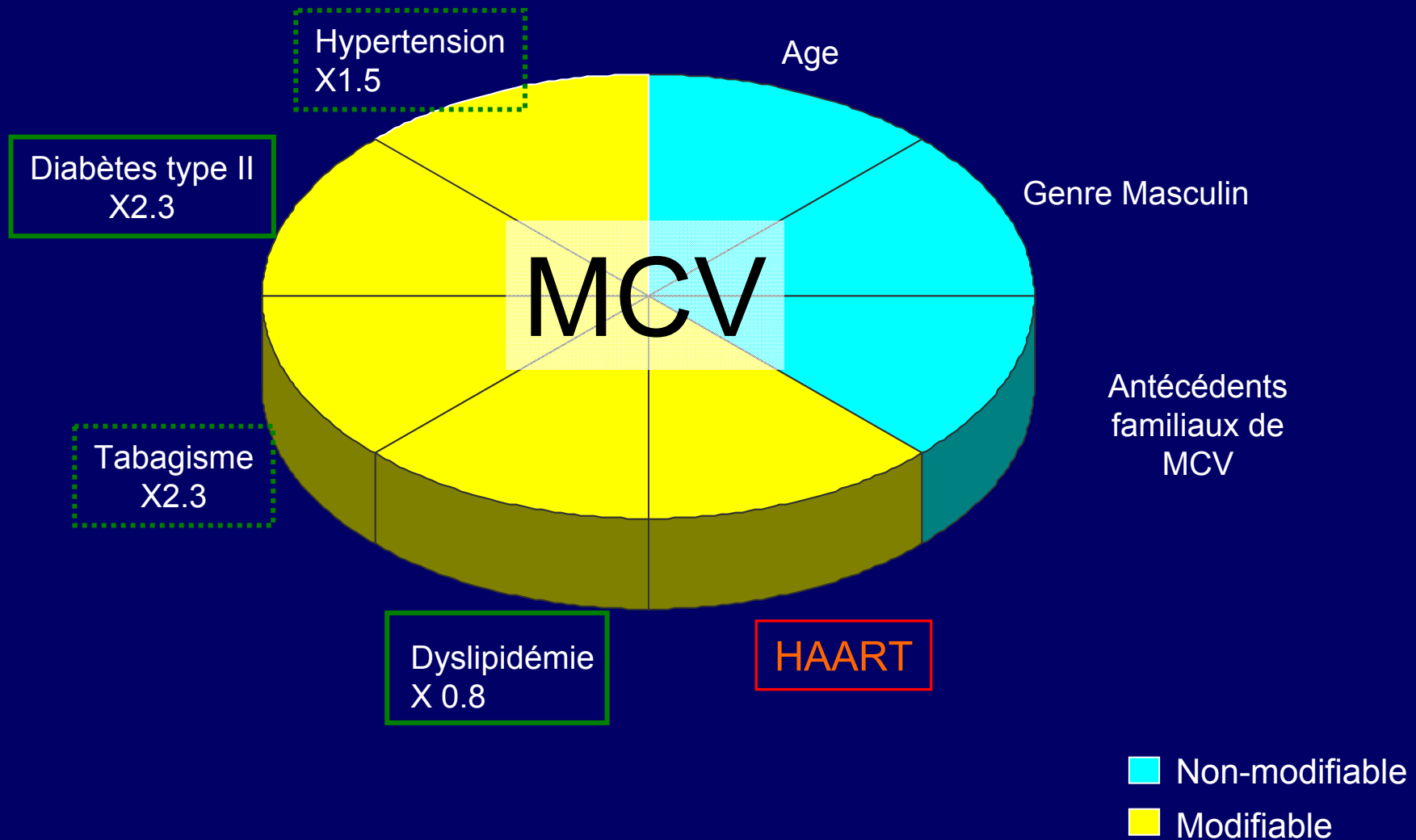
260

241

Hyperlipidémie



Les Maladies Cardio-Vasculaires Doivent Etre Considérées dans un Contexte Multi-Factoriel



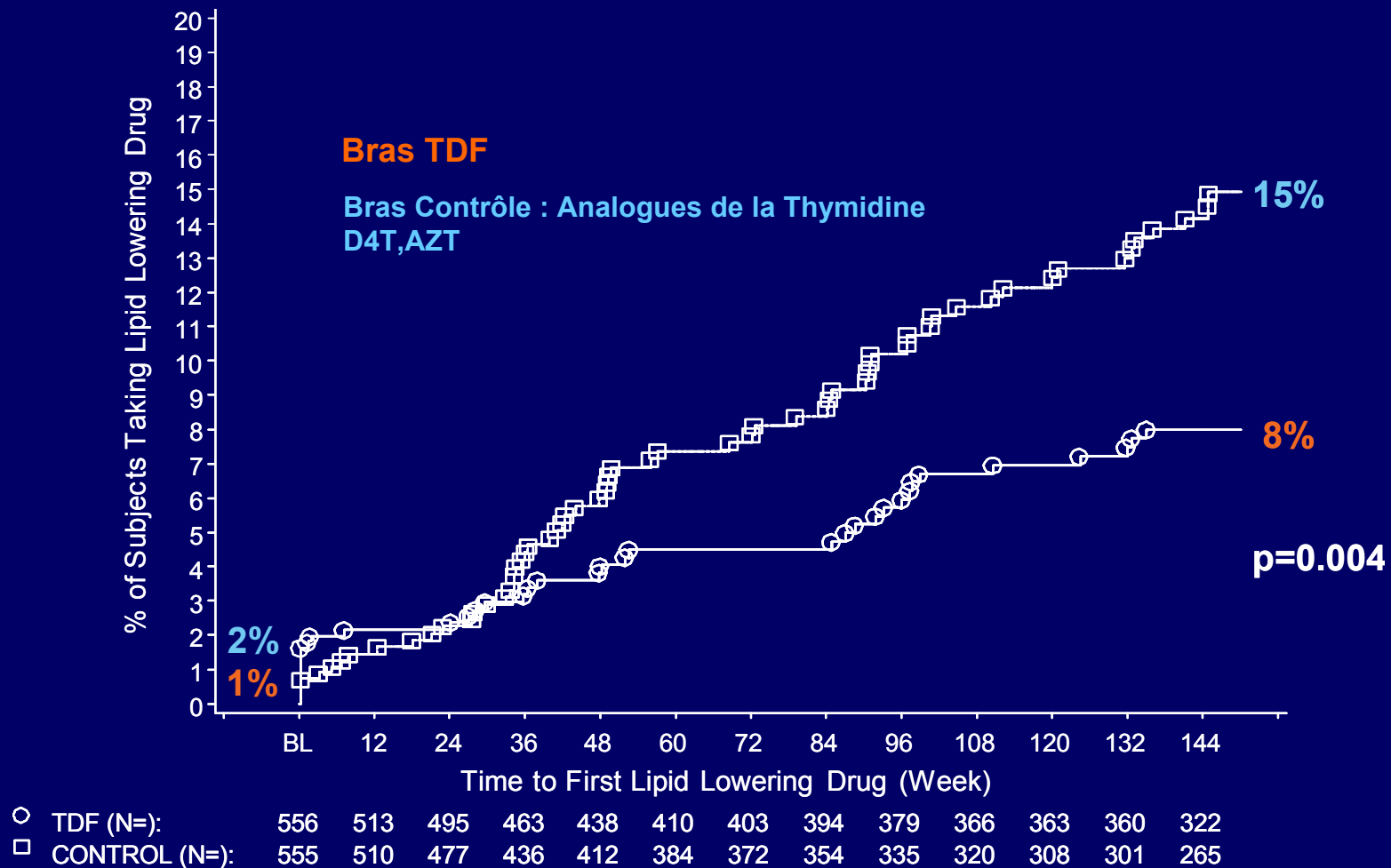
HEAT (ABC/3TC versus TDF/FTC chacun avec LPV/r)

Modification des Paramètres Lipidiques à S96

n Inclusion, S 96		ABC/3TC N = 343			N Inclusion, S 96		TDF N = 345		
		Inclusion	S 96	Δ Médiane			Inclusion	S 48	Δ Médiane
Cholestérol Total	279, 205	158	202	+62	286, 188	159	186	+27	
Triglycérides	279, 205	122	187	+65	286, 188	134	180	+46	
LDL- Cholestérol	261, 186	93	107	+14	270, 172	92	94	+2	
HDL- Cholestérol	278, 204	36	47	+11	286, 189	25	47	+12	
Ratio TC-HDL	278, 204	4.4	4.1	-0.3	286, 187	4.5	4.0	-0.4	

TDF vs Analogues de la Thymidine

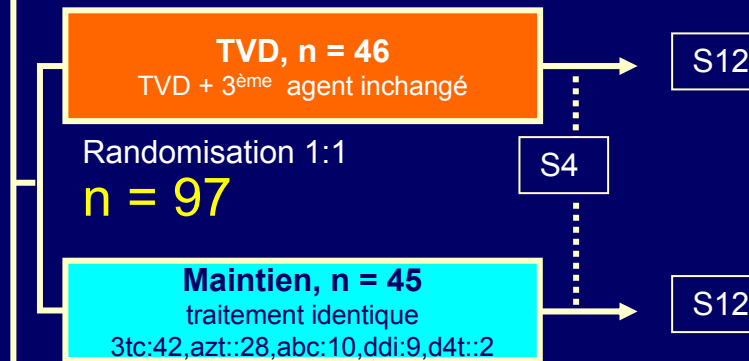
Délai Avant Introduction d'un Premier Traitement Hypolipémiant



Essai TOTEM : Switch des INTI vers TVD chez des patients hyperlipidémiques

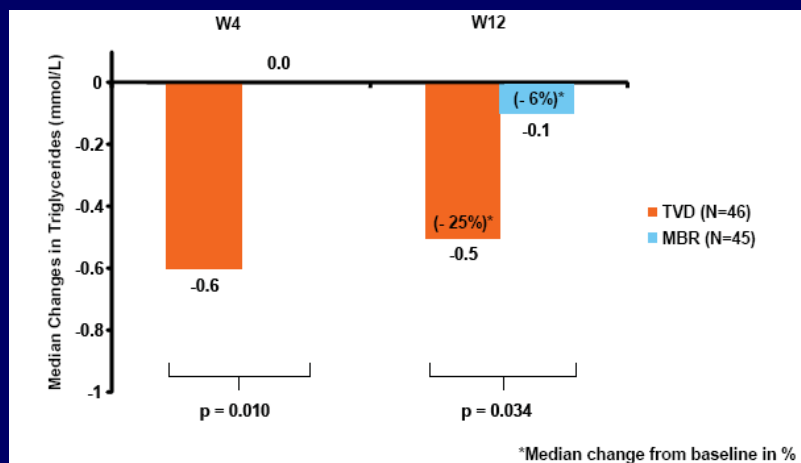
- Essai randomisé multicentrique ouvert
- Critère principal de jugement : Variations des paramètres lipidiques (Cholestérol LDL et TG entre J0 et S12)

- CV < 400 c/ml (\geq 6 mois) sous ARV stable (\geq 3 mois) : 2 INTI + (1 INNTI ou 1 IP)
- Hyperlipidémie définie par TG à jeun 2,3 - 11,4 mmol/l, et/ou LDL-C à jeun > 4,1 mmol/l
- Traitement hypolipémiant absent ou stable depuis > 8 sem.

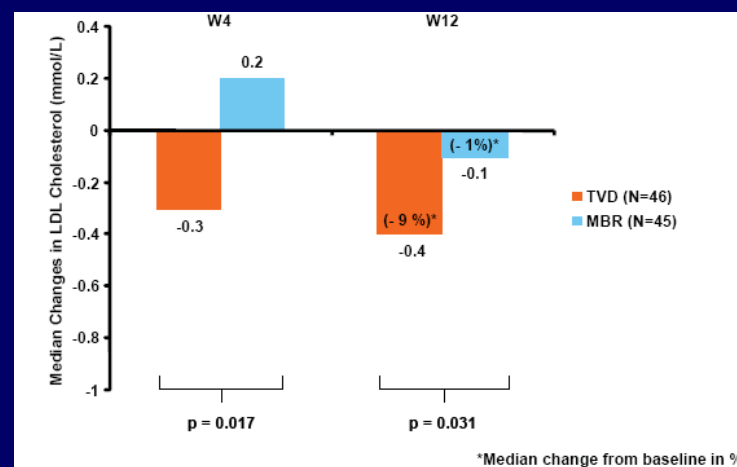


Essai TOTEM : Switch des INTI vers TVD chez des patients hyperlipidémiques – Résultats en ITT (n=91 patients)

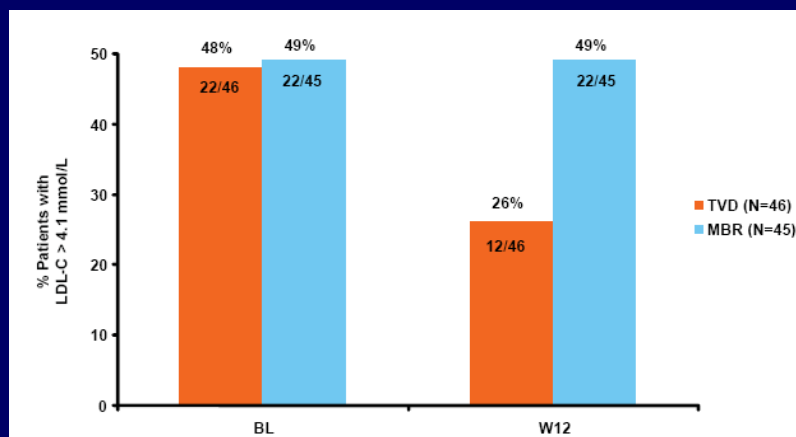
Variation médiane des Triglycérides entre J0, S4 et S12



Variation médiane du LDL Chol entre J0, S4 et S12



Proportion de patient avec LDL-C >4,1 mmol/l (1,6g/l)

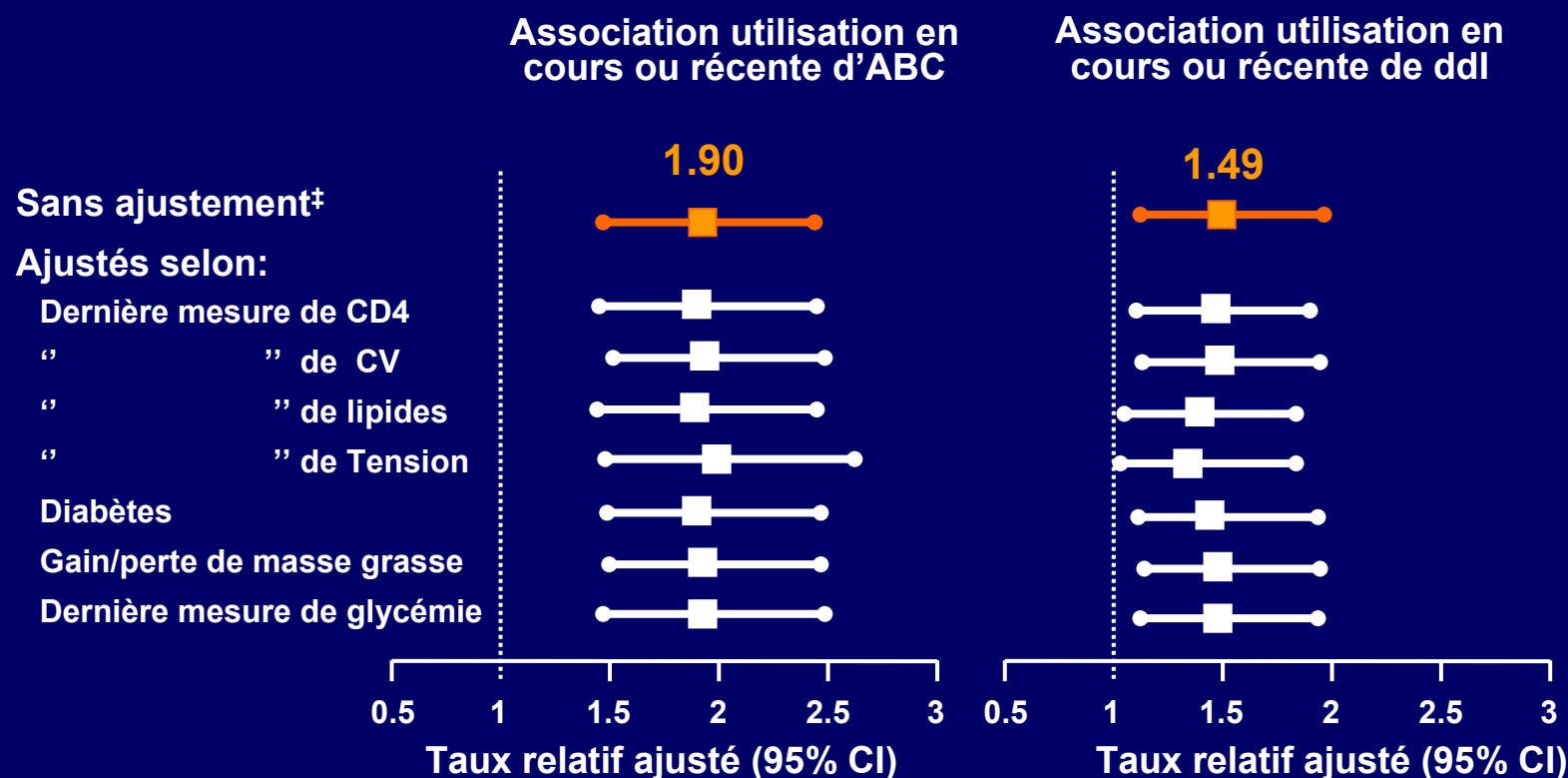


Essai TOTEM : Switch des INTI vers TVD chez des patients hyperlipidémiques – Résultats en ITT (n=91 patients)

- **Le switch vers TVD a permis à lui seul de ramener à 26% le nombre de patients < 1,6g/l de LDL cholestérol (48% au début de l'étude)**
- Cette valeur est importante car elle correspond à l'objectif seuil chez les patients VIH présentant un facteur de risque CV
- **Le switch du Backbone d'INTI vers TVD chez des patients hyperlipidémiques a permis :**
 - **Amélioration significative des TG et du LDL-cholestérol après 12 semaine de suivi**
 - **Effet bénéfique rapide du switch, observé dès 4 semaines**
 - **Proportion de patients avec LDL Chol >4.1 mmol/L (1,6g/l) est passée de 48% à 26%, 12 semaines après le switch (vs pas de modification dans le bras maintien du traitement initial)**

Étude D:A:D

Utilisation en cours ou récente* d'ABC et de ddl associée à un risque accru d'IM après ajustement sur les facteurs de risque influencés par les ARV

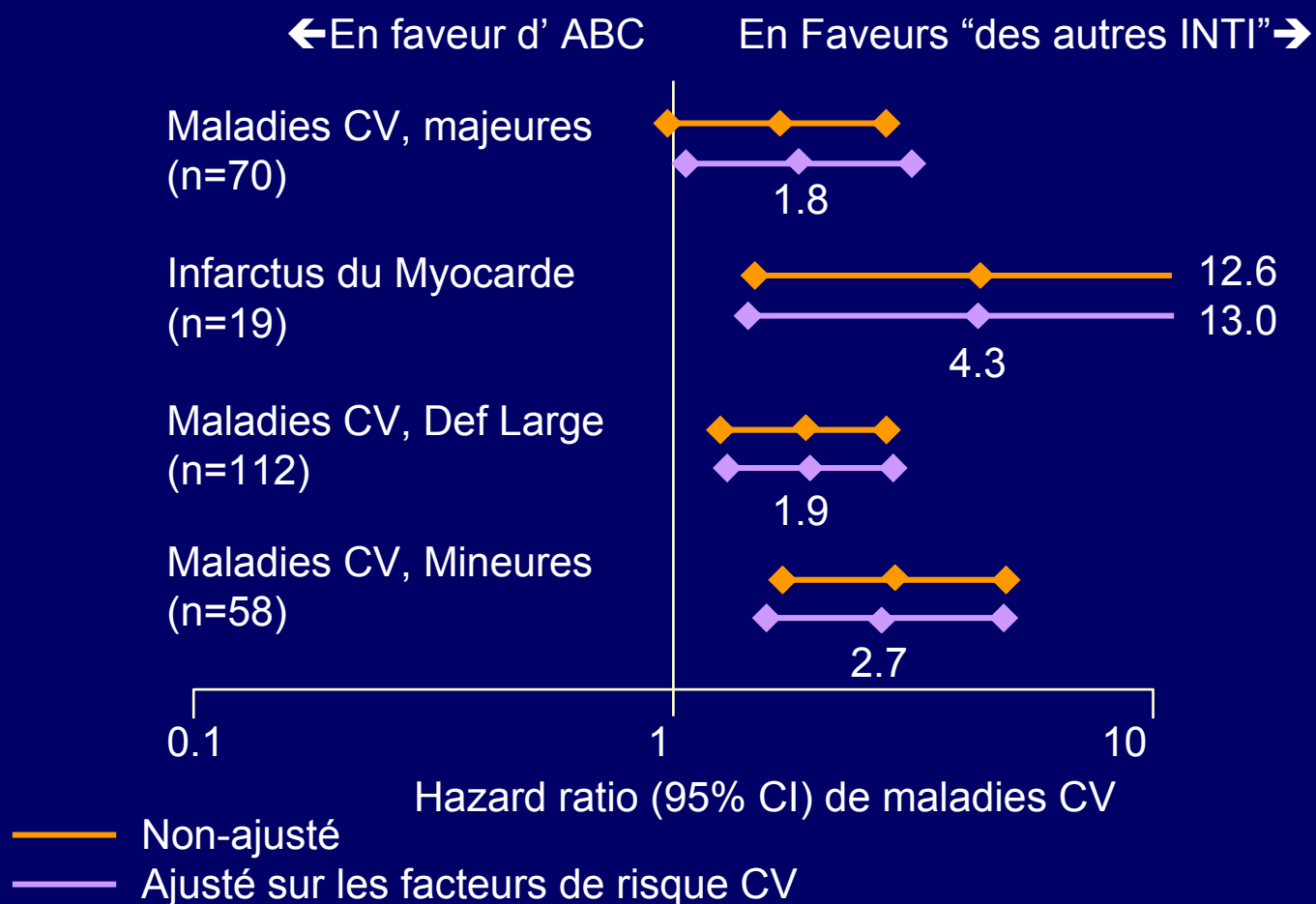


• utilisation en cours ou arrêtée depuis moins de 6 mois

‡ Toutes les données présentées ont été ajustées sur les facteurs démographiques, période annuelle, cohorte, facteurs de risque CV qui ne sont pas susceptibles d'être modifiées fortement par les ARV, et utilisation et exposition cumulée aux autres ARV.

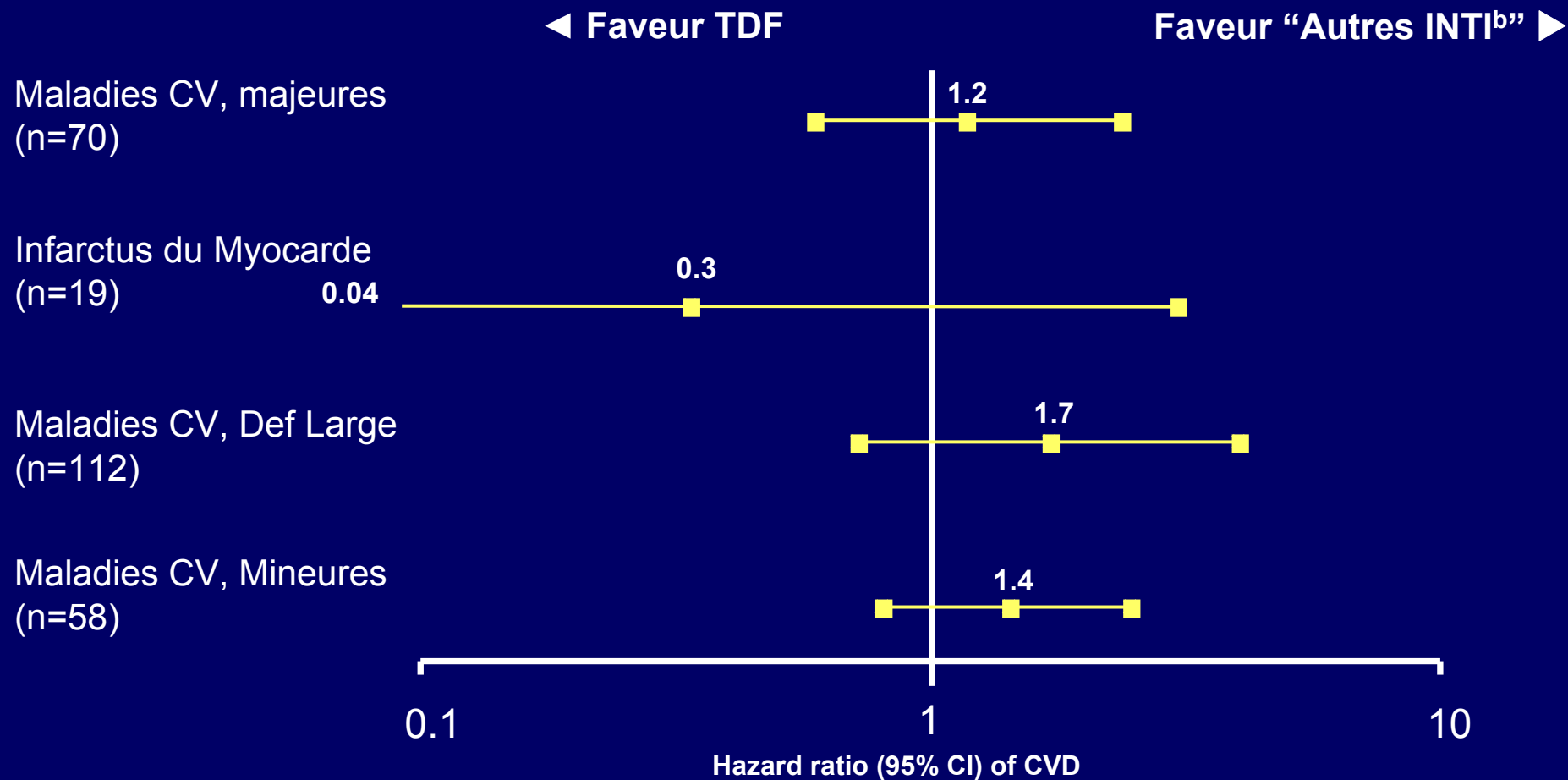
Étude SMART

Risques relatifs de survenue d'événements cardio-vasculaires pour les patients « ABC » versus « Autre »



Étude SMART

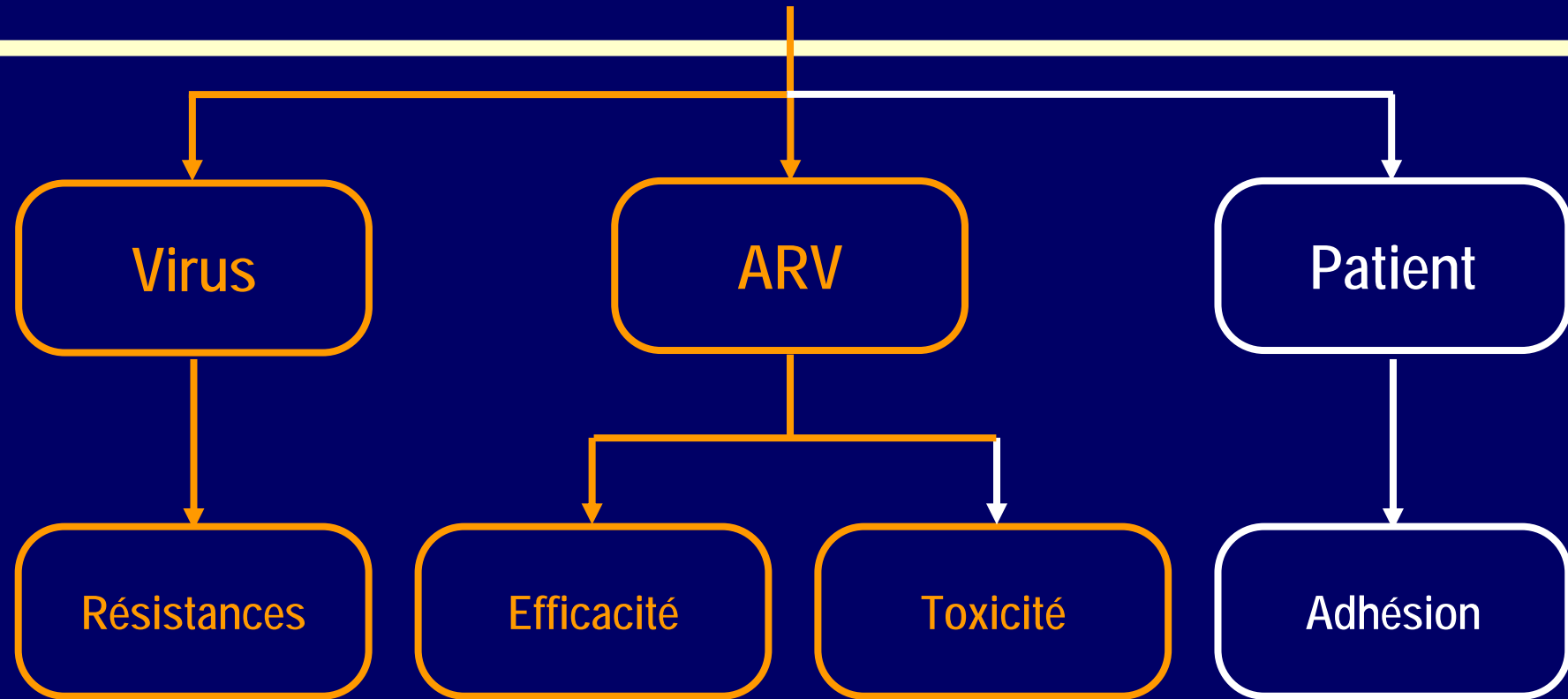
Hazard-Ratios^a pour 4 Types de Maladies CV Comparaison TDF (n=643) vs “Autres INTI^b”



^aAjustée sur l'âge, sexe, race, CV VIH à inclusion, tabagisme, antécédents CV, diabète, hypotenseurs, co-infection VHB et/ou VHC, CDA à inclusion, utilisation d'INNTI ouo d'IP à inclusion

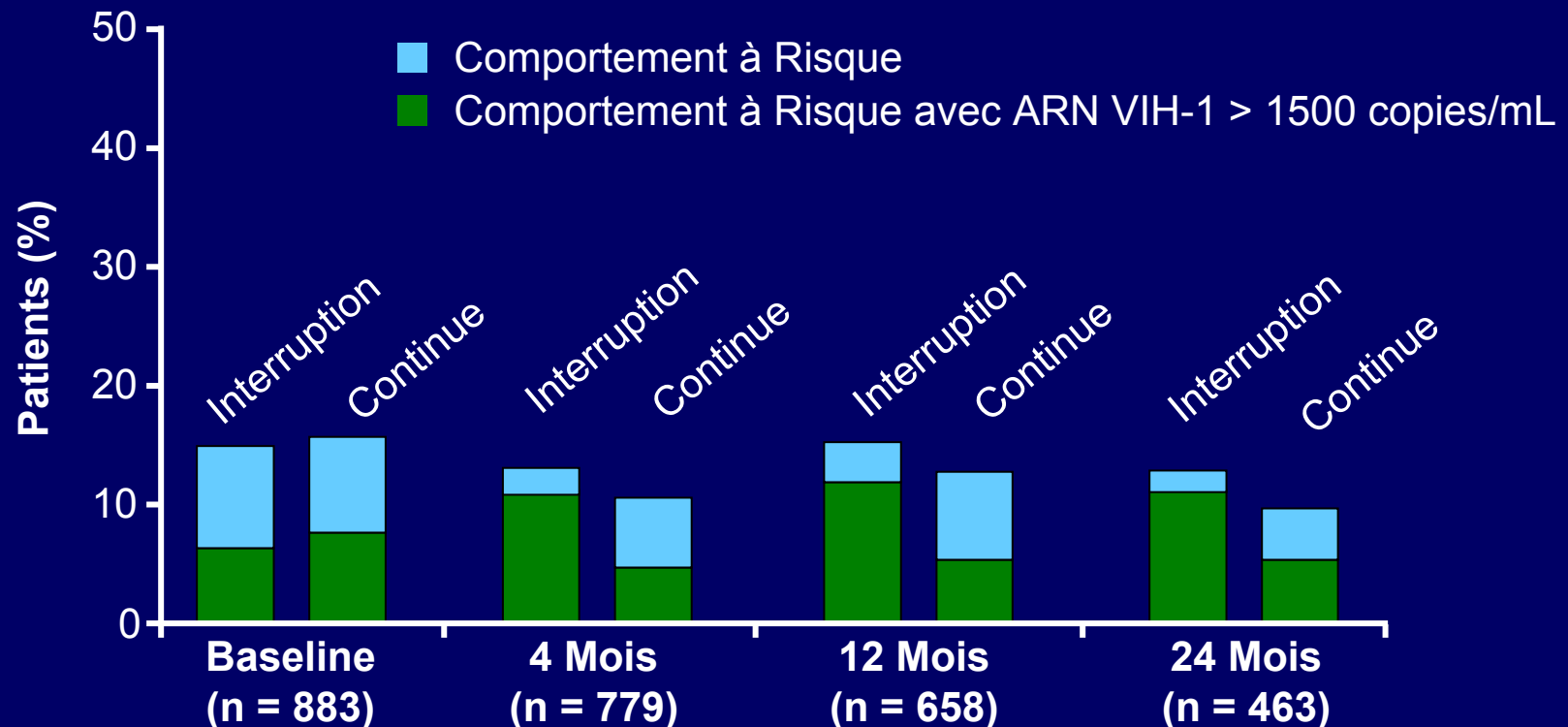
^bDifférent d'abacavir, didanosine ou tenofovir

Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?



Étude SMART : être traité n'augmente pas les comportements à risques

Activité sexuelle inchangée mais augmentation des niveaux d'ARN VIH-1 lors du suivi.

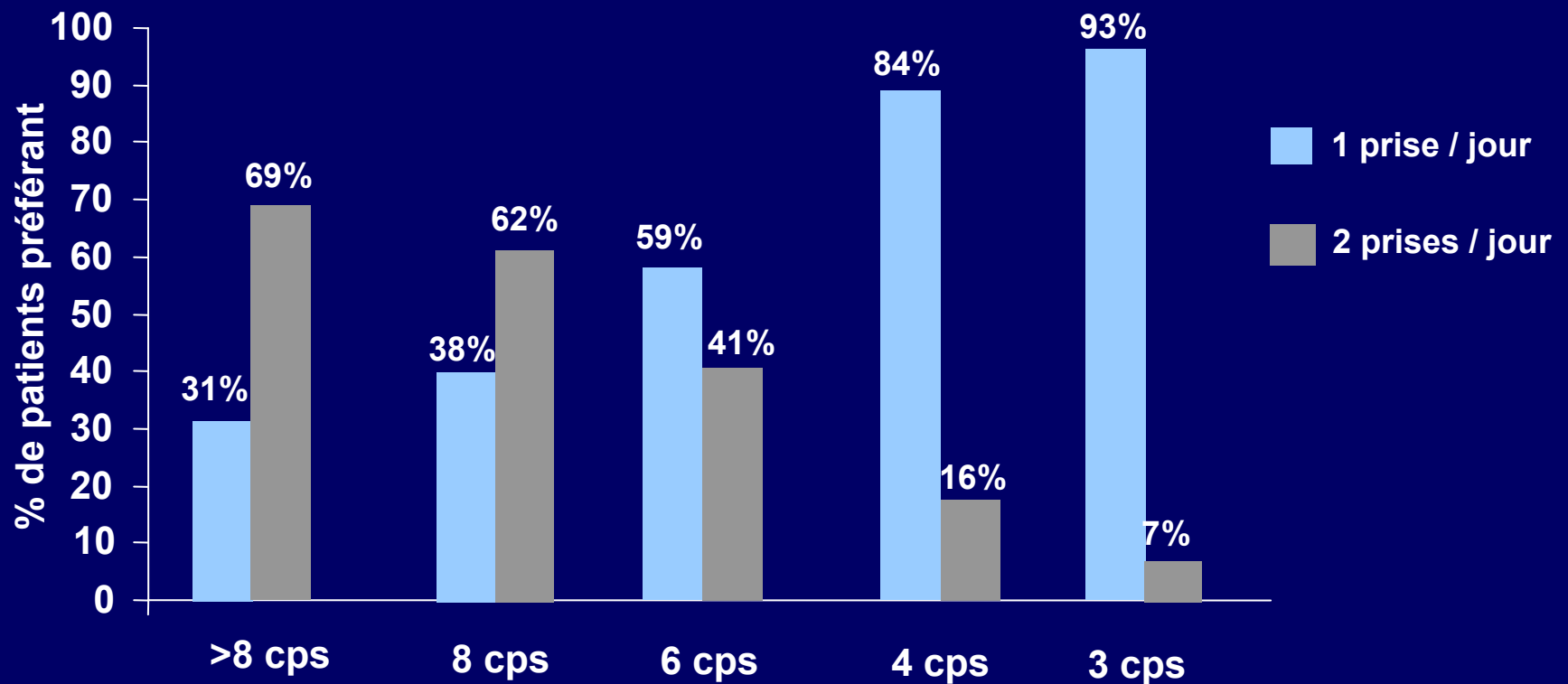


=> Risque de transmission plus important dans le bras interruption de traitement

Les patients préfèrent un traitement en monoprise quotidienne comportant peu de comprimés

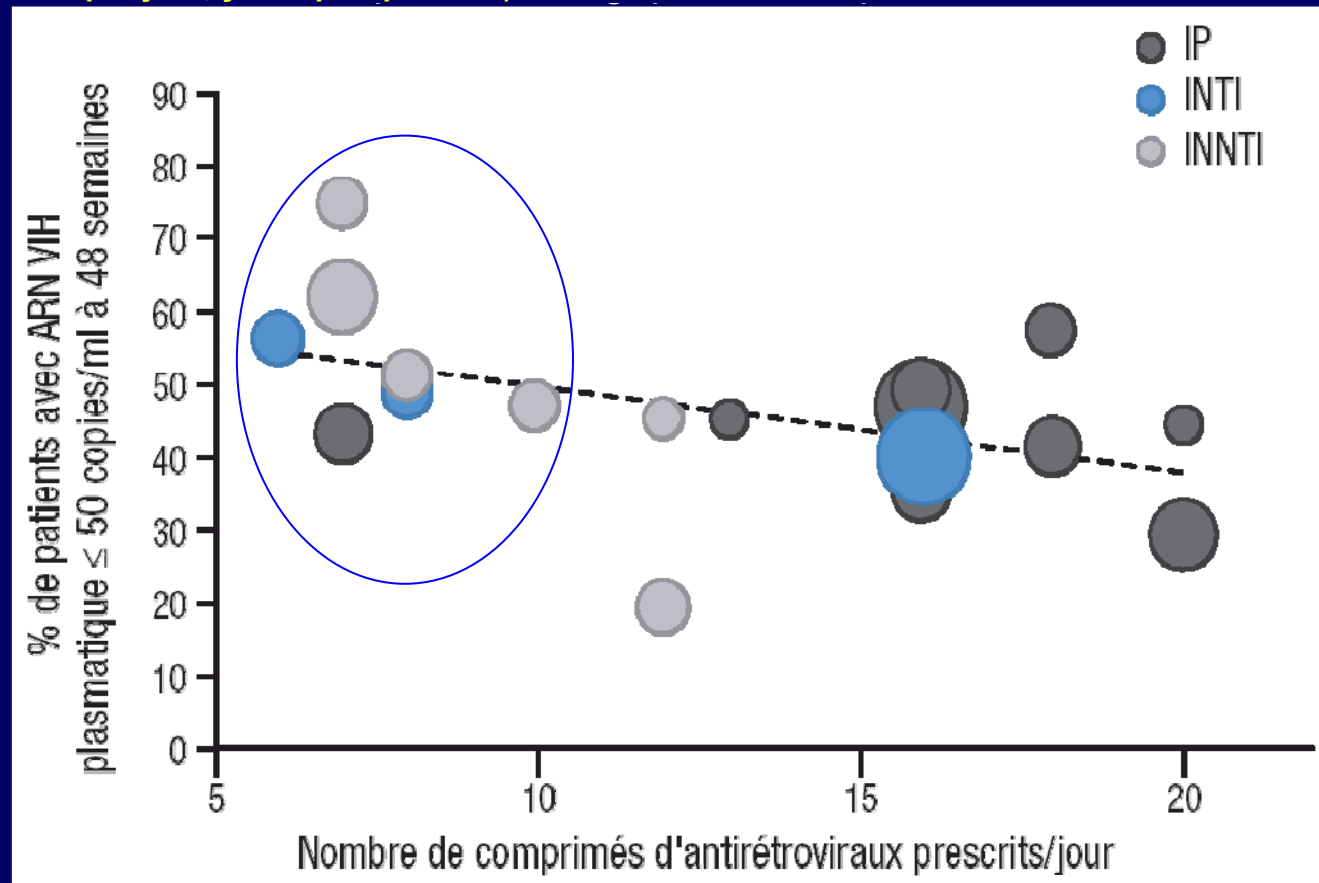
Étude APPT-1 (Assessing Patients' Preferred Treatments): enquête réalisée auprès de 504 patients séropositifs (87% des patients déjà traités) dans 5 pays européens en 2002

Préférence des patients en fonction du nombre de prises et de comprimés



La probabilité de réponse virologique est inversement corrélée au nombre de comprimés à prendre par jour

Analyse de régression linéaire multivariée de corrélation entre le taux de succès virologique et le taux de CD4 et d'ARN VIH à l'inclusion, le type de trithérapie et le nombre quotidien de comprimés (Nombre total de comprimés et gélules à prendre par jour, y compris placebo)

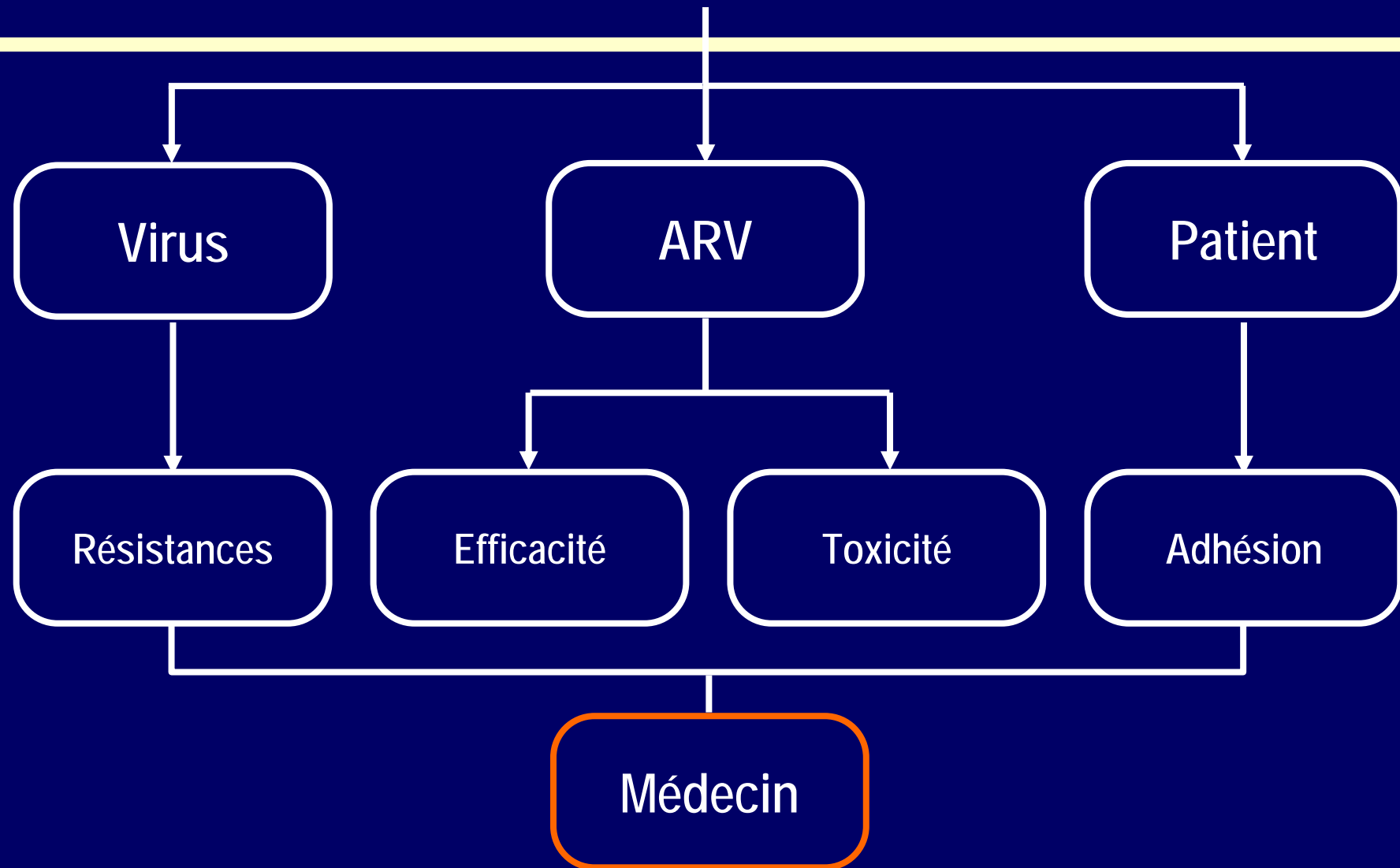


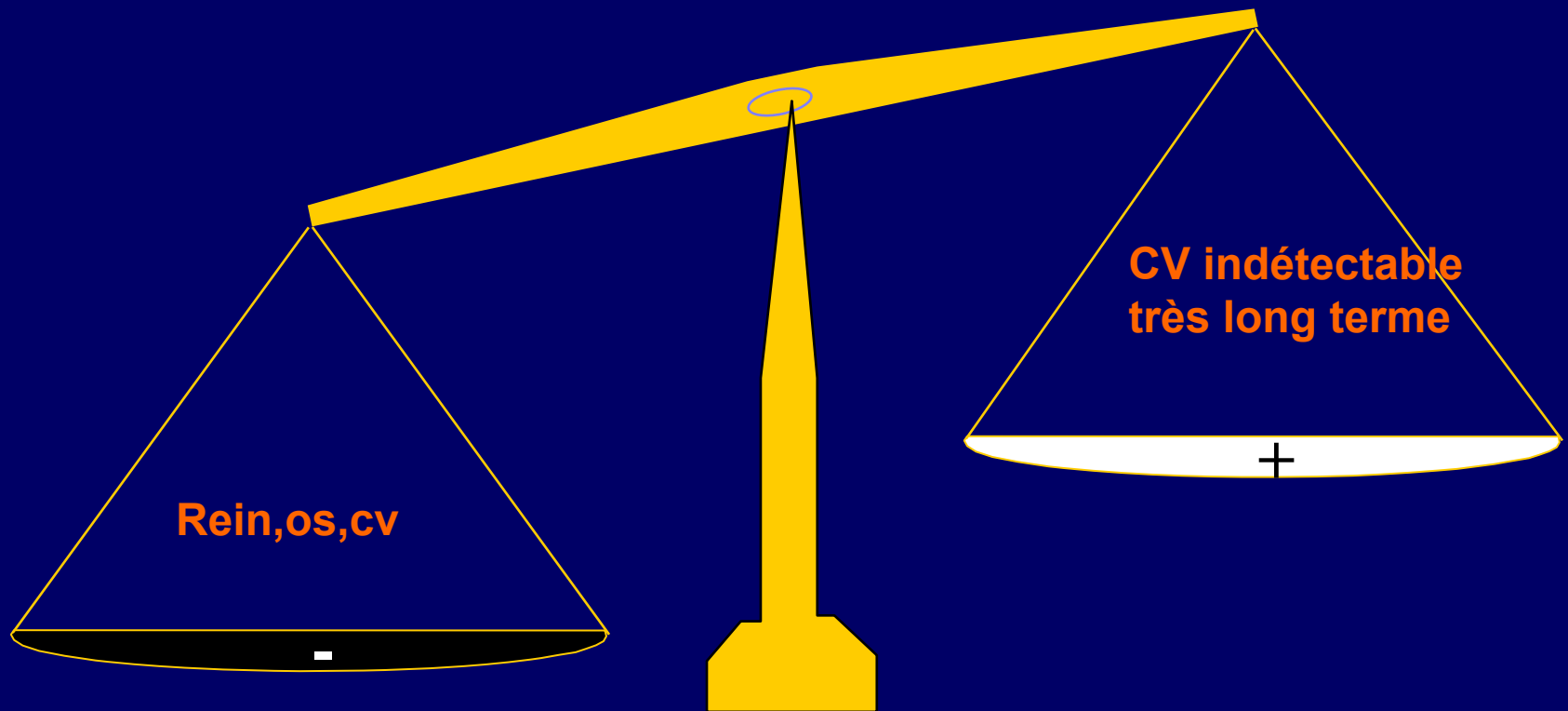
p = 0.0085

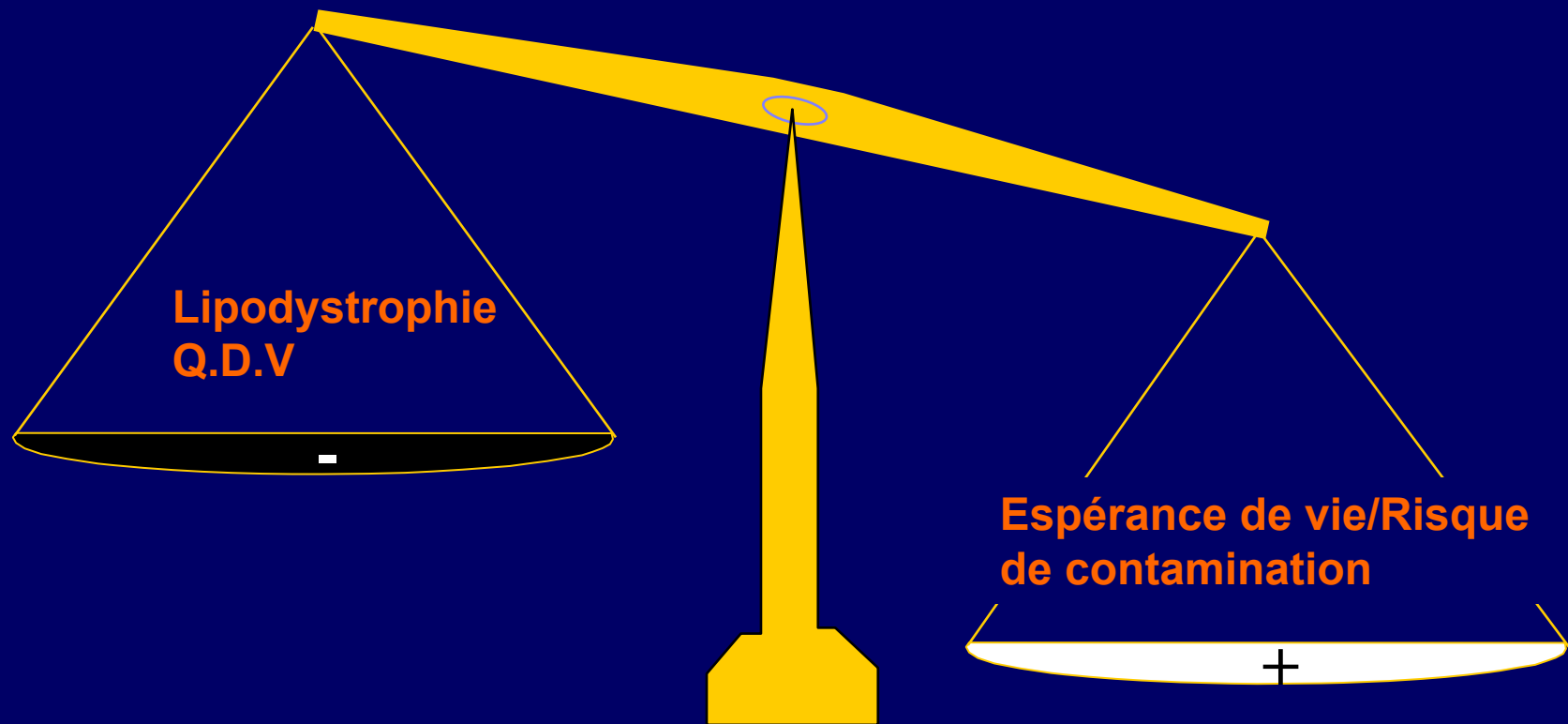
Méta-analyse de 23 études cliniques de trithérapie (2 INTI + 1 INNTI ou IP ou INTI) chez des patients adultes infectés par le VIH, naïfs de traitement antirétroviral

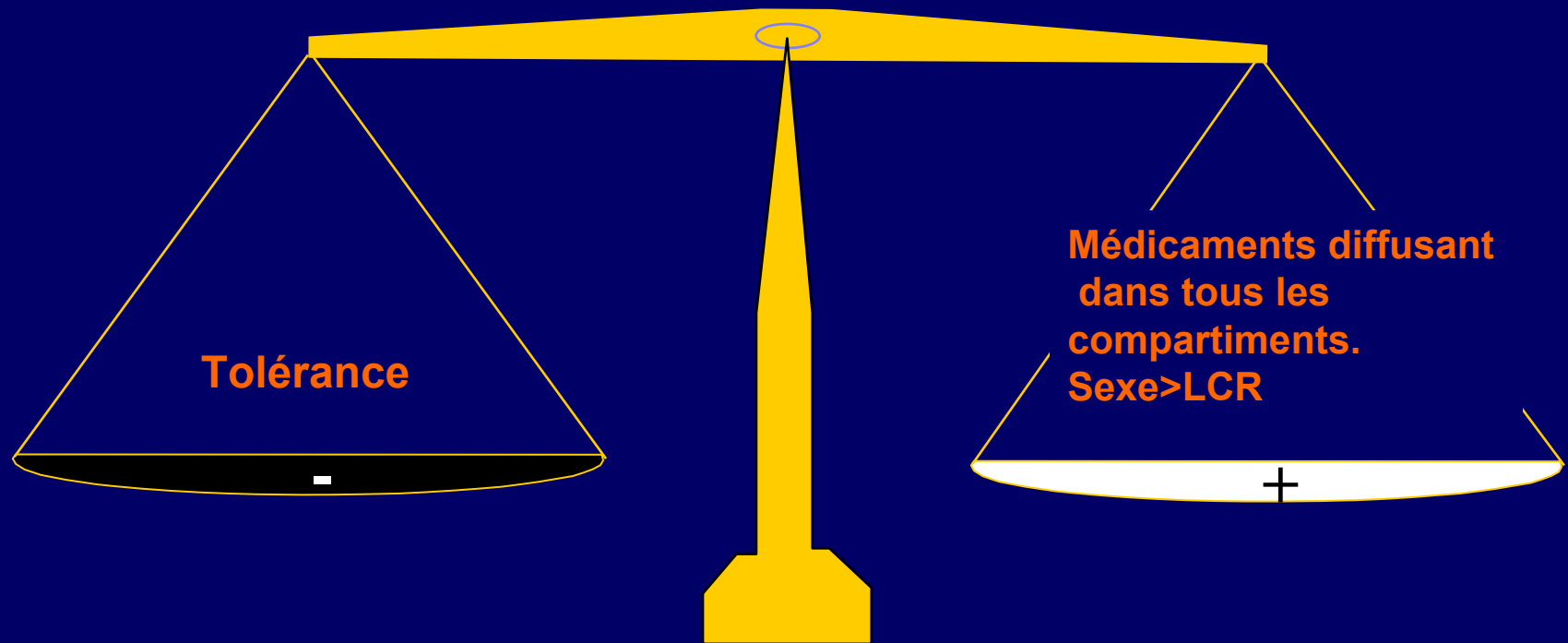
AIDS 2001 ; 15 : 1369-77

Quels éléments à prendre en compte pour la réussite d'un traitement à long terme?







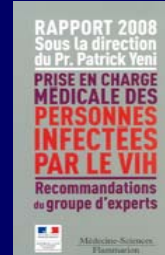


Score de Pénétration des Antirétroviraux issu de Letendre et al.

	Elevé 1	Intermédiaire 0,5	Faible ou Nul 0
INTI	Abacavir Emtricitabine Zidovudine	Lamivudine Stavudine	Didanosine Ténofovir
INNTI	Névirapine	Efavirenz	
IP	Indinavir/r Lopinavir/r	Atazanavir/r FosAmprénavir/r Darunavir/r	Nelfinavir Saquinavir/r Tipranavir/r
IF			Enfuvirtide

En pratique

Recommandations françaises

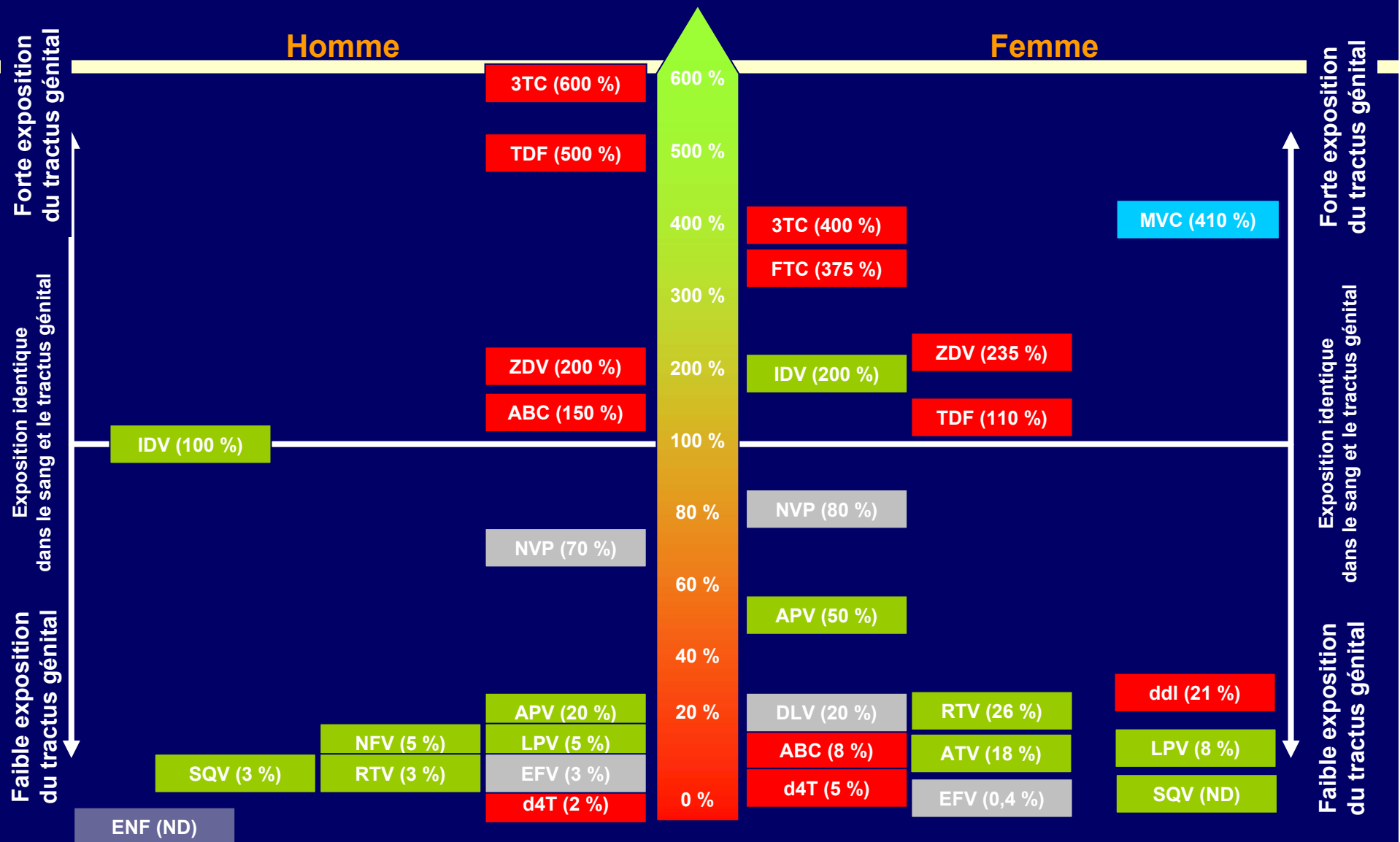


- **Patients naïfs d'antirétroviraux**
 - **CV élevée dans le LCR et dans le plasma = corrélée à la sévérité des troubles cognitifs**
 - **Après ARV : ↘ CV parallèle dans le plasma et dans le LCR, et amélioration neurocognitive**

- **Patient prétraité présentant des troubles cognitifs :**
 - **Si discordance entre CV plasmatique (CV basse, voire indétectable) et CV dans LCR (CV élevée)**
 - **Ajustement traitement ARV nécessaire (cf génotypes de résistance sur les souches virales du plasma et du LCR et confrontation aux éventuels génotypes antérieurs)**

- **Si atteinte des fonctions cognitives liée au VIH**
 - **Objectif : bloquer la réplication virale en périphérie et dans le SNC**
 - **Choix de la combinaison ARV à individualiser en tenant compte de l'usage préférentiel d'ARV dits neuroactifs, des intolérances et interactions médicamenteuses, du profil génotypique de résistance des souches virales (plasma et LCR) et aussi de privilégier la simplicité des prises pour faciliter l'observance du traitement**

Diffusion des ARV dans les tractus génitaux masculin et féminin (% moyen/plasma)



Un traitement au long cours : quelle balance bénéfice/risque ?



Un traitement au long cours : quelle balance bénéfice/risque ?

En 2008 !

