

TUNISIE

HAMMAMET

du 19 | nov.
au 21 | 2021

4^e édition

AFRAMED 2021

VIH, Hépatites, Santé sexuelle
Infections émergentes

Traitements ARV: changer les paradigmes

P de Truchis, MD
Maladies Infectieuses et tropicales
Hôpital Raymond Poincaré
UVSQ-Paris Saclay
Garches 92 France



www.aframed2021.org



Liens d'intérêt

- Gilead Sc., Janssen, Merck, ViiV Healthcare



Traitements ARV: changer les paradigmes

Paradigme 1: initiation du traitement:

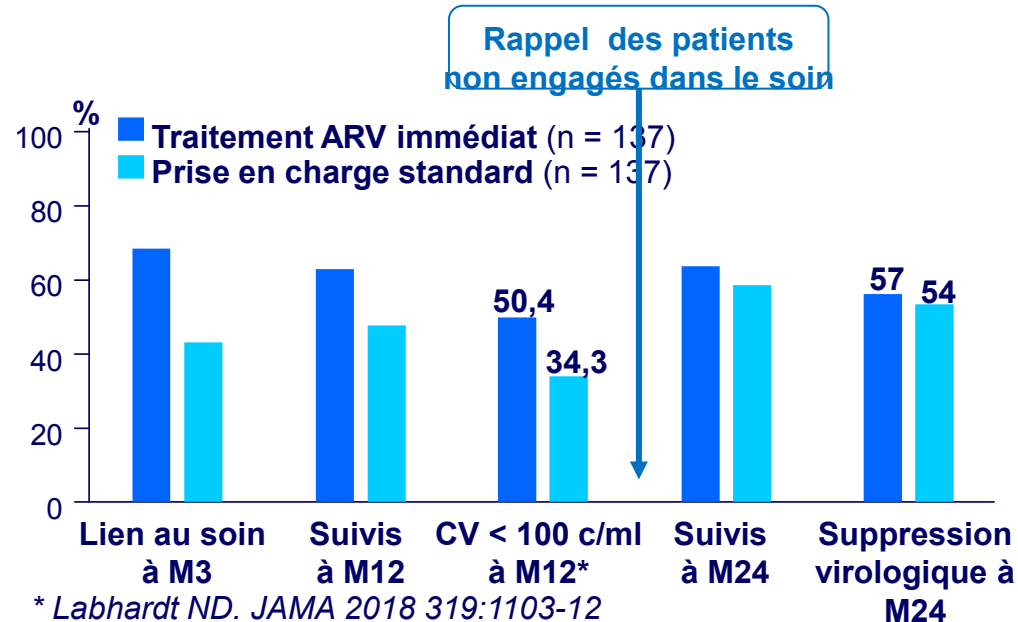
- ✓ le traitement initial est instauré dans le mois suivant le dépistage, après confirmation virologique, prélèvement pour génotypage de résistance, et information / acceptation du patient

?

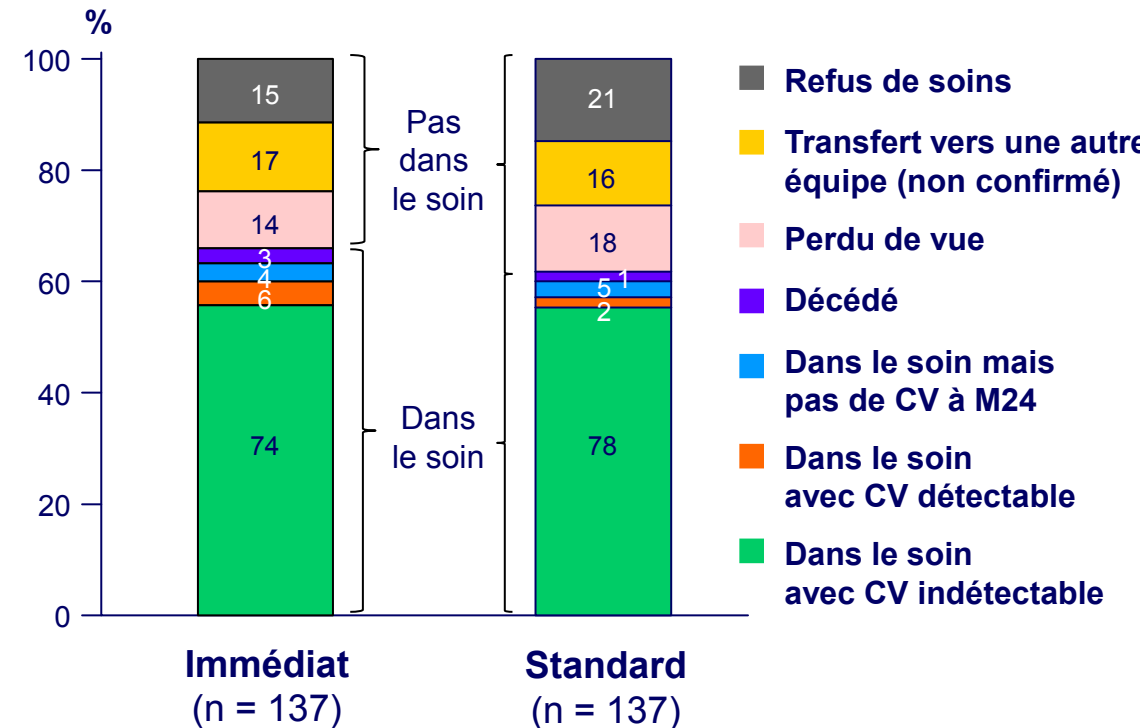


Essai CASCADE (Lesotho): initiation immédiate et à domicile d'un traitement ARV

Cascade de soin des patients selon le bras de l'essai



Statut des patients à M24



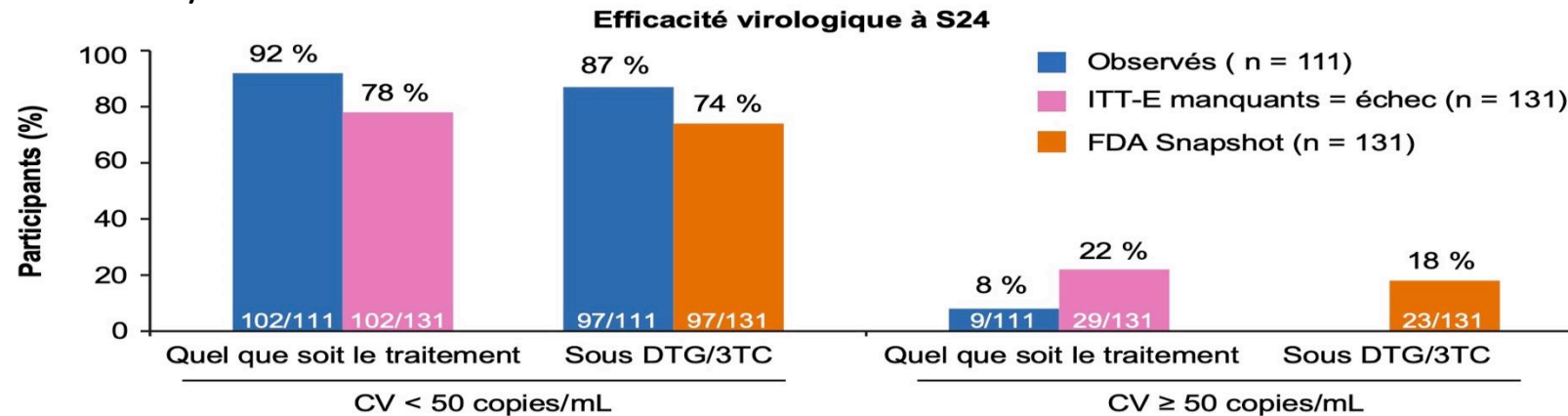
- Conclusion** : plus de patients suivis et traités dans la première année si TASP

Amstutz A, CROI 2019, Abs. 1025LB



Étude STAT: « Test and Treat » et DTG/3TC en 1^{ère} ligne

- 131 patients inclus avec diagnostic récent d'infection VIH (médiane 5 jours)
- CV=4,7 log; CD4=389/mm³



Participants ayant switché de DTG/3TC pour un autre traitement entre l'inclusion et S24

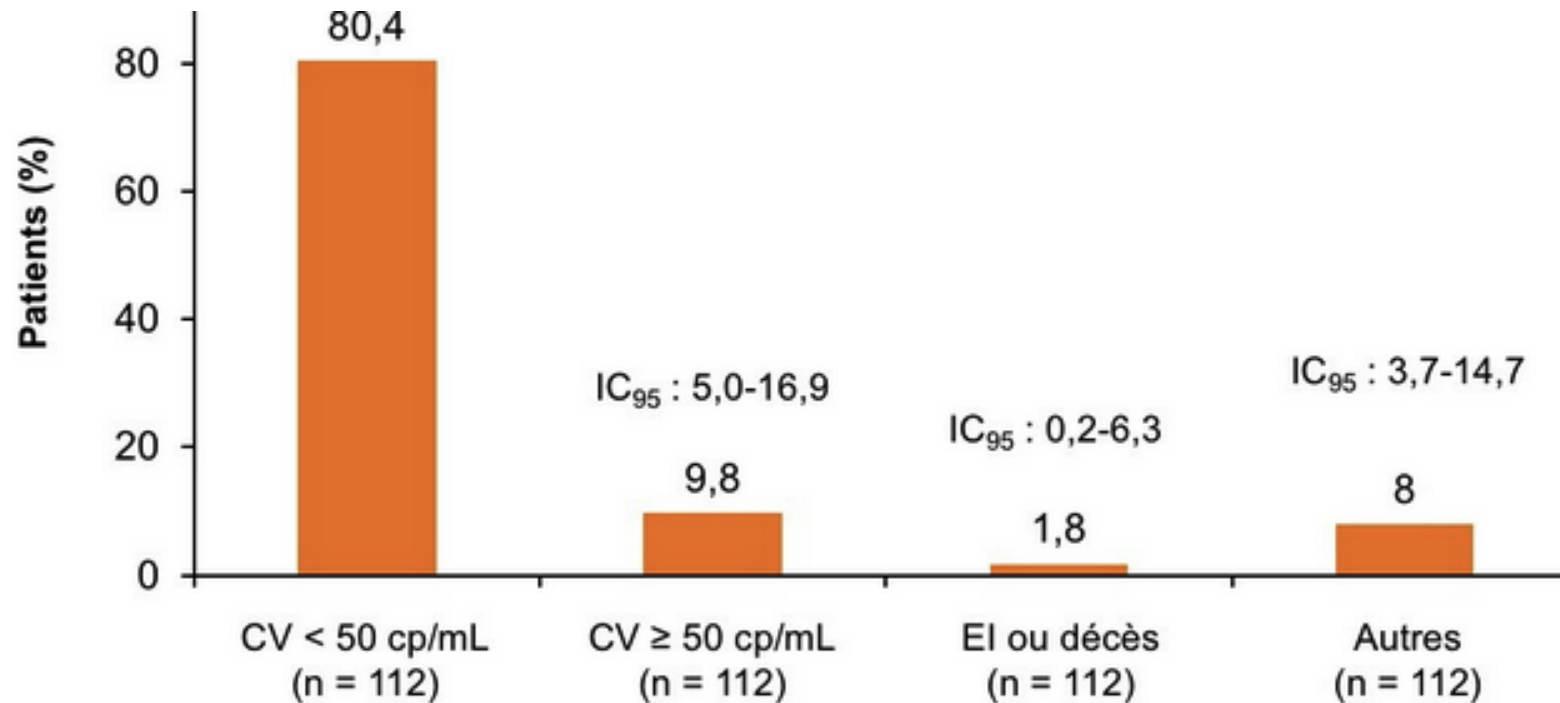
Raison du switch	Visites	Traitement ARV modifié	CV à S24
VHB à l'inclusion	S1	DTG/3TC + TAF	< 40 copies/mL
VHB à l'inclusion	S1	BIC/FTC/TAF	NA
VHB à l'inclusion	S4	DTG + TDF/FTC	< 40 copies/mL
VHB à l'inclusion	S4	BIC/FTC/TAF ou DTG + TDF/FTC	49 copies/mL
Décision du participant	S4	BIC/FTC/TAF	NA
VHB à l'inclusion	S8	DTG/3TC + TAF	< 40 copies/mL
M184V à l'inclusion	S8	DTG/RPV	NA
EI (éruption cutanée)	S12 S12	COBI/DRV/FTC/TAF ; BIC/FTC/TAF	< 40 copies/mL



Étude FAST: traitement immédiat par B/F/TAF

Réponse virologique à S24 – ITT snapshot

- 117 patients
- CV initiale: 4,8log
- CD4: 380/mm³
- Délai depuis diagnostic: 8 j
- 24 patients PHI
- 2 patients Ag HBs+



Efficacité (analyse PP): 87,4 % (IC 95 % : 79,4- 93,1)

19/11/21

Aframed 2021_ P de Truchis

Bachelard et coll., EACS 2021



Traitements ARV: changer les paradigmes

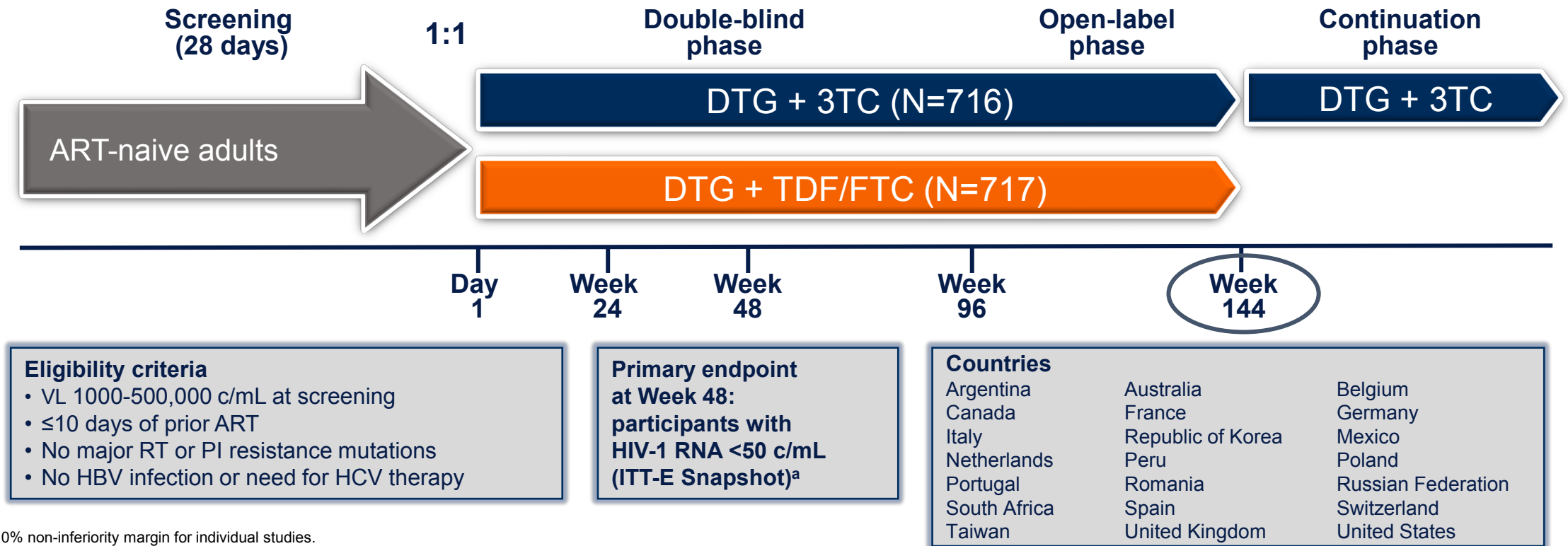
Paradigme 2: choix de la combinaison ARV

- ✓ le traitement ARV recommandé en 1^{ère} ligne repose sur une combinaison efficace de 3 molécules (trithérapie), poursuivie sans interruption

?

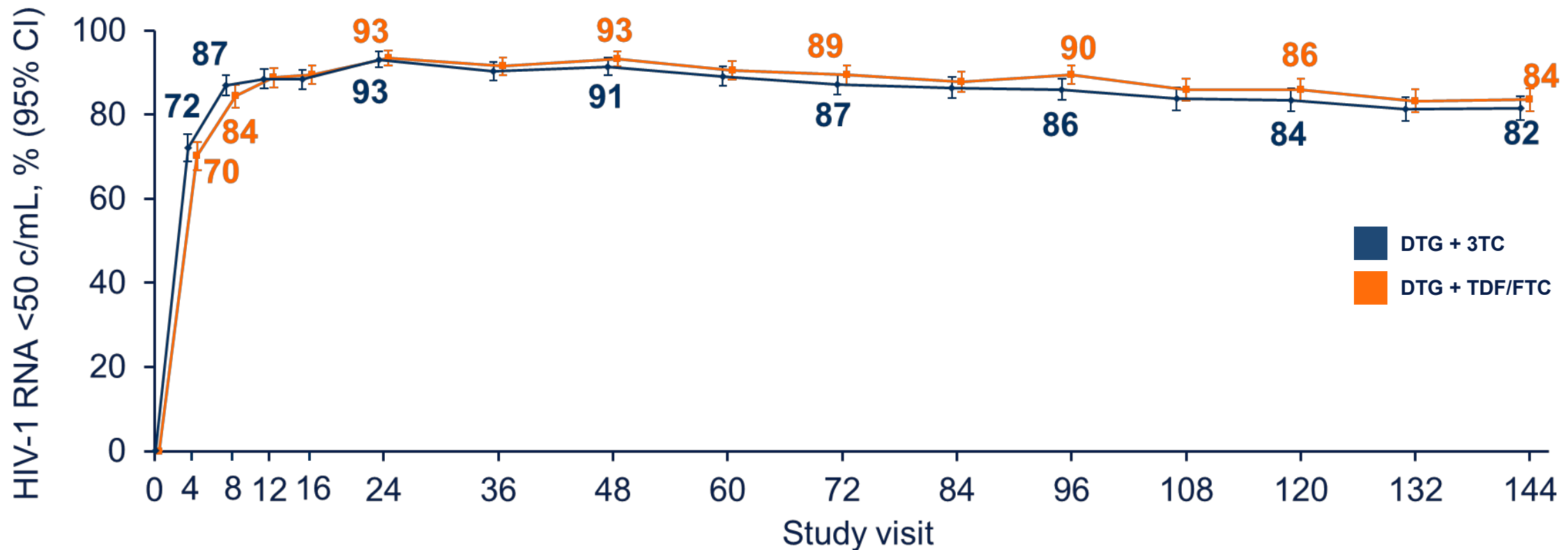


Études GEMINI 1 et 2: efficacité de la bithérapie 3TC/DTG en 1ère ligne



^a—10% non-inferiority margin for individual studies.

Études GEMINI 1 et 2: efficacité de la bithérapie 3TC/DTG en 1ère ligne – (snapshot ITT-E W144)

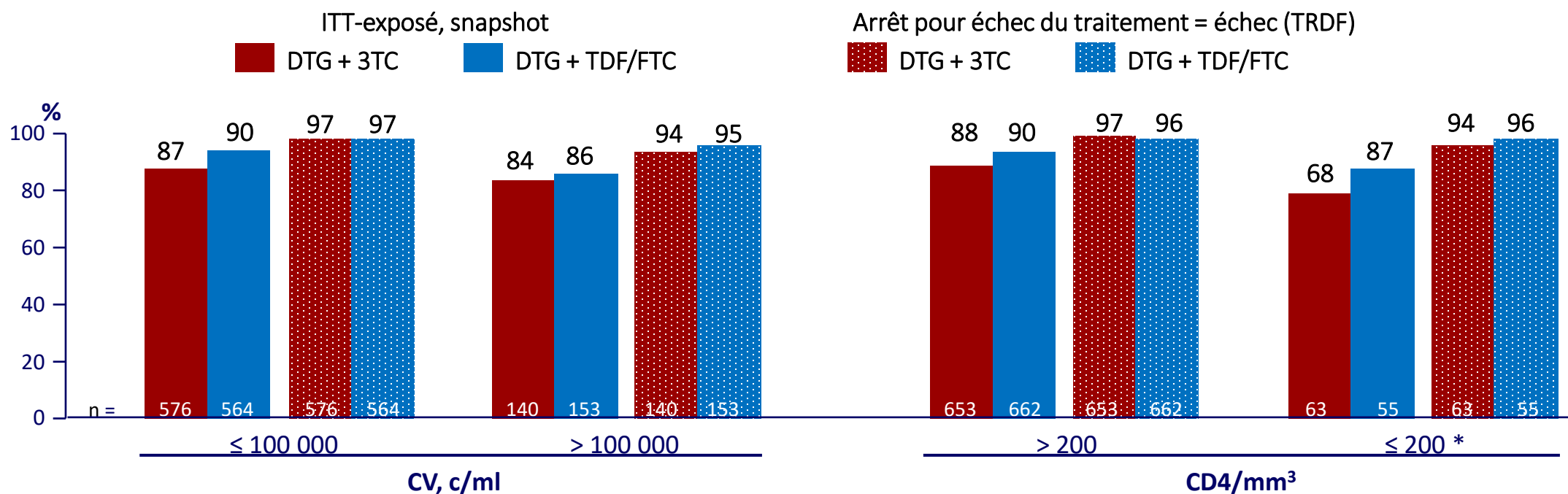


- DTG + 3TC was non-inferior to DTG + TDF/FTC in snapshot analysis HIV-1 RNA <50 c/mL for GEMINI-1, GEMINI-2, and the pooled ITT-E population at Week 144



Essais GEMINI-1 et 2 : bithérapie DTG + 3TC versus DTG + TDF/FTC en 1^{ère} ligne

CV < 50 c/ml à S96 selon la CV et les CD4 à l'inclusion, ITT-E snapshot

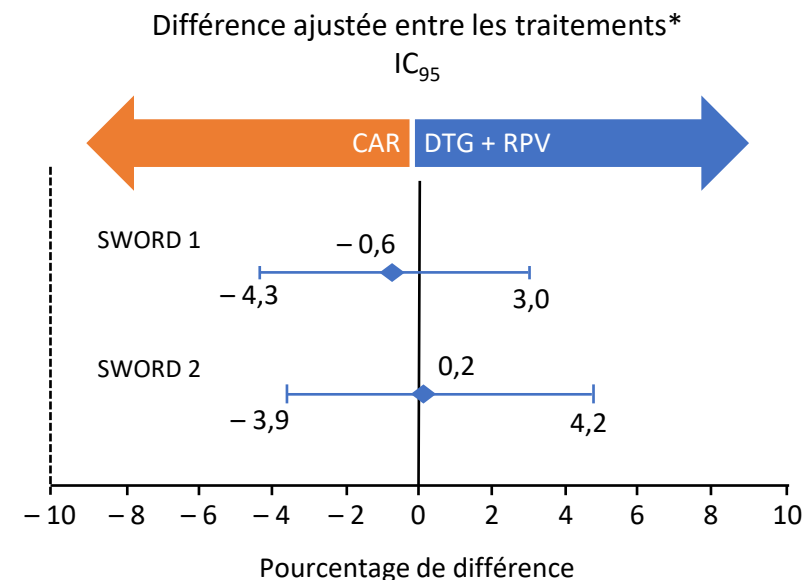
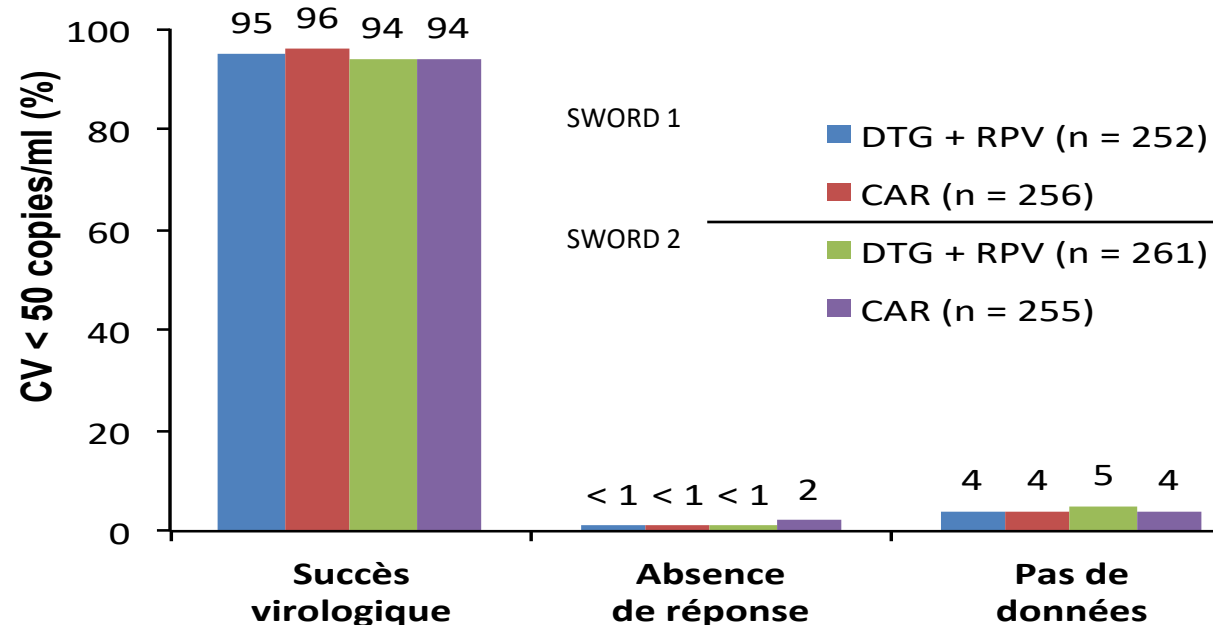


Cahn P, Lancet. 2019; 393:143-55 ; Cahn P, IAS 2019, Abs. WEAB0404LB ; Van Wyk J, IDWeek 2019, Abs. 2842



Études de phase III SWORD 1 et 2 : bithérapie DTG/RPV en switch

Efficacité virologique

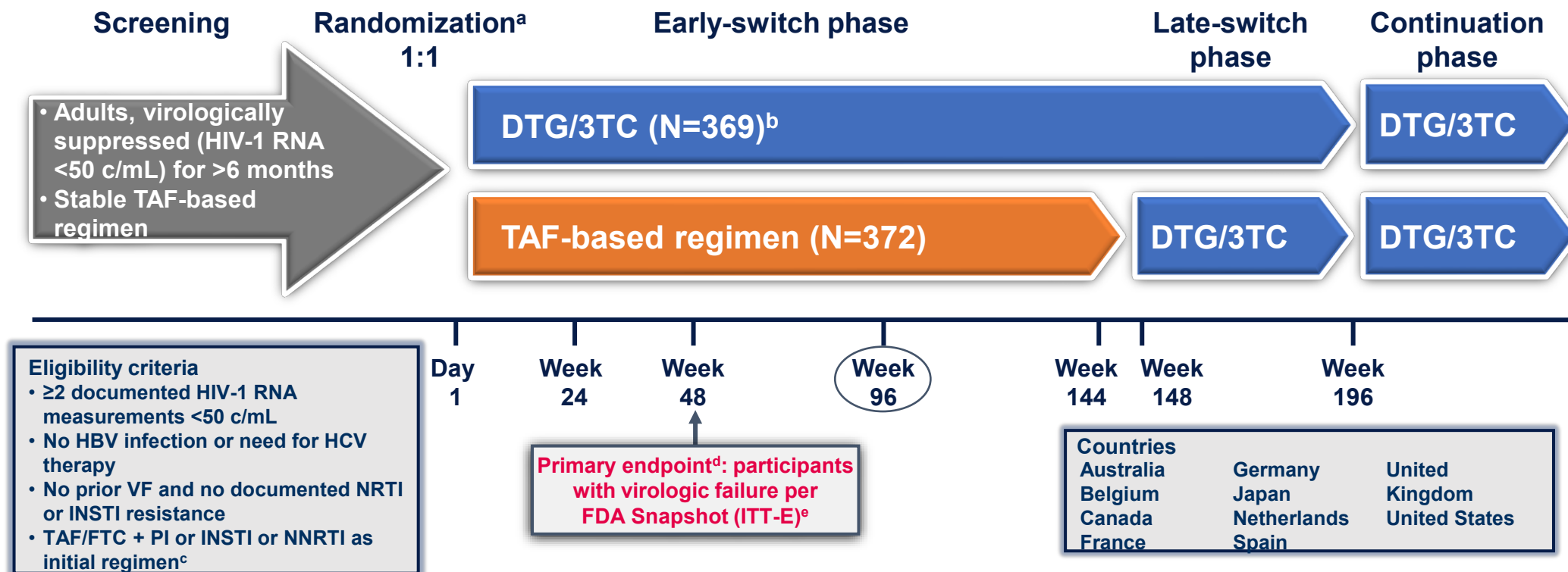


DTG + RPV est non inférieur par rapport au maintien du traitement antérieur (ITT-E snapshot) à S48 et ce, dans les deux études

	DTG + RPV (n = 513) n (%)	CAR (n = 511) n (%)
Arrêt de traitement pour échec virologique	2 (< 1)	2 (< 1)



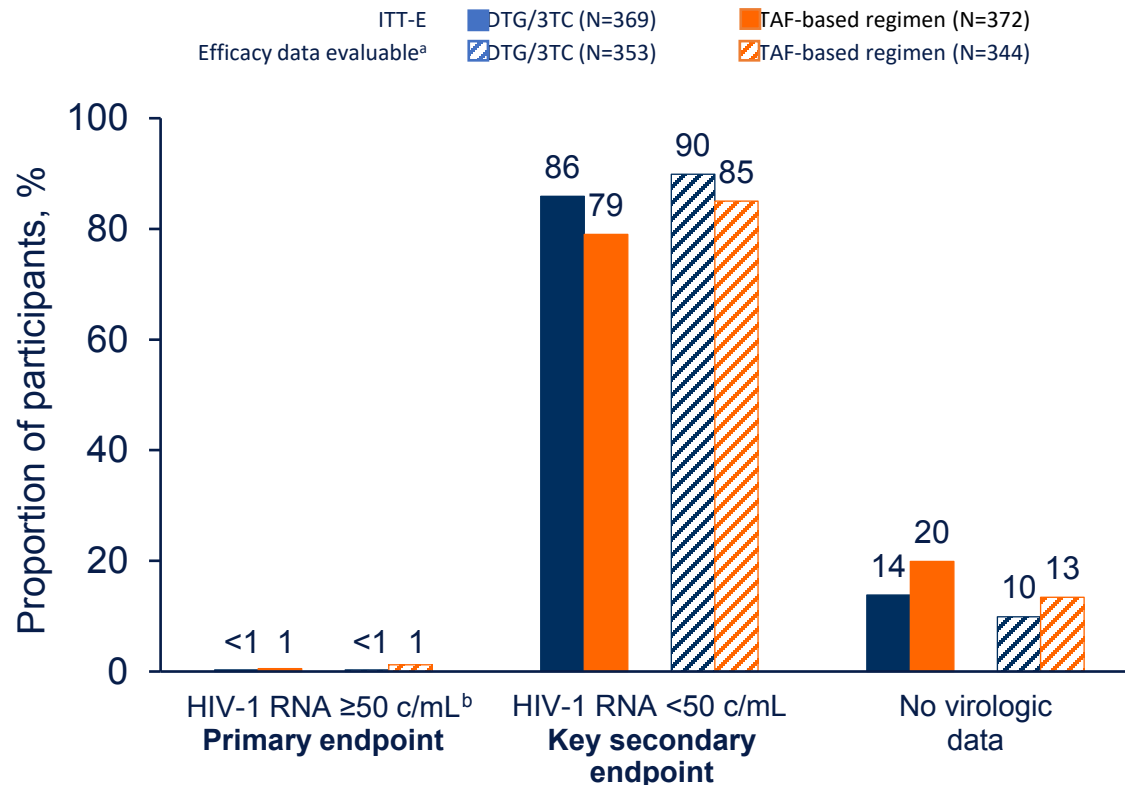
Étude TANGO: bithérapie 3TC/DTG en switch



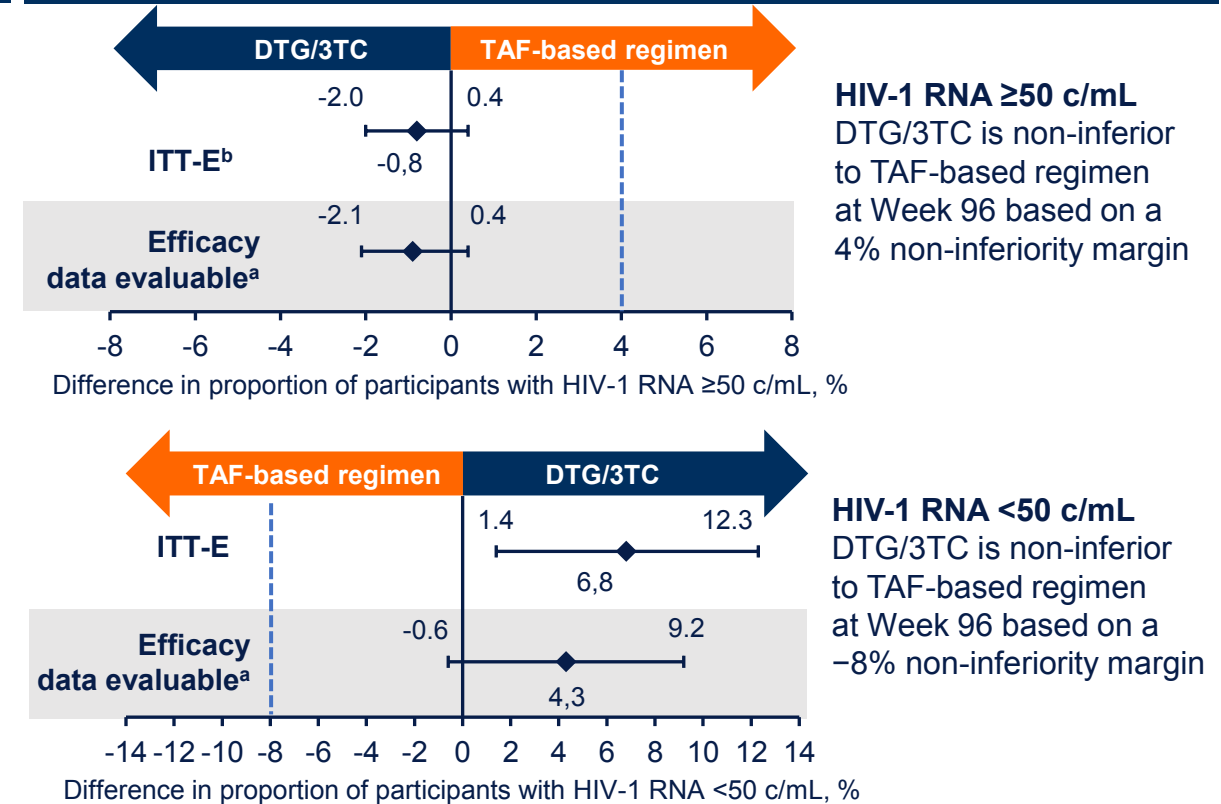


Étude TANGO: bithérapie 3TC/DTG en switch

Virologic outcomes (Snapshot analysis)

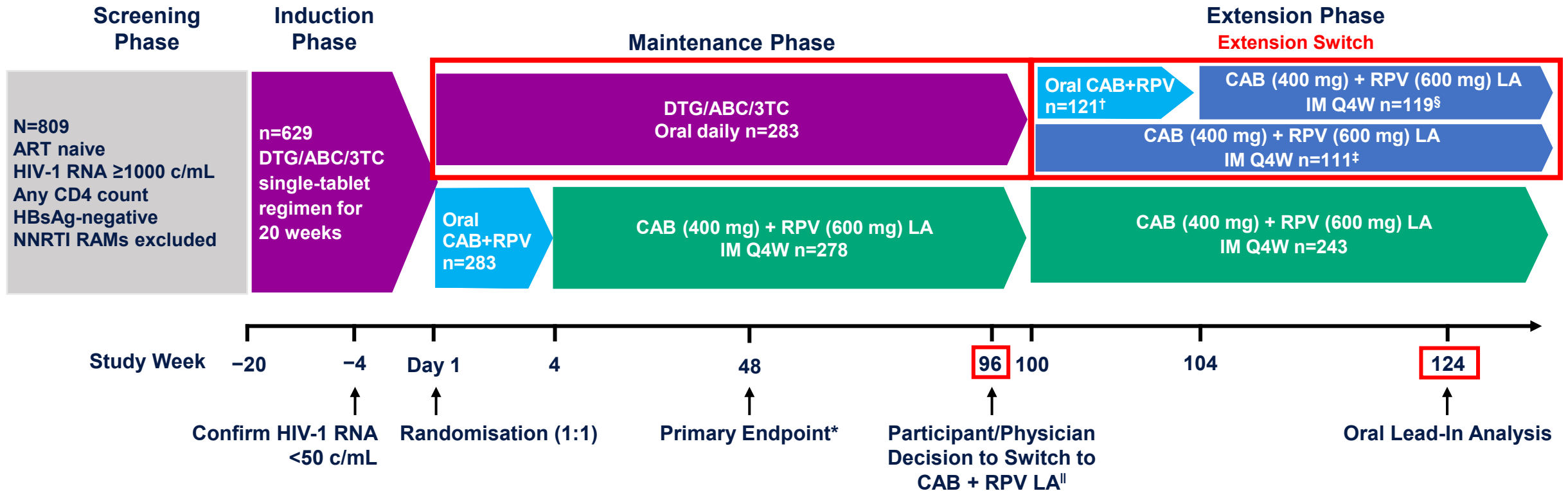


Adjusted treatment difference (95% CI)^c



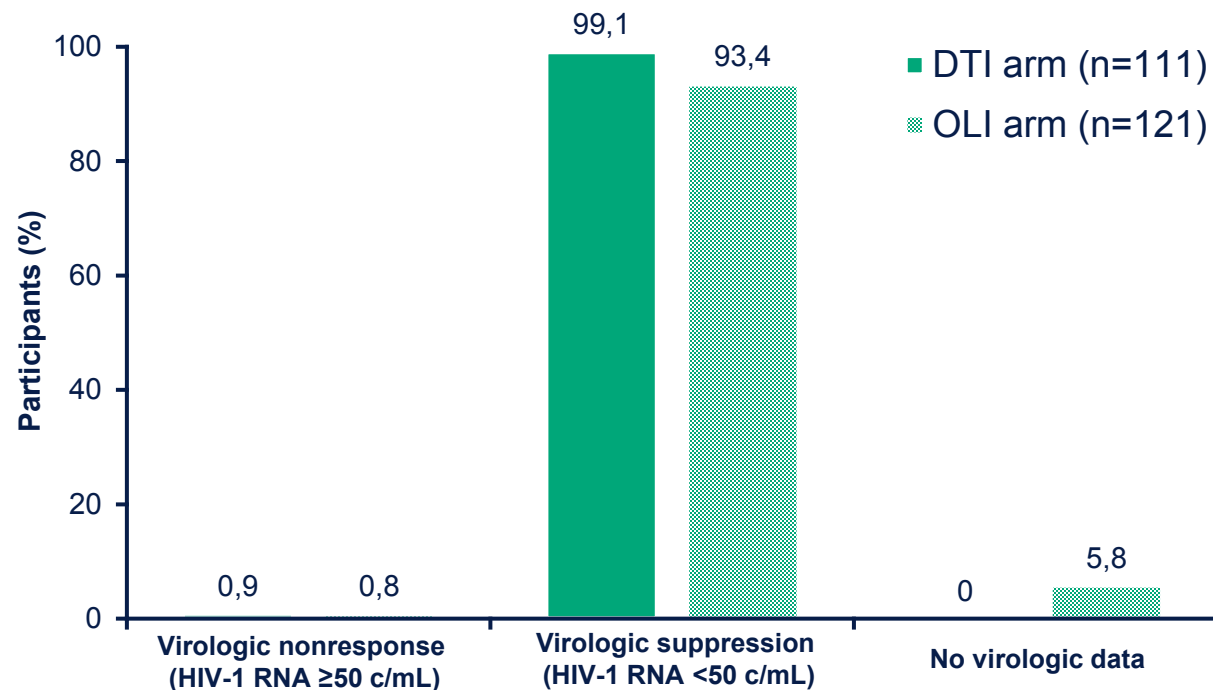


FLAIR OLI: traitement cabotegravir et rilpivirine en injectable longue durée: données à long terme





FLAIR OLI: efficacité virologique à W124

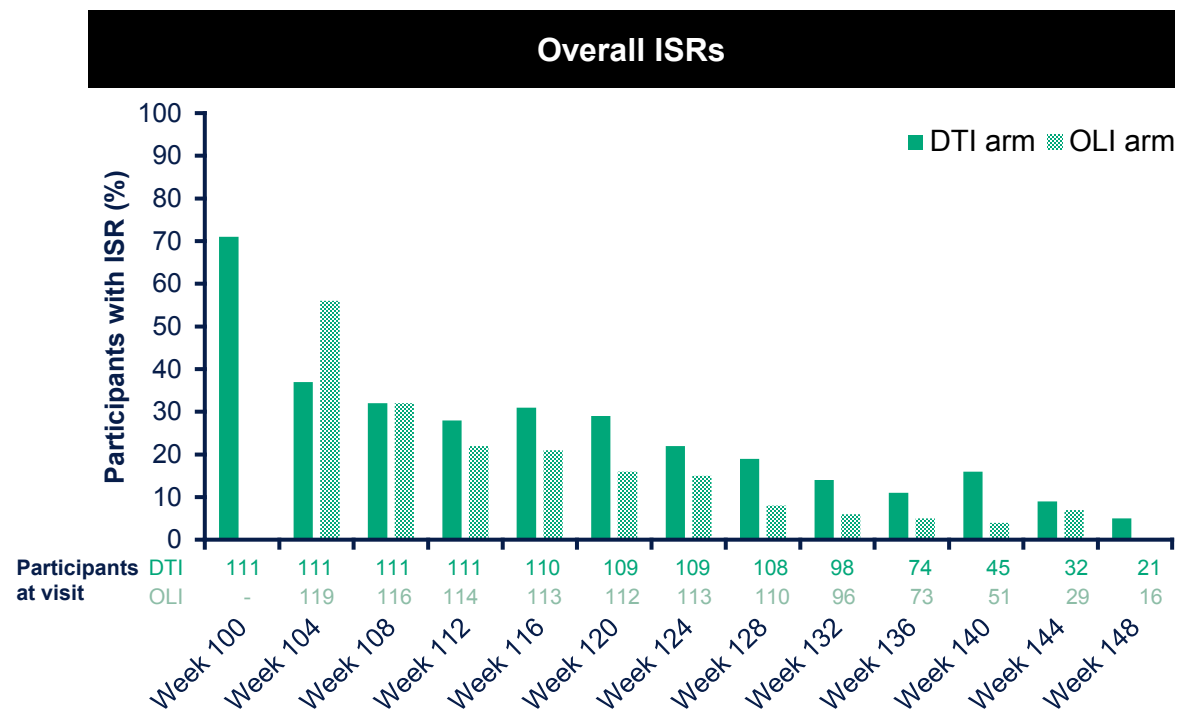


Outcome, n (%)	DTI am n=111	OLI arm n=121
HIV-1 RNA <50 copies/mL	110 (99.1)	113 (93.4)
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	1 (0.9)	1 (0.8)
Data in window not below threshold	0	1 (0.8)*
Discontinued for lack of efficacy	1 (0.9) [†]	0
Discontinued for other reason while not below threshold	0	0
Change in background therapy	0	0
No virologic data	0	7 (5.8)
Discontinued due to AE	0	2 (1.7) [‡]
Discontinued due to death	0	0
Discontinued study for other reason	0	5 (4.1) [§]
On study but missing data in window	0	0

- Only 1 participant (0.4%) met the CVF criterion in the Extension Switch population



FLAIR OLI: tolérance (W124)

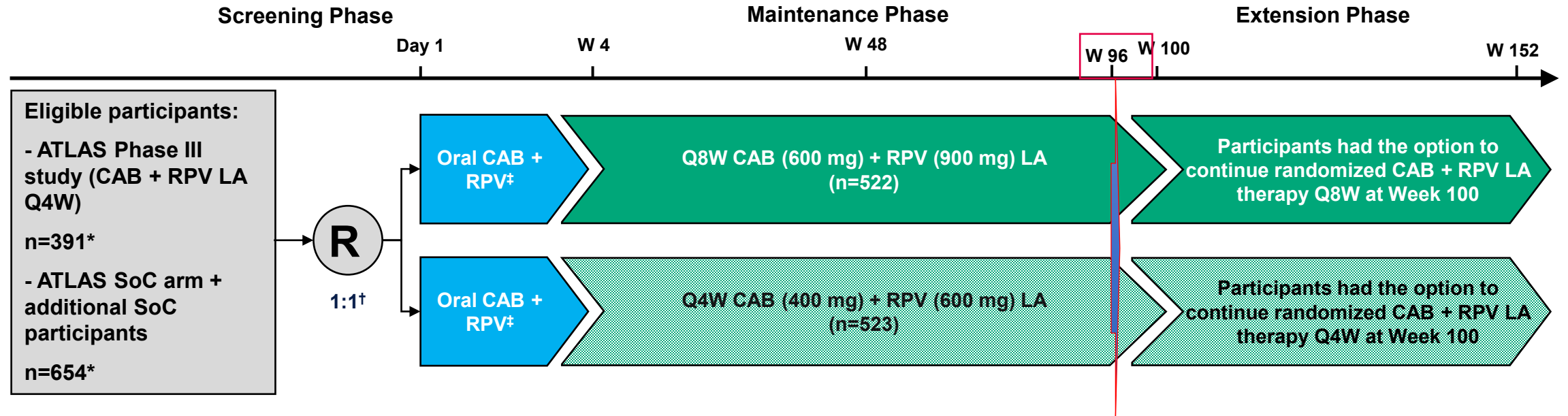


Parameter	DTI arm n=111	OLI arm n=121
Number of injections	2314	2128
Number of ISR events	576	338
Grade 1 – mild, n (% of ISRs)	478 (83.0)	271 (80.2)
Grade 2 – moderate, n (% of ISRs)	97 (16.8)	62 (18.3)
Grade 3 – severe, n (% of ISRs)	1 (<1)	5 (1.5)
ISR events leading to withdrawal, n (% of ISRs)	0	2 (<1)
Median duration of ISR events, days	3	3
Duration >7 days, n (% of ISRs)	53 (9.2)	36 (10.7)

- 4442 injections were administered in total
 - Only 1 participant discontinued due to two Grade 3 ISRs (one for each injection on the same visit)
- The majority (>99%, 908/914) of ISRs were Grade 1 (82%, 749/914) or Grade 2 (17%, 159/914), and their incidence decreased over the study period
 - 89% of these events were injection site pain

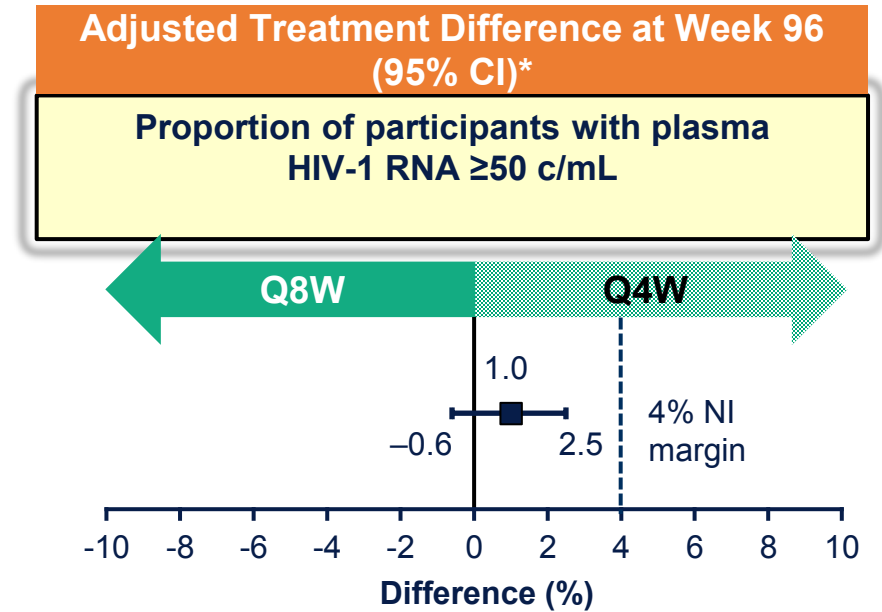
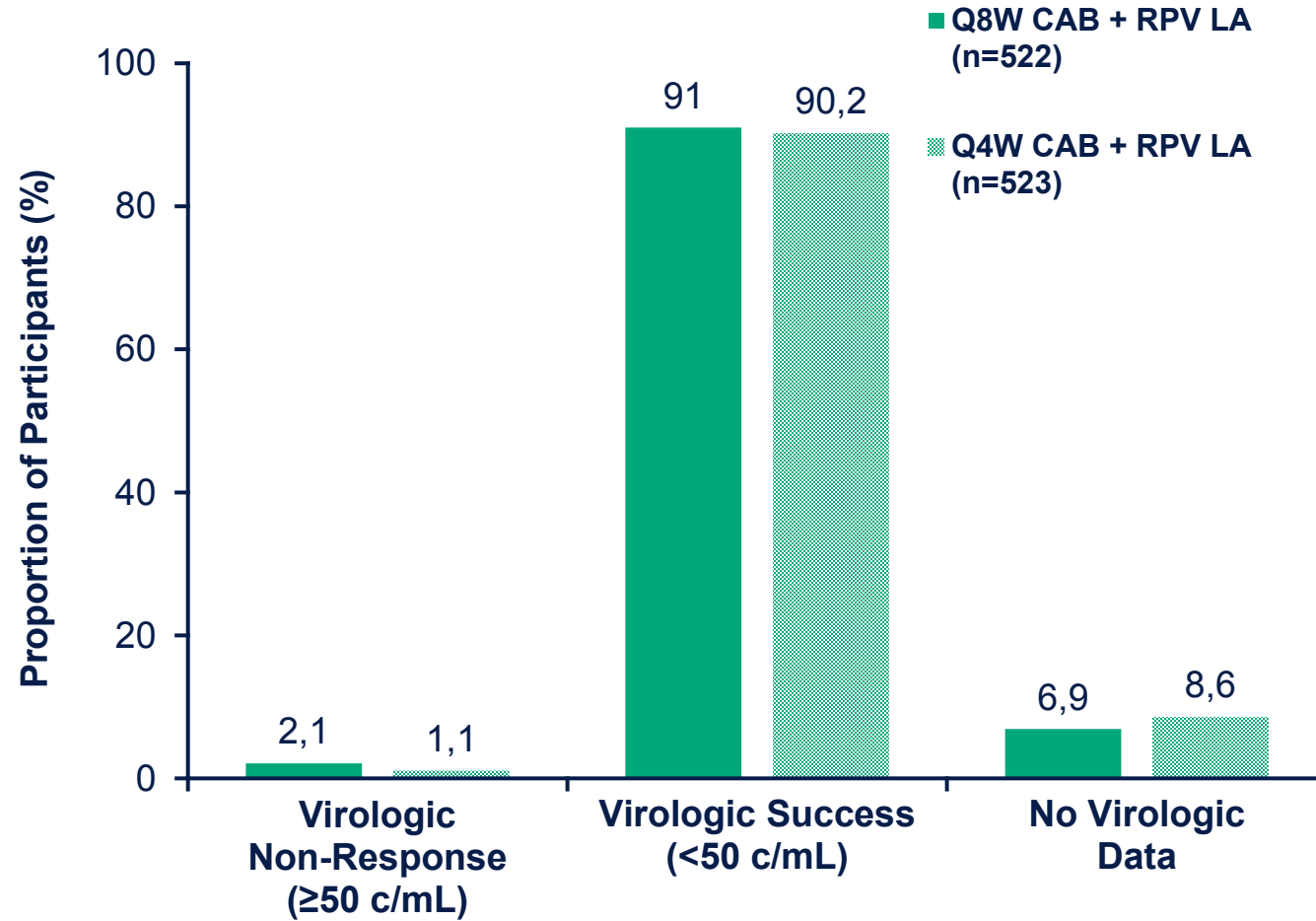


ATLAS-2M: traitement par bithérapie injectable longue durée d'action: Cabotégravir + Rilpivirine tous les mois (Q4W) ou tous les 2 mois (Q8W)





ATLAS-2M: résultats à la semaine 96





Recommandations EACS – actualisation 2021

Traitement ARV recommandé en 1^{re} intention et en alternative chez le patient naïf

Traitements recommandés	
2 INTI + 1 INI	
ABC/3TC + DTG ABV/3TC/DTG	HLA-B*57:01 négatif Ag HBs négatif
TAF/FTC/BIC	
TAF/FTC ou TDF/XTC + DTG	
TAF/FTC ou TDF/XTC + RAL × 1/j ou × 2/j	
1 INTI + 1 INI	
XTC + DTG ou 3TC/DTG	Ag HBs négatif CV < 500 000 copies/mL Non recommandé après échec de PrEP
2 INTI + 1 INNTI	
TAF/FTC ou TDF/XTC + DOR ou TDF/3TC/DOR	

Traitements alternatifs	
2 INTI + 1 INNTI	
TAF/FTC ou TDF/XTC + EFV ou TDF/FTC/EFV	Au moment du coucher ou 2 h après le dîner
TAF/FTC ou TDF/XTC + RPV ou TAF/FTC/RPV ou TDF/FTC/RPV	Taux de CD4 > 200 cellules/mm ³ CV < 100 000 copies/mL Ne recevant pas de médicaments augmentant le pH gastrique Avec prise de nourriture
2 INTI + IP/r ou IP/c	
TAF/FTC ou TDF/XTC + DRV/c ou DRV/r ou TAF/FTC/DRV/c	Avec prise de nourriture



Traitements ARV: changer les paradigmes

Paradigme 3: traitement de maintenance

- ✓ le traitement ARV recommandé en trithérapie est poursuivi en continu, sans interruption, avec une nécessité d'observance élevée (>90%)

?



Essai ANRS 162-4D

J Antimicrob Chemother 2018; **73**: 738–747
doi:10.1093/jac/dkx434 Advance Access publication 25 November 2017

Four-days-a-week antiretroviral maintenance therapy in virologically controlled HIV-1-infected adults: the ANRS 162-4D trial

Pierre de Truchis^{1*}, Lambert Assoumou², Roland Landman^{3,4}, Dominique Mathez¹, Damien Le Dû¹, Jonathan Bellet², Karine Amat³, Christine Katlama^{2,5}, Guillaume Gras⁶, Olivier Bouchaud⁷, Martin Duracinsky⁸, Emuri Abe⁹, Jean-Claude Alvarez⁹, Jacques Izopet¹⁰, Juliette Saillard¹¹, Jean-Claude Melchior¹, Jacques Leibowitch¹, Dominique Costagliola^{2†}, Pierre-Marie Girard^{2,3,12†} and Christian Perronne¹ on behalf of the ANRS 162-4D Study Group‡

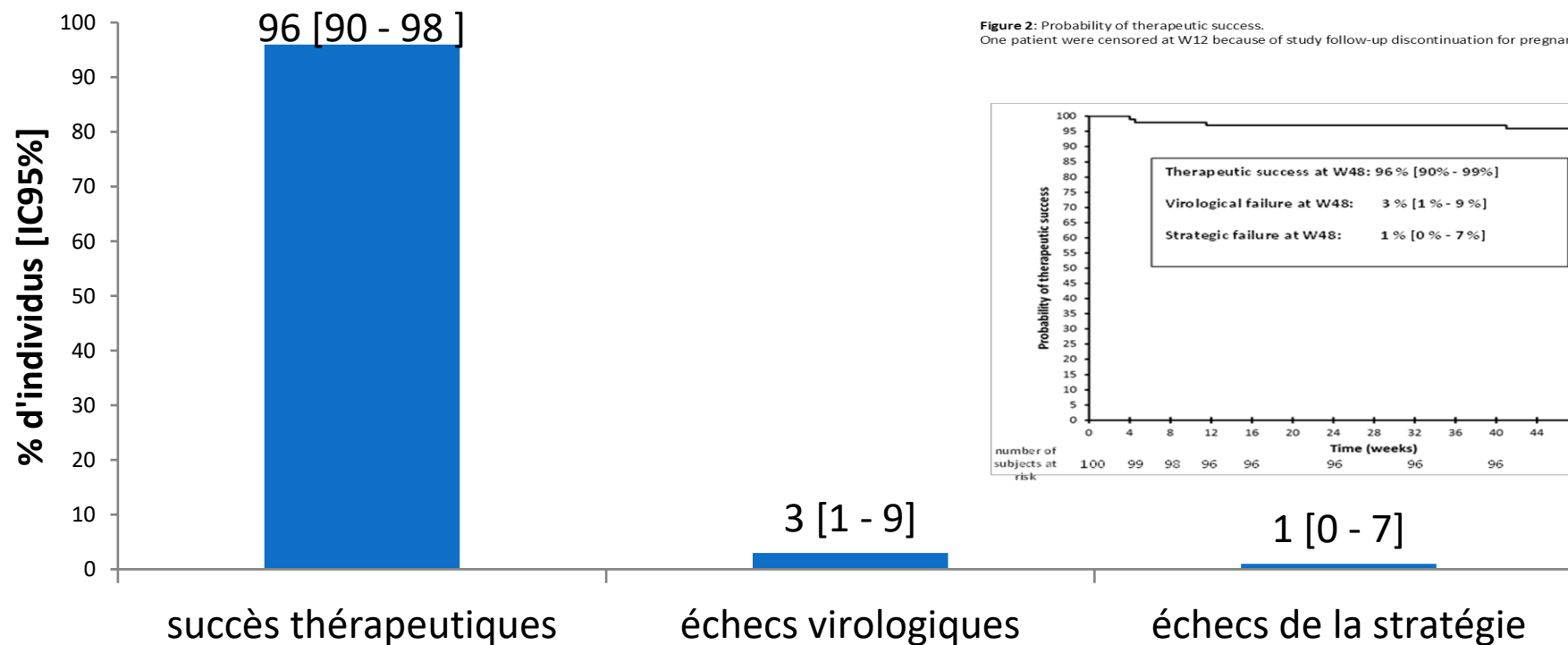
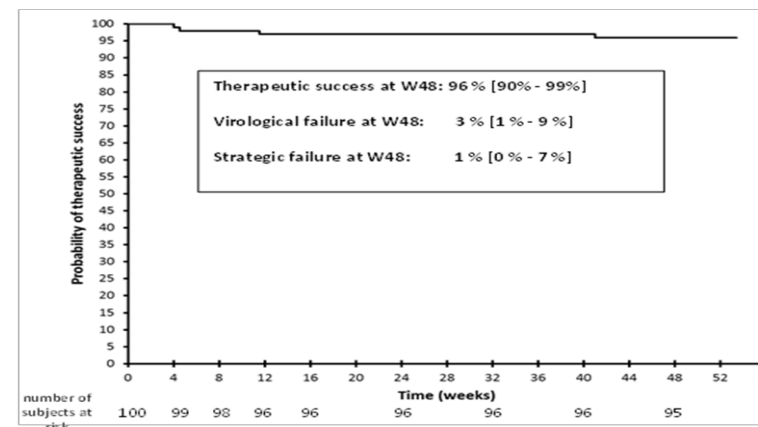


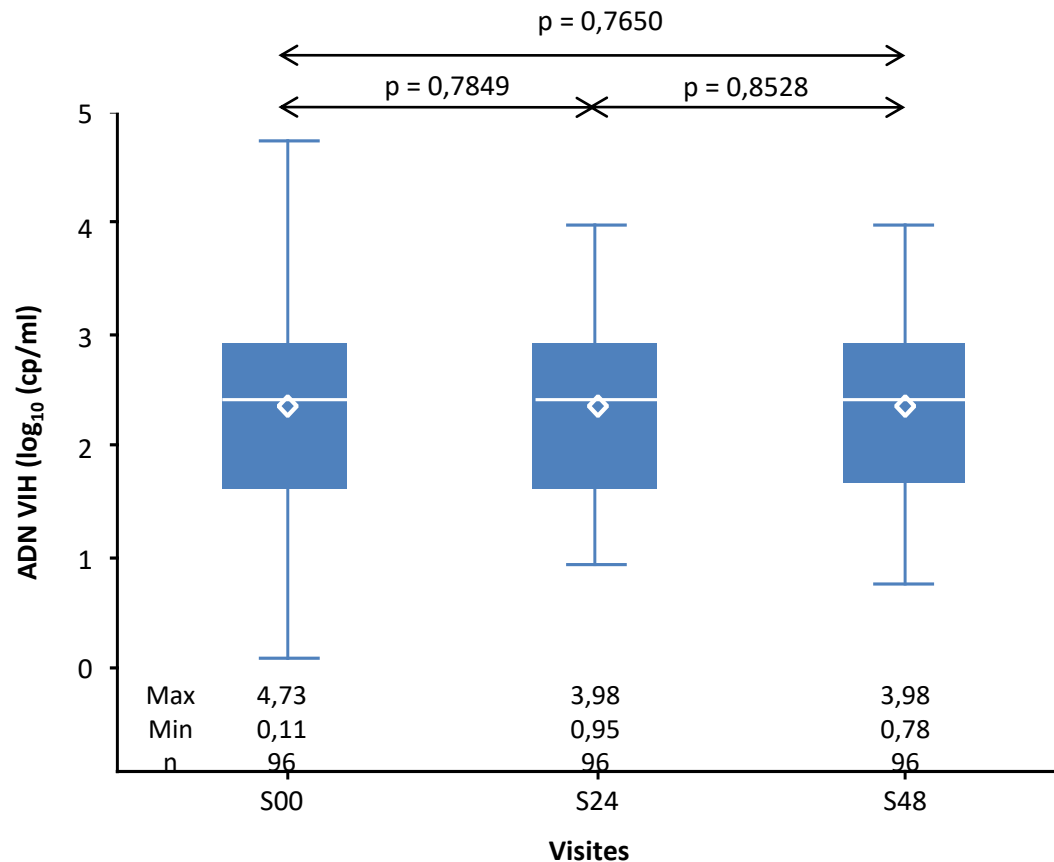
Figure 2: Probability of therapeutic success.
One patient were censored at W12 because of study follow-up discontinuation for pregnancy



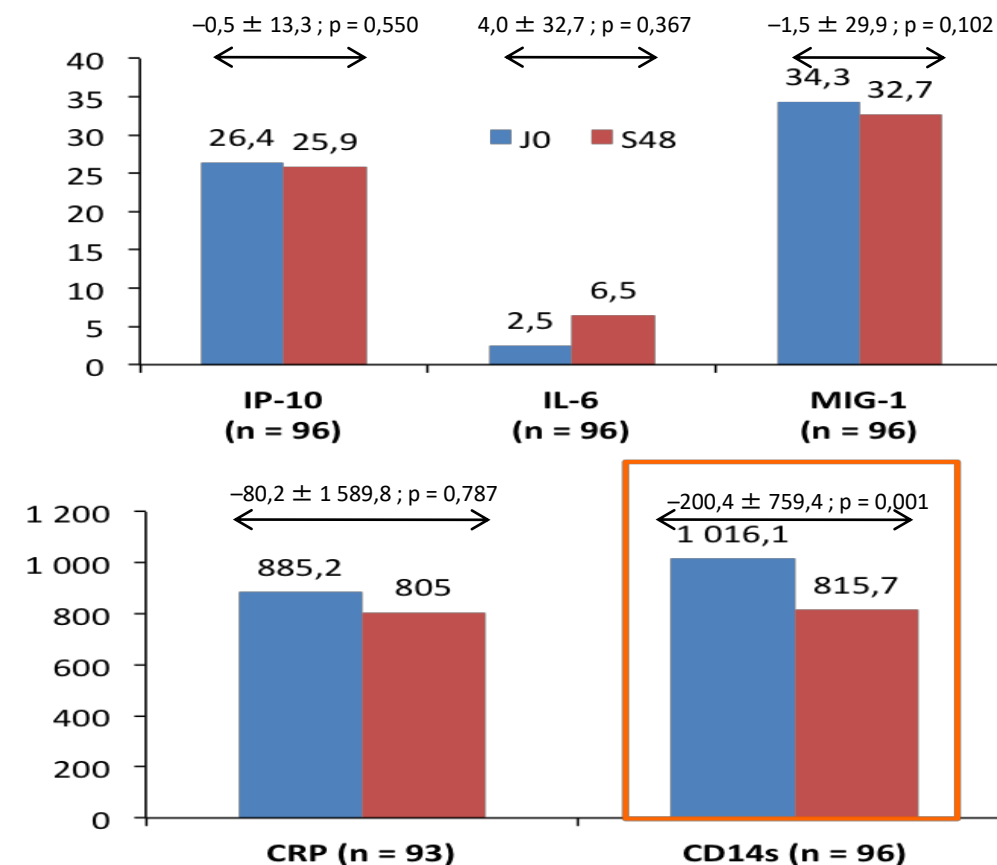


ANRS 162-4D : pas d'impact sur le réservoir viral et l'inflammation résiduelle

Evolution de l'ADN VIH dans les PBMC



Evolution des paramètres inflammatoires





ANRS 170 QUATUOR : étude randomisée de non-infériorité de la trithérapie intermittente 4j/7 chez des patients en succès virologique.

Screening

- CV < 50 c/mL depuis ≥12 mois
- No resistance sur genotype
- CD4 > 250 cells/mm³
- PI, NNRTI ou INI avec 2 NRTI backbone

Randomization 1:1

Phase randomisée

4 D/ 7
n = 320

7 D/ 7
n = 320

Suivi long terme

4 D/ 7

Stratification
selon 3^e agent

W0

W48

Endpoint principal

W96

Final endpoint

Sous-études:

- adherence: auto-questionnaire , plasma concentrations résiduelles (TDF et 3^e agent); n = 640
- Concentrations capillaires, concentrations intracellulaires (3^e agent); n = 120
- Inflammation et activation immunitaire; n = 120
- Total HIV DNA , HIV CV séminale; n = 120
- QOL, questionnaires satisfaction; n = 640



Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch

Caractéristiques à l'inclusion et devenir des patients

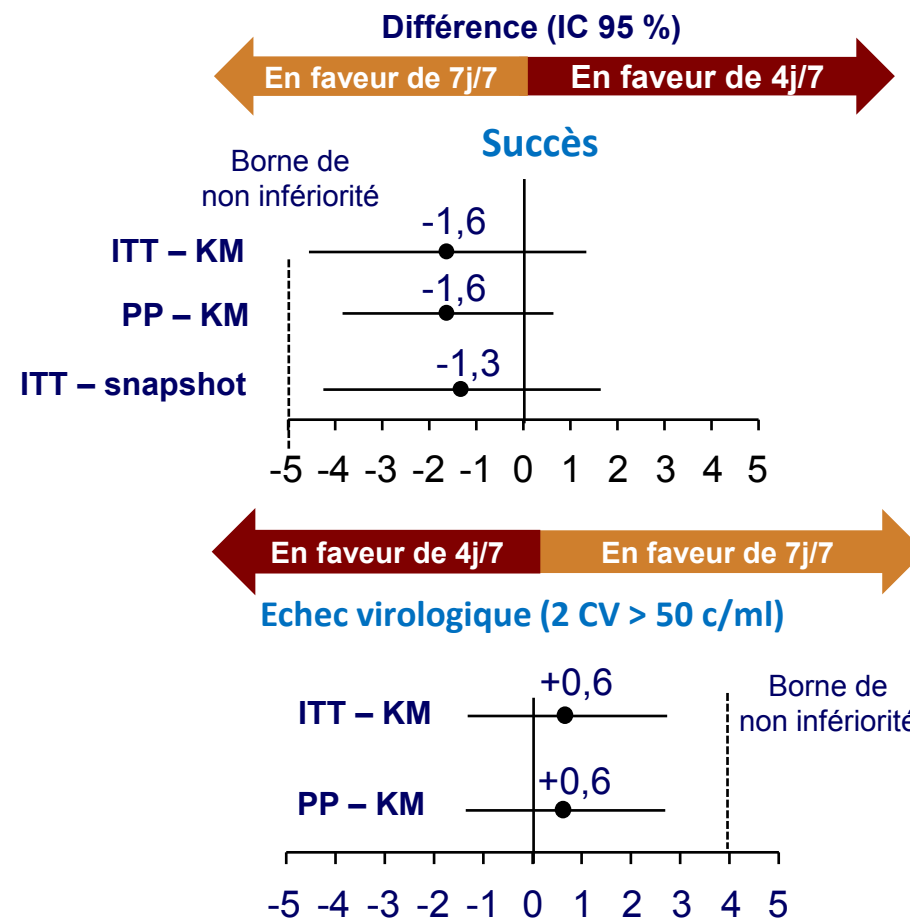
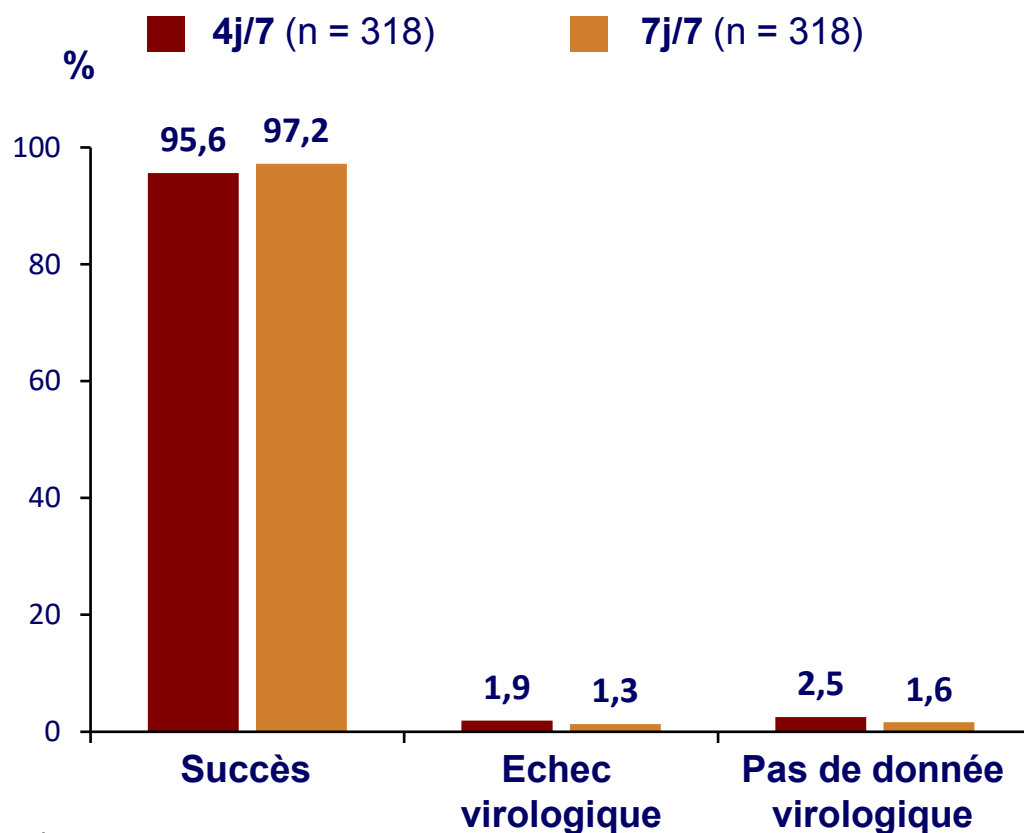
	4j/7 (n = 318)	7j/7 (n = 318)
Age, médiane (IQR), ans	50 (41 - 55)	49 (41 - 56)
Femme, %	15,1	15,4
Durée traitement ARV à l'inclusion, années, médiane	6,5	7,4
Durée CV < 50 c/ml, années, médiane (IQR)	5,1 (3,0 - 8,6)	6,5 (3,5 - 10,3)
CD4/mm ³ au screening, médiane	693	687
Nadir CD4/mm ³ , médiane	313	289
Schéma ARV à la pré-inclusion, % INI : DTG / EVG/c/ RAL INNTI : RPV / EFV / ETR IP : DRV/r / ATV/r / LPV/r INTI : TDF/FTC ou TAF/FTC / ABC/3TC	47,8 : 23 / 20 / 4.4 46,5 : 37,1 / 7,5 / 1,9 5,7 : 5,1 / 0,6 / 0 72,3 / 27,7	47,8 : 23,9 / 21,4 / 1,9 46,5 : 34,6 / 10 / 1,9 5,7 : 3,8 / 1,3 / 0,6 73 / 27
Devenir à S48 Interruption de la stratégie, n Déviation au protocole, n	5 0	5 3



Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (S48)

Résultats à S48 (analyse principale : ITT, Kaplan-Meier)

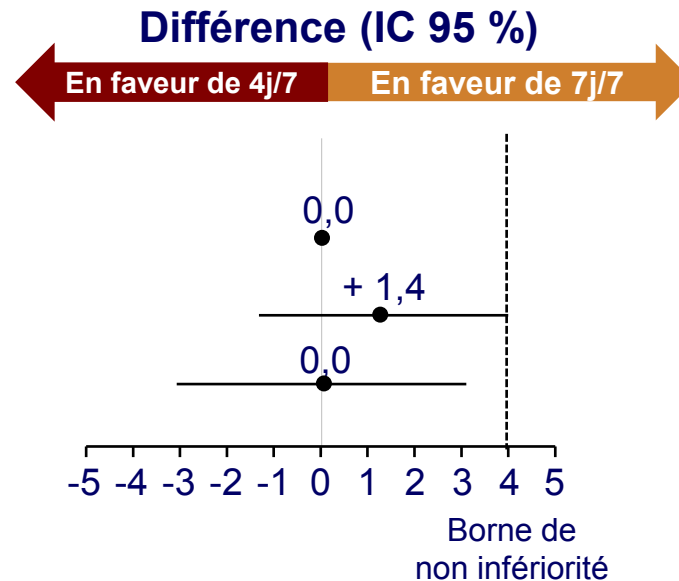
Succès : CV < 50 c/ml
sans interruption de la stratégie





Essai QUATUOR (ANRS 170) : traitement ARV 4j/7 en switch (S48)

Echec virologique (2 CV > 50 c/ml) en ITT,
Kaplan-Meier selon la classe d'ARV



	4j/7	7j/7
IP	0	0
INI	3 (2,0 %)	1 (0,7 %)
INNTI	3 (2,0 %)	3 (2,0 %)

- Pas de différence d'échec virologique selon le nadir de CD4, le rapport CD4:CD8, la durée de CV < 50 c/ml pré-randomisation, antécédent échec virologique

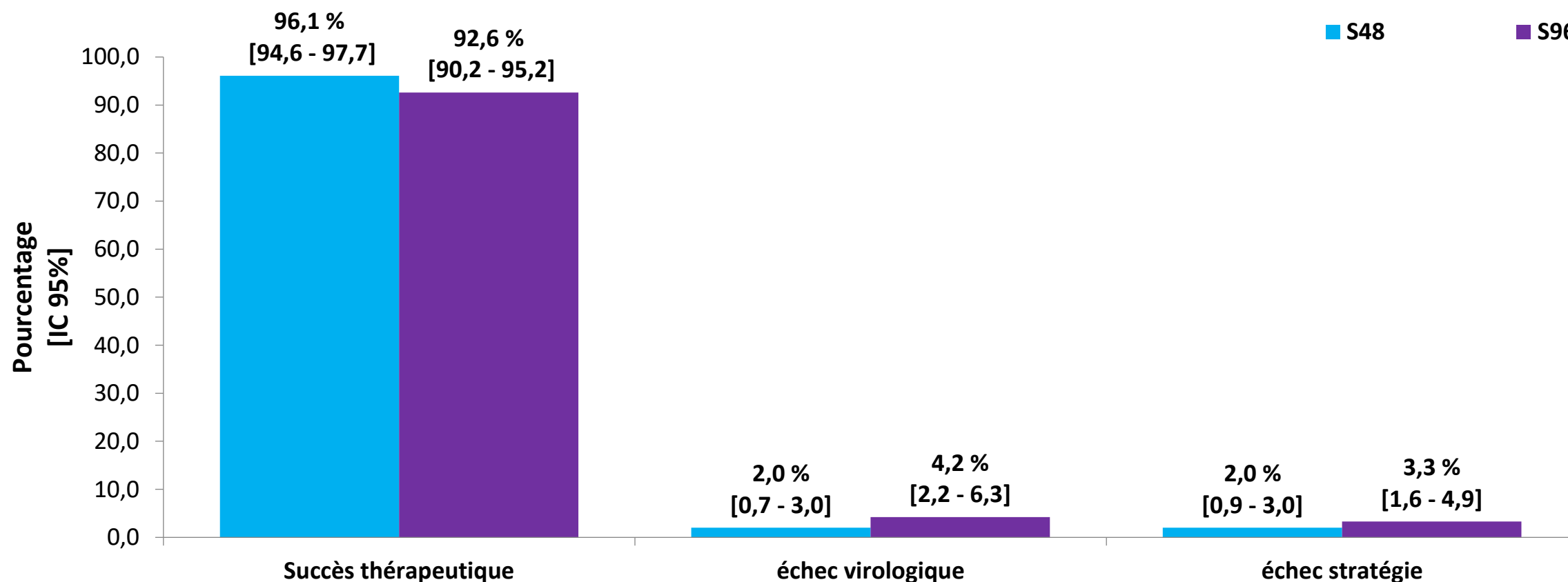
Blips lors du suivi

	4j/7	7j/7
J0	6	4
Après J0	13	17

- Paramètres biologiques lors du suivi
 - Pas de différence de modification pour :
 - transaminases
 - glycémie, lipides
 - CD4, CD8, CD4:CD8
 - Différence significative ↗ DFGe groupe 4j/7(+ 5,5 ml/min vs + 1,3 ml/min)
- Aucune évolution du poids dans les 2 groupes
- Événements indésirables grade 3-4:
 - groupe 4j/7 : 7,9 % vs 7j/7 : 9,4 % ; p = 0,594



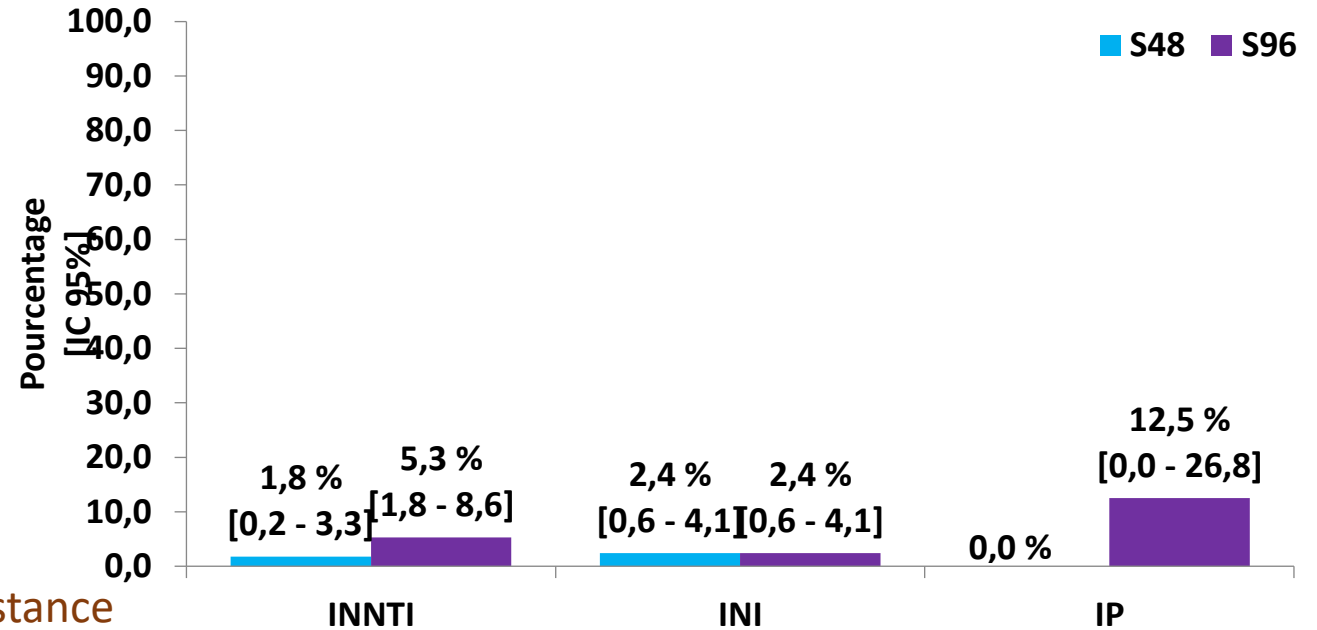
QUATUOR: efficacité à S96 sous la stratégie de prise à 4j/7





QUATUOR S96: analyse des échecs

Echecs virologiques sous 4j /7 selon la famille du 3^{ème} agent



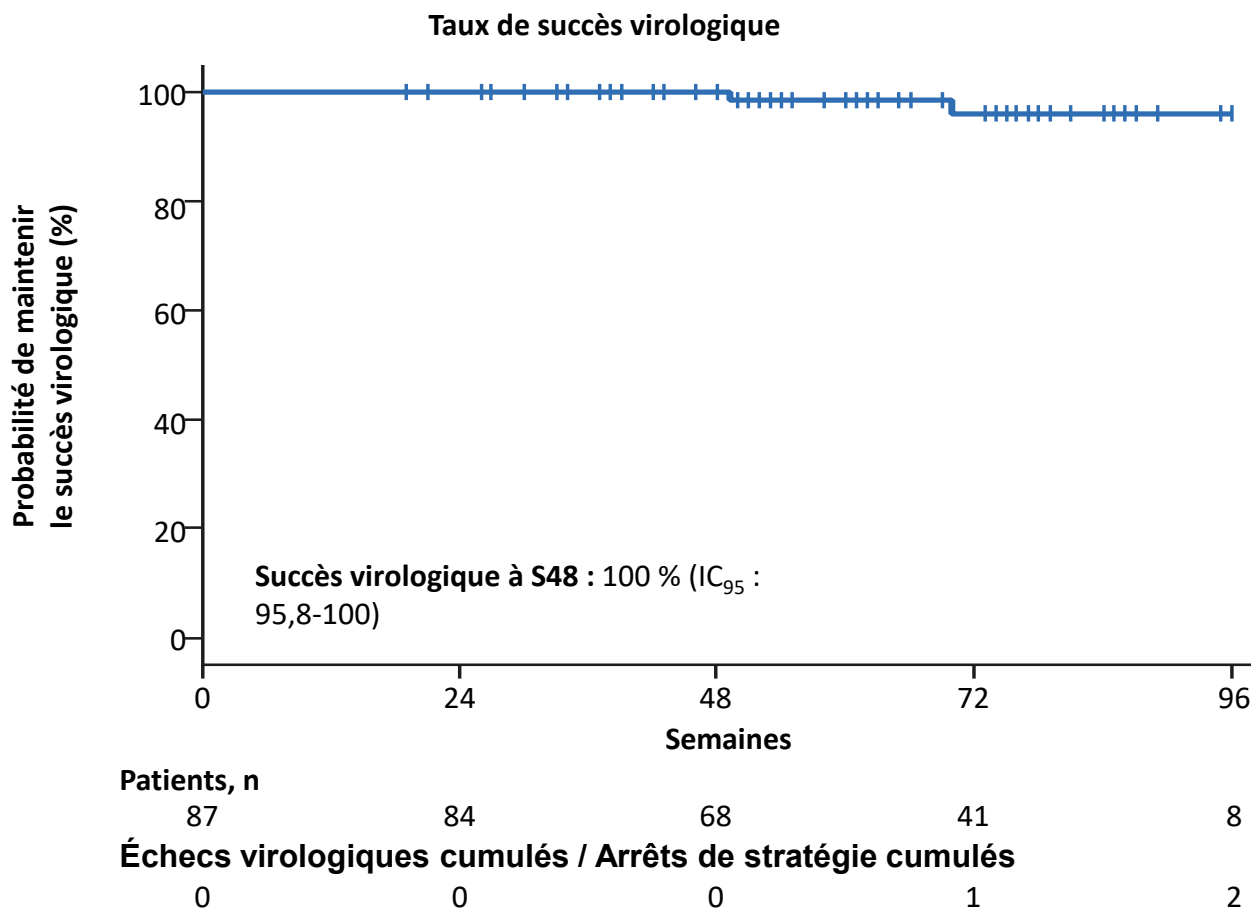
Echecs virologiques sous 4j /7 et émergence de résistance

Période de suivi	Échec virologique	Profil des patients avec une sélection de nouvelles mutations
J0-S48	6/318	3/6 : - M184I, E138K, Y188L - M184V, E138K, V179I, H221Y - M184I, N155H
S48-S96	13/621	4/13 : - M184I - E138K, M184V - M184I/M - K65K/R, E138K/E, V179I, K219E, F227F/C



Efficacité de la trithérapie B/F/TAF en schéma intermittent

- 82 patients, Suivi médian de 74 semaines (IQR 52-81) :
 - 45 % des patients recevaient B/F/TAF en 5 jours sur 7 et 55 % en 4 jours sur 7
- Aucun échec virologique n'est survenu avant S48, conduisant à un taux de succès virologique à S48 de 100 % (IC₉₅ : 95,8-100); 2 échecs ultérieurs (S49 et S70)





Traitement intermittent en bithérapie 4-5 jours/7

J Antimicrob Chemother 2021; **76**: 1893–1897
 doi:10.1093/jac/dkab108 Advance Access publication 14 April 2021

**Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy**

Intermittent two-drug antiretroviral therapies maintain long-term viral suppression in real life in highly experienced HIV-infected patients

Romain Palich^{1*}, Basma Abdi², Marc Wirten², Giota Lourida¹, Roland Tubiana¹, Antoine Faycal¹, Marc-Antoine Valantin¹, Luminita Schneider¹, Sophie Seang¹, Rachid Agher¹, Anne Simon¹, Cathia Soulie², Minh-Patrick Le³, Gilles Peytavin⁴, Vincent Calvez², Anne-Geneviève Marcelin² and Christine Katlama¹

¹Sorbonne University, Infectious Diseases Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Pierre Louis Epidemiology and Public Health Institute (iPLESP), INSERM 1136, Paris, France; ²Sorbonne University, Virology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Pierre Louis Epidemiology and Public Health Institute (iPLESP), INSERM 1136, Paris, France; ³Bichat Claude Bernard Hospital, Pharmacology-Toxicology Department, AP-HP, INSERM, UMRS 1144, Université de Paris, Paris, France; ⁴Bichat Claude Bernard Hospital, Pharmacology-Toxicology Department, AP-HP, IAME, INSERM, UMRS 1137, Université de Paris, Paris, France

- 85 patients en bithérapie par INI+INNRT (49), INI+3TC (11), IP/r+3TC(6), ou autre combinaison (19)
- Suivi médian 90 semaines

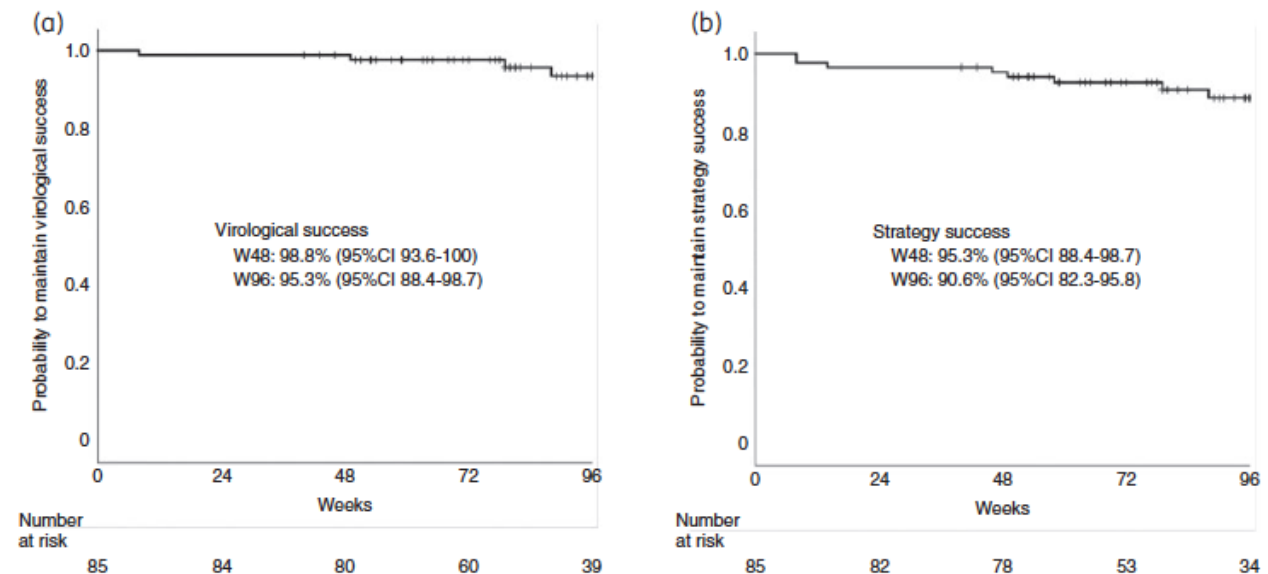


Figure 1. Virological success rate (a) and treatment success rate (b) at W48 and W96.



ESSAI ANRS 177 - DUETTO

- Essai multicentrique, en ouvert, randomisé, évaluant la non-infériorité d'une bithérapie antirétrovirale prise 4 jours consécutifs sur 7 versus une bithérapie antirétrovirale prise en continu, chez des patients en succès thérapeutique sous bithérapie



Traitements ARV: changer les paradigmes

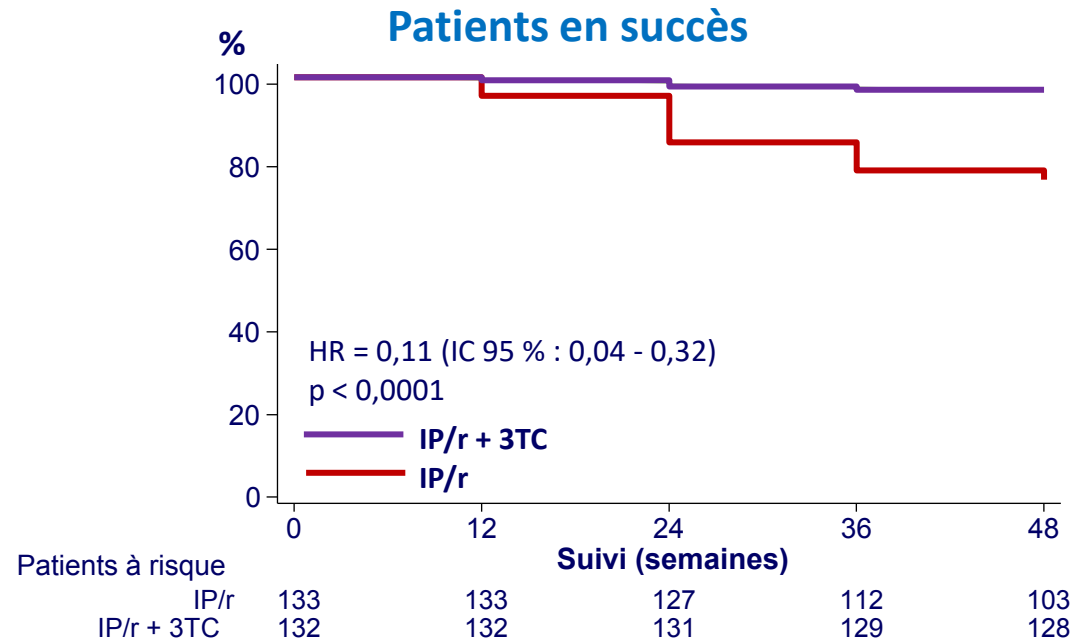
Paradigme 4: antécédents de résistance

- ✓ Il n'est pas recommandé de recycler des molécules pour lesquelles seraient connues un antécédent de résistance

?



Essai MOBIDIP-ANRS 12286 : Bithérapie de maintenance avec IP/r + 3TC



Etude rétrospective de l'impact d'antécédent de la mutation 184V sur le traitement ARV en bithérapie

Figure 2: estimated probability of remaining free from VF according to previous M184V detection

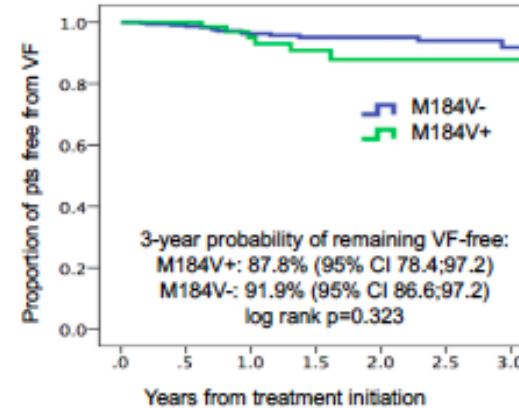
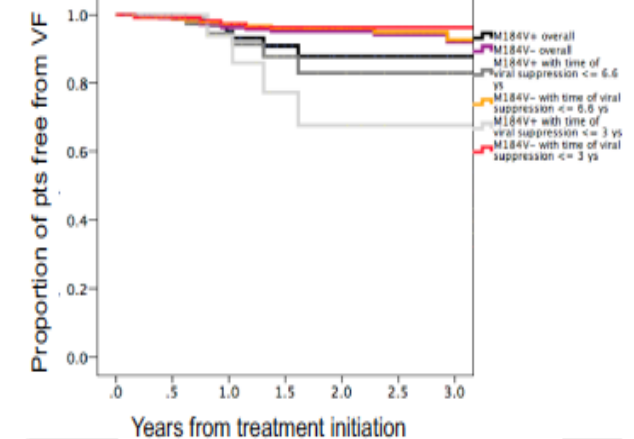


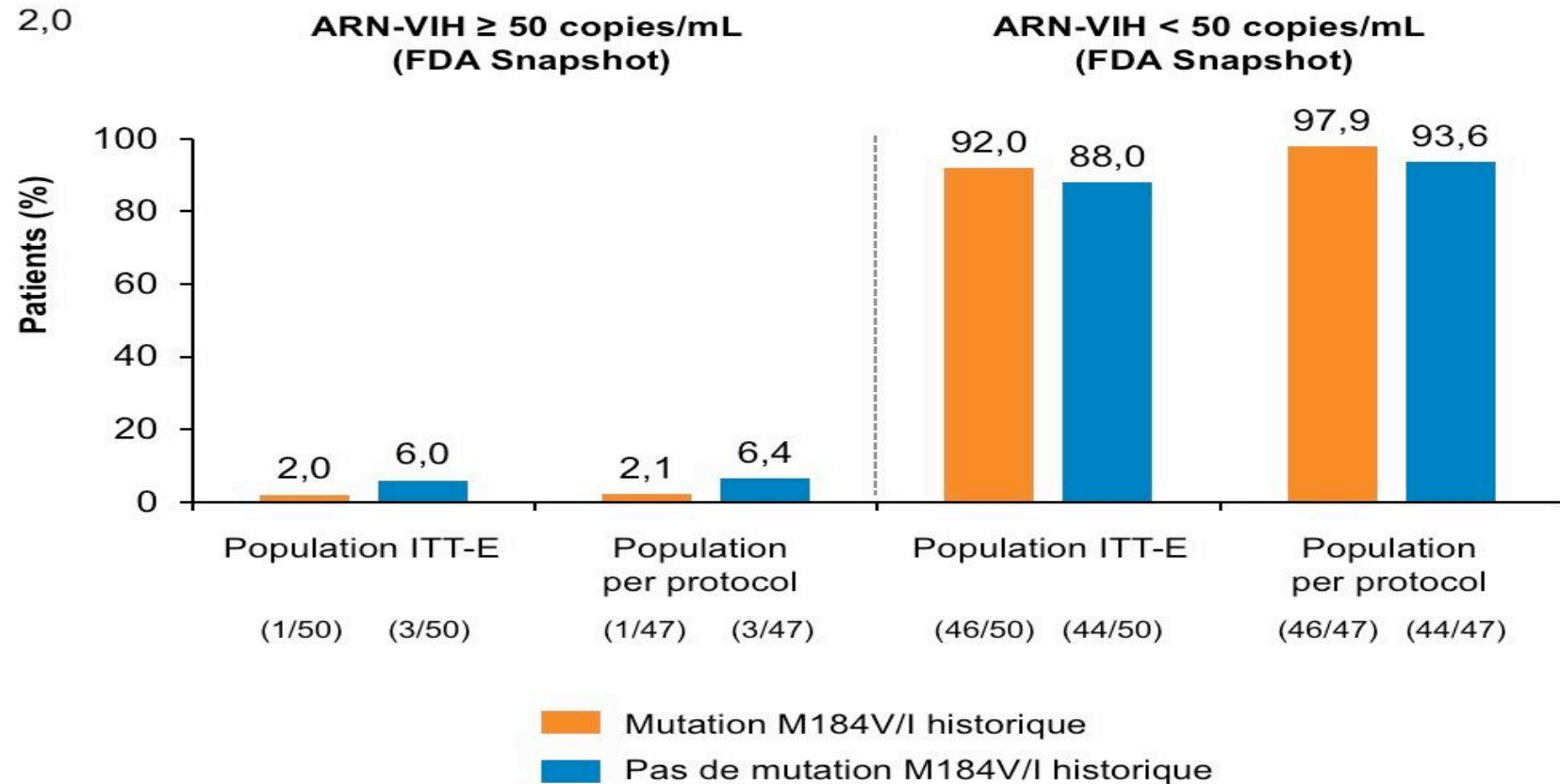
Figure 3: estimated probability of remaining free from VF in dual therapy for different time of viral suppression





bithérapie DTG/3TC et mutation M184V/I acquise dans le passé ? (2)

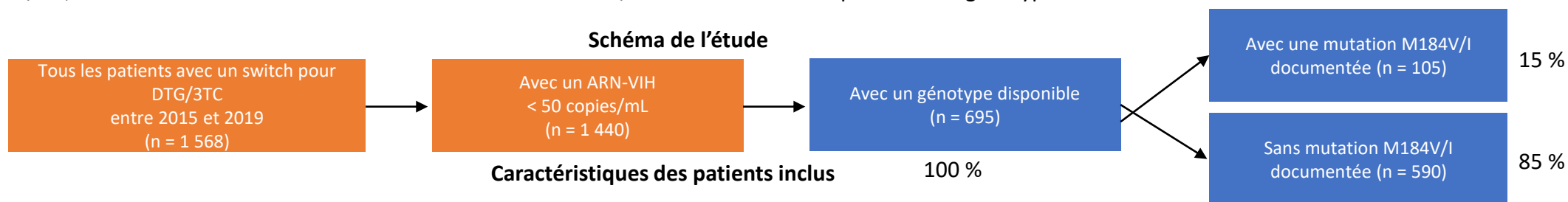
Taux d'échec virologique (à gauche) et de succès virologique (à droite) sous DTG/3TC à S48, dans les deux groupes avec et sans M184V/I historique





bithérapie DTG/3TC et mutation M184V/I acquise dans le passé ? (1)

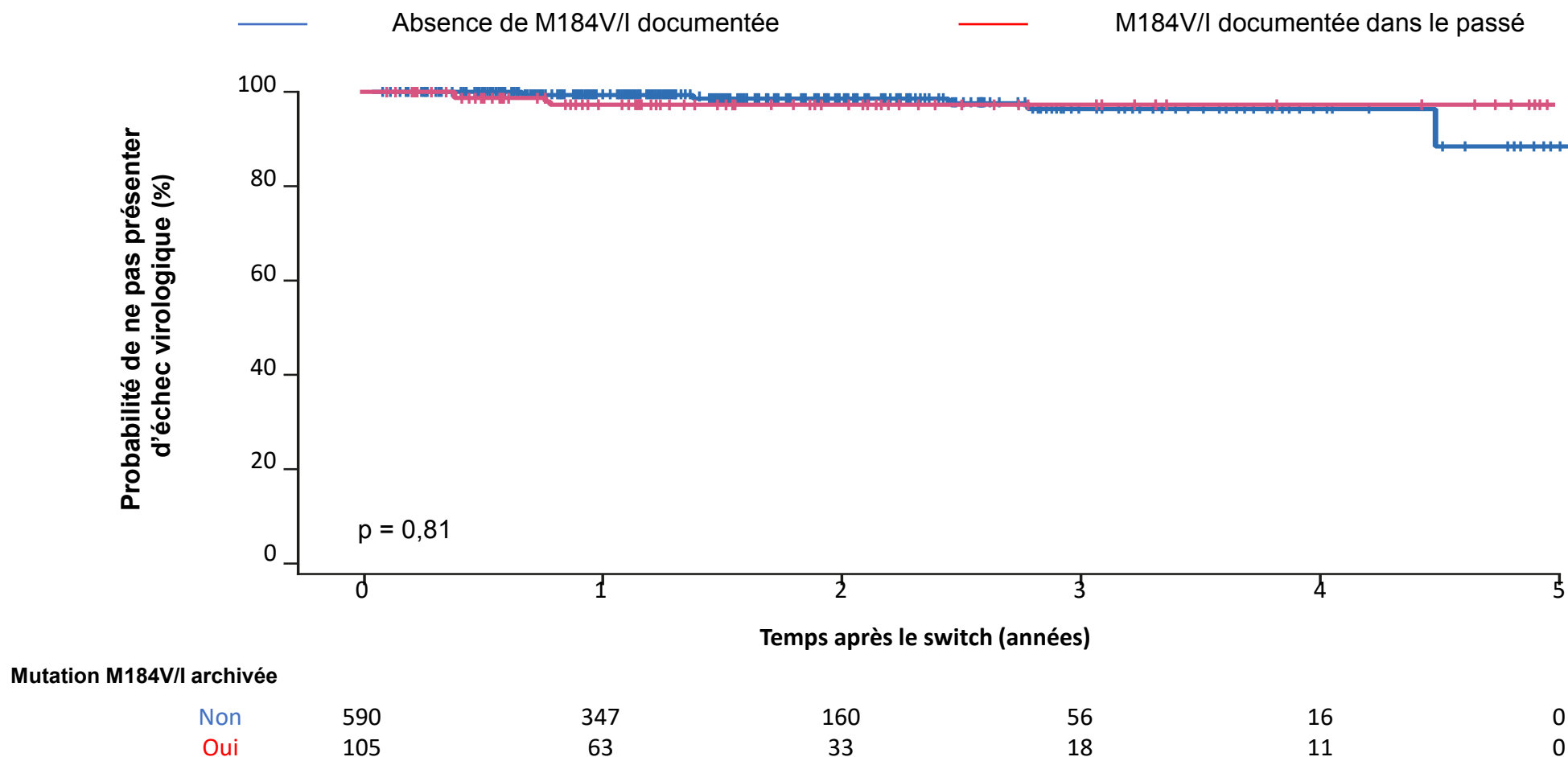
- Étude observationnelle, réalisée au sein de la cohorte française DAT'AIDS: comparer l'incidence de l'échec virologique après un switch pour DTG/3TC, chez des patients ayant une CV < 50 copies/mL, en fonction de l'existence ou non d'une mutation M184V/I documentée dans le passé sur un génotype de résistance



	Tous (n = 695)	Pas de M184V/I documentée (n = 590)	M184V/I documentée dans le passé (n = 105)	p
Avant le switch pour DTG/3TC { Âge, années	53 (44,8-60,4)	51,6 (43,2-60,2)	56,2 (51,2-61,7)	< 0,0001
Sexe masculin, %	71,7 %	72,9 %	64,8 %	0,09
Lignes de traitement ARV, nombre	4 (3-8)	4 (2-7)	11 (7-16)	< 0,0001
Durée sous traitement ART, années	10,6 (5,8-19,1)	8,8 (5,3-15,5)	21,3 (17,6-23,1)	< 0,0001
Durée avec ARN-VIH < 50 copies/mL, années	7 (4-11)	6,7 (3,7-10,4)	10,7 (6,8-13,4)	< 0,0001
Durée de suivi sous DTG/3TC, années	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,6-2,2)	0,56



bithérapie DTG/3TC et mutation M184V/I acquise dans le passé ?





Traitements ARV, changer les paradigmes:

...le traitement ARV se simplifie...

- 1- les combinaisons actuelles permettent un **traitement ARV immédiat**, sans attendre les résultats du bilan initial
- 2- une **bithérapie** avec un inhibiteur de la RT et une molécule avec barrière génétique à la résistance élevée (anti-intégrase ou inhibiteur de protéase) est efficace en initiation et en maintenance
- 3- un **traitement allégé de maintenance** avec prise intermittente à cycles courts (4j/7) est efficace chez les patients en succès
- 4- les traitements à base de **molécules à longue durée d'action** permettant une simplification de la prise sont efficaces; le développement de nouvelles molécules ayant une demi-vie élevée va modifier largement les stratégies thérapeutiques à venir.
- 5- il semble possible de recycler le 3TC chez des patients avec **antécédents de mutation 184V/I** à condition que la résistance soit ancienne et la CV contrôlée