



Hugues Melliez

29-1-2015



NOUVELLES STRATÉGIES ANTI- RÉTROVIRALES ET ADHÉRENCE



Plan

- Point de vue du patient
 - Point de vue du médecin
 - Couple patient-médecin
- 



Point de vue du patient

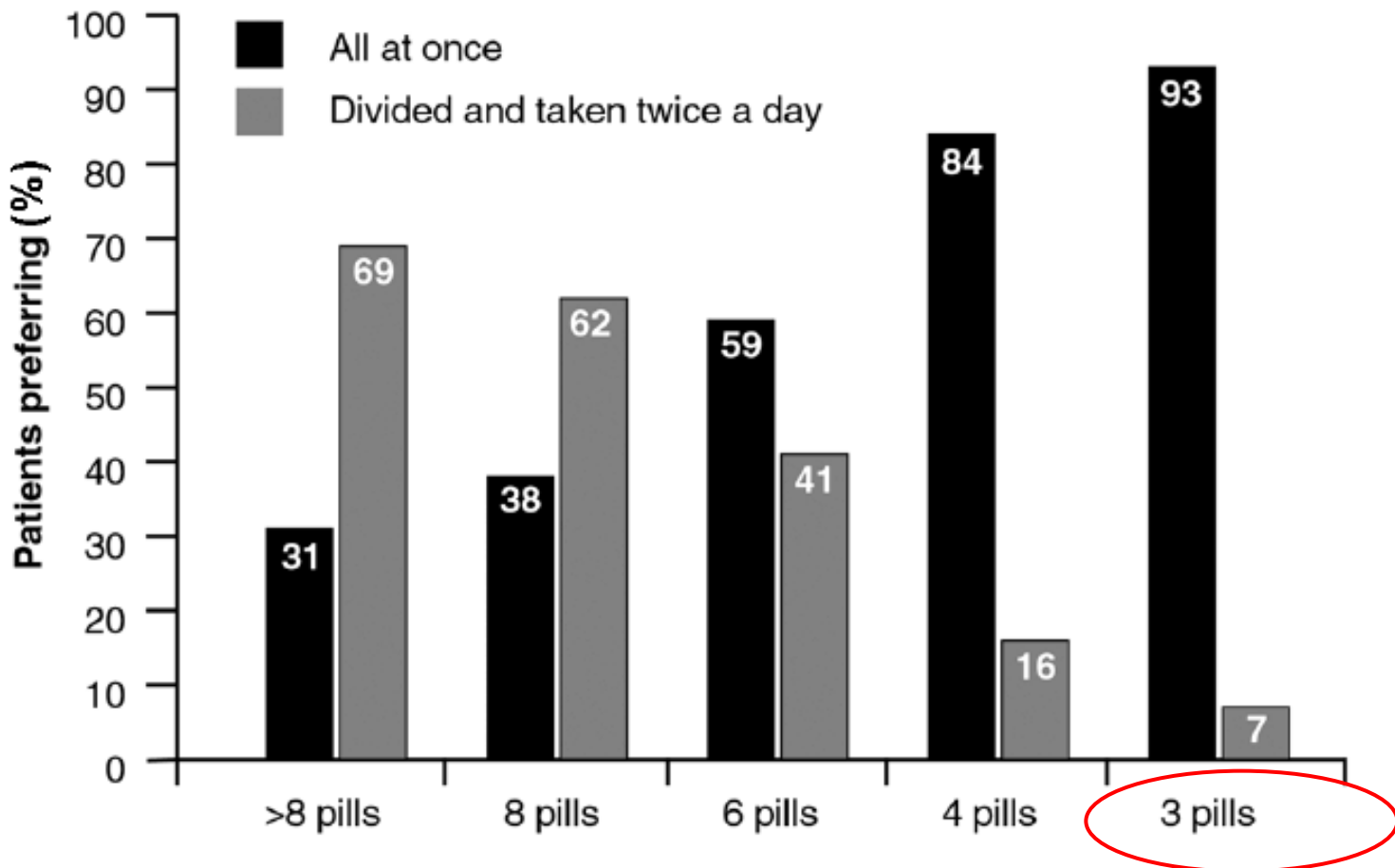
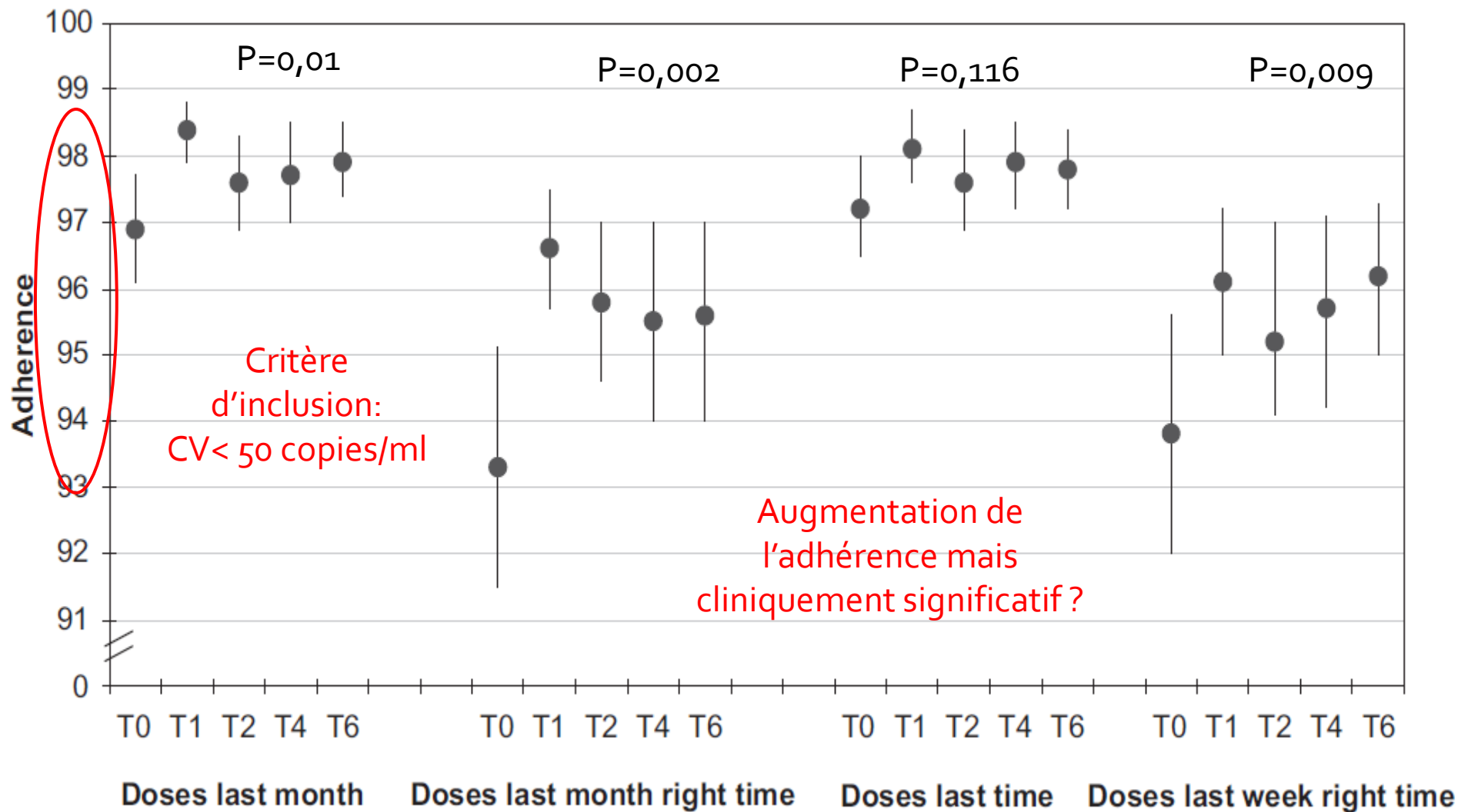


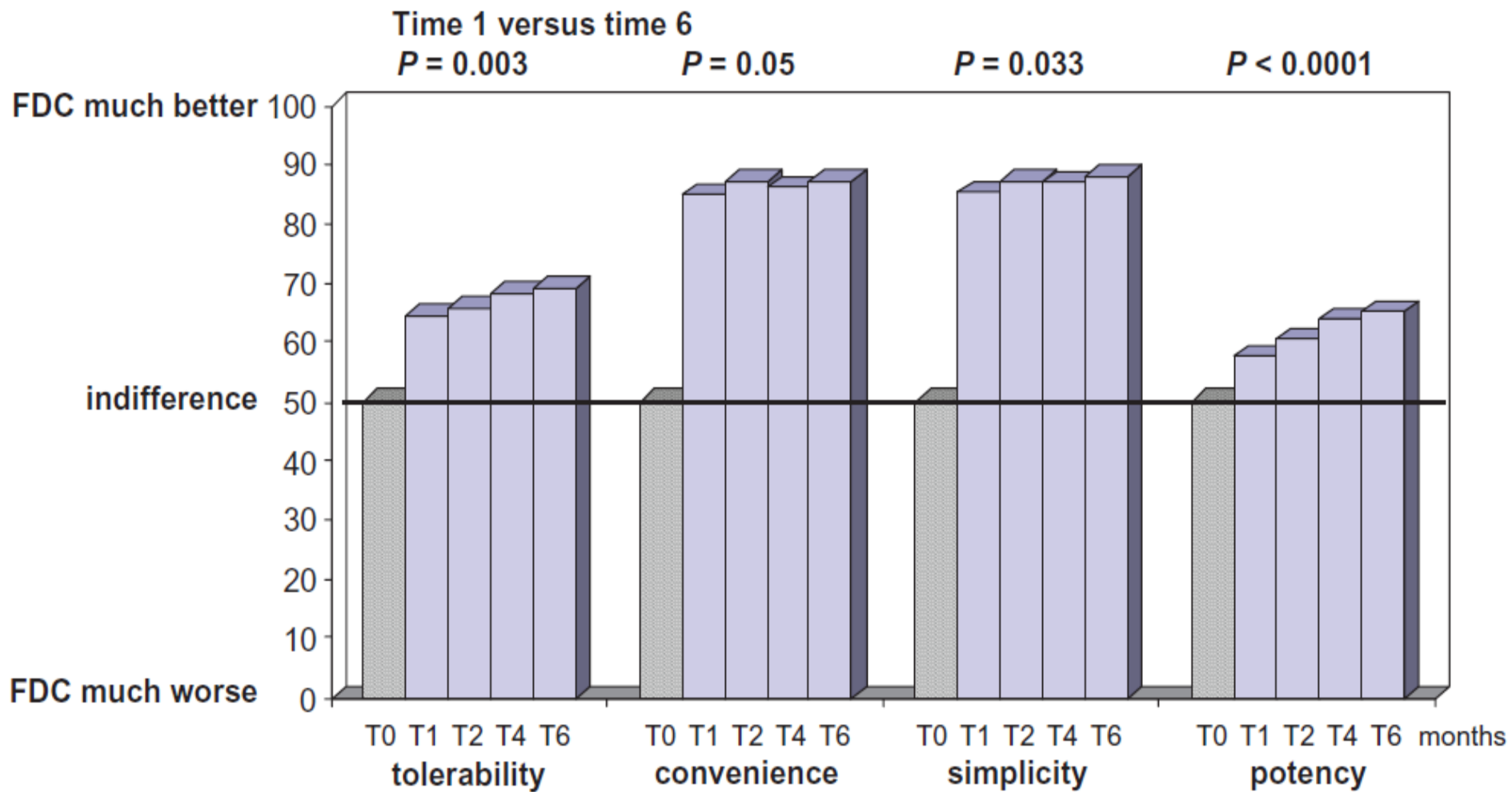
Figure 1. Strong preferences are indicated for once-daily dosing

Comparaison To vs T6



To: 3TC/FTC+TDF+EFV en 2 ou 3 cps

Switch pour FTC+TDF+EFV en 1 cp



Point de vue du médecin

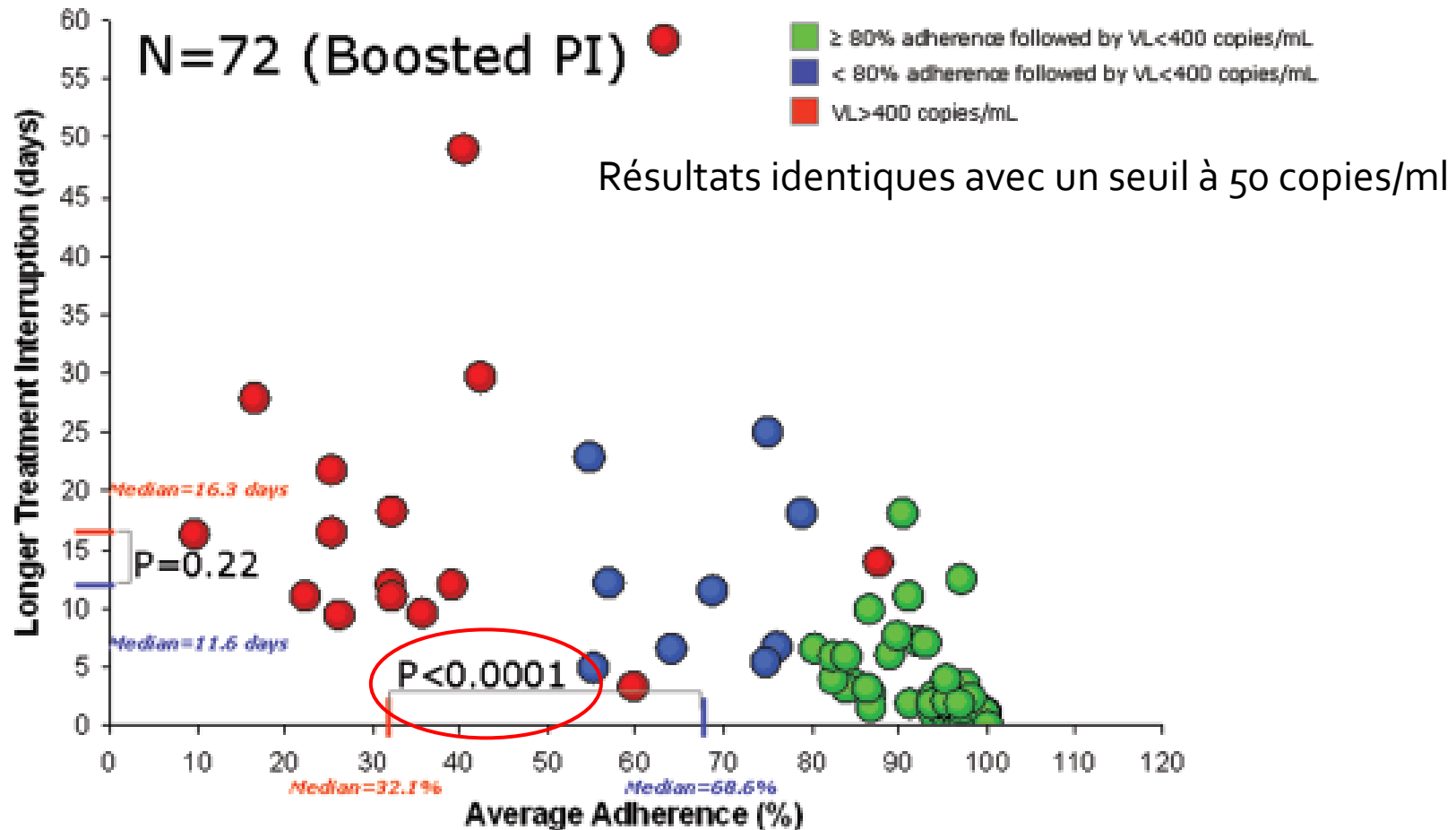
- Charge viral négative



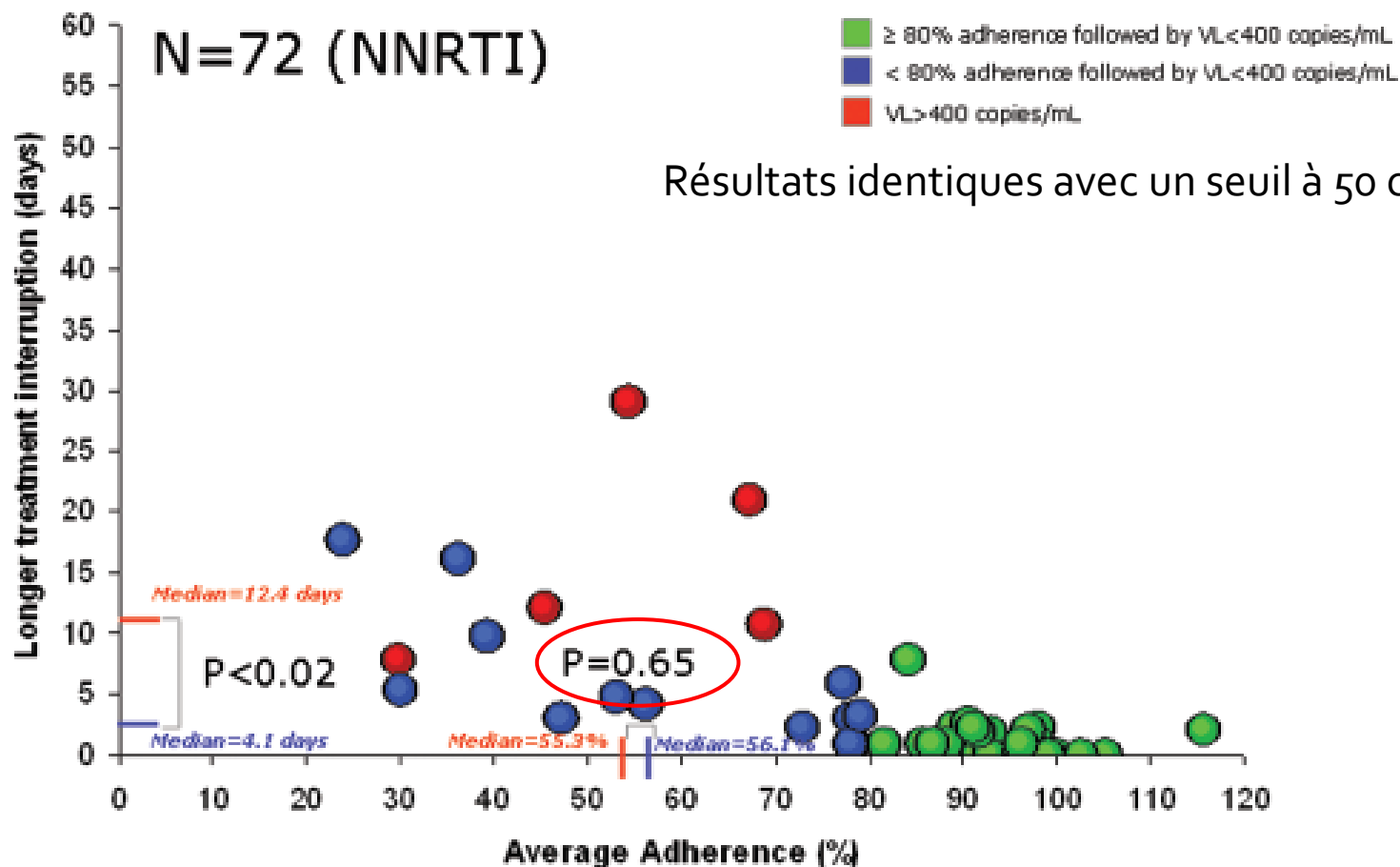
- Charge virale positive



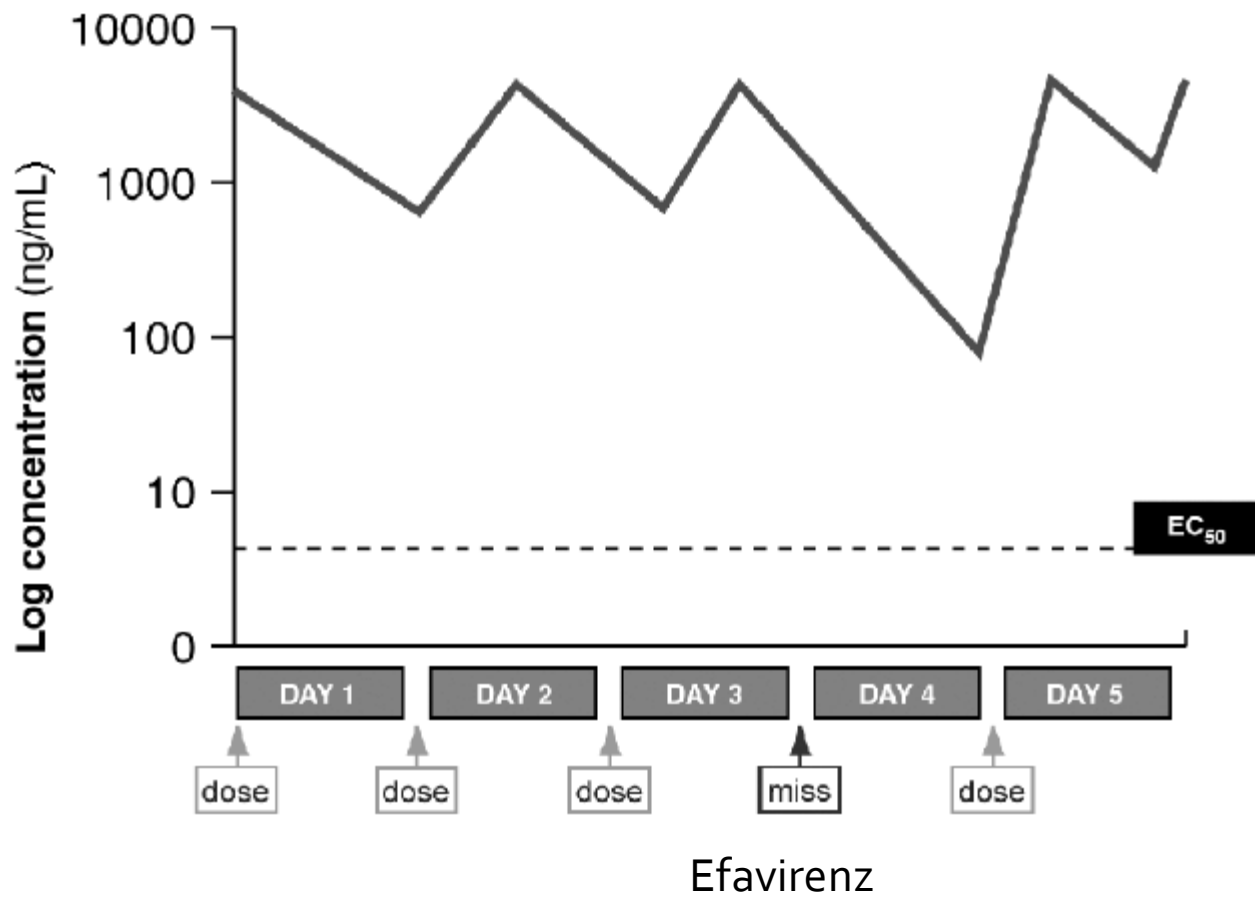
Suivi 2 ans. Evaluation de la charge virale en fin de suivi

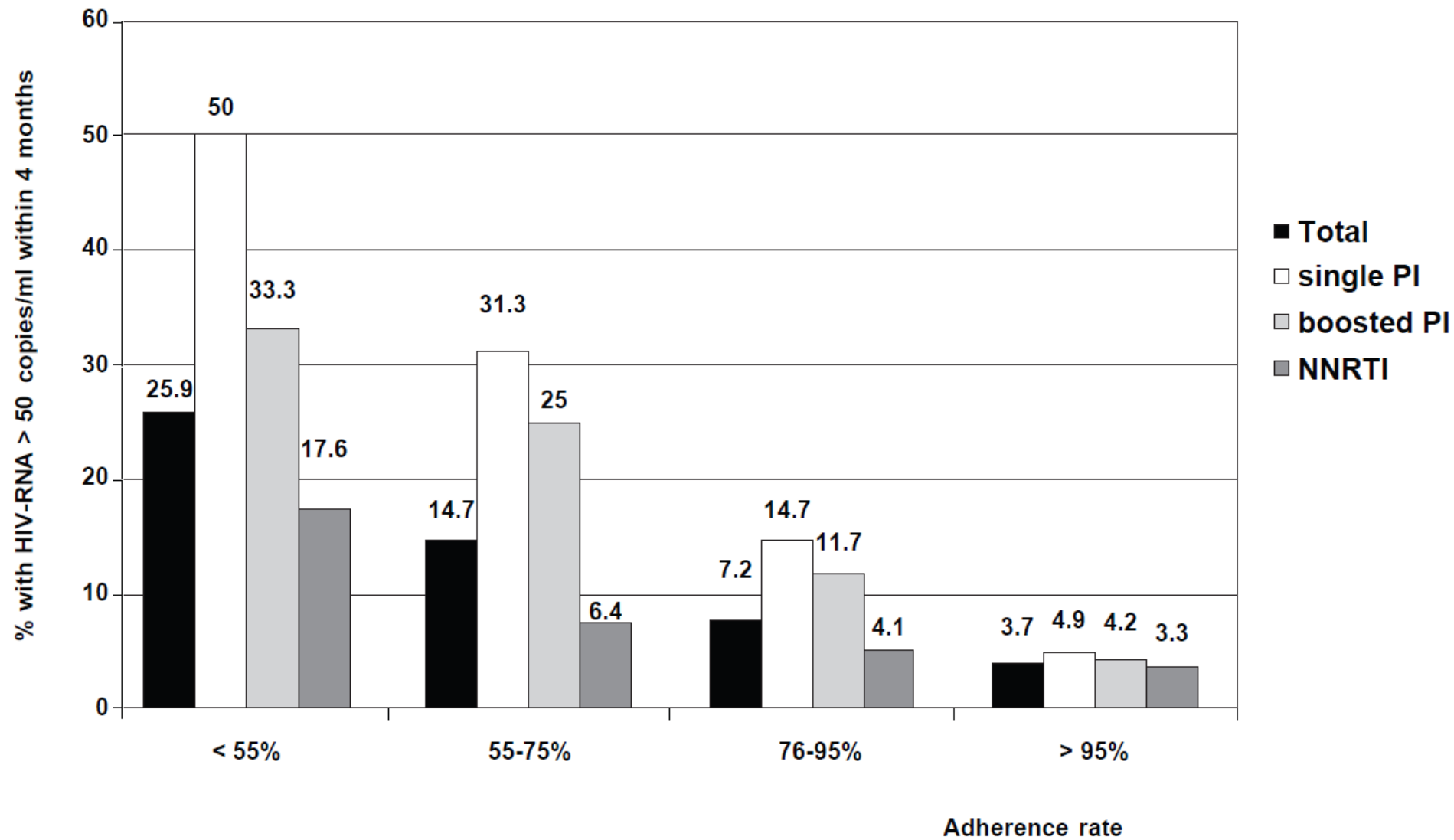


Suivi 2 ans. Evaluation de la charge virale en fin de suivi



1/2 vie plus longue des NNRTI





- Cohorte observationnelle multicentrique
 - 81 patients sous raltegravir
 - 10 Naïfs
 - 71 Pré-traités
 - Début du raltegravir:
 - Avril 2010 à février 2011
 - Suivi 6 mois
 - Définition de l'échec virologique
 - 2 CV > 40 copies/ml pendant le suivi si CV initiale négative
 - CV > 40 copies en fin de suivi si CV initiale négative

TABLE 1. Baseline Characteristics and Virological Outcome in the RALTECAPS Cohort

Variable	Overall (n = 81)	Univariate Analysis			Multivariate Analysis	
		Virological Control (n = 69)	Virological Failure (n = 12)	<i>P</i>	aOR (95% CI)	<i>P</i>
Baseline characteristic						
Age, mean (SD), years	47.8 (10.7)	48.2 (11.0)	44.1 (8.1)	0.29		
Male sex, n (%)	58 (72)	48 (70)	10 (83)	0.50		
Log HIV-1 RNA, mean (SD)	2.0 (1.1)*	2.0 (1.0)	2.6 (1.5)	0.06		
CD4 ⁺ cells, median (IQR)	468 (289–658)	487 (309–669)	401 (244–606)	0.25		
Months with HIV-RNA<40 copies/mL before study entry, mean (SD)	25 (30)	28 (32)	8 (13)	<0.001	0.37 (0.12 to 1.09)†	0.0712
Treatment-naïve, n (%)	10 (12)	8 (12)	2 (17)	0.64		
Other ARVs in regimen, n (%)						
Tenofovir plus emtricitabine	43 (53)	36 (52)	7 (58)	0.77		
Abacavir plus lamivudine	5 (6)	5 (7)	0 (0)	>0.99		
Boosted PI plus other ARVs	25 (31)	22 (32)	3 (25)	0.75		
Other	8 (10)	6 (9)	2 (17)	0.34		
Adherence follow-up						
Days of follow-up, median (IQR)	188 (165–247)	188 (160 to 245)	203 (180–296)	0.36		
Average adherence, median (IQR)	97.4 (94.2–99.2)	97.8 (94.8–99.4)	79.5 (57.5–97.2)	0.002	0.68 (0.46 to 1.00)†	0.0491
Longest treatment interruption in days, median (IQR)	1.5 (1.0–2.6)	1.3 (1.0–2.0)	3.0 (2.3–8.0)	<0.001	2.4 (1.2 to 6.9)	0.0193
Number of treatment interruptions >48 hours, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–0)	2.5 (0–5.5)	<0.001		
Raltegravir plasma level (log) ng/mL, mean (SD)	2.49 (0.59)	2.46 (0.60)	2.67 (0.50)	0.26		

Gras, JAIDS, 2012

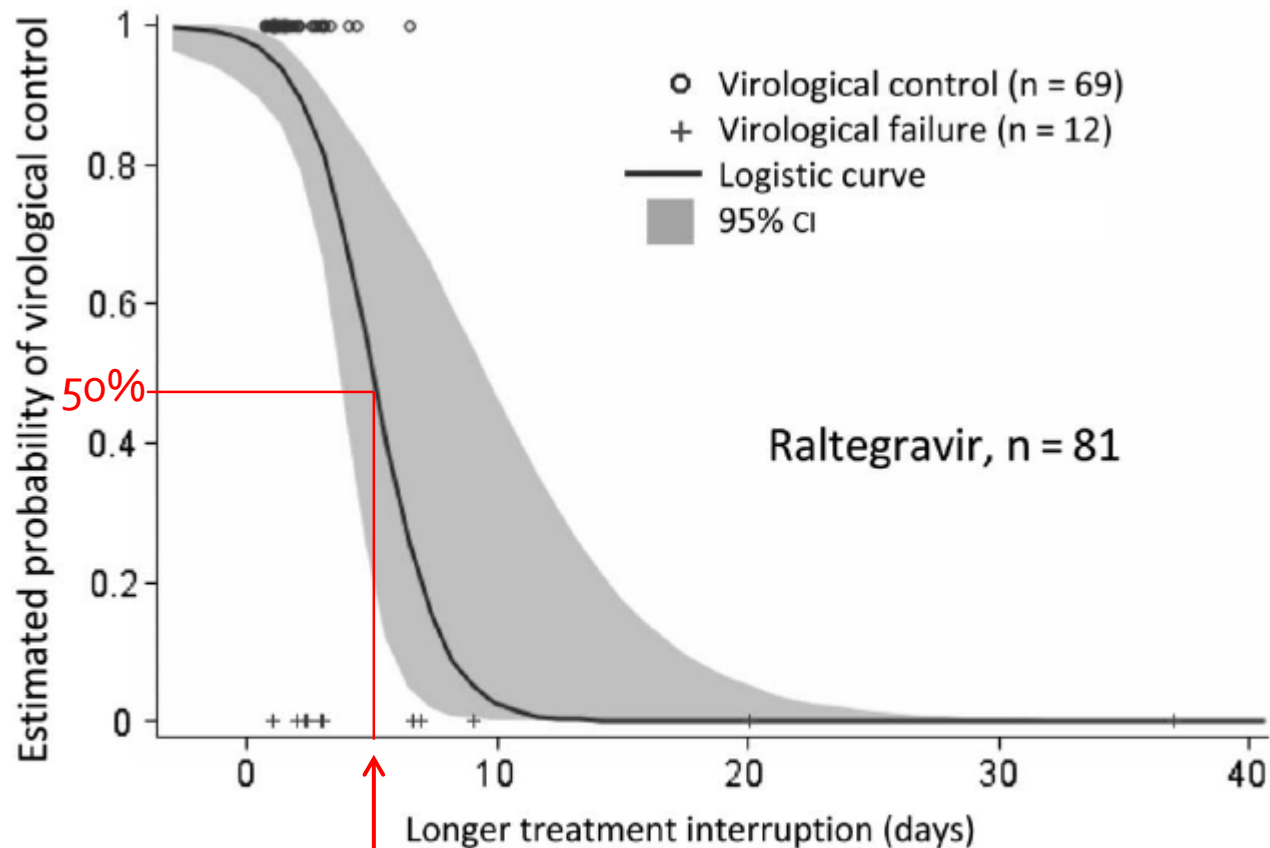


FIGURE 1. Estimated probability of virological control according to MEMS-defined longest raltegravir interruption in the RALTECAPS cohort.

7j vs 15j pour INN (raltegravir: ½ vie plus courte, variabilité des concentrations inter-individuelles)

- Première étude analysant l'impact de l'adhérence sur le risque d'échec virologique sous inhibiteur d'intégrase (INI)
 - Différence avec:
 - r/IP:
 - sensibles aux niveaux d'adhérence bas ou moyens
 - INNRT:
 - sensibles aux interruptions de traitement
 - Raltegravir:
 - sensibles aux niveaux d'adhérence bas ou moyens
- Et
- sensibles aux interruptions de traitement
- Pas extrapolable aux autres INI
 - 1/2 vie plus longue
 - Elvitegravir
 - boosté, 1 prise/j
 - Dolutegravir
 - 1/2 vie 14 heures
 - Dissociation plus lente du complexe INI-ADN
 - Barrière génétique
 - Etudes nécessaires

- Traitement en 1 prise/j:
 - le standard pour l'initiation d'un traitement en 2015
- Recommandations pour le patient naïf:
 - Traitement en 1 prise/j (niveau II-B)
 - À efficacité et tolérance égale:
 - combinaison fixe (niveau III-B)
- Rationnel:
 - améliorer l'adhérence au traitement

Traitement en 1 prise/j (niveau II-B)

Table 5. Electronic Monitor-Based Adherence Assessment by Study Week and Treatment Arm

Study weeks, treatment arm	No. of subjects	Percent adherence, median (range)	<i>P</i>	No. of dosing intervals per subject, median (range)
Weeks 0–24				
BID arm	151	82.1 (8.9–100.0)	.002	391 (9–393)
QD arm	154	90.8 (5.5–100.0)		195 (4–196)
Weeks 24–48				
BID arm	120	79.9 (0.0–98.6)	<.001	281 (49–281)
QD arm	114	90.6 (0.0–100.0)		140 (19–140)

NOTE. BID, twice daily dosing of lopinavir-ritonavir; QD, once daily dosing of lopinavir-ritonavir.

À efficacité et tolérance égale: combinaison fixe (niveau III-B)

- Patients identifiés au sein d'une cohorte
 - Research on Access to Care in the Homeless (REACH) cohort
 - Patients VIH+ adultes
 - San Francisco
 - Sans abris ou logements précaires
 - 658 patients suivis de 1996 à 2008
 - Adhérence évaluée
 - de manière non programmée
 - toutes les 3 à 6 semaines
 - Période de 6 mois

Table 2. Generalized estimating equation predictors of adherence: EFV/FTC/TDF STR versus non-one-pill-once-daily regimens (NNRTI and r-PI combined).

		<i>z</i>	<i>P</i>
Treatment	EFV/FTC/TDF STR versus other	2.75	0.006
Male sex		0.44	0.660
Race	White versus non-White	1.25	0.210
Education	High school versus no high school	1.35	0.177
Income	Per dollar	−1.66	0.097
Homeless ever		0.42	0.676
Injection drug use ever		0.43	0.664
Nadir CD4	Per cell/ml	3.34	0.001
BDI	Per point	0.26	0.792
Prior antiretroviral treatment		0.43	0.667
Calendar year	Per year	−0.02	0.985
Prior cumulative months on HAART	Per month	1.16	0.245

- Limites:

- Pas extrapolable à d'autres populations
 - Étude non randomisée
 - Pas de données de résistance
- 

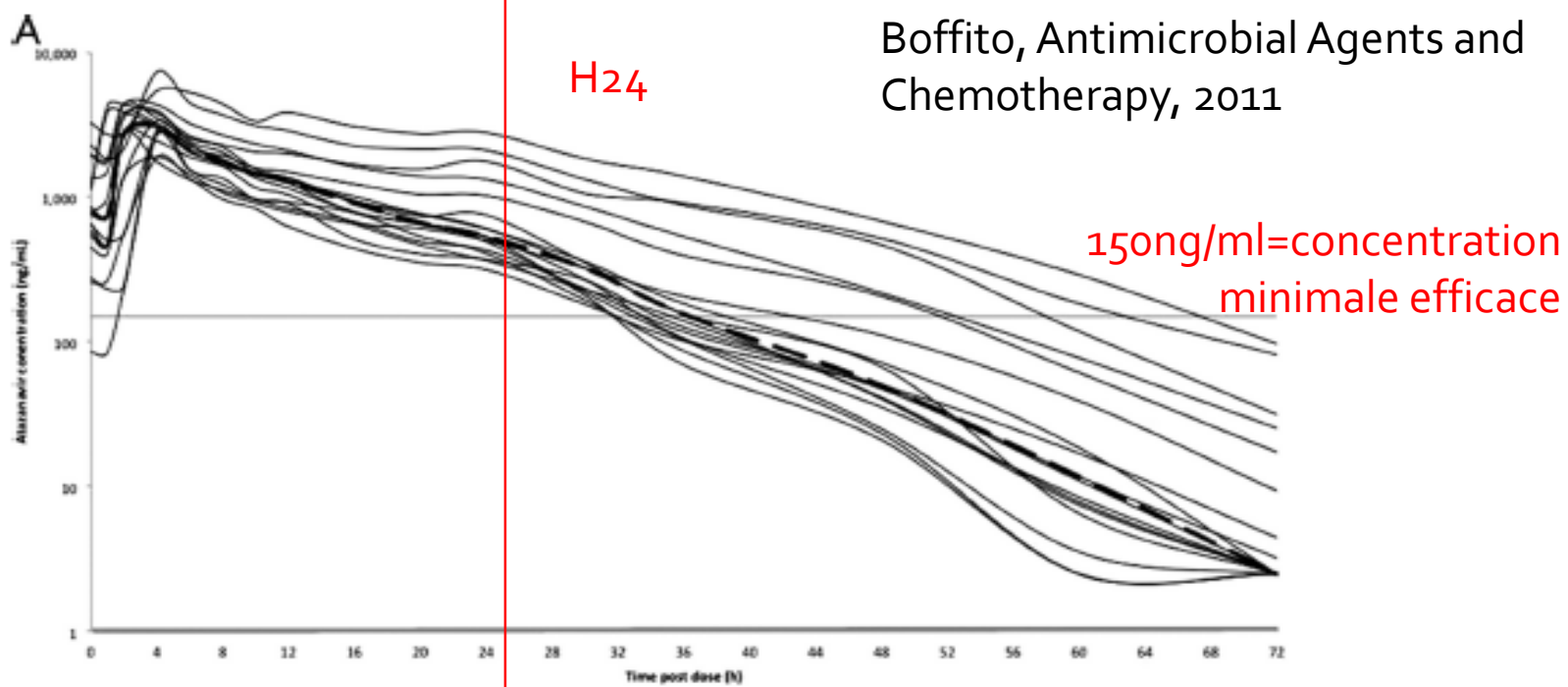
2 INTI	INNTI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	rilpivirine 25 mg x 1	AI	Association disponible en un comprimé/j Uniquement si CV < 5 log copies/ml Précaution si CD4 < 200/mm ³ Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Prise au cours d'un repas Association à un IPP contre-indiquée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale.
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	efavirenz 600 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/ml Uniquement si HLA-B*5701 négatif Efavirenz ne doit pas être prescrit à des femmes enceintes ou susceptibles de le devenir Précaution d'emploi et surveillance liées au risque neuropsychique

	Rilpivirine group N=346	Efavirenz group N=344	p value*
Median treatment duration (weeks; range)	56 (0-87)	56 (1-88)	..
Adverse events			
Any adverse event	303 (88%)	317 (92%)	
Any treatment-related adverse event of grade 2 or greater	55 (16%)	108 (31%)	<0.0001
Adverse event leading to permanent discontinuation	8 (2%)	27 (8%)	..
Any serious adverse event (including death)	23 (7%)	31 (9%)	..
Death	0	1 (0%)	..
Most common treatment-related adverse event of grade 2 or greater in 2% or greater of patients in either group†			
Dizziness	4 (1%)	23 (7%)	..
Abnormal dreams or nightmares	5 (1%)	18 (5%)	..
Insomnia	5 (1%)	10 (3%)	..
Nausea	3 (1%)	8 (2%)	..
Rash‡	6 (2%)	26 (8%)	0.0002

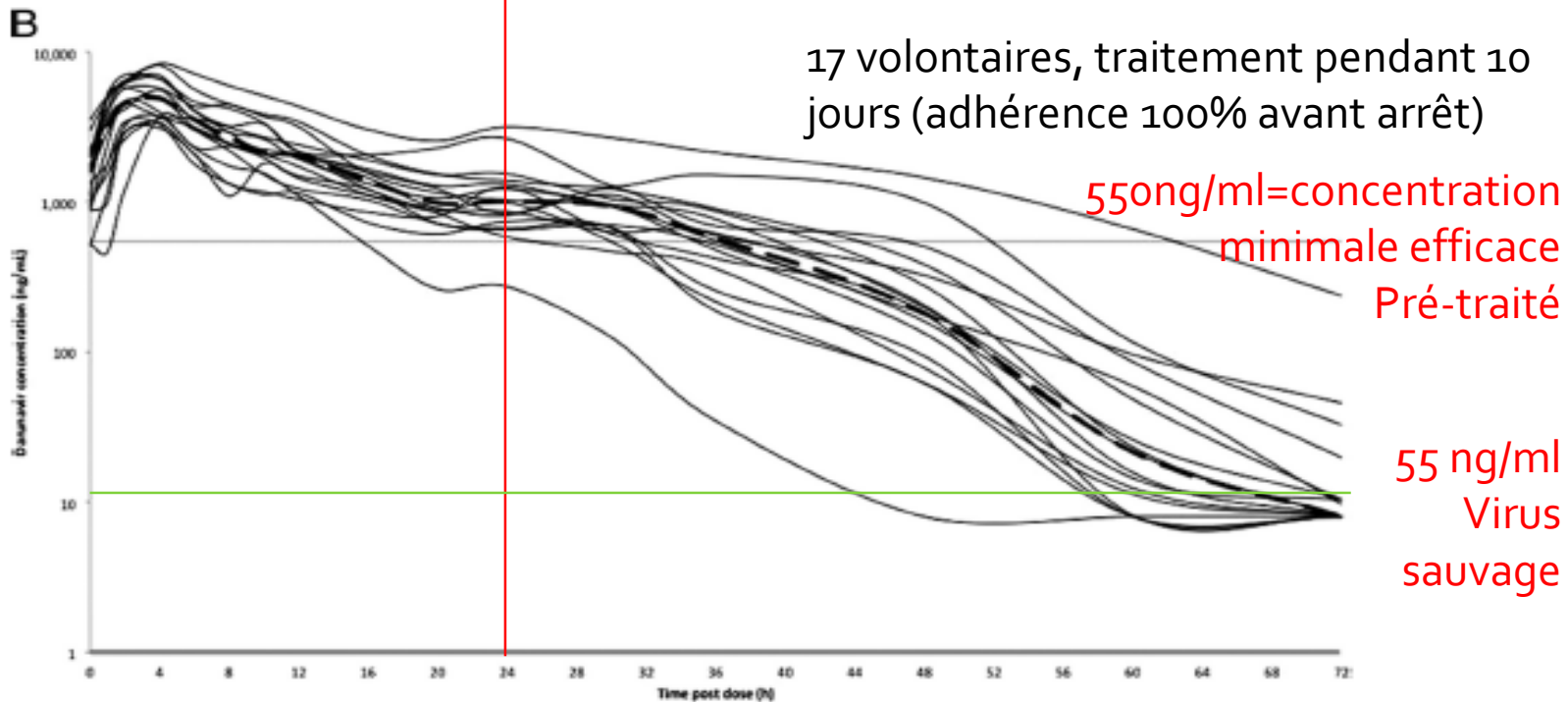
Psychiatric adverse events in 2% or greater of patients were abnormal dreams and nightmares (32 of 346 *vs* 49 of 344, $p=0.045$), insomnia (14 *vs* 23), depression (six *vs* nine), anxiety (two *vs* eight), and sleep disorder (two *vs* 11). Most neurological and psychiatric adverse

2 INTI	IP/r		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x1	darunavir/r 800/100 mg x 1	AI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec le ritonavir
abacavir/lamivudine 600/300 mg x1j	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Uniquement si CV < 5 log copies/mL Uniquement si HLA-B*5701 négatif Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	atazanavir/r 300/100 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale rapprochée Interactions médicamenteuses avec le ritonavir Éviter l'association à un IPP Augmentation de la bilirubinémie non conjuguée

Atazanavir/r
300/100 mg

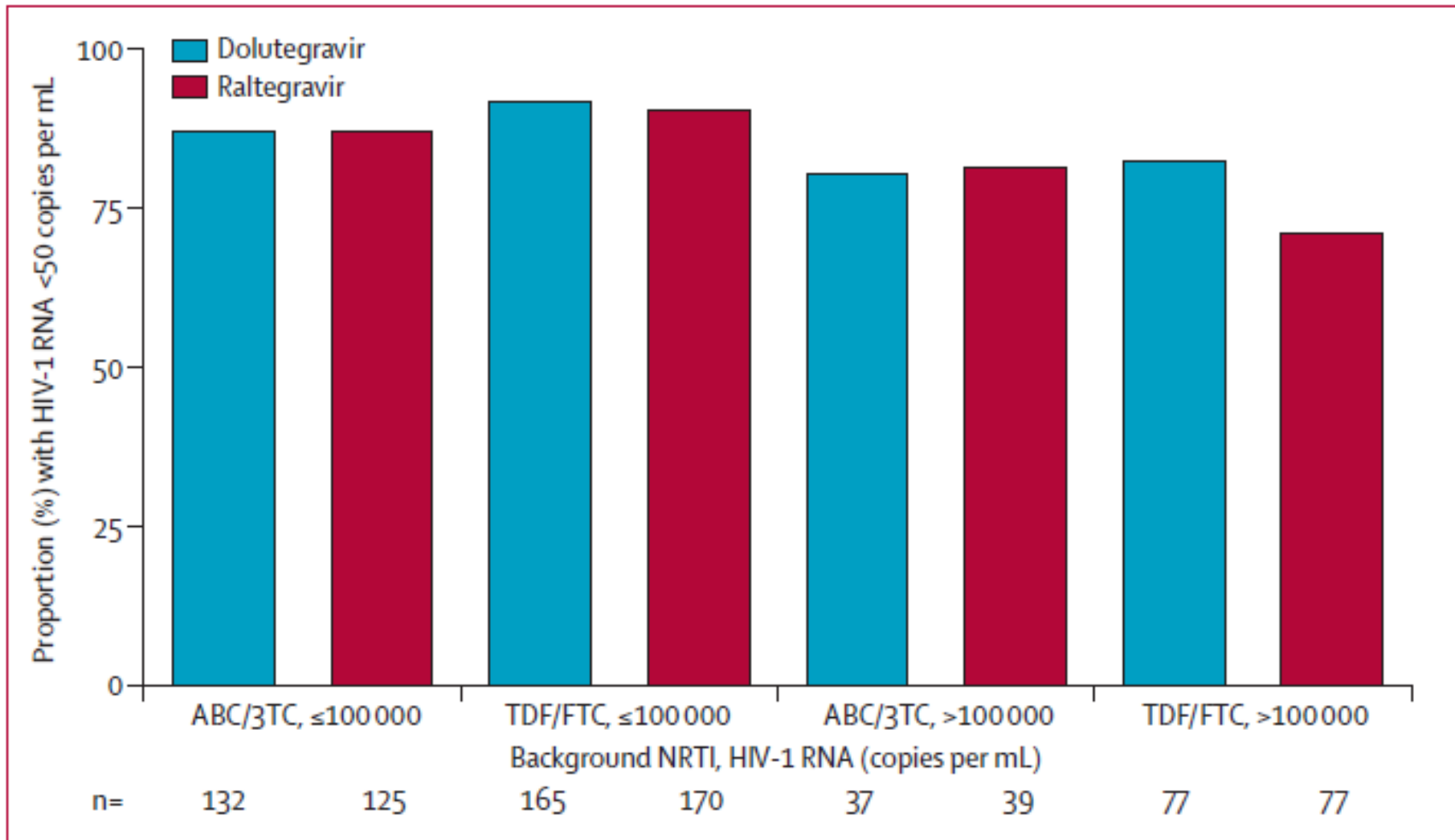


Darunavir/r
800/100 mg



2 INTI	INI		Commentaires
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
abacavir/lamivudine 600/300 mg x 1	dolutégravir 50 mg x 1	BI	Uniquement si HLA-B*5701 négatif Peu d'interactions médicamenteuses avec le dolutégravir Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	elvitégravir/c 150/150 mg x 1	BI	Association disponible en un comprimé/j Ne pas initier le traitement si clairance de la créatinine < 70 ml/min. Précaution si clairance de la créatinine < 90 ml/min. Surveillance rénale. Interactions médicamenteuses avec cobicistat Expérience clinique limitée en 2014
ténofovirDF/emtricitabine 245/200 mg x 1	raltégravir 400 mg x 2	BI	Précaution si clairance de la créatinine < 80 ml/min. Surveillance rénale. Pas d'interaction médicamenteuse avec le raltégravir Nécessité de 2 prises quotidiennes

A 48 semaines: non-infériorité du dolutegravir vs raltegravir
Résultats confirmés à 96 semaines



Le bénéfice potentiel d'1 prise par jour peu évaluable dans ce type d'étude
car placebo implique 2 prises par jour dans les 2 bras

	Dolutegravir (n=411)	Raltegravir (n=411)	
PDVF	20 (5%)	28 (7%)	
Integrase genotypic results at baseline and time of PDVF	8 (40%)	18 (64%)	
Resistance mutations to integrase inhibitor	0	1 (6%)*	CV initiale > 3 millions copies/ml
Reverse transcriptase genotypic results at baseline and time of PDVF	12 (60%)	19 (68%)	
Resistance mutations to NRTI resistance	0	4 (21%)*†	

Data are n (%). PDVF=protocol-defined virological failure. NRTI=nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *Patient had integrase mutations T97T/A, E138E/D, V151V/I, and N155H and NRTI mutations A62A/V, K65K/R, K70K/E, and M184V. †One had mutation M184M/I; one had mutation A62A/V; and one had mutation M184M/V.

Table 5: Genotypic analysis at PDVF



Couple patient-médecin

- Témoignage de Beldia Serhani
 - Psychologue Clinicienne
 - Service Universitaire des maladies infectieuses à Tourcoing
 - Réflexions issues d'un travail de thèse
- 



« Le motif de représentation de la maladie a changé

Avec l'arrivée des traitements, les patients ont renoué avec le désir de vie

Seul le lien au médecin favorise l'acceptation de la mise sous traitement qui est vécu comme une chance, un support d'espoir



Le médecin est toujours une figure sacralisée détentrice d'un pouvoir de vie et de mort »



« La prescription s'accompagne toujours d'une prestation relationnelle

L'intervention de trop de tiers risque d'induire des résistances à la prise du traitement

Le médecin a un rôle de guérisseur par la confiance qu'il inspire et par son ordonnance

Même éprouvé par des effets secondaires, le médecin étant le prescripteur, le patient va considérer que ces effets sont les signes opérants des traitements »



« Plus les patients avancent dans la chronicité, plus ils deviennent sensibles au caractère contraignant du traitement »

Les moments critiques presque toujours corrélés aux ruptures thérapeutiques:

- Changement de médecin
- Changement de traitement
- Rupture conjugale ou familiale
- Licenciement

=> étapes dépressives:

- Parfois transitoires
- Parfois enlisement

Nécessité d'une écoute et de consultations plus rapprochées »

Conclusion

- 1 prise par jour :
 - Préférence du patient
 - Niveau de preuve moyen d'un bénéfice en termes d'adhérence
- 1 comprimé par jour:
 - Préférence du patient
 - Niveau de preuve faible d'un bénéfice en termes d'adhérence
- INN:
 - sensibles aux interruptions de traitement
- IP/r:
 - sensibles à une mauvaise adhérence
- INI:
 - Raltegravir:
 - sensible aux interruptions et à une mauvaise adhérence
 - Pas de données pour les autres INI
- Relation patient-médecin reste primordiale dans l'adhérence