

# **Les Nouvelles Associations d'Analogues Nucléosidiques**

Alain Lafeuillade, TOULON

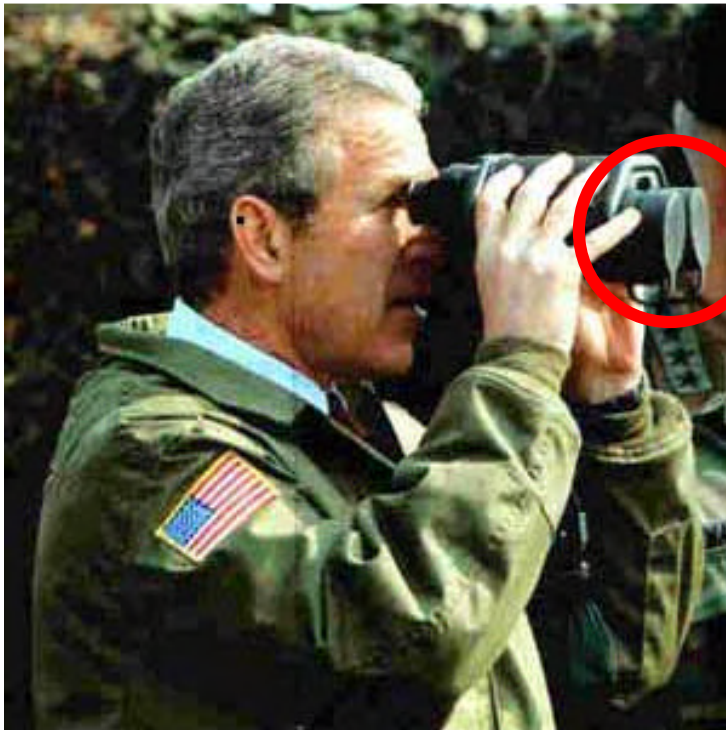
# Plan

- Rappels: principes du traitement ARV en 2005
- Les nouveaux « backbones » d'analogues nucléosidiques
  - TDF/FTC
  - ABC/3TC
- Les associations « risquées »
- Conclusions:
  - « Séquençabilité » des NRTIs
  - Comparaison objective TDF/3TC vs ABC/3TC



# 1-Rappels

- Les besoins du terrain



- Les conseils des experts

# Objectifs du Traitement ARV

- 1996-2004: Survie
- 2005-2007: Qualité de vie et durabilité
  - 2005: les traitements ARV doivent assurer:

## À court terme

- Efficacité
- Tolérance
- Prévention de la survenue de résistances
- Simplicité de prise

## À long terme

- Efficacité et tolérance durables
- Efficacité sur les souches résistantes
- Simplicité de prise

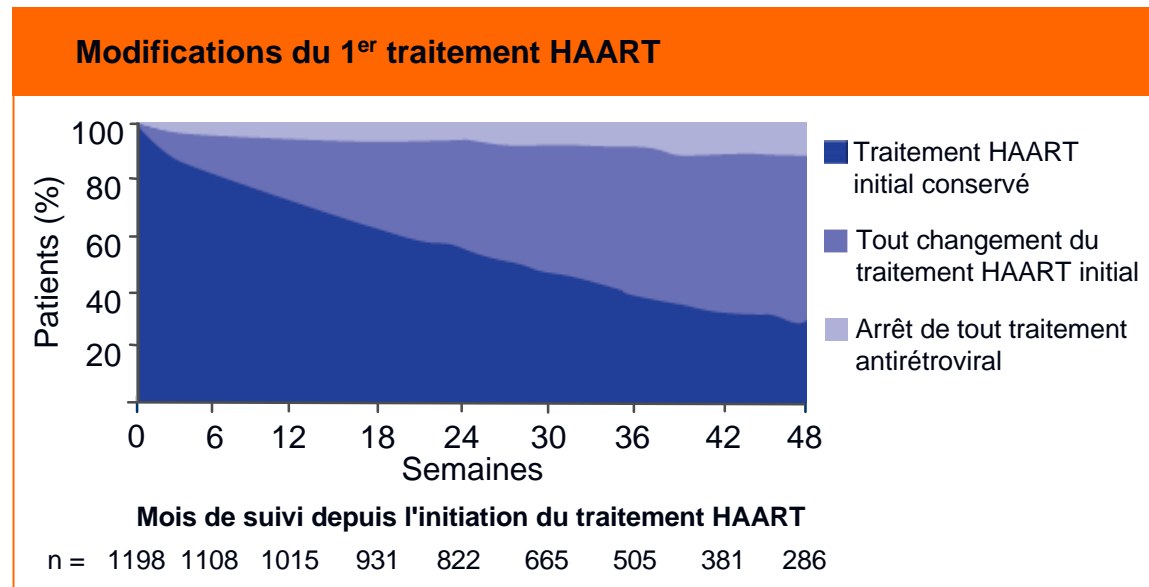
**L'efficacité au long cours d'une trithérapie hautement active (HAART) dépend aussi de sa capacité à limiter l'émergence de résistances et à préserver les options thérapeutiques futures**

# ARV: les besoins restant à satisfaire

- Plusieurs associations d'antirétroviraux ont fait la preuve de leur capacité à atteindre l'objectif thérapeutique chez au moins 80 % des patients

- Mais la plupart des patients ont eu à changer de traitement pour :

- **Toxicité à court et/ou à long terme**
- **Difficultés d'observance**
- **Échec virologique**
- **Émergence de résistance :**
  - le risque de développement des résistances chez les patients naïfs augmente avec la durée de traitement



# Recommandations

	NNRTI	IP	NRTI
Recommandé	EFV (ou NVP chez certains patients)	LPV/r ATV/r SQV/r IDV/r	3TC ou FTC* + ZDV ou TDF*
Alternatif		FPV/r ATV NFV	ABC/3TC ddI/3TC d4T/3TC ZDV/ddI (TDF*/ddI)

\*: moins de données long terme pour TDF et FTC

# Les Tendances

- 2 NRTIs + 1 NNRTI ou IP/r sont les associations les plus prescrites
- Tendance de prescrire les combinaisons les plus “souples”: accroissement des régimes “QD” dans toutes les lignes thérapeutiques (*ISIS HIV Therapy Monitor Europe & USA*)
- Sur ces 10 dernières années, l’association AZT/3TC a été le “backbone” le plus utilisé

## 2-Les nouveaux « backbones »

- Truvada:
  - Association QD de Ténofovir et FTC
- Kivexa:
  - Association QD d'Abacavir et 3TC

# TDF/FTC: étude 934

**Tenofovir/Emtricitabine (n=255)**

**TDF 300 mg + FTC 200 mg  
+ EFV (tous QD)**

ou

**Combivir (n=254)**

**ZDV/3TC 300/150 mg (BID)  
+ EFV (QD)**

Etude ouverte, randomisée, de non infériorité

Patients naïfs

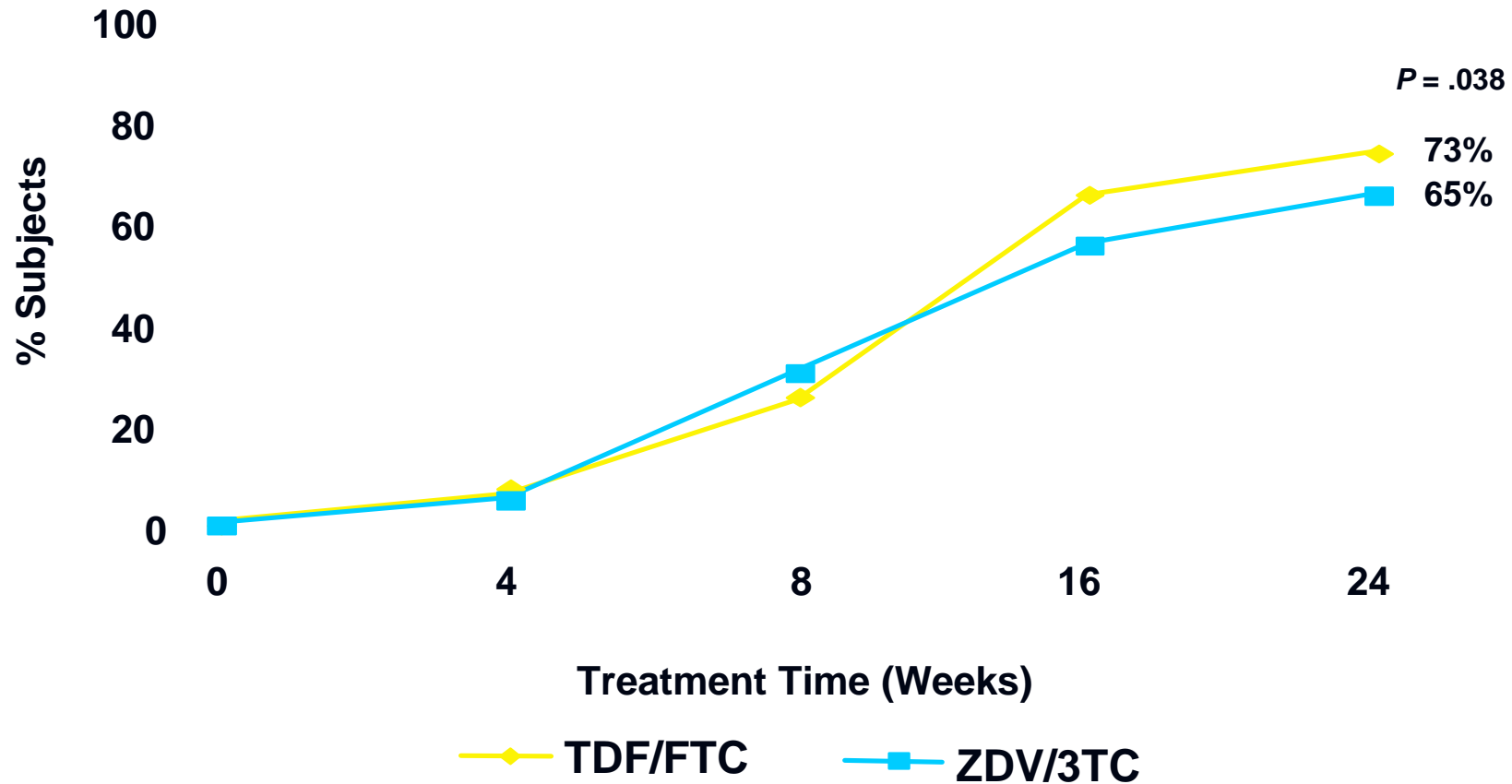
ICAAC 2004: analyse intermédiaire à S24

Caractéristiques de base:

<b>Median HIV RNA (<math>\log_{10}</math> copies/mL)</b>	<b>5.0</b>	<b>5.0</b>
<b>% HIV RNA &gt; 100,000</b>	<b>52</b>	<b>50</b>
<b>Median CD4+ (cells/mcL)</b>	<b>233</b>	<b>241</b>
<b>% &lt; 200</b>	<b>42</b>	<b>41</b>

# TDF/FTC: étude 934 (*suite*)

Délai de Perte de la Réponse Virologique (TLOVR) <50 Copies/mL (ITT)



ITT, intention-to-treat analysis

Gazzard B, et al. 44th ICAAC, 2004. Abstract H-1137c.

# TDF/FTC: étude 934 (*suite*)

Devenir des Patients jusqu'à la Semaine 24

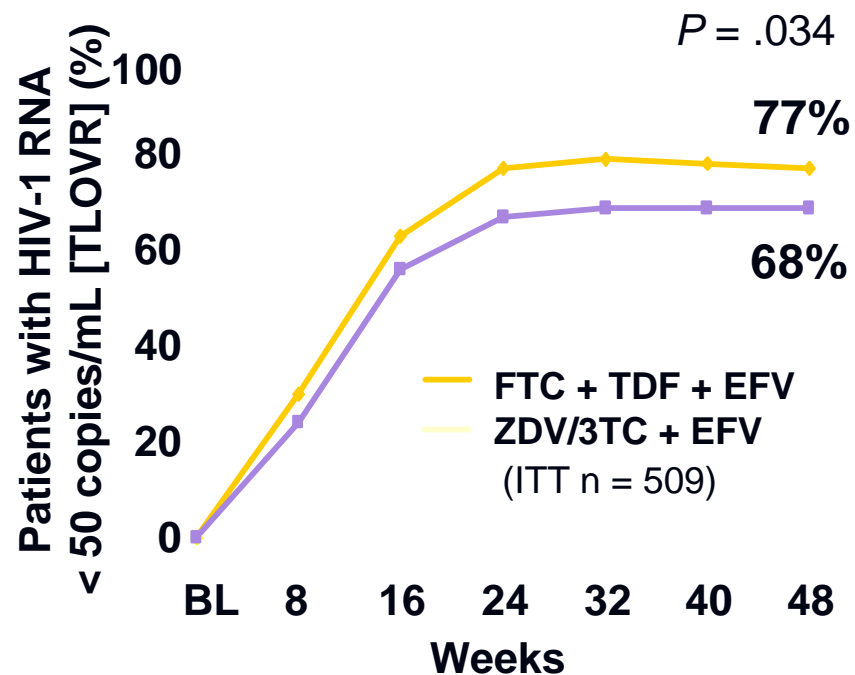
	TDF/FTC	ZDV/3TC
Arrêt définitif du Traitement (%)	11	21*
Effets adverses (%)	3	9†
Non compliance/Perdus de vue(%)	4	6
Réponse Virologique Suboptimale (%)	2	1
Autres (%)	3	5

\*  $P = .003$  †  $P = .008$

- 5% (vs 0% ) ont arrêté du fait d'une anémie dans le bras *Combivir*

***Réponse globalement meilleure dans le bras tenofovir/emtricitabine mais peut être expliquée par la moindre survenue d'effets adverses et donc moins d'arrêts dans ce bras.***

# GS934: Réponse et Effets Secondaires

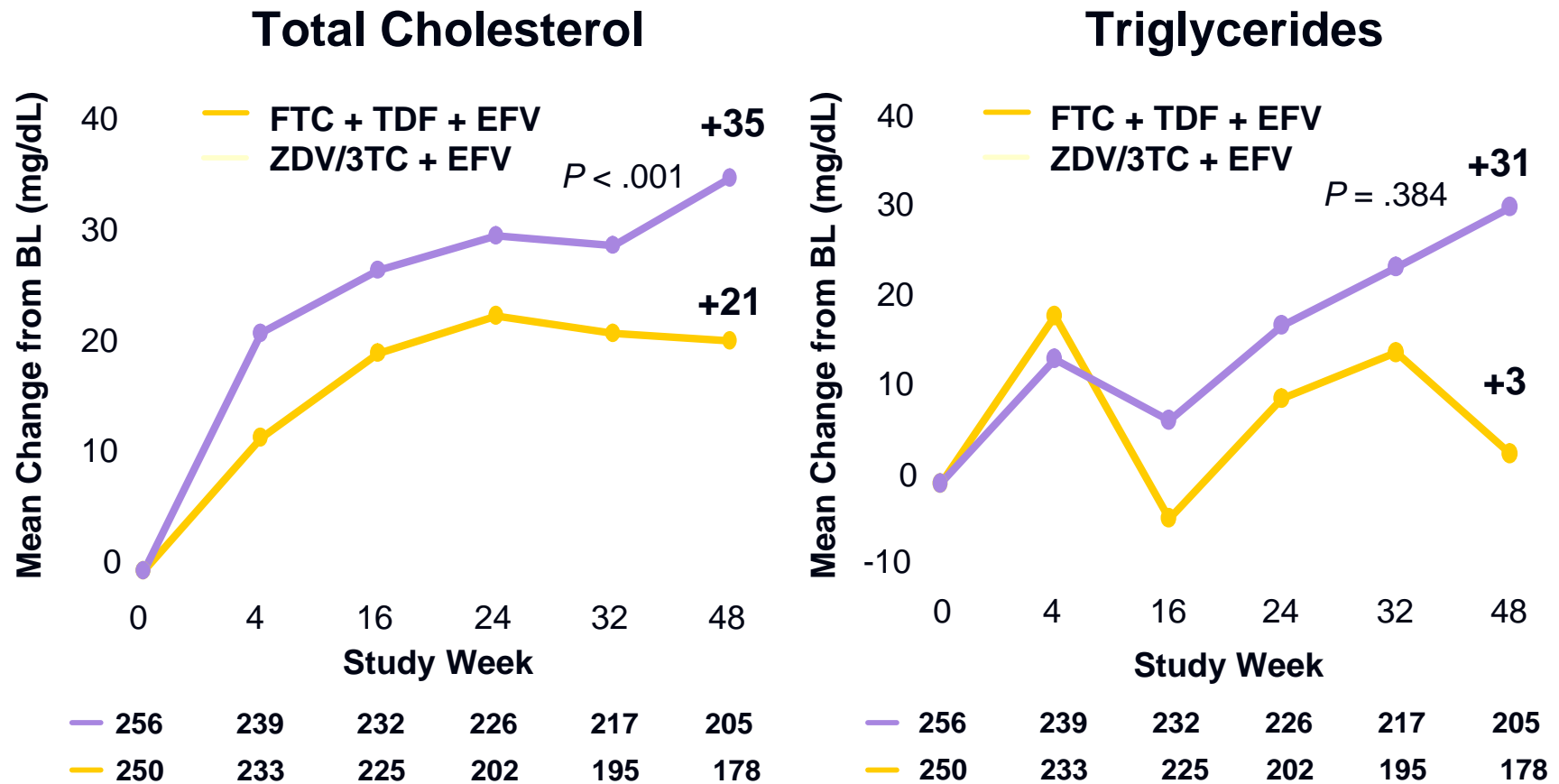


Excluding pts with baseline NNRTI resistance  
FTC + TDF 80% vs ZDV/3TC 70% ( $P = .021$ )

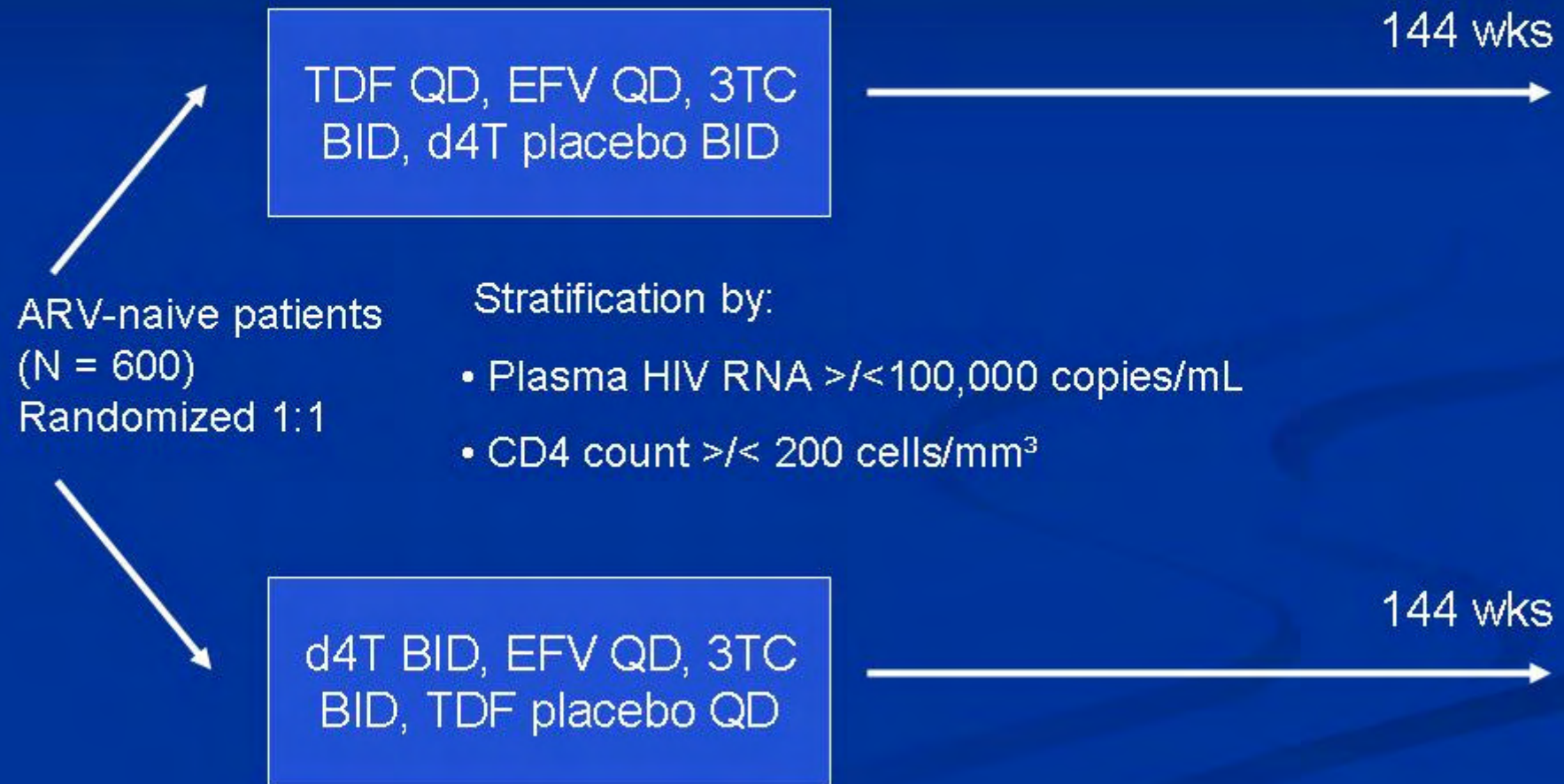
- Confirmation que la différence d'efficacité due avant tout à différences d'arrêts par AEs

AEs leading to D/C	FTC + TDF + EFV (n = 257)	ZDV/3TC + EFV (n = 254)
Any AE	10 (4%)	23 (9%)*
Anemia or ? hemoglobin	0	14 (6%)
Nausea	1 (1%)	4 (2%)
Fatigue	0	3 (1%)
Vomiting	0	2 (1%)
Dermatitis (NNRTI)	2 (1%)	0
Neutropenia	0	2 (1%)

# GS934: Effets des NRTIs sur Lipides

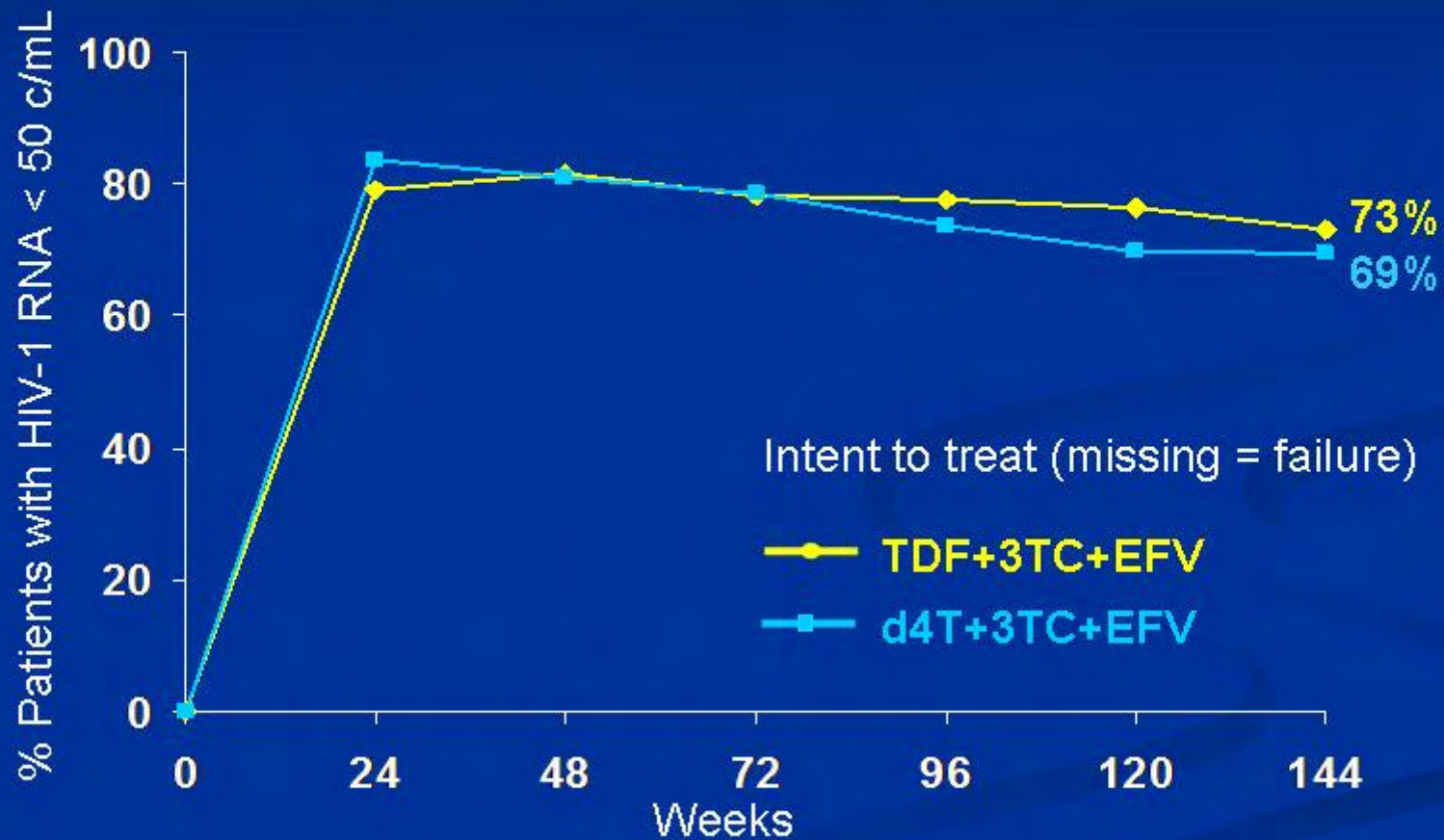


# Study 903 Study Design: Randomization



# Gilead Study 903

% Patients < 50 Copies/mL

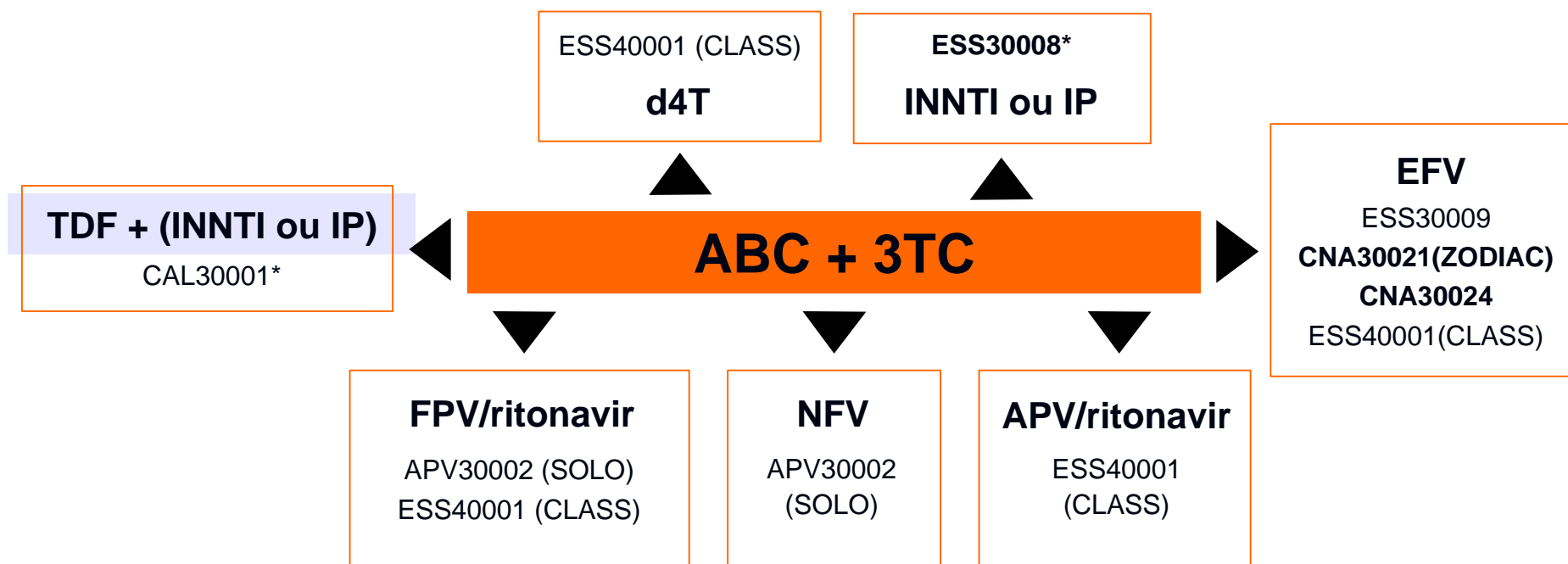


# Etude 903: conclusions

- Réponse puissante et durable du bras TDF/3TC/EFV à 3 ans
- Avantage de ce bras à long terme (par rapport à d4T...) en ce qui concerne:
  - Survenue de neuropathies périphériques
  - Troubles lipidiques
  - Survenue de lipo-atrophies

# L'association ABC/3TC

Etudiée au sein d'une trithérapie chez plus de 2000 patients



\* Patients prétraités

INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse, INNTI : Inhibiteur Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse, IP : Inhibiteur de Protéase.

# Principaux essais ABC/3TC

## Chez le patient naïf de traitement antirétroviral

**ZODIAC  
(CNA 30021)**

ABC 600 mg x 1/j + 3TC 300 mg x 1/j + EFV x 1/j  
*versus* ABC 300 mg x 2/j + 3TC 300 mg x 1 /j + EFV x 1/j  
(Résultats à 48 semaines)

**CNA  
30024**

ABC 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2 /j + EFV x 1/j  
*versus* ZDV 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2 /j + EFV x 1/j  
(Résultats à 48 semaines)

**SOLO  
(APV 30002)**

ABC 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2/j  
+ FPV/ritonavir x 1/j ou NFV x 2 /j  
(Résultats à 48 semaines)

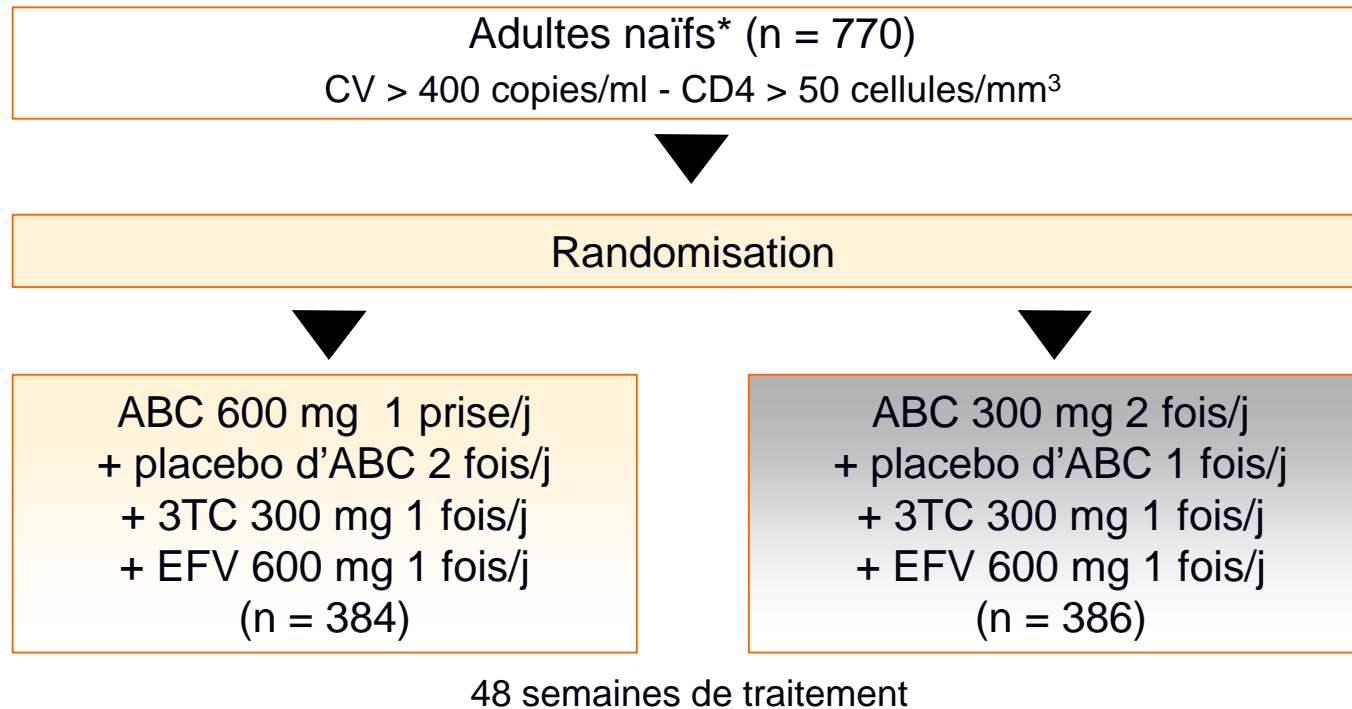
## Chez le patient en succès virologique - Étude de switch

**ESS  
30008**

Switch du traitement initial ABC 300 mg x 2/j + 3TC 150 mg x 2 /j par Kivexa® (ABC 600 mg + 3TC 300 mg) en 1 cp/j + IP ou INNTI  
(Analyse intermédiaire à 24 semaines)

# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021)

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en **double aveugle**, de **non-infériorité**



\* pour la plupart asymptomatique (stade A de la classification CDC)

Stratification à l'inclusion

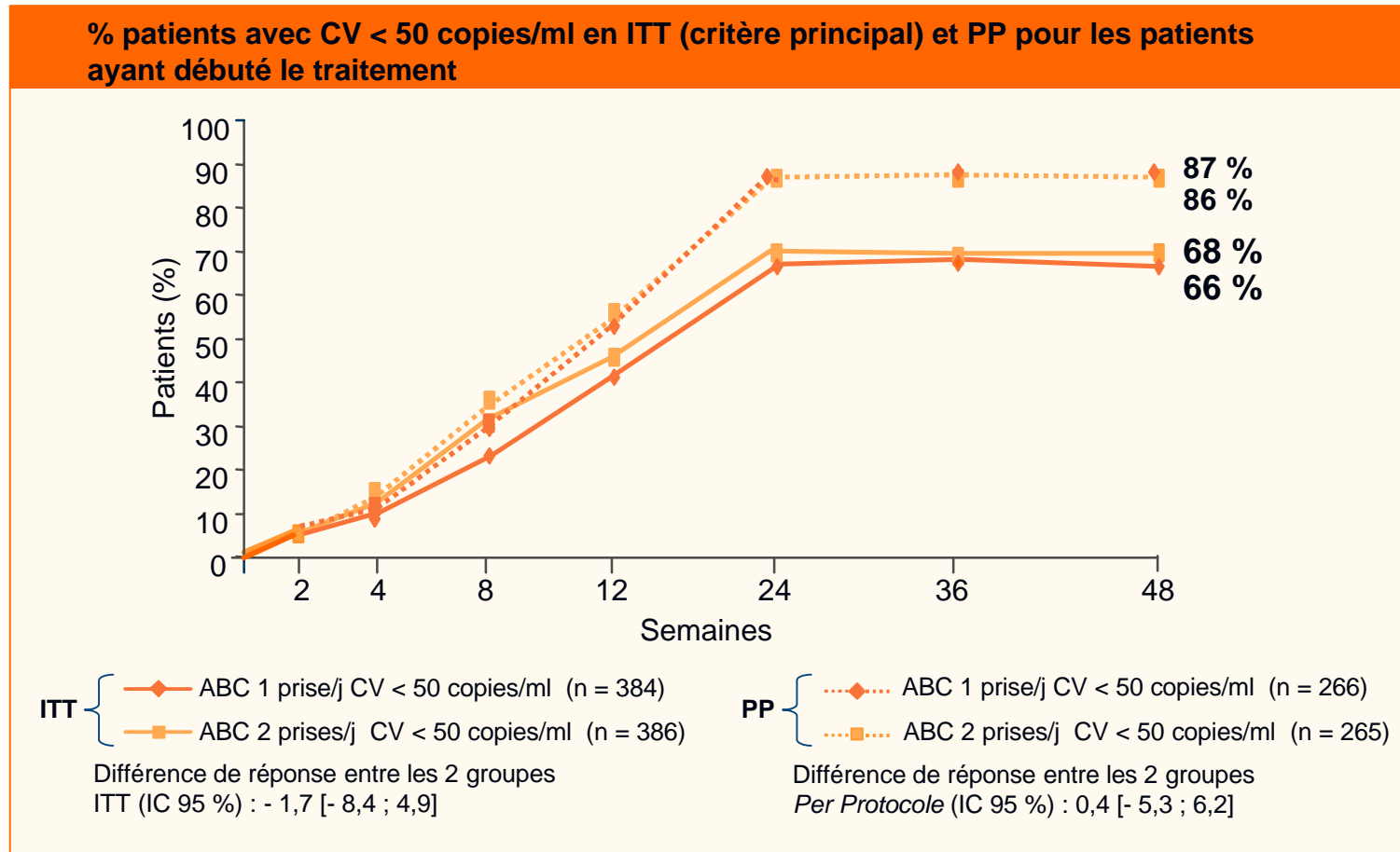
- Charge virale ≤ 100 000 copies/ml
- Charge virale > 100 000 copies/ml

# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021)

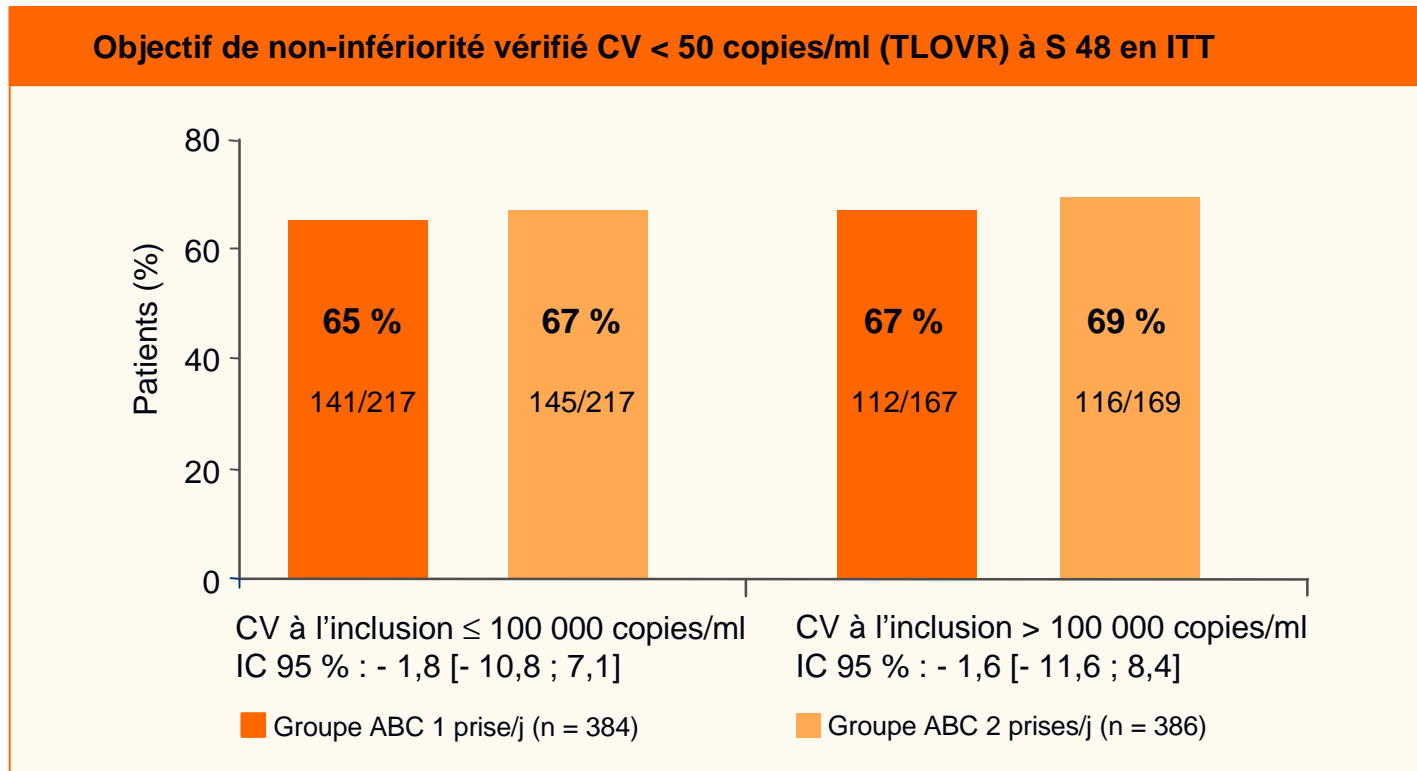
*suite*

Population en ITT	ABC 1 prise/j (n = 384)	ABC 2 prises/j (n = 386)
<b>Homme (%)</b>	84	79
<b>Blanc (%)</b>	54	54
<b>Classe A de la classification CDC (%)</b>	78	74
<b>CV médiane (log<sub>10</sub> copies/ml)</b>	4,91 (3,05 - 6,99)	4,87 (2,60 - 6,59)
<b>% patients CV &gt; 100 000 c/ml</b>	43	44
<b>Taux médian de CD4/mm<sup>3</sup></b>	264(21 - 918)	259 (37 - 886)

# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) *suite*

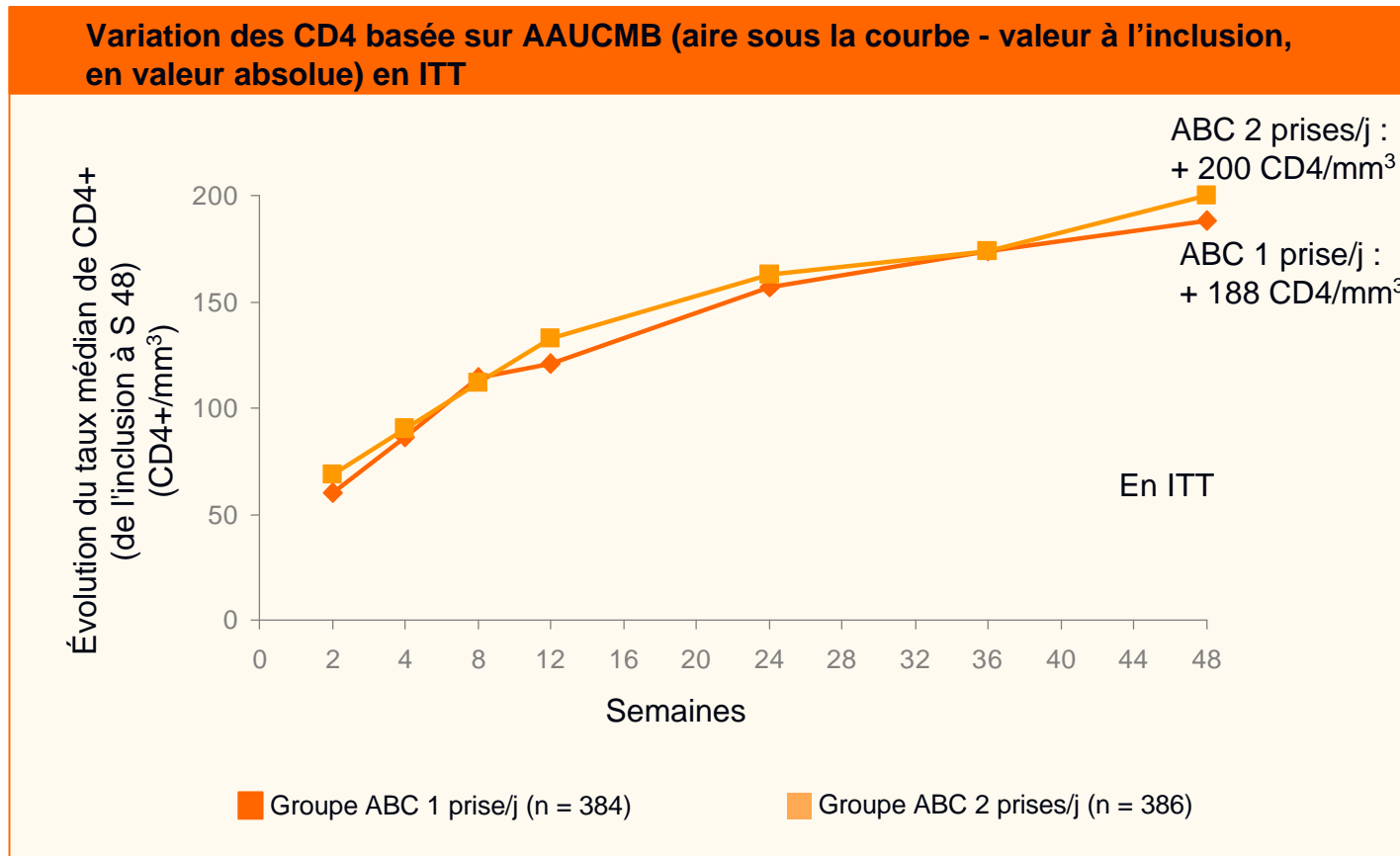


# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) *suite*



Fréquence des patients en échec virologique (CV > 50 copies/ml) faible et similaire entre les 2 groupes ; 1 prise/j : 10 % *versus* 2 prises/j : 8 %

# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) *suite*



# Étude ZODIAC: Ziagen Once-Daily In Antiretroviral Combination Therapy (CNA30021) *suite*

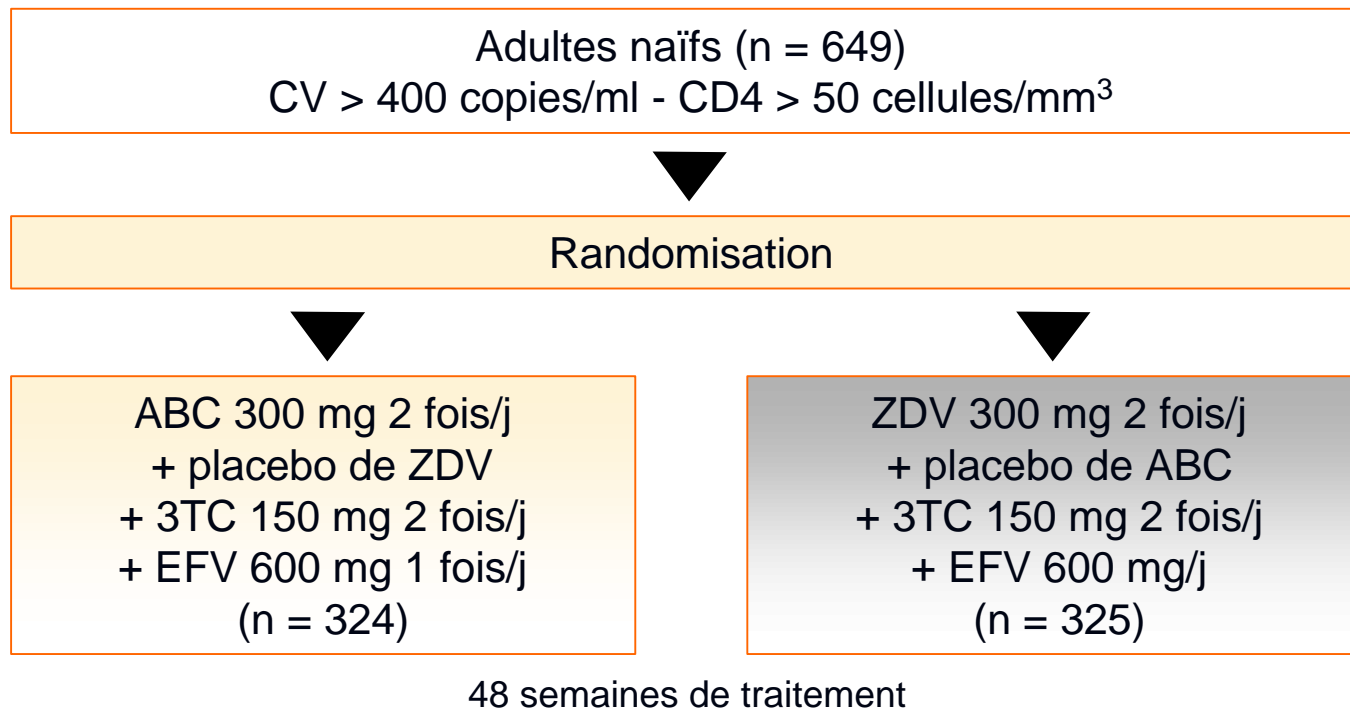
## Un profil de tolérance similaire pour ABC en 1 ou 2 prises par jour\*

- Une tolérance similaire entre les 2 groupes
- Effets indésirables les plus fréquents dans les 2 groupes :  
nausées, vertiges, insomnies, diarrhée, fatigue
- Fréquence de survenue d'effets indésirables nécessitant  
l'arrêt du traitement : 16 % dans le bras ABC en 1 prise/j  
*versus* 15 % dans le bras ABC en 2 prises/j
- Fréquence de suspicion d'HSR à l'abacavir ou HSR avérée
  - 9 % dans le bras ABC en 1 prise/j *versus* 7 % dans le bras ABC en 2 prises/j
  - il n'y a pas de différence entre les 2 groupes en termes de tableau clinique  
et/ou de sévérité des symptômes

\* Pour une information complète sur les effets indésirables, se reporter au RCP Kivexa®.

# Étude CNA30024

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en **double aveugle**,  
de **non-infériorité**

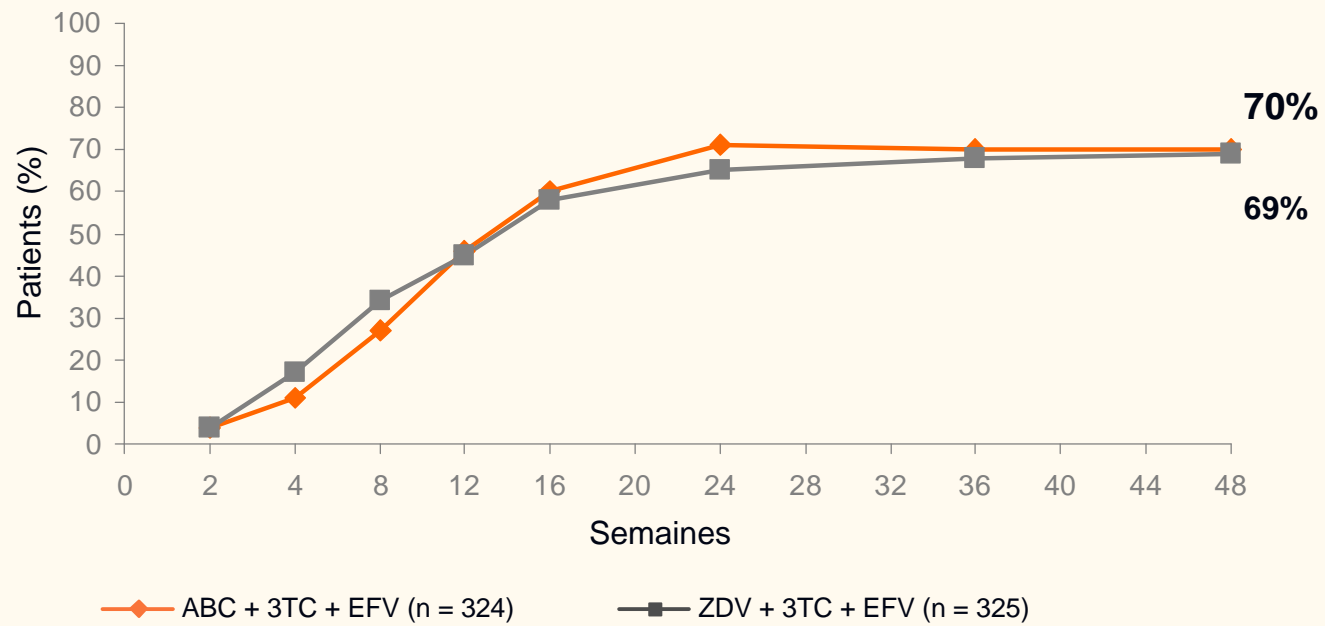


Stratification pré-inclusion

- Charge virale ≤ 100 000 copies/ml
- Charge virale > 100 000 copies/ml

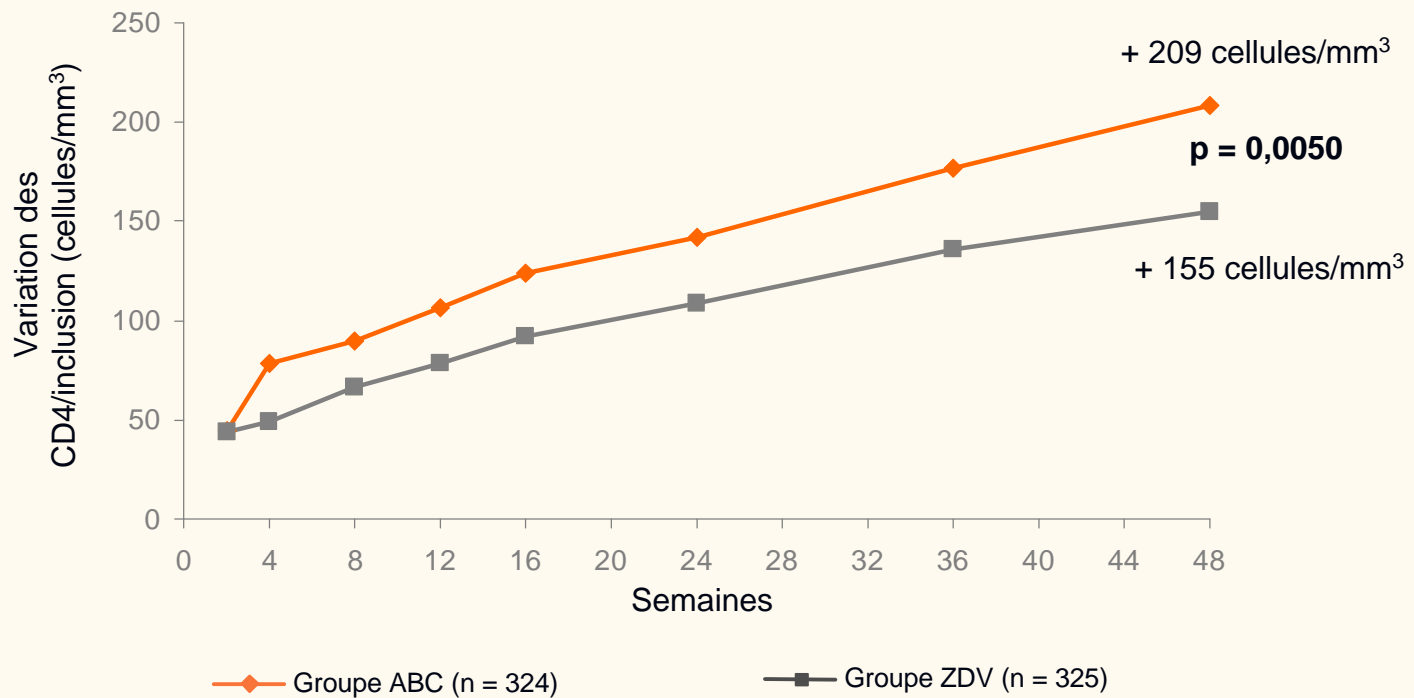
# Étude CNA30024 *suite*

% patients avec CV  $\leq$  50 copies/ml - en ITT (TLOVR)



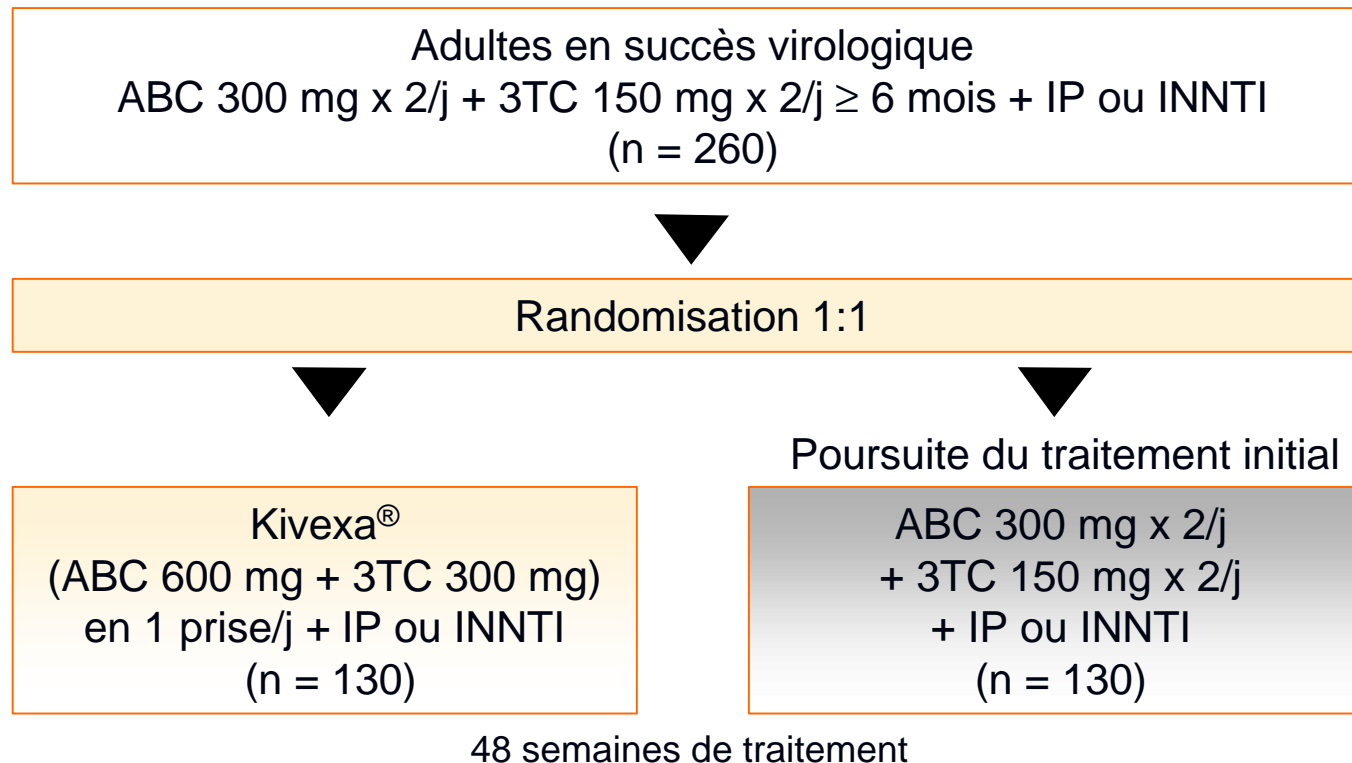
# Étude CNA30024 suite

Variation des CD4 basée sur AAUCMB (aire sous la courbe - valeur à l'inclusion, en valeur absolue) en ITT



# Étude ESS 30008

Étude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, de **non-infériorité**



À l'inclusion :

- CV < 400 copies/ml (> 3 mois)
- CD4+ ≥ 50/mm<sup>3</sup>
- Stratification en fonction du 3<sup>ème</sup> agent

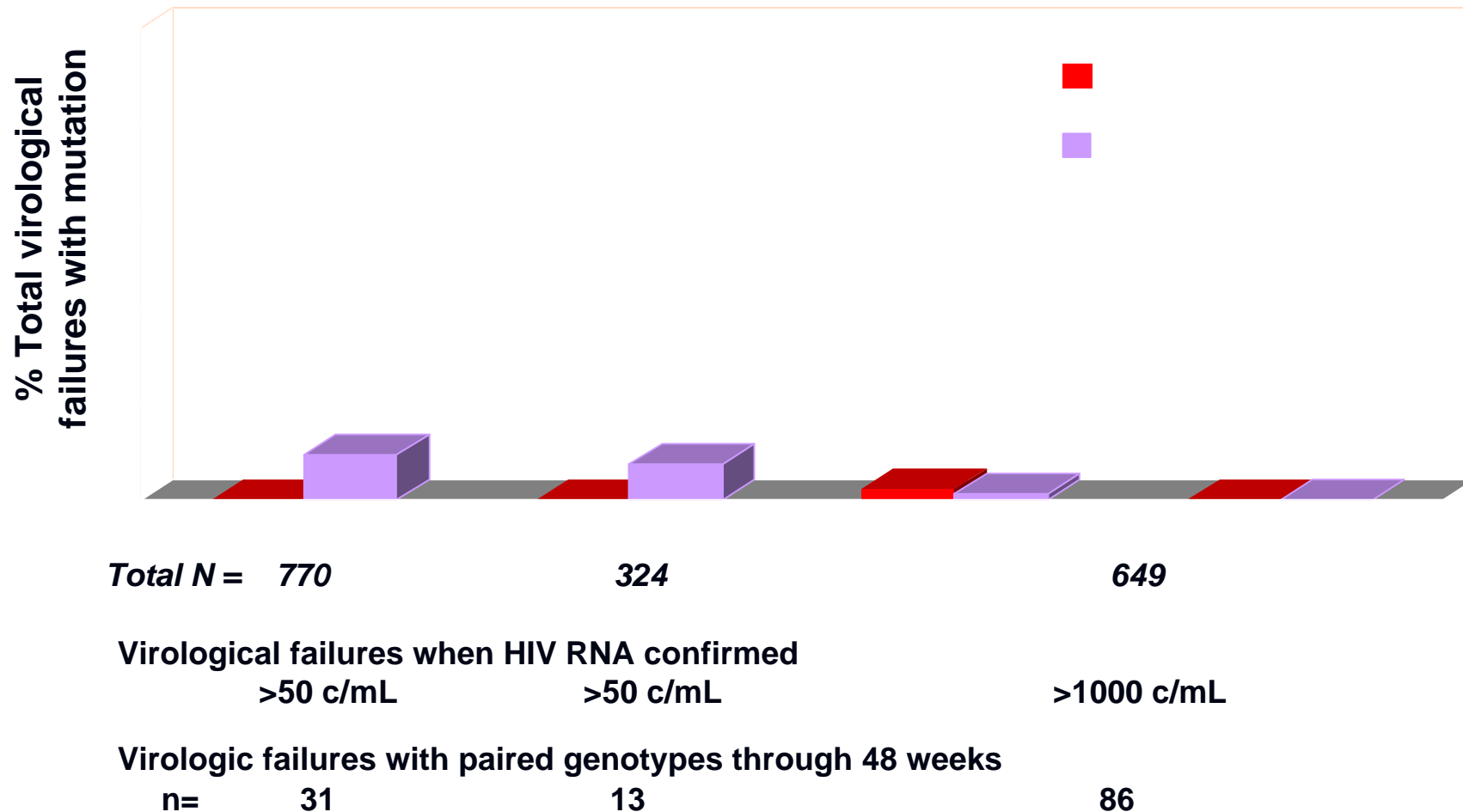
# Étude ESS 30008 *suite*

- À 24 semaines %<50 c/ml:
  - Groupe Kivexa® : 91 %
  - Groupe ABC + 3TC en 2 prises/j : 86 %
- Différence de réponse entre les 2 groupes (IC 95 %) : -4,6 [-11,1 ; 1,9] soit efficacité SIMILAIRE
- À 24 semaines, patients avec au moins un effet indésirable:
  - Groupe Kivexa® = 15/130
  - Groupe ABC + 3TC en 2 prises/j = 6/130
- Pas de réaction d'hypersensibilité rapportée

Switch: non-infériorité de Kivexa® *versus* le schéma posologique (ABC + 3TC)  
en 2 prises/j

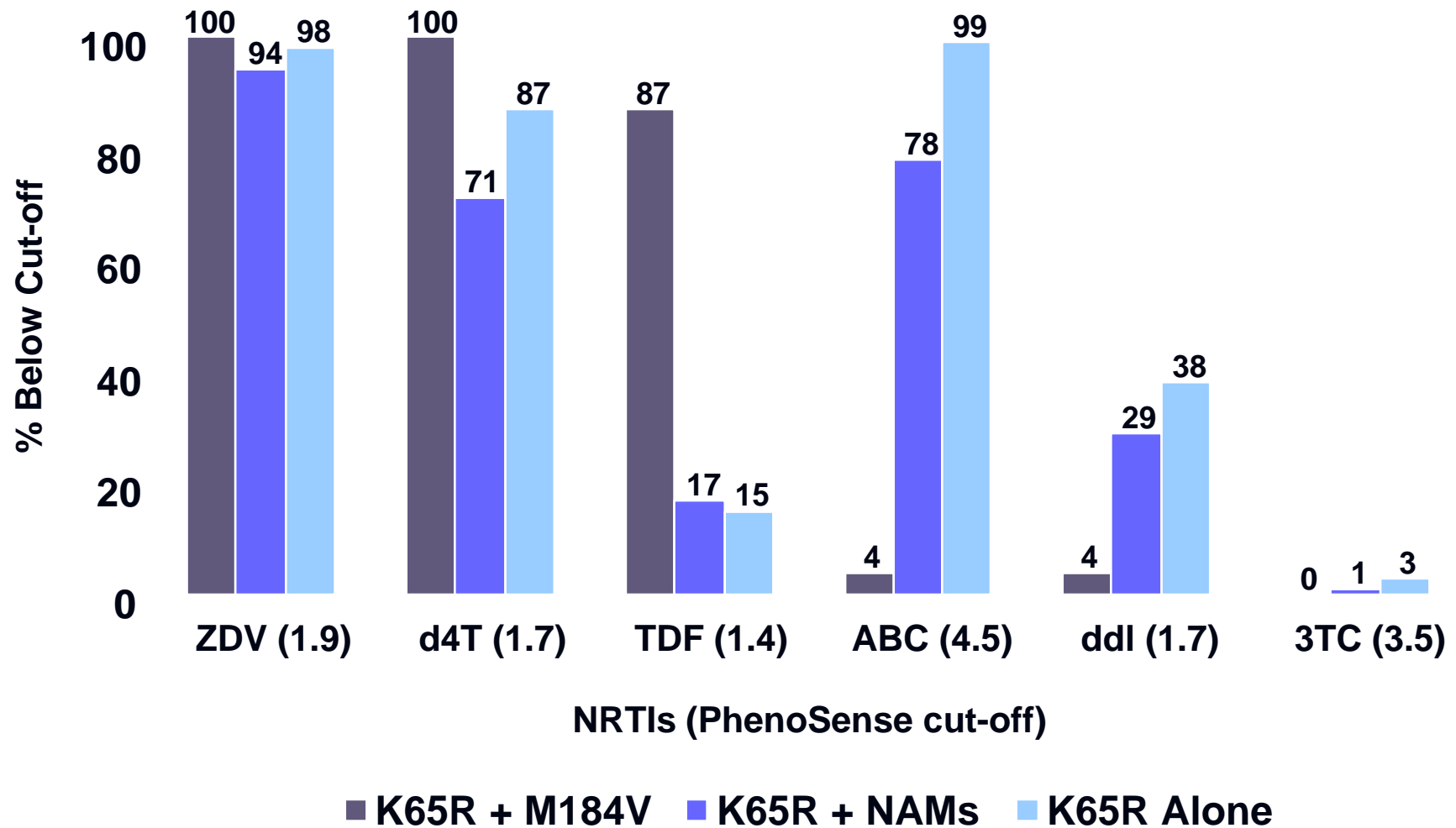
# ABC/3TC et Emergence de L74V et K65R en 1° Echec

(Excluding patients with baseline resistance)



# Fréquence et Caractéristiques des mutations K65R Associées aux NRTIs

Sensibilité Phénotypique des variants HIV-1 avec K65R



# ABC/3TC et HSR

- Pas d'incidence accrue avec ABC OD
- Incidence HSR dans essais cliniques: 2-9%

	<b>n HSR</b>	<b>IC</b>
ABC BID (12 études <sup>1</sup> )	238/3144	<b>7.6%</b> <b>[6.7% - 8.6%]</b>
ABC OAD (3 études <sup>2</sup> )	66/817	<b>8.1%</b> <b>[6.3% - 10.2.%]</b>
Total	304/3961	

<sup>1</sup> APV 30001/30002/30003, CNA30024, ESS40001/40002/40003/40006/40009 et les 3 études CNA30021, CAL30001, ESS30009 (bras BID n = 475)

<sup>2</sup> CNA30021, CAL30001, ESS30009 (Bras OAD n = 817)

# ABC/3TC et HSR *suite*

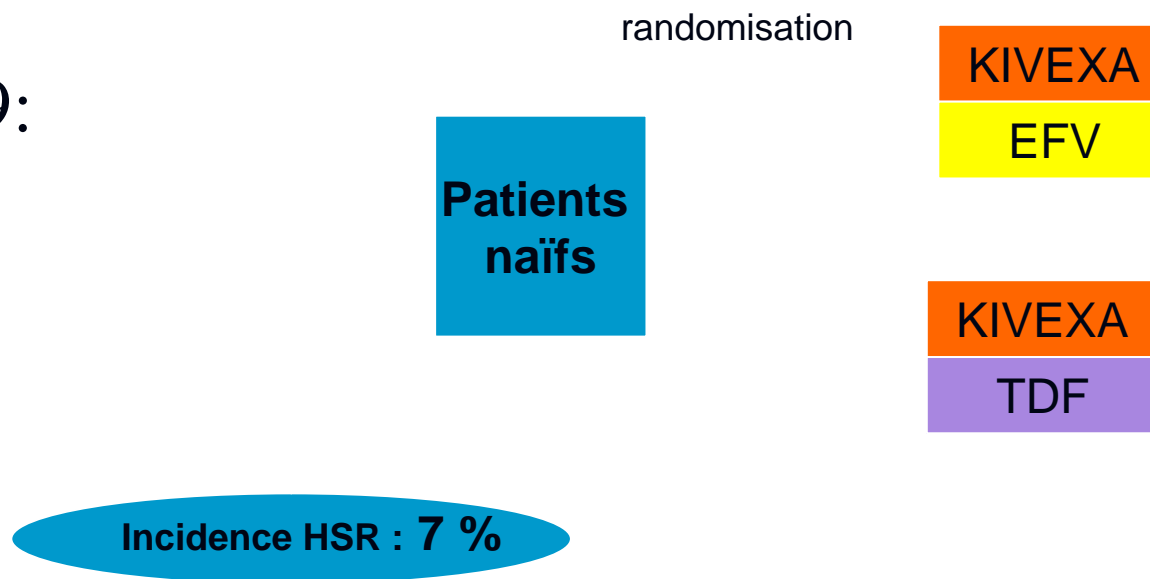
- Probable « surestimation » quand association avec EFV car déclarations par excès (allergies EFV)
- CNA 30024:

	ABC/3TC/EFV (n = 324) n (%)	ZDV/3TC/EFV (n = 325) n (%)
Cas rapportés initialement <sup>(1)</sup>	30 (9%)	<b>10 (3%)</b>
Cas modifiés en “absence d’HSR” <sup>(2)</sup>	3 (1%)	10 (3%)
Cas d’HSR confirmés <sup>(1)</sup>	27 (8%)	0
Cas d’HSR non retenus <sup>(3)</sup>	5 (2%)	0
<b>Nb total de cas d’HSR retenus <sup>(3)</sup></b>	<b>22 (7%)</b>	<b>0</b>

<sup>1</sup> Cas initialement rapportés par les investigateurs; <sup>2</sup> Après levée de l’aveugle et suivi; <sup>3</sup> Après revue clinique des cas par le promoteur

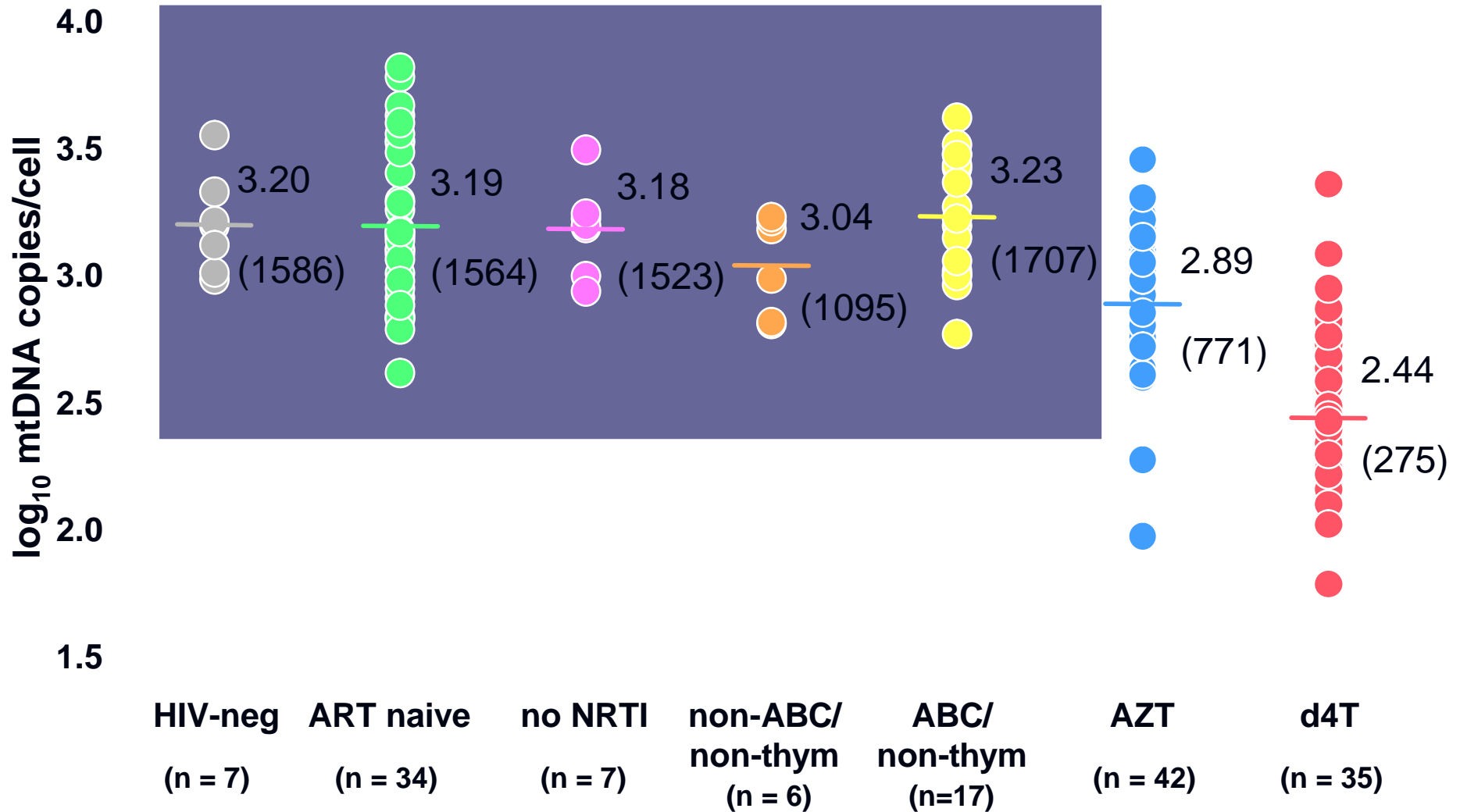
# ABC/3TC et HSR *suite*

- ESS 30009:



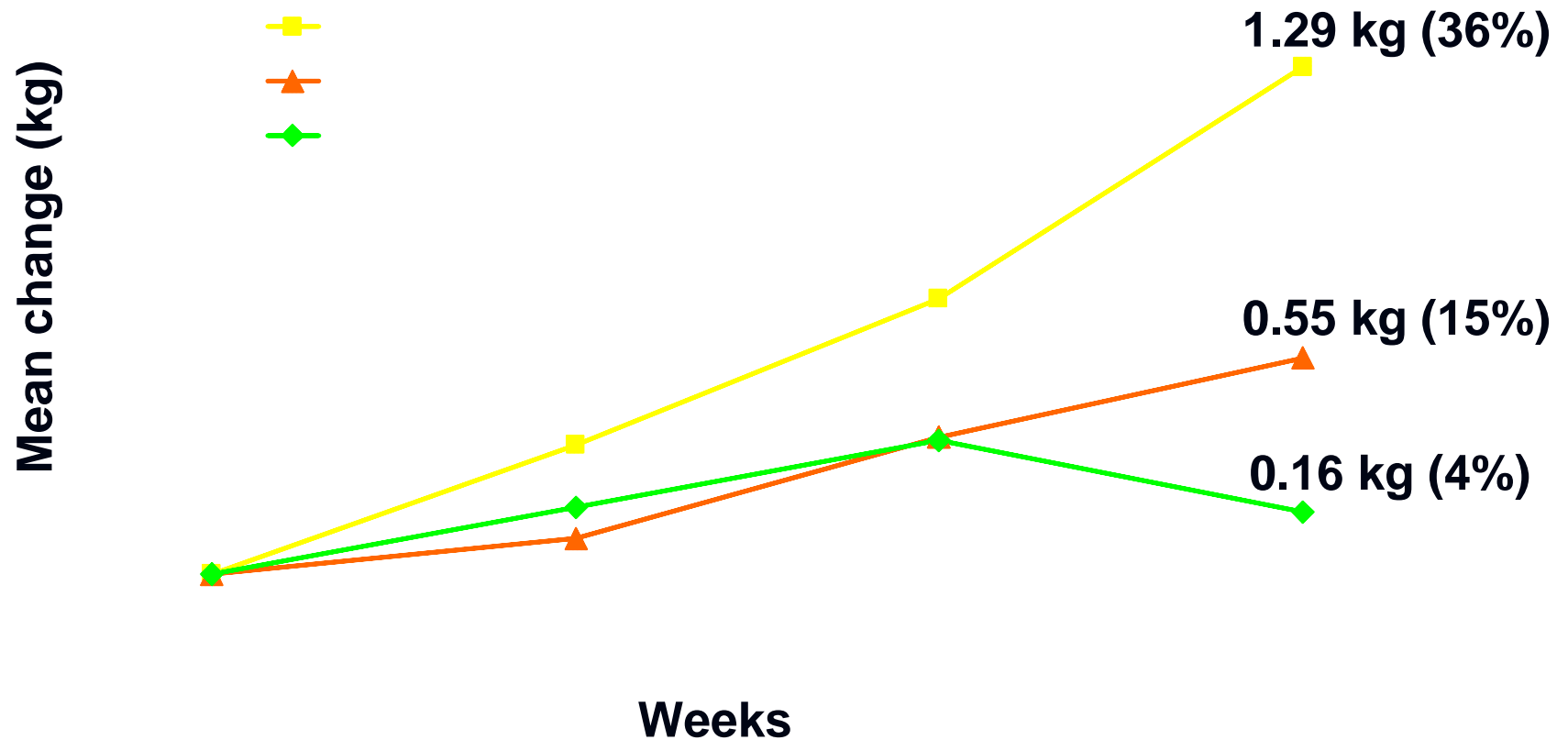
	<b>Bras EFV</b>	<b>Bras TDF</b>
	N = 169	N = 171
HSR suspectées	<b>18 ( 10%)</b>	<b>6 (4%)</b>
Arrêt ttt pour HSR	11	5

# Differential effects of NRTI regimens on adipocyte mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients.



# MITOX

## Limb fat over 18 months - DEXA



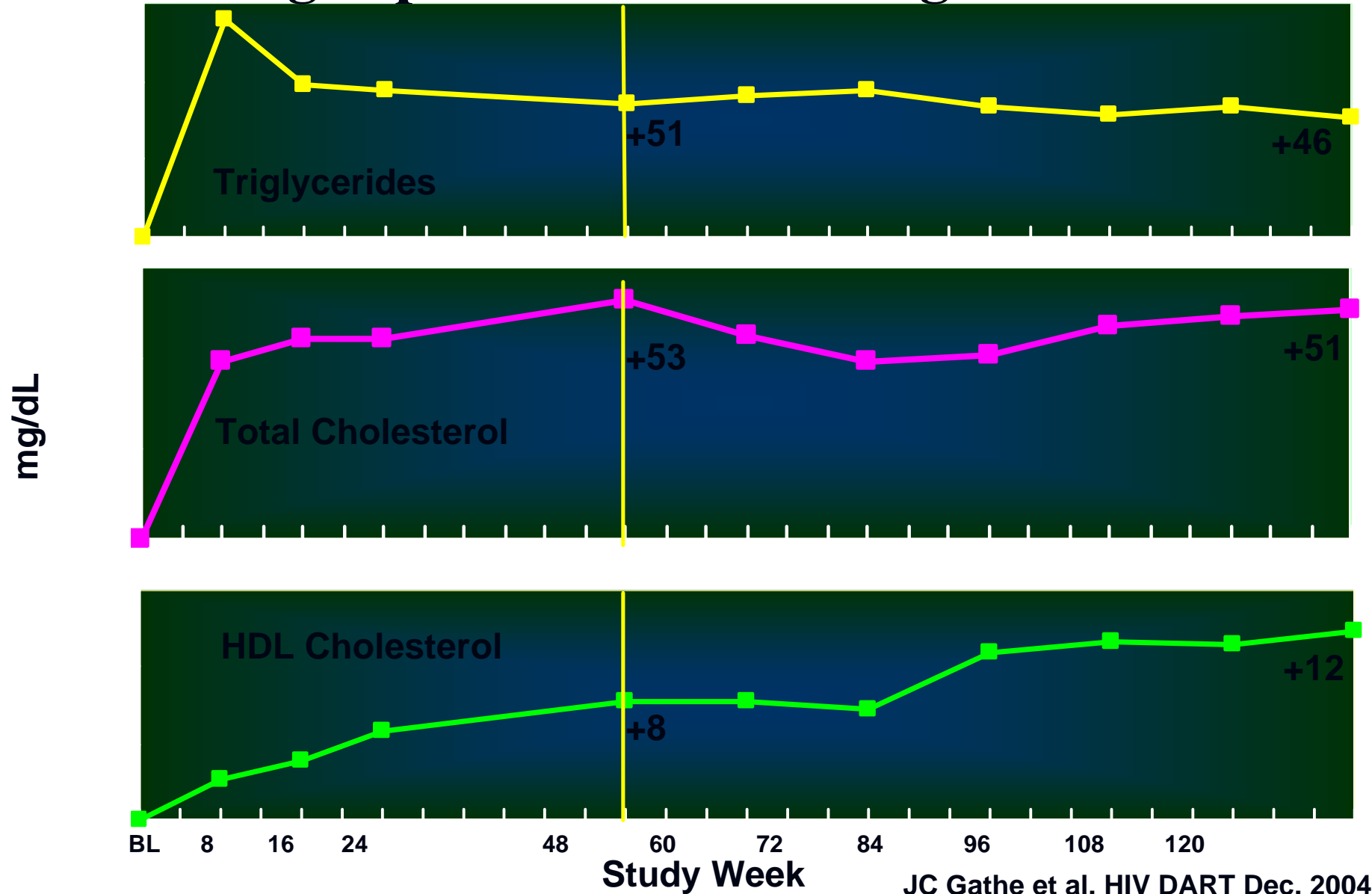
ABC 47  
d4T/AZT 29

42  
25

35  
22

33  
19

# APV30005 (ABC+3TC+908/r): Fasting Lipids- Median Change from Baseline



# 3-Les Associations Risquées

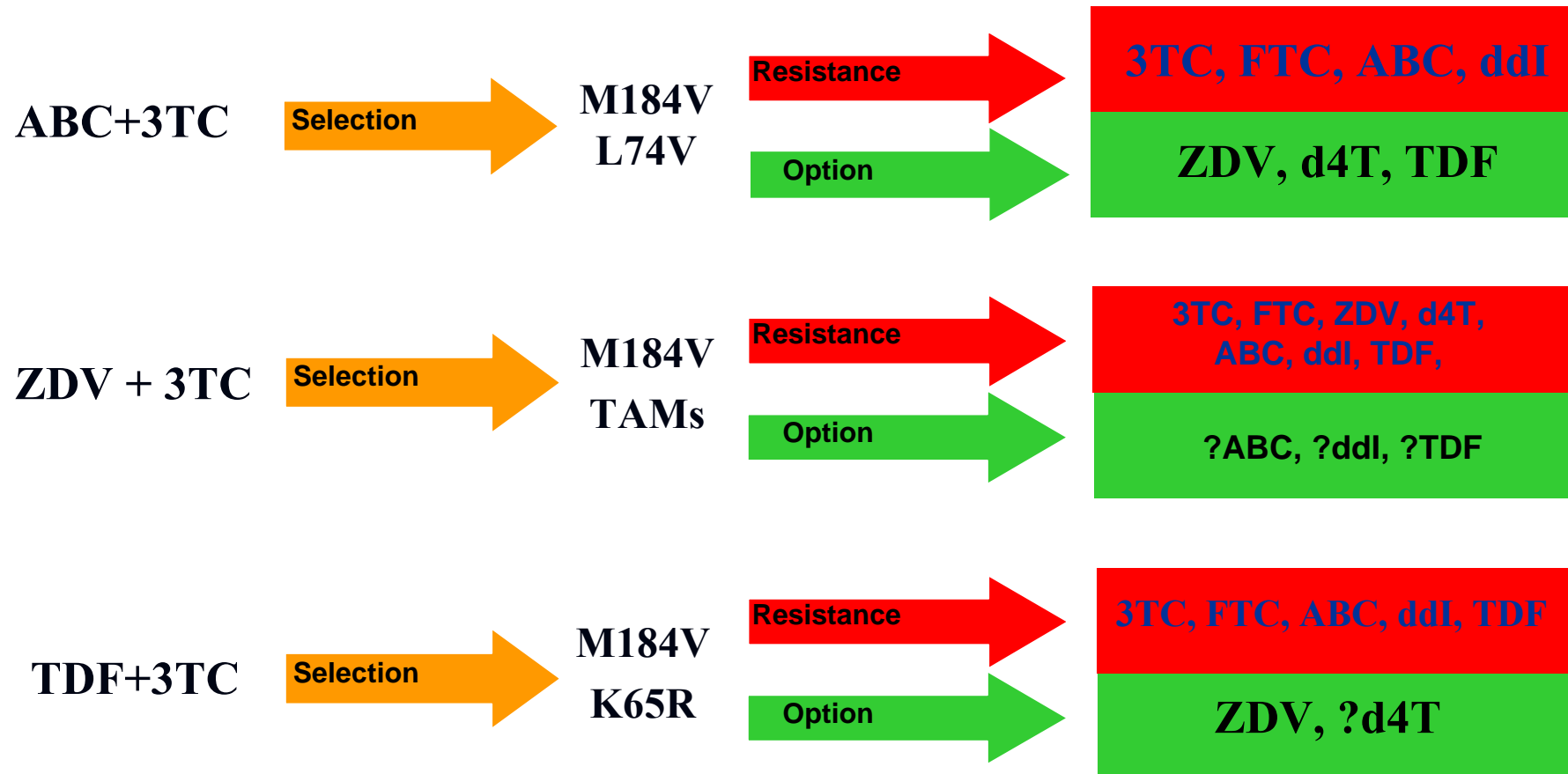
- Incidence importante d'échecs précoces avec:
  - ddI + TDF + 3TC
  - ddI + TDF + EFV
  - ddI + TDF + NVP
  - ABV + TDF + 3TC
- Explications?
  - Résistance: K65R
  - Interactions toxique (TDF/ddI)



## 3-Les Associations Risquées (*suite*)

- Essai TEDDI confirme la fréquence de l'échec de l'association ddI + TDF + EFV [1]
  - Echec virologique: 25% après 12 semaines
- Essai EFADITE : patients répondeurs stables “switchés” à TDF + ddI + EFV versus poursuite de leur traitement [2]
  - Suppression virale maintenue chez plupart des patients
  - MAIS, CD4+ ? sous TDF + ddI + EFV
    - Baisse médiane CD4+ à 1 an: -25 vs +46 chez contrôles ( $P = .007$ )
    - Baisse significativement plus forte des CD4+ quand fortes doses vs doses réduites de ddI

# 4-Données comparées



*NRTI sequencing options with different backbones*

# 4-Données comparées *suite*

	Kivexa	Combivir	Truvada
Puissance/Durabilité	+++	+++	+++
Profil résistance	+++	+++	++ <b>K65R</b>
Tolérance et sécurité court terme	++ <b>HSR</b>	++ <b>Nausées Anémie</b>	+++
Tolérance et sécurité long terme	+++	++ <b>Toxicité mito</b>	++ <b>Toxicité rénale</b>
Facilité d'utilisation/ maniabilité	+++	++ <b>BID</b>	+ <b>Interactions</b>
Données/Expérience	+++	+++	+