

# Qualité de vie et qualité des soins

## QUEL TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE ? PLACE DES INHIBITEURS DE PROTEASE ET DES INHIBITEURS DE PROTEASE BOOSTÉS

Clotilde Allavena  
Nantes

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

# Qualité de vie au centre du problème

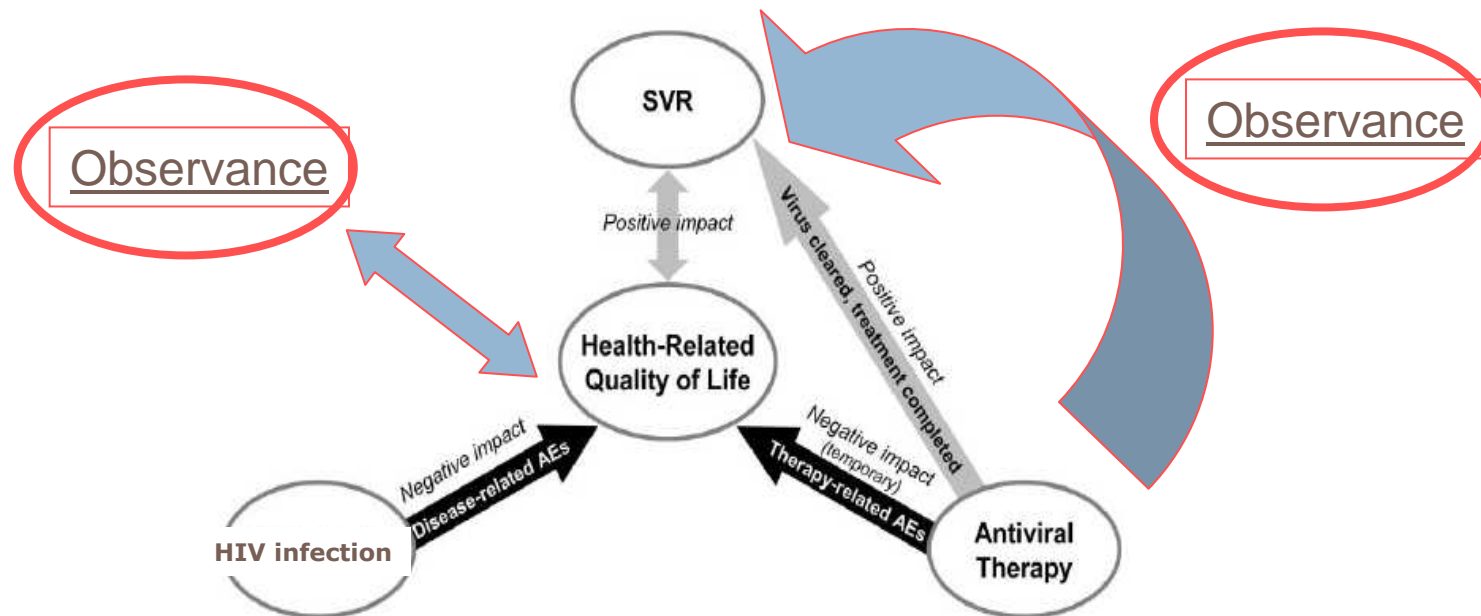


Fig. 2. Chronic infectious **HIV infection** compromise HRQL directly due to disease-related side effects or indirectly through treatment-related side effects. Successful antiviral therapy in patients with CHC improves HRQL directly because of cessation of treatment-related adverse effects and indirectly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

# IP et Qualité de vie



## **Avant de débuter le traitement**

Expliquer, informer, faire participer le patient

## **Après la mise en route du traitement**

accompagner .....

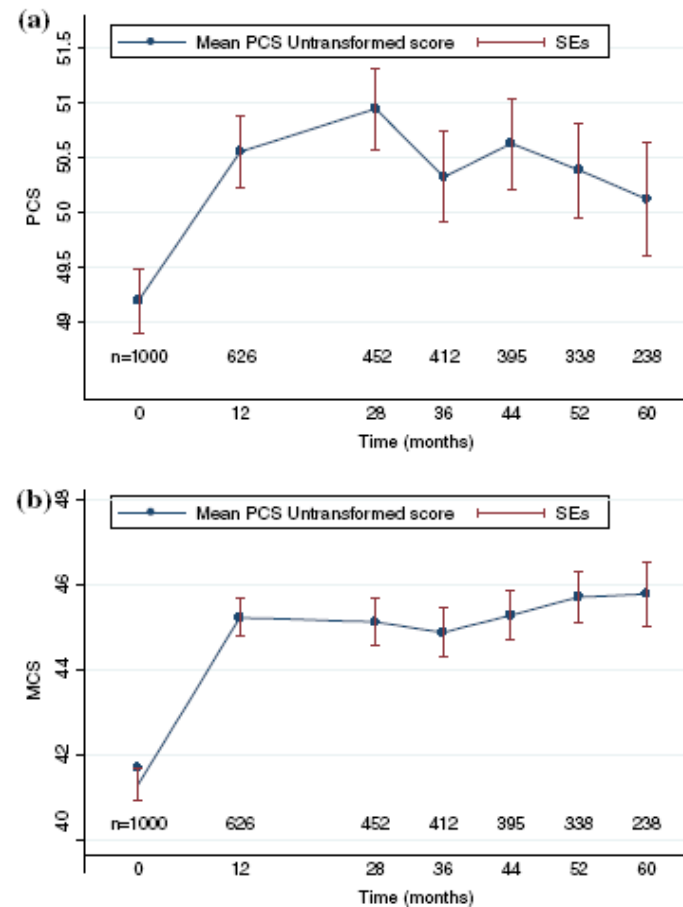
- Simplicité du traitement
- Tolérance
- Adhérence et « confort » virologique

# APROCO-COPILOTE

- Cohorte française de patients débutant un HAART avec IP (1997-1999)

Protopopescu C.

Qual Life Res (2007) 16:577–591



**Fig. 1** Longitudinal evolution of physical and mental HRQL scores for HIV-infected patients included in the APROCO-COPILOTE cohort (ANRS CO-8) (a) Physical HRQL untransformed score. (b) Mental HRQL untransformed score

# 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



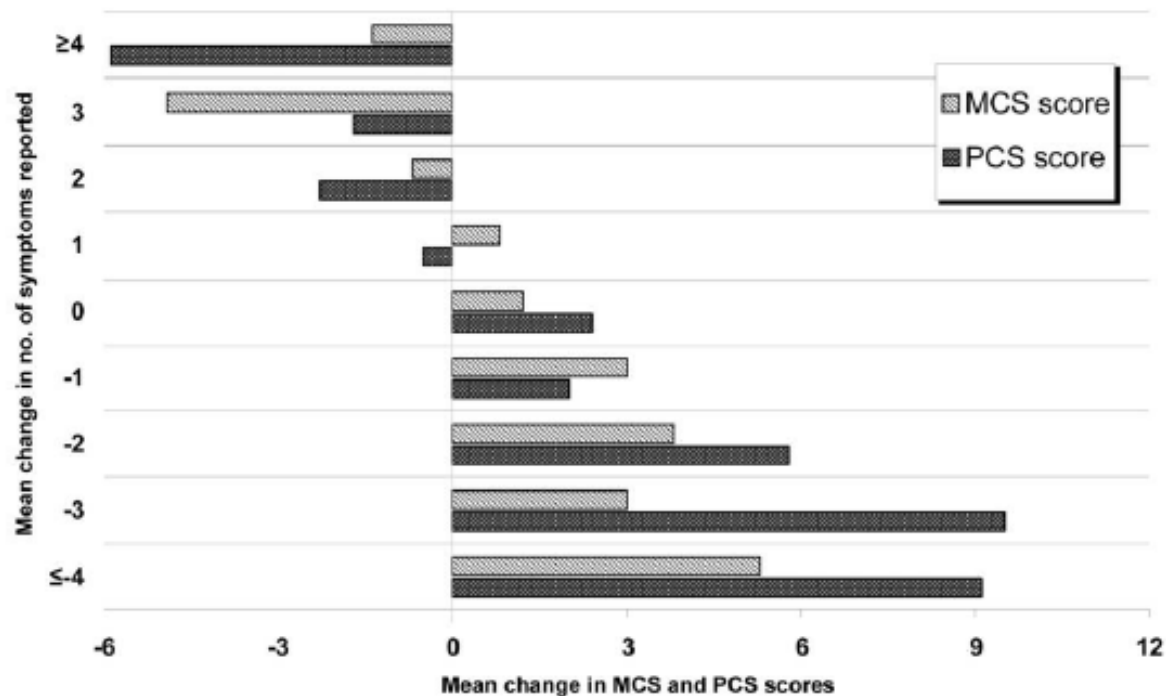
- ▣ Une ou 2 prises par jour
  - Kivexa<sup>®</sup> ou Truvada<sup>®</sup>  
+  
1 prise/j : ATZ/r, DRV/r ou LPV/ r  
2 prises/j : LPV/r, FPV/r ou SQV/r
- ▣ Pas/peu de contraintes de prises
  - Pendant ou en dehors des repas (sauf DRV, FPV)
  - Le matin ou le soir

# Effets secondaires

---

- Effets secondaires des traitements
- Interfèrent avec la vie quotidienne
- Favorisent la non-adherence
- Compromet l'efficacité du traitement

# Evolution de la qualité de vie après 1 an de traitement en fonction du nb de symptômes rapportés



Relation significative entre la variation de la QdV et le nb de symptômes, quelquesoit le trt initial

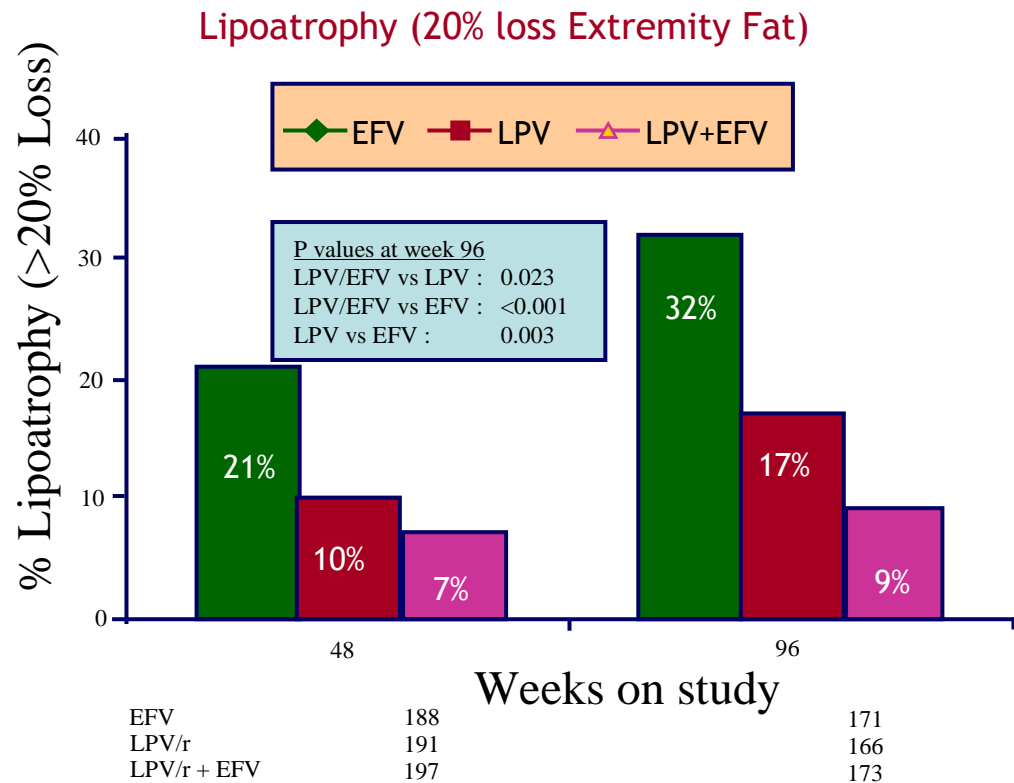
# ACTG 5142: Effets secondaires

- Observance similaire entre les bras de traitements<sup>[1]</sup>
- Délai à l'arrêt de traitement pour toxicité similaire entre les bras<sup>[1]</sup>
- Fréquence des anomalies biologiques de grade 3/4 similaire dans les bras EFV + 2NRTIs et LPV/r + 2NRTIs sauf hypertriglycémies ( $P < 0.05$  LPV vs EFV)<sup>[1]</sup>
- Incidence plus élevée de lipoatrophie (perte de graisse des membres  $\geq 20\%$ ) dans le bras EFV + 2 NRTIs<sup>[2]</sup>

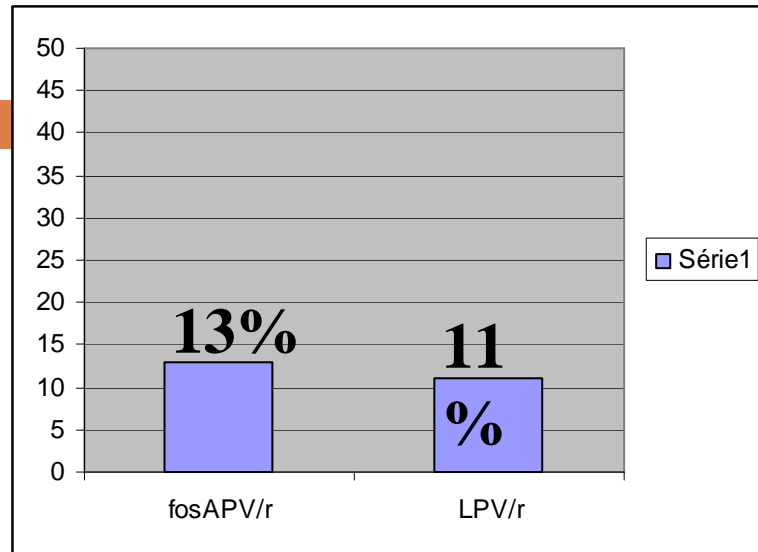
1. Riddler SA, et al. N Engl J Med. 2008;358:2095-2106.

2. Haubrich R, et al. CROI 2007. Abstract 38.

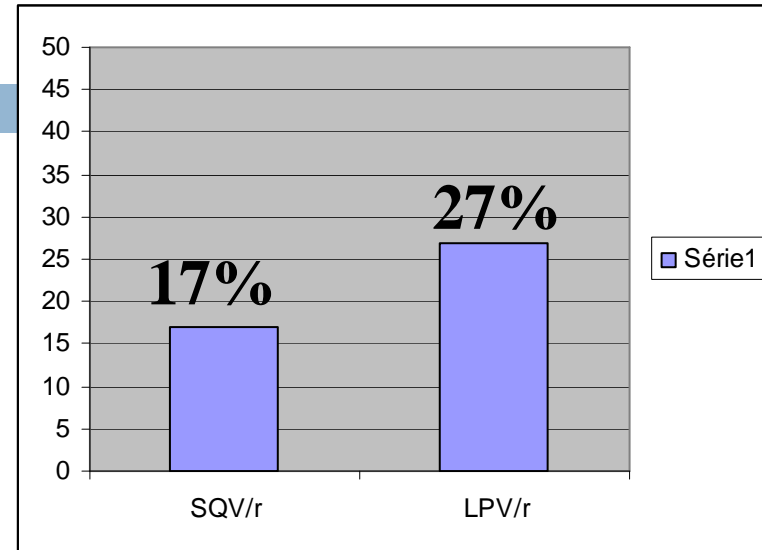
# La lipoatrophie (>20 % perte de graisse des extrémités) : ACTG 5142 à 96 semaines



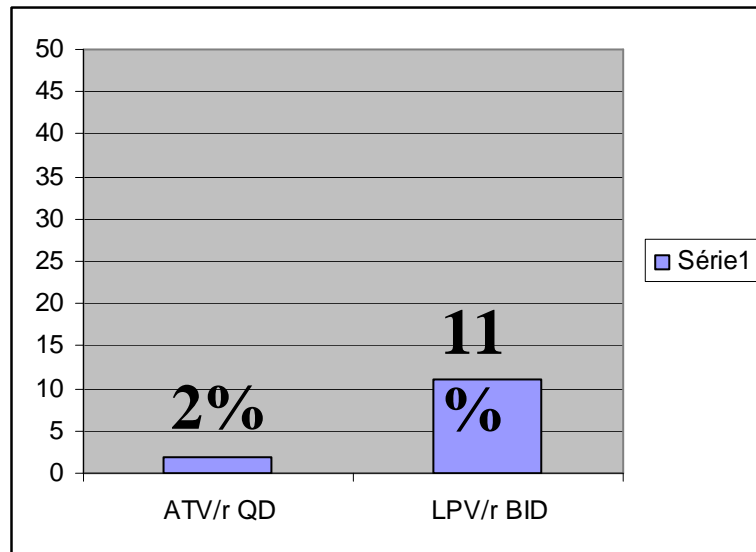
# Diarrhées grade 2 – 4 (%)



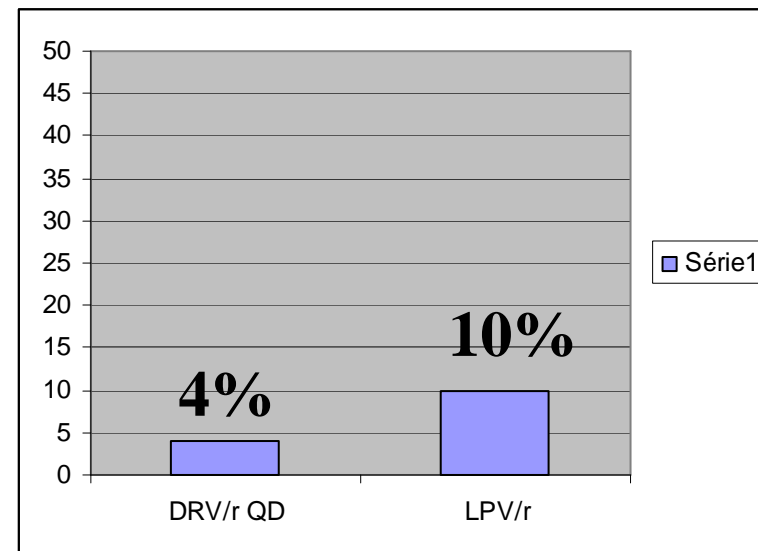
**KLEAN**



**GEMINI**



**CASTLE**



**ARTEMIS**

# Etat de santé ressenti par les patients et impact des effets secondaires

## Metaanalyse :

5 essais cliniques

HAART

Évaluation QdV

**Table 3** Adverse event frequencies (n = 4707)

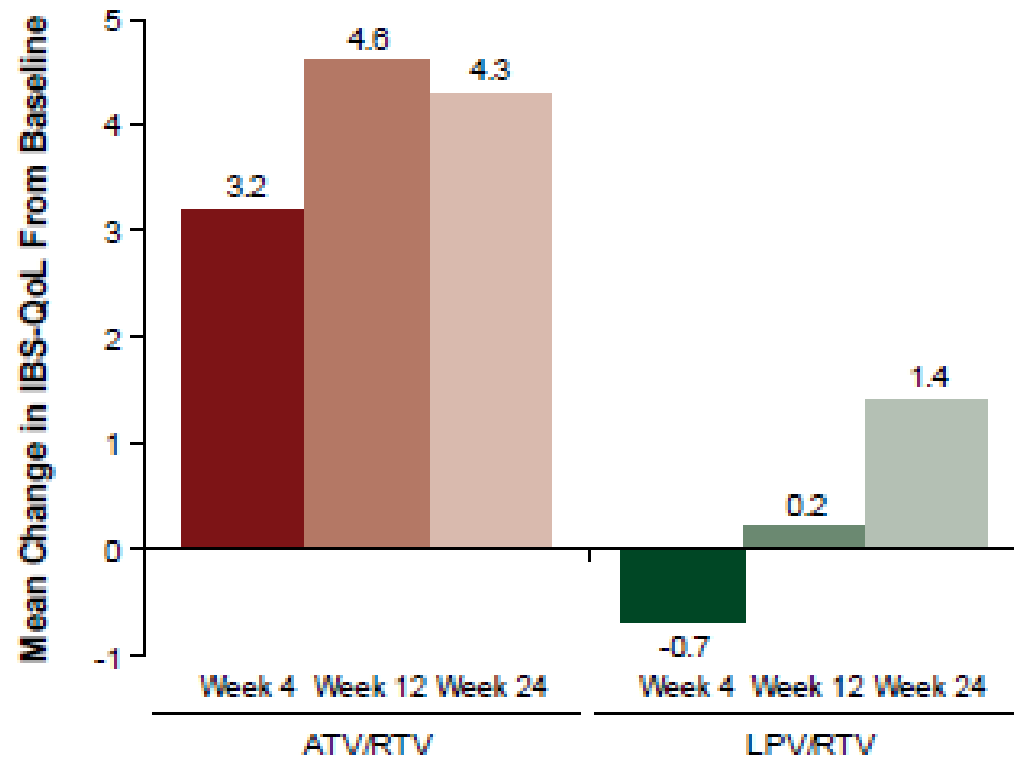
Characteristic	Number (%)
Presence of any AE	1600 (34.0)
Presence of any AE grade $\geq 2$	760 (16.2)
Sinusitis	222 (4.7)
Diarrhea	183 (3.9)
Nausea	139 (3.0)
Myalgia or pain	126 (2.7)
Headache	93 (2.0)
Nightmares	92 (2.0)
Fatigue or anemia	86 (1.8)
Vomiting	57 (1.2)
Rash	57 (1.2)
Elevated cholesterol or triglycerides	52 (1.1)
Depression	49 (1.0)
Dizziness	45 (1.0)
Weight loss	24 (0.5)
Drug hypersensitivity	17 (0.4)

AE, adverse event.

**Table 4** SF-6D utility model parameter estimates

Parameter	Coefficient (SE)	P-value
<b>Adverse events</b>		
Presence of AE Grade $\geq 2$	-0.012 (0.005)	0.026
Elevated cholesterol or triglycerides	0.006 (0.015)	0.698
Myalgia or pain	-0.027 (0.009)	0.003
Nausea	-0.008 (0.009)	0.382
Nightmares	-0.019 (0.010)	0.063
Sinusitis	-0.006 (0.007)	0.359
Weight loss	-0.015 (0.020)	0.466
Anemia or fatigue	-0.013 (0.011)	0.241
Diarrhea	-0.009 (0.008)	0.238
Vomiting	-0.005 (0.014)	0.732
Rash	-0.010 (0.013)	0.447
Depression	-0.054 (0.015)	<0.001
Headache	-0.010 (0.011)	0.360
Dizziness	-0.033 (0.015)	0.027
Drug hypersensitivity reaction	-0.033 (0.025)	0.190
Other AE	-0.012 (0.004)	0.005

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

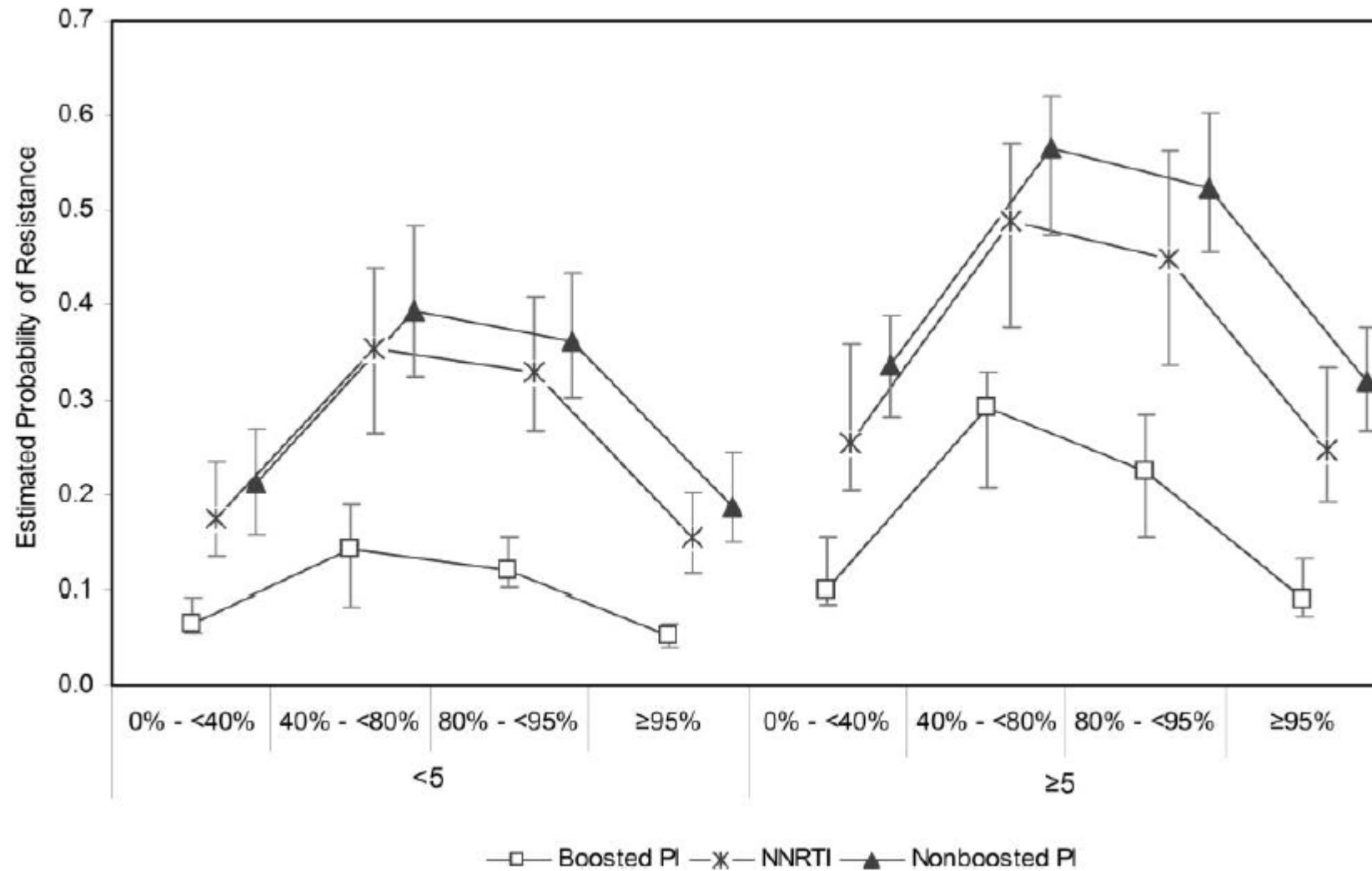


# Les IP résistent à la résistance

- Risque d'échec virologique faible dans les études KLEAN<sup>1</sup>, GEMINI<sup>2</sup>, CASTLE<sup>4</sup> et ARTEMIS<sup>3</sup>
- 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

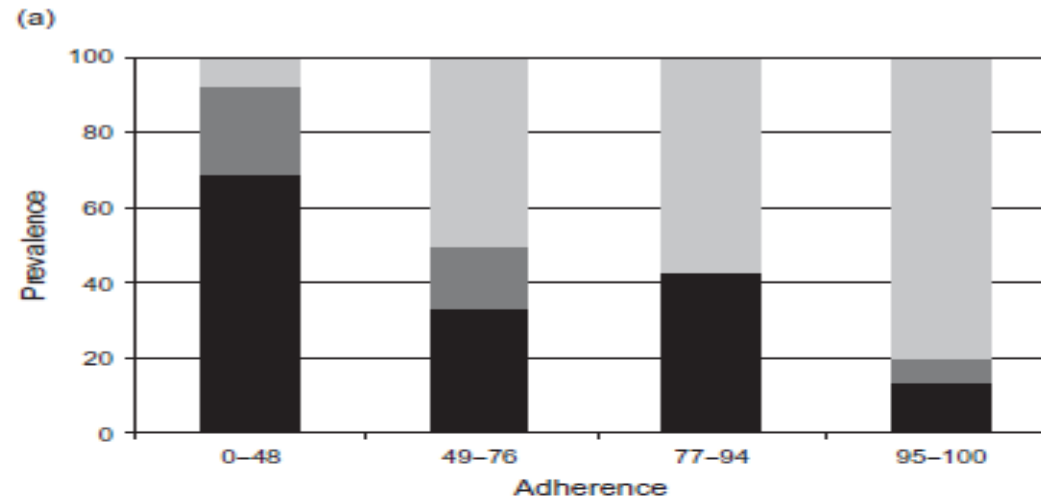
1. Eron J Jr, et al. Lancet. 2006;368:476-482. 2. Walmsley SL, et al. EACS 2007. Abstract PS1.4. .3. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;1389-1397. 4. Molina JM, et al. Lancet. 2008;646-655.

# Relation Adhérence – Résistance

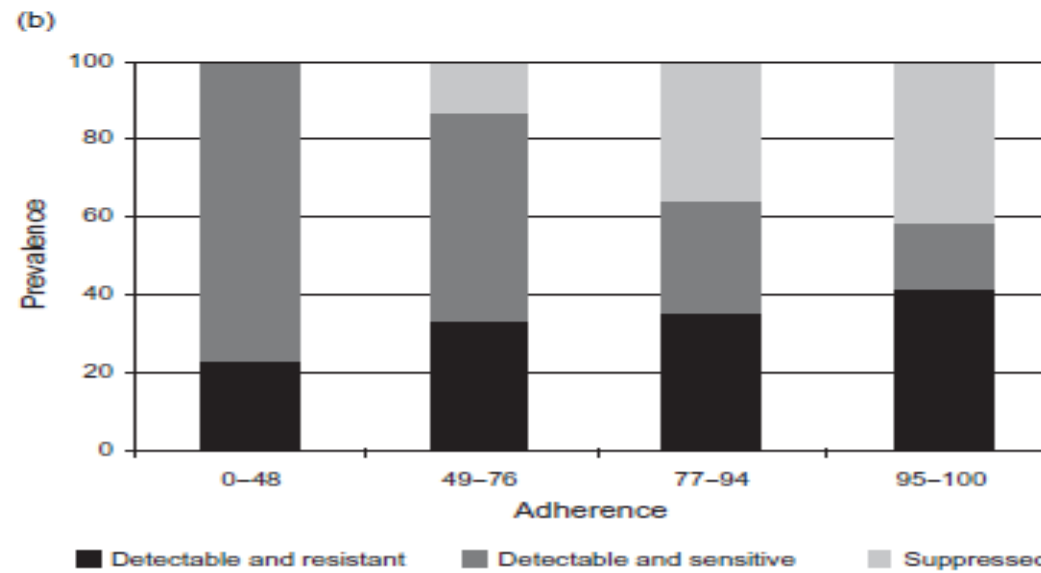


# Relation Adherence – Résistance

NNRTI

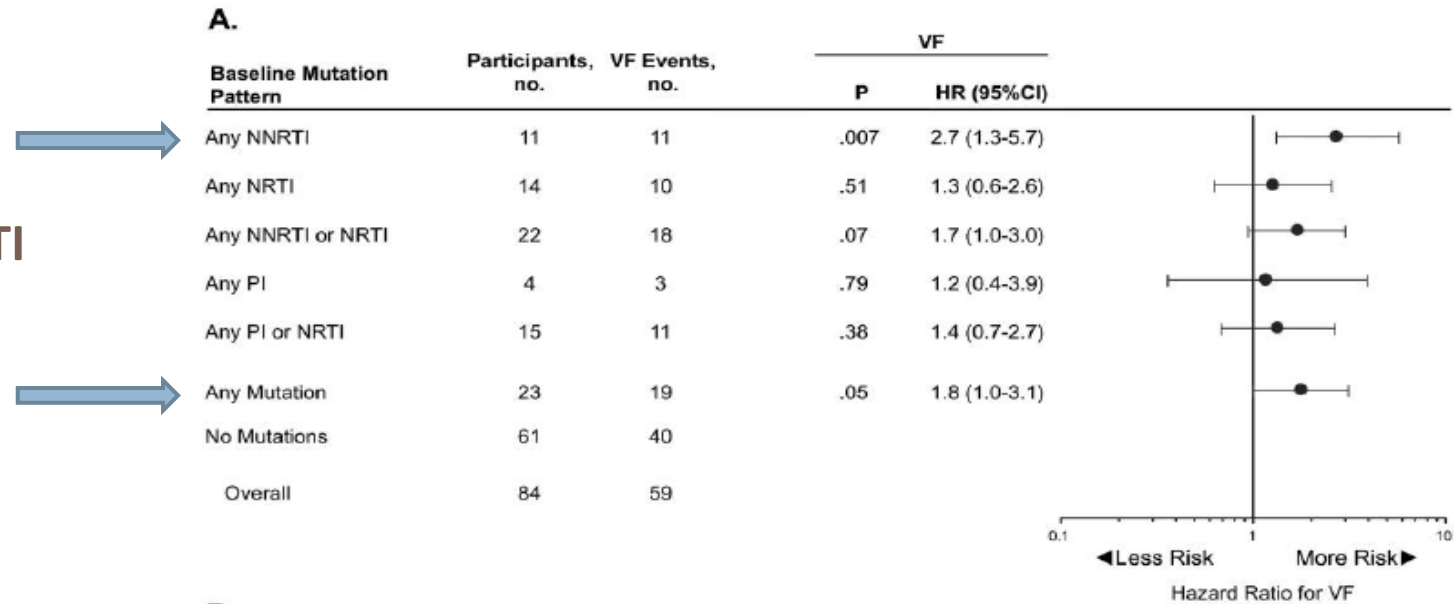


IP

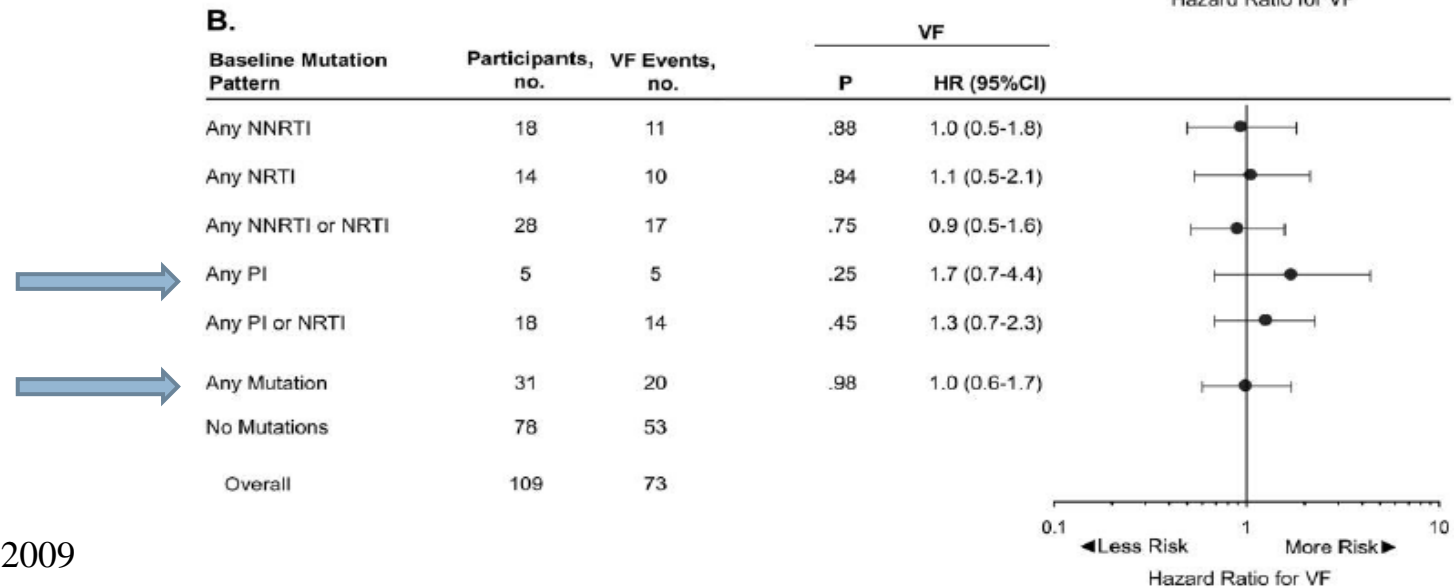


# Impact des variants minoritaires

## 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)

# Un IP non boosté en première ligne ?

## ATV/r vs ATV: BMS-089

- Efficacité virologique  
(S48 < 50 copies/mL\*)  
75% ATV/r vs 70% ATV
- Echecs virologiques plus faibles  
avec ATV/RTV vs ATV: 3 vs 10
- Plus de mutations de résistance à  
l'échec avec ATV vs ATV/RTV

• Amélioration similaire  
de la qualité de vie  
(MOS HIV) à S24 et  
S48 entre les 2 bras de  
traitement

# 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<sup>[1-3]</sup>
- 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.

